

脑源性神经营养因子介导帕金森病的运动防治：作用与机制

雷森林¹, 谌晓安¹, 陈平¹, 王兆锋^{1,2}

<https://doi.org/10.12307/2025.503>

投稿日期: 2024-03-22

采用日期: 2024-04-26

修回日期: 2024-05-30

在线日期: 2024-06-24

中图分类号:

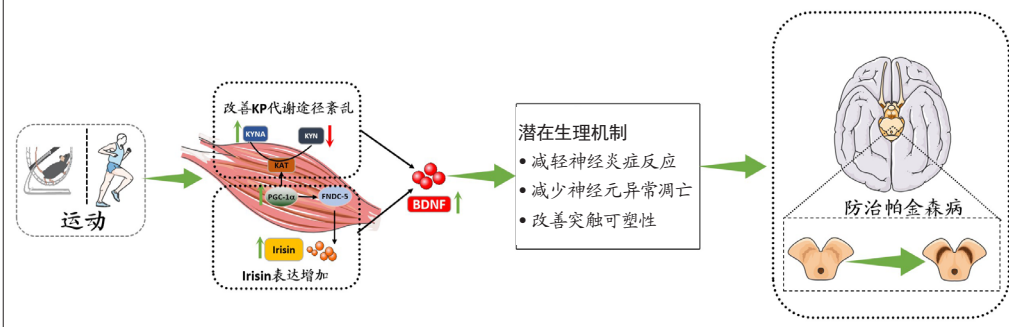
R459.9; R363; R754.2

文章编号:

2095-4344(2025)25-05454-15

文献标识码: A

文章快速阅读: 脑源性神经生长因子运动调控机制及介导运动改善帕金森病的潜在作用



文题释义:

帕金森病: 是一种神经退行性疾病, 主要发生于中老年人。帕金森病的主要病理特征为中脑黑质致密部多巴胺神经元异常凋亡, 以及错误折叠的 α -突触核蛋白异常沉积, 产生嗜酸性神经包涵体——路易小体, 同时还伴随剧烈的神经免疫炎症反应。

脑源性神经影响因子: 是继神经生长因子之后, 在脑组织中纯化和表征神经源性蛋白后发现的第二个神经营养因子, 其在中枢神经系统中调控神经系统稳态、促进神经元存活及突触可塑性、加强学习 and 记忆等方面发挥关键作用, 因此被视为内源性“神经保护剂”。

摘要

背景: 运动干预作为经济有效的非物理疗法, 可有效上调脑源性神经营养因子表达进而防治帕金森病发生发展, 但目前关于靶向脑源性神经营养因子的运动治疗策略在延缓帕金森病发生发展的潜在作用机制尚不明确。

目的: 以脑源性神经营养因子和帕金森病的关系为切入点, 分析帕金森病病理状态下运动对脑源性神经营养因子表达的特异性调控作用及机制, 梳理脑源性神经营养因子介导下不同运动方式对帕金森病的改善效果, 并阐明靶向脑源性神经营养因子的运动治疗策略在防治帕金森病的潜在作用机制, 旨在为运动防治帕金森病提供新的理论依据。

方法: 以“帕金森病, 脑源性神经营养因子, 神经保护, 多巴胺, 神经元异常凋亡, 神经炎症反应, 突触可塑性, 运动”等为中文检索词; 以“Parkinson's disease, BDNF, Neuroprotection, neuroinflammation, synaptic plasticity”等为英文检索词, 分别检索中国知网、万方数据库、PubMed和Web of Science数据库, 搜寻各数据库建库至2024年2月发表的所有研究文献, 根据纳排标准共获得核心相关文献98篇。

结果与结论: ①在帕金森病理背景下, 运动可通过促进肌因子鸢尾素大量分泌, 并降低色氨酸-犬尿酸代谢途径紊乱特异性调控脑源性神经营养因子表达。②有氧运动, 尤其是特殊有氧运动(动物: 旋转杆步行/人类: 北欧健走)以及多模式运动可显著上调脑源性神经营养因子表达, 进而改善帕金森病的运动症状, 此外脑源性神经营养因子还介导身心运动(太极拳)对帕金森病患者认知障碍和睡眠障碍等非运动症状的有效调节。③运动诱导的高表达脑源性神经营养因子可能通过上调抗炎因子白细胞介素10、神经生长因子 β 和转化生长因子 β 表达, 下调促炎因子肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 1β 表达, 并抑制核转录因子 κB 信号通路表达降低小胶质细胞活性减轻神经炎症反应; 增加酪氨酸羟化酶活性以促进多巴胺合成释放, 并通过下调基质金属蛋白酶3及糖原合成酶激酶 3β 表达抑制 α -突触核蛋白在丝氨酸129位点的磷酸化修饰, 以防止神经异常凋亡; 诱导突触效能的长时程增强发生, 促进突触后致密区蛋白95及突触素大量表达以改善突触可塑性, 发挥神经保护作用。④鉴于脑源性神经营养因子在帕金森病发病进程及治疗中发挥重要作用, 靶向脑源性神经营养因子的运动治疗策略将有助于推动帕金森病疾病“运动+药物”精准医疗的发展。但由于目前研究采用的运动处方较为单一, 且研究焦点主要围绕运动症状而缺乏对非运动症状的考察, 因此亟待学者采用更加统一和系统的运动处方, 围绕非有氧运动类型对同一批帕金森病患者进行长期纵向跟踪研究, 以此完善帕金森病运动防治领域研究的不足。

关键词: 运动; 帕金森病; 脑源性神经营养因子; 神经保护; 神经炎症; 多巴胺; α -突触核蛋白; 突触可塑性; 神经元凋亡; 非运动症状

Exercise prevention and treatment of Parkinson's disease mediated by brain-derived neurotrophic factor: role and mechanism

Lei Senlin¹, Chen Xiaolan¹, Chen Ping¹, Wang Zhaofeng^{1,2}

¹ 吉首大学体育科学学院, 湖南省吉首市 416000; ² 北部湾大学体育学院, 广西壮族自治区钦州市 535000

第一作者: 雷森林, 男, 1997年生, 河南省人, 吉首大学在读博士, 主要从事运动慢病防治研究。

并列第一作者: 谌晓安, 女, 1971年生, 湖南省人, 博士, 教授, 主要从事体质健康促进研究。

通讯作者: 王兆锋, 硕士, 副教授, 吉首大学体育科学学院, 湖南省吉首市 416000; 北部湾大学体育学院, 广西壮族自治区钦州市 535000

<https://orcid.org/0000-0002-5984-5206> (雷森林); <https://orcid.org/0009-0008-2486-3114> (王兆锋)

基金资助: 湖南省自然科学基金(2021JJ30552), 项目负责人: 陈平; 国家民族体育重点研究基地开放基金项目(MZTY2203),

项目负责人: 陈平; 湖南省教育厅科学研究重点项目(20A414), 项目负责人: 陈平

引用本文: 雷森林, 谌晓安, 陈平, 王兆锋. 脑源性神经营养因子介导帕金森病的运动防治: 作用与机制 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(25):5454-5468.



¹College of Physical Education, Jishou University, Jishou 416000, Hunan Province, China; ²School of Physical Education, Beibu Gulf University, Qinzhou 535000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Lei Senlin, Doctoral candidate, College of Physical Education, Jishou University, Jishou 416000, Hunan Province, China

Chen Xiaohan, PhD, Professor, College of Physical Education, Jishou University, Jishou 416000, Hunan Province, China

Lei Senlin and Chen Xiaohan contributed equally to this article.

Corresponding author: Wang Zhaofeng, Master, Associate professor, College of Physical Education, Jishou University, Jishou 416000, Hunan Province, China; School of Physical Education, Beibu Gulf University, Qinzhou 535000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Abstract

BACKGROUND: Exercise interventions, recognized for their economic and non-pharmaceutical efficacy, have demonstrated the potential to upregulate brain-derived neurotrophic factor levels, thereby offering a therapeutic approach to the prevention and management of Parkinson's disease. However, the specific mechanisms by which exercise targeting brain-derived neurotrophic factor expression to delay Parkinson's disease onset and progression are not clear.

OBJECTIVE: To explore the interplay between brain-derived neurotrophic factor and Parkinson's disease, to analyze the specific regulatory effect and mechanism of exercise on the expression of brain-derived neurotrophic factor in the pathological state of Parkinson's disease, to review the improvement effect of different exercise methods mediated by brain-derived neurotrophic factor on Parkinson's disease, to clarify the potential mechanism of exercise therapy targeting brain-derived neurotrophic factor in the prevention and treatment of Parkinson's disease, in order to provide a new theoretical basis for exercise prevention and treatment of Parkinson's disease.

METHODS: A systematic literature review was conducted using "Parkinson's disease, brain-derived neurotrophic factor, neuroprotection, dopamine, neuronal apoptosis, neuroinflammation, and synaptic plasticity" as Chinese keywords, and "Parkinson's disease, BDNF, neuroprotection, neuroinflammation, and synaptic plasticity" as English keywords. Databases including CNKI, WanFang Data, PubMed, and Web of Science were searched for relevant articles published up to February 2024. Totally 98 core articles were selected based on inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Within the pathophysiological framework of Parkinson's disease, exercise has been shown to stimulate the release of the myokine Irisin and to specifically enhance brain-derived neurotrophic factor expression, counteracting kynurenine pathway metabolic dysregulation. (2) Aerobic activities, notably specialized forms such as Running on a Wheel with Electrical Stimulation (rotarod walking exercise) in animals and Nordic Walking in humans, along with multimodal exercise regimens, have been demonstrated to significantly enhance brain-derived neurotrophic factor expression. This upregulation is instrumental in ameliorating the motor symptoms associated with Parkinson's disease. Furthermore, brain-derived neurotrophic factor is implicated in the beneficial modulation of non-motor symptoms, including cognitive and sleep disturbances, through the practice of mind-body interventions like Tai Chi. (3) Exercise-induced high expression of brain-derived neurotrophic factor exerts a neuroprotective effect through several mechanisms: By upregulating the expression of anti-inflammatory cytokines such as interleukin-10, nerve growth factor-beta, and transforming growth factor-beta, and concurrently downregulating the expression of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta, thereby suppressing the activation of microglia via the inhibition of the nuclear factor-kappa B signaling pathway, leading to a reduction in neuroinflammatory responses; by augmenting the activity of tyrosine hydroxylase, which facilitates the synthesis and release of dopamine. This is complemented by the inhibition of matrix metalloproteinase-3 and glycogen synthase kinase-3 beta, preventing the hyperphosphorylation of alpha-synuclein at serine 129, thus counteracting abnormal neuronal apoptosis. By inducing long-term potentiation and promoting the robust expression of post-synaptic density protein 95 and synaptophysin, thereby enhancing synaptic plasticity and exerting a neuroprotective influence that may delay the onset and progression of Parkinson's disease. (4) Considering the pivotal role of brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease progression and treatment, targeted exercise therapies could advance "Exercise + Medicine" precision medicine for Parkinson's disease. However, current research is limited by a narrow focus on motor symptoms and a lack of diverse exercise protocols. There is a need for more comprehensive, longitudinal studies using varied exercise modalities to better understand and address non-motor symptoms in Parkinson's disease patients to improve the lack of research in the field of Parkinson's disease exercise prevention and treatment.

Key words: exercise; Parkinson's disease; brain-derived neurotrophic factor; neuroprotection; neuroinflammation, dopamine, alpha-synuclein, synaptic plasticity, neuronal apoptosis, non-motor symptom

Funding: Hunan Provincial Natural Science Foundation, No. 2021JJ30552 (to CP); Open Fund Project of National Key Research Base for Ethnic Sports, No. MZTY2203 (to CP); Key Scientific Research Project of Hunan Provincial Department of Education, No. 20A414 (to CP)

How to cite this article: LEI SL, CHEN XA, CHEN P, WANG ZF. Exercise prevention and treatment of Parkinson's disease mediated by brain-derived neurotrophic factor: role and mechanism. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(25):5454-5468.

