

DOI: 10.13376/j.cbls/2025019

文章编号: 1004-0374(2025)02-0186-10

微生物-肠-脑轴在运动减轻神经炎症中的作用

王 拴, 杨子懿, 宋诗语, 李良鸣*, 刘淑靖*

(广州体育学院, 国家体育总局运动技战术诊断与机能评定重点实验室, 广州 510500)

摘要: 肠道微生物参与机体免疫, 与多种疾病关系密切。研究表明, 肠道微生物的多样性及其代谢物可以通过肠-脑轴参与或改善神经炎症, 影响脑功能。肠道微生物多样性的减少、细菌细胞壁组分增加和细胞外囊泡分泌增多都会促进神经炎症的发生。运动有益身心健康, 有规律的体育活动会对肠道微生物群的多样性和功能、微生物代谢物以及肠道免疫屏障产生积极影响。本文对运动调节肠道内短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸等细菌代谢物的产生, 减少 LPS 的生成, 促进抗炎因子的分泌等研究进展进行了综述, 并对未来靶向肠道微生物与神经炎症的研究方向作出了展望, 为运动缓解神经炎症提供新思路 and 方案。

关键词: 运动; 肠道微生物; 神经炎症; 微生物-肠-脑轴

中图分类号: Q44; R741 **文献标志码:** A

Research progress of microbial-gut-brain axis-mediated alleviating neuroinflammation by exercise

WANG Shuan, YANG Zi-Yi, SONG Shi-Yu, LI Liang-Ming*, LIU Shu-Jing*

(Key Laboratory of Sports Technique, Tactics and Physical Function of General Administration of Sport of China, Scientific Research Center, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Gut microbiota play a crucial role in immunity and are closely associated with various diseases. Research indicates that the diversity of gut microbiota, along with their metabolites, can contribute to or alleviate neuroinflammation via the gut-brain axis, impact brain function. A decrease in gut microbial diversity, an increase in bacterial cell wall components, and an increase in extracellular vesicle secretion may promote neuroinflammation. Exercise is beneficial for both physical and mental health. Regular physical activity will have a positive impact on the diversity and function of intestinal microbiota, microbial metabolites and intestinal immune barrier. In this review, exercise regulates the production of short-chain fatty acids, bile acids, tryptophan and other metabolites in the gut, reduces the production of LPS, and promotes the secretion of anti-inflammatory factors. The review also discusses future research directions targeting intestinal microbes and neuroinflammation. This review aims to provide new ideas and strategies for using exercise to relieve neuroinflammation.

Key words: exercise; gut microbiota; neuroinflammation; microbiota-gut-brain axis

神经炎症是由自身免疫、先天免疫功能失调或神经系统感染引起的, 表现为细胞促炎因子、趋化因子和神经毒性介质的生成与释放增加, 以及神经胶质细胞的激活^[1]。研究表明, 神经炎症与阿尔茨

海默病 (Alzheimer's disease, AD)^[2-3]、帕金森病^[1,3]、多发性硬化症^[3]、重度抑郁症^[4]和焦虑症^[5]等多种神经退行性和神经精神疾病关系密切, 在这些疾病的发生和发展过程中起关键作用。近年来, 胃肠道

收稿日期: 2024-05-28; 修回日期: 2024-07-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(32100920); 广东省自然科学基金面上项目(2023A1515012678)

*通信作者: 刘淑靖, E-mail: Liusj1987@126.com, Tel: 13435613905; 李良鸣, E-mail: liliangming@gzsport.edu.cn, Tel: 13600089581

与神经炎症之间的相互作用逐渐被深入研究, 肠道微生物群在调节肠道健康和全身免疫系统方面发挥关键作用^[6]。肠道微生物失调是导致神经炎症的关键因素之一^[7]。当胃肠道菌群的生态失调导致血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 通透性改变时, 外周免疫细胞被募集到大脑中, 引发大脑中神经炎症回路的放大, 最终导致特定的神经系统疾病^[8]。此外, 中枢神经炎症反过来又会导致肠道微生物失调。研究表明, 适当的运动可以增强机体免疫功能, 调节肠道微生物稳态, 减轻神经炎症, 改善小鼠的学习和记忆功能障碍^[9], 并缓解焦虑和抑郁状态^[10], 对维持神经系统健康具有重要意义。免疫系统、肠道微生物和神经炎症之间的联系凸显了肠-脑轴在维持大脑健康和预防神经系统疾病方面的重要作用^[11]。本文综述了肠道微生物如何影响神经炎症的发生, 以及运动通过调控肠道微生物减轻神经炎症的途径。

1 微生物-肠-脑轴

1.1 微生物-肠-脑轴概述

微生物-肠-脑轴 (microbiota-gut-brain axis, MGB) 是一个连接肠道、微生物和大脑的复杂通讯网络, 影响健康和疾病的各个方面^[12]。肠道微生物包括细菌、古生菌、真核菌 (例如真菌、原生动物和后生动物寄生虫), 以及真核和原核病毒 (噬菌体)^[13]。微生物群是调节肠-脑功能的关键因素, 与大脑通过多种途径相互作用, 包括免疫系统、肠道代谢物、迷走神经和肠神经系统 (enteric nervous system, ENS), 涉及肠脑肽, 如胆囊收缩素、胃饥饿素、瘦素、酪氨酸胺、胰高血糖素样肽、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 以及细胞因子, 如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)^[14]。肠道包含完整的 ENS 反射回路, 这些神经元在 ENS 和中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 之间传递信息^[15]。同时, 迷走神经传入神经元表达多种肠肽受体, 通过感知肠道肽的变化, 将这些胃肠道信息传递到 CNS 并产生各种反应, 肠道微生物还可以调节肠道肽的水平, 从而影响迷走神经传入途径, 调节肠道稳态^[15]。

肠-脑之间的交流也可以通过微生物衍生的中间代谢产物间接发生, 如短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸 (BA)、色氨酸代谢物等^[16]。这些微生物代谢产物与肠道上皮的通透性维持有关。SCFAs 作为信号分子, 其成分如丙酸盐、

