

# BDNF 是运动促进认知的生物学机制吗？ 证据、挑战与展望\*

郭 艺 张连成 陶莹莹 朱良昊 王 婷

(天津体育学院国家体育总局竞技运动心理与生理调控重点实验室, 天津 301600)

**摘 要** 运动可以提升机体脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)水平, 而BDNF 又与认知表现密切相关。由此引出一个问题, BDNF 是运动促进认知的生物学机制吗? 根据来自动物模型和人体的生物学机理及部分实验研究证据推论, 运动确可通过增加机体 BDNF 水平提高认知功能。然而, 也有人体研究得出不一致结论, 如运动未能引起BDNF的相应增加, 或者运动后认知表现与BDNF的变化步调不一致等。值得注意的是, 前人研究结论均为间接推导, 尚未深入探讨 BDNF 与认知表现随运动变化的时间进程, 且BDNF的诸多影响因素削弱了众研究结果的准确性和可比性, 阻碍了理论的发展和BDNF的实践应用。因此, 通过整理和分析相关证据与挑战, 未来研究需进一步明确研究主题, 设计严谨的中介实验、开展中介效应的元分析, 严格控制运动方案、被试人群、测量手段等额外变量的影响, 细化潜在调节效应测试, 进而检验BDNF在运动促进认知过程中的介导作用, 揭示运动通过BDNF促进认知的量效关系, 探究BDNF与不同认知功能增益的背后作用机制。这将为运动认知效益的生物学机制研究提供理论指导和有效补充, 为运动实践带来新视角, 助力健康中国建设。

**关键词** BDNF, 运动, 认知

**分类号** B845

## 1 引言

运动对国民健康的益处已受到大量关注, 研究发现, 运动不仅有益身体健康, 还对心理健康、认知功能等大有助益(Liu et al., 2019)。认知功能是人脑将接收到的外界信息经过加工处理转换成内在心理活动, 从而获取或应用知识的过程, 关系着日常生活的方方面面。探究运动改善认知的具体机制有助于实现运动效益的最大化, 在过去几十年已取得了一些进展。证据表明, 神经营养因子及其受体相关的细胞分子机制在运动对脑功能的改善中发挥着关键作用(Campos et al., 2016; 夏海硕 等, 2018)。其中, 神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)、胶质细胞系源性神经营养因

子(Glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)、胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factor, IGF)和血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)等被证明是运动促进血管生成、神经发生和突触发生进而改善脑功能的可能介质, 但主要在动物研究中发现, 在人体研究中的结果较少且相当不一致(Campos et al., 2016)。脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor, BDNF)是中枢神经系统中含量最丰富、分布最广的神经营养因子家族成员。自20世纪80年代首次被发现以来(Barde et al., 1982), 由于其独特的分子特性, BDNF 逐渐得到了科学界的深入研究和广泛认可, 是迄今为止被最为广泛研究和证实的与运动诱导的神经生物学效应相关的神经营养因子(Hamilton & Rhodes, 2015)。

BDNF 在运动促进认知中的作用机理已有大量研究探讨。运动一方面直接引起中枢和外周

收稿日期: 2024-07-11

\* 国家社科基金项目(17BTY118)。

通信作者: 张连成, E-mail: zlc-hhht@163.com

BDNF 表达的增加,如刺激脑内神经元、外周血单核细胞、血管内皮组织等产生和释放 BDNF,引起脑血流和循环血液中 BDNF 的增加(Wang et al., 2022; Jaber & Fahnestock, 2023)。另一方面,运动以血液为介质间接上调脑内 BDNF。如骨骼肌收缩产生的骨骼肌因子鸢尾素(Irisin)、组织蛋白酶 B (Cathepsin B, CTSB)可入血进入脑内刺激 BDNF 产生;无氧代谢产生的乳酸可入血穿过血脑屏障,通过增强脑内神经元 NMDA 谷氨酸受体活性、结合不同 G 蛋白偶联受体(GPCR)启动的信号级联以及沉默信息调节剂 1(SIRT1),进而激活 PGC1 $\alpha$ /FND5/BDNF 通路,上调脑内 BDNF 表达(El Hayek et al., 2019; Müller et al., 2020);脂肪酸代谢产物  $\beta$ -羟丁酸通过抑制 HDAC2/3 引起组蛋白 H3 乙酰化水平升高,促进脑内 BDNF mRNA 转录(Sleiman et al., 2016)。此外,运动引发的高温可提高血-脑屏障通透性和血液流速,促进生物因子在脑内及全身的运输,进而加快脑内 BDNF 含量的提高效率(Fernández-Rodríguez et al., 2022)。运动上调的 BDNF,一方面可与高亲和力的 TrkB 受体结合,激活细胞内磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol-3 kinases/ Protein kinase B, PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)以及磷脂酶 C $\gamma$  (Phospholipase C- $\gamma$ , PLC- $\gamma$ )等重要信号通路,进而促进中枢和外周神经系统中新生神经元和突触的增殖分化。另一方面, BDNF/TrkB 信号诱导谷氨酸能突触连接的长时程增强作用(Long-term potentiation, LTP)和新突触棘的生长,在现有突触中形成新的记忆痕迹(Edelmann et al., 2015);并助益 LTP 和记忆形成依赖的蛋白质的合成;将新生神经元纳入神经回路,形成记忆体(Müller et al., 2020),对驱动记忆的形成、巩固和恢复至关重要(Miranda et al., 2019; 于涛, 2020)。综上,理论上运动可增加机体 BDNF 水平,进而调节神经可塑性,促进学习与记忆等多种高级认知功能(Vecchio et al., 2018; Miranda et al., 2019; Wheeler et al., 2020; 满晓霞, 魏高峡, 2021)。但是科学理论还需要实证研究去检验,且上述机理由运动上调 BDNF、BDNF 促进认知两两间接推导,还需要有严谨的中介效用的调查或实验来补充证明。

可喜的是,这一理论已在大量动物实验以及部分人体实验中得以验证。随着年龄增长,机体

海马体积减小,伴随着脑神经元、突触连接减少、学习和记忆能力下降,这些被发现在一定程度上可以通过补充 BDNF 得到缓解,且脑内 BDNF 的高表达与认知能力下降更慢相关,进一步说明了 BDNF 与认知功能的密切关联(Buchman et al., 2016)。此外, Zhou 等(2022)通过元分析研究发现,与不运动对照组相比,有氧训练、高强度间歇训练、多模式训练、抗阻训练和有氧联合抗阻训练都能显著提高健康或非健康人群的血清 BDNF 水平,证实了不同类型运动上调人体 BDNF 水平的有效性。可见, BDNF 与认知表现密切相关,运动又可以提高机体 BDNF 水平,因而可以合理假设 BDNF 是运动促进认知的生物学机制之一。但是,也有一些研究结果显示, BDNF 并不能介导运动的认知效益。例如, Rondão 等(2022)研究发现,运动后老年人 BDNF 水平下降,说明运动不能稳定地增加机体 BDNF; Etnier 等(2016)发现,单次运动后不同运动强度组 BDNF 水平均立即显著增加,随运动强度增加, BDNF 的变化在组间没有显著差异,而长时记忆却在最大强度运动后被观察到最大益处,这表明 BDNF 和记忆之间没有显著关联,运动后认知表现和 BDNF 水平的变化可能不完全同步。诸如此类的不一致结果使得 BDNF 作为运动促进认知的生物学机制这一理论假设受到了挑战,为运动促进认知领域的理论机制研究带来了考验,也为 BDNF 在实证研究中的应用制造了阻碍,因此,需要进行梳理、呈现和思考。

