



线粒体自噬在运动改善肌肉衰减症中的作用 Role of Mitophagy in Exercise-Induced Amelioration of Sarcopenia

胡帅^{1,2}, 武心茹³, 徐帅^{4,5}, 沈飞^{1*}

HU Shuai^{1,2}, WU Xinru³, XU Shuai^{4,5}, SHEN Fei^{1*}

摘要: 线粒体自噬在骨骼肌质量维持及功能稳态中扮演着重要角色,衰老相关线粒体自噬进程异常可能是肌肉衰减症发生发展的诱因之一。以阐述线粒体自噬的运动调节在肌肉衰减症进程中的作用及机制为主旨,分析运动介导骨骼肌线粒体自噬改善肌肉衰减症的具体过程是否有异于正常状态、如何运动效果更佳、是否需要考虑运动的联合效应等问题。对衰老进程中骨骼肌线粒体自噬状态的变化、运动影响骨骼肌线粒体自噬的作用及机制进行了系统阐述,梳理了不同运动通过调节线粒体自噬进程改善肌肉衰减症的过程、机制及效应。提出丰富可能机制、精准运动选择、联合干预方式可能是该主题基础及应用研究亟待关注的方向。

关键词: 运动;骨骼肌;线粒体自噬;肌肉衰减症

Abstract: Mitophagy plays an important role in maintaining skeletal muscle mass and homeostasis. The abnormality of aging-related mitophagy may be one of the causes for the development of sarcopenia. The purpose of this study is to elucidate the role and mechanism of exercise regulated-mitophagy in the process of sarcopenia, to analyze whether the specific process of exercise mediated by mitophagy in sarcopenia is different from the normal state, how to exercise is more effective, and whether the combined effects of exercise should be considered. This study systematically elucidates the changes in skeletal muscle mitophagy during aging and the role and mechanism of exercise in affecting skeletal muscle mitophagy, the process, mechanism and effect of different exercise on ameliorating sarcopenia by regulating the process of mitophagy were reviewed. It is suggested that enriching potential mechanisms, making precise exercise choices, and considering combined interventions may be the further direction of the basic and the applied research in this topic.

Keywords: exercise; skeletal muscle; mitophagy; sarcopenia

中图分类号: G804.2 **文献标识码:** A

基金项目:

教育部人文社会科学研究青年基金项目(22YJC890023);高等教育学会科学研究规划课题重点项目(22TY0218);江苏师范大学优博博士学位教师科研项目(21XFRX015)

第一作者简介:

胡帅(1994-),男,科研助理,硕士,主要研究方向为运动促进健康的理论与实践,E-mail:85844896@qq.com。

*通信作者简介:

沈飞(1982-),男,副教授,博士,主要研究方向为运动促进健康的理论与机制,E-mail:doctorfly@jsnu.edu.cn。

作者单位:

- 1.江苏师范大学,江苏徐州 221116;
 - 2.昆山市花桥集善中学,江苏苏州 215332;
 - 3.昆山市中西医结合医院,江苏苏州 215101;
 - 4.淮阴师范学院,江苏淮安 223300;
 - 5.吉首大学,湖南吉首 416000
1. Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116, China;
 2. Kunshan Huaqiao Jishan Middle School, Suzhou 215332, China;
 3. Kunshan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Suzhou 215101, China;
 4. Huaiyin Normal University, Huai'an 223300, China;
 5. Jishou University, Jishou 416000, China.

肌肉衰减症(sarcopenia)是一种与衰老密切相关的骨骼肌退行性改变综合症,病理特征主要表现为持续性骨骼肌量流失、强度和功能下降,可直接导致老年人身体活动减少、生活质量降低,继而诱发各类代谢及内脏疾病。骨骼肌线粒体因提供能量、调节钙离子、氧化还原以及传导凋亡信号等多种功能,对维持骨骼肌质量和功能至关重要(Mankhong et al., 2020)。机体衰老过程中,线粒体功能稳态逐渐失衡,导致骨骼肌能量代谢紊乱,诱发细胞过度凋亡和肌纤维丢失增加,从而破坏骨骼肌正常结构和功能,加速衰老相关的骨骼肌质量和功能改变(Alizadeh et al., 2022)。运动可通过抑制蛋白降解、激活卫星细胞、改善线粒体功能等途径来防治肌肉衰减症(金晶等, 2019; 首健等, 2021)。运动能有效改善骨骼肌形态结构,提高骨骼肌功能和生活质量,增强身体活动能力,延长老年人寿命(Zhu et al., 2023)。研究发现,在改善线粒体功能方面,运动可以改善骨骼肌线粒体能量代谢,增加肌细胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成效率,调节线粒体动力学,促进线粒体蛋白合成和健康线粒体再生,提高线粒体功

能,起到延缓肌肉衰减症的作用(蒋中业等,2022;Liang et al.,2021)。

肌细胞通过自噬途径清除异常线粒体的过程称为线粒体自噬(mitophagy)(钱帅伟等,2015)。研究表明,在调节和改善线粒体功能方面,线粒体自噬发挥了重要作用,当骨骼肌受到应激压力时,肌细胞会将老损线粒体封装进自噬体内,并递送至溶酶体进行降解回收,从而维持线粒体完整性,线粒体自噬作为维系线粒体质量中的重要一环,可促进线粒体结构和功能的改善(钱帅伟等,2012;Baechler et al.,2019)。现有研究已明确了年龄是影响线粒体自噬的关键因素,增龄相关的线粒体自噬水平异常参与了肌肉衰减症的发生过程,且运动激活线粒体自噬已有直接或间接的证据支持,并被认为是运动产生骨骼肌健康效应不可或缺的分子响应(Memme et al.,2021;Ng et al.,2021;Wong et al.,2020)。然而,该分子响应在衰老状态下及衰老和运动因素共同介入时所产生的交互作用及系统性变化是否有异于正常状态,尚不明晰。本研究基于目前对衰老伴随骨骼肌线粒体自噬状态变化的作用及机制,梳理了不同运动方式对骨骼肌线粒体自噬的调控作用及线粒体自噬介导运动改善肌肉衰减症的研究。

