山西大学学报(自然科学版)49(5):771—787,2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026040

高强度间歇训练调控CUMS大鼠血清代谢物谱抗抑郁作用机制研究

郭子玥[1],朱宇晨[1],张丹辉[1],向欢[1],周石[2],韩雨梅[1*],田俊生[3*]

(1.山西大学 体育学院,山西 太原 030006;
2.南十字星大学 健康学院,澳大利亚 新南威尔士州 利斯莫尔市 2480;
3.山西大学 中医药现代研究中心,山西 太原 030006)

摘　要:本文阐明4周高强度间歇训练(High-Intensity Interval Training, HIIT)改善慢性温和不可预知应激(Chronic Unpredictable Mild Stress,CUMS)大鼠抑郁样行为的血液代谢组学机制。48只雄性SD大鼠随机均分为空白对照组(C)、模型组(M)、运动对照组(HC)、运动模型组(HM)。M和HM组采用CUMS建立抑郁模型,HC和HM组从第5周开始进行4周HIIT干预。于实验第4周和8周末进行行为学测试,第8周末实验结束,收集大鼠血液。采用液相色谱-质谱联用(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry,LC-MS)代谢组学技术检测血清中代谢物谱的变化,用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked Immunosorbent Assay,ELISA)检测相关血清生化指标,运用网络药理学技术协同分析HIIT抗抑郁的潜在靶点。与C组比,M组大鼠体重、糖水偏爱率、旷场实验穿越格数和直立次数显著降低,血清5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine,5-HT)、多巴胺(Dopamine,DA)浓度显著下降,S100B(Bcalcium Binding Protein B, S100B)及谷氨酸(Glutamic Acid,Glu)浓度显著升高,且有26种血清代谢物显著改变;HM组较M组,5-HT和DA浓度显著回调,18种差异代谢物显著改变,抑郁样行为改善;HC组与C组相比,12种代谢物含量存在显著差异。网络药理学分析发现,HII可能通过白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor,TNF)、胰岛素(Insulin,INS)、瘦素(Leptin,LEP)、蛋白激酶B1(Protein Kinase B1,AKT1)、白蛋白(Albumin,ALB)和肿瘤蛋白p53(Tumor Protein p53,TP53)7个核心靶点发挥作用。4周HIIT可以显著提高CUMS大鼠血清5-HT、DA的浓度,改善血脑屏障功能,显著回调丙酮酸代谢、天冬氨酸和谷氨酸代谢等4条代谢通路,可能作用于IL-6、TNF、INS等7个核心靶点,诱导抑郁相关的代谢重塑进而改善其抑郁样行为。

关键词:高强度间歇训练;抑郁症;代谢组学;血脑屏障;网络药理学
中图分类号:G804.2;R749.4　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:0253-2395(2026)05-0771-17

Investigation on the Modulation of Serum Metabolite Profiles in Rats with Depression by High-Intensity Interval Training

Guo Ziyue[1], Zhu Yuchen[1], Zhang Danhui[1], Xiang Huan[1], Zhou Shi[2], Han Yumei[1*], Tian Junsheng[3*]

(1. *College of Physical Education, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China;*
2. *Faculty of Health, Southern Cross University, Lismore* NSW 2480*, Australia;*
3. *Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China*)

Abstract: The purpose of this study is to clarify the mechanism by which 4 weeks of high-intensity interval training (HIIT) interven-

收稿日期:2025-11-15;**修回日期**:2026-06-18
基金项目:山西省2025年度重点国别科技合作项目(202504041101012);国家自然科学基金面上资助项目(82374153)
作者简介:郭子玥(1999—),女,山西阳泉人,硕士,研究方向为运动与健康促进。E-mail:m13080336226@163.com
* **通信作者**:韩雨梅(Han Yumei),E-mail:hanyumei@sxu.edu.cn;田俊生(Tian Junsheng),E-mail:jstian@sxu.edu.cn
引文格式:郭子玥,朱宇晨,张丹辉,等.高强度间歇训练调控CUMS大鼠血清代谢物谱抗抑郁作用机制研究[J].山西大学学报(自然科学版),2026,49(5):771-787. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026040.

tion regulates the serum metabolite profile and improves the blood-brain barrier function to alleviate depression-like behaviors in chronic unpredictable mild stress (CUMS) rats. Forty-eight male SD rats were randomly and evenly divided into blank control group (C), model group (M), exercise control group (HC), and exercise model group (HM). The depression model was established in M and HM groups by CUMS. HIIT intervention was started from the fifth week in HC and HM groups for 4 weeks. Behavioral tests were conducted at 4 and 8 weeks. Blood samples were collected from rats at the eighth week, and the changes in serum metabolite profiles were detected by Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) metabolomics technology. Relevant serum biochemical indicators were detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Network pharmacology technology was used to collaboratively analyze the potential targets of HIIT in anti-depression. Compared with the C group, the body weight, sucrose preference rate, number of grid crossings and standing times in the open field test of M group rats were significantly decreased, the concentrations of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and dopamine (DA) in serum were significantly decreased, the concentrations of S100B and glutamic acid (Glu) were significantly increased, and 26 serum metabolites were significantly changed. Compared with the M group, the concentrations of 5-HT and DA in HM group were significantly restored, 11 differential metabolites were significantly restored, and depression-like behaviors were improved. Compared with the C group, 12 metabolites in HC group were differentially expressed. Network pharmacology revealed that HIIT exerts its effects through 7 core targets: IL-6, TNF, INS, LEP, AKT1, ALB, and TP53. Four weeks of HIIT can significantly increase the concentrations of 5-HT and DA in the serum of CUMS rats, improve the blood-brain barrier function, significantly restore 4 metabolic pathways including pyruvate metabolism, aspartate and glutamate metabolism, and may act on 7 core targets such as IL-6 and TNF to improve depression-related metabolic disorders and thereby alleviate depression-like behaviors.

Keywords: high-intensity interval exercise; depression; metaboiomics; blood-brain barrier; network pharmacology

0 引言

抑郁症作为一种常见的精神障碍,其典型症状包括情绪低落、兴趣减退以及认知功能和睡眠方面的异常,严重影响患者的生活品质,使其社会功能难以有效维系[1]。然而,目前的抗抑郁治疗手段(如药物和心理治疗)效果有限,且药物常伴随副作用,存在个体化效果差异和治疗耐受性等问题[2-4]。探索更为有效、低副作用的干预措施已成为抑郁症研究的热点与难点。

慢性温和不可预知应激(Chronic Unpredictable Mild Stress, CUMS)模型是研究抑郁症发病机制的经典动物模型,其能有效模拟人类抑郁症的核心症状和病理特征,主要包括快感缺失(糖水偏爱率降低)、行为抑制、活动能力下降及体重减轻等[5]。在CUMS大鼠模型中,研究者已观察到神经递质失衡、炎症反应和神经可塑性受损等多方面的病理变化[6-9]。然而,现有研究多集中于单一的生物学假说,未能充分揭示抑郁症复杂的代谢紊乱机制[10-12]。

高强度间歇性训练(High-intensity Interval Training, HIIT)作为一种新兴的运动模式,以其高效率和多系统调节效应在心理健康领域受到关注[13-14]。既往研究表明,HIIT不仅能够显著改善心肺功能、胰岛素敏感性及脂质代谢水平,还可调节炎症因子表达、促进神经可塑性并提高脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)水平,从而改善抑郁样行为表现;在动物模型中,HIIT已被证实可提高糖水偏爱率、提高活动水平,并调节5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(Dopamine, DA)等单胺类神经递质水平,提示其具有明确的抗抑郁效应[15]。HIIT运动可显著提高外周乳酸水平[16],乳酸不仅是代谢产物,还可作为信号分子通过单羧酸转运体(Monocarboxylate Transporters, MCTs)跨越血脑屏障(Blood-brain Barrier, BBB)[17],参与中枢能量代谢及神经功能调节[18]。

早在20世纪80年代,Niklasson等[19]研究报道抑郁症患者存在BBB通透性改变,近年来,BBB损伤进一步被证实为抑郁症的重要病理机制之一。S100B(Calcium Binding Protein B, S100B)作为BBB完整性丧失的外周生物标志物[20],在抑郁症患者的血清和脑脊液中显著升高[21]。血脑屏障通透性改变可导致S100B由中枢释放至外周循环。然而,HIIT诱导的乳酸变化是否可以通过调节S100B的血液代谢进而

影响大鼠BBB改善抑郁样行为尚未可知。近年来,代谢组学技术的兴起为研究抑郁症的病理机制提供了新的视角,该技术通过分析生物体内代谢物的动态变化,能够为机制研究和干预措施开发提供重要依据。

本研究以CUMS大鼠为模型,通过行为学检测,评估4周HIIT对其抑郁样行为的改善效果,并结合代谢组学技术和生理生化指标测试结果全面解析其血清代谢机制,并通过网络药理学方法构建HIIT作用的靶点-通路网络,深入揭示HIIT改善抑郁症状的血清代谢物谱变化机制,为基于代谢标志物的运动处方开发和制定提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

选取体重在180 g~200 g的8周龄SD大鼠48只,经1周适应性喂养后,对其进行体重测量,糖水偏爱实验与旷场实验的基线测试。将大鼠随机分为空白对照组(C)、模型组(M)、运动对照组(HC)、运动模型组(HM),每组12只。CUMS抑郁大鼠模型的构建以Willner等[22]方法为基础,结合本研究需求由课题组进行了改进[23]。实验方案经山西大学科学研究伦理委员会批准(SXULL2022069)。

1.2 抑郁大鼠模型建立

应激源共9种,分别为热刺激、4 ℃冰水游泳、超声刺激、夹尾处理、昼夜节律干扰、足底电击刺激、禁水、躯体束缚以及禁食处理,每天1种,每种刺激随机实施3~4次,持续28天。空白对照组不给予任何刺激,保持正常喂饲和饮水(见图1)。建模阶段每周需检测指标包括:各组大鼠体重变化数值、糖水偏好程度百分比、旷场测试中运动格数及站立次数等行为学参数,详细流程参考本课题组前期已建立的方法[23]。

