

Effects of Cardiovascular Training on Interleukin-6 in Stroke Patients: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Jeong Keun Song^{a*} and Ju Hui Moon^{b*}

^aYes Home Rehabilitation Center

^bDepartment of Biomedical Engineering, College of Medicine, Korea University

Objective: A previous study reported that cardiovascular training (CT) decreased interleukin-6 (IL-6), a pro-inflammatory cytokine with bidirectional effects. However, because of conflicting results of increasing and decreasing IL-6 levels in stroke patients, it is essential to clarify the effects of CT on IL-6 levels in this population. Therefore, this review aimed to investigate the effects of CT on IL-6 levels in stroke patients through a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs), synthesizing and analyzing the effects qualitatively and quantitatively.

Design: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Methods: In this review, conducted in April 2023, electronic databases (Web of Science, CINAHL, Embase, MEDLINE, Google Scholar) were searched to ascertain the effects of CT on IL-6 levels in stroke patients. For qualitative evaluation, ReVMan, provided by the Cochrane Group, was used, and for quantitative evaluation, a random-effects model and SMD (Standardized Mean Difference) were used.

Results: Three RCTs measured IL-6 in 117 patients with stroke. The experimental group to which CT was applied showed no significant change compared to the control group. The result of analysis using the random effect model is SMD = -0.23; 95% confidence interval, -0.66 to 0.20.

Conclusions: CT does not affect IL-6 levels in stroke patients. These results suggest that CT can be applied regardless of its positive or negative effect on IL-6 levels in stroke patients.

Key Words: Aerobic exercise, High intensity interval training, Interleukin-6, Stroke

서론

심혈관계 훈련(cardiovascular training, CT)은 뇌졸중 환자의 재활에 있어 권장되는 사항 중 하나이다[1]. 이는 심박수 변이도, 호흡수, 심혈관 지구력의 개선을 통해 퍼포먼스 목표를 달성하는 것으로[2], 뇌졸중 환자를 대상으로는 트레드밀 걷기, 야외 걷기, 손 또는 발을 사용한 자전거 에르고미터, 고강도 인터벌 트레이닝, 엘립티컬 트레이닝(elliptical training)으로 시행될 수 있다[3]. 위 훈련은 기능적 보행 범주(functional ambulation category, FAC)에 따라 보행 여부로 구분될 수 있는데,

보행이 불가능한 뇌졸중 환자를 대상으로 한 Lloyd 등 [4]의 고찰에서는 FAC 2점 이하인 뇌졸중 환자에게 걷기 보조, 체중 부하 트레드밀 걷기, 손 또는 발을 사용한 자전거 에르고미터를 포함시켰고, 보행이 가능한 FAC 3점 이상인 뇌졸중 환자에게는 걷기, 트레드밀, 일립티컬 트레이닝, 자전거 에르고미터, 고강도 인터벌 트레이닝이 적용되었다[5-7]. 뇌졸중 환자에게 적절한 CT 강도는 보고되어 있지 않지만, 유사한 운동 양식인 유산도 운동의 권장사항에 따르면 예비 심박수(heart rate reserve)를 기준으로 가벼운 강도(<40%), 중간 강도(40-60%), 격렬한 강도(>60%)를 최소 8주간, 주 3회 이

Received: May 19, 2023 Revised: Jun 21, 2023 Accepted: Jun 21, 2023

Corresponding author: Jeong Keun Song (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1904-3388>)

Yes Home Rehabilitation Center, 6F, 32, Seoljuk-ro 370beon-gil, Buk-gu, Gwangju, Republic of Korea [61052]

Tel: +82-10-4702-9194 Fax: +82-508-958-9194 E-mail: song950502@gmail.com

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023 Korean Academy of Physical Therapy Rehabilitation Science

상, 회당 20분 이상 수행해야 한다고 알려져 있다[8]. 이를 통해, 뇌졸중 발병 이후 감소된 심폐 체력(cardiorespiratory fitness)을 향상시키는 강렬한 자극을 줄 수 있으며[9], 유산소 능력, 보행 거리, 운동기능 회복 보조, 심혈관계 지구력, 건강 상태, 삶의 질을 개선할 수 있는 효과적인 중재로 작용할 수 있다[10-14].

