

项目名称:

有氧运动改善胰岛素抵抗分子机制、技术转化及临床应用研究

主要完成单位:

天津医科大学, 天津市天津医院

主要完成人:

傅力, 牛燕媚, 李奇, 褚晓蕾, 王巍

申请奖项及级别:

天津市科学技术奖 科技进步三等奖

项目简介

众所周知, 规律的有氧运动是人体预防和治疗肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的有效手段。本项目在多项国家自然科学基金的支持下, 通过系列基础研究和临床验证, 进一步发现有氧运动改善胰岛素抵抗的具体分子生物学机制, 并将研究成果应用于临床, 总结出有效有氧运动治疗代谢病方案, 研发相关运动设备。

1. 创立有氧运动改善胰岛素抵抗的理论体系, 明确其具体分子机制及相关作用靶点。本研究首次利用蛋白组和基因组技术, 发现运动改善胰岛素抵抗 40 个差异基因和 16 个表达差异蛋白。针对蛋白组分析结果, 运用 AICAR 干预模拟运动引起的骨骼肌细胞 AMPK 信号通路的激活, 发现 Sestrins/AMPK/mTOR 信号通路为有氧运动改善胰岛素抵抗, 增强机体糖代谢的重要信号通路。而有氧运动介导 MEF 2 乙酰化为有氧运动改善脂代谢, 促进脂肪酸氧化的另一重要机制。2. 将理论成果应用于胰岛素抵抗患者, 总结出有氧运动改善胰岛素抵抗具体运动。本研究应用于临床发现中等强度有氧运动 12 周训练后即可降低甘油三酯、空腹血糖水平, 还可减少体质指数, 显著改善临床患者糖脂代谢紊乱, 缓解胰岛素抵抗。有氧运动方案还增加患者血浆网膜素-1 水平, 为有氧运动改善胰岛素抵抗的提供新的运动调控指标。3. 研发有氧运动训练设备在临床应用中发现, 众多胰岛素抵抗患者因体型肥胖难以进行长时间有氧运动, 因此部分患者会选择坐位拉力训练, 现有的拉力工具都会设置有座椅, 但是现有的座椅高度是固定的, 当患者当座椅上时, 因为有的患者身高矮小, 此时两侧的手臂无法和拉伸装置相互接触, 并且就算接触的过程中使得患者无法使出力量, 从而导致工作效率下降的问题, 为此我们提出一种康复科临床用拉力工具, 可用运动训练。本项目依托 3 项国家自然科学基金, 发表 SCI 12 篇, 中文文章 62 篇, 培养硕士 16 名, 博士 5 名, 同时 2 名讲师晋升为副教授。并荣获中国康复医学会科技进步三等奖。本项目培养硕士 16 名, 博士 5 名, 同时 2 名讲师晋升为副教授。在全国多所医疗机构进行推广应用。受邀在国

内外学术会议做主题报道 19 次，在国内形成较高的学术影响力，获得显著的社会和经济效益。

发现/发明/创新点

本项目采用先进的 siRNA 基因抑制技术，对 Hepa-1c1c7, C2C12 细胞培养 mTOR/S6K1 信号传导通路 IRS-1/PI3K/Akt 胰岛素信号通路以及有氧运动干预小鼠 AMPK/PGC-1 α 与 mTOR/S6K1 信号传导通路的影响及相互作用的机制进行研究。采用细胞蛋白激酶激动剂、HDACi, shRNA 基因抑制和 HDAC5 过表达技术，对培养 C2C12 肌管细胞在相关蛋白激酶活化或抑制状态下细胞控制代谢相关基因转录调节机制进行研究。为运动防治胰岛素抵抗提供理论依据，并为发现药物治疗胰岛素抵抗和糖尿病提供新的作用位点。在该项目支持下共发表 SCI 期刊收录文章 7 篇，中文核心期刊文章 1 篇。运动的本质是骨骼肌收缩牵引骨骼运动，而机体中约 80% 的葡萄糖由骨骼肌利用。因此运动改善机体胰岛素抵抗过程中，骨骼肌发挥了重要作用。运动疗法对糖尿病的改善效应已得到全球公认，但不同运动方案对骨骼肌胰岛素抵抗的影响及具体机制不同。本项目对此进行深入研究，从临床应用着手，将有氧运动和胰岛素抵抗结合，根据前期研究的分子机制总结出胰岛素抵抗患者的标准化运动训练方案并设计出一种临床用拉力工具，应用于临床患者后取得较好的临床效果，取得较好社会效益。

