



## 运动因子应用于微重力领域的研究进展及展望 Research Progress and Outlook of Exercise Factors Applied in Microgravity Field

唐 晖<sup>1</sup>, 赵一平<sup>1</sup>, 唐 朝<sup>2</sup>, 汪 毅<sup>3\*</sup>

TANG Hui<sup>1</sup>, ZHAO Yiping<sup>1</sup>, TANG Chao<sup>2</sup>, WANG Yi<sup>3\*</sup>

**摘要:**在以微重力为主要特征的太空环境中,人体生理机能会出现一定的紊乱,如肌肉萎缩和骨丢失等。运动应对措施已经成为航空航天领域重要的常规举措,但是运动训练改善微重力引起的生理紊乱的机制尚未完全阐明。本研究概述了运动因子的起源和内涵,运动因子包含骨骼肌在运动时释放的肌因子和肌源性miRNA,也包含运动诱发的各组织器官释放的各种因子及miRNA。以肌骨对话为例,总结了运动因子在肌骨对话中的作用及机制。对近年运动因子应用于微重力领域的研究进展进行了综述。从在轨或模拟微重力环境下构建运动训练模型、探索运动应对措施的作用机制及采用运动因子治疗或预防微重力环境中的生理紊乱等方面提出了建议与展望。

**关键词:**运动因子;微重力;肌因子;肌骨对话

**Abstract:** In the space environment mainly characterized by microgravity, human physiological function appears disorders, such as muscle atrophy and bone loss. Exercise countermeasures have become significant common practice in the field of aviation and aerospace, but the mechanism of exercise training to improve physiologic disorder induced by microgravity has not been fully clarified. In this study, the origin and development of exercise factors were introduced. Exercise factors contains muscle-derived myokine and miRNAs released by skeletal muscle during exercise, and various factors and miRNAs transported by exosomes from various tissues and organs induced by exercise. Taking the muscle-bone crosstalk as pointcut, the effects and mechanism of exercise factors in muscle-bone crosstalk were summarized. The recent research progress of exercise factors applied in microgravity field was reviewed. In addition, suggestions and prospects were put forward in terms of establishing exercise training model in the microgravity or simulative microgravity environment, exploring the mechanisms of exercise countermeasures, and using exercise factors to treat or prevent the physiological disorders in microgravity environment.

**Keywords:** exercise factor; microgravity; myokine; muscle-bone crosstalk

**中图分类号:**G804.2 **文献标识码:**A

### 基金项目:

国家社会科学基金一般项目  
(20BTY029)

### 第一作者简介:

唐晖(1973-),男,教授,博士,主要研究方向为运动内分泌,E-mail: tanghui19730711@163.com。

### \*通信作者简介:

汪毅(1980-),男,副教授,博士,主要研究方向为宇航员运动防护理论与实践,E-mail:Wang-yi@ruc.edu.cn。

### 作者单位:

- 1.湖南科技大学,湖南湘潭411201;
  - 2.湖南师范大学,湖南长沙410081;
  - 3.中国人民大学,北京100872
- 1.Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201, China;  
2.Hunan Normal University, Changsha 410081, China;  
3.Renmin University of China, Beijing 100872, China.

党的二十大报告提出加快建设航天强国,中国载人航天事业启航新征程。然而,以微重力为主要特征的太空环境对航天员的生理健康具有较大的影响,如肌肉萎缩(Bettis et al., 2018; Liu et al., 2021)、骨丢失与骨质疏松(Coulombe et al., 2020, 2021)、免疫功能降低(Borchers et al., 2002; Green et al., 2021)等。以肌肉萎缩为例,Zange等(1997)研究发现,太空飞行31 d后,下肢肌肉降低9%~13%。Antonutto等(1999)对相同受试者的研究发现,太空飞行31 d后,航天员最大爆发力量降低到原来的67%;太空飞行180 d后,降低到原来的45%。

自20世纪70年代末至今,用于保障航天员的身体健康、安全和高效工作的运动应对措施(exercise countermeasures)逐渐成为航天领域的一项重要常规举措。然而,运动应对措施改善航天员生理功能的理论基础与生理机制却尚未完全阐明(Hedge et al.,

2022; Tanaka et al., 2017)。作为运动训练诱导骨骼肌和其他组织释放的运动因子(exercise factors)或肌因子(myokine),通过自分泌、旁分泌或远距分泌形式,调节机体各组织、器官在不同环境(包括微重力环境)运动时的物质及骨骼肌与其他组织的对话(Pedersen et al., 2004, 2007)。初步研究结果表明,运动因子对微重力环境下机体的生理紊乱具有重要的调节作用,可能是解决该问题的关键突破点。

## 1 运动因子/肌因子的分类

### 1.1 骨骼肌释放的运动因子/肌因子(多肽或蛋白质类)

21世纪初,有学者提出,由于内脏器官存在生理惰性,当运动器官开始运动,而内脏器官还不能完全发挥其生理机能,因此运动器官与内脏器官之间必定存在一个“桥梁”,即运动器官骨骼肌可能释放某些激素样物质(即运动因子/肌因子),随血液循环作用于内脏器官,从而调节其功能,以适应机体运动的需要,并通过一系列的实验证明运动诱导骨骼肌产生白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),即为运动因子/肌因子,由此IL-6成为第一个被确定的运动因子/肌因子(Febbraio et al., 2002, 2004, 2005; Pedersen et al., 2004, 2007)。这引起了学界的广泛关注和极大兴趣,因为这些研究结果表明,骨骼肌不仅是单纯的运动器官,同时还是内分泌器官。

迄今,已有上百种肌因子被发现,如成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF-21)、白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)、白细胞介素-15(interleukin 15, IL-15)、白细胞抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、鸢尾素(irisin)、肌生成抑制蛋白(myostatin)等(Broholm et al., 2010; Covington et al., 2016; Hingorjo et al., 2018; Hjorth et al., 2016; Kim et al., 2017; Lu et al., 2016)。目前,骨骼肌组织释放的miRNAs也被认为是一种运动因子/肌因子。随后,相关研究发现,运动因子/肌因子在机体对运动的反应和适应性机制中对其他组织的重要调节作用(Eider et al., 2013; Leal et al., 2018),如抗阻或耐力训练诱发的肌因子对脂肪组织具有调节作用(图1)。Fuller等(2020)研究发现,肌因子irisin在神经退行性疾病中具有重要作用。在国内运动人体科学领域,有学者对肌因子IL-6进行了一系列研究发现,骨骼肌不同肌糖原含量是调控肌因子IL-6释放的关键调控因素,并且IL-6对机体在胰岛素抵抗发生中具有重要的调节作用,电刺激骨骼肌细胞收缩引起的活性氧增加可能是肌源性IL-6产生和释放增加的调节因素之一(邱国荣等,2009;宋刚等,2008;唐晖等,2007,2010;Tang et al., 2013, 2019)。

### 1.2 运动诱导其他组织释放的运动因子(多肽或蛋白质类)

随着运动因子/肌因子相关研究的进一步深入,有研究发现,在运动过程中,不仅骨骼肌能够释放肌因子进入

血液,其他组织或器官,如脂肪组织、肝脏和骨等均能够释放脂因子、肝因子和骨因子进入血液,调节机体物质与能量代谢,以适应运动的需要(Gonzalez-Gil et al., 2020; Takahashi et al., 2019)。目前已发现的脂因子有瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)等数百种(薛香莉等,2016;Cobbold, 2019; Fatouros et al., 2009; Jamurtas et al., 2015),并且有些脂因子同时也是肌因子,如瘦素等(Hamrick, 2017)。研究涉及较多的肝因子有硒蛋白P(selenoprotein P)、胎球蛋白A(fetuin A)、FGF-21、血管生成素样蛋白4(angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)、卵泡抑制素(follistatin)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等(Gonzalez-Gil et al., 2020; Hamilton et al., 2015)。研究涉及较多的骨因子,如骨钙素(osteocalcin)等(张立萌等,2021; Mera et al., 2018)。