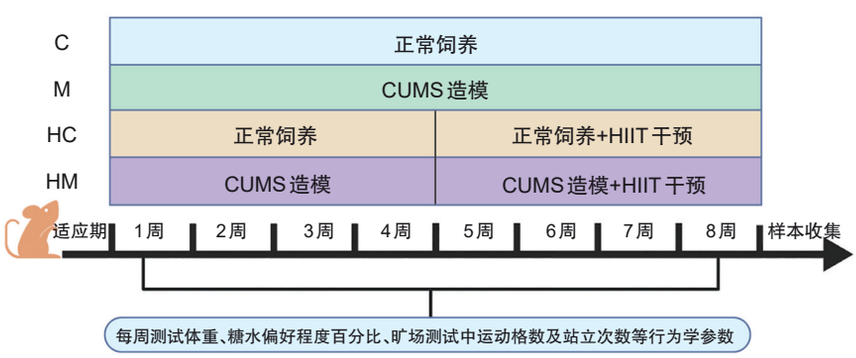


图1 动物实验流程

Fig. 1 Animal experiment procedure

1.3 HIIT运动干预方案

HIIT运动方案借鉴课题组前期模式进行[9]:采用动物执行3 min高强度运动结合1 min低强度恢复的无间歇的循环模式。训练前后均以15 m/min的速度分别进行5 min热身和5 min放松。每周训练5天,休息2天,共4周(见表1)。

表1 HIIT训练方案

Table 1 HIIT training plan

时间	高速训练			低速训练			训练时长/min
	强度(%S_{max})	持续时间/min	循环次数	强度(%S_{max})	持续时间/min	循环次数	
第5周	85	3	4	50	1	3	25
第6周	85	3	4	50	1	3	25
第7周	90	3	5	55	1	4	29
第8周	90	3	5	55	1	4	29

1.4 行为学检测

于每周末实施行为学测试,包括糖水偏爱实验与旷场实验;详细流程参考本课题组前期已建立的方法[9]。

1.5 酶联免疫吸附试验

采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked Immunosorbent Assay,ELISA) ELISA试剂盒检测大鼠血清样本中5-HT(Andy gene公司,AD2930Ra)、DA(Andy gene公司,AD12522Hu)、S100B蛋白(Andy gene公司,AD2397Ra)和谷氨酸(Glutamic acid,GLU,Andy gene公司,AD3298Ra)含量,具体操作参照试剂盒说明书进行。

1.6 LC-MS代谢组学检测

检测仪器为高分辨液质联用仪(UPLC-Q-Exactive HF,Thermo Fisher Scientific,美国)。

1.6.1 血清样本制备

从-80 ℃冰箱取出血清样本,于4 ℃条件下解冻,吸取100 μL血清置于2 mL微量离心管中,加入质量分数0.1%甲酸乙腈200 μL,充分混匀并离心(4 ℃,13 000 r/min,15 min),取上清液待测。每个样本取10 μL混合制成质量控制(Quality Control,QC)样本。

1.6.2 LC-MS分析条件

液相条件:流动相A,纯水(10 mmol/L乙酸铵、0.1%氨水,体积分数);流动相B,乙腈。梯度洗脱(所有百分含量均为体积分数):0 min~0.5 min,5% A;0.5 min ~9 min,5%~30% A;9 min ~11 min,30% A;11 min ~13 min,30%~60% A;13 min ~13.5 min,60%~5% A.13.5 min ~16 min,5% A进样量2 μL;流速0.3 mL/min;Waters. ACQUITY UPLC BEH Amide Column,130A色谱柱(2.1 mm × 100 mm,1.7 μm),柱温设定在40 ℃。质谱条件:采用负离子模式下的HESI离子源进行检测。具体参数设定如下:鞘气=55 arb(arbitrary units),辅助气体=15 arb,吹扫气体=3 arb,喷雾电压(-)=2.5 kV,毛细管温度为=320 ℃,加热器温度=450 ℃,S-lens RF水平=65.0,扫描范围=60~900(m/z);分辨率=35 000;最大注入时间=120 ms;自动增益控制(Automatic Gain Control,AGC)=1×10^6 ions。

1.6.3 LC-MS数据的处理

使用Compound Discoverer 3.1软件(Thermo Fisher,USA)完成各组样本数据预处理工作,以获取匹配和对齐的峰值数据,这些数据经过Excel软件进行归一化处理后,使用SIMCA-P 14.1(Umetrics,Sweden)对所导入数据依次进行主成分分析(Principal Component Analysis,PCA)、偏最小二乘判别分析(Partial Least Squares-discriminant Analysis,PLS-DA)与正交偏最小二乘判别分析(Orthogonal Partial Least Squares-discriminant Analysis,OPLS-DA)。筛选标准方面:通过S-plot图,且变量投影重要性(Variable Importance in Projection,VIP)>1的标准,以及独立样本t检验($P<0.05$)结果,筛选所得数据为所需组间的显著差异代谢物。

根据HMDB,Massbank,Metlin,Lipid Maps等多个专业在线数据库资源,结合二级质谱碎片信息和标准品比对完成物质确认。经鉴定获得的差异性代谢物数据,由MetaboAnalyst 5.0(https://www.metaboanalyst.ca)实施通路富集分析操作,使用KEGG数据库和文献资料共同辅助解析相关代谢途径。

1.7 网络药理学数据的处理

(1)以“Depression”“High-intensity Interval Training”作为筛选词,在Genecards数据库中进行检索,将所得数据筛选并去除重复项,分别得到“HIIT”和“抑郁症”各自相关的基因靶点。

(2)筛选两者的交集靶点,随后使用STRING11.5平台完成蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein Interaction Networks,PPI)网络的构建。使用Cytoscape 3.7.2软件中的“Network Analyzer”工具开展数据可视化分析。

(3)将上述所得数据导入Metascape 3.5平台,进行基因本体(Gene Ontology,GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)信号通路富集分析。采用Origin Lab 2018软件分别绘制GO功能分析结果柱状图和KEGG通路气泡图。

(4)使用Cytoscape 3.7.2搭建HIIT抗抑郁的靶点-通路网络,并结合Network Analyzer工具进行网络拓扑分析。利用CytoHubba插件筛选出HIIT抗抑郁的核心靶点[24]。

1.8 统计分析

数据处理采用IBM SPSS Statistics 26软件完成计算工作,由GraphPad Prism 10.1软件进行图形绘制。符合正态分布特性的数值采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)的形式呈现,双因素方差分

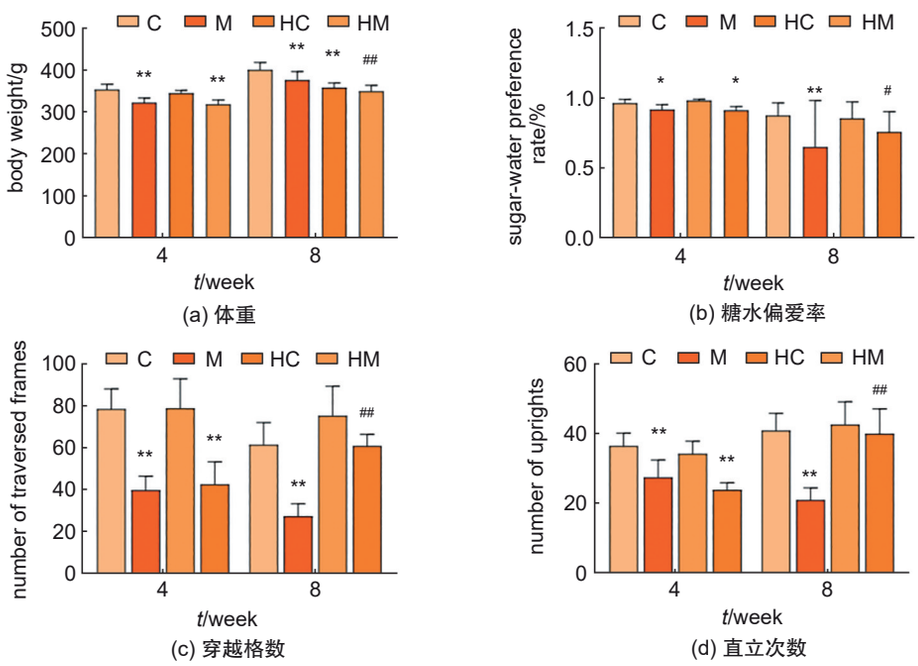
析作为主要分析法来对行为学指标进行评估,应用多元统计分析方法对代谢组数据进行处理;组间差异的显著性判断则通过t检验来完成。P值<0.05则被认为具有统计学意义。网络药理学分析结果使用Metascape 3.5数据库进行生物信息富集分析。

2 结果

2.1 4周HIIT干预前后CUMS大鼠抑郁样行为的变化

针对动物行为学实验,糖水偏好测试与旷场测试可评估其享乐动机水平、运动能力及焦虑状态[25-26]。经4周CUMS干预后,与C组相比,M组、HM组体重下降明显、糖水偏爱率降低、穿越格数与直立行为次数显著降低(P<0.01,P<0.05,图2),一系列数据表明CUMS模型造模成功。

经过4周HIIT干预后:与C组相比,M组与HC组的体重显著降低(P<0.01),HM组体重显著低于M组(P<0.05);M组糖水偏爱率比C组显著降低,HM组糖水偏爱率较M组明显回升(P<0.05);与C组相比,M组穿越格数和直立次数显著降低(P<0.01),HM组穿越格数和直立次数较M组呈显著回调趋势(P<0.01)。



注:与C组比较:$^{*}P$<0.05,$^{**}P$<0.01;与M组比较:$^{\#}P$<0.05,$^{\#\#}P$<0.01。n=12。

图2 HIIT对各组大鼠抑郁样行为的影响

Fig. 2 Impacts of HIIT on depressive-like behaviors in rats of each group

2.2 4周HIIT干预后CUMS大鼠血清生化指标的变化

2.2.1 单胺类递质变化

关于抑郁症发病机制的解释中,经典的单胺类神经递质假说认为,神经递质5-HT和DA主要产生于大脑及肾上腺部位,其临床数据表明浓度下降现象与抑郁症发作存在关联[27-28]。本研究通过检测各组大鼠血清中的5-HT、DA浓度发现,M组5-HT、DA浓度较C组明显降低(P<0.01,图3(a),3(b)),4周HIIT干预后,HM组5-HT、DA浓度显著回调(P<0.01)。

