

刘波,陈祥和,陆鹏程,等. 表观遗传学在运动改善帕金森障碍中的作用机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 153-162.

Liu B, Chen XH, Lu PC, et al. Research progress in the roles of epigenetic mechanisms in improving Parkinson's disease through exercise [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(11): 153-162.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.11.019

表观遗传学在运动改善帕金森障碍中的作用 机制研究进展

刘 波¹, 陈祥和², 陆鹏程³, 杨 康^{4*}

(1.江苏旅游职业学院体育部,江苏 扬州 225127;2.扬州大学体育学院,江苏 扬州 225127;
3.盐城海洋职业学校,江苏 盐城 224145;4.江苏省苏北人民医院康复医学科,江苏 扬州 225127)

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种高度复杂的神经退行性疾病,其发病机制受 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 的影响。在对帕金森患者脑组织及血液的研究中表明,DNA 甲基化/组蛋白修饰水平改变、ncRNA 及其靶基因的变异可能引发大脑神经退行性变化,并作为帕金森病的潜在非侵入性生物标志物。运动可通过逆转表观遗传改善衰老、PD 引发的神经退行性病变。本文综述表观遗传在 PD 中的发病机制,探讨运动在其中扮演的角色,为运动通过调节表观遗传机制来改善 PD 提供理论参考。

【关键词】 表观遗传学;帕金森病;运动;机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 11-0153-10

Research progress in the roles of epigenetic mechanisms in improving Parkinson's disease through exercise

LIU Bo¹, CHEN Xianghe², LU Pengcheng³, YANG Kang^{4*}

(1. Jiangsu College of Tourism Office of Physical Education, Yangzhou 225127, China. 2. School of Physical Education, Yangzhou University, Yangzhou 225127. 3. Yancheng Ocean Vocational School, Yancheng, 224145.
4. Department of Rehabilitation Medicine, Subei People's Hospital, Yangzhou 225127)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a highly complex neurodegenerative disease, and its pathogenesis is influenced by DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA. Research on Parkinson's brain tissue and blood has shown that changes in DNA methylation/histone modification levels and variations in ncRNA and its target genes may trigger neurodegeneration changes in the brain and serve as potential non-invasive biomarkers for PD. Exercise can ameliorate the neurodegenerative diseases caused by aging and PD by reversing epigenetic changes. This article reviews the role of epigenetics in the pathogenesis of PD, explores the benefits of exercise, and provides a theoretical reference for research into improving PD by regulating epigenetics through exercise.

【Keywords】 epigenetics; Parkinson's disease; sports; mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家社会科学基金教育学青年课题 (CLA200279);中国博士后科学基金特别资助 (2021T140580);中国博士后科学基金面上资助 (2019M661957);江苏省哲学社会科学基金 (20TYC001)。

【作者简介】 刘波 (1996—),男,硕士,研究方向:运动促进健康。E-mail:lb20200322@126.com

【通信作者】 杨康 (1994—),男,硕士,医师,研究方向:运动改善帕金森,运动与脑健康。E-mail:jrz1122334@163.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界第二大神经退行性疾病,由 James Parkinson 于 1817 年首次提出,到 2030 年全世界预计有 830 万 PD 患者^[1]。PD 特征是黑质纹状体多巴胺能神经元的深度和选择性丢失,其临床表现包括运动障碍,如静止性震颤、运动迟缓、步态困难及强直。目前的药物治疗只能缓解症状,无法进一步阻止多巴胺能神经元的死亡,且因对导致多巴胺能神经元死亡的疾病过程的了解有限,致使神经保护疗法的开发过程变得困难。随着对导致多巴胺能神经元死亡的病因不断深入探究,国内外学者发现遗传易感性和环境因素的结合似乎起着关键作用,并在实验中被证实。如 PD 发病过程中的 DNA 甲基化水平变化、组蛋白修饰过程及非编码 RNA 的相互作用,这些过程又可通过体力活动被改变,进而对机体产生积极影响。

1 帕金森障碍机制

PD 是由中脑黑致密部(substantia nigra pars compacta, SN_{pc})多巴胺(dopamine, DA)能神经元变性、STR 内 DA 水平降低,并表现出嗜酸性包涵体即路易小体为特征的神经退行性疾病。DA 是负责学习和执行功能的神经递质,多巴胺能神经元可将其神经纤维从 SN_{pc} 延伸到纹状体并在纹状体内释放 DA,DA 水平下降可使 PD 患者表现出特征性运动功能障碍如运动迟缓、肌肉僵硬、静息震颤和姿势不稳,以及非特征性症状如焦虑、抑郁、痴呆、睡眠障碍、便秘、嗅觉减退和丧失等,进一步降低患者生活质量^[2]。编码 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的 SNCA 基因产生的突变与家族性帕金森相关。目前,导致氨基酸替代的 6 点突变与 PD 的常染色体显性形式有关,而 SNCA 位点的重复和三倍性也与 PD 的常染色体显性形式有关。 α -syn 的神经毒性有多种解释,但均是通过激活细胞凋亡途径和神经元死亡来实现。在 PC12 细胞系中,A53T 突变体 α -syn 的过表达可通过以下机制导致神经元死亡:(1)诱导线粒体细胞色素 C 释放,导致呼吸链断裂,活性氧(reactive oxygen species, ROS)泄漏,线粒体功能障碍。在人神经母细胞瘤细胞中, α -syn 的过表达导致 ROS 升高和呼吸链抑制。(2)增加内质网应激。在 SHSY 细胞中, α -syn 的过表达也刺激了线粒体细胞色素 C 的释放^[3]。以上过程均会导致 SNCA 基因突变,引发 PD。