3、主要技术支撑材料

代表性论文（专著）

附件编号	论文（专著）名称/刊名/作者	影响因子	年卷页码	发表时间	通讯作者	第一作者	国内作者	他引次数	检索数据库	署名是否含国外单位
1	Proteomic Analysis of Skeletal Muscle in Insulin-Resistant Mice: Response to 6-Week Aerobic Exercise./Plos One/ Hairui YuanYanmei Niu, Xiaolei Liu, Fengying Yang, Wenyan Niu,	2.776	20138(1):e53887	2013-01	Li Fu	Hairui Yuan	袁海瑞、牛燕媚、刘效磊、杨凤英、牛文彦	46	Web of Science	否
2	Exercise improves glucose uptake in murine myotubes through the AMPK α 2-mediated induction of Sestrins/Biochimica Et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease/Wang, T. , Y Niu, Liu, S. , H Yuan, Liu, X. ,	4.352	2018,1864(10):3368-3377. .	2018-07	Li Fu	Wang, T. , Y	王天怡、牛燕媚、刘素娟、袁海瑞、刘效磊	12	Web of Science	否

3	The role of AMPK/mTOR/S6K1 signaling axis in mediating the physiological process of exercise-induced insulin sensitization in skeletal muscle of C57BL/6 mice/BB A - Molecular Basis of Disease/Xiaolei Liu , Hairui Yuan , Yanmei Niu , Wenyan Niu , Li Fu	4.35	2012,1822(11):1716-26	2012-07	Li Fu	Xiaolei Liu	刘效磊、袁海瑞、牛燕媚、牛文彦	67	Web of Science	否
4	Exercise-induced GLUT4 transcription via inactivation of HDAC4/5in mouse skeletal muscle in anAMPK alpha 2-dependent manner/Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease/Yanmei Niu , Tianyi Wang , Sujuan Liu ,Hairui Yuan , Huige Li , Li Fu	4.352	2017,1863(9): 2372-2381.	2017-07	Li Fu	Yanmei Niu	牛燕媚、王天怡、刘素娟、袁海瑞、李慧阁	18	Web of Science	否

5	mTOR and autophagy in normal brain aging and caloric restriction ameliorating age-related cognition deficits /Behavioral Brain Research/Fengying Yang, Xiaolei Chu, Miaomiao Yin, Xiaolei Liu, Hairui Yuan, YanmeiNiu, Q1 Li Fu	2.97	2014,1;264:8 2-90	2014-02	Li Fu	Yang, Fengying	杨凤英、褚晓蕾、尹苗苗、刘效磊、袁海瑞、牛燕媚	115	Web of Science	否
6	Paternal treadmill exercise enhances spatial learning and memoryrelated to hippocampus among male offspring. /Behavioral Brain/Research/M.M. Yin, W. Wang, J. Sun, S. Liua, X.L. Liu, Y.M. Niu,H.R. Yuan, F.Y. Yang, L. Fu	2.97	2013, 253:297- 304.	2013-09	Li Fu	M.M. Yin	尹苗苗、王巍、孙婧、刘素、刘效磊、牛燕媚、袁海瑞、杨凤英	41	Web of Science	否

7	Aerobic Exercise' s Reversal of Insulin Resistance by Activating AMPK α - ACC - CPT1 Signaling in the Skeletal Muscle of C57BL/6 Mice/International Journal of Sport Nutrition & Exercise Metabolism/Yanmei Niu ,Hong Yuan,Li Fu	2.21 7	2010,20(5):3 70-80	2010-06	Li Fu	Yanmei Niu ,	牛燕媚、苑红	33	Web of Science	否
8	有氧运动干预对 2 型糖尿病患者血清网膜素-1 及糖、脂代谢的影响/中国运动医学杂志/张洁,傅力	无	34(6):525-528,539	2015	傅力	张洁	张洁	2	万方医学	否

4、曾获奖励情况

附件编号	获奖项目名称	获奖日期	奖励名称	获奖等级	授奖部门（单位）
	有氧运动改善胰岛素抵抗分子机制及临床应用研究	2019年10月12日	中国康复医学会科技进步	三等奖	中国康复医学会

