

运动模拟药物治疗代谢相关疾病的研究进展*

李学会¹ 刘效磊¹ 牛燕媚^{1,2}

近年来全球因肥胖引发的各种慢性疾病已经呈现流行趋势,这一趋势不仅严重影响着大众健康,而且由于其预防和治疗方面的巨大花费也对全球经济造成影响。最新统计结果表明,全球肥胖人群占总人口的8%;体重超重者占25%,预计未来10年这一数字将至少增至50%^[1]。目前运动已被公认为预防肥胖和控制体重的主要干预手段之一,但将运动真正溶入人们的日常生活习惯中需彻底改变人们现有的生活方式。由于人们普遍存在的惰性,或由于疾病等因素限制了运动真正成为日常生活习惯中的组成部分。因此,开发既可产生运动模拟对人体产生的效果、又不必影响人们的生活方式的模拟药物以作为运动预防肥胖、控制体重的有效替代手段已成为当今国际医学界研究的热点。运动可以引起机体各组织,特别是骨骼肌组织,代谢相关信号通路活性的适应性改变。因此,发现机体组织细胞信号通路变化的分子机制是运动模拟药物研究的重要前提。

运动训练可以分为有氧耐力训练和抗阻力量训练,不同的运动方式对机体产生的反应也不尽相同。只要方式得当,无论采用有氧运动还是抗阻运动都将有助于机体多种疾病的改善。目前运动治疗代谢相关疾病的研究主要集中在有氧耐力运动对机体能量消耗以及代谢平衡方面,因而本文中所述的“运动”或者“运动模拟”专指有氧耐力运动。

1 研究运动模拟药物的意义

积极运动的生活方式被认为是保持健康的重要前提,它既可以控制体重,还可以提高机体胰岛素敏感性和有氧运动能力^[2],并且能够有效地预防机体代谢性疾病的发生^[3]。人类的进化过程导致机体趋向于减少能量消耗,这一特性导致了久坐式生活方式人群的出现和增多。伴随着能量物质摄入的增加,肥胖等代谢性疾病也呈现出流行趋势。虽然各国政府一再鼓励民众积极参与健身运动,但目前来看其参与情况仍不甚理想^[4]。因此积极研发治疗肥胖等慢性疾病潜在作用靶点和有效可行的运动替代方式显得尤为重要。

2 潜在运动模拟药物效应的靶点

急性运动可以引起骨骼肌细胞多种生物分子活性的变化,包括各种酶类、转录因子、转运体以及分子伴侣等,这些因子的活性与机体对长期运动的适应过程密切相关。到目前为止,研究发现的相关因子主要包括:一磷酸腺苷活化蛋白激酶(5' AMP-activated protein kinase, AMPK),P38促分裂素原活化蛋白激酶(P38-mitogen-activated protein kinases, MAPK),热休克蛋白(heat shock proteins, HSP),过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 辅助激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α),核因子-kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B),葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, Glut4),脂肪酸转位酶(fatty acid translocase, FAT/CD36),钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Calcium/Calmodulin dependent protein kinase II, CAMK II),蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)各亚型, C-Jun氨基端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)以及各种肌细胞因子(Myokines)等。一般认为,运动引起的这些生物分子的适应性变化对机体是有益的。另外,对于AMPK, HSP72, GLUT4, PGC-1 α , PKC- λ 以及钙信号通路相关分子的研究发现,这些信号通路模拟运动的调节可以使机体出现良性的代谢反应。然而,对于这一结论,还存在着不同的研究结果。JNK以及NF- κ B信号转导通路的抑制可以显著改善小鼠胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),而急性运动则可以引起这些信号通路的激活^[5]。这一现象出现的原因可能是由运动本身的特性造成的,即急性运动首先引起这些信号通路短暂的激活,而随后便是长时间的抑制状态。这提示我们在模拟运动效应时,应模拟信号分子在运动恢复期而非急性运动后即刻的活性水平。

