

郭孝静,王艳,张立,等. 基于线粒体质量控制探讨运动对骨骼肌萎缩的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 144-150.

Guo XJ, Wang Y, Zhang L, et al. Research progress in the benefits of exercise in muscular atrophy based on mitochondrial quality control [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 144-150.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.019

基于线粒体质量控制探讨运动对骨骼肌萎缩的研究进展

郭孝静¹, 王艳^{2*}, 张立², 裴飞², 张博¹, 秦欢¹, 王淑瑾¹, 李晓童¹

(1.黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学附属第二医院, 哈尔滨 150001)

【摘要】 骨骼肌萎缩是指骨骼肌质量的下降和肌肉功能的丧失。线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 是维持线粒体正常生理功能的基础, 主要涉及线粒体生物生成、线粒体动力学 (分裂/融合)、线粒体自噬等调控过程, 其通过调控线粒体的形态、数量及质量的相对稳定以维持肌肉稳态。运动干预是一种防治肌萎缩经济有效的治疗方式, 目前已得到广泛应用, 但其与 MQC 的关系尚未明确。本文就线粒体生物生成、线粒体动力学、线粒体自噬这 3 个质量控制环节在骨骼肌萎缩中的作用及其相关分子靶点的研究展开论述, 深入分析 MQC 介导运动改善衰老、废用、癌症恶病质导致骨骼肌萎缩的机制, 以期运动干预肌萎缩提供理论指导。

【关键词】 肌萎缩; 运动; 线粒体生物生成; 线粒体动力学; 线粒体自噬

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 06-0144-07

Research progress in the benefits of exercise in muscular atrophy based on mitochondrial quality control

GUO Xiaojing¹, WANG Yan^{2*}, ZHANG Li², PEI Fei², ZHANG Bo¹, QIN Huan¹, WANG Shujin¹, LI Xiaotong¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China.

2. the Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001)

【Abstract】 Skeletal muscle wasting refers to a loss of skeletal muscle mass and function. Mitochondrial quality control (MQC) is the basis by which normal physiological mitochondrial function is maintained and mainly involves the regulation of mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics (fission/fusion), and mitophagy. MQC maintains muscle homeostasis by regulating the relative stability of mitochondrial shape, quantity, and quality. As an economical and effective treatment for muscular atrophy, exercise interventions are widely used, but the relationship between exercise intervention and MQC is not clear. This paper discusses the role of mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitophagy in skeletal muscle atrophy and related molecular targets. We thoroughly analyze the mechanisms by which MQC-mediated exercise can improve the skeletal muscle atrophy caused by aging, disuse, and cancer cachexia in order to provide theoretical guidance for intervention.

【Keywords】 muscle atrophy; exercise; mitochondrial biogenesis; mitochondrial dynamics; mitophagy

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

【基金项目】国家自然科学基金 (82274623, 81973926)。

【作者简介】郭孝静 (1996—), 女, 博士研究生, 研究方向: 周围神经损伤的基础研究。E-mail: 656193893@qq.com

【通信作者】王艳 (1967—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 周围神经损伤康复及儿童康复。E-mail: swallow-1113@163.com

骨骼肌萎缩是指骨骼肌质量的下降和肌肉功能的丧失,病理学表现为肌纤维横截面积变小,不仅影响患者的运动能力和日常生活能力,还与多种疾病的发生发展及预后密切相关。衰老、废用、去神经支配及癌症恶病质等均可导致骨骼肌萎缩^[1-3],其发病机制复杂,与线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)失调密切相关^[4]。线粒体是真核细胞中以三磷酸腺苷分子形式提供代谢能量的双层膜结构细胞器,参与细胞分解代谢、蛋白质稳态等重要生物过程,对肌肉稳态的维持具有重要作用^[5]。MQC 是维护线粒体正常生理功能的基础^[6]。MQC 主要涉及线粒体生物生成、线粒体动力学和线粒体自噬等调控过程。本文就 MQC 与肌萎缩的关系展开论述,并分析运动改善肌萎缩的机制。

