



运动因子对帕金森病运动障碍的改善作用及机制*

彭瑾 刘宇 王晓慧**

(上海体育大学运动健康学院, 上海 200438)

摘要 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是仅次于阿尔茨海默病的常见神经退行性疾病, 常出现运动症状和非运动症状。运动作为药物治疗PD的有效辅助策略, 可显著改善PD运动障碍。近年来的研究发现, 运动改善PD运动障碍的机制与其调控运动因子有关。运动因子是指组织/器官响应急性或长期运动而分泌释放的信号分子。运动因子可通过神经保护、抑制 α 突触核蛋白的聚集、缓解神经炎症、减轻线粒体功能障碍等途径来改善PD的运动症状。本文主要综述了多种运动因子对PD运动障碍的改善作用及机制, 以期深入认识运动改善PD运动症状的机制、并为大力推广运动治疗PD提供依据。

关键词 运动因子, 帕金森病, 运动障碍

中图分类号 R334, R741.05

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0111

CSTR: 32369.14.pibb.20250111

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种与年龄相关的神经退行性疾病, 其全球患病率不断上升, 预计到2030年全球患病人数将增加到约1000万^[1]。该病的典型表现为运动迟缓、静息性震颤、强直、姿势平衡障碍等多种特征性运动症状, 也可表现为认知功能下降、嗅觉减退、抑郁、便秘、睡眠障碍等多种非运动症状, 其中一些非运动症状可早于运动症状的出现^[2]。目前治疗PD的方式主要有药物治疗 (如左旋多巴) 和非药物治疗 (如深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)), 但均存在局限性且长期使用会出现不良反应, 如左旋多巴导致的异动症及DBS导致的精神错乱、认知功能下降、抑郁等^[3-4]。

运动作为一种有效的PD药物治疗的辅助策略, 在PD的临床管理中具有重要价值。研究表明, 6个月有氧运动能显著减轻PD患者的运动迟缓、强直、静止性震颤等运动障碍^[5]。6周的北欧式健走可改善PD患者日常生活活动、提高功能性活动能力和步行功能^[6]。在平衡能力方面, 高强度平衡训练 (high-intensity balance training, HiBalance) 作为一项强调认知参与、极具挑战性的平衡训练方式, 已被证实可有效提升PD患者的平衡功能和步态控制^[7]。一项Meta分析显示, 太极拳训练可显著改善PD患者的运动功能、平衡能

力、功能性步行能力及步态速度等多项指标^[8]。此外, 有氧运动对PD患者认知功能障碍也具有改善作用^[9]。运动不仅提高PD患者的整体认知功能, 在认知的执行功能上还具有明显的增强作用^[10]。

近年来的研究发现, 运动改善PD运动障碍的机制与其调控运动因子有关^[11]。运动可诱导脑、骨骼肌、肝脏等器官或组织释放多种细胞因子, 如神经因子、肌因子、肝因子^[12]。这类响应运动的因子被称为运动因子, 其种类具有多样性, 包括激素、蛋白质、核酸^[13]、代谢物^[14]、脂类^[15]、肠道微生物^[16]等。运动因子可通过内分泌、旁分泌和自分泌的途径增强神经系统、心血管系统、免疫系统等的功能^[17-20]。本文主要综述多种运动因子在减轻PD运动障碍中的作用及机制, 以期深入认识运动改善PD运动障碍的机制、并为大力推广PD的运动治疗提供依据。

1 运动调控运动因子的表达与分泌

运动可刺激中枢神经系统分泌脑源性神经营养

* 国家自然科学基金 (11932013) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 021-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

收稿日期: 2025-03-15, 接受日期: 2025-06-18

因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), 还可刺激外周系统如骨骼肌分泌鸢尾素 (irisin) 等。运动因子 BDNF、GDNF、鸢尾素的表达水平与运动类型、强度、持续时间等密切相关 (表1)。

1.1 运动调控BDNF的表达与分泌

BDNF 属于神经营养因子, 主要在中枢神经系统合成, 在海马、额叶皮质、中脑、下丘脑、纹状体、脑桥和延髓中均有 BDNF 表达^[21]。BDNF 通过与其受体原肌球蛋白受体激酶 B 型 (tropomyosin receptor kinase type B, TrkB) 结合激活下游信号通路, 包括丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和磷脂酶 C- γ (phospholipase C- γ , PLC- γ)^[21]。这些信号通路可通过进一步增加 cAMP 响应元件结合蛋白 (cAMP-responsive element binding protein, CREB) 的表达来增强突触可塑性、抑制细胞凋亡、增加细胞骨架蛋白合成、促进树突生长和分支形成, 继而促进神经元的生长和存活^[21]。

BDNF 的水平受到运动时长、运动强度等的影响。急性运动是刺激 BDNF 分泌和上调血清 BDNF 水平的有效方式。研究发现, 急性运动显著上调健康成年人^[22]和老年人^[23]的血清 BDNF 水平。且 BDNF 的水平受到运动强度的影响, 随运动强度的增加而增加^[24]。然而, 在健康人群中, 长期运动对血清 BDNF 的调控不一致, 可增加、不改变或下调 BDNF 的水平^[25]。动物实验发现, 6 个月和 12 个月的有氧运动可以增加大鼠大脑多个脑区如前额叶皮质、海马及纹状体中 BDNF 的表达, 减轻衰老导致的不利影响如认知功能受损^[26]。

1.2 运动调控GDNF的表达与分泌

GDNF 是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 家族的成员, 由神经胶质细胞分泌, 具有神经保护和神经再生作用, 并对中脑多巴胺能神经元具有高度特异性和敏感性, 可增强多巴胺能神经元的功能^[27]。GDNF 通过与其受体 GDNF

家族受体 $\alpha 1$ (GDNF family receptor alpha-1, GFR $\alpha 1$) 结合, 构成 GDNF-GFR $\alpha 1$ 复合体, 继而促使跨膜受体酪氨酸激酶 (rearranged during transfection, RET) 磷酸化^[27]。活化的 RET 诱导胞内信号级联反应, 激活 MAPK、PI3K/Akt、Src 等信号通路, 促进神经元的存活和再生^[27]。

与 BDNF 对运动的响应不同, 急性运动和长期运动均增加血清 GDNF 的水平。例如, 急性运动增加健康成年人的血清 GDNF 水平^[28]。长期有氧运动 (4 周和 6 个月) 增加健康青年、中年、老年人血清 GDNF 水平^[29-30]。动物实验也发现, 2 周游泳和跑台训练增加大鼠比目鱼肌中 GDNF 的表达^[31]。8 周高强度间歇训练 (high-intensity interval training, HIIT) 增加大鼠比目鱼肌和腓肠肌中 GDNF 的表达, 而 8 周耐力训练增加大鼠腓肠肌中 GDNF 的表达^[32]。

1.3 运动调控鸢尾素的表达与分泌

鸢尾素是前体蛋白纤连蛋白 III 型结构域含蛋白 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) 的裂解产物, FNDC5 在骨骼肌、心脏、肝脏、脑等组织器官中表达丰富^[33]。FNDC5 的转录受过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α) 的调控。运动和冷刺激是鸢尾素分泌的主要诱因, 运动时骨骼肌的收缩可激活 PGC-1 α , 间接上调 FNDC5 的表达, 从而刺激鸢尾素的产生和分泌^[34]。

急性运动对鸢尾素水平的调控不一致。有研究报道单次急性运动后, 健康成年人血清鸢尾素水平没有明显变化^[24]。然而, 有研究发现, 单次力竭运动明显增加健康青年和中年人的血清鸢尾素水平, 且在运动结束 24 h 后鸢尾素水平到达峰值^[35]。不同运动参数的长期运动对鸢尾素的调控也不一致。例如, 18 周的有氧运动减少血清鸢尾素水平^[36], 而 8 周 HIIT 增加血清鸢尾素水平^[37]。以上结果提示, 运动强度和运动类型在运动调控鸢尾素水平中发挥了作用, 运动强度较小时 (如有氧运动), 血清鸢尾素水平下降, 而运动强度较大时 (如力竭运动), 血清鸢尾素水平升高。

