

· 综述 ·

# 基于多器官协同互作效应的运动减轻缺血性脑损伤研究进展

洪燕燕<sup>1</sup> 陈伟<sup>2</sup> 毛海峰<sup>3,4\*</sup><sup>1</sup>宜春学院, 宜春 336000; <sup>2</sup>湖南体育职业学院, 长沙 410019;<sup>3</sup>宿迁学院, 宿迁 223800; <sup>4</sup>宿迁市运动促进健康研究中心, 宿迁 223800)

**摘要** 缺血性脑卒中治疗面临时间窗狭窄与长期神经功能恢复不佳的问题, 传统观点将运动的神经保护作用分为“中枢直接效应”与“外周间接效应”, 该综述提出运动本质上是一种调动全身多器官协同响应的系统性干预。运动可诱导骨骼肌、脂肪组织、肠道和肝脏等组织器官释放多种信号分子, 如肌因子、短链脂肪酸和脂肪因子等。这些外周信号分子进入大脑后, 在血脑屏障和神经血管单元等部位发生交互与整合, 共同调控脑内的炎症反应、能量代谢和神经修复过程, 从而协同促进血管新生、增强突触可塑性、抑制神经炎症并保护神经元。基于此, 该文提出“外周多器官协同-中枢界面整合”模型, 强调运动通过重塑外周器官的分泌功能(释放的信号分子经多级信号对话在大脑中汇聚整合), 协同启动中枢神经的修复过程。这一模型为深入理解运动的脑保护机制和开发新型康复策略提供了理论依据。

**关键词** 缺血性脑损伤; 运动; 多器官协同互作; 神经保护

## Recent Advances in Exercise-Induced Attenuation of Ischemic Brain Injury Based on Multi-Organ Synergistic Interactions

HONG Yanyan<sup>1</sup>, CHEN Wei<sup>2</sup>, MAO Haifeng<sup>3,4\*</sup><sup>1</sup>Yichun University, Yichun 336000, China; <sup>2</sup>Hunan Sports Vocational College, Changsha 410019, China;<sup>3</sup>Suqian University, Suqian 223800, China; <sup>4</sup>Suqian Sports for Health Promotion Research Center, Suqian 223800, China)

**Abstract** The treatment of ischemic stroke faces bottlenecks such as a narrow therapeutic window and poor long-term neurological recovery. Traditional views categorize the neuroprotective effects of exercise into “direct central effects” and “indirect peripheral effects”. This review proposes that exercise is, in essence, a systemic intervention that mobilizes a coordinated response across multiple organs throughout the body. Exercise can induce tissues and organs such as skeletal muscle, adipose tissue, the intestine, and the liver to release various signaling molecules, including myokines, short-chain fatty acids, and adipokines. Upon entering the brain, these peripheral signals interact and integrate at sites such as the blood-brain barrier and neurovascular units, jointly regulating intracerebral inflammatory responses, energy metabolism, and neural repair processes, thereby synergistically promoting

收稿日期: 2026-05-16

接受日期: 2026-07-01

湖南省教育厅基础教育教学改革研究项目(批准号: 25JGZD0098)和湖南省教育厅职业院校教育教学改革项目(批准号: ZJGB2024359)资助的课题

\*通信作者。Tel: 0731-82867652, E-mail: 16118@squ.edu.cn

Received: May 16, 2026

Accepted: July 1, 2026

This work was supported by the Hunan Provincial Department of Education Basic Education Teaching Reform Research Project (Grant No.25JGZD0098) and the Education and Teaching Reform Project for Vocational Colleges of the Department of Education of Hunan Province (Grant No.ZJGB2024359)

\*Corresponding author. Tel: +86-731-82867652, E-mail: 16118@squ.edu.cn

angiogenesis, enhancing synaptic plasticity, suppressing neuroinflammation, and protecting neurons. Based on this, this paper proposes a “peripheral multi-organ synergy-central interface integration” model, emphasizing that exercise reshapes the secretory functions of peripheral organs, leading to the convergence and synergistic repair of the brain through multi-level signaling interactions. This model provides a theoretical basis for a deeper understanding of the neuroprotective mechanisms of exercise and the development of novel rehabilitation strategies.

**Keywords** ischemic brain injury; exercise; multi-organ synergistic interaction; neuroprotection

缺血性脑卒中因其高发病率、高致残率和高死亡率,持续位居全球成人致死和致残病因前列<sup>[1]</sup>。目前,缺血性脑卒中的临床核心治疗策略为血管再通联合神经保护药物。然而,静脉溶栓的时间窗狭窄,仅少数患者能及时接受治疗;即便成功再通,仍有近半数患者遗留长期运动、认知或情感障碍。此外,大量神经保护药物在临床前研究中显示疗效,却在临床试验中效果不佳,难以应对脑缺血的复杂病理网络<sup>[2]</sup>。研究表明,运动康复能有效促进功能恢复、改善认知与提高生活质量<sup>[3]</sup>,但其机制尚未被充分阐明。传统研究多聚焦于运动对大脑的直接效应。然而,运动作为一种生理性“扰动”,与重塑肌肉、脂肪组织、肠道、肝脏及骨髓等多器官/系统的功能与因子分泌密切相关<sup>[4]</sup>。这些外周器官通过释放肌因子、脂肪因子、胃肠激素等活性因子,并调节免疫稳态,构成一个复杂的互作网络,远程、协同地调控脑内神经炎症、代谢与可塑性<sup>[5]</sup>。现有研究很少从系统层面整合不同器官来源信号在中枢中的交互与功能协同机制,关于信号分子在时间与剂量上的匹配关系,以及它们在中枢界面的对话模式,目前仍缺乏清晰认识。此外,多器官信号是简单叠加还是产生协同/拮抗效应,缺乏理论框架的指导。因此,本文致力于构建一个从“外周多器官协同”到“中枢界面整合”的框架,提炼出以“神经血管-免疫-代谢”为核心的交叉对话网络以及尚未解决的争议,为后续研究提供新思路。

## 1 运动对缺血性脑组织的直接保护作用

### 1.1 促进脑血流与血管新生

运动对缺血性脑组织的直接保护作用首先体现在能改善脑血流灌注并促进血管新生,在急性期与恢复期,规律运动可通过调节脑血管舒缩功能、促进侧支循环开放,及时增加脑血流量与血管内皮剪切力,为缺血半暗带提供血氧支持,而长期坚持运动,则能进一步诱导血管新生<sup>[6]</sup>。血管新生是一个

相对缓慢的过程,主要服务于缺血后期的结构性修复;而急性期脑血流的改善则依赖已有侧支循环的功能性开放,且起效更快,但维持时间短。研究发现,运动训练可上调缺血脑区内血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体VEGFR2(vascular endothelial growth factor receptor 2)的表达,激活下游Dock6(dedicator of cytokinesis 6)等信号通路,直接驱动内皮细胞迁移与管腔形成,从而增加微血管密度,最终缩小脑梗死体积并改善神经功能。此外,运动还能诱导碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等的表达,bFGF通过与Caveolin-1相互作用,形成bFGF/Caveolin-1/VEGF等促进神经血管再生的交叉信号网络<sup>[7]</sup>。运动诱导的血管结构改变与血流改善在时程上存在本质差异,前者依赖于VEGF/VEGFR2-Dock6信号轴激活后的转录-翻译过程,需持续运动刺激该过程数天方可检测到内皮细胞出芽;而后者则通过血流剪切应力诱导内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) Ser1177位点的快速磷酸化,且在单次运动后数分钟内即可发生<sup>[8]</sup>。

### 1.2 增强神经元可塑性与突触再生

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是介导运动改善缺血后神经可塑性的核心分子。规律运动能提升海马等脑区BDNF的表达水平,其通过结合并激活酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase receptor B, TrkB),启动下游PI3K/Akt、MAPK/ERK及CREB等多条信号通路,协同促进神经元存活、突触蛋白合成及增强树突棘形态可塑性,在分子层面,运动增强谷氨酸能突触传递后,谷氨酸激活CaMKII(calmodulin dependent protein kinase II),进而磷酸化CREB Ser133位点,从而提升BDNF基因外显子IV的转录效率;同时,规律运动可适应性提升TrkB受体在突触后膜的内吞再循环速率,延长Akt Ser473与ERK Thr202/Tyr204的磷酸化时程,为突触后致密蛋白-95(postsynaptic density

protein-95, PSD-95)、NMDA受体亚基2B(N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2B, GluN2B)等的累积性合成提供持续信号,为神经环路的功能重塑提供直接的分子基础<sup>[9]</sup>。中枢重塑过程并非仅由中枢自主驱动,外周器官分泌的因子也发挥了介导作用。例如,运动诱导脂肪组织释放的脂联素(adiponectin, ADPN)进入循环,能够穿透血脑屏障,通过激活脑内AMP活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等信号通路,模拟运动预处理的神经保护效应,特异性地抑制缺血后PSD-95等突触蛋白的丢失,从而改善机体学习记忆功能<sup>[10]</sup>。研究发现,BDNF/TrkB介导的突触可塑性可持续较长时间,海马BDNF mRNA水平在运动后6~12 h出现首次升高,持续规律运动可维持其蛋白高表达状态达数天<sup>[11]</sup>。

