

运动治疗抑郁症的炎症机制进展

李会举 王晃 赵文凤 金秀坤 韩冰 王红星

026000 锡林浩特, 锡林郭勒盟中心医院神经内科(李会举); 100053 北京, 首都医科大学

宣武医院神经内科(王晃、赵文凤、金秀坤、韩冰、王红星)

通信作者: 王红星, Email: wanghongxing@xwh.ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.07.005

【摘要】 抑郁症是我国重要的公共卫生问题之一,但其确切的生物学机制尚未完全明了,其中抑郁症的炎症机制越来越受到重视。有研究显示,运动能够预防抑郁症的发作和治疗抑郁症。本文旨在综述运动治疗抑郁症的相关分子炎症和细胞炎症机制研究进展。

【关键词】 运动; 抑郁症; 炎症; 机制; 综述

基金项目: 国家重点研发计划(2022YFC2503901, 2017YFC1310001)

The advancement of the inflammatory mechanisms of exercise therapy for depression Li Huiju, Wang Huang, Zhao Wenfeng, Jin Xiukun, Han Bing, Wang Hongxing

Department of Neurology, Xilin Gol League Central Hospital, Xilinhote 026000, China (Li HJ); Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053, China (Wang H, Zhao WF, Jin XK, Han B, Wang HX)

Corresponding author: Wang Hongxing, Email: wanghongxing@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Depression has become a prominent public health problem in China, but its exact biological mechanism has not been fully understood. Among them, more and more attention has been paid to the inflammatory mechanism of depression. Studies have shown that exercise can prevent and treat depression. We reviewed the progress of molecular inflammatory and cellular inflammatory mechanisms associated with exercise for depression.

【Key words】 Exercise; Depression; Inflammation; Mechanism; Review

Fund programs: The National Key R&D Program of China (2022YFC2503901, 2017YFC1310001)

我国是全球抑郁症疾病负担较为严重的国家之一^[1]。抑郁症的机制复杂,现有的治疗方案以药物和心理治疗为主,但治疗的有效性有限^[2-3]。药物治疗起效慢,存在不良反应,患者常自行中断治疗^[4]。此外,心理治疗耗时长,经济负担重,效果因人而异,大部分患者难以坚持^[5]。因此,仍需寻求治疗抑郁症的新方法。近年来,运动疗法因其简单、经济、方便、易执行的优势逐渐被大家所青睐^[6]。

运动可干预抑郁症,与抗抑郁药物和认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)相比,运动作为轻至中度抑郁症的一线疗法更有优势^[7]。2016年加拿大指南推荐运动作为轻度抑郁症的一线治疗,中重度抑郁症的二线治疗^[8]。有文献指出,运动对轻中度抑郁症、喜欢非药物治疗或身体虚弱无法接受药物治疗的患者可能有效^[9]。由此可见,运动干预可作为辅助治疗手段起到治疗抑郁症的效果。

运动治疗抑郁症的机制复杂,涉及多种因素,包括炎症、神经可塑性、氧化应激、内分泌、自尊、社会支持及自我效能等^[10]。越来越多的证据发现抑郁症中有一部分患者血液和脑脊液中的炎性标志物水平增加^[11],且炎症是该抑郁症亚型的病因^[12]。荟萃分析证实抗炎药可改善抑郁症状^[13]。因此,运动抗炎可以作为干预抑郁症的一种可行性的选择。本文对炎症与抑郁症间的关系以及运动通过抗炎发挥抗抑郁作用的机制进行综述。

一、分子炎症机制

1. 细胞因子: 细胞因子是介导和调节炎性免疫反应的细胞信号蛋白,通常可分为两个亚组,分别为促炎性细胞因子(即IL-1 β 、IL-6、IL-8和TNF- α 等)、抗炎细胞因子[IL-4、IL-10、IL-13和转化生长因子(transforming growth factor, TGF- β 1)等]^[14]。抑郁症患者的一系列促炎因子水平升高,包括IL-1、