表1 运动调控运动因子的表达与分泌
Table 1 Exercise regulates the expression and secretion of exerkins

研究对象		运动方案	结果	参考文献
一次急性运动	健康青年男性	运动类型：HIIT 频率和时长：单次，17.5 min	急性运动后，血清BDNF水平升高，但血清鸢尾素水平没有显著变化	[22]
	健康老年男性	运动类型：力量训练；耐力运动 频率和时长：单次，30 min	单次力量训练和耐力运动均增加血清BDNF水平，两种运动之间没有差异	[23]
	健康青年男性	运动类型：MICT，65% VO ₂ max；VICT，85% VO ₂ max；HIIT，100% VO ₂ max 频率和时长：MICT和VICT为30 min，HIIT为18 min	单次HIIT显著上调血清BDNF水平，而MICT和VICT没有显著影响。HIIT、MICT和VICT运动后，血清鸢尾素都没有显著变化	[24]
	健康青年男性	运动类型：力竭运动 频率和时长：单次，运动至力竭	单次力竭运动后，血清BDNF和GDNF水平升高	[28]
	健康青年和中年男性	运动类型：力竭运动 频率和时长：单次，运动至力竭	单次力竭运动增加健康成年人血清鸢尾素水平	[35]
长期运动	健康青年男性	运动类型：HIIT结合力量训练。力量训练包含半蹲、卧推、膝伸展、背拉、膝屈曲、肘屈（弯举）、踝屈曲及滑轮肘伸展动作 持续时间：8周 频率和时长：1次/周，HIIT（100% VO ₂ max），跑步1 min，休息1 min，直至跑完5 km。休息10 min后进行力量训练。力量训练，做3组	8周的HIIT结合力量训练降低健康成年人血清BDNF水平	[38]
	健康青年男性	运动类型：有氧运动 持续时间：3周，5周 频率和时长：3次/周，30~60 min/次	3周有氧运动对血清BDNF水平没有影响，5周有氧运动上调血清BDNF水平	[39]
	健康老年人（女性12名，男性12名）	运动类型：开放式运动技能训练（如羽毛球或乒乓球）；封闭式运动技能训练（耐力训练和力量训练） 持续时间：12周 频率和时长：1次/周，40 min/次	12周的开放式运动技能训练上调血清BDNF水平，而封闭式运动技能训练没有显著影响	[40]
	健康青年和中年（女性58名，男性22名）	运动类型：有氧运动 持续时间：6个月 频率和时长：4次/周，2 h/次	6个月的有氧运动上调血清BDNF和GDNF水平	[29]
	健康老年人（女性19名，男性13名）	运动类型：任务平衡训练 持续时间：4周 频率和时长：3次/周，30 min/次	4周的运动训练增加老年人血清GDNF水平	[30]
	健康青年男性	运动类型：室内和室外有氧运动 持续时间：18周 频率和时长：4次/周，40 min/次	经过18周的训练，室外组的鸢尾素水平没有变化，但室内组的鸢尾素水平明显下降	[36]
	健康青年男性	运动类型：HIIT 持续时间：8周 频率和时长：2次/周，40 min/次	8周HIIT显著上调血清鸢尾素水平	[37]
	健康老年男性	运动类型：抗阻训练 持续时间：12周 频率和时长：2次/周，55 min/次	12周抗阻训练增加血清鸢尾素水平	[41]

HIIT：高强度间歇训练（high-intensity interval training）；MICT：中等强度连续训练（moderate-intensity continuous training）；VICT：高强度连续训练（vigorous-intensity continuous training）。

2 运动诱导运动因子产生、减轻PD运动障碍

运动是改善PD的有效措施之一，以效应持久、安全、经济等优点，受到了广泛的认可。运动改善PD运动症状与其诱导大脑分泌BDNF和GDNF有关。BDNF和GDNF对于多巴胺能神经元生长和存活起着重要作用，增加二者的表达有助于减轻PD运动障碍^[42]。大量研究显示，不同类型的运动如有氧或HIIT均可以上调PD个体纹状体、黑质、血清的BDNF水平，减轻黑质纹状体多巴胺能神经元变性，下调 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)表达，从而改善PD患者和PD动物模型的运动障碍(表2、3)。而且，与小强度运动相比，大强度运

动明显上调PD患者血清BDNF水平^[43]。然而，当多巴胺能神经元的数量恢复到最高值时，再增加运动强度并不能增强运动的神经保护效果，BDNF水平也不会继续升高^[44]。动物实验发现，短期(4周)^[45]和长期(10周)^[44]的转棒运动和跑台训练均可增加PD小鼠黑质和纹状体的GDNF表达，恢复多巴胺能神经元的数量，改善PD小鼠运动迟缓和协调功能障碍。肌因子鸢尾素的水平高低与PD运动症状的严重程度有关，鸢尾素水平越低，PD运动症状越严重^[46]。有文献报道，长期有氧运动可提高PD小鼠^[47]和PD患者^[48]的血清鸢尾素水平，恢复黑质和纹状体中酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)阳性神经元的数量，改善PD个体的运动障碍。

表2 运动诱导运动因子产生、减轻PD动物模型的运动障碍

Table 2 Exercise induces the secretion of exerkinines, and alleviates motor symptoms in PD animal models

研究对象	PD造模方式	运动方案	结果	参考文献
雄性Wister大鼠	α -syn PFFs	运动类型：跑台训练 持续时间：4周 频率和时长：5次/周，30 min/次	4周跑台训练上调PD大鼠纹状体BDNF表达，增加纹状体和黑质TH阳性神经元数量，减轻大鼠运动迟缓，增强大鼠平衡与协调功能	[11]
雄性C57BL/6小鼠	MPTP	运动类型：跑台训练 持续时间：10 w 频率和时长：5次/周，40 min/次	10周跑台训练增加黑质和纹状体BDNF和GDNF表达，逆转MPTP导致的TH阳性神经元的减少，减轻PD小鼠运动障碍	[44]
雄性C57BL/6小鼠	MPTP	运动类型：转棒运动 持续时间：4周 频率和时长：5次/周，30 min/次	4周转棒运动增加PD小鼠黑质BDNF、GDNF表达，改善PD小鼠运动协调和运动迟缓。	[49]
雄性Swiss albino小鼠	6-OHDA	运动类型：跑台训练 持续时间：4周 频率和时长：5次/周，30-45 min/次	4周跑台训练增加PD小鼠纹状体GDNF和TH表达，改善小鼠运动障碍和左旋多巴诱导的异动症	[45]
雄性C57BL/6小鼠	MPTP	运动类型：跑台训练 持续时间：10周 频率和时长：5次/周，60 min/次	10周跑台训练增加PD小鼠黑质和血清鸢尾素水平，恢复黑质和纹状体中TH阳性神经元的数量，减轻PD小鼠运动障碍	[47]

MPTP：1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine); 6-OHDA：6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine); α -syn PFFs: α 突触核蛋白预制原纤维 (α -syn preformed fibril)。

表3 运动诱导运动因子产生、减轻PD患者的运动障碍

Table 3 Exercise induces the secretion of exerkinases, and alleviates motor symptoms in PD patients