### 1.3 抑制神经炎症与氧化应激

运动对缺血性脑组织的直接保护作用同样体现在有效抑制神经炎症与氧化应激这两大核心病理环节。在神经炎症方面,规律运动可能调控小胶质细胞/巨噬细胞从促炎的M1表型向抗炎、修复性的M2表型极化,减少肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等促炎因子的释放,并促进白介素-10(interleukin-10, IL-10)等抗炎介质的表达<sup>[12]</sup>。其分子机制涉及抑制核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和NLRP3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3)炎症小体等促炎信号通路的过度激活<sup>[13]</sup>。在氧化应激方面,运动通过激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等内源性抗氧化酶的活性,同时减少NADPH氧化酶(NADPH-oxidase, NOX)衍生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度生成,从而维持氧化还原平衡,减轻脂质过氧化和DNA损伤<sup>[14]</sup>。研究表明,缺血后线粒体电子传递链复合物I/III功能障碍导致超氧阴离子过量生成,该活性分子通过氧化硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx),促使TXNIP(thioredoxin interacting protein)从Trx-TXNIP复合物中解离,后者直接结合NLRP3的NACHT结构域,使NLRP3解除自身抑制状态,进而启动炎症小体组装。运动通过激活Nrf2通路,不仅可促进SOD2和CAT的转录,更可提升谷胱甘肽合成速率、维持Trx的还原态,从而从源头上剥夺TXNIP激活NLRP3的分

子条件。而运动干预不仅能降低缺血半暗带的炎症因子和氧化损伤标志物水平,还能保护血脑屏障完整性;且其抗氧化效应先于抗炎效应发生,从而营造有利于神经修复的微环境<sup>[15]</sup>。

### 1.4 调控细胞死亡与自噬

运动对缺血后神经元的直接保护作用,关键机制之一在于其对细胞死亡与自噬过程的精密调控。研究表明,运动能有效拮抗多种程序性细胞死亡途径。对于经典的细胞凋亡,运动可通过激活PI3K/Akt、ERK1/2等促存活信号并抑制线粒体途径与死亡受体途径减少神经元凋亡。同时,研究发现下调受体相互作用蛋白激酶1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)和受体相互作用蛋白激酶3(receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)及混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的表达,可抑制程序性坏死的发生<sup>[16]</sup>。研究发现,运动还能减轻细胞炎性坏死,其机制与抑制NLRP3炎症小体活化、减少GSDMD(gasdermin D)蛋白切割相关。在自噬调控方面,运动的作用呈现出复杂的时空依赖性<sup>[17]</sup>。适度自噬对缺血后神经元存活至关重要,它能清除受损细胞器与错误折叠蛋白。研究显示,运动能够通过激活AMPK、抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等通路,诱导并调节自噬流,促进有益的自噬性清除<sup>[18]</sup>。在动物实验中观察到,运动干预后缺血脑区内自噬相关蛋白(如LC3-II、Beclin-1)表达发生适应性变化,且自噬底物p62的降解量增加,表明自噬流得到改善,这有助于维持细胞稳态并减轻损伤<sup>[19]</sup>。当前该领域的研究聚焦于阐明运动干预如何动态调控不同细胞死亡方式间的相互作用,并精确调控自噬的双重效应,以协同促进神经元在缺血应激下的存活与功能维持。

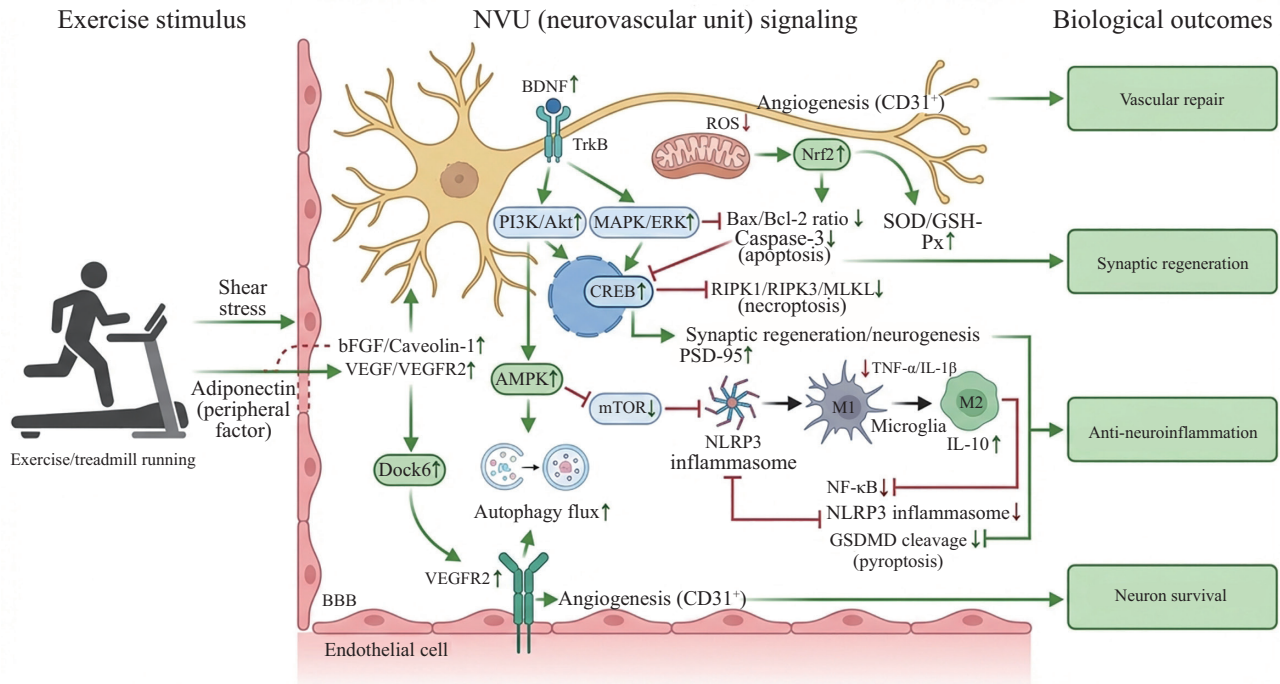
综上所述,运动对缺血性脑组织的直接保护作用涉及促进血管新生、增强突触可塑性、抑制神经炎症与氧化应激,以及调控自噬过程与细胞死亡等多条路径,这些机制共同构成了一个复杂的保护网络(图1)。

## 2 运动改善脑损伤的外周器官效应及其与脑的“对话”机制

### 2.1 骨骼肌作为运动响应的信号启动器官与内分泌枢纽

骨骼肌不仅是运动的效应器,更是响应运动刺激的首要内分泌器官,运动诱导骨骼肌收缩,通过激





规律运动可通过 AMPK、PI3K/Akt 等核心信号途径对缺血性脑组织发挥直接保护作用：①促进脑血流与血管新生(如上调 VEGF/VEGFR2、bFGF、eNOS 等蛋白的表达)；②增强神经元可塑性与突触再生(如激活 BDNF/TrkB 通路及促进 PSD-95 合成)；③抑制神经炎症与氧化应激(如激活 Nrf2/SOD 抗氧化通路，抑制 NF-κB/NLRP3 炎症小体)；④调控细胞死亡与自噬(如抑制凋亡、程序性坏死与焦亡，恢复自噬流)。T 形箭头表示抑制、阻断或负调控作用。不同颜色的向上、向下箭头：向上箭头(如红色)表示基因/蛋白表达上调、通路激活或生理过程促进；向下箭头(如蓝色/绿色)表示基因/蛋白表达下调、活性抑制或病理损伤减轻。

Regular exercise exerts direct protective effects on ischemic brain tissues via four core pathways: ① promoting cerebral blood flow and angiogenesis (e.g., up-regulating VEGF/VEGFR2, bFGF, and eNOS); ② enhancing neuronal plasticity and synaptic regeneration (e.g., activating the BDNF/TrkB pathway and promoting PSD-95 synthesis); ③ inhibiting neuroinflammation and oxidative stress (e.g., activating the Nrf2/SOD antioxidant pathway and suppressing NF-κB/NLRP3 inflammasomes); and ④ regulating cell death and autophagy (e.g., inhibiting apoptosis, necroptosis, and pyroptosis, and restoring autophagic flux). T-shaped arrows indicate inhibition, blockage, or negative regulation. Upward and downward arrows of different colors: upward arrows (e.g., red) denote up-regulation of gene/protein expression, pathway activation, or promotion of biological processes; downward arrows (e.g., blue/green) denote down-regulation of gene/protein expression, activity inhibition, or mitigation of pathological damage.