1 线粒体自噬维持骨骼肌质量及功能稳态

线粒体自噬是骨骼肌线粒体质量控制的关键环节。当线粒体受到内外部应激刺激时,如营养不足或活性氧(reactive oxygen species,ROS)积累等,会引起线粒体的不对称分裂,产生去极化的线粒体,并通过自噬系统选择性清除,从而维持线粒体和细胞内环境稳定。线粒体自噬是一个连续动态的过程,根据发生先后顺序,可将其分为线粒体自噬活化、线粒体自噬体形成及线粒体自噬体与溶酶体融合降解3个关键步骤。线粒体自噬调节机制包括PTEN诱导激酶1(PTEN induced kinase 1,PINK1)/Parkin信号、BNIP3/NIX(BH3-only protein)信号以及FUNDC1介导的信号(Iorio et al.,2021),上述分子可在线粒体受损时激活并聚集在线粒体外膜上,从而启动线粒体自噬。线粒体自噬体形成过程中,PINK1/Parkin信号通过泛素结合自噬受体p62(又称SQSTM1)与自噬相关基因(autophagy related gene,Atg)家族成员微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3,LC3)相桥接,形成线粒体自噬体(Jiang et al.,2015;Tsukada et al.,1993);而BNIP3/NIX和FUNDC1则直接与LC3相互作用,确保吞噬泡被招募至线粒体(Onishi et al.,2021)。在线粒体自噬最终阶段,线粒体自噬体与溶酶体融合形成线粒体自噬溶酶体,溶酶体内组织蛋白酶水解自噬体中的线粒体,产物被运送到胞浆中循环利用,完成异常线粒体清除(Hossain et al.,2021;Jeong et al.,2021)。

线粒体自噬对肌细胞稳态和骨骼肌质量维持具有重

要作用。基础线粒体自噬在骨骼肌维持中的作用已经在Parkin和Atg7特异性敲除以及线粒体自噬流阻断的啮齿动物中得到验证,这些动物骨骼肌中出现大量异常结构的线粒体以及蛋白质聚集物积累、线粒体能量代谢受损、氧化应激水平升高、肌肉萎缩和肌肉质量年龄依赖性下降(Gouspillou et al.,2018)现象。而且,线粒体自噬功能正常也是肌肉卫星细胞分化再生所必需的。在Parkin敲除的小鼠中采用心脏毒素诱发骨骼肌损伤后,线粒体自噬水平失调可破坏肌卫星细胞线粒体蛋白稳态,造成肌细胞生成素(myogenin,MyoG)降低,从而抑制肌生成,最终肌肉质量下降(Esteca et al.,2020)。此外,线粒体自噬功能紊乱还与肌细胞过度凋亡密切相关(Mahapatra et al.,2021)。值得注意的是,线粒体自噬在衰老啮齿动物和人类或虚弱老年人中异常,并且表现出线粒体自噬全过程的失调,包括受损线粒体识别和线粒体自噬体形成与降解。肌肉衰减症及衰老相关虚弱的主要病理特征之一就是异常线粒体增加,最终导致骨骼肌过度丢失。因此,线粒体自噬状态与骨骼肌质量维持及功能稳态密切相关,并且被认为是缓解衰老相关骨骼肌萎缩的可能靶标之一(图1)。

2 衰老相关骨骼肌线粒体自噬异常

研究表明,随着机体年龄的增长,肌细胞线粒体自噬蛋白表达下降,骨骼肌线粒体自噬活性水平逐渐降低(Liang et al.,2021)。线粒体自噬作为清除骨骼肌中异常线粒体的重要途径,其过程各环节受阻均会导致有害线粒体无法及时清除,造成线粒体功能受损,加速肌纤维丢失,进而启动衰老相关骨骼肌质量及稳态退变进程(Triolo et al.,2021)。

2.1 衰老过程中骨骼肌线粒体自噬活化异常

PINK1/Parkin通路是经典的泛素依赖性调控通路,其激活将促进线粒体自噬活化。老年肌肉衰减症患者骨骼肌Parkin表达降低,线粒体自噬活性下降,且Parkin表达与腿部肌肉含量显著相关(Drummond et al.,2014;Wang et al.,2023)。衰老小鼠腿部肌肉PINK1、Parkin不足引起了细胞内异常线粒体增加,骨骼肌丢失和可塑性下降,而过表达Parkin激活线粒体自噬,可防止衰老相关的肌肉质量和力量损失(Esteca et al.,2020;Leduc-Gaudet et al.,2019;Peker et al.,2022)。BNIP3作为受体介导线粒体自噬发生的标志物,在老年肌肉衰减症患者骨骼肌中表达降低(Drummond et al.,2014)。而上调BNIP3表达能弥补线粒体自噬不足,减少受损线粒体积累,稳定肌细胞线粒体功能,抵御衰老过程中小鼠骨骼肌萎缩(Irazoki et al.,2022)。也有研究发现,衰老过程中骨骼肌PINK1、Parkin和BNIP3升高,同时还观察到受损线粒体数量增加(Triolo et al.,2022),提示,衰老导致线粒体自噬活化水平

不能完全满足机体的需要。可见,衰老过程中骨骼肌线粒体自噬活化出现异常,诱导线粒体自噬活化能加速受

损线粒体清除,改善线粒体功能障碍,从而改善肌肉衰减症。

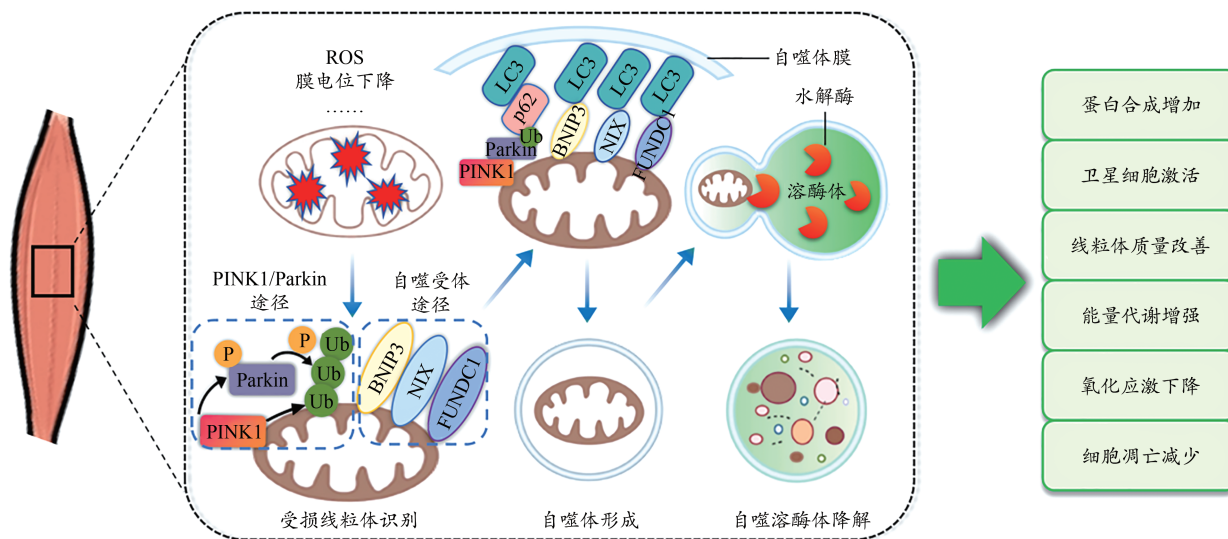


图1 线粒体自噬在骨骼肌稳态维持中的作用 (Lu et al., 2023)