2 表观遗传学在帕金森障碍中的机制研究

2.1 DNA 甲基化在帕金森障碍中的机制研究

由 α -syn 构成的路易小体(Lewy bodies, LBs)的过度积累会导致黑质纹状体变性,而 α -syn 受 DNA 甲基化调控^[4]。 α -syn 在细胞质中会隔离 DNA 甲基转移酶 1(DNA methyltransferase 1, DNMT1),使细胞核整体甲基化水平降低并导致 SNCA 基因过表达,全基因组分析显示,PD 患者血中 SNCA 基因低甲基化^[5],这使得 SNCA 过表达并产生大量的 α -syn。另一项研究发现,PD 脑样本和 SNCA 转基因小鼠模型中 DNMT1 核水平降低,导致 SNCA、SEPW1 和 PRKAR2A 基因上游 CpG 岛 DNA 甲基化不足^[6]。DNA 甲基化参与 PD 的神经炎症,研究表明,PD 患者 SN_{pc} 细胞中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)启动子中的 DNA 甲基化程度远远低于其他脑区的 DNA,而 TNF- α 启动子活性的 CpGs 二核苷酸中的特异性甲基化降低了转录因子 AP-2 和 Sp1 的结合,这使得 TNF- α 启动子活性降低,从而增加了多巴胺能神经元对 TNF- α 介导的炎症的敏感性^[7]。一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)是由 NOS2 基因编码的促炎因子,高表达于 PD 患者的 SN_{pc}。NOS2 基因受 DNA 甲基化调控,NOS2 基因启动子区中 CpG 位点的高甲基化会降低 iNOS 活性,而低甲基化会增加 iNOS 活性^[8]。有研究发现,PD 患者 NOS2 甲基化水平较低,导致更高的 iNOS 活性,而抑制 iNOS 能减少神经元应激,下调由基质金属蛋白酶引起的小胶质细胞激活,减缓神经损伤^[9]。TET 基因与神经炎症相关,其家族编码的 TET 酶在 DNA 去甲基化中起重要作用。通过对 1657 名 PD 患者和 1394 名对照受试者的研究中发现,TET1 基因可通过调节 5hmC 水平和基因表达来参与 PD 发生^[10]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)是转录共调节因子,星形胶质细胞中 PGC-1 α 过表达可以显著减少炎症因子白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)及趋化因子配体 2 的产生和分泌,从而减少 ROS 的产生并抑制氧化损伤和炎症,降低神经变性,改善 PD^[11]。有研究发现,PGC-1 α 在 PD 发病过程中被下调,对其脑样本进行分析显示 PGC-1 α 启动子区甲基化水平增加^[12]。用棕榈酸处理 α -syn 转基因小鼠会造成其实质黑质中

PGC-1 α 启动子高甲基化以及低表达,促进炎症相关基因表达^[13],而过表达 PGC-1 α 可促进 PD 模型线粒体中呼吸链核编码基因的表达,并表现出神经保护作用^[14]。研究发现,在诱导帕金森基因突变患者多能干细胞分化为多巴胺能神经元过程中,儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 基因启动子处的单个 CpG 位点甲基化水平降低和 COMT 表达增加,同时 COMT 在黑质多巴胺能神经元中的过表达使得突触多巴胺传递受损,并产生与 PD 初始阶段运动协调受损相关的催化行为^[15]。因此,COMT 上调可被视为 PD 的初始失调。但 SNpc 中 Tet2 的下调可以逆转 PD 诱导的运动缺陷和多巴胺能神经元损伤^[16]。相关基因甲基化水平变化趋势及其作用见表 1。

2.2 组蛋白修饰在帕金森障碍中的机制研究

组蛋白是染色体的基本结构蛋白,包括 H1、H3、H2A、H2B、H4,其参与组蛋白乙酰化、磷酸化、甲基化、泛素化等,组蛋白变异可通过染色质异常凝聚致使 DNA 转录机制功能障碍进而引发各种疾病。组蛋白乙酰化是涉及多巴胺能神经元的一个关键表观遗传特征,该过程可消除组蛋白的正电荷,减少与 DNA 磷酸基团的相互作用,使得染色质结构更加松弛及有利于增强基因转录,上述过程可被组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 逆转,降低转录活性。

组蛋白甲基化优先发生在 H3 和 H4 组蛋白的

精氨酸或赖氨酸残基上,以调节对 DNA 损伤的反应。 α -syn 过表达可增强 H3K9me1、H3K9me2 和 H3K9me2 靶基因(如 L1CAM 和 SNAP25)的组蛋白甲基化并降低其表达,用组蛋白赖氨酸 N-甲基转移酶 2 (euchromatic histone lysine N-methyltransferase 2, EHMT2) 抑制剂 UNC0638 处理可使 L1CAM 和 SNAP25 的 mRNA 表达恢复,表明 α -syn 通过 EHMT2 增强 H3K9 甲基化,导致 H3K9me2 升高,最终损害 PD 神经元的突触活性^[17]。在 PD 病理进程中,神经毒性刺激会诱导钙蛋白酶介导的丝氨酸/苏氨酸激酶 Cdk5 亚基 p35 裂解为 p25,之后与 HDAC1 相互作用并将 p25/Cdk5 募集到含有 HDAC1 的辅助抑制复合物,使 HDAC1 失活,导致双链 DNA 断裂、细胞周期蛋白异常表达及神经元死亡^[18]。Sugeno 等^[19] 研究发现, α -syn 可直接与组蛋白结合,上调组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 并降低 PD 细胞模型中组蛋白 H3 乙酰化水平,最终导致 sirtuin 活性降低、 α -syn 异常聚集、线粒体功能障碍和氧化应激,导致多巴胺损伤和神经炎症,抑制初级运动皮层中的基因转录并加速多巴胺能神经元的退化。除 H3 外,内侧前额叶皮层和杏仁核中多巴胺-2 受体基因的 H4 乙酰化水平增加会导致其活性增加,而 H3 和 H4 的超乙酰化会导致 cAMP 反应元件结合蛋白积累^[20],加速神经元变性;HAT 抑制剂漆树酸可抑制 H3 和 H4 的乙酰化水平,恢复多巴胺能神经元变性,表明

表 1 PD 患者基因甲基化水平变化趋势及作用
Table 1 Trends and effects of gene methylation levels in PD patients

