



## 运动调节骨源性因子改善阿尔茨海默病的机制\*

徐 帅<sup>1,2)\*\*</sup> 季 泰<sup>3)</sup> 余 锋<sup>2)</sup> 湛晓安<sup>1)\*\*</sup>

(1) 吉首大学体育科学学院, 吉首 416000; (2) 淮阴师范学院体育学院, 淮安 223300; (3) 上海交通大学体育系, 上海 200240)

**摘要** 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 作为一种神经退行性疾病会引起中枢神经病变。骨骼和大脑的紧密联系揭示出骨骼和AD之间的内在关联。骨骼作为骨内分泌器官逐渐受到重视。骨骼可分泌骨源性因子 (SOST、OCN、OPN)、生成小胶质样细胞以及骨髓干细胞, 这些骨源性因子和来源于骨骼的细胞通过血脑屏障调节大脑的生理特性, 改善AD的代谢过程。运动刺激骨骼内分泌功能, 调节骨源性因子分泌和表达水平, 最终延缓AD病理变化并改善AD认知功能水平。本文侧重于阐述骨源性因子对AD的改善作用, 以及运动刺激骨骼内分泌改善AD过程的新方法和新视角, 为脑骨交互研究提供新思路。

**关键词** 运动干预, 骨源性因子, 内分泌, 阿尔茨海默病  
**中图分类号** Q5

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0455

骨骼是机体重要结构组织, 具有内分泌调节功能以及独立管理机体代谢活动的的能力, 并与其他组织构成紧密的生物学联系<sup>[1]</sup>。其中骨骼和大脑的紧密联系揭示出骨骼内分泌特性和神经系统退行性疾病之间的内在关联<sup>[2]</sup>。骨骼作为内分泌器官可通过分泌骨源性因子进入血液循环, 进一步经血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 刺激大脑功能, 缓解神经系统疾病的发生。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进行性神经系统退行性疾病, 研究发现骨源性因子对AD具有改善作用。与同龄人群相比, AD患者骨骼水平较差。AD发病机率与骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降水平密切相关。流行病学研究证实, AD、骨质疏松和骨质减少在老年人群中可同时发生, 并进一步在患有早发性AD男性患者中证实了较低BMD水平是AD发展的独立危险因素<sup>[3]</sup>。对946名60~75岁人群进行腰椎双X线骨密度仪 (dual X-ray absorptiometry, DXA) 检测分析指出, 骨骼质量与认知功能下降之间存在正相关, BMD下降会导致罹患AD风险增加2倍<sup>[4]</sup>, 研究认为骨骼是筛查AD风险的重要参数之一<sup>[5]</sup>。AD作为进行性神经退行性疾病, 其特征是 $\beta$ 淀粉样蛋白

( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 斑块和过度磷酸化的tau蛋白累积<sup>[6]</sup>, 表现出记忆力减退以及智力障碍。运动是预防和改善AD认知功能障碍的有效干预手段<sup>[7]</sup>。在脑骨交互机制研究中, 骨骼质量下降与罹患AD之间在年龄分布、增长比例存在相似之处, 证实了骨骼健康状况和骨骼分泌水平对于AD改善和调节的特殊性。运动可通过刺激骨源性因子的分泌进而缓解AD水平<sup>[8-9]</sup>。以上研究为运动预防、缓解AD发生和发展提供了新的理论依据和研究思路<sup>[10]</sup>。

## 1 骨源性因子调节中枢神经系统的机制

骨骼具有维持机体稳态的重要作用, 对身体活动、钙稳态和机能造血至关重要。骨生物学研究揭示了骨骼作为一种内分泌器官的重要作用<sup>[11]</sup>。骨骼中的骨髓、骨细胞、成骨细胞和破骨细胞可分泌

\* 国家民族体育重点研究基地开放基金 (MZTY2205), 湖南省哲学社会科学基金课题 (19YBA283), 江苏省教育科学十三五规划重点课题 (T-a/2020/04), 上海市哲学社会科学规划青年课题 (2019ETY002) 和江苏省社会科学基金 (22TYB005) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

徐帅 Tel: 13382314327, E-mail: xus1992@126.com

湛晓安 Tel: 15874358720, E-mail: 812557453@qq.com

收稿日期: 2022-09-21, 接受日期: 2023-01-03

骨源性因子经循环体系影响其他组织和器官的功能<sup>[12]</sup>。运动干预对骨骼的调节作用,为论述骨源性因子经血液循环改善机能水平提供研究依据<sup>[13]</sup>。骨源性因子经外周循环远距离分泌途径,通过BBB调节中枢神经系统(central nervous system, CNS)功能改善AD<sup>[14]</sup>(图1)。由成骨细胞产生的骨钙素(osteocalcin, OCN)可增强单胺类神经递质(monoamine neurotransmitters, MN)的合成与分泌水平,并抑制 $\gamma$ 氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)分泌与合成,提高学习、记忆及大脑代谢功能<sup>[11]</sup>。同时OCN提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)分泌,继而改善对神经发育和功能的影响,降低炎症反应,抑制细胞凋亡,抑制焦虑和抑郁类行为。由成骨细胞分泌的脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)增加了神经元对A $\beta$ 毒性的易感性,影响神经突触的复杂性并降低树突棘密度,LCN2分泌水平减弱有助于保护星形胶质细胞免受A $\beta$ 毒性危害<sup>[15]</sup>。LCN2可与下丘脑室旁核(paraventricular nucleus of hypothalamus, PVH)和腹内侧下丘脑