综上,本文将探讨 BDNF 作为运动促进认知的生物学机制的证据与挑战,试图厘清影响 BDNF 标志运动认知效益的准确性的因素,以期回应 BDNF 能否及如何介导运动促进认知的生物学过程。进而,在理论上,为运动认知效益的生物学机制研究提供有效补充,为 BDNF 作为运动效果的生物标志物提供科学依据;在实践中,促进 BDNF 作为运动的认知效益的客观指标在研究中的应用,为科学运动处方的制定提供理论指导。同时, BDNF 改善认知的机制还为神经退行性疾病的药物研发提供新思路(Banerjee & Shenoy, 2023)。期望本文为运动促进认知效益的机理和实践提供新的视角,进而助力体育强国、健康中国建设。

## 2 BDNF 作为运动促进认知生物学机制的证据

BDNF 在运动促进认知中的作用已在很多前人以动物或人为被试的实验研究中得到验证,为该理论假设的成立提供了一些证据支撑。

### 2.1 以动物为被试的实证证据

来自动物实验的证据主要是对单次及长期运动后,动物脑内 BDNF 水平和认知能力变化的测量情况,以及运动后阻断 BDNF 信号或直接给予 BDNF 对动物认知能力的影响。

首先,无论单次还是长期运动后,动物体内 BDNF 均会增加,认知表现也相应提升。例如,研究发现单次低强度有氧跑步运动已经可以大幅增加小鼠大脑皮层和海马的 BDNF mRNA 及蛋白质水平,并提升其 Morris 水迷宫任务表现,其中学习速度最快、记忆力最好的小鼠 BDNF mRNA 表达水平也最高。Müller 等(2020)研究表明,休息时乳酸输注可以增加小鼠外周和中枢的 BDNF 水平,模拟了人类无氧运动中骨骼肌乳酸分泌的情况。可见,单次低强度的有氧或无氧运动均可改善小鼠脑内 BDNF 水平及其学习与记忆能力,这为 BDNF 作为单次运动促进认知的生物学机制提供了证据。Seifert 等(2010)在长期研究中发现,持续 5 周的跑步机训练能使小鼠静息状态下的海马 BDNF mRNA 水平比未训练组高出 38%,而大脑皮层 BDNF mRNA 水平与未训练组相当。可见,长期运动可显著提高动物的静息 BDNF 水平,其中在海马效益更佳,这似乎可以解释与之伴随的记忆能力改善。

其次,运动后阻断 BDNF 信号,会削弱认知功能的提升。运动干预期间,用 Cre 重组酶靶向敲除 BDNF 基因,或用特异性免疫粘附素嵌合体(TrkB-IgG)阻断运动组小鼠海马中 BDNF 信号后,均发现原本随运动提高的学习和记忆能力又降回到久坐水平,甚至长期记忆(Long-term Memory, LTM)也出现损伤。这表明,抑制 BDNF 作用可以阻断运动对认知功能的益处。此外,有研究发现直接给予动物 BDNF 可以有效改善其认知表现。例如, Buchman 等(2016)和 Damirchi 等(2018)分别在老年啮齿动物和灵长类动物中给予 BDNF,发现可以逆转神经元的萎缩,增加突触数量,导致神经发生,衰老伴随的认知和记忆水平下降得到

了缓解。这也为运动通过上调 BDNF 进而改善认知的理论假设补充了有力证据。

综上,动物研究中的数据表明,单次和长期运动均可显著提高小鼠 BDNF 水平,同时提高其学习与记忆表现,阻断 BDNF 信号会削弱运动的认知效益,给予 BDNF 又可改善其认知表现,运动对认知的促进与 BDNF 息息相关。这似乎可以证明, BDNF 是运动促进认知的生物学机制。然而,在以人为被试的实验中,结果却存在矛盾,一些研究验证并支持这一假设,一些研究则得出不一致的结论,下文我们将具体讨论。

### 2.2 以人为被试的实证证据

对人类参与者进行的实验中, BDNF 在运动促进认知中的作用也已在不同类型的运动、不同年龄的被试人群中得到验证,诸多研究中还发现了运动剂量对 BDNF 水平及认知变化的相似影响。

首先,不同类型的运动对 BDNF 和认知表现的效益已在不同年龄人群中得到检验。例如, Zhou 等(2022)通过元分析发现,与不运动相比,有氧训练、高强度间歇训练、多模式训练、抗阻训练和有氧联合抗阻训练都能显著提高健康和亚健康人群的血清 BDNF 水平。Dinoff 等(2017)通过元分析也得出,有氧训练和抗阻训练在单次运动后都能显著增加外周血液中 BDNF 含量。Inoue 等(2020)发现单次中等强度连续训练和高强度间歇训练均能显著增加 BDNF 水平和执行功能表现。Castaño (2022)等则得出,相比传统抗阻训练,抗阻结合认知训练更能显著改善老年人认知功能和 BDNF 水平。此外,叠杯子(Yang et al., 2022)等精细运动,易筋经(刘瑾彦 等, 2018)、太极拳(Park et al., 2023)、八段锦(张晓羽, 赵海滨, 2024)等大肌肉运动都可以显著提高外周 BDNF 水平,促进认知表现,且认知得分与 BDNF 水平正相关。运动对 BDNF 和认知的效益也已在青少年(De Azevedo et al., 2020)、成年人(Fernández-Rodríguez et al., 2022)、老年人(Sungkarat et al., 2018; Setayesh et al., 2023)群体中都得到显现。可见,上述不同运动类型对 BDNF 和认知的效益均可以在不同年龄群体中实现。

其次,单次运动后机体 BDNF 和认知表现均能出现短暂的显著提升,而长期运动干预后, BDNF 和认知表现的提升能持续存在一段时间,且呈现一定的同步性。例如, Hwang 等(2016)研究

发现, 相比不运动对照组, 20 min 的急性高强度有氧运动即可使年轻被试的外周 BDNF 水平、抑制控制和认知灵活性表现显著提高, 且 BDNF 浓度与认知灵活性(TMT Part-B 分数)在运动前后的变化显著相关, 但 BDNF 在运动结束 30 min 后就回到了基线水平。与之一致, Marinus 等(2019)的元分析也发现, 单次运动能引起外周血液中 BDNF 浓度的短暂增加, 而长期规律的运动训练被发现可以显著提高静息状态的 BDNF 水平, 且停止训练一段时间后效果依然存在。Huang 等(2021)通过元分析进一步发现, 单次和长期运动干预都可以使阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)或轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)等认知症患者的外周 BDNF 水平提高 45%, 16 周以上或更长持续时间的干预可引起 BDNF 水平的更高增长。可见, 单次和长期运动均可上调机体 BDNF 水平和认知表现, 且两者密切相关, 而长期运动的积极作用可能更佳且能维持更久。