基因 Genes	甲基化水平 Methylation level	作用 Effects
SNCA ^[5-6]	降低 Reduce	产生大量 α -突触蛋白 Generate a large amount of alpha synaptic proteins
TNF- α ^[7]	降低 Reduce	提高多巴胺能神经元对 TNF- α 介导的炎症敏感性 Enhance the sensitivity of dopaminergic neurons to TNF- α -mediated inflammation
NOS2 ^[8-9]	降低 Reduce	神经元应激加强、神经损伤加重 Enhanced neuronal stress and aggravated nerve damage
TET ^[10]	降低 Reduce	加重神经炎症 Aggravate neuroinflammation
PGC-1 α ^[11-14]	升高 Increase	IL-6、ROS 表达上升,神经元出现氧化损伤、炎症反应加强,出现变性 IL-6 and ROS expression increase, leading to oxidative damage and increased inflammatory response in neurons, resulting in degeneration
COMT ^[15-16]	降低 Reduce	使突触多巴胺传递受损,损害运动协调能力 Impaired synaptic dopamine transmission and impaired motor coordination ability

组蛋白乙酰化在 PD 发病机制中起重要作用^[21]。 $\beta 2AR$ 激动剂沙丁胺醇是一种透脑哮喘药物,可以有效降低 PD 发生率,研究发现 $\beta 2AR$ 配体可通过影响 SNCA 启动子和增强子组蛋白 H3K27 赖氨酸的乙酰化水平来调节转录^[22]。除丁胺醇外,烟酰胺可以诱导组蛋白的高度乙酰化,增加大脑各种神经营养因子和抗凋亡因子表达,从而起到对帕金森的保护作用^[23]。Zhang 等^[24]实验结果显示, α -syn 预形成原纤维会诱导 H3K9me2 组蛋白 H3 二甲基化并增加常染色体组蛋白甲基转移酶 EHMT1/2 表达,从而造成突触丢失及功能障碍,使用抑制剂 A-366 能显著恢复原代神经元中突触蛋白表达,改善 PD 小鼠运动障碍。

2.3 非编码 RNA 在帕金森障碍中的机制研究

各种非编码 RNA 如 microRNA、lncRNA、环状 RNA 及 tRNA 衍生片段等具有调节基因表达和改变代谢途径的功能。因此,可能作为各种疾病的诊断生物标志物或治疗靶点,包括神经退行性疾病,尤其是帕金森病。

2.3.1 ncRNA 调控 α -syn 表达

α -syn 上调是促进其在路易小体中聚集的重要因素,部分 ncRNA 可调节 PD 中 α -syn 的表达和聚集。长链非编码 RNA—NEAT1 过表达能促进 α -syn 的转录及增强 PD 中的 Bax/Bcl-2 比值,提高半胱天冬酶-3 活性及 α -syn 的表达,而抑制 NEAT1 可促进 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的 PD 小鼠脑神经细胞活力并抑制细胞凋亡^[25];miR-34b/c 下调会阻碍其靶向 α -syn 的 3' UTR,导致 α -syn 上调,而 α -syn 中的单核苷酸多态性也会降低 miR-34b/c,反向促进 α -syn 的结合能力^[26];热休克蛋白 70 (HSP) 参与清除聚集的 α -syn,而 miR-16-1 介导的 HSP70 下调与 α -syn 聚集增加有关^[27];miR-133b 可降低 α -syn 表达、Bax/Bcl 比值和 pAkt 活化,促进神经元存活^[28];进一步研究发现,miR-133b 还可靶向 RhoA 来抑制轴突生长。

2.3.2 ncRNA 在线粒体功能障碍中的机制研究

线粒体功能障碍是帕金森综合征和多巴胺能神经元变性的主要原因,ncRNA 可调节线粒体功能障碍,从而导致多巴胺能神经元丧失。自噬是通过靶向溶酶体来降解细胞质蛋白聚集体和有缺陷细胞器的重要途径,自噬紊乱与细胞中功能失调的线粒体有关,这会导致 PD 中的神经变性。由于磷酸

酶基因诱导的 kinase 1 蛋白激酶 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 对诱导线粒体自噬极其重要,因此 PINK1 突变会导致自噬紊乱进而引发 PD。NEAT1 能抑制 PINK1 蛋白降解,提高 PINK1 的蛋白水平,而过多的 PINK1 会被多巴胺能神经元选择性吸收,使线粒体功能受损进而诱导其变性,进而引发 PD 病理症状。Yan 等^[29]发现,MPTP 在体外和体内均可提高 NEAT1、PINK1 蛋白和 LC3-II/LC3-I 表达并降低 TH 神经元数量,而敲低 NEAT1 能有效抑制 MPTP 诱导的体内自噬,缓解多巴胺能神经元损伤。目前,在 PD 模型中已发现部分靶向 PINK1 的 microRNA,如 miR-27a 和 miR-27b 能通过抑制 PINK1 表达来降低自噬标志物 LC3 (LC3-II) 活性形式的积累,抑制受损线粒体的溶酶体降解^[30]。

线粒体氧化应激失调也是引发 PD 的重要因素。蛋白质去糖酶 DJ-1 在调节 PD 中的氧化应激过程中起重要作用。在功能上,DJ-1 通过增加 miR-221 表达来保护神经元免于凋亡,从而抑制促凋亡 BIM。目前,miR-221 在 PD 中的直接靶标尚不清楚,但 DJ-1 可能通过 MAPK/ERK 信号通路调节 miR-221 转录^[31]。但在另一研究中,DJ-1 转录本被 miR-494 靶向负调节表达,从而损害了细胞的抗氧化防御^[32]。