(ventromedial hypothalamus, VMH)神经元结合。LCN2在PVH和VMH的下丘脑神经元中与其受体黑皮质素受体4(melanocortin receptor 4, MC4R)结合,抑制食欲反应。其中硬骨素(sclerostin, SOST)由骨细胞合成的糖蛋白,拮抗Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,导致骨吸收增加或骨形成减少,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对大脑神经发生以及突触可塑性具有重要调节作用<sup>[16]</sup>。成骨细胞合成的Dickkopf相关蛋白1(Dickkopf related protein 1, Dkk1)属于Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路负性调控因子,大脑中过度的Dkk1表达可导致突触衰退和神经元凋亡<sup>[17]</sup>。由骨分泌的骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和骨髓生成的小胶质样细胞通过调节小胶质细胞以及抑制A $\beta$ 沉淀缓解AD发生发展<sup>[16]</sup>(图2)。除此以外,骨骼分泌的其他骨源性因子亦有重要的生物调节作用。成骨细胞和骨细胞分泌的成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)通过抑制肾脏中磷酸盐重吸收和1,25-二羟基维生素D3(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)的产生来调节磷酸盐代谢<sup>[1]</sup>。

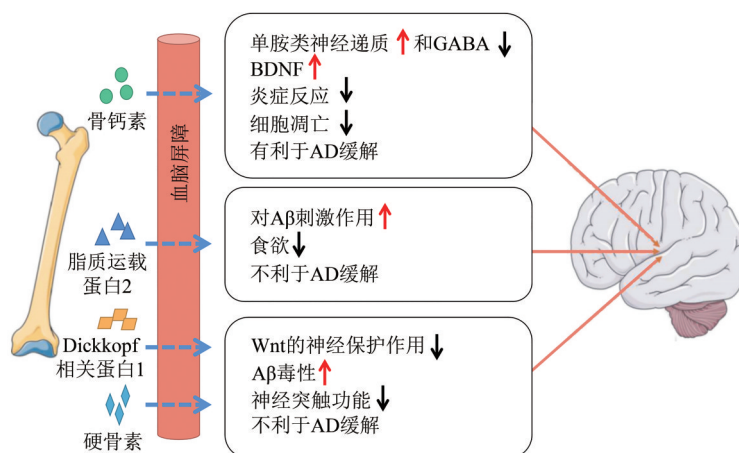


Fig. 1 Mechanism of bone-derived factors regulating the central nervous system

图1 骨源性因子调节中枢神经系统的机制

## 2 骨源性因子调控AD的生物机制及运动调节

### 2.1 SOST调节AD的生物机制及运动调节

骨细胞合成的糖蛋白SOST通过与LDH受体相关蛋白4/5/6(LDH receptor-related protein 4/5/6, Lrp4/5/6)结合,拮抗Wnt/ $\beta$ -catenin信号传递过程,导致骨形成减少和/或骨吸收增加。脑内部

Wnt/ $\beta$ -catenin信号可维持大脑神经发生、突触可塑性和BBB完整性,以此缓解AD。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通过调节突触可塑性和记忆过程,阻断A $\beta$ 毒性神经,参与tau蛋白磷酸化和学习记忆。Wnt功能丧失影响AD神经元病理机制,Wnt/ $\beta$ -catenin功能障碍导致A $\beta$ 产生和聚集,诱发AD发生。同时AD的BBB通透性提高,SOST通过BBB加剧AD的发展<sup>[18-19]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导被认为是治疗AD

的潜在机制, 与SOST生理调节作用相类似。除此以外, 在影响大脑Wnt/ $\beta$ -catenin信号的相关机制中, Dkk1可通过诱导LRP5/6抑制Wnt信号传导, 阻断Wnt信号诱导突触解体过程<sup>[20]</sup>。Dkk1在AD患者以及AD小鼠大脑中过表达, 长期运动会有效降低Dkk1表达水平<sup>[8]</sup>。运动刺激通过激活APP/PS1大鼠Wnt信号通路, 改善APP/PS1大鼠突触功能障碍, 促进脑内突触可塑性及海马神经发生<sup>[21]</sup>。

大脑机制中A $\beta$ 通过激活糖原合酶激酶3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 和降低 $\beta$ -catenin活性阻断Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路。运动降低骨骼分泌SOST水平后, 可通过Wnt/ $\beta$ -catenin有效改善AD发生发展。研究发现, 8周龄小鼠经5周运动后, SOST表达水平显著下降。在人体研究中, 活跃性较强男性和女性同样表现出较低的SOST分泌和循环水平<sup>[22]</sup>。运动激活脑内Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导, 激活后脑细胞内 $\beta$ -catenin水平增加并趋于稳定。大鼠进行30 min/d、5 d/周、共12周的跑台运动后, 可增加Wnt3表达水平, 抑制GSK-3 $\beta$ 表达能力, 激活Wnt信号通路, 提高神经发生水平, 减轻AD记忆丧失功能<sup>[23]</sup>。中小强度太极拳与健身气功同样可有效改善老年人BMD水平, 缓解骨质疏松, 对提高骨内分泌水平有显著提高作用。运动干预诱导SOST基因启动子去乙酰化, 亦可进一步抑制SOST负向调控成骨细胞功能<sup>[24]</sup>。换言之, 运动后, 骨骼分泌SOST减少, 经血液循环通过BBB含量减少, 与Lrp4/5/6结合减弱, 由此进一步激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号传导, 最终促进突触可塑性及神经发生, 缓解AD<sup>[25]</sup>。