Figure 1. Role of Mitophagy in Maintaining Skeletal Muscle Homeostasis (Lu et al., 2023)

2.2 衰老过程中骨骼肌线粒体自噬体形成异常

线粒体自噬发生后,自噬体膜不断扩展、延伸,最终隔离目标线粒体形成线粒体自噬体。老年小鼠骨骼肌中包含有受损蛋白质和衰老细胞器的自噬体积聚,且肌纤维内存在大量空泡、肿胀等形态异常线粒体(Liang et al., 2021)。Atg7 作为协调自噬体形成的重要分子,Atg7 激活将促进自噬囊泡的扩张。衰老小鼠骨骼肌内 Atg7 表达降低,线粒体自噬形成受阻,骨骼肌质量下降(Chen et al., 2023)。同样,体外培养的肌母细胞中 Atg7 敲低也引起了线粒体自噬受损,增加失调线粒体的积累,并严重损害肌细胞的分化再生功能。衰老过程中除了 Atg7 表达下降外,还发现骨骼肌内诱导自噬体形成的 Beclin1 (酵母 Atg6 同源物)、Atg5 以及线粒体定位的 LC3 下降,P62 表达增高(Han 等, 2022)。另外,在 24 月龄老年小鼠骨骼肌中观察到 Parkin、LC3-II 和 P62 蛋白表达均显著升高(Goljanek-Whysall et al., 2020),含有异常线粒体的自噬体聚集在肌纤维内不能及时清除,线粒体自噬体与溶酶体融合受阻,导致失调线粒体不能正常降解。上述研究表明,衰老过程中骨骼肌线粒体自噬体形成异常,抑制了通过线粒体自噬途径清除异常线粒体的能力,导致失调线粒体在肌细胞内大量堆积,造成纤维损伤,致使肌肉质量和功能下降。

2.3 衰老过程中线粒体自噬溶酶体降解异常

线粒体自噬的最终阶段是线粒体自噬体和溶酶体融合对受损线粒体进行水解。线粒体自噬过程中,除了线粒体自噬活化和形成阶段异常,溶酶体水解能力下降也是导致肌肉衰减症发生的重要原因之一。相比青年小鼠,老年小鼠骨骼肌内溶酶体组织蛋白酶(cathepsin,

CTSB/L)活性显著下降,肌肉细胞内溶酶体标志物转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 和溶酶体膜相关蛋白 1 (lysosomal-associated membrane protein, Lamp1) 大量积聚(Carter et al., 2018; Fernando et al., 2020)。肌肉衰减症模型小鼠中,骨骼肌内成熟 CTSL 减少,溶酶体内酸性环境被破坏,免疫荧光共定位显示琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、p62 以及 Lamp1 显著增加,大量含有待降解线粒体的自噬溶酶体体积聚在肌细胞内无法水解;相反,增强溶酶体组织蛋白酶活性恢复溶酶体水解功能,可促进自噬体与溶酶体的融合降解,减少肌组织中受损线粒体的积聚,稳定线粒体功能,缓解肌肉萎缩和功能障碍(Crombie et al., 2023; McGrath et al., 2021)。由此可见,衰老过程中骨骼肌内线粒体自噬体与溶酶体融合降解异常,提高溶酶体水解功能可促进溶酶体降解受损线粒体的能力。

综上所述,衰老相关骨骼肌线粒体自噬过程各环节的异常均可导致受损线粒体的清除受阻,从而促进肌肉衰减症的发生发展(图2)。而提高骨骼肌线粒体自噬过程,可加速功能失调线粒体的清除,稳定肌细胞内线粒体功能,缓解肌肉衰减症病程。

3 运动对骨骼肌线粒体自噬的影响

运动作为有效的刺激形式,一次性运动即可引起骨骼肌线粒体自噬发生急性应答反应,而长期运动则可累积运动的益处,诱导线粒体自噬水平改变,进而引发机体骨骼肌产生结构和功能重塑等适应性变化。不同运动方式对骨骼肌线粒体自噬信号途径及活化程度有不同的调控作用(表1)。

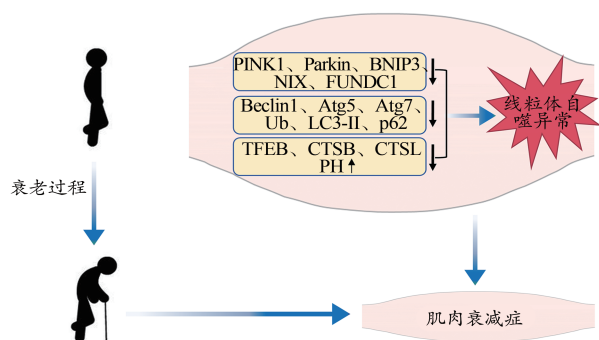


图2 衰老过程中骨骼肌线粒体自噬水平下降(Triolo et al., 2021)

Figure 2. Decreased Mitophagy Activity in Skeletal Muscle during Aging (Triolo et al., 2021)

3.1 急性运动对骨骼肌线粒体自噬的影响

急性运动可以上调骨骼肌线粒体自噬水平。急性递

增有氧运动后3 h小鼠骨骼肌PINK1和LC3-II蛋白表达增加,线粒体标志物和溶酶体标志物共定位在6 h达到峰值(Laker et al., 2017)。大鼠急性中等强度运动可激活比目鱼肌Parkin介导的线粒体自噬,改善线粒体功能,减少活性氧产生;而对腓肠肌Parkin蛋白表达没有显著影响,这显示出线粒体自噬对急性运动的反应具有肌纤维类型差异(Yoo et al., 2019)。在急性大负荷运动情况下,可使线粒体自噬过度激活并对肌纤维产生不利影响。Xie等(2019)发现,急性力竭运动后BNIP3表达显著升高,肌纤维内线粒体自噬体大量形成,氧化损伤加重,肌肉功能受损。一次大强度离心运动导致大鼠骨骼肌纤维排列不规则,线粒体结构和数量均受损,肌纤维内大量自噬体形成,PINK1和Parkin表达均显著升高(尚画雨等,2018),说明急性剧烈运动后线粒体自噬过度激活是不利的。

