

精准医学视角下慢性病运动干预效果差异的 分子遗传学基础

The Molecular Genetic Basis of Differential Effects of Exercise Intervention on Noninfectious Chronic Disease from the Perspective of Precision Medicine

乔玉成*

QIAO Yucheng*

摘要: 精准医疗代表21世纪医学发展的方向,慢性非感染性疾病(noninfectious chronic disease, NCD)运动干预列入精准医疗范畴具有学理上的合理性。基于精准医学视角,对NCD患者运动干预效果差异的分子遗传学研究进展进行评述。结果显示:易感基因多态性在NCD发生、发展过程中具有重要作用;运动干预治疗主要依赖于运动刺激诱导释放的运动因子;运动因子通过一系列传导信号作用于NCD的分子靶点产生健康效益;NCD患者对运动干预治疗敏感性的个体差异取决于NCD相关基因的多态性,这些基因多态性不但决定了运动干预的有效性,同时也是NCD精准运动干预治疗的靶点。

关键词: 精准医学;精准运动干预;慢性非感染性疾病;分子遗传学;机制

Abstract: Precision medicine represents the direction of medical development in the 21st century, and it is theoretically reasonable to include noninfectious chronic disease (NCD) exercise intervention into the scope of precision medicine. The molecular genetic research progress on the differences of exercise intervention effects in patients with NCD was reviewed from the perspective of precision medicine. The results show that the genetic polymorphisms of susceptibility genes play an important role in the occurrence and development of NCD. Exercise intervention therapy mainly relies on the release of "exercise factors" induced by exercise stimulation. Exercise factors act on molecular targets of NCD through a series of signaling pathways to produce health benefits. The individual differences in sensitivity of NCD patients to exercise intervention therapy depend on the polymorphisms of NCD related genes, which not only determine the effectiveness of exercise intervention, but also serve as the targets of NCD precision exercise intervention therapy.

Keywords: precision medicine; precision exercise intervention; noninfectious chronic disease; molecular genetics; mechanism

中图分类号:G804.05 **文献标识码:**A

近30年来,慢性非传染性疾病(noninfectious chronic disease, NCD)已迅速成为全球面临的重大公共卫生问题,而与之相关的身体活动不足也被列为多种NCD的共同危险因素。世界卫生组织和各国做出积极响应,建议健康成年人每周至少进行150~300 min中等强度或75~150 min高强度有氧运动(Dvorák et al., 2021),并将其列为NCD的病因预防和治疗方法在全球推广应用。尽管标准化范式运动干预策略在预防和治疗NCD方面的积极作用得到了学术界的普遍认同,且有效降低群体NCD发病率和死亡率,但仍有研究表明,并非所有的人都能从运动干预举措中获得相同的健康效益(Marsh et al., 2020),有30%的个体对身体活动指南建议的运动干预收效甚微(Bouchard et al., 2012),20%的个体对身体活动指南建议的运动剂量没有反应(Timmons et al., 2010),说明个体间

基金项目:

教育部人文社会科学研究规划基金项目(23YJA890023)

*通信作者简介:

乔玉成(1960-),男,教授,主要研究方向为运动与健康促进,E-mail: lfqyc@163.com。

作者单位:

西安翻译学院,陕西 西安 710105
Xi'an FanYi University, Xi'an
710105, China.

对运动干预的适应性反应存在较大差异 (Robert et al., 2019)。不同个体会对相同的运动模式表现出不一致的的原因和生物学机制、进一步提高 NCD 运动干预治疗的针对性和有效性, 以及根据患者的遗传学特征量身定制个体化的运动处方是亟待解决的问题。近年来兴起的精准医学范式 (即综合考虑人类遗传学信息、环境和生活方式等个体差异) 为运动干预在 NCD 精准健康管理中的应用提供了新的思路。鉴于此, 本研究对近 10 年 NCD 精准运动干预的分子遗传学相关研究进展进行评述, 明晰精准运动干预的学理基础。

1 概念解析

1.1 精准医学概念的提出

精准是指在时间或空间位置上的非常准确或精确。现代医学经历了从经验医学时代、循证医学时代再到精准医学时代的演变, 其螺旋式上升的发展途径符合辩证唯物主义否定之否定以及认识论的规律。经验医学强调临床实践经验, 循证医学注重群体研究获得的证据, 而精准医学侧重个体疾病的精准诊断和治疗 (刘哲然, 2017), 同时还可最大限度地减少干预措施的副作用, 使患者获得更大的健康效益。

Wei (1979) 在发表的针灸相关研究文献中提出精准医学, 意指穴位针刺疗法要求针刺位置必须精准, 2011 年纳入 *Oxford English Dictionary* (《牛津英语词典》), 释意为分子诊断使医生的诊断更加准确 (Katsnelson, 2013)。直到 2011 年美国国家智库报告《走向精准医学》正式发表后, 精准医学逐渐被世界各国关注。2015 年, 美国前总统奥巴马在国情咨文演讲中宣布了“精准医学”计划, 并发起了精准医学倡议; 2016 年 3 月, 中国科技部公布了“十三五”国家重点研发计划“精准医学”重点专项申报指南。自此, “精准医学”的概念在全球范围内被迅速传播, 并进入公众视野。

在《走向精准医学》中, 精准医学是指将个体疾病的遗传学信息用于指导其诊断或治疗的新医学模式。这种模式的特征是将个体的基因变异、生存环境、生活方式作为个体疾病预防和诊疗的关键因素进行综合考量, 以满足不同患者的需求 (Jameson et al., 2015), 其本质是一种基于分子遗传学特征来区分临床表现相似患者的治疗方法。在国内, 2015 年由清华大学举办的精准医学论坛上, 中国学者给出的定义是: 应用现代技术与传统方法, 系统、科学地认知人体机能和疾病本身, 以最安全、有效、经济的医疗服务获取最大化健康效益的新的医学范式 (刘也良等, 2015)。同年, 中国工程院院士詹启敏 (2015) 将精准医学定义为应用现代遗传技术、分子影像技术和生物信息技术, 结合患者生活环境和临床数据, 实现精准的疾病分类及诊断, 制定个性化的疾病预防和治疗方案。

李盛华等 (2018) 认为, 精准医学是指依据患者自身基因、体质等不同为其定制个性化的医疗方案, 施以适合患者的有效治疗手段以减轻因无效或低效带给患者身体及经济负担, 最终达到精准、高效治疗的目的。