## 2.2 OCN调节AD的生物机制及运动调节

OCN是骨形成的重要标志物之一, 属于维生素K依赖性的非胶原蛋白, 也被称为骨 $\gamma$ 羧基谷氨酸蛋白 (bone  $\gamma$ -carboxyglutamic acid protein, Gla/BGP)。OCN包含3个 $\gamma$ 羧基谷氨酸, 可促进矿物质沉积和骨骼重塑, 并充当破骨细胞及其前体活性调节剂。运动刺激可有效改善BMD和OCN分泌水平, 并通过血液流动进入机体循环, 机体循环系统中OCN通过BBB途径在脑干、丘脑和下丘脑中积聚, 从而与脑内神经元特异性结合, 影响神经递质合成和信号传导<sup>[26]</sup>。同时OCN还可促进机体的学习和记忆能力, 增加神经递质合成和海马发育进而改善大脑的认知功能, 提高神经发生和抑制焦虑情绪发展<sup>[27]</sup>。除此以外, OCN可以直接阻止海马中

神经元凋亡, 从而保护空间学习记忆等认知功能<sup>[28]</sup>。OCN经BBB进入CNS发挥调节作用, 与海马CA3区锥体神经元中G蛋白偶联受体158 (G protein-coupled receptors 158, Gpr158) 结合, 进而增加5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 (dopamine, DA) 以及去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 等MN合成与分泌, 抑制GABA合成, 改善空间学习和记忆能力<sup>[14]</sup>。机体内总骨钙素 (total osteocalcin, tOCN) 含量主要是由羧化完全骨钙素 (carboxylated osteocalcin, cOCN) 以及脱羧后形成的具有生物活性羧化不全骨钙素 (uncarboxylated osteocalcin, uOCN) 两部分构成。其中uOCN是OCN在破骨细胞pH 4.5酸性环境进一步脱羧形成, 运动刺激可提高uOCN总体活性水平。除此以外, 运动通过增加肌肉分泌白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 来促进活性uOCN产生, 又反过来促进酸性pH值下成骨细胞驱动的骨吸收, 也是OCN脱羧方式之一<sup>[29]</sup>。经急性高强度间歇运动 (high intensity interval exercise, HIIE) 干预后, 机体中tOCN和uOCN水平均有所增加。但是HIIE干预4周后, 血液中OCN及uOCN并无显著变化, 说明运动干预需要进行长期维持<sup>[30]</sup>。骨分泌uOCN穿过BBB循环, 进一步增强脑内BDNF mRNA和蛋白质表达水平, 并将含有BDNF囊泡运输到突触。OCN循环水平与年龄呈负相关, 衰老导致BMD及OCN表达水平下降, 低BMD和认知功能减弱共存, 诱导AD发生<sup>[31]</sup>。较高OCN循环可显著调节预防与年龄相关的认知衰退。运动改善机体骨骼分泌能力, 提高机体OCN循环水平, 并诱导神经可塑性, 通过OCN信号传导可改善认知功能<sup>[32-33]</sup>。

更年期会显著增加女性罹患AD风险, 在绝经过渡期实施运动或低频振动干预可减少或逆转骨骼的病理性重塑, 提高骨骼质量。运动刺激骨骼释放骨衍生激素OCN, 以降低神经系统疾病风险和严重程度, 缓解认知能力下降<sup>[34]</sup>。OCN在母体孕期可通过胎盘并在胚胎合成OCN之前预防神经元凋亡, 因此OCN<sup>-/-</sup>小鼠神经解剖学缺陷和学习记忆缺陷程度由母体基因决定, 而将OCN输送给孕期OCN<sup>-/-</sup>小鼠可以挽救子代小鼠大脑异常, 即骨骼通过OCN影响认知, 有助于胎儿大脑发育<sup>[35]</sup>。研究发现, 运动干预具有相似的效果, 对孕期Wistar大鼠在整个妊娠期进行双足站立以获得食物/水的运

动刺激,其雄性后代骨骼质量发生改变,雄性后代血清 uOCN 显著高于对照孕期大鼠<sup>[36]</sup>,进一步通过 BBB 进入脑内对 GABA 进行机制调节。GABA 是大脑中主要抑制性神经递质,GABA 在脑内堆积可引起突触后抑制现象,抑制海马可塑性以及学习和记忆功能。运动刺激会上调 BDNF 表达水平和表观遗传调控功能,并形成 GABA 慢性抑制,增强运动诱导的行为活动,有益于海马神经保护,进而改善 AD 小鼠空间记忆和学习功能<sup>[37-38]</sup>。