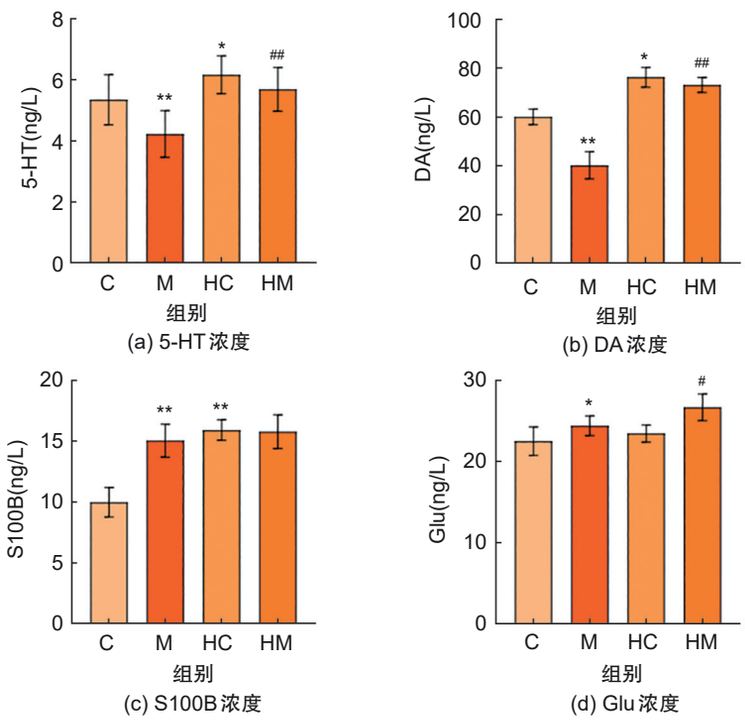
2.2.2 血脑屏障损伤标志物变化

S100B主要在神经胶质细胞中表达,当神经损伤或BBB破坏时,会释放到血液中,通常作为神经损伤或脑损伤的生物标志物[29-30]。因此,选用S100B蛋白来作为BBB损伤标志物进行探讨。研究发现,相比于C组,M组S100B蛋白浓度明显升高(P<0.01,图3(c))。4周HIIT干预后,HC组S100B蛋白浓度显著升高(P<0.01)。但HM组与M组相比无显著差异。

2.2.3 谷氨酸含量变化

在神经系统的兴奋性递质中,Glu占据着主

导地位。作为中枢神经系统的重要组成部分，其水平的变化可能与神经兴奋毒性、突触可塑性受损等有关[31]。BBB破坏也可能导致脑内谷氨酸外泄。为了进一步验证此猜想，本实验对大鼠血清中的Glu含量也进行了测量，发现相比于C组，M组Glu浓度升高($P<0.05$，图3(d))。经4周HIIT干预后，C组与HC组间，HM组与M组间相比均无显著差异。



注：与C组比较：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与M组比较：$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$。$n=12$。

图3 HIIT干预对各组大鼠血清生化指标的影响

Fig. 3 The effects of HIIT intervention on serum biochemical indicators in each group of rats

2.3 4周HIIT干预调节CUMS大鼠代谢物谱

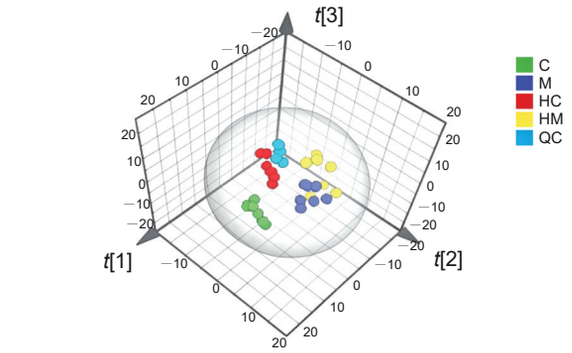
2.3.1 多元统计分析

本研究应用具有监督模式特征的多元统计分析方法正交偏最小二乘判别分析(Orthogonal PLS-DA，OPLS-DA)。图4(a)所示，C组与M组存在明显分离现象，且QC样品呈现良好聚类。表明该分析方法具备稳定性与可靠性，可适用于大规模样本检测需求。为考查模型是否存在过拟合问题，使用偏最小二乘法判别进行分析(PLS-DA)($n=200$)(图4(b))，结果表明该分析方法不存在过拟合现象。

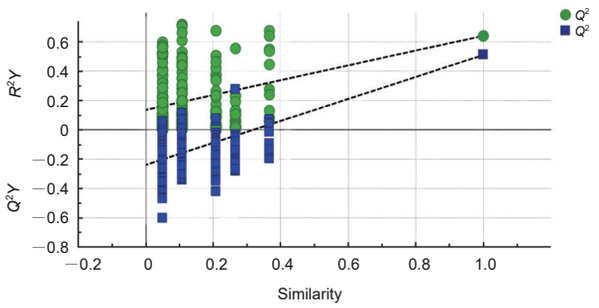
在OPLS-DA分析中，C组与M组存在显著分离(图4(c)、(d))，说明CUMS大鼠血清代谢谱发生了明显改变。图4(e)、(f)显示C组与HC组呈现显著分离趋势。由此可得4周HIIT干预对大鼠血清代谢谱产生了显著影响。此外M组与HM的明显分界(图4(g)、(h))，表明4周HIIT干预对CUMS大鼠血清中代谢物具有显著调节作用。

2.3.2 差异代谢物分析

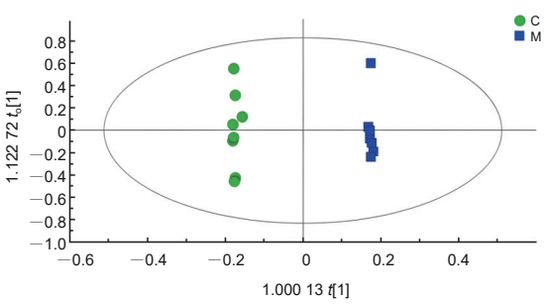
对C组与M组实施OPLS-DA分析后，采用双标准筛选法对抑郁症状关联的血清代谢差异物进行鉴定，以及S-Plot图示中VIP>1且满足t检验中$P<0.05$的标准。基于HMDB数据库以及已有文献检索结果，确定C-M、M-HM组间共有26种代谢差异物发生显著变化，C与HC组间有12种代谢差异物发生显著变化。结果显示，相较于C组样本，油酸、棕榈酸及乳酸等21种代谢产物在M组呈现显著上升态势；相反，L-谷氨酸、溴化氢复合物与天冬氨酸等5种物质水平明显下降。HM组的油酸、二氯甲烷化合物与丙酸等6种代谢物水平相比于M组而言显著上调；而乳酸、抗坏血酸以及3-硫酸盐等12种成分则表现出下调趋势(见表2)。对照C组数据可见HC组的乳酸、尿苷和富马酸等5种物质水平升高明显；丝氨酸、乙酰丙酸和氮鸟嘌呤等7种成分呈现降低特征(见表3)。



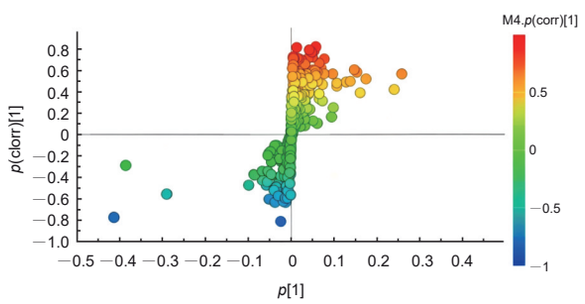
(a) 各组OPLS-DA评分



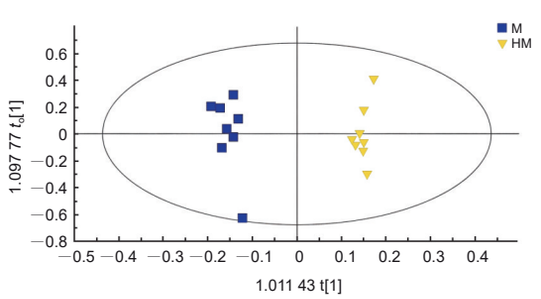
(b) PLS-DA模型验证



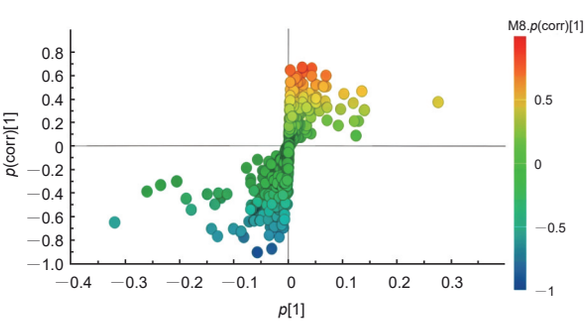
(c) C和M组OPLS-DA评分



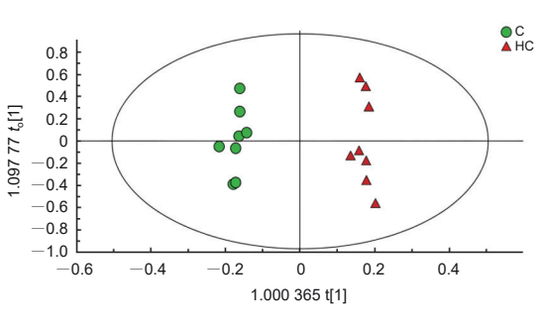
(d) C和M组S-Plot



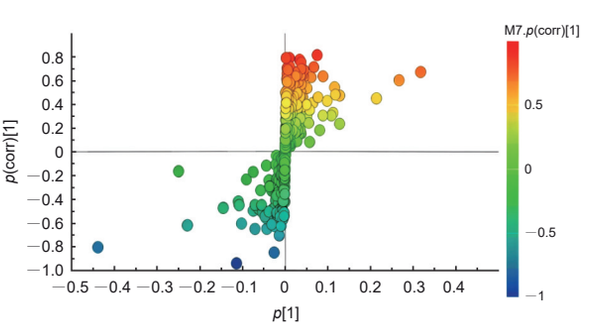
(e) C和HC组OPLS-DA评分



(f) C和HC组S-Plot



(g) M和MH组OPLS-DA评分



(h) M和HM组S-Plot

注:(a)图中t[1]、t[2]、t[3]分别代表样本在第一、第二和第三主成分上的得分值;(c)(e)(g)中横轴为预测主成分得分,纵轴为正交主成分得分;(d)(f)(h)中横轴p[1]为协方差载荷,纵轴p(corr)[1]为相关系数载荷。