基于此, 精准医学的内涵可以概括为: 综合应用基因测序技术、生物医学分析技术、大数据分析技术、组学技术、分子影像技术等, 对大样本人群与特定疾病进行生物标志物的检测、鉴定、分析与应用; 同时考量个体生活环境和临床数据信息, 从而实现患者的精准治疗, 以提高疾病预防和诊治的效益 (杨玉洁等, 2020)。精准医学中包含“精确、准时、共享、个体化”4 个核心要素 (刘昌孝, 2016), 其“精准”要求贯穿医学全过程, 包括对风险的精确预测、对疾病的精确诊断、对疾病的精确分类、对药物的精确应用、对疗效的精确评估以及对预后的精确预测 (李娜等, 2019)。精准医学关注的科学问题包括阐释疾病的发生发展机制、组织标志物、分子分型和分期、治疗的分子靶标等, 强调从疾病的影响因素出发, 精确寻找到疾病的原因和治疗靶点, 关键环节包括基因定位诊断与疾病诊断、预防、治疗以及预后相关的功能性分子变化, 以实现患者最佳的个体化诊疗方案。

1.2 对精准运动干预的认识

精准运动干预属于精准医疗的研究范畴, 是行为医学的重要组成部分。精准运动干预包含个体对运动干预的敏感性 (可训练性) 和制定个体化运动处方 2 个方面: 1) 在 NCD 精确分子分型的基础上, 验证治疗靶点与运动干预效果的关联, 明确不同运动方式 (项目、强度、持续时间、频度等) 的干预效应, 为 NCD 患者提供精准的、安全有效的信息, 达到安全有效的目的; 2) 在临床上实施运动处方的精准性, 即在考量不同患者遗传 (基因组学、表观遗传学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、运动组学)、环境 (自然环境、社会环境、家庭环境、生活方式) 和对运动干预敏感度差异的基础上, 给予恰当的运动项目、运动强度和运动持续时间, 以达到个体化精准治疗的目的。

从理论上讲, 精准运动干预是一种可以改善基本运动技能、肌肉骨骼发育以及实现能量平衡和体重控制能力的“药物” (Lanfranconi et al., 2020), 可以帮助解决个体患者对运动干预治疗反应的巨大差异, 并根据每位患者的个体表型定制运动计划 (Ramírez-Vélez et al., 2017)。与标准化范式运动干预方法相比, 可使预防和治疗策略更加精准。例如, 有研究指出, 执行不同类型的运动干预可以在不同程度上降低遗传对肥胖的影响 (Grammatikopoulou et al., 2022)。易患肥胖症的人群可以通过慢跑、步行或爬山来控制疾病, 而骑自行车、伸展运动、游泳则可能无法成功降低患病风险 (Lin et al., 2019)。因此, 基于基因信息判断个体对于不同运动模式干预的有效性将为 NCD 精准运动干预构建美好的愿景。

2 分子遗传学基础

精准医学视角下的NCD运动干预是指依据患者内在的生物遗传信息与临床症状特征数据,对患者实施量身定制的临床治疗策略。代谢性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤、呼吸系统疾病、自身免疫性疾病等NCD的发生发展是外界环境、个体生活习惯和个体基因组等多因素相互作用的结果(刘雷,2017)。分子遗传学技术尤其是基因测序技术的飞速发展,为NCD的精准运动干预创造了条件。根据基因测序结果进行的个性化诊断和运动干预治疗,一方面要求找到生物信息和疾病的联系,以及不同个体在分子水平上存在的差异,对NCD易感基因进行检测;另一方面要求依据治疗靶点,以及运动干预的特异性、异质性为患者制定安全、有效的靶向运动治疗方案。

2.1 NCD运动干预效果的异质性

NCD是由基因-基因与基因-环境相互作用所致的多基因性复杂疾病,其中影响其复杂性状的易感基因多态性在其发生发展过程中具有重要作用。以原发性高血压(essential hypertension, EH)为例,迄今国内外研究涉及的EH候选基因已达200多种,包括交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、下丘脑-垂体轴、内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、激肽释放酶-激肽系统、细胞内信使、离子通道或转运体等(袁梦露等,2017)。研究表明,高血压易感基因多态性与EH发病机制存在显著性关联。约30%的EH患者发病与基因(如ACE、RAAS、AGT、eNOS、CYP、ATIR等)多态性有关(张沂等,2016)。在糖尿病研究领域,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的胰岛素分泌受遗传因素影响。其中,23个与T2DM相关的基因变异(如HHEX、KCNJ11、FTO、PPARG、ADAMTS9、TCF7L2、CDKN2A/CDKN2B等)可能会影响诊断、治疗和预后;转录因子7样2(TCF7L2)基因多态性与T2DM的风险增加有关(Mohan et al., 2019)。尽管相关基因变异对糖尿病表型表达的群体影响较小,但在个体水平上,相关基因多态性会影响患者对不同治疗方法的反应(Mohan et al., 2019)。因此,基于基因组学的NCD易感基因多态性研究有望成为实现NCD精准诊断和治疗的突破口,为NCD早期筛查、预警、药物开发和个性化精准治疗提供新的思路;同时也有助于增强对运动适应性反应机制及其个体差异的理解(Tanisawa et al., 2020)。

已有研究发现,动物和人类的可训练性存在极大的个体间差异(Robert et al., 2019)。健康受试者在接受高度标准化、为期20周的耐力训练计划后, $\dot{V}O_{2max}$ 的平均值增加了约400 mL/min,但其标准差大约为200 mL/min,说明个体对运动训练的响应存在较大差异(Bouchard et al., 2015)。在对年龄、性别、BMI和基线参数进行调整后, $\dot{V}O_{2max}$ 、次最大运动心率和次最大运动能力对训练反应的

遗传率预计分别为47%、34%和26%(Voisin et al., 2015)。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)表明,可训练性在很大程度上可以归因于多种遗传因素的累积效应。在NCD防治研究领域,尽管绝大多数医疗机构推荐将体育锻炼作为NCD的病理性治疗措施,运动干预对群体NCD发生发展也具有良好的效应,但个体对运动干预的反应存在极大差异(Chung et al., 2021),甚至相同的运动模式对部分患者无效(Kostek, 2019)。这种现象除了与患者的综合情况包括对运动干预依从性有关,但更重要的是不同患者在发病机制和对运动干预敏感性相关基因方面存在差异。其中,约50%的异质性被认为由遗传变异所导致(Pickering et al., 2019)。