그러나 최근 심혈관계 건강을 개선할 수 있는 유산소 운동, 저항 운동, 유산소 및 저항 운동, 고강도 인터벌 트레이닝이 모두 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6)를 감소시킬 수 있다는 근거가 발견되며 혼란이 생겼다[15-17]. IL-6는 염증을 악화시키거나 조직의 회복을 촉진할 수 있는 양면적 특징을 지닌 전 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokines)으로[18], 뇌졸중 치료에 있어서 증가 또는 감소의 이점에 대해 상충되는 보고가 존재하기 때문이다[19]. 허혈성 및 출혈성 뇌졸중 발병 이후 IL-6 수준은 염증 반응으로 인해 증가하는데[20, 21], 높은 IL-6 수준은 전통적으로 불리한 예후로 간주되며 짧은 생존 기간[22], 높은 사망 위험[23], 단기 기능적 결과 및 손상 크기[24]와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 반면에 IL-6을 인위적으로 투여하면 혈관 신생과 신경 신생을 촉진할 뿐만 아니라[25, 26], 신경 보호에도 관여한다는 사실이 밝혀진 바 있다[27]. 이러한 상충되는 결과들은 CT가 뇌졸중 환자의 IL-6 수준을 변화시킨다면 회복에 있어 이중적 효과를 줄 수 있다는 것을 의미하기 때문에 명확히 밝혀질 때까지 적용을 제고해야 될 수 있다.

따라서, 본 연구에서는 뇌졸중 환자에게 CT를 적용하여 IL-6을 조사한 여러 무작위 대조 시험들(randomized controlled trials, RCTs)을 합성화하여 효과를 정성적 및 정량적으로 알아보고자 한다. 이를 통해, CT가 뇌졸중 환자의 IL-6수준에 영향을 미치는지 여부를 알아보고자 한다.

연구 방법

연구 설계

본 연구는 RCTs의 체계적 고찰 및 메타분석으로 뇌졸중 환자들에게 CT를 적용한 후 IL-6에 미치는 효과를 합성화하여 정성적 및 정량적 분석을 시행하였다. 본 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA)의 지침에 의거하여 수행되었다.

적격 기준

PICOSD(Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study Design)를 이용하여 핵심 질문 전략을 수립하였다.

선정 기준

1) Participants

참가자들은 뇌졸중 환자들이며 발병 유형(뇌경색, 뇌출혈), 발병 후 기간(급성기, 아급성기, 만성기)에 관계 없이 모두 포함되었다.

2) Intervention

중재에는 뇌졸중 환자의 CT에 포함되는 트레드밀 걷기, 야외 걷기, 자전거 에르고미터, 고강도 인터벌 트레이닝, 엘립티컬 트레이닝이 최소 저항도(예비 심박수와 최고산소섭취량 기준 40%) 이상의 강도로 단독 또는 대조군 중재와 병행 적용된 경우 포함하였다.

3) Comparison

비교 대상으로는 심혈관계 개선과 관련이 없는 균형 훈련, 스트레칭, 치료적 운동, 약물치료, 조언이 복합적으로 시행된 전통적인 재활 프로그램이나 표준 치료가 포함되었다.

4) Outcomes

결과 측정에는 혈청에서 측정된 IL-6 (pg/mL)이 포함되었다.

5) Study design

출판된 다양한 연구 중에서 연구 설계가 RCTs인 경우만 포함되었다.

배제 기준

RCTs 중에서 CT가 포함되지 않은 경우, 비교 중재가 올바르지 않은 경우, 작성된 언어가 영어가 아닌 경우, 데이터를 제공하지 않은 경우, 출판된 지 10년 이상 지난 경우에 해당하는 연구는 제외되었다.

검색전략

검색은 메타분석 경험이 있는 연구자 2인에 의해 2023년 04월 동안 각각 독립적으로 수행되었다. 검색식은 의학 주제 표목(medical subject headings)에서 P, O, SD를 나타내는 용어를 찾은 후 (randomized controlled trial) AND (stroke OR cerebrovascular accident) AND (Interleukin-6 OR IL-6)로 조합하여 구성하였다. 검색에 사용된 데이터베이스에는 Web of Science, CINAHL, EMBASE, MEDLINE이 포함되었다. 추가 문헌 검색에는 Google scholar가 사용되었다.