图4 LC-MS血清代谢组学多元统计分析

Fig. 4 Multivariate statistical analysis of LC-MS metabolomics of rat serum

2.3.3 代谢通路分析

将所得数据导入Metabo Analyst 5.0平台进行通路分析操作。筛选标准设定为代谢通路影响值(Impact Value)＞0.1。观察到主要涉及7

表2 C组与M组、M组与HM组之间的差异代谢物

Table 2 Metabolites with significant differences between group C and group M, as well as those between group M and group HM

NO.	Metabolites	VIP	HMDB ID	M/C	HM/M
1	L-Glutamic acid	1.063	HMDB0029126	↓**	↓#
2	Hydrogen bromide	1.292	HMDB0014920	↓**	↓##
3	Levulinic acid	3.795	HMDB0000720	↓*	↓##
4	Oleic acid	4.353	HMDB0000207	↑**	↑#
5	Palmitelaidic acid	3.642	HMDB0003229	↑**	—
6	L-Ascorbic acid 2-sulfate	3.145	HMDB0060649	↑*	↓##
7	Fumaric acid	0.030	HMDB0000134	↑**	↓##
8	trans-geranic acid	1.715	HMDB0036103	↑**	—
9	Phenolsulfonic acid	6.398	HMDB0304953	↑**	—
10	Lactic Acid	3.977	HMDB0000190	↑**	↓##
11	Dichloromethane	1.516	HMDB0031548	↑*	↑#
12	Niacin	1.444	HMDB0001488	↑**	↓#
13	Itaconic acid	1.317	HMDB0002092	↑*	—
14	4-Pyridoxic acid	1.444	HMDB0000017	↑**	↑#
15	Propionic acid	1.246	HMDB0000237	↑**	↑#
16	Phenylalanine	1.320	HMDB0000159	↑*	—
17	DL-Citrulline	0.033	HMDB0250742	↓**	↑#
18	2-Furoylglycine	1.248	HMDB0000439	↑**	↓##
19	2-Methoxy-3-phloroglucinol	1.432	HMDB0000014	↑*	↓#
20	2′-Deoxycytidine	1.011	HMDB0000014	↑**	↓##
21	2-Hydroxyglutaric acid	1.246	HMDB0000694	↑*	—
22	2-Butynedioic acid	1.386	HMDB0247933	↑*	↓#
23	Sorbic acid	1.193	HMDB0256823	↑*	—
24	L-Aspartic acid	1.302	HMDB0029123	↓**	—
25	Tetrahydroxypentanoic acid	1.366	HMDB0242608	↑*	↓##
26	Ethyl acetate	0.001	HMDB0031217	↑*	↑#

注:与C组相比:$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$;与M组相比:$^{\#}P<0.05$, $^{\#\#}P<0.01$。↑表示该代谢物在比较中显著上调,↓表示显著下调。

表3 C组与HC组之间的差异代谢物

Table 3 Differential metabolites between group C and group HC

NO.	Metabolites	VIP	HMDB ID	HC/C
1	Levulinic acid	2.866	HMDB0000720	↓**
2	L-Glutamic acid	2.556	HMDB0029126	↓*
3	D-Ribofuranosyl	1.068	HMDB0247422	↓**
4	Uridine	1.912	HMDB0000296	↑*
5	Chloroform	1.527	HMDB0029596	↓*
6	L-Serine	1.791	HMDB0029048	↓**
7	Levulinic acid	1.148	HMDB0000720	↓**
8	Propionic acid	2.909	HMDB0000237	↑*
9	Lactic Acid	6.206	HMDB0000190	↑**
10	Fumaric acid	1.077	HMDB0000134	↑**
11	Phenol	1.294	HMDB0000228	↑*
12	L-Aspartic acid	1.187	HMDB0000191	↓*

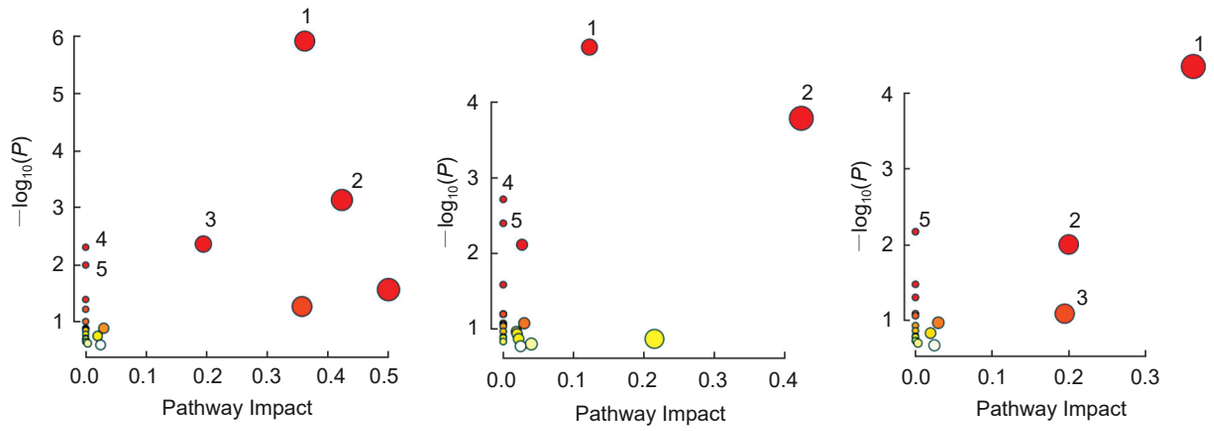
注:与C组相比:$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$。↑表示该代谢物在比较中显著上调,↓表示显著下调。

条氨基酸相关代谢通路,分别为丙酮酸代谢;丙氨酸与天冬氨酸及谷氨酸的代谢;组氨酸代谢;苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸的生物合成苯丙氨酸代谢;烟酸和烟酰胺代谢(图5(a)),4周HIIT干预回调C组大鼠精氨酸生物合成;丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;组氨酸代谢;丙酮酸代谢4条代谢通路(图5(b));以及能够显著回调HM组精氨酸生物合成;丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;烟酸和烟酰胺代谢;丙酮酸代谢4条代谢通路(图5(c))。

2.4 网络药理学分析

2.4.1 HIIT-抑郁症相关靶点基因预测PPI网络构建

对获得的“Depression”和“High-intensity Interval Training”相关靶点筛选后删除重复值,分别得到218个和441个相关靶点,通过VENNY



注:1. 精氨酸生物合成;2. 丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;3. 烟酸和烟酰胺代谢;4. 组氨酸代谢;5. 丙酮酸代谢。

图5 LC-MS代谢通路分析

Fig. 5 LC-MS metabolic pathway analysis

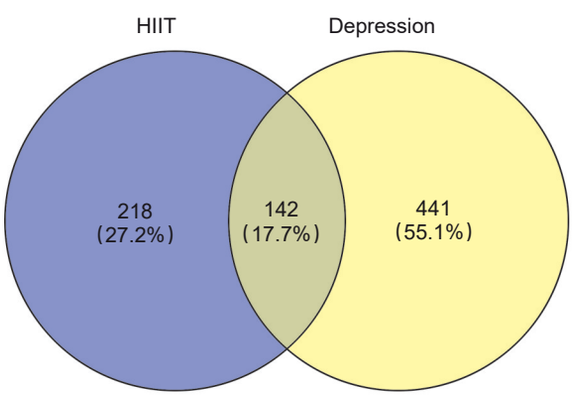


图6 HIIT靶点和抑郁症靶点韦恩图

Fig. 6 Venn diagram of HIIT targets and depression targets

2.1 将“High-intensity Interval Training”和“Depression”相关靶点进行映射,取交集获得142个交集靶点(图6)。

2.4.2 PPI网络构建

为了探究潜在靶点间的相互关联性,将经过筛选获得的交集靶点导入至String12.0数据库中。利用Cytoscape 3.10.3工具完成PPI网络的构建。工作得到包含33个节点和125条边的PPI网络(图7)。通过Cytoscape平台集成的MCODE插件的分析处理,识别出白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor,TNF)、胰岛素(Insulin,INS)、白细胞介素-18(Interleukin-18,IL-18)等19个关键靶点。推测这些靶点为潜在的HIIT抗抑郁作用靶点。

2.4.3 GO富集分析和KEGG通路分析

通过DAVID数据库,针对HIIT干预抑郁症状的潜在靶点群,开展GO富集和KEGG通路分析。得出经过系统分类后的三大功能模块:生物过程(BP,Biological Process)、细胞组分(CC,Cellular Components)和分子功能(MF,Molecular Functions)中P值各排名前20的GO条目(图8(a)、图8(b)、图8(c))。由图可知,HIIT干预抑郁症潜在靶点参与的生物过程主要包括细胞内信号传导、神经元的正向调控、炎症反应的正调节等;参与的细胞组分主要包括胞外区、血液微粒、细胞外基质等;参与的分子功能主要包括信号生长因子活性、细胞因子活性、激素活性等。图8(d)展示了P值排名前20的KEGG通路。由图可知,HIIT干预抑

