运动调节线粒体自噬改善抑郁症的研究进展

梁家任
广州应用科技学院，广东 肇庆 526072

[摘要]线粒体自噬是细胞选择性清除受损线粒体、维持线粒体功能与细胞稳态的关键机制，在中枢发育、神经可塑性调节及氧化应激应答中具有重要作用。抑郁症作为高发的精神障碍，其病理进程与线粒体自噬功能异常密切相关。运动作为安全、经济、易推广的非药物干预方式，可有效改善抑郁症相关线粒体功能紊乱。全文系统综述线粒体自噬在抑郁症发生发展中的作用机制，重点归纳不同运动方式对线粒体自噬的调控路径，探讨乳酸介导运动改善线粒体自噬的潜在机制，以期丰富抑郁症病理机制研究视角，为优化运动干预方案、开发靶向线粒体自噬的抗抑郁策略提供理论参考。

[关键词]线粒体自噬；抑郁；运动：乳酸
DOI：10.33142/jscs.v6i5.20691　　中图分类号：R163　　文献标识码：A

Research Progress on Regulating Mitochondrial Autophagy through Exercise to Improve Depression

LIANG Jiaren
Guangzhou College of Applied Science and Technology, Zhaoqing, Guangdong, 526072, China

Abstract: Mitochondrial autophagy is a key mechanism for selectively clearing damaged mitochondria, maintaining mitochondrial function and cellular homeostasis, and plays an important role in central development, neural plasticity regulation, and oxidative stress response. Depression, as a highly prevalent mental disorder, is closely related to its pathological process and abnormal mitochondrial autophagy function. Exercise, as a safe, economical, and easily promotable non pharmacological intervention, can effectively improve mitochondrial dysfunction related to depression. The full text systematically reviews the mechanism of mitochondrial autophagy in the occurrence and development of depression, focusing on summarizing the regulatory pathways of different exercise modes on mitochondrial autophagy, exploring the potential mechanism of lactate mediated exercise to improve mitochondrial autophagy, in order to enrich the research perspective of the pathological mechanism of depression, and provide theoretical reference for optimizing exercise intervention programs and developing antidepressant strategies targeting mitochondrial autophagy.

Keywords: mitochondrial autophagy; depression; exercise: lactic acid

引言

抑郁症是一种以持续情绪低落、兴趣减退、快感缺失以及认知功能下降为核心症状的心理和精神障碍性疾病，已严重威胁人类健康与社会福祉。国内精神疾病流行病学调研数据表明，人群抑郁症终身患病比例达 5.8%，国内患病群体规模接近 9500 万人次；该病发病占比呈逐年攀升态势，给患者自身、家属乃至全社会带来巨大医疗压力与经济损耗[1]。抑郁症的发病机制极为复杂，涉及下丘脑-垂体-肾上腺轴（Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis，HPA）轴失调、神经营养缺乏及线粒体能量代谢障碍等多个环节[2]。当前的抑郁症治疗策略仍以药物干预为主要手段，以及联合心理治疗、物理治疗的综合方案，但是存在起效缓慢、具有明显副作用的弊端。目前仍缺乏理想的干预策略，亟待探索新的研究方向。

线粒体功能失衡逐渐成为当下抑郁症病理机制领域研究的重点方向。线粒体作为细胞的“动力工厂”，其功能障碍会引发三磷酸腺苷（Adenosine Triphosphate，ATP）合成减少、活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）累积、细胞凋亡乃至神经退行性变，并可能通过释放线粒体 DNA（Mitochondrial DNA，mtDNA）诱发炎症反应[3,4]。机体细胞能够借助线粒体自噬靶向清除易受损的线粒体细胞器，该生理进程是支撑线粒体结构与功能稳态不可或

Copyright © 2026 by authors and Viser Technology Pte. Ltd.

缺的关键环节。近年来，线粒体自噬在抑郁症的关键作用日益受到重视。临床研究证实，重度抑郁症患者外周血中线粒体自噬相关蛋白水平下降[5]。动物研究同样表明抑郁模型大鼠海马区线粒体自噬活性降低，与抑郁行为呈正相关[6]。此外，当线粒体自噬过程出现异常紊乱时，细胞针对线粒体的质量调控体系失去平衡，不仅会显著加剧线粒体本身的功能损伤，还会推进神经元病变损伤的进展。

值得注意的是，改善线粒体自噬可能是治疗抑郁症的新策略。运动作为一种非药物干预手段，对调节情绪、改善情绪认知、缓解患者心理压力具有明确效果，已被作为抑郁症的重要辅助治疗手段[7]。运动能够通过调节神经递质的分泌、增强相关神经性营养因子的表达以及改善神经突触可塑性等方面发挥关键作用。不同强度、不同类型的运动可通过激活线粒体自噬等关键信号通路进而逆转抑郁症相关的线粒体功能障碍。此外，运动过程中产生的乳酸不仅是能量代谢产物，更被证实是一种重要的信号分子，可参与自噬调控、神经可塑性调节及情绪改善，为进一步探究运动-线粒体自噬-抑郁症三者关联提供了全新视角。