再者, 运动与认知表现促进和 BDNF 水平提升的量效关系存在一定相似之处。行为学和脑科学证据显示, 运动强度与认知表现呈倒 U 型关系。一定范围内, 随着运动强度增加, 认知表现也增加, 而运动强度过高则会损害认知表现。与之一致, Fernández-Rodríguez 等(2022)通过元分析发现, 高强度运动比低强度运动对 BDNF 增加更有效, 即随运动强度增加, BDNF 浓度的提升效果也更佳。而依据动物研究结果, 随着运动强度持续升高, BDNF 水平不会无限升高。即运动强度对 BDNF 的促进可能也存在一个适中的最佳剂量。可见, 认知表现与 BDNF 水平随运动强度的变化情况可能均符合倒 U 型曲线关系。此外, Dinoff 等(2017)的元分析关注到运动持续时间的影响, 持续时间超过 30 min 的身体活动会产生更多的 BDNF。Marinus 等(2019)通过元分析得出, 在有氧运动中, 为了增加外周血液中 BDNF 浓度, 应该达到足够的运动时间/运动强度; 力量训练中, 为诱发长时间的肌肉紧张和 BDNF 生成, 达到足够的阻力和重复次数也很重要。而 Rodríguez - Gutiérrez 等(2023)的元分析却表明, 高强度间歇训练是急性增加成人外周血 BDNF 水平的最佳训练方式。可见, 足够的运动强度和时间似乎能诱发 BDNF 的更高增长, 但其最佳剂量和在不同运动形式中的联合作用机制还未明确, 当前对提高

BDNF 的最佳运动形式、持续时间、频率、强度方面的研究还有待进一步深入。

单次和长期不同类型的运动对 BDNF 水平和认知表现的促进作用已在青少年、成年、老年人中得到显现, 且认知表现的提升和 BDNF 的变化相关, 均与运动强度呈倒 U 型曲线关系。总的来说, 与 Loprinzi (2019)的系统综述结果一致, 动物模型中 BDNF 在运动-认知中的介导作用已得到证明, 而人类研究中仍有一些不一致结论。例如 Qing 等(2022)发现在促进健康青年男性血清 BDNF 水平及认知功能方面, 高强度间歇训练 20 min 比 30 min 更有效, 质疑了运动对 BDNF 和认知的正向效益, 阻碍了理论的发展。

造成动物模型和人类研究结果差异的可能原因众多。首先, 由于生理遗传、后天环境和实验中干预及测试方案的差异, 动物模型无法完全反映人类的情况。例如, 当前有关 BDNF 的动物模型实验中, 实验动物基因同源性高、饲养环境高度一致、运动干预类型单一(多为有氧跑步运动)、对认知功能的测试方法单一(多通过水迷宫任务、物体识别等); 然而, 人类实验中, 人类参与者基因差异大、生活环境丰富性高、运动干预手段多样、对认知功能的测试方式多样, 且 BDNF 还受到如社会交往、压力、营养等诸多额外因素的影响, 使得人类实验中的额外变量更多, 可能导致其不确定性增加。再者, 在实验设计中, 大多数动物实验在样本随机分组、多假设调整测试及实验结果盲选评估等方面存在缺陷, 且出于伦理和经费的考虑, 研究者们往往会尽可能少用实验动物, 也就是说样本规模会尽可能小, 这也可能导致结果的偏差。诸如上述原因, 即使是高质量的动物实验研究, 转化为人类临床应用的比例也很低。

因此, 学界对于将 BDNF 作为运动促进认知的生物学机制这一结论还需持谨慎态度, 其背后机制有必要加以梳理。这也提示我们, 未来就 BDNF 在运动促进认知中的作用还应以人为被试展开大量实验, 严格控制额外变量, 以得到可供参考和比较的实验结果, 进一步探明各影响因素的相互作用机理。

### 3 对运动-BDNF-认知间关联的挑战

如上文所述, BDNF 作为运动促进认知的生物学机制已有一定的理论依据和实证证据作为支

撑。但是,要想阐释清楚 BDNF 在运动促进认知过程中的中介作用,从运动到 BDNF,从 BDNF 到认知,还需满足几个条件:第一,运动能稳定地提升机体 BDNF 水平;第二,运动后 BDNF 的提升与认知表现的提升相对应。然而,一些人体研究中发现,这些条件并非始终成立。有时运动后 BDNF 水平没有如预期升高;有时运动后 BDNF 升高了,认知表现却没有发生相应的改善。这些结果使得 BDNF 作为运动促进认知的生物学机制这一理论假设受到了挑战,下文将进一步探讨。

### 3.1 对运动与 BDNF 表达间关联的挑战

尽管在动物(特别是小鼠)中进行的研究显示,不同运动模式下 BDNF 的增加是相当一致的,而在人类研究中,存在一些人群 BDNF 不随运动增加、一些运动后 BDNF 未如预期增加的情况。这些结果挑战了 BDNF 表达对运动的依赖性。

首先,在一些特定人群中,运动对 BDNF 水平的促进作用并非稳定存在。例如, Damirchi 等(2018)对久坐 MCI 老年女性的研究中,运动组的后测 BDNF 水平没有如认知训练组和运动认知结合训练组一样显著升高,甚至还有所降低。这表明,对于这一特定人群(被诊断为 MCI 的老年女性),认知训练可能比运动更能有效提升 BDNF 水平。Rondão 等(2022)研究发现,无论运动与否, MCI 老年人 24 周后 BDNF 均有所下降,但运动组下降更少,产生这种结果的原因可能是年龄的负向影响超过了运动带来的积极效应。这提示我们,久坐、年老和认知受损都可能会导致机体 BDNF 水平较少受到运动的影响,或是在这些人群中较难观察到 BDNF 在运动后的显著变化, BDNF 或难以标志这些人群运动的认知效益,但还需要更多证据来探明。

其次,不同形式的运动对 BDNF 的促进作用不一致,且并不总是有效。例如, Marinus 等(2019)通过元分析发现,抗阻训练和有氧抗阻联合训练是提高老年人外周血液中 BDNF 浓度的有效方法,而有氧训练并没有显著地引起这种反应。与之相反, Huang 等(2021)的元分析表明常规有氧运动比抗阻运动和有氧抗阻联合训练更能显著提高 BDNF 水平。可见,不同运动形式对 BDNF 的促进作用有差异,但当前研究还未得出一致结论,其原因可能是不同运动形式致使 BDNF 含量升高的机制有所不同,在不同人群中与运动其他特征

