

运动对线粒体介导骨骼肌细胞凋亡信号通路的影响

蔺海旗¹ 陈亮² 王震³ 林文毅^{4*} 元宇^{4*}

(¹华南理工大学体育学院, 广州 510641; ²广州中医药大学体育健康学院, 广州 510006; ³广东青年职业学院, 广州 510545; ⁴广州体育学院运动与健康学院, 广州 510500)

摘要 细胞凋亡是一种程序化的细胞死亡方式, 其信号传导通路分为外源性和内源性两条主要途径, 线粒体在内源性细胞凋亡途径中扮演着重要的角色。研究表明, 运动可通过调节线粒体介导骨骼肌细胞凋亡的进程, 而运动调节线粒体介导骨骼肌细胞凋亡信号通路影响机体细胞生物进程的机制仍有待研究。该文主要阐述了线粒体介导细胞凋亡信号传导通路及运动对其的调控作用机制, 旨在为线粒体相关代谢性疾病的防治提供运动干预理论基础。

关键词 运动; 线粒体; 骨骼肌; 细胞凋亡; 肌肉衰减症

Effects of Exercise on the Signaling Pathway of Mitochondrial-Mediated Skeletal Muscle's Apoptosis

LIN Haiqi¹, CHEN Liang², WANG Zhen³, LIN Wentao^{4*}, YUAN Yu^{4*}

(¹College of Physical Education, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China; ²Institute of Physical Education and Health, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; ³Guang Dong Youth Vocational College, Guangzhou 510545, China; ⁴School of Sports and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract Apoptosis is a programmed cell death. Its signal transduction pathway can be divided into exogenous and endogenous pathways. Mitochondria plays an important role in the intrinsic apoptotic pathway. It has been found that exercise can regulate the process of mitochondrial mediated apoptosis of skeletal muscle cells. However, the mechanism of motor regulation of mitochondria-mediated skeletal muscle cell apoptosis signaling pathway affecting the cellular biological processes has not been clarified. This article mainly elaborates the signal transduction pathway of mitochondria-mediated apoptosis and the mechanism of exercise regulating the signal transduction pathway, aiming to provide a theoretical basis for exercise intervention for the prevention and treatment of mitochondrial-related metabolic diseases.

Keywords exercise; mitochondria; skeletal muscle; cell apoptosis; sarcopenia

细胞凋亡是指机体为维持内环境稳定, 由基因调控的细胞自主程序性死亡方式^[1], 其中线粒体在内源性细胞凋亡途径中扮演着重要的角色。研究表

明, 运动应激使线粒体膜通透性改变并释放凋亡因子, 进而激活细胞凋亡信号通路, 诱导细胞凋亡^[1-3]。而运动调节线粒体介导的细胞凋亡信号通路对细胞

收稿日期: 2020-07-29 接受日期: 2020-11-04

教育部人文社会科学研究青年基金项目(批准号: 20YJCZH090)、广东省哲学社会科学“十三五”规划项目(批准号: GD19YTY01)、广东省教育科学“十三五”规划项目(批准号: 2018GXJK001)和广东省攀登计划基金项目(批准号: PDJH2020a11092)资助的课题

*通讯作者。Tel: 020-87113775, E-mail: gtwltn@126.com; yuanyumail@126.com

Received: July 29, 2020 Accepted: November 4, 2020

This work was supported by Foundation for Humanities and Social Sciences Research of the Ministry of Education (Grant No.20YJCZH090), Guangdong Philosophy and Social Science Project (Grant No.GD19YTY01), Guangdong Educational Science Planning Project (Grant No.2018GXJK001) and Guangdong Climbing Plan Fund Project (Grant No.PDJH2020a11092)

*Corresponding authors. Tel: +86-20-87113775, E-mail: gtwltn@126.com; yuanyumail@126.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5434>

生物进程影响的阐述相对较少。本文对线粒体介导的细胞凋亡信号通路和运动调节线粒体介导的细胞凋亡等生物进程的作用予以综述, 探析运动调节线粒体介导骨骼肌细胞凋亡内在调控机制, 旨在为线粒体相关代谢性疾病的防治提供运动干预理论依据。

