PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~20
www.pibb.ac.cn

运动因子对肌少症与认知障碍共病的作用机制*

夏君玫[1)] 邓 琪[1)] 郝宏弢[1)] 梁计陵[1,2,3)**]

([1)] 中南大学体育教研部，长沙 410083；[2)] 中南大学运动康复与运动风险防控研究中心，长沙 410083；
[3)] 武汉体育学院运动医学院运动训练监控湖北省重点实验室，武汉 430079）

摘要 肌少症与认知障碍共病是与年龄增长密切相关的退行性疾病，已成为老年人致残的主要因素，严重影响其生活质量并加重公共卫生负担。其特征表现为骨骼肌质量进行性减少与认知功能渐进性减退的协同恶化，显著增加老年人失能、跌倒及相关不良健康事件的风险。研究表明，机体慢性炎症状态、线粒体功能障碍及肠道菌群失调等因素，是导致肌少症与认知障碍共病的关键病理生理基础。值得注意的是，骨骼肌具有内分泌功能，其在收缩刺激下可分泌多种运动因子，与大脑形成“交互作用”（crosstalk），在预防和延缓上述疾病中发挥重要作用。而规律性运动作为一种有效的非药物干预策略，能够通过诱导多种运动因子（如IL-6、Irisin、BDNF、IGF-1、FGF-21、乳酸（lactate）与CTSB等）的释放。这些因子通过激活骨骼肌与大脑组织内的特定信号激酶、下游通路及其靶点，在肌肉组织中调控蛋白质代谢平衡、抑制萎缩；同时在中枢神经系统中促进神经发生、增强可塑性及神经保护作用，从而介导“肌-脑Crosstalk”，协同改善肌少症与认知障碍共病的病理进程。基于此，本文系统阐述运动介导的运动因子在肌少症与认知功能障碍共病发生发展过程中的调控作用，旨在为运动干预防治老年人肌少症与认知功能障碍共病提供新的理论视角与实践依据。

关键词 运动因子，肌少症，认知障碍，共病，运动干预
中图分类号 G804.2，R49 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0287 **CSTR**：32369.14.pibb.20250287

根据《2024年度国家老龄事业发展公报》最新数据，截至2024年末，中国60周岁及以上老年人口3.1亿人，占总人口的22.0%；65周岁及以上老年人口为2.2亿人，占比15.6%。预测显示，至2035年左右，60岁及以上老年人口将突破4亿人，占比超过30%，标志着我国进入重度老龄化阶段[1]。人口老龄化与多种与年龄相关的健康问题密切相关，包括慢性疾病、共病现象、心理健康问题及认知功能减退等。肌少症（sarcopenia，SP）是一种与增龄相关的、进行性和全身性骨骼肌减少性疾病，其特征表现为肌肉质量降低、肌力下降及躯体功能减退，常导致老年人出现躯体功能障碍、衰弱状态、跌倒风险增加、骨折发生率上升、再入院率提高，甚至死亡风险增高[2]。认知障碍（cognitive impairment，CI）则指个体在记忆、思维、判断、语言及执行功能等核心认知领域出现显著损害，导致其在日常生活、职业活动或社会交往中的功能出现困难或下降。CI是一个连续谱系，依据严重程度表现为主观认知下降、轻度认知障碍（mild cognitive impairment，MCI）和痴呆[3]。痴呆作为CI的重度表现形式，是一个包含多种病理类型的综合征，其中阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）是最常见的类型。值得注意的是，MCI和痴呆（尤其是AD）患者常伴随SP的发生。SP与CI的共病率在老年人群中较高，加剧了显著的流行病学负担[4]。当前，全球60岁以上老年人SP患病率约为10%~27%，随着人口老龄化持续加深，预计2050年将增至约5亿人[5]。据《2024世界阿尔茨海默病报告》显示，目前全球AD确诊病例约5 500万，预计2050年将攀升至约1.39亿[6]。一项针对6个中低等收入国家的社区居住老年人研究表明，除南非外，其余国家均观察到SP与MCI

* 国家自然科学基金（32071176）和湖南省自然科学基金（2025JJ60799）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：0731-88876141，E-mail：jilingliang@csu.edu.cn
收稿日期：2025-06-15，接受日期：2025-10-11

之间存在显著正相关[7]。中国全国性横断面研究数据显示，中国老年人中SP与MCI共病发生率高达24.2%[8]。因此，SP与CI并非独立发生，两者存在紧密联系，其患病率随年龄增长呈指数级上升，共同构成老年健康的重大威胁。

目前，针对SP与CI的共病干预策略主要包括药物干预和营养干预。然而，单纯依赖药物干预及营养补充存在疗效局限，潜在副作用以及长期成本高昂等问题，难以形成可持续的干预方案。相比之下，运动作为一种绿色、便捷的非药物干预手段，已被证实能够同步延缓肌肉流失和认知衰退进程[9]。2016年，Safdar等学者[10]首次系统地提出“运动因子”（exerkine）的概念，将其定义为运动刺激后由肌肉、骨骼、神经等组织分泌释放的生物活性分子。其中，部分因子可通过血液循环跨越血脑屏障（blood-brain barrier，BBB），在中枢神经系统内发挥多重生物学效应，从而介导“肌-脑交互对话”（muscle-brain Crosstalk）[11]。进一步研究表明，运动因子在调控肌肉代谢平衡、改善炎症、刺激神经再生、增强突触可塑性及抑制神经退行性病理改变等方面发挥多效性作用[12]。然而，当前研究对运动因子的衰老相关分泌衰减规律、其在SP与CI共病发生发展中的调控作用，以及基于运动因子的靶向运动干预机制仍缺乏系统阐释。基于此，本研究系统探讨SP与CI共病的病理生理机制，阐明运动介导的运动因子在SP与CI共病中的作用机制，为开发针对此共病的精准化运动干预策略及临床健康管理提供科学理论依据。

1 肌少症与认知障碍共病的定义

随着增龄及机体功能衰退，老年人罹患多种慢性疾病的风险显著增高。2008年世界卫生组织正式提出“共病”（comorbidity）的概念，即共存于同一个体内的两种或两种以上的慢性非传染性疾病。相较于单一慢性病患者，共病老年人群更易出现衰弱状态提前发生、死亡率上升等不良临床结局[13]。在老年退行性疾病中，SP与CI的共病现象尤为突出。中国健康与养老追踪调查（China health and retirement longitudinal study，CHARLS）的首个纵向研究数据显示，老年人群SP与MCI共病率高达24.2%[8]。值得注意的是，SP与CI的相互作用并非独立事件，而是呈现双向恶性循环的特征，SP患者常伴随骨骼肌内分泌功能失调进而引起运动因子分泌异常，以及脑血流灌注不足等病理生理改变，会直接或间接损害海马体神经发生及突触可塑性，进而导致CI发生和发展[14]。反之，CI可通过降低运动动机、导致身体活动不足，以及引发下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）功能紊乱和自主神经调节异常等途径，增加蛋白质分解代谢、抑制合成代谢，从而加剧肌少症的病理进程[15]。可见，SP与CI的共病并非单纯简单的病理叠加，而是通过一系列肌-脑Crosstalk机制形成双向反馈循环。因此，突破传统单一器官的研究视角，将肌肉和大脑作为功能整体，对于深入解释肌肉衰减和认知功能下降之间的恶性关联至关重要。

2 肌少症与认知障碍共病的发病机制

临床研究表明，SP与CI之间存在显著临床关联性。尽管其共病的具体分子机制尚未完全阐明，但现有研究提示，慢性炎症反应、线粒体功能障碍和肠道菌群紊乱是驱动SP与CI共病发生发展的重要潜在机制[16-18]，这些机制相互作用形成恶性循环，共同加速SP与CI共病的病理进程（图1）。

2.1 慢性炎症

随着年龄增长，衰老细胞分泌的相关分泌表型（senescence-associated secretory phenotype，SASP）中包含大量促炎因子和趋化因子，通过募集并激活淋巴细胞与单核巨噬细胞，启动并维持慢性低度炎症状态[19]。这些免疫细胞浸润骨骼肌及脑组织，释放促炎介质，共同驱动SP与CI共病进程。在骨骼肌中，浸润的T/B淋巴细胞及单核细胞分化而来的巨噬细胞分泌白介素-6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）等因子[20-21]。这些因子通过双重机制诱导萎缩：一方面，慢性持续性IL-6和TNF-α通过抑制胰岛素样生长因子1（insulin like growth factor-1，IGF-1）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体1（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）磷酸化，显著降低蛋白质合成效率[22]。另一方面，TNF-α通过抑制磷脂酰肌醇3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/Akt/mTOR介导的蛋白合成通路，同时激活泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS），上调肌肉环指蛋白1（muscle ring-finger protein-1，MuRF1）和肌肉萎缩F-box蛋白（muscle atrophy f-box protein，Atrogin-1/MAFbx）表达，引发肌肉分解代谢增加，导致骨

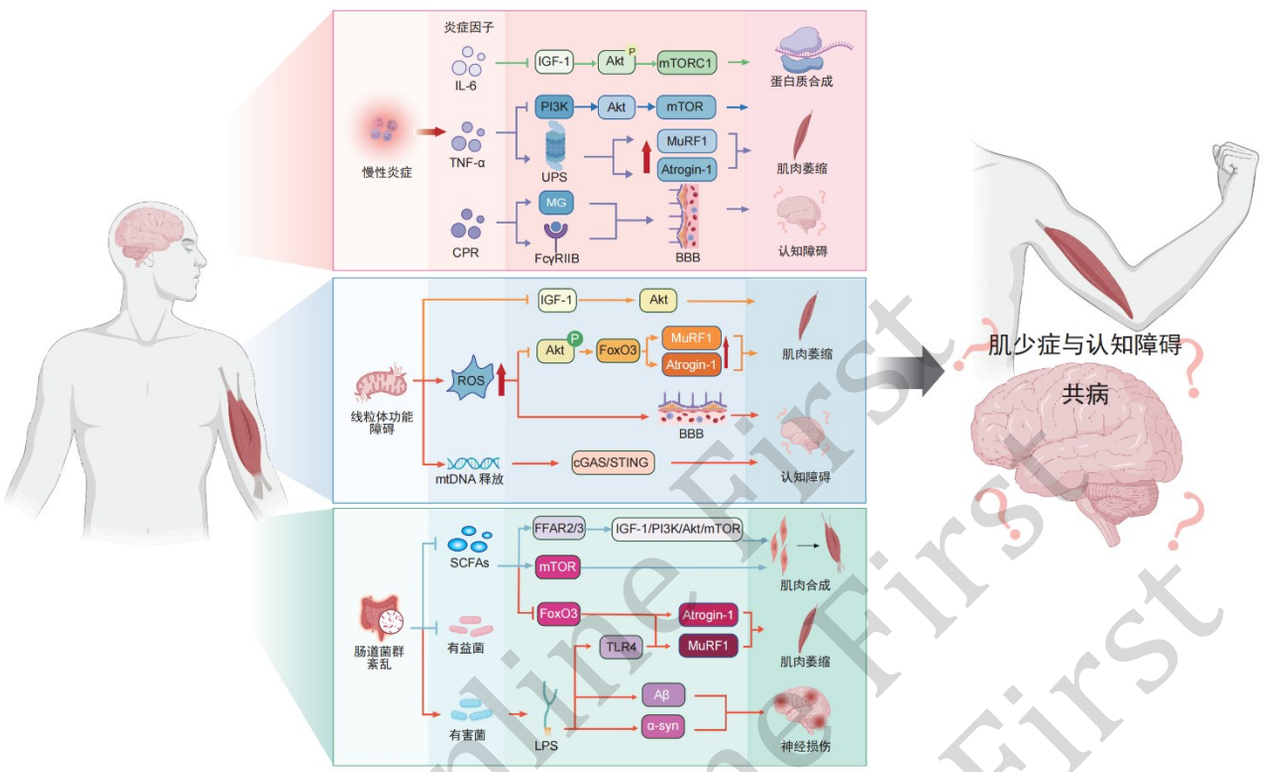


Fig. 1　The common pathogenic mechanisms of sarcopenia and cognitive impairment

图1　肌少症与认知障碍共病的发病机制

IL-6：白介素-6；TNF-α：肿瘤坏死因子-α；CPR：C反应蛋白；IGF-1：胰岛素样生长因子1；Akt：蛋白激酶B；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶；UPS：泛素-蛋白酶体系统；MuRF1：肌肉环指蛋白1；Atrogin-1：肌肉萎缩F-box蛋白；FoxO3：叉头框蛋白O3；ALP：自噬-溶酶体途径；FFAR 2/3：游离脂肪酸受体2和3；ROS：活性氧类；SCFAs：短链脂肪酸；LPS：脂多糖；Aβ：淀粉样蛋白；α-Syn：α突触核蛋白；TLR4：Toll样受体4；mtDNA：线粒体DNA；BBB：血脑屏障；MG：小胶质细胞；cGAS-STING：环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白。