表1 不同运动方式对骨骼肌线粒体自噬调控作用

Table 1 Regulation of Different Exercises on Mitophagy in Skeletal Muscle

作者	受试对象		运动干预			作用结果
	类型	年龄	方式	负荷	时间	
Yoo等(2019)	大鼠	4月	急性AET	中等强度60% $\dot{V}O_{2max}$	60 min	Parkin ↑
Laker(2017)	小鼠	10周	急性AET	中等强度60% $\dot{V}O_{2max}$	90 min	PINK1 ↑
Ehrlicher等(2020)	小鼠	8周	急性AET 长期AET	中等强度17 m/min	急性:65 min 长期:50 min, 5次/周,8周	PINK1 ↑,Parkin ↑,BNIP3 ↑
Chen等(2023)	小鼠	16月	长期AET	低强度12 m/min	30 min,5次/周, 16周	AMPK ↑,FoXO3a ↑, PINK1 ↑,Parkin ↑,BNIP3 ↑
于亮等(2020b)	大鼠	8周	长期AET	中等强度/大强度 60% $\dot{V}O_{2max}$ /80% $\dot{V}O_{2max}$	60 min/35 min, 6次/周,4周	中等强度:BNIP3 ↑ 大强度:BNIP3 ↓
于亮等(2020a)	大鼠	8周	长期AET	中等强度/大强度 60% $\dot{V}O_{2max}$ /80% $\dot{V}O_{2max}$	60 min/35 min, 6次/周,2或4周	AMPK ↑,ULK1 ↑, FUNDC1 ↑
徐祖杰等(2020)	小鼠	8周	长期AET	中等强度/大强度 60% $\dot{V}O_{2max}$ /76% $\dot{V}O_{2max}$ /80% $\dot{V}O_{2max}$	60 min/天, 5天/周,4周	中等强度:PINK1 ↑,Parkin ↑ 大强度:PINK1、Parkin未显著改变
Marcangeli等(2022)	人体	(67.2±5.0)岁	长期HIIT	高强度80%~95%HR _{max} 间歇75%HR _{max}	20 min 3次/周, 12周	Parkin ↑
Han等(2022)	大鼠	26月	长期AET 长期HIIT	中等强度17 m/min 高强度25 m/min;间歇15 m/min	45 min, 5次/周,12周	AET: p-AMPK ↑ HIIT: p-AMPK ↑,PINK1 ↑
Zeng等(2020)	大鼠	21月	长期AET 长期RT 长期AET/RT	AET:中等强度 RT:80%自身体重爬梯 联合:隔天交替AET/RT	AET:60 min RT:2组×3次 3次/周,12周	p-Akt ↓,p-mTOR ↓,p-FoXO3a ↓, p-AMPK ↑,PINK1 ↑ (RT干预效果更加)
Brandt等(2018)	人体	22岁	长期AET 长期混合AET	中等强度60% $\dot{V}O_{2max}$	60 min,3次/周, 8周	Parkin ↑,BNIP3 ↑ 组间无差异

急性或短期抗阻运动不影响骨骼肌线粒体自噬水平。有研究发现,单次抗阻运动后即刻、3 h、24 h和48 h青年受试者和老年受试者骨骼肌PINK1和Parkin蛋白表达均没有显著改变(Ogborn et al., 2015)。与单次抗阻结果一致;7天内对短期卧床的老年受试者进行4次单侧腿抗阻运动后,与异侧未训练腿相比,unc-51样激酶1(unc-51

like kinase 1, ULK1)、BNIP3/NIX和LC3-II/I表达没有受到影响(Marshall et al., 2022)。

总体上,急性有氧运动可以通过PINK1/Parkin和BINP3介导线粒体自噬保证线粒体功能正常,急性剧烈运动情况下,PINK1/Parkin和BINP3介导的线粒体自噬异常增高造成肌纤维损伤;急性抗阻运动对骨骼肌线粒体自噬活

性没有影响。其他形式的急性运动对线粒体自噬的影响以及急性运动对其他途径的调节还有待研究。

3.2 长期运动对骨骼肌线粒体自噬的影响

3.2.1 有氧运动

长期适度有氧运动(aerobic exercise training, AET)可以诱导线粒体自噬产生良性适应,保护骨骼肌质量和功能。8周中等强度有氧运动能提高线粒体转位 Parkin 和 BNIP3 表达,增强线粒体功能,并显著增加骨骼肌蛋白质合成速率。小鼠在 60% $\dot{V}O_{2max}$ 和 76% $\dot{V}O_{2max}$ 强度下进行 4 周运动可提高 PINK1/Parkin 信号,增强骨骼肌抗氧化系统,其中 76% $\dot{V}O_{2max}$ 强度效果最佳;而 85% $\dot{V}O_{2max}$ 强度对 PINK1 和 Parkin 表达无影响,但显著增加了骨骼肌氧化应激水平(徐祖杰等,2020)。大强度有氧运动可抑制 BNIP3 信号,以 60% $\dot{V}O_{2max}$ 强度进行 4 周运动上调大鼠骨骼肌 BNIP3 表达激活线粒体自噬,而 80% $\dot{V}O_{2max}$ 强度虽然更显著提升了线粒体自噬水平,但 BNIP3 表达却下调;值得注意的是,60% $\dot{V}O_{2max}$ 组肌肉质量改善,而 80% $\dot{V}O_{2max}$ 组肌肉质量显著降低(于亮等,2020b)。因此,长期大强度有氧运动亦导致线粒体自噬异常活化,不利于骨骼肌质量维持。另一项研究发现,中等强度(60% $\dot{V}O_{2max}$)和大强度(80% $\dot{V}O_{2max}$)运动均能通过 FUNDC1 途径提高骨骼肌线粒体自噬水平,且运动强度越大、时间越长,线粒体自噬越明显(于亮等,2020a)。

3.2.2 抗阻运动

抗阻运动(resistance training, RT)是诱导肌肉肥大的黄金标杆,可增强蛋白质合成,增加肌肉收缩力量,抑制蛋白质降解通路,同时还能调节线粒体质量,起到提高线粒体功能的作用。已有研究表明,抗阻运动对自噬的调节存在争议,一方面促进雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化抑制自噬,另一方面通过上调液泡分选蛋白 34(vacuolar protein sorting 34, Vps34)使其与 Beclin1 结合,促进自噬(Fan et al., 2017)。Luo 等(2013)发现,自噬激活促进了慢性抗阻引起的老年骨骼肌肥大适应。近年有研究显示,长期抗阻运动可恢复 PINK1 蛋白表达,改善衰老骨骼肌质量(Zeng et al., 2020),这为抗阻运动通过 PINK1 信号促进线粒体自噬提供了一定的佐证,但关于长期抗阻运动对骨骼肌线粒体自噬调控作用的实验研究鲜少报道。因此,对慢性抗阻运动是否通过调控相关通路调节线粒体自噬进而促进骨骼肌肥大的探究具有必要性。此外,抗阻运动和有氧运动结合与否以及如何通过影响骨骼肌线粒体自噬来改善骨骼肌质量尚待探索。

3.2.3 高强度间歇运动

高强度间歇运动(high-intensity interval training, HIIT)可以在短时间更大程度刺激线粒体和更多的募集肌纤维参与收缩,起到改善骨骼肌质量的作用。与有氧运动类