0 引言 Introduction

基础医学及流行病学研究显示, 帕金森病是与年龄相关的第二常见且不可逆的神经退行性疾病, 其发生发展是由多个危险因素共同作用的结果, 主要与衰老、单/多基因遗传以及接触某些毒素等环境因素有关^[1]。帕金森病的主要病理特征为中脑黑质致密部多巴胺能神经元异常凋亡, 以及错误折叠的 α -突触核蛋白异常沉积, 产生嗜酸性神经元包涵体——路易小体, 同时还伴随剧烈的神经免疫炎症反应^[2]。随着疾病发展, 帕金森病的运动症状(运动迟缓、静止性震颤、肌僵直和步态姿势平衡障碍)和非运动症状(精神行为异常、认知障碍以及睡眠障碍)逐渐加剧, 严重影响帕金森病患者的生活质量并减少生命周期^[3-4]。现阶段对帕金森病的治疗, 无论是采用左旋多巴进行帕金森病药物治疗, 还是手术治疗均只能改善病症, 但无法阻止帕金森病的持续发展更无法治愈, 且长期服用左旋多巴对多巴胺受体的“脉冲样刺激”会导致运动并发症(症状波动和异动症)发生, 成为帕金森病中晚期治疗中最棘手的问题^[5]。动物模型

和临床研究表明, 运动通过改善神经可塑性产生神经保护效应可有效改善帕金森病相关的运动功能障碍^[6-7], 因此运动疗法可作为有效治疗帕金森病安全经济的非药物手段。

运动对中枢系统的保护作用主要得益于能够诱导大量神经保护因子表达, 并通过加强不同器官及组织之间的交互作用, 进而延缓帕金森病发生发展。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是运动诱导产生的主要神经保护因子之一, 其在中枢神经系统中调控神经系统稳态、促进神经元存活及突触可塑性、加强学习 and 记忆等方面发挥关键作用, 因此被视为内源性“神经保护剂”^[8]。研究表明, 帕金森病疾病风险增加及发生发展与神经炎症反应加剧、多巴胺耗竭、 α -突触核蛋白和神经元异常凋亡等方面有关, 而其中所涉及的免疫系统、单胺能系统以及神经中枢稳态系统的共同调节因子是BDNF^[9], 提示BDNF在运动改善帕金森病中扮演着重要角色。尽管目前已有学者综述了BDNF在运动改善帕金森病过程中的相关作用机制, 但更多是基于多种神

经退行性疾病(同时包括帕金森病和阿尔茨海默病)共同探讨的结果^[9],这可能无法充分反映帕金森病的特异性病理特征,缺乏一定指向性。考虑到帕金森病在不同阶段的临床表现具有显著差异,帕金森病动物模型和患者机体内的BDNF表达及对运动干预的响应也可能存在一定差异,因此目前关于BDNF介导下运动改善帕金森病的机制研究缺乏对帕金森病特有病理的深入探讨。同时,不同类型的运动干预对BDNF的调控作用以及其在帕金森病治疗中的效果差异,尚未进行详尽的比较分析。这些差异对于制定个性化的帕金森病运动干预策略至关重要,当前研究的局限性可能制约了针对帕金森病精准运动治疗方案的设计和发展。此外,绝大多数研究均围绕运动对帕金森病运动症状的改善情况,而忽视帕金森病发展过程中的非运动症状如睡眠障碍的变化,进一步制约研究结果的普适性。

基于此,文章就BDNF的表达及分泌、BDNF和帕金森病的关系为切入点进行文献综述,着重分析帕金森病病理状态下运动对BDNF表达的特异性调控,并聚焦于BDNF介导下不同运动方式对帕金森病改善效果及潜在作用机制的最新进展,以期对帕金森病临床干预和运动康复提供新思路和理论基础。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者于2023年6月至2024年2月30日通过数据库进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2000-01-01/2024-02-30,重点检索2018年1月至2023年10月发表的文献,同时纳入少数早期经典及特别相关文献。

1.1.3 检索数据库 中国知网、万方数据库、PubMed和Web of Science数据库。

1.1.4 检索途径 主题词、关键词、摘要和全文检索。

1.1.5 检索词 中文检索词为“帕金森病,脑源性神经生长因子,神经保护,多巴胺,神经元异常凋亡,神经炎症反应,突触可塑性,运动”;英文检索词为“Parkinson's disease, BDNF, Neuroprotection, synaptic plasticity”。

1.1.6 检索文献类型 综述、荟萃分析、述评、临床试验研究和期刊论文。

1.1.7 手工检索情况 对文献中高价值的参考文献首先阅读文题,再以标题进行检索,阅读摘要或全文。

1.1.8 文献检索策略 以PubMed和万方数据库检索策略为例,见图1。

1.1.9 检索文献量 初检文献584篇,其中中文文献238篇,英文文献346篇;中国知网数据库143篇,万方数据库95篇,PubMed数据库194篇,Web of Science数据库152篇。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①该综述所纳入的实验性文献类型所采用的实验设计应为随机对照的方式,研究对象与方法必须有明确告知实验组(试验组)以及对照组,且实验中各分组的样本在年龄和性别等方面呈均匀分配;②研究对

PubMed 数据库	万方数据库
#1 Brain-derived neurotrophic factor [Title/Abstract]	#1 帕金森病 [主题词]
#2 BDNF [Title/Abstract]	#2 神经性退行性疾病 [主题词]
#3 Neuroprotection [Title/Abstract]	#3 有氧运动 [主题词]
#4 Neuroinflammation [Title/Abstract]	#4 抗阻运动 [主题词]
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	#5 多模式运动 [主题词]
#6 exercise [Title/Abstract]	#6 身心运动 [主题词]
#7 sport [Title/Abstract]	#7 脑源性神经影响因子 [主题词]
#8 Resistance training [Title/Abstract]	#8 神经保护 [主题词]
#9 Anaerobic training [Title/Abstract]	#8 神经保护 [主题词]
#10 Strength Training [Title/Abstract]	#9 #1 OR #2
#11 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	#10 #3 OR #4 OR #5 OR #6
#12 Parkinson's disease [Title/Abstract]	#11 #8 OR #9
#13 neurodegenerative disease [Title/Abstract]	筛选近5年
#14 #12 OR #13	
#15 #5 AND #11 AND #14	
Filter: in the last 5 years	

图1 | 文献检索策略图

象必须为帕金森病患者或帕金森病动物模型;③实验设计必须围绕运动进行。

1.2.2 排除标准 ①文献中没有详细的实验流程、实验数据及实验结果分析;②研究对象不明确,帕金森病患者的疾病情况未告知,帕金森病动物模型中的造模方式未告知;③研究设计中的运动处方未告知。

1.3 文献质量评估 严格按照上述纳排标准进行文献筛选,文献质量信度及效度的评判方式是采用皮卓量表(简称PEDro)予以评分,在每项评分标准下评判文献的研究品质,判断其是否符合文章的纳入标准。研究最终纳入高质量文献98篇进行综述,包括中国知网5篇、万方数据库1篇、PubMed数据库64篇及Web of Science数据库28篇文献。文献筛选流程图见图2。

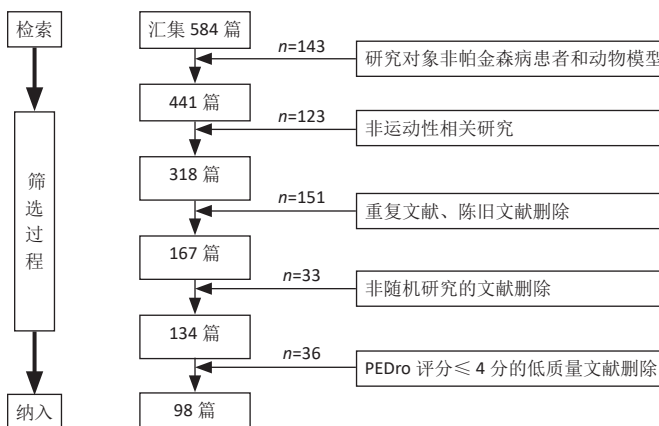


图2 | 纳入文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 靶向BDNF的运动治疗策略在防治帕金森病中的发展历程 自1999年MOGI等^[10]首次报道帕金森病患者脑组织中黑质/纹状体区域BDNF蛋白浓度降低以来,BDNF与帕金森病的病理联系开始受到关注。HOWELLS等^[11]在帕金森病小鼠模型中进一步确认了BDNF mRNA表达的减少与多巴胺能神经元的损失相关。在随后的帕金森病患者临床研究中,SCALZO等^[12]首次发现血清BDNF水平与帕金森病症状的严重程度呈正相关,并提供了BDNF作为帕金森病潜在生物标志物的直接证据。随着时间的推移,以

BDNF 为靶向的运动疗法逐渐成为治疗帕金森病的非药物治疗有效手段,学者开始探究运动对 BDNF 表达的调控作用及其在帕金森病治疗中的潜在效果。在 2010 年, WU 等^[13]首次证实了跑步机有氧运动能够通过促进 BDNF 表达来减少帕金森病小鼠模型中的多巴胺能神经元损失。此后,包括特殊有氧运动(如北欧行走)、平衡运动和多模式运动在内的多种运动类型,均显示出通过促进 BDNF 表达来改善帕金森病患者症状的潜力。在最新的研究中, LI 的研究团队^[14]发现太极拳作为一种身心运动,不仅能显著提高帕金森病患者血清 BDNF 水平,还能够有效改善如认知和睡眠障碍等非运动症状,这展现出区别于传统有氧/平衡/多模式训练的独特训练效应。

综上所述, BDNF 在帕金森病治疗中的作用已经从最初的发现逐步过渡到运动干预策略的广泛研究,目前研究的焦点主要在探讨不同类型的运动对 BDNF 以及帕金森病改善效果之间的差异。现阶段的研究从帕金森病动物模型和患者临床研究层面证实了 BDNF 在帕金森病病理中的重要作用,并为运动通过上调 BDNF 表达进而治疗帕金森病的理论提供了一定的实践证明。

2.2 BDNF 的分泌及表达

BDNF 是继神经生长因子之后,由 BARDE 等^[15]对猪脑中神经源性蛋白进行纯化和表征后第二个被发现的神经营养因子。尽管 *bdnf* 基因转录仅包含一个蛋白编码区,但却受多个启动子(外显子 I-IX)调控^[16],其中外显子 I 和 IV 是神经元依赖性 BDNF 转录表达的主要外显子,且对神经元活动高度敏感^[17-18]。研究表明,在神经肽类和递质大量分泌、高频电刺激或 θ 脉冲刺激和节律性神经元电活动刺激下中枢脑组织,以及在肌纤维收缩、冷暴露和神经肌肉电刺激下外周骨骼肌组织是循环 BDNF 的主要分泌组织,一系列刺激源主要通过诱发外显子 I 和 IV 依赖性 *bdnf* 基因表达完成 BDNF 蛋白合成,然后经囊泡运输主要作用于神经元细胞并发挥神经调控作用^[19]。成熟 BDNF 蛋白合成经历 pre-proBDNF 和 proBDNF 两个前体的形态转化,而多种形式的 BDNF 发挥不同生物学功能受制于结合的直接受体: proBDNF 优先结合 p75 神经营养因子受体,可分别激活核转录因子 κ B 参与神经元存活,以及激活 c-Jun N-末端激酶信号通路启动凋亡级联反应加剧神经细胞凋亡^[20]。相较而言, BDNF 与原肌球蛋白相关激酶 B 结合则发挥有益的生理作用, BDNF 使其同源二聚化并自磷酸化酪氨酸残基,并激活下游磷脂酶 c- γ 、磷脂酰肌醇-3 激酶和丝裂原活化蛋白激酶 3 条主要信号通路表达,继而通过激活转录因子环磷酸腺苷反应元件结合蛋白表达并发挥调节神经元存活与分化、突触可塑性的积极作用^[21-23]。需要提及的是, BDNF 的神经保护作用与 proBDNF 的神经凋亡效果在正常生理状态下存在着动态平衡, BDNF/proBDNF 的比值维持在稳定范围,但在病理状态下由于 proBDNF 蛋白裂解为成熟 BDNF 通路受阻,表现为 BDNF/proBDNF 平衡向 proBDNF 过多转变^[24]。LUO 等^[25-26]通过系列研究证实,运动可通过发挥 BDNF 表达促进以及 proBDNF 表达抑制的双向调控效果上调 BDNF/proBDNF 比值,进而减轻疾病诱导的 BDNF/proBDNF 失衡并改善海马神经可塑性,提示运动对 BDNF 生物学功能稳