骼肌萎缩[23]。同时，肌源性炎症因子通过血液循环抵达中枢神经系统，外周炎症信号激活小胶质细胞，极化为促炎M1型，破坏BBB完整性，促进淋巴细胞浸润中枢神经系统[24]。浸润的免疫细胞与活化的小胶质细胞共同释放白介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、TNF-α等因子，损伤神经元突触结构并诱发神经炎症[16]。此外，循环中升高的C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）可与脑血管内皮细胞上的FcγRIIB受体结合，进一步破坏BBB，使更多促炎因子和神经毒性物质进入脑实质[25]。综上，淋巴细胞与单核巨噬细胞的持续活化构成了慢性炎症的核心驱动力，并通过肌肉-神经炎症的双向反馈循环，既驱动肌肉萎缩的发生，又加速认知功能衰退，形成SP与CI共病的关键病理纽带。

2.2　线粒体功能障碍

线粒体作为细胞的“能量工厂”，其核心功能是通过内膜上电子传递链完成氧化磷酸化，产生细胞活动所需的主要能量载体三磷酸腺苷（adenosine-triphosphate，ATP）[26]。当电子传递链功能因复合体活性异常、线粒体DNA（mtDNA）突变等因素受损时，会导致线粒体功能障碍，伴随电子泄漏增加，使得活性氧类（reactive oxygen species，ROS）过度生成。当ROS水平超出细胞抗氧化防御系统的清除能力时，即会引发氧化应激[27]。氧化应激可通过激活UPS和自噬-溶酶体途径（autophagy-lysosome pathway，ALP），诱导肌肉萎缩。研究证实，线粒体功能障碍诱导的氧化应激通过抑制Akt磷酸化，导致其下游靶点叉头框蛋白O3（forkhead box protein O3，FoxO3）去磷酸化并转入核内启动转录活性，进而上调MuRF1和Atrogin-1的表达，最终触发蛋白质降解途径，导致肌纤维萎缩，从而加速SP的病理进展[28]。此外，当线粒体功能受损时，ATP的合成效率显著下

降，导致肌肉细胞能量供应不足，进而影响肌肉萎缩[29]。同时，线粒体功能障碍还会抑制IGF-1/Akt信号通路，进一步削弱肌肉的合成代谢[30]。在SP中，线粒体功能障碍会导致线粒体动力学和线粒体自噬的失衡。受损的线粒体无法被有效清除，导致功能异常的线粒体积累，进一步加剧ATP合成不足和ROS产生，进而造成恶性循环[17]。在大脑中，神经元因能量匮乏引发突触可塑性下降和认知功能衰退[31]，而氧化应激可直接损伤神经元膜和线粒体，导致ROS过度产生，加剧BBB功能障碍，引发中枢神经系统内氧化应激和神经炎症，直接损伤海马等关键脑区神经元的线粒体功能[32]。与此同时，线粒体动力学过度分裂会导致线粒体网络破坏，影响能量分布和神经元功能[33]，而异常线粒体积累，进一步加剧氧化应激和神经元损伤[34]。值得注意的是，肌肉与大脑间的线粒体存在双向调控，肌源性mtDNA碎片可被包裹进外泌体（exosomes）并转运至神经元，干扰其正常线粒体动力学，并激活环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白（cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes，cGAS-STING）先天免疫通路，加剧CI的发生和发展[35]。线粒体功能障碍通过引起能量代谢紊乱、氧化应激加剧及线粒体质量控制系统失衡，在SP与CI共病中发挥核心作用。

2.3 肠道菌群紊乱

肠道菌群调节大脑和骨骼肌的功能方面发挥着重要作用，其影响主要通过调节肠道屏障通透性、短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）生成以及炎症反应等途径实现。研究显示，增龄相关的“肠道生态失调”可引发肠道屏障完整性破坏，导致细菌及其产物如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）易位进入血液循环，引发系统性炎症和代谢紊乱，进而引起肌肉功能和质量下降[36]。衰老导致SCFAs的有益菌（如厚壁菌门和放线菌门）的丰度降低，削弱LPS诱导的炎症；另一方面有害菌如拟杆菌门等丰度增加，产生过多的LPS，通过刺激骨骼肌细胞上Toll样受体2（Toll-like receptors 2，TLR2）、Toll样受体4（Toll-like receptors 4，TLR4），引发炎症反应，生成更多的ROS并激发氧化应激反应，导致神经炎症和肌肉萎缩[37]。而研究证实，LPS水平升高会激活TLR4信号传导，促进肌肉萎缩标志蛋白Atrogin-1和MuRF-1的表达，诱导C2C12肌管细胞萎缩[38]。其次，SCFAs还可通过血液循环与骨骼肌细胞上的游离脂肪酸受体2/3（free fatty acid receptor 2/3，FFAR 2/3）结合，促进葡萄糖摄取和利用，并激活IGF-1/PI3K/Akt/mTOR通路，刺激肌肉蛋白质合成[39]。与此同时，SCFAs通过抑制FoxO3a/Atrogin-1，并激活mTOR通路，从而改善蛋白质合成[40]。在中枢神经系统中，LPS通过TLR4信号通路激活小胶质细胞，促进促炎细胞因子释放，导致慢性神经炎症和神经元损伤[41]。另一方面，LPS引起的炎症环境可加速β淀粉样蛋白（amyloid β-protein，Aβ）和α突触核蛋白（α-synuclein，α-Syn）等错误折叠蛋白的异常聚集，引发神经炎症，导致突触缺失和神经元死亡[42]。此外，肠道慢性炎症还可以激发免疫反应，降低血脊髓屏障和BBB完整性，导致外周炎症信号和免疫细胞浸润中枢神经系统，引发神经炎症和变性，进而加剧CI的发展[18]。肠道菌群紊乱通过破坏肠屏障、增加LPS易位及减少SCFAs生成，激活全身炎症和氧化应激，促进肌肉蛋白降解并诱发神经炎症，从而加剧肌少症与认知障碍共病的进展。

3 运动因子调控肌少症与认知障碍共病的作用机制

上述机制表明，SP与CI共病涉及慢性炎症、线粒体功能障碍、肠道菌群紊乱等病理过程密切相关，而运动干预通过调控运动因子分泌，可能成为打破这一恶性循环的关键。运动因子是由运动诱导的多种组织分泌的生物活性信号分子，包括细胞因子、肽类激素、代谢物和外泌体等。这些因子可通过血液循环或旁分泌途径作用于靶器官，介导运动引发的系统性适应与保护效应[43]。研究发现，IL-6、鸢尾素（Irisin）、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）、IGF-1、成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor-21，FGF-21）、乳酸（lactate）、组织蛋白酶B（cathepsin B，CTSB）等（图2），通过炎症反应、重塑能量代谢、发挥神经保护及促进神经可塑性等机制，在协同改善SP与CI共病中发挥核心作用（表1）。

3.1 白介素-6（IL-6）

IL-6作为一种多效性细胞因子，其在机体中的作用呈现出显著的双向性与来源依赖性，尤其是在肌肉与神经系统的互作中。IL-6既可发挥保护作用，也可能介导病理性损伤。在生理条件下，运动

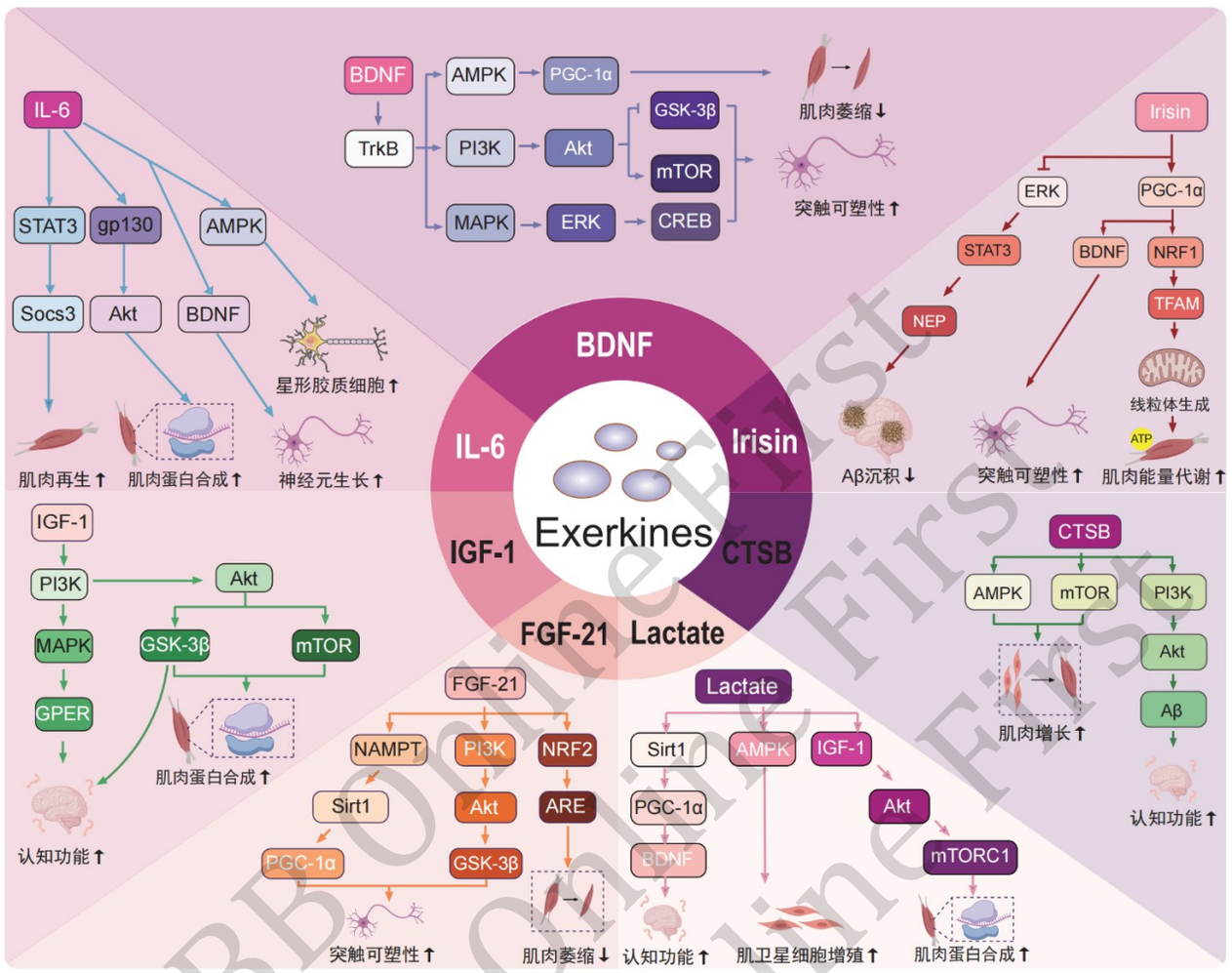


Fig. 2　The mechanism of exerkines in regulating the comorbidity of sarcopenia and cognitive impairment

图2　运动因子调控肌少症与认知障碍共病的作用机制

↓：下降；↑：上升；IL-6：白介素-6；BDNF：脑源性神经营养因子；IGF-1：胰岛素样生长因子1；FGF-21：成纤维细胞生长因子21；lactate：乳酸；CTSB：组织蛋白酶B；JAK：Janus激酶；STAT3：信号转导和转录激活因子3；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶；Akt：蛋白激酶B；GSK-3β：糖原合成酶激酶3β；AMPK：腺苷酸活化蛋白激酶；ERK：细胞外信号调节激酶；PGC-1α：过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α；TrkB：原肌球蛋白激酶受体B；CREB：cAMP反应元件结合蛋白；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；NF-κB：核因子κB；NRF1：核呼吸因子1；NRF2：核呼吸因子2；TFAM：线粒体转录因子A；Sirt1：沉默信息调节因子1；MEK：丝裂原活化蛋白激酶；NEP：脑啡肽酶；GPER：G蛋白偶联雌激素受体；NAMPT：烟酰胺磷酸核糖转移酶；HCAR：羟基羧酸受体；Aβ：β淀粉样蛋白；Socs3：细胞因子信号抑制因子3；gp130：糖蛋白130。

