



运动调节肠道菌群防治抑郁的机制*

闵雷子^{1,2)} 王婧桐^{1,2)} 王庆媛^{1,2)} 崔逸聪^{1,2)} 王睿^{1,2)} 马新东^{1,2)}**⁽¹⁾ 清华大学体育部, 北京 100084; ⁽²⁾ 清华大学-IDG/麦戈文脑科学研究院, 北京 100084)

摘要 近年来,越来越多的研究表明肠道菌群在抑郁症的发病机制中扮演着重要角色。运动作为一种安全有效的非药物干预手段,已被证实能够改善抑郁症状,但其具体机制尚未完全阐明。大量研究表明,运动能够通过调节肠道菌群组成和功能,促进有益菌生长,抑制有害菌增殖,改善肠道菌群代谢功能,从而对抑郁症产生积极影响。本综述旨在探讨运动通过调节肠道菌群改善抑郁症状的潜在机制,重点关注微生物-肠-脑轴在其中的介导作用,以及运动对神经炎症、神经递质代谢、神经可塑性和下丘脑-垂体-肾上腺轴功能的影响。此外,本文还将探讨基于肠道菌群的运动干预在抑郁症防治中的应用价值及未来研究方向。

关键词 运动, 肠道菌群, 抑郁症, 微生物-肠-脑轴

中图分类号 R455, R574, R749

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0195

CSTR: 32369.14.pibb.20250195

抑郁症是一种常见的精神疾病,严重危害人类身心健康,并给社会和家庭带来沉重的经济负担。传统抗抑郁药物虽然在一定程度上能够缓解症状,但存在起效慢、副作用大、易复发等局限性。因此,探索安全有效的非药物干预手段成为抑郁症研究领域的重要方向。

近年来,随着微生物组学技术的快速发展,肠道菌群在抑郁症发病机制中的作用日益受到关注。研究表明,抑郁症患者可能存在肠道菌群失调的现象,表现为多样性降低、有益菌减少和有害菌增多。肠道菌群通过“微生物-肠-脑”(microbiota-gut-brain, MGB)轴与中枢神经系统进行双向沟通,参与神经炎症、神经递质代谢和下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能的调节过程,从而影响情绪和行为。

运动作为一种经济、安全、易行的非药物干预手段,已被证实能够改善抑郁症状,提高患者生活质量。研究表明,运动能够调节肠道菌群组成,增加有益菌丰度,减少有害菌数量,从而改善肠道菌群失调。此外,运动还能够通过多种机制发挥抗抑郁作用,例如增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达、促进神经发生、减轻神经炎症等。然而,目前关于运动-

肠道菌群-抑郁症三者之间关系的研究仍不足,运动通过调节肠道菌群改善抑郁症状的潜在机制尚未完全阐明。

因此,本文将系统梳理抑郁症与肠道菌群失调的关系、运动干预对肠道菌群的调节作用以及对抑郁症的防治效果,并探讨运动通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症状的潜在机制,以期后续研究提供新的思路和方向。

1 抑郁症与肠道菌群失调

人体肠道菌群是指寄生于人体消化道内的复杂微生物群落,包含细菌、真菌、病毒、古菌等多种微生物。其中,细菌是肠道菌群的主要组成部分,数量约为人体细胞总数的10倍,因此也被成为人体的“第二基因组”^[1]。在健康状态下,肠道菌群保持着动态平衡,虽然会随饮食结构、药物、压力等因素影响,但核心菌群相对稳定。大量研究表明,抑郁症患者存在显著的肠道菌群失调,其特征主要包括以下几方面。

* 清华大学马约翰课题资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-62788087, E-mail: maxd@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2025-04-30, 接受日期: 2025-05-14

1.1 菌群多样性降低

肠道菌群多样性 (diversity) 是指肠道微生物的种类丰富度 (richness)、均匀度 (evenness) 及其功能差异, 是衡量肠道健康的重要指标。多样性高的菌群往往具有更强的恢复力, 能抵御外界干扰, 而多样性降低通常伴随着乳酸菌、双歧杆菌等有益菌的减少^[2]。厚壁菌门和拟杆菌门是人类肠道中数量最多的两个菌门, 抑郁症患者通常表现出它们之间比例的失衡^[3]。多项研究利用高通量测序等技术发现, 抑郁症患者肠道菌群的 α 多样性 (群落内多样性) 和 β 多样性 (群落间多样性) 均显著低于健康人群^[4]。研究显示, 双相情感障碍 II 型抑郁症患者^[5] 与产后抑郁人群^[6] 的肠道菌群均呈现 α 多样性显著降低的特征: 前者表现为 Shannon 指数和可操作分类单元低于健康对照组, 后者则以 Chao1 指数和 Shannon 指数下降为标志; 此外, 另一项研究通过整合 99 例重度抑郁 (major depressive disorder, MDD) 患者与 50 例健康对照的粪便宏基因组及血浆代谢组数据发现: MDD 患者的肠道菌群 β 多样性显著紊乱, 呈现菌群单一化特征, 具体表现为促炎菌 (如肠球菌属) 异常增殖, 且菌群代谢功能 (如氨基酸合成) 普遍下调^[7]。

1.2 有益菌减少

肠道菌群中的有益菌主要包括双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、乳酸杆菌 (*Lactobacillus*) 和粪球菌属 (*Coprococcus*), 它们不仅在维持肠道生态平衡、增强肠道屏障功能、抑制有害菌过度生长以及促进肠道健康和免疫调节等方面发挥着关键作用, 还能够调节神经递质的水平, 从而改善情绪状态, 并通过发酵膳食纤维产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 来降低炎症反应。然而, 在抑郁症患者中, 这些有益菌的丰度显著降低^[8], 会削弱肠道菌群对肠道和神经的保护作用, 增加慢性炎症的潜在风险, 与抑郁症的发生和发展密切相关。《Cell》杂志上发表的最新研究成果表明, 在 MDD 群体中, 长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 的丰度明显下降。长双歧杆菌作为合成关键神经活性物质高香草酸的重要菌群, 其数量的减少可能对神经功能产生负面影响^[9]。此外, 一项涉及 2 100 多名成年人的队列研究显示, 抑郁症患者中粪球菌丰度显著降低, 而该菌群可以通过分解膳食纤维生成丁酸盐, 可能通过抗炎和神经保护作用缓解抑郁症状^[10]。在日本国立神经医疗研究中

心的一项调查中, 研究人员对 43 名 MDD 患者和 57 名健康个体的肠道菌群进行了比较分析发现, 抑郁患者的双歧杆菌和乳酸杆菌丰度明显减少。具体而言, 当粪便中双歧杆菌含量低于 3.39×10^9 个/g 时, 个体患抑郁症的风险增加 3 倍; 而当粪便中乳酸杆菌含量低于 3.09×10^6 个/g 时, 抑郁症风险则增加 2.5 倍^[11]。

1.3 有害菌增多

总的来说, 抑郁症患者肠道菌群有害菌的增加主要表现为条件致病菌 (如克雷伯氏菌、大肠杆菌) 和促炎菌的显著增加。一方面, 摩根氏菌 (*Morganella*) 和克雷伯氏菌 (*Klebsiella*) 会在抑郁症患者的肠道中过度增殖。在一项研究中对近 2 600 名抑郁症状参与者的肠道菌群进行分析, 发现摩根氏菌和肺炎克雷伯菌等致病有害菌含量显著增加, 摩根氏菌可能通过激活外周免疫和炎症反应, 从而诱发抑郁症状^[12]。此外, 在 2023 年的一项研究从女性抑郁症患者肠道中分离出了肺炎克雷伯菌, 该菌可通过降解雌二醇导致血清激素水平下降, 诱发抑郁样行为^[13]。另一方面, 在抑郁症患者的肠道菌群中, 肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*) 和链球菌属 (*Streptococcus*) 的丰度也会显著升高, 这些菌群不仅会破坏肠道屏障完整性, 引发神经炎症, 造成抑郁症状。其中, 最典型的大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 会大量富集, 其代谢产生的苯乙酸还能够抑制神经递质的合成酶活性, 导致神经递质水平下降, 加剧抑郁症状^[14]。也有研究指出, 抑郁症患者肠道中促炎菌群, 如瘤胃球菌属 (*Ruminococcus gnavus*) 和梭菌科 (*Clostridiaceae*) 显著增多, 尤其在抑郁发作期更为明显, 这类菌可能通过产神经毒素或促炎代谢物 (如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)) 加剧肠道炎症^[15]。

1.4 菌群代谢紊乱

肠道菌群代谢是指肠道中的微生物通过发酵、分解、合成等生化反应, 将摄入的食物中的营养物质转化为能量、维生素、SCFAs 及神经递质等代谢产物的过程。这些代谢产物不仅对肠道健康至关重要, 还可通过 MGB 轴影响中枢神经系统, 进而对宿主的情绪调节、认知功能及行为模式产生系统性影响^[16]。通过宏基因组分析发现, 抑郁症患者肠道菌群中的代谢功能发生显著变化 (图 1), 其主要表现为菌群代谢通路广泛下调^[17]。首先, SCFAs (尤其乙酸、丙酸和丁酸) 在抑郁症患者体内的合成减少, 这些 SCFAs 参与调节肠道屏障

功能和免疫反应, 为肠道上皮细胞提供能量, 其水平变化会影响肠道微生态平衡及宿主健康^[18]。此外, 色氨酸代谢途径的紊乱也是抑郁症患者的常见病理特征。有研究发现, 部分肠道细菌(如梭菌属)通过色氨酸酶降解色氨酸, 生成吲哚类代谢物(如硫酸吲哚酚), 间接抑制血清素(5-hydroxytryptamine, 5-HT)合成^[19]; 结合人类队列和动物模型的研究进一步揭示, 抑郁症患者肠道

菌群的色氨酸代谢异常导致了脯氨酸和谷氨酸/ γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)通路的紊乱^[12, 20]。同时, 在首发MDD患者中, 关于胆汁酸代谢功能的菌群(如拟杆菌门、厚壁菌门)丰度异常, 会导致初级胆汁酸向次级胆汁酸的转化受阻, 导致次级胆汁酸的含量降低, 而该类胆汁酸具有抗盐和神经保护作用, 其减少会加重抑郁症状。