자료추출

검색된 연구들은 추출 후 Microsoft Excel(Version 2018, Microsoft, USA)을 사용하여 중복을 제거하였다. 이후, PRISMA 가이드라인에 의거하여 각 제목과 초록의 검토를 통해 일차적 스크리닝을 하였으며, 이차적으로 원문 검토를 통해 합당한 연구를 최종적으로 선정하였다.

질 평가

질 평가로는 비뚤림 위험의 평가도구(risk of bias, RoB)를 이용하였고 2인의 연구자는 선정된 연구에 대해 각각 7개 항목을 평가하였다. 비뚤림 위험의 평가는 항목당 낮음(+), 높음(-), 불확실(?)로 기재하였으며, 일치하지 않는 항목은 원문을 재검토 및 재평가함으로써 합의하였다.

자료 합성 전략

자료는 Cochrane에서 제공하는 소프트웨어(RevMan 5.4, The Cochrane Collaboration, England)를 통해 합성되었다. 합성은 변수가 동일하거나 사전 및 사후 검사에서 양적 변수가 존재할 때 메타분석에 포함되었으며, 최소 동일한 변수가 3개 이상인 경우에만 수행되었다.

효과 크기를 산출하기 위한 정량적 분석에는 동일한 변수의 평가도구를 함께 분석하는 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)를 선택하였다. 또한, 연구들 간에 효과 크기가 서로 다르다는 이질성(heterogeneity)을 고려하여 무작위 효과 모델(random effects model)을 사용하여 가중치를 다시 조정한 후 분석하였다[28].

선정된 연구들의 이질성을 확인하기 위해 I^2 및 Chi-squared test를 사용하였으며, I^2 값이 75% 이상인 경우 높은 이질성을, 40% 미만인 경우 낮은 이질성을 나타낸다는 기준을 적용하였다[29].

연구 결과

문헌 검색과 연구에 포함된 무작위 대조 시험의 특성

국제 데이터베이스를 통해 506건, Google scholar를 통해 1건의 연구를 추가하여 총 507건의 연구가 검색되었다. 그중 141건의 중복 연구를 제외한 후, 제목과 초록을 기반으로 검토하여 354건의 연구를 배제하였다. 원문 검토를 통해 중재가 다른 연구 7건, 데이터를 제공하지 않은 연구 2건이 제외되었으며, 최종적으로 정성적 및 정량적 분석에 이용된 RCTs는 총 3건이었다[30-32](Figure 1).