现代遗传学研究表明,不同的基因携带不同的遗传信息,每个基因在群体中可以存在2个或多个不连续的变异(等位基因)或基因型。运动基因组学研究表明,尽管NCD运动干预敏感性受到多种因素影响(图1),但与NCD相关基因的多态性是决定患者对运动干预敏感性个体差异最重要因素,不但决定了运动干预的有效性和疗程,也可运动干预提供个体化治疗靶点(Alvarez-Romero et al., 2021)。

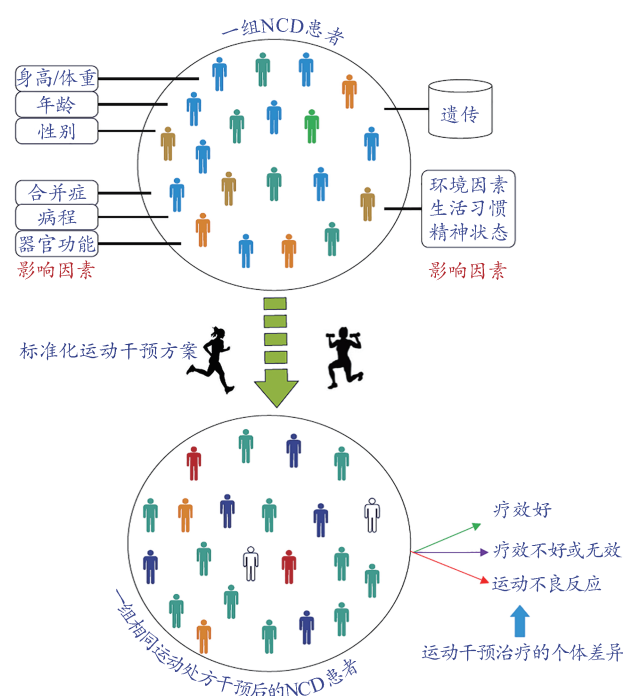


图1 NCD运动干预疗效的个体差异及影响因素

Figure 1. Individual Variability and Influencing Factors of Therapeutic Effect of NCD Exercise Interventions

以EH为例,早期研究发现,不同基因型携带者对EH患者运动干预表现出不同的反应。约有25%的EH患者不会出现运动后低血压现象(Hagberg et al., 2000);不同运动强度(60% $\dot{V}O_{2max}$ 和40% $\dot{V}O_{2max}$)有氧运动后,成年男性24 h动态血压(ambulating blood pressure, ABP),包括收

收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)均呈下降趋势。但在低强度(40% $\dot{V}O_{2max}$)运动后,只有 ACE DD 基因型患者 SBP 下降,而 I 等位基因携带者 ABP 无显著变化(Blanchard et al., 2006);携带 ACE-I 等位基因的男性 EH 患者长期有氧运动(强度为 75%~85% $\dot{V}O_{2max}$)后,其血压下降的程度显著高于 DD 基因型患者(Hagberg et al., 1999);老年男性 EH 患者中 ACE 纯合子基因型(II 和 DD)进行 1 次急性运动(强度为 70% $\dot{V}O_{2max}$)后,24 h 内的降压效果较杂合子基因型(ID)更佳(Taylor-Tolbert et al., 2000);存在多个(≥ 3)RAAS 高危等位基因(ACE-I/D、AT1R-A1166C 和 CYP11B2-T344C)变异的受试者对于左房射血期的降压效应比存在 2 个等位基因变异者更为敏感(Castellano et al., 2003);携带 G 蛋白偶联受体-10 基因 G62A 多态中的 GG 型和 C914T 多态中的 CC 型受试者的血压,对运动刺激更为敏感(Franks et al., 2004);携带 AGT 基因 MM 型的 EH 患者,血压随增龄而上升的幅度较小,运动干预的效果也比较明显(Rauramaa et al., 2002)。研究发现,运动强度和基因多态均可影响运动后的血压反应和 NO 释放量,其中 ACE-I 等位基因(II+ID)携带者运动后 SBP 和平均血压下降、唾液 NO 含量升高,且与运动强度呈正相关,提示,ACE 基因 I/D 多态性可影响运动的降压效果与 NO 释放量(汤静, 2016)。ACE-DD 基因型携带者低强度有氧运动的降压效果优于 ACE-I 等位基因(II/ID)患者;低强度有氧运动后,ACE-DD 基因型组 SBP 较 ACE-I 等位基因(ACE-II/ID)携带者低 6 mmHg(汤静, 2017)。携带 NOS3 基因内含子 4b/a 多态性位点的 a 等位基因(aa 基因型)的个体对运动干预表现出较差的反应(Trapé et al., 2021)。此外,还有研究报道, *AMPD1* rs17602729、*ADRB1* rs1801253、*ADRB2* rs1042714、*GNB3* rs5443、*APOE* rs429358、*CYP2D6* rs1065852 等基因多态性与急性或慢性运动干预 EH 患者降压效果的个体差异有关(Ash et al., 2013),因此,相关基因多态性检测可作为指导 EH 患者个性化运动干预的精准工具。

另外,个体对运动干预的有效性是一个相对的概念。身体对运动刺激的反应不可能是全有和全无二元的,而是在本质上分级的(Sisson et al., 2009)。对某一干预指标的低效或无效,并非说明对所有指标都是低效或无效的。某一器官或生理功能缺乏响应并不意味着其他器官或功能不会从运动干预中受益(Radak et al., 2021)。例如,在队列研究中,T2DM 患者在接受了 9 个月的有监督运动干预后,有 43% 的患者心肺功能没有改善,被认为是“无反应者”(Church et al., 2010);然而,无反应者和有反应者在糖化血红蛋白、腰围和体脂率方面都表现出显著改善(Pandey et al., 2015),这对 T2DM 患者来说,可能更为重要。提示,运动的健康效应与基因之间存在极为复杂的关系,多个基因变异的协同或拮抗作用是影响不同个体

运动后反应差异的主要原因(Aminimoghaddam et al., 2015)。因此,寻找 NCD 相关基因并探索基因之间以及基因与运动干预之间的相互关系,对于制定针对 NCD 患者的最佳运动处方具有重要意义。