态的调控具有重要作用。图 3 汇总了 BDNF 的表达及其下游信号通路。

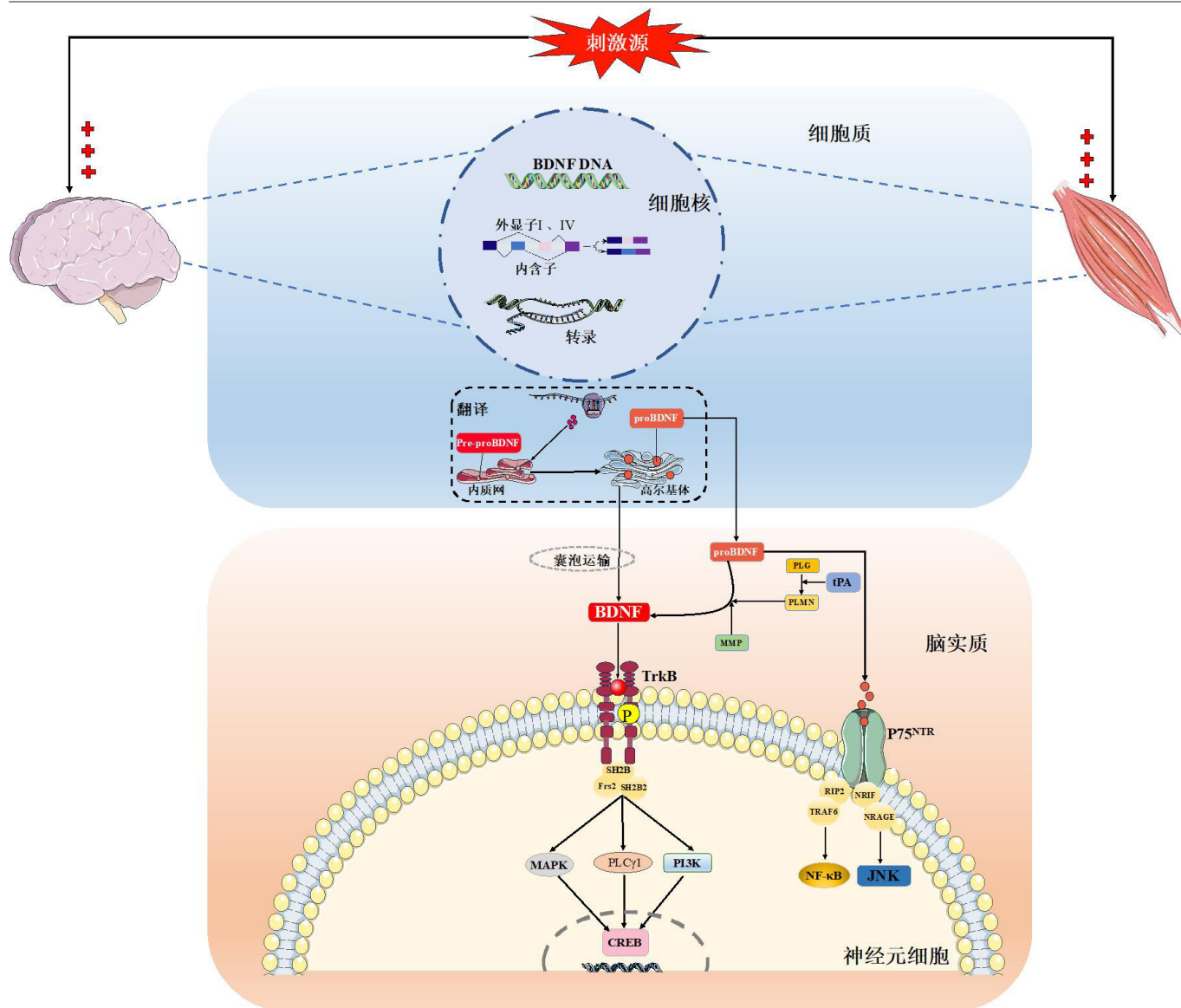
2.3 BDNF 与帕金森病

2.3.1 BDNF 在帕金森病中表达异常

有关帕金森病中 BDNF 异常表达的首次描述可追溯到 20 世纪末期, MOGI 等^[10]首次报道在帕金森病患者尸检过程中发现脑组织中 BDNF 蛋白浓度特异性降低, HOWELLS 等^[11]随后在帕金森病小鼠中脑黑质致密部也发现 BDNF mRNA 表达减少 70%,且减少原因主要归结于多巴胺能神经元的丧失,同时神经元细胞表面 BDNF mRNA 表达密度与神经元大小呈显著正相关。进一步研究表明,帕金森病患者血清 BDNF 表达水平随纹状体中多巴胺转运体功能丧失而下降,提示 BDNF 的表达与帕金森病状态多巴胺能系统稳态失调有关^[27]。SCALZO 等^[12]首次对帕金森病患者血清 BDNF 水平进行评估后发现,帕金森病患者血清循环 BDNF 水平显著低于健康对照组,尤其在帕金森病早期时的降低程度更为强烈,但随着疾病程度加深 BDNF 循环水平反而增加。通过多元回归分析进一步指出 BDNF 增加水平与反映帕金森病症状严重程度的统一帕金森病评定量表 I/II/III 得分呈显著正相关,这种帕金森病疾病早期 BDNF 表达显著下降,但随着疾病程度加剧其表达反而显著增加的矛盾现象可能是机体为了应对疾病造成的神经损伤所做出自我调节的代偿性生理反应^[12]。随着研究深入,帕金森病患者脑脊液中 BDNF 水平变化情况逐渐进入学者研究范畴^[28-30],研究先后均证实帕金森病患者脑脊液中 BDNF 表达水平的显著下调,且 BDNF 表达水平与帕金森病患者的认知能力呈显著正相关。现阶段学者们逐渐纳入 proBDNF 和 BDNF 两项结局指标继续对帕金森病患者血液中 BDNF 进行考察^[31-32], YI 等^[32]研究发现,帕金森病患者血清 proBDNF 蛋白含量显著高于非帕金森病患者,而 BDNF 蛋白含量显著低于非帕金森病患者,且 BDNF/proBDNF 指标值也显著降低。研究提出, BDNF/proBDNF 指标值可作为早期帕金森病发生和评价帕金森病进展的生物标志物,且诊断价值优于单独使用 BDNF 的评价效果。综上,帕金森病患者 BDNF 表达异常主要与中枢多巴胺能系统稳态失调有关。

2.3.2 BDNF 是治疗帕金森病的潜在药物靶点

在帕金森病动物模型中,已有部分研究通过直接注射外源性 BDNF、病毒载体基因传导、非病毒载体基因传导以及药理学诱导等技术增加 BDNF 在脑中的含量防治帕金森病发生^[33-40]。神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶和 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病模型在小鼠、大鼠和灵长类动物(非人类)中被广泛用于探索 BDNF 对帕金森病的治疗作用^[41]。研究发现,在帕金森病猴模型脑脊液中注入外源性 BDNF 可显著降低黑质区域神经元细胞损伤^[33],而对帕金森病小鼠以病毒载体基因转导 BDNF 后同样发现高表达 BDNF 可显著增加黑质及纹状体中多巴胺的水平^[35]。随着研究深入,有学者进行神经肽多聚体纳米非病毒性载体传递的 BDNF 和多巴胺受体 D3 激动剂联合给药可强烈刺激黑质和纹状体中多巴胺能神经元活性的上调和数量的增多,进而促进黑质中多巴胺能神经元向纹状体的投射



图注: BDNF 为脑源性神经生长因子; pre-por-BDNF/pro-BDNF: 脑源性神经生长因子前体; TrkB 为原肌球蛋白相关激酶; MMP 为基质金属蛋白酶; tAP 为纤溶酶原激活物; PLG 为纤溶酶原; PLMN 为蛋白酶纤溶酶; SH2B 为 src 同源性蛋白; SH2B2 为 src 同源性衔接蛋白 2; FRS2 为成纤维细胞生长因子受体底物 2; MAPK 为丝裂原激活蛋白激酶; PLC γ 1 为磷脂酶 C γ ; PI3K 为磷脂酰肌醇 3- 激酶; NF- κ B 为核转录因子 κ B; JNK 为 c-Jun N- 末端激酶; RIP2 为受体相互作用蛋白 2; TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6; NRIF 为神经生长因子受体相互作用因子; NRAGE 为含有死亡结构域的神经元受体; 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白为 cAMP 响应元件结合蛋白。

图 3 | BDNF 的表达及其下游信号通路示意图

并恢复神经元树突棘数量, 从而改善帕金森病诱发的肌僵直病症^[39]。最新研究逐渐采用药理学方法进行深入探索, KHIDR 等^[40]对鱼藤酮诱导的帕金森病小鼠腹腔连续 11 d 给予福莫特罗 (β 2 肾上腺素受体激动剂) 治疗后发现, 福莫特罗通过激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 /BDNF 级联反应上调 BDNF 表达, 激活神经存活信号轴表达减轻神经元凋亡, 并维持多巴胺能神经元的功能完整性。另有研究证实^[42], 对 1- 甲基-4- 苯基-1, 2, 3, 6- 四氢吡啶诱导的帕金森病小鼠进行连续 3 周的肌昔给药发现, 肌昔通过诱发 BDNF 大量表达改善帕金森病小鼠黑质致密部和纹状体中多巴胺能神经元的丧失, 显著改善小鼠运动功能障碍。然而上述神经保护效应在采用原肌球蛋白相关激酶 B 受体抑制剂或 BDNF 干扰 RNA 转染沉默后被显著抑制,

提示在帕金森病防治过程中 BDNF 发挥着极其重要的作用。上述研究表明, 外源性 BDNF 给药可有效防治帕金森病, 因此是潜在的药物治疗靶点。

值得注意的是, 目前在帕金森病患者的临床研究中未见采用外源性 BDNF 进行给药治疗的相关报道, 一方面 BDNF 在体内半衰期短且生物利用度差, 同时通过血脑屏障的渗透性很小, 因此较难实现在神经中枢系统中的有效传递; 另一方面由于酶降解所导致蛋白从脑循环中快速清除、大分子蛋白在非靶向组织中的蓄积以及诱发的剧烈免疫反应等各种客观原因的存在, 造成 BDNF 可能无法精准作用于靶向组织^[43-44]。因此从帕金森病动物模型得到有关 BDNF 表达的研究成果在应用于帕金森病患者中还需要漫长的临床研究得以确认。

2.4 帕金森病病理背景下运动对 BDNF 表达的特异性调控 运动作为有效的刺激形式, 单次运动可能引起机体 BDNF 表达的急性应答反应, 而长期运动则可累积运动效益, 诱导 BDNF 水平的持续改变, 更为有效地维持神经中枢稳态以防治帕金森病。

2.4.1 运动对 BDNF 表达的调控作用 研究表明, 急性运动能够暂时上调健康受试者血清 BDNF 水平, 且作用效果可持续 20–60 min^[45-47], 然而在帕金森病病理状态下运动对 BDNF 的调控作用效果研究之间存在争议。有研究发现, 安排帕金森病患者以中等强度 (60%–80% 最大心率) 进行 36 min 单次有氧运动干预无法促进血清 BDNF 水平增加, 进一步提高运动强度 ($\geq 85\%$ 最大心率) 进行 16 min 运动干预后仍无法提高 BDNF 表达^[48]。与之相反, 另有研究指出 30 min 中等强度有氧运动可显著提高帕金森病患者血清 BDNF 水平^[31]。研究之间的矛盾结果可能源于帕金森病病理状态下多巴胺能神经元损伤及神经炎症诱发的 BDNF 表达异常, 而单次急性运动不足以逆转 BDNF 异常表达现象; 也可能归结于不同研究中运动方式和强度存在的差异造成运动刺激程度不同所致。

帕金森病病理状态下长期运动已被证实可有效上调 BDNF 表达水平。帕金森病动物模型研究显示, 跑步机/跑轮有氧运动^[13, 49-55]、以及负重爬梯抗阻运动均可显著提升小鼠脑组织中 BDNF 的表达水平^[50]。在帕金森病患者临床研究也观察到, 长期有氧及多模式运动干预均可显著上调 BDNF 表达, 造成血清约 13%, 23%–35% 的 BDNF 循环水平上升幅度^[56-58]。然而当前研究普遍认为, 运动类型并非 BDNF 表达调控的主要决定因素, 而运动强度则显得更为关键^[59]。有研究安排帕金森病患者分别以 $\geq 85\%$ 最大心率和 60%–80% 最大心率的两种强度进行持续 12 周的运动干预后发现, 仅前者可显著提高患者血清 BDNF 水平^[48]。其中可能的原因可归结于以下 3 点: ①高强度运动诱发的乳酸聚集可通过激活组蛋白脱乙酰化酶表达上调腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 表达, 进而促进 BDNF 启动子 I 的激活^[60]; ②高强度运动造成能量代谢反应增强并在骨骼肌中表现出更高的脂肪氧化程度, 而高表达 BDNF 可通过参与葡萄糖稳态和脂质代谢以满足能量代谢需求^[61]; ③高强度运动可能导致局部肌肉缺氧和微损伤, 激发神经内分泌反应并伴随炎症递质和生长因子的大量释放, 而部分因子可在一定程度上参与对 BDNF 表达的调控^[61]。

2.4.2 运动调控 BDNF 表达的作用机制 目前, 学界关于运动调控 BDNF 表达的作用机制基本达成共识, 其机制主要包括运动激活钙离子依赖的级联信号通路表达促进环磷酸腺苷反应元件结合蛋白磷酸化继而上调 bdnf 基因启动子 IV 转录表达、运动刺激脑血流量升高激活纤溶酶原激活物表达诱导 pro-BDNF 向成熟 BDNF 蛋白转化、以及运动诱发外周组织分泌大量运动因子促进 BDNF 表达 3 个方面^[6]。而在帕金森病病理背景下, 靶向 BDNF 的运动调节机制研究焦点主要围绕极具生物学价值的运动敏感肌肉因子——鸢尾素以及与帕金森病病症息相关的色氨酸-犬尿氨酸代谢途径两个方面展开^[62-63]。

BOSTROM 等^[64]首次证实鸢尾素属于骨骼肌分泌的肌因子, 在过表达的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 的转基因小鼠模型中观可察到肌肉细胞的大量释放, 其主要由前体纤维连结蛋白 III 型域包含蛋白 5 中裂解释并放于血液循环中。WRANN 等^[65]发现除外周分泌表达外, 鸢尾素还在脑内不同区域表达, 并在运动刺激下可对 BDNF 表达进行调控。此外, 外周骨骼肌中鸢尾素的激活也参与对脑 BDNF 表达的调控表达: 当对小鼠尾静脉注射携带纤维连结蛋白 III 型域包含蛋白 5 的腺病毒后能够产生依赖于 BDNF 表达的突触可塑性改善效果, 且作用效果与脑血管内注射结果相似, 而阻断外周鸢尾素信号通路表达则会抑制突触效能的长时程增强效应发生, 提示外周鸢尾素循环水平升高可能会造成中枢鸢尾素富集, 进而参与神经系统的稳态调控^[66]。目前研究表明, 运动刺激外周鸢尾素穿过血脑屏障后可通过激活丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶和环磷酸腺苷酸/蛋白激酶 A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白两条信号通路调控 BDNF 表达^[66-67], 但既往研究中鸢尾素发挥作用的受体未知, 因此无法探知其发挥神经调控的具体机制。而关于帕金森病小鼠模型的新近研究证实, 运动刺激下鸢尾素对 BDNF 表达的调控作用是通过整合素 $\alpha V/\beta 5$ 介导的^[55]: 8 周有氧运动可显著促进帕金森病小鼠骨骼肌、血清以及海马中的鸢尾素合成水平, 过表达鸢尾素继而结合海马神经元上整合素 $\alpha V/\beta 5$ 激活环磷酸腺苷反应元件结合蛋白并诱导 BDNF 表达, 从而发挥减少多巴胺能神经元损伤、改善认知障碍的直接保护作用。此外, 鸢尾素还可发挥间接神经保护作用: 通过增强整合素 $\alpha V/\beta 5$ 与多巴胺能神经元细胞表面抗原 CD90 之间相互作用, 进而维持黑质中多巴胺能神经元向纹状体投射, 提示运动刺激下鸢尾素的神经保护作用并非仅局限于 BDNF 调控方面, 其对多巴胺能神经元的多重影响机制也具有较高的研究价值。