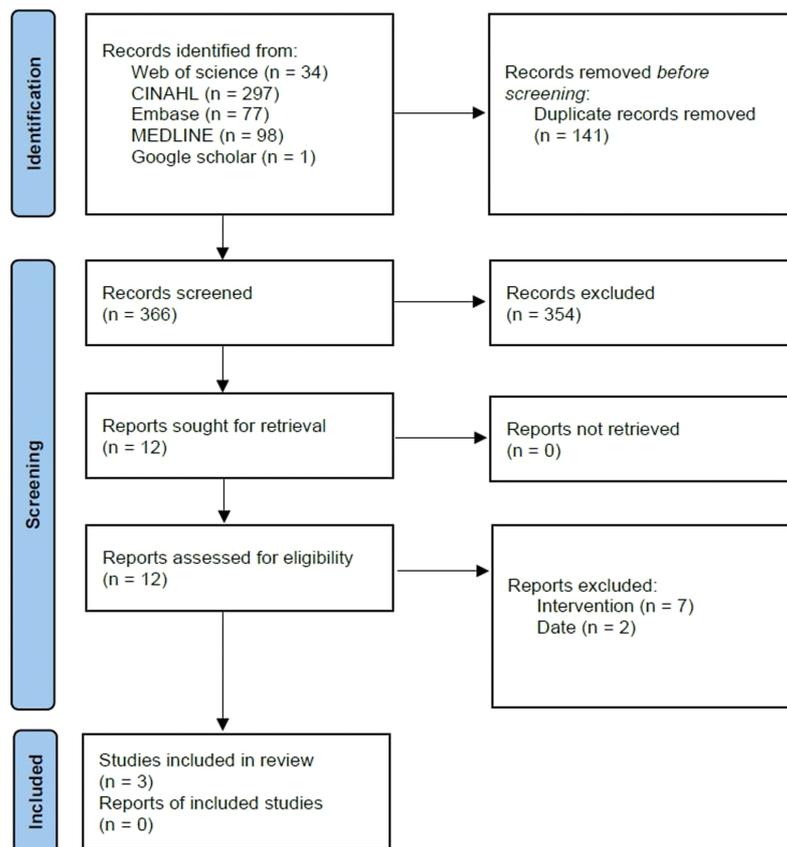


Figure 1. PRISMA flow diagram

방법론적 품질 평가

3건의 RCTs에 대해 2인의 연구자가 RoB를 사용하여 각각 품질 평가를 수행했으며, 연구자 간 100%의 일치율을 보였다. RoB 품질 평가의 7가지 항목에 대한 결과는 다음과 같았다. 무작위 배정 순서 생성(+: 3), 무작위 배정 순서 은폐(+: 3), 대상자와 연구자에 대한 눈가림(? : 3), 결과평가에 대한 눈가림(+ : 2, - : 1), 불충분한 결과 자료(+ : 3), 선택적 보고의 위험성(+ : 3), 비풀림 위험 기타(? : 3) (Figure 2).

뇌졸중 환자의 IL-6에 대한 CT

이 체계적 검토에는 뇌졸중 환자 총 117명이 포함된 3건의 RCTs가 분석되었다. 참가자의 뇌졸중 유형과 경과를 고려하지 않았으며, 중재가 CT에 포함되면서 변수에 IL-6이 있는 연구만 포함되었다. 변수인 IL-6의 수치 측정 단위는 pg/mL로 모두 동일하였으나, 기간은 4주부터 6개월까지 다양했기 때문에 중재 간 치료 강도를 일치시키지 못하였다(Table 1).

CT가 뇌졸중 환자의 IL-6에 미치는 영향

3개의 RCTs에서 117명의 뇌졸중 환자의 IL-6 수치를 평가하였다[30-32]. CT의 하위 항목에 포함되는 중재로 이루어진 실험 군은 대조군에 비해 유의한 변화를 보이지 않았다. 무작위 효과 모형을 통해 분석된 결과는 SMD = -0.23; 95% confidence interval(CI), -0.66 to

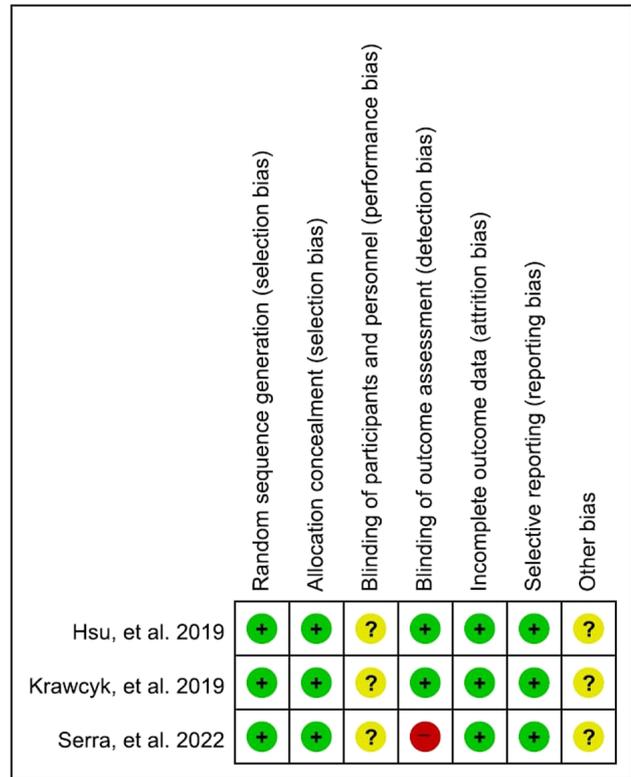


Figure 2. Risk of bias summary

0.20; heterogeneity($x^2 = 2.97, df = 2, I^2 = 33%$); overall effect($Z = 1.07, p = 0.28$)이다(Figure 3).

Table 1. Characteristics of the included trials.