研究对象	研究设计	运动方案	结果	参考文献
12名PD患者	前瞻性和重复测量研究	运动类型: 北欧式健走 (NW) 持续时间: 6周监督指导下NW, 随后14周的远程指导下的独立NW 频率: 6周NW: 3次/周 (前2周), 2次/周 (后4周) 14周NW: 3次/周 时长: 40~45 min	6周NW对BDNF没有显著影响, 而20周NW明显上调BDNF水平 6周NW和20周NW运动增加PD患者6-MWT测试距离, 增加10-MWT测试速度, 减少TUG测试时间, 及降低MDS-UPDRS测试分值, 改善了PD患者运动障碍和步态, 提高其功能性活动能力	[6]
24名PD患者, (HFG组、LFG组及对照组各8名PD患者)	随机对照试验	运动类型: HFG (高频全身肌电刺激+力量训练组。力量训练由半深蹲、全深蹲、弯腰、核心旋转和卷腹组成); LFG (低频全身肌电刺激+有氧运动组。有氧运动在划船机上完成) 持续时间: 12周 频率: 2次/周 时长: 20 min	12周LFG增加血清BDNF水平, 下调血清 α -syn水平, HFG则相反 HFG和LFG均改善PD患者运动迟缓、平衡, 增加Sit-to-Stand测试分值, 减少TUG 8-foot测试时间; LFG还增加6-MWT测试距离, 增加Tinetti平衡量表测试分值	[50]
MICT组: 27名PD患者 (13名运动干预受试, 14名对照受试) HIIT组: 17名PD患者 (9名运动干预受试者, 8名对照受试者)	MICT: 随机对照试验 HIIT: 等待列表控制设计 (waitlist control design)	运动类型: MICT; IIT 持续时间: 12周 频率: 3次/周 时长: MICT, 45~60 min; HIIT, 16 min (前4周), 24 min (后8周)	12周HIIT显著增加PD患者血清BDNF水平。而12周MICT对BDNF水平没有显著影响	[51]
23名PD患者	前瞻性研究	运动类型: 太极 持续时间: 12周 频率: 2次/周 时长: 1 h	12周有氧运动明显增加PD患者血清鸢尾素水平, 增加BBS测试分值, 改善PD患者运动障碍	[48]

6-MWT: 6分钟步行试验 (6-minute walk test); 10-MWT: 10米步行测试 (10-meter walk test); TUG: 计时起立-行走测试 (timed up and go test); MDS-UPDRS: 国际运动障碍学会修订版统一帕金森病评定量表 (revised-movement disorder society-unified Parkinson's disease rating scale); Sit-to-Stand: 坐-立测试量表; TUG 8-foot: 8英尺起立行走测试 (8-foot up-and-go test); MICT: 中等强度连续训练 (moderate-intensity continuous training); HIIT: 高强度间歇训练 (high-intensity interval training); BBS: Berg平衡量表 (Berg balance scale)。

3 运动因子对PD运动障碍的改善作用及机制

运动障碍严重影响PD患者的日常生活和社会功能, 减轻运动障碍对于提高患者的生活质量具有重要意义。BDNF、GDNF、鸢尾素可通过调控不同机制来改善PD的运动障碍。

3.1 BDNF

3.1.1 BDNF对PD运动障碍的改善作用

在PD病程的早期阶段常检测到BDNF/TrkB介导的信号通路受损, BDNF、TrkB及其下游信号因子如PI3K、PLC- γ 、CREB等的活性和表达降低^[52]。PD患者脑和血清中的BDNF降低, 且BDNF的水平与PD患者运动障碍和认知障碍的严重程度密切相关^[52-54]。PD患者的尸检结果显示其

黑质多巴胺神经元中CREB发生去磷酸化, CREB活性降低, 而CREB功能受损则导致多巴胺能神经元变性和死亡^[55]。

BDNF可有效改善PD运动障碍。最新研究证实, 使用BDNF/TrkB信号通路激动剂能有效恢复PD小鼠黑质和纹状体中TH阳性神经元的数量, 增加纹状体多巴胺的含量, 降低黑质129位丝氨酸磷酸化的 α -syn (p- α -syn-S129)的活性, 上调黑质TrkB信号通路下游因子MAPK、Akt、CREB的活性和表达, 减轻PD小鼠的运动障碍, 延长转棒测试时间和增加其步长^[56]。而TrkB受体的缺乏则导致多巴胺能神经元退化和黑质中 α -syn的病理性聚集^[52]。

3.1.2 BDNF改善PD运动障碍的相关机制

BDNF通过增加纹状体多巴胺的含量来减轻PD运动障碍。纹状体多巴胺的增加有助于恢复基底神经节的直接通路和间接通路的平衡,改善PD运动症状。研究发现,30 d自主跑轮运动上调小鼠背侧纹状体中BDNF水平,并增强纹状体多巴胺的释放^[57]。但运动未能引起BDNF缺失的杂合子(BDNF^{+/-})小鼠的纹状体多巴胺释放增加,提示BDNF是运动诱导多巴胺释放的必要条件^[57]。而药理学实验证实,激活BDNF受体TrkB显著增加纹状体多巴胺的释放,进一步支持BDNF与多巴胺释放的因果关系^[57]。4周^[11]和10周^[44]跑台训练可通过上调PD大鼠和小鼠纹状体和黑质中BDNF表达,进而增加纹状体和黑质TH阳性神经元数量,促进纹状体多巴胺的释放,减少黑质p- α -syn水平,最终减轻PD大、小鼠的运动障碍。

BDNF通过增强突触可塑性来减轻PD运动障碍。纹状体突触可塑性的改变是导致PD运动症状发生的病理机制之一^[58]。BDNF/TrkB信号通路的激活能显著增强纹状体多刺投射神经元(spiny projection neurons, SPNs)的长时程增强(long-term potentiation, LTP, 突触可塑性的一种形式),进而改善PD运动障碍^[58]。最新研究发现,运动减轻PD大鼠运动障碍的机制与其上调纹状体BDNF水平、恢复突触可塑性有关^[11]。研究人员通过向大鼠双侧纹状体注射 α 突触核蛋白预制原纤维(α -syn preformed fibril, α -syn PFFs, 可诱导内源性 α -syn发生病理性聚集)构建PD大鼠模型,随后对PD模型鼠进行为期4周的跑台训练干预^[11]。结果显示,4周跑台运动上调了PD大鼠纹状体BDNF水平,增强大鼠纹状体SPNs的LTP,增加SPNs的树突棘密度。同时,运动减少了大鼠黑质 α -syn磷酸化表达,增加纹状体和黑质TH阳性神经元数量,减轻PD大鼠运动迟缓和协调平衡障碍。而加入TrkB抑制剂则显著减弱了运动诱导的LTP和突触可塑性改善。

3.2 GDNF

3.2.1 GDNF对PD运动障碍的改善作用

PD患者和PD非人类灵长类的黑质中GDNF跨膜受体RET及其下游信号因子磷酸化核糖体蛋白S6(phosphor-ribosomal protein S6, p-rpS6)表达显著降低^[59],其他脑区如海马也可观察到GDNF表达减少^[60]。

GDNF可有效改善PD运动障碍。大量研究报

道,增强GDNF及其受体介导的信号通路有助于改善PD的运动障碍。例如,造血干细胞来源的巨噬细胞/小胶质细胞介导的基因传递技术将GDNF基因转移到PD小鼠脑中能够改善PD小鼠运动障碍,且改善作用长达12个月^[61]。利用超声靶向微泡破坏技术(ultrasound-targeted microbubble destruction, UTMD)联合神经因子基因传递将GDNF基因转移到PD小鼠脑中显著减轻了小鼠的运动症状^[62]。

3.2.2 GDNF改善PD运动障碍的相关机制

GDNF具有很强的神经保护和神经恢复作用,可通过促进多巴胺能神经元存活,提高纹状体多巴胺水平,改善PD运动障碍^[63]。多项基因传递技术的使用已证明,将GDNF基因转移PD小鼠脑中,可有效抑制PD小鼠黑质多巴胺能神经元丢失,减轻纹状体多巴胺能神经元末梢变性,改善PD小鼠运动障碍^[61, 62]。研究发现,短期(4周)^[45]和长期(10周)^[44]有氧运动均减轻PD小鼠运动迟缓、运动协调等运动障碍,其机制与运动上调PD小鼠纹状体和黑质中GDNF水平,进而恢复纹状体和黑质TH阳性神经元的数量,减少纹状体多巴胺D2受体表达,恢复基底神经节黑质纹状体通路功能有关。