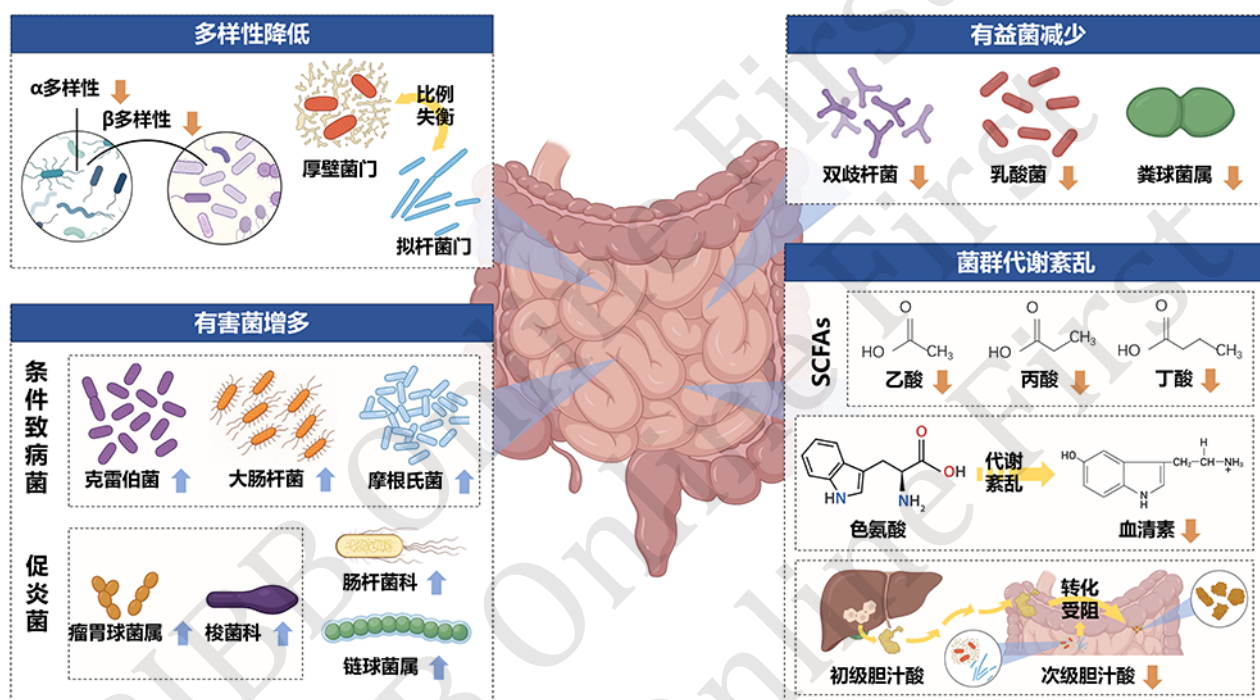


Fig. 1 Gut microbiota characteristics in patients with depression

图1 抑郁症患者的肠道菌群特征

SCFAs: 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids)

综上, 抑郁症患者的肠道菌群组成更加单一, 个体间的差异更小, 表现为有益菌减少和有害菌增多。同时, 肠道菌群的代谢功能也发生改变, 例如 SCFAs 合成减少、色氨酸和胆汁酸代谢紊乱等。这些代谢产物参与调节神经炎症、神经递质合成和肠-脑轴信号传导, 其水平异常与抑郁症的发病密切相关。

2 肠道菌群失调影响抑郁症的可能机制

MGB 轴由许多信号分子、肠神经系统、迷走神经和血脑屏障等共同组成, 能够通过肠道菌群及其代谢产物直接或间接调控神经递质的释放与合成, 减少促炎因子的释放, 同时修复屏障功能, 在

维持人体健康方面发挥着不可忽视的作用^[21]。肠道菌群可通过 MGB 轴与中枢神经系统进行双向沟通, 参与调节神经炎症、神经递质代谢和下丘脑-垂体-肾上腺轴功能, 从而影响情绪和行为。因此, 肠道菌群失调诱发抑郁症的可能机制如下。

2.1 屏障功能损伤

肠道屏障由机械屏障、免疫屏障、微生物屏障和化学屏障等构成, 可防止细菌的滞留和移位。肠道菌群对肠道屏障功能发挥重要调控作用, 是合成紧密连接蛋白 ZO-1 的最强触发剂。而血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是血液与脑组织间的一种特殊屏障, 主要由内皮细胞构成, 具有保证脑的内环境高度稳定、保护中枢神经系统的活动机

能、阻止异物（如微生物、毒素等）侵入脑组织的功能。然而，肠道菌群失调导致 SCFAs 合成减少，会削弱肠上皮细胞能量代谢，降低 ZO-1、闭合蛋白等紧密连接蛋白表达，MDD 患者的肠道屏障通透性增加，使得有害物质如 LPS 能够进入血液循环，产生“肠漏”现象。入血的 LPS 通过结合 Toll 样受体 4（Toll like receptor-4, TLR4）激活外周免疫细胞，释放白介素（interleukin, IL）1- β 、肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等促炎因子。大量促炎因子释放入血，又会引发全身性低度炎症以及神经炎症，使 BBB 通透性增加，进而影响神经递质的代谢和信号传导，增加抑郁症的发病风险^[16]。因此，肠道菌群失调可能通过损伤肠道屏障和 BBB 功能，增加通透性，引发“肠漏”，激活炎症反应，导致抑郁症发病并形成恶性循环。

2.2 神经炎症

神经炎症（neuroinflammation）是指中枢神经系统中由小胶质细胞、星形胶质细胞和外周免疫细胞介导的炎症反应，其特征是促炎细胞因子的释放和氧化应激的增加。长期神经炎症与抑郁症在内的多种神经系统疾病相关，而肠道菌群与神经炎症之间存在密切的双向作用关系。在抑郁症患者中，肠道菌群平衡被打破，除了上述屏障功能损伤机制触发的“免疫-炎症-神经”级联反应以外，一项多队列的临床研究指出，肠道菌群失调会通过脯氨酸代谢异常引发神经炎症和抑郁的机制^[20]。该实验发现膳食中脯氨酸摄入量高的人群（如肉类、奶酪等高蛋白饮食者）伴有特定肠道菌群特征（如普雷沃氏菌属增多），且其血浆脯氨酸水平更高，抑郁症状也更显著。同时，该研究还通过粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）实验，在动物中发现抑郁症患者的粪便菌群移植至无菌小鼠体内后，受体小鼠的前额叶皮质中与神经炎症相关的基因表达显著改变，包括脯氨酸转运蛋白（slc6a20a）和 GABA 能突触通路基因的上调，并伴随抑郁样行为。移植后的小鼠前额叶皮质还出现氧化磷酸化和神经退行性疾病相关通路的激活，提示脯氨酸代谢异常可能通过线粒体功能障碍和炎症信号传导加剧神经炎症。综上，肠道菌群失调可通过影响屏障功能和脯氨酸代谢，诱发神经炎症，进而影响中枢神经系统功能，导致抑郁症状。

2.3 神经递质代谢

肠道菌群不仅能在分解和合成代谢过程中产生

多种代谢产物，还能产生或消耗诸如多巴胺（dopamine, DA）、GABA、5-HT 和去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）等多种神经递质。大量证据显示，肠道菌群对这些神经递质的调控作用可对宿主的生理状态和身心健康产生显著影响。其中，DA 作为常被称作奖励神经递质的物质，在认知、奖励机制、饱腹感、运动控制、愉悦感受以及动机驱动等关键功能中，扮演着不可或缺的外周与中枢角色。有研究表明，肠道菌群（尤其是粪肠球菌和部分乳酸杆菌）能够通过酪氨酸脱羧酶将左旋多巴转化为 DA，这一过程在类似小肠的酸性环境中尤为活跃^[22]。但抑郁症患者体内粪肠球菌、乳酸杆菌等丰度减少，可能会减弱上述代谢过程，使得 DA 含量降低，进而导致快感缺失，引发抑郁症状。GABA 是主要抑制性神经递质，通过降低神经元兴奋性缓解焦虑和压力。部分肠道菌（如乳酸杆菌、双歧杆菌）可直接合成 GABA，并通过迷走神经或血液循环作用于中枢神经系统，调节大脑中的 GABA 水平。抑郁症患者因乳酸杆菌等有益菌丰度减少导致 GABA 合成减少，引发过度兴奋，加剧焦虑和抑郁样行为^[23]。肠道是人体中 5-HT 的主要合成部位，约 90% 的 5-HT 由肠道中的肠嗜铬细胞产生。肠道菌群失衡会影响肠嗜铬细胞对 5-HT 释放的调节作用，可能导致情绪低落、抑郁等心理问题^[24]。因此，肠道菌群失调可能会通过影响神经递质的合成和释放，间接诱发抑郁症状。

2.4 下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能

HPA 轴是由下丘脑（hypothalamus）、垂体（pituitary gland）和肾上腺（adrenal gland）组成的神经内分泌调节系统。其核心功能是协调机体对内外环境应激的适应性反应，通过释放激素（如皮质醇）调节代谢、免疫和情绪等功能^[25]。多组学研究发现，抑郁症患者肠道菌群失调会过度激活 HPA 轴，增加皮质醇水平，伴随色氨酸代谢紊乱和 BDNF 减少，直接抑制海马神经可塑性^[26]。动物研究表明，长期皮质酮暴露的抑郁小鼠模型中，肠道菌群失调引发神经酰胺积累，激活 HPA 轴，增加皮质酮释放，进而损害线粒体功能，抑制海马神经发生，导致抑郁行为^[27]。另一动物实验显示，慢性压力下小鼠肠道菌群失调通过降低 SCFAs 和内源性大麻素前体水平，削弱内源性大麻素（endocannabinoid system, eCB）系统，导致 HPA 轴过度激活、皮质酮升高及海马神经发生减少；补充乳杆菌可恢复 eCB 系统活性，减轻抑郁样行为。