图1 运动对缺血性脑组织的多重直接保护机制示意图

Fig.1 Direct protective effects of exercise on ischemic brain tissues

活 AMPK、PGC-1α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1α)等代谢与转录调控通路，驱动多种肌因子的表达与分泌<sup>[20]</sup>。其中，鸢尾素(irisin)是 PGC-1α/FNDC5 通路下游的重要肌因子，运动后其水平升高，其可穿过血脑屏障或间接作用于脑血管内皮，上调脑内 BDNF 表达，促进海马神经发生、提高突触可塑性并改善认知功能，该因子介导的运动保护效应在阿尔茨海默病和脑缺血模型中均得到验证<sup>[21]</sup>。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是运动早期大量释放的经典肌因子，能够抑制 TNF-α 等促炎因子的表达与释放，促进抗炎因子的释放，并可能通过影响下丘脑-垂体-肾上腺轴或增强脑内神经营养信号，发挥神经保护与代谢调节作用<sup>[22]</sup>。不仅如此，不同运动模式对肌因子的动员呈现出差异化

的调控特性，以有氧运动为核心的耐力训练，通过持续激活 AMPK/PGC-1α 通路，在诱导 FNDC5/irisin 和组织蛋白酶 B(cathepsin B, CTSB)等调节代谢与神经功能的因子分泌上更具优势。高水平 irisin 能高效穿过血脑屏障，上调脑内 BDNF 表达，促进海马神经发生并提高突触可塑性；而 CTSB 同样被发现是介导有氧运动改善空间记忆的“肌肉-脑”信使<sup>[23]</sup>。相比之下，抗拒运动引发的爆发性机械负荷与代谢应激，则主要通过激活 mTORC1 通路，成为胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和 IL-6 等因子的强效促泌剂。肌肉自分泌的 IGF-1 不仅是肌纤维修复的关键，入血后更能协同肝脏来源的生长因子，通过血脑屏障作用于神经元 IGF-1 受体，激活促存活信号，发挥抗凋亡保护效应<sup>[24]</sup>。运动生成的

乳酸既是能量底物,也可作为信号分子影响脑内血管新生。这些模式特异性的分泌谱,最终使有氧运动侧重发挥代谢调节与促可塑性效应,而抗阻运动则强化了神经保护与结构性修复的信号网络,提示联合运动方案可能引发更全面的外周-中枢协同增益<sup>[25]</sup>。研究表明,循环irisin经整合素 $\alpha V\beta 5$ (integrin  $\alpha V \beta 5$ )激活脂肪组织AMPK信号通路,上调*PGC-1 $\alpha$* 和*ADPN*的转录;肌肉源性IL-6通过肝细胞膜gp130(glycoprotein 130)受体启动STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)磷酸化,上调成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)的表达,促进肝脏脂肪酸氧化与酮体生成;运动产生的乳酸则经GPR81(G protein-coupled receptor 81)受体抑制脂肪分解,防止过量游离脂肪酸入血<sup>[26]</sup>。

## 2.2 脂肪组织的功能重塑与神经保护介质释放

脂肪组织的功能重塑及其释放的神经保护介质,在运动诱导的脑内稳态维持中扮演着重要角色,长期规律运动能改变脂肪组织的生物学特性,促使其从能量存储和低度炎症的“不良”状态,向高代谢活性与活跃内分泌功能的“健康”状态转化<sup>[27]</sup>。这一重塑过程不仅限于白色脂肪的棕色化以增加产热,更重要的是增强了其作为活跃内分泌器官的功能,通过分泌一系列被称为“脂肪因子”的信号分子,直接或间接地远程调控脑内环境稳态与神经修复过程<sup>[28]</sup>。研究表明,为期14 d的有氧跑台运动预处理,可通过提高循环ADPN水平,有效减小小鼠大脑中动脉闭塞后的脑梗死面积,并抑制胶质细胞过度增生、保护突触蛋白,从而改善小鼠新物体识别和空间记忆功能<sup>[29]</sup>。在机制上,ADPN可穿过血脑屏障,通过激活脂联素受体1(adiponectin receptor 1, AdipoR1),启动脑内的AMPK/GSK-3 $\beta$ 信号通路,进而抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡和氧化应激,并上调BDNF的表达,实现抗炎、抗氧化和促进突触可塑性的多重神经保护效果<sup>[30]</sup>。脂肪组织分泌的瘦素(leptin)也参与其中,它通过作用于下丘脑等脑区调节能量平衡,并可能通过JAK2/STAT3等通路发挥神经保护作用。此外,前沿研究发现,运动还能诱导皮下白色脂肪组织中神经元生长调节因子1(neuronal growth regulator 1, NEGR1)的表达上调,促进脂肪组织内的神经纤维出芽,改善局部神经支配和全身糖代谢<sup>[31]</sup>。脂肪组织释放的ADPN可能

通过激活肝脏5'-AMP活化蛋白激酶催化亚基 $\alpha 2$ (5'-AMP-activated protein kinase catalytic subunit  $\alpha 2$ , AMPK $\alpha 2$ )磷酸化,抑制糖异生关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)的编码基因转录,抑制肝脏葡萄糖输出并促进游离脂肪酸的 $\beta$ -氧化;leptin则经中枢下行交感通路调节肠道蠕动节律和黏液层厚度,间接影响肠道菌群的代谢微环境与肠屏障通透性,表明脂肪因子在外周协同网络中可能兼具直接的中枢保护作用 and 间接的外周调节功能<sup>[32]</sup>。

## 2.3 肠道菌群的动态重塑及其对脑-肠轴的调节作用

肠道菌群的动态重塑及其对脑-肠轴的调节作用,构成了一个至关重要的外周-中枢对话枢纽。急性脑缺血本身即可在数小时内迅速破坏肠道稳态,引发以肠道菌群多样性下降、有害肠杆菌暴发性增殖为特征的菌群失调<sup>[33]</sup>。这一变化通过“肠-脑轴恶性循环”加剧脑损伤:肠道缺血缺氧与氧化应激导致硝酸盐积累,为致病菌提供生长优势<sup>[34]</sup>;其产生的脂多糖等内毒素破坏肠屏障与血脑屏障完整性,经TLR4/NF- $\kappa B$ 等通路引发全身及中枢神经炎症,最终扩大脑梗死面积<sup>[35]</sup>。而规律运动,尤其是中等强度的有氧运动,能够有效干预这一恶性循环<sup>[36]</sup>。运动预处理可改善脑缺血/再灌注模型动物的肠道菌群结构和多样性,逆转菌群失调,并减轻脑与肠道组织的病理损伤<sup>[37]</sup>。其核心机制在于,运动能够富集有益菌群(如拟杆菌门、疣微菌门),降低变形菌门等有害菌的相对丰度<sup>[38]</sup>,从而从上游重塑肠道微生态平衡。值得注意的是,这种重塑效应呈现出清晰的时间依赖性,急性运动仅能短暂改变菌群组成,而持续4~8周以上的规律运动方能稳定增加菌群 $\alpha$ 多样性并提升短链脂肪酸生成能力;更为重要的是,中枢海马区BDNF等神经营养因子的表达上调与神经炎症的抑制,往往滞后于肠道代谢环境的优化,呈现出“肠-脑轴”效应的时序层级特征。运动重塑后的健康菌群,主要通过三条核心通路介导其神经保护效应。①代谢物信号通路:运动可增强益生菌对膳食纤维的发酵作用,产生短链脂肪酸;这些脂肪酸能增强肠屏障功能、抑制全身炎症,还可进入血液循环,穿过血脑屏障,直接发挥抗炎、抗氧化作用<sup>[39]</sup>,也能上调脑内BDNF等神经营养因子表达<sup>[40]</sup>。②神



经内分泌与免疫调节通路: 运动调节的菌群可影响色氨酸代谢, 调节神经活性代谢产物的生成<sup>[41]</sup>; 同时该菌群通过维持 Th17/Treg 等免疫细胞平衡, 降低促炎因子水平, 减轻缺血后的神经炎症<sup>[42]</sup>。③神经递质与神经营养因子调节通路: 动物实验表明, 长期有氧运动可通过调节肠道菌群, 提升海马区内 5-羟色胺、 $\gamma$ -氨基丁酸、多巴胺等神经递质水平, 并协同上调 VEGF、IGF-1 和 BDNF 的表达, 从而共同促进神经发生与突触可塑性<sup>[43]</sup>。研究表明, 肠道菌群是运动发挥全身性益处的关键, 脑缺血急性期激活的 HPA(hypothalamic-pituitary-adrenal)轴促使肾上腺释放皮质酮, 直接改变肠道通透性与菌群组成, 形成“脑-肠轴”损伤放大环, 运动可能通过维持或恢复菌群多样性及菌群代谢功能, 降低循环应激激素水平, 阻断这一恶性循环<sup>[44]</sup>。