2.2 运动刺激诱导的运动因子

运动因子(exerkin)是 Safdar 等(2016)引入运动生理学的概念,指任何因运动(或响应运动)而释放到循环中的肽、微 RNA、mRNA 或其他循环 RNA。目前,文献报道的运动因子已达上千种。运动因子除可由骨骼肌分泌外,也可以由其他器官或组织(如脂肪、骨、肝)分泌,分别称为肌因子(myokines)、骨因子(osteokines)、脂因子(adipokines)、肝因子(hepatokines),可以直接分泌到循环中,也可以通过外泌体等细胞外囊泡运输,以自分泌、旁分泌和内分泌的形式,对自身或周围器官产生影响(乔玉成, 2022)。

NCD 精准运动干预的核心是建立以运动基因组学为代表的多组学分子图谱,为患者提供基于遗传变异的个体化运动干预方案。事实上,运动干预治疗 NCD 的机制在很大程度上依赖运动刺激诱导的运动因子释放。运动作为治疗 NCD 的“良药”“复方药”“多效药”,可以通过开启自身携带的“内源性药箱”——运动因子,增强和刺激生物学特性和内源性过程,发挥预防和治疗作用。例如,肌因子中的白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-7、musclin、IL-15、myostatin 可直接作用于肌肉组织并参与控制肌肉质量、增殖和肌肉修复;运动因子鸢尾素(irisin)可作为组织或器官之间的信使分子,在调节成骨细胞分化、神经细胞和胰岛 β 细胞再生、促进骨骼肌对葡萄糖的摄取、脂肪组织褐变、脂质和能量代谢、改善肝脏糖脂代谢等方面产生积极影响(严翊等, 2016)。骨因子中的胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、FGF-2 和 Follistatin 相关蛋白 1,可改善血管系统的内皮功能,与心血管疾病的发生发展存在显著相关性(Magliulo et al., 2022)。脂因子中的 TNF- α 、IL-6、脂联素、内脂素、omentin-1 和瘦素可在运动减重、减肥方面发挥重要作用(Sacidi et al., 2021)。肝因子中的 IL-6、FGF-21、胎球蛋白-A、ANGPTL4、HSP-72、IGF-1 和 IGFBP1 等可以介导运动对新陈代谢、胰岛素作用和炎症的有益影响(Ennequin et al., 2019)。再比如,运动因子 apelin 作为 G 蛋白偶联受体 APJ 的内源性配体,在身体各组织中广泛表达。生理上,apelin/APJ 系统可促进骨骼形成、肌肉新陈代谢和骨骼肌生成。病理上,apelin/APJ 系统可诱发骨关节炎的发病(Luo et al., 2021)。在心血管系统,apelin 在冠状动脉、桡动脉和肺动脉表达,具有强大的舒张血管作用,通常会引起 SBP 和 DBP 降低以及血流量增加(Mughal et al., 2018)。此外,apelin/APJ 系统还可通过减少线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)和延迟线粒体通透性转换孔的开放来缓解心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI),从

而诱导线粒体自噬的启动;通过促进NO的形成来防止线粒体氧损伤和脂质过氧化,促进代谢和功能恢复,显著增加心肌毛细血管密度和小动脉形成,抑制内质网应激诱导的细胞凋亡,保持细胞膜的完整性(Chen et al., 2016)。

目前,由美国国立卫生研究院共同基金设立的“身体活动分子传感器联盟”(Molecular Transducers of Physical Activity Consortium, MoTrPAC)项目,正在对人体受运动影响的生物分子进行分类,绘制运动因子综合图谱,并试图将运动因子变化与身体活动的益处关联,确定运动因子如何随着年龄、性别、身体成分、健康水平和长期运动暴露而改变。该项目计划的目标是开发一个用户友好的数据库,供全球科研人员和临床医生免费使用,帮助处于不同生命阶段的人群确定最佳的体育活动建议,并为有特殊健康需求的个人制定精确、有针对性的治疗方案。

2.3 运动干预治疗NCD的分子靶点

运动干预治疗NCD的分子靶点是指运动因子在体内的作用结合位点,包括关键基因位点、受体、酶、离子通道、核酸等生物大分子。研究表明,运动因子的分子靶点或受体遍布全身,包括骨骼肌、脂肪、肝脏、胰腺、骨骼、心

脏、免疫细胞和脑细胞等(Magliulo et al., 2022)。因此,运动干预可通过释放的运动因子作用于其分子靶点,在全身产生广泛的健康效益。例如,运动可以通过激活过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子-1 α (Lee et al., 2019)、一氧化氮合酶(Ambrosino et al., 2021)、雌激素相关受体 γ 、锰超氧化物歧化酶、硫氧还蛋白和PRX3蛋白(Mahmood et al., 2013),调节DNA甲基化等分子靶点在NCD预防和治疗方面发挥作用。再比如,胰岛素敏感性受损和胰岛素抵抗是T2DM重要的发病机制,而身体锻炼已被证明具有改善或恢复胰岛素敏感性的作用,且通过改善导致胰岛素抵抗的分子异常介导(Iaccarino et al., 2021)(图2)。运动可通过诱导胰腺 β 细胞增加胰岛素分泌,激活胰岛素信号通路,上调GLUT-4表达,增强细胞内能量代谢(Stanford et al., 2014),增加健康和T2DM模型中的GLUT-4易位(Ito et al., 2006),提高肌浆网Ca²⁺-ATP酶2a(SERCA2a)的表达和活性(Guerrero-Hernandez et al., 2014),上调抗氧化酶超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性,减少ROS的产生,减少氧化应激损伤(Seo et al., 2019),进而达到减轻或消除胰岛素抵抗,治疗T2DM的目的。