色氨酸-犬尿氨酸代谢途径是机体色氨酸的核心分解代谢途径, 色氨酸可通过 2 种吲哚胺 2, 3-双加氧酶亚型氧化为中间代谢产物犬尿氨酸^[68-69], 后者根据细胞类型的差异, 分别代谢为以喹啉酸为主的神经毒性物质和以犬尿喹啉酸为主的神经保护性产物。研究表明, 帕金森病发生过程会伴随色氨酸-犬尿氨酸代谢途径中代谢产物和生物酶表达紊乱而失衡, 表现为喹啉酸/犬尿喹啉酸平衡向喹啉酸过多转变^[63]。而在外周肌细胞和中枢星形胶质细胞中发现, 犬尿氨酸可通过犬尿氨酸氨基转移酶催化生成犬尿氨酸, 犬尿氨酸一方面阻断喹啉酸引发的兴奋性毒性, 另一方面清除活性氧簇、活性氮簇自由基以发挥神经保护作用^[70]。AGUDELOD 等^[71]研究指出, 8 周跑轮运动干预可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 表达显著提升抑郁模型小鼠体内犬尿氨酸氨基转移酶活性, 并诱导外周犬尿氨酸转化为犬尿喹啉酸, 继而减轻色氨酸-犬尿氨酸代谢途径紊乱程度并减少犬尿氨酸聚集, 以保护大脑免受抑郁压力诱导的神经损伤发生, 与此同时 BDNF 表达的抑制作用也被显著改善。在帕金森病小鼠模型也发现, 色氨酸-犬尿氨酸代谢途径紊乱可造成神经性毒素中间产物大量分泌,

同时血清和脑组织中 BDNF 表达均显著下调,而在实施吡啶胺 2, 3- 双加氧酶抑制剂干预后则发现神经毒素表达水平降低而 BDNF 表达水平增加,继而抑制氧化应激和神经炎症反应以降低神经元损失和凋亡程度,从而有效缓解帕金森病小鼠运动功能障碍,提示色氨酸-犬尿氨酸代谢途径对 BDNF 表达可能存在重要调控作用^[72]。此外 IERACI 等^[73] 研究表明,纯合子敲入 BDNF Met/Met(BDNF 基因多态性)小鼠表现出色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的过度激活,血浆及海马中吡啶胺 2, 3- 双加氧酶亚型 1 和犬尿氨酸氨基转移酶 2 蛋白 mRNA 显著增加,但犬尿氨酸氨基转移酶 1 蛋白 mRNA 表达显著降低,且 4 周有氧运动无法改善色氨酸-犬尿氨酸代谢途径异常紊乱现象,同时焦虑、抑郁及认知缺陷等病症也持续发生。与之相反,运动则可有效改善 BDNFval/val 野生型小鼠的海马依赖性记忆功能,这可能与 BDNF Met/Met 小鼠 BDNF 蛋白表达和功能缺失有关^[74]。上述研究结果既揭示色氨酸-犬尿氨酸代谢途径中的代谢产物参与 BDNF 的水平和功能的调控,也表明 BDNF 可直接作用于色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的正常表达,两者之间可能存在双向调控作用。

2.5 BDNF 介导下不同运动方式对帕金森病的改善效果

2.5.1 有氧运动 现有研究表明,靶向 BDNF 改善帕金森病的有效运动治疗策略普遍采用有氧运动。帕金森病动物模型研究发现,采用有氧(跑步机或跑轮)干预方式是早期研究主流^[13, 49-55], 研究结果证实 4-10 周的可显著提升小鼠中枢 BDNF 表达水平,并有效防治帕金森病小鼠病症恶化,主要体现在运动协调和平衡能力的显著提高(旋转杆测试中旋转时间、速度和次数显著减少、开放场活动显著增加)和学习记忆能力的显著提升(水迷宫测试中潜伏期显著缩短、平台停留时间显著延长、路径长度显著减少)^[13, 50-51, 55, 75]。帕金森病临床研究结果与之相似,当帕金森病患者以 $\leq 60\%$ 最大心率的强度进行 4 周跑步机有氧运动(60 min/次,5次/周)干预后发现患者血清 BDNF 水平显著增加,并显著降低统一帕金森病评定量表 II / III 量表评分,同时显著提高 6 min 步行测试成绩及平衡能力^[56]。随着研究的深入,特殊有氧运动方式逐渐被学者纳入研究范畴。LEEM 研究团队以更符合小鼠行为特征的技能学习训练-旋转杆步行训练进行系列研究^[76-77]。前期研究表明,4 周旋转杆步行训练促进腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化以诱导黑质及纹状体中 BDNF 大量表达,进而显著增加黑质向纹状体神经元投射以改善神经元分化缺陷,同时旋转杆步行训练更有利于维持负责自动运动控制的皮质-基底神经节回路正常生理功能^[76]。进一步研究证实,旋转杆步行训练还可通过抑制小胶质细胞的激活减轻神经炎症反应,说明旋转杆步行训练区别于传统有氧训练能够产生更佳的神保护效益,采用运动技能学习训练可能更利于减轻帕金森病运动症状^[77]。与帕金森病动物模型研究结果类似,HARRO 等^[7] 安排帕金森病患者以主观疲劳感觉 4-6/7-8 级的中高运动强度完成北欧健走特殊有氧训练(每周两三次、持续 6 周)后,不仅发现患者血清 BDNF 水平显著增加且统一帕金森病评定量表评分值显著降低,还观察到北欧健走训练相较

于传统有氧训练在 6/10 min 步行测试、起立行走测试中展现更佳的改善效果,这得益于北欧健走训练特殊的训练模式,健走时要求患者使用特殊手杖在各种地形中进行:这既通过大幅度摆臂增加上肢参与度以提高四肢协调能力,又通过不同地形的特异性有针对性地提高躯干协调稳定性以减少步态功能障碍。

然而,围绕帕金森病患者进行有氧运动干预的部分研究存在一定争议:SOKE 等^[78] 安排中期帕金森病患者以 60%-80% 最大摄氧量完成 8 周跑步机有氧运动(30 min/次、3 次/周)后却发现血清循环 BDNF 水平无显著变化,同时用于评估帕金森病患者运动功能的统一帕金森病评定量表 III 评分也无显著变化,这与以往研究结果相反^[7, 56]。对不同研究中帕金森病患者的疾病严重程度进行比较分析发现,FRAZZITTA 等^[56] 在研究中纳入患者主要处于霍恩-雅尔分期量表 1.0-1.5 等级,而 SOKE 等^[78] 的研究对象中 93.1% 处于 2-3 等级,循证医学结果显示,帕金森病患者血清 BDNF 水平显著低于健康人($MD = -2.99$ ng/mL),且霍恩-雅尔分期量表等级越高(疾病程度越严重)BDNF 表达越异常,提示 BDNF 介导下有氧运动对帕金森病的防治效果可能受帕金森病疾病严重程度影响^[79]。表 1 汇总了近 5 年有氧运动调控 BDNF 表达改善帕金森病的相关研究。

2.5.2 多模式运动 需要提及的是,尽管 TUON 等^[50] 在帕金森病动物模型研究中发现,持续 8 周,每周进行三四次的 50 min 递增负荷(50%-100% 体质量)爬梯抗阻运动可显著提高帕金森病小鼠纹状体和海马中 BDNF 表达水平,并减轻帕金森病小鼠抑郁样行为和旋转行为,但目前关于单一抗阻运动对 BDNF 表达调控作用的临床研究鲜见报道。现阶段以抗阻运动为主体,同时包含有氧、平衡以及柔韧运动等多种方式的多模式运动干预方式逐渐成为运动防治帕金森病的主流方式。由于多模式运动通常采用 2 种或 2 种以上类型混合的运动方式,因此其运动环境富集和类型的多样性可从多个维度(力量、协调、耐力、平衡和认知等)延缓帕金森病发生发展^[81-82]。研究表明,当安排社区帕金森病患者以 ≥ 13 主观疲劳感觉的强度进行长达 8 个月多模式运动训练(60 min/次,5次/周)后发现,多模式运动可显著上调帕金森病患者血清 BDNF 水平^[81],并改善患者的步行能力(+5%)、功能活动能力(+11%)、下肢力量(+15%)、双侧握力(9%)以及认知功能。而 LANDERS 等^[82] 招募帕金森病患者进行 8 周多模式运动干预(90 min/次,3次/周)后也发现 BDNF 水平显著增加,该研究对帕金森病患者训练前后平衡、耐力/疲劳、活动能力及力量表现 4 个评价体系共 31 个评价指标进一步分析发现,高强度的多模式运动可显著改善 7 项指标(平衡评估系统测试、身体活动问卷、统一帕金森病评定量表 III、6 min 步行测试、帕金森病疲劳量表、起立测试),但中等强度多模式运动仅改善 3 项指标(身体活动问卷、6 min 步行测试和帕金森病疲劳量表),同时帕金森病患者对高强度多模式运动的依从性、不良事件发生率均与低强度运动无显著差异,提示高强度多模式运动可作为 BDNF 介导下帕金森病治疗更为有效的运动疗法。

然而另有研究发现,安排帕金森病患者以主观疲劳

表 1 | 有氧运动调控 BDNF 表达改善帕金森病的相关研究汇总

研究 (发表年份) 类型	研究对象 [T 实验 (试验)/C 对照]	运动干预方案 [T 实验 (试验)/C 对照]	结局指标变化 (BDNF/ 原肌球蛋白相关激酶 B)	帕金森病改善效果	
帕金森病动物模型研究	NIKOKALAM NAZIF ^[53] (2020)	T ₁ /C ₁ : MPTP 诱导的帕金森病小鼠 T ₂ /C ₂ : 野生小鼠 (每组 n=12)	T ₁ /T ₂ : 以 24 m/min 进行 20–25 min 的跑步机有氧运动, 5 次 / 周, 持续 3 周; C ₁ /C ₂ : 不运动	C ₁ : SN 中 bdnf 表达显著降低 T ₁ /T ₂ 组: SN 中 bdnf 表达显著增加且 T ₂ 组的提升更加显著;	运动促进帕金森病小鼠 SNpc 中多巴胺神经元存活、显著削弱炎症反应
	LEEM ^[76] (2022)	T ₁ /C ₁ : MPTP 诱导的帕金森病小鼠 T ₂ /C ₂ : 野生小鼠 (n=45)	T ₁ /T ₂ : 以递增速度 (10–20 r/min) 进行 30 min 的旋转杆步行训练, 5 次 / 周, 持续 4 周; C ₁ /C ₂ : 不运动	T ₁ /T ₂ : SVZ1、SGZ、SN 和 ST 区域 BDNF 表达	旋转杆行走训练促进帕金森病小鼠 SVZ 和 SGZ 区域神经元再生、增强了 SN 向 ST 神经元投射、显著提高旋转测试中的表现
	LEEM ^[77] (2023)	T ₁ /C ₁ : MPTP 诱导的帕金森病小鼠 T ₂ /C ₂ : 野生小鼠 (每组 n=18–20)	T ₁ /T ₂ : 以递增速度 (8–20 r/min) 进行 20–38 min 旋转杆步行训练, 5 次 / 周, 持续 4 周; C ₁ /C ₂ : 不运动	T ₁ /T ₂ : SN 中 BDNF 表达显著上调	训练提高帕金森病小鼠在旋转测试中的表现、显著抑制神经炎症反应和 α- 突触核蛋白的异位沉积
	MARINO ^[54] (2023)	T ₁ /T ₂ : α- 突变原纤维诱导的帕金森病小鼠 C ₁ /C ₂ : 野生小鼠 (n=123)	T ₁ /C ₁ : 以 3–11 m/min 进行 30 min 的跑步机有氧运动, 5 次 / 周, 持续 4 周; T ₂ /C ₂ : 不运动	T ₁ /C ₁ : ST 中 BDNF 蛋白及原肌球蛋白相关激酶 B 表达显著增加	运动增加帕金森病小鼠 ST 中突触可塑性、改善早期认知缺陷、增加突触长时程增强
	TANG ^[55] (2023)	T ₁ /C ₁ : MPTP 诱导的帕金森病小鼠 C ₂ : 野生小鼠 (每组 n=6)	T: 以 10 m/min 进行 60 min 跑步机训练, 5 次 / 周, 持续 8 周; C ₁ /C ₂ : 不运动	T: 海马 BDNF 表达显著增加; C ₁ : 海马 BDNF 表达显著降低	运动减少帕金森病小鼠海马中多巴胺神经元丧失、改善突触可塑性、显著增加开放场中移动距离、改善学习 / 认知功能障碍
	RAFIE ^[75] (2023)	T ₁ /T ₂ /C ₁ : 健康小鼠 T ₃ /T ₄ /C ₂ : 6-OHDA 诱导的帕金森病小鼠 (每组 n=10)	T ₁ /T ₃ : 第 1 周以 7 m/min 进行 30 min、第 2–4 周以 11 m/min 进行 60 min 的递增负荷跑步机有氧运动, 5 次 / 周; T ₂ /T ₄ : 跑轮自愿运动	T ₁ /T ₂ /T ₃ /T ₄ : 海马中 BDNF 蛋白表达显著增加; C ₂ : 海马组织中 BDNF 蛋白表达显著降低	运动均显著改善帕金森病小鼠空间记忆能力, 未描述
帕金森病患者临床研究	O'CALLAHAN ^[48] (2020)	T ₁ /T ₂ : 帕金森病患者 (n=22) C ₁ /C ₂ : 帕金森病患者 (n=22)	T ₁ : 以 ≥ 85% HR _{max} 进行 60 min 的高强度间歇训练, 3 次 / 周, 持续 12 周; T ₂ : 以 70%–80% HR _{max} 进行 60 min 的有氧运动, 3 次 / 周, 持续 12 周; C ₁ /C ₂ : 不运动	T ₁ : 血清循环 BDNF 水平显著增加, 其他组别无显著变化	未描述
	SEGURA ^[80] (2020)	T/C: 帕金森病患者 (n=65)	T: 以 ≥ 80%HR _{max} 进行 30–40 min 的自行车有氧运动, 3 次 / 周, 持续 16 周; C: 不训练	T: 血浆 BDNF 显著增加 10 倍以上; C: BDNF 显著下降	运动显著降低 UPDRS 量表分值、增加最大摄氧量、增强脑区之间的功能连接
	SOKE ^[78] (2021)	T: 帕金森病患者 (n=15) G: 帕金森病患者 (n=14)	T: 以 60%–80%VO _{2max} 进行 30 min 的跑步机有氧运动以及任务导向训练, 3 次 / 周, 持续 8 周; C: 仅以 60%–80%VO _{2max} 进行 30 min 的跑步机有氧运动, 3 次 / 周, 持续 8 周	T 组: 血清循环 BDNF 水平无显著差异	UPDRS III 量表评分无显著变化
	AZEVEDO ^[83] (2022)	T ₁ : 抑郁帕金森病患者 (n=9) C ₁ : 非抑郁帕金森病患者 (n=21)	T ₁ /C ₁ : 以 60%–65%VO _{2max} 进行 30 min 的跑步机有氧运动 (急性)	T ₁ /C ₁ 组: 血清循环 BDNF 水平显著增加, BDNF 前体无变化	未描述
	HARRO ^[7] (2022)	T: 帕金森病患者 (n=12) 自身对照	以 RPE4–6/(总分 10) 进行中等强度, 或以 7–8/(总分 10) 进行高强度间歇强度的北欧步行训练, 每周两三次, 持续 6 周	训练后血清循环 BDNF 水平显著高于训练前 /3 个月后	北欧步行显著提高帕金森病患者的 6/10 mWT 及 TUG 测试成绩并降低 UPDRS 量表分值