因此, 肠道菌群失调会通过调节神经酰胺和 SCFAs 等代谢物、调节 BDNF 等神经递质水平等影响 HPA 轴功能, 进而导致皮质醇水平升高, 诱发抑郁症状^[28]。

2.5 神经可塑性

神经可塑性 (neuroplasticity) 是指神经系统在结构和功能上对环境变化做出适应性调整的能力, 是学习、记忆以及行为适应等认知功能的基础。而 BDNF 作为神经可塑性的关键调控因子, 能促进神经元存活、突触形成及海马区神经发生, 其水平下降与抑郁症的病理机制密切相关。多组学分析显示, MDD 患者肠道菌群的变化与大脑额叶灰质体积的减少有关, 在一定程度上说明其神经可塑性受到了损害^[29]。此外, 抑郁症患者肠道菌群的改变还会影响色氨酸代谢物, 也与大脑中与抑郁相关脑区的神经可塑性变化密切相关^[30]。动物研究发现, 无菌小鼠的海马体和前额叶皮层中的 BDNF 蛋白水平显著低于常规小鼠, 而经 FMT 处理后, BDNF 水平随着肠道菌群的恢复显著升高, 同时 c-Fos (一种神经活动标志物) 表达增加, 这表明肠道菌群可能通过影响 BDNF 的表达来调节神经可塑性, 进而影响情绪和行为^[31]。另一研究则发现, 肠道菌群失调, 如乳杆菌和双歧杆菌的异常增加, 会导致神经酰胺等代谢物在体内积累。这些神经酰胺通过肠-脑轴进入大脑, 抑制海马区线粒体功能, 减少神经发生, 并可能间接降低 BDNF 水平, 从而对神经可塑性造成损害^[27]。

总而言之, 肠道菌群失调可能通过 MGB 轴损伤屏障功能、诱发全身和神经炎症、影响神经递质合成和 HPA 轴功能以及降低神经可塑性导致抑郁 (图 2)。基于此, 针对肠道菌群调控 (如益生菌、膳食纤维)、抗炎治疗及屏障修复的多靶点干预, 可能是打破循环、改善抑郁的新策略。

3 运动对肠道菌群的调节作用

大量研究表明, 运动能够显著调节肠道菌群组成和功能, 其具体机制尚未完全阐明, 但可能与以下因素有关。

3.1 改变肠道菌群多样性和组成

研究表明, 运动能够增加肠道菌群的 α 多样性和 β 多样性, 使肠道菌群组成更加丰富和均衡, 尤其是在长期运动者中观察到与普通人群间存在显著差异^[32]。这是由于运动作为一种促进身体健康的有效干预手段, 能够加强肠道蠕动, 促进肠道内容

物排出, 减少有害物质在肠道内的滞留时间, 从而改善肠道环境, 有利于有益菌生长。除此之外, 运动能够增加能量消耗, 促进食欲, 改变饮食结构, 从而影响肠道菌群的营养来源和代谢产物^[33]。因此, 运动能够有效调节肠道菌群的分布, 维持肠道微生态的平衡^[34]。一项 meta 分析比较了来自 25 项试验研究中的 1 044 名受试者的肠道菌群结构和差异, 结果显示运动干预能显著提高人体肠道微生物的 α 多样性, 同时能增加有益菌、减少有害菌, 调节厚壁菌门和拟杆菌门的比值^[35]。也有研究表明, 即使是短期的运动干预也能观察到类似的效果。实验表明, 中等强度运动后参与多种代谢活动的拟杆菌门 (Bacteroidetes)、乳酸杆菌、双歧杆菌和嗜粘蛋白阿克曼菌 (*Akkermansia*) 等的相对丰度增加, 这些菌群在维持肠道健康等方面起到了重要作用; 而厚壁菌门 (Firmicutes) 的相对丰度降低, 厚壁菌门的细菌通过增加食物中热量的吸收导致肥胖, 其丰度减少有效降低了肥胖风险^[36]。

值得注意的是, 参与不同类型运动的运动人群, 其肠道菌群组成存在显著差异。比如参与耐力性项目的运动人群, 其肠道菌群中富含能够产生 SCFAs 的细菌, 如梭菌属、拟杆菌属等。这些细菌有助于改善肠道环境, 促进营养物质的吸收和利用, 为运动员提供足够的能量支持^[37]; 参与力量性项目的运动人群, 其肠道菌群中可能含有更多与蛋白质代谢相关的细菌, 如乳杆菌属、链球菌属等。这些细菌能促进蛋白质的消化吸收, 有助于肌肉生长和修复^[38]; 参与技能性项目的运动人群, 其肠道菌群中可能含有更多与神经系统调节相关的细菌, 如双歧杆菌属、肠球菌属等。这些细菌有助于改善神经系统的功能状态, 提高运动员的身体协调性和灵活性^[39]。

与运动类型相比, 运动强度和持续时间对肠道菌群的组成影响更大。研究表明, 低至中等强度的运动可以增加有益菌如阿克曼菌的比例, 高强度的运动可能对肠道微生物群的影响较小^[40]。同时, 只有当运动持续时间达到一定阈值时, 才能显著影响肠道微生物群的组成和多样性。例如, Cronin 等^[34]发现, 每次 18 至 32 分钟的有氧运动不会改变肠道微生物群的多样性和组成, 而每次 30 至 60 分钟的有氧运动可以显著改变肠道微生物群的组成, 并增加 SCFAs 的产生。

3.2 提高肠道免疫功能

运动还能改善肠道的免疫功能, 降低肠道炎症

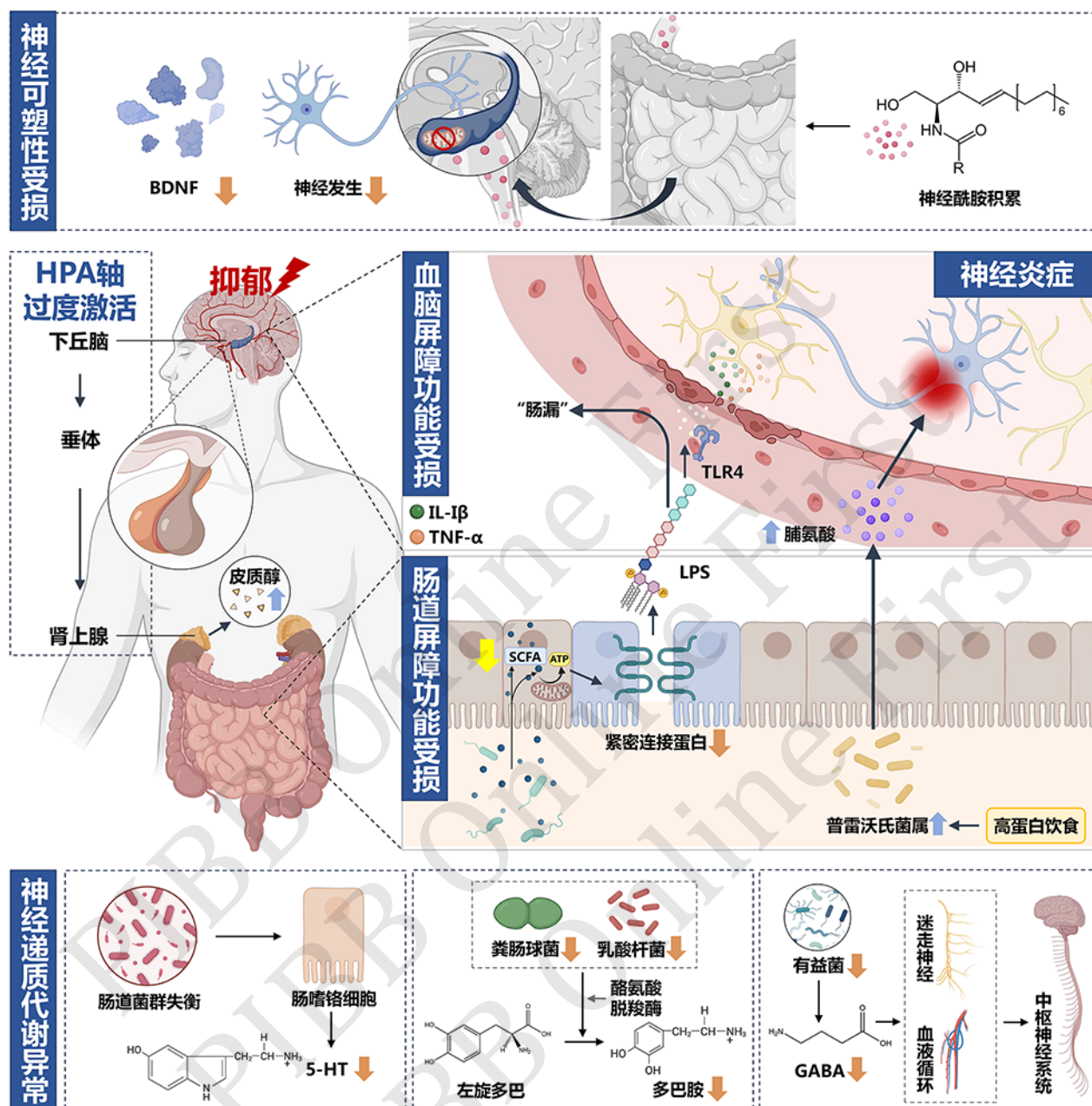


Fig. 2 Potential mechanisms by which gut microbiota dysbiosis influences depression

图2 肠道菌群失调影响抑郁症的可能机制

BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); HPA: 下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal); GABA: γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid); 5-HT: 血清素 (5-hydroxytryptamine); TLR: Toll 样受体 (Toll like receptor); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide); IL: 白介素 (interleukin); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α).