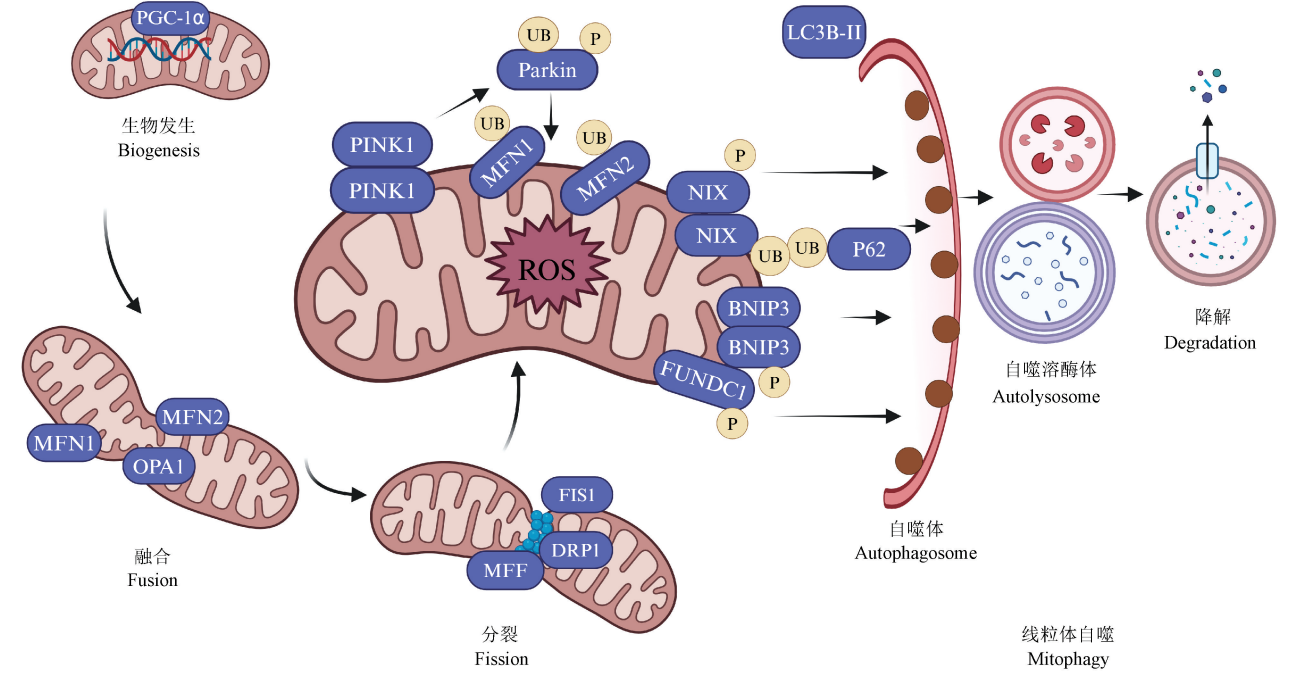
1 线粒体质量控制与肌萎缩

MQC 在肌肉萎缩中的作用,一方面是通过线粒

体生物生成过程补充线粒体数量,另一方面是通过线粒体动力学过程将受损的线粒体分离,继而通过线粒体自噬过程将其清除以维持线粒体稳态的平衡,保持肌肉健康^[7](图 1)。

1.1 线粒体生物生成与肌萎缩

线粒体生物生成是新线粒体产生的过程,伴随着线粒体数量、质量、大小的变化,以满足细胞能量供应。过氧化物酶体增植物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是线粒体生物生成和氧化能力的主要调节因子。PGC-1 α 激活多种转录因子,如核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor-1/2, NRF-1/2)、雌激素相关受体 (estrogen-related receptor, ERR)、过氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ),从而促进线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 的转录和表达,稳定和



注:BNIP3;Bcl-2 相互作用蛋白 3;DRP1:动力相关蛋白 1;FIS1:线粒体裂变蛋白 1;FUNDC1;FUN14 结构域蛋白 1;LC3B-II:微管相关蛋白 1 轻链 3B-II;MFF:线粒体分裂因子;MFN1/2:线粒体融合蛋白 1/2;NIX;BNIP3 样蛋白 X;OPA1:视神经萎缩蛋白 1;P:磷酸化;P62:选择性自噬接头蛋白;Parkin;PARK2 基因编码蛋白;PGC-1 α :过氧化物酶体增植物激活受体 γ 辅激活因子 1 α ;PINK1;PTEN 诱导假定激酶 1;ROS:活性氧;UB:泛素化。