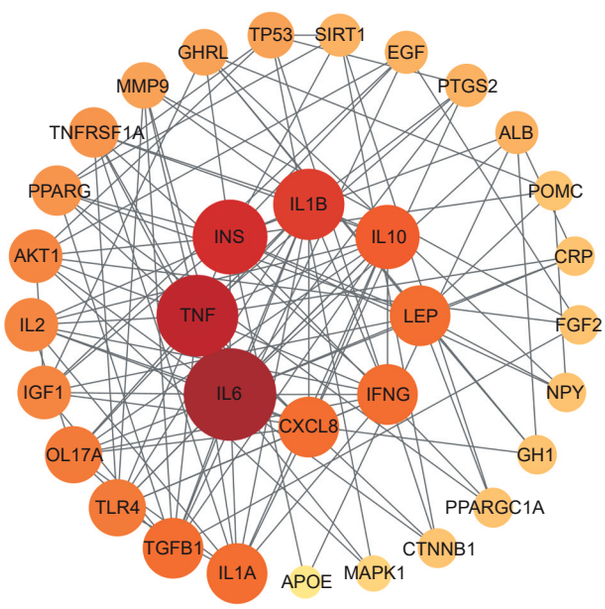


图7 HIIT-抑郁症靶点PPI网络

Fig. 7 HIIT-depression target protein-protein interaction network

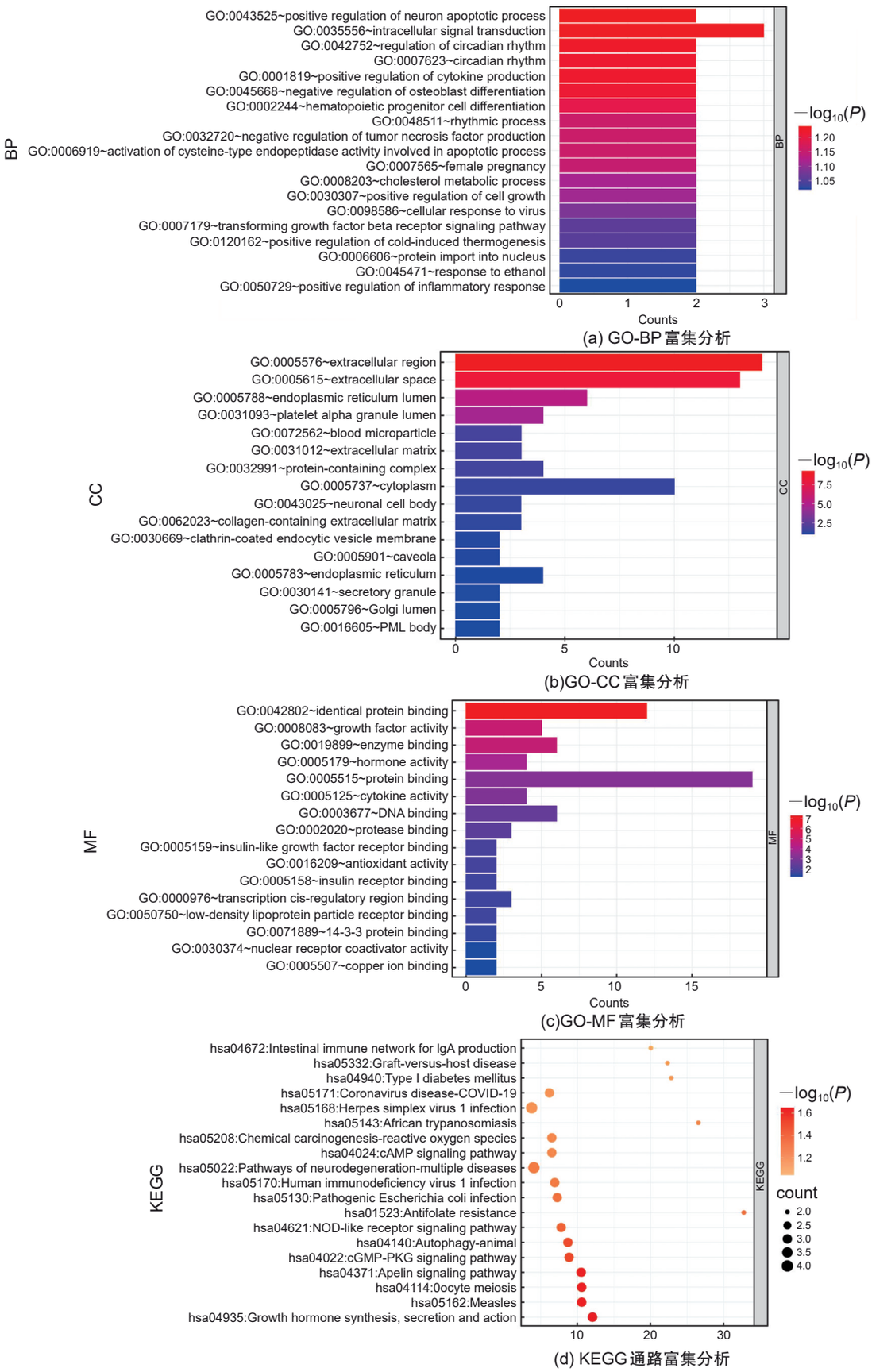
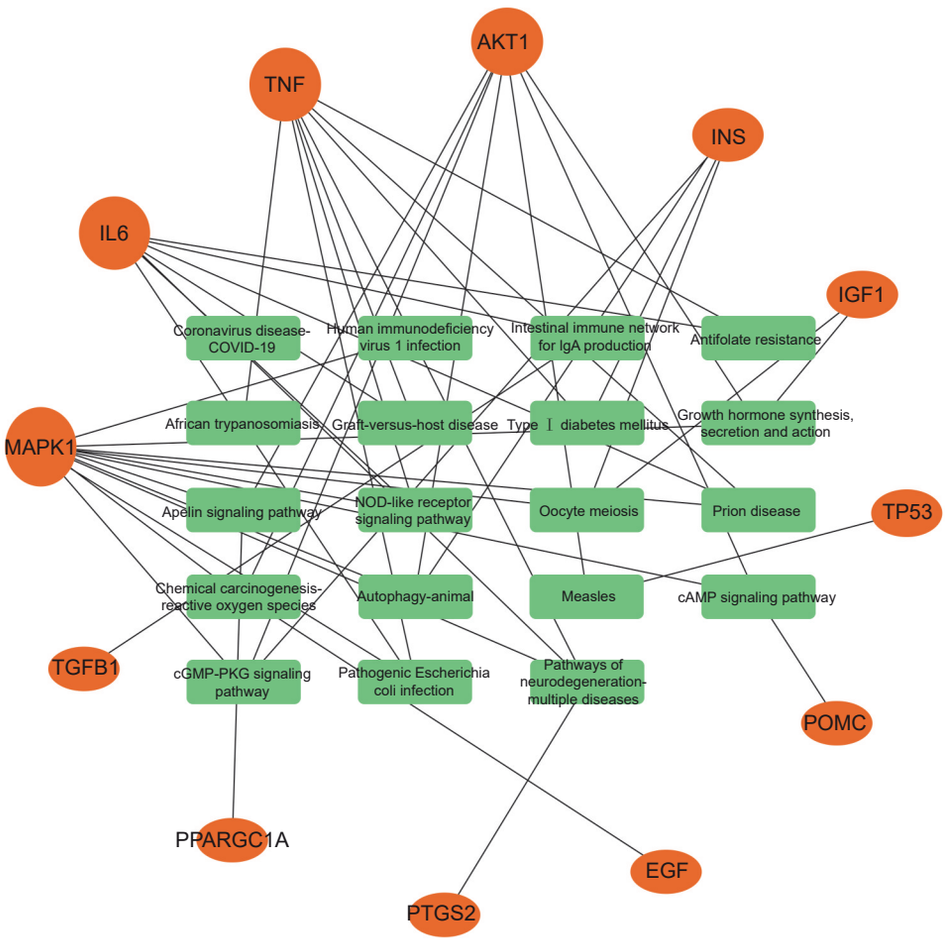


图8 HIIT 干预抑郁症的潜在靶点富集分析

Fig. 8 Enrichment analysis of potential targets for HIIT in the treatment of depression



注:绿色为通路,橙色为靶点。

图9 靶点-通路网络图

Fig. 9 Target-regulating network diagram

郁症的潜在关键通路为神经退行性病变、cAMP信号通路、IgA产生的肠道免疫网络等。

2.4.4 靶点-通路网络构建及核心靶点筛选

构建“靶点-通路”网络图,通过分析HIIT干预抑郁症靶点网络拓扑参数,得到核心作用靶点(图9)。根据Degree值判断HIIT干预抑郁症的核心靶点。其中IL-6、TNF、INS、瘦素(Leptin, LEP)、蛋白激酶B1(Protein Kinase B1, AKT1)、白蛋白(Albumin, ALB)和肿瘤蛋白p53(Tumor Protein p53, TP53)的Degree值均大于10,预测上述7个靶点为HIIT干预抑郁症的核心靶点,剩余靶点则为相对重要的靶点。

3 讨论

3.1 4周HIIT改善CUMS大鼠抑郁样行为

在本研究中,所用的CUMS造模方法在4周内成功诱导出抑郁样行为特征;证明HIIT运动干预对于改善CUMS大鼠体重、糖水偏好、穿越格数以及直立次数等此类抑郁样行为具有积极效果。其中HM组体重显著低于M组,考虑HIIT增加能量消耗,可能导致体重下降,但其行为学指标改善提示代谢质量提高。而HC组与C组相比未出现显著抑郁样行为改变,提示HIIT本身不会对正常大鼠产生负性情绪影响,其行为变化更多体现为运动适应性改变。

3.2 4周HIIT对CUMS大鼠血脑屏障功能的影响

S100B蛋白主要分布于中枢神经系统神经胶质细胞内(如星形胶质细胞),在部分特定神经元集群中也存在该蛋白的表达[32-33]。正常成年人外周血液中,S100B蛋白含量处于极低水平状态。仅当BBB出现单纯性开放现象时,外周血液中S100B蛋白水平才会呈现上升趋势。基于此,外周血内该蛋白质浓度升高现象可作

为反映血脑屏障受损程度的敏感性指标之一[29]。作为中枢神经系统主要兴奋性神经递质的Glu,其浓度在正常生理状态下受到调控机制的约束,并通过BBB屏障作用实现与外周系统的有效隔离[34]。一旦BBB功能受损,Glu可能从脑组织中外泄进入血液,引发外周浓度升高,进而反映中枢神经系统的代谢紊乱与应激状态。