如前文所述,运动后被显著激活的信号分子(如AMPK、HSP、PGC-1 α 、MAPK以及钙信号通路相关分子等)是运动药物模拟效应的重要靶点。而另外一些分子,通过人工干预手段使得其在骨骼肌组织中的过表达可以引起机体运动能力的提高,然而运动本身则对其活性没有显著影响,这些分

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.09.025

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(31100856)

1 天津医科大学康复与运动医学系,天津,300070; 2 通讯作者

作者简介:李学会,女,副教授; 收稿日期:2012-01-13

子也是运动药物模拟效应研究的潜在靶点。主要包括:磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 C(phosphoenolpyruvate carboxykinase-C, PEPCK-C)、沉默信号调控因子 1(silent information regulator of transcription 1, SIRT1)、过氧化物酶体增殖因子活化受体 δ 基因(PPAR δ)、类固醇受体辅因子 3(steroid receptor co-factor 3, SRC-3)。研究发现,这些蛋白在高脂饮食诱导肥胖动物模型中的表达及活性水平均显著降低。PEPCK-C 在骨骼肌中所起的作用目前仍不十分明确^[6],并且考虑到其在肝脏糖异生中所发挥的作用,将 PEPCK-C 作为运动模拟药物研究的靶点仍存在一定困难。对于 SIRT1、PPAR δ 的激活以及 SRC-3 基因敲除可以引起多种代谢相关基因表达的改变,这与前文所述的运动敏感信号通路所产生的变化相类似,因而也是运动药物模拟效应研究的潜在靶点。

3 运动模拟药物的候选靶基因

3.1 过氧化物酶体增殖因子活化受体 δ 基因

过氧化物酶体增殖因子活化受体 δ 基因广泛存在于啮齿动物及人类的骨骼肌组织中,参与骨骼肌糖、脂代谢的调节,并与生物氧化相关基因的表达密切相关^[7]。当 PPAR δ 过表达时可以抑制机体肥胖的发生、增加骨骼肌 I 型纤维的比例,并有效提高机体有氧运动的持续时间^[8-9]。Narkar 等^[10]研究发现当给予小鼠 4 周的 PPAR δ 激动剂——GW1516 可显著提高小鼠与有氧运动能力相关基因的表达,但对小鼠骨骼肌 I 型肌纤维百分比及有氧运动能力没有显著性影响。另有研究发现,经给予猕猴 4 周 GW1516 能够有效改善其由高脂饮食所诱发的肥胖^[11]。另外,Narkar 还发现,让小鼠进行有氧运动训练且同时在体内注入 GW1516 后,其有氧运动能力以及骨骼肌 I 型肌纤维含量均显著高于单纯进行有氧运动训练的小鼠^[10]。由此可见,运动除了激活 PPAR δ 外,还可能通过激活其他相关信号通路,与 PPAR δ 共同作用引起机体的适应性改变。考虑到肥胖患者对运动训练的接受程度,这一方法仍具有其局限性。但是如果 PPAR δ 激动剂结合适当的运动,则可以显著提高运动训练的效果。Bernardo 等^[9]发现与任何一种单一因素相比,肌肉生长抑素的抑制和 PPAR δ 激活的综合作用能够更有效地改善 ob/ob 小鼠代谢紊乱的发生。在研究过程中,PPAR δ 激动剂 GW1516 将用于模拟有氧耐力训练、肌肉生长抑素抑制剂 PF-879 用于模拟抗阻训练,研究发现 PF-879 的使用不仅增加小鼠肌肉的含量,而且降低小鼠空腹和餐后血糖值,改善糖耐量和血脂水平,同时 GW1516 也在减少小鼠体重,抑制肥胖和血清甘油三酯含量方面产生了重要作用。此研究进一步表明,机体可通过增加肌肉含量,而不一定是氧化能力来改善胰岛素抵抗和 2 型糖尿病。

