

运动抗癌的主要分子机制

前言 ▶ 大量的数据证明运动与癌症死亡风险的降低之间存在关联。鉴于癌症已成为我国居民主要死因之一，运动抗癌显然是一个重要的问题，其中的关键是解开运动对癌症发展的预防作用的生理机制，因为这可以提高我们对癌症生物学的理解，并帮助研究人员探索新的治疗策略。而运动导致机体的分子变化复杂且广泛，这些分子对癌细胞及肿瘤微环境的影响也并非单一，只有整合分析才能有助于我们理解运动抗癌。在此，我们基于运动对癌症的多个经典特征的影响回顾目前运动抗癌的分子研究现状，并且讨论运动对于近期报道的癌症的两个全新特征，即微生物紊乱和神经元信号传导失调的影响，最后，我们总结运动对常见癌症治疗方法的促进作用。这些发现具有较为重要的社会和医疗意义。

关键词 ▶ 运动；癌症；分子机制

近年来，科学界对癌症与运动联系的关注日增。研究发现，长期进行高强度运动的运动员癌症死亡风险比普通人低 40%，且运动能降低至少 13 种不同类型癌症的风险，抑制多种肿瘤复发。在癌症治疗中，联合运动的患者能够比单独进行化疗的患者获得更好的治疗效果。这些发现中的生理机制值得深入探索。Hanahan 和 Weinberg 的经典特征提供了研究癌症异质性和治疗策略的框架，但这些特征很少在运动背景下被讨论。本综述旨在分析运动对癌症各特征的影响，并为未来研究提供方向性建议。

1 运动与癌症特征

1.1 自给自足的生长信号与抗生长信号的不敏感

正常组织通过控制生长信号确保稳定的细胞生长和分裂，而癌细胞获取持续增殖信号以维持生长。运动能通过多种方式减弱癌细胞生长信号，控制肿瘤生长。例如，胰岛素样生长因子（IGFs）影响癌细胞增殖，IGF-1 是癌症进展的关键因素。研究表明，抗阻运动可提高 IGFBP-3^[1] 水平，结肠癌大鼠研究显示跑步机运动上调 IGFBP-3 水平，减弱 IGF-1 信号通路 Erk1/2 的活化，降低 PCNA 水平，说明运动对癌细胞增殖的抑制作用可能由 IGF-1/IGFBP-3/Erk 轴介

导。癌细胞营造缺氧环境，激活 HIF-1 α 产生生长因子，而有氧运动减少缺氧，降低 HIF-1 水平和活性，减弱癌细胞获取生长因子的能力^[2]。

癌细胞通过减少和失活肿瘤抑制因子来弱化消极调节细胞增殖的程序。运动能上调某些肿瘤抑制因子，减缓癌细胞增殖速度。例如，间歇训练增加乳腺癌小鼠癌细胞中的 PBCD4 水平，运动诱导儿茶酚胺释放激活 Hippo 信号通路，导致 YAP/TAZ 失活。TP53 是重要肿瘤抑制因子，但常受 MDM2 等负调节因子抑制。有氧运动后 P53 蛋白水平显著增加，促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 水平升高，表明运动促进由 P53 驱动细胞凋亡。

1.2 抵抗细胞死亡与潜力无限的复制能力

细胞凋亡是癌症发展的天然屏障，但肿瘤细胞会进化出策略以限制或逃避凋亡。乳腺癌小鼠研究发现，8 周有氧运动后肿瘤组织中细胞色素 C、Apaf-1、半胱天冬酶 -3 和 -9 的基因表达增加，miR-21 水平降低。这表明运动促进小鼠癌细胞凋亡，miR-21 水平降低可能削弱对 P53 凋亡功能的抑制，使 Bax 和 Bak 水平升高，促进细胞色素 C 释放^[3]。癌症通过代谢重编程从有氧氧化转为糖酵解以逃避缺氧诱导的细胞凋亡。运动可能通过改善肿瘤缺氧和代谢，产生

ROS 促进癌细胞凋亡。

正常细胞中端粒保护染色体 DNA 稳定,但多次复制后端粒缩短,增加基因组可变性。综述指出,运动能减少端粒消耗,降低 DNA 突变导致的癌症风险。细胞衰老后通常停止复制以防 DNA 突变,但缺乏 P35 介导的基因组完整性检测可加速突变和癌症。皮肤癌小鼠研究发现,运动增加 P53 和其下游蛋白 P21,可能导致细胞周期停滞,抑制癌细胞复制^[4]。肺癌小鼠研究发现,抑制 TRF1 表达阻断癌细胞生长,而 PI3K/AKT 通路在端粒保护中起核心作用。