IL-6、TNF- α 、CRP等^[15]。抑郁症患者表现为脂肪组织比例高以及脂肪代谢失衡,进一步促进了促炎性脂肪因子的循环^[16]。与非抑郁个体相比,抑郁症患者某些外周和脑脊液炎症标志物的浓度增加,包括IL-1、CRP和单核细胞趋化蛋白-1^[17]。除了这些横断面研究结果外,还有大量纵向数据支持炎症和抑郁之间的关系。一项系统回顾和荟萃分析纳入了18 527例参与者,发现高浓度的CRP和IL-6与出现抑郁症状的风险增加相关^[18]。一些促炎细胞因子,尤其是IL-8、IL-6和TNF- α 可以作为抑郁症的生物标志物,炎症在时间方面先于抑郁症,并增加抑郁症风险^[19]。

2. 抗炎性细胞因子:最近的研究表明,运动的抗抑郁作用可通过抗炎机制介导^[20]。虽然成人进行30 min大强度的运动训练后可引起促炎因子IL-1、IL-2、TNF- α 、干扰素 α (interferon α , IFN- α)明显升高,但是中等强度的运动会降低促炎因子的水平^[21]。体力活动和锻炼可以通过多种途径创造抗炎环境^[22]。主要在于运动可以减少内脏脂肪含量。这种抗炎机制基于脂肪组织在IL-6和TNF- α 循环中起到重要作用^[23],运动可以通过减少脂肪组织的积聚减少炎症^[24]。运动还可以促进脂肪组织的血管生成,因为脂肪组织缺氧会促发组织炎症反应,导致巨噬细胞浸润和促炎因子的产生,故运动可以改善这种缺氧状态^[25]。脂肪组织促炎因子主要来源于巨噬细胞,巨噬细胞激活可分泌趋化因子,促使巨噬细胞浸润脂肪组织促发炎症,运动可通过促进脂肪组织巨噬细胞表型转换,达到减少炎症的作用^[26]。Rethorst等^[27]发现,在12周的运动期间,IL-1 β 的变化与抑郁症状的变化之间存在显著的正相关。针对大学生的研究发现,中等强度的运动在减轻压力和抑郁症状方面更为有效,同时降低血液中的TNF- α 水平^[21]。运动增加了过氧化物酶体增殖物激活受体C共激活因子-1- α (PGC-1- α)的基因表达^[28]。PGC-1- α 是具有神经保护特性的转录因子的共激活因子,控制肌肉中促炎细胞因子的基因表达^[29]。运动可以通过刺激以上生理变化,创造持久的抗炎环境。

色氨酸代谢通路也与炎症有关,色氨酸通过色氨酸羟化酶合成5-HT,还可通过犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)代谢。KP代谢需要吡哆胺2,3-双加氧酶(IDO)^[30]。正常时,机体表现为低活性的IDO,炎症状态下激活了IDO的活性,色氨酸代谢就从5-HT生成途径更多的转变为KP代谢途径^[31]。因此,

在炎症状态下增加IDO的活性会减少色氨酸向5-HT的转化^[32]。动物研究表明,慢性应激性抑郁症小鼠进行有氧运动后具有抗抑郁作用,这一作用与抑制炎症因子诱导的IDO激活有关^[33]。上述研究表明,运动可能是通过抑制炎症因子的表达,降低其中IDO活性,增加5-HT合成,通过抗炎发挥抗抑郁的作用。

最新研究显示,簇集素(clustein)可能是运动减轻神经炎症的重要中间物质^[34]。该研究将运动小鼠模型的血浆注入久坐小鼠模型体中,可以观察到神经炎症基因表达和实验诱导的大脑炎症降低。静脉注射簇集素后可降低小鼠皮质内脂多糖诱导炎性基因的表达。其机制可能与外周簇集素可以诱导脑内皮细胞中干扰素和细胞因子信号通路的下调有关。该研究还表明,在去除簇集素后,运动小鼠模型的血浆无法达到之前的抗炎作用。这些都验证了运动产生的簇集素有降低神经炎症的作用,但其具体抑制神经炎症的机制尚需要进一步研究。