图 1 线粒体质量控制作用机制

Note. BNIP3, Bcl-2-interacting protein 3. DRP1, Dynamin-related protein 1. FIS1, Mitochondrial fission 1 protein. FUNDC1, FUN14 domain containing protein 1. LC3B-II, Microtubule-associated proteins 1 light chain 3B-II. MFF, Mitochondrial fission factor. MFN1/2, Mitochondrial fusion protein 1/2. NIX, NIP3-like protein X. OPA1, Optic atrophy 1. P, Phosphorylation. P62, Sequestosome-1. Parkin, Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase. PGC-1 α , Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α . PINK1, PTEN-induced kinase 1. ROS, Reactive oxygen species. UB, Ubiquitination.

Figure 1 Mechanism of mitochondrial quality control

保护线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 免受损伤和降解,进而导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 减少^[8]。研究表明,特异性敲除骨骼肌中 PGC-1 α 基因可导致小鼠肌纤维类型从氧化型向糖酵解型转化,疲劳程度增加且运动能力下降^[9]。也有研究表明,PGC-1 α 过表达可通过抑制叉头框蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FoxO3) 活性来激活线粒体自噬途径以延缓废用引起的小鼠胫骨前肌萎缩^[10],还可以增强衰老肌肉中线粒体氧化功能和抗氧化酶活性来改善线粒体缺陷^[11]。其他研究表明,腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 的激活可诱导 PGC-1 α 的表达增加,恢复骨骼肌代谢^[12]。此外,TFAM 过表达,可平衡氧化还原反应,防止废用性肌萎缩的发生^[13]。总之,促进线粒体生物生成可以延缓肌萎缩发生,PGC-1 α 作为线粒体生物生成的主要调节因子,其上游可受 AMPK 和 SIRT1 的调节,其下游可调控 FoxO3a 的活性从而调节线粒体自噬途径,然而具体分子机制仍需进一步研究。

1.2 线粒体动力学与肌萎缩

线粒体动力学是线粒体融合和分裂的动态调节过程,从而使线粒体形态适应细胞的生物能量需求。线粒体融合过程主要是通过线粒体融合蛋白 (mitochondrial fusion protein, MFN) 1、MFN2 和内膜视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 形成相互连接的网络,使线粒体融合并重新分配其代谢产物、蛋白质和 mtDNA^[14]。在线粒体分裂过程中,动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1)、线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF) 和线粒体裂变蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, FIS1) 将受损的线粒体分裂成两个单独的线粒体,并通过线粒体自噬途径将其降解。

线粒体融合蛋白对肌肉质量的维持至关重要。特异性破坏 MLC-Cre 转基因小鼠骨骼肌中的线粒体融合基因 *Mfn1* 和 *Mfn2*,破坏了 mtDNA 的完整性,导致其功能丧失^[15]。也有研究发现,肌肉中 *Opa1* 受到抑制时,诱导肌肉功能丧失和全身衰老,甚至会导致比 *Mfn1/2* 缺失更严重的致死表型^[16]。线粒体分裂蛋白对于肌肉质量的维持具有同等重要的作用。研究表明,在 DRP1 和 FIS1 共转染的肌纤维中,线粒体形态发生了变化,引起的肌肉萎缩可被 AMPK/FoxO3 轴所调控^[17]。此外,小鼠 *Drp1*

缺失可导致线粒体形态异常增大,线粒体功能失调,诱导泛素-蛋白酶体和展开蛋白反应,线粒体 Ca^{2+} 摄取增加和肌纤维死亡^[18]。也有研究表明,对 18 月龄小鼠过表达或沉默 *Drp1* 均可导致腓肠肌萎缩^[19]。总之,线粒体融合和分裂失衡均会导致肌萎缩,维持其平衡对于改善肌萎缩至关重要,但各分子与肌萎缩之间的关系尚未完全明确,未来仍需进一步探索。

1.3 线粒体自噬与肌萎缩

线粒体自噬是自噬小体包裹线粒体与溶酶体融合的过程,其作为调控线粒体网络的中介,在决定细胞生存和死亡上发挥重要作用。一般情况下,适度的线粒体自噬有利于清除受损线粒体,而过度的线粒体自噬则加重肌萎缩。线粒体自噬途径包括,一是泛素依赖的自噬,主要由 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) 和 PARK2 基因编码蛋白 (Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin) 参与;二是受体介导的自噬,主要由 Bcl-2 相互作用蛋白 3 (Bcl-2-interacting protein 3, BNIP3)、NIP3 样蛋白 X (NIP3-like protein X, NIX)、FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain containing protein 1, FUNDC1) 参与。