1.3 细胞能量异常与组织浸润和转移

癌细胞即使在有氧条件下也倾向于糖酵解以产生能量,形成“有氧糖酵解”状态,促进肿瘤发展和侵袭^[5]。HIF-1 激活糖酵解基因(如 PDK1),使葡萄糖代谢物转向糖酵解。运动可以通过改善缺氧和降低全身 HIF-1 水平,减少乳酸生成,抑制肿瘤对糖酵解的利用。同时,运动上调巨噬细胞(KCs)中的衣铁酸盐代谢,从糖酵解转向氧化磷酸化,进一步减少乳酸生成。

癌细胞转移是癌症死亡的主要原因,其中 E-钙粘蛋白水平的减少与癌细胞侵袭和转移密切相关。研究表明,小鼠自愿运动后,小肠肿瘤中 E-钙粘蛋白数量增加 2.6 倍,且运动敏感的肌因子鸢尾素也可上调胰腺癌细胞中的 E-钙粘蛋白^[6],显示运动抑制癌细胞转移。运动还降低细胞核中 β -cat 水平,减弱肿瘤侵袭并减缓肿瘤生长。运动还通过消耗乳酸和调节代谢抑制癌细胞迁移,因为肿瘤糖酵解产物如 3-羟基丁酸盐和 L-乳酸盐为癌细胞迁移提供能量。

1.4 基因组不稳定与避免免疫摧毁

癌细胞发展过程中的多种特征与肿瘤细胞基因组改变有关。实验发现,有氧运动可增加小鼠前列腺肿瘤 DNA 甲基化并下调 Dnmt 基因表达,有助于控制癌症。研究显示,30~45 岁女性进行有氧运动后,乳腺癌相关基因甲基化发生变化,如 BRCA1 甲基化增加较少,而 AURKA 增加较多,这与乳腺癌风险降低有关^[7]。即使在 BRCA1/2 突变携带者中,体育活动也能降低乳腺癌风险。

免疫监视理论认为,免疫系统监测并消除早期癌细胞,但成熟肿瘤可能逃避免疫检测或限制免疫杀伤。自然杀伤细胞(NK)对运动反应敏感,运动通过改善 NK 细胞在固体肿瘤中的招募和浸润,对癌症治疗有益^[8]。研究表明,运动可激活肿瘤中 NK 细胞相关受体配体,增加细胞因子和化学吸引剂,同时减少肿瘤细胞中乳酸,增强 NK 细胞的溶解功能。研究还发现,炎症巨噬细胞释放的 LDH-A 和乳酸抑

制 T 细胞,而运动通过降低 HIF-1 α 水平,减少 Treg 细胞募集,提高效应 T 细胞功能。

1.5 促进肿瘤炎症与持续的血管生成

肿瘤微环境中炎症细胞通过生物活性分子促进肿瘤发展,并形成含有大量免疫抑制细胞和细胞因子的免疫抑制环境,对癌症进展起关键作用^[9]。研究表明,有氧运动能改变实体瘤患者免疫炎症效应子,如细胞因子和血管内皮生长因子的宿主可用性,显示出运动的抗炎效果。KCs 表型的改变体现在抗炎细胞因子如 IL-1Ra 和 IL-10 增加,促炎细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 减少,以及浸润单核细胞和嗜中性粒细胞数量减少。

为了满足生长需求,肿瘤促使静止的血管系统生成新血管提供营养和氧气,这是其发展的一部分。缺氧刺激 HIF-1 激活可导致肿瘤血管生成,但这些血管与正常血管有显著差异,可能缺乏正常的血管分支结构,导致肿瘤缺氧和耐药性。肿瘤血管渗透性增加,提高间质液压,加重缺氧,促进癌细胞转移。研究表明,运动诱导的全身性 HIF-1 激活对此有反作用,长期有氧运动使小鼠体内 HIF-1 激活,增加前列腺肿瘤血管数量和血液灌注,降低肿瘤侵袭性^[2]。