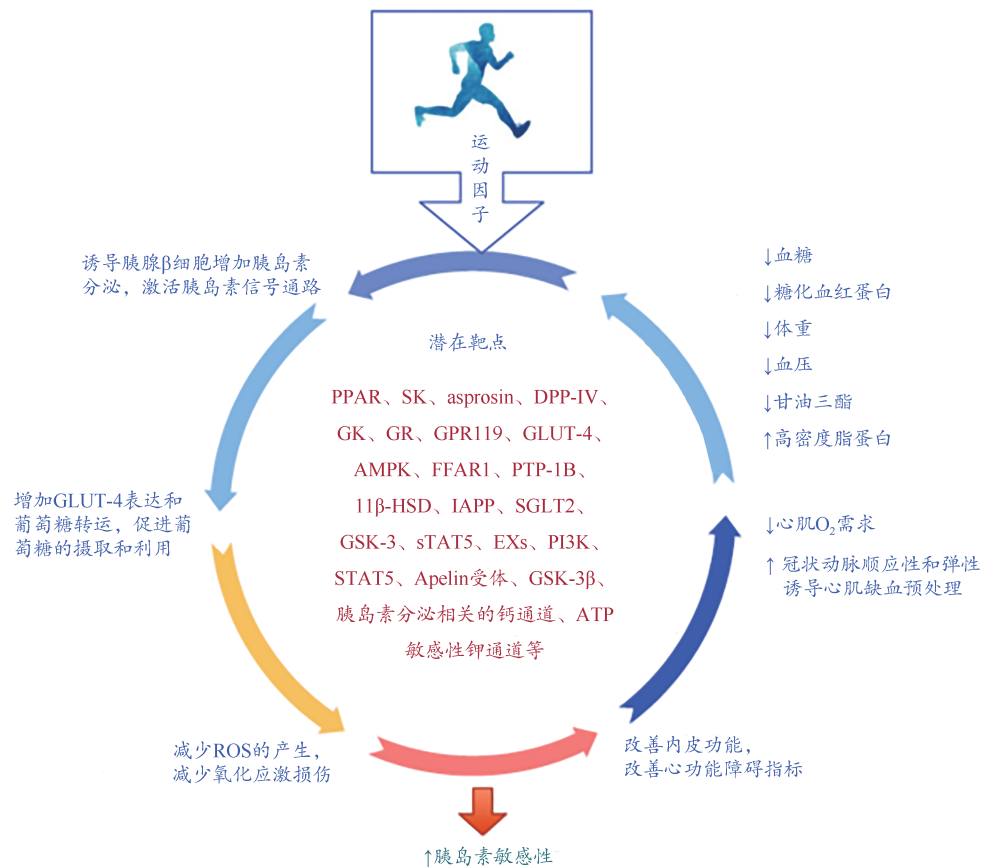


图2 运动干预治疗T2DM的潜在分子靶点

Figure 2. Potential Molecular Targets of Exercise Intervention for T2DM

注:PPAR.过氧化物酶体增殖活化受体;SK.鞘氨醇激酶;asprosin.白脂素;DPP-IV.二肽基肽酶IV;GK.葡萄糖糖酶;GR.胰高血糖素受体;GPR119.G蛋白偶联受体119;GLUT-4.葡萄糖转运蛋白4;AMPK.腺苷酸活化蛋白激酶;FFAR1.游离脂肪酸受体1;PTP-1B.蛋白酪氨酸磷酸酶-1B;11 β -HSD.11 β -羟类固醇脱氢酶;IAPP.胰岛淀粉样多肽;SGLT2.钠-葡萄糖共转运蛋白2;GSK-3.糖原合酶激酶-3;sSTAT5.信号转导物和转录激活物5;EXs.外泌体;PI3K.磷脂酰肌醇-3-激酶;STAT5.信号转导物和转录激活物5;GSK-3 β .糖原合成酶激酶-3 β 。

NCD 精准运动干预治疗的关键是寻找、确定运动因子的分子靶点。如何通过疾病本身精准发现运动因子的治疗靶点,是 NCD 运动干预精准治疗的难点。本研究认为,结合遗传学和精准运动干预的策略,利用基因组学对 NCD 的认识,通过运动诱导的运动因子建立与疾病密切的关联关系,可为制定个性化精准运动处方提供有力支撑,同时对理解身体的细胞/组织对运动做出响应的机制具有重要意义。

2.4 运动干预治疗 NCD 的信号转导

信号转导是指源自细胞外部或内部的刺激、压力源和信号,经细胞内信号转导系统转换,从而影响细胞生物学功能的过程(Sharples et al., 2022)。信号转导通常包括:特定的细胞释放信息物质(信号)→信息物质经扩散或血循环到达靶细胞→与靶细胞的受体特异性结合→受体对信号进行转换并启动细胞内信使系统→靶细胞产生生物学效应。通过上述过程,生物体对外界刺激做出反应。具体到运动干预治疗,主要包括 6 个连续的步骤(图 3)。



图 3 运动诱导的信号转导通路假设(Sharples et al., 2022)

Figure 3. Exercise-Induced Signal Transduction Pathway Hypothesis (Sharples et al., 2022)

注:Akt. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶;AMP. 一磷酸腺苷;AMPK. AMP 活化蛋白激酶;AR. 雄激素受体;ATP. 三磷酸腺苷; β -AR. β -肾上腺素能受体; $[Ca^{2+}]_i$. 细胞内钙浓度;CaM. 钙调蛋白;CaMK. 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶;cAMP. 环磷酸腺苷;DNMT. DNA 甲基转移酶;cEF. 真核翻译延伸因子;ERR. 雌激素相关受体;FAK. 黏着斑激酶;foxO. 叉头框转录因子 O 亚族;HAT. 组蛋白乙酰转移酶;HDAC. 组蛋白去乙酰化酶;HIF-1. μ 氧诱导因子-1;IGF. 胰岛素样生长因子;JAK-STAT. JANUS 激酶信号转导和转录激活剂;MAFbx. 肌萎缩 F-box 蛋白;mTORC1. 雷帕霉素靶蛋白复合体 1;MuRF1. 肌肉无名指蛋白 1;NAD⁺. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;NADH. NAD 的简化形式;PGC-1 α . 过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子-1 α ;PHD. 脯氨酰羟化酶;PKA. 蛋白激酶 A;PO₂. 氧分压;S6K1. 核糖体蛋白 S6 激酶 1;TFAM. 线粒体转录因子 A;4E-BP1. 真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1;eEF2. 真核翻译延长因子 2;VEGF. 血管内皮生长因子。

研究表明,运动会产生生理刺激或压力源,通过增加骨骼肌能量消耗、氧气需求、儿茶酚胺释放、肌浆钙释放、代谢扰动、肌肉温度、肾上腺素循环浓度(McGee et al., 2020),增加脉管系统中的内皮剪切应力,进而激活一系列复杂的信号通路,包括磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)(Iaccarino et al., 2021)、丝裂原活化蛋白激酶和 NO 途径(Li et al., 2015),AMPK-KLF2-eNOS-NO 信号通路 miR424/503-FGF 轴(Yan et al., 2020)、AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径(Day et al., 2017)、Wnt 信号通路(Lee et al., 2017)等,并降低罹患多种 NCD 的风险(Li et al., 2015)。运动还对蛋白激酶 B、核因子 κ B、钙调蛋白激酶 II 和钙调神经磷酸酶(calcineurin, CaN)等分子具有积极影响,这些分子通过信号通路参与抗氧化防御机制和细胞保护(Vina et al., 2012)。此外,运动还可通过多途径向表观遗传调节因子、转录因子和转录共调节因子发出信号,相关调节因子精确控制转录反应和对运动的适应性反应(McGee et al., 2020)。例如,胰岛素信号传导异常是造成胰岛素抵抗的原因,而包括胰岛素受体结构和数量、结合亲和力和/