PINK1/PARKIN 介导的线粒体自噬:在健康线粒体中,进入线粒体基质的 PINK1 被线粒体加工肽酶裂解;而在功能失调的线粒体中,PINK1 无法进入线粒体基质,其在线粒体外膜上积累并形成二聚体,进而激活 PARKIN。PINK1 可以直接磷酸化 PARKIN,也可以通过磷酸化泛素途径间接激活 PARKIN,泛素化 PARKIN 随后泛素化 MFN1/2,使其从线粒体外膜中提取并降解,从而起到抑制线粒体融合的作用^[20-21]。泛素化的线粒体通过自噬适配器蛋白 (sequestosome 1, SQSTM1/P62) 与自噬微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC-3) B-II 蛋白结合形成的复合物将受损线粒体引导至自噬小体,最终在溶酶体中降解^[22-23]。通过 P62 的参与,受损的线粒体可被有效地清除,从而维持线粒体的功能和数量^[24-25]。研究表明老年及脓毒症小鼠静脉注射腺相关病毒 *Parkin*,小鼠肌肉线粒体含量增加,肌萎缩程度减轻^[26-27]。总之,PARKIN 过表达可成为延缓骨骼肌萎缩的潜在靶点。

受体介导的线粒体自噬:BNIP3、NIX 和 FUNDC1 与 LC3 的相互作用对细胞内自噬通路起着

重要作用。BNIP3/NIX 一旦表达,二聚并定位于线粒体外膜上,通透性过渡孔被打开,线粒体肿胀,线粒体膜电位丧失,从而增强自噬能力。这些受体蛋白不仅自身促进线粒体自噬,而且其二聚化和磷酸化状态也可进一步增强线粒体自噬。研究发现,在人类受试者单腿石膏固定 7 d 和小鼠后肢悬吊 3 d 的肌肉中,NIX 蛋白水平和 mRNA 表达增加,线粒体自噬增强^[28]。也有研究发现,在后肢卸荷诱导的废用性肌萎缩小鼠模型中,雌性小鼠在 24~48 h 时 BNIP3 含量比雄性高 4~10 倍,表明性别与肌萎缩中的线粒体自噬存在相关性^[29]。衰老过程中,人类和小鼠肌肉中 BNIP3 表达增加,可抑制衰老引起的炎症^[30]。此外,在衰老性肌萎缩中,BNIP3 还通过调节线粒体自噬和溶酶体功能来维持线粒体健康^[30],这一发现对以受体介导的线粒体自噬相关蛋白与溶酶体之间关系的研究提供了依据,未来可进一步探索。总之,维持线粒体自噬稳态对于延缓骨骼肌萎缩具有十分重要的作用。

2 运动对不同类型肌萎缩的影响

2.1 运动对衰老性肌萎缩的影响

人类随着年龄的增长,骨骼肌质量逐渐下降,增加了老年人跌倒和骨折的风险,限制了行动能力,进而增加了残疾的风险。因此,对于老年人来说,骨骼肌质量在保持身体健康方面起着重要作用。在衰老性肌萎缩中,PGC-1 α 下降^[11],由此增加 PGC-1 α 可有效缓解肌萎缩发生^[31]。然而线粒体生物生成并不意味着线粒体功能的增强,只有在受损细胞器数量减少的情况下,才能保持线粒体正常的功能。肥胖的老年人在线粒体生物生成中存在问题^[32],尽管 PGC-1 α 的 mRNA 升高,但是线粒体自噬被抑制,进而导致肌萎缩的发生。因此,维持线粒体生物生成与受损线粒体数量的平衡至关重要。老龄鼠的肌肉损失与 OPA1 表达降低相关,定期的运动训练可重新激活老龄鼠肌肉中 OPA1 的表达,进而延缓衰老性肌萎缩^[16]。另有研究证实,有氧运动可以增加线粒体的适应能力^[33]。老龄大鼠、小鼠进行爬梯训练、跑台训练、自由轮转训练,其肌纤维横截面积均增加,肌肉线粒体生物生成和线粒体自噬水平提高,与 AMPK/PGC-1 α 、AKT/mTOR 和 AKT/FoxO3a 信号轴相关,线粒体稳态得到维持,能够有效防治老年性肌萎缩^[34-35]。其中,爬梯训练效果显著。爬梯训练相当于抗阻训练,是促进肌肉肥