Study	Participants	duration	Intervention / Intensity	outcome	Author's conclusion
Hsu, et al. 2019 [30]	EG = 15 CG = 15	4 weeks	5 days per week EG: TRP (30-45 minutes) + bicycle ergometer (50-60% VO2peak for 30 min/day) CG: TRP (30-45 minutes)	IL-6 (pg/mL)	A significant difference in IL-6 was shown in the post-test only in the group treated with TRP and bicycle ergometer.
Serra, et al. 2022 [31]	EG1 = 12 EG2 = 12	6 months	EG1 stretching and balance training (50 minutes per session, 2 times per week) EG2: Aerobic Treadmill (maximal HRR 40-50% 15 minutes, HRR 60-70% 50 minutes, 3 times per week)	IL-6 (pg/mL)	No significant effects were observed for IL-6 on Group×Time interaction or time or group.
Krawczyk et al. 2019 [32]	EG = 31 CG = 32	12 weeks	EG: home-based HIIT (maximal HRR 77-93%, 3×3 minutes) + active recovery (2 minutes), 5 days per week CG: usual care	IL-6 (pg/mL)	IL-6 was not significant between groups, but significant changes were observed at post-test in EG.

CG: control group, EG: experimental group, HRR: heart rate reserve, HIIT: high-intensity interval training, IL-6: interleukin-6, TRP: traditional rehabilitation program.

출판 비틀림

본 체계적 고찰 및 메타분석에는 3개의 연구가 포함되었다. 그러나 합성화한 연구가 10개 미만이기 때문에 Cochrane Review의 권고사항에 따라 출판 비틀림을 분석하지 않았다[33].

논의

이 연구는 CT가 뇌졸중 환자의 IL-6에 미치는 영향을 조사한 RCTs를 합성화하여 효과를 정성적 및 정량적 분석하기 위해 실시되었다.

고찰에는 뇌졸중 환자 총 117명으로 이루어진 3건의 RCTs가 포함되었다. 정량적 분석 결과, 뇌졸중 환자에게 적용한 CT는 IL-6의 수준에 영향을 미치지 않았다(SMD = -0.23; 95% CI, -0.66 to 0.20). 포함된 3건의 연구는 각각 세부적으로 중재가 모두 달랐으며, 이에 따른 효과 크기는 다음과 같았다. Hsu 등[30]에서는 발병 후 3개월이 지난 뇌졸중 환자를 뇌경색과 뇌출혈의 구분 없이 대상자에 포함시켰으며 실험 군에 자전거 에르고미터를 추가로 시행하여 중간의 효과 크기를 보였다(SMD = -0.74). Serra 등[31]의 연구에서는 모집된 뇌졸중의 유형을 밝히지 않았으며 6개월이 지난 만성기 환자를 포함하였다. 트레드밀 걷기를 시행한 군은 스트레칭과 균형 훈련을 받은 군에 비해 IL-6에 대한 효과가 미비하였다(SMD = -0.22). Krawczyk 등[32]은 급성기 열공성 뇌졸중(lacunar stroke) 환자들에게 고강도 인터벌 트레이닝을 시행하여 표준 치료를 받은 대조군에 비해 작은 효과 크기가 나타났다(SMD = 0.05). 그러나 3건의 연구 모두 CI 값이 넓은 범위를 포함하기 때문에 효과의 유무를 단정할 수 없었다. 이러한 결과는 다른 질환을 대상으로 운동이 IL-6을 감소시킨다고 보고한 여러 메타분석과는 차이가 있었지만[34, 35], 뇌졸중 환자를 대상으로 한 연구와는 유사한 결과를 보였다[36].

IL-6의 수준은 뇌졸중의 발병에 따라 증가하며[20, 37], 병변 크기[38], 기능적 결과[39], 발병 후 우울증[40]와 관련이 있다. CT가 IL-6 수준을 변화시키지 못하기 때문에 위 언급한 변수에 대한 이점도 불분명해졌다. 하지만, 뇌졸중 환자의 IL-6 수준 증감에 따른 효과가 명확하지 않기 때문에[41], 이와 관계없이 CT는 다른 이점을 고려할 때 재활의 옵션으로 적용되기에 적절하다고 판단된다.