### 2.3 OPN调节AD的生物机制及运动调节

OPN 是由骨髓单核细胞高度表达的基质细胞免疫调节因子,可调节免疫细胞迁移、通讯,同时对脑损伤作出反应<sup>[39]</sup>。与慢性患者相比,AD 患者脑脊液和血浆 OPN 蛋白水平较高,OPN 具有保护神经元,具有调节脑部疾病和修复神经退行性疾病的作用<sup>[8]</sup>。同时,OPN 参与大脑重塑过程,促进髓鞘形成和再生<sup>[40]</sup>。对 2 月龄 C57BL/6 雄性小鼠进行为期 5 周的中等强度 (85% VO<sub>2</sub>max) 跑台运动和负重跑步运动干预,可提高小鼠 BMD、皮质骨量以及骨形成能力,提高成骨细胞中 OCN 和 OPN 表达和分泌水平<sup>[41-43]</sup>。OPN 再通过 BBB 进入脑内进行机制调节,OPN 主要功能定位于 AD 神经突丢失、退化和死亡神经元。OPN 在 AD 神经元异常,重新进入细胞周期和/或神经元髓鞘再生过程中发挥作用<sup>[44]</sup>。研究发现,在 AD 患者的锥体神经元和 APP/PS1 小鼠大脑中,OPN 表达水平增加与 A $\beta$  沉积密切相关<sup>[45]</sup>。在 OPN 改善 AD 过程中,OPN 与下游受体 CD44 结合,进一步发挥神经抗凋亡活性功能。由于 OPN-CD44 复合体在神经保护和重塑过程中发挥的重要作用,OPN 表达加强可抑制 AD 中神经损伤现象<sup>[46]</sup>。运动刺激骨骼中 OPN 分泌和表达水平,OPN 表达水平加强可更好抑制 AD 中的神经损伤。在 A $\beta$  清除机制中,OPN 可调节巨噬细胞免疫抵抗 A $\beta$  沉淀,OPN 促进 A $\beta$  纤维和相关受体的吞噬,改变细胞形态、降低诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 水平,提高白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 和 A $\beta$  降解酶基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) 抗炎作用<sup>[39]</sup>。除此以外,运动引起海马体结构变化,增加大鼠海马 MMP-9 活性,继而调节神经元可塑性<sup>[47]</sup>。

### 2.4 小胶质样细胞调节AD的生物机制及运动调节

骨髓存在于骨松质腔隙和长骨髓腔内,其衍

生的骨髓源小胶质样细胞 (bone marrow derived microglia-like cells, BMDML) 和骨髓干细胞可迁移至脑内影响 AD 发生发展。骨髓募集到 CNS 的 BMDML 可减弱海马 A $\beta$  沉积现象<sup>[48]</sup>,缓解脑内病原体和组织损伤,刺激细胞因子生成和吞噬以维持平衡作用<sup>[49]</sup>,并构成大脑 CNS 的先天免疫细胞,参与 CNS 发育以及大脑稳态。BMDML 功能障碍与 CNS 疾病相关,引起 BMDML 退化,导致 A $\beta$  吞噬功能受损<sup>[16]</sup>。海马注射 BMDML 后观察到 AD 小鼠认知障碍改善<sup>[50]</sup>。运动减少骨质流失,刺激骨形成,增加 BMD,提高骨髓发生发展。攀岩运动增加骨髓基质细胞水平以及骨内成骨潜能,抑制终末脂肪细胞分化过程,并促进成骨细胞分化<sup>[51-52]</sup>,促进 BMDML 形成和分化。其中 BMDML 通过趋化因子依赖方式透过 BBB 迁移到大脑,分泌转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 抑制 A $\beta$  形成并促进 A $\beta$  斑块清除,改善 AD 认知功能障碍<sup>[53]</sup>。TGF- $\beta$ 1 缺失导致小鼠大脑中神经元细胞死亡<sup>[54]</sup>。海马内注射 BMDML 增加脑内 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 1 受体 (TGF- $\beta$  receptor type 1, TGF- $\beta$ 1R) 表达水平,刺激脑内 BMDML 对 A $\beta$  吞噬作用,降低 A $\beta$  病理过程<sup>[55]</sup>。2 周短跑间歇性运动或中等强度的连续运动可改善 40~55 岁久坐男性骨髓代谢水平<sup>[56]</sup>,改善 BMDML 分泌水平,抑制 A $\beta$  沉淀,缓解 AD 发生。除此以外,干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 共同治疗 APP/PS1 小鼠,能够增加大脑中 BMDML 循环水平,减少 APP/PS1 小鼠 A $\beta$  沉积和堆积现象,改善 AD 代谢过程<sup>[57]</sup>。

### 2.5 骨髓干细胞调节AD的生物机制及运动调节

机体血液和骨髓活力恢复可减缓认知衰退并缓解 AD 发生<sup>[58]</sup>。骨髓间充质干细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 可从骨髓迁移至外周血并最终进入中枢。脑室内注射 BMSCs 可改善小胶质细胞炎症和突触发生,改善 AD 小鼠认知障碍。研究分析 AD 小鼠 A $\beta$  斑块周围小胶质细胞数量增加,可有效减缓 AD 发生发展<sup>[59]</sup>,AD 小鼠海马核转录因子  $\kappa$ B (nuclear transcription factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 表达水平增加。经 BMSCs 处理的 AD 小鼠未出现以上现象,但海马中 miR-146a 水平增加。体外研究证实, BMSCs 分泌的外泌体 miR-146a 被小胶质细胞吸收,在小胶质细胞中观察到 miR-146a 表达

水平升高, NF- $\kappa$ B 水平降低, 小胶质细胞功能恢复可导致突触发生和认知障碍缓解<sup>[60]</sup>。另外, BMSCs 导致 A $\beta$  沉积急剧减少, 提高突触传递所需关键蛋白的改善效果。单次脑内注射 BMSCs, A $\beta$  沉积显著减少, 且持续时长达 2 个月<sup>[61]</sup>。运动对 BMSCs 迁移、增殖和分化存在促进作用, 短期运动对骨形成效果较低, 主要由于完成 BMSCs 分化时长不足造成, 超过 8 周运动干预可积极调节 BMSCs 水平<sup>[62-63]</sup>。跑步运动和预处理的 BMSCs 移植对 A $\beta$  诱导的雄性大鼠神经毒性具有调节作用<sup>[37]</sup>。