表注: BDNF 为脑源性神经营养因子; SN 为黑质; ST 为纹状体; SNpc 为黑质致密部; SVZ 为侧脑室壁的脑室下层; SGZ 为海马齿状回的颗粒细胞下层; UPDRS 为统一帕金森病评定量表; 6MWT 为 6 min 步行测试; 10 mWT 为 10 min 步行测试; TUG 为定时起身行走测试。HR_{max} 为最大心率; VO_{2max} 为最大摄氧量; RPE 为主观疲劳度。

度 ≥ 13 分 / (总分 20 分) 的运动强度进行 8 周多模式运动干预, 但每周仅进行 2 次 60 min 的运动训练, 虽然研究结果也证实运动显著提高患者定时起身行走测试和 6 min 步行测试成绩, 并显著降低抑郁症状, 但未能改善认知功能且血清 BDNF 水平也无显著影响^[83]。从方法学角度分析发现, 该研究的训练频率较低, 每周仅进行 2 次, 而大部分研究所采取的多模式运动频率均维持在 3 次及以上, 提示运动频率也可能会影响多模式运动对 BDNF 调控作用以及帕金森病的治疗效果。

综上所述, 高强度、多频率的多模式运动干预方式可能更有利于上调 BDNF 表达, 进而更为有效地延缓帕金森病发生发展。

2.5.3 平衡运动 随着疾病发生发展帕金森病患者的运动症状逐渐加剧, 平衡能力的下降尤为显著。而平衡运动则更具针对性地通过改善患者平衡功能障碍和姿态不稳定性, 在一定程度上降低跌倒风险以预防患者残疾^[84]。SZYMURA 等^[85] 研究发现, 安排帕金森病患者以 60%–70% 最大心率进行 3 次 / 周、为期 12 周的平衡训练可显著提高受试者血清循环 BDNF 水平, 并显著提高平衡与步态量表评分值, 且平衡训练可通过降低减轻患者神经炎症反应, 诱导神经保护机制发生。但该研究仅发现平衡与步态评分值与抗炎因子白细胞介素 10 浓度变化呈正相关, 与 BDNF 之间并无显著相关性。然而, 进一步的随机、双盲研究结果却显示, 每周 2 次、持续 10 周的平衡训练不

仅无法提高帕金森病患者血清循环 BDNF 水平，且对患者平衡、步态以及执行功能等方面均未产生任何积极影响^[86]。其可能的原因一方面源于该研究采用更为规范的随机、双盲试验方法，在一定程度上避免了试验偏差，提高了结果的客观性和规范性；另一方面相较于以往研究该研究采用的平衡运动干预频率及周期均较短，可能造成运动刺激程度较小无法诱发机体产生适应性变化，最终导致患者平衡功能障碍无法改善。

2.5.4 身心运动 在帕金森病的病理过程中，除典型的运动症状外，患者还普遍发生一系列精神行为异常、认知障碍以及睡眠障碍等非运动症状，且持续的心理挫败和焦虑会严重降低患者生活质量^[87]。研究发现，瑜伽、太极拳、气功等身心运动通过增强身体感知与行为的协调性以及提升身体自我意识，有效地促进了心理健康和注意力集中，因此在缓解帕金森病患者的非运动症状方面显示出潜在的治疗价值^[14]。KWOD 等^[88] 研究发现，帕金森病患者对家庭式正念瑜伽身心训练模式的依从性极高，且瑜伽训练能够显著改善帕金森病患者的平衡功能、统一帕金森病评定量表和心理健康水平。然而目前大多数身心运动干预研究并未充分考量血液生化指标如细胞因子水平的变化情况。但在最新研究中，LI 研究团队^[14] 提供了新的研究视角，证实了持续一年的太极拳运动可显著上调帕金森病患者血清 BDNF 水平，改善帕金森病认知评分量表得分并显著降低患者疲劳度量表成绩；且与快走运动相比，太极拳在改善量表得分方面展现出更显著

的优势，这表明身心整合运动在缓解帕金森病非运动症状方面可能更具有优势。进一步相关性分析表明，上调的 BDNF 水平与帕金森病认知评分量表得分的改善程度，以及下调的嗜酸粒细胞趋化因子水平之间呈显著相关性，嗜酸粒细胞趋化因子作为神经炎症反应的参与者，其过表达与多巴胺神经元的凋亡有关^[89]。研究提示身心整合运动可能通过调节 BDNF 的表达来抑制神经炎症，从而减轻帕金森病的非运动症状。这一新近发现不仅为靶向 BDNF 的帕金森病运动治疗策略提供了新视角，而且强调了在帕金森病的综合治疗中心身运动的重要性和潜在的神经保护作用^[90-91]。表 2 汇总了近 5 年多模式/平衡/身心运动调控 BDNF 表达改善帕金森病的相关研究。

2.6 BDNF 介导运动防治帕金森病的潜在作用机制

2.6.1 BDNF 介导运动减轻帕金森病中神经炎症反应 剧烈神经炎症反应是神经中枢损伤的重要标志，也是诱发帕金森病的主要诱因^[77]。通常促炎因子的过表达与抗炎因子的低表达所产生的失衡是炎症反应加剧的主要特征。衰老动物模型研究指出，长期运动可通过激活 BDNF/原肌球蛋白相关激酶 B 信号通路表达抑制小鼠中枢神经炎症反应发生，但当对脑室内注射携带原肌球蛋白相关激酶 B 的慢病毒干预后则会消除运动对小鼠黑质和纹状体中神经炎症的抑制效果，导致核转录因子 κ B 磷酸化表达水平增加并诱导促炎因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 大量分泌表达^[92]，说明 BDNF/原肌球蛋白相关激酶 B 信号通路在运动抑制炎症反应中扮演重要角色。帕金森病动物模型研

表 2 | 多模式/平衡/身心运动调控 BDNF 表达改善帕金森病的相关研究汇总

运动模式	第一作者 (发表年份)	研究对象 [T 实验 (试验)/C 对照]	运动干预方案 [T 实验 (试验)/C 对照]	结局指标变化	帕金森病改善效果
多模式运动	LANDERS ^[82] (2019)	T: 帕金森病患者 (n=14) C: 帕金森病患者 (n=13)	T: 以 70%–80% HR _{max} 进行 90 min 多模式运动 (包含有氧、抗阻、平衡和拉伸训练), 3 次/周, 持续 8 周; C: 以 50%–80% HR _{max} 进行 60 min 多模式运动 (同上), 3 次/周, 持续 8 周	T/C: 血浆 BDNF 水平均显著增加, 组间无显著性差异	运动减轻帕金森病患者的炎症反应、提高 6MWT 测试成绩、且高强度提升效果更佳
	DA SILVA GERMANOS ^[90] (2019)	T: 帕金森病患者 (n=12) C: 健康受试者 (n=14)	T/C: 进行 60 min 水上多模式运动 (包含有氧、阻力、平衡、步态训练)、2 次/周、持续 1 个月	T/C: 血清 BDNF 水平无显著性差异	未描述
	OLIVEIRA ^[91] (2020)	T: 帕金森病患者 (n=9) C: 帕金森病患者 (n=10)	T/C: 依据自身 RPE 感觉进行 60 min 水上多模式运动 (包含平衡、力量、敏捷性、协调和身体控制训练), 2 次/周, 持续 4 周; C 组: 额外进行葡萄汁摄入的营养摄入干预	T/C: 血清 BDNF 水平显著增加, 但组间无显著性差异	运动提高帕金森病患者的 TUG 测试和 6MWT 测试成绩、并降低跌倒风险
平衡运动	STUCKENS-CHNEIDER ^[83] (2021)	T: 帕金森病患者 (n=8) C: 健康老年人 (n=13)	T/C: 以 RPE \geq 13/(总分 20) 进行 60 min 多模式运动训练 (包含有氧、抗阻、协调性训练), 2 次/周, 持续 8 周	T 组: 血清循环 BDNF 水平趋于增加, 但无显著性意义	运动显著提高帕金森病患者 TUG 测试和 6MWT 测试成绩、显著提高平衡能力、显著降低抑郁症状; 但未能改善认知功能
	FERRUSOL-PASTRANA ^[81] (2023)	T: 帕金森病患者 (n=17) C ₁ : 帕金森病患者 (n=16) C ₂ : 健康老年人 (n=18)	T: 以 RPE \geq 13/(总分 20) 进行 60 min 的多模式训练 (同时包含有氧运动、抗阻运动、协调平衡训练、步态障碍训练和认知训练), 5 次/周, 持续 8 个月 C ₁ /C ₂ : 不运动	T 组: 血清循环 BDNF 显著增加; C ₁ /C ₂ 组: 循环 BDNF 水平显著降低	运动改善帕金森病患者的步行能力 (+5%)、功能活动能力 (+11%)、下肢力量 (+15%)、双侧握力 (9%)
身心运动	SZYMURA ^[85] (2020)	T ₁ /C ₁ : 帕金森病患者 (n=17) T ₂ /C ₂ : 健康老年人 (n=16)	T ₁ /T ₂ : 以 60%–70% HR _{max} 进行 60 min 的平衡训练, 3 次/周, 持续 12 周 C ₁ /C ₂ : 不运动	T ₁ /T ₂ : 血清循环 BDNF 水平显著增加	运动通过减少炎症因子表达产生帕金森病患者的神经保护效益
	FREIDLE ^[86] (2022)	T/C: 帕金森病患者 (n=47)	T: 以未知强度近 60 min 平衡训练, 2 次/周, 持续 10 周	T/C: 血清循环 BDNF 水平无变化	运动无法改善帕金森病患者平衡功能
身心运动	LI ^[14] (2024)	T ₁ /T ₂ /C: 帕金森病患者 (n=32)	T ₁ : 进行 60 min 太极拳运动, 2 次/周, 持续 1 年 T ₂ : 以 50%–60%HR _{max} 进行 60 min 快走, 2 次/周, 持续 1 年 C: 不运动	T ₁ 组: 血清 BDNF 表达显著增加	运动改善帕金森病患者认知和睡眠等非运动症状

表注: BDNF 为脑源性神经营养因子; HR_{max}: 最大心率; UPDRS: 统一帕金森病评定量表; 6MWT: 6 min 步行测试; TUG: 定时起身行走测试; RPE: 主观疲劳度。

究证实,短期(3周)或长期(8周)有氧运动干预均可显著诱导帕金森病小鼠黑质中 BDNF 大量分泌^[52-53],继而上调抗炎因子白细胞介素 10 表达并下调促炎因子白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 的表达,说明 BDNF 可介导运动对帕金森病疾病状态下的抗炎/促炎失衡状态的有效调节。LEEM 等^[77]进一步研究发现,旋转杆步行训练上调 BDNF 表达后还可通过下调核转录因子 κ B 信号通路表达抑制下游促炎因子肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 1 β 表达,以此达到防止神经元损伤的目的。帕金森病患者临床研究证据也表明,平衡训练可上调帕金森病患者血清循环 BDNF 水平,并诱导抗炎细胞因子白细胞介素 10、神经生长因子 β 以及转化生长因子 β 表达显著升高,以及促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α 表达显著减少^[85]。且另有研究指出,有氧运动干预后帕金森病患者血清中增加的 BDNF 水平与白细胞介素 10/肿瘤坏死因子 α 的比值呈正相关,研究提示运动干预下 BDNF 所产生的神经保护作用会协同抗炎因子共同抵抗促炎症因子表达减轻帕金森病中的剧烈炎症反应^[82]。