本研究发现,与C组相比,M组大鼠血清S100B与Glu水平均显著升高,提示CUMS诱导的慢性应激可能导致BBB产生病理性功能紊乱。4周HIIT干预后,HM组S100B水平呈回调趋势,同时血清乳酸水平显著下降。结合课题组前期研究[35],4周HIIT可能通过调节乳酸跨BBB转运及其代谢分布,重塑乳酸-丙酮酸轴稳态,改善能量代谢异常并平衡炎症相关通路,从而缓解慢性应激造成的BBB病理性损伤,进而改善大鼠抑郁样行为。

本研究中HM组S100B及Glu水平较M组均未出现统计学显著差异,推测该现象可能与BBB生理性调节和病理性损伤的机制相关。已有研究证实[36-38],高强度运动可在无器质性脑损伤的前提下,诱导BBB发生短暂、可逆的生理性开放,属于机体对运动的正常适应性调节,不伴随结构破坏;而CUMS造成的是长期、持续性的病理性BBB损伤。HIIT干预诱发的BBB通透性波动,是运动过程中血流动力学改变及乳酸升高介导的一过性生理功能调节,与CUMS介导的病理性损伤属于两类不同性质的生物学过程,二者调控机制存在区别。HC组S100B水平轻度升高进一步证实单纯HIIT干预即可诱导BBB发生轻度、可逆性的生理性开放,与CUMS介导的病理性损伤有着本质区别。同时,HM组Glu较M组无显著差异,也提示HIIT对BBB以生理性适应性调节为主,可通过代谢重塑与炎症平衡协同维持其功能稳定。

综上,4周HIIT可通过调节乳酸代谢、平衡炎症相关通路,有效缓解CUMS诱导的BBB病理性功能紊乱;HM组与M组相关指标无统计学差异,是运动诱导的BBB生理性适应与病理修复同步发生的正常表现,并不影响HIIT对BBB病理性损伤的影响。

3.3 4周HIIT对CUMS大鼠血清代谢物谱的影响

血清代谢物水平的变化反映了体内代谢网络的动态调控与各类生理病理状态的密切关系[36,39]。经过4周HIIT干预后,其中18种代谢物的含量得到显著回调。正常大鼠接受相同干预后,观察到12种代谢物发生显著变化。由此可见,HIIT干预对代谢过程产生影响,包括能量平衡调节和神经功能改变以及应激反应等方面。

本研究中,与C组相比,M组油酸水平升高可能与体内抗炎反应的启动相关。油酸作为一种单不饱和脂肪酸,具有较强的抗炎作用[40],棕榈酸作为一种饱和脂肪酸,通常与应激代谢综合征等疾病相关[41],本研究中升高的棕榈酸水平可能提示大鼠处于代谢应激状态。

乳酸升高是HIIT的典型代谢反应。乳酸作为代谢产物,不仅仅是废物,它还通过激活神经可塑性、调节神经递质(如DA、5-HT)等作用,对神经功能产生正向调节[41-42]。本研究中M组较C组乳酸水平显著升高,可能是机体对CUMS应激反应的代偿效应,经HIIT干预后显著回调。HIIT过程中由机体无氧代谢产生的乳酸缓冲了CUMS诱导产生的代偿性乳酸增加,重塑了机体的内环境稳态,促进了CUMS大鼠抑郁样行为的改变。

L-谷氨酸是自然界中唯一存在的谷氨酸构型,也是生物体内发挥生理功能的唯一形式。天冬氨酸与*L*-谷氨酸均属于非必需氨基酸,二者通过可逆的转氨基反应直接关联,不直接作为主要能量底物(如葡萄糖)供能,而是通过参与三羧酸循环(Tricarboxylic Acid Cycle,TCA)、尿素循环、苹果酸-天冬氨酸穿梭系统等核心代谢途径,间接调控能量的产生、转化与利用,是连接氨基酸代谢与能量代谢的关键“桥梁”[43-44]。在本研究中,M组*L*-谷氨酸和天冬氨酸均显著低于C组。它们的下降可能表明在进行CUMS造模后,能量代谢出现了障碍,而经4周HIIT运动干预后能量代谢异常有所改善。

3.4 4周HIIT对CUMS大鼠血清代谢物通路的影响

在CUMS抑郁大鼠模型中,代谢通路的改变提示抑郁症的多因素病理机制,涉及神经递

质失衡、能量代谢紊乱、炎症反应及神经可塑性的降低等方面。本研究揭示了CUMS大鼠受到干扰的7条代谢通路，其中包括①精氨酸生物合成，②丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢，③烟酸和烟酰胺代谢，④组氨酸代谢，⑤丙酮酸代谢，⑥苯丙氨酸代谢，⑦色氨酸和酪氨酸的生物合成等关键代谢途径。4周的HIIT干预能显著回调这些通路，表明运动干预可以作为抗抑郁治疗的一种重要手段。

精氨酸在体内通过一系列生物化学反应转化为一氧化氮（Nitric Oxide，NO）等物质。NO在神经系统中可调控血管扩张、神经可塑性及神经递质释放[45-46]。在本研究中，精氨酸代谢途径的紊乱表明NO的合成可能受到抑制，进而影响脑血流与神经功能，而HIIT干预可显著回调精氨酸相关代谢通路，提示运动可能通过调节NO生成及血流动力学状态，改善神经功能环境。

丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸参与神经递质合成、信号传导及代谢调控，其中谷氨酸为中枢主要兴奋性神经递质[31]，天冬氨酸则参与神经兴奋和抑制的平衡。本研究中，CUMS大鼠血液中丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢途径的紊乱印证了抑郁症的神经递质失衡学说。而HIIT干预后该通路得到显著回调，提示运动可能通过增强线粒体代谢能力、改善氨基酸转运与转化效率，恢复能量代谢稳态。

维生素B3包含烟酸和烟酰胺两种形式，且二者可以相互转化，其代谢通路参与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（Nicotinamide Adenine Dinucleotide，NAD^+）合成，而NAD^+是细胞氧化还原反应及线粒体功能的重要辅酶。慢性应激会降低NAD^+水平、加剧氧化应激，损伤神经元存活与功能慢性应激[47-50]。本研究中该通路在HIIT干预后得到改善，提示运动可能通过提升NAD^+代谢能力，增强抗氧化防御及线粒体功能，从而缓解抑郁样行为。

丙酮酸代谢作为糖酵解与TCA循环之间的关键连接环节，在能量供给中具有核心作用[35]。其紊乱可能导致ATP生成不足、乳酸堆积。HIIT通过调节丙酮酸代谢通路，可能重塑乳酸-丙酮酸轴稳态，提高能量利用效率，这与本研究中乳酸水平变化结果相呼应。

组氨酸代谢、苯丙氨酸代谢及色氨酸、酪氨酸的生物合成途径也在本研究中受到显著干扰。这些氨基酸不仅参与神经递质的合成，还与免疫反应和炎症调节密切相关。推测HIIT运动干预通过调节这些代谢途径，可能恢复了神经递质的平衡及免疫稳态，从而减轻了抑郁症状[51-54]。

综上，HIIT通过协同调节氨基酸代谢、NO生成、NAD^+合成及能量转换通路，促进代谢网络重构，从系统层面缓解CUMS诱导的代谢紊乱，为抑郁样行为改善提供代谢基础。

3.5 基于网络药理学探讨HIIT干预抑郁症的作用机制

网络药理学结果表明，HIIT可能通过多靶点、多途径的调节作用，显著缓解抑郁症状。IL-6、TNF、INS、LEP、AKT1、ALB和TP53这些关键分子，通过消除炎症、改善机体代谢、增强神经可塑性以及减轻氧化应激等机制在HIIT抗抑郁中发挥重要作用。需要明确的是，本研究所筛选的核心靶点均为预测结果，有待后期实验验证。

重度抑郁症患者血液和脑脊液中IL-6、TNF和INS水平显著升高[55]，而持续的慢性炎症状态能够通过破坏血脑屏障、激活神经胶质细胞等途径损伤中枢神经系统功能，进而诱发或加重抑郁症状。HIIT已被证实可有效降低IL-6、TNF和INS等促炎因子水平[56-57]。此外，抑郁症患者常伴有INS和LEP等代谢相关分子水平异常[58-59]。INS作为调节葡萄糖代谢的关键激素，其水平异常将导致大脑能量供给不足；LEP通过调控食欲及能量平衡参与中枢神经功能调节，二者的失衡共同破坏大脑能量代谢稳态，可能会诱发抑郁症状的发生。

在抑郁症的病理机制研究中，蛋白激酶B信号通路已成为一个重要的研究靶点。AKT1通过抑制细胞凋亡促进神经元存活。TP53作为关键的抑癌基因蛋白，在细胞应激反应中维持基因组稳定性，并在DNA损伤修复过度时启动细胞凋亡程序以防止损伤积累[60-61]。因此，AKT1与TP53的动态平衡对神经细胞微环境稳态至关重要。ALB是人体血浆中主要的非

酶类抗氧化剂[62],在调节机体氧化应激平衡中发挥重要作用。氧化应激与炎症反应之间的密切联系[63],为上述关键蛋白在HIIT过程中发挥抗抑郁作用奠定了物质基础。

4 结论

4周HIIT可以显著提高CUMS大鼠血清5-HT和DA的浓度,改善血脑屏障功能,显著回调精氨酸生物合成;丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢;烟酸和烟酰胺代谢;丙酮酸代谢4条代谢通路,可能作用于IL-6、TNF、INS等7个核心靶点,诱导抑郁相关的血液代谢重塑进而改善其抑郁样行为。

参考文献:

[1] 范琬琳. 慢性间歇性缺氧对大鼠抑郁障碍的影响及机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020. DOI: 10.27674/d.cnki.gcyku.2020.000001.
Fan W L. Study on the Effect and Mechanism of Chronic Intermittent Hypoxia on Depressive Disorder in Rats [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020. DOI: 10.27674/dms.cnki.2020.000001.

[2] 周莉霞, 王学刚. 度洛西汀联合米氮平对合并躯体疼痛的抑郁症患者的效果[J]. 国际精神病学杂志, 2024, **51**(4): 1137-1139.
Zhou L X, Wang X G. The Effect of Duloxetine Combined with Imirtazapine in Depression Patients with Somatic Pain [J]. *J Int Psychiatry*, 2024, **51**(4): 1137-1139.