大最有效的方式。此外,高强度间歇训练通过激活 SIRT3/PGC-1 α 通路促进线粒体生物生成和线粒体自噬,改善骨骼肌线粒体功能,此研究仅针对雌性大鼠,存在一定的局限性^[36],未来需进一步研究性别对衰老肌萎缩的影响。综上,不同类型的运动均可延缓衰老性肌萎缩,但是性别及运动方式的不同,对于衰老性肌萎缩均会产生不同的影响,未来仍需进一步研究。

2.2 运动对废用性肌萎缩的影响

废用性肌萎缩是指长期不使用某肌肉或某肌群导致其萎缩和功能减退的情况。日常生活中,废用性肌萎缩可由术后卧床休息、长久坐立、微重力环境等因素引起,其在啮齿类动物模型中表现为肢体卸载、悬吊、固定等。有研究显示,后肢废用肌萎缩中的 PGC-1 α 蛋白和 mRNA 含量降低^[37],线粒体自噬活性增加^[38]。Rosa-Caldwell 等^[37]证实多次的后肢悬吊对线粒体质量的降低不会产生叠加效应,此项研究对于多次术后患者由于卧床休息次数过多导致肌萎缩的发生发展具有一定的临床指导意义。此外,线粒体退化发生在废用性肌萎缩前后因性别差异而不同,具体发生在雄性小鼠萎缩之前,雌性之后^[29]。研究表明,运动预处理可以改善机械通气引起的膈肌萎缩和后肢悬吊导致的肢体萎缩。与未进行运动预处理组大鼠相比较,运动预处理组提高了膈肌 PGC-1 α 的表达^[39]、腓肠肌和比目鱼肌 PGC-1 α 和 TFAM 的表达,改善肌萎缩^[40]。也有研究表明,在废用后进行运动疗法同样具有治疗意义。有研究显示,大鼠后肢固定重新活动的 3 d 或 7 d 内^[41-42],PINK1/Parkin 或 BNIP3 分别介导了线粒体自噬途径,同时,PGC-1 α 、NRF-1 和 TFAM 表达增加,线粒体含量增加^[42]。然而,大鼠后肢卸载肌肉恢复的 28 d 或 56 d 后,线粒体自噬标记物水平下降^[37]。由此推测早期阶段线粒体自噬活性的增加可能是一种保护机制,用于清除废用性肌萎缩中肿胀或功能失调的线粒体。然而这种过度的线粒体自噬可导致细胞死亡,加剧骨骼肌萎缩程度^[41]。因此,维持线粒体自噬的稳态至关重要。另有研究表明,对于废用性肌萎缩老年人来说,有氧运动是一种较为合适的运动方式。一项研究对固定 1 周的老年雄性大鼠进行运动干预,发现有氧训练相较于阻力训练来说,足底肌的肌纤维横截面积显著改善,泛素蛋白酶体活性降低,PGC-1 α 表达上调^[43]。另有研究发现,卧床休息的老年人,短期抗阻运动对