丁酸盐和戊酸盐, 能够抑制组蛋白去乙酰化酶活性, 促进蛋白乙酰化并影响基因转录^[17]。SCFAs 可以穿过 BBB, 抑制促炎因子分泌, 影响先天免疫细胞, 减轻脑部炎症^[18]。同样地, 5-HT 的变化会影响下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)。综上所述, 肠-脑是连接胃肠道和中枢神经系统的双向通讯网络, 了解肠道生态的变化, 有助于理解多种神经系统疾病的发病机制。

1.2 肠道微生物与宿主的通讯机制

近年来, 肠道微生物在 CNS 炎症中的重要作用受到广泛关注^[19]。人体胃肠道内含有超过 100 万亿个微生物细胞, 涵盖 1 000 多种细菌, 微生物数量是人体细胞数量的 10 倍以上^[20]。微生物会由于黏膜屏障功能障碍、细菌毒力和传染性等因素, 诱发宿主神经系统炎症。宿主可以利用模式识别受体 (PRR) 识别微生物表达的病原体相关分子模式 (PAMP), 激活免疫细胞。PRR 位于细胞表面、核内体或细胞内, 包括 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR)、c 型凝集素受体 (CLR) 和核苷酸结合寡聚结构域 (NOD) 样受体 (NLR)^[21-22]。

TLR 的激活与多种神经系统疾病的发生发展密切相关。神经疾病患者脑组织中的 TLR, 尤其是 TLR2 和 TLR4 的表达和激活增加^[23]。最新研究发现, 肠道微生物群可能通过激活 TLR4/NF- κ B 和 NLRP3 途径参与炎症性抑郁症^[24]。胶质细胞作为中枢神经系统的免疫细胞, 是神经炎症的核心参与者。激活神经胶质细胞中的 TLR 可能会促进促炎因子和趋化因子的产生, 加剧 CNS 的组织损伤和炎症^[25-26]。

虽然 TLR4 信号的改变与神经毒性作用有关^[27], 但 TLR3 激活却可以减轻 AD 模型早期的神经元损伤^[28]。除了在神经炎症中的作用外, AD 中的 TLR 还参与 A β 斑块的清除^[29]。因此, TLR 在神经系统疾病和神经炎症的发病过程中可能具有相反的作用。综上所述, 肠道微生物可能通过 TLR 参与神经退化和神经炎症的发生发展。

2 肠道微生物与神经炎症的关系(图1)

2.1 微生物多样性变化诱导神经炎症

肠道微生态失调是指肠道微生物菌群的组成、细菌活性或菌群分布等发生改变而引起的失衡状态^[12]。成人胃肠道中含有丰富多样的微生物群落, 包括厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门和放线菌门等, 而丰富多样的微生物群落又可产生数千种代谢物。肠道微生物的多样性由多种宿主来源的可溶性因子

调节,包括代谢物、具有抗菌活性的肽、黏蛋白和 sIgA^[30-31],这些因子可以由上皮细胞及黏膜免疫细胞释放。ENS 可以调节肠道微生物的变化^[32],反过来肠道微生物及其代谢物和可溶性抗原可以提供免疫刺激信号,调节先天和适应性免疫反应,从而维持免疫稳态^[33]。

在神经炎症和神经退行性变的小鼠模型中可以发现肠道微生物的多样性减少和组分被破坏。例如, *Roseburia* 属、*Fusicatenibacter* 属、*Blautia* 属、厌氧杆菌属 (*Lachnospiraceae* 科) 和 *Faecalibacterium* 属 (*Ruminococcaceae* 科) 在多发硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者的样本中丰度较低,负责产生 SCFAs 的物种 (如丁酸单胞菌) 显著减少,嗜黏杆菌 (*Akkermansia muciniphila*) 的丰度增加^[34]。而 *Akkermansia* 是一种革兰氏阴性厌氧细菌,可以影响肠道内丁酸盐的水平,并调节免疫反应和代谢物种类的变化^[35]。

2.2 微生物衍生的代谢物诱导神经炎症

肠道微生物参与神经炎症的另一个关键因素是细菌代谢物。来自肠道的共生细菌衍生的代谢物,包括脂肪酸 (FA)、胆汁酸、色氨酸代谢物、三甲胺 N-氧化物 (TMAO)、多酚等,均可穿过血脑屏障,与 CNS 产生的细胞因子相互作用,改变 CNS 的免疫反应^[36];这些代谢物同时激活中枢神经系统内的胶质细胞 (星形胶质细胞和小胶质细胞),影响 CNS 炎症介质及其与神经元和少突胶质细胞的相互作用^[36]。此外,肠道代谢物通过启动核转录因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B),调节与神经系统疾病相关的许多炎症过程^[37]。例如,微生物产生的原胆汁酸浓度的增加会破坏大鼠血脑屏障的完整性,诱导小胶质细胞极化为 M1 型,导致神经毒性,增加神经炎症的风险^[38]。

饮食的改变也会影响肠道微生物。长期高热量饮食可能导致肠道微生物菌群紊乱,并伴有消化道炎症,而饱和长链脂肪酸可激活星形胶质细胞和小胶质细胞中的 TLR4,启动神经元的炎症反应^[39]。此外,肠道菌群失调会促进 LPS 的产生和 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的分泌,导致肠道通透性增加、血脑屏障受损,以及脑促炎因子的释放增加^[40-41]。总的来说,肠道微生态失调可通过多种途径影响大脑的免疫稳态。

2.3 微生物的细胞组分诱导神经炎症

革兰氏阴性细菌中最丰富的细胞壁成分是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)。当肠黏膜屏障及 BBB

功能受损时, LPS 等促炎因子会进入脑部^[42]。LPS 可通过与细胞膜上的 TLR4 受体结合,激活小胶质细胞和星形胶质细胞,促进细胞炎症因子的产生,从而诱发神经炎症^[43]。最近的研究发现, LPS 可通过激活脑内皮细胞中的 LBP-CD14 并通过 Caspase-4/11-GSDMD 通路破坏 BBB^[44]。此外,注射 LPS 会上调 CNS 中小胶质细胞 CD14 受体的表达^[45]。类似的研究也证实,对啮齿动物血液注射高浓度 LPS 会诱导大多数脑区的小胶质细胞激活,进而导致记忆缺陷和神经元损伤^[46]。