水平, 进一步促进肠道菌群的平衡和健康。研究发现, 运动人群的肠道菌群中与 SCFAs 代谢相关的菌会显著增多, 如产生丁酸盐的细菌 (如梭菌属、拟杆菌属) 和抗炎共生菌等^[41-42]。这些 SCFAs 能够促进肠道黏膜细胞的生长和修复, 维护肠道屏障的完整性, 充当信号分子来调节免疫与代谢反应,

在肠道免疫功能中发挥重要作用; 抗炎共生菌则可以降低肠道炎症水平, 减少慢性疾病的发生风险。对小鼠的研究发现, 自主跑轮运动能上调肠道上皮细胞紧密连接蛋白 (如 occludin、Claudin-1) 的表达。这一变化可增强肠道屏障功能, 降低其通透性, 减少 LPS 进入循环系统, 进而减轻炎症反

应^[43]。同时, 运动还能降低肠道中 IL-6、TNF- α 等促炎因子水平, 提高 IL-10 等抗炎因子表达, 有效延缓年龄相关的免疫功能衰退^[44]。

值得注意的是, 高强度训练可能会给免疫系统带来压力, 健康的肠道菌群可以通过刺激免疫细胞的生产和活性, 帮助运动人群更好地应对这种压力, 减少疾病和感染的风险。然而, 尽管适度的运动对肠道菌群的有积极的影响, 但过度运动可能导致肠道菌群的多样性下降, 对肠道免疫功能带来负面影响。研究表明, 过度训练者肠道菌群的物种多样性显著低于对照组^[45]。这种多样性的下降可能会破坏肠道菌群的动态平衡, 增加有害菌的繁殖, 进而影响肠道健康。同时, 过度运动也可能导致肠道屏障功能受损, 肠道通透性增加, 有害物质(如细菌毒素和未消化的食物颗粒)进入血液循环, 出现“肠漏”现象。这不仅会影响运动人群的恢复能力, 还可能引发全身性炎症反应^[39]。

3.3 改善肠道菌群代谢功能

运动对肠道菌群代谢功能的改善, 主要体现在对 SCFAs 的调节上, 例如乙酸、丙酸、丁酸和戊酸等^[46]。它们本身就是细菌的代谢产物, 不仅能为宿主提供能量, 还能够维持结肠细胞的完整性, 增强肠屏障功能, 起到免疫调节的作用^[47]。研究发现, 以乙酸为主要发酵终产物之一的 Dorea 属丰度与体内葡萄糖水平直接相关, 而在运动组成年人肠道中, Dorea 属丰度显著高于同龄的对照组^[48-49], 提示运动干预可通过影响肠道菌群代谢过程, 从而实现葡萄糖代谢途径的改善和调节。Scheiman 等^[50]发现长跑运动员体内韦荣氏球菌属(*Veillonella*) 丰度较久坐人群显著更高的同时, 也指出韦荣氏球菌属能够将人体内大量堆积的乳酸转化为以丙酸盐为主的 SCFAs, 并进一步促进三羧酸循环发生并供给能量, 从而延缓疲劳、提高运动员的耐力表现。另一项研究指出, 运动人群肠道中的瘤胃球菌属(*Ruminococcus gausvreauii*) 和丁酸弧菌属(*Anaerostipes*) 等菌属的相对丰度显著增加^[51], 这些菌属在代谢过程中能够产生丁酸等 SCFAs^[52-53], 丁酸能促进肠道屏障的完整性, 降低促炎因子(如 IL-6、TNF- α) 的表达, 减轻肠道及全身性炎症, 并改善脂质及血糖代谢紊乱^[46]。此外, 积极运动的成年人肠道罗氏菌属(*Roseburia hominis*) 和阿克曼氏菌的相对丰度显著高于久坐人群^[51], 来自这两种属的细菌同样具备代谢产生丁酸的能力, 对宿主的胃肠道健康、脂质代谢和免

疫系统有益。同时阿克曼氏菌丰度增加有助于运动-肠道菌群-代谢共同作用通路的形成, 改善了脂质氧化与炎症问题^[54]。值得注意的是, 当恢复久坐习惯后, 微生物群与 SCFAs 水平将会在6周内恢复到基线水平^[55]。这就表明了坚持身体活动以维持良好肠道代谢的必要性。除此之外, 运动能够通过肠道菌群参与调节胆汁酸、氧化三甲胺水平和降低 LPS 等诸多代谢过程, 从而调节机体代谢紊乱、减少氧化应激并改善机体炎症状态。

总之, 运动能够通过多种机制调节肠道菌群组成与分布, 创造有利于有益菌生长的微环境, 同时抑制有害菌增殖, 改善肠道菌群代谢功能, 从而对机体健康产生积极影响(图3)。然而, 运动对肠道菌群的具体调节机制仍需进一步研究, 以期开发基于运动干预的疾病预防和治疗策略提供科学依据。

4 运动对抑郁情绪的改善作用

近年来, 通过运动改善抑郁情绪受到越来越多的关注和讨论。主要是因为通过运动干预的方法能够有效避免药物治疗等手段的副作用, 且运动干预方法更加简单易行。采用适当的运动干预可以有效的缓解不良情绪并获得长效收益, 是目前被认为最安全、最有效、最有前景的治疗方式之一^[56]。

4.1 运动改善抑郁情绪的生物机制

运动改善抑郁情绪的生物机制主要包括以下几个方面。

a. 神经递质机制。运动可促进 DA、5-HT 和 NE 等单胺类神经递质的释放与合成。不仅能增强愉悦感和动机, 还有助于稳定情绪、减轻焦虑, 改善睡眠和食欲, 增强警觉性和注意力, 减轻抑郁情绪^[57]。同时, 运动会促进内啡肽、内源性大麻素等神经递质的释放^[58]。这类物质在情绪行为的调节中扮演着重要作用, 也被称为“情绪电梯”。

b. 神经可塑性机制。抑郁症患者常伴随海马体萎缩和 BDNF 水平降低, 研究表明, 有氧运动显著提升 BDNF 水平, 促进海马体和前额叶皮层的神经元存活、突触可塑性及神经再生^[59], 改善学习、记忆和情绪调节障碍。也有研究表明, 运动能提高大脑的血液灌注, 为神经元提供更多的氧气和营养物质, 促进代谢废物排出, 优化大脑微环境, 有利于神经细胞的活动和功能恢复, 对改善抑郁情绪有益^[60]。

c. HPA 轴机制。长期或过度的皮质醇分泌与压

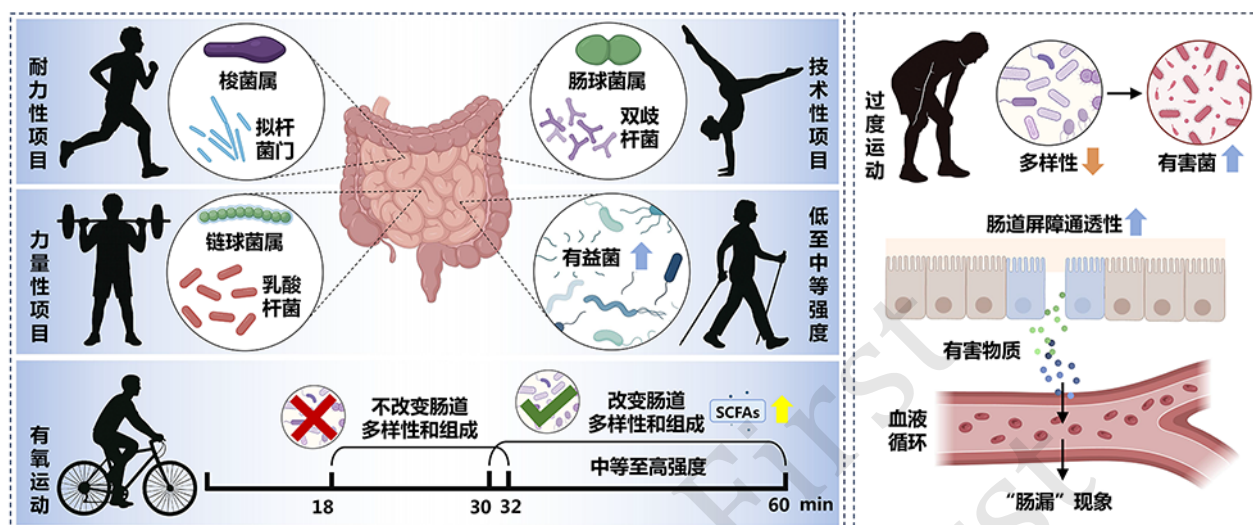


Fig. 3 Regulatory effects of exercise on gut microbiota

图3 运动对肠道菌群的调节作用

SCFAs: 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids)。

力和抑郁相关。研究表明,规律的运动有助于调节HPA轴功能,降低皮质醇水平,减轻身体的应激反应,从而改善抑郁情绪^[61]。

d. 抗炎机制。抑郁与慢性炎症反应相关,炎症因子如IL-6、TNF- α 等可诱发神经炎症对情绪产生负面影响。实验表明,注射运动员血液可使久坐小鼠的海马体炎症基因表达下降25%^[62],运动具有抗炎作用,能降低炎症因子水平,改善大脑微环境,减轻神经毒性,进而缓解抑郁情绪。同时,运动使血液中簇集素(一种补体抑制剂)水平升高,抑制大脑内皮细胞炎症信号,从而降低神经炎症水平。

此外,运动还能通过乳酸代谢、体温调节、社会互动和心理效应、改善睡眠以及提高能量代谢水平帮助保持积极情绪。综上所述,运动通过多种生物学途径改善抑郁情绪,这些机制相互作用,共同促进心理健康。了解这些机制有助于人们更好地利用运动来调节情绪,预防和治疗抑郁情绪。

4.2 不同运动改善抑郁情绪的效果

一篇纳入了218项随机对照试验14 170名受试者的元分析文章,探究了运动对MDD的效果,并将其与其他治疗方法(如心理治疗和抗抑郁药)进行了比较。研究发现,不同类型的运动可能在抗抑郁效果上存在差异,但整体而言,都是有效的治疗方式。尤其是力量训练和瑜伽被认为是非常受欢迎