二、细胞炎症机制

小胶质细胞和星形胶质细胞是脑内重要的免疫细胞,其在运动治疗抑郁症中起着重要作用。

1. 小胶质细胞:小胶质细胞在中枢神经系统中是一种特异性的巨噬细胞,其在神经炎症中的地位很重要,可以像外周血细胞一样充当炎症反应器。在应激、感染、创伤或者损伤期间,小胶质细胞向促炎(M1)表型和抗炎(M2)表型转化^[35],这种转化叫做“小胶质细胞激活”^[36]和“小胶质细胞极化”^[37]。M1表型的小胶质细胞可以合成多种细胞因子并将其释放到血液中,如前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、CRP和TNF- α ^[38]。M1/M2小胶质细胞的平衡和稳定状态对于维持中枢神经系统的正常免疫功能非常重要。有证据表明, M1小胶质细胞的增加与抑郁症有关^[39]。慢性不可预测应激(chronic unpredictable stress, CUS)导致小胶质细胞激活,诱发抑郁样行为^[40]。Yirmiya等^[41]认为,抑郁症是一种“小胶质细胞病”。这些文献表明,小胶质细胞激活在抑郁症的发病机制中有关键作用。

运动可以缓解抑郁症状,但其机制尚不清楚。一项研究显示,运动的抗抑郁作用可通过减少小胶质细胞的数量,抑郁小胶质细胞激活,减弱海马神经炎症起作用^[40]。在高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠中,前额皮质中许多促炎分子的表达增加,包括趋化因子CCL2和CXCL10的表达,而长期运动会降低CXCL10和CCL2的表达水平,从而降低小胶质细胞

的激活程度^[42]。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路也可影响小胶质细胞的激活^[43]。研究发现,长期在跑步机上运动可以降低高脂饮食诱导的海马神经炎症,包括小胶质细胞激活程度、促炎细胞因子(TNF- α 和IL-1 β)和环氧合酶-2水平以及TLR-4及其下游蛋白的表达水平^[44]。其机制可能是TLR信号通路的下调导致了运动诱导的抗小胶质细胞激活,但TLR与小胶质细胞间的因果关系仍有待证实。IL-10能够与小胶质细胞膜上的受体相结合,结合后会抑制小胶质细胞的激活,而运动则可以通过增加骨骼肌中IL-10的释放抑制小胶质细胞的激活^[45]。

2. 星形胶质细胞:星形胶质细胞和小胶质细胞之间通过分泌多种细胞因子和炎症介质调节神经系统炎症,如星形胶质细胞的转录反应是通过小胶质细胞分泌IL-1、TNF- α 和补体成分1q诱导,这些炎症介质的分泌还降低了吞噬细胞活性和神经营养因子的表达^[46]。动物实验表明,抑制星形胶质细胞的激活可改善抑郁症状^[47]。目前流行的抑郁症谷氨酸假说也与星形胶质细胞关系密切,该假说认为正常时突触间隙中的谷氨酸与突触后膜上的谷氨酸受体相结合,促进神经细胞重塑^[48]。抑郁症时突触间隙过多的谷氨酸与突触外的NMDA受体结合,产生了神经炎症反应,影响了神经重塑。谷氨酸具有兴奋毒性,可导致细胞死亡,为保持突触传递的敏感性,谷氨酸必须及时地被星形胶质细胞清除。炎症可引起星形胶质细胞的凋亡^[49],而星形胶质细胞可吸收突触中的谷氨酸以防止其毒性危害,故炎症可通过增加突触中谷氨酸浓度导致抑郁症的发生、发展^[50]。目前,针对星形胶质细胞在神经炎症中的作用机制的研究相对较少。

动物研究显示,跑步机运动可改善CUS诱发的抑郁样行为^[51]。有研究显示,跑步运动减轻了CUS诱导的快感缺乏,其机制可能是通过CUS干预显著降低了海马体积,而跑步运动显著逆转了海马体积。运动可增加CUS大鼠海马亚区新生星形胶质细胞数量,改善抑郁大鼠海马3个亚区的神经发生,因此推测海马新生星形胶质细胞可能是抗抑郁治疗的新靶点^[52]。进一步研究显示,跑步运动诱导星形胶质细胞释放的内源性ATP^[53],且星形胶质细胞特异性谷氨酸转运蛋白可能也参与了抑郁症的机制^[54]。运动对星形胶质细胞的积极影响以及促进海马星形胶质细胞生成可能是运动起到抗抑郁作用的重要结构基础^[55]。推测跑步运动诱导的星形胶质细胞增加