GDNF通过抑制神经炎症来改善PD运动障碍。研究报道,与正常个体相比较,PD患者的多个脑区如黑质中小胶质细胞和星形胶质细胞异常激活,血清、脑脊液、脑组织中促炎因子水平显著升高^[64]。而静脉注射转染了GDNF的自体巨噬细胞可有效抑制晚期PD小鼠神经退行性病变和恢复其运动功能,且对于PD早期小鼠,其治疗效果在可长达1年^[65]。进一步探究其作用机制,发现GDNF改善PD小鼠运动障碍与增加其黑质TH阳性神经元的数量,减少黑质中 α -syn的聚集,以及抑制黑质中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活有关^[65]。最新研究发现,4周有氧运动显著上调PD小鼠黑质GDNF表达,并减轻PD小鼠运动迟缓和协调平衡受损^[49]。其机制与GDNF抑制MPTP诱导的黑质小胶质细胞增殖和激活,减少黑质中促炎因子白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达,抑制核因子 κ B抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa B α , I κ B α)磷酸化,增加抗炎因子IL-10和TGF- β 的表达,并减少黑质中单体/寡聚体形式的 α -syn有关^[49]。

3.3 鸢尾素

3.3.1 鸢尾素对PD运动障碍的改善作用

PD患者血浆中鸢尾素水平随病情进展逐渐降低, 且血浆鸢尾素水平和PD患者运动障碍的严重程度呈负相关^[46]。鸢尾素可有效改善PD运动障碍。研究发现, 补充鸢尾素可显著改善 α -syn诱导的PD小鼠相关病理表现, 减轻黑质纹状体多巴胺能神经元变性, 减少黑质中病理性p- α -syn-S129和 α -syn的积累, 改善PD小鼠运动障碍^[66]。1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 可导致黑质-纹状体系统损伤和黑质多巴胺能神经元丧失, 是构建PD模型的常用药物, 而鸢尾素可通过诱导骨髓干细胞 (bone marrow stem cells, BMSCs) 进入受损的黑质和纹状体, 增加PD大鼠黑质和纹状体中多巴胺能神经元数量, 进而改善PD大鼠运动症状^[67]。类似地, 尾静脉注射鸢尾素显著改善 α -syn PFFs构建的PD小鼠纹状体炎症因子水平, 提高小鼠跨过平衡木的速度和减少小鼠爬杆时间, 减轻小鼠运动障碍^[68]。

3.3.2 鸢尾素改善PD运动障碍的相关机制

鸢尾素可以通过抑制线粒体功能障碍来改善PD运动障碍。FNDC5缺乏会导致线粒体形态异常、线粒体膜电位降低、沉默信息调节因子3 (Sirtuin-3, SIRT3) 表达降低^[69]。腹腔注射鸢尾素可改善PD小鼠的运动障碍, 其机制与减轻中脑线粒体功能障碍有关^[48]。PD在体和离体实验发现, 补充鸢尾素可上调SIRT1/3、PGC-1 α 、线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的表达, 促进线粒体生物发生和增加多巴胺神经元的线粒体数量^[48]。补充鸢尾素还可改善MPTP导致的线粒体形态和动力学异常, 增加线粒体融合蛋白1/2 (mitofusin1, Mfn1)、视神经萎缩蛋白1 (optic atrophy protein 1, OPA1) 的表达及线粒体分裂蛋白动力蛋白相关蛋白1 (dynammin-related protein 1, Drp1) 的磷酸化水平^[48]。此外, 鸢尾素还上调中脑B细胞淋巴瘤基因2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 蛋白表达和Bcl-2/Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 比值, 减少半胱天冬酶3 (caspase 3, Cas-3) 的激活和裂解, 从而抑制线粒体介导的细胞凋亡^[48]。

研究发现, 运动可通过增加FNDC5的表达, 激活PGC-1 α /FNDC5信号通路改善老年大鼠运动功能, 提示运动增强运动能力与其诱导鸢尾素的增加

有关^[70]。最新研究发现, 10周有氧运动显著上调PD小鼠血清和黑质中鸢尾素的水平, 并增加黑质腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 磷酸化和SIRT1表达, 恢复黑质和纹状体中TH阳性神经元的数量, 减轻PD小鼠运动障碍^[47]。运动还降低PD小鼠黑质Drp1、线粒体裂变蛋白1 (mitochondrial fission protein 1, Fis1) 表达, 抑制线粒体过度分裂, 同时, 运动也减轻了多巴胺能神经元凋亡 (上调黑质中Bcl-2、下调Bax和Cas-3的表达)^[47]。为进一步验证鸢尾素在其中的作用, 研究人员使用鸢尾素信号通路抑制剂Cyclo RGDyk, 发现其明显抑制了运动诱导的PD小鼠黑质鸢尾素、p-AMPK和SIRT1的升高, 显著减弱了运动对PD小鼠黑质多巴胺神经元凋亡和线粒体过度分裂的抑制作用^[47]。以上结果提示, 运动可通过诱导鸢尾素的分泌来恢复线粒体功能和抑制细胞凋亡, 进而减轻PD小鼠运动障碍。

4 其他因子在PD病理发生中的作用

组学技术的使用使得许多响应运动的因子被发现, 包括肌源性因子组织蛋白酶B (cathepsin B, CTSB) 和肝因子胎球蛋白A (Fetuin-A)。最近, 研究发现CTSB和Fetuin-A可减轻PD病理改变, 如抑制 α -syn的聚集, 是PD的新生物标志物。鉴于PD的特征性病理变化是导致PD发生发展的重要因素, 因此, 运动因子减轻PD病理改变后, 可减轻PD运动障碍等症状。

4.1 CTSB减轻PD病理改变

CTSB是一种位于溶酶体的半胱氨酸蛋白酶, 在全身均有表达, 具有内肽酶和外肽酶活性^[71]。近年来, 研究发现CTSB也是一种由骨骼肌分泌的运动因子^[72]。CTSB参与神经元变性, 并在神经退行性疾病如PD、AD中作为神经元死亡介质发挥作用^[71]。CTSB的表达与PD病理发生密切相关。Milanowski等^[73]的基因测序研究中观察到PD人群中CTSB p.Gly284Val位点突变率升高。最近, 研究人员利用孟德尔随机化分析来探索CTSB与PD之间的因果关系, 发现CTSB水平越高, 患PD的风险越低^[74-75]。

CTSB通过减少 α -syn聚集来减轻PD病理发生。研究人员利用 α -syn PFFs处理人源诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 衍生的多巴胺能神经元以构建PD细胞模型, 同时敲除该

细胞模型的 *CTSB* 基因或药物处理此细胞模型以抑制 *CTSB* 表达, 结果发现 PD 细胞模型溶酶体的功能受损, 如溶酶体降解能力下降、运输速度降低、溶酶体葡萄糖脑苷脂酶 (glucocerebrosidase, GCase) 活性降低, 同时 p- α -syn-S129 表达增加^[76]。在 α -syn PFFs 处理人源细胞系中, 上调 *CTSB* 基因表达则增强细胞自噬和溶酶体功能, 减少病理性 α -syn 的聚集^[76]。以上研究提示, *CTSB* 可通过增强溶酶体的功能促进致病性 α -syn 的清除, 进而减轻 PD 运动障碍。而 *CTSB* 增强溶酶体功能的作用与其促进前体鞘脂激活蛋白原 (pro-saposin) 裂解为鞘脂激活蛋白 C (saposin C, SapC) 有关^[77]。SapC 是 GCase 的共激活剂, GCase 存在溶酶体和线粒体中, GCase 活性受损可导致细胞死亡, 且突变的 GCase 会导致鞘磷脂堆积和阻碍自噬发生, 诱导 α -syn 聚集; 而 α -syn 的积累会进一步损害 GCase 活性^[78]。