除了 LPS,人类神经元表达的 TLR 受体 (TLR1、TLR2 和 TLR4) 还能识别其他细菌细胞壁成分,如脂磷壁酸 (LTA)^[47]。LTA 作为 TLR2/TLR6 的激动剂,可激活 TLR 相关信号通路,调节炎症反应的强度^[48]。再如,海马、前额叶皮层和小脑等区域的神经元表达高水平的肽聚糖识别蛋白 2 (PGLYRP2) 和 NOD1,使其能够识别来自革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的多肽^[49]。PGLYRP2 可与细菌细胞壁切割茎肽段结合,而 NOD1 的激活则导致促炎因子,如 IL-1 β (interleukin-1 β)、TNF- α (tumor necrosis factor- α) 和 IL-6 的产生^[50]。

2.4 微生物的细胞外囊泡诱导神经炎症

一些研究表明,细菌细胞外囊泡 (Evs) 可释放细菌衍生的功能分子,促进宿主和微生物的直接或间接相互作用^[51-52]。与大多数细胞一样,细菌在其正常生命周期中会将 40~400 nm 大小的膜囊泡释放到细胞外环境中,这些 Evs 是由致病细菌和共生细菌的球形双层脂蛋白构成,富含蛋白质、脂质、核酸、代谢物 (如 LPS) 和毒力因子^[53-54]。LPS 和 Evs 中的蛋白质毒力因子能够激活小胶质细胞和星形胶质细胞,释放细胞炎症因子和趋化因子^[55-56]。研究显示,肠道细菌来源的 Evs 能够穿过 BBB 并运输各种分子到 CNS。虽然 LPS 被证明是导致神经炎症和神经变性的主要原因,但另一项研究证明只有少量游离的 LPS 能够穿过 BBB^[57]。因此,推测神经系统疾病患者 CNS 中 LPS 水平升高可能是由于 Evs 携带肠道微生物产生的 LPS 穿过 BBB 的原因^[58]。

最近的研究发现,幽门螺杆菌的外膜囊泡 (OMV) 可穿过上皮屏障进入 CNS,OMV 可以被星形胶质细胞吸收,激活 NF- κ B 信号通路,进而诱导小鼠神经元损伤^[59]。此外,OMV 可能参与 AD 的发病。Wei 等^[60]从健康个体和 AD 患者的肠道微生物群中分离出 OMV,通过尾静脉注射 OMV 进入小鼠体内,发现两组 OMV 都能进入小鼠大脑,但

只有来自 AD 患者的 OMV 显著破坏 BBB, 并激活小胶质细胞。进一步研究表明, OMV 能够激活星形胶质细胞和小胶质细胞, 促进海马体中炎症细胞因子 (NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α) 的分泌^[60]。

值得注意的是, 除了潜在的神经毒性外, Evs 在神经退行性疾病中也具有保护作用。先前的研究表明, 在肠-脑轴的相互作用下, 源自肠道共生或益生菌的 Evs 可以抑制肠道炎症, 调节免疫反应, 增强认知功能, 减轻神经炎症^[61-63]。尽管 Evs 具有一定的治疗效用, 但还需进一步的研究来充分了解 Evs 在神经炎症中的作用。

3 运动通过调节微生物-肠-脑轴减轻神经炎症的途径(图2)

3.1 运动通过增加肠道微生物多样性减轻神经炎症

运动有助于促进肠道微生物的多样性和功能改变, 被认为是改善和维持大脑健康的重要手段。肠道菌群对于维持健康的肠道生态和降低全身性炎症至关重要。研究表明, 身体活跃的个体具有更高丰度的有益细菌和更低丰度的促炎细菌^[64]。适当的体育活动会增加肠道厚壁菌门、阿克曼西亚菌的丰度, 并通过 HPA 轴影响肠-脑的双向沟通^[65]。研究指出, 有氧运动可缓解与 AD 相关的神经炎症, 具体机制可能是运动减少肠道致病细菌 (如肠道异物细菌)

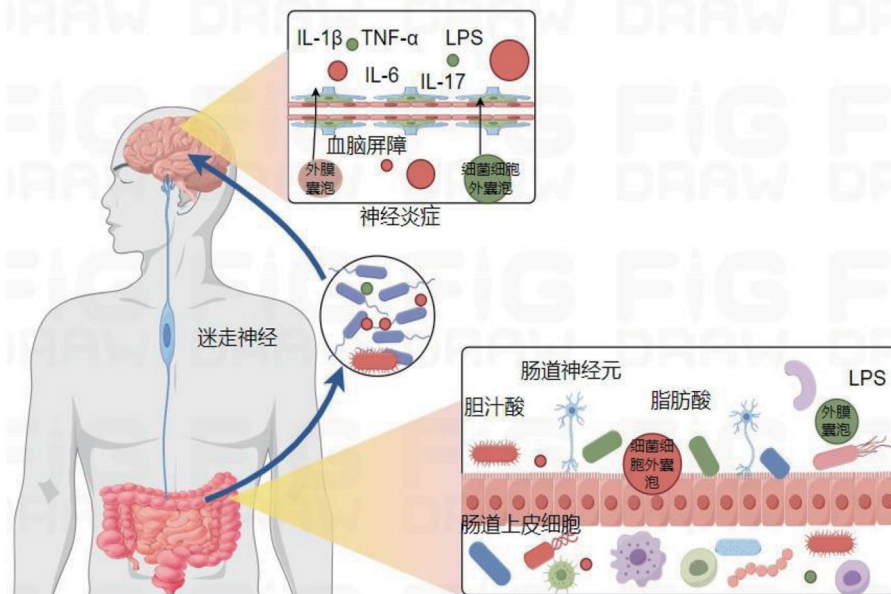
并增加益生菌 (如阿可曼西亚菌) 的数量, 降低了肠道上皮屏障 (gut epithelial barrier, GEM) 通透性, 导致 LPS 在 GEM 和 BBB 处的置换减弱^[66]。在另一项 AD 小鼠模型研究中, 与对照组相比, 高强度间歇跑步运动能够改变肠道微生物, 增加生成 SCFA 细菌和罗伊氏乳杆菌 (可产生维生素 B₁₂) 的丰度, 从而减缓 AD 的病理进展^[67]。再如, 太极拳训练可通过降低与促炎症相关的细菌 (如变形杆菌) 丰度来减轻大学生篮球运动员肠道炎症^[68]。而在肥胖人群中, 有规律的体育活动可以增加肠道微生物多样性, 从而减少全身炎症^[69]。