2.3.3 ncRNA 在细胞凋亡中的机制研究

lncRNA NORAD 在 DNA 损伤后被激活,其来自 Chr20q11.23 的外显子转录本,可隔离 PUMILIO 蛋白来促进基因组稳定性。通过 MPP⁺ 处理后,细胞中的 NORAD 下调,细胞毒性增加,半胱天冬酶 3/7 活化程度提高,同时产生 ROS 并释放 LDH。而通过慢病毒表达的 NORAD 可保护细胞免受 MPP⁺ 细胞毒性^[33]。另一种 ncRNA 为 tRNA 衍生的片段,与 PD 组织中的细胞应激和神经变性有关^[34]。另外,部分 microRNA 也可通过直接抑制基因表达来调节 PD 相关细胞凋亡。如 miR-126 参与调节神经元毒性和细胞死亡过程,在 6-OHDA 处理的 PD 细胞模型中,miR-126 上调并直接靶向 p85b、IRS-1、SPRED1 以抑制 IGF-1/PI3K/AKT 信号传导,导致神经毒性^[35]。MiR-96 在 MPTP 处理的 PD 小鼠模型中上调,靶向 CACNG5。CACNG5 和 Bcl-2 抑制与 iNOS 活化和细胞凋亡有关^[36]。此外,MPTP 处理后的小鼠脑中 miR-342-3p 上调。MiR-342-3p 直接靶向 Wnt 信号通路中的 p21 活化激酶 1 (p21-activated kinase 1, PAK1),并降低谷氨酸转运蛋白亚型 1

(glutamate transporter, GLT-1) 和 L-谷氨酸/L-天冬氨酸转运蛋白的表达水平,而这些作用会损害神经元活性并导致细胞凋亡^[37]。

目前研究表明, lncRNA/microRNA/mRNA 网络对 PD 细胞凋亡有重要作用。MPP⁺ 处理小鼠后, 长链非编码 RNA—HOTAIR 促进细胞凋亡并降低细胞活力, 而敲低 HOTAIR 能通过抑制半胱天冬酶 3 活性来保护多巴胺能神经元免于死亡。RAB3IP 蛋白促进自噬并参与 PD 的神经元死亡, microRNA-126-5p 能靶向 RAB3IP 来促进细胞凋亡, 而 HOTAIR 可防止 microRNA-126-5p 靶向 RAB3IP 来破坏多巴胺能神经元, 实现神经保护^[38]。表明 HOTAIR/miR-126-5p/RAB3IP 轴与 PD 有关, 同时也是 PD 的治疗靶点。小核仁 RNA 宿主基因 1 (SNHG1) 在 MPP⁺ 处理的细胞和动物模型中上调, 敲低 SNHG1 可降低 LC3-II 表达和 MPP⁺ 诱导的细胞死亡。在 PD 患者血中, microRNA-221/222 出现下调, 而提高 MicroRNA-221/222 表达能促进 LC3-II 形成并降低 MPP⁺ 诱导的神经毒性^[39]。p29 是 mTOR 磷酸化和细胞死亡的关键调节因子, SNHG1 可以作为 miR-221/222 的 miRNA 海绵, 并防止靶向 p29^[30]。

3 运动改善帕金森障碍的表现遗传机制研究

3.1 运动通过 DNA 甲基化改善帕金森障碍

定期运动可以通过神经可塑性、血管生成以及调节氧化损伤和神经炎症等机制对 PD 产生保护作用, 不仅如此, 还可通过表观遗传修饰对基因调控和表达产生特异性影响^[40]。有研究显示, 帕金森患者进行 3 个月有氧运动可以有效增加尾状核诱发多巴胺释放和腹侧纹状体反应性, 改善轻至中度帕金森患者的运动障碍(包括震颤、小脑共济失调和肌肉强直)和非运动表现(包括自主神经功能障碍和认知缺陷)^[41], 这与运动调控基因甲基化改变有关。较高的体力活动可以改变 SNCA 的甲基化状态, 并降低总 α -syn 和寡聚-突触核蛋白的表达, 改善患者症状^[42]。糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B (glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB) 是一种 I 型跨膜蛋白, 可减轻有害蛋白质聚集并调节神经炎症, 发挥神经保护作用及影响 PD 发病。全基因组关联研究 (GWAS) 发现, 位于 7 号染色体上 GPNMB 基因外显子区域的 CpG 位点与 GPNMB 基因的甲基化状态相关, 通过对台湾省 1442 名受试者进行分析发现, 运动可显著降低男性

GPNMB cg17274742 的甲基化水平并上调 GPNMB 基因表达, 发挥其抗炎和免疫平衡作用^[43]。SNCA 的内含子 1 甲基化降低会增加 α -syn 表达并导致 PD 发病, Daniele 等^[42]对久坐不动人群和运动员研究发现, 较高的身体活动能提高 SNCA 内含子 1 甲基化水平并降低 α -syn 蛋白水平, 且年龄越大, SNCA 甲基化水平就越低。前文已述, 线粒体功能障碍是诱发帕金森病的重要因素, 而过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptors- γ , PPAR- γ)/PGC-1 α 通路在线粒体功能关系密切。PGC-1 α 是线粒体生物发生和氧化应激的关键调节剂, PPAR- γ 可以诱导 PGC-1 α 以及线粒体转录因子 A (transcription factor a mitochondrial, TFAM) 的表达来调节线粒体的合成, PGC-1 α 表达上调可通过上述通路来抵制氧化应激, 降低 ROS 水平, 实现抗神经元凋亡作用。Sellami 等^[44]研究发现, 6 个月的有氧运动会降低 PGC-1 α 基因的启动子甲基化水平并促进其表达, 并通过 PPAR- γ /PGC-1 α 通路来抵抗氧化应激, 减少神经元凋亡及改善线粒体功能。PINK1 参与 α -syn 聚集和多巴胺能神经元稳态的调节, 其高甲基化在早发性帕金森病的病因中起重要作用, 研究认为, 运动能通过调控 PINK1 甲基化水平来抑制其表达, 并激活 PINK1/Parkin 通路, 增强线粒体自噬活性及促进线粒体健康, 最终保留老年大脑的认知功能^[45]。相关基因甲基化水平变化趋势及其作用见表 2。

3.2 运动通过组蛋白修饰改善帕金森障碍

组蛋白修饰是多巴胺能神经元发育、分化和维持的关键环节, 运动则可以调节组蛋白乙酰化过程, 导致选择性转录或抑制与神经退行性疾病相关的特定基因。已有研究显示, 急性运动干预可引起海马中 HATs 或同类 HDACs 的转录轨迹表现出异质性, 提高 HDAC1 和 Sirt3 表达, 并在干预后 0.5 h 达到峰值, 对小鼠大脑产生有利影响^[46]。如 CREB 结合蛋白及其同源物 p300 在阿尔茨海默症大脑的额叶皮层和海马体中显著减少, 这会引发学习和记忆缺陷, 而跑台运动可增加啮齿动物模型皮层和海马体的整体 HAT 活性, 并降低 HDAC2、HDAC3 和 HDAC5, 增加组蛋白乙酰化, 提高大脑神经可塑性并改善记忆^[47]。此外, 运动还可引起海马中相关组蛋白乙酰化, 包括 H3K9、H4K5 和 H4K12, 并改善衰老引起的记忆衰退^[48]。国外一项研究显示, 为期 8 周的多模式锻炼方案能改善老年人认知功能、平