似,HIIT 会增加骨骼肌 Parkin 和 BNIP3 表达并改善线粒体功能。采用体外电刺激模拟 HIIT 干预 4 周后,肌萎缩模型小鼠足底肌 PINK1、Parkin、BNIP3 和 BCL2L13(Atg32 同源物)基因表达升高,对骨骼肌产生保护作用,减少肌肉纤维化和丢失,有利于肌肉质量的维持(Yamauchi et al., 2023)。Han 等(2022)研究认为,HIIT 与中等强度有氧运动效果更好,大鼠 12 周 HIIT 后骨骼肌 PINK1/Parkin 信号传导增加,线粒体自噬显著激活,而中等强度有氧运动对 PINK1 和 Parkin 蛋白表达没有显著影响。健康男性进行 8 周冲刺间歇训练可上调股外侧肌 Parkin 和 BNIP3 蛋白含量,提高线粒体氧化磷酸化能力,改善肌肉功能(Brandt et al., 2018)。

综上所述,中等强度有氧运动激活 PINK1/Parkin、BNIP3 和 FUNDC1 介导线粒体自噬适度活化,有益于骨骼肌重塑;强度过大的有氧运动可抑制 BNIP3 信号并可能通过 FUNDC1 介导线粒体自噬过度活化,造成肌纤维损伤,但还需更多研究证实。HIIT 通过 PINK1/Parkin、BNIP3 通路激活线粒体自噬已经证明,且效果优于有氧运动。抗阻运动及联合运动对骨骼肌线粒体自噬的影响研究较少,其作用及机制尚需阐明。

3.3 运动作为联合手段对骨骼肌线粒体自噬的影响

运动结合其他方式联合应用可更有效促进骨骼肌线粒体自噬。有研究发现,在能量限制状态下进行运动能观察到受试者腿部肌肉 BNIP3/NIX 蛋白表达显著增加,但这种变化并未在进食状态运动后的骨骼肌中显现,这表明能量限制状态下运动可能有利于 BNIP3/NIX 介导的线粒体自噬激活(Schwalm et al., 2017)。相对于常氧环境,低氧联合运动能够更显著地提高大鼠骨骼肌 PINK1、Parkin 和 BNIP3 蛋白表达,降低线粒体 ROS 水平,提高 ATP 生成;研究进一步证实,低氧环境的改善效应与缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor, HIF-1 α)表达有关,低氧联合运动可通过 HIF-1 α 途径促进低氧诱导的 BNIP3 介导的线粒体自噬保护机制,从而提高骨骼肌线粒体的质量(薄海等,2014)。

运动联合一些补充剂也具有骨骼肌保护作用。例如,白藜芦醇(resveratrol, RSV)具有抗氧化、抗炎、抗癌及心血管保护作用,可延缓衰老、延长寿命。RSV 补充能提高肌萎缩模型小鼠线粒体自噬水平,抑制氧化应激,并减少肌纤维的丢失;而 PINK1 基因敲除或氯喹阻断线粒体自噬流可抵消上述效果(Sebori et al., 2018)。Polley 等(2016)将受试者分为 RSV 联合运动组、RSV 组和对照组,运动组进行 4 周干预,发现仅联合干预组骨骼肌线粒体质量改善、线粒体功能提高。线粒体质量的改善和线粒体功能提高均离不开线粒体自噬的活化,推测运动联合 RSV 可能更有效提高线粒体自噬水平。然而,鲜见运动作为联合干预方式对骨骼肌线粒体自噬的研究,具体

作用效果还有待研究。

4 运动调节线粒体自噬改善肌肉衰减症

4.1 运动延缓增龄骨骼肌线粒体自噬水平下降

年龄是肌肉衰减症的直接诱发因素。增龄过程中,肌纤维局部萎缩,引起老年时肌纤维丢失增加,从而推进肌衰减症发病进程。长期有氧运动可显著改善增龄小鼠骨骼肌质量和肌肉力量(Liu et al., 2022b)。同样,抗阻运动能改善增龄骨骼肌衰老相关基因表达,调节下游靶蛋白水平,最终改善骨骼肌表型(夏志等, 2021)。HIIT作为延缓衰老、提高骨骼肌线粒体功能的更高效措施(Liu et al., 2022a),能促进中年大鼠蛋白合成和细胞自噬,从而防止和延缓增龄骨骼肌丢失(崔新雯等, 2021)。如上所述,运动是维持增龄过程中骨骼肌质量和功能的有效手段,对保持骨骼肌健康、抵御肌肉衰减症具有重要作用。

终身有氧运动可激活PINK1/Parkin途径介导线粒体自噬,减少氧化损伤并改善线粒体能量代谢,下调B淋巴细胞瘤-2基因相关X蛋白(B-cell lymphoma-2-associated X protein, Bax)、半胱天冬酶3(caspase-3)凋亡蛋白表达;同时,降低肌肉萎缩盒F基因(MAFbx, Atrogin-1)和肌肉特异性环指蛋白1(muscle ring-finger protein-1, MuRF1)水平,抑制泛素-蛋白酶体介导的蛋白降解,加快蛋白质合成,缓解增龄过程肌纤维受损萎缩(Liang et al., 2021)。另外,长期HIIT可通过BNIP3途径调控线粒体自噬,增强线粒体ATP合成能力,从而改善增龄大鼠运动能力(蒋中业等, 2022)。相比于中等强度连续运动,HIIT更大程度通过脂联素(adiponectin, ADPN)/AMPK信号激活自噬,提高内源性超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,减轻骨骼肌氧化损伤,抵抗增龄大鼠肌肉质量丢失,并改善运动表现(孙磊等, 2018)。上述说明,运动可能通过延缓线粒体自噬水平下降,改善线粒体功能并降低氧化应激,抑制细胞凋亡,恢复蛋白代谢平衡,对骨骼肌产生保护作用,进而预防肌肉衰减症等与增龄相关肌病的发生。

4.2 运动提高老龄骨骼肌线粒体自噬水平

骨骼肌萎缩和功能下降是机体衰老的重要标志,也是诱发衰老相关疾病的重要原因。体育锻炼可以有效降低患肌衰减症的风险,规律运动已被确定为防治肌衰减症的有效方法之一。定期运动升高了老年男性股外侧肌线粒体Parkin和LC3-II蛋白表达,逆转了Beclin1和Gab-arap/LC3 mRNA下降,并增加了mtDNA数量和氧化磷酸化功能(Balan et al., 2019)。HIIT可减轻老年人股外侧肌线粒体功能障碍,改善线粒体质量控制,提高Parkin蛋白表达,增强肌肉力量和身体活动能力(Marcangeli et al., 2022)。以上均说明,运动能提高老年人骨骼肌线粒体自噬水平,加快异常线粒体的清除,增强线粒体功能,进而