临床研究发现,PPAR δ 基因单核苷酸多态性(single nu-

cleotide polymorphisms, SNP)可以影响骨骼肌组织葡萄糖转运,并且与运动训练引起的机体有氧运动能力、胰岛素敏感性密切相关^[12]。在对肥胖且伴有胰岛素抵抗的恒河猴进行研究发现,GW1516 可以改善血脂及血浆中脂蛋白水平^[11]。另外研究显示,GW1516 还能够有效促进肥胖患者机体代谢平衡,提高骨骼肌脂肪酸有氧氧化能力^[13]。此外,运动所介导的 PPAR δ 蛋白的表达水平与 2 型糖尿病的发病也具有极大的关联性,由此可见,PPAR δ 可能参与了运动训练对肌肉组织的代谢调节。

3.2 一磷酸腺苷活化蛋白激酶

一磷酸腺苷活化蛋白激酶在调节细胞代谢活动中也发挥着重要作用,且在运动或细胞能量供应不足状态下被激活^[14]。Narkar 认为,AMPK 的持续激活可以模拟由运动训练引起的有氧运动能力的提高^[10]。这使得通过药物而非长期的运动训练提高机体有氧运动以及骨骼肌的氧化代谢能力成为了可能。先前的研究发现,虽然长期 AMPK 激动剂 AICAR 处理对肥胖大鼠的体重没有明显影响,但却显著提高了骨骼肌胰岛素敏感性,并且抑制了肥胖及相关并发症的发生^[15]。在体研究中 AMPK 激动剂的使用让我们在 2 型糖尿病治疗方面看到了希望。首先发现,给胰岛素抵抗动物体内注入 AICAR 能够有效地预防机体代谢紊乱的发生^[16]。其次 AICAR 的长期使用能够有效防治 ZDF 大鼠高血糖症,改善外周组织如骨骼肌细胞对胰岛素的敏感性,延缓胰岛 β 细胞功能失调的发生^[16]。另有研究显示,骨骼肌细胞 AMPK α 2 基因敲除可加重由高脂饮食所诱导的胰岛素抵抗及糖耐量异常^[17]。对 AMPK 的抑制在很大程度上阻碍了由 AICAR 所引起的骨骼肌细胞胰岛素敏感性的提高^[18]。多次摄入激活 AMPK 的药物能够增加组织细胞对葡萄糖的摄取和线粒体氧化代谢相关蛋白的表达,这一结果与运动训练所产生的影响相类似。也有研究发现二甲双胍在用于治疗糖尿病的过程中激活了骨骼肌细胞 AMPK 的表达^[18],同时增加了机体组织对葡萄糖的摄取和利用,提示 AMPK 的激活可能是治疗胰岛素抵抗的潜在作用靶点^[19]。

AICAR 目前已经通过了 III 期临床实验,被证明是可有效改善冠脉旁路移植手术后造成的局部缺血再灌注损伤^[20]。而且,单次(2h)AICAR 静脉注射可有效的调节血浆葡萄糖及非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acids, NEFA)水平,但其具体机制正在进一步研究中^[21]。而口服用药,由于其过低的生物药效影响了 AICAR 的广泛应用。因此,急需积极研发具有较高口服药效且不良反应低的 AMPK 激动剂用于治疗临床葡萄糖耐量减低、胰岛素抵抗和糖尿病等代谢性疾病。