表 2 运动干预 PD 过程中的基因甲基化变化趋势		
Table 2 Trends in gene methylation changes during exercise intervention in PD process		
基因 Genes	甲基化水平 Methylation level	作用 Effects
SNCA ^[42]	升高	降低总 α-syn 和寡聚-突触核蛋白的表达,改善 PD 症状
	Increase	Reduce the expression of total α-synuclein and oligomeric synuclein to improve PD symptoms
GPNMB ^[43]	降低	提高抗炎和免疫平衡功能
	Reduce	Improve anti-inflammatory and immune balance function
PGC-1α ^[44]	降低	通过 PPAR-γ/PGC-1α 通路抵抗氧化应激,减少神经元凋亡及改善线粒体功能
	Reduce	Resist oxidative stress, reduce neuronal apoptosis, and improve mitochondrial function through the PPAR-γ/PGC-1α pathway
PINK1 ^[45]	升高	激活 PINK1/Parkin 通路,增强线粒体自噬活性及促进线粒体健康
	Increase	Activate PINK1/Parkin pathway, enhance mitochondrial autophagy activity and promote mitochondrial health

衡、活动能力、功能能力和生活质量等指标,同时伴随整体组蛋白 H3 乙酰化和脑源性神经营养因子水平的提高^[49]。与上述研究相近,Lavratti 等^[50]发现为期 90 d,每周 3 次,每次 1 h 的有氧运动和力量练习能显著降低精神分裂患者脑中组蛋白 H4 乙酰化水平,降低相关基因的转录活性和基因表达。以上研究均表明,运动可以通过改变组蛋白修饰状态来影响脑组织,并产生有利影响。在 PD 方面,Oliveira 等^[51]通过对 19 名 PD 患者进行 4 周水上运动干预后发现,其组蛋白 H4 乙酰化水平和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达显著上升,同时 PD 患者的 6 min 步行测试、活动能力(the timed up and go, TUG)明显提高,跌倒风险(berg balance scale, BBS)显著降低。动物实验中,短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)能通过 G 蛋白受体 41 (G-protein receptor 41, GPR41) 和 HDAC 促进 CD4 T 细胞和固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)产生白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22),并促进肠上皮粘膜屏障的完整性,而 8 周运动训练能提高 PD 小鼠肠内产生 SCFAs 的肠道菌群的丰度,促进回肠紧密连接蛋白的恢复,并改善 PD 症状,实现运动介导的肠-炎症-脑的级联反应^[52]。研究表明,运动可通过调节组蛋白修饰水平来改善 PD 症状,但由于目前研究较少,因此后续还需进一步研究。

3.3 运动通过非编码 RNA 改善帕金森障碍

PD 患者和健康个体之间的 miRNA 水平存在显著差异,包括 miR-30b、miR-30c、miR-26a、miR-450b-3p、miR-148b、miR-1、miR-22* (* 代表相较于其他 RNA 出现了更为显著的变化)、miR-29a、miR-103a-3p、miR-30b-5p、miR-29a-3p、miR-1249、miR-20a、miR-18b、miR-378c、miR-4293、miR-652、miR-15a*、

miR-29c、miR-376c、miR-143 和 miR-19b (下调 miRNA) 和 miR-1826、miR-626、miR-505、miR-16-2a*、miR-26a2*、miR-30a、miR-7、miR-9-3p、miR-9-5p、miR-129、miR-132、miR-423、miR-365、miR-486、miR-1260、miR-218 和 miR-331-5p (上调 miRNA), 运动则可通过调节 microRNA 表达来影响帕金森病理生理过程。梁艺烜^[53]研究显示,15 名 PD 患者在 4 周有氧运动干预后,其血清中 10 个 miRNA 显著上调,25 个显著下调(*P* < 0.05),同时 PD 患者的运动症状、认知功能及生活质量得到明显改善。MiR-106a-5p 调节自噬相关基因 ATG7 表达,其表达抑制与多巴胺能神经元的死亡和 α-syn 的积累有关,另外 miR-106a-5p 还可调节缺氧诱导因子 1 基因表达,并与各种神经退行性疾病的细胞死亡有关^[54]; miR-103a-3p 可调节 DKK1 表达并阻断经典 Wnt 通路,导致 PD 的神经毒性^[55]。国外一项研究显示,8 名 PD 患者在接受 8 周的自行车间歇训练后,血清中 miR-106a-5p、miR-103a-3p 和 miR-29a-3p 的表达水平升高,同时 PD 患者认知功能得到显著改善,表明运动能通过调节 miR-106a-5p、miR-103a-3p 表达来抑制神经细胞死亡和变性,并改善 PD 症状^[56]。MiR-29 家族在 PD 患者血清中显著下调,8 周运动干预能上调外泌体介导的大鼠血浆 miR-29b 和脑组织 miR-29b 表达水平,达到脑保护作用^[57]。MiRNA-299-5p 能通过靶向 SP1 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠中神经细胞凋亡发挥抑制作用,其在 PD 患者中表达下调,张烨君等^[58]及 Cai 等^[59]发现有氧运动可通过去甲基化刺激血管内皮 miRNA-299-5p 表达,从而逆转 PD 神经细胞凋亡过程。MiR-320d 在正常个体与 PD 患者血中水平存在明显差异,且与 PD 发病显著相关,而经过参加马拉松比赛后,运动员血中 miR-320d 表达上调,表明 miR-320d 是响应高容