4.2 Fetuin-A 减轻 PD 病理改变

Fetuin-A 是一种来源于肝的运动因子, 具有多方面的生理和病理功能, 如调控钙代谢、成骨和胰岛素信号通路^[79]。Fetuin-A 还是一种多效性肝因子, 根据靶组织和/或受体的不同, 表现为抗炎和促炎作用。在肥胖、糖尿病及代谢综合征中, Fetuin-A 发挥促炎作用, 运动可以通过下调其水平改善糖尿病^[80]。在中枢性神经系统疾病如脑缺血性损伤、神经退行性疾病中, Fetuin-A 则发挥抗炎作用^[79], 提示 Fetuin-A 在中枢系统中起到神经保护作用。

Fetuin-A 可通过促进小脑浦肯野细胞的存活来减轻 PD 病理发生。小脑是运动的重要调节中枢, 在维持身体的平衡与协调中起着重要作用。PD 的运动症状如共济失调和运动障碍被认为与小脑功能密切相关。浦肯野细胞是小脑皮层中唯一的传出神经元, 在运动协调中起着重要作用^[81]。最新研究报告, 小脑浦肯野细胞中 Fetuin-A 是 PD 的新功能性生物标志物, PD 患者和 PD 小鼠的小脑浦肯野细胞数量减少、形态异常, 且浦肯野细胞中 Fetuin-A 表达显著降低^[82]。细胞实验进一步发现, 敲低 Fetuin-A 抑制了浦肯野细胞存活, 导致浦肯野细胞的形态改变和数量降低^[82]。以上结果提示, Fetuin-A 的减少会导致浦肯野细胞的损伤, 继而减弱小脑的功能, 导致 PD 运动症状的发生。

5 运动因子的交互作用

BDNF、GDNF 在改善 PD 运动障碍中具有协同作用, 均可通过 PI3K/Akt 和 MAPK 等信号通路促进多巴胺能神经元的存活和减缓多巴胺能神经元的变性, 继而减轻 PD 运动障碍。区别在于 BDNF 通过结合 TrkB 受体激活下游信号通路, 而 GDNF 则通过结合 GFR α 1 受体和 RET 受体激活类似信号通路。

BDNF 和鸢尾素之间存在显著的正相关^[22]。而且, BDNF 与鸢尾素相互作用。一方面, 鸢尾素可通过上调 BDNF 的表达来发挥神经保护作用^[83]。研究发现, 30 d 的耐力运动可激活海马 PGC-1 α /FNDC5 信号通路, 促进海马 *Fndc5* 基因表达, 而 *Fndc5* 基因表达增加则会进一步诱导 *Bdnf* 基因表达, 最终刺激海马神经发生、增强神经元可塑性^[83]。另一方面, BDNF 可以降低 FNDC5 的表达, 提示存在一个稳态的 FNDC5/BDNF 反馈回路^[83]。

CTSB 与 BDNF 具有密切联系, 是 BDNF 的上游因子^[84]。研究发现, 运动上调野生型小鼠骨骼肌和血清 CTSB 水平, 增强小鼠成年海马神经发生和记忆功能, 而 CTSB 敲除小鼠运动后未见到海马神经发生且小鼠空间记忆功能受损^[72]。重要的是, CTSB 可以穿过血脑屏障, 诱导成年海马神经祖细胞的 BDNF 表达, 并促进成年海马神经发生^[72]。以上结果提示, 运动可通过激活 CTSB/BDNF 信号通路增强认知功能。

综上, BDNF 和 GDNF 可通过激活其下游信号因子 (如 PI3K/Akt 和 MAPK) 协同减轻 PD 运动障碍。鸢尾素和 CTSB 与 BDNF 相互作用, 是 BDNF 上游因子, 但 BDNF、GDNF 和 Fetuin-A 间等是否具有相互作用仍不清楚。

6 总结与展望

运动因子 BDNF、GDNF、鸢尾素可通过多种机制, 如神经保护作用、减少病理性 α -syn 聚集、增强突触可塑性、抑制神经炎症、减轻细胞凋亡和线粒体功能障碍, 来改善 PD 运动障碍 (图 1)。肌因子 CTSB 和肝因子 Fetuin-A 可分别通过抑制 α -syn 聚集和促进小脑浦肯野细胞的存活来减轻 PD 病理发生。

目前运动因子在 PD 运动障碍改善中的机制研究较少, 而且 PD 运动障碍的改善可能是多种运动因子作用的结果。因此, 建议以多个运动因子为研

究靶点, 深入探究其改善PD运动障碍的相关机制。此外, 新发现的运动因子如CTSB、Fetuin-A在PD病理发生中具有重要作用, 但CTSB、

Fetuin-A是否能改善PD运动障碍及其机制仍不清楚, 需进一步研究。

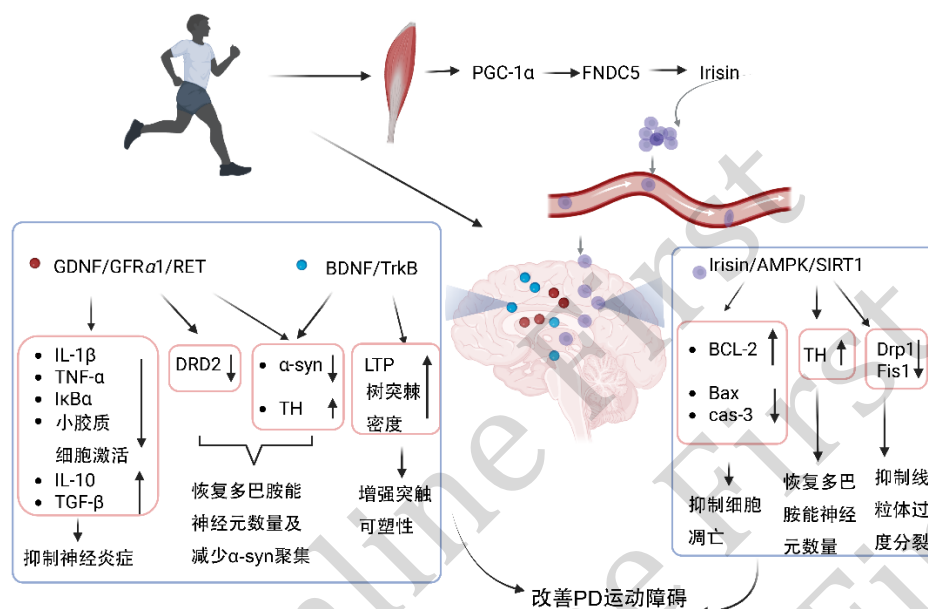


Fig. 1 Summary of the mechanisms by which exerkinases alleviate motor symptoms of PD