后由骨骼肌分泌的肌源性IL-6可通过激活信号转导与转录激活因子3-细胞因子信号抑制因子3（signal transducer and activator of transcription 3-Suppressor of cytokine signaling 3，STAT3-Socs3）级联反应促进肌肉再生与修复[44]，并经由糖蛋白130（glycoprotein 130，gp130）-Akt信号轴，诱导蛋白质合成[45]。然而，在衰老或慢性炎症状态下，由免疫细胞（如T/B细胞、单核/巨噬细胞）持续分泌高水平的免疫原性的IL-6，则会驱动组织损伤。在肌肉组织中，慢性炎症所致的免疫原性IL-6的持续高水平表达可激活Janus激酶（Janus kinase，JAK）/STAT3信号通路，上调肌肉特异性E3泛素连接酶Atrogin-1和MuRF1表达，从而加速蛋白质泛素化降解，导致肌肉萎缩[46]。同时，在脓毒症相关肌萎缩模型中，*IL-6*基因敲除可促进过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1-α（peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-α，PGC-1α）的表达，抑制ROS生

成，表现为肌肉蛋白质降解减少、肌纤维横截面积增加以及肌肉收缩功能改善[47]。临床试验显示，在患有SP老年人群中，血清中升高的免疫原性IL-6水平与较低的体质指数、握力水平以及骨骼肌质量指数等关键肌肉功能指标显著相关[48]。Meta分析进一步证实，SP老年人血清中IL-6水平显著升高，并与肌肉质量呈负相关[49]。在认知方面，肌源性IL-6可穿越BBB或通过迷走神经信号间接作用于中枢神经系统[50]，一方面通过促进BDNF的表达支持神经元的存活和突触可塑性[51]；另一方面，通过激活AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）通路，增强星形胶质细胞的线粒体生物合成[52]。此外，IL-6能作用于下丘脑腹内侧核中，通过激活细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK1/2）通路，来促进小鼠骨骼肌中的AMPK/乙酰辅酶A羧化酶（acetyl-coa carboxylase，ACC）通路和脂肪酸氧化[53]。然而在AD状态下，*IL-6*敲除可通过抑制STAT3和cGAS-STING通路，减轻神经炎症[54]。相反，其过度激活则通过JAK2/STAT3信号通路促使磷酸化的STAT3入核启动促炎基因转录，加剧神经炎症[55]。大规模纵向队列数据分析显示，系统性高IL-6水平与认知能力下降、大脑萎缩及患全因痴呆的风险增加均存在显著关联[56]。在神经炎症状态下，源性IL-6可反向外周，经血脑屏障影响骨骼肌，通过JAK/STAT通路影响线粒体功能障碍和运动功能下降，形成从“脑到肌”的病理反馈回路[57]。综上，IL-6在SP与CI共病中的作用具有鲜明的来源与微环境依赖性，运动诱导的肌源性IL-6主要发挥保护性效应而慢性炎症下的免疫原性IL-6则是调控肌肉分解代谢失衡和神经炎症损伤的关键因子，二者共同促进SP与CI共病的发生与发展。

3.2 鸢尾素（Irisin）

2012年，研究人员鉴定出一种由运动诱导产生的代谢调节因子—Irisin，其前体为III型纤连蛋白结构域包含蛋白5（fibronectin type III domain-containing 5，FNDC5）。FNDC5属于I 型跨膜蛋白，主要在骨骼肌、心肌及大脑中表达。在运动刺激下，FNDC5的胞外结构域发生蛋白水解切割，释放出其活性形式——Irisin[58]。在肌肉系统中，Irisin通过激活PGC-1α表达，进而上调下游靶基因核呼吸因子1（nuclear respiratory factor 1，NRF1）和线粒体转录因子A（mitochondrial transcription factor A，TFAM）的表达，增强线粒体生物合成及氧化磷酸化能力，为肌纤维再生和功能维持提供能量支持[59]。动物实验表明，在*FNDC5*/*Irisin*基因缺陷的老年小鼠模型中，可出现进行性加重的肌肉萎缩，具体表现为握力显著下降、肌肉湿重减轻及肌纤维横截面积减小。相反，腹腔注射重组Irisin蛋白可改善老年小鼠的肌肉萎缩表型，提示Irisin在衰老过程中对维持肌肉生理功能具有重要作用[60]。在中枢神经系统中，Irisin可结合神经元表面的αV/β5整合素受体（αV/β5 integrin receptor），激活PGC-1α表达，进而刺激纤维连接FNDC5裂解为Irisin，形成正反馈循环；该过程可增加BDNF表达，促进突触可塑性、神经元分化和神经元存活[61]。同时，Irisin还通过抑制ERK/STAT3信号通路，诱导星形胶质细胞释放脑啡肽酶（neprilysin，NEP），增强其对Aβ的清除能力，减轻Aβ沉积及相关神经毒性[62]。在AD小鼠模型中，*Irisin*基因敲除会损害运动、衰老和认知功能；而外源性过表达Irisin可通过外周途径提高循环Irisin水平，增加中枢Irisin含量，改善AD的认知缺陷和神经病理学[63]。临床研究显示，AD患者中Irisin水平升高与海马、颞上回及额下回等关键脑区灰质体积呈负相关，提示高Irisin水平可能代表机体对神经退行性病变的一种代偿反应，或与疾病严重程度相关[64]。综上，Irisin作为一种重要的运动因子，通过激活PGC-1α介导的线粒体生物发生及氧化代谢途径，为骨骼肌组织的再生与功能维持提供能量基础；同时，通过调控中枢神经系统的BDNF表达、突触可塑性、神经元健康及促进Aβ清除，发挥神经保护及认知改善作用。

3.3 脑源性神经营养因子（BDNF）

BDNF是神经营养因子家族的核心成员，主要在中枢神经系统中合成，参与调控突触可塑性、神经发生、神经元存活、免疫调节以及大脑血管生成等多个生理过程。在骨骼肌中，BDNF参与调控成肌细胞的增殖、分化和肌纤维的成熟过程，随着成肌细胞分化为肌管并进一步成熟为肌纤维，BDNF的表达水平逐渐下降[65]。BDNF通过与高亲和力受体原肌球蛋白受体激酶B（tropomyosin receptor kinase B，TrkB）结合，激活AMPK/PGC-1α信号轴，促进线粒体生物合成，增强肌肉能量代谢，并抑制肌肉萎缩[66]。日本一项针对20例严重SP患者的临床研究显示，患者血浆BDNF浓度与肌肉力量、6 min步行距离、简明身体机能量表评分呈显著正相关，而与5次椅站立试验完成时间呈显著负

相关，表明BDNF可能通过调控神经肌肉功能参与SP病理进程[67]。在中枢神经系统中，当BDNF与TrkB结合后，PI3K/Akt通路被激活，抑制糖原合酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3 beta，GSK-3β）活性，阻止Aβ诱导的tau蛋白过度磷酸化，从而减轻突触损伤与神经元功能障碍[68]。此外，BDNF还可激活丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/ERK通路，导致cAMP反应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein，CREB）磷酸化，进而上调CREB依赖性的基因*BDNF*、*Syn1*、*Syp*的表达，增强突触可塑性与功能[69]。临床研究证据表明，在378名AD患者中，血清BDNF水平较健康对照组显著降低，且其浓度与CI严重程度呈显著负相关[70]，进一步支持BDNF通过调节突触可塑性及神经元存活参与AD等神经退行性疾病病理进程。综上，BDNF不仅是中枢神经系统中关键的神经保护因子，通过抑制Aβ/tau蛋白病理和增强突触可塑性发挥重要作用，还在骨骼肌中经AMPK/PGC-1α信号轴调控线粒体功能与能量代谢，维持肌肉质量与功能。因此，BDNF水平的变化可作为评估神经退行性疾病和肌肉功能障碍的重要潜在生物标志物，并作为介导“肌-脑交互对话”的关键运动因子，在协同改善SP与CI共病中发挥核心枢纽作用。

3.4　胰岛素样生长因子1（IGF-1）

IGF-1是一种关键的生长因子，通过双向调控骨骼肌组织的合成代谢与分解代谢过程，在肌肉生长、分化和再生中发挥重要作用。在骨骼肌中，IGF-1与其特异性受体（IGF-1 receptor，IGF-1R）结合后，可激活下游PI3K/Akt信号通路，促进肌肉蛋白质合成、抑制蛋白质降解与细胞凋亡，从而缓解骨骼肌萎缩[71]。此外，IGF-1通过激活Akt/GSK-3β通路，促使GSK-3β发生磷酸化并失活，解除其对真核翻译起始因子2B（eukaryotic initiation factor 2B，eIF2B）和β连环蛋白（β-catenin）的抑制作用，进一步抑制肌肉萎缩进程[72]。同时，IGF-1还可经由Akt/mTOR通路增强mRNA翻译效率，促进蛋白质合成，增加蛋白质总量[73]。孟德尔随机化研究表明，IGF-1水平升高与握力下降及四肢与全身去脂体重增加相关；相反，肢体瘦体重、全身无脂组织质量的改善以及步行速度的提高，可降低IGF-1水平，进而减少SP的发生风险[74]。在认知功能方面，IGF-1可穿越血脑屏障或由脑内局部产生，通过结合神经元上的IGF-1R，激活PI3K/Akt/GSK-3β信号通路，下调促凋亡蛋白半胱氨酸依赖性天冬氨酸定向蛋白酶9（cysteine-dependent aspartate-directed protease 9，Caspase-9）的表达水平，上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma 2，Bcl-2）的表达，从而有效抑制神经元凋亡[75]。另一方面，IGF-1通过IGF-1R激活PI3K/MAPK信号通路，上调星形胶质细胞中G蛋白偶联雌激素受体（G protein-coupled estrogen receptor，GPER）的表达，从而延缓CI的进展[76]。在AD人群中，较低血清IGF-1水平与较高的AD患病风险显著相关；较高水平的IGF-1则与较大的全脑及海马体积呈正相关，提示其可能通过促进神经发生和维持神经细胞代谢活性发挥保护作用[77]。因此，IGF-1作为调控骨骼肌组织代谢稳态与中枢神经系统神经保护功能的核心枢纽因子，一方面通过PI3K/Akt通路在肌肉组织中抑制分解代谢并促进合成代谢，另一方面在大脑中抑制神经元凋亡、支持神经可塑性，从而在SP与CI共病的病理进程中发挥双向调控作用。

3.5　成纤维细胞生长因子21（FGF-21）

FGF-21是一种在骨骼肌、脑组织和脂肪组织等组织中表达的内分泌激素，具有调节葡萄糖稳态、抗炎及抗氧化等多种生物学活性，其在SP与CI共病中的作用呈现组织特异性与浓度依赖性。在生理情况下，肌肉中FGF-21通过抑制核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）炎症通路，减少TNF-α、IL-6等促炎因子释放；同时，协同激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件（nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element，NRF2/ARE）信号通路，增强细胞抗氧化防御能力，减轻氧化应激所致的肌细胞损伤[78]。然而，在病理状态下，FGF-21通过与卫星细胞表面的克洛索β蛋白（β-klotho，KLB）受体结合，上调磷酸酶和张力蛋白同源物（phosphatase and tensin homolog，PTEN）的表达，进而抑制PI3K/Akt信号通路，抑制卫星细胞的增殖与分化，影响新肌管形成，最终导致肌肉萎缩[79]。Hee等人的研究显示，老年SP患者血清FGF-21水平与SP严重程度呈正相关，提示慢性升高的FGF-21可能作为肌肉分解代谢状态或代谢应激的生物标志物[80]。在中枢神经系统中，FGF-21可穿过血脑屏障或由脑内产生，通过激活烟酰胺磷酸核糖转移酶（nicotinamide phosphoribosyltrans-ferase，NAMPT）促进NAD^+合成，进而上调沉默信息调节因子1

（silent information regulator 1，Sirt1）表达并增强PGC-1α活性，进而增强神经元的线粒体呼吸能力与功能[81]。脑室内注射FGF-21可通过激活PI3K/Akt/GSK-3β信号通路抑制神经元凋亡，减少海马和皮质区的神经元丢失[82]。在AD大鼠和细胞模型中，FGF-21表现出改善学习记忆能力、抵抗Aβ诱导的神经元凋亡、抑制tau蛋白过度磷酸化和缓解氧化应激损伤的作用[83]。综上，生理水平的FGF-21在肌肉组织中发挥抗炎和抗氧化效应，在大脑中则通过增强线粒体功能、抑制细胞凋亡、对抗Aβ/tau病理及改善突触可塑性等多种机制发挥神经保护作用；而在慢性病理状态下持续升高的FGF-21水平可能反映机体代谢紊乱与肌肉分解代谢状态，甚至抑制肌肉再生过程。