由于运动诱导各组织肌因子、脂因子、肝因子和骨因子等的表达、释放并进入循环血调节其他组织的生理功能,因此也属于运动因子的范畴。Golbidi等(2014)认为,肌因子必须是骨骼肌细胞分泌的,同理脂因子必须是脂肪细胞分泌的,而有些因子既能由肌细胞分泌,也能由脂肪细胞分泌,如leptin应叫做脂肌因子(adipo-myokine),而运动时各组织诱导分泌的活性物质都应归入运动因子的范畴。

### 1.3 运动时骨骼肌和各组织释放的运动因子(miRNA类)

Le Bihan等(2012)、Terry等(2018)和Herrmann等(2020)等在骨骼肌细胞分泌的转录组和基因组方面提出并确认了细胞蛋白分泌的3条主要通路:1)传统分泌途径;2)通过纳米囊泡的外泌体分泌途径;3)较大的、含有特定蛋白质、mRNA及miRNA等物质的细胞微泡途径(图2)。

MicroRNA(miRNA)是一类内生的、长度约为20~24个核苷酸的小RNA,在细胞内具有多种重要的调节作用,参与了运动过程中线粒体生物学发生、心肌重塑、骨骼肌血管生成、肌肉选择性肥大和物质代谢等生理过程(林琴琴等,2022; Aoi et al., 2010; Safdar et al., 2009)。运动时,随着其细胞内基因表达显著增加,细胞循环miRNAs(circulating miRNAs, c-miRNAs)浓度显著上升(Aoi et al., 2010; Safdar et al., 2009)。miRNA的表达具有组织特异性,在骨骼肌中特异表达的miRNA被命名为肌源性miRNAs(myogenic microRNAs, myomiRs)家族,包括miR-1、miR-133a、miR-206、miR-208a、miR-208b、miR-499a和miR-486等(Tan et al., 2014)。Safdar等(2018)提出,c-miRNAs的本质是一种肌因子,在运动促进机体健康的多个方面具有重要的作用与意义。Hou等(2019)研究发现,运动训练引起循环血外泌体miR-342-5p表达显著增加,提示,外泌体miR-342-5p是一种运动因子。Trovato等(2019)研究发现,骨骼肌在运动时释放的肌因子大部分以外泌体(exosomes, EXs)或微泡(microvesicles, MVs)形式运输。

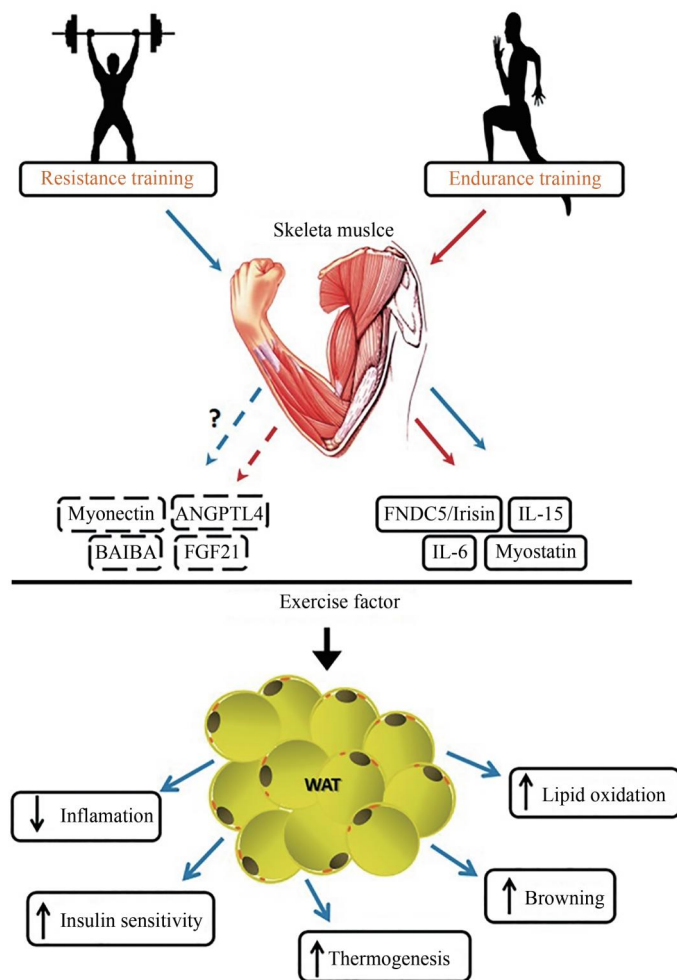


图1 运动训练诱导的肌因子对脂肪组织的调节作用(Leal et al., 2018)

Figure 1. The Regulating Effect of Exercise Training-Induced Myokines on Adipose Tissue (Leal et al., 2018)

注: Resistance training. 抗阻训练; Endurance training. 耐力训练; Skeletal muscle. 骨骼肌; Myonectin. 肌联素; ANGPTL4. 血管生成素样蛋白; FNDC5/irisin. III型纤连蛋白域蛋白5/鳶尾素; IL-15. 白介素-15; BAIBA.  $\beta$ -氨基异丁酸; FGF21. 成纤维细胞生长因子21; IL-6. 白介素-6; Myostatin. 肌生成抑制蛋白; Exercise factor. 运动因子; WAT. 白色脂肪组织; Inflammation. 炎症反应; Lipid oxidation. 脂肪氧化; Insulin sensitivity. 胰岛素敏感性; Browning. 棕色化; Thermogenesis. 生热作用。

胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)系统包括EXs和MVs。EVs根据大小通常可被分为EXs(30~150 nm)、MVs(100~1 000 nm)和凋亡小体(500~5 000 nm)。其中,EXs相关研究备受关注,而骨骼肌作为人体最大的器官以自分泌、旁分泌或内分泌的形式释放EXs。在运动过程中,骨骼肌收缩,释放大量EXs进入血液循环,其中包含的各种活性物质可调节体内各组织、器官、系统的生理功能(马春莲等,2023;吴方南等,2020;庄曙昭等,2020)。Safdar等(2016)研究认为,运动释放的包含各种肌因子、miRNA、mRNA和线粒体DNA(mtDNA)的骨骼肌源性EXs参与了机体多种生理及病理变化过程,并且耐力运动导致的循环血EXs含量与运动强度呈依赖性增加。Trovato等(2019)研究认为,钙离子对于肌肉的收缩和EXs的释放具有重要影响,并且肌肉收缩增加了EXs的释放,因此肌肉释放的EXs中携带肌因子,即肌肉释放的EXs是肌因子的运输工具。Zhang等(2019)研究认为,

脂源性EXs是一种脂因子,参与肥胖有关的糖尿病调节。机体运动时骨骼肌释放的EVs作为运动因子的载体作用于机体其他组织/器官(图3)。

## 2 运动因子调节机体运动时的物质代谢及肌肉与其他组织的对话

在机体运动时,由于内脏器官存在生理惰性,骨骼肌收缩引起骨骼肌和各种组织释放运动因子或肌因子进入血液,运输到各种靶组织调节各种生理功能。如肌源性IL-6可以调节机体运动时骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用,增加脂肪组织的脂肪动员(Pedersen et al., 2007)。目前,运动因子的相关研究多聚焦于运动时骨骼肌与其他组织/器官的对话,如脂肪、骨、肝脏、血管、心脏及脑等。本研究重点探讨运动因子在微重力环境下的应用,因此仅以肌骨对话(muscle-bone crosstalk)为例,阐述肌因子在肌骨对话中的作用及机制。