此外,帕金森病的病理状态下中枢神经炎症反应还可造成小胶质细胞过度激活,进而使其正常的免疫监视和保护功能丧失而产生更为严重的促炎负面效果,进一步加剧中枢神经炎症发生^[93]。体外研究证实, BDNF 预处理激活其下游信号通路表达后可促进细胞外信号调节激酶环磷酸腺苷反应元件结合蛋白信号通路表达,并抑制核转录因子 κ B 上游调节因子糖原合成酶激酶 3 β 表达,从而下调核转录因子 κ B 转录水平以减少小胶质细胞活性^[94]。动物模型研究表明,长期有氧运动促进帕金森病小鼠黑质中 BDNF 下游信号通路表达后可抑制小胶质细胞活化的标志物离子钙结合衔接分子 1 表达,进而减轻神经炎症反应^[92]。然而,当特异性沉默原肌球蛋白相关激酶 B 表达以阻断 BDNF 下游信号通路激活后却发现上述效应消失,说明 BDNF 可通过介导运动抑制小胶质细胞过度激活进一步减轻神经炎症反应。

综上所述,直接证据表明 BDNF 可介导运动对小胶质细胞过度激活的抑制,间接证据发现 BDNF 还可通过协同抗炎因子共同抵抗促炎因子表达,从而减轻剧烈的神经炎症反应缓解帕金森病症状。

2.6.2 BDNF 介导运动防止帕金森病中神经元异常凋亡 多巴胺能神经元异常凋亡是造成帕金森病疾病发生的主要病理机制之一,其诱发因素主要与多巴胺代谢紊乱以及 α -突触核蛋白异常沉积等因素有关^[2, 95]。有关帕金森病动物模型研究表明,有氧运动可通过上调 BDNF-原肌球蛋白相关激酶 B 信号通路表达显著增加黑质和纹状体中酪氨酸羟化酶表达水平,进而促进多巴胺的合成释放以防止帕金森病小鼠中多巴胺能神经元损失^[13, 49, 51, 53]。此外,区别于上述传统有氧运动,采用旋转杆步行训练的特殊有氧干预不仅通过上调腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化水平诱导 BDNF 在多个脑区大量表达,还可在减少多巴胺能神经元损伤的同时保护其神经支配,促进黑质多巴胺能神经元向纹状体投射,以此进一步改善神经元分化缺陷^[76],提示 BDNF 能够在脑中多个区域表达以提高神经元轴突传递活动,进而减少多巴胺能神经元损伤。对于帕金森

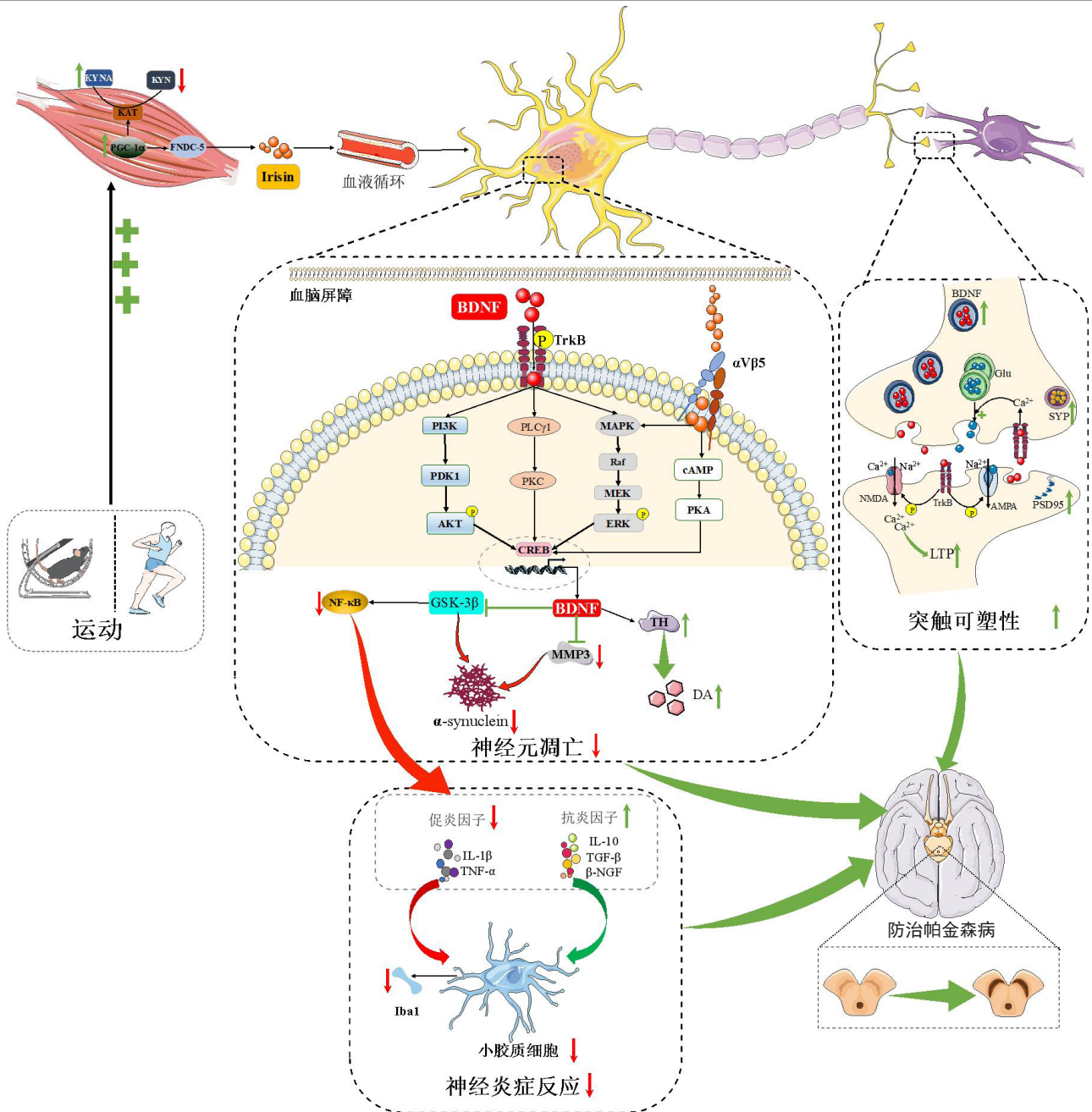
病疾病所伴随的过度沉积的 α -突触核蛋白而言,目前已有研究证实运动可作为减少 α -突触核蛋白异位沉积的有效策略,2个月中等强度跑步机有氧运动(5-12 m/min, 30 min, 6 d/周)可显著抑制帕金森病小鼠脑内 α -突触核蛋白预形成原纤维由黑质致密部向大脑皮质的扩散,进而激活脑内过氧化物酶体增殖物激活受体 α 表达保护黑质多巴胺能神经元免受神经毒素损伤^[96]。LEEM 等^[77]的研究团队在新近研究中揭示了其中的内在机制,旋转杆步行训练可通过诱发帕金森病小鼠 BDNF 表达后抑制基质金属蛋白酶 3 和糖原合成酶激酶 3 β 表达减少 α -突触核蛋白在丝氨酸 129 位点的磷酸化修饰,继而降低 α -突触核蛋白寡聚以减少路易小体的形成,从而减少多巴胺能神经元异常凋亡以促进神经元分化存活。

总之, BDNF 可能通过介导运动维持多巴胺正常的代谢功能并降低 α -突触核蛋白异位沉积,从而防止多巴胺能神经元异常凋亡并促进神经元分化与存活。

2.6.3 BDNF 介导运动改善帕金森病中突触可塑性 帕金森病病理状态下神经元突触结构和功能被大量损坏,诱导长时程抑制效应发生,造成认知功能障碍发生。ANDRESKA 等^[97]研究表明,激活多巴胺第一受体后可诱发环磷酸腺苷磷酸化并促进原肌球蛋白相关激酶 B 向细胞表面易位,进而上调 BDNF 的敏感性,从而参与黑质中神经元突触可塑性的有效调控,但当突触前 BDNF 的缺失或突触后原肌球蛋白相关激酶 B 的抑制时均会抑制纹状体中棘神经元突触效能的长时程增强效应发生,提示 BDNF 改善神经元突触可塑性主要体现在可诱发突触效能的长时程增强效应发生,并且是其必不可少的关键诱发因子。学界对其背后可能的机制已系统阐明:当 BDNF 通过分泌囊泡运输至突触末端后,可由钙离子-L型电压门控通道介导的胞吐作用释放至细胞外,并在突触间隙中同时进行逆行及顺行信号传导^[98]。在突触前膜上, BDNF 与原肌球蛋白相关激酶 B 结合后提升胞浆内钙离子水平,促进谷氨酸的囊泡释放。而在突触后膜上,活化的原肌球蛋白相关激酶 B 进一步激活 N-甲基-D-天冬氨酸及 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体,导致钙离子和钠离子在突触后膜的内流增加,从而引起微型兴奋性突触后电流的频率与幅度上升,最终促成突触效能的长时程增强效应发生。

值得注意的是, TANG 等^[55]在新近研究中发现 BDNF 还介导运动对突触结构和功能的重塑,8周有氧运动可激活帕金森病小鼠海马中 BDNF 下游信号通路进而促进突触后致密区蛋白 95 及突触素大量表达,继而增加突触活跃区长度以及突触后致密物质厚度,并显著提高树突及轴突数量以改善突触传递效率,从而达到增强神经元之间的连接和信息传递能改善突触可塑性。同时,上述突触改善效果在采用 BDNF 抑制剂(环曲霉素 B)的运动组中则无法复现,说明 BDNF 相关信号通路的激活在运动改善突触可塑性中发挥关键作用。

总之, BDNF 可通过促进突触可塑性相关蛋白表达参与运动对突触结构和功能的调控,进而改善帕金森病中突触可塑性损伤。图 4 汇总了运动调控 BDNF 表达改善帕金森病的潜在作用机制。



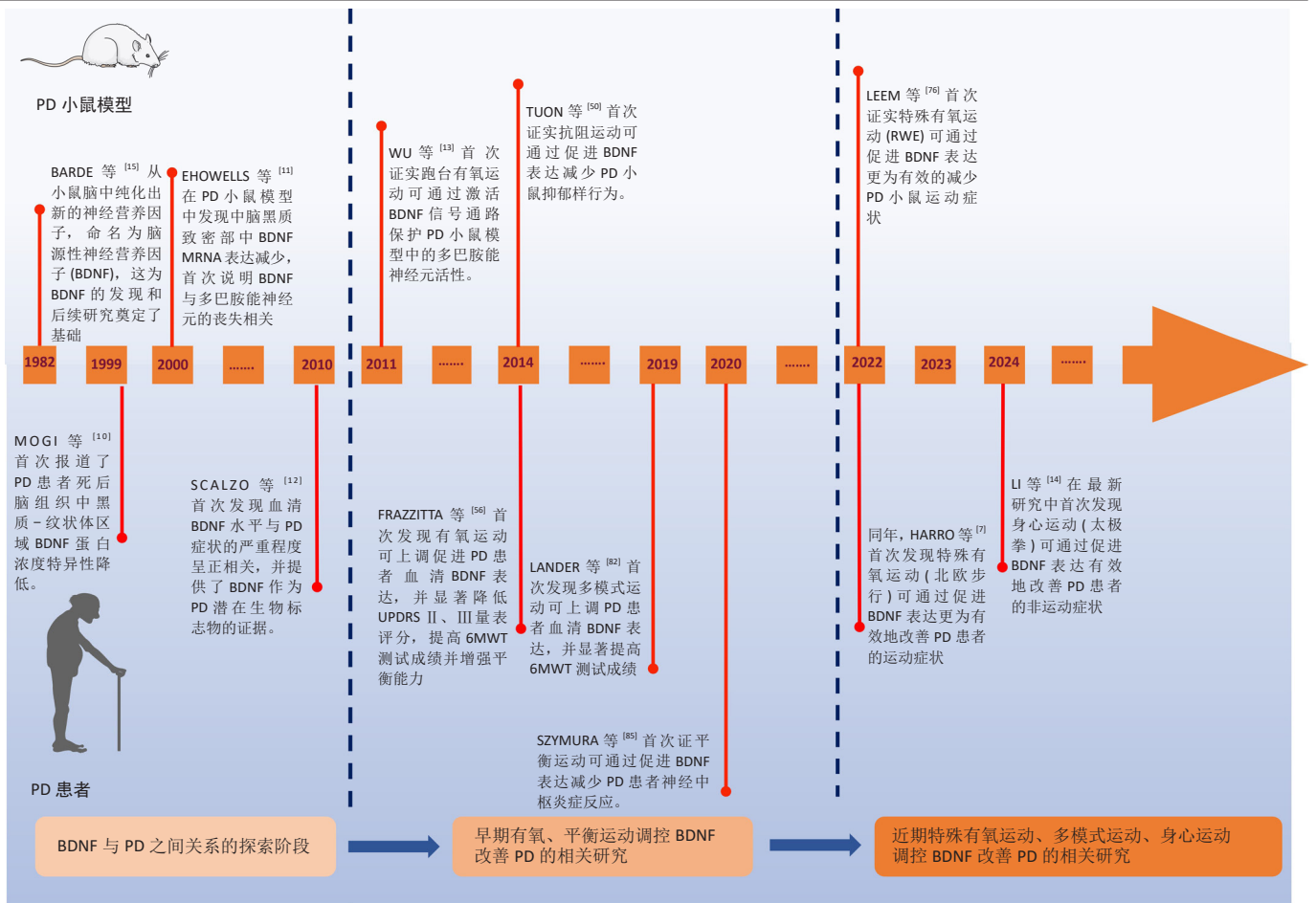
图注：图中的作用结果显示，↑为上调；↓为下调；→为负面促进；←为正面促进；┘为正面抑制；+为积极刺激。BDNF 为脑源性神经营养因子；TrkB 为原肌球蛋白相关激酶；KANA 为犬尿喹啉酸；KANA 为犬尿喹啉酸；KYN 为犬尿氨酸；KAT 为犬尿氨酸氨基转移酶；PGC-1α 为过氧化物酶增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α ；FNDC-5 为纤维连接蛋白 III 型域包含蛋白 5；Irisin 为鸢尾素；MAPK 为丝裂原激活蛋白激酶；Raf 为快速加速纤维肉瘤；MEK 为有丝分裂原激活蛋白激酶激酶；ERK 为细胞外信号调节激酶；PLC γ 1 为磷脂酶 C γ ；PKC 为蛋白激酶 C；PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶；帕金森 K1 为磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1；AKT 为蛋白激酶 B；环磷酸腺苷反应元件结合蛋白为 cAMP 响应元件结合蛋白；NF- κ B 为核转录因子 κ B； α V/ β 5 为整合素；cAMP 为环磷酸腺苷；PKA 为蛋白激酶 A；NF- κ B 为核因子 κ B；GSK-3 β 为糖原合成酶激酶 3 β ；TH 为酪氨酸羟化酶；DA 为多巴胺；MMP3 为基质金属蛋白酶 3； α -synuclein 为 α - 突触核蛋白；Glu 为谷氨酸；SYP 为突触素；NAMA 为 N- 甲基 -D- 天冬氨酸；AMPA 为 α - 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异恶唑丙酸；PSD95 为突触后致密区蛋白 95；LTP 为突触效能的长时程增强；IL-1 β 为白细胞介素 1 β ；TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ；IL-10 为白细胞介素 10；TGF- β 为转化生长因子 β ； β -NGF 为神经生长因子 β ；Iba1 为离子钙结合适配蛋白 1。