3.6 乳酸

乳酸是骨骼肌收缩过程中产生的一种关键代谢产物，近年研究发现它不仅作为能量底物，更作为一种重要的信号分子，在骨骼肌与中枢神经系统中发挥双向调节作用。在骨骼肌中，乳酸可通过激活IGF-1/Akt/mTORC1通路，进而增加肌肉蛋白质合成速率[84]。此外，乳酸还可激活AMPK通路，促进肌细胞的增殖和生长[85]。在小鼠模型中，外源性注射乳酸可经单羧酸转运蛋白1（monocarboxylate transporter 1，MCT1）被肌细胞摄取。进入细胞后，乳酸可作为组蛋白乳酸化修饰的底物，特异性诱导组蛋白H3第9位赖氨酸发生乳酸化修饰（H3K9la），进而促进唾液酸酶2（neuraminidase 2，Neu2）基因的转录，促进骨骼肌生长[86]。在认知功能方面，乳酸通过增加Sirt1表达，激活PGC-1α和FNDC5表达，加速BDNF的生成，进而增强学习和记忆功能[87]。此外，在急性高强度运动中，血液乳酸水平升高可通过激活血脑屏障内皮细胞上的HCAR1受体，促进大脑血管生成，改善脑血流灌注并支持认知功能[88]。一项针对MCI研究发现，患者血浆乳酸浓度显著升高，且较高乳酸水平与MCI患病率呈正相关[89]，提示循环乳酸水平可能作为认知功能状态的潜在生物标志物，但其因果关系及机制需深入探究。因此，乳酸已不再被单纯视为无氧代谢的“废物”和运动后肌肉酸痛的主要原因，其作为运动因子在骨骼肌中激活合成代谢通路、促进卫星细胞再生及表观遗传调控肌生长，在大脑中调节神经代谢、促进血管生成并影响组蛋白修饰，为机体生理和代谢过程的调节提供了新的视角。

3.7 组织蛋白酶B

CTSB是一种定位于溶酶体的半胱氨酸蛋白酶，在细胞内蛋白质分解代谢、抗原加工、激素激活以及骨转换等生理过程中发挥重要作用[90]。近年来，CTSB被鉴定为小鼠和人类中由运动诱导产生的运动因子，其在骨骼肌与中枢神经系统中的作用表现出明显的双向性和环境依赖性。在大鼠骨骼肌成肌细胞的实验中，通过AMPK激动剂模拟运动效应可诱导CTSB的表达水平显著上调[91]。同时，运动引起的机械应激会激活mTOR通路，从而促进溶酶体降解并增加CTSB活性[92]。在AD小鼠模型中，通过腺相关病毒载体介导骨骼肌CTSB过表达，可改善小鼠运动协调能力、记忆功能及成年海马神经发生[93]。然而，在脓毒症相关肌肉病理状态下，CTSB可能通过调控线粒体膜电位失衡、激活线粒体凋亡通路促进肌细胞死亡，提示其在肌肉萎缩进程中具有一定促进作用[94]。在认知功能调控方面，CTSB可通过PI3K/Akt信号通路增强小胶质细胞的迁移和吞噬功能，从而加速Aβ清除[95]。CTSB还能够通过BBB进入大脑，刺激BDNF产生，并具有调节神经发生、改善记忆、学习、情绪等认知功能的作用[11]。当CTSB过度激活时，可激活应激激活蛋白激酶（stress-activated protein kinase，SAPK）/c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK），加剧小胶质细胞介导的神经炎症反应，导致tau蛋白过度磷酸化与突触丢失，最终引发CI[96]。在AD小鼠模型中，*CTSB*基因敲除可导致记忆障碍，并显著降低Aβ的降解速率，证实其对维持认知功能和Aβ清除具有关键作用[97]。临床研究表明，AD患者颞叶皮层中CTSB蛋白水平较同龄健康对照组升高约80%[98]，这一现象可能与机体对Aβ病理的代偿性反应增强或疾病相关的神经炎症状态有关，体现了CTSB在病理过程中的复杂功能。为此，CTSB作为一种重要的运动因子，在骨骼肌中其运动诱导的生理性表达可能具有积极作用，而病理性升高则可能通过促凋亡机制参与肌肉萎缩；在中枢神经系统中，CTSB一方面通过促进Aβ清除和BDNF生成发挥神经保护功能，另一方面其过度激活又可驱动SAPK/JNK介导的神经炎症和tau蛋白病理改变。

表1　肌少症与认知障碍共病相关运动因子的功能与信号通路

Table 1　Functions and signaling pathways of exerkines associated with sarcopenia and cognitive impairment comorbidity

运动因子	来源器官	疾病	主要功能	分子信号	文献
IL-6	骨骼肌	SP	促进肌肉再生和蛋白质合成	STAT3-Socs3、gp130-Akt	［44-45］
		CI	促进神经元的存活和突触可塑性	BDNF、AMPK	［51-52］
Irisin	骨骼肌	SP	抑制肌肉萎缩	PGC-1α/NRF1/TFAM	［59］
		CI	神经保护与突触可塑性	PGC-1α、ERK/STAT3	［61-62］
BDNF	骨骼肌、脑	SP	促进肌肉再生	AMPK/PGC-1α	［66］
		CI	增强神经发生	PI3K/Akt/GSK-3β、MAPK/ERK/CREB	［68-69］
IGF-1	骨骼肌、脑	SP	促进肌肉合成	PI3K/Akt、Akt/GSK-3β、Akt/mTOR	［71-73］
		CI	神经存活和突触形成	PI3K/Akt/GSK-3β、PI3K/MAPK	［75-76］
FGF-21	骨骼肌、脑	SP	减轻肌细胞损伤	NRF2/ARE	［78］
		CI	抑制神经元凋亡	Sirt1/PGC-1α、PI3K/Akt/GSK-3β	［81-82］
Lactate	骨骼肌、脑	SP	促进肌肉的修复和生长	IGF-1/Akt/mTORC1、HCAR/MAPK	［84-85］
		CI	促进脑血管生成	Sirt1/PGC-1α	［87］
CTSB	骨骼肌、脑	SP	抑制肌肉萎缩	AMPK、mTOR	［91-92］
		CI	调节神经可塑性	PI3K/Akt	［95］

SP：肌少症；CI：认知障碍；IL-6：白介素-6；BDNF：脑源性神经营养因子；IGF-1：胰岛素样生长因子1；FGF-21：成纤维细胞生长因子-21；lactate：乳酸；CTSB：组织蛋白酶B；JAK：Janus激酶；STAT3：信号传导及转录激活蛋白3；cGAS-STING：环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白；AMPK：AMP活化蛋白激酶；ERK：细胞外信号调节激酶；PGC-1α：过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活因子1α；mTORC1：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1；PI3K：磷脂酰肌醇3激酶；Akt：蛋白激酶B；GSK-3β：糖原合成酶激酶3β；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶；HCAR：羟羧酸受体；Sirt1：沉默信息调节因子1；CREB：环磷酸腺苷反应元件结合蛋白；NRF1：核呼吸因子1；TFAM：线粒体转录因子A；NRF2：核因子E2相关因子2；ARE：抗氧化反应元件；Socs3细胞因子信号抑制因子3；gp130：糖蛋白130。

4　运动介导运动因子改善肌少症与认知障碍共病的潜在机制

研究表明，身体活动不足是导致SP与CI共病的危险因素之一，而规律性的适度运动能够改善SP与CI共病患者的躯体功能和认知功能[99]。主要机制包括降低炎症、减少线粒体功能障碍和肠道菌群紊乱等。此外，运动是调控肌肉功能和认知功能的重要方式，不仅能有效调节体内运动因子的产生和释放，还能直接或间接地对肌肉和大脑起到保护作用（图3，表2）。

4.1　有氧运动

有氧运动是指在氧气供应充足的条件下，由大部分肌群参与的、持续节律性循环运动模式。其通过调控代谢重编程与运动因子网络，在改善SP与CI共病中发挥核心作用。动物实验研究显示，在AD模型小鼠中，跑台运动通过在有氧条件下促进糖酵解代谢，显著提升脑乳酸浓度，从而优化突触可塑性[100]。进一步研究显示，低强度跑台运动还能通过激活BDNF/ERK/CREB信号通路，增强APP/PS1转基因小鼠的长时程增强效应，缓解其学习与记忆能力损伤[101]。而连续16周强迫行走干预可上调AD模型小鼠股四头肌中FNDC5的表达，并增强海马区FNDC5/Irisin、mBDNF及其受体TrkB的表达，形成外周-中枢联动的认知保护机制[102]。人体研究进一步验证了运动干预的临床价值，且呈现人群特异性。在SP老年人中，中等强度有氧操能提升其体内IGF-1水平，增强骨骼肌质量并优化内脏脂肪分布[103]。针对MCI老年人的研究发现，每次30~60 min，每周3-4次，16周或6个月的自行车、快走和慢跑等运动干预均能上调血清BDNF与IGF-1表达，改善神经认知表现[104-106]。然而，一项针对AD患者的研究发现，26周的中等强度跑步机训练可改善AD老年人的执行功能和言语学习能力，伴随着CTSB水平上升，而BDNF水平降低，提示在晚期AD状态下，BDNF介导的神经保护作用可能受损，而CTSB等因子可部分代偿其功能[107]。同时，每次60 min，每周3次，共26周的自行车运动，可降低Irisin水平，但提升BDNF和IGF-1水平[108]，提示随着运动时间延长身体的逐步适应运动强度和肌肉疲劳的产生，进而导致Irisin水平趋于稳定甚至下降[109-110]。此外，每次30~90 min、每周3~7次，持续2个月的有氧舞

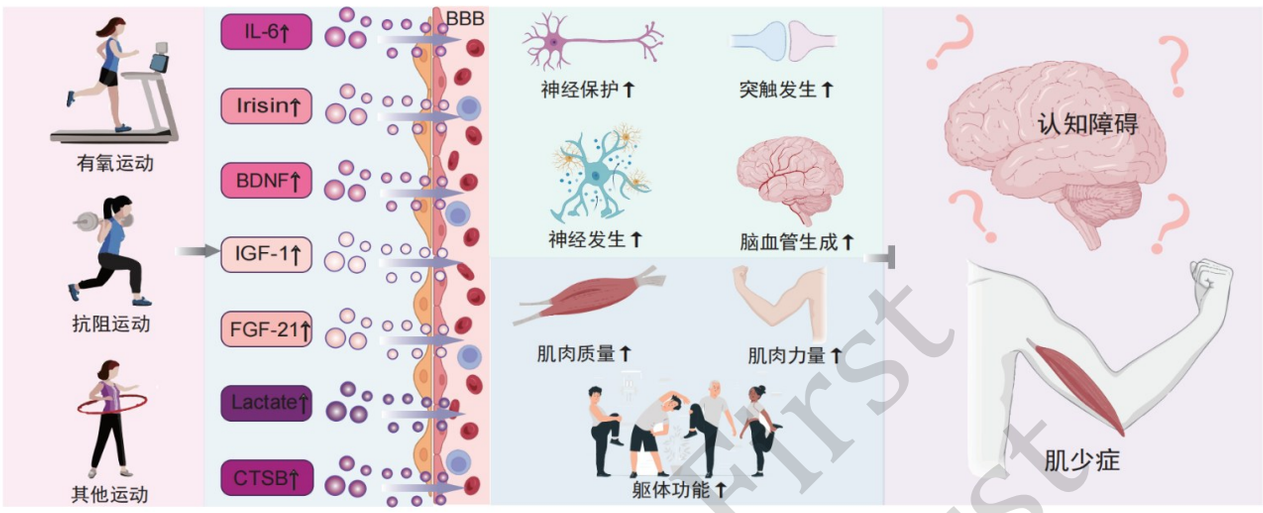


Fig. 3　The potential mechanisms of exercise-mediated exerkines in improving the comorbidity of sarcopenia and cognitive impairment