## 2.4 肝脏代谢调控与免疫重编程的协同

肝脏在代谢整合与免疫调控中发挥着重要的协同作用, 体现在代谢重编程引导免疫重塑、肝脏因子介导器官间对话, 以及代谢产物直接发挥神经保护效应等层面。规律运动通过持续激活 AMPK 信号通路并上调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  的表达, 驱动肝脏脂肪酸  $\beta$ -氧化能力增强, 进而改善全身脂质代谢, 减少致炎性脂质堆积<sup>[45]</sup>, 并有助于将库普弗细胞从促炎的经典激活 (M1) 状态, 推向具有抗炎和组织修复功能的替代激活 (M2) 状态, 从源头抑制促炎因子的释放<sup>[46]</sup>。肝脏作为一个活跃的内分泌器官, 响应运动分泌的一系列“肝脏因子”是执行外周-中枢对话的关键信使, 运动促进肝细胞释放外泌体, 这些外泌体可携带特定的 miRNA 进入循环, 靶向调节脑血管内皮细胞和小胶质细胞的基因表达, 增强血脑屏障稳定性并减轻神经炎症<sup>[47]</sup>。此外, 肝脏合成的 IGF-1、FGL2(fibrinogen-like protein 2, FGL2) 等因子, 在运动干预下, 不仅能提高全身胰岛素敏感性, 还能穿透血脑屏障, 通过激活脑内的 PI3K/Akt 等通路, 维持神经元存活与突触可塑性<sup>[48]</sup>。最后, 肝脏代谢产生的特异性产物本身即为神经保护剂, 运动特别是耐力运动, 可促进肝脏生酮作用, 提高血液中酮体水平。 $\beta$ -羟丁酸作为替代能源, 在脑缺血致葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter type 1, GLUT1) 下调及糖酵解受阻时, 可通过单羧酸转运体进入神经元, 在线粒体中先转化为乙酰乙酰辅酶 A, 进而生成乙酰辅酶 A, 后者经三羧酸循环产生 ATP。作为表观遗传调

控分子,  $\beta$ -羟丁酸抑制 I 类组蛋白去乙酰化酶 2/3(histone deacetylase 2/3, HDAC2/3), 提高海马和皮层区组蛋白 H3 第 9 位及第 14 位赖氨酸(H3K9、H3K14)乙酰化水平, 该乙酰化水平的升高进而解除抗氧化基因启动子区的转录抑制, 上调 SOD2、过氧化氢酶(catalase)、GSH-Px 及 PGC-1 $\alpha$  的表达。作为 NLRP3 炎症小体内源性拮抗剂,  $\beta$ -羟丁酸直接结合 NLRP3 蛋白的 NACHT 结构域, 阻断 NLRP3 与含 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)的寡聚化, 抑制 Caspase-1 活化及下游 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的成熟分泌, 从而抑制小胶质细胞焦亡。此外,  $\beta$ -羟丁酸还可激活小胶质细胞表面羟基羧酸受体 2(hydroxycarboxylic acid receptor 2, HCA2), 抑制 cAMP/PKA/NF- $\kappa$ B 信号通路, 协同减轻神经炎症<sup>[49]</sup>。同时, 运动还能增强肝脏解毒功能, 形成“肝-脑轴”代谢清除路径, 脑缺血后进入血液循环的谷氨酸、氨等神经毒性物质, 可被运动上调的肝脏胆汁酸代谢酶摄取并转化, 进而降低血氨水平, 减轻海马 CA1 区神经元损伤<sup>[50]</sup>。

## 2.5 心血管系统的适应性重塑

心血管系统的适应性重塑是保障与优化脑血供的核心生理基础, 其机制远不止于单纯增加心排量, 而是一个从分子到系统、从中心到外周的多层次整合过程。在中心循环层面, 规律运动通过诱导生理性心脏肥大与增强心肌收缩力, 提升心排量, 为大脑提供充沛的灌注压源动力; 其分子机制与运动激活心肌细胞内的 PI3K/Akt/mTOR 通路、调节钙离子转运蛋白表达, 以及促进线粒体生物合成密切相关<sup>[51]</sup>。在血管结构与功能层面, 运动引发血管重塑: 对于大动脉, 运动通过增加弹性蛋白合成、抑制胶原过度沉积, 并调控 TGF- $\beta$ /Smad 等信号通路, 有效降低动脉僵硬度, 其核心效益在于缓冲收缩期脉搏波, 保护脑微循环免受高压搏动冲击; 对于外周血管及脑血管, 运动通过持续上调 eNOS 表达与活性(涉及 AMPK/PKC/Akt 等多条激活路径)、调节前列环素与内皮素-1 的分泌, 增强内皮依赖性血管舒张功能, 并减轻血管炎症反应<sup>[52]</sup>。在脑血流精准调控层面, 运动能优化脑血流自动调节能力, 其机制可能涉及调节交感神经张力、改善脑血管平滑肌反应功能及增强神经血管耦合<sup>[53]</sup>。同时, 运动可促进缺血区侧支循环的开放与新生, 这不仅是血流动力学需求的被动适应, 更是由运动上调血液循环中 VEGF、

FGF2等因子水平驱动的主动血管生成。该过程通过整合素/FAK等通路介导内皮细胞迁移与管腔形成。运动还能提高血脑屏障的完整性,通过上调紧密连接蛋白表达,减轻缺血后屏障破坏<sup>[54]</sup>。此外,运动诱导的心脏适应性重塑可通过心源性外泌体靶向脑血管内皮,稳定血脑屏障、减轻神经炎症;还能增强迷走神经张力,激活胆碱能抗炎通路,减少缺血后心肌及脑内促炎因子释放<sup>[55]</sup>。

## 2.6 免疫协同与神经保护

在急性缺血性脑损伤后,全身炎症反应综合征常伴随肺功能障碍,形成“脑-肺交互恶性循环”,脑缺血激活交感神经-肾上腺髓质轴,导致肺血管通透性增加、肺泡巨噬细胞活化,进而使TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等促炎因子释放入血,反向加剧脑内炎症损伤<sup>[56]</sup>。运动训练可增强膈肌力量、提高肺通气/血流值,维持循环中动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)稳定,从而避免低碳酸血症诱发的脑血管收缩与脑缺氧<sup>[57]</sup>。同时,运动通过上调肺组织内缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )与BDNF的表达平衡,减少缺氧诱导的神经炎症介质释放,间接保护血脑屏障完整性<sup>[58]</sup>。研究发现,运动预处理能够减少脑缺血后脾脏萎缩和免疫细胞耗竭,抑制脾脏内促炎性单核/巨噬细胞向脑内的迁移,其机制涉及运动激活交感神经-脾脏轴,促进脾脏内T细胞向抗炎表型(Th2、Treg)分化,减少IFN- $\gamma$ 、IL-17等效应细胞因子的产生,同时增加IL-10、TGF- $\beta$ 等抗炎介质的释放<sup>[59]</sup>。

## 2.7 骨钙素介导的运动脑保护

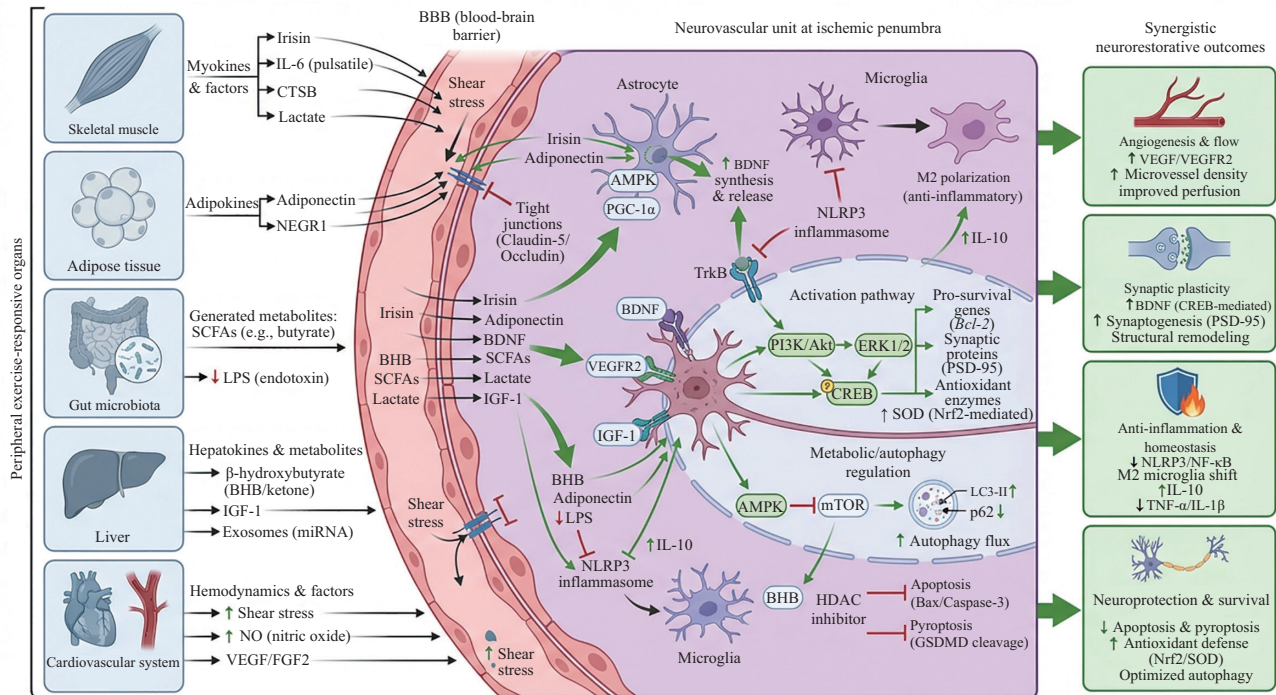
运动能刺激成骨细胞促进骨钙素(osteocalcin, OCN)分泌,其能够穿过血脑屏障,且与梗死体积缩小、神经功能改善呈正相关,涉及的神经保护机制主要包括三条途径。①抗焦亡作用: OCN通过抑制脯氨酰羟化酶域蛋白1(prolyl hydroxylase domain-containing protein 1, PHD1),减少GSDMD的蛋白切割与降解,从而抑制NLRP3炎症小体介导的神经元焦亡,减少急性期神经元丢失;②促神经营养作用: OCN可直接激活海马CA1区神经元上的G蛋白偶联受体158(G protein-coupled receptor 158, GPR158),进而上调BDNF表达,增强突触可塑性,减轻卒中后认知功能障碍<sup>[60]</sup>;③抗氧化与代谢调节: OCN还能激活脑内AMPK信号通路,减轻线粒体氧化应激,同时促进葡萄糖摄取与酮体利