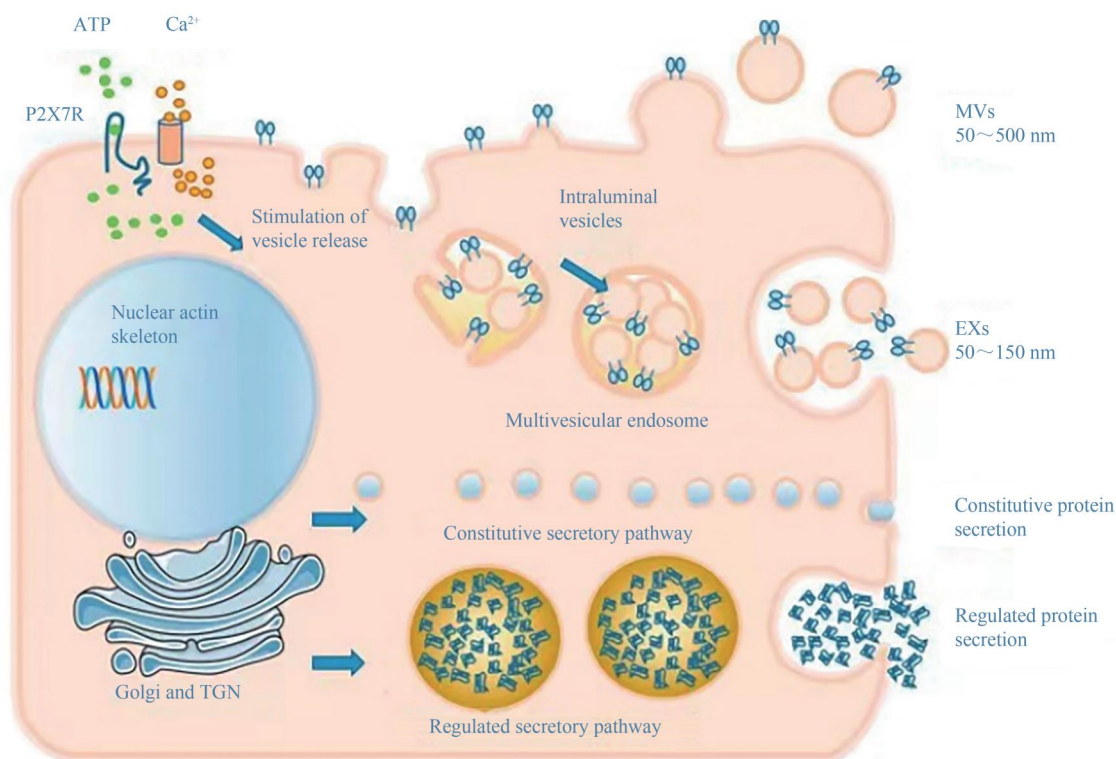


图2 细胞蛋白分泌途径(Herrmann et al., 2020)

Figure 2. Secretion Pathways of Cellular Protein (Herrmann et al., 2020)

注:ATP. 3磷酸腺苷;P2X7R. 嘌呤能离子通道型受体7;Microvesicles. 微泡;Stimulation of vesicle release. 刺激囊泡释放;Intraluminal vesicles. 管腔内囊泡;Nuclear actin skeleton. 核肌动蛋白骨架;Multivesicular endosome. 多囊泡核内体;Exosomes. 外泌体;Constitutive secretory pathway. 传统分泌途径;Constitutive protein secretion. 基本蛋白分泌;Golgi and TGN. 高尔基体和反面高尔基体网状结构;Regulated secretory pathway. 调节分泌途径;Regulated protein secretion. 调节蛋白分泌。

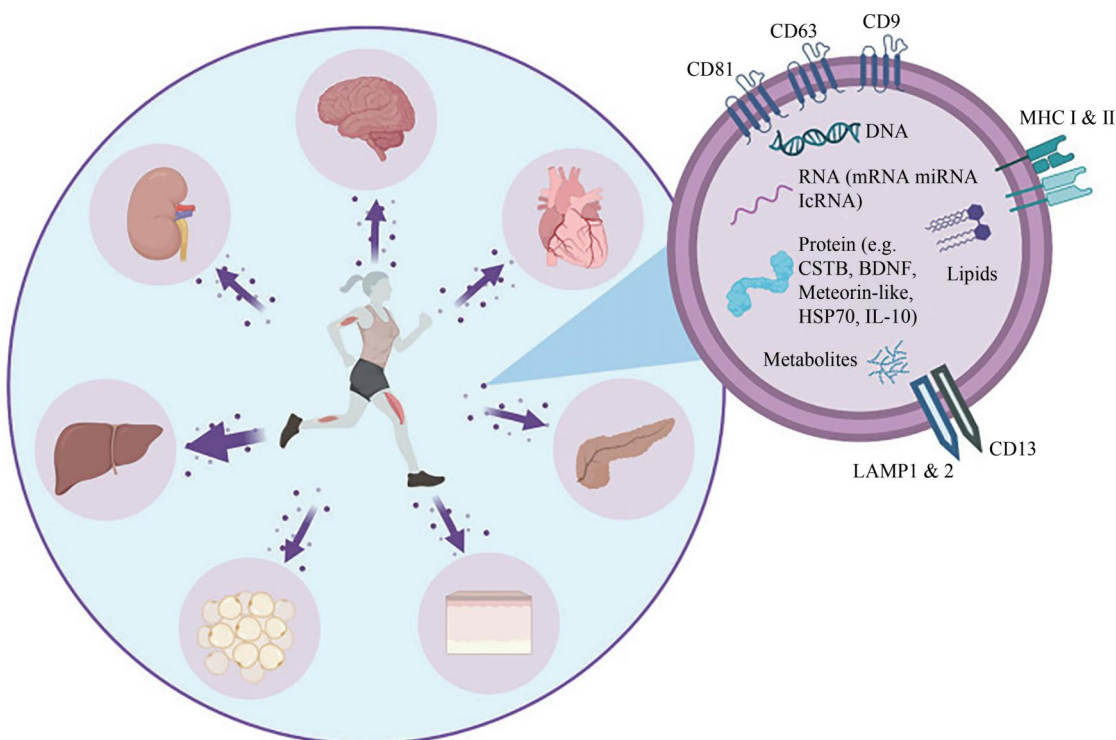


图3 机体运动时骨骼肌释放的EVs作用于其他组织/器官(Fuller et al., 2020)

Figure 3. EVs Released by Skeletal Muscle during Exercise Act on Other Tissues/Organs (Fuller et al., 2020)

注:CSTB. 胱抑素B;BDNF. 脑源性神经营养因子;Meteorin-like. 神经胶质细胞分化调节因子样因子;HSP70. 热休克蛋白70;IL-10. 白介素-10;LAMP. 溶酶体相关膜蛋白;MHC. 主要组织相容性复合体。

肌因子在肌骨对话中的作用及机制的相关研究主要涉及 irisin、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2)、IL-6、myostatin、肌源性 leptin 等。Colaiani 等 (2015) 研究发现, 小鼠以每周 100 ug/kg 剂量注射 r-irisin, 连续注射 4 周, 骨密质的量与强度均显著增加, 这与 irisin 刺激骨形成有关, 并提出肌因子 irisin 可能是肌骨对话的分子机制。Kawao 等 (2018) 研究发现, irisin 可以抑制离体破骨细胞的分化, 抑制成骨细胞中核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 的表达, 这为 irisin 直接作用于破骨细胞提供了实验证据。Pedersen 等 (2012) 研究认为, 肌骨对话可能与 IGF-1 及 FGF-2 有关。Hamrick 等 (2010) 通过在体和离体实验发现, 肌源性 IGF-1 和 FGF-2 在调节骨形成方面具有重要作用, 其作用部位是在小鼠后肢的肌骨交界面, 表明肌肉能够释放肌因子, 以旁分泌的形式局部作用于骨形成。Hamrick 等 (2011) 研究认为, IL-6 作为一种重要的肌因子参与肌骨对话, 其主要作用与增加破骨细胞活性有关。Zhang 等 (2021) 研究发现, IL-6 在调节骨原细胞方面具有正向和负向双重效应。Dankbar 等 (2015) 研究发现, myostatin 可以直接作用于破骨细胞生成。Hamric 等 (2007) 研究发现, myostatin 可能通过抑制机械刺激时成骨因子的表达, 进而改变骨髓间充质干细胞的机械敏感性。