图3　运动介导运动因子改善肌少症与认知障碍共病的潜在机制

↓：下降；↑：上升；IL-6：白介素-6；BDNF：脑源性神经营养因子；IGF-1：胰岛素样生长因子1；FGF-21：成纤维细胞生长因子21；lactate：乳酸；CTSB：组织蛋白酶B；BBB：血脑屏障。

蹈和医疗体操干预，可有效降低IL-6水平，改善AD患者的记忆力、注意力和计算力等，并减轻神经精神症状，提升其生活质量[111]。虽有少数研究报告显示，AD患者经过长期运动干预后BDNF或Irisin水平出现下降，但大多数研究仍支持有氧运动能够上调诸如BDNF、IGF-1和CTSB等关键运动因子，并逆转疾病状态下异常升高的IL-6表达。因此，尽管运动形式、强度、持续时间以及人群基线特征的差异可能导致某些因子的反应存在异质性，可以明确的是，有氧运动通过调控运动因子网络中的整体协同与代偿机制，最终发挥延缓大脑衰老并改善神经功能的作用。

4.2　抗阻运动

抗阻运动通过骨骼肌的持续收缩抵抗外界阻力，不仅能够诱导神经肌肉适应性改变、提升肌肉质量与力量，还可通过调控运动因子发挥神经保护作用，从而有效改善CI。动物实验表明，SP模型小鼠经每周3次，持续12周的抗阻爬梯训练后，骨骼肌中Irisin表达显著上升，且其浓度与肌肉力量改善呈正相关[112]。进一步的研究显示，每周5次，进行8周的渐进式抗阻爬梯训练可通过激活Akt/ERK信号通路，同步上调SP小鼠骨骼肌组织及海马区中BDNF、CTSB和Irisin表达水平[113]。此外，AD模型小鼠经每次20~30 min，每周3次，共16周的网格爬梯干预后，海马Irisin与BDNF水平升高，并伴随识别记忆功能明显改善[102]。临床研究显示，在SP老年人中，每次60 min，每周2次，共12周的壶铃训练可显著降低免疫源性IL-6水平[114]。每次30~45 min，每周3次，共1个月或每周2次，每次30~40 min，共6个月的联合维生素D的抗阻方案可协同降低IL-6水平，并提升肌肉力量与功能[115-116]。其次，每周2次、共8周的低强度激光治疗联合力量训练，可通过光生物调节作用加速乳酸清除，从而降低血液乳酸蓄积，并最终改善SP老年人的6 min步行测试表现与等速肌力[117]。在MCI老年人中，每次40~60 min，每周2次，共12周的渐进性抗阻运动可通过显著提升血清IGF-1水平和海马N-乙酰天冬氨酸（total N-acetylaspartate，tNAA）含量，并增强执行功能与反应速度[118]。上述研究一致表明，抗阻运动通过调节多种运动因子的分泌并激活不同信号通路，对SP与CI共病群体发挥肌肉功能强化与神经保护的双重益处。

4.3　其他运动方式

除常规运动方式外，多种特殊运动形式对改善SP和CI共病也具有一定的应用价值。动物研究显示，在AD模型大鼠中，每次49 min，每周3次，持续8周的高强度间歇训练（high-intensity interval

training，HIIT），可提升海马中的Irisin和BDNF水平，并抑制Aβ斑块的形成[119]。临床研究进一步证实，针对SP老年患者，每次30 min、每周5次、共12周的全身振动训练可全面改善身体成分、肌肉力量及生活质量[120]；同样频次与周期的易筋经训练能显著降低血清免疫原性IL-6水平，进而提升SP老年人骨骼肌质量指数、肌肉握力、30 s坐立试验、SPPB评分等[121]。在MCI老年人中，每次60 min，每周3次，共20周的多模式运动可以提高BDNF、IGF-1水平，改善整体认知功能、注意力与言语流畅性，并伴随脑灰质体积增加、脑脊液体积减少及脑组织占比提高[122]。中医传统功法如易筋经和太极拳[123]，因其动作柔和、易学易练的特点，可改善老年SP患者的肌肉质量、肌力与体能的同时，还可降低IL-6水平并提高大脑BDNF表达，实现协同增益效应。而另一项研究显示，AD患者经每次30 min，每周3次，共3个月的HIIT或中等强度持续训练（moderate-intensity continuous training，MICT）后，BDNF水平升高而磷酸化tau蛋白水平降低[124]；急性运动后代谢分析显示，AD患者体内乳酸显著高于健康对照组，且血小板环氧化酶（cyclooxygenase，COX）活性与静息乳酸呈负相关，提示线粒体功能障碍是AD患者乳酸代谢紊乱的核心诱因[125]。以上结果表明，运动可作为改善SP与CI共病患者生活质量的有效非药物干预策略。然而，干预起始时机、个体差异适应性、运动强度优化及长期效应维持等问题，仍待深入研究，以保障运动干预的安全性及有效性。

表2　不同运动类型对运动因子表达水平的影响

Table 2　Research on the effects of different exercise types on the expression of exerkine

运动类型	疾病类型	模型	运动剂量	对运动因子的影响	作用机制与表现	文献
有氧运动	AD	4月龄APP/PS1/tau转基因小鼠	跑台运动 60 min/次，5次/周，8周	乳酸↑	GFAP、MCT1、MCT2↑	［100］
	AD	8月龄APP/PS1小鼠	跑台运动 30 min/次，5次/周，5个月	BDNF↑	ERK1/2、CREB表达、 学习，记忆功能↑	［101］
	AD	8月龄雄性SAMP8	强迫行走旋转笼装置，连续步行 30 min/次，3次/周，16周	Irisin、 BDNF↑	FNDC5表达、 认知指数↑	［102］
	SP	65~75岁 老年人	中等强度有氧操 60 min/次，2次/周，8周	IGF-1↑	HGS、最大背伸肌力、 最大膝伸肌肌力↑	［103］
	aMCI	60~80岁 老年人	自行车运动，65%~75% HRmax 30 min/次，3次/周，16周	IGF-I、 BDNF↑	执行功能、RTs、ERP P3波幅↑	［104］
	aMCI	≥60岁 老年人	骑行、快走、慢跑 40 min/次，3次/周，16周	BDNF↑	准确率、反应时间、 ERP P3波幅↑	［105］
	MCI	55~85岁 老年人	跑步机、固定自行车或椭圆训练器，75%~85% HRmax 45~60 min/次，4次/周，6个月	IGF-I、 BDNF↑	符号-数字模式测试、 言语流畅性↑	［106］
抗阻运动	SP	19月龄雄性C57BL/6小鼠	抗阻爬梯锻炼 3次/周，12周 施加体重10%的阻力，负重逐渐增加	Irisin↑	握力 肌肉力量、 肌肉质量、身体成分↑	［112］
	SP	8月龄雄性 C57BL/6J小鼠	抗阻爬梯训练 5次/周，8周 负荷为体重的20%，8~12次	CTSB、Irisin、 BDNF↑	海马区神经元密度↓ 肌肉功能、 认知功能↑	［113］
	AD	8月龄加速衰老雄性小鼠SAMP8	爬网格梯子 20~30 min/次，3次/周，16周 负荷从50%体重逐渐增加至最大负荷	Irisin、 BDNF↑	识别记忆功能↑	［102］
	SP	60~70岁 女性老年人	低强度激光治疗+力量训练 2次/周，8周 膝关节屈伸运动，80% 1RM	乳酸↑	6MWT↑	［117］

续表

运动类型	疾病类型	模型	运动剂量	对运动因子的影响	作用机制与表现	文献
	SP	平均年龄65.7岁老年人	维生素D+轻型哑铃与绑缚沙袋负重 30~40 min/次，2次/周，6个月	IL-6↓	ASMI、HGS↑	［115］
	SP	65~75岁女性老年人	壶铃训练 60 min/次，2次/周，12周	IL-6↓	SMM、BFM↑	［114］
	SP	≥65岁老年人	维生素D3+抗阻训练 30~45 min/次，3次/周，1个月	IL-6↓	ASMI、HGS、6MWT↑	［116］
	MCI	60~85岁老年人	下肢渐进性抗阻运动 40~60 min，2次/周，12周 70%~85%1RM，3组，6-~0次/组	IGF-1↑	海马tNAA↑	［118］
	aMCI	≥60岁老年人	核心训练 弯举、垂直蝶泳、腿举、坐姿划船等 40 min/次，3次/周，16周	IGF-1↑	准确率、 反应时间↑	［105］
	aMCI	60~80岁老年人	二头肌弯举、垂直蝴蝶机训练、腿举等 30 min/次，3次/周，16周 进行两组，每组10次重复的抗阻运动	IGF-1↑	RTs、 ERP P3波幅↑	［104］
其他运动	AD	成年雄性Wistar大鼠	HIIT 49 min/次，3次/周，8周 重复7次，85%~90%VO_2max跑步和 3 min 50%~60%VO_2max跑步	BDNF、 Irisin↑	Aβ斑块↓	［119］
	SP	≥65岁老年人	全身振动训练 30 min/次，5次/周，12周 1 min/次，10次重复	IGF-1↑	ASMI、GS、 SPPB、5CST↑	［120］
	SP	65~85岁老年人	易筋经 30 min/次，5次/周，12周	IL-6↓	SMM、HGS、 30s坐立试验、SPPB↑	［121］
	MCI	平均74.77岁老年人	150 min/周中等强度有氧运动， 2~3次抗阻力量、柔韧，平衡协调练习 60 min/次，3次/周，20周	BDNF、 IGF-1↑	MoCA、 MMSE↑	［122］
	MCI	平均年龄67.9岁老年人	太极拳 50 min/次，3/周，6个月	BDNF↑	逻辑记忆测试、延迟回忆测试、积木设计、数字广度测试、画线测试B减A↑	［123］

↑：上升；↓：下降；SP：肌少症；MCI：轻度认知障碍；aMCI：遗忘型轻度认知障碍；AD：阿尔茨海默病；IGF-1：胰岛素样生长因子1；BDNF：脑源性神经营养因子；IL-6：白介素-6；Irisin：鸢尾素；HGS：握力；MMSE：简易精神状态检查表；ASMI：四肢骨骼肌质量；SPPB：简易体能状况量表；MoCA：蒙特利尔认知评估量表；SMM：骨骼肌质量；BFM：体脂肪质量；GS：步速；5CST：5次起坐时间；GFAP：胶质纤维酸性蛋白；MCT1：单羧酸转运蛋白1；MCT2：单羧酸转运蛋白2；6MWT：6 min步行试验；HIIT：高强度间歇训练；ERP P3：事件相关电位P300；VO_2max：最大摄氧量；RTs：反应时；ERK1/2：细胞外信号调节激酶1/2；tNAA：N-乙酰天冬氨酸；Aβ：β淀粉样蛋白；FNDC5：III型纤连蛋白结构域的蛋白5。

5　总结与展望

在全球老龄化持续加剧的背景下，SP与CI共病已成为日益严峻的公共健康挑战。本文系统论证了运动干预作为防治SP与CI共病的有效策略，其核心机制在于运动可诱导多种运动因子（如BDNF、IGF-1、Irisin、CTSB等）的释放与协同作用，通过抑制炎症、优化能量代谢、增强神经营养与神经可塑性，进而改善肌肉功能与认知功能。尽管运动对多器官系统具有广泛益处，目前对其获益

机制及个体差异性的认识仍处于初步阶段。运动因子作为介导运动效应的重要信使分子，在器官间通讯中扮演关键角色，日益受到重视。然而，其分泌调控机制及受饮食、疾病状态等因素影响程度尚不明确，需通过更标准化、科学化的检测方法以降低研究异质性。

当前，针对增龄性慢性共病的运动干预仍面临诸多挑战，包括最佳干预时机不确定、运动处方缺乏个体化依据等。未来研究应在以下方向深入探索：第一，借助多组学技术与细胞特异性动物模型，解析运动因子在SP与CI共病中的时序变化、交互作用及下游信号通路，明确其对肌肉-大脑轴的具体调控环节；第二，结合生物标志物、临床表型及可穿戴设备数据，构建疾病临床预测模型，为运动干预的精准化实施奠定基础；第三，通过大规模队列研究和随机对照试验，验证运动干预及其与营养、认知训练等策略协同的长期效益与安全性。最终，建立标准化、可量化的运动干预评价体系，将为慢性共病的有效防治、提升老年人生活质量提供关键策略，助力健康老龄化进程。