[3] 沈莺, 崔桂梅, 张娜, 等. 度洛西汀联合二甲双胍对糖尿病伴发抑郁焦虑患者疗效及神经因子水平的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, **47**(4): 757-759.
Shen Y, Cui G M, Zhang N, *et al*. Effect of Duloxetine Combined with Metformin on the Efficacy and Neurological Factor of Patients with Diabetes Mellitus Accompanied with Depression and Anxiety[J]. *J Int Psychiatry*, 2020, **47**(4): 757-759.

[4] 刘洋, 凌云, 刘文碧, 等. 米氮平与度洛西汀联合治疗老年抑郁症的疗效及对患者睡眠质量的影响[J]. 中外医学研究, 2024, **22**(21): 45-48. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2024.21.012.
Liu Y, Ling Y, Liu W B, *et al*. Efficacy of Mirtazapine and Duloxetine in the Treatment of Geriatric Depression and Its Effect on Sleep Quality in Patients[J]. *Chin Foreign Med Res*, 2024, **22**(21): 45-48. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2024.21.012.

[5] 周志华,韩咏竹. 抑郁症动物模型的研究进展[J]. 安徽医学, 2008, **29**(2): 211-213. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2008.02.043.
Zhou Z H, Han Y Z, *et al*. Research Progress of Animal Models of Depression[J]. *Anhui Med J*, 2008, **29**(2): 211-213. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2008.02.043.

[6] 郭欢. 有氧运动介导CUMS大鼠海马神经炎症的研究[D]. 成都:成都体育学院,2020. DOI: 10.27847/d.cnki.gcdty.2020.000045.
Guo H. Study on Aerobic Exercise Mediating Hippocampal Neuroinflammation in CUMS Rats [D]. Chengdu: Chengdu Sport University, 2020. DOI: 10.27847/d.cnki.gcdty.2020.000045.

[7] 刘卫, 钱令嘉, 杨志华, 等. 慢性温和应激抑郁模型大鼠5-羟色胺、色氨酸和应激激素的变化[J]. 中国应用生理学杂志, 2006, **22**(2): 169-172. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6834.2006.02.008.
Liu W, Qian L J, Yang Z H, *et al*. The Study of Neuroendocrine Mechanism of Depression Induced by Chronic Mild Stress[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2006, **22**(2): 169-172. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6834.2006.02.008.

[8] 熊静悦, 曾南, 张崇燕, 等. 逍遥散对CUMS模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 现代生物医学进展, 2007, **7**(11): 1635-1639.
Xiong J Y, Zeng N, Zhang C Y, *et al*. Effects of Xiaoyao San on Chronic Unpredictable Mild Stress Model in Rats [J]. *Prog Mod Biomed*, 2007, **7**(11): 1635-1639.

[9] 韩雨梅,张子威,梁家任,等. 4周高强度间歇训练调节乳酸介导的突触可塑性改善CUMS大鼠抑郁样行为[J]. 生物化学与生物物理进展,2025, **52**(6): 1499-1510. DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0129.
Han Y M, Zhang Z W, Liang J R, *et al*. Four-week High-Intensity Interval Training Regulates Lactate-mediated Synaptic Plasticity to Improve Depressive-like Behavior in CUMS Rats[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(6): 1499-1510. DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0129.

[10] Luedtke K, Bouchard S M, Woller S A, *et al*. Assessment of Depression in a Rodent Model of Spinal Cord Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2014, **31**(12): 1107-1121. DOI: 10.1089/neu.2013.3204.

[11] Baril A A, Gagnon K, Arbour C, *et al*. Regional Cerebral Blood Flow During Wakeful Rest in Older Subjects with Mild to Severe Obstructive Sleep Apnea[J]. *Sleep*, 2015, **38**(9): 1439-1449. DOI: 10.5665/sleep.4986.

[12] Ferrari F, Villa R F. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, **54**(7): 4847-4865. DOI: 10.1007/s12035-016-0032-y.

[13] Bartlett J D, Close G L, MacLaren D P M, *et al*. High-

intensity Interval Running Is Perceived to Be More Enjoyable than Moderate-intensity Continuous Exercise: Implications for Exercise Adherence[J]. *J Phys Sci*, 2011, **29**(6): 547−553. DOI :10.1080/02640414.2010.545427.

[14] Czosnek L, Lederman O, Cormie P, *et al*. Health Benefits, Safety and Cost of Physical Activity Interventions for Mental Health Conditions: A Meta-review to Inform Translation Efforts[J]. *Ment Heal Phys Act*, 2019, **16**: 140−151. DOI: 10.1016/j.mhpa.2018.11.001.

[15] Normand-Gravier T, Britto F, Launay T, *et al*. Exercise Dose Equalization in High-intensity Interval Training: A Scoping Review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, **19**(9): 4980. DOI: 10.3390/ijerph19094980.

[16] Hu J, Cai M, Shang Q, *et al*. Elevated Lactate by High-Intensity Interval Training Regulates the Hippocampal BDNF Expression and the Mitochondrial Quality Control System[J]. *Front Physiol*, 2021, **12**: 629914. DOI: 10.3389/fphys.2021.629914.

[17] 程泽鹏,冯钰,史仍飞. 运动过程中单羧酸转运蛋白(MCTs)作用的研究进展[J]. 军事体育学报,2017, **36**(3): 89−94.
Cheng Z P, Feng Y, Shi R F. Research Progress on the Role of Monocarboxylate Transporters (MCTs) During Exercise [J]. *J Mil Phys Educ Sports*, 2017, **36**(3): 89−94.

[18] Salmina A B, Kuvacheva N V, Morgun A V, *et al*. Glycolysis-mediated Control of Blood-brain Barrier Development and Function[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, **64**: 174−184. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.04.005.

[19] Niklasson F, Ågren H. Brain Energy Metabolism and Blood-Brain Barrier Permeability in Depressive Patients: Analyses of Creatine, Creatinine, Urate, and Albumin in CSF and Blood[J]. *Biol Psychiatry*, 1984, **19**(8): 1183−1206.

[20] Rothermundt M, Peters M, Prehn J H M, *et al*. S100B in Brain Damage and Neurodegeneration[J]. *Microsc Res Tech*, 2003, **60**(6): 614−632. DOI: 10.1002/jemt.10303.

[21] Hochman E, Taler M, Flug R, *et al*. Serum Claudin-5 Levels among Patients with Unipolar and Bipolar Depression in Relation to the Pro-inflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor-alpha Levels[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, **109**: 162−167. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.01.015.

[22] Willner P, Towell A, Sampson D, *et al*. Reduction of Sucrose Preference by Chronic Unpredictable Mild Stress, and Its Restoration by a Tricyclic Antidepressant[J]. *Psychopharmacology*, 1987, **93**(3): 358−364. DOI: 10.1007/BF00187257.

[23] 梁家任, 韩雨梅, 包春辉, 等. 4周高强度间歇训练调控CUMS大鼠骨骼肌UPRmt改善抑郁样行为[J]. 中国比较医学杂志, 2025, **35**(3): 1−14. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.03.001.
Liang J R, Han Y M, Bao C H, *et al*. 4-week High-intensity Interval Training Regulates the Mitochondrial Unfolded Protein Response in Skeletal Muscle to Improve Depressive-like Behavior in Chronic Unpredictable Mild Stress Model Rats[J]. *Chin J Comp Med*, 2025, **35**(3): 1−14. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.03.001.

[24] 郑洁. 基于大鼠海马代谢组学和生物网络分析阐释有氧运动抗抑郁作用机制[D]. 太原:山西大学,2024. DOI: 10.27286/d.cnki.ggsdu.2024.000123.
Zheng J. Elucidating the Antidepressant Mechanism of Aerobic Exercise Based on Hippocampal Metabolomics and Biological Network Analysis in Rats[D]. Taiyuan: Shanxi University, 2024. DOI: 10.27286/d. cnki. ggsdu.2024.000123.

[25] Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, *et al*. Association of Psychiatric Disorders and Sleep Apnea in a Large Cohort[J]. *Sleep*, 2005, **28**(11): 1405−1411. DOI: 10.1093/sleep/28.11.1405.

[26] Gould T D, Dao D T, Kovacsics C E. Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice[M]. New York: Humana Press, 2009: 1−20. DOI: 10.1007/978-1-60761-303-9.

[27] Liu X Y, Han Y M, Zhou S, *et al*. Serum Metabolomic Responses to Aerobic Exercise in Rats Under Chronic Unpredictable Mild Stress[J]. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 4888. DOI: 10.1038/s41598-022-09102-2.

[28] 孙承赛,朱建平. 基于“一体两翼,疏调气机”思想探讨抑郁症的治疗机制[J]. 中医研究,2024, **37**(2): 4−8. DOI:10.3969/j.issn.1001-6910.2024.02.002.
Sun C S, Zhu J P. Discussion on the Therapeutic Mechanism of Depression Based on the Thought of "One Body and Two Wings, Regulating Qi Movement"[J]. *J Tradit Chin Med Res*, 2024, **37**(2): 4−8. DOI: 10.3969/j.issn.1001−6910.2024.02.002.

[29] 王国卿,封丽芳,夏作理. S100B 蛋白生物学功能及在神经系统疾病中的应用[J]. 中国临床康复,2004,**8**(28): 6166−6167.
Wang G Q, Feng L F, Xia Z L, *et al*. Biological Function of S100B Protein and Its Application in Nervous System Diseases[J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2004, **8**(28): 6166−6167.

[30] 杨孔军,荣晗,刘铁榜,等. 抑郁症患者血清 S100B 蛋白及其分泌型糖基化终产物受体的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2011, **37**(7): 418−420. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.07.010.
Yang K J, Rong H, Liu T B, *et al*. Study on Serum

S100B Protein and Its Receptor for Advanced Glycation End Products in Depressive Patients[J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2011, **37**(7): 418−420. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2011.07.010.

[31] 杨雅婷, 王媛, 徐莹, 等. AMPAR在中枢神经系统疾病发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2016, **56**(15): 101−104. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.15.038.
Yang Y T, Wang Y, Xu Y, *et al*. Research Progress on the Role of AMPAR in the Occurrence and Development of Central Nervous System Diseases[J]. *Shandong Med J*, 2016, **56**(15): 101−104. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.15.038.