Fulzele 等 (2019) 研究报道, 循环血 EVs 携带的骨骼肌源性 miR-34a 随着衰老增加, 并引起骨髓干细胞功能下降和沉默信息调节蛋白 1 (silent information regulation 2 homolog 1, Sirt1) 表达降低。Xu 等 (2018) 研究发现, C2C12 成肌细胞来源的 EXs 通过其运载的 miR-27a-3p 提高前成骨细胞 MC3T3-E1 分化为成骨细胞, 提示, 肌源性 EXs 中运载的 miRNA 是一种肌因子。Takafuji 等 (2020) 研究发现, 小鼠 C2C12 成肌细胞来源的 EVs 处理小鼠骨髓细胞和 Raw264.7 细胞, 可以抑制小鼠破骨细胞形成。机械应力作用于骨细胞的作用机制可能与肌源性 EXs 有关 (Takafuji et al., 2021)。

综上, 运动诱导的各种肌因子, 如 irisin、IGF-1、FGF-2、IL-6、myostatin、肌源性 leptin 和 EXs 运载的 miR-34a、miR-27a-3p 等对骨形成与骨吸收具有重要的调节作用, 这也为后续的微重力环境下肌肉萎缩与骨丢失研究奠定了坚实的基础。

### 3 运动因子在微重力领域中的初步研究进展

微重力环境下, 机体处于去负荷 (unloading) 状态, 肌肉骨骼系统缺乏机械刺激, 特别是支撑体重和保持身体姿势的肌肉骨骼受到的影响较大。尽管在轨运动应对措施已在各航天强国被普遍采用, 但其运动训练负荷较难达到地基训练水平。基于此, 微重力引起的机体生理紊乱, 特别是肌肉萎缩与骨丢失在运动应对措施干预下依

然发生 (Lau et al., 2022)。目前, 有部分学者对各运动因子在微重力环境下的作用及机制进行了初步探讨, 为进一步的研究奠定了基础, 并且相关研究均认为, 微重力引起的机体生理紊乱与运动因子存在紧密关联, 运动因子是调节微重力引起的生理紊乱的关键因素 (Bettis et al., 2018; Herrmann et al., 2020; Lau et al., 2022)。

#### 3.1 骨骼肌释放的蛋白质或多肽类运动因子

irisin 是在微重力领域被研究较多的运动因子。Kawao 等 (2018) 研究表明, 尾吊小鼠模拟微重力可能通过骨形态生成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 和磷脂酰肌醇激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 信号通路降低骨骼肌 irisin 基因表达, 认为 irisin 可能是微重力环境下肌骨对话的重要调节因子。Colaiani 等 (2017) 研究发现, 尾吊 C57BL6 小鼠注射 r-irisin (100  $\mu$ g/kg), 每周 1 次, 共注射 4 周, irisin 能够阻止微重力环境下的肌肉萎缩 (但并非通过增强肌肉卫星细胞的再生分化潜能), 修复微重力环境下的骨丢失。Chen 等 (2020) 研究发现, 尾吊小鼠骨形成与成骨细胞分化降低, 纤维连接蛋白 III 型结构域 5 (fibronectin type III domain-containing 5, FNDC5) 基因表达下调, 而低剂量肌因子 r-irisin (1 nmol/L) 注射促进成骨基因表达, 提高成骨细胞碱性磷酸酶活性和钙沉积, 但是对成骨细胞增殖没有显著影响。Colucci 等 (2020) 研究发现, 在太空飞行 14 d 的太空站利用 r-irisin 哺育成骨细胞、破骨细胞与血管内皮细胞, 太空环境引起成骨转录因子编码基因转录激活因子 (activating transcription factor 4, Atf4)、矮小相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, RUNX2) 等 mRNA 水平下调, 而 r-irisin 哺育可以预防这种下调。

作为骨骼肌生长发育的负调控因子, 肌因子 myostatin 在微重力领域中的应用引起了较大兴趣。Cotter 等 (2015) 研究发现, 在利用反重力多模运动设备模拟微重力环境下, 人体股外侧肌和比目鱼肌的 myostatin 表达显著增加, 同时进行有氧和抗阻运动训练可以缓解股外侧肌中 myostatin 表达, 而在比目鱼肌中没有显著差异。myostatin 除了可以通过自分泌抑制肌细胞生成外, 还可以通过远距分泌作用于破骨细胞生成 (Dankbar et al., 2015)。Hamrick 等 (2007) 研究发现, 尾吊 myostatin 基因敲除小鼠与尾吊对照组相比, 骨髓脂肪细胞数量显著增加, 成骨细胞数量显著降低, 提示, myostatin 可能通过抑制成骨因子表达改变机械刺激下间充质干细胞的机械敏感性; 并且, 尽管 myostatin 敲除小鼠的肌肉质量和骨强度增加, 但不能预防微重力环境下肌肉和骨的分解代谢增加。卵泡抑制素 (follistatin) 是肌因子 myostatin 的一种潜在拮抗剂。模拟微重力环境能够降低成肌细胞 C2C12 中 follistatin mRNA 水平, 而 follistatin 可以减弱肌 myostatin 引起的破骨细胞生成 (Kawao et al., 2018)。上述研究均表明, 肌因子 myo-

statin在微重力环境下肌肉萎缩和骨丢失中具有重要的调节作用,然而在某些特定情况和某些特定肌肉中,myostatin的抑制作用不能达到预期效果,说明myostatin在微重力环境下的作用机制较为复杂,其机理还需要进一步阐明,需要更为系统的动物和细胞实验进行探讨(图4)。

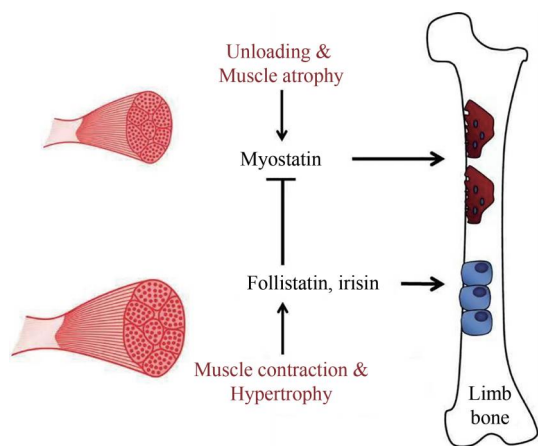


图4 肌因子在肌肉收缩、去负荷时对骨的作用  
(Bettis et al., 2018)

Figure 4. Effects of Myokines on Bone during Muscle Contraction or Unloading (Bettis et al., 2018)

注:Unloading. 去负荷;Muscle atrophy. 肌肉萎缩;Myostatin. 肌生成抑制蛋白;Follistatin. 卵泡抑制素;irisin. 鸢尾素;Muscle contraction. 肌肉收缩;Hypertrophy. 肥大。