图1 运动因子改善PD运动障碍的相关机制

神经因子BDNF和GDNF可通过恢复多巴胺能神经元数量、抑制 α -syn的聚集、减轻神经炎症和增强突触可塑性来改善PD运动障碍。肌因子鸢尾素可通过抑制细胞凋亡和线粒体过度分裂等来改善PD运动障碍。BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor); TrkB: 原肌球蛋白受体激酶B型 (tropomyosin receptor kinase type); α -syn: α 突触核蛋白 (α -synuclein); GDNF: 胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor); GFR α 1: GDNF家族受体 α 1 (GDNF family receptor alpha-1); RET: 跨膜受体酪氨酸激酶 (rearranged during transfection); Irisin: 鸢尾素; Drp1: 动力蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); Fis1: 线粒体裂变蛋白1 (mitochondrial fission protein 1); Bcl-2: B细胞淋巴瘤基因2 (B-cell lymphoma 2); Bax: Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein); IL-1 β : 白介素-1 β (interleukin-1 β); Cas-3: 半胱天冬酶3 (caspase 3); TH: 酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase); LTP: 长时程增强 (long-term potentiation); TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α); I κ B α : 核因子 κ B抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa B α); TGF- β : 转化生长因子 β (transforming growth factor- β); DRD2: 多巴胺D2受体 (dopamine receptor D2); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α); FNDC5: 纤连蛋白III型结构域含蛋白5 (fibronectin type III domain containing 5); AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase); SIRT1: 沉默信息调节因子1 (Sirtuin 1)。本图通过BioRender.com制作。

参考文献

- [1] GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2018, **17**(11): 939-953
- [2] Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10291): 2284-2303
- [3] Armstrong M J, Okun M S. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review. *JAMA*, 2020, **323**(6): 548-560
- [4] Olson M C, Shill H, Ponce F, *et al*. Deep brain stimulation in PD: risk of complications, morbidity, and hospitalizations: a systematic review. *Front Aging Neurosci*, 2023, **15**: 1258190
- [5] van der Kolk N M, de Vries N M, Kessels R P C, *et al*. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(11): 998-1008
- [6] Harro C C, Shoemaker M J, Coatney C M, *et al*. Effects of Nordic walking exercise on gait, motor/non-motor symptoms, and serum brain-derived neurotrophic factor in individuals with Parkinson's disease. *Front Rehabil Sci*, 2022, **3**: 1010097
- [7] Malmir K, Ashrafganjooie M. Effects of HiBalance training program on physical function of individuals with idiopathic Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*, 2023, **14**(6): 1273-1288
- [8] Zhu P A, Lu Q Q, Li Z L, *et al*. Efficacy of Tai Chi on lower limb

- function of Parkinson's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, 2023, **15**: 1096417
- [9] Johansson M E, Cameron I G M, Van der Kolk N M, *et al.* Aerobic exercise alters brain function and structure in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Ann Neurol*, 2022, **91**(2): 203-216
- [10] Kim R, Lee T L, Lee H, *et al.* Effects of physical exercise interventions on cognitive function in Parkinson's disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, **117**: 105908
- [11] Marino G, Campanelli F, Natale G, *et al.* Intensive exercise ameliorates motor and cognitive symptoms in experimental Parkinson's disease restoring striatal synaptic plasticity. *Sci Adv*, 2023, **9**(28): eadh1403
- [12] Jin L, Diaz-Canestro C, Wang Y, *et al.* Exerkines and cardiometabolic benefits of exercise: from bench to clinic. *EMBO Mol Med*, 2024, **16**(3): 432-444
- [13] Walzik D, Wences Chirino T Y, Zimmer P, *et al.* Molecular insights of exercise therapy in disease prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 138
- [14] Baker S A, Rutter J. Metabolites as signalling molecules. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(5): 355-374
- [15] Stanford K I, Lynes M D, Takahashi H, *et al.* 12, 13-diHOME: an exercise-induced lipokine that increases skeletal muscle fatty acid uptake. *Cell Metab*, 2018, **27**(5): 1111-1120.e3
- [16] Zhou Q, Deng J, Pan X, *et al.* Gut microbiome mediates the protective effects of exercise after myocardial infarction. *Microbiome*, 2022, **10**(1): 82
- [17] Li V L, He Y, Contrepois K, *et al.* An exercise-inducible metabolite that suppresses feeding and obesity. *Nature*, 2022, **606**(7915): 785-790
- [18] Liu L, Tang J, Liang X, *et al.* Running exercise alleviates hippocampal neuroinflammation and shifts the balance of microglial M1/M2 polarization through adiponectin/AdipoR1 pathway activation in mice exposed to chronic unpredictable stress. *Mol Psychiatry*, 2024, **29**(7): 2031-2042
- [19] Bo W, Ma Y, Feng L, *et al.* FGF21 promotes myocardial angiogenesis and mediates the cardioprotective effects of exercise in myocardial infarction mice. *J Appl Physiol* (1985), 2023, **135** (3): 696-705
- [20] 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
- [21] Palasz E, Wysocka A, Gasiiorowska A, *et al.* BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(3): 1170
- [22] Nicolini C, Michalski B, Toepp S L, *et al.* A single bout of high-intensity interval exercise increases corticospinal excitability, brain-derived neurotrophic factor, and uncarboxylated osteocalcin in sedentary, healthy males. *Neuroscience*, 2020, **437**: 242-255
- [23] Arazi H, Babaei P, Moghimi M, *et al.* Acute effects of strength and endurance exercise on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. *BMC Geriatr*, 2021, **21**(1): 50
- [24] Reycraft J T, Islam H, Townsend L K, *et al.* Exercise intensity and recovery on circulating brain-derived neurotrophic factor. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, **52**(5): 1210-1217
- [25] Ribeiro D, Petrigna L, Pereira F C, *et al.* The impact of physical exercise on the circulating levels of BDNF and NT 4/5: a review. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(16): 8814
- [26] Pietrelli A, Matković L, Vacotto M, *et al.* Aerobic exercise upregulates the BDNF-serotonin systems and improves the cognitive function in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, **155**: 528-542
- [27] Barker R A, Björklund A, Gash D M, *et al.* GDNF and Parkinson's disease: where next a summary from a recent workshop. *J Parkinsons Dis*, 2020, **10**(3): 875-891
- [28] Piotrowicz Z, Chalimoniuk M, Kamila P K, *et al.* Acute normobaric hypoxia does not affect the simultaneous exercise-induced increase in circulating BDNF and GDNF in young healthy men: a feasibility study. *PLoS One*, 2019, **14**(10): e0224207
- [29] Kong L, Miu L, Yao W, *et al.* Effect of regular aerobic exercise on cognitive function, depression level and regulative role of neurotrophic factor: a prospective cohort study in the young and the middle-aged sample. *Risk Manag Healthc Policy*, 2024, **17**: 935-943
- [30] Abdullah M M, Sinrang A W, Aras D, *et al.* The effects of the task balance training program on the glial cell line-derived neurotrophic factor levels, cognitive function, and postural balance in old people. *Biomed Res Int*, 2022, **2022**: 9887985
- [31] Gyorkos A M, McCullough M J, Spitsbergen J M. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and NMJ plasticity in skeletal muscle following endurance exercise. *Neuroscience*, 2014, **257**: 111-118
- [32] Gorzi A, Jamshidi F, Rahmani A, *et al.* Muscle gene expression of CGRP- α , CGRP receptor, nAChR- β , and GDNF in response to different endurance training protocols of Wistar rats. *Mol Biol Rep*, 2020, **47**(7): 5305-5314
- [33] Zhang H, Wu X, Liang J, *et al.* Irisin, an exercise-induced bioactive peptide beneficial for health promotion during aging process. *Ageing Res Rev*, 2022, **80**: 101680
- [34] Flori L, Testai L, Calderone V. The "irisin system": from biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sci*, 2021, **267**: 118954
- [35] Tommasini E, Missaglia S, Vago P, *et al.* The time course of irisin release after an acute exercise: relevant implications for health and future experimental designs. *Eur J Transl Myol*, 2024, **34**(2): 12693
- [36] Ozbay S, Ulupinar S, Şebin E, *et al.* Acute and chronic effects of aerobic exercise on serum irisin, adropin, and cholesterol levels in the winter season: indoor training versus outdoor training. *Chin J Physiol*, 2020, **63**(1): 21-26
- [37] Murawska-Cialowicz E, Wolanski P, Zuwała-Jagiello J, *et al.* Effect of HIIT with tabata protocol on serum irisin, physical performance, and body composition in men. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, **17**(10): 3589
- [38] Figueiredo C, Antunes B M, Giacon T R, *et al.* Influence of acute