在实践层面，基于现有证据，建议采用综合运动方案预防和改善SP与CI共病，建议采用有氧、抗阻、平衡及柔韧性训练的综合方案：推荐每周进行3~5次、每次30 min的中等强度有氧运动（如快走、游泳、骑行）；每周2~3次抗阻训练，针对大肌群，每组6~10次重复，完成2~3组；其次，可补充进行2~3次平衡与柔韧训练（如太极拳、瑜伽等）在抗阻练习日或单独休息日进行，从而达到“强肌健脑”的效益。

参考文献

[1] 王洋.2024年度国家老龄事业发展公报_部门动态_中国政府网[EB/OL].北京:中国政府网,2025[2025-07-31].https://www.gov.cn/lianbo/bumen/202507/content_7033724.htm
Wang Y. National aging development bulletin 2024_department updates_Chinese Government Website[EB/OL]. Beijing: Chinese Government Website, 2025[2025-07-31]. https://www. gov. cn/lianbo/bumen/202507/content_7033724.htm

[2] Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, *et al*. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing, 2019, **48**(1): 16-31

[3] 脑认知健康管理中国专家共识制定委员会,«中华健康管理学杂志»编辑委员会.脑认知健康管理中国专家共识(2023).中华健康管理学杂志,2023,**17**(12):881-892
Development Committee of Chinese Expert Consensus on Brain and Cognitive Health Management, Editorial Board of Chinese Journal of Health Management. Chin J Health Manag, 2023, **17**(12): 881-892

[4] Peng T C, Chen W L, Wu L W, *et al*. Sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr, 2020, **39**(9): 2695-2701

[5] Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray S R, *et al*. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, **13**(1): 86-99

[6] Comas-Herrera A, International A D, Aguzzoli E, *et al*. World Alzheimer Report 2024: global changes in attitudes to dementia [EB/OL]. London: Alezheimer's Disease International, 2024 [2024-09-20]. https://www. alzint. org/resource/world-alzheimer-report-2024/

[7] Jacob L, Kostev K, Smith L, *et al*. Sarcopenia and mild cognitive impairment in older adults from six low- and middle-income countries. J Alzheimers Dis, 2021, **82**(4): 1745-1754

[8] Hu Y, Peng W, Ren R, *et al*. Sarcopenia and mild cognitive impairment among elderly adults: the first longitudinal evidence from CHARLS. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, **13**(6): 2944-2952

[9] Venegas-Sanabria L C, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaino V, *et al*. Effect of multicomponent exercise in cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr, 2022, **22**(1): 617

[10] Safdar A, Saleem A, Tarnopolsky M A. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. Nat Rev Endocrinol, 2016, **12**(9): 504-517

[11] Pedersen B K. Physical activity and muscle-brain crosstalk. Nat Rev Endocrinol, 2019, **15**(7): 383-392

[12] Chow L S, Gerszten R E, Taylor J M, *et al*. Exerkines in health, resilience and disease. Nat Rev Endocrinol, 2022, **18**(5): 273-289

[13] 徐莉, 葛晶, 于鹏, 等. 中国老年人慢性病及共病模式变化研究: 基于中国健康与养老追踪调查数据. 中国全科医学, 2024, **27**(11): 1296-1302
Xu L, Ge J, Yu P, *et al*. Chin Gen Pract, 2024, **27**(11): 1296-1302

[14] 徐帅, 季泰, 余锋, 等. 运动调节骨源性因子改善阿尔茨海默病的机制. 生物化学与生物物理进展, 2023, **50**(10): 2305-2313
Xu S, Ji T, Yu F, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2023, **50**(10): 2305-2313

[15] Webster J M, Kempen L J A P, Hardy R S, *et al*. Inflammation and skeletal muscle wasting during cachexia. Front Physiol, 2020, **11**: 597675

[16] Jimenez-Gutierrez G E, Martínez-Gómez L E, Martínez-Armenta C, *et al*. Molecular mechanisms of inflammation in sarcopenia: diagnosis and therapeutic update. Cells, 2022, **11**(15): 2359

[17] Long Y F, Cui C, Wang Q, *et al*. Low-magnitude high-frequency vibration attenuates sarcopenia by modulating mitochondrial quality control *via* inhibiting miR-378. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025, **16**(1): e13740

[18] Sargent L, Nalls M, Amella E J, *et al*. Shared mechanisms for cognitive impairment and physical frailty: a model for complex systems. Alzheimers Dement (N Y), 2020, **6**(1): e12027

[19] Han X, Lei Q, Xie J, *et al*. Potential regulators of the senescence-associated secretory phenotype during senescence and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2022, **77**(11): 2207-2218

[20] Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res Ther, 2006, **8**(Suppl 2): S3

[21] Pesce B, Ribeiro C H, Larrondo M, *et al*. TNF-α affects signature cytokines of Th1 and Th17 T cell subsets through differential actions on TNFR1 and TNFR2. Int J Mol Sci, 2022, **23**(16): 9306

[22] Ji Y, Li M, Chang M, *et al*. Inflammation: roles in skeletal muscle atrophy. Antioxidants (Basel), 2022, **11**(9): 1686

[23] Assyov Y, Ganeva I, Ikonomov S, *et al*. Interleukin-6: unravelling its role in sarcopenia pathogenesis and exploring therapeutic avenues. PHARMACIA, 2023, **70**(4): 1493-1498

[24] Hoogland I C M, Houbolt C, van Westerloo D J, *et al*. Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. J Neuroinflammation, 2015, **12**: 114

[25] Hsuchou H, Kastin A J, Mishra P K, *et al*. C-reactive protein increases BBB permeability: implications for obesity and neuroinflammation. Cell Physiol Biochem, 2012, **30**(5): 1109-1119

[26] Vercellino I, Sazanov L A. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, **23**(2): 141-161

[27] Bhatti J S, Bhatti G K, Reddy P H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - a step towards mitochondria based therapeutic strategies. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, **1863**(5): 1066-1077

[28] Peng Y, Li J, Luo D, *et al*. Muscle atrophy induced by overexpression of ALAS2 is related to muscle mitochondrial dysfunction. Skelet Muscle, 2021, **11**(1): 9

[29] Romanello V, Sandri M. Mitochondrial quality control and muscle mass maintenance. Front Physiol, 2015, **6**: 422

[30] Pertici I, D'Angelo D, Vecellio Reane D, *et al*. Creatine transporter (SLC6A8) knockout mice exhibit reduced muscle performance, disrupted mitochondrial Ca(2+) homeostasis, and severe muscle atrophy. Cell Death Dis, 2025, **16**(1): 99

[31] 陈燕. 神经元的突触可塑性与学习和记忆. 生物化学与生物物理进展, 2008, **35**(6): 610-619
Chen Y. Prog Biochem Biophys, 2008, **35**(6): 610-619

[32] Song K, Li Y, Zhang H, *et al*. Oxidative stress-mediated blood-brain barrier (BBB) disruption in neurological diseases. Oxid Med Cell Longev, 2020, **2020**(1): 4356386

[33] Xie W, Guo D, Li J, *et al*. CEND1 deficiency induces mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in Alzheimer's disease. Cell Death Differ, 2022, **29**(12): 2417-2428

[34] He Y, He T, Li H, *et al*. Deciphering mitochondrial dysfunction: pathophysiological mechanisms in vascular cognitive impairment. Biomed Pharmacother, 2024, **174**: 116428

[35] Li Y, Cui J, Liu L, *et al*. mtDNA release promotes cGAS-STING activation and accelerated aging of postmitotic muscle cells. Cell Death Dis, 2024, **15**(7): 523

[36] Grosicki G J, Fielding R A, Lustgarten M S. Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis. Calcif Tissue Int, 2018, **102**(4): 433-442

[37] 孙丽薇, 耿倩, 郑国华. 肠道菌群-肠-脑-肌轴信号交流的研究进展. 微生物学报, 2024, **64**(5): 1364-1377
Sun L W, Geng Q, Zheng G H. Acta Microbiol Sin, 2024, **64**(5): 1364-1377

[38] Ducharme J B, Fennel Z J, McKenna Z J, *et al*. Stimulated myotube contractions regulate membrane-bound and soluble TLR4 to prevent LPS-induced signaling and myotube atrophy in skeletal muscle cells. Am J Physiol Cell Physiol, 2023, **325**(1): C300-C313

[39] 陈琳, 吴钰祥, 杨隽, 等. 运动干预肌少症与肌-脑-肠环路的研究进展. 武汉体育学院学报, 2021, **55**(3): 70-74
Chen L, Wu Y X, Yang J, *et al*. J Wuhan Inst Phys Educ, 2021, **55**(3): 70-74

[40] Liu C, Wong P Y, Wang Q, *et al*. Short-chain fatty acids enhance muscle mass and function through the activation of mTOR signalling pathways in sarcopenic mice. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2024, **15**(6): 2387-2401

[41] Ma X, Liu J, Jiang L, *et al*. Dynamic changes in the gut microbiota play a critical role in age-associated cognitive dysfunction *via* SCFAs and LPS synthesis metabolic pathways during brain aging. Int J Biol Macromol, 2025, **304**(Pt 2): 140945

[42] Mahbub N U, Islam M M, Hong S T, *et al*. Dysbiosis of the gut microbiota and its effect on α -synuclein and prion protein misfolding: consequences for neurodegeneration. Front Cell Infect Microbiol, 2024, **14**: 1348279

[43] 乔玉成. 诱导器官(组织)间"对话": 运动健康促进新的解释框架. 上海体育学院学报, 2022, **46**(8): 77-94, 106
Qiao Y C. J Shanghai Univ Sport, 2022, **46**(8): 77-94, 106

[44] Hoene M, Runge H, Häring H U, *et al*. Interleukin-6 promotes myogenic differentiation of mouse skeletal muscle cells: role of the STAT3 pathway. Am J Physiol Cell Physiol, 2013, **304**(2): C128-C136

[45] Gao S, Durstine J L, Koh H J, *et al*. Acute myotube protein synthesis regulation by IL-6-related cytokines. Am J Physiol Cell Physiol, 2017, **313**(5): C487-C500

[46] Huang Z, Zhong L, Zhu J, *et al*. Inhibition of IL-6/JAK/STAT3 pathway rescues denervation-induced skeletal muscle atrophy. Ann Transl Med, 2020, **8**(24): 1681

[47] Yang B, Yang X, Sun X, *et al*. IL-6 deficiency attenuates skeletal muscle atrophy by inhibiting mitochondrial ROS production through the upregulation of PGC-1α in septic mice. Oxid Med Cell Longev, 2022, **2022**: 9148246

[48] Chang K V, Wu W T, Chen Y H, *et al*. Enhanced serum levels of tumor necrosis factor- α, interleukin-1β, and-6 in sarcopenia: alleviation through exercise and nutrition intervention. Aging, 2023, **15**(22): 13471-13485

[49] Ding J, Yang G, Sun W, *et al*. Association of interleukin-6 with sarcopenia and its components in older adults: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. Ann Med, 2024, **56**(1): 2384664

[50] Banks W A, Kastin A J, Gutierrez E G. Penetration of interleukin-6 across the murine blood-brain barrier. Neurosci Lett, 1994, **179**(1/2): 53-56

[51] Murphy P G, Borthwick L A, Altares M, *et al*. Reciprocal actions of interleukin-6 and brain-derived neurotrophic factor on rat and mouse primary sensory neurons. Eur J Neurosci, 2000, **12**(6): 1891-1899

[52] Chen X L, Wang Y, Peng W W, *et al*. Effects of interleukin-6 and IL-6/AMPK signaling pathway on mitochondrial biogenesis and astrocytes viability under experimental septic condition. Int Immunopharmacol, 2018, 59: 287-294

[53] Katashima C K, de Oliveira Micheletti T, Braga R R, *et al*. Evidence for a neuromuscular circuit involving hypothalamic interleukin-6 in the control of skeletal muscle metabolism. Sci Adv, 2022, **8**(30): eabm7355

[54] Liu M, Pan J, Li X, *et al*. Interleukin-6 deficiency reduces neuroinflammation by inhibiting the STAT3-cGAS-STING pathway in Alzheimer's disease mice. J Neuroinflammation, 2024, **21**(1): 282

[55] Wu Y, Sun Z, Wang T, *et al*. Maresin 1 alleviates sevoflurane-induced neuroinflammation in neonatal rats *via* JAK2/STAT3/IL-6 pathways. Int Immunopharmacol, 2022, **108**: 108912

[56] Zhao Z, Zhang J, Wu Y, *et al*. Plasma IL-6 levels and their association with brain health and dementia risk: a population-based cohort study. Brain Behav Immun, 2024, 120: 430-438