联合作用下产生了不同的效果,有待进一步探究。Goda 等(2013)和 Nofuji 等(2008)分别对日本成年男性和女性的研究发现,中等强度有氧运动前后个体血清 BDNF 水平没有显著变化,与不运动组无显著差异。经分析,这一方面可能是由于慢性压力会抑制个体海马 BDNF 的表达(Miranda et al., 2019),这一点在动物研究中已被证实;另一方面表明,有氧运动训练并不总是能增加个体 BDNF 水平。Castells-Sánchez 等(2022)研究发现,12 周有氧运动、认知训练和运动认知联合训练前后,被试 BDNF 水平在组内和组间比较均不显著, BDNF 水平对各组的认知增益没有显著的中介效应。这挑战了 BDNF 在运动促进认知中介作用的存在,也提示我们,不同运动形式和剂量对 BDNF 的影响及差异还有待进一步阐明。

综上,久坐的生活方式、压力、认知障碍等脑部疾病、年老带来的脑部退行均可能导致相关人群外周 BDNF 水平受运动干预的影响较不突出, BDNF 的释放可能对部分运动形式不敏感,未达到一定剂量的运动也不能引起个体 BDNF 水平的升高。因此, BDNF 水平随运动增加的效果不稳定,使得运动对 BDNF 水平的促进作用受到挑战。这提示我们,若有其他因素比运动更能影响 BDNF 水平,那么 BDNF 作为运动促进认知的生物机制的可信度将大大降低。由于人体 BDNF 水平的影响因素较多,如同类研究中运动干预方式广泛、 BDNF 水平的测量手段多样、被试人群的异质性高等,均会影响到运动后 BDNF 水平的变化情况,降低研究结果的准确性和有效性,降低各项相关研究的可比性。因此,在今后相关研究中,应严格控制这些额外变量的影响,以更加科学有效地揭示运动对 BDNF 水平的促进作用。

### 3.2 对运动后 BDNF 表达与认知表现间关联的挑战

研究表明,定期进行锻炼对大脑健康有许多积极影响。单次剧烈运动可短暂改善认知功能,而长期运动训练可以提升大脑的可塑性,长久地改善大脑功能,且有助于避免神经系统疾病的发生(Walsh & Tschakovsky, 2018)。然而,在运动进程中、不同认知维度上,运动对不同运动习惯人群认知表现的提升并非始终与 BDNF 的变化相对应。这挑战了运动后 BDNF 表达与其认知效益间的关联。

首先, BDNF 和认知表现在运动进程中的增减不一致, 达到顶峰、恢复基线的时间不同步。例如, Kovacevic 等(2020)研究发现, 与适度持续运动组和伸展运动组相比, 高强度间歇训练组的久坐老年人干预后获得最佳记忆表现, 但各组 BDNF 水平均无显著变化。Grégoire 等(2019)发现 8 周的下半身力量联合有氧训练、上半身力量联合有氧训练、大肌肉运动都可以改善认知功能, 各组认知表现无显著差异, 但大肌肉运动后血浆 BDNF 浓度的增加比有氧训练更大, BDNF 浓度的变化与认知表现之间没有相关性。可见, 运动后 BDNF 和认知表现的变化方向有时不一致, BDNF 并非运动提升认知表现的唯一机制, 一些情况下, 其他机制占据主导, 使得认知表现在 BDNF 未提高时就有所提升, 诸如此类结果动摇了 BDNF 在运动促进认知中的关键作用。另外, 一些研究发现, 单次运动后颈静脉血液中 BDNF 浓度立即增加, 休息 1 h 后恢复到静息水平。然而, Hwang 等(2016)研究表明急性运动后认知表现的最大影响主要在 11~20 min 内观察到, 也有元分析得出急性运动后 20 min 后评估认知表现最能观测到积极影响(Chang et al., 2012), 还有研究发现认知功能的改善可以在运动后维持 2 h (Basso et al., 2015)。这表明, 认知表现和 BDNF 随急性运动变化的时间进程可能不一致, 可能原因有: 不同研究中 BDNF 和认知表现的测量时间不同步; 认知表现测量方式有差异; BDNF 样本采集类型和位置带来的误差等。再者, 研究发现 BDNF 达到一定水平后不会继续无限提高认知能力, BDNF 过表达甚至会引起学习缺陷和短期记忆障碍(Cunha et al., 2009)。这提示我们, 在对认知的促进中, BDNF 并非多多益善, 能达到最佳认知效益的 BDNF 浓度还有待探明。此类结果挑战了运动中 BDNF 与认知表现的关联, 也提示我们, BDNF 和认知表现的测试方案可能是影响实验结果的重要因素, 需在将来研究中予以关注。

其次, 运动对不同认知维度的影响存在差异。同一运动方案对不同认知能力影响不同, 不同运动方案对认知功能不同维度的影响也有所不同。研究发现, 有氧运动、无氧运动对前额叶依赖性的抑制控制、工作记忆和认知灵活性等执行功能成分有正面影响(路毅, 邓文冲, 2021)。相比之下, 太极拳、舞蹈等协调性要求较高的有氧运

动, 还对老年人的语言流畅性、视觉表现以及学习能力有促进作用, 并且中等强度效果最佳(Tao et al., 2017)。不同强度运动对不同类型的记忆也有不同的影响, 有研究发现剧烈运动对短期记忆和工作记忆没有好处, 但对长期记忆有好处(Coles & Tomporowski, 2008)。造成此类结果的可能原因是不同类型和剂量的运动对认知功能的促进机制有所不同, 对不同维度认知功能的促进作用也存在差异。这提示我们, 未来研究还需进一步探明运动对认知功能不同维度的促进作用机制, 及其剂量-效应关系。

再者, 运动提升的 BDNF 与不同维度认知能力的关系也存在差异。依据动物模型中的发现, 运动后 BDNF 在机体内主要产生和分布于海马体, 大脑皮层次之。似乎可据此推断: BDNF 主要与海马体 and 大脑皮层相关的学习、记忆等高级认知功能有关, 与简单认知维度则关系较弱。在以人为被试的研究中, Farrukh 等(2023)通过元分析探讨了运动疗法对老年女性 BDNF 水平及认知功能的影响, 发现所有研究中 BDNF 均有中度且显著的改善, 当观察不同的认知结果时, 只有精神运动速度和视觉注意力在锻炼后有显著改善, 而简易精神状态检查表(Minimum Mental State Examination, MMSE)评分只有微小但不显著的改善。这表明, 运动提升的 BDNF 并非和所有认知功能都相关, 其背后原因可能是运动中 BDNF 在脑内各部位含量的提高不均等, 使得不同脑区涉及的认知维度的提升效果也参差不齐。为进一步探究运动产生的 BDNF 与不同认知维度的关系, 我们系统检索了运动、认知、BDNF 相关的随机对照实验研究, 结果在筛选得到的 45 篇文献中发现, 执行功能和记忆作为结果指标分别出现了 25 次和 20 次, 整体认知功能出现了 10 次, 其余子维度则研究较少。运动前后, 机体执行功能与 BDNF 浓度的一致提升在 18/25 的研究中得以验证, 记忆与 BDNF 的一致提升在 11/20 的研究中得以验证, 而支持 BDNF 介导运动促进整体认知功能、注意和语言能力的研究分别有 4 篇、2 篇、2 篇。Komulainen 等(2008)提出 BDNF 水平的降低与老年人认知能力的下降有关, 尤其是在记忆方面, 而不是在执行功能方面。然而, de Assis 和 de Almondes (2017)系统综述发现老年人长期有氧运动后 BDNF 水平和执行功能均能提升, 肯定了运