用,为缺血后神经元提供能量支持<sup>[61]</sup>。运动强度与骨钙素分泌存在剂量效应关系,中等强度及以上的跑台训练或抗阻运动才能有效刺激OCN释放,而低强度运动效果不明显<sup>[62]</sup>。此外,骨骼与其他外周器官存在信号交互,运动诱导的肌因子irisin可促进骨形成与OCN分泌,而OCN反过来又能调节肌肉代谢,形成“肌肉-骨-脑”三重对话轴。

## 2.8 多器官信号在脑内的交汇与协同整合效应

在运动减轻缺血性损伤的整体效应中,外周多器官并非独立作用,其释放的多样化信号分子最终汇入大脑,产生超越单一因子或单一器官作用的协同神经保护与修复效果。这一整合过程主要发生于三个关键界面:血脑屏障、神经血管单元以及脑内特定的免疫与神经细胞。首先,血脑屏障不仅是选择性过滤器,更是活跃的信号转导界面。运动诱导的全身性血流动力学优化直接维持血脑屏障完整性<sup>[63]</sup>,而ADPN、irisin、肝脏源性外泌体等循环因子可分别通过自身特异性受体激活血脑屏障内皮细胞内的AMPK、PI3K/Akt等通路,双向调节其通透性并促使其分泌神经营养因子,从而将外周信号转化为脑内微环境的变化<sup>[64]</sup>。其次,神经血管单元是信号整合的核心处理器。例如,骨骼肌来源的irisin和脂肪来源的ADPN可共同作用于星形胶质细胞,分别通过PGC-1 $\alpha$ /FNDC5和AdipoR1/AMPK通路,协同上调BDNF的合成与释放<sup>[65]</sup>;同时,肠道菌群代谢产物短链脂肪酸能通过抑制组蛋白去乙酰化酶,促进BDNF等基因的表达,并促进星形胶质细胞向神经支持表型转化<sup>[66]</sup>。在免疫调控层面,肝脏代谢重编程引导库普弗细胞向M2型极化,M2型极化的库普弗细胞分泌抗炎因子。这些抗炎因子与运动后减少的肠道源性脂多糖共同塑造抗炎内环境,进而引导脑内小胶质细胞由促炎的M1型向抗炎、吞噬修复的M2型极化,这一过程得到脂肪组织来源的ADPN的进一步强化,形成了抑制NLRP3炎症小体活化的协同效应<sup>[67]</sup>。在代谢层面,肝脏产生的酮体可作为高效替代能源和组蛋白去乙酰化酶抑制剂,与肌肉收缩时产生的乳酸共同为缺血后神经元提供能量补给并增强其表观遗传可塑性<sup>[68]</sup>。最终,经多器官源头修饰的代谢、免疫与神经营养信号,在神经元内实现汇聚,多条通路共同指向CREB转录因子的激活这一重要下游节点,进而驱动一系列促进细胞存活、增强突触可塑性和抗氧化基因





规律运动通过重塑骨骼肌、脂肪组织、肠道、肝脏、心血管系统等外周器官，驱动多种外周循环因子释放。这些信号分子穿过或作用于血脑屏障，在脑内“神经血管-免疫-代谢”协同网络中交汇，整合于AMPK、PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B和CREB等核心分子枢纽，产生超越单一器官效应的协同神经保护作用。T形箭头表示抑制、阻断或负调控作用。不同颜色的向上、向下箭头：向上箭头(如红色)表示上调(基因/蛋白表达量增加)、激活(信号通路开启)或促进(有益生理过程如血管生成、神经发生等)；向下箭头(如蓝色/绿色)表示下调(基因/蛋白表达减少)、抑制(病理过程如氧化应激、神经毒性物质累积等)。LPS: 脂多糖; SCFAs: 短链脂肪酸。

Regular exercise drives the release of various peripheral circulating factors by remodeling skeletal muscle, adipose tissue, the gut, the liver, the cardiovascular system, and other peripheral organs. These signaling molecules cross or act upon the blood-brain barrier and converge within the “neurovascular-immune-metabolic” synergistic network in the brain, integrating at core molecular hubs such as AMPK, PI3K/Akt, NF- $\kappa$ B, and CREB to produce synergistic neuroprotective effects that transcend single-organ actions. T-shaped arrow: indicates inhibition, blockage, or negative regulation. Upward and downward arrows of different colors: upward arrows (e.g. red) indicate up-regulation (increased gene/protein expression), activation (signaling pathway initiation), or promotion (beneficial physiological processes such as angiogenesis and neurogenesis); downward arrows (e.g. blue/green) indicate down-regulation (decreased gene/protein expression) or inhibition/mitigation (pathological processes such as oxidative stress and neurotoxic substance accumulation). LPS: lipopolysaccharide; SCFAs: short-chain fatty acids.

图2 运动改善脑损伤的外周器官效应及其与脑的“对话”机制

Fig.2 Peripheral organ effects of exercise on brain injury and the mechanisms of crosstalk with the brain

的程序性表达，实现了从系统生理信号到分子事件响应的级联转化<sup>[69]</sup>。综上所述，运动的外周多器官效应在脑内并非简单的信号叠加，而是汇聚于“神经血管-免疫-代谢”四元协同网络调控(图2)，无论外周信号源于肌肉、脂肪还是肠道，其下游通路在脑内最终都会汇聚于AMPK、PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B和CREB等核心分子枢纽，正是这些核心枢纽的“交叉对话”，构成了多器官信号实现“功能协同”而非“效应叠加”的分子基础。然而，该领域的争议与前沿问题亦由此衍生。一是众多外周因子(如irisin、ADPN、丁酸)均可上调BDNF表达，但它们各自激活的受体与下游通路截然不同，其在BBB(blood-brain barrier)界面的信号整合是加性协同、冗余保障还是交互放大，目前尚缺乏直接的因果性证据，

这制约了“运动模拟”药物设计的精确性。二是基于多器官协同理念的多靶点联合干预，其组合效应可能并非线性，而是存在复杂的拮抗、剂量比依赖甚至双相反应，如何定位最优的联合用药方案是转化研究的核心难点。三是不同器官对运动的响应速度与消退速率各异，其分泌因子入脑的半衰期和效应窗口也呈多层次差异，如何绘制高分辨率的“外周-中枢”时序图谱，并以此确定运动的“最佳生物利用度窗口”，是未来需要借助时序性多组学与活体成像技术回答的关键问题。

## 2.9 运动处方要素对外周多器官信号网络的差异化调控

运动方式、强度及频率的不同，并非仅引起脑保护效应的强弱变化，而是可能动员截然不同的外



周器官信号组合,在运动方式层面,有氧运动与抗阻运动引发了根本上相异的肌肉收缩模式与代谢应激。耐力训练以持续的能量消耗与线粒体氧化应激为特征,反复激活骨骼肌AMPK及下游PGC-1 $\alpha$ 转录程序,由此高效诱导FND5/irisin、CTSB等代谢依赖型肌因子释放,进而促进脑内BDNF表达与海马神经发生。而抗阻训练依赖的高强度机械张力与爆发性负荷,主要通过激活mTORC1信号轴驱动肌肉蛋白合成,其诱导的IGF-1、肌肉生成抑制素(myostatin, MSTN)及特定炎症相关因子,更倾向于调控血脑屏障稳定性、抑制神经元凋亡以及动员卫星细胞参与结构性修复<sup>[70]</sup>。在运动强度层面,低强度运动引发的血流剪切应力足以激活血管内皮eNOS磷酸化,优化脑血流自动调节功能,但尚不足以驱动骨骼肌PGC-1 $\alpha$ 的显著表达和肠道菌群的宏观重构。中高强度的持续运动负荷方能有效提升血液循环irisin、ADPN水平,并通过对肠道局部缺氧微环境及黏液层代谢流的重塑,增加产丁酸菌群等有益菌的丰度。过高强度或一次性力竭运动可能诱发肠屏障通透性一过性增高,导致脂多糖入血,经TLR4/NF- $\kappa$ B通路激活全身炎症反应,从而与NLRP3炎症小体活化形成恶性循环<sup>[71]</sup>。在运动时长与频率层面,单次运动可迅速触发肌因子脉冲式释放入血,但其半衰期短,对中枢神经系统的影响受限于瞬时信号通路的激活。持续数周以上的规律运动,能使脂肪组织发生“棕色化”功能重塑、肝脏酮体生成酶系表达上调以及肠道菌群 $\alpha$ 多样性实质性增加,为中枢的血管新生和突触重构提供持续的物质与信号基础<sup>[72]</sup>。