CT가 다른 질환 환자와는 다르게 뇌졸중 환자의 IL-6 수준을 변화시키지 못한 점에 대해서는 뇌졸중 후 신경내분비계의 변화 때문일 수 있다. 충분한 지속 시간과 강도로 시행한 운동은 시상하부-뇌하수체-부신

(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 축의 활성화를 통한 급성 효과로 코르티솔(cortisol)을 증가시키지만[42, 43], 지속적으로 적용하면 HPA 축의 스트레스 반응과 교감 신경계의 적응으로 인해 코르티솔이 감소할 수 있다[44, 45]. 이는 IL-6가 코르티솔에 선행한다는 것을 고려하면[46], 건강한 사람들이 장기간의 운동 후 감소된 IL-6 수준을 보인 것을 이해할 수 있다[47]. 그러나, 뇌졸중 이후에는 최대 40%의 환자에서 HPA 축의 조절 장애가 발생한다[48]. 본 고찰에 포함된 모든 뇌졸중 환자에게서 HPA 축의 조절 장애가 발생하는지는 알 수 없지만 참여자의 수가 적었기 때문에 일부 또는 전체에서 영향을 받았을 수 있다. 이러한 가설은 뇌졸중 환자에게 중등도 또는 고강도 운동 적용 후 코르티솔 수준의 유의한 변화가 없었다는 이전의 연구 결과와 관련될 수 있으며[49], Timmerman 등[50]의 연구에서 외상성 뇌손상 환자에게 최대 유산소 운동을 적용하여 IL-6의 변화가 둔화되었음을 보고한 결과가 뒷받침될 수 있다. 따라서, 본 연구에서의 IL-6의 불충분한 변화는 뇌졸중 후 HPA 축의 조절 장애에 의한 것일 수 있다.

본 연구는 뇌졸중 환자의 IL-6 수준에 대한 운동의 효과를 알아본 최초의 체계적 고찰 및 메타분석이라는 의의가 있다. 그러나, 이 연구에는 몇 가지 제한 사항이 있다. 첫째, 합성화한 RCTs는 단 3건으로 결과를 일반화하기에는 어려움이 있다. 둘째, 대상자의 범위가 너무 광범위하며 연령, 유형, 기간, 중증도, 기능 수준을 고려하지 않았다. 셋째, 중재의 세부 종류와 강도에 대해 일관성이 부족하였다. 따라서, 추후 연구는 대상자와 중재를 세부적으로 분류하여 시행되어야 하며, 이를 위한 다양한 RCTs 연구도 이루어져야 할 것이다.

결론

CT는 뇌졸중 환자들의 IL-6에 영향을 미치지 않는다. 이러한 결과는 CT가 뇌졸중 환자의 IL-6 수준 변화에 따른 긍정적 또는 부정적 영향에 관계없이 적용될 수 있음을 시사한다.

이해 충돌

본 연구의 저자들은 연구, 저작권, 및 출판과 관련하여 잠재적인 이해충돌이 없음을 선언합니다.