缓解肌肉衰减症进程。

规律运动也可通过激活脂联素受体1(adiponectin receptor 1, Adipor1)/AMPK信号传导和叉头框转录因子O亚型3a(forkhead box class O3a, FoXO3a)转录活性,促进线粒体自噬,降低细胞衰老标志p16^{INK4a}水平,从而改善年龄相关的肌肉萎缩,延长小鼠寿命(Chen et al., 2023)。运动强度对老龄骨骼肌线粒体自噬具有剂量反应效应,定期HIIT可促进大鼠比目鱼肌线粒体AMPK磷酸化表达,上调PINK1/Parkin信号激活线粒体自噬,改善衰老引起的线粒体呼吸链超级复合物减少,增强线粒体呼吸功能;而中等强度运动并未使上述蛋白水平发生变化,提示,衰老可能钝化线粒体自噬发生运动响应能力(Han et al., 2022)。此外,长期有氧、抗阻、有氧联合抗阻和自愿运动均能通过蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/mTOR、Akt/FoXO3a和AMPK通路,恢复老年大鼠骨骼肌线粒体自噬功能,减少细胞凋亡,抑制泛素-蛋白酶降解途径,改善肌肉退行性病变所致的肌纤维损害,缓解肌肉衰减症表型。值得注意的是,抗阻运动表现出最佳的干预效果,这可能与线粒体自噬水平上调有关(Zeng et al., 2020)。

4.3 运动作为联合干预方式改善肌肉衰减症

运动联合其他干预方式(如血流限制、营养补充剂、抗氧化剂等)改善肌肉衰减症逐渐成为趋势。研究证实,加压血流限制联合运动通过增加肌肉反应性充血导致肌肉肥大、改善肌肉蛋白合成能力、促进骨骼肌生长和修复、促进卫星细胞增殖等作用,快速提高老年人肌肉力量、增加肌肉体积和耐力,预防和改善衰老性肌萎缩(孔健达等, 2023)。弱激光预照射联合运动可双重调控去乙酰化酶(sirtuins, SIRT1)/SIRT3/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)轴,提高线粒体生物合成能力,从而改善增龄性骨骼肌质量减少(刘延莹等, 2019)。运动与按摩联合作用能更有效地提高机体能量代谢水平,控制早期炎症的发展,提高损伤后肌卫星细胞的再生修复能力(杨辉等, 2015)。

对社区老年人的随机对照实验发现,12周运动联合RSV治疗干预在骨骼肌线粒体质量、线粒体氧化酶活性,以及步态速度、6 min步行测试等方面的改善较运动组更明显(Harper et al., 2021)。长期运动联合抗衰老剂亚精胺治疗通过增强AMPK-FOXO3a信号通路诱导自噬,促进线粒体质量改善,抑制氧化应激,减少肌纤维过度凋亡,明显缓解和治疗衰老导致的小鼠骨骼肌质量受损(Fan et al., 2017)。另外,HIIT联合L-瓜氨酸补充显著提高骨骼肌线粒体健康水平,并伴随老年人肌肉质量、身体成分和功能性运动表现改善。

综上所述,适度运动能有效调节衰老过程中骨骼肌线粒体自噬水平,维持线粒体功能正常,从而改善骨骼肌

质量和功能稳态,在改善肌肉衰减症中发挥积极作用(图3)。然而,衰老过程中 Parkin 的线粒体转位能力下降可能限制运动对骨骼肌线粒体自噬活化的研究,提示,衰老可能会影响骨骼肌线粒体自噬发生运动响应的进程和效用,运动与衰老的交互作用可能产生“阴性”结果。可见,在线粒体自噬介导的运动改善肌肉衰减症方面,探索详尽有效的运动策略和联合手段是必要的。

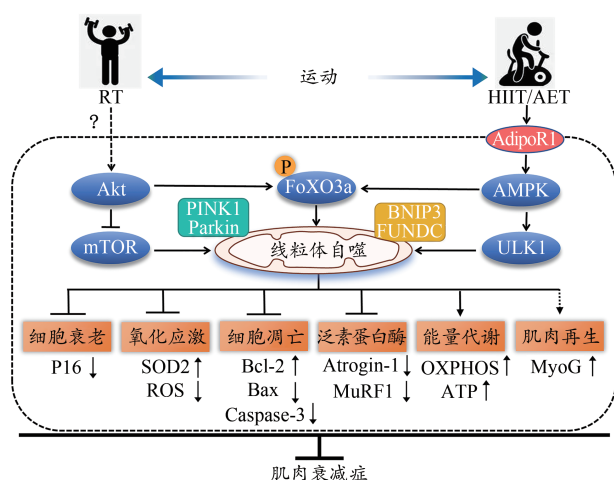


图3 线粒体自噬在运动干预肌肉衰减症中的作用机制
Figure 3. Intervention Mechanism of Exercise-Induced Mitophagy on Sarcopenia

5 总结与展望

骨骼肌线粒体自噬功能正常对于维持线粒体功能和肌肉质量至关重要。衰老过程中骨骼肌线粒体自噬进程各环节异常均可导致线粒体自噬功能受损,从而促进肌肉衰减症的发生发展。不同方式的运动对骨骼肌线粒体自噬均可起到调控作用。适度运动可通过激活 PINK1/Parkin、BNIP3、FUNDC1 信号提高线粒体自噬水平,降低氧化应激、抑制细胞凋亡、减少蛋白分解和改善细胞衰老等对骨骼肌产生保护效应,发挥预防和延缓肌肉衰减症的作用。但运动强度过大或运动量过大则会抑制 BNIP3 信号并可能通过 FUNDC1 信号诱导线粒体自噬过度升高,造成骨骼肌质量受损。运动联合其他物理手段和营养补剂可更有效改善线粒体自噬水平从而改善肌肉衰减症。

虽然关于线粒体自噬在运动维持正常骨骼肌质量和稳态中的研究已较多,且在衰老过程中线粒体自噬介导的运动改善肌肉衰减症在效用、机制及策略方面也有相似之处,但鉴于肌肉衰减症的发病机制复杂多样,明确以下问题可能对线粒体自噬在运动促进骨骼肌健康方面理论与实践的研究有启示作用:1)长期抗阻运动作为抵抗肌肉衰减症运动干预手段之一,对骨骼肌线粒体自噬的效用及影响机制有待验证;2)运动通过调节线粒体自噬水平改善肌肉衰减症的研究较多关注长期有氧或 HIIT 对骨骼肌组织 PINK1/Parkin、BNIP3 等线粒体自噬调节信号

的影响,而鲜见关于肌卫星细胞及 FUNDC1、NIX 等其他线粒体自噬调节信号的报道;3)在干预肌肉衰减症的运动联合康复治疗中,亟待明确如何选择最佳的运动策略、物理手段或运动补剂组合以保证对骨骼肌线粒体自噬的调节更有益于骨骼肌重塑。

参考文献:

薄海,李玲,段富强,等,2014.低氧联合运动对大鼠骨骼肌线粒体自噬的影响[J].中国康复医学杂志,29(10):908-912.