- and chronic high-intensity intermittent aerobic plus strength exercise on BDNF, lipid and autonomic parameters. *J Sports Sci Med*, 2019, **18**(2): 359-368
- [39] Griffin É W, Mullally S, Foley C, *et al.* Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol Behav*, 2011, **104**(5): 934-941
- [40] Behrendt T, Kirschnick F, Kröger L, *et al.* Comparison of the effects of open vs. closed skill exercise on the acute and chronic BDNF, IGF-1 and IL-6 response in older healthy adults. *BMC Neurosci*, 2021, **22**(1): 71
- [41] Zhao J, Su Z, Qu C, *et al.* Effects of 12 weeks resistance training on serum irisin in older male adults. *Front Physiol*, 2017, **8**: 171
- [42] Sampaio T B, Savall A S, Gutierrez M E Z, *et al.* Neurotrophic factors in Alzheimer's and Parkinson's diseases: implications for pathogenesis and therapy. *Neural Regen Res*, 2017, **12**(4): 549-557
- [43] Paterno A, Polsinelli G, Federico B. Changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels after different exercise protocols: a systematic review of clinical studies in Parkinson's disease. *Front Physiol*, 2024, **15**: 1352305
- [44] Palasz E, Gasiorowska-Bien A, Drapich P, *et al.* Steady moderate exercise confers resilience against neurodegeneration and neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(3): 1146
- [45] Speck A E, Schanne M G, Aguiar A S, *et al.* Treadmill exercise attenuates L-DOPA-induced dyskinesia and increases striatal levels of glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) in hemiparkinsonian mice. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(4): 2944-2951
- [46] Shi X, Gu Q, Fu C, *et al.* Relationship of irisin with disease severity and dopamine uptake in Parkinson's disease patients. *Neuroimage Clin*, 2024, **41**: 103555
- [47] Li N, Wang B, Wang Y, *et al.* Exercise ameliorates dysregulated mitochondrial fission, mitochondrial respiration, and neuronal apoptosis in Parkinson's disease mice *via* the irisin/AMPK/SIRT1 pathway. *Mol Neurobiol*, 2025
- [48] Zhang X, Xu S, Hu Y, *et al.* Irisin exhibits neuroprotection by preventing mitochondrial damage in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 2023, **9**(1): 13
- [49] Leem Y H, Park J S, Park J E, *et al.* Suppression of neuroinflammation and α -synuclein oligomerization by rotarod walking exercise in subacute MPTP model of Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 2023, **165**: 105519
- [50] di Cagno A, Buonsenso A, Centorbi M, *et al.* Whole body-electromyostimulation effects on serum biomarkers, physical performances and fatigue in Parkinson's patients: a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 2023, **15**: 1086487
- [51] O'Callaghan A, Harvey M, Houghton D, *et al.* Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study. *Aging Clin Exp Res*, 2020, **32**(9): 1731-1738
- [52] Ali N H, Al-Kuraishy H M, Al-Gareeb A I, *et al.* BDNF/TrkB activators in Parkinson's disease: a new therapeutic strategy. *J Cell Mol Med*, 2024, **28**(10): e18368
- [53] Hernández-Vara J, Sáez-Francàs N, Lorenzo-Bosquet C, *et al.* BDNF levels and nigrostriatal degeneration in "drug naïve" Parkinson's disease patients. An "in vivo" study using I-123-FP-CIT SPECT. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, **78**: 31-35
- [54] Howells D W, Porritt M J, Wong J Y F, *et al.* Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol*, 2000, **166**(1): 127-135
- [55] Xu X, He X, Zhang Z, *et al.* CREB inactivation by HDAC1/PP1 γ contributes to dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2022, **42**(22): 4594-4604
- [56] Kang S S, Wu Z, Liu X, *et al.* Treating Parkinson's disease *via* activation of BDNF/TrkB signaling pathways and inhibition of delta-secretase. *Neurotherapeutics*, 2022, **19**(4): 1283-1297
- [57] Bastioli G, Arnold J C, Mancini M, *et al.* Voluntary exercise boosts striatal dopamine release: evidence for the necessary and sufficient role of BDNF. *J Neurosci*, 2022, **42**(23): 4725-4736
- [58] Wolf D, Ayón-Olivas M, Sendtner M. BDNF-regulated modulation of striatal circuits and implications for Parkinson's disease and dystonia. *Biomedicines*, 2024, **12**(8): 1761
- [59] Chu Y, Kordower J H. GDNF signaling in subjects with minimal motor deficits and Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2021, **153**: 105298
- [60] Virachit S, Mathews K J, Cottam V, *et al.* Levels of glial cell line-derived neurotrophic factor are decreased, but fibroblast growth factor 2 and cerebral dopamine neurotrophic factor are increased in the hippocampus in Parkinson's disease. *Brain Pathol*, 2019, **29**(6): 813-825
- [61] Ge G, Sivasubramanian B P, Geng B D, *et al.* Long-term benefits of hematopoietic stem cell-based macrophage/microglia delivery of GDNF to the CNS in a mouse model of Parkinson's disease. *Gene Ther*, 2024, **31**(5/6): 324-334
- [62] Lin C Y, Lin Y C, Huang C Y, *et al.* Ultrasound-responsive neurotrophic factor-loaded microbubble-liposome complex: preclinical investigation for Parkinson's disease treatment. *J Control Release*, 2020, **321**: 519-528
- [63] Delgado-Minujares K M, Martínez-Fong D, Martínez-Dávila I A, *et al.* Mechanistic insight from preclinical models of Parkinson's disease could help redirect clinical trial efforts in GDNF therapy. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(21): 11702
- [64] Heidari A, Yazdanpanah N, Rezaei N. The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 135
- [65] Zhao Y, Haney M J, Jin Y S, *et al.* GDNF-expressing macrophages restore motor functions at a severe late-stage, and produce long-term neuroprotective effects at an early-stage of Parkinson's disease in transgenic Parkin Q31X(A) mice. *J Control Release*, 2019, **315**: 139-149
- [66] Kam T I, Park H, Chou S C, *et al.* Amelioration of pathologic α -synuclein-induced Parkinson's disease by irisin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(36): e2204835119
- [67] Zarbakhsh S, Safari M, Aldaghi M R, *et al.* Irisin protects the substantia nigra dopaminergic neurons in the rat model of