动提升执行功能背后 BDNF 所起到的重要作用。由此可见, 现有研究中, 执行和记忆是目前被研究和证实最多的与 BDNF 相关的认知维度, 但还有将近一半研究不支持 BDNF 在其中的作用。依据现有研究的数量和质量, 还不足以分别论证 BDNF 在运动促进不同维度认知功能中的作用并进行比较。再者, 元分析证据表明, 认知任务类型会调节急性和长期运动对认知效益的影响 (Lambourne & Tomporowski, 2010), 运动对测量执行功能的任务的影响明显大于任何其他类别的认知任务 (Chang et al., 2012), 这提示我们, 研究中认知测试的任务选择可能会造成研究结果的差异, 未来研究还需进一步关注和探究 BDNF 与不同认知维度的关联机制, 并探明运动产生的 BDNF 作用于不同认知维度的机理。

此外, 在具有不同运动习惯的人群中, 静息 BDNF 水平有时不与坚持运动习惯的时长相对应, 有时不与认知表现相对应。例如, Oztasyonar (2016) 发现运动员的静息血液 BDNF 水平高于久坐不动的人, 这与长期运动引起认知功能提高相符。但 Nofuji 等 (2008) 发现, 与久坐不动的人相比, 长期运动的男性血清 BDNF 水平较低, 且与每日总能量消耗、运动相关能量消耗和步行次数呈负相关。这质疑了长期运动对 BDNF 水平的促进作用。另外, Babaei 等 (2014) 对运动员和久坐人群进行了比较研究, 也发现长期运动者的静息 BDNF 水平较低, 但他们的记忆能力并未受损, 反而表现得更好。不同运动习惯人群的静息 BDNF 水平和认知表现不呈现正相关, 这表明运动对大脑健康的益处可能并不主要是通过 BDNF 介导的, 其背后可能有不同被试人群饮食习惯、生活环境以及其他未知因素的作用, 使得 BDNF 标志运动的认知效益的准确性受到了挑战。

综上, BDNF 和认知表现随运动在时间尺度上的变化进程不一致, 不同运动对认知表现、运动对不同认知维度、运动上调的 BDNF 对认知功能不同维度的影响存在差异, 不同运动习惯的人群之间认知表现和 BDNF 水平不相对应, 质疑了运动上调 BDNF 进而促进认知的理论。上述挑战提示我们, 当前研究还存在诸如研究设计、额外变量控制(被试选择、运动方案设计、认知功能测试、BDNF 测试)等方面的局限性, 例如, BDNF 对认知的促进作用是由脑内 BDNF 引发, 然而当前

技术无法直接测量人类被试脑内 BDNF 的含量。大多研究从外周(指尖、肱动脉、颈静脉)采集血样, 也有研究采集骨骼肌组织 (Máderová et al., 2019)、唾液 (Moreira et al., 2018) 等样本测量 BDNF 含量, 甚至同一采血位置的血清和血浆中测得 BDNF 水平也被发现存在较大差异 (Máderová et al., 2019; Huang et al., 2021), 导致各研究测量的 BDNF 水平与脑内 BDNF 含量的误差参差不齐, 降低了各研究的准确性和可比性。而且, 目前仍未对 BDNF 和认知表现随运动变化的进程和量效关系研究透彻, 未厘清运动和 BDNF 对认知功能不同维度的影响差异, 产生了争议的空间。基于上述证据与挑战, 分析当前研究的局限性, 为未来研究提供有参考价值的建议对于该领域未来的研究进展和突破非常有意义。

#### 4 未来研究展望

尽管从生物学机理的角度可以将 BDNF 作为运动促进认知的机制来解释, 这也在动物实验和部分人体实验中得以印证。然而, 一些人体实验结果对此提出了挑战。为了更好地厘清 BDNF 在运动促进认知中的作用机理, 进而为促进 BDNF 在运动认知研究领域和临床实践中的广泛应用提供理论依据, 在未来研究中至少应该关注以下几个方面:

第一, 研究者需要设计中介效应实验方案, 以检验 BDNF 在运动促进认知中的作用所在。前人研究在实验方案的设计上, 多通过两两相关间接推导, 未对 BDNF 在认知表现随运动变化的进程中扮演的角色研究透彻, 无法有力证明 BDNF 在运动促进认知中的中介作用。因此, 未来研究需要严格设计检验中介作用的实验, 以期揭示运动进程中认知表现和 BDNF 的变化趋势的关系, 明确 BDNF 在运动促进认知过程中的作用, 为 BDNF 作为评估运动的认知效益的生物标志物提供高质量的证据, 助力其在研究中的广泛应用。

第二, 未来实证研究需要细化研究设计, 探究不同变量的调节效应, 并对额外变量进行适当控制。运动方案、被试人群、BDNF 测试、认知测试等变量都会影响到实验测得的 BDNF 水平, 前人研究一方面在这些变量上异质性较高, 减低了研究结果的准确性和研究间的可比性。另一方面, 对各变量的调节效应还未研究透彻, 阻碍了

理论的发展。因此,未来研究中我们需要细化研究各变量的调节作用,同时控制无关变量,以进一步揭示运动促进认知中BDNF的作用。首先,在运动方案的选择中,需细化研究运动形式、时间、强度、能量消耗、认知负荷分别对认知和BDNF的效益。除去研究选定的自变量,其余因素应得到严格控制,从而探明有氧、抗阻等不同形式的训练究竟何者最优、各自最佳的运动时间和强度如何、认知负荷的高低如何影响其效应等问题。其次,在被试人群的筛选中,需细化研究年龄、性别、基因、疾病、运动习惯、压力水平等对BDNF基线水平以及运动后增长情况的影响,若选取特定人群,则应排除其他因素的干扰。除去被试筛选中可以控制的变量,实验中还需控制不同组别间实验室环境或采血相关的压力,以防其掩盖运动对BDNF水平的影响。再者,在BDNF的测试中,需细化研究样本类型、取样位置的选择对结果的影响,基于前人研究,以血液为样本比骨骼肌(Máderová et al., 2019)、唾液(Moreira et al., 2018)等更能反映脑内BDNF含量;短时间剧烈运动使用血浆来测量BDNF,长期运动使用血清最能看到BDNF的变化(Jemni et al., 2023);选择颈内静脉置管(Seifer et al., 2010)采集血液比动脉、指尖等处采血对运动的反应更灵敏。最后,在认知测试中,需细化研究测试时间、测试内容的选择对结果的影响。测试时间的选择需考虑与BDNF测试的时间相对应,以及运动强度的调节作用,若运动强度较低,则运动后立即评估认知表现最易观察到益处,若运动强度较高,则运动后延迟评估的认知表现更好(Etnier et al., 2016);且由于不同运动对认知功能不同维度的影响存在差异,认知测试任务的选择需全面和具有针对性(Miranda et al., 2019)。由此,获取更充分的行为学实验和生化实验证据,验证BDNF在运动促进认知中的中介作用是否存在,以回应前人研究中的证据与挑战。