乳酸 (lactic acid, LA) 作为一种运动介导的能量代谢中间产物, 其水平与微生物状态之间的相互作用已在肥胖人群^[70] 和运动员^[71] 等不同表型中被报道。非典型微杆菌、哈利真菌群、哈利厌氧丁酸菌、厌氧菌和许多其他细菌种类可代谢运动产生的 LA, 并产生短链脂肪酸和其他中间体, 这些中间体有助于微生物多样性的增加和特定细菌种群在运动后期的富集^[13]。以上表明, 运动可以通过增加微生物群的多样性或促进有益和有害细菌群落之间的平衡来改善肠道健康, 进而通过肠-脑轴影响神经功能。

3.2 运动通过调节微生物衍生的代谢物减轻神经炎症

3.2.1 运动对SCFAs的调节

微生物衍生的 SCFAs 被证明可以减轻神经炎



LPS (lipopolysaccharide), 脂多糖; IL-6 (interleukin-6), 白介素-6; IL-1 β (interleukin-1 β), 白介素-1 β ; TNF- α (tumor necrosis factor- α), 肿瘤坏死因子 α ; IL-17 (interleukin-17), 白介素-17

图1 肠道微生物与神经炎症之间的相互连接

症, 调节小胶质细胞的激活。尽管其具体机制尚不清楚, 但有研究指出 SCFAs 可能通过影响小胶质细胞中 α -突触核蛋白诱导的神经炎症和 ROS/RNS 水平来发挥作用, 在帕金森病的发病和治疗中具有潜在作用。研究表明, 体育锻炼可增加 SCFAs 的浓度, 特别是丁酸盐和丙酸盐, 持续运动或急性运动刺激 SCFAs 的产生, SCFAs 通过特定的单羧酸转运体穿过 BBB 直接作用于下丘脑^[72], 为脑小胶质细胞提供能量并发挥神经保护作用^[73]。

丁酸盐作为 SCFAs 的成分之一, 可刺激不同脑区的神经细胞增殖, 诱导小鼠神经发生^[74], 减轻肥胖诱导的下丘脑炎症和减少小胶质细胞激活^[75], 缓解小鼠化疗药物诱导的抑郁和焦虑状态^[76]。丁酸盐补充剂可以通过抑制 GPR109A/PPAR- γ /TLR4-NF- κ B 通路减轻小胶质细胞介导的神经炎症, 调节微生物-肠-脑轴, 改善慢性酒精性中枢神经损伤^[77]。近年研究发现, 线粒体可能是丁酸盐作用的潜在靶点, 丁酸盐能够维持小鼠海马线粒体功能, 减少氧化应激, 抑制神经元损伤^[78], 这些都可能与丁酸盐的神经保护和抗炎作用有关。然而, 也有研究表明, 微生物来源的短链脂肪酸可能会损害小胶质细胞的正常功能^[79], 但具体原因尚不清楚。

3.2.2 运动对色氨酸的调节

色氨酸 (TRP) 是一种从食物中获得的必需氨基酸, 是血清素、5-HT、犬尿氨酸、吲哚及其衍生物的前体, 在神经功能调节中起着重要作用^[80]。

大部分 TRP 通过犬尿氨酸途径代谢, 色氨酸 2-3 双加氧酶 (TDO)、吲哚胺 2-3 双加氧酶 (IDO) 1 和 IDO2 是负责将 TRP 代谢为犬尿氨酸的酶。IDO1 存在于肠道和其他器官。正常情况下, TDO 介导 TRP 转化为犬尿氨酸; IDO1 由 IFN- γ 诱导, 并由肠道微生物群调节。TRP 代谢为犬尿氨酸后具有免疫调节功能。此外, 部分 TRP 可被代谢成其他芳烃受体 (AHR) 配体, AHR 信号通路与 Treg 和 1 型调节性 T 细胞 (可分泌 IL-10 等抗炎因子) 的产生有关。

最近的研究发现, 小鼠的自愿跑步运动可以重塑肠道微生物多样性, 平衡肠道 TRP 代谢, 并促进 TRP 在血液中的运输, 增加海马体和脑中血清素和 5-HT 水平^[81]。血清素作为一种神经递质类似物, 主要由肠道嗜铬细胞 (ECC) 释放, 血清素可直接影响 ENS 和迷走神经传递的肠-脑信号, 参与中枢神经传递和肠道生理功能^[82], 运动可以增加血清素的释放^[83]。5-HT 是血清素的主要成分, 它的

缺乏与抑郁症相关, 抑郁症的发病机制与氧化应激和神经炎症有关^[84]。因此, 推测 TRP 及其代谢衍生物可能在减轻氧化应激或神经炎症中发挥有益作用。

3.2.3 运动对胆汁酸的调节

研究表明, 肠道胆汁酸 (BA) 在减轻神经炎症过程中起着重要作用^[85]。BA 是在肝脏中产生的胆固醇衍生类固醇。在小肠中, 微生物产生的酶可以转化肝脏产生的初级胆汁酸, 产生不同的次级胆汁酸池, 经过加工的 BA 被肠细胞吸收, 主要到达肝脏^[86]。BA 受体在机体各器官组织中普遍表达, 特别是核法氏体 X 受体和细胞表面 G 蛋白偶联的胆汁酸受体 1 在 CNS 的胶质细胞和脉络丛膜中广泛表达^[86]。体外研究已证实, 补充 BA 有益于神经炎症, 熊去氧胆酸 (UDCA) 是一种促进 BA 分泌的药物, UDCA 可抑制 LPS 诱导的 TNF- α 和 ROS 增加^[87]。研究发现, 耐力和阻力运动会短暂降低血浆的 BA 水平, 2 周的跑轮运动能够降低小鼠粪便胆汁酸水平^[88]。而另一项研究表明, 小鼠 12 周的跑轮运动可增加血浆胆汁酸和粪便胆汁酸的分泌^[89]。由此表明, 运动对 BA 的不同影响可能与运动时间有关, 同时可能通过增强小鼠全身的胆固醇周转^[88]来促进 BA 的分泌。