2 运动与新的癌症特征

微生物群生态失衡与包括癌症在内的多种疾病有关。研究显示,病原微生物在 15% 至 20% 的癌症中促进肿瘤发生^[10],不仅在胃肠道癌症,也在诸如肝细胞癌等肠外癌症中。运动能增加微生物多样性和功能代谢,影响癌症发生概率。神经和神经元信号传导在癌症发展中扮演重要角色,特别是在与肿瘤微环境的互动和转移中。炎症性免疫反应部分通过神经元通路和激素分泌物进行调节,其中下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴处于核心位置。癌症患者中 HPA 信号传导功能障碍可能导致慢性炎症反应,并影响患者的恶病质症状^[11]。

3 运动在癌症治疗中的应用

确诊肿瘤患者接受抗癌治疗如手术、放疗、化疗、免疫疗法时,运动辅助治疗可增强效果。血管作为肿瘤组织与体内环境的连接通道,通过运动增加血液灌注,有助于抗癌物质和药物进入肿瘤组织。放疗中,运动可保证氧气流入肿瘤组织,提高治疗效果。研究表明,结合有氧运动可避免过量耗氧,增加化疗药物输送,如减少吉西他滨剂量 50% 同时增加运动,抗肿瘤效果不变^[12]。运动还能增加

肿瘤周围 T 细胞、NK 细胞等数量,提升免疫治疗的效果。研究显示,运动 30 分钟可使 NK 细胞动员最大化,持续 3 小时^[7]。

4 结语

尽管研究已证明运动的抗肿瘤作用,但仍需更多分子机制和信号通路研究以解释运动促进癌症健康的过程。存在的问题包括:(1)当前对运动影响微生物、癌细胞复制

潜力、癌组织神经的研究不足,且多数研究基于动物实验,限制了将动物数据应用于人类的能力;(2)癌症异质性问题,不同癌症对运动的反应可能存在差异,需进一步研究确定哪些癌症特征对运动更敏感;(3)运动对癌症治疗的辅助作用,需要通过临床研究来探讨运动如何通过血管正常化、改善免疫功能和激素代谢耐受性来增强治疗效果。理解运动抗癌机制并在治疗中合理应用,是癌症防治的重要策略和发展方向。

文/杨卓林(天津体育学院运动健康学院,天津静海 301600)

作者简介:杨卓林,男,河北保定人,天津体育学院运动健康学院在读硕士研究生,研究方向:运动生理学。

参考文献:

- [1]Kraemer W J, Ratamess N A. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training[J].Sports medicine,2005,35(4):339-361.
- [2]Yu M, King B, Ewert E, et al. Exercise activates p53 and negatively regulates IGF-1 pathway in epidermis within a skin cancer model[J]. PLoS One,2016,11(8):e0160939.
- [3]Ashcraft K A, Warner A B, Jones L W, et al. Exercise as adjunct therapy in cancer[C]//Seminars in radiation oncology. WB Saunders,2019,29(1):16-24.
- [4]Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik K S. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells[J].Cancer research,2008,68(19):8164-8172.
- [5]Liu J, Song N, Huang Y, et al. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway[J].Scientific reports,2018,8(1):1-10.
- [6]Zhong, S. et al.(2014) Nonoccupational physical activity and risk of ovarian cancer: a meta-analysis. Tumour Biol.35,11065–11073
- [7]Timmons B W, Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review[J].Exerc Immunol Rev,2008,14(905):8-23.
- [8]Gillman A S, Helmuth T, Koljack C E, et al. The effects of exercise duration and intensity on breast cancer-related DNA methylation: a randomized controlled trial[J].Cancers,2021,13(16):4128.
- [9]Jones L W, Antonelli J, Masko E M, et al. Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer[J].Journal of applied physiology,2012,113(2):263-272.
- [10]Bhatt A P, Redinbo M R, Bultman S J. The role of the microbiome in cancer development and therapy[J].CA: a cancer journal for clinicians,2017,67(4):326-344.
- [11]Cole C L, Kleckner I R, Jatoi A, et al. The role of systemic inflammation in cancer-associated muscle wasting and rationale for exercise as a therapeutic intervention[J].JCSM clinical reports,2018,3(2):1-19.
- [12]Schadler K L, Thomas N J, Galie P A, et al. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy[J].Oncotarget,2016,7(40):65429.