### 3.2 其他组织释放的蛋白质或多肽类运动因子

学者们对运动因子中的脂因子营养于微重力领域进行了初步的研究。目前,已有研究证明,脂因子瘦素(leptin)也可以在骨骼肌中表达并且释放入血液,因此leptin既是脂因子,也是肌因子(Hamrick et al., 2017)。尾吊大鼠循环血leptin显著降低,利用leptin代替物注射尾吊大鼠28 d,可以通过增加骨吸收抑制骨小梁的丢失(Baek et al., 2009)。Linossier等(2022)研究发现,利用干浸模型模拟微重力环境中人体的脂因子内脂素(visfatin)在循环血中的浓度干浸1 d显著增加,2 d达到干浸前的120%。利用干浸模型模拟微重力环境3 d后,人体循环血脂因子leptin浓度显著上升,但骨因子成纤维生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)水平没有显著改变(Linossier et al., 2017)。Li等(2009)研究发现,利用旋转壁式生物反应器(rotating wall vessel, RWV)模拟的微重力环境下培养肺淋巴细胞,刀豆素的强力促进有丝分裂作用被抑制,但leptin哺育并不能逆转这种抑制作用。

### 3.3 运动诱导各组织释放的miRNA类运动因子

运动训练诱发的EXs c-miRNAs(包含EXs中运载的miRNAs)在运动训练中的反应与适应性特征研究是应用于微重力领域的基础。Dimassi等(2018)研究发现,6名正常体重妇女和9名肥胖妇女进行8周有氧训练,训练前

肥胖妇女循环血MV<sub>s</sub>水平显著高于正常体重妇女,MV<sub>s</sub>中miRNA具有显著差异;有氧训练导致循环血MV<sub>s</sub>水平显著升高,但2组的MV<sub>s</sub> miRNA表达具有显著差异;MV<sub>s</sub>中miR-124a、miR-150水平与血浆脂联素、IL-6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 具有高度相关性。Russell等(2013)研究发现,9名健康未系统训练的男性受试者分别进行1次3 h中等强度急性耐力自行车运动和10 d慢性耐力自行车训练,肌肉活检结果表明,3 h急性耐力运动导致骨骼肌中miR-1、miR-133a、miR-133b和miR-181a表达显著增加,miR-9、miR-23a、miR-23b和miR-31表达显著降低;短期慢性耐力训练显著增加了骨骼肌中miR-1和miR-29b的表达,降低了miR-31的表达。

近年来,部分学者对微重力或模拟微重力环境下的EXs c-miRNAs进行了初步的研究。Twomey等(2021)利用干浸模型模拟地基微重力环境,12名受试者干浸3 d后,循环血Dickkopf相关蛋白1(Dickkopf-related protein 1, DKK1)含量显著上升,其上游调节物血小板miR-302a显著下调;循环血轴抑制蛋白1(Axin-1)含量显著上升,作为潜在调节物的血小板miR-203和miR-200a显著下调。Degan等(2021)研究发现,利用随机定位仪微重力培养系统培养A549细胞36 h,19种miRNA表达显著下调(如miR-16-5p、miR-194-5p等),17种miRNA表达显著上调(如miR-107、miR-193b-3p等),表明线粒体对微重力环境极为敏感,提示,线粒体损伤反向触发miRNA调节相关细胞周期平衡。Bezdan等(2020)研究报道,以地基同卵双生双胞胎之一为对照,另一双胞胎在太空站生活1年,太空站双胞胎受试者的血浆EXs数量是地基双胞胎受试者的30倍,其血浆EXs含有61种特殊蛋白质,而地基受试者含有26种特殊蛋白质。与癌症发生及炎症反应有关的基础免疫球蛋白、整合素 $\beta$ 1蛋白(integrin  $\beta$ 1)以及脑特异性血管生成抑制因子1相关蛋白2(brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2, BAIAP2)和脑特异性血管生成抑制因子1相关蛋白2样1(brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2-like protein 1, BAIAP2L1)只在太空站受试者血浆EXs中被发现,地基受试者和健康对照组则未发现。

## 4 运动因子应用于微重力领域的研究展望

运动因子应用于微重力领域对于认识微重力环境下的机体生理紊乱的机制具有重要的理论意义与实践价值。运动人体科学作为研究运动训练对人体在不同环境下机体反应和适应机制的学科应用于微重力领域具有天然的优势,即该学科研究人员对不同特征、类型、负荷及形式运动的认识更为深刻。运动人体科学同航空航天医学的交叉融合对于拓宽学科研究领域及助力中国航天具有重要的意义与价值。

### 4.1 微重力环境下运动训练干预模型尚需进一步构建

目前,仅有部分人体实验在在轨环境及模拟微重力环境下构建了运动训练干预模型,而在动物与细胞实验方面,在轨及模拟微重力环境下的运动训练模型尚未构建,这对理解运动训练改善微重力环境下机体功能的机制产生了一定的影响。

在地基模拟微重力方面,动物实验方面主要模型有大(小)鼠尾吊(tail suspension, TS)模型,也称后肢卸载模型(hindlimb unloading, HU) (Nakajima et al., 2020; Shao et al., 2020)。细胞实验方面主要模型为随机定位仪(random positioning machine, RPM)微重力旋转培养系统和 RWV (Han et al., 2021; Li et al., 2009)。人体实验方面主要有头低位卧床(head-down bed rest, HDBR) (Banker et al., 2021; Basner et al., 2021) 和干浸模型(Linossier et al., 2017, 2022)。目前,在地基模拟微重力方面,仅在人体实验方面的 HDBR 研究中有较多的关于运动训练干预的研究报道(Guo et al., 2013; Rabineau et al., 2020)。然而,在动物与细胞实验方面鲜见关于运动训练干预的研究报道。根据人体低位卧床尚能进行运动训练的启发,构建悬吊大鼠运动训练干预模型难度较低。细胞方面的运动训练干预除已应用于研究的间接模型,即利用运动训练诱导产生的肌因子哺育培养细胞以外,还可以参考 Marotta 等(2004)和 Tang 等(2019)的研究方法,利用电刺激或钙负荷技术诱导培养的肌细胞收缩,在地基模拟微重力环境下骨骼肌细胞收缩的直接模型。此外,人体实验方面,有研究报道利用反重力多模运动设备可以达到在地基模拟微重力环境下进行运动训练干预的效果(Cotter et al., 2015; Owerkowicz et al., 2016)。

### 4.2 微重力环境下运动训练干预的作用机制需要进一步阐明

运动训练干预已在理论研究和航空航天实践中广泛应用于微重力领域,但以运动因子角度探讨运动训练干预微重力导致生理紊乱的相关研究还较少。肌因子有上百种,脂因子有数百种,但鲜见系统性探讨微重力环境下不同形式、特征运动训练诱导不同组织/器官释放的肌因子、脂因子、肝因子及骨因子等的作用特征与机制的报道。在 miRNA 方面,微重力或模拟微重力环境下机体 miRNA 以及运动时机体 miRNA 相关的研究文献较多,但鲜见探讨通过运动训练干预微重力环境下机体 miRNA 的报道。

### 4.3 运动因子治疗应用于微重力领域需要进一步研究

理论和实践已经证明,运动训练干预改善微重力导致的生理紊乱,如肌肉萎缩、骨丢失等,目前对于运动因子作为运动训练的诱导产物能否以预防或治疗为目的通过营养或干预策略应用于航空航天领域已有初步的研究(图 5)。

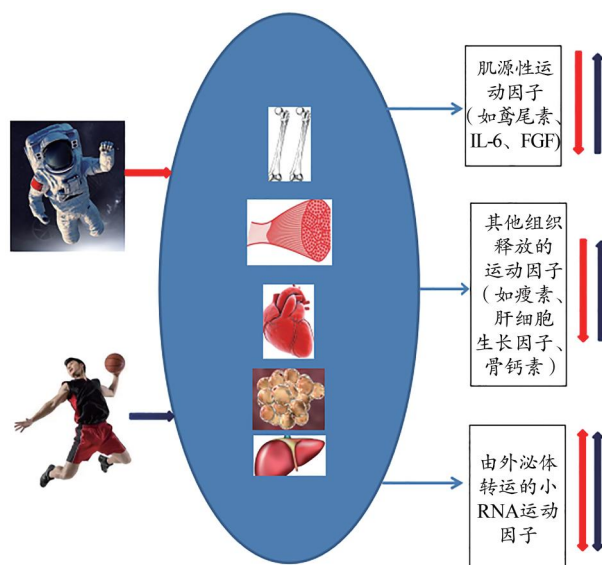


图 5 微重力环境下或人体运动时肌肉及各组织释放的运动因子变化

Figure 5. Change of Exercise Factors Released by Muscle and Other Tissues in Microgravity Environment or during Exercise