[32] Tanaka Y, Marumo T, Omura T, *et al*. Early Increases in Serum S100B Are Associated with Cerebral Hemorrhage in a Rat Model of Focal Cerebral Ischemia[J]. *Brain Res*, 2008, **1227**: 248−254. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.076.

[33] 周艳, 张亚美, 庞小峰. 血清S100B蛋白水平的研究进展[J]. 生命科学仪器, 2008, **6**(9): 9−12. DOI :10.3969/j.issn.1671-7929.2008.09.002.
Zhou Y, Zhang Y M, Pang X F. Research Progress of Serum S100B Protein Level [J]. *Life Sci Instrum*, 2008, **6**(9): 9−12. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7929.2008.09.002.

[34] 常梦月, 彭良玉, 顾小萍. 星形胶质细胞在围术期神经认知障碍中作用机制的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2022, **38**(2): 217−220.
Chang M Y, Peng L Y, Gu X P. Progress of Astrocytes in Perioperative Neurocognitive Disorders[J]. *J Clin Anesthesiol*, 2022, **38**(2): 217−220.

[35] 韩雨梅, 包春辉, 张子威, 等. 4周高强度间歇训练调节海马丙酮酸-乳酸轴代谢稳态改善CUMS大鼠抑郁样行为[J]. 生物化学与生物物理进展, 2025, **52**(6): 1468−1483.
Han Y M, Bao C H, Zhang Z W, *et al*. 4 Weeks of HIIT Modulates Metabolic Homeostasis of Hippocampal Pyruvate-lactate Axis in CUMS Rats Improving Their Depression-like Behavior[J]. *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(6): 1468−1483.

[36] Koh S X T, Lee J K W. S100B as a Marker for Brain Damage and Blood-Brain Barrier Disruption Following Exercise[J]. *Phys Med*, 2014, **44**(3): 369−385. DOI: 10.1007/s40279-013-0119-9.

[37] Stocchero C M, Oses J P, Cunha G S, *et al*. Serum S100B Level Increases After Running but Not Cycling Exercise[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2014, **39**(3): 340−344. DOI: 10.1139/apnm-2013-0308.

[38] Dietrich M D E O, Souza D O, Portela L V. Serum S100B Protein: What Does It Mean During Exercise? [J]. *Clin J Sport Med*, 2004, **14**(6): 368. DOI: 10.1097/00042752-200411000-00010.

[39] 梁巧. 儿童过敏性鼻炎及皮下免疫治疗前后的血清代谢组学研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
Liang Q. Serum Metabolomics Study of Children with Allergic Rhinitis Before and After Subcutaneous Immunotherapy[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2024.

[40] Müller A K, Albrecht F, Rohrer C, *et al*. Olive Oil Extracts and Oleic Acid Attenuate the LPS-induced Inflammatory Response in Murine RAW264.7 Macrophages but Induce the Release of Prostaglandin E2[J]. *Nutrients*, 2021, **13**(12): 4437. DOI: 10.3390/nu13124437.

[41] Ceja-Galicia Z A, Cespedes-Acuña C L A, El-Hafidi M. Protection Strategies Against Palmitic Acid-induced Lipotoxicity in Metabolic Syndrome and Related Diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(2): 788. DOI: 10.3390/ijms26020788.

[42] 包春辉, 梁家任, 张子威, 等. 乳酸代谢在运动抗抑郁机制研究中的前沿进展[J]. 体育科技, 2025, **46**(4): 71−74. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1359.2025.04.026.
Bao C H, Liang J R, Zhang Z W, *et al*. Cutting-edge Advances in Lactate Metabolism Research for Mechanism of Exercise Antidepressants[J]. *Sport Sci Technol*, 2025, **46**(4): 71−74. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1359.2025.04.026.

[43] 李添, 李肖, 田俊生, 等. 基于1H-NMR肝脏代谢组学的白芍抗抑郁作用研究[J]. 中医药学报, 2021, **49**(8): 17−26. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.210182.
Li T, Li X, Tian J S, *et al*. Study on Antidepressant Effect of Radix Paeoniae AlbaBased on 1 H-NMR Hepatic Metabolomics[J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2021, **49**(8): 17−26. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.210182.

[44] Chang M C, Staklinski S J, Malut V R, *et al*. Metabolomic Profiling of Asparagine Deprivation in Asparagine Synthetase Deficiency Patient-derived Cells[J]. *Nutrients*, 2023, **15**(8): 1938. DOI: 10.3390/nu15081938.

[45] Jobgen W S, Fried S K, Fu W J, *et al*. Regulatory Role for the Arginine-Nitric Oxide Pathway in Metabolism of Energy Substrates[J]. *J Nutr Biochem*, 2006, **17**(9): 571−588. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2005.12.001.

[46] 尹春丽. 基于细胞代谢组学分析技术的阿魏酸和柚皮苷对PC12细胞神经保护作用的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
Yin C L. Neuroprotective Effects of Ferulic Acid and Naringin on PC12 Cells Based on Cell Metabolomics Analysis Technology[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2020.

[47] Wei Y, Miao Q Q, Zhang Q, *et al*. Aerobic Glycolysis Is

the Predominant Means of Glucose Metabolism in Neuronal Somata, which Protects Against Oxidative Damage[J]. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(12): 2081−2089. DOI: 10.1038/s41593-023-01476-4.

[48] Traxler L, Herdy J R, Stefanoni D, *et al*. Warburg-like Metabolic Transformation Underlies Neuronal Degeneration in Sporadic Alzheimer's Disease[J]. *Cell Metab*, 2022, **34**(9): 1248−1263. e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.014.

[49] Aman Y, Qiu Y M, Tao J, *et al*. Therapeutic Potential of Boosting NAD^+ in Aging and Age-related Diseases[J]. *Transl Med Aging*, 2018, **2**: 30−37. DOI: 10.1016/j.tma.2018.08.003.

[50] Feng S Y, Guo L L, Wang H, *et al*. Bacterial PncA Improves Diet-induced NAFLD in Mice by Enabling the Transition from Nicotinamide to Nicotinic Acid[J]. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 235. DOI: 10.1038/s42003-023-04613-8.

[51] Peterson J W, Boldogh I, Popov V L, *et al*. Anti-inflammatory and Antisecretory Potential of Histidine in Salmonella-challenged Mouse Small Intestine[J]. *Lab Invest*, 1998, **78**(5): 523−534.

[52] Teodorak B P, Scaini G, Carvalho-Silva M, *et al*. Antioxidants Reverse the Changes in Energy Metabolism of Rat Brain after Chronic Administration of L. -tyrosine [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, **32**(2): 557−564. DOI: 10.1007/s11011-016-9936-5.

[53] Schuck P F, Malgarin F, Cararo J H, *et al*. Phenylketonuria Pathophysiology: On the Role of Metabolic Alterations[J]. *Aging Dis*, 2015, **6**(5): 390−399. DOI: 10.14336/AD.2015.0827.

[54] Torres-Martínez L, Morales-Primo A U, Zamora-Chimal J. Indoleamine 2, 3-Dioxygenase and Tryptophan Catabolism: Key Players in Immunosuppression and Intracellular Parasite Survival Mechanisms[J]. *Immunol Investig*, 2025, **54**(7): 909−934. DOI: 10.1080/08820139.2025.2511079.

[55] Szałach Ł P, Cubała W J, Lisowska K A. Changes in T-cell Subpopulations and Cytokine Levels in Patients with Treatment-resistant Depression-A Preliminary Study[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, **24**(1): 479. DOI: 10.3390/ijms24010479.

[56] Cipryan L. The Effect of Fitness Level on Cardiac Autonomic Regulation, IL-6, Total Antioxidant Capacity, and Muscle Damage Responses to a Single Bout of High-intensity Interval Training[J]. *J Sport Heal Sci*, 2018, **7**(3): 363−371. DOI: 10.1016/j.jshs.2016.11.001.

[57] 严亨豪, 殷明越, 徐恺, 等. 高强度间歇训练对炎症标志物应用效果与调节因素的Meta分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2025, **33**(6): 472−480. DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.20240430.0336.
Yan H H, Yin M Y, Xu K, *et al*. Meta-analysis of the Application Effect and Regulatory Factors of High-intensity Interval Training on Inflammatory Markers[J]. *Chin J Prev Control Chronic Dis*, 2025, **33**(6): 472−480. DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.20240430.0336.

[58] Tichomirowa M A, Keck M E, Schneider H J, *et al*. Endocrine Disturbances in Depression[J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, **28**(1): 89−99. DOI: 10.1007/BF03345535.

[59] 强桂芬,崔景秋,孙津红,等. 糖尿病与抑郁症[J]. 国外医学(内分泌学分册),2001(3): 119−122.
Qiang G F, Cui J Q, Sun J H, *et al*. Diabetes Mellitus and Depression[J]. *Foreign Med Sci Sect Endocrinol*, 2001(3): 119−122.

[60] 张榕华. 基于网络药理学探讨清金化痰汤治疗COPD的作用机制及实验验证[D]. 南宁:广西中医药大学,2025. DOI: 10.27064/d.cnki.ggxzy.2025.000189.
Zhang R H. Exploring the Mechanism and Experimental Verification of Qingjin Huatan Decoction in Treating COPD Based on Network Pharmacology [D]. Nanning: Guangxi University Chinese Medicine, 2025. DOI: 10.27064/d.cnki.ggxzy. 2025.000189.

[61] Bhandary B, Marahatta A, Kim H R, *et al*. An Involvement of Oxidative Stress in Endoplasmic Reticulum Stress and Its Associated Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, **14**(1): 434−456. DOI: 10.3390/ijms14010434.

[62] Lai Y C, Yew Y W. Psoriasis and Uric Acid: A Population-based Cross-sectional Study[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, **41**(3): 260−266. DOI: 10.1111/ced.12781.

[63] Li W C, Mo L J, Shi X, *et al*. Antioxidant Status of Serum Bilirubin, Uric Acid and Albumin in *Pemphigus* Vulgaris[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018, **43**(2): 158−163. DOI: 10.1111/ced.13289.