3.3 白藜芦醇

白藜芦醇(Resveratrol)是一种多酚类化合物,在红葡萄等植物中大量存在。早有研究发现其在哺乳动物心血管保护

以及低等生物寿命延长方面发挥重要作用^[22]。最新研究表明,去乙酰化酶沉默信息调节因子2(silent information regulator 2, SIR2)及其哺乳动物同系物SIRT1可能是Resveratrol作用的主要靶点。通过离体研究发现,Resveratrol虽然没有与AMPK直接结合,但可以引起AMPK活性的增加^[23]。La-gouge等研究表明,3个月的Resveratrol处理可使小鼠有氧运动能力显著增强,并可抑制肥胖的发生,其机制可能是通过对与机体组织细胞线粒体生物合成密切相关的转录辅激活因子PGC-1 α ^[24]以及AMPK靶蛋白^[25]的脱乙酰作用而实现的。由于SIRT1的脱乙酰作用对AMPK活性的影响尚不清楚,因而对于Resveratrol激活AMPK的具体机制尚需要进一步的研究。Lan等^[26]认为,SIRT1可以引起AMPK重要的上游调节蛋白LKB1的激活,因而使得SIRT1、AMPK、PGC-1 α 以及PPAR δ 各信号通路连接起来,形成一个复杂的信号调节网络。另一新型的多酚类化合物SRT1720被认为相对于Resveratrol可以更有效的激活SIRT1,并且也可以抑制肥胖的发生,提高机体有氧运动能力^[27],因而在临床应用方面具有更广阔的前景。

3.4 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 辅助激活因子1 α

如前文所述,PGC-1 α 受PPAR δ 、AMPK以及SIRT1等信号转导通路的调节,因而可能也是代谢性相关疾病治疗潜在的作用靶点。PGC-1 α 广泛存在于人类骨骼肌组织当中,并且运动可以提高PGC-1 α 的表达水平^[28]。在PGC-1 α 表达基因的单核苷酸多态性或PPAR δ 基因多态性共同研究表明^[12,29]其与胰岛素抵抗发生、肥胖以及运动引起的机体的适应性反应等过程密切相关。基于PGC-1 α 对运动的敏感作用,因而也可能是运动药物模拟效应研究的潜在靶点^[30]。

综合上述研究表明,在通过药物作用提高骨骼肌有氧运动能力方面,PPAR δ 、SIRT1、AMPK位于信号调节通路的上游,因而其对机体可能产生更广泛的影响。运动模拟药物研究的作用靶点应尽量选择位于调节通路上游的信号分子,以调节细胞内多条运动相关信号通路,从而模拟运动训练对机体的作用效果。这也与以力求提高药物作用专一性而降低不良反应的传统药物有所区别。

4 运动模拟药物其他可能的潜在作用靶点

另外还有大量代谢调节相关基因可以通过增加机体能量消耗,提高骨骼肌PEPCK-C以及PPAR δ 的表达水平,从而抑制小鼠高脂饮食诱导肥胖的发生^[1]。相关研究并没有涉及其对动物模型有氧运动能力的影响,但是通过对运动相关信号通路的调节可能也是这些基因发挥作用的重要机制。

咖啡因(caffeine)一直以来被用来提高运动员的运动能力,但其仅仅作作为一种短期刺激而发挥作用。有证据表明,Caffeine可以在促进肌肉组织代谢方面发挥作用,但这一结

论仍存在一定争议^[31]。在离体骨骼肌细胞培养的研究中发现,Caffeine可以引起多条有氧运动敏感的信号通路的激活。例如,Caffeine使肌浆网Ca²⁺释放增加^[32],并且在大于正常生理浓度状态下(>3mmol/L),可以引起AMPK^[33]以及p38-MAPK^[34]的激活。目前尚无在体实验表明长期服用Caffeine会对机体骨骼肌功能以及有氧运动能力产生影响。

Murase等^[35]研究表明,运动训练与儿茶酚的摄入相结合可以显著提高小鼠的有氧运动能力。绿茶儿茶酚在非骨骼肌细胞中也可以引起AMPK的激活^[36],因而表明其在激活机制方面与AMPK其他激动剂如AICAR^[10]以及Resveratrol具有一定相似性。综上所述,绿茶提取物或Caffeine可能是潜在的运动模拟药物,然而其在对机体作用的分子机制以及与运动的关系方面尚不完全清楚,仍需要进一步研究。