1 线粒体介导细胞凋亡信号通路概述

1.1 线粒体介导细胞凋亡的关键因素

1.1.1 细胞色素c 细胞色素c(cytochrome C, Cyt-c)位于线粒体内外膜间隙且紧贴内膜而不通过外膜。线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)变化之前甚至没有变化时均可检测到线粒体释放Cyt-c至胞质^[4]。研究发现, 线粒体膜上还存在MAC(mitochondrial apoptosis-induced channel)通道, 解释了 $\Delta\Psi_m$ 无变化且线粒体膜完好时仍能释放Cyt-c至胞质的原因^[5]。线粒体释放Cyt-c后阻止线粒体呼吸链电子传递^[6], 能量供给受阻, 凋亡酶激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)和Caspase-9与胞质中的Cyt-c形成复合体, 激活Caspase级联反应, 诱导细胞凋亡。

1.1.2 凋亡诱导因子 凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)是位于线粒体内外膜间隙的黄素蛋白, 具有电子供体/受体功能, 受到膜内外信号刺激时进入胞质和胞核导致DNA断裂。正常细胞中微量AIF将会导致细胞染色质凝集、 $\Delta\Psi_m$ 消失。研究发现, AIF在细胞凋亡中与Cyt-c、Apaf-1和Caspase级联反应没有关联^[7], 为非Caspase依赖性细胞凋亡信号通路因子。

1.1.3 核酸内切酶G 核酸内切酶G(endonuclease G, EndoG)是线粒体释放的凋亡蛋白, 其功能与AIF相似, 从线粒体膜间隙释放导致细胞核内DNA降解^[8], 为非Caspase依赖性凋亡蛋白。最近发现线粒体可释放Smac/Diablo、Htr2A/Omi到细胞质中, 激活Caspase级联从而诱导细胞凋亡^[9]。

1.1.4 线粒体外膜通透性 线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)的改变是细胞凋亡过程中不可逆转的关键点, 它与Bcl-2家族成员的活化、线粒体通透性转化孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放、ROS及Caspase等均直接关联。MPTP开放程度决定线粒体功能。MPTP开放可能在Cyt-c释放和Caspase激活之后^[10], Caspase具有诱导MPTP开放的功能, 相反MPTP的开放诱导Caspase启动正反馈机

制。研究发现, 细胞内 Ca^{2+} 浓度升高会引起 $\Delta\Psi_m$ 下降, 而膜电位下降使线粒体内 Ca^{2+} 释放增加, $\Delta\Psi_m$ 下降影响能量代谢过程, 引起脂质过氧化, 造成细胞凋亡, 该进程可被 Ca^{2+} 抑制剂阻断^[11]。可见, Ca^{2+} 是引起MPTP开放、 $\Delta\Psi_m$ 改变致细胞凋亡的重要原因。ROS可作为第二信使通过Caspase级联和Bcl-2家族调控线粒体通透孔。Bcl-2家族分为促凋亡蛋白家族(Bax、Bak等)和抗凋亡蛋白家族(Bcl-2、Bcl-xL等)两类。Bcl-2家族通过连接线粒体通道孔ANT和VDAC, 激活或抑制线粒体通透孔^[12]。Bax与Bak通过结合线粒体外膜VDAC, 使MPTP开放, 实现 $\Delta\Psi_m$ 降低。ADP与ATP是线粒体通透孔的内源性抑制物, 其耗竭促进MPTP的开放, 基质碱性和 $\Delta\Psi_m$ 下降也可使MPTP开放^[13]。

1.1.5 线粒体动力学 线粒体通过持续的融合和分裂改变自身形态、数量、分布和功能的生物学过程为线粒体动力学^[14]。研究表明, 线粒体分裂/融合参与了细胞凋亡的调控^[15]。线粒体分裂如何激活细胞凋亡? 这可能与线粒体通过Bax、Bak改变其分裂的机制, 裂解从分裂部位发出的狭窄囊泡或小管, 进而诱导Cyt-c的释放有关。线粒体分裂机制和Bcl-2蛋白家族的功能有交叉, 而且线粒体分裂过程可能促进Cyt-c释放进而诱发细胞凋亡^[16]。线粒体融合由OPA1(optic atrophy 1)完成, OPA1缺失促进细胞凋亡, 而高表达抑制细胞凋亡^[17]。细胞凋亡与线粒体动力学间的相互联系, 有待进一步探索。

