

运动因子鸢尾素改善阿尔茨海默病 认知障碍的作用机制

李其琪[△] 李茂全[△]

成都医学院公共卫生学院, 四川成都 610500

[摘要] 随着全球人口老龄化进程的加速,阿尔茨海默病(AD)已经成为危害我国乃至全球老年人群健康的重大公共卫生问题之一,目前缺乏有效的治疗措施。鸢尾素是一种和运动相关的激素,这种激素在调节炎症反应、氧化应激以及海马突触可塑性等方面具有重要作用。本文描述了运动因子鸢尾素在改善AD认知障碍中的作用机制。鸢尾素通过上调神经营养因子,抑制氧化应激和神经炎症,改善血脑屏障功能减轻神经元凋亡来增强学习记忆能力。

[关键词] 鸢尾素; 阿尔茨海默病; 认知障碍; 运动

[中图分类号] R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616(2025)05-0021-04

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.05.05

Function mechanism of irisin as a motion factor in the improvement of cognitive impairment in Alzheimer's disease

LI Qiqi LI Maoquan

School of Public Health, Chengdu Medical College, Sichuan, Chengdu 610500, China

[Abstract] With the acceleration of global population aging, Alzheimer's disease (AD) has become one of the major public health problems that endanger the health of the elderly in China and even the whole world, and there is no effective treatment now. Irisin is a hormone related to motion, which plays an important function in regulating inflammatory response, oxidative stress and synaptic plasticity in hippocampus. The function mechanism of irisin as a motion factor in the improvement of cognitive impairment in AD is described in this review. Irisin enhances learning and memory ability by up-regulating neurotrophic factors, inhibiting oxidative stress and neuroinflammation, improving blood-brain barrier function and reducing neuron death.

[Key words] Irisin; Alzheimer's disease; Cognitive impairment; Motion

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆最常见的类型。2019年全球痴呆患者有近5000万人,到2050年这一数据将增长到1.5亿^[1],这将给家庭和社会带来巨大的经济负担。AD的主要病理学特征为 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)积聚和Tau蛋白高度磷酸化形成神经原纤维缠结。久坐不动的生活方式与AD发病息息相关。科学有规律的运动可以有效改善大脑认知功能和学习记忆能力^[2]。鸢尾素是近年来发现的一种能够穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)进入中枢神经系统,调节突触可塑性和促进神经发生的运动因子。循环鸢尾素水平升高可以改善AD认知障碍,表明鸢尾素可能成为AD的新型生物标志物和治疗靶点。本

[基金项目] 四川省中医药管理局项目资助(2023MS097)。

[△]成都医学院公共卫生学院2022级公共卫生专业在读硕士研究生

[△]通讯作者

文论述鸢尾素通过上调脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)的浓度,缓解氧化应激和神经炎症,改善BBB结构,减轻神经元凋亡来改善AD认知障碍的作用机制。

1 运动激素鸢尾素与AD

1.1 运动上调血液鸢尾素水平

鸢尾素是由纤维连接蛋白Ⅲ型结构域蛋白5(fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)水解形成,并受过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)调控的一种激素。最初发现由运动产生的鸢尾素可以通过调节解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达来促进白色脂肪组织棕色化,对抗与肥胖相关的疾病。近年来,研究人员对鸢尾素在神经退行性疾病中的作用进行了深入研究。鸢尾素可以增强自噬过程,减少活性氧的产生以及抑制炎症反应,这些作用

对于调节 AD 患者的认知障碍具有重要意义^[3]。AD 患者海马体和脑脊液中 FNDC5/ 鸢尾素水平下降, 而运动可以增加鸢尾素浓度, 并且不同的运动方式和运动强度可以调节血清鸢尾素的水平^[2]。12 周的有氧运动和多模式联合运动可以提高受试者循环鸢尾素的水平, 并且下调低密度脂蛋白的含量^[4]。多模式联合运动在上调鸢尾素浓度方面比有氧运动效果更佳。但在另一项类似研究中, 不管是有氧运动、抗阻运动还是多模式联合运动均未检测到鸢尾素水平的变化, 这可能与具体的训练方案差异有关^[5]。动物研究也发现, 8 周跑步机运动也可上调小鼠血液鸢尾素水平, 减少肌纤维蛋白降解, 缓解肌肉萎缩症状^[6]。

1.2 鸢尾素调节 AD 认知障碍与神经精神症状 (neuropsychiatric syndrome, NPS)