### 3 临床转化瓶颈与未解决问题

#### 3.1 不同卒中阶段与运动处方的匹配难题

当前运动神经保护研究通常选择固定的术后时间点实施干预,而临床卒中康复跨越急性期、亚急性期与恢复期,各阶段的病理生理基础与运动干预的基本逻辑存在差异。急性期以血管再通后血流动力学不稳定、缺血半暗带能量代谢危机及血脑屏障通透性增高为核心特征。此阶段运动干预需格外审慎,过早或过强的主动运动均可能加剧神经元代谢负荷并增加出血转化风险<sup>[73]</sup>。极低强度的被动活动或神经肌肉电刺激,其保护效应可能涉及抑制炎症小体活化,但最佳启动时机与安全强度上限仍不明确;亚急

性期神经炎症趋于消退而神经可塑性达到高峰,是功能重建的窗口。此阶段运动干预逐渐从被动活动过渡为主动训练,强度可适度递增,以促进突触重塑与血管新生为目标<sup>[74]</sup>。恢复期功能改善逐渐进入平台,运动干预须在维持已获得功能的基础上,通过增加强度或引入抗阻训练以巩固结构性修复。然而,上述三阶段的运动模式、强度等级与时机选择,目前在动物实验中多为孤立考察,少见跨阶段头对头比较,使临床决策缺乏直接的循证支撑。值得注意的是,外周器官对运动的响应动力学并不一致,骨骼肌因子水平在数分钟至数十分钟内即可升高,而肠道菌群重塑需数周规律运动方能稳定,肝脏代谢适应则介于两者之间。上述结果表明在卒中不同阶段启动相同运动方案,可能激活截然不同的外周信号组合,从而对脑内修复进程产生差异化影响<sup>[75]</sup>。如何在急性期安全启动、亚急性期充分放大、恢复期持续巩固,同时匹配外周器官的响应节律,是制定阶段化运动方案的核心问题。

#### 3.2 运动处方要素对外周信号的差异化调控

运动方式、强度、频率与时长共同构成运动处方的核心要素,它们对外周器官信号谱的调控可能存在差异。如前文所述,有氧运动主要通过激活AMPK/PGC-1 $\alpha$ 通路促进irisin与CTSB的表达,而抗阻运动则主要通过mTORC1通路促进IGF-1与IL-6的释放。这两种模式所动员的肌因子组合不同,提示其对脑内下游通路的激活偏倚可能存在区别,有氧运动或更利于激活促神经可塑性信号,抗阻运动则可能侧重结构性修复与抗炎<sup>[76]</sup>。然而,有氧与抗阻联合或序贯干预能否产生信号谱的协同优化,现有证据仍十分有限。运动强度与频率的剂量-反应关系同样尚未被阐明。低强度运动可能主要激活副交感神经并调节肠道蠕动,而中高强度运动方能有效动员肌因子大量释放并驱动肠道菌群多样性增加。但高强度运动同时可能引发一过性肠屏障通透性增高,其净效应仍需审慎评估。运动频率的高低影响外周信号的累积与消退动力学,单次运动引起的肌因子升高在数小时内回落,只有规律运动方能累积性上调脂肪因子水平并维持菌群重塑。

#### 3.3 患者异质性与运动干预的可行性及安全性问题

动物研究多在遗传背景均一、无并发症的年轻个体中进行,而临床卒中患者在年龄、并发症、基础活动能力及卒中损伤程度等方面存在高度异质性,

这些因素可能深刻影响外周器官对运动的响应能力。首先,衰老本身即可导致骨骼肌对运动刺激产生的肌因子应答发生钝化,同时伴随肠道菌群多样性自然下降与肠屏障功能减退,意味着老年卒中患者运动干预后可能较难获得与年轻动物模型同等幅度的外周信号重塑<sup>[77]</sup>。其次,糖尿病与肥胖等常见并发症本身已引起慢性低度炎症和脂肪因子分泌失调,叠加卒中后的炎症反应,可能改变外周器官信号分子的循环基线水平及其对运动的响应模式,使运动处方的预期效应面临更大的复杂性<sup>[78]</sup>。在可行性方面,卒中后常见的运动功能障碍、平衡障碍、疲劳及抑郁情绪限制了部分患者完成目标运动强度与频率的能力。对于严重偏瘫患者,主动运动的剂量累积严重受限,被动活动或神经肌肉电刺激能否模拟主动运动所引发的外周信号谱,目前仅有初步探索。此外,安全性问题是临床转化不可逾越的门槛,缺血性卒中患者常合并冠心病、高血压等心血管疾病,运动干预前须进行心功能评估以排除急性冠脉事件风险<sup>[79]</sup>。急性期高强度运动是否会加剧血脑屏障损伤、诱发脑水肿或出血转化,目前尚不明确。虽有少量的临床研究提示风险可控,但基于人群的安全性证据仍不充分。上述异质性、可行性与安全性问题的叠加,凸显了将动物实验结论外推至临床时需持有审慎态度,也指明了未来开展分层化、个体化运动处方研究的紧迫性。

### 3.4 动物实验与人群研究的证据断层

文中所述多器官协同互作机制绝大多数来自啮齿类动物实验,其向临床人群的外推面临多重证据断层。首先,动物模型中的运动干预多为严格控制的跑台或转轮训练,依从性与实际运动剂量远高于卒中患者可实现的水平。动物实验中常见的每天数十分钟、每周5~7 d的训练方案,在临床康复场景下往往难以复制,这意味着同等“运动处方”标签下的实际生物学刺激强度可能存在数量级差异<sup>[80]</sup>。其次,啮齿类与人类在外周器官的组成与功能上存在不可忽视的物种差异。肠道菌群的门类比例、短链脂肪酸代谢通量、脂肪组织的分布与内分泌特性以及肝脏的代谢节律均有区别,提示多器官协同信号的具体配比和时序在人与鼠之间可能并不一致<sup>[81]</sup>。来自其他疾病模型或健康志愿者的间接证据虽为假说构建提供了参考,但其在缺血性脑卒中背景下的适用性仍待检验。同时,目前临床上尚缺乏同时监测卒中患者多器官响应标

志物的纵向队列研究。大多数临床研究仅关注单一运动干预下的单一结局指标,未能同步采集骨骼肌、脂肪、肠道及肝脏功能指标的时间序列数据。这使得在动物实验基础上提出的“外周器官沿时序链条分工协作”的核心假说,至今未在人群水平获得验证。未来研究急切需要建立可同时捕获多器官信号动态变化的人群队列与采样模式,并在非人灵长类等大型动物模型中验证关键机制节点,为验证多器官协同框架在人体中的适用性提供研究路径。

## 4 总结

本文梳理了运动对缺血性脑损伤的保护与修复效益,该效益本质上是一个由骨骼肌、脂肪、肠道、肝脏及心血管系统等多组织器官共同启动的复杂生物学过程。这一过程通过释放肌因子、脂肪因子、微生物代谢产物、肝脏因子及力学信号,逐渐形成一个全身性“对话”网络,最终在血脑屏障、神经血管单元及神经元等中实现信号汇聚与功能协同,共同调控脑内血管新生、突触可塑性、免疫稳态与代谢平衡。

目前,骨骼肌源性irisin经血脑屏障上调海马BDNF表达并抑制NLRP3炎症小体活化,脂肪源性ADPN经AdipoR1/AMPK通路抑制缺血后突触蛋白丢失、运动诱导的肝脏酮体生成通过抑制HDAC发挥抗炎与代谢支持效应等机制,均已获多个动物模型验证。但肠道菌群重塑与中枢神经修复之间的因果关系链条仍部分依赖相关性数据,菌群代谢物穿越肠-脑屏障并直接贡献于神经保护的量化证据尚不充分;骨钙素介导的“肌肉-骨-脑”轴在脑缺血模型中的验证尚处于起步阶段。不同来源外周信号(如irisin、ADPN、丁酸、 $\beta$ -羟丁酸)在血脑屏障与神经血管单元界面的整合机制尚不清晰。未来研究可从机制探索与转化应用两个层面展开。(1)在机制研究层面,应利用时序性多组学技术与在体成像,揭示运动干预后“多器官-大脑”信号传递的核心通路;借助器官/细胞特异性基因编辑、外泌体示踪等手段,明确特定外周因子在中枢保护中的关键作用与贡献度。(2)在转化应用层面,应基于在不同运动模式与干预时长下构建的差异化外周信号谱,针对患者功能缺损表型制定精准化运动处方;同时探索“运动模拟”联合策略,以模拟运动的多靶点协同效应。同时,运动诱导的miR-126、miR-210、miR-484等分