或信号传导能力在内的信号成分缺陷可能是导致胰岛素抵抗的重要机制(Iaccarino et al., 2021)。研究发现,增加运动和/或肌肉收缩诱导的葡萄糖摄取机制受胰岛素非依赖性和胰岛素依赖性途径以时间依赖性方式调节(Iaccarino et al., 2021)。在健康受试者中,急性运动通过增加 TBC1D4 信号传导来改善脂质诱导的胰岛素抵抗,从而促进 GLUT-4 在细胞膜上的易位(Pehmøller et al., 2012)。此外,还有研究发现,运动训练可以增强胰岛素受体底物-1 介导的 PI3K 激活(Kirwan et al., 2000),表明运动训练可以提高胰岛素通路的效率,或者通过增加受体后信号传导来改善胰岛素敏感性(Iaccarino et al., 2021)。

3 结语

当前人类对 NCD 分子机制的认识还不够深入,对 NCD 的运动干预治疗仍停留在摸索阶段。尽管 20 世纪循证医学的发展,在很大程度上改变了临床治疗的思维方法与实践模式,但其所推崇的“证据为王”的诊断治疗

模式也存在一定的弊端。因为NCD运动干预研究大都基于统计学原理,即由部分推及全体,统计学上的相关性也不等于因果关系,而循证所依赖的统计学分析,主要反映了样本的总体特征和出现某种情况的概率,却忽视了样本的个体差异。精准医疗是21世纪医学发展的方向,NCD精准运动干预代表着现代运动科学研究的前沿。在理论上,NCD精准运动干预的潜力无限,但其具体实施还面临如组学技术、数据库建立、疾病-基因-运动关联研究、个性化运动处方、规范指南、市场价格、法律法规、临床医生知识结构等方面的挑战。从严格意义上讲,NCD运动干预要实现完全精准,这不仅受方法学所限,更重要的是人类对NCD的认识水平还难以达到实现“精准”的要求,但这也绝不是遥不可及的美好向往。随着分子遗传学、运动分子生物学、计算生物信息学和系统生物学的发展,更多NCD治疗靶点的发现,健康信息化服务体系的建立,健康医疗大数据融合共享平台的开放,以及基因检测费用的降低,根据基因型为患者量身定制个体化运动处方的条件会不断成熟,NCD运动干预治疗的针对性和有效性也将会得到显著提升。

参考文献:

- 李娜,马麟,詹启敏,2019.迈向精准医学[J].中国肿瘤生物治疗杂志,26(1):3-6.
- 李盛华,邓昶,周明旺,等,2018.骨科领域精准医疗的观念、特点及价值[J].中国组织工程研究,22(15):2407-2413.
- 刘昌孝,2016.精准药理学:从转化医学到精准医学探讨新药发展[J].药物评价研究,39(1):1-18.
- 刘雷,2017.中国精准医学的发展[J].医学信息杂志,38(9):2-7.
- 刘也良,韩冬野,2015.精准医学时代来临[J].中国卫生,(6):64-66.
- 刘哲然,2017.从经验医学、循证医学到精准医学的演变及评价[J].医学与哲学(B),38(10):81-84.
- 乔玉成,2022.诱导器官间“对话”:运动健康促进新的解释框架[J].上海体育学院学报,46(8):77-94.
- 汤静,2017.RAAS基因多态性与男性原发性高血压患者不同强度有氧运动降压效果的关系[J].北京体育大学学报,40(5):46-50.
- 汤静,2016.ACE基因多态性与中老年女性高血压患者急性运动降压效果的关联研究[J].河南师范大学学报(自然科学版),44(4):177-183.
- 严翊,沈文清,谢敏豪,2016.运动与信使分子Irisin研究进展[J].中国运动医学杂志,35(4):384-389.
- 杨玉洁,毛阿燕,乔琛,等,2020.精准医疗的概念内涵及其服务应用[J].中国医院管理,40(1):5-8.
- 袁梦露,毕力夫,苏秀兰,2017.原发性高血压候选基因多态性研究进展[J].内蒙古医科大学学报,39(2):179-184.
- 詹启敏,2015.中国精准医学发展的战略需求和重点任务[J].中华神经创伤外科电子杂志,1(5):1-3.
- 张沂,常培叶,刘志跃,2016.CYP11B2基因多态性与原发性高血压关联性的研究进展[J].中国现代医生,54(19):165-168.
- ALVAREZ-ROMERO J, VOISIN S, EYNON N, et al., 2021. Mapping robust genetic variants associated with exercise responses[J]. Int J Sports Med, 42(1):3-18.
- AMBROSINO P, GRASSI G, MANISCALCO M, 2021. Endothelial dysfunction: From a pathophysiological mechanism to a potential therapeutic target[J]. Biomedicine, doi: 10.3390/biomedicine10010078.
- AMINIMOGHADDAM S, SHAHRABI-FARAHANI M, MOHAJERI-TEHRANI M, et al., 2015. Epistatic interaction between adiponectin and survivin gene polymorphisms in endometrial carcinoma[J]. Pathol Res Pract, 211(4):293-297.
- ASH G I, EICHER J D, PESCATELLO L S, 2013. The promises and challenges of the use of genomics in the prescription of exercise for hypertension: The 2013 update[J]. Curr Hypertens Rev, 9(2):130-147.
- BLANCHARD B E, TSONGALIS G J, GUIDRY M A, et al., 2006. RAAS polymorphisms alter the acute blood pressure response to aerobic exercise among men with hypertension[J]. Eur J Appl Physiol, 97(1):26-33.
- BOUCHARD C, ANTUNES-CORREA L M, ASHLEY E A, et al., 2015. Personalized preventive medicine: Genetics and the response to regular exercise in preventive interventions[J]. Prog Cardiovasc Dis, 57(4):337-346.
- BOUCHARD C, BLAIR S N, CHURCH T S, et al., 2012. Adverse metabolic response to regular exercise: Is it a rare or common occurrence?[J]. PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0037887.
- CASTELLANO M, GLORIOSO N, CUSI D, et al., 2003. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: The GENIPER Project[J]. J Hypertens, 21(10):1853-1860.
- CHEN Z, WU D, LI L, et al., 2016. Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. DNA Cell Biol, 35(12):766-775.
- CHUNG H C, KEILLER D R, ROBERTS J D, et al., 2021. Do exercise-associated genes explain phenotypic variance in the three components of fitness? A systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0249501.
- CHURCH T S, BLAIR S N, COCREHAM S, et al., 2010. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A_{1c} levels in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial[J]. JAMA, 304(20):2253-2262.
- DAY E A, FORD R J, STEINBERG G R, 2017. AMPK as a therapeutic target for treating metabolic diseases[J]. Trends Endocrinol Metab, 28(8):545-560.
- DVORÁK M, TÓTH M, ÁCS P, 2021. The role of individualized exercise prescription in obesity management: Case study[J]. Int J Environ Res Public Health, doi: 10.3390/ijerph182212028.
- ENNEQUIN G, SIRVENT P, WHITHAM M, 2019. Role of exercise-induced hepatokines in metabolic disorders[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 317(1):E11-E24.
- FRANKS P W, BHATTACHARYYA S, LUAN J, et al., 2004. Association between physical activity and blood pressure is modified by variants in the G-protein coupled receptor 10[J]. Hypertension, 43(2):224-228.
- GRAMMATIKOPOULOU M G, GKOUSKOU K K, GKIOURAS K, et al., 2022. The niche of n-of-1 trials in precision medicine for weight loss and obesity treatment: Back to the future[J]. Curr Nutr