注:红色代表微重力环境下,蓝色代表运动时。箭头朝上代表升高,箭头朝下代表降低,双箭头代表变化。

r-irisin 和 leptin 预防或治疗策略已初步应用。Colaianni 等(2017)研究表明,尾吊 C57BL6 小鼠注射 r-irisin (100 μg/kg), irisin 能够阻止微重力环境下的肌肉萎缩,修复微重力环境下的骨丢失。Chen 等(2020)研究发现,低剂量肌因子 r-irisin (1 nmol/L) 注射促进模拟微重力环境下机体成骨基因表达,提高成骨细胞碱性磷酸酶活性和钙沉积。尾吊大鼠循环血 leptin 显著降低,利用 leptin 代替物注射 28 d 可以通过增加骨吸收,抑制骨小梁的丢失(Baek et al., 2009)。提示,运动因子/肌因子治疗在航空航天领域具有广泛的应用前景和巨大潜力。

在 miRNA 方面,Zhang 等(2020)的研究提供了一个新的思路,尾吊大鼠血浆 miR-383-5p 表达显著上调,其靶基因海马水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)表达显著降低。利用携带 miR-383-5p 的狂犬病毒糖基化修饰 EXs 干预,不仅能够离体大鼠 C6 神经胶质瘤细胞,而且能够在在体抑制海马 AQP4 表达,显著改善微重力引起的海马认知缺陷。运动训练诱导骨骼肌或其他组织释放的 miRNA 能够改善微重力导致的生理紊乱,如果利用具有特定作用的 miRNA 过表达或抑制剂作为干预手段,以 EXs 为转运载体进行在体或离体干预,应该也能够得到相似的实验结果。最后,根据以上理论,把机体运动时循环血含有各种运动因子的 EXs 分离提纯后保存,进入太空后再注射入同一人体,应该也可以预防或治疗微重力引起的生理紊乱。

## 5 小结

运动因子自从被提出以来,引起了运动人体科学工

作者的极大兴趣。运动因子包含骨骼肌释放的肌因子和肌源性 miRNAs,以及运动诱导其他组织释放的脂因子、肝因子、骨因子等以及 miRNAs(图5)。现有研究结果表明,运动因子在运动时的各组织对话中具有重要的作用与意义。本研究以肌骨对话为例阐述了各运动因子的作用与意义。目前的研究结果表明,在微重力环境下,机体的生理作用在一定程度上的紊乱也与运动因子有关。本研究在总结上述研究结果的基础上,对运动因子在微重力领域应用提出研究展望。运动因子应用于微重力领域对于助力中国航天,改善航天员生理机能紊乱,具有广泛的应用前景和重要的理论研究价值。

### 参考文献:

- 林琴琴,张伟超,王湘怡,等, 2022. 间歇运动激活 miR-21-PTEN-Akt 通路抑制 NLRP3 炎症小体表达保护心梗心功能[J]. 中国体育科技, 58(2): 82-88.
- 马春莲,柳华,熊晓玲,等, 2023. 外泌体 miRNAs: 运动促进心血管健康的新靶点[J]. 中国体育科技, 59(1): 64-71.
- 邱国荣,徐晓阳,谢敏豪, 2009. 收缩引起骨骼肌细胞活性氧、IL-6 含量及其基因表达的变化[J]. 体育科学, 29(11): 54-58.
- 唐晖,谢敏豪,姚绩伟,等, 2007. 低肌糖原含量刺激运动引起的大鼠骨骼肌 IL-6 基因转录的机制研究[J]. 体育科学, 27(10): 69-74.
- 唐晖,谢敏豪,周亮,等, 2010. 运动诱导肌源性 IL-6 基因表达和蛋白释放与 GLUT4 基因表达的关系研究[J]. 武汉体育学院学报, 43(10): 40-44.
- 宋刚,唐晖,严翊,等, 2008. 运动对肌糖原贮备不同大鼠脂肪细胞白细胞介素-6 及受体和激素敏感性脂肪酶基因表达的影响[J]. 中国体育科技, 44(2): 140-143.
- 吴方南,李卓,田振军, 2020. 有氧运动通过心肌细胞吞运内皮细胞来源外泌体抑制细胞凋亡[J]. 体育科学, 40(10): 82-90.
- 薛香莉,刘微娜,漆正堂,等, 2016. 脂肪细胞因子与运动的抗抑郁作用[J]. 体育科学, 36(11): 66-74.
- 张立萌,卜淑敏,刘晓然, 2021. 6 周高强度间歇训练对超重/肥胖男青年循环骨钙素水平的影响[J]. 中国运动医学杂志, 40(4): 270-275.
- 庄曙昭,肖卫华, 2020. 骨骼肌源性外泌体功能及其运动调控[J]. 中国细胞生物学学报, 42(9): 1676-1683.
- ANTONUTTO G, CAPELLI C, GIRARDIS M, et al., 1999. Effects of microgravity on maximal power of lower limbs during very short efforts in humans[J]. *J Appl Physiol*(1985), 86(1): 85-92.
- AOI W, NAITO Y, MIZUSHIMA K, et al., 2010. The microRNA miR-696 regulates PGC-1 $\alpha$  in mouse skeletal muscle in response to physical activity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 298(4): E799-E806.
- BAEK K, BLOOMFIELD S A, 2009.  $\beta$ -adrenergic blockade and leptin replacement effectively mitigate disuse bone loss[J]. *J Bone Miner Res*, 24(5): 792-799.
- BANKER L A, SALAZAR A P, LEE J K, et al., 2021. The effects of a spaceflight analog with elevated CO<sub>2</sub> on sensorimotor adaptation[J]. *J Neurophysiol*, 125(2): 426-436.
- BASNER M, STAHN A C, NASRINI J, et al., 2021. Effects of head-down tilt bed rest plus elevated CO<sub>2</sub> on cognitive performance[J]. *J Appl Physiol*, 130(4): 1235-1246.
- BETTIS T, KIM B J, HAMRICK M W, 2018. Impact of muscle atrophy of bone metabolism and bone strength: Implications for muscle-bone crosstalk with aging and disuse[J]. *Osteoporos Int*, 29(8): 1713-1720.
- BEZDAN D, GRIGOREV K, MEYDAN C, et al., 2020. Cell-free DNA (cfDNA) and exosome profiling from a year-long human spaceflight reveals circulating biomarkers[J]. *iScience*, DOI: 10.1016/j.isci.2020.101844.
- BORCHERS A T, KEEN C L, GERSHWIN M E, 2002. Microgravity and immune responsiveness: Implications for space travel[J]. *Nutrition*, 18(10): 889-898.
- BROHOLM C, PEDERSEN B K, 2010. Leukaemia inhibitory factor: An exercise-induced myokine[J]. *Exerc Immunol Rev*, 16: 77-85.
- CHEN Z H, ZHANG Y, ZHAO F, et al., 2020. Recombinant irisin prevents the reduction of osteoblast differentiation induced by stimulated microgravity through increasing  $\beta$ -catenin expression[J]. *Int J Mol Sci*, DOI: 10.3390/ijms21041259.
- COBBOLD C, 2019. Type 2 diabetes mellitus risk and exercise: Is resistin involved?[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 59(2): 290-297.
- COLAIANNI G, CUSCITO C, MONGELLI T, et al., 2015. The myokine irisin increases cortical bone mass[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112(39): 12157-12162.
- COLAIANNI G, MONGELLI T, CUSCITO C, et al., 2017. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice[J]. *Sci Rep*, DOI: 10.1038/s41598-017-02557-8.
- COLUCCI S, COLAIANNI G, BRUNETTI G, et al., 2020. Irisin prevents microgravity-induced impairment of osteoblast differentiation in vitro during the space flight CRS-14 mission[J]. *FASEB J*, 34(8): 10096-10106.
- COTTER J A, YU A, HADDAD F, et al., 2015. Concurrent exercise on a gravity-independent device during simulated microgravity[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 47(5): 990-1000.
- COULOMBE J C, SARAZIN B A, MULLEN Z, et al., 2021. Microgravity-induced alterations of mouse bones are compartment- and site-specific and vary with age[J]. *Bone*, DOI: 10.1016/j.bone.2021.116021.
- COULOMBE J C, SENWA R B, FERGUSON V L, 2020. Spaceflight-Induced bone tissue changes that affect bone quality and increase fracture risk[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 18(1): 1-12.
- COVINGTON J D, TAM C S, BAJPEYI S, et al., 2016. Myokine expression in muscle and myotubes in response to exercise stimulation[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 48(3): 384-390.
- DANKBAR B, FENNEN M, BRUNERT D, et al., 2015. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice[J]. *Nat Med*, 21(9): 1085-1090.
- DEGAN P, CORTESE K, PULLIERO A, et al., 2021. Simulated microgravity effects on human adenocarcinoma alveolar epithelial cells: Characterization of morphological, functional, and epigenetic parameters[J]. *Int J Mol Sci*, DOI: 10.3390/ijms22136951.
- DIMASSI S, KARKENI E, LAURANT P, et al., 2018. Microparticle miRNAs as biomarkers of vascular function and inflammation response to aerobic exercise in obesity?[J]. *Obesity (Silver Spring)*,