的抗抑郁运动方式,因其既能有效改善抑郁症状,又易于被患者接受。同时,运动效果的差异化影响因素主要体现在性别与年龄、运动强度上。例如,女性选择力量训练、骑行的抗抑郁效果更显著,男性选择瑜伽、混合有氧运动结合心理治疗更优,对老年人来说,太极拳和闭锁式运动(如体操、武术套路)更利于情绪稳定,尽管高强度运动(如跑步、间歇训练)效果更好,但需考虑个体耐受性,相比而言低强度运动(如步行、瑜伽)则更适合作为长期维持策略^[63]。大量研究表明,有氧运动可以通过调节神经可塑性与神经递质的释放发挥抗抑郁的效果。对于非严重抑郁的参与者在有氧运动后,自我报告情绪呈现较为明显的积极变化^[64]。此外,抗阻运动对抑郁情绪的改善也有较好的作用,特别是对于女性而言^[65]。它能够增强肌肉力量和耐力,提高身体的自我效能感,从而增强个体的自信心和自我认同感,对抗抑郁情绪有积极影响。将有氧运动与抗阻运动相结合,可以发挥两者的优势,更全面地改善抑郁情绪^[66]。团体运动可通过“运动-社交”双重机制改善抑郁情绪,成员间的协作与鼓励能有效提升社会支持感知,降低孤独感,有效增加多巴胺分泌并提升个体的情绪状态和心理韧性^[67]。

总之,无论是进行哪种类型的运动都有其各自的优势,在利用运动干预情绪调节时,我们还需要

关注运动的强度和持续时间。研究表明, 中等至高强度的有氧运动在治疗抑郁症方面效果最佳^[68], 这可能与运动对血液动力学、免疫系统和肠道微生物群的调节作用有关, 且运动持续时间越长, 对抑郁症状的改善效果越显著。目前公认的是, 每周3~5 d, 每次30~45 min的中等强度有氧, 持续至少9周, 可以有效改善情绪^[34]。相较于常规的认知疗法和药物治疗, 运动干预对于无其他身体疾病且身体机能较为健康的患者来说具有更好的疗效^[69]。

5 肠道菌群在运动改善抑郁症中的作用

基于上文所述, 运动对抑郁症状的改善作用与肠道菌群的调节密切相关, 运动的效果因运动类型、强度和持续时间而异, 这在很大程度上是由于肠道菌群的变化不同。

5.1 调节肠道菌群多样性及组成

运动能够增加肠道菌群多样性, 促进有益菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌)生长, 抑制有害菌(如肠杆菌、脱硫弧菌)增殖, 从而改善肠道菌群失调。不同强度的运动对肠道微生物群的影响也不同。研究表明, 长期有氧运动显著增加普氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)和丁酸菌(*Butyricicoccus*)的丰度, 这些菌群通过产生SCFAs发挥抗炎和神经保护作用^[70]。中等强度运动干预(如12周有氧运动)可提升肠道菌群中粪球菌属(*Coprococcus*)、布劳特氏菌属(*Blautia*)、多尔氏菌属(*Dorea*)和泰泽菌属(*Tyzzzeria*)的相对丰度, 与抑郁症状的改善显著相关^[52]。此外, Erlandson等^[71]针对久坐人群的研究显示, 为期24周的阶梯式递增强度运动干预可显著提升受试者肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌及阿克曼菌等有益菌丰度, 同时伴随抑郁症状的显著缓解。

动物实验表明, 6 d自由轮转运动可增加硬壁菌门的乳杆菌属和双歧杆菌属, 这些菌群通过调节神经递质合成(如5-HT、GABA)改善抑郁行为^[72]。而为期5周、每周5 d的游泳运动可逆转慢性应激小鼠的抑郁样行为, 并升高脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)和链球菌属(*Streptococcus*)水平^[73]。另一项关于游泳运动的研究也指出, 其通过抗炎活性及重新平衡肠道大肠杆菌和乳酸杆菌, 改善了抑郁相关症状^[74]。此外, 高强度间歇训练可通过改善抑郁症大鼠的肠道菌群结构、抑制有害菌、促进有益菌, 并抑制前额叶皮质的TLR4/NF- κ B炎症信号通路及IL-1 β 水平, 从而缓解抑郁

症状^[75]。

抑郁症患者肠道中厚壁菌门和拟杆菌门丰度显著下降, 而运动可调节厚壁菌门与拟杆菌门的比例, 防止抑郁的发生发展^[76]。同时, 运动能减少产生LPS的革兰氏阴性菌, 降低肠道炎症反应^[77]。

5.2 改善肠道菌群代谢功能

运动通过肠道菌群改善代谢主要体现在SCFAs(尤其是丁酸)和色氨酸方面, 同时能减少LPS等有害代谢产物的产生。研究表明, 中等至高强度的运动可以增加丁酸产生菌如粪便拟杆菌和乳酸菌的比例, 丁酸通过抑制组蛋白脱乙酰酶活性, 促进海马区组蛋白H3乙酰化和BDNF表达, 并通过减少细胞凋亡及促进神经元再生保护大脑皮层, 缓解抑郁情绪^[78]。动物实验表明, 小鼠的自愿跑轮运动可增加普氏栖粪杆菌含量, 而普氏栖粪杆菌产生的丁酸可通过调节核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路减轻神经炎症^[79]。丁酸盐通过下调吲哚胺2, 3-双加氧酶活性, 减少犬尿氨酸的神经毒性代谢产物, 改善抑郁^[80]。同时, 运动上调色氨酸羟化酶表达, 促进5-HT合成^[81]。因此, 运动能够通过调节肠道微生物群影响色氨酸代谢, 而这一过程与抑郁的发生发展密切相关。然而, 运动对肠道微生物群的调节作用如何受到运动持续时间、运动方式以及运动强度的影响, 其背后的复杂机制仍需进一步研究和探索^[82]。研究发现, 不同强度的运动通过调节肠道菌群影响色氨酸代谢, 进而参与抑郁的发生发展, 其中低、中强度运动可能通过提高5-HT水平、降低炎症水平和调节犬尿氨酸代谢改善抑郁, 而高强度运动则可能加重抑郁^[83]。除此之外, 运动也可通过减少革兰氏阴性菌(如脱硫弧菌属)产生的LPS, 抑制其与TLR4结合, 减轻全身炎症反应^[84]。

5.3 调节微生物-肠-脑轴

运动通过MGB轴发挥抗抑郁作用的具体机制包括减轻神经炎症、调节神经递质代谢和HPA轴功能、改善神经可塑性等方面。首先, 运动能够通过增加SCFAs生成、减少LPS产生等途径, 抑制神经炎症反应, 改善抑郁症相关的神经炎症。研究表明, 游泳运动降低小鼠海马区促炎蛋白(如TNF- α 、IL-17、促凋亡蛋白1)水平, 并上调抗炎因子表达, 改善慢性不可预见性温和应激小鼠的炎症损伤^[85]。对于乙酰血清素O-甲基转移酶(acetylserotonin O-methyltransferase, ASMT)基因敲除小鼠, 运动干预能够调节肠道菌群紊乱, 通过

TLR4/NF- κ B 信号通路改善神经炎症, 缓解 *ASMT* 基因敲除诱发的抑郁行为^[86]。有氧运动有利于肠道屏障的恢复, 抑制 LPS 易位, 减轻炎症反应^[84]。其次, 运动能够通过调节肠道菌群, 影响 5-HT、DA、GABA 等神经递质的合成和代谢, 从而改善抑郁症状。例如, 有氧运动通过增加植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum*)、嗜热链球菌 (*Streptococcus thermophilus*) 和双歧杆菌丰度, 植物乳杆菌和嗜热链球菌可促进肠道 5-HT 和 DA 的合成, 同时提高前额叶皮层 DA 水平^[84, 87], 而乳酸杆菌可以促进 GABA 合成, 抑制谷氨酸兴奋性毒性, 缓解负面情绪^[72]。再者, 运动能够通过调节肠道菌群, 影响 HPA 轴功能, 降低皮质醇水平, 从而改善抑郁症状。例如, 12 周的有氧运动增加肠道乳酸杆菌和双歧杆菌, 纠正 HPA 轴过度激活, 改善老年抑郁患者的肾上腺素和皮质酮水平, 且男性效果更显著^[88]。然而, 4 周游泳训练显著降低应激大鼠的皮质醇水平, 但强迫运动可能增强 HPA

轴活性, 提示运动需适度^[89]。最后, 运动能够增加 BDNF 表达, 促进神经发生和突触可塑性, 从而改善抑郁症状。有研究通过慢性束缚应激模型和 FMT 技术发现, 低强度运动诱导的肠道菌群可显著改善 CRS 小鼠的抑郁样行为, 并通过抑制 p38MAPK/CREB 信号通路调控神经可塑性^[83]。10 周跑轮运动增加小鼠双歧杆菌和乳酸杆菌丰度, 通过调节 miRNA 表达, 上调海马和前额叶皮层的 BDNF 水平, 促进神经可塑性^[88-90]。Watanabe 等^[91] 研究显示, 运动通过减少 Zo-1 和 Claudin-5 的生物合成, 改善血脑屏障通透性, 促进营养物质交换, 间接支持 BDNF 功能。

总之, 肠道菌群在运动改善抑郁症中扮演着重要角色。运动能够通过调节肠道菌群组成和功能, 影响 MGB 轴, 最终改善抑郁症状 (图 4)。未来研究应进一步探索运动-肠道菌群-抑郁症三者之间的关系, 为开发新的抑郁症治疗策略提供理论依据。