3.3 运动通过调节微生物的细胞组分减轻神经炎症

肠道微生态失调会损害肠道上皮屏障, 导致 LPS 易位到血液中, 诱发机体内毒素血症和全身慢性炎症反应。由特定肠道微生物代谢产生的 LPS 可通过刺激 TLR 激活 NF- κ B, 触发炎症细胞因子的产生。革兰氏阴性菌感染或肠道微生物代谢产生的 LPS 可激活细胞膜上 TLR4 和 TLR5 受体, 导致 BBB 炎症性破坏。研究发现, 运动可抑制高脂饮食大鼠肝脏、脂肪和肌肉中 TLR4 信号通路^[90], 改善肠道内脂代谢, 降低 LPS 水平。肠道 LPS 的减少可降低肠道黏膜屏障和 BBB 的通透性^[91]。以上表明, 运动可通过减少 LPS 的产生来维持肠道和神经健康。

3.4 运动调节肠道免疫改善神经炎症

免疫系统在肠道微生物与大脑之间具有重要的通讯作用, 肠道免疫功能与肠道微生物密切相关。肠道免疫细胞和肠道微生物可通过微生物相关分子模式 (microbial-associated molecular patterns, MAMP) 与树突细胞上的 TLRs 相互作用, 肠道微生物触发的免疫反应会改变神经递质代谢和神经炎症过程^[92], 如免疫细胞释放的促炎细胞因子可以激活迷

走神经传入途径, 影响不同脑区。

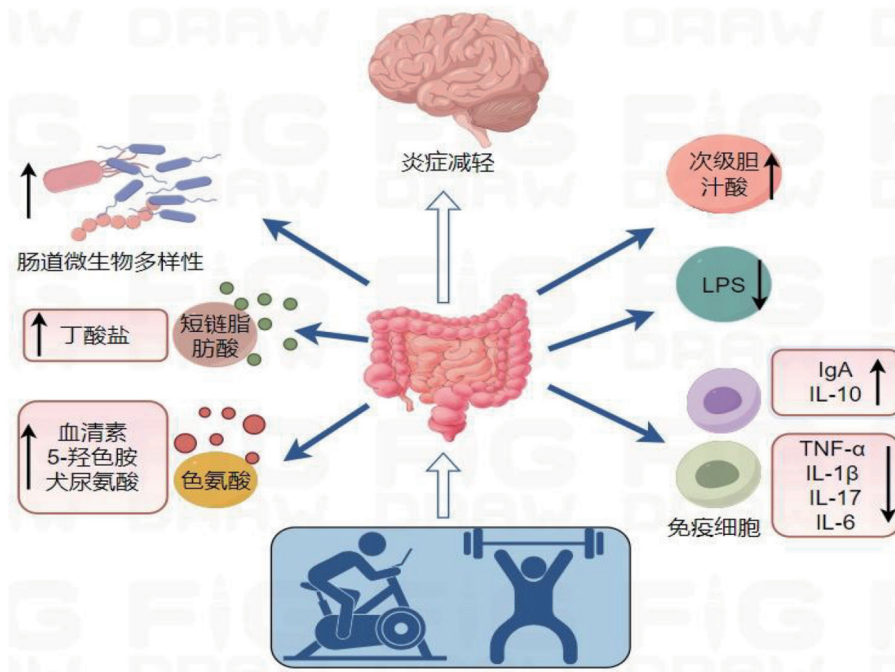
运动可通过调节肠道免疫功能, 改善神经功能。动物研究表明, 42 d 的自主运动可以下调肠道内促炎因子白介素-1 β /23 (interleukin-1 β /23, IL-1 β /23)、IDO1 和 TNF- α 的表达, 从而改善肠道炎症^[93]。跑轮运动可以重塑小鼠肠道微生物生态平衡, 降低血液和关节滑液中的 LPS 水平以及 TLR4 的表达, 改善肠道屏障通透性, 缓解全身性慢性炎症和骨关节炎 (OA)^[91]。再如, 16 周的游泳运动可促进小鼠肠道免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 的生成^[94]。运动诱导的肠道 IgA 水平升高可增强小鼠对肠道病原体感染的抵抗力, 并促进肠道微生物群的定植, 进而改善肠道微生物的组成^[95]。来源于肠道、产生 IL-10 和 IgA 的调节性浆细胞最近被证明可以从肠道排出以抑制 CNS 的炎症^[96]。此外, 运动训练能促进回肠病变的恢复, 降低肠道炎症因子的基因表达, 并显著改善小鼠肠道菌群的组成和结构^[97]。运动干预还增加了肠道淋巴细胞中的关键抗氧化酶过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、IL-10 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 同时降低促炎因子 TNF- α 、IL-17 和促凋亡蛋白 Caspase-3/7 的水平, 缓解肠道炎症,

改善肠道微生物的寄居环境^[98]。以上表明, 运动除了通过调节肠道微生物的多样性、代谢物、细胞组分等影响神经炎症的发展, 还能调节肠道免疫系统, 减轻神经炎症。

然而, 部分研究指出, 高强度运动可能引发肠道综合征 (GIS), 高强度训练^[99]和耐力运动可能促进肠道损伤, 导致氧化应激和炎症过程, 以及肠道屏障受损等多种症状, 表现为炎症因子 TNF- α 、IL-6 浓度升高, IL-10 浓度降低^[100]。因此, 未来有必要进一步研究不同运动强度和方式对肠道功能的影响。总之, 运动可通过调节肠道相关炎症介质和多种微生物之间的双向关系, 影响肠道免疫功能, 并通过肠-脑轴的连接缓解神经炎症。

4 结论与展望

肠道微生物群在维持肠道和神经系统健康中起着重要作用。肠道生态系统失调会导致肠道微生物群的功能改变, 进而通过肠-脑轴影响神经免疫反应 (图 1)。体育锻炼、肠道微生物群和神经炎症之间的调节是一个动态过程。有效的运动可以通过影响肠道微生物的多样性和功能, 减轻神经炎症 (图 2)。尽管肠道微生物与神经保护之间的关系逐渐被