别介导血管新生、线粒体自噬及抗铁死亡效应。以miRNA模拟物或反义寡核苷酸靶向上述分子,可部分模拟运动的神经保护作用。但单靶点小核酸药物难以复刻多器官协同网络,更适合作为急性期桥接治疗或与康复训练联合。未来需优化外泌体/脂质体递送系统,并开发联合制剂的安全性评价体系,以提高临床转化的可行性。

### 参考文献 (References)

- [1] Ford B, Dore M M, Koehn T R. Recurrent ischemic stroke: prevention strategies [J]. *American Family Physician*, 2026, 113(1): 57-69.
- [2] Pacinella G, Bona M M, Todaro F, et al. Tracing inflammation in ischemic stroke: biomarkers and clinical insight [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(19): 9801.
- [3] Chen T Z, Chen T Y, Zhang Y, et al. Bilateral effect of acupuncture on cerebrum and cerebellum in ischaemic stroke patients with hemiparesis: a randomised clinical and neuroimaging trial [J]. *Stroke and Vascular Neurology*, 2024, 9(3): 306-317.
- [4] Xu J H, Zhang L Y, Li M Y, et al. TREM2 mediates physical exercise-promoted neural functional recovery in rats with ischemic stroke via microglia-promoted white matter repair [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 50.
- [5] Geng X K, Wang Q Z, Lee H, et al. Remote ischemic postconditioning vs. physical exercise after stroke: an alternative rehabilitation strategy? [J]. *Molecular Neurobiology*, 2021, 58(7): 3141-3157.
- [6] Mu Y T, Yang X F, Feng Y F, et al. Physical exercise promotes white matter repair after ischemic stroke [J]. *Neural Regeneration Research*, 2026, 21(6): 2397-2406.
- [7] Zhao Y, He X F, Yang X F, et al. CircFndc3b mediates exercise-induced neuroprotection by mitigating microglial/macrophage pyroptosis via the ENO1/KLF2 axis in stroke mice [J]. *Advanced Science*, 2025, 12(1): e2403818.
- [8] Dawson J, Liu C Y, Francisco G E, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1545-1553.
- [9] He X F, Yang X F, Li G, et al. Physical exercise improves the neuronal function in ischemic stroke via microglial CB2R/P2Y12 signaling [J]. *Molecular Neurobiology*, 2025, 62(2): 2039-2057.
- [10] Li D Z, Li Y H, Yuan H B, et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia [J]. *Metabolism*, 2017, 68: 31-42.
- [11] Tani A, Sakakima H, Otsuka S, et al. Stimulation of functional recovery via neurorepair mechanisms by the traditional Japanese Kampo medicine, Ninjin'yoeito, and physical exercise in a rat ischemic stroke model [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 302(Pt B): 115927.
- [12] Yang X F, Mu Y T, Feng Y F, et al. Physical exercise-induced circankslb upregulation promotes protective endoplasmic reticulum stress and suppresses apoptosis via miR-130b-5p/Pak2 signaling in an ischemic stroke model [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2024, 30(9): e70055.
- [13] Wang Q Z, Wills M, Li F W, et al. Remote ischemic conditioning with exercise (RICE) promotes functional rehabilitation following ischemic stroke [J]. *Neurological Research*, 2021, 43(11): 874-883.
- [14] Zhao Y, Hong Z Q, Lin Y, et al. Exercise pretreatment alleviates neuroinflammation and oxidative stress by TFEB-mediated autophagic flux in mice with ischemic stroke [J]. *Experimental Neurology*, 2023, 364: 114380.
- [15] Zhao Y, Ying X W, Pang X X, et al. Exercise-induced Sesn2 mediates autophagic flux to alleviate neural damage after ischemic stroke in mice [J]. *Experimental Neurology*, 2025, 386: 115174.
- [16] Li K, Gao Z K, Guo Y S, et al. Preconditioning exercise reduces brain damage of ischemic stroke in rats via PI3K-AKT pathway by bioinformatic analysis [J]. *Experimental Brain Research*, 2024, 242(4): 869-878.
- [17] Wang Q Z, Kohls W, Wills M, et al. A novel stroke rehabilitation strategy and underlying stress granule regulations through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2024, 30(1): e14405.
- [18] Wu X Y, Li C, Ke C K, et al. The activation of AMPK/PGC-1 $\alpha$ /GLUT4 signaling pathway through early exercise improves mitochondrial function and mitigates ischemic brain damage [J]. *Neuroreport*, 2024, 35(10): 648-656.
- [19] Qin Y Y, Pan S Y, Dai J R, et al. Alleviation of ischemic brain injury by exercise preconditioning is associated with modulation of autophagy and mitochondrial dynamics in cerebral cortex of female aged mice [J]. *Experimental Gerontology*, 2023, 178: 112226.
- [20] Qi H, Li X Y, Zhang X M, et al. Ischemic stroke induces skeletal muscle damage and alters transcriptome profile in rats [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(2): 547.
- [21] Li M, Yin Y, Qin D D. Treadmill training impacts the skeletal muscle molecular clock after ischemia stroke in rats [J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27430.
- [22] Luo L, Liu M X, Xie H Y, et al. High-intensity interval training improves physical function, prevents muscle loss, and modulates macrophage-mediated inflammation in skeletal muscle of cerebral ischemic mice [J]. *Mediators Inflammation*, 2021, 20(5): 1849428.
- [23] Xiao W P, Yang Y B, Bai L, et al. Exercise-induced irisin ameliorates cognitive impairment following chronic cerebral hypoperfusion by suppressing neuroinflammation and hippocampal neuronal apoptosis [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 168.
- [24] Hortobágyi T, Granacher U, Fernandez-Del-Olmo M, et al. Functional relevance of resistance training-induced neuroplasticity in health and disease [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2021, 122(11): 79-91.
- [25] Peng J, Deng X, Huang W, et al. Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway [J]. *Molecular Immunology*, 2017, 91(12): 185-194.
- [26] Huang M D, Cheng S M, Li Z W, et al. Preconditioning exercise inhibits neuron ferroptosis and ameliorates brain ischemia dam-