量和相对低强度耐力运动的生物标志物^[60]。MiR-181 家族是一种与运动反应高度相关的肌肉相关 miRNA,而间充质干细胞细胞外囊泡转移的 miR-181a-2-3p 可以通过抑制 NOX4/p38 MAPK 轴调节 EGR1 来抑制 PD 中的氧化应激,据报道,有氧运动能上调 miR-181 循环水平^[61]。Zhang 等^[62]研究发现,对 13 名 PD 患者进行 3 个月的家庭和社区锻炼干预后,miR-1268a、miR-181a-2-3p、miR-320c、miR-320d、miR-619-5p、miR-877-5p、miR-115-5p、miR116-5p、miR209-3p、miR255-5p 表达上调,而 miR181-3p 表达下调,表明以上 miRNA 在 PD 患者发病机制中发挥作用。其中部分 miRNA 又与 PD 病理学相关通路密切联系,如多巴胺能神经元氧化应激会触发 p38 MAPK 通路,导致细胞凋亡激活,而 miR-181a-2-3p 的上调可抑制 MAPK 通路并减少 PD 中的氧化应激^[63];Wnt 通路在细胞和动物 PD 模型中都发挥神经保护作用,恢复活性和非活性 Wnt 信号转导之间的平衡对于多巴胺能神经元的发育和 PD 中破坏的细胞生物学功能至关重要,而上述研究中 miR-320 家族表达的上调可通过调节 Wnt 信号通路来调节 PD 神经元发育^[64]。相关基因甲基化水平变化趋势及其作用见表 3。

4 总结

表观遗传可通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、

ncRNA 来参与 PD 的发病机制,并在神经退行性病变和神经元死亡方面发挥重要功能,但目前对 PD 的表观遗传机制仍有待进一步研究。尽管目前许多研究已揭示了 PD 的不同表观遗传学机制,但表观遗传学改变尚未转化为适合临床应用的生物标志物,其困难一方面在于医学伦理所造成的桎梏,如获取 PD 患者死亡后的脑组织;另一方面在于 PD 患者不同脑区所显示出的不同的表观遗传修饰模式。因此,在未来需要更多研究来确定帕金森病患者的特定表观遗传修饰模式作为生物标志物。运动在改善神经退行性疾病和逆转衰老、预防与年龄有关的疾病方面具有较高的潜力,这与表观遗传在其中发挥作用密切相关。如中短期有氧运动可对 GPNMB、SNCA、PGC-1 α 、PINK1 等基因的甲基化水平产生影响并调节其表达;对脑中 HATs 和 HDACs 活性的改变及 H3、H4 乙酰化水平产生影响;通过调节特异性 ncRNA 如 miR-106a-5p、miR-103a-3p、miR-29、miRNA-299-5p、miR-320d、miR-181、miR-181a-2-3p、miR-320c 等表达水平来改善 PD 障碍。但由于表观遗传尚未转化为适合临床应用的生物标志物,因此无法建立精准的运动改善 PD 的表观遗传学机制方案,未来希望可以将表观遗传学转化为 PD 诊断和治疗的新生物标志物,实现精准运动改善 PD 的有效机制。

表 3 运动干预 PD 过程中的 ncRNA 变化趋势
Table 3 Trend of ncRNA changes during exercise intervention in PD process

基因 Gene	甲基化水平 Methylation level	作用 Effect
miR-106a-5p、 miR-103a-3p ^[54-56]	升高 Increase	抑制神经细胞死亡和变性,并改善 PD 症状 Inhibit neuronal cell death and degeneration, and improve PD symptoms
miR-29 ^[57]	升高 Increase	与神经细胞凋亡有关,起脑保护作用 Related to neuronal apoptosis and exerting brain protective effects
miRNA-299-5p ^[58-59]	升高 Increase	逆转 PD 神经细胞凋亡过程 Reverse the process of PD neuronal apoptosis
miR-320d ^[60]	升高 Increase	是响应高容量和相对低强度耐力运动的生物标志物,在正常个体和 PD 患者血中存在显著差异 It is a biomarker that responds to high-capacity and relatively low-intensity endurance exercise, with significant differences in blood levels between normal individuals and PD patients
miR-181 ^[62]	升高 Increase	通过抑制 NOX4/p38 MAPK 轴调节 EGR1 来抑制 PD 中的氧化应激 Inhibition of oxidative stress in PD by regulating EGR1 through inhibition of NOX4/p38 MAPK axis
miR-181a-2-3p ^[63]	升高 Increase	抑制 MAPK 通路并减少 PD 中的氧化应激 Inhibition of MAPK pathway and reduction of oxidative stress in PD
miR-320c ^[64]	升高 Increase	通过 Wnt 信号通路调节 PD 神经元发育 Regulating PD neuron development through Wnt signaling pathway

参考文献:

- [1] Pavese N, Ledingham D. Parkinson's, where are we heading [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2024, 85(7): 1-5.
- [2] 薛培源, 李星江, 邢健, 等. 中脑黑质 NM-MRI 在帕金森病诊断中的研究及应用进展 [J]. *临床放射学杂志*, 2024, 43(4): 662-665.
- XUE P Y, LI X J, XING J, et al. Research and application progress of NM-MRI in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *J Clin Radiol*, 2024, 43(4): 662-665.
- [3] 黄潇枫, 盛灵慧, 刘希, 等. MPTP 对小鼠多巴胺能神经元细胞 MN9D 凋亡的影响 [J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2024, 59(2): 167-171.
- HUANG X F, SHENG L H, LIU X, et al. Effects of MPTP on apoptosis of mouse dopaminergic neuron MN9D cells [J]. *J Zhengzhou Univ Med Sci*, 2024, 59(2): 167-171.
- [4] GOMEZ-PINILLA F, THAPAK P. Exercise epigenetics is fueled by cell bioenergetics: Supporting role on brain plasticity and cognition [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 220: 43-55.
- [5] GEORGIU A, DEMETRIU C A, CHRISTOU Y P, et al. Genetic and environmental factors contributing to Parkinson's disease; a case-control study in the Cypriot population [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1047.
- [6] MASLIAH E, DUMAOP W, GALASKO D, et al. Distinctive patterns of DNA methylation associated with Parkinson disease; identification of concordant epigenetic changes in brain and peripheral blood leukocytes [J]. *Epigenetics*, 2013, 8(10): 1030-1038.
- [7] QIN H Y, LIU J Y, FANG C L, et al. DNA methylation: The epigenetic mechanism of Alzheimer's disease [J]. *Ibrain*, 2023, 9(4): 463-472.
- [8] HUDSON J, FARKAS L. Epigenetic regulation of endothelial dysfunction and inflammation in pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12098.
- [9] BROOM L, MARINOVA-MUTAFCHIEVA L, SADEGHIAN M, et al. Neuroprotection by the selective iNOS inhibitor GW274150 in a model of Parkinson disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(5): 633-640.
- [10] SHU L, QIN L, MIN S, et al. Genetic analysis of DNA methylation and hydroxymethylation genes in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 84: 242.e13-242.e16.
- [11] NIJLAND P G, WITTE M E, VAN HET HOF B, et al. Astroglial PGC-1 α increases mitochondrial antioxidant capacity and suppresses inflammation; implications for multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2: 170.
- [12] ERYILMAZ I E, CECENER G, ERER S, et al. Epigenetic approach to early-onset Parkinson's disease; low methylation status of SNCA and PARK2 promoter regions [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(11): 965-972.
- [13] SU X, CHU Y, KORDOWER J H, et al. PGC-1 α promoter methylation in Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134087.
- [14] MARTIN E, BETUING S, PAGÈS C, et al. Mitogen- and stress-activated protein kinase 1-induced neuroprotection in Huntington's disease; role on chromatin remodeling at the PGC-1-alpha promoter [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(12): 2422-2434.
- [15] KUZUMAKI N, SUDA Y, IWASAWA C, et al. Cell-specific overexpression of COMT in dopaminergic neurons of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2019, 142(6): 1675-1689.
- [16] WU T T, LIU T, LI X, et al. TET2-mediated Cdkn2A DNA hydroxymethylation in midbrain dopaminergic neuron injury of Parkinson's disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(8): 1239-1252.
- [17] SONG H, CHEN J, HUANG J, et al. Epigenetic modification in Parkinson's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1123621.
- [18] ZHANG M, WANG W, YE Q, et al. Histone deacetylase inhibitors VPA and WT161 ameliorate the pathological features and cognitive impairments of the APP/PS1 Alzheimer's disease mouse model by regulating the expression of APP secretases [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 15.
- [19] SUGENO N, JÄCKEL S, VOIGT A, et al. α -Synuclein enhances histone H3 lysine-9 dimethylation and H3K9me2-dependent transcriptional responses [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36328.
- [20] WHITTLE N, MAURER V, MURPHY C, et al. Enhancing dopaminergic signaling and histone acetylation promotes long-term rescue of deficient fear extinction [J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(12): e974.
- [21] SINGH R, RATHORE A S, DILNASHIN H, et al. HAT and HDAC: enzyme with contradictory action in neurodegenerative diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 6(4): 6.
- [22] GEBREMEDHIN K G, RADEMACHER D J. Histone H3 acetylation in the postmortem Parkinson's disease primary motor cortex [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 627: 121-125.
- [23] MITTAL S, BJØRNEVIK K, IM D S, et al. β 2-Adrenoreceptor is a regulator of the α -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease [J]. *Science*, 2017, 357(6354): 891-898.
- [24] ZHANG Z, WANG R, ZHOU H, et al. Inhibition of EHMT1/2 rescues synaptic damage and motor impairment in a PD mouse model [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 128.
- [25] LIU Y, LU Z. Long non-coding RNA NEAT1 mediates the toxic of Parkinson's disease induced by MPTP/MPP+ via regulation of gene expression [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(8): 841-848.
- [26] KABARIA S, CHOI D C, CHAUDHURI A D, et al. Inhibition of miR-34b and miR-34c enhances α -synuclein expression in Parkinson's disease [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(3): 319