图 4 | 运动调控 BDNF 表达改善帕金森病的潜在作用机制

3 讨论 Discussion

3.1 既往研究的问题与不足 BDNF 是帕金森病疾病风险增加及发生发展相关致病因素的共同调节因子，在运动刺激下可大量表达从而发挥神经保护作用。图 5 汇总了 BDNF 介导运动防治帕金森病的相关研究发展历程脉络。尽管既往相关综述对 BDNF 在帕金森病中的作用机制进行了较为

深入的探讨，发现 BDNF 在帕金森病的发病机制中扮演着关键角色，运动可作为有效手段上调 BDNF 表达从而发挥神经保护作用^[9]。然而，以往研究在很大程度上忽略了帕金森病发展本身对 BDNF 表达可能存在一定抑制效果，循证医学结果显示，霍恩-雅尔分期量表等级越高（反映帕金森病疾病程度）BDNF 表达越异常^[79]；相关研究也指出，



图注: BDNF为脑源性神经营养因子; PD为帕金森病; mRNA为信使核糖核酸; RWE为旋转杆步行训练; UPDRS I / II / III为统一帕金森病评定量表 I / II / III; 6MWT为6 min步行测试。

图5 | BDNF介导运动防治帕金森病的相关研究发展历程脉络图

在帕金森病疾病早期时 BDNF 显著降低,但随着疾病程度加深 BDNF 循环水平反而增加^[12],这提示 BDNF 介导下运动对帕金森病的防治效果可能受帕金森病疾病严重程度影响,推测帕金森病的病理特征如多巴胺能神经元的退行性变化、慢性神经炎症以及 α -突触核蛋白的异常聚集,均可能对 BDNF 对运动刺激的响应及功能表现产生重要影响。此外,在运动医学领域由于不同运动类型存在模式和机制上的差异,因此在调控 BDNF 表达防治帕金森病方面存在不同效果,然而既往研究未对不同运动方式下 BDNF 介导的运动对帕金森病的改善效果进行详细梳理,这种局限性可能制约了针对帕金森病精准运动治疗方案的设计和发展。

3.2 综述主要的特色与价值 该综述通过对近 10 年 BDNF 介导下运动防治帕金森病的相关研究进行全面归纳、比较和评述,尤其区别与以往研究更加具体深刻地探讨了帕金森病病理背景下运动对 BDNF 表达的调控作用和机制,并详细梳理不同运动类型在 BDNF 介导下运动对帕金森病的改善效果,与此同时拓展运动干预视角纳入最新身心运动的相关研究,并强调了身心运动在帕金森病发展过程中非运动症状治疗中的潜在神经保护作用,最后在以往研究基础上进一步完善 BDNF 介导下运动改善帕金森病的潜在作用机制。此综述结果显示,①在帕金森病病理背景下,运动可通过促进肌因子鸢尾素大量分泌,并降低色氨酸-犬

尿氨酸代谢途径紊乱特异性调控 BDNF 表达。②有氧运动,尤其是特殊有氧运动(动物:旋转杆步行/人类:北欧健走)以及多模式运动可显著上调脑源性神经营养因子表达,进而改善帕金森病的运动症状,此外脑源性神经营养因子还介导身心运动(太极拳)对帕金森病患者认知障碍和睡眠障碍等非运动症状的有效调节。③运动诱导的高表达脑源性神经营养因子可能通过:上调抗炎因子白细胞介素 10、神经生长因子 β 和转化生长因子 β 表达,下调促炎因子肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 1 β 表达,并抑制核转录因子 κ B 信号通路表达降低小胶质细胞活性减轻神经炎症反应;增加酪氨酸羟化酶活性以促进多巴胺合成释放,并通过下调基质金属蛋白酶 3 及糖原合成酶激酶 3 β 表达抑制 α -突触核蛋白在丝氨酸 129 位点的磷酸化修饰,以防止神经异常凋亡;诱导突触效能的长时程增强效应发生、促进突触后致密区蛋白 95 及突触素大量表达改善突触可塑性发挥神经保护作用延缓帕金森病发生发展。

3.3 综述的局限性 该综述主要聚焦于 BDNF 介导下不同运动类型对帕金森病的改善效果,而对运动处方的其他要素,如强度、周期及频率等对治疗效果的影响分析不足。就运动强度而言,LANDERS 等^[82]发现在 8 周多模式运动干预下高强度运动似乎比低强度运动带来更好的帕金森病改善效果,同时帕金森病患者对高强度多模式运动的依从

性、不良事件发生率均与低强度运动无显著差异，在运动频率方面，3次/周的多模式运动可显著提高帕金森病患者的BDNF表达水平并改善其运动症状，但2周/次的多模式运动干预无法提高帕金森病患者的认知功能且血清BDNF水平也无显著影响^[83]，然而鉴于目前研究选择偏差、数据异质性、统计分析方法的复杂性，以及BDNF测量技术的差异，加之帕金森病病理机制的多维性和现有研究中长期随访数据的匮乏，进一步阻碍了对BDNF与帕金森病病理之间动态关系的深入理解。因此，对于处于不同病理时期的帕金森病患者而言，采用何种类型、强度、周期和频率的运动处方能够诱导BDNF发挥最佳神经肌肉保护效应暂无定论，未来有必要进行详细的归纳、分析和探讨。

3.4 综述的重要意义 该综述通过对帕金森病病理背景下运动调控BDNF表达的作用和机制进行详细分析，梳理不同类型的运动对帕金森病的改善效果，聚焦于BDNF介导下运动防治帕金森病潜在作用机制，将有助于推动靶向BDNF的帕金森病运动治疗策略朝向“运动+药物”精准医疗的发展，为帕金森病临床干预和运动康复提供新思路和理论基础。

3.5 建议与展望 鉴于帕金森病动物模型及人体临床研究显示不同运动处方下BDNF调控作用及帕金森病改善效果的诸多矛盾，围绕BDNF进行运动改善帕金森病的更深入靶向研究在于：①在干预指标选取方面：目前研究普遍集中探讨BDNF表达的变化情况，鲜有研究纳入proBDNF指标的变化情况，而后者可激活c-Jun N-末端激酶信号通路表达启动凋亡级联反应进而导致神经细胞凋亡，加剧帕金森病发生。因此运动是否能够发挥双向调控的作用：在上调BDNF表达的同时还协同抑制proBDNF表达从而减轻BDNF/proBDNF失衡有待进一步验证。②在干预效果方面：尽管有氧运动、多模式运动和平衡运动可显著调控BDNF表达，有效改善帕金森病运动症状。但目前研究缺乏对采用单独抗阻运动干预模式的探索；此外，由于帕金森病疾病的复杂性帕金森病患者在不同疾病阶段运动症状有所差异，不同时期机体内BDNF表达水平以及对运动的响应程度可能存在一定差异，因此亟待学者采用更加统一和系统的运动处方，围绕非有氧运动类型，如抗阻和身心运动，并对同一批帕金森病患者进行长期纵向跟踪研究，以此完善帕金森病运动防治领域研究的不足。

致谢：感谢吉首大学体育科学学院各位老师的支持与帮助，感谢科研小组成员的帮助。

作者贡献：第一作者雷森林、湛晓安老师和王兆锋老师负责文章整体思路设计、资料收集和分析。雷森林主要完成论文撰写。湛晓安及王兆锋老师负责完成全文的审校、润色和纠错。陈平老师参与文章整体布局。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] BLOEM BR, OKUN MS, KLEIN C. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2021; 397(10291):2284-2303.
- [2] 黄镜璇, 商慧芳. 帕金森病的病因与发病机制研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(10):797-801.
- [3] QI S, YIN P, WANG L, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a community-based study in China. *Mov Disord*. 2021; 36(12):2940-2954.
- [4] OU R, HOU Y, WEI Q, et al. Longitudinal evolution of non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 3-year prospective cohort study. *NPJ Parkinsons Dis*. 2021; 7(1):58.
- [5] CENCI M A, RIGGARE S, PAHWA R, et al. Dyskinesia matters. *Mov Disord*. 2020; 35(3):392-406.
- [6] 时凯旋, 刘晓莉, 乔德才. 运动通过调节皮层-纹状体通路功能连接可塑性改善PD模型大鼠行为 [J]. *体育科学*, 2020, 40(6):10.
- [7] HARRO CC, SHOEMAKER MJ, COATNEY CM, et al. Effects of nordic walking exercise on gait, motor/non-motor symptoms, and serum brain-derived neurotrophic factor in individuals with Parkinson's disease. *Front Rehabil Sci*. 2022; 3:1010097.
- [8] CEFIS M, CHANEY R, WIRTZ J, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Front Mol Neurosci*. 2023; 16:1275924.
- [9] PALASZ E, WYSOCKA A, GASIOROWSKA A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(3):243-253.
- [10] MOGI M, TOGARI A, KONDO T, et al. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 1999; 270(1):45-58.
- [11] HOWELLS DW, PORRITT MJ, WONG JY, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol*. 2000; 166(1):127-135.
- [12] SCALZO P, KÜMMER A, BRETAS T L, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2010; 257(4):540-555.
- [13] WU SY, WANG TF, YU L, et al. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(1):135-146.
- [14] LI G, HUANG P, CUI S, et al. Tai Chi improves non-motor symptoms of Parkinson's disease: One-year randomized controlled study with the investigation of mechanisms. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024; 120:105978.
- [15] BARDE YA, EDGAR D, THOENEN H. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1(5):549-553.
- [16] AID T, KAZANTSEVA A, PIIRSOO M, et al. Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res*. 2007; 85(3):525-535.
- [17] LUFT C, DA COSTA MS, ANTUNES GL, et al. The role of maternal exercise on placental, behavioral and genetic alterations induced by prenatal stress. *Neurochem Int*. 2022; 158:105384.
- [18] INTLEKOFER KA, BERCHTOLD NC, MALVAEZ M, et al. Exercise and sodium butyrate transform a subthreshold learning event into long-term memory via a brain-derived neurotrophic factor-dependent mechanism. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38(10):2027-2034.
- [19] ARÉVALO JC, DEGRACIAS R. Mechanisms controlling the expression and secretion of BDNF. *Biomolecules*. 2023. doi: 10.3390/biom13050789.
- [20] ALI NH, AL-KURAIISHY HM, AL-GAREEB AI, et al. The molecular pathway of p75 neurotrophin receptor (p75NTR) in Parkinson's disease: the way of new inroads. *Mol Neurobiol*. 2024; 61(5):2469-2480.
- [21] HUANG EJ, REICHARDT LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72:609-642.