- age by skeletal muscle-derived exosomes via regulating miR-484/ACSL4 axis [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2024, 41(13/14/15): 769-792.
- [27] Liu Y Q, Zhu C H, Guo J H, et al. The neuroprotective effect of irisin in ischemic stroke [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2020, 22(12): 588958.
- [28] Zhang C, Salamon J, Zhang R, et al. Correlations between the changing levels of tissue plasminogen activator and adiposity following exercise-induced weight loss [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5159.
- [29] Budiono B P, Vider J, Zaid A, et al. Swimming induces physiological cardioprotection associated with pro-growth versus anti-inflammatory influences in extracardiac organs [J]. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2025, 328(2): R206-R219.
- [30] Ranjbaran M, Vali R, Yaghoobi Z, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells reduced transient cerebral ischemia injury by modulation of inflammatory factors and AMPK signaling [J]. *Behavioural Brain Research*, 2022, 433(5): 114001.
- [31] Shah J, Orosz T, Singh A, et al. Influence of exercise and genistein to mitigate the deleterious effects of high-fat high-sugar diet on Alzheimer's disease-related markers in male mice [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(16): 9019.
- [32] Alghadir A H, Gabr S A, Al-Momani M, et al. Moderate aerobic training modulates cytokines and cortisol profiles in older adults with cognitive abilities [J]. *Cytokine*, 2021, 138(12): 155373.
- [33] Lü H, Wang S S, Tian M H, et al. Exercise preconditioning ameliorates cognitive impairment in mice with ischemic stroke by alleviating inflammation and modulating gut microbiota [J]. *Mediators Inflammation*, 2022, 10(4): 2124230.
- [34] Sun S Y, Qin M, Cao Q Y, et al. Exercise protects against PM<sub>2.5</sub> exacerbated cerebral ischemia/reperfusion injury via the gut-brain axis in mice [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2025, 305(15): 119202.
- [35] Zhu M J, Zhu J J, Pan J F, et al. Aerobic exercise remodels gut microbiota to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Histology and Histopathology*, 2025, 40(6): 919-933.
- [36] Kingsbury C, Shear A, Heyck M, et al. Inflammation-relevant microbiome signature of the stroke brain, gut, spleen, and thymus and the impact of exercise [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2021, 41(12): 3200-3212.
- [37] Dohnalová L, Lundgren P, Carty J R E, et al. A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise [J]. *Nature*, 2022, 612(7941): 739-747.
- [38] Cryan J F, O'Riordan K J, Sandhu K, et al. The gut microbiome in neurological disorders [J]. *The Lancet Neurology*, 2020, 19(2): 179-194.
- [39] Wegierska A E, Charitos I A, Topi S, et al. The connection between physical exercise and gut microbiota: implications for competitive sports athletes [J]. *Sports Medicine*, 2022, 52(10): 2355-2369.
- [40] de Souza P B, de Araujo Borba L, Castro de Jesus L, et al. Major depressive disorder and gut microbiota: role of physical exercise [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(23): 16870.
- [41] Cutuli D, Decandia D, Giacobazzo G, et al. Physical exercise as disease-modifying alternative against Alzheimer's disease: a gut-muscle-brain partnership [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(19): 14686.
- [42] Serger E, Luengo-Gutierrez L, Chadwick J S, et al. The gut metabolite indole-3 propionate promotes nerve regeneration and repair [J]. *Nature*, 2022, 607(7919): 585-592.
- [43] 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 [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2021, 20(12): 660181.
- [44] Jin L G, Diaz-Canestro C, Wang Y, et al. Exerkines and cardio-metabolic benefits of exercise: from bench to clinic [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2024, 16(3): 432-444.
- [45] Yan L, Wei J A, Yang F Z, et al. Physical exercise prevented stress-induced anxiety via improving brain RNA methylation [J]. *Advanced Science*, 2022, 9(24): e2105731.
- [46] Folgosa C, Herrera-Melle L, López J A, et al. Remodeling p38 signaling in muscle controls locomotor activity via IL-15 [J]. *Science Advances*, 2024, 10(33): eadn5993.
- [47] Huang P, Qu C Y, Rao Z J, et al. Bidirectional regulation mechanism of TRPM2 channel: role in oxidative stress, inflammation and ischemia-reperfusion injury [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 28(15): 1391355.
- [48] Tomiga Y, Tanaka K, Kusuyama J, et al. Exercise training ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis and anxiety-like behaviors [J]. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2024, 327(6): G850-G860.
- [49] Keltz T J, Kerr N R, Chou C H, et al. Cognitive impairment caused by compromised hepatic ketogenesis is prevented by endurance exercise [J]. *The Journal of Physiology*, 2026, 604(6): 2491-2511.
- [50] Lysaker C R, Kugler B A, Csikos V, et al. A polygenic rat model of divergent aerobic capacity reveals a liver-brain interaction impacting Alzheimer's disease-like phenotypes [J]. *The Journal of Physiology*, 2026, 604(6): 2542-2570.
- [51] Feinstein A, Amato M P, Brichetto G, et al. Cognitive rehabilitation and aerobic exercise for cognitive impairment in people with progressive multiple sclerosis (CogEx): a randomised, blinded, sham-controlled trial [J]. *The Lancet Neurology*, 2023, 22(10): 912-924.
- [52] Zhao Y F, Feng L L, Wu C Y, et al. Aerobic exercise activates fibroblast growth factor 21 and alleviates cardiac ischemia/reperfusion-induced neuronal oxidative stress and ferroptosis in paraventricular nucleus [J]. *Molecular Neurobiology*, 2025, 62(7): 8484-8501.
- [53] Morland C, Andersson K A, Haugen Ø P, et al. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1 [J]. *Nature Communications*, 2017, 23(8): 15557.
- [54] Khetarpal S A, Li H, Vitale T, et al. Cardiac adaptation to endurance exercise training requires suppression of GDF15 via PGC-1 $\alpha$  [J]. *Nature Cardiovascular Research*, 2025, 4(10): 1277-1294.
- [55] Kim T Y, Cho Y S, Park J Y, et al. Exercise preconditioning alleviates photothrombotic ischemic stroke in mice by orchestrating neutrophils [J]. *Frontiers in Physiology*, 2025, 16(4): 1580283.
- [56] Tero-Vescan A, Ștefănescu R, Pușcaș A, et al. Kynurenine pathway metabolites as mediators of exercise-induced mood enhancement, fatigue resistance, and neuroprotection [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 27(1): 129.
- [57] Calverley T A, Ogoh S, Marley C J, et al. HIITing the brain with

- exercise: mechanisms, consequences and practical recommendations [J]. *The Journal of Physiology*, 2020, 598(13): 2513-2530.
- [58] Thomas K N, Caldwell H G, Macleod D B, et al. Exercise and hypoxia independently stimulate platelet liberation of brain-derived neurotrophic factor and platelet factor 4 [J]. *The Journal of Physiology*, 2026, 604(1): 282-296.
- [59] Pinto A P, Guimarães C L, Souza G A D S, et al. Sensory-motor and cardiorespiratory sensory rehabilitation associated with transcranial photobiomodulation in patients with central nervous system injury: trial protocol for a single-center, randomized, double-blind, and controlled clinical trial [J]. *Medicine*, 2019, 98(25): e15851.
- [60] Kang Y T, Yao J, Gao X H, et al. Exercise ameliorates anxious behavior and promotes neuroprotection through osteocalcin in VCD-induced menopausal mice [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2023, 29(12): 3980-3994.
- [61] Bian X P, Wang Y P, Zhang W J, et al. GPR37 and its neuroprotective mechanisms: bridging osteocalcin signaling and brain function [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2024, 20(12): 1510666.
- [62] Stephan J S, Sleiman S F. Exercise factors released by the liver, muscle, and bones have promising therapeutic potential for stroke [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 24(12): 600365.
- [63] Veys K, Fan Z, Ghobrial M, et al. Role of the GLUT1 glucose transporter in postnatal CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity [J]. *Circulation Research*, 2020, 127(4): 466-482.
- [64] Zhang H H, Gao J, Wang M M, et al. Effects of scalp electroacupuncture on the PI3K/Akt signalling pathway and apoptosis of hippocampal neurons in a rat model of cerebral palsy [J]. *Acupuncture in Medicine*, 2018, 6(2): 96-102.
- [65] Hortobágyi T, Vetrovsky T, Balbim G M, et al. The impact of aerobic and resistance training intensity on markers of neuroplasticity in health and disease [J]. *Ageing Research Reviews*, 2022, 80(12): 101698.
- [66] Lourenco M V, Frozza R L, de Freitas G B, et al. Exercise-linked FND5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(1): 165-175.
- [67] Liu R L, Zhou H, Qu H L, et al. Effects of aerobic exercise on depression-like behavior and TLR4/NLRP3 pathway in hippocampus CA1 region of CUMS-depressed mice [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2023, 15(8): 248-255.
- [68] Schmidt-Pogoda A, Ruck T, Strecker J K, et al. Exercise facilitates post-stroke recovery through mitigation of neuronal hyperexcitability via interleukin-10 signaling [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 8928.
- [69] Cheng J Y, Shen W M, Jin L Q, et al. Treadmill exercise promotes neurogenesis and myelin repair via upregulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways in the juvenile brain following focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2020, 45(5): 1447-1463.
- [70] Wang B, Li N, Wang Y X, et al. Exercise ameliorates dopaminergic neurodegeneration in Parkinson's disease mice by suppressing microglia-regulated neuroinflammation through irisin/AMPK/Sirt1 pathway [J]. *Biology*, 2025, 14(8): 955.
- [71] Lourenco M V, Frozza R L, de Freitas G B, et al. Exercise-linked FND5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(1): 165-175.
- [72] Liu M X, Luo L, Fu J H, et al. Exercise-induced neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury is mediated via alleviating inflammasome-induced pyroptosis [J]. *Experimental Neurology*, 2022, 349(7): 113952.
- [73] Ahmed I, Mustafaoglu R, Erhan B. The effects of low-intensity resistance training with blood flow restriction versus traditional resistance exercise on lower extremity muscle strength and motor function in ischemic stroke survivors: a randomized controlled trial [J]. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 2024, 31(4): 418-429.
- [74] Boyne P, Billinger S A, Reisman D S, et al. Optimal intensity and duration of walking rehabilitation in patients with chronic stroke: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurology*, 2023, 80(4): 342-351.
- [75] Zhu M J, Zhu J J, Pan J F, et al. Aerobic exercise remodels gut microbiota to alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Histology and Histopathology*, 2025, 40(6): 919-933.
- [76] Pang M Y C, Yang L, Ouyang H, et al. Dual-task exercise reduces cognitive-motor interference in walking and falls after stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 2990-2998.
- [77] Teasell R, Fleet J L, Harnett A. Post stroke exercise training: intensity, dosage, and timing of therapy [J]. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2024, 35(2): 339-351.
- [78] Chen K C, Wang Y L, Li D X, et al. Impact of diverse aerobic exercise plans on glycemic control, lipid levels, and functional activity in stroke patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15(6): 1389538.
- [79] Peters S, Hung S H, Bayley M T, et al. Safety and effectiveness of the Walk'n Watch structured, progressive exercise protocol delivered by physical therapists for inpatient stroke rehabilitation in Canada: a phase 3, multisite, pragmatic, stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial [J]. *The Lancet Neurology*, 2025, 24(8): 643-655.
- [80] Nagase T, Yasuhara T, Kin K, et al. Therapeutic effects of intracerebral transplantation of human modified bone marrow-derived stromal cells (SB623) with voluntary and forced exercise in a rat model of ischemic stroke [J]. *Experimental Neurology*, 2025, 386(4): 115145.
- [81] Geng H X, Li M, Tang J, et al. Early rehabilitation exercise after stroke improves neurological recovery through enhancing angiogenesis in patients and cerebral ischemia rat model [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(18): 10508.