可能通过影响星形胶质细胞相关的内源性ATP和星形胶质细胞特异性的谷氨酸转运体诱导抗抑郁类作用。

三、总结和展望

越来越多的研究显示炎症与抑郁症密切相关。这些研究提示,可能存在一种特定的抑郁症亚型是以炎症状态为主。此外,有证据表明,长期久坐行为、吸烟、饮酒、体重指数高和失眠与抑郁症的发病率增加有关,干预方式还应包括改变生活方式等措施^[55]。运动干预在减少抑郁症状方面与心理和抗抑郁药物干预相比,有类似的效果。最近的文献显示,运动与抑郁症风险间存在剂量-反应关系,提示了运动不仅可预防抑郁症,还可治疗抑郁症^[56],但尚缺乏运动与抑郁症间直接因果关系的证据。此外,不同人群,如青少年、老年人因个体体质不一样,所需要的运动量、运动方式等也不一样,因此尚需要深入研究运动干预抑郁症的机制和进一步完善运动的个性化干预方案。

大量研究表明,较低水平的体育活动是抑郁症的一个强有力的预测因素。每周进行2~3次有监督的、中等强度的有氧和(或)阻力训练运动,每次持续45~60 min,具有干预抑郁症的效果^[57]。运动可作为抑郁症患者的治疗方案,也可以是其众多治疗方式的辅助手段。但是,如何建立针对不同人群的运动治疗方案和最适宜的运动方法以推广应用是当前运动干预抑郁症的重要课题。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文选题、提出研究思路、论文撰写为李会举,研究指导为王晔、赵文凤、金秀坤、韩冰,研究指导、论文修改为王红星

参 考 文 献

- [1] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00251-0.
- [2] Deng ZD, Argyelan M, Miller J, et al. Electroconvulsive therapy, electric field, neuroplasticity, and clinical outcomes[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3): 1676-1682. DOI: 10.1038/s41380-021-01380-y.
- [3] Scangos KW, Khambhati AN, Daly PM, et al. Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression[J]. *Nat Med*, 2021, 27(10): 1696-1700. DOI: 10.1038/s41591-021-01480-w.
- [4] Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets[J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72. DOI: 10.1126/science.1222939.
- [5] 季建林. 心理治疗在抑郁症急性期治疗中的应用[J]. *中华精神科杂志*, 2013, 46(4): 238-239. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2013.04.013.