骨髓来源的干细胞包括造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs)、BMSCs 和内皮祖细胞。造血细胞衰老由衰老微环境的内在变化和外在影响共同引起。BMSCs 中  $\beta$ 3 肾上腺素能受体信号传导的减少是 HSCs 衰老相关变化的基础, 而  $\beta$ 3 肾上腺素能受体激动剂的使用可使衰老生态位恢复活力并恢复 HSCs 功能<sup>[64]</sup>。HSCs 脑内移植减少 A $\beta$  沉积, 缓解 AD 小鼠记忆缺陷功能, 其中骨

髓源单核细胞 (bone marrow-derived mononuclear cells, BMMCs) 静脉内移植可改善 DAL 小鼠和 APP 小鼠认知功能, 预防神经退行性病变。4 周龄小鼠的胫骨和股骨中分离出 BMMCs, 通过静脉移植到 DAL 和 APP 小鼠体内, 其中 BMMCs 移植抑制 DAL 小鼠神经元丢失并恢复记忆至正常水平, BMMCs 移植后会明显减少 APP 小鼠大脑 A $\beta$  沉积<sup>[65]</sup>。运动和卡路里限制对改善 HSCs 功能相对较弱<sup>[66]</sup>。半程和全程马拉松运动员 HSCs 水平高于久坐人群, 在利用低强度运动训练 (如自我报告的习惯性运动、跑步机步行和自行车测力计训练) 的人群中, 观察到循环 HSCs 基础水平没有差异<sup>[67]</sup>。整体而言, 运动刺激骨髓内分泌效果相对较低, 多数为提高骨细胞、成骨细胞分泌水平以及骨骼质量, 而在骨髓分泌的影响中, 运动改善效果不大, 但依然具有正向作用。除此以外, 运动本身对于 AD 发生也具有改善和调节作用, 从整合生物学角度也具有改善效果。

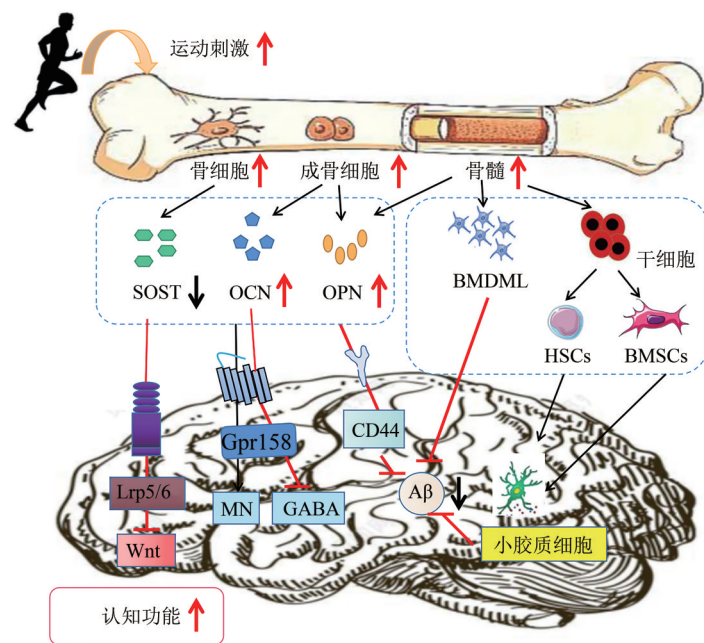


Fig. 2 The regulatory effect of exercise-stimulated bone metabolism on Alzheimer's disease  
图2 运动刺激骨代谢对AD的调节作用

3 总结与展望

骨骼作为机体重要的内分泌器官之一, 通过骨细胞、成骨细胞和骨髓分泌骨源性因子 SOST、

OCN、OPN、BMDML 以及 BMSCs 和 HSCs。这些骨源性因子穿过 BBB 体系进入脑内, 调节大脑发育和生理功能, 改善 AD 症状, 减缓 AD 记忆丧失和认知下降, 抑制 A $\beta$  形成并促进 A $\beta$  斑块清除, 改

善AD认知功能障碍(图2)。本文综述了骨源性因子对机体AD发生的调控机制,阐明了以骨骼为介质的运动改善AD的积极作用。为研究骨骼对其他神经精神疾病调控作用提供新的视角,为进一步确定骨骼参与运动调节CNS的积极影响提供基础。针对运动通过骨骼对认知功能的正性效应,为骨骼机制的进一步研究提供理论依据。