刘延莹,杨海平,冯庆鲲,等,2019.弱激光照射联合有氧运动对增龄大鼠骨骼肌 SIRT6/PGC-1 α 轴及 IGF-1 蛋白表达的影响[J].中国运动医学杂志,38(7):577-584

金晶,冯祜中,黄伟,等,2019.运动通过激活卫星细胞功能延缓和改善骨骼肌衰减症的研究进展[J].体育科学,39(8):73-80.

蒋中业,曹国欢,张一民,等,2022.16周 HIIT 干预对增龄大鼠骨骼肌线粒体自噬、ATP 浓度及有氧运动能力的影响[J].中国体育科技,58(10):90-96.

孔健达,解瑛傲,陈世娟,等,2023.血流限制训练干预老年肌少症:生物学机制和应用方案建议[J].中国组织工程研究,28(23):3743-3750.

钱帅伟,丁树哲,2015.运动性细胞自噬是调节骨骼肌代谢稳态的内置机制[J].体育科学,35(10):55-65.

钱帅伟,罗艳蕊,漆正堂,等,2012.细胞自噬的分子学机制及运动训练的调控作用[J].体育科学,32(1):64-70.

尚画雨,张荷,夏志,等,2018. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在运动性骨骼肌损伤中的作用[J].上海体育学院学报,42(3):103-110.

首健,陈佩杰,肖卫华,2021.线粒体在骨骼肌老化中的作用及运动的改善效应[J].中国康复医学杂志,36(4):499-504.

孙磊,李方晖,2018.长期高强度间歇训练对增龄大鼠骨骼肌脂联素/AMPK 信号途径和细胞自噬的影响[J].体育科学,38(11):50-59.

于亮,史雷雨,刘子铭,等,2020a.运动时长和强度对大鼠骨骼肌线粒体自噬的影响及其机制[J].生理学报,72(5):631-642.

于亮,赵泽铭,赵斌婷,等,2020b. BNIP3 介导骨骼肌线粒体自噬:不同强度运动的影响[J].中国组织工程研究,24(5):682-688.

夏志,赵艳,丁孝民,等,2021.抗阻训练改善骨骼肌衰老的关键基因与信号通路鉴定[J].中国体育科技,57(12):92-100.

徐祖杰,田振军,2020.骨骼肌心磷脂酰基转移酶 1 的运动强度变化特征及其对氧化应激和线粒体自噬的影响[J].中国体育科技,56(1):75-81.

杨辉,常青,唐成林,等,2015.跑台运动训练与按摩联合作用对大鼠骨骼肌急性损伤修复过程中炎症的发展及肌卫星细胞增殖的影响[J].体育科学,35(3):51-58.

ALIZADEH P H, LAHER I, KNECHTLE B, et al., 2022. Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia[J]. Front Physiol, 13: 1040381.

BAEHLER B L, BLOEMBERG D, QUADRILATERO J, 2019. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation[J]. Autophagy, 15(9): 1606-1619.

BALAN E, SCHWALM C, NASLAIN D, et al., 2019. Regular endurance exercise promotes fission, mitophagy, and oxidative phos-

- phorylation in human skeletal muscle independently of age [J]. *Front Physiol*, 10: 1088.
- BRANDT N, GUNNARSSON T P, BANGSBO J, et al., 2018. Exercise and exercise training-induced increase in autophagy markers in human skeletal muscle[J]. *Physiol Rep*, 6(7): e13651.
- CARTER H N, KIM Y, ERLICH A T, et al., 2018. Autophagy and mitophagy flux in young and aged skeletal muscle following chronic contractile activity[J]. *J Physiol*, 596(16): 3567-3584.
- CHEN Y L, MA Y C, TANG J, et al., 2023. Physical exercise attenuates age-related muscle atrophy and exhibits anti-ageing effects via the adiponectin receptor 1 signalling [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 14(4): 1789-1801.
- CROMBIE E M, KIM S, ADAMSON S, et al., 2023. Activation of eIF4E-binding-protein-1 rescues mTORC1-induced sarcopenia by expanding lysosomal degradation capacity[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 14(1): 198-213.
- DRUMMOND M J, ADDISON O, BRUNKER L, et al., 2014. Downregulation of E3 ubiquitin ligases and mitophagy-related genes in skeletal muscle of physically inactive, frail older women: A cross-sectional comparison[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69(8): 1040-1048.
- EHRLICHER S E, STIERWALT H D, MILLER B F, et al., 2020. Mitochondrial adaptations to exercise do not require Bcl2-mediated autophagy but occur with BNIP3/Parkin activation[J]. *FASEB J*, 34(3): 4602-4618.
- ESTECA M V, SEVERINO M B, SILVESTRE J G, et al., 2020. Loss of Parkin results in altered muscle stem cell differentiation during regeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 21(21): 8007-8026.
- FAN J J, YANG X Q, LI J, et al., 2017. Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis via AMPK-FOXO3a signal pathway[J]. *Oncotarget*, 8(11): 17475-17490.
- FERNANDO R, CASTRO J P, FLORE T, et al., 2020. Age-related maintenance of the autophagy-lysosomal system is dependent on skeletal muscle type[J]. *Oxid Med Cell Longev*, DOI: 10.1155/2020/4908162.
- GOLJANEK-WHYSALL K, SORIANO-ARROQUIA A, MCCORMICK R, et al., 2020. miR-181a regulates p62/SQSTM1, parkin, and protein DJ-1 promoting mitochondrial dynamics in skeletal muscle aging[J]. *Aging Cell*, 19(4): e13140.
- GOUSPILLOU G, GODIN R, PIQUEREAU J, et al., 2018. Protective role of Parkin in skeletal muscle contractile and mitochondrial function[J]. *J Physiol*, 596(13): 2565-2579.
- HAN C, LU P, YAN S Z, 2022. Effects of high-intensity interval training on mitochondrial supercomplex assembly and biogenesis, mitophagy, and the AMP-activated protein kinase pathway in the soleus muscle of aged female rats[J]. *Exp Gerontol*, 158: 111648.
- HARPER S A, BASSLER J R, PERAMSETTY S, et al., 2021. Resveratrol and exercise combined to treat functional limitations in late life: A pilot randomized controlled trial [J]. *Exp Gerontol*, 143: 111111.
- HOSSAIN M I, MARCUS J M, LEE J H, et al., 2021. Restoration of CTSD (cathepsin D) and lysosomal function in stroke is neuroprotective[J]. *Autophagy*, 17(6): 1330-1348.
- IORIO R, CELENZA G, PETRICCA S, 2021. Mitophagy: Molecular mechanisms, new concepts on Parkin activation and the emerging role of AMPK/ULK1 axis[J]. *Cells*, 11(1): 30-55.
- IRAZOKI A, MARTINEZ-VICENTE M, APARICIO P, et al., 2022. Coordination of mitochondrial and lysosomal homeostasis mitigates inflammation and muscle atrophy during aging [J]. *Aging Cell*, 21(4): e13583.
- JEONG S J, STITHAM J, EVANS T D, et al., 2021. Trehalose causes low-grade lysosomal stress to activate TFEB and the autophagy-lysosome biogenesis response[J]. *Autophagy*, 17(11): 3740-3752.
- JIANG P, MIZUSHIMA N, 2015. LC3- and p62-based biochemical methods for the analysis of autophagy progression in mammalian cells[J]. *Methods*, 75: 13-18.
- LAKER R C, DRAKE J C, WILSON R J, et al., 2017. Ampk phosphorylation of Ulk1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise-induced mitophagy [J]. *Nat Commun*, 8(1): 548-561.
- LEDUC-GAUDET J P, REYNAUD O, HUSSAIN S N, et al., 2019. Parkin overexpression protects from ageing-related loss of muscle mass and strength[J]. *J Physiol*, 597(7): 1975-1991.
- LIANG J, ZHANG H, ZENG Z, et al., 2021. Lifelong aerobic exercise alleviates sarcopenia by activating autophagy and inhibiting protein degradation via the AMPK/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Metabolites*, 11(5): 323-339.
- LIU Q Q, XIE W Q, LUO Y X, et al., 2022a. High intensity interval training: A potential method for treating sarcopenia[J]. *Clin Interv Aging*, 17: 857-872.
- LIU S, YU C, XIE L, et al., 2022b. Aerobic exercise improves mitochondrial function in sarcopenia mice through sestrin2 in an AMPK α 2-dependent manner [J]. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci*, 76(7): 1161-1168.
- LU Y Y, LI Z J, ZHANG S Q, et al., 2023. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 13(2): 736-766.
- LUO L, LU A M, WANG Y, et al., 2013. Chronic resistance training activates autophagy and reduces apoptosis of muscle cells by modulating IGF-1 and its receptors, Akt/mTOR and Akt/FOXO3a signaling in aged rats[J]. *Exp Gerontol*, 48(4): 427-436.
- MAHAPATRA K K, MISHRA S R, BEHERA B P, et al., 2021. The lysosome as an imperative regulator of autophagy and cell death[J]. *Cell Mol Life Sci*, 78(23): 7435-7449.
- MANKHONG S, KIM S, MOON S, et al., 2020. Experimental models of sarcopenia: Bridging molecular mechanism and therapeutic strategy[J]. *Cells*, 9(6): 1385-1410.
- MARCANGELI V, YOUSSEF L, DULAC M, et al., 2022. Impact of high-intensity interval training with or without l-citrulline on physical performance, skeletal muscle, and adipose tissue in obese older adults[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 13(3): 1526-1540.
- MARSHALL R N, SMEUNINX B, SEABRIGHT A P, et al., 2022. No effect of five days of bed rest or short-term resistance exercise prehabilitation on markers of skeletal muscle mitochondrial content and dynamics in older adults[J]. *Physiol Rep*, 10(13): e15345.
- MCGRATH M J, ERAMO M J, GURUNG R, et al., 2021. Defective lysosome reformation during autophagy causes skeletal muscle dis-