骨骼肌线粒体含量无影响^[44]。总之,废用前后进行运动疗法都可改善肌萎缩,其通过促进线粒体生物生成来调节线粒体自噬发挥作用的机制仍需进一步深入研究。

2.3 运动对癌症性肌萎缩的影响

骨骼肌萎缩是癌症的一个主要特征,表现为骨骼肌质量的下降和功能的改变。癌症性肌萎缩与 MQC 失调相关,因此调控 MQC 逐渐成为治疗靶点^[45-46]。研究表明,在接受联合(有氧和抗阻)训练 4 周的 C26 肿瘤携带小鼠中,LC3I/II 比例下降,通过抑制自噬来改变线粒体功能,改善肌萎缩^[47]。此外,对 C26 肿瘤携带小鼠进行中等强度训练,同样降低了自噬相关因子的表达,其与抗氧化能力的提高有关^[48]。癌症化疗后也会导致肌肉萎缩、纤维化和疲劳。有研究表明,对化疗后的 C26 荷瘤小鼠进行中等强度轮跑 2 周可逆转骨骼肌线粒体自噬的增加,提高肌肉的 ATP 含量和代谢能力^[45]。总之,运动可以延缓癌症导致的肌萎缩,大多与抑制线粒体自噬相关。有研究报道了线粒体变性与癌症性肌萎缩的关系,表明癌症小鼠股四头肌中的线粒体变性和在 2 周时明显,而肌肉萎缩在 4 周时明显,说明线粒体变性的峰值出现于肌萎缩发生之前^[49]。由此推测在肌萎缩发生前,早期进行运动干预改善线粒体的变性可作为未来的研究内容。虽然线粒体裂变是线粒体自噬的先决条件,但在癌症肌萎缩模型中对线粒体动力学的研究较少,未来可将线粒体动力学过程作为出发点,研究运动对癌症性肌萎缩的影响。需要注意的是,癌症患者的并发症(如厌食症、贫血等)可能会对肌肉功能的发挥产生一定的影响,未来可将运动疗法与抗贫血治疗^[50]或营养支持^[51]相结合改善肌萎缩。然而有研究表明,癌症晚期患者进行运动会缩短生命^[45]。因此,对癌症患者采用仔细评估的个性化运动治疗方案显得十分重要。

3 总结与展望

MQC 与肌萎缩的发生发展密切相关。不同运动方式对于不同类型肌萎缩发挥着不同的作用。对于废用性肌萎缩的早期阶段,运动可通过促进线粒体生物生成,激活线粒体自噬发挥积极作用;后期阶段则需要抑制线粒体自噬来改善肌萎缩。但对于肌萎缩后期阶段研究较少,未来仍需深入研究。另外,运动基于 MQC 改善肌萎缩仍需探讨线粒

体退化与肌萎缩发生的先后顺序,以寻找运动预处理的最佳治疗时机,为临床研究提供理论基础。此外,今后仍需进行大量实验及临床研究,探讨运动强度、运动时间等作用于肌萎缩不同时期的影响,以期更加系统规范地探讨运动基于 MQC 改善肌萎缩的具体机制,制定个性化运动方案。

参考文献:

- [1] ZHANG H J, WANG B H, WANG X, et al. Handelin alleviates cachexia- and aging-induced skeletal muscle atrophy by improving protein homeostasis and inhibiting inflammation [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2024, 15(1): 173-188.
- [2] TAKAHASHI A, HONDA Y, TANAKA N, et al. Skeletal muscle electrical stimulation prevents progression of disuse muscle atrophy via forkhead box O dynamics mediated by phosphorylated protein kinase B and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha [J]. *Physiol Res*, 2024, 73(1): 105-115.
- [3] JEONG J S, KIM J W, KIM J H, et al. Korean red ginseng suppresses mitochondrial apoptotic pathway in denervation-induced skeletal muscle atrophy [J]. *J Ginseng Res*, 2024, 48(1): 52-58.
- [4] AFFOURTIT C, CARRÉ J E. Mitochondrial involvement in sarcopenia [J]. *Acta Physiol*, 2024, 240(3): e14107.
- [5] DONG H, TSAI S Y. Mitochondrial properties in skeletal muscle fiber [J]. *Cells*, 2023, 12(17): 2183.
- [6] SLAVIN M B, MEMME J M, OLIVEIRA A N, et al. Regulatory networks coordinating mitochondrial quality control in skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(5): C913-C926.
- [7] PAEZ H G, PITZER C R, ALWAY S E. Age-related dysfunction in proteostasis and cellular quality control in the development of sarcopenia [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 249.
- [8] RIUS-PÉREZ S, TORRES-CUEVAS I, MILLÁN I, et al. PGC-1α, inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1452696.
- [9] HANDSCHIN C, CHIN S, LI P, et al. Skeletal muscle fiber-type switching, exercise intolerance, and myopathy in PGC-1α muscle-specific knock-out animals [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(41): 30014-30021.
- [10] KANG C, JI L L. PGC-1α overexpression via local transfection attenuates mitophagy pathway in muscle disuse atrophy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 93: 32-40.
- [11] YEO D, KANG C, GOMEZ-CABRERA M C, et al. Intensified mitophagy in skeletal muscle with aging is downregulated by PGC-1α overexpression *in vivo* [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 130: 361-368.
- [12] KONG S, CAI B, NIE Q. PGC-1α affects skeletal muscle and adipose tissue development by regulating mitochondrial biogenesis