为促进健康,在日常饮食当中添加了大量抗氧化分子和营养素,然而大部分尚未经过临床研究证实。其中部分在结构上属于Resveratrol或咖啡因的同系物,还有一些经长期大量服用可能能够提高机体的有氧运动能力。到目前为止,只有Vit C经过系统的研究,并且发现可以抑制啮齿类动物以及人类对运动训练的适应性反应^[37]。

肌源性细胞因子(myokines)是由骨骼肌细胞合成并分泌的一类蛋白因子。白介素-6(interleukin-6, IL-6)是唯一能够确定的Myokines家族的成员,而也有研究表明IL-15可能也属于Myokines家族^[38]。虽然目前尚无证据显示这些因子可在提高机体运动能力方面发挥作用,但有研究发现,由骨骼肌收缩导致的肌细胞分泌Myokines可有效改善机体代谢,因此很有可能在代谢性相关疾病的治疗中发挥重要作用^[39]。

5 模拟有氧运动训练对机体的不利影响

运动模拟药物引起的运动相关信号通路的激活往往使机体处于长期的分解代谢状态。例如,当AMPK活性增加时可促进机体组织蛋白质合成并激活其自体吞噬作用^[40]。另外,当机体组织氧化代谢能力提高及骨骼肌细胞PGC-1 α 过表达均可使衰老小鼠产生严重的肌肉萎缩现象^[41]。这些效应对机体无疑是有害的,尤其是对那些年老患者。因此采用运动模拟药物的方法需要在激活持续时程方面寻找最佳平衡点。上述诸多不利影响提示我们,运动模拟药物仅适用于短期使用或作为治疗的辅助手段,用于促进机体代谢并维持机体正常体重。有研究发现,SRT1720可调节棕色脂肪组织的功能^[38]。由于目前关于运动训练是否对棕色脂肪组织的机能产生影响的研究很少,因而从严格意义上来讲任何通过此机制对机体产生影响的药物都不能算作“运动模拟药物”。

6 运动模拟药物:过于理想化是否可能实现?

高强度、长时间的运动训练可以引起包括骨骼肌在内的

机体多种组织器官的应激反应。由安静到大强度的运动状态,机体全身氧耗增加15倍以上,而且各组织内多条信号通路被激活。运动训练引起的机体良性适应反应主要与机体能量消耗增加有关。首先,运动训练引起机体心血管系统的变化包括血压以及血脂水平的改变并不完全与骨骼肌特异性的适应变化有关^[42]。另外,适当的运动训练还可以有效改善其他慢性疾病的症状和发展。如老年痴呆症及神经系统紊乱性疾病、骨关节炎、慢性阻塞性肺病、骨质疏松症、跌打损伤、抑郁症、肿瘤以及各种心血管疾病等^[43]。很明显,没有一种激动剂能够完全模拟机体对运动的全部适应性反应。并且,其他促进能量消耗的药物(如甲状腺激素受体、肾上腺素能受体激动剂或线粒体解耦联剂等)使用时机体往往会产生极大的不良反应。作用于多个信号分子且具有多种有效成分的合成药物同样可以产生多种不良反应,并且在功效方面仍需进一步的研究。深入了解运动相关信号转导通路的组织特异性,将有助于发现具有组织特异性的作用靶点,从而实现对机体对运动训练产生效果模拟的特异性。并且,对运动模拟的目标可以由模拟运动的整体效果转到增加机体的能量消耗上来。