第三,未来研究需进一步明确运动与BDNF、BDNF与认知之间的量效关系。前人研究对运动与BDNF,BDNF与认知表现的量效关系研究还不透彻,何种剂量、持续时间的运动能引起BDNF的最大提升,BDNF在体内的含量达到多少最有利于认知表现还没有明确结论,这些问题阻碍了科学运动处方的研制和BDNF在临床的运用。因

此,未来研究可以进一步探讨BDNF在运动促进认知中的量效关系。探究更能反映脑内BDNF表达、对应认知表现变化的BDNF测量指标,标准化BDNF的测量方案,从而提高未来研究的准确性。进而,比较不同强度和持续时间的运动对人体BDNF含量的影响,得到促进BDNF生成的最佳运动剂量;比较不同BDNF水平(非运动引起)下认知表现的整体差异,得到促进认知的BDNF最佳剂量;比较不同BDNF水平下不同维度认知表现之间的差异,验证BDNF是否与高级认知功能更相关。由此,在实践方面,有望实现以促BDNF生成剂(Banerjee & Shenoy, 2023; Stringham et al., 2019; Lourenco et al., 2020; Traylor et al., 2022)或运动手段促进人体BDNF释放,进而达成认知增益效果的构想,为神经退行性疾病的药物研制和治疗提供新思路,也为需提高认知表现的人群提供新处方。在研究方面,BDNF还可作为评估运动效果的生理指标,探究上调BDNF水平的最佳运动形式和剂量,为相关研究的开展,科学运动处方的设计提供助力。

第四,研究者可使用中介效应检验的元分析方法,同时对运动、认知、BDNF三者的关系进行检验,探讨BDNF在运动促进认知过程中的中介效应,并细化潜在调节效应测试。该领域现有元分析多仅关注运动和认知,或运动和BDNF两变量之间的关系,探讨不同被试人群特征或不同运动方案的调节作用(de Azevedo et al., 2020; Fernández-Rodríguez et al., 2022)。偶有对运动、BDNF、认知三者进行的元分析,但依然是两两比较(Farrukh et al., 2023)。目前尚未见直接对BDNF在运动促进认知中的中介效应进行元分析的研究,这阻碍了BDNF作为运动促进认知的中介的理论机制的发展。因此,在未来研究中进行一个中介效应的元分析以获得高质量的证据十分有必要。在纳入文献的选择中,应关注自变量(运动/对照)、因变量(认知)以及中介变量(BDNF)相关数据的可获取性。面临相关系数的缺失时,可考虑利用均值、标准差、 $t$ 值、 $F$ 值和效应量( $d$ 或 $g$ 值)进行转换(Lipsey & Wilson, 2001; Morris, 2008)。在检验研究异质性时,应关注不同研究的干预手段、认知及BDNF的测量手段及被试人群差异造成的异质性,并细化分析上述各额外变量的调节效应,以期量化整合难以归纳的针对不同人群、

不同运动的研究结果,为 BDNF 介导运动促进认知的理论假设补充有力证据。同时,还需进一步探究影响 BDNF 作为运动促进认知的中介的准确性的因素,构建运动促进认知过程中 BDNF 中介作用以及各变量调节作用的结构模型。这一思路为缺乏条件设计完成严谨的中介实验的研究者提供了新视角,也期望研究者开发出更适用的中介效应检验的元分析方法,为心理学领域干预机制的研究提供新手段。

本文通过对 BDNF 作为运动促进认知生物学机制的证据与挑战进行回应,期望引发该领域研究者的思考,通过实证检验和二次数据分析,运用科学证据对运动通过上调 BDNF 促进认知这一理论假设进行质疑、反驳、辩护、论证、推理和重构,进一步丰富运动促进认知的生物学机制,发展 BDNF 在运动的认知效益中的作用机理研究,助力其在科研和临床中的运用,进而助力健康中国建设。

## 参考文献

- 刘瑾彦, 刘向云, 陈佩杰, 王茹. (2018). 易筋经对老年人认知功能和外周血 BDNF 水平的影响. *上海体育学院学报*, 42(2), 109-112.
- 路毅, 邓文冲. (2021). 不同运动方式对大脑结构及认知功能的调节作用及差异. *中国组织工程研究*, 25(20), 3252-3258.
- 满晓霞, 魏高峡. (2021). 运动重塑大脑海马: 来自神经科学的研究证据与发展展望. *武汉体育学院学报*, 55(4), 74-81.
- 夏海硕, 丁晴雯, 庄岩, 陈安涛. (2018). 体育锻炼促进认知功能的脑机制. *心理科学进展*, 26(10), 1857-1868.
- 于涛. (2020). 运动从外周调控脑内 BDNF 表达促进认知的研究进展. *中国体育科技*, 56(11), 71-77.
- 张晓羽, 赵海滨. (2024). 基于增强现实技术的八段锦训练对老年高血压患者认知功能的影响. *现代中医临床*, 31(2), 19-27.
- Babaei, P., Damirchi, A., Mehdipoor, M., & Tehrani, B. S. (2014). Long term habitual exercise is associated with lower resting level of serum BDNF. *Neuroscience Letters*, 566, 304-8.
- Banerjee, M., & Shenoy, R. R. (2023). Emphasizing roles of BDNF promoters and inducers in Alzheimer's disease for improving impaired cognition and memory. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 34(2), 125-136.
- Barde, Y. A., Edgar, D., & Thoenen, H. (1982). Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *The EMBO Journal*, 1(5), 549-553.
- Basso, J. C., Shang, A., Elman, M., Karmouta, R., & Suzuki, W. A. (2015). Acute exercise improves prefrontal cortex but not hippocampal function in healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21(10), 791-801.
- Buchman, A. S., Yu, L., Boyle, P. A., Julie, A., Schneider, P. L., De Jager, & Bennett, D. A. (2016). Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology*, 86(8), 735-741.
- Campos, C., Rocha, N. B., Lattari, E., Paes, F., Nardi, A. E., & Machado, S. (2016). Exercise-induced neuroprotective effects on neurodegenerative diseases: The key role of trophic factors. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16(6), 723-34.
- Castano, A., Albany, L., de Lima, V. C., Barbieri, J. F., de Lucena, E. G. P., Gaspari, A. F., ... Uchida, M. C. (2022). Resistance training combined with cognitive training increases brain derived neurotrophic factor and improves cognitive function in healthy older adults. *Frontiers in Psychology*, 13, 870561.
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., ... Mataró, M. (2022). Molecular and brain volume changes following aerobic exercise, Cognitive and combined training in physically inactive healthy late-middle-aged adults: The projecte moviment randomized controlled trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 854175.
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I., & Etnier, J. L. (2012). The effects of acute exercise on cognitive performance: A meta-analysis. *Brain Research*, 1453, 87-101.
- Coles, K., & Tomporowski, P. D. (2008). Effects of acute exercise on executive processing, Short-term and long-term memory. *Journal of Sports Sciences*, 26(3), 333-344.
- Cunha, C., Angelucci, A., D' Antoni, A., Mate, D. D., Stephen, B. D., Nicoletta B., & Brambilla, R. (2009). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) overexpression in the forebrain results in learning and memory impairments. *Neurobiology of Disease*, 33(3), 358-368.
- Damirchi, A., Hosseini, F., & Babaei, P. (2018). Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: A small-scale study. *American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias*, 33(1), 20-29.
- de Assis, G. G., & de Almondes, K. M. (2017). Exercise-dependent BDNF as a modulatory factor for the executive processing of individuals in course of cognitive decline: A systematic review. *Frontiers in Psychology* 8, 584.
- de Azevedo, K. P. M., de Oliveira, V. H., de Medeiros, G. C. B. S., de Sousa Mata, A. N., García, D. A., Martínez, D. G., ... Piuevzam, G. (2020). The effects of exercise on BDNF levels in adolescents: A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6056.
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., & Lanctot, K. L. (2017). The effect of acute exercise on blood concentrations