- [6] 朱笑彤, 任园春, 丰雷, 等. 运动干预在抑郁症治疗中的应用(综述) [J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(1): 26-31. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2021.01.005.
Zhu XT, Ren YC, Feng L, et al. A review of applications of exercise intervention in treatment of depression [J]. Chinese Mental Health Journal, 2021, 35(1): 26-31.
- [7] Carek PJ, Laibstain SE, Carek SM. Exercise for the treatment of depression and anxiety [J]. Int J Psychiatry Med, 2011, 41(1): 15-28. DOI: 10.2190/PM.41.1.c.
- [8] Lam RW, McIntosh D, Wang J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 1. Disease burden and principles of care [J]. Can J Psychiatry, 2016, 61(9): 510-523. DOI: 10.1177/0706743716659416.
- [9] Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review [J]. JAMA, 2017, 317(20): 2114-2122. DOI: 10.1001/jama.2017.5706.
- [10] Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, et al. Physical activity and depression: towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 107: 525-539. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.040.
- [11] Suneson K, Lindahl J, Chamli Hårsmar S, et al. Inflammatory depression-mechanisms and non-pharmacological interventions [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1640. DOI: 10.3390/ijms22041640.
- [12] Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? [J]. Curr Psychiatry Rep, 2011, 13(6): 467-475. DOI: 10.1007/s11920-011-0232-0.
- [13] Köhler-Forsberg O, N Lydholm C, Hjorthøj C, et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials [J]. Acta Psychiatr Scand, 2019, 139(5): 404-419. DOI: 10.1111/acps.13016.
- [14] Sharpley CF, Agnew LL. Cytokines and depression: findings, issues, and treatment implications [J]. Rev Neurosci, 2011, 22(3): 295-302. DOI: 10.1515/RNS.2011.030.
- [15] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(1): 22-34. DOI: 10.1038/nri.2015.5.
- [16] Manosso LM, Neis VB, Moretti M, et al. Antidepressant-like effect of α -tocopherol in a mouse model of depressive-like behavior induced by TNF- α [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 46: 48-57. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.06.012.
- [17] Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder [J]. J Affect Disord, 2014, 169: 15-20. DOI: 10.1016/j.jad.2014.07.032.
- [18] Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies [J]. J Affect Disord, 2013, 150(3): 736-744. DOI: 10.1016/j.jad.2013.06.004.
- [19] Martínez-Cengotitabengoa M, Carrascón L, O'Brien JT, et al. Peripheral inflammatory parameters in late-life depression: a systematic review [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2022. DOI: 10.3390/ijms17122022.
- [20] Phillips C, Fahimi A. Immune and neuroprotective effects of physical activity on the brain in depression [J]. Front Neurosci, 2018, 12: 498. DOI: 10.3389/fnins.2018.00498.
- [21] Paolucci EM, Loukov D, Bowdish D, et al. Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters [J]. Biol Psychol, 2018, 133: 79-84. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2018.01.015.
- [22] Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease [J]. Eur J Clin Invest, 2017, 47(8): 600-611. DOI: 10.1111/eci.12781.
- [23] Pedersen BK. The disease of physical inactivity—and the role of myokines in muscle—fat cross talk [J]. J Physiol, 2009, 587(Pt 23): 5559-5568. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.179515.
- [24] Thompson D, Karpe F, Lafontan M, et al. Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology [J]. Physiol Rev, 2012, 92(1): 157-191. DOI: 10.1152/physrev.00012.2011.
- [25] Li J, Li Y, Atakan MM, et al. The molecular adaptive responses of skeletal muscle to high-intensity exercise/training and hypoxia [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(8): 656. DOI: 10.3390/antiox9080656.
- [26] 周永战, 陈佩杰, 肖卫华. 规律性有氧运动对常见慢性疾病的抗炎效应及其机制 [J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(8): 974-979. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2019.08.020.
- [27] Rethorst CD, Greer TL, Toups MS, et al. IL-1 β and BDNF are associated with improvement in hypersomnia but not insomnia following exercise in major depressive disorder [J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(8): e611. DOI: 10.1038/tp.2015.104.
- [28] Ignácio ZM, da Silva RS, Plissari ME, et al. Physical exercise and neuroinflammation in major depressive disorder [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(12): 8323-8335. DOI: 10.1007/s12035-019-01670-1.
- [29] Lira VA, Benton CR, Yan Z, et al. PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 299(2): E145-E161. DOI: 10.1152/ajpendo.00755.2009.
- [30] Badawy AA. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects [J]. Int J Tryptophan Res, 2017, 10: 1178646917691938. DOI: 10.1177/1178646917691938.
- [31] O'Connor JC, André C, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin [J]. J Neurosci, 2009, 29(13): 4200-4209. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5032-08.2009.
- [32] Laugeray A, Launay JM, Callebort J, et al. Peripheral and cerebral metabolic abnormalities of the tryptophan-kynurenine pathway in a murine model of major depression [J]. Behav Brain Res, 2010, 210(1): 84-91. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.02.014.
- [33] 刘瑞莲, 屈红林. 有氧运动干预CUMS小鼠海马神经炎症及改善NF- κ B、TNF- α /IDO5-HT信号通路的调控机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(13): 1563-1570. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.13.006.
Liu RL, Qu HL. Effect of aerobic exercise on hippocampal neuroinflammation and improvement of NF- κ B, TNF- α /IDO5-HT signal pathway against in CUMS depressive mice [J]. Chinese Journal of Immunology, 2021, 37(13): 1563-1570.