7 未来的研究趋势

目前,降低能量摄入、增加运动提高机体能量消耗仍是临床治疗肥胖采用的主要手段,在儿童时期就需养成健康的生活习惯并持之以恒。而大部分肥胖个体,因无法坚持积极运动的生活习惯,则需进一步采用更加有针对性的治疗方案。通过对代谢相关组织运动敏感信号通路的深入了解将有助于我们发现治疗肥胖的潜在作用靶点,而任何单一的药物都难以模拟出运动对机体产生影响的效果^[44]。相对来说,某一特异性的模拟运动对机体产生单方面的作用则可能更容易实现。虽然有关运动模拟药物的研究在临床上正处于起步阶段,但其研究目标却相当明确,即研发适用于长期服用并且有较小不良反应的药物以满足临床使用。而要实现这一目标,仍面临诸多挑战。

参考文献

- [1] Carey AL, Kingwell BA. Novel pharmacological approaches to combat obesity and insulin resistance: targeting skeletal muscle with 'exercise mimetics' [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10): 2015—2026.
- [2] Teran-Garcia M, Rankinen T, Koza RA, et al. Endurance training-induced changes in insulin sensitivity and gene expression[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(6): E1168—E1178.
- [3] Wojtaszewski JF, Richter EA. Effects of acute exercise and training on insulin action and sensitivity: focus on molecular mechanisms in muscle[J]. *Essays Biochem*, 2006, 42:31—46.

- [4] Goodyear LJ. The exercise pill—too good to be true[J]? *N Engl J Med*, 2008, 359(17):1842—1844.
- [5] Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF- κ B signaling in skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol*, 2007, 103(1): 388—395.
- [6] Hakimi P, Yang J, Casadesus G, et al. Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(45):32844—32855.
- [7] Muoio DM, MacLean PS, Lang DB, et al. Fatty acid homeostasis and induction of lipid regulatory genes in skeletal muscles of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) α knock-out mice. Evidence for compensatory regulation by PPAR δ [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29):26089—26097.
- [8] 苏丽,姜宁,张玥,等.有氧运动对C57BL/6小鼠骨骼肌PPAR δ 表达的影响及其与肌纤维类型转化关系的研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2008, 27(1):27—31.
- [9] Bernardo BL, Wachtmann TS, Cosgrove PG, et al. Postnatal PPAR δ activation and myostatin inhibition exert distinct yet complimentary effects on the metabolic profile of obese insulin-resistant mice[J]. *PLoS One*, 2010, 5(6):e11307.
- [10] Narkar VA, Downes M, Yu RT, et al. AMPK and PPAR δ agonists are exercise mimetics[J]. *Cell*, 2008, 134(3):405—415.
- [11] Oliver WR Jr, Shenk JL, Snaith MR, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor δ agonist promotes reverse cholesterol transport[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(9):5306—5311.
- [12] Stefan N, Thamer C, Staiger H, et al. Genetic variations in PPAR δ and PPARGC1A determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5):1827—1833.
- [13] Risérus U, Sprechler D, Johnson T, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) δ promotes reversal of multiple metabolic abnormalities, reduces oxidative stress, and increases fatty acid oxidation in moderately obese men[J]. *Diabetes*, 2008, 57(2):332—339.
- [14] Steinberg GR, Jørgensen SB. The AMP-activated protein kinase: role in regulation of skeletal muscle metabolism and insulin sensitivity[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2007, 7(5):519—526.
- [15] Buhl ES, Jessen N, Pold R, et al. Long-term AICAR administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in rats displaying features of the insulin resistance syndrome[J]. *Diabetes*, 2002, 51(7):2199—2206.
- [16] Pold R, Jensen LS, Jessen N, et al. Long-term AICAR administration and exercise prevents diabetes in ZDF rats[J]. *Diabetes*, 2005, 54(4):928—934.
- [17] Fujii N, Ho RC, Manabe Y, et al. Ablation of AMP-activated protein kinase α 2 activity exacerbates insulin resis-