### 参 考 文 献

- [1] 徐帅,李世昌,方幸.运动与骨内分泌系统研究进展.体育学刊,2017,24(3):139-144  
Xu S, Li S C, Fang X. Journal of Physical Education, 2017, 24(3): 139-144
- [2] Otto E, Knapstein P R, Jahn D, *et al.* Crosstalk of brain and bone-clinical observations and their molecular bases. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 4946
- [3] Pu Z, Tang X, Fei Y, *et al.* Bone metabolic biomarkers and bone mineral density in male patients with early-stage Alzheimer's disease. Eur Geriatr Med, 2020, 11(3): 403-408
- [4] Zhou R, Zhou H, Rui L, *et al.* Bone loss and osteoporosis are associated with conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res, 2014, 11(7): 706-713
- [5] Kumar S, Chandnani A, Aung N H, *et al.* Alzheimer's disease and its association with bone health: a case-control study. Cureus, 2021, 13(3): e13772
- [6] Makowski L. The structural basis of amyloid strains in Alzheimer's disease. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(5): 2498-2505
- [7] Shen Y, Li R. What do we know from clinical trials on exercise and Alzheimer's disease?. J Sport Health Sci, 2016, 5(4): 397-399
- [8] Gerosa L, Lombardi G. Bone-to-brain: a round trip in the adaptation to mechanical stimuli. Front Physiol, 2021, 12(4): 623893
- [9] 徐帅,赵常红,徐道明,等.肌骨交互视阈下肌骨共减综合症的生物学机制及其运动干预研究进展.中国体育科技,2022,58(5): 75-83  
Xu S, Zhao C H, Xu D M, *et al.* China Sport Sci Tech, 2022, 58(5): 75-83
- [10] 王璟,赵娜,夏杰,等.运动介导星形胶质细胞功能改善阿尔茨海默病的病理机制.上海体育学院学报,2022,46(5): 29-39  
Wang J, Zhao N, Xia J, *et al.* J Shanghai Uni Sport, 2022, 46(5): 29-39
- [11] 徐帅,陈祥和,李世昌.下丘脑介导能量代谢与骨骼反调节及其运动干预机制研究进展.中国体育科技,2021,57(2): 74-81  
Xu S, Chen X H, Li S C. China Sport Sci Tech, 2021, 57(2): 74-81
- [12] Brunetti G, D'amelio P, Wasniewska M, *et al.* Editorial: bone: endocrine target and organ. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 19(8): 354
- [13] Qi Z, Liu W, Lu J. The mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on bone remodeling: roles of bone-derived cytokines and microRNAs. Prog Biophys Mol Biol, 2016, 122(2): 131-139
- [14] Zhao Y, Suo Y, Yang Z, *et al.* Inspiration for the prevention and treatment of neuropsychiatric disorders: new insight from the bone-brain-axis. Brain Res Bull, 2021, 177(12): 263-272
- [15] Staurengi E, Cerrato V, Gamba P, *et al.* Oxysterols present in Alzheimer's disease brain induce synaptotoxicity by activating astrocytes: a major role for lipocalin-2. Redox Biol, 2021, 39(2): 101837
- [16] Yuan J, Meloni B P, Shi T, *et al.* The potential influence of bone-derived modulators on the progression of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis, 2019, 69(1): 59-70
- [17] Huang Y, Liu L, Liu A. Dickkopf-1: current knowledge and related diseases. Life Sci, 2019, 209(9): 249-254
- [18] Bien-Ly N, Boswell C A, Jeet S, *et al.* Lack of widespread BBB disruption in Alzheimer's disease models: focus on therapeutic antibodies. Neuron, 2015, 88(2): 289-297
- [19] Inestrosa N C, Tapia-rojas C, Cerpa W, *et al.* WNT signaling is a key player in Alzheimer's disease. Handb Exp Pharmacol, 2021, 269: 357-382
- [20] Purro S A, Dickins E M, Salinas P C. The secreted Wnt antagonist Dickkopf-1 is required for amyloid  $\beta$ -mediated synaptic loss. J Neurosci, 2012, 32(10): 3492-3498
- [21] 蔺海旗,唐璐,吴菊花,等.运动调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的研究进展.生命的化学,2020,40(8): 1358-1364  
Lin H Q, Tang L, Wu J H, *et al.* Chem Life, 2020, 40(8): 1358-1364
- [22] Gardinier J D, Rostami N, Juliano L, *et al.* Bone adaptation in response to treadmill exercise in young and adult mice. Bone Rep, 2018, 8(2): 29-37
- [23] Kim D Y, Jung S Y, Kim K, *et al.* Treadmill exercise ameliorates Alzheimer disease-associated memory loss through the Wnt signaling pathway in the streptozotocin-induced diabetic rats. J Exerc Rehabil, 2016, 12(4): 276-283
- [24] 胡晓磐,李世昌,孙朋.运动对骨质影响的表观遗传机制研究进展.体育科学,2020,40(4): 59-66  
Hu X P, Li S C, Sun P. China Sport Sci, 2020, 40(4): 59-66
- [25] 赵慧,张利,何标,等.运动激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路转运清除脑内 A $\beta$  的机制.南京体育学院学报,2017,16(1): 23-27+51  
Zhao H, Zhang L, He B, *et al.* Journal of Nanjing Sports Institute, 2017, 16(1): 23-27+51
- [26] Shan C, Ghosh A, Guo X Z, *et al.* Roles for osteocalcin in brain signalling: implications in cognition and motor-related disorders. Mol Brain, 2019, 12(1): 23
- [27] Lu B, Zhang T, Yang F. "Bone" in the brain? Osteocalcin-expressing neurons in adult hippocampus promote neurogenesis and suppress anxiety. Biol Psychiatry, 2021, 89(6): 539-540
- [28] 杨倩,顾朋颖.骨钙素与认知功能障碍关系的研究进展.中国骨质疏松杂志,2017,23(7): 969-973  
Yang Q, Gu P Y. Chinese J Osteo, 2017, 23(7): 969-973
- [29] Nicolini C, Fahnestock M, Gibala M J, *et al.* Understanding the neurophysiological and molecular mechanisms of exercise-induced neuroplasticity in cortical and descending motor