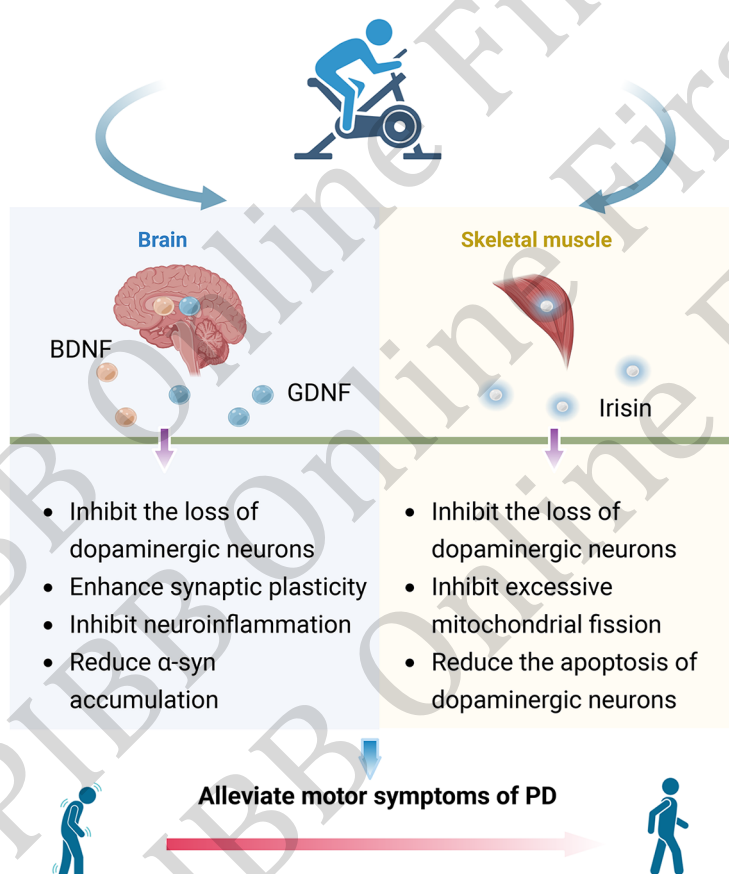
- Parkinson's disease. Iran J Basic Med Sci, 2019, **22**(7): 722-728
- [68] Zhu M, Peng Q, Li S, *et al.* Irisin promotes autophagy and attenuates NLRP3 inflammasome activation in Parkinson's disease. Int Immunopharmacol, 2025, **149**: 114201
- [69] Ge Y, Wu X, Cai Y, *et al.* FNDC5 prevents oxidative stress and neuronal apoptosis after traumatic brain injury through SIRT3-dependent regulation of mitochondrial quality control. Cell Death Dis, 2024, **15**(5): 364
- [70] Belviranlı M, Okudan N. Exercise training protects against aging-induced cognitive dysfunction *via* activation of the hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway. Neuromolecular Med, 2018, **20**(3): 386-400
- [71] Stoka V, Vasiljeva O, Nakanishi H, *et al.* The role of cysteine protease cathepsins B, H, C, and X/Z in neurodegenerative diseases and cancer. Int J Mol Sci, 2023, **24**(21): 15613
- [72] 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
- [73] Milanowski LM, Hou X, Bredenberg JM, *et al.* Cathepsin B p. Gly284Val variant in Parkinson's disease pathogenesis. Int J Mol Sci, 2022, **23**(13): 7086
- [74] Lin L, Wu Z, Luo H, *et al.* Cathepsin-mediated regulation of alpha-synuclein in Parkinson's disease: a Mendelian randomization study. Front Aging Neurosci, 2024, **16**: 1394807
- [75] Yusufjiang A, Zeng S, Li H. Cathepsins and Parkinson's disease: insights from mendelian randomization analyses. Front Aging Neurosci, 2024, **16**: 1380483
- [76] Jones-Tabah J, He K, Senkevich K, *et al.* The Parkinson's disease risk gene cathepsin B promotes fibrillar alpha-synuclein clearance, lysosomal function and glucocerebrosidase activity in dopaminergic neurons. Res Sq, 2024: rs.3.rs-3979098
- [77] Kim M J, Jeong H, Krainc D. Lysosomal ceramides regulate cathepsin B-mediated processing of saposin C and glucocerebrosidase activity. Hum Mol Genet, 2022, **31**(14): 2424-2437
- [78] Klein A D, Outeiro T F. Glucocerebrosidase mutations disrupt the lysosome and now the mitochondria. Nat Commun, 2023, **14**(1): 6383
- [79] Chekol Abebe E, Tilahun Muche Z, Behaile T/Mariam A, *et al.* The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: a review. Front Cell Dev Biol, 2022, **10**: 945287
- [80] Saberi S, Askaripour M, Khaksari M, *et al.* Exercise training improves diabetic renal injury by reducing fetuin-A, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic rats. Heliyon, 2024, **10**(6): e27749
- [81] Hirano T. Purkinje neurons: development, morphology, and function. Cerebellum, 2018, **17**(6): 699-700
- [82] Yoon S, Boonpraman N, Kim C Y, *et al.* Reduction of fetuin-a levels contributes to impairment of Purkinje cells in cerebella of patients with Parkinson's disease. BMB Rep, 2023, **56**(5): 308-313
- [83] Wrann C D, White J P, Salogiannis J, *et al.* Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. Cell Metab, 2013, **18**(5): 649-659
- [84] Reddy I, Yadav Y, Dey C S. Cellular and molecular regulation of exercise-a neuronal perspective. Cell Mol Neurobiol, 2023, **43**(4): 1551-1571

The Improvement of Motor Symptoms in Parkinson's Disease by Exerkines and The Underlying Mechanisms*

PENG Jin, LIU Yu, WANG Xiao-Hui**

(School of Exercise and Health, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Graphical abstract



Abstract Parkinson's disease (PD), the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease, manifests a variety of motor symptoms, such as bradykinesia, resting tremor, rigidity, postural balance disorder, and also presents non-motor symptoms, including cognitive decline, depression, constipation, and sleep disorders. Currently, treatment for PD primarily encompasses pharmacological interventions, with levodopa being the first-line therapy, and non-pharmacological approaches such as deep brain stimulation (DBS). However, both approaches exhibit therapeutic limitations, with potential adverse reactions emerging from long-term use. Levodopa is associated with dyskinesia, while DBS may lead to mental confusion, cognitive decline, and depression. Exercise, as an effective adjuvant strategy for drug treatment of PD, can significantly improve PD motor disorders. Recently, studies have found that the mechanisms of exercise improving PD motor symptoms are associated with exerkines. Exerkine refers to signalling moieties secreted in response to acute and/or chronic

exercise. This review mainly summarizes the improvement of PD motor disorders by various exerkinases and the underlying mechanisms. Firstly, exercise can trigger the secretion of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in the substantia nigra (SN) and the striatum, potentially improving PD. Recent evidence has suggested that both BDNF and GDNF could improve motor symptoms of PD *via* restoring the number of dopaminergic neurons in the SN and striatum, increasing striatal dopamine contents, and reducing α -synuclein (α -syn) accumulation in the SN. In addition, BDNF also alleviates motor symptoms of PD by enhancing long-term potentiation and increasing the spine density of spiny projection neurons in the striatum, while GDNF by inhibiting neuroinflammation in the SN *via* suppressing the activation of microglia, reducing interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) expressions, reducing the phosphorylation of inhibitor of nuclear factor kappa B α (I κ B α), and increasing the anti-inflammatory factors IL-10 and transforming growth factor- β (TGF- β). Secondly, exercise, a main trigger for irisin secretion from skeletal muscle, can improve PD motor symptoms by stimulating the irisin/adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/Sirtuin-1 (SIRT1) pathway. Specifically, irisin alleviates motor symptoms in PD through multiple mechanisms, including inhibiting excessive mitochondrial fission by reducing the expressions of dynamin-related protein 1 (Drp1) and mitochondrial fission protein 1 (Fis1), and alleviating the apoptosis of dopaminergic neurons by increasing B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) expression and reducing Bcl-2-associated X protein (Bax) and caspase 3 expressions, and restoring the number of dopaminergic neurons. Thirdly, new biomarkers of PD (cathepsin B and Fetuin-A) also play roles in PD development. Cathepsin B can promote the clearance of pathogenic α -syn in PD by enhancing the function of lysosomes, including strengthening the lysosomal degradation capacity, elevating the transport rate, and increasing the activity of lysosomal glucocerebrosidase (GCase). Fetuin-A has been demonstrated to improve PD by restoring the number and the morphology of Purkinje cells, which are the only efferent neurons in the cerebellar cortex and play an important role in maintaining motor coordination. This review aims to facilitate a deep understanding of the mechanism by which exercise improves PD motor symptoms and provide a theoretical basis for promotion of exercise in PD.

Key words exerkinase, Parkinson's disease, motor symptoms

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0111

CSTR: 32369.14.pibb.20250111

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (11932013).

** Corresponding author.

Tel: 86-21-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

Received: March 15, 2025 Accepted: June 18, 2025