참고문헌

1. Teasell R, Salbach NM, Foley N, Mountain A, Cameron JI, Jong Ad, et al. Canadian stroke best practice recommendations: rehabilitation, recovery, and community participation following stroke. Part one: rehabilitation and recovery following stroke. 6th edition update 2019. *J Stroke*. 2020;15:763-88.
2. Franks RR, King D, Bodine W, Chisari E, Heller A, Jamal Ft, et al. AOASM position statement on esports, active video gaming, and the role of the sports medicine physician. *Clin J Sport Med*. 2022;32:e221-e9.
3. Machado N, Wingfield M, Kramer S, Olver J, Williams G, Johnson L. Maintenance of cardiorespiratory fitness in people with stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022;103:1410-21.
4. Lloyd M, Skelton DA, Mead GE, Williams B, van Wijck F. Physical fitness interventions for non-ambulatory stroke survivors: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. 2018;8:e01000.
5. Boyne P, Dunning K, Carl D, Gerson M, Khoury J, Rockwell B, et al. High-Intensity Interval Training and moderate-Intensity continuous training in ambulatory chronic stroke: feasibility study. *Phys Ther*. 2016;96:1533-44.
6. Blokland IJ, Schiphorst LF, Streek JR, Groot FP, van Bennekom CA, van Dieen JH, et al. Relative aerobic load of daily activities after stroke. *Phys Ther*. 2023;103: pzad005.
7. Polese JC, Ada L, Dean CM, Nascimento LR, Teixeira-Salmela LF. Treadmill training is effective for ambulatory adults with stroke: a systematic review. *J Physiother*. 2013;59:73-80.
8. MacKay-Lyons M, Billinger SA, Eng JJ, Dromerick A, Giacomantonio N, Hafer-Macko C, et al. Aerobic exercise recommendations to optimize best practices in care after stroke: AEROBICS 2019 update. *Phys Ther*. 2020;100:149-56.
9. Billinger SA, Coughenour E, Mackay-Lyons MJ, Ivey FM. Reduced cardiorespiratory fitness after stroke: biological consequences and exercise-induced adaptations. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:959120.
10. Stoller O, de Bruin ED, Knols RH, Hunt KJ. Effects of cardiovascular exercise early after stroke: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2012;12:1-16.
11. Luo L, Meng H, Wang Z, Zhu S, Yuan S, Wang Y, et al. Effect of high-intensity exercise on cardiorespiratory fitness in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63:59-68.
12. Gelaw AY, Janakiraman B, Teshome A, Ravichandran H. Effectiveness of treadmill assisted gait training in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. *Glob Epidemiol*. 2019;1:100012.
13. Veldema J, Jansen P. Resistance training in stroke rehabilitation: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2020;34:1173-97.
14. Regan EW, Handlery R, Stewart JC, Pearson JL, Wilcox S, Fritz S. Integrating survivors of stroke into exercise-based cardiac rehabilitation improves endurance and functional strength. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e017907.
15. Zhao H, He Z, Yun H, Wang R, Liu C. Meta-analysis of the effects of different exercise modes on inflammatory response in the elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:10451.
16. Bayrakdaroglu S, Topsakal N, Ögü E. The effects of high intensive interval training (HIIT) on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cardiovascular health: a review. *Saglik Bilim Derg*. 2022;11:346-54.
17. Patel H, Alkhwam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio T. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World J Cardiol*. 2017;9:134.
18. Lockard GM, Alayli A, Monsour M, Gordon J, Schimmel S, Elsayed B, et al. Probing interleukin-6 in stroke pathology and neural stem cell transplantation. *Int J Mol Sci*. 2022;23:15453.
19. Monsour M, Croci DM, Agazzi S, Borlongan CV. Therapeutics. contemplating IL-, a double-edged sword cytokine: which side to use for stroke pathology?. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29:493-7.
20. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and Ischemic Stroke. *Front Immunol*. 2022;13:828447.
21. Wu W, Guan Y, Zhao G, Fu XJ, Guo TZ, Liu YT, et al. Elevated IL-6 and TNF- α Levels in Cerebrospinal