- [22] REICHARDT LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361(1473):1545-1564.
- [23] AHMED S, KWATRA M, GAWALI B, et al. Potential role of TrkB agonist in neuronal survival by promoting CREB/BDNF and PI3K/Akt signaling in vitro and in vivo model of 3-nitropropionic acid (3-NP)-induced neuronal death. *Apoptosis.* 2021;26(1-2):52-70.
- [24] LU B, PANG PT, WOO NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(8):603-614.
- [25] LUO L, LI C, DU X, et al. Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke. *Behav Brain Res.* 2019;362:323-331.
- [26] LUO L, LI C, DENG Y, et al. High-intensity interval training on neuroplasticity, balance between brain-derived neurotrophic factor and precursor brain-derived neurotrophic factor in poststroke depression rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):672-682.
- [27] ZIEBELL M, KHALID U, KLEIN AB, et al. Striatal dopamine transporter binding correlates with serum BDNF levels in patients with striatal dopaminergic neurodegeneration. *Neurobiol Aging.* 2012;33(2):428-435.
- [28] PÅLHAGEN S, QI H, MÅRTENSSON B, et al. Monoamines, BDNF, IL-6 and corticosterone in CSF in patients with Parkinson's disease and major depression. *J Neurol.* 2010;257(4):524-532.
- [29] LEVERENZ JB, WATSON GS, SHOFER J, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and cognitive performance in non-demented patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(1):61-74.
- [30] MARTÍN DE PABLOS A, GARCÍA-MORENO JM, FERNÁNDEZ E. Does the cerebrospinal fluid reflect altered redox state but not neurotrophic support loss in Parkinson's disease? *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(11):893-908.
- [31] AZEVEDO L, PEREIRA JR, SILVA SANTOS RM, et al. Acute exercise increases BDNF serum levels in patients with Parkinson's disease regardless of depression or fatigue. *Eur J Sport Sci.* 2022;22(8):1296-1303.
- [32] YI X, YANG Y, ZHAO Z, et al. Serum mBDNF and ProBDNF expression levels as diagnosis clue for early stage Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2021;12:680765.
- [33] HUNG HC, LEE EH. The mesolimbic dopaminergic pathway is more resistant than the nigrostriatal dopaminergic pathway to MPTP and MPP⁺ toxicity: role of BDNF gene expression. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996;41(1-2):14-26.
- [34] TSUKAHARA T, TAKEDA M, SHIMOHAMA S, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in monkeys. *Neurosurgery.* 1995;37(4):733-739; discussion 9-41.
- [35] KIM SR, KAREVA T, YARYGINA O, et al. AAV transduction of dopamine neurons with constitutively active Rheb protects from neurodegeneration and mediates axon regrowth. *Mol Ther.* 2012;20(2):275-286.
- [36] NAM JH, LEEM E, JEON MT, et al. Induction of GDNF and BDNF by hRheb(S16H) transduction of SNpc neurons: neuroprotective mechanisms of hRheb (S16H) in a model of Parkinson's disease. *Mol Neurobiol.* 2015;51(2):487-499.
- [37] TRONCI E, NAPOLITANO F, MUÑOZ A, et al. BDNF over-expression induces striatal serotonin fiber sprouting and increases the susceptibility to L-DOPA-induced dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rats. *Exp Neurol.* 2017;297:73-81.
- [38] HERNANDEZ-CHAN NG, BANNON MJ, OROZCO-BARRIOS CE, et al. Neurotensin-polyplex-mediated brain-derived neurotrophic factor gene delivery into nigral dopamine neurons prevents nigrostriatal degeneration in a rat model of early Parkinson's disease. *J Biomed Sci.* 2015;22(1):59.
- [39] RAZGADO-HERNANDEZ LF, ESPADAS-ALVAREZ AJ, REYNA-VELAZQUEZ P, et al. The transfection of BDNF to dopamine neurons potentiates the effect of dopamine D3 receptor agonist recovering the striatal innervation, dendritic spines and motor behavior in an aged rat model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117391.
- [40] KHIDR HY, HASSAN NF, ABDELRAHMAN SS, et al. Formoterol attenuated mitochondrial dysfunction in rotenone-induced Parkinson's disease in a rat model: role of PINK-1/PARKIN and PI3K/Akt/CREB/BDNF/TrkB axis. *Int Immunopharmacol.* 2023;125(Pt B):111207.
- [41] TENENBAUM L, HUMBERT-CLAUDE M. Glial cell line-derived neurotrophic factor gene delivery in Parkinson's disease: a delicate balance between neuroprotection, trophic effects, and unwanted compensatory mechanisms. *Front Neuroanat.* 2017;11:29.
- [42] KHANAL S, BOK E, KIM J, et al. Dopaminergic neuroprotective effects of inosine in MPTP-induced parkinsonian mice via brain-derived neurotrophic factor upregulation. *Neuropharmacology.* 2023;238:109652.
- [43] BUNKER DLJ. Delivery techniques in gene therapy: a brief overview. *J Phys Chem Biophys.* 2014;4(3):834-859.
- [44] WETTERGREN EE, QUINTINO L, MANFRÉ G, et al. Gene therapy for Parkinson's disease. *Drug Discov Today.* 2002;7(2):88:664-677.
- [45] SAUCEDO MARQUEZ CM, VANAUDENAERDE B, TROOSTERS T, et al. High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *J Appl Physiol (1985).* 2015;119(12):1363-1373.
- [46] CABRAL-SANTOS C, CASTRILLÓN CI, MIRANDA RA, et al. Corrigendum: inflammatory cytokines and BDNF response to high-intensity intermittent exercise: effect the exercise volume. *Front Physiol.* 2017;7(12):437-449.
- [47] HWANG J, BROTHERS RM, CASTELLI DM, et al. Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. *Neurosci Lett.* 2016;630:247-253.
- [48] O'CALLAGHAN A, HARVEY M, HOUGHTON D, et al. Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(9):1731-1758.
- [49] REAL CC, FERREIRA AF, CHAVES-KIRSTEN GP, et al. BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2013;237:118-129.
- [50] TUON T, VALVASSORI SS, DAL PONT GC, et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2014;108:106-112.
- [51] DA COSTA RO, GADELHA-FILHO CVJ, DA COSTA A EM, et al. The treadmill exercise protects against dopaminergic neuron loss and brain oxidative stress in parkinsonian rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2138169.
- [52] PALASZ E, NIEWIADOMSKI W, GASIOROWSKA A, et al. Neuroplasticity and neuroprotective effect of treadmill training in the chronic mouse model of Parkinson's disease. *Neural Plast.* 2019;2019:8215017.
- [53] NIKOKALAM NAZIF N, KHOSRAVI M, AHMADI R, et al. Effect of treadmill exercise on catalepsy and the expression of the BDNF gene in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Parkinson in male NMRI mice. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(4):483-493.
- [54] MARINO G, CAMPANELLI F, NATALE G, et al. Intensive exercise ameliorates motor and cognitive symptoms in experimental Parkinson's disease restoring striatal synaptic plasticity. *Sci Adv.* 2023;9(28):eadh1403.
- [55] TANG C, LIU M, ZHOU Z, et al. Treadmill exercise alleviates cognition disorder by activating the FNDC5: dual role of integrin α V/ β 5 in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7830.
- [56] FRAZZITTA G, MAESTRI R, GHILARDI MF, et al. Intensive rehabilitation increases BDNF serum levels in parkinsonian patients: a randomized study. *Neurorehabil Neural Repair.* 2014;28(2):163-178.
- [57] ZOLADZ JA, MAJERCZAK J, ZELIGOWSKA E, et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J Physiol Pharmacol.* 2014;65(3):441-458.
- [58] ANGELUCCI F, PIERMARIA J, GELFO F, et al. The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(4):455-461.
- [59] ROTONDO R, PROIETTI S, PERLUIGI M, et al. Physical activity and neurotrophic factors as potential drivers of neuroplasticity in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2023;92:102089.

- [60] EL HAYEK L, KHALIFEH M, ZIBARA V, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J Neurosci*. 2019;39(13):2369-2382.
- [61] JIMÉNEZ-MALDONADO A, RENTERÍA I, GARCÍA-SUÁREZ PC, et al. The impact of high-intensity interval training on brain derived neurotrophic factor in brain: a mini-review. *Front Neurosci*. 2018;12:839.
- [62] 章森, 邹勇, 漆正堂, 等. 鸢尾素介导运动干预神经精神疾病的潜在机制 [J]. 上海体育学院学报, 2023,47(4):39-50.
- [63] 李刚强, 耿小飞, 周文辉, 等. 尿酸途径: 帕金森病运动防治的一种可能新机制 [J]. 中国体育科技, 2023,59(9):63-71.
- [64] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-478.
- [65] WRANN CD, WHITE JP, SALOGIANNIS J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab*. 2013;18(5):649-659.
- [66] LOURENCO MV, FROZZA RL, DE FREITAS GB, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med*. 2019;25(1):165-175.
- [67] LI D J, LI YH, YUAN HB, 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. *Metabolism*. 2017;68:31-42.
- [68] MARTIN KS, AZZOLINI M, LIRA RUAS J. The kynurenine connection: how exercise shifts muscle tryptophan metabolism and affects energy homeostasis, the immune system, and the brain. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;318(5):C818-c830.
- [69] 徐琪坤, 郝贵生. 抑郁症与犬尿氨酸代谢及其产物关系的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2022,22(2):139-143.
- [70] PLATTEN M, NOLLEN E AA, RÖHRIG UF, et al. Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(5):379-401.
- [71] AGUDELO LZ, FEMENÍA T, ORHAN F, et al. Skeletal muscle PGC-1 α 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*. 2014;159(1):33-45.
- [72] SODHI RK, BANSAL Y, SINGH R, et al. IDO-1 inhibition protects against neuroinflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in 6-OHDA induced murine model of Parkinson's disease. *Neurotoxicology*. 2021;84:184-197.
- [73] IERACI A, BEGGIATO S, FERRARO L, et al. Kynurenine pathway is altered in BDNF Val66Met knock-in mice: effect of physical exercise. *Brain Behav Immun*. 2020;89:440-450.
- [74] IERACI A, MADAIO AI, MALLEI A, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met human polymorphism impairs the beneficial exercise-induced neurobiological changes in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(13):3070-3089.
- [75] RAFIE F, RAJIZADEH MA, SHAHBAZI M, et al. Effects of voluntary, and forced exercises on neurotrophic factors and cognitive function in animal models of Parkinson's disease. *Neuropeptides*. 2023;101:102357.
- [76] LEEM YH, PARK JS, PARK JE, et al. Neurogenic effects of rotarod walking exercise in subventricular zone, subgranular zone, and substantia nigra in MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Sci Rep*. 2022;12(1):10544.
- [77] LEEM YH, PARK JS, PARK JE, et al. Suppression of neuroinflammation and α -synuclein oligomerization by rotarod walking exercise in subacute MPTP model of Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 2023;165:105519.
- [78] SOKE F, KOCER B, FIDAN I, et al. Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Exp Gerontol*. 2021;150:111384.
- [79] RAHMANI F, SAGHAZADEH A, RAHMANI M, et al. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Brain Res*. 2019;1704:127-136.
- [80] SEGURA C, ERASO M, BONILLA J, et al. Effect of a high-intensity tandem bicycle exercise program on clinical severity, functional magnetic resonance imaging, and plasma biomarkers in Parkinson's disease. *Front Neurol*. 2020;11:656.
- [81] FERRUSOLA-PASTRANA A, DAVISON G, MEADOWS SN. The therapeutic effects of multimodal exercise for people with Parkinson's: a longitudinal community-based study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;110:105366.
- [82] LANDERS MR, NAVALTA JW, MURTISHAW AS, et al. A high-intensity exercise boot camp for persons with parkinson disease: a phase ii, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety, signal of efficacy, and disease mechanisms. *J Neurol Phys Ther*. 2019;43(1):12-25.
- [83] STUCKENSCHNEIDER T, ABELN V, FOITSCHIK T, et al. Disease-inclusive exercise classes improve physical fitness and reduce depressive symptoms in individuals with and without Parkinson's disease-A feasibility study. *Brain Behav*. 2021;11(10):e23-e52.
- [84] MACHADO S, TEIXEIRA D, MONTEIRO D, et al. Clinical applications of exercise in Parkinson's disease: what we need to know? *Expert Rev Neurother*. 2022;22(9):771-780.
- [85] SZYMURA J, KUBICA J, WIECEK M, et al. The immunomodulatory effects of systematic exercise in older adults and people with Parkinson's disease. *J Clin Med*. 2020;9(1):184.
- [86] FREIDLE M, JOHANSSON H, EKMAN U, et al. Behavioural and neuroplastic effects of a double-blind randomised controlled balance exercise trial in people with Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2022;8(1):12.
- [87] MUNHOZ RP, TUMAS V, PEDROSO JL, et al. The clinical diagnosis of Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(6):1-10.
- [88] KWOK JYY, LEE JJ, CHOI E PH, et al. Stay mindfully active during the coronavirus pandemic: a feasibility study of mHealth-delivered mindfulness yoga program for people with Parkinson's disease. *BMC Complement Med Ther*. 2022;22(1):37.
- [89] CHANDRA G, RANGASAMY SB, ROY A, et al. Neutralization of RANTES and eotaxin prevents the loss of dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson disease. *J Biol Chem*. 2016;291(29):15267-1581.
- [90] DA SILVA GERMANOS S, VIEIRA B, REICHERT VITAL DA SILVA I, et al. The impact of an aquatic exercise program on BDNF levels in Parkinson's disease patients: short- and long-term outcomes. *Funct Neurol*. 2019; 34(2):65-70.
- [91] OLIVEIRA GS, IRACI L, PINHEIRO GS, et al. Effect of exercise and grape juice on epigenetic modulation and functional outcomes in PD: a randomized clinical trial. *Physiol Behav*. 2020;227:113135.
- [92] WANG TF, WU SY, PAN BS, et al. Inhibition of nigral microglial activation reduces age-related loss of dopaminergic neurons and motor deficits. *Cells*. 2022;11(3):481.
- [93] LULL ME, BLOCK ML. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics*. 2010;7(4):354-365.
- [94] WU SY, PAN BS, TSAI SF, et al. BDNF reverses aging-related microglial activation. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):210.
- [95] 齐雪, 李家慧, 朱远峰, 等. α -突触核蛋白的异常修饰及在帕金森病中的作用机制 [J]. 中国组织工程研究, 2024,28(8):1301-1306.
- [96] DUTTA D, PAIDI RK, RAHA S, et al. Treadmill exercise reduces α -synuclein spreading via PPAR α . *Cell Rep*. 2022;40(2):111058.
- [97] ANDRESKA T, LÜNINGSSCHRÖR P, WOLF D, et al. DRD1 signaling modulates TrkB turnover and BDNF sensitivity in direct pathway striatal medium spiny neurons. *Cell Rep*. 2023;42(6):112575.
- [98] CAMUSO S, LA ROSA P, FIORENZA MT, et al. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: implications for neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Dis*. 2022;163:105606.

(责任编辑: WJ, ZN, QY, ZM)