1 线粒体自噬

1.1 线粒体自噬途径

线粒体自噬主要通过三种核心通路介导：PTEN 诱导激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1, PINK1）/帕金蛋白（Parkin）信号通路途径在膜电位下降时被激活，介导损伤线粒体的泛素化标记与自噬体募集；BCL2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 3（BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3, BNIP3）/BNIP3 样蛋白（BNIP3-like protein, Nix/BNIP3L）信号通路在缺氧条件下通过缺氧诱导因子–1（Hypoxia-inducible factor-1 HIF-1）信号被诱导，直接连接线粒体与自噬机制；含 FUN14 结构域蛋白 1（FUN14 domain-containing protein 1 FUNDC1）作为缺氧敏感受体，通过去磷酸化增强与微管相关蛋白 1 轻链 3（Microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3）的结合效率。此外，磷脂酰肌醇 3-激酶（Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（Protein kinase B, PKB/AKT）信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路等信号通路可对自噬过程进行多层次调控，共同维持线粒体稳态[8]，见图 1。

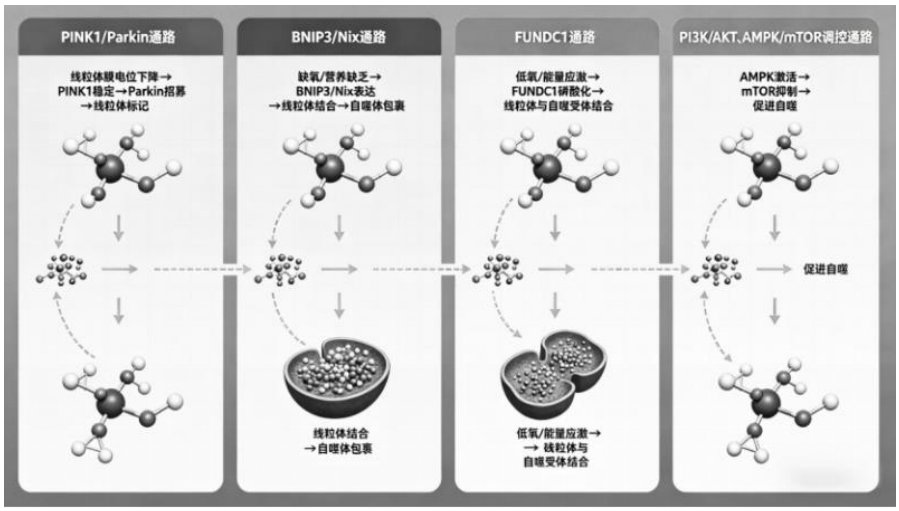


图 1　线粒体自噬途径

1.2 线粒体自噬参与抑郁症的发病机制

临床研究方面已为抑郁症与线粒体自噬的密切关联提供了直接证据，研究显示抑郁症患者外周血及前额叶皮层、海马等关键情绪调控脑区内，线粒体自噬相关蛋白表达普遍降低，自噬流受阻，受损线粒体大量堆积。同时，临床药物研究表明，经典抗抑郁药物丙咪嗪可显著上调患者前额叶皮层 BNIP3 的表达水平，通过激活 BNIP3/Nix 介导线粒体自噬通路，减轻线粒体损伤，进而改善抑郁核心症状[9]，进一步证实激活线粒体自噬可作为抗抑郁治疗的重要途径。

动物研究方面证实了抑郁症与线粒体自噬存在密切关联，PINK1 敲除可降低小鼠新生神经元数量、损害纹状体可塑性和 ROS 生成异常增多，并增加其对慢性束缚应激诱导的抑郁样行为的敏感性。妊娠期大鼠糖皮质激素暴露可导致子代海马 PINK1 表达下调；习得性无助小鼠脑内转位蛋白（Translocator protein, TSPO）、电压依赖性

Copyright © 2026 by authors and Viser Technology Pte. Ltd.