- Rep, 11(2): 133-145.
- GUERRERO-HERNANDEZ A, VERKHRATSKY A, 2014. Calcium signalling in diabetes[J]. *Cell Calcium*, 56(5): 297-301.
- HAGBERG J M, FERRELL R E, DENGEL D R, et al., 1999. Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent [J]. *Hypertension*, 34(1): 18-23.
- HAGBERG J M, PARK J J, BROWN M D, 2000. The role of exercise training in the treatment of hypertension: An update[J]. *Sports Med*, 30(3): 193-206.
- IACCARINO G, FRANCO D, SORRIENTO D, et al., 2021. Modulation of insulin sensitivity by exercise training: Implications for cardiovascular prevention [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 14(2): 256-270.
- ITO Y, OBARA K, IKEDA R, et al., 2006. Passive stretching produces Akt- and MAPK-dependent augmentations of GLUT4 translocation and glucose uptake in skeletal muscles of mice[J]. *Pflugers Arch*, 451(6): 803-813.
- JAMESON J L, LONGO D L, 2015. Precision medicine: Personalized, problematic, and promising[J]. *N Engl J Med*, 372(23): 2229-2234.
- KATSNELSON A, 2013. Momentum grows to make 'personalized' medicine more 'precise'[J]. *Nat Med*, doi: 10.1038/nm0313-249.
- KIRWAN J P, DEL AGUILA L F, HERNANDEZ J M, et al., 2000. Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1-associated PI3-kinase in human skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol*, 88(2): 797-803.
- KOSTEK M, 2019. Precision medicine and exercise therapy in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Sports (Basel)*, doi: 10.3390/sports7030064.
- LANFRANCONI F, ZARDO W, MORIGGI T, et al., 2020. Precision-based exercise as a new therapeutic option for children and adolescents with haematological malignancies [J]. *Sci Rep*, doi: 10.1038/s41598-020-69393-1.
- LEE G, UDDIN M J, KIM Y, et al., 2019. PGC-1 α , a potential therapeutic target against kidney aging[J]. *Aging Cell*, doi: 10.1111/ace1.12994.
- LEE H J, BAEK S S, 2017. Role of exercise on molecular mechanisms in the regulation of antidepressant effects[J]. *J Exerc Rehabil*, 13(6): 617-620.
- LI S, LAHER I, 2015. Exercise pills: At the starting line[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 36(12): 906-917.
- LIN W Y, CHAN C C, LIU Y L, et al., 2019. Performing different kinds of physical exercise differentially attenuates the genetic effects on obesity measures: Evidence from 18,424 Taiwan Biobank participants[J]. *PLoS Genet*, doi: 10.1371/journal.pgen.1008277.
- LUO J, LIU W, FENG F, et al., 2021. Apelin/APJ system: A novel therapeutic target for locomotor system diseases[J]. *Eur J Pharmacol*, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174286.
- MAGLIULO L, BONDI D, PINI N, et al., 2022. The wonder exerkines-novel insights: A critical state-of-the-art review[J]. *Mol Cell Biochem*, 477(1): 105-113.
- MAHMOOD D F, ABDERRAZAK A, EL HADRI K, et al., 2013. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 19(11): 1266-1303.
- MARSH C E, THOMAS H J, NAYLOR L H, et al., 2020. Exploring human trainability: Design and rationale of Studies of Twin Responses to Understand Exercise as a Therapy (STRUETH) study[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, doi: 10.1016/j.conctc.2020.100584.
- MCGEE S L, HARGREAVES M, 2020. Exercise adaptations: Molecular mechanisms and potential targets for therapeutic benefit[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 16(9): 495-505.
- MOHAN V, DAS A K, MUKHERJEE J J, et al., 2019. From individualized to personalized medicine in diabetes: An expert overview[J]. *J Assoc Physicians India*, 67(9): 78-82.
- MUGHAL A, O'ROURKE S T, 2018. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 190: 139-147.
- PANDEY A, SWIFT D L, MCGUIRE D K, et al., 2015. Metabolic effects of exercise training among fitness-nonresponsive patients with type 2 diabetes: The HART-D study[J]. *Diabetes Care*, 38(8): 1494-1501.
- PEHMØLLER C, BRANDT N, BIRK J B, et al., 2012. Exercise alleviates lipid-induced insulin resistance in human skeletal muscle-signaling interaction at the level of TBC1 domain family member 4[J]. *Diabetes*, 61(11): 2743-2752.
- PICKERING C, KIELY J, GRGIC J, et al., 2019. Can genetic testing identify talent for sport?[J]. *Genes*, doi: 10.3390/genes10120972.
- RADAK Z, TAYLOR A W, 2021. Issues on trainability [J]. *Front Physiol*, doi: 10.3389/fphys.2021.790196.
- RAMÍREZ-VÉLEZ R, LOBELO F, IZQUIERDO M, 2017. Exercise for disease prevention and management: A precision medicine approach[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 18(7): 633-634.
- RAURAMAA R, KUHANEN R, LAKKA T A, et al., 2002. Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism[J]. *Physiol Genomics*, 10(2): 71-77.
- ROBERT R, GOODPASTER B H, KOCH L G, et al., 2019. Precision exercise medicine: Understanding exercise response variability[J]. *Br J Sports Med*, 53(18): 1141-1153.
- SAEIDI A, HAGHIGHI M M, KOLAHDOUZI S, et al., 2021. The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: A narrative review [J]. *Obes Rev*, doi: 10.1111/obr.13090.
- SAFDAR A, SALEEM A, TARNOPOLSKY M A, 2016. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 12(9): 504-517.
- SEO D Y, KO J R, JANG J E, et al., 2019. Exercise as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy: Insight into the underlying mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, doi: 10.3390/ijms20246284.
- SHARPLES A P, WACKERHAGE H, MORTON J P, 2022. *Molecular Exercise Physiology: An Introduction*[M]. London; New York: Routledge:152-189.
- SISSON S B, KATZMARZYK P T, EARNEST C P, et al., 2009. Volume of exercise and fitness nonresponse in sedentary, postmenopausal women[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 41(3): 539-545.
- STANFORD K I, GOODYEAR L J, 2014. Exercise and type 2 diabetes: Molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle[J]. *Adv Physiol Educ*, 38(4): 308-314.