LPS (lipopolysaccharide), 脂多糖; IgA (immunoglobulin A), 免疫球蛋白A; IL-10, (interleukin-10), 白介素-10; IL-6 (interleukin-6), 白介素-6; IL-1 β (interleukin-1 β), 白介素-1 β ; TNF- α (tumor necrosis factor- α), 肿瘤坏死因子 α ; IL-17 (interleukin-17), 白介素-17。

图2 运动调节肠道微生物代谢减轻神经炎症

认识和重视,但仍然面临着诸多挑战。肠道微生物本身的复杂性以及个体之间的差异性,使得研究和应用面临一定困难。机制研究的不全面性也限制了对其深入理解和有效应用。此外,不同的运动强度和运动方式对肠道微生物组成的影响仍然需要进一步研究。随着科学技术的不断发展和研究的不断深入,肠道微生物在神经保护领域应用的前景是充满希望的。未来,我们期望通过体育运动更加精准地调节肠道微生物,为预防和治疗与神经炎症相关的神经系统疾病带来新的突破和进步。

[参 考 文 献]

- [1] Cohen J, Mathew A, Dourvetakis KD, et al. Recent research trends in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders. *Cells*, 2024, 13: 511
- [2] Hampel H, Caraci F, Cuello AC, et al. A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2020, 11: 456
- [3] Stolzer I, Scherer E, Süß P, et al. Impact of microbiome-brain communication on neuroinflammation and neurodegeneration. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 14925
- [4] Kouba BR, de Araujo Borba L, Borges de Souza P, et al. Role of inflammatory mechanisms in major depressive disorder: from etiology to potential pharmacological targets. *Cells*, 2024, 13: 423
- [5] da Silva DMA, Sales ISL, Oliveira JVS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors alleviated depressive and anxious-like behaviors in mice exposed to lipopolysaccharide: involvement of oxidative stress and neuroinflammation. *Pharmacol Biochem Behav*, 2024, 240: 173778
- [6] Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 145-55
- [7] Hull A, Atilano ML, Gergi L, et al. Lysosomal storage, impaired autophagy and innate immunity in Gaucher and Parkinson's diseases: insights for drug discovery. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2024, 379: 20220381
- [8] Lin MS, Wang YC, Chen WJ, et al. Impact of gut-brain interaction in emerging neurological disorders. *World J Clin Cases*, 2023, 11: 1-6
- [9] Lai Z, Shan W, Li J, et al. Appropriate exercise level attenuates gut dysbiosis and valeric acid increase to improve neuroplasticity and cognitive function after surgery in mice. *Mol Psychiatry*, 2021, 26: 7167-87
- [10] Kang P, Wang AZX. Microbiota-gut-brain axis: the mediator of exercise and brain health. *Psychoradiology*, 2024, 4: kkae007
- [11] Cutuli D, Decandia D, Giacobazzo G, et al. Physical exercise as disease-modifying alternative against Alzheimer's disease: a gut-muscle-brain partnership. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 14686
- [12] Dziejczak A, Maciak K, Blizniewska-Kowalska K, et al. The power of psychobiotics in depression: a modern approach through the microbiota-gut-brain axis: a literature review. *Nutrients*, 2024, 16: 1054
- [13] Rojas-Valverde D, Bonilla DA, Gómez-Miranda LM, et al. Examining the interaction between exercise, gut microbiota, and neurodegeneration: future research directions. *Biomedicines*, 2023, 11: 2267
- [14] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1877-2013
- [15] Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the microbiota-gut-brain-liver axis. *Microorganisms*, 2020, 8: 527
- [16] Della Guardia L, Codella R. Exercise restores hypothalamic health in obesity by reshaping the inflammatory network. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12: 297
- [17] Luu M, Pautz S, Kohl V, et al. The short-chain fatty acid pentanoate suppresses autoimmunity by modulating the metabolic-epigenetic crosstalk in lymphocytes. *Nat Commun*, 2019, 10: 760
- [18] Haase S, Maurer J, Duscha A, et al. Propionic acid rescues high-fat diet enhanced immunopathology in autoimmunity via effects on Th17 responses. *Front Immunol*, 2021, 12: 701626
- [19] Yao SQ, Yang X, Cen LP, et al. The role of gut microbiota in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 3179
- [20] Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6: 295-308
- [21] Chow J, Franz KM, Kagan JC. PRRs are watching you: localization of innate sensing and signaling regulators. *Virology*, 2015, 479-480: 104-9
- [22] Tan X, Sun L, Chen J, et al. Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids. *Annu Rev Microbiol*, 2018, 72: 447-78
- [23] Wijeyekoon RS, Kronenberg-Versteeg D, Scott KM, et al. Peripheral innate immune and bacterial signals relate to clinical heterogeneity in Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*, 2020, 87: 473-88
- [24] Liu P, Liu Z, Wang J, et al. Immunoregulatory role of the gut microbiota in inflammatory depression. *Nat Commun*, 2024, 15: 3003
- [25] Leitner GR, Wenzel TJ, Marshall N, et al. Targeting Toll-like receptor 4 to modulate neuroinflammation in central nervous system disorders. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23: 865-82
- [26] Li L, Acioglu C, Heary RF, et al. Role of astroglial Toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 740-55
- [27] Song M, Jin J, Lim JE, et al. TLR4 mutation reduces microglial activation, increases A β deposits and exacerbates cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 92