1.2 线粒体介导的细胞凋亡信号通路

细胞凋亡的信号传导分为外源性和内源性(线粒体)两条途径^[18]。外源性凋亡途径是由TNF- α 、TRAIL、FAS-L等凋亡受体介导。Fas-配体(Fas-ligand, FAS-L)与FAS结合通过募集衔接FADD启动细胞凋亡。FADD与Caspase-8结合并诱导其二聚化, 导致其活化。活跃的Caspase-8激活Caspase-3/7, 诱导细胞凋亡。线粒体是内源性细胞凋亡的调控中心, 根据信号通路传导方式的不同, 分为Caspase依赖性和非Caspase依赖性细胞凋亡信号通路(图1)。

1.2.1 Caspase依赖性细胞凋亡信号通路 线粒体介导细胞凋亡的信号通路是由不同的刺激(DNA突变、有丝分裂阻滞)诱导的, 这些刺激激活Bcl-2家族中唯BH3域蛋白(only BH3 domain protein)、唯BH3域蛋白抑制抗凋亡Bcl-2蛋白并激活促凋亡Bcl-2蛋白的效应子Bax和Bak, 导致MOMP改变, 释放凋亡

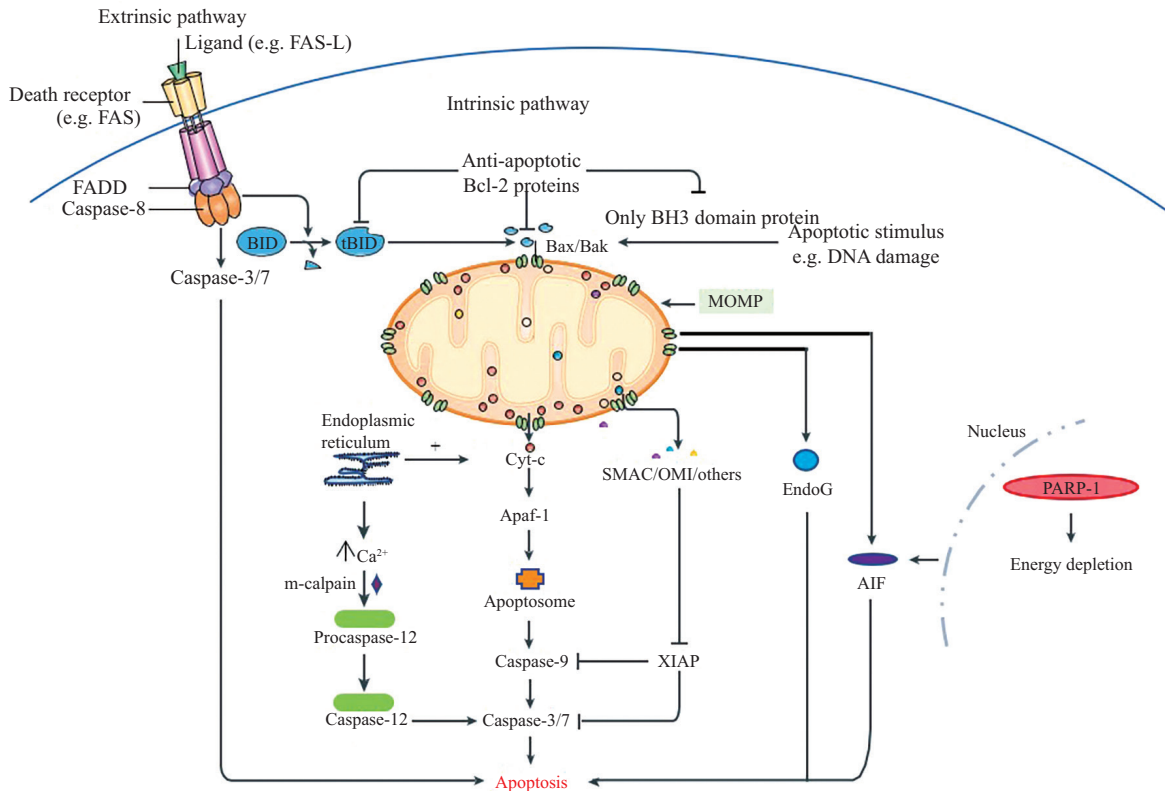


图1 线粒体介导的细胞凋亡信号通路(根据参考文献[18]修改)