阴离子通道 1（Voltage-dependent anion channel 1, VDAC1）、PINK1 等自噬相关蛋白表达均降低。此外，NIX 基因敲除可诱导抑郁样行为，其过表达则能逆转肿瘤坏死因子-α（Tumor necrosis factor-α, TNF-α）引起的线粒体功能抑制[10]。沉默信息调节因子家族（Sirtuins family，Sirtuins）作为 NAD^+依赖性去乙酰化酶，在线粒体自噬与抑郁之间起桥梁作用；慢性皮质酮处理可抑制 NAD^+合成，而补充 NAD^+则能缓解抑郁行为。慢性应激引起的氧化损伤与线粒体功能障碍，可能与沉默信息调节因子 3（Sirtuin 3, SIRT3）-超氧化物歧化酶 2（Superoxide dismutase 2, SOD2）信号通路下调有关。上述研究表明，线粒体自噬并不是伴随抑郁症发生发展的现象，而是导致其发生发展的核心驱动环节。

2 线粒体自噬参与了运动改善抑郁症的作用过程

2.1 运动调节线粒体自噬水平

大量研究证实，不同运动模式能够线粒体不同程度调节线粒体自噬水平。高强度/急性运动是指在短时间内进行运动负荷大、速度快的运动。动物研究表明，高强度/急性运动能够激活线粒体自噬。FU 等[11]发现，FUNDC1 敲除小鼠经高强度运动后骨骼肌 FUNDC1 mRNA 表达降低，而 PINK1、NIX、BNIP3 和自噬相关蛋白贝克林 1（Beclin 1，Beclin1）蛋白水平不变，提示 FUNDC1 在运动诱导线粒体自噬中具有重要作用。高强度运动升高 AMP/ATP 比值，激活 AMPK 及其下游 Unc-51 样自噬激活激酶 1（Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1），表明能量失衡上调线粒体自噬。

耐力运动是指重复同一种动作的长时间运动，细胞供能主要以线粒体内的有氧代谢为主。相关实验得出，进行耐力训练的小鼠与对照组相比，骨骼肌的 PINK1/ Parkin 通路水平出现明显的上调，表明运动可能与线粒体自噬水平的上升有关。研究报道，经过 4 周中低强度跑台训练后，大鼠骨骼肌中 PINK1、Parkin、泛素（Ubiquitin, Ub）、P62 蛋白（Sequestosome 1, P62）与微管相关蛋白 1 轻链 3（Microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3）的表达水平增加，这有助于维持骨骼肌稳态和提示运动诱导线粒体自噬。有氧运动干预老年小鼠骨骼肌 sestrin 蛋白 2（Sestrin 2, SESN2）表达，自噬标志物自噬相关蛋白 7（Autophagy related gene 7, Atg7）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α（Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha, PGC-1α）、细胞色素 c 氧化酶亚基 4（Cytochrome c oxidase subunit 4, COX4）和 PINK1 等含量上升，说明有氧有运动通过 Sens2 蛋白诱导自噬。此外，研究发现，心肌梗死的小鼠 LC3II 和 P62 蛋白水平增加，经过 8 周的中低强度有氧游泳运动后，LC3II 和 P62 的蛋白含量有所减少，说明中低强度运动可以通过调节线粒体自噬改善心肌梗死[12]。通过上述研究可知，未来深入探索线粒体自噬与运动的关系，有望在分子生物学层面为运动促进机体健康提供更多的理论依据。

2.2 运动调节线粒体自噬改善抑郁症

线粒体自噬异常与抑郁症、神经退行性疾病、代谢综合征等多种慢性疾病的发生发展密切相关，而运动作为一种安全、无创、易推广的非药物干预手段，已被大量基础研究证实能够有效激活线粒体自噬、改善线粒体质量控制，因此，运动能否通过靶向调控线粒体自噬实现抗抑郁效应已成为当前运动医学与精神医学交叉领域的研究热点。越来越多证据提示，运动对抑郁的改善作用并非仅依赖神经递质或神经营养因子的调节，而是很可能通过修复线粒体稳态、重启线粒体自噬流，从细胞与分子层面逆转抑郁病理损伤。研究表明，采用慢性不可预知温和应激（CUMS）构建的抑郁症大鼠模型，在连续接受 4 周规律有氧运动干预后，其海马、皮层等关键脑区中线粒体自噬标志性蛋白 LC3-II/LC3-I 比值显著上升，自噬底物蛋白 P62 水平明显改善，线粒体自噬流通畅性显著恢复；与此同时，大鼠的糖水偏好、旷场活动、强迫游泳等行为学指标均得到明显改善，抑郁样行为显著缓解，这一结果直接提示有氧运动可通过上调线粒体自噬水平、恢复线粒体功能发挥抗抑郁作用[13]。

3 乳酸参与调节抑郁症中线粒体自噬的可能机制

近年来关于乳酸与线粒体自噬关系的研究甚少。内源形乳酸在细胞内产生并参与代谢。研究发现，在 SH-SY5Y 细胞、原代神经元和星形胶质细胞中，乳酸作为能量底物，可以阻止 MPP+诱导的线粒体去极化，进而诱导线粒体自噬的激活。另外，韩晓建教授等[14]从细胞自噬层面探讨了乳酸和自噬因子的关系，在氧化应激的基础上研究乳酸对 ARPE19 细胞是否产生保护作用。用不同浓度的乳酸对 APRE19 细胞进行预处理，最终发现，20mmol/L 的乳酸可以增加细胞自噬蛋白 LC3I/LC3II 的水平。乳酸可以在中枢神经系统损伤中具有保护作用，并且乳酸预处理可以通过增加自噬减轻 H2O2 对细胞的损伤，表明一定浓度的乳酸可以增加细胞自噬来维持机体健康，提示可能会在某种程度上清除受损线粒体。值得关注的是，胡静芸等人从线粒体质量控制系统层面探讨线粒体与乳酸的关系，发现用 15mmol/L 的乳酸处理小鼠，小鼠海马中线粒体的 P62

Copyright © 2026 by authors and Viser Technology Pte. Ltd.