AD 伴有认知障碍和 NPS。国内外已有大量的研究可以证明运动可以改善 AD 患者的认知功能障碍。Wang 等^[7]对 39 项非药物干预的随机对照试验进行 meta 分析, 结果显示体育锻炼是减缓轻度认知障碍患者认知衰退的最有效的方法。鸢尾素作为一种运动因子可以促进神经发生和突触可塑性, 释放神经营养因子来改善 AD 大脑健康^[8]。鸢尾素是运动调节 AD 认知功能的关键因子。FNDC5 基因敲除的小鼠认知功能受损, 神经元的发育和成熟也受到影响。外周给予鸢尾素后, 小鼠的认知障碍得到改善。长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 是突触可塑性的一种表现形式。运动可以强化 LTP, 而在 FNDC5 基因敲除的 APP/PS1 小鼠中并未观察到相应变化。通过向双侧海马输注鸢尾素, 观察到 FNDC5 基因敲除的 APP/PS1 小鼠的 LTP 恢复正常^[9]。神经生长营养因子 (nerve growth factor, NGF) 和胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF-1) 是大脑内的神经营养因子, 在参与突触生长, 神经递质传递, 神经发生等方面发挥重要作用。注射鸢尾素可以上调海马和前额叶皮层 NGF 和 IGF-1 的表达水平, 改善小鼠的抑郁症状^[10]。4 周皮下鸢尾素给药能降低小鼠悬尾和强迫游泳的时间, 发挥抗焦虑和抗抑郁的作用^[11]。AD 患者多数为高龄患者, 外源性鸢尾素还能够为病情较为严重无法进行体育锻炼的患者, 提供一种新的治疗方法。

2 鸢尾素改善 AD 认知障碍的具体机制

2.1 鸢尾素上调 BDNF

BDNF 是大脑中分布最广泛的神经营养因子之一, 可以维持神经元和小胶质细胞的状态, 促进神经发生, 调节突触可塑性。AD 患者血清 BDNF 的水平降低, 运动产生的鸢尾素通过上调 BDNF 的水平

改善 AD 的学习和记忆能力。跑步训练提升了小鼠海马鸢尾素、BDNF 以及 PGC-1 α 的水平, 并且鸢尾素与 BDNF 的浓度以及海马细胞增殖大小呈正相关^[12]。运动干预使得 AD 小鼠可溶性 β -淀粉样肽和磷酸化 Tau 蛋白减少, 增加了 BDNF 和 FNDC5/ 鸢尾素的表达^[13]。然而抑制 FNDC5 的表达却降低了小鼠胚胎干细胞的神经分化速度, 同时观察到血液 BDNF 与 FNDC5 浓度下降^[14]。解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 是一种线粒体内膜蛋白, 也是 BDNF 的下游蛋白之一^[15]。UCP2 通过减少活性氧的产生保护神经元健康。使用 UCP2 抑制剂处理小鼠会加剧神经元损伤。外源性鸢尾素可以促进线粒体膜上 UCP2 的表达, 减少线粒体功能损伤和氧化应激, 改善 BBB 的功能, 减弱神经元损伤^[16]。

2.2 鸢尾素抑制神经炎症

神经炎症是指发生在中枢神经系统的炎症反应, 急性炎症有助于维持神经元健康, 慢性炎症则产生神经毒性损害大脑功能^[17]。胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是星形胶质细胞活化的标志物, AD 患者脑内检测到 GFAP 水平升高, 同时促炎因子表达增加^[18]。鸢尾素抑制星形胶质细胞的活化, 从而降低 GFAP 的表达, 同时减少白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6 的释放, 改善小鼠的认知和记忆能力^[19]。鸢尾素还可以降低海马 HT22 细胞中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达水平, 抑制神经炎症, 改善小鼠缺血再灌注损伤^[20]。信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的磷酸化与星形胶质细胞释放促炎因子密切相关。运动诱导的鸢尾素可以与其在星形胶质细胞上的 α V 整合素蛋白受体结合, 激活 ERK/STAT3 信号通路, 促进星形胶质细胞释放脑啡肽酶减少神经炎症, 缓解 A β 的神经毒性, 减缓 AD 进展^[21]。

2.3 鸢尾素缓解氧化应激

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生影响神经元存活与神经突触传递, 导致认知功能障碍。反过来, A β 的聚集和 Tau 蛋白的过度磷酸化会增加 ROS 的产生形成恶性循环。鸢尾素可以缓解氧化应激带来的损伤。腺病毒介导的鸢尾素促进海马培养物中 BDNF 的表达, 同时激活 ERK1/2 信号通路, 缓解 A β 毒性刺激下原代海马神经元发生的氧化应激^[22]。鸢尾素还可以通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路减轻缺血再灌注损伤的小鼠模型的线粒体损伤, 缓解氧化应激, 缓解细胞凋亡^[23]。鸢尾素还可通过激活 AMPK-Nrf2 信号通路增强内源性抗氧化