- pathways: where do we stand?. *Neuroscience*, 2021, **457**(3): 259-282
- [30] Hiam D, Landen S, Jacques M, *et al.* Osteocalcin and its forms respond similarly to exercise in males and females. *Bone*, 2021, **144**(3): 115818
- [31] Kim S M, Kim K M, Kim B T, *et al.* Correlation of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) concentration and bone density with age in healthy Korean women. *J Korean Med Sci*, 2010, **25**(8): 1171-1175
- [32] Ahn N, Kim K. Effects of 12-week exercise training on osteocalcin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations, and insulin resistance in elderly females with osteoporosis. *J Phys Ther Sci*, 2016, **28**(8): 2227-2231
- [33] 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 undercarboxylated osteocalcin in sedentary, healthy males. *Neuroscience*, 2020, **437**(6): 242-255
- [34] Schatz M, Saravanan S, D'adesky N D, *et al.* Osteocalcin, ovarian senescence, and brain health. *Front Neuroendocrinol*, 2020, **59**(10): 100861
- [35] Oury F, Khirman L, Denny C A, *et al.* Maternal and offspring pools of osteocalcin influence brain development and functions. *Cell*, 2013, **155**(1): 228-241
- [36] Rosa B V, Blair H T, Vickers M H, *et al.* Moderate exercise during pregnancy in Wistar rats alters bone and body composition of the adult offspring in a sex-dependent manner. *PLoS One*, 2013, **8**(12): e82378
- [37] Abshenas R, Artimani T, Shahidi S, *et al.* Treadmill exercise enhances the promoting effects of preconditioned stem cells on memory and neurogenesis in A $\beta$ -induced neurotoxicity in the rats. *Life Sci*, 2020, **249**(5): 117482
- [38] Maejima H, Ninuma S, Okuda A, *et al.* Exercise and low-level GABA<sub>A</sub> receptor inhibition modulate locomotor activity and the expression of BDNF accompanied by changes in epigenetic regulation in the hippocampus. *Neurosci Lett*, 2018, **685**(10): 18-23
- [39] Rentsendorj A, Sheyn J, Fuchs D T, *et al.* A novel role for osteopontin in macrophage-mediated amyloid- $\beta$  clearance in Alzheimer's models. *Brain Behav Immun*, 2018, **67**(1): 163-180
- [40] Carecchio M, Comi C. The role of osteopontin in neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis*, 2011, **25**(2): 179-185
- [41] Cheng L, Khalaf A T, Lin T, *et al.* Exercise promotes the osteoinduction of HA/ $\beta$ -TCP biomaterials via the Wnt signaling pathway. *Metabolites*, 2020, **10**(3): 90
- [42] Zhang L, Yuan Y, Wu W, *et al.* Medium-intensity treadmill exercise exerts beneficial effects on bone modeling through bone marrow mesenchymal stromal cells. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **248**: 600639
- [43] 张玲莉. 跑台运动对生长期小鼠骨髓间充质干细胞 BMP-Smad 信号通路的影响[D]. 上海: 上海体育学院, 2019
- Zhang L L. The Effect of Treadmill Exercise on BMP-Smad Pathway of Bone Mesenchymal Stem on Young Mice[D]. Shanghai: Shanghai University of Sport, 2019
- [44] Wung J K, Perry G, Kowalski A, *et al.* Increased expression of the remodeling and tumorigenic-associated factor osteopontin in pyramidal neurons of the Alzheimer's disease brain. *Curr Alzheimer Res*, 2007, **4**(1): 67-72
- [45] Comi C, Carecchio M, Chiocchetti A, *et al.* Osteopontin is increased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and its levels correlate with cognitive decline. *J Alzheimers Dis*, 2010, **19**(4): 1143-1148
- [46] 何瑞东, 韩荣坤, 张黎明, 等. 骨桥蛋白在神经退行性疾病中的作用. *现代生物医学进展*, 2013, **13**(15): 2993-2996
- He R D, Han R K, Zhang L M, *et al.* *Prog Modern Biomed*, 2013, **13**(15): 2993-2996
- [47] Nishijima T, Kawakami M, Kita I. About of treadmill exercise increases matrix metalloproteinase-9 activity in the rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 2015, **594**(5): 144-149
- [48] Malm T M, Koistinaho M, Pärepa M, *et al.* Bone-marrow-derived cells contribute to the recruitment of microglial cells in response to beta-amyloid deposition in APP/PS1 double transgenic Alzheimer mice. *Neurobiol Dis*, 2005, **18**(1): 134-142
- [49] Han K H, Arlian B M, Macauley M S, *et al.* Migration-based selections of antibodies that convert bone marrow into trafficking microglia-like cells that reduce brain amyloid  $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(3): E372-E381
- [50] Kawanishi S, Takata K, Itezono S, *et al.* Bone-marrow-derived microglia-like cells ameliorate brain amyloid pathology and cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2018, **64**(2): 563-585
- [51] Ruitenbergh M J, Wells J, Bartlett P F, *et al.* Enrichment increases hippocampal neurogenesis independent of blood monocyte-derived microglia presence following high-dose total body irradiation. *Brain Res Bull*, 2017, **132**(6): 150-159
- [52] Menuki K, Mori T, Sakai A, *et al.* Climbing exercise enhances osteoblast differentiation and inhibits adipogenic differentiation with high expression of PTH/PTHrP receptor in bone marrow cells. *Bone*, 2008, **43**(3): 613-620
- [53] 赵焱, 杨振邦, 陈爱新, 等. 骨源活性物质的中枢调控功能. *生命的化学*, 2021, **41**(2): 266-272
- Zhao Y, Yang Z B, Chen A X, *et al.* *Chem Life*, 2021, **41**(2): 266-272
- [54] Brionne T C, Tesseur I, Masliah E, *et al.* Loss of TGF- $\beta$ 1 leads to increased neuronal cell death and microgliosis in mouse brain. *Neuron*, 2003, **40**(6): 1133-1145
- [55] Kuroda E, Nishimura K, Kawanishi S, *et al.* Mouse bone marrow-derived microglia-like cells secrete transforming growth factor- $\beta$ 1 and promote microglial A $\beta$  phagocytosis and reduction of brain A $\beta$ . *Neuroscience*, 2020, **438**(7): 217-228
- [56] Ojala R, Motiani K K, Ivaska K K, *et al.* Bone marrow metabolism is impaired in insulin resistance and improves after exercise training. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, **105**(12): e4290-303