- [J]. *Mol Genet Genomics*, 2022, 297(3): 621–633.
- [13] THEILEN N T, JEREMIC N, WEBER G J, et al. TFAM overexpression diminishes skeletal muscle atrophy after hindlimb suspension in mice [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 666: 138–147.
- [14] GARCÍA-PEÑA L M, ABEL E D, PEREIRA R O. Mitochondrial dynamics, diabetes, and cardiovascular disease [J]. *Diabetes*, 2024, 73(2): 151–161.
- [15] CHEN H, VERMULST M, WANG Y E, et al. Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations [J]. *Cell*, 2010, 141(2): 280–289.
- [16] TEZZE C, ROMANELLO V, DESBATS M A, et al. Age-associated loss of OPA1 in muscle impacts muscle mass, metabolic homeostasis, systemic inflammation, and epithelial senescence [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1374–1389.
- [17] ROMANELLO V, GUADAGNIN E, GOMES L, et al. Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy [J]. *EMBO J*, 2010, 29(10): 1774–1785.
- [18] FAVARO G, ROMANELLO V, VARANITA T, et al. DRP1-mediated mitochondrial shape controls calcium homeostasis and muscle mass [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2576.
- [19] DULAC M, LEDUC-GAUDET J P, CEFIS M, et al. Regulation of muscle and mitochondrial health by the mitochondrial fission protein Drp1 in aged mice [J]. *J Physiol*, 2021, 599(17): 4045–4063.
- [20] CHAN N C, SALAZAR A M, PHAM A H, et al. Broad activation of the ubiquitin-proteasome system by Parkin is critical for mitophagy [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(9): 1726–1737.
- [21] HYATT H, DEMINICE R, YOSHIHARA T, et al. Mitochondrial dysfunction induces muscle atrophy during prolonged inactivity: a review of the causes and effects [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 662: 49–60.
- [22] YANG X, XUE P, YUAN M, et al. SESN2 protects against denervated muscle atrophy through unfolded protein response and mitophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 805.
- [23] JI L L, YEO D, KANG C. Muscle disuse atrophy caused by discord of intracellular signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020; 33(11): 727–744.
- [24] MEMME J M, OLIVEIRA A N, HOOD D A. p53 regulates skeletal muscle mitophagy and mitochondrial quality control following denervation-induced muscle disuse [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(2): 101540.
- [25] WANG Z, XIA T, JIN S, et al. Chronic restraint stress-induced muscle atrophy leads to fatigue in mice by inhibiting the AMPK signaling pathway [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(10): 1321.
- [26] LEDUC-GAUDET J P, REYNAUD O, HUSSAIN S N, et al. Parkin overexpression protects from ageing-related loss of muscle mass and strength [J]. *J Physiol*, 2019, 597(7): 1975–1991.
- [27] LEDUC-GAUDET J P, MAYAKI D, REYNAUD O, et al. Parkin overexpression attenuates sepsis-induced muscle wasting [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1454.
- [28] LEERMAKERS P A, KNEPPERS A E M, SCHOLS A M W J, et al. Skeletal muscle unloading results in increased mitophagy and decreased mitochondrial biogenesis regulation [J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(6): 769–778.
- [29] ROSA-CALDWELL M E, LIM S, HAYNIE W S, et al. Mitochondrial aberrations during the progression of disuse atrophy differentially affect male and female mice [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 2056–2068.
- [30] IRAZOKI A, MARTINEZ-VICENTE M, APARICIO P, et al. Coordination of mitochondrial and lysosomal homeostasis mitigates inflammation and muscle atrophy during aging [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(4): e13583.
- [31] LIANG J, ZHANG H, ZENG Z, et al. Lifelong aerobic exercise alleviates sarcopenia by activating autophagy and inhibiting protein degradation via the AMPK/PGC-1 α signaling pathway [J]. *Metabolites*, 2021, 11(5): 323.
- [32] POTES Y, PÉREZ-MARTINEZ Z, BERMEJO-MILLO J C, et al. Overweight in the elderly induces a switch in energy metabolism that undermines muscle integrity [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(2): 217–230.
- [33] TROUWBORST I, VERREIJEN A, MEMELINK R, et al. Exercise and nutrition strategies to counteract sarcopenic obesity [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 605.
- [34] ZENG Z, LIANG J, WU L, et al. Exercise-induced autophagy suppresses sarcopenia through Akt/mTOR and Akt/FoxO3a signal pathways and AMPK-mediated mitochondrial quality control [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 583478.
- [35] WANG C, LIANG J, REN Y, et al. A preclinical systematic review of the effects of chronic exercise on autophagy-related proteins in aging skeletal muscle [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 930185.
- [36] HAN C, LU P, YAN S Z. Effects of high-intensity interval training on mitochondrial super complex assembly and biogenesis, mitophagy, and the AMP-activated protein kinase pathway in the soleus muscle of aged female rats [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 158: 111648.
- [37] ROSA-CALDWELL M E, BROWN J L, PERRY R A Jr, et al. Regulation of mitochondrial quality following repeated bouts of hindlimb unloading [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(3): 264–274.
- [38] YAMASHITA S I, KYUUMA M, INOUE K, et al. Mitophagy reporter mouse analysis reveals increased mitophagy activity in disuse-induced muscle atrophy [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(11): 7612–7624.
- [39] SMUDER A J, MORTON A B, HALL S E, et al. Effects of exercise preconditioning and HSP72 on diaphragm muscle function during mechanical ventilation [J]. *J Cachexia*