- TANISAWA K, WANG G, SETO J, et al., 2020. Sport and exercise genomics: The FIMS 2019 consensus statement update [J]. *Br J Sports Med*, 54(16): 969-975.
- TAYLOR-TOLBERT N S, DENGEL D R, BROWN M D, et al., 2000. Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 13(1): 44-51.
- TIMMONS J A, KNUDSEN S, RANKINEN T, et al., 2010. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans[J]. *J Appl Physiol*, 108(6): 1487-1496.
- TRAPÉ Á A, RODRIGUES J A L, FERREZIN L P, et al., 2021. NOS3 polymorphisms can influence the effect of multicomponent training on blood pressure, nitrite concentration and physical fitness in prehypertensive and hypertensive older adult women [J]. *Front Physiol*, doi: 10.3389/fphys.2021.566023.
- VINA J, SANCHIS-GOMAR F, MARTINEZ-BELLO V, et al., 2012. Exercise acts as a drug: The pharmacological benefits of exercise[J]. *Br J Pharmacol*, 167(1): 1-12.
- VOISIN S, EYNON N, YAN X, et al., 2015. Exercise training and DNA methylation in humans[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 213(1): 39-59.
- WEI L Y, 1979. Scientific advance in acupuncture [J]. *Am J Chin Med*, 7(1): 53-75.
- YAN J, WANG A, CAO J, et al., 2020. Apelin/APJ system: An emerging therapeutic target for respiratory diseases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 77(15): 2919-2930.

(收稿日期:2022-10-28; 修订日期:2023-09-18; 编辑:尹航)

(上接第54页)

3)家庭体育教育外包能否发挥作用,取决于子女的体育兴趣和紧密的亲子关系。建立紧密的亲子关系,可以有效弥合弱势家庭环境对子女体育参与程度的影响。

4)父母在陷入教养方式选择焦虑之前,应首先反思并正视家庭教育中的首要责任是在激发和引导子女自我发展路程中的陪伴。

参考文献:

- 程方平, 2021. 应该重视对“教育失败”的研究: 关于突破“精英教育”局限的思考[J]. *教育与教学研究*, 35(7): 7-18.
- 方杰, 温忠麟, 张敏强, 2017. 类别变量的中介效应分析[J]. *心理科学*, 40(2): 471-477.
- 洪岩璧, 赵延东, 2014. 从资本到惯习: 中国城市家庭教育模式的阶层分化[J]. *社会学研究*, 29(4): 73-93, 243.
- 侯利明, 雷鸣, 2019. 社会资本与教育获得: 基于亲子互动模式的潜在类别分析[J]. *西安交通大学学报(社会科学版)*, 39(4): 114-125.
- 李珊珊, 文军, 2021. “密集型育儿”: 当代家庭教养方式的转型实践及其反思[J]. *国家教育行政学院学报*, (3): 48-57.
- 潘艺林, 吴春燕, 刘金典, 2022. 教育代际传递与社会分层: 来自中国综合社会调查的经验证据[J]. *中国经济问题*, (2): 88-104.
- 田丰, 静永超, 2018. 家庭阶层地位、社会资本与青少年学业表现[J]. *复旦学报(社会科学版)*, 60(6): 190-200.
- 田丰, 梁丹妮, 2019. 中国城市家庭文化资本培养策略及阶层差

异[J]. *青年研究*, (5): 1-11, 94.

- 王富百慧, 2019. 家庭资本与教养方式: 青少年身体活动的家庭阶层差异[J]. *体育科学*, 38(3): 48-57.
- 王富百慧, 王梅, 2018. 动机与兴趣: 社会环境与城市青少年身体活动之间的中介因素研究[J]. *中国青年研究*, (5): 76-83, 67.
- 王捷, Ilan Katz, 岳经纶, 2021. 素质教育政策、新自由主义与影子教育在中国的兴起[J]. *中国青年研究*, (7): 110-119.
- 吴莹, 张艳宁, 2016. “玩耍”中的阶层区隔: 城市不同阶层父母的家庭教育观念[J]. *民族教育研究*, 27(5): 61-68.
- 熊文, 2021. 新时期体育中高考改革取向的审思[J]. *体育学刊*, 28(2): 13-20.
- 游文亭, 2022. 《民法典》第1073条(亲子关系认定制度)评注[J]. *法治研究*, (6): 57-68.
- 袁广锋, 2000. 终身体育动机、兴趣、习惯和能力的培养[J]. *体育学刊*, (3): 56-58.
- 周凰, 古雅辉, 刘昕, 2017. 中考改革背景下学校体育发展的热效应与冷思考[J]. *北京体育大学学报*, 40(7): 68-75.
- 朱安新, 曹蕊, 2019. 当前中国家庭的亲子关系: 城乡和阶层差异模式[J]. *贵州社会科学*, (7): 75-86.
- GILLIES V, 2005. Raising the “meritocracy”: Parenting and the individualization of social class[J]. *Sociol*, 39(5): 845-838.
- MONNA B, GAUTHIER A H, 2008. A review of the literature on the social and economic determinants of parental time[J]. *J Fam Econ Iss*, 29(4): 634-653.

(收稿日期:2023-01-30; 修订日期:2023-09-11; 编辑:尹航)