系统,从而减少阿霉素诱导的心肌细胞损伤^[24]。鸢尾素处理可通过激活 $\alpha V \beta 5/Akt$ 信号通路,降低 ROS 和过氧亚硝酸盐的水平,降低氧化应激,从而保护心脏健康^[25]。

2.4 鸢尾素改善BBB通透性抑制神经元凋亡

BBB 受损使其通透性增加,使炎症因子和有害物质进入大脑,引发神经炎症和氧化应激加重认知障碍^[26]。鸢尾素可以增强 BBB 关键蛋白的紧密连接,降低 BBB 的通透性来改善脑内皮功能。耐力运动可以增加脑中鸢尾素的浓度,促进 BBB 主要连接蛋白的表达,同时减少促凋亡基因胱天蛋白酶 3 (caspase-3, CASP3) 和 Bcl2-Associated X 的蛋白质 (Bcl2-associated x, Bax) 的表达,抑制细胞凋亡,改善 BBB 功能障碍^[27]。鸢尾素还可以通过抑制神经元凋亡发挥神经保护作用^[3]。鸢尾素通过增加抗凋亡蛋白 B 淋巴瘤-2 的表达,减少促凋亡蛋白 Bax 和 CASP3 的表达来抑制神经元凋亡^[28]。鸢尾素还能激活 AMPK 信号通路,降低 BBB 通透性从而改善脑血管内皮功能障碍,减轻小鼠大脑神经炎症^[29]。铁死亡是另一种细胞死亡的方式。鸢尾素可以通过 Nrf2/GPX4 信号通路,抑制铁死亡和小胶质细胞的活化,增强小鼠学习与记忆能力^[30]。

3 总结

本文对运动产生的肌因子鸢尾素改善 AD 认知障碍的作用机制进行综述。运动因子鸢尾素通过增加血液 BDNF 的浓度,增加其下游蛋白 UCP2 的表达,抑制神经炎症和氧化应激反应,并降低 BBB 通透性减少神经元死亡从而改善 AD 认知障碍。目前研究还存在许多局限性,首先不同的运动强度和运动方式可能给鸢尾素水平带来不同的影响,使得上调鸢尾素的运动方案尚未明确。其次鸢尾素在外周循环和中枢系统中的作用受体尚未明确。而且目前缺乏大规模的临床研究来探究鸢尾素的安全性和有效性。未来研究需要更大样本量的临床试验来明确鸢尾素改善 AD 认知障碍的作用机制,为进一步优化运动干预 AD 的方案提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Bellettini-Santos T, Batista-Silva H, Marcolongo-Pereira C, et al. Move Your Body toward Healthy Aging: Potential Neuroprotective Mechanisms of Irisin in Alzheimer's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (15) : 12440.
- [2] Sadier NS, El Hajjar F, Al Sabouri AAK, et al. Irisin: An unveiled bridge between physical exercise and a healthy brain[J]. *Life sci*, 2024, 339: 122393.
- [3] Zhang Y, Wang L, Kang H, et al. Unlocking the Therapeutic Potential of Irisin: Harnessing Its Function in Degenerative Disorders and Tissue Regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7) : 6551.
- [4] Amanat S, Sinaei E, Panji M, et al. A Randomized Controlled Trial on the Effects of 12 Weeks of Aerobic, Resistance, and Combined Exercises Training on the Serum Levels of Nesfatin-1, Irisin-1 and HOMA-IR[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 562895.
- [5] Dianatinasab A, Koroni R, Bahramian M, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercises on the plasma irisin levels, HOMA-IR, and lipid profiles in women with metabolic syndrome: A randomized controlled trial[J]. *J Exerc Sci Fit*, 2020, 18 (3) : 168-176.
- [6] Shang X, Hao X, Hou W, et al. Exercise-induced modulation of myokine irisin on muscle-bone unit in the rat model of post-traumatic osteoarthritis[J]. *J Orthop Surg Res*, 2024, 19 (1) : 49.
- [7] Wang YY, Wang XX, Chen L, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing various non-pharmacological treatments for older people with mild cognitive impairment[J]. *Asian J Psychiat*, 2023, 86: 103635.
- [8] Cutuli D, Decandia D, Giacobazzo G, et al. Physical Exercise as Disease-Modifying Alternative against Alzheimer's Disease: A Gut-Muscle-Brain Partnership[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (19) : 14686.
- [9] Lourenco MV, Frozza RL, De Freitas GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models[J]. *Nat Med*, 2019, 25 (1) : 165-175.
- [10] Dicarolo M, Pignataro P, Zerlotin R, et al. Short-Term Irisin Treatment Enhanced Neurotrophin Expression Differently in the Hippocampus and the Prefrontal Cortex of Young Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (11) : 9111.
- [11] Pignataro P, Dicarolo M, Suriano C, et al. Once-Daily Subcutaneous Irisin Administration Mitigates Depression- and Anxiety-like Behavior in Young Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (7) : 6715.
- [12] Park J, Kim J, Mikami T. Exercise hormone irisin prevents physical inactivity-induced cognitive decline in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 433: 114008.
- [13] Hegazy MA, Abdelmonsif DA, Zeitoun TM, et al.

- Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer's dementia in rats: implication of circulating and hippocampal FNDC5/irisin[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78 (1) : 109-124.
- [14] Ebadi R, Rabiee F, Kordi-Tamandani D, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased the expression of neurotrophins and their respective receptors during neural differentiation of mouse embryonic stem cells[J]. *Human cell*, 2021, 34 (3) : 847-861.
- [15] Sepehr A, Taheri F, Heidarian S, et al. Neuroprotective and neuro-survival properties of safinamide against methamphetamine-induced neurodegeneration: Hypothetic possible role of BDNF/TrkB/PGC-1 α signaling pathway and mitochondrial uncoupling protein-2 (UCP-2)[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 143: 110094.
- [16] Guo P, Jin Z, Wang J, et al. Irisin Rescues Blood-Brain Barrier Permeability following Traumatic Brain Injury and Contributes to the Neuroprotection of Exercise in Traumatic Brain Injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1118981.
- [17] Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here?[J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17 (3) : 157-172.
- [18] Eltom K, Mothes T, Libard S, et al. Astrocytic accumulation of tau fibrils isolated from Alzheimer's disease brains induces inflammation, cell-to-cell propagation and neuronal impairment[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12 (1) : 34.
- [19] Wang K, Song F, Xu K, et al. Irisin Attenuates Neuroinflammation and Prevents the Memory and Cognitive Deterioration in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1567179.
- [20] Jin Z, Guo P, Li X, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/reperfusion injury via Notch signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109452.
- [21] Kim E, Kim H, Jedrychowski MP, et al. Irisin reduces amyloid- β by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling[J]. *Neuron*, 2023, 111 (22) : 3619-3633.e8.
- [22] Lourenco MV, de Freitas GB, Raony Í, et al. Irisin stimulates protective signaling pathways in rat hippocampal neurons[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 953991.
- [23] Liu JF, Su G, Chen LX, et al. Irisin Attenuates Apoptosis Following Ischemia-Reperfusion Injury Through Improved Mitochondria Dynamics and ROS Suppression Mediated Through the PI3K/Akt/mTOR Axis[J]. *Molecular Neurobiology*, 2023, 60 (8) : 4261-4272.
- [24] Zhuo C, Xin J, Huang W, et al. Irisin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by improving AMPK-Nrf2 dependent mitochondrial fusion and strengthening endogenous anti-oxidant defense mechanisms[J]. *Toxicology*, 2023, 494: 153597.
- [25] Lin C, Guo Y, Xia Y, et al. FNDC5/Irisin attenuates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes mouse model by activation of integrin α V/ β 5-AKT signaling and reduction of oxidative/nitrosative stress[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 160: 27-41.
- [26] Shin Y, Choi SH, Kim E, et al. Blood-Brain Barrier Dysfunction in a 3D In Vitro Model of Alzheimer's Disease[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2019, 6 (20) : 1900962.
- [27] Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, et al. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions[J]. *J Exp Med*, 2020, 217 (4) : e20190062.
- [28] Tu T, Yin S, Pang J, et al. Irisin Contributes to Neuroprotection by Promoting Mitochondrial Biogenesis After Experimental Subarachnoid Hemorrhage[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 640215.
- [29] Wang Y, Tian M, Tan J, et al. Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin α V/ β 5/AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19 (1) : 82.
- [30] Wang J, Zhu Q, Wang Y, et al. Irisin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 signal axis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 187: 171-184.

(收稿日期: 2024-04-23)