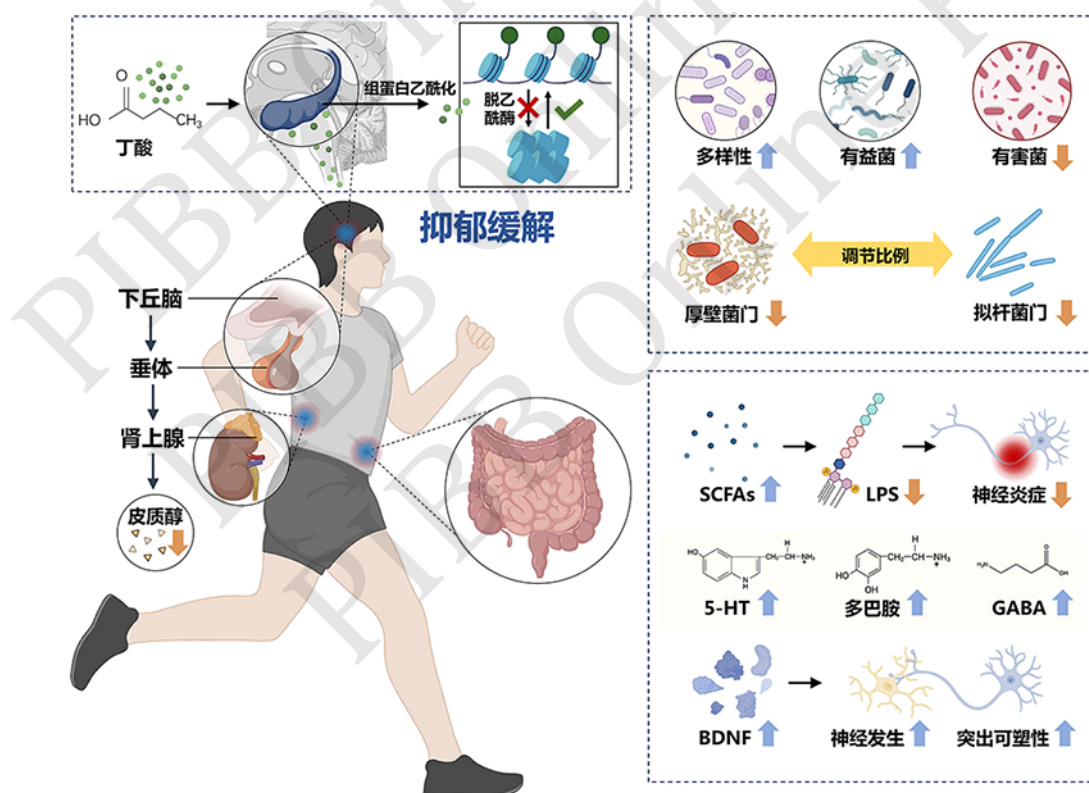


Fig. 4 Potential mechanisms by which exercise alleviates depressive symptoms via modulation of gut microbiota

图4 运动通过调节肠道菌群改善抑郁情绪的可能机制

BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); SCFAs: 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids); GABA: γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid); 5-HT: 血清素 (5-hydroxytryptamine); LPS: 脂多糖 (lipopolysaccharide)。

6 总结和展望

近年来, 通过运动干预来改善抑郁症或其他心理健康问题, 已成为研究热点, 但其MGB轴机制仍有待进一步探索。未来应开展大规模、多中心的随机对照临床研究, 进一步验证运动干预通过调节肠道菌群改善抑郁症的疗效与安全性, 为运动干预在临床实践中的应用提供更高级别的证据支持; 整合多组学数据, 进一步阐明运动干预改善抑郁症的MGB轴机制, 特别是运动-肠道菌群-抑郁症三者之间的关系, 为开发新的治疗靶点提供理论依据。虽然现有研究已表明运动在抑郁症防治中的重要作用, 但运动处方的个性化仍存在不精准、不明确等问题。由于不同运动类型可刺激机体形成不同的肠道微生物群, 未来研究可进一步探索如何根据患者的年龄、性别、病情严重程度、肠道菌群特征等因素进行个性化运动处方推荐, 提高运动抗抑郁的针对性和有效性, 因人而异提供最佳运动方式、强度、时间和频率。此外, 运动可作为一种辅助治疗手段, 探索其与益生菌、益生元、FMT等疗法、甚至是药物的联合应用和互作机制, 为抑郁症的防治提供新的思路和方法, 以提高治疗效果, 改善患者长期预后。

参考文献

[1] Clemmensen C, Müller T D, Woods S C, *et al.* Gut-brain cross-talk in metabolic control. *Cell*, 2017, **168**(5): 758-774

[2] McCallum G, Tropini C. The gut microbiota and its biogeography. *Nat Rev Microbiol*, 2024, **22**(2): 105-118

[3] Safadi J M, Quinton A M G, Lennox B R, *et al.* Gut dysbiosis in severe mental illness and chronic fatigue: a novel trans-diagnostic construct. A systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(1): 141-153

[4] Barandouzi Z A, Starkweather A R, Henderson W A, *et al.* Altered composition of gut microbiota in depression: a systematic review. *Front Psychiatry*, 2020, **11**: 541

[5] Guo Z, Xiao S, Chen G, *et al.* Disruption of the gut microbiota-inflammation-brain axis in unmedicated bipolar disorder II depression. *Transl Psychiatry*, **14**(1): 495

[6] Xu Q, Sun L H, Chen Q, *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to depression-like behaviors via hippocampal NLRP3-mediated neuroinflammation in a postpartum depression mouse model. *Brain Behav Immun*, 2024, **119**: 220-235

[7] Xie Z, Huang J, Sun G, *et al.* Integrated multi-omics analysis reveals gut microbiota dysbiosis and systemic disturbance in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 2024, **334**: 115804

[8] Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut microbiome and depression:

how microbes affect the way we think. *Cureus*, 2020, **12**(8): e9966

[9] Zhao M, Ren Z, Zhao A, *et al.* Gut bacteria-driven homovanillic acid alleviates depression by modulating synaptic integrity. *Cell Metab*, 2024, **36**(5): 1000-1012.e6

[10] Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, *et al.* The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*, 2019, **4**(4): 623-632

[11] Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, *et al.* Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2016, **202**: 254-257

[12] Radjabzadeh D, Bosch J A, Uitterlinden A G, *et al.* Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 7128

[13] Li D, Sun T, Tong Y, *et al.* Gut-microbiome-expressed 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase degrades estradiol and is linked to depression in premenopausal females. *Cell Metab*, 2023, **35**(4): 685-694.e5

[14] Strandwitz P, Kim K H, Terekhova D, *et al.* GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*, 2019, **4**(3): 396-403

[15] Henke M T, Kenny D J, Cassilly C D, *et al.* *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(26): 12672-12677

[16] Liu L, Wang H, Chen X, *et al.* Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 2023, **90**: 104527

[17] Amin N, Liu J, Bonnechere B, *et al.* Interplay of metabolome and gut microbiome in individuals with major depressive disorder vs control individuals. *JAMA Psychiatry*, 2023, **80**(6): 597-609

[18] Silva Y P, Bernardi A, Frozza R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, **11**: 25

[19] Lai W T, Deng W F, Xu S X, *et al.* Shotgun metagenomics reveals both taxonomic and tryptophan pathway differences of gut microbiota in major depressive disorder patients. *Psychol Med*, 2021, **51**(1): 90-101

[20] Mayneris-Perxachs J, Castells-Nobau A, Arnoriaga-Rodríguez M, *et al.* Microbiota alterations in proline metabolism impact depression. *Cell Metab*, 2022, **34**(5): 681-701.e10

[21] Mayer E A, Savidge T, Shulman R J. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 2014, **146**(6): 1500-1512

[22] Maini Rekdal V, Bess E N, Bisanz J E, *et al.* Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for Levodopa metabolism. *Science*, 2019, **364**(6445): eaau6323

[23] Braga J D, Thongngam M, Kumrungsee T. Gamma-aminobutyric acid as a potential postbiotic mediator in the gut-brain axis. *NPJ Sci Food*, 2024, **8**(1): 16

[24] Touhara K K, Rossen N D, Deng F, *et al.* Topological segregation of stress sensors along the gut crypt-villus axis. *Nature*, 2025, **640**