- [28] Wang S, Zhu T, Ni W, et al. Early activation of Toll-like receptor-3 reduces the pathological progression of Alzheimer's disease in APP/PS1 mouse. *Alzheimer's Res Ther*, 2023, 15: 33
- [29] Tahara K, Kim HD, Jin JJ, et al. Role of Toll-like receptor signalling in A β uptake and clearance. *Brain*, 2006, 129: 3006-19
- [30] Stolfi C, Maresca C, Monteleone G, et al. Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases. *Biomedicines*, 2022, 10: 289
- [31] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 341-52
- [32] Obata Y, Pachnis V. The effect of microbiota and the immune system on the development and organization of the enteric nervous system. *Gastroenterology*, 2016, 151: 836-44
- [33] Haase S, Haghikia A, Wilck N, et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*, 2018, 154: 230-8
- [34] iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell*, 2022, 185: 3467-86.e16
- [35] Geerlings SY, Kostopoulos I, de Vos WM, et al. *Akkermansia muciniphila* in the human gastrointestinal tract: when, where, and how? *Microorganisms*, 2018, 6: 75
- [36] Parker A, Fonseca S, Carding SR. Gut microbes and metabolites as modulators of blood-brain barrier integrity and brain health. *Gut Microbes*, 2020, 11: 135-57
- [37] Cavaliere G, Traina G. Neuroinflammation in the brain and role of intestinal microbiota: an overview of the players. *J Integr Neurosci*, 2023, 22: 148
- [38] Yeo XY, Tan LY, Chae WR, et al. Liver's influence on the brain through the action of bile acids. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1123967
- [39] Poon K. Behavioral feeding circuit: dietary fat-induced effects of inflammatory mediators in the hypothalamus. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 591559
- [40] Solanki R, Karande A, Ranganathan P. Emerging role of gut microbiota dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Neurol*, 2023, 14: 1149618
- [41] Shikh EV, Nikolaeva NB, Molchanova NB, et al. [Correction of gut dysbiosis as a promising direction in the prevention of neuroinflammation and cognitive impairment]. *Vopr Pitan*, 2023, 92: 107-19
- [42] Nagpal R, Newman TM, Wang S, et al. Obesity-linked gut microbiome dysbiosis associated with derangements in gut permeability and intestinal cellular homeostasis independent of diet. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 3462092
- [43] Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia*, 2010, 58: 253-63
- [44] Wei C, Jiang W, Wang R, et al. Brain endothelial GSDMD activation mediates inflammatory BBB breakdown. *Nature*, 2024, 629: 893-900
- [45] Miyata S. Glial functions in the blood-brain communication at the circumventricular organs. *Front Neurosci*, 2022, 16: 991779
- [46] Sandiego CM, Gallezot JD, Pittman B, et al. Imaging robust microglial activation after lipopolysaccharide administration in humans with PET. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112: 12468-73
- [47] Acioglu C, Heary RF, Elkabes S. Roles of neuronal Toll-like receptors in neuropathic pain and central nervous system injuries and diseases. *Brain Behav Immun*, 2022, 102: 163-78
- [48] Andrade AD, Almeida PGC, Mariani NAP, et al. Regional modulation of Toll-like receptor signaling pathway genes in acute epididymitis in mice. *Andrology*, 2024, 12: 1024-37
- [49] Arentsen T, Qian Y, Gkotzis S, et al. The bacterial peptidoglycan-sensing molecule Pglyrp2 modulates brain development and behavior. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 257-66
- [50] Gonzalez-Santana A, Diaz Hejtz R. Bacterial peptidoglycans from microbiota in neurodevelopment and behavior. *Trends Mol Med*, 2020, 26: 729-43
- [51] Brown L, Wolf JM, Prados-Rosales R, et al. Through the wall: extracellular vesicles in gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13: 620-30
- [52] Bittel M, Reichert P, Sarfati I, et al. Visualizing transfer of microbial biomolecules by outer membrane vesicles in microbe-host-communication *in vivo*. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10: e12159
- [53] Toyofuku M, Schild S, Kaparakis-Liaskos M, et al. Composition and functions of bacterial membrane vesicles. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21: 415-30
- [54] van Niel G, D'Angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 213-28
- [55] Liu P, Wang X, Yang Q, et al. Collaborative action of microglia and astrocytes mediates neutrophil recruitment to the CNS to defend against *Escherichia coli* K1 infection. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 6450
- [56] Ha JY, Choi SY, Lee JH, et al. Delivery of periodontopathogenic extracellular vesicles to brain monocytes and microglial IL-6 promotion by RNA cargo. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 596366
- [57] Banks WA, Robinson SM. Minimal penetration of lipopolysaccharide across the murine blood-brain barrier. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 102-9
- [58] Zhan X, Stamova B, Jin LW, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 2016, 87: 2324-32
- [59] Palacios E, Lobos-González L, Guerrero S, et al. *Helicobacter pylori* outer membrane vesicles induce astrocyte reactivity through nuclear factor- κ B activation and cause neuronal damage *in vivo* in a murine model. *J Neuroinflammation*, 2023, 20: 66
- [60] Wei S, Peng W, Mai Y, et al. Outer membrane vesicles enhance tau phosphorylation and contribute to cognitive impairment. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 4843-55