- Fluid of Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Mol Neurobiol.* 2016;53:3277-85.
22. Mengel A, Ulm L, Hotter B, Harms H, Piper SK, Grittner U, et al. Biomarkers of immune capacity, infection and inflammation are associated with poor outcome and mortality after stroke - the PREDICT study. *BMC Neurol.* 2019;19:148.
 23. Kowalska K, Klimiec E, Weglarczyk K, Pera J, Slowik A, Siedlar M, et al. Reduced ex vivo release of pro-inflammatory cytokines and elevated plasma interleukin-6 are inflammatory signatures of post-stroke delirium. *J Neuroimmunol.* 2018;15:111.
 24. Leasure AC, Kuohn LR, Vanent KN, Bevers MB, Kimberly WT, Steiner T, et al. Association of Serum IL-6 (Interleukin 6) With Functional Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2021;52:1733-40.
 25. Chen JY, Yu Y, Yuan Y, Zhang YJ, Fan XP, Yuan SY, et al. Enriched housing promotes post-stroke functional recovery through astrocytic HMGB1-IL-6-mediated angiogenesis. *Cell Death Discov.* 2017;3:17054.
 26. Meng C, Zhang JC, Shi RL, Zhang SH, Yuan SY. Inhibition of interleukin-6 abolishes the promoting effects of pair housing on post-stroke neurogenesis. *Neurosci.* 2015;307:160-70.
 27. Jung JE, Kim GS, Chan PH. Neuroprotection by interleukin-6 is mediated by signal transducer and activator of transcription 3 and antioxidative signaling in ischemic stroke. *Stroke.* 2011;42:3574-9.
 28. Riley RD, Higgins JP, Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ.* 2011;342.
 29. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 2nd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. p. 241-284.
 30. Hsu CC, Tsai HH, Fu TC, Wang JS. Exercise training enhances platelet mitochondrial bioenergetics in stroke patients: a randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2019;8:2186.
 31. Serra MC, Hafer-Macko CE, Robbins R, O'Connor JC, Ryan AS. Randomization to treadmill training improves physical and metabolic health in association with declines in oxidative stress in stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022;103:2077-84.
 32. Krawczyk RS, Vinther A, Petersen NC, Faber J, Iversen HK, Christensen T, et al. Effect of home-based high-intensity interval training in patients with lacunar stroke: a randomized controlled trial. *Front Neurol.* 2019;10:664.
 33. Page MJ, Higgins JP, Sterne JA. Assessing risk of bias due to missing results in a synthesis. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, 2nd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. p. 349-374.
 34. Chen X, Sun X, Wang C, He H, Longevity C. Effects of exercise on inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 6660557.
 35. Zhao H, Cheng R, Teng J, Song G, Huang C, Yuan S, et al. A meta-analysis of the effects of different training modalities on the inflammatory response in adolescents with obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:13224.
 36. Kirzinger B, Stroux A, Rackoll T, Endres M, Flöl A, Ebinger M, et al. Elevated serum inflammatory markers in subacute stroke are associated with clinical outcome but not modified by aerobic fitness training: results of the randomized controlled phys-stroke trial. *Front Neurol.* 2021;12:713018.
 37. Kamińska J, Dymicka-Piekarska V, Chrzanowski R, Sawicki K, Milewska AJ, Zińczuk J, et al. IL-6 quotient (the ratio of cerebrospinal fluid IL-6 to serum IL-6) as a biomarker of an unruptured intracranial aneurysm. *J Inflamm Res.* 2021;14:6103-14.
 38. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol.* 2022;13:828447.
 39. Hotter B, Hoffmann S, Ulm L, Meisel C, Fiebich JB, Meisel A. IL-6 plasma levels correlate with cerebral perfusion deficits and infarct sizes in stroke patients without associated infections. *Front Neurol.* 2019;10:83.
 40. Leasure AC, Kuohn LR, Vanent KN, Bevers MB, Kimberly WT, Steiner T, et al. Association of serum IL-6 (interleukin 6) with functional outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2021;52:1733-40.
 41. Chen Y, Pu J, Liu Y, Tian L, Chen X, Gui S, et al.

- Pro-inflammatory cytokines are associated with the development of post-stroke depression in the acute stage of stroke: a meta-analysis. *Top Stroke Rehabil.* 2020;27:620-9.
42. Anderson T, Berry NT, Wideman L. Exercise and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a special focus on acute cortisol and growth hormone responses. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2019;9:74-7.
 43. Athanasiou N, Bogdanis GC, Mastorakos G. Endocrine responses of the stress system to different types of exercise. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24:251-66.
 44. Tsatsoulis A, Fountoulakis S. The protective role of exercise on stress system dysregulation and comorbidities. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1083:196-213.
 45. Corazza DI, Sebastião É, Pedroso RV, Andreatto CAA, de Melo Coelho FG, Gobbi S, et al. Influence of chronic exercise on serum cortisol levels in older adults. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2014;11:25-34.
 46. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2522-30.
 47. Thompson D, Markovitch D, Betts JA, Mazzatti D, Turner J, Tyrrell RM. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108:769-79.
 48. Mitchell AJ. Clinical implications of poststroke hypothalamo-pituitary adrenal axis dysfunction: a critical literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1997;6:377-88.
 49. Boyne P, Meyrose C, Westover J, Whitesel D, Hatter K, Reisman DS, et al. Effects of exercise intensity on acute circulating molecular responses poststroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2020;34:222-34.
 50. Timmerman KL, Amonette WE, Markofski MM, Ansinelli HA, Gleason EA, Rasmussen BB, et al. Blunted IL-6 and IL-10 response to maximal aerobic exercise in patients with traumatic brain injury. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115:111-8.