- (8059): 732-742
- [25] Leff-Gelman P, Cruz-Fuentes C, Reyes-Grajeda J P, *et al.* HPA axis function during the perinatal period in patients with affective disorders. *Curr Psychiatry Rev*, 2015, **11**(2): 102-115
- [26] Capuco A, Urits I, Hasoon J, *et al.* Current perspectives on gut microbiome dysbiosis and depression. *Adv Ther*, 2020, **37**(4): 1328-1346
- [27] Wang G, Cao L, Li S, *et al.* Gut microbiota dysbiosis-mediated ceramides elevation contributes to corticosterone-induced depression by impairing mitochondrial function. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, **10**(1): 111
- [28] Chevalier G, Siopi E, Guenin-Macé L, *et al.* Effect of gut microbiota on depressive-like behaviors in mice is mediated by the endocannabinoid system. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 6363
- [29] Zhao H, Jin K, Jiang C, *et al.* A pilot exploration of multi-omics research of gut microbiome in major depressive disorders. *Transl Psychiatry*, **12**(1): 8
- [30] Cheng L, Wu H, Cai X, *et al.* A Gpr35-tuned gut microbe-brain metabolic axis regulates depressive-like behavior. *Cell Host Microbe*, 2024, **32**(2): 227-243.e6
- [31] Bercik P, Denou E, Collins J, *et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, **141**(2): 599-609, 609.e1-3
- [32] Barton W, Penney N C, Cronin O, *et al.* The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*, 2018, **67**(4): 625-633
- [33] Clarke S F, Murphy E F, O'Sullivan O, *et al.* Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 2014, **63**(12): 1913-1920
- [34] Cronin O, Barton W, Skuse P, *et al.* A prospective metagenomic and metabolomic analysis of the impact of exercise and/or whey protein supplementation on the gut microbiome of sedentary adults. *mSystems*, 2018, **3**(3): e00044-18
- [35] Min L, Ablitip A, Wang R, *et al.* Effects of exercise on gut microbiota of adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2024, **16**(7): 1070
- [36] 高鑫, 张培珍. 运动角度: 肠道菌群对机体的益处及其机制. *中南大学学报: 医学版*, 2024, **49**(4): 508-515
Gao X, Zhang P Z. *J Cent South Univ Med Sci*, 2024, **49**(4): 508-515
- [37] O'Brien M T, O'Sullivan O, Claesson M J, *et al.* The athlete gut microbiome and its relevance to health and performance: a review. *Sports Med*, 2022, **52**(Suppl 1): 119-128
- [38] Wegierska A E, Charitos I A, Topi S, *et al.* The connection between physical exercise and gut microbiota: implications for competitive sports athletes. *Sports Med*, 2022, **52**(10): 2355-2369
- [39] Martinen M, Ala-Jaakkola R, Laitila A, *et al.* Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals. *Nutrients*, 2020, **12**(10): 2936
- [40] Yao M, Qu Y, Zheng Y, *et al.* The effect of exercise on depression and gut microbiota: possible mechanisms. *Brain Res Bull*, 2025, **220**: 111130
- [41] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, *et al.* From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 2016, **165**(6): 1332-1345
- [42] Cani P D, de Vos W M. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol*, 2017, **8**: 1765
- [43] Keirns B H, Koemel N A, Sciarrillo C M, *et al.* Exercise and intestinal permeability: another form of exercise-induced hormesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, **319**(4): G512-G518
- [44] Assis V, de Sousa Neto I V, Ribeiro F M, *et al.* The emerging role of the aging process and exercise training on the crosstalk between gut microbiota and telomere length. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, **19**(13): 7810
- [45] Yuan X, Xu S, Huang H, *et al.* Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, **28**(5): 1541-1551
- [46] Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, *et al.* Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(3): 1105
- [47] Palmnäs-Bédard M S A, Costabile G, Vetrani C, *et al.* The human gut microbiota and glucose metabolism: a scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. *Am J Clin Nutr*, 2022, **116**(4): 862-874
- [48] Sabrina D Z, Stefano A, Davide S, *et al.* Nine weeks of high-intensity indoor cycling training induced changes in the microbiota composition in non-athlete healthy male college students. *J Int Soc Sports Nutr*, **18**(1): 74
- [49] Munukka E, Ahtiainen J P, Puigbó P, *et al.* Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in over-weight women. *Front Microbiol*, 2018, **9**: 2323
- [50] Scheiman J, Luber J M, Chavkin T A, *et al.* Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions *via* lactate metabolism. *Nat Med*, 2019, **25**(7): 1104-1109
- [51] Bressa C, Bailén-Andrino M, Pérez-Santiago J, *et al.* Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*, 2017, **12**(2): e0171352
- [52] Wang R, Cai Y, Lu W, *et al.* Exercise effect on the gut microbiota in young adolescents with subthreshold depression: a randomized psychoeducation-controlled Trial. *Psychiatry Res*, 2023, **319**: 115005
- [53] Karl J P, Margolis L M, Madslien E H, *et al.* Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, **312**(6): G559-G571
- [54] Hintikka J E, Ahtiainen J P, Permi P, *et al.* Aerobic exercise training and gut microbiome-associated metabolic shifts in women with overweight: a multi-omic study. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 11228
- [55] Hawley J A, Forster S C, Giles E M. Exercise, gut microbiome, and gastrointestinal diseases: therapeutic impact and molecular

- mechanisms. *Gastroenterology*, 2025; **S0016-5085(25)00329-4**
- [56] Lee J, Gierc M, Vila-Rodriguez F, *et al.* Efficacy of exercise combined with standard treatment for depression compared to standard treatment alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord*, 2021, 295: 1494-1511
- [57] 王启荣, 周钰杰. 运动与单胺类神经递质之间关系的研究进展. *体育科研*, 2012, **33**(5): 70-73
Wang Q R, Zhou Y J. *Sport Sci Res*, 2012, **33**(5): 70-73
- [58] Farrell P A, Gates W K, Maksud M G, *et al.* Increases in plasma beta-endorphin/beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1982, **52**(5): 1245-1249
- [59] Sleiman S F, Henry J, Al-Haddad R, *et al.* Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *eLife*, 2016, **5**: e15092
- [60] Liu J, Min L, Liu R, *et al.* The effect of exercise on cerebral blood flow and executive function among young adults: a double-blinded randomized controlled trial. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 8269
- [61] Lin T W, Kuo Y M. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain Sci*, 2013, **3**(1): 39-53
- [62] De Miguel Z, Khoury N, Betley M J, *et al.* Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation *via* clusterin. *Nature*, 2021, **600**(7889): 494-499
- [63] Noetel M, Sanders T, Gallardo-Gómez D, *et al.* Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2024, **384**: e075847
- [64] Ligeza T S, Maciejczyk M, Wyczesany M, *et al.* The effects of a single aerobic exercise session on mood and neural emotional reactivity in depressed and healthy young adults: a late positive potential study. *Psychophysiology*, 2023, **60**(1): e14137
- [65] Ravindran A V, Lam R W, Filteau M J, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*, 2009, 117: S54-S64
- [66] Feng L, Li B, Xi Y, *et al.* Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, **322**(2): C164-C176
- [67] 武海潭, 干敏雷, 尹小俭, 等. 青少年体力活动与抑郁症状的相关性. *中国学校卫生*, 2023, **44**(5): 672-676, 681
Wu H T, Gan M L, Yin X J, *et al.* *Chin J Sch Health*, 2023, **44**(5): 672-676, 681
- [68] Brush C J, Hajcak G, Bocchine A J, *et al.* A randomized trial of aerobic exercise for major depression: examining neural indicators of reward and cognitive control as predictors and treatment targets. *Psychol Med*, 2022, **52**(5): 893-903
- [69] Helgadóttir B, Forsell Y, Hallgren M, *et al.* Long-term effects of exercise at different intensity levels on depression: a randomized controlled trial. *Prev Med*, 2017, 105: 37-46
- [70] Ortiz-Alvarez L, Xu H, Martinez-Tellez B. Influence of exercise on the human gut microbiota of healthy adults: a systematic review. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, **11**(2): e00126
- [71] Erlandson K M, Liu J, Johnson R, *et al.* An exercise intervention alters stool microbiota and metabolites among older, sedentary adults. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, **8**: 20499361211027067
- [72] Queipo-Ortuño M I, Seoane L M, Murri M, *et al.* Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One*, 2013, **8**(5): e65465
- [73] Xie Y, Wu Z, Zhou L, *et al.* Swimming exercise modulates gut microbiota in CUMS-induced depressed mice. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 749-760
- [74] Ding Z, Du L. Swimming exercise ameliorates depressive-like behavior by anti-inflammation activity, rebalancing gut *Escherichia coli* and *Lactobacilli*. *Brain Res*, 2022, **1797**: 148113
- [75] 黄敏霞. 高强度间歇训练对抑郁症大鼠肠道菌群及前额叶 LPS-TLR4/NF- κ B 炎症信号通路的影响[D]. 南昌:江西师范大学, 2022
Huang M X. The Effects of High-intensity Interval Training on Gut Microbiota and LPS-TLR4/NF- κ B Inflammatory Signaling Pathway in Prefrontal Cortex in Depressed Rats[D]. Nanchang: Jiangxi Normal University, 2022
- [76] Arida R M, Cavalheiro E A, Scorza F A. From depressive symptoms to depression in people with epilepsy: contribution of physical exercise to improve this picture. *Epilepsy Res*, 2012, **99** (1/2): 1-13
- [77] Sohail M U, Yassine H M, Sohail A, *et al.* Impact of physical exercise on gut microbiome, inflammation, and the pathobiology of metabolic disorders. *Rev Diabet Stud*, 2019, 15: 35-48
- [78] de Souza P B, de Araujo Borba L, Castro de Jesus L, *et al.* Major depressive disorder and gut microbiota: role of physical exercise. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(23): 16870
- [79] Campbell S C, Wisniewski P J, Noji M, *et al.* The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice. *PLoS One*, 2016, **11**(3): e0150502
- [80] Matt S M, Allen J M, Lawson M A, *et al.* Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice. *Front Immunol*, 2018, **9**: 1832
- [81] Yano J M, Yu K, Donaldson G P, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 2015, **161**(2): 264-276
- [82] 张若琳, 漆正堂, 刘微娜. 微生物-肠-脑轴视角下色氨酸代谢介导的运动抗抑郁机制研究进展. *中国运动医学杂志*, 2023, **42** (3): 227-235
Zhang R L, Qi Z T, Liu W N. *Chinese Journal of Sports Medicine*, 2023, **42**(3): 227-235
- [83] 张若琳. 运动小鼠粪菌移植对应激小鼠的行为学影响及色氨酸代谢的介导机制[D]. 广州:华东师范大学, 2023
Zhang R L. The Behavioral Effects of Fecal Microbiota Transplantation in Exercise Mice on Stressed Mice and the Mediating Mechanism of Tryptophan Metabolism[D]. Guangzhou: East China Normal University, 2023

- [84] Estaki M, Pither J, Baumeister P, *et al.* Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*, 2016, **4**(1): 42
- [85] Li C, Xu X, Wang Z, *et al.* Exercise ameliorates post-stroke depression by inhibiting PTEN elevation-mediated upregulation of TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling in mice. *Brain Res*, 2020, **1736**: 146777
- [86] 黄卓淳, 漆正堂, 刘微娜. ASMT 介导运动抗抑郁的炎症作用机制. *武汉体育学院学报*, 2024, **58**(9): 66-74
Huang Z C, Qi Z T, Liu W N. *J Wuhan Phys Univ*, 2024, **58**(9): 66-74
- [87] Mailing L J, Allen J M, Buford T W, *et al.* Exercise and the gut microbiome: a review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev*, 2019, **47**(2): 75-85
- [88] Mahdiah M S, Maryam J, Bitia B, *et al.* A pilot study on the relationship between *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* counts and inflammatory factors following exercise training. *Arch Physiol Biochem*, 2023, **129**(3): 778-787
- [89] 张一清, 朱晓军, 王彤. 运动训练对大鼠缺血性卒中后抑郁的发生及下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的影响. *中国康复医学杂志*, 2014, **29**(4): 306-310
Zhang Y Q, Zhu X J, Wang T. *Chin J Rehabil Med*, 2014, **29**(4): 306-310
- [90] 陈凤, 王龙娟, 李贞贞, 等. 大鼠肠道菌群变化影响其大脑海马脑源性神经营养因子的表达. *中国微生态学杂志*, 2015, **27**(1): 10-13
Chen F, Wang L J, Li Z Z, *et al.* *Chin J Microecol*, 2015, **27**(1): 10-13
- [91] Watanabe C, Oyanagi E, Aoki T, *et al.* Antidepressant properties of voluntary exercise mediated by gut microbiota. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2023, **87**(11): 1407-1419