- tance induced by high-fat feeding of mice[J]. *Diabetes*, 2008, 57(11):2958—2966.
- [18] Smith JL, Patil PB, Fisher JS. AICAR and hyperosmotic stress increase insulin-stimulated glucose transport[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99(3):877—883.
- [19] Bertrand L, Ginion A, Beauloye C, et al. AMPK activation restores the stimulation of glucose uptake in an in vitro model of insulin-resistant cardiomyocytes via the activation of protein kinase B[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(1):H239—250.
- [20] Hao J, Kim HS, Choi W, et al. Mechanical stretch-induced protection against myocardial ischemia-reperfusion injury involves AMP-Activated protein kinase[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2010, 14(1):1—9.
- [21] Boon H, Bosselaar M, Praet SF, et al. Intravenous AICAR administration reduces hepatic glucose output and inhibits whole body lipolysis in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(10):1893—1900.
- [22] Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6):493—506.
- [23] Hou X, Xu S, Maitland-Toolan KA, et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(29):20015—20026.
- [24] Puigserver P, Wu Z, Park CW, et al. A cold-inducible co-activator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*, 1998, 92(6):829—839.
- [25] Jäger S, Handschin C, St-Pierre J, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(29):12017—12022.
- [26] Lan F, Cacicedo JM, Ruderman N, et al. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(41):27628—27635.
- [27] Feige JN, Lagouge M, Canto C, et al. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(5):347—358.
- [28] Mathai AS, Bonen A, Benton CR, et al. Rapid exercise-induced changes in PGC-1 α mRNA and protein in human skeletal muscle[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105(4):1098—1105.
- [29] Andrulionyte L, Peltola P, Chiasson JL, et al. Single nucleotide polymorphisms of PPARG in combination with the Gly482Ser substitution of PGC-1 α and the Pro12Ala substitution of PPARG2 predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial[J]. *Diabetes*, 2006, 55(7):2148—2152.
- [30] Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease[J]. *Nature*, 2008, 454(7203):463—469.
- [31] Graham TE, Battram DS, Dela F, et al. Does caffeine alter muscle carbohydrate and fat metabolism during exercise[J]? *Appl Physiol Nutr Metab*, 2008, 33(6):1311—1318.
- [32] Nayler WG, Dresel PE. Ca²⁺ and the sarcoplasmic reticulum[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1984, 16:165—174.
- [33] Raney MA, Turcotte LP. Evidence for the involvement of CaMKII and AMPK in Ca²⁺-dependent signaling pathways regulating FA uptake and oxidation in contracting rodent muscle[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104(5):1366—1373.
- [34] Wright DC, Geiger PC, Han DH, et al. Calcium induces increases in peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α and mitochondrial biogenesis by a pathway leading to p38 mitogen-activated protein kinase activation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(26):18793—18799.
- [35] Murase T, Haramizu S, Shimotoyodome A, et al. Green tea extract improves running endurance in mice by stimulating lipid utilization during exercise[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 290(6):R1550—R1556.
- [36] Collins QF, Liu HY, Pi J, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a green tea polyphenol, suppresses hepatic gluconeogenesis through 5' -AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41):30143—30149.
- [37] Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Romagnoli M, et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(1):142—149.
- [38] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(4):1379—1406.
- [39] Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase[J]. *Diabetes*, 2006, 55(10):2688—2697.
- [40] Meley D, Bauvy C, Houben-Weerts JH, et al. AMP-activated protein kinase and the regulation of autophagic proteolysis[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(46):34870—34879.
- [41] Miura S, Tomitsuka E, Kamei Y, et al. Overexpression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator-1 α leads to muscle atrophy with depletion of ATP[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(4):1129—1139.
- [42] Jennings G, Nelson L, Nestel P, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity[J]. *Circulation*, 1986, 73(1):30—40.
- [43] Church T, Blair SN. When will we treat physical activity as a legitimate medical therapy...even though it does not come in a pill?[J]. *Br J Sports Med*, 2009, 43(2):80—81.
- [44] Hawley JA, Holloszy JO. Exercise: It's the real thing![J]. *Nutr Rev*, 2009, 67(3):172—178.