- 325.
- [27] ZHANG Z, CHENG Y. MiR-16-1 promotes the aberrant α -synuclein accumulation in parkinson disease via targeting heat shock protein 70 [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 938348.
 - [28] NIU M, XU R, WANG J, et al. MiR-133b ameliorates axon degeneration induced by MPP (+) *via* targeting RhoA [J]. *Neuroscience*, 2016, 325: 39-49.
 - [29] YAN W, CHEN Z Y, CHEN J Q, et al. LncRNA NEAT1 promotes autophagy in MPTP-induced Parkinson ' s disease through stabilizing PINK1 protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 496(4): 1019-1024.
 - [30] KIM J, FIESEL F C, BELMONTE K C, et al. MiR-27a and miR-27b regulate autophagic clearance of damaged mitochondria by targeting PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) [J]. *Mol Neurodegener*, 2016, 11(1): 55.
 - [31] ESPINOZA S, SCARPATO M, DAMIANI D, et al. SINEUP non-coding RNA targeting GDNF rescues motor deficits and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson ' s disease [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(2): 642-652.
 - [32] XIONG R, WANG Z, ZHAO Z, et al. MicroRNA-494 reduces DJ-1 expression and exacerbates neurodegeneration [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(3): 705-714.
 - [33] SANG Q, LIU X, WANG L, et al. CircSNCA downregulation by pramipexole treatment mediates cell apoptosis and autophagy in Parkinson ' s disease by targeting miR-7 [J]. *Aging*, 2018, 10(6): 1281-1293.
 - [34] MAGEE R, LONDIN E, RIGOUTSOS I. TRNA-derived fragments as sex-dependent circulating candidate biomarkers for Parkinson ' s disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 65: 203-209.
 - [35] KIM W, LEE Y, MCKENNA N D, et al. MiR-126 contributes to Parkinson ' s disease by dysregulating the insulin-like growth factor/phosphoinositide 3-kinase signaling [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7): 1712-1721.
 - [36] DONG Y, HAN L L, XU Z X. Suppressed microRNA-96 inhibits iNOS expression and dopaminergic neuron apoptosis through inactivating the MAPK signaling pathway by targeting CACNG5 in mice with Parkinson ' s disease [J]. *Mol Med*, 2018, 24(1): 61.
 - [37] WU Y Y, CHIU F L, YEH C S, et al. Opportunities and challenges for the use of induced pluripotent stem cells in modelling neurodegenerative disease [J]. *Open Biol*, 2019, 9(1): 180177.
 - [38] LIN Q, HOU S, DAI Y, et al. LncRNA HOTAIR targets miR-126-5p to promote the progression of Parkinson ' s disease through RAB31P [J]. *Biol Chem*, 2019, 400(9): 1217-1228.
 - [39] WU Y Y, KUO H C. Functional roles and networks of non-coding RNAs in the pathogenesis of neurodegenerative diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 49.
 - [40] MAZO C E, MIRANDA E R, SHADIOW J, et al. High intensity acute aerobic exercise elicits alterations in circulating and skeletal muscle tissue expression of neuroprotective exerkines [J]. *Brain Plast*, 2022, 8(1): 5-18.
 - [41] SACHELI M A, NEVA J L, LAKHANI B, et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson ' s disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(12): 1891-1900.
 - [42] DANIELE S, COSTA B, PIETROBONO D, et al. Epigenetic modifications of the α -synuclein gene and relative protein content are affected by ageing and physical exercise in blood from healthy subjects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3740345.
 - [43] CHEN Y C, LIAW Y C, NFOR O N, et al. Epigenetic regulation of Parkinson ' s disease risk variant GPNMB cg17274742 methylation by sex and exercise from Taiwan Biobank [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15(5): 1235840.
 - [44] SELLAMI M, BRAGAZZI N, PRINCE M S, et al. Regular, intense exercise training as a healthy aging lifestyle strategy: preventing DNA damage, telomere shortening and adverse DNA methylation changes over a lifetime [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 652497.
 - [45] XU M, ZHU J, LIU X D, et al. Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock [J]. *Transl Neurodegener*, 2021, 10(1): 30.
 - [46] QIAN P, WANG S, ZHANG T, et al. Transcriptional expression of histone acetyltransferases and deacetylases during the recovery of acute exercise in mouse hippocampus [J]. *J Mol Neurosci*, 2024, 74(2): 34.
 - [47] LI D, JIA J, ZENG H, et al. Efficacy of exercise rehabilitation for managing patients with Alzheimer ' s disease [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(10): 2175-2188.
 - [48] DE MEIRELES L C F, BERTOLDI K, CECINEL L R, et al. Treadmill exercise induces selective changes in hippocampal histone acetylation during the aging process in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 634: 19-24.
 - [49] FRAGA I, WEBER C, GALLIANO W B, et al. Effects of a multimodal exercise protocol on functional outcomes, epigenetic modulation and brain-derived neurotrophic factor levels in institutionalized older adults: a quasi-experimental pilot study [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(12): 2479-2485.
 - [50] LAVRATTI C, DORNELES G, POCHMANN D, et al. Exercise-induced modulation of histone H4 acetylation status and cytokines levels in patients with schizophrenia [J]. *Physiol Behav*, 2017, 168: 84-90.
 - [51] OLIVEIRA G S, IRACI L, PINHEIRO G S, et al. Effect of exercise and grape juice on epigenetic modulation and functional outcomes in PD: a randomized clinical trial [J]. *Physiol Behav*, 2020, 227: 113135.
 - [52] WANG Y, PU Z, ZHANG Y, et al. Exercise training has a protective effect in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mice model with improved neural and intestinal

pathology and modified intestinal flora [J]. Behav Brain Res, 2023, 439: 114240.

[53] 梁艺烜. 有氧运动通过循环 microRNA 靶向轴突引导通路改善帕金森病的机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022. LIANG Y H. Mechanism of aerobic exercise improving Parkinson's disease through circulating microRNA targeting axon guidance pathway [D]. Changchun: Jilin University, 2022.

[54] WANG Y, WEN Q, CHEN R, et al. Iron-inhibited autophagy via transcription factor ZFP27 in Parkinson's disease [J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(22): 3614-3627.

[55] LIU J, WU M, FENG G, et al. Downregulation of LINC00707 promotes osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells by regulating DKK1 via targeting miR-103a-3p [J]. Int J Mol Med, 2020, 46(3): 1029-1038.

[56] DA SILVA F C, RODE M P, VIETTA G G, et al. Expression levels of specific microRNAs are increased after exercise and are associated with cognitive improvement in Parkinson's disease [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2): 618.

[57] PATIL K S, BASAK I, DALEN I, et al. Combinatory microRNA serum signatures as classifiers of Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 64: 202-210.

[58] 张烨君, 李倩, 娄展, 等. MiR-299-5p 靶向 SP1 对帕金森模型细胞凋亡的作用及机制 [J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48(5): 515-526. ZHANG Y J, LI Q, LOU Z, et al. Effect of miR-299-5p targeting SP1 on apoptosis of Parkinson's model cells and its mechanism [J]. J Guizhou Med Univ, 2023, 48(5): 515-526.

[59] CAI Y, WANG M, ZONG Y, et al. Demethylation of miR-299-5p by aerobic exercise relieves insulin resistance in the vascular endothelium by repressing resistin [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2023, 195: 110176.

[60] CHATTERJEE P, ROY D. Comparative analysis of RNA-Seq data from brain and blood samples of Parkinson's disease [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 484(3): 557-564.

[61] LI D, WANG P, WEI W, et al. Serum microRNA expression patterns in subjects after the 5-km exercise are strongly associated with cardiovascular adaptation [J]. Front Physiol, 2021, 12: 755656.

[62] ZHANG Z, WU Z, HU S, et al. Identification of serum microRNA alterations associated with long-term exercise-induced motor improvements in patients with Parkinson disease [J]. Medicine, 2024, 103(13): e37470.

[63] BOHUSH A, NIEWIADOMSKA G, FILIPEK A. Role of mitogen activated protein kinase signaling in Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 2973.

[64] HU S, MAO G, ZHANG Z, et al. MicroRNA-320c inhibits development of osteoarthritis through downregulation of canonical Wnt signaling pathway [J]. Life Sci, 2019, 228: 242-250.

[收稿日期]2024-05-13