- [34] De Miguel Z, Khoury N, Betley MJ, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin[J]. *Nature*, 2021, 600(7889): 494-499. DOI: 10.1038/s41586-021-04183-x.
- [35] Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 649-665. DOI: 10.1111/bph.13139.
- [36] Feng X, Fan Y, Chung CY. Mefenamic acid can attenuate depressive symptoms by suppressing microglia activation induced upon chronic stress[J]. *Brain Res*, 2020, 1740: 146846. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146846.
- [37] Zhou S, Chen S, Xie W, et al. Microglia polarization of hippocampus is involved in the mechanism of Apelin-13 ameliorating chronic water immersion restraint stress-induced depression-like behavior in rats[J]. *Neuropeptides*, 2020, 81: 102006. DOI: 10.1016/j.nepep.2020.102006.
- [38] Attwells S, Setiawan E, Wilson AA, et al. Replicating predictive serum correlates of greater translocator protein distribution volume in brain[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(6): 925-931. DOI: 10.1038/s41386-019-0561-y.
- [39] Guo X, Rao Y, Mao R, et al. Common cellular and molecular mechanisms and interactions between microglial activation and aberrant neuroplasticity in depression[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 181: 108336. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108336.
- [40] Xiao K, Luo Y, Liang X, et al. Beneficial effects of running exercise on hippocampal microglia and neuroinflammation in chronic unpredictable stress-induced depression model rats[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 461. DOI: 10.1038/s41398-021-01571-9.
- [41] Yirmiya R, Rimmerman N, Reshef R. Depression as a microglial disease[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10): 637-658. DOI: 10.1016/j.tins.2015.08.001.
- [42] Carlin JL, Grissom N, Ying Z, et al. Voluntary exercise blocks Western diet-induced gene expression of the chemokines CXCL10 and CCL2 in the prefrontal cortex[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58: 82-90. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.07.161.
- [43] Mee-Inta O, Zhao ZW, Kuo YM. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 691. DOI: 10.3390/cells8070691.
- [44] Kang EB, Koo JH, Jang YC, et al. Neuroprotective effects of endurance exercise against high-fat diet-induced hippocampal neuroinflammation[J]. *J Neuroendocrinol*, 2016, 28(5). DOI: 10.1111/jne.12385.
- [45] 李朋大,王楠,罗丽.运动对小胶质细胞的调控作用研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2021, 40(3): 224-229. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2021.03.009.
- [46] Linnerbauer M, Wheeler MA, Quintana FJ. Astrocyte crosstalk in CNS inflammation[J]. *Neuron*, 2020, 108(4): 608-622. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.08.012.
- [47] Wang Y, Ni J, Zhai L, et al. Inhibition of activated astrocyte ameliorates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors[J]. *J Affect Disord*, 2019, 242: 52-59. DOI: 10.1016/j.jad.2018.08.015.
- [48] Valentine GW, Sanacora G. Targeting glial physiology and glutamate cycling in the treatment of depression[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(5): 431-439. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.04.008.
- [49] Guillemain GJ, Wang L, Brew BJ. Quinolinic acid selectively induces apoptosis of human astrocytes: potential role in AIDS dementia complex[J]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2: 16. DOI: 10.1186/1742-2094-2-16.
- [50] Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(5): 405-414. DOI: 10.1038/nn835.
- [51] Xiao Q, Wang F, Luo Y, et al. Exercise protects myelinated fibers of white matter in a rat model of depression[J]. *J Comp Neurol*, 2018, 526(3): 537-549. DOI: 10.1002/cne.24350.
- [52] Li Y, Luo Y, Tang J, et al. The positive effects of running exercise on hippocampal astrocytes in a rat model of depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 83. DOI: 10.1038/s41398-021-01216-x.
- [53] Cao X, Li LP, Wang Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors[J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 773-777. DOI: 10.1038/nm.3162.
- [54] Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(7): 952-964. DOI: 10.1038/s41380-018-0252-9.
- [55] Sunderland M, Champion K, Slade T, et al. Age-varying associations between lifestyle risk factors and major depressive disorder: a nationally representative cross-sectional study of adolescents[J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2021, 56(1): 129-139. DOI: 10.1007/s00127-020-01888-8.
- [56] Pearce M, Garcia L, Abbas A, et al. Association between physical activity and risk of depression: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2022, 79(6): 550-559. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0609.
- [57] Rethorst CD, Trivedi MH. Evidence-based recommendations for the prescription of exercise for major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Pract*, 2013, 19(3): 204-212. DOI: 10.1097/01.pra.0000430504.16952.3e.

(收稿日期: 2022-12-07)

(本文编辑: 赵金鑫)