- [61] Yang Z, Gao Z, Yang Z, et al. *Lactobacillus plantarum*-derived extracellular vesicles protect against ischemic brain injury via the microRNA-101a-3p/c-Fos/TGF- β axis. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 106332
- [62] Bulut EA, Kocabas BB, Yazar V, et al. Human gut commensal membrane vesicles modulate inflammation by generating M2-like macrophages and myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol*, 2020, 205: 2707-18
- [63] Choi JH, Moon CM, Shin TS, et al. *Lactobacillus paracasei*-derived extracellular vesicles attenuate the intestinal inflammatory response by augmenting the endoplasmic reticulum stress pathway. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 423-37
- [64] Wegierska AE, Charitos IA, Topi S, et al. The connection between physical exercise and gut microbiota: implications for competitive sports athletes. *Sports Med*, 2022, 52: 2355-69
- [65] Lou H, Liu X, Liu P. Mechanism and implications of pro-nature physical activity in antagonizing psychological stress: the key role of microbial-gut-brain axis. *Front Psychol*, 2023, 14: 1143827
- [66] Yuan S, Yang J, Jian Y, et al. Treadmill exercise modulates intestinal microbes and suppresses LPS displacement to alleviate neuroinflammation in the brains of APP/PS1 mice. *Nutrients*, 2022, 14: 4134
- [67] Koblinsky ND, Power KA, Middleton L, et al. The role of the gut microbiome in diet and exercise effects on cognition: a review of the intervention literature. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, 78: 195-205
- [68] Kang D, Wang X, Wang J. Intervention study of Tai Chi training on the intestinal flora of college student basketball players. *Medicine*, 2023, 102: e35044
- [69] Ribeiro FM, Silva MA, Lyssa V, et al. The molecular signaling of exercise and obesity in the microbiota-gut-brain axis. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 927170
- [70] van der Vossen EWJ, de Goffau MC, Levin E, et al. Recent insights into the role of microbiome in the pathogenesis of obesity. *Therap Adv Gastroenterol*, 2022, 15: 17562848221115320
- [71] Scheiman J, Lubner JM, Chavkin TA, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*, 2019, 25: 1104-9
- [72] Takimoto M, Hamada T. Acute exercise increases brain region-specific expression of MCT1, MCT2, MCT4, GLUT1, and COX IV proteins. *J Appl Physiol* (1985), 2014, 116: 1238-50
- [73] Gubert C, Kong G, Renoir T, et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104621
- [74] Vuotto C, Battistini L, Caltagirone C, et al. Gut microbiota and disorders of the central nervous system. *Neuroscientist*, 2020, 26: 487-502
- [75] Wang X, Duan C, Li Y, et al. Sodium butyrate reduces overnutrition-induced microglial activation and hypothalamic inflammation. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109083
- [76] Cristiano C, Cuzzo M, Coretti L, et al. Oral sodium butyrate supplementation ameliorates paclitaxel-induced behavioral and intestinal dysfunction. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113528
- [77] Wei H, Yu C, Zhang C, et al. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114308
- [78] Cavaliere G, Catapano A, Trinchese G, et al. Butyrate improves neuroinflammation and mitochondrial impairment in cerebral cortex and synaptic fraction in an animal model of diet-induced obesity. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 12: 4
- [79] Deng W, Yi P, Xiong Y, et al. Gut metabolites acting on the gut-brain axis: regulating the functional state of microglia. *Aging Dis*, 2024, 15: 480-502
- [80] Liaqat H, Parveen A, Kim SY. Neuroprotective natural products' regulatory effects on depression via gut-brain axis targeting tryptophan. *Nutrients*, 2022, 14: 3270
- [81] Vazquez-Medina A, Rodriguez-Trujillo N, Ayuso-Rodriguez K, et al. Exploring the interplay between running exercises, microbial diversity, and tryptophan metabolism along the microbiota-gut-brain axis. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1326584
- [82] Deyang T, Baig MAI, Dolkar P, et al. Sleep apnoea, gut dysbiosis and cognitive dysfunction. *FEBS J*, 2023, 291: 2519-44
- [83] Kondo M. Molecular mechanisms of exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects. *JMA J*, 2023, 6: 114-9
- [84] Ali NH, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. Role of brain renin-angiotensin system in depression: a new perspective. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30: e14525
- [85] Mangalam A, Poisson L, Nemetlu E, et al. Profile of circulatory metabolites in a relapsing-remitting animal model of multiple sclerosis using global metabolomics. *J Clin Cell Immunol*, 2013, 4: 10.4172/2155-9899.100150
- [86] Mertens KL, Kalsbeek A, Soeters MR, et al. Bile acid signaling pathways from the enterohepatic circulation to the central nervous system. *Front Neurosci*, 2017, 11: 617
- [87] Joo SS, Won TJ, Lee DI. Potential role of ursodeoxycholic acid in suppression of nuclear factor κ B in microglial cell line (BV-2). *Arch Pharm Res*, 2004, 27: 954-60
- [88] Meissner M, Havinga R, Boverhof R, et al. Exercise enhances whole-body cholesterol turnover in mice. *Med Sci Sports Exerc*, 2010, 42: 1460-8
- [89] Meissner M, Lombardo E, Havinga R, et al. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*, 2011, 218: 323-9
- [90] Kolieb E, Maher SA, Shalaby MN, et al. Vitamin D and swimming exercise prevent obesity in rats under a high-fat diet via targeting FATP4 and TLR4 in the liver and adipose tissue. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19: 13740
- [91] Li K, Liu A, Zong W, et al. Moderate exercise ameliorates

- osteoarthritis by reducing lipopolysaccharides from gut microbiota in mice. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28: 40-9
- [92] Qu L, Li Y, Liu F, et al. Microbiota-gut-brain axis dysregulation in Alzheimer's disease: multi-pathway effects and therapeutic potential. *Aging Dis*, 2024, 15: 1108-31
- [93] Allen JM, Mailing LJ, Cohrs J, et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice. *Gut Microbes*, 2018, 9: 115-30
- [94] Vilorio M, Lara-Padilla E, Campos-Rodríguez R, et al. Effect of moderate exercise on IgA levels and lymphocyte count in mouse intestine. *Immunol Invest*, 2011, 40: 640-56
- [95] Macpherson AJ, Köller Y, McCoy KD. The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends Immunol*, 2015, 36: 460-70
- [96] Neziraj T, Siewert L, Pössnecker E, et al. Therapeutic targeting of gut-originating regulatory B cells in neuroinflammatory diseases. *Eur J Immunol*, 2023, 53: e2250033
- [97] Wang Y, Pu Z, Zhang Y, et al. Exercise training has a protective effect in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mice model with improved neural and intestinal pathology and modified intestinal flora. *Behav Brain Res*, 2023, 439: 114240
- [98] Packer N, Hoffman-Goetz L. Apoptotic and inflammatory cytokine protein expression in intestinal lymphocytes after acute treadmill exercise in young and old mice. *J Sports Med Phys Fitness*, 2012, 52: 202-11
- [99] Xu Z, Sun X, Ding B, et al. Resveratrol attenuated high intensity exercise training-induced inflammation and ferroptosis via Nrf2/FTH1/GPX4 pathway in intestine of mice. *Turk J Med Sci*, 2023, 53: 446-54
- [100] Herrera-Rocha KM, Manjarrez-Juanes MM, Larrosa M, et al. The synergistic effect of quince fruit and probiotics (*Lactobacillus* and *Bifidobacterium*) on reducing oxidative stress and inflammation at the intestinal level and improving athletic performance during endurance exercise. *Nutrients*, 2023, 15: 4764