- 26(10): 1584-1593.
- EIDER J, CIESZCZYK P, LEÓN-SKA-DUNIEC A, et al., 2013. Association of the 174 G/C polymorphism of the IL6 gene in Polish power-orientated athletes[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 53(1): 88-92.
- FATOUROS I G, CHATZINIKOLAOU A, TOURNIS S, et al., 2009. Intensity of resistance exercise determines adipokine and resting energy expenditure responses in overweight elderly individuals[J]. *Diabetes Care*, 32(12): 2161-2167.
- FEBBRAIO M A, HISCOK N, SACCHETTI M, et al., 2004. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction[J]. *Diabetes*, 53: 1643-1648.
- FEBBRAIO M A, PEDERSEN B K, 2002. Muscle-derived interleukin-6: Mechanisms for activation and possible biological roles[J]. *FASEB J*, 16(11): 1335-1347.
- FEBBRAIO M A, PEDERSEN B K, 2005. Contraction-induced myokine production and release: Is skeletal muscle an endocrine organ?[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 33(3): 114-119.
- FULLER O K, WHITHAM M, MATHIVANAN S, et al., 2020. The protective effect of exercise in neurodegenerative diseases: The potential role of extracellular vesicles[J]. *Cells*, DOI: 10.3390/cells9102182.
- FULZELE S, MENDHE B, KHAYRULLIN A, et al., 2019. Muscle-derived miR-34a increases with age in circulating extracellular vesicles and induces senescence of bone marrow stem cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 11(6): 1791-1803.
- GOLBIDI S, LAHER I, 2014. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome [J]. *J Diabetes Res*, DOI: 10.1155/2014/726861.
- GONZALEZ-GIL A M, ELIZONDO-MONTEMAYOR L, 2020. The role of exercise in the interplay between myokines, hepatokines, osteokines, adipokines, and modulation of inflammation for energy substrate redistribution and fat mass loss: A review[J]. *Nutrients*, DOI: 10.3390/nul12061899.
- GREEN M J, AYLOTT J W, WILLIAMS P, et al., 2021. Immunity in space: Prokaryote adaptations and immune response in microgravity[J]. *Life (Basel)*, DOI: 10.3390/life11020112.
- GUO Y H, GUO N, LIU C T, et al., 2013. Effect of artificial gravity with exercise training on lung function during head-down bed rest in humans[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 33(1): 24-29.
- HAMILTON B, TOL J L, KNEZ W, et al., 2015. Exercise and the platelet activator calcium chloride both influence the growth factor content of platelet-rich plasma (PRP): Overlooked biochemical factors that could influence PRP treatment[J]. *Br J Sports Med*, 49(14): 957-960.
- HAMRICK M W, 2011. A role for myokines in muscle-bone interactions[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 39(1): 43-47.
- HAMRICK M W, 2017. Role of the cytokine-like hormone leptin in muscle-bone crosstalk with aging[J]. *J Bone Metab*, 24(1): 1-8.
- HAMRICK M W, MCNEIL P L, PATTERSON S L, 2010. Role of muscle-derived growth factors in bone formation[J]. *J Musculoskel-et Neuronal Interact*, 10(1): 64-70.
- HAMRICK M W, SHI X, ZHANG W, et al., 2007. Loss of myostatin (GDF8) function increases osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells but the osteogenic effect is ablated with unloading[J]. *Bone*, 40(6): 1544-1553.
- HAN Y L, ZEGER L, TRIPATHI R, et al., 2021. Molecular genetic analysis of neural stem cells after space flight and simulated microgravity on earth[J]. *Biotechnol Bioeng*, 118(10): 3832-3846.
- HEDGE E T, PATTERSON C A, MASTRANDREA C J, et al., 2022. Implementation of exercise countermeasures during space-flight and microgravity analogue studies: Developing countermeasure protocols for bedrest in older adults (BROA)[J]. *Front Physiol*, DOI: 10.3389/fphys.2022.928313.
- HERRMANN M, ENGELKE K, EBERT R, et al., 2020. Interactions between muscle and bone-where physics meets biology[J]. *Biomolecules*, 10(3):432.
- HINGORJO M R, ZEHRA S, SALEEM S, et al., 2018. Serum Interleukin-15 and its relationship with adiposity Indices before and after short-term endurance exercise[J]. *Pak J Med Sci*, 34(5): 1125-1131.
- HJORTH M, POURTEYMOUR S, GÖRGENS S W, et al., 2016. Myostatin in relation to physical activity and dysglycaemia and its effect on energy metabolism in human skeletal muscle cells [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 217(1): 45-60.
- HOU Z X, QIN X H, HU Y Y, et al., 2019. Longterm exercise-derived exosomal miR-342-5p: A novel exerkinine for cardioprotection [J]. *Circ Res*, 124(9): 1386-1400.
- JAMURTAS A Z, STAVROPOULOS-KALINOGLU A, KOUTSIAS S, et al., 2015. Adiponectin, resistin, and visfatin in childhood obesity and exercise[J]. *Pediatr Exerc Sci*, 27(4): 454-462.
- KAWAO N, MORITA H, OBATA K, et al., 2018. Role of follistatin in muscle and bone alterations induced by gravity change in mice[J]. *J Cell Physiol*, 233(2): 1191-1201.
- KAWAO N, MORITAKE A, TATSUMI K, et al., 2018. Roles of irisin in the linkage from muscle to bone during mechanical unloading in mice[J]. *Calcif Tissue Int*, 103(1): 24-34.
- KIM H J, SONG W, 2017. Resistance training increases fibroblast growth factor-21 and irisin levels in the skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 21(3): 50-54.
- LAU P, VICO L, RITTWEGER J, 2022. Dissociation of bone resorption and formation in spaceflight and simulated microgravity: Potential role of myokines and osteokines? [J]. *Biomedicines*, DOI: 10.3390/biomedicines10020342.
- LEAL L G, LOPES M A, BATISTA M L JR, 2018. Physical exercise-induced myokines and muscle-adipose tissue crosstalk: A review of current knowledge and the implications for health and metabolic diseases[J]. *Front Physiol*, DOI: 10.3389/fphys.2018.01307.
- LE BIHAN M C, BIGOT A, JENSEN S S, et al., 2012. In-depth analysis of the secretome identifies three major independent secretory pathways in differentiating human myoblasts[J]. *J Proteomics*, 77: 344-356.
- LI X, LIU C T, ZHOU H, 2009. The influence of leptin on the activity of lung lymphocytes under simulated microgravity[J]. *Eur J Appl Physiol*, 107(3):335-344.
- LINOSSIER M T, AMIROVA L E, THOMAS M, et al., 2017. Effects of short-term dry immersion on bone remodeling markers, insulin and adipokines[J]. *PLoS One*, DOI: 10.1371/journal.pone.0182970.
- LINOSSIER M T, PEURIÈRE L, FERANANDEZ P, et al., 2022. DI-5-Cuffs: Bone remodelling and associated metabolism markers in humans after five days of dry immersion to simulate microgravity[J].