[57] Yang S, Tian M, Dai Y, *et al*. Infection and chronic disease activate a systemic brain-muscle signaling axis. Sci Immunol, 2024, **9**(97): eadm7908

[58] Maak S, Norheim F, Drevon C A, *et al*. Progress and challenges in the biology of FNDC5 and irisin. Endocr Rev, 2021, **42**(4): 436-456

[59] Vaughan R A, Gannon N P, Barberena M A, *et al*. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle *in vitro*. Diabetes Obes Metab, 2014, **16**(8): 711-718

[60] Guo M, Yao J, Li J, *et al*. Irisin ameliorates age-associated sarcopenia and metabolic dysfunction. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, **14**(1): 391-405

[61] Lourenco M V, Frozza R L, de Freitas G B, *et al*. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. Nat Med, 2019, **25**(1): 165-175

[62] Kim E, Kim H, Jedrychowski M P, *et al*. Irisin reduces amyloid-β by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling. Neuron, 2023, **111**(22): 3619-3633.e8

[63] Islam M R, Valaris S, Young M F, *et al*. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. Nat Metab, 2021, **3**(8): 1058-1070

[64] Kim K Y, Kwak S, Ha J, *et al*. Loss of association between plasma irisin levels and cognition in Alzheimer's disease. Psychoneuroendocrinology, 2022, **136**: 105624

[65] Mousavi K, Jasmin B J. BDNF is expressed in skeletal muscle satellite cells and inhibits myogenic differentiation. J Neurosci, 2006, **26**(21): 5739-5749

[66] Zhang Z, Wang B, Fei A. BDNF contributes to the skeletal muscle anti-atrophic effect of exercise training through AMPK-PGC1α signaling in heart failure mice. Arch Med Sci, 2019, **15**(1): 214-222

[67] Miyazaki S, Iino N, Koda R, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients. Geriatr Gerontol Int, 2021, **21**(1): 27-33

[68] 邱明月, 罗焱, 李绍合, 等. 青蒿素经PI3K/Akt通路改善突触可塑性减轻糖尿病小鼠认知障碍. 生物化学与生物物理进展, 2022, **49**(8): 1530-1542
Qiu M Y, Luo Y, Li S H, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2022, **49**(8): 1530-1542

[69] 唐逌, 艾坤, 凌晨, 等. 针刺对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠运动控制及纹状体脑源性神经营养因子和突触蛋白的影响. 针刺研究, 2025, **50**(7): 763-772
Tang X, Ai K, Ling C, *et al*. Acupunct Res, 2025, **50**(7): 763-772

[70] Siuda J, Patalong-Ogiewa M, Żmuda W, *et al*. Cognitive impairment and BDNF serum levels. Neurol Neurochir Pol, 2017, **51**(1): 24-32

[71] 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

[72] Schakman O, Kalista S, Bertrand L, *et al*. Role of Akt/GSK-3beta/beta-catenin transduction pathway in the muscle anti-atrophy action of insulin-like growth factor-I in glucocorticoid-treated rats. Endocrinology, 2008, **149**(8): 3900-3908

[73] Bakker A D, Gakes T, Hogervorst J M A, *et al*. Mechanical stimulation and IGF-1 enhance mRNA translation rate in osteoblasts *via* activation of the AKT-mTOR pathway. J Cell Physiol, 2016, **231**(6): 1283-1290

[74] Liu J, Chen M, Xia X, *et al*. Causal associations between the insulin-like growth factor family and sarcopenia: a bidirectional Mendelian randomization study. Front Endocrinol, 2024, **15**: 1422472

[75] Wan Y, Gao W, Zhou K, *et al*. Role of IGF-1 in neuroinflammation and cognition deficits induced by sleep deprivation. Neurosci Lett, 2022, **776**: 136575

[76] Yuan L J, Zhang M, Chen S, *et al*. Anti-inflammatory effect of IGF-1 is mediated by IGF-1R cross talk with GPER in MPTP/MPP(+)-induced astrocyte activation. Mol Cell Endocrinol, 2021, **519**: 111053

[77] Westwood A J, Beiser A, Decarli C, *et al*. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. Neurology, 2014, **82**(18): 1613-1619

[78] Yu Y, He J, Li S, *et al*. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol, 2016, 38: 144-152

[79] Zhou D, Shi Y, Zhang D, *et al*. Liver-secreted FGF21 induces sarcopenia by inhibiting satellite cell myogenesis *via* klotho beta in decompensated cirrhosis. Redox Biol, 2024, **76**: 103333

[80] Jung H W, Park J H, Kim D A, *et al*. Association between serum FGF21 level and sarcopenia in older adults. Bone, 2021, **145**: 115877

[81] Mäkelä J, Tselykh T V, Maiorana F, *et al*. Fibroblast growth factor-21 enhances mitochondrial functions and increases the activity of PGC-1α in human dopaminergic neurons *via* Sirtuin-1. SpringerPlus, 2014, **3**(1): 2

[82] Zhang X, Zheng H, Ni Z, *et al*. Fibroblast growth factor 21 exerts a protective effect on diabetes-induced cognitive decline by remodeling cerebral glucose and neurotransmitter metabolism in mice. Cereb Cortex, 2024, **34**(2): bhad502

[83] Chen S, Chen S T, Sun Y, *et al*. Fibroblast growth factor 21 ameliorates neurodegeneration in rat and cellular models of Alzheimer's disease. Redox Biol, 2019, **22**: 101133

[84] Brooks G A, Osmond A D, Arevalo J A, *et al*. Lactate as a myokine and exerkine: drivers and signals of physiology and metabolism. J Appl Physiol (1985), 2023, **134**(3): 529-548

[85] Zhou Y, Liu X, Huang C, *et al*. Lactate activates AMPK remodeling of the cellular metabolic profile and promotes the proliferation and differentiation of C2C12 myoblasts. Int J Mol Sci, 2022, **23**(22): 13996

[86] Dai W, Wu G, Liu K, *et al*. Lactate promotes myogenesis *via* activating H3K9 lactylation-dependent up-regulation of Neu2 expression. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, **14**(6): 2851-2865

[87] El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, *et al*. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). J Neurosci, 2019, **39**(13): 2369-2382

[88] Kim S, Choi J Y, Moon S, *et al*. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. Pflugers Arch, 2019, **471**(3): 491-505

[89] Pan H, Huang X, Li F, *et al*. Association among plasma lactate, systemic inflammation, and mild cognitive impairment: a community-based study. Neurol Sci, 2019, **40**(8): 1667-1673

[90] Mort J S, Buttle D J. Cathepsin B. Int J Biochem Cell Biol, 1997, **29**(5): 715-720

[91] Moon H Y, Becke A, Berron D, *et al*. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. Cell Metab, 2016, **24**(2): 332-340

[92] Mazo C E, D'Lugos A C, Sweeney K R, *et al*. The effects of acute aerobic and resistance exercise on mTOR signaling and autophagy markers in untrained human skeletal muscle. Eur J Appl Physiol, 2021, **121**(10): 2913-2924

[93] Pinto A, Haytural H, Loss C M, *et al*. Muscle Cathepsin B treatment improves behavioral and neurogenic deficits in a mouse model of Alzheimer's Disease. bioRxiv, **2025**: 2025.01.20.**633414**

[94] Wang Y, Xi W, Zhang X, *et al*. CTSB promotes sepsis-induced acute kidney injury through activating mitochondrial apoptosis pathway. Front Immunol, 2022, **13**: 1053754

[95] Jiang M, Zhao D, Zhou Y, *et al*. Cathepsin B modulates microglial migration and phagocytosis of amyloid β in Alzheimer's disease through PI3K-Akt signaling. Neuropsychopharmacology, 2025, **50**(4): 640-650

[96] Jiang M, Ge Z, Yin S, *et al*. Cathepsin B modulates Alzheimer's disease pathology through SAPK/JNK signals following administration of porphyromonas gingivalis-derived outer membrane vesicles. J Clin Periodontol, 2025, **52**(3): 434-456

[97] Kindy M S, Yu J, Zhu H, *et al*. Deletion of the cathepsin B gene improves memory deficits in a transgenic ALZHeimer's disease mouse model expressing AβPP containing the wild-type β-secretase site sequence. J Alzheimers Dis, 2012, **29**(4): 827-840

[98] Hook G, Reinheckel T, Ni J, *et al*. Cathepsin B gene knockout improves behavioral deficits and reduces pathology in models of neurologic disorders. Pharmacol Rev, 2022, **74**(3): 600-629

[99] 单江晖, 储超扬, 陈是熵, 等. 不同干预手段改善神经炎症在治疗阿尔茨海默病中的效果分析. 生物化学与生物物理进展, 2025, **52**(2): 310-333
Shan J H, Chu C Y, Chen S Y, *et al*. Prog Biochem Biophys, 2025, **52**(2): 310-333

[100] 王亚鑫, 夏冬冬, 赵丽. 有氧运动调节AD模型小鼠海马乳酸代谢的适应性变化. 北京体育大学学报, 2023, **46**(6): 103-112
Wang Y X, Xia D D, Zhao L. J Beijing Sport Univ, 2023, **46**(6): 103-112

[101] 赵刚, 张合, 刘慧莉. 小强度跑台运动对阿尔茨海默病转基因小鼠海马BDNF/ERK/CREB基因和蛋白表达的影响. 中国运动医学杂志, 2018, **37**(11): 933-939
Zhao G, Zhang H, Liu H L. Chin J Phys Med, 2018, **37**(11): 933-939

[102] Izawa S, Nishii K, Aizu N, *et al*. Effects of aerobic exercise and resistance training on cognitive function: comparative study based on FNDC5/irisin/BDNF pathway. Dement Geriatr Cogn Disord, 2024, **53**(6): 329-337

[103] Chen H T, Chung Y C, Chen Y J, *et al*. Effects of different types of exercise on body composition, muscle strength, and IGF-1 in the elderly with sarcopenic obesity. J Am Geriatr Soc, 2017, **65**(4): 827-832

[104] Tsai C L, Ukropec J, Ukropcová B, *et al*. An acute bout of aerobic or strength exercise specifically modifies circulating exerkine levels and neurocognitive functions in elderly individuals with mild cognitive impairment. Neuroimage Clin, 2018, 17: 272-284

[105] Tsai C L, Pai M C, Ukropec J, *et al*. Distinctive effects of aerobic and resistance exercise modes on neurocognitive and biochemical changes in individuals with mild cognitive impairment. Curr Alzheimer Res, 2019, **16**(4): 316-332

[106] Baker L D, Frank L L, Foster-Schubert K, *et al*. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. Arch Neurol, 2010, **67**(1): 71-79

[107] Gaitán J M, Moon H Y, Stremlau M, *et al*. Effects of aerobic exercise training on systemic biomarkers and cognition in late middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. Front Endocrinol, 2021, **12**: 660181

[108] Salisbury D L, Li D, Todd M, *et al*. Aerobic exercise, training dose, and cardiorespiratory fitness: effects and relationships with resting

plasma neurotrophic factors in Alzheimer's dementia. J Vasc Dis, 2023, **2**(3): 351-366

[109] Jóźków P, Koźlenia D, Zawadzka K, *et al*. Effects of running a marathon on irisin concentration in men aged over 50. J Physiol Sci, 2019, **69**(1): 79-84

[110] Qiu S, Cai X, Sun Z, *et al*. Chronic exercise training and circulating irisin in adults: a meta-analysis. Sports Med, 2015, **45**(11): 1577-1588

[111] 张翼, 杜鑫, 刘萍萍, 等. 有氧运动康复治疗对AD患者认知功能及血清炎症因子、miR-129-5p水平的影响. 国际精神病学杂志, 2023, **50**(5): 1036-1039, 1044
Zhang Y, Du X, Liu P P, *et al*. J Int Psychiatry, 2023, **50**(5): 1036-1039, 1044

[112] Kim H J, So B, Choi M, *et al*. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans. Exp Gerontol, 2015, 70: 11-17

[113] Lim G, Lee H, Lim Y. Potential effects of resistant exercise on cognitive and muscle functions mediated by myokines in sarcopenic obese mice. Biomedicines, 2022, **10**(10): 2529

[114] Chen H T, Wu H J, Chen Y J, *et al*. Effects of 8-week kettlebell training on body composition, muscle strength, pulmonary function, and chronic low-grade inflammation in elderly women with sarcopenia. Exp Gerontol, 2018, 112: 112-118