- [57] Li B, Gonzalez-toledo M E, Piao C S, *et al.* Stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor reduce  $\beta$ -amyloid deposits in the brains of APP/PS1 transgenic mice. *Alzheimers Res Ther*, 2011, **3**(2): 8
- [58] Kang S, Moser V A, Svendsen C N, *et al.* Rejuvenating the blood and bone marrow to slow aging-associated cognitive decline and Alzheimer's disease. *Commun Biol*, 2020, **3**(1): 69
- [59] El K J, Luster A D. Mechanisms of microglia accumulation in Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, **29**(12): 626-632
- [60] Nakano M, Kubota K, Kobayashi E, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve cognitive impairment in an Alzheimer's disease model by increasing the expression of microRNA-146a in hippocampus. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 10772
- [61] Bae J S, Jin H K, Lee J K, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells contribute to the reduction of amyloid- $\beta$  deposits and the improvement of synaptic transmission in a mouse model of pre-dementia Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2013, **10**(5): 524-531
- [62] Dalle C L, Mottes M, Cheri S, *et al.* Increased gene expression of RUNX2 and SOX9 in mesenchymal circulating progenitors is associated with autophagy during physical activity. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, **2019**: 8426259
- [63] Sun Y, Yuan Y, Wu W, *et al.* The effects of locomotion on bone marrow mesenchymal stem cell fate: insight into mechanical regulation and bone formation. *Cell Biosci*, 2021, **11**(1): 88
- [64] Maryanovich M, Zahalka A H, Pierce H, *et al.* Adrenergic nerve degeneration in bone marrow drives aging of the hematopoietic stem cell niche. *Nat Med*, 2018, **24**(6): 782-791
- [65] Kanamaru T, Kamimura N, Yokota T, *et al.* Intravenous transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells prevents memory impairment in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2015, **1605**(4): 49-58
- [66] Ho T T, Dellorusso P V, Verovskaya E V, *et al.* Aged hematopoietic stem cells are refractory to bloodborne systemic rejuvenation interventions. *J Exp Med*, 2021, **218**(7): e20210223
- [67] Emmons R, Niemiro G M, De L M. Exercise as an adjuvant therapy for hematopoietic stem cell mobilization. *Stem Cells Int*, 2016, **2016**: 7131359

## Mechanism of Exercise Improving Alzheimer's Disease *via* Regulating Bone-derived Factors\*

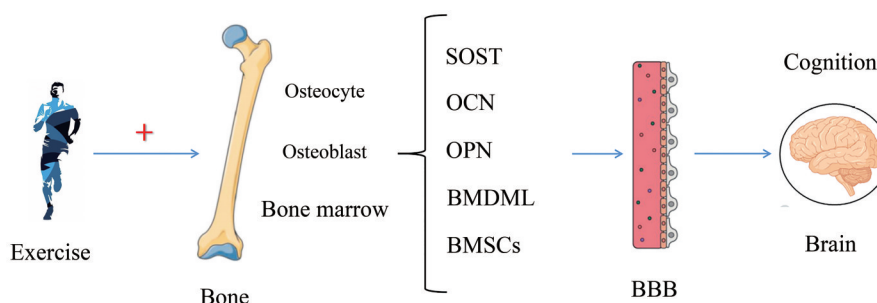
XU Shuai<sup>1,2)\*</sup>, JI Tai<sup>3)</sup>, YU Feng<sup>2)</sup>, CHEN Xiao-An<sup>1)\*</sup>

<sup>(1)</sup>School of Physical Education, Jishou University, Jishou 416000, China;

<sup>(2)</sup>School of Physical Education, Huaiyin Normal University, Huai'an 223300, China;

<sup>(3)</sup>Department of Physical Education, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that causes central neuropathy. The close association between bone and brain reveals an intrinsic link between bone and AD. Bone is gaining attention as a bone endocrine organ, which secretes osteogenic factors (SOST, OCN, OPN), and generates microglia and bone marrow stem cells. These Factors and cells derived from bone cross the blood-brain barrier and regulate the physiological properties of the brain, so then improve the metabolic process of AD. Exercise regulates skeletal endocrine function, increases the secretion and expression of bone-derived factors, and ultimately delays AD pathological changes and improves the level of AD cognitive function. This paper focuses on the ameliorative effects of bone-derived factors on AD, and new approaches and perspectives on exercise stimulation of skeletal secretion to improve the AD process, providing new ideas for brain-bone interaction studies.

**Key words** exercise intervention, bone-derived factors, endocrine, Alzheimer's disease

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2022.0455

\* This work was supported by grants from National Natural Sports Key Research Base Open Fund Project (MZTY2205), Hunan Province Philosophy and Social Science Fund Project (19YBA283), Jiangsu Province Education Science 13th Five-Year Plan Key Project (T-a/2020/04), Shanghai Philosophy and Social Science Planning Youth Project (2019ETY002), and Jiangsu Province Social Science Fund (22TYB005).

\*\* Corresponding author.

XU Shuai. Tel: 86-13382314327, E-mail: xus1992@126.com

CHEN Xiao-An. Tel: 86-15874358720, E-mail: 812557453@qq.com

Received: September 21, 2022 Accepted: January 3, 2023