- of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: A meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, *46*(1), 1635–1646.
- Edelmann, E., Cepeda-Prado, E., Lichtenecker, P., Franck, M., Brigadski, T., & Leßmann, V. (2015). Theta burst firing recruits BDNF release and signaling in postsynaptic CA1 neurons in spike-timing-dependent LTP. *Neuron*, *86*(4), 1041–1054.
- El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, X., Emmanuel, X., Karnib, N., ... Sleiman, X. F. (2019). Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent Activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *The Journal of Neuroscience*, *39*(13), 2369–2382.
- Etner, J. L., Wideman, L., Labban, J. D., Piepmeier, A.T., Pendleton, D. M., Dvorak, K. K., Becofsky, K. (2016). The effects of acute exercise on memory and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Journal of Sport and Exercise Psychology*, *38*(4), 331–340.
- Farrukh, S., Habib, S., Rafaqat, A., Sarfraz, A., Sarfraz, Z., & Tariq, H. (2023). Association of exercise, Brain-derived neurotrophic factor, and cognition among older women: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *114*, 105068.
- Fernández-Rodríguez, R., Álvarez-Bueno, C., Martínez-Ortega, I. A., Martínez-Vizcaino, V., Eumann Mesas, A., & Notario-Pacheco, B. (2022). Immediate effect of high-intensity exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy young adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*, *11*(3), 367–375.
- Goda, A., Ohgi, S., Kinpara, K., Shigemori, K., Fukuda, K., & Schneider, E. B. (2013). Changes in serum BDNF levels associated with moderate-intensity exercise in healthy young Japanese men. *SpringerPlus*, *2*(1), 678.
- Grégoire, C. A., Berryman, N., St-Onge F, Minh Vu, T. T., Bosquet, L., Arbour, N., & Bherer, L. (2019). Gross motor skills training leads to increased brain-derived neurotrophic factor levels in healthy older adults: A pilot study. *Frontiers in Physiology*, *10*, 410.
- Hamilton, G. F., & Rhodes, J. S. (2015). Exercise regulation of cognitive function and neuroplasticity in the healthy and diseased brain. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, *135*, 381–401.
- Huang, H., Li, W., Qin, Z., Shen, H., Li, X., & Wang, W. (2021). Physical exercise increases peripheral brain-derived neurotrophic factors in patients with cognitive impairment: A meta-analysis. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *39*(3), 159–171.
- Hwang, J., Brothers, R. M., Castelli, D. M., Elizabeth, M., Glowacki, Yen, T. Chen, Mandy, M. Salinas, ... Calvert, H. (2016). Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. *Neuroscience Letters*, *630*, 247–253.
- Inoue, S., D., Monteiro, P. A., Gerosa-Neto, J., Santana, P. R., Peres, F. P., ... Lira, F. S. (2020). Acute increases in brain-derived neurotrophic factor following high or moderate-intensity exercise is accompanied with better cognition performance in obese adults. *Scientific Reports*, *10*, 13493.
- Jaberi, S., & Fahnestock, M. (2023). Mechanisms of the beneficial effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor expression in Alzheimer's disease. *Biomolecules*, *13* (11), 1577.
- Jemni, M., Zaman, R., Carrick, F. R., Clarke, N. D., Marina, M., Bottoms, L., ... Konukman, F. (2023). Exercise improves depression through positive modulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A review based on 100 manuscripts over 20 years. *Frontiers in Physiology*, *14*, 1102526.
- Komulainen, P., Pedersen, M., Hänninen, T., Bruunsgaard, H., Lakka, T. A., Kivipelto, M., ... Rauramaa, R. (2008). BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: The DR's EXTRA study. *Neurobiology of Learning and Memory*, *90*(4), 596–603.
- Kovacevic, A., Fenesi, B., Paolucci, E., & Heisz, J. J. (2020). The effects of aerobic exercise intensity on memory in older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *45*(6), 591–600.
- Lambourne, K., & Tomporowski, P. (2010). The effect of exercise-induced arousal on cognitive task performance: A meta-regression analysis. *Brain Research*, *1341*, 12–24.
- Lipsey, M. W., & Wilson, D. B. (2001). *Practical meta-analysis*. Sage Publications.
- Liu, Y., Yan, T., Chu, J. M. T., Chen, Y., Dunnett, S., Ho, Y. S., ... Chang, R. C. C. (2019). The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases. *Laboratory Investigation*, *99*(7), 943–957.
- Loprinzi, P. D. (2019). Does brain-derived neurotrophic factor mediate the effects of exercise on memory? *Physician and Sportsmedicine*, *47*(4), 395–405.
- Lourenco, M. V., Ribeiro, F. C., Sudo, F. K., Drummond, C., Assunção, N., Vanderborgh, B., ... Ferreira, S. T. (2020). Cerebrospinal fluid irisin correlates with amyloid- $\beta$ , BDNF, and cognition in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia*, *12*, e12034.
- Máderová, D., Krumpolec, P., Slobodová, L., Schön, M., Tírpáková, V., Kovaničová, Z., ... Ukropec, J. (2019). Acute and Regular Exercise Distinctly Modulate Serum, Plasma, and Skeletal Muscle BDNF in the Elderly. *Neuropeptides*, *78*, 101961.
- Marinus, N., Hansen, D., Feys, P., Meesen, R., Timmermans, A., & Spildooren, J. (2019). The impact of different types of exercise training on peripheral blood brain-derived neurotrophic factor concentrations in older adults: A meta-analysis. *Sports Medicine*, *49*(10), 1529–1546.