[115] 张林英, 梅群超, 张炜琦, 等. 维生素D3联合低强度抗阻运动治疗老年肌少症的疗效及对患者血清炎症水平的影响. 中国老年学杂志, 2024, **44**(4): 855-857
Zhang L Y, Mei Q C, Zhang W Q, *et al*. Chin J Gerontol, 2024, **44**(4): 855-857

[116] 韩乐乐, 陆彩凤, 缪晓杰, 等. 强化营养联合抗阻运动训练对老年肌少症患者肌肉功能、炎症因子的影响. 中国医学创新, 2024, **21**(8): 116-120
Han L L, Lu C F, Miao X J, *et al*. Med Innov China, 2024, **21**(8): 116-120

[117] Toma R L, Vassão P G, Assis L, *et al*. Low level laser therapy associated with a strength training program on muscle performance in elderly women: a randomized double blind control study. Lasers Med Sci, 2016, **31**(6): 1219-1229

[118] Vints W A J, Šeikinaitė J, Gökçe E, *et al*. Resistance exercise effects on hippocampus subfield volumes and biomarkers of neuroplasticity and neuroinflammation in older adults with low and high risk of mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Geroscience, 2024, **46**(4): 3971-3991

[119] Puoyan-Majd S, Parnow A, Rashno M, *et al*. Effects of pretreatment with coenzyme Q10 (CoQ10) and high-intensity interval training (HIIT) on FNDC5, irisin, and BDNF levels, and amyloid-beta (Aβ) plaque formation in the hippocampus of aβ-induced Alzheimer's disease rats. CNS Neurosci Ther, 2025, **31**(2): e70221

[120] Zhuang M, Gu Y, Wang Z, *et al*. Effects of 12-week whole-body vibration training versus resistance training in older people with sarcopenia. Sci Rep, 2025, **15**(1): 6981

[121] 张涛, 马天翼, 骆丽, 等. 易筋经对老年肌少症患者肌肉力量及慢性炎症的影响. 南京中医药大学学报, 2025, **41**(3): 399-404
Zhang T, Ma T Y, Luo L, *et al*. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2025, **41**(3): 399-404

[122] 尹丽琴, 汤长发, 罗伟强, 等. 多模式运动对轻度认知功能障碍老年人认知功能、神经营养因子及全脑体积的影响. 中国体育科技, 2023, **59**(3): 50-57
Yin L Q, Tang C F, Luo W Q, *et al*. China Sport Sci Technol, 2023, **59**(3): 50-57

[123] Sungkarat S, Boripuntakul S, Kumfu S, *et al*. Tai Chi improves cognition and plasma BDNF in older adults with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. Neurorehabil Neural Repair, 2018, **32**(2): 142-149

[124] da Silva V F, Ribeiro D E C, Borges C J, *et al*. HIIT impacts the BDNF and phosphorilated TAU in alzhimer's disease correlated with blood lactate: a randomized control trial. J Adv Med Med Res, 2024, **36**(9): 135-144

[125] Mancuso M, Filosto M, Bosetti F, *et al*. Decreased platelet cytochrome c oxidase activity is accompanied by increased blood lactate concentration during exercise in patients with Alzheimer disease. Exp Neurol, 2003, **182**(2): 421-426

The Mechanism of Exerkines on The Comorbidity of Sarcopenia and Cognitive Impairment*

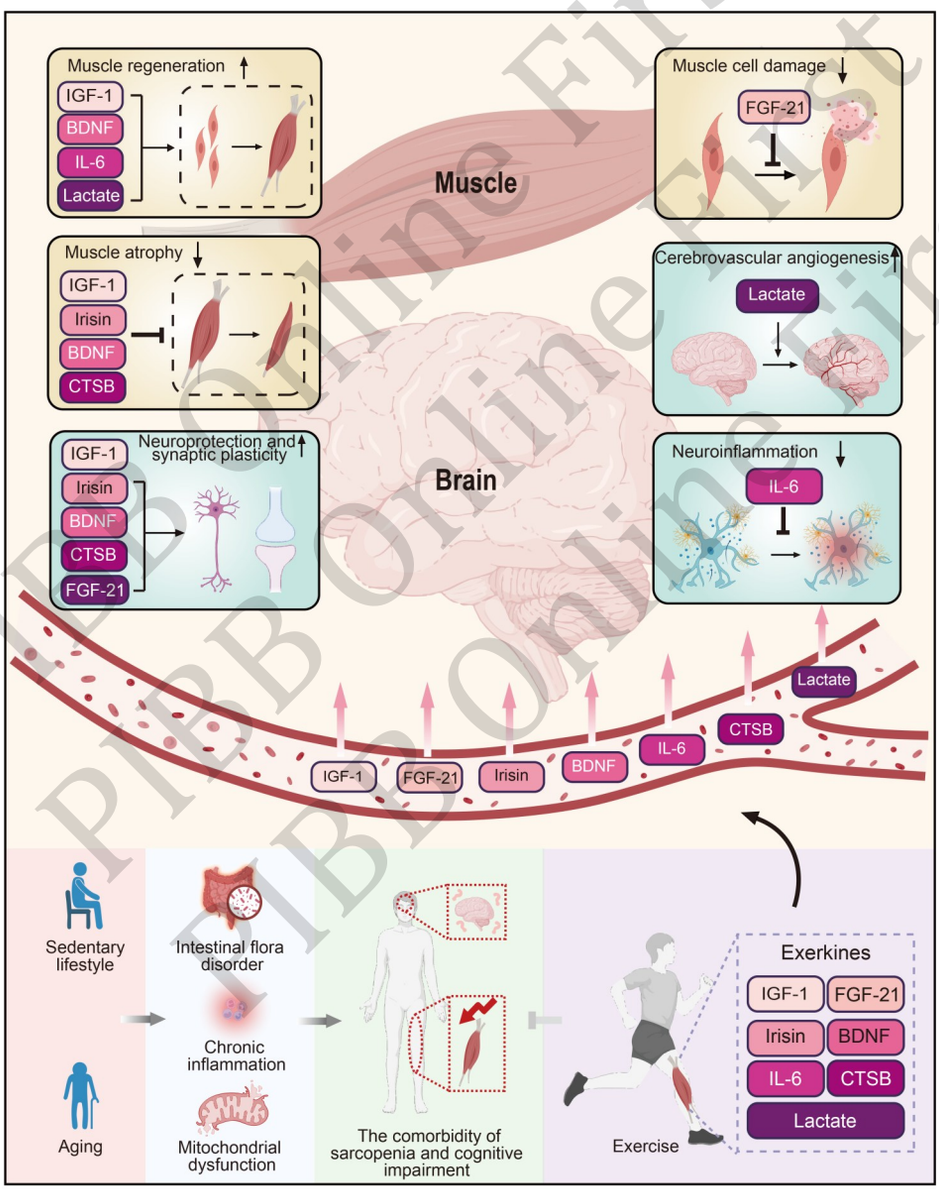
XIA Jun-Mei[1)], DENG Qi[1)], HAO Hong-Tao[1)], LIANG Ji-Ling[1,2,3)**]

([1)]*Department of Physical Education, Central South University, Changsha* 410083, China;

[2)]*Center for Sports Rehabilitation and Sports Risk Mitigation Research, Changsha* 410083, China;

[3)]*Hubei Key Laboratory of Sport Training and Monitoring, College of Health Science, Wuhan Sports University, Wuhan* 430079, China)

Graphical abstract



Abstract　The comorbidity of sarcopenia and cognitive impairment constitutes a degenerative syndrome that progresses significantly with age. It has emerged as a critical global health challenge, contributing to functional disability, reduced quality of life, and increased pressure on public healthcare systems. This comorbidity is characterized by a synergistic decline in both physical and cognitive capabilities, manifesting as reduced skeletal

muscle mass, diminished muscle strength, impaired physical function, and progressive deterioration in cognitive domains such as memory, executive function, and information processing speed. This dual degeneration not only creates a vicious cycle where each condition exacerbates the other but also substantially increases the risk of falls, fractures, hospitalization, and mortality among older adults. Against the backdrop of rapid global population aging, the prevalence of this comorbidity is anticipated to rise further without effective interventions. Consequently, investigating its underlying mechanisms and developing preventive and therapeutic strategies hold substantial clinical and public health significance. Current evidence indicates that the pathogenesis involves multi-system and multi-level pathophysiological processes, with chronic inflammation, mitochondrial dysfunction, and gut microbiota dysbiosis, identified as three core interacting mechanisms. Age-related chronic low-grade inflammation, termed inflammaging, arises from the senescence-associated secretory phenotype (SASP) and persistent immune cell activation. This inflammatory state inhibits the intramuscular IGF-1/Akt/mTOR anabolic pathway through proinflammatory cytokines (*e. g*., IL-6, TNF- α), while simultaneously activating protein degradation systems including the ubiquitin-proteasome system (UPS) and autophagy-lysosomal pathway (ALP), ultimately leading to accelerated protein breakdown and muscle atrophy. These circulating inflammatory factors can also compromise blood-brain barrier integrity, activate microglia, trigger neuroinflammation, and consequently damage synaptic structures and neuronal function, thereby accelerating cognitive decline in this comorbidity. Mitochondrial dysfunction presents as impaired oxidative phosphorylation efficiency, excessive reactive oxygen species (ROS) production, and dysregulated mitochondrial quality control. This not only results in inadequate cellular energy supply but also enables mitochondrial-derived factors (*e.g*., extracellular mtDNA) to activate innate immune pathways such as cGAS-STING, propagating stress signals and amplifying tissue damage in both muscle and brain. Additionally, gut microbiota dysbiosis impairs intestinal barrier function, increases lipopolysaccharide (LPS) translocation into circulation, and reduces short-chain fatty acid (SCFA) production. These changes induce systemic inflammation and metabolic disturbances that further impact muscle metabolism and promote pathological protein accumulation in the brain, thereby establishing a gut-brain-muscle axis that exacerbates the progression of this comorbidity. Exerkines represent a class of biologically active signaling molecules—including cytokines, peptides, metabolites, and exosomes—secreted by various tissues in response to exercise. These exerkines mediate systemic adaptations and protective effects through endocrine and paracrine actions on target organs. Key exerkines such as IL-6, Irisin, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), fibroblast growth factor 21 (FGF-21), lactate, and cathepsin B (CTSB) play central roles in coordinately ameliorating the comorbidity of sarcopenia and cognitive impairment. The beneficial effects of these exerkines are mediated through multiple mechanisms including inflammation modulation, energy metabolism remodeling, neuroprotection, and enhanced neuroplasticity. As a non-pharmacological intervention, exercise effectively stimulates the production and release of exerkines, thereby targeting the comorbidity through multiple pathways. Aerobic exercise elevates lactate levels and activates the Sirt1/PGC-1α pathway, improving cerebral metabolism and cognitive function. Resistance training significantly upregulates IGF-1, Irisin, and CTSB expression, enhancing muscle anabolism and hippocampal function. Other modalities like high-intensity interval training (HIIT) and traditional practices also help modulate inflammatory status and optimize the neurotrophic environment through the action of various exerkines. Different exercise types work synergistically by engaging distinct signaling pathways and exerkine combinations, collectively alleviating chronic inflammation, correcting mitochondrial dysfunction, and optimizing gut microecology to achieve concurrent musculoskeletal and cognitive protection against this comorbidity. Synthesizing current evidence, this review emphasizes the necessity of transcending a single-organ perspective by recognizing muscle and brain as an integrated functional unit, with exerkines playing a pivotal role in the muscle-brain axis. The field nevertheless faces several challenges: the secretion dynamics of exerkines during aging remain unclear, mechanisms underlying individual differences in

exercise response require elucidation, and the compensatory and imbalance characteristics of exercise-induced exerkine networks across disease stages need further characterization. Future research should employ large-sample cohorts and randomized controlled trials integrated with multi-omics technologies to establish personalized exercise interventions based on exerkine profiling for managing this comorbidity. Parallel efforts should focus on developing quantifiable efficacy assessment systems to provide robust theoretical foundation and practical guidance for precise management of the comorbidity of sarcopenia and cognitive impairment and the promotion of healthy aging.

Key words exerkine, sarcopenia, cognitive impairment, comorbidity, exercise intervention
DOI：10.3724/j.pibb.2025.0287 **CSTR**：32369.14.pibb.20250287

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32071176) and the Natural Science Foundation of Hunan Province (2025JJ60799).
** Corresponding author.
Tel：86-731-88876141，E-mail：jilingliang@csu.edu.cn
Received：June 15，2025 Accepted：October 11，2025