ease[J]. *J Clin Invest*, 131(1): e135124.

MEMME J M, ERLICH A T, PHUKAN G, et al., 2021. Exercise and mitochondrial health[J]. *J Physiol*, 599(3): 803-817.

NG M, WAI T, SIMONSEN A, 2021. Quality control of the mitochondrion[J]. *Dev Cell*, 56(7): 881-905.

OGBORN D I, MCKAY B R, CRANE J D, et al., 2015. Effects of age and unaccustomed resistance exercise on mitochondrial transcript and protein abundance in skeletal muscle of men[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 308(8): R734-R741.

ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al., 2021. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 40(3): e104705.

PEKER N, SHARMA M, KAMBADUR R, 2022. Parkin deficiency exacerbates fasting-induced skeletal muscle wasting in mice [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 8(1): 159-170.

POLLEY K R, JENKINS N, O'CONNOR P, et al., 2016. Influence of exercise training with resveratrol supplementation on skeletal muscle mitochondrial capacity[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 41(1): 26-32.

SCHWALM C, DELDICQUE L, FRANCAUX M, 2017. Lack of activation of mitophagy during endurance exercise in human[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 49(8): 1552-1561.

SEBORI R, KUNO A, HOSODA R, et al., 2018. Resveratrol decreases oxidative stress by restoring mitophagy and improves the pathophysiology of dystrophin-deficient mdx mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, DOI: 10.1155/2018/9/179270.

TRIOLO M, HOOD D A, 2021. Manifestations of age on autophagy, mitophagy and lysosomes in skeletal muscle [J]. *Cells*, 10(5): 1054-1075.

TRIOLO M, OLIVEIRA A N, KUMARI R, et al., 2022. The influence of age, sex, and exercise on autophagy, mitophagy, and lysosome biogenesis in skeletal muscle[J]. *Skelet Muscle*, 12(1): 13-31.

WANG Y, LI J, ZHANG Z, et al., 2023. Exercise improves the coordination of the mitochondrial unfolded protein response and mitophagy in aging skeletal muscle[J]. *Life (Basel)*, 13(4): 1006-1029.

WONG S Q, KUMAR A V, MILLS J, et al., 2020. Autophagy in aging and longevity[J]. *Hum Genet*, 139(3): 277-290.

XIE M, JIANG L, DUN Y, et al., 2019. Trimetazidine combined with exercise improves exercise capacity and anti-fatal stress ability through enhancing mitochondrial quality control[J]. *Life Sci*, 224: 157-168.

YAMAUCHI N, TAMAI K, KIMURA I, et al., 2023. High-intensity interval training in the form of isometric contraction improves fatigue resistance in dystrophin-deficient muscle [J]. *J Physiol*, 601(14): 2917-2933.

YOO S Z, NO M H, HEO J W, et al., 2019. Effects of acute exercise on mitochondrial function, dynamics, and mitophagy in rat cardiac and skeletal muscles[J]. *Int NeuroUrol J*, 23(Suppl 1): S22-S31.

ZENG Z, LIANG J, WU L, et al., 2020. Exercise-induced autophagy suppresses sarcopenia through Akt/mTOR and Akt/FoxO3a signal pathways and AMPK-mediated mitochondrial quality control [J]. *Front Physiol*, 11: 583478.

ZHU Y, ZHOU X, ZHU A, et al., 2023. Advances in exercise to alleviate sarcopenia in older adults by improving mitochondrial dysfunction[J]. *Front Physiol*, 14: 1196426.

(收稿日期: 2023-09-20; 修订日期: 2023-11-09; 编辑: 尹航)