蛋白下调，但线粒体自噬蛋白 PINK1、Parkin、LC3 的蛋白并无明显变化[15]。

上述研究结果表明，关于 LC3 蛋白水平的变化的结论存在矛盾，因此乳酸能否促进线粒体自噬的研究结果并不一致，可能与乳酸浓度有关，还需进一步实验验证。

4 总结与展望

综上所述，线粒体自噬是维持中枢神经系统线粒体稳态、保障神经元能量代谢、抵御氧化应激损伤以及调控情绪相关环路功能的关键病理生理过程，在抑郁症的发生、发展与转归中占据核心地位。线粒体自噬并非单一信号通路调控，而是由 PINK1/Parkin 经典通路、BNIP3/Nix 通路、FUNDC1 通路等多种受体介导途径共同构成的精密调控网络，其功能异常会直接导致受损线粒体堆积、氧化应激加剧、神经炎症激活、突触可塑性下降，进而诱发并加重抑郁样行为。因此，靶向激活线粒体自噬、恢复线粒体质量控制系统功能，已成为抑郁症机制研究与干预探索的重要方向，也为研发安全高效的非药物治疗手段提供了全新思路与潜在靶点。

[参考文献]

[1]黄悦勤.中国精神障碍流行病学研究概述[J].广西医科大学学报,2024,41(11):1496-1500.

[2]齐文辉,江川,高永刚.抑郁症发病机制及中医药防治研究进展[J].中国老年学杂志,2023,43(13):3302-3307.

[3]LEMASTERS J J.Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J].Rejuvenation Research,2005,8(1):3-5.

[4]程文静,李鹏,陈文婕,等.针刺对抑郁大鼠海马 PINK1-Parkin 信号通路介导线粒体自噬表达的影响[J].中华中医药杂志,2023,38(1):361-366.

[5]NG M Y W,WAI T,SIMONSEN A.Quality control of the mitochondrion[J].Developmental Cell,2021,56(7):881-905.

[6]于涛.运动从外周调控脑内 BDNF 表达促进认知的研究进展[J].中国体育科技,2020,56(11):71-77.

[7]王少堃,王世强,王一杰,等.运动对抑郁症的影响及其神经生物学机制研究进展[J].中国全科医学,2022,25(27):3443-3451.

[8]Wang Y,Li L.Mitophagy: A potential therapeutic target for insulin resistance[J].International Journal of Molecular Sciences,2022,23(19):11678.

[9]Tohda C,Nakanishi R,Kamei C.Enhanced expression of BCL2/adenovirus E1B 19-kDa-interacting protein 3 mRNA, a candidate for intrinsic depression-related factor, and effects of imipramine in the frontal cortex of stressed mice[J].Biological & Pharmaceutical Bulletin,2010,33(1):53-57.

[10]李媛媛,王天玉,李梦,等.硒代蛋氨酸通过 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬缓解氟诱导的抑郁样行为[J].畜牧兽医学报,2024,55(07):3213-3224.

[11]Fu T,Xu Z,Liu L,Guo Q,et al.Mitophagy Directs Muscle-Adipose Crosstalk to Alleviate Dietary Obesity[J].Cell Rep,2018,23(5):1357-1372.

[12]崔迪,贺杰,孙婧瑜,等.耐力训练与 p53 抑制剂 PFT-α 对小鼠骨骼肌线粒体自噬相关基因表达的影响[J].天津体育学院学报,2013,28(5):422-426.

[13]吕莹盈,高巧婧,张金梅,等.线粒体自噬对有氧运动干预大鼠抑郁的作用[J].中国应用生理学杂志,2022,38(6):719-725.

[14]邹广萍.乳酸预处理通过调节自噬减轻 ARPE-19 细胞及视网膜氧化应激损伤的机制研究[D].南昌:南昌大学,2022.

[15]胡静芸.高强度间歇训练对小鼠海马线粒体质量控制系统的影响及乳酸的作用分析[D].上海:上海体育学院,2021.

作者简介：梁家任（2000—），男，汉族，河北张家口人，硕士，助教，广州应用科技学院，研究方向：运动健康与促进。

Copyright © 2026 by authors and Viser Technology Pte. Ltd.