Sarcopenia Muscle, 2019, 10(4): 767-781.

[40] THEILEN N T, JEREMIC N, WEBER G J, et al. Exercise preconditioning diminishes skeletal muscle atrophy after hindlimb suspension in mice [J]. J Appl Physiol, 2018, 125(4): 999-1010.

[41] WANG F, ZHOU T, ZHOU C X, et al. The worsening of skeletal muscle atrophy induced by immobilization at the early stage of remobilization correlates with BNIP3-dependent mitophagy [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2023, 24(1): 632.

[42] DEVAL C, CALONNE J, COUDY-GANDILHON C, et al. Mitophagy and mitochondria biogenesis are differentially induced in rat skeletal muscles during immobilization and/or remobilization [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3691.

[43] VECHETTI-JUNIOR I J, BERTAGLIA R S, FERNANDEZ G J, et al. Aerobic exercise recovers disuse-induced atrophy through the stimulus of the LRP130/PGC-1 α complex in aged rats [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(5): 601-609.

[44] MARSHALL R N, SMEUNINX B, SEABRIGHT A P, et al. 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, 2022, 10(13): e15345.

[45] BALLARÒ R, BELTRÀ M, LUCIA S D, et al. Moderate exercise in mice improves cancer plus chemotherapy-induced muscle wasting and mitochondrial alterations [J]. FASEB J, 2019, 33(4): 5482-5494.

[46] MALLARD J, HUCTEAU E, HUREAU T J, et al. Skeletal muscle deconditioning in breast cancer patients undergoing chemotherapy: current knowledge and insights from other cancers [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 719643.

[47] RANJBAR K, BALLARÒ R, BOVER Q, et al. Combined exercise training positively affects muscle wasting in tumor-bearing mice [J]. Med Sci Sports Exerc, 2019, 51(7): 1387-1395.

[48] BALLARÒ R, PENNA F, PIN F, et al. Moderate exercise improves experimental cancer Cachexia by modulating the redox homeostasis [J]. Cancers, 2019, 11(3): 285.

[49] BROWN J L, ROSA-CALDWELL M E, LEE D E, et al. Mitochondrial degeneration precedes the development of muscle atrophy in progression of cancer cachexia in tumour-bearing mice [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(6): 926-938.

[50] HASSAN TALUKDER M A H, LEE J I, HEGARTY J P, et al. Obligatory role of Schwann cell-specific erythropoietin receptors in erythropoietin-induced functional recovery and neurogenic muscle atrophy after nerve injury [J]. Muscle Nerve, 2021, 63(2): 268-272.

[51] WU Z J, LI W H, YANG Y H, et al. Eicosapentaenoic acid-enriched phospholipids alleviate skeletal muscle atrophy in lewis lung carcinoma mouse model [J]. Mol Nutr Food Res, 2023, 67(13): e2300033.

[收稿日期] 2023-11-30