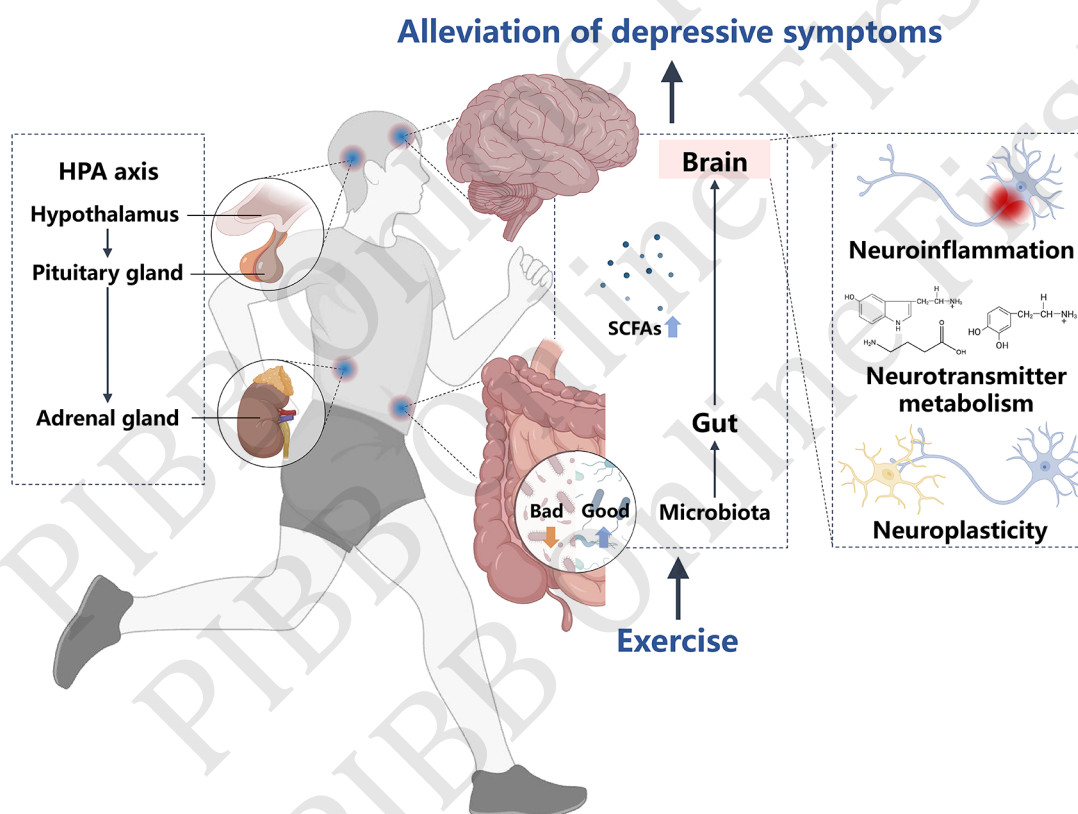
The Mechanism of Exercise Regulating Intestinal Flora in The Prevention and Treatment of Depression*

MIN Lei-Zi^{1,2)}, WANG Jing-Tong^{1,2)}, WANG Qing-Yuan^{1,2)}, CUI Yi-Cong^{1,2)},
WANG Rui^{1,2)}, MA Xin-Dong^{1,2)**}

(¹⁾Division of Sports Science and Physical Education, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

(²)IDG/McGovern Institute for Brain Research, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Graphical abstract



Abstract Depression, a prevalent mental disorder with significant socioeconomic burdens, underscores the urgent need for safe and effective non-pharmacological interventions. Recent advances in microbiome research have revealed the pivotal role of gut microbiota dysbiosis in the pathogenesis of depression. Concurrently, exercise, as a cost-effective and accessible intervention, has demonstrated remarkable efficacy in alleviating depressive symptoms. This comprehensive review synthesizes current evidence on the interplay between exercise, gut microbiota modulation, and depression, elucidating the mechanistic pathways through which exercise ameliorates depressive symptoms *via* the Microbiota-Gut-Brain (MGB) axis. Depression is characterized by gut microbiota alterations, including reduced alpha and beta diversity, depletion of beneficial taxa (*e. g.*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *Coprococcus*), and overgrowth of pro-inflammatory and pathogenic bacteria (*e. g.*, *Morganella*, *Klebsiella*, and *Enterobacteriaceae*). Metagenomic analyses reveal disrupted metabolic

functions in depressive patients, such as diminished synthesis of short-chain fatty acids (SCFAs), impaired tryptophan metabolism, and dysregulated bile acid conversion. For instance, *Bifidobacterium longum* deficiency correlates with reduced synthesis of neuroactive metabolites like homovanillic acid, while decreased *Coprococcus* abundance limits butyrate production, exacerbating neuroinflammation. Furthermore, elevated levels of indole derivatives from *Clostridium* species inhibit serotonin (5-HT) synthesis, contributing to depressive phenotypes. These dysbiotic profiles disrupt the MGB axis, triggering systemic inflammation, neurotransmitter imbalances, and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hyperactivity. Exercise exerts profound effects on gut microbiota composition, diversity, and metabolic activity. Longitudinal studies demonstrate that sustained aerobic exercise increases alpha diversity, enriches SCFA-producing genera (e.g., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*, and *Akkermansia*), and suppresses pathobionts (e.g., *Desulfovibrio* and *Streptococcus*). For example, a meta-analysis of 25 trials involving 1 044 participants confirmed that exercise enhances microbial richness and restores the Firmicutes/Bacteroidetes ratio, a biomarker of metabolic health. Notably, endurance training promotes *Veillonella* proliferation, which converts lactate into propionate, enhancing energy metabolism and delaying fatigue. Exercise also strengthens intestinal barrier integrity by upregulating tight junction proteins (e.g., ZO-1, occludin), thereby reducing lipopolysaccharide (LPS) translocation and systemic inflammation. However, excessive exercise may paradoxically diminish microbial diversity and exacerbate intestinal permeability, highlighting the importance of moderate intensity and duration. Exercise ameliorates depressive symptoms through multifaceted interactions with the gut microbiota, primarily *via* 4 interconnected pathways. First, exercise mitigates neuroinflammation by elevating anti-inflammatory SCFAs such as butyrate, which suppresses NF- κ B signaling to attenuate microglial activation and oxidative stress in the hippocampus. Animal studies demonstrate that voluntary wheel running reduces hippocampal TNF- α and IL-17 levels in stress-induced depression models, while fecal microbiota transplantation (FMT) from exercised mice reverses depressive behaviors by modulating the TLR4/NF- κ B pathway. Second, exercise regulates neurotransmitter dynamics by enriching GABA-producing *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, thereby counteracting neuronal hyperexcitability. Aerobic exercise also enhances the abundance of *Lactobacillus plantarum* and *Streptococcus thermophilus*, which facilitate 5-HT and dopamine synthesis. Clinical trials reveal that 12 weeks of moderate exercise increases fecal *Coprococcus* and *Blautia* abundance, correlating with improved 5-HT bioavailability and reduced depression scores. Third, exercise normalizes HPA axis hyperactivity by reducing cortisol levels and restoring glucocorticoid receptor sensitivity. In rodent models, chronic stress-induced corticosterone elevation is reversed by probiotic supplementation (e.g., *Lactobacillus*), which enhances endocannabinoid signaling and hippocampal neurogenesis. Furthermore, exercise upregulates brain-derived neurotrophic factor (BDNF) *via* microbial metabolites like butyrate, promoting histone acetylation and synaptic plasticity. FMT experiments confirm that exercise-induced microbiota elevates prefrontal BDNF expression, reversing stress-induced neuronal atrophy. Fourth, exercise reshapes microbial metabolic crosstalk, diverting tryptophan metabolism toward 5-HT synthesis instead of neurotoxic kynurenine derivatives. Butyrate inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), a key enzyme in the kynurenine pathway linked to depression. Concurrently, exercise-induced *Akkermansia* enrichment enhances mucin production, fortifies the gut barrier, and reduces LPS-driven neuroinflammation. Collectively, these mechanisms underscore exercise as a potent modulator of the microbiota-gut-brain axis, offering a holistic approach to alleviating depression through microbial and neurophysiological synergy. Current evidence supports exercise as a potent adjunct therapy for depression, with personalized regimens (e.g., aerobic, resistance, or yoga) tailored to individual microbiota profiles. However, challenges remain in optimizing exercise prescriptions (intensity, duration, and type) and integrating them with probiotics, prebiotics, or FMT for synergistic effects. Future research should prioritize large-scale randomized controlled trials to validate causality, multi-omics approaches to decipher MGB axis dynamics, and mechanistic studies exploring microbial metabolites as therapeutic targets. The authors advocate for a

paradigm shift toward microbiota-centric interventions, emphasizing the bidirectional relationship between physical activity and gut ecosystem resilience in mental health management. In conclusion, this review underscores exercise as a multifaceted modulator of the gut-brain axis, offering novel insights into non-pharmacological strategies for depression. By bridging microbial ecology, neuroimmunology, and exercise physiology, this work lays a foundation for precision medicine approaches targeting the gut microbiota to alleviate depressive disorders.

Key words exercise, gut microbiota, depression, microbiota-gut-brain axis

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0195

CSTR: 32369.14.pibb.20250195

* This work was supported by a grant from the Institute of Sports Development Research of Tsinghua University (Research on John Ma's thought and practice of Physical Education).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-62788087, E-mail: maxd@mail.tsinghua.edu.cn

Received: April 30, 2025 Accepted: May 14, 2025