- Miranda, M., Morici, J. F., Zaroni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*, 363.
- Moreira, A., Aoki, M. S., Arruda, A. F. S. D., Machado, D. G. D. S., Elsangedy, H. M., & Okano, A. H. (2018). Salivary BDNF and cortisol responses during high-Intensity exercise and official basketball matches in sedentary individuals and elite players. *Journal of Human Kinetics*, *65*(1), 139–149.
- Morris, S. B. (2008). Estimating effect sizes from pretest-posttest-control group designs. *Organizational Research Methods*, *11*(2), 364–386.
- Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., & Notger, G. M. (2020). Lactate and BDNF: Key mediators of exercise induced neuroplasticity? *Journal of Clinical Medicine*, *9*(4), 1136.
- Nofuji, Y., Suwa, M., Moriyama, Y., Nakano, H., Ichimiya, A., Nishichi, A., ... Kumagai, S. (2008). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men. *Neuroscience Letters*, *437*(1), 29–32.
- Oztasyonar, Y. (2016). Interaction between different sports branches such as taekwondo, Box, Athletes and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, *57*(4), 457–460.
- Park, M., Song, R., Ju, K., Shin, J. C., Seo, J., Fan, X., ... Li, Y. L. (2023). Effects of Tai Chi and Qigong on cognitive and physical functions in older adults: Systematic review, Meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials. *BMC Geriatrics*, *23*(1), 352.
- Qing, L., Zhang, L., Zhang, Z. G., Wang, Y. H., Zuo, C. W., & Bo, S. M. (2022). A shorter-bout of HIIT is more effective to promote serum BDNF and VEGF-A levels and improve cognitive function in healthy young men. *Frontiers in Physiology*, *13*, 898603.
- Rodríguez - Gutiérrez, Eva, Torres - Costoso, A., Saz - Lara, A., Bizzozero - Peroni, B., Guzmán - Pavón, M. G., ... Martínez - Vizcaino, V. (2023). Effectiveness of high - intensity interval training on peripheral brain - derived neurotrophic factor in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *34*(1), 14496.
- Rondão, C. A. D. M., Mota, M. P., Oliveira, M. M., Peixoto, F., & Esteves, D. (2022). Multicomponent exercise program effects on fitness and cognitive function of elderlies with mild cognitive impairment: Involvement of oxidative stress and BDNF. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 950937.
- Seifert, T., Brassard, P., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B., ... Secher, N. H. (2010). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American Journal of Physiology Regulatory Integrative & Comparative Physiology*, *298*, R372–R377.
- Setayesh, S., & Rahimi, G. R. M. (2023). The impact of resistance training on brain-derived neurotrophic factor and depression among older adults aged 60 years or older: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Geriatric Nursing* *54*, 23–31.
- Sleiman, S. F., Henry, J., Al-Haddad, R., Hayek, L. E., Haidar, E. A., Stringer, T., ... Moses, V. C. (2016). Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. *eLife*, *5*, e15092.
- Stringham, N. T., Holmes, P. V., & Stringham, J. M. (2019). Effects of macular xanthophyll supplementation on brain-derived neurotrophic factor, Proinflammatory cytokines, and cognitive performance. *Physiology & Behavior*, *211*, 112650.
- Sungkarat, S., Boripuntakul, S., Kumfu, S., Stephen, R. L., & Chattapakorn, N. (2018). Tai Chi improves cognition and plasma BDNF in older adults with mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *32*(2), 142–149.
- Tao, J., Chen, X., Egorova, N., Liu, J., Xue, X., Wang, Q., ... Kong, J. (2017). Tai Chi Chuan and Baduanjin practice modulates functional connectivity of the cognitive control network in older adults. *Scientific Reports*, *7*(1), 41581.
- Traylor, M. K., Bauman, A. J., Saiyasit, N., Frizell, C. A., Hill, B. D., Nelson, A. R., & Keller, J. L. (2022). An examination of the relationship among plasma brain derived neurotrophic factor, Peripheral vascular function, and body composition with cognition in midlife African Americans/Black Individuals. *Frontiers in Aging Neuroscience* *14*, 980561.
- Vecchio, L., M., Meng, Y., Xhima, K., Lipsman, N., Hamani, C., & Aubert, I. (2018). The neuroprotective effects of exercise: Maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain Plasticity*, *4*(1), 17–52.
- Walsh, J. J., & Tschakovsky, M. E. (2018). Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *43*(11), 1095–1104.
- Wang, Y. H., Zhou, H. H., Luo, Q. & Cui, S. (2022). The effect of physical exercise on circulating brain-derived neurotrophic factor in healthy subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Brain and Behavior*, *12*(4), e2544.
- Wheeler, M. J., Green, D. J., Kathryn A. E., Cerin, E., Heinonen, I., ... Dunstan, D. W. (2020). Distinct effects of acute exercise and breaks in sitting on working memory and executive function in older adults: A three-arm, randomised cross-over trial to evaluate the effects of exercise with and without breaks in sitting on cognition. *British Journal of Sports Medicine*, *54*(13), 776.
- Yang, Z., Zhang, W., Liu, D., Zhang, S., Tang, Y., Song, J., ... Ding, F. (2022). Effects of sport stacking on neuropsychological, Neurobiological, and brain function

performances in patients with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 910261.  
Zhou, B., Wang, Z., Zhu, L., Huang, G., Li, B., Chen, C., ...

Liu, C. Y. T. (2022). Effects of different physical activities on brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 981002.

## Is BDNF an underlying biological mechanism in exercise-induced cognition? Evidence, challenges, and prospects

GUO Yi, ZHANG Lian-cheng, TAO Ying-ying, ZHU Liang-hao, WANG Ting

(Key Laboratory of Psychological and Physiological Regulation in Athletics,

Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China)

**Abstract:** Exercise elevates the body's levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which is strongly associated with cognitive performance. This raises the question: Is BDNF a biological mechanism through which exercise enhances cognition? Based on biological mechanisms and experimental evidence from animal models and humans, it has been inferred that exercise may improve cognitive function by increasing BDNF levels in the body. However, some human studies have reported inconsistent findings, such as a failure of exercise to elicit a corresponding increase in BDNF or discrepancies between cognitive performance improvements after exercise and changes in BDNF levels. Notably, the conclusions of previous studies are often derived indirectly, and the time course of changes in BDNF and cognitive performance in response to exercise has not been thoroughly investigated. Furthermore, numerous factors influencing BDNF have diminished the accuracy and comparability of existing results, hindering the development of theories and the practical application of BDNF-related findings. To address these challenges, future studies should systematically collate and analyze relevant evidence while clarifying research themes. Rigorous mediation experiments and meta-analyses of mediation effects should be designed, with strict control over variables such as exercise protocols, participant populations, and measurement methods. Additionally, further refinement of tests for potential moderating effects is essential to validate the mediating role of BDNF in the cognitive enhancement effects of exercise. Investigating the quantitative relationships between exercise-induced BDNF changes and cognitive performance improvements, as well as the specific effects of BDNF on different dimensions of cognitive function, will provide valuable insights. This research will offer theoretical guidance and substantial contributions to the study of biological mechanisms underlying exercise-induced cognitive benefits, inspire new perspectives on exercise practices, and support the promotion of public health and the construction of a healthy society.

**Keywords:** BDNF, exercise, cognition