- Front Physiol, DOI: 10.3389/fphys.2022.801448.
- LIU L, KOIKE H, ONO T, et al., 2021. Identification of a KLF5-dependent program and drug development for skeletal muscle atrophy [J]. Proc Natl Acad Sci USA, DOI: 10.1073/pnas.2102895118.
- LU Y, LI H W, SHEN S W, et al., 2016. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats [J]. Lipids Health Dis, DOI: 10.1186/s12944-016-0263-y.
- MAROTTA M, BRAGOS R, GOMEZ-FOIX A M, 2004. Design and performance of an electrical stimulator for long-term contraction of cultured muscle cells [J]. Biotechniques, 36(1): 68-73.
- MERA P, FERRON M, MOSIALOU I, 2018. Regulation of energy metabolism by bone-derived hormones [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, DOI: 10.1101/cshperspect.a031666.
- NAKAJIMA K, MATSUNAGA S, MORIOKA T, et al., 2020. Effects of unloading by tail suspension on biological apatite crystallite alignment in mouse femur [J]. Dent Mater J, 39(4): 670-677.
- OWERKOWICZ T, COTTER J A, HADDAD F, et al., 2016. Exercise response to gravity-independent flywheel aerobic and resistance training [J]. Aerosp Med Hum Perform, 87(2): 93-101.
- PEDERSEN B K, AKERSTROM T C, NIELSEN A R, et al., 2007. Role of myokines in exercise and metabolism [J]. J Appl Physiol (1985), 103(3): 1093-1098.
- PEDERSEN B K, FEBBRAIO M A, 2012. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ [J]. Nat Rev Endocrinol, 8(8): 457-465.
- PEDERSEN B K, STEENBERG A, FISCHER C, et al., 2004. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: Is IL-6 an exercise factor? [J]. Proc Nutr Soc, 63(2): 263-267.
- RABINEAU J, HOSSEIN A, LANDREANI F, et al., 2020. Cardiovascular adaptation to simulated microgravity and countermeasure efficacy assessed by ballistocardiography and seismocardiography [J]. Sci Rep, DOI: 10.1038/s41598-020-74150-5.
- RUSSELL A P, LAMON S, BOON H, et al., 2013. Regulation of miRNAs in human skeletal muscle following acute endurance exercise and short-term endurance training [J]. J Physiol, 591(18): 4637-4653.
- SAFDAR A, ABADI A, AKHTAR M, et al., 2009. MiRNA in the regulation of skeletal muscle adaptation to acute endurance exercise in C57Bl/6J male mice [J]. PLoS One, DOI: 10.1371/journal.pone.0005610.
- 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.
- SAFDAR A, TARNOPOLSKY M A, 2018. Exosomes as mediators of the systemic adaptations to endurance exercise [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, DOI: 10.1101/cshperspect.a029827.
- SHAO S, CUI Y, CHEN Z B, et al., 2020. Androgen deficit changes the response to antidepressant drugs in tail suspension test in mice [J]. Aging Male, 23(5): 1259-1265.
- TAKAFUJI Y, TATSUMI K, ISHIDA M, et al., 2020. Extracellular vesicles secreted from mouse muscle cells suppress osteoclast formation: Roles of mitochondrial energy metabolism [J]. Bone, DOI: 10.1016/j.bone.2020.115298.
- TAKAFUJI Y, TATSUMI K, KAWAO N, et al., 2021. Effects of fluid flow shear stress to mouse muscle cells on the bone actions of muscle cell-derived extracellular vesicles [J]. PLoS One, DOI: 10.1371/journal.pone.0250741.
- TAKAHASHI H, ALVES C R R, STANFORD K I, et al., 2019. TGF- $\beta$ 2 is an exercise-induced adipokine that regulates glucose and fatty acid metabolism [J]. Nat Metab, 1(2): 291-303.
- TAN S B, LI J B, CHEN X, et al., 2014. Small molecule inhibitor of myogenic microRNAs leads to a discovery of miR-221/222-myod-myomiRs regulatory pathway [J]. Chem Biol, 21(10): 1265-1270.
- TANAKA K, NISHIMURA N, KAWAI Y, 2017. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures [J]. J Physiol Sci, 67(2): 271-281.
- TANG H, DENG S, CAI J G, et al., 2019. Muscle-derived IL-6 improved insulin resistance of C2C12 cells through activating AMPK and inhibiting p38MAPK signal pathway in vitro [J]. Int J Diabetes Dev Countr, 39(3): 486-498.
- TANG H, XIE M H, LEI Y, et al., 2013. The roles of aerobic exercise training and suppression IL-6 gene expression by RNA interference in the development of insulin resistance [J]. Cytokine, 61(2): 394-405.
- TERRY E E, ZHANG, X, HOFFMANN C, et al., 2018. Transcriptional profiling reveals extraordinary diversity among skeletal muscle tissues [J]. Elife, DOI: 10.7554/eLife.34613.
- TROVATO E, DI FELICE V, BARONE R, 2019. Extracellular vesicles: Delivery vehicles of myokines [J]. Front Physiol, DOI: 10.3389/fphys.2019.00522.
- TWOMEY L, NAVASIOLOVA N, ROBIN A, et al., 2021. A dry immersion model of microgravity modulates platelet phenotype, miRNA signature, and circulating plasma protein biomarker profile [J]. Sci Rep, DOI: 10.1038/s41598-021-01335-x.
- XU Q, CUI Y Z, LUAN J, et al., 2018. Exosomes from C2C12 myoblasts enhance osteogenic differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts by delivering miR-27a-3p [J]. Biochem Biophys Res Commun, 498(1): 32-37.
- ZANGE J, MÜLLER K, SCHUBER M, et al., 1997. Changes in calf muscle performance, energy metabolism, and muscle volume caused by long-term stay on space station MIR [J]. Int J Sports Med, 18(Suppl 4): S308-S309.
- ZHANG B, YANG Y, XIANG L, et al., 2019. Adipose-derived exosomes: A novel adipokine in obesity-associated diabetes [J]. J Cell Physiol, 234(10): 16692-16702.
- ZHANG H Y, CHEN J, WANG H L, et al., 2020. Serum metabolomics associating with circulating microRNA profiles reveal the role of miR-383-5p in rat hippocampus under simulated microgravity [J]. Front Physiol, DOI: 10.3389/fphys.2020.00939.
- ZHANG Y M, LI X Q, CHIHARA T, et al., 2021. Effect of TNF- $\alpha$  and IL-6 on compact bone-derived cells [J]. Tissue Eng Regen Med, 18(3): 441-451.

(收稿日期:2023-03-30; 修订日期:2023-11-02; 编辑:尹航)