Fig.1 Mitochondrial-mediated apoptotic signaling pathway (modified from reference [18])

因子从而激活细胞凋亡信号通路,发挥促凋亡效应。MOMP导致SMAC、OMI等蛋白的释放,阻断Caspase抑制剂XIAP蛋白与Caspases-3/7/9的结合,进而促进细胞凋亡。通常情况下Caspase以无活性酶原procaspase的形式存在,并经Caspase级联反应被激活,Caspase-3是细胞凋亡进程中关键的效应因子。机体内 Ca^{2+} 、ROS和氧化应激因子等作用于线粒体膜,使MPTP开放, $\Delta\Psi_{\text{mt}}$ 降低,MPTP开放后线粒体将Cyt-c释放到胞质,与Apaf-1、ATP/dATP和procaspase-9形成Apoptosome凋亡体复合物,进而募集并二聚化procaspase-9,Caspase-9依次激活Caspase-3,引发Caspase级联反应,剪切下游Caspase效应子或底物,最终水解一系列底物,诱导细胞凋亡。内质网应激可通过Calpain介导的Caspase-12的激活触发细胞凋亡,Caspase-12随后裂解活化procaspase-3。此外,内质网还能诱导线粒体释放Cyt-c。Caspase 8介导唯BH3域蛋白BID的裂解和激活,生成tBID,关联外源性和内源性细胞凋亡途径。

1.2.2 非Caspase依赖性细胞凋亡信号通路 非Caspase依赖性细胞凋亡信号通路主要通过AIF和EndoG的释放来实现,两种蛋白均可致大量DNA片

段化,诱导细胞凋亡。AIF是PARP-1介导的细胞凋亡信号通路的下游效应物,受凋亡信号刺激时,AIF从线粒体转至细胞核,直接引起DNA断裂,导致细胞凋亡。另外,PARP-1的过度激活也可导致AIF释放和ATP大量消耗,从而导致能量衰竭,触发细胞凋亡。同样,EndoG不依赖于Caspase信号通路可致使DNA片段化,诱发细胞凋亡。

从线粒体动力学与细胞凋亡的角度研究发现,在细胞凋亡的早期,内质网靠向线粒体,并伸出长管缠绕线粒体,两者共同形成膜质微区复合体,并致使两者的接触部位向内凹陷。一般情况下,线粒体在Drp1的作用下分裂成两个不同子线粒体。而在诱导凋亡的作用下,Bax和Bak转移到膜质微区附近,同时在线粒体外膜上打孔,致使Cyt-c释放,诱导细胞凋亡^[16]。

2 运动对线粒体介导的细胞凋亡信号通路的调控

2.1 有氧运动对线粒体介导的细胞凋亡信号通路的影响

线粒体膜间隙促凋亡因子释放参与细胞凋亡^[19],

运动可通过线粒体介导细胞凋亡信号通路^[20-21](图2)。研究表明, 氧化应激与线粒体功能障碍导致膜间隙凋亡蛋白大量释放是细胞凋亡的重要原因^[21], 探讨不同的运动方式、运动强度对骨骼肌细胞凋亡信号通路的影响具有重要意义。

不同强度的有氧运动对线粒体介导的细胞凋亡信号通路影响存异。8周中等强度跑台运动后, 大鼠比目鱼肌细胞中Bcl-2表达上调, Bax和Apaf-1表达下调, 比目鱼肌DNA降解程度下降^[22]。与青年组相比, 老年大鼠腓肠肌和比目鱼肌中Bax与Caspase-3增加, 而DNA降解程度增加, 但老年大鼠进行12周跑台运动后骨骼肌中Bcl-2增加, 而Bax含量减少, DNA降解程度明显减弱^[23]。运动对骨骼肌和心肌细胞凋亡的影响不同, 中等强度的有氧运动可降低大鼠骨骼肌和心肌细胞凋亡程度, HSP70含量与Bax含量呈负相关, 与Bcl-2含量呈正相关, Mn-SOD含量与凋亡指数呈负相关^[24]。中等强度耐力运动可增加抗凋亡蛋白酶的活性, 减少ROS诱导的Cyt-c从心脏线粒体中释放, 减弱心肌细胞凋亡^[25], 这表明运动诱导的线粒体适应有助于运动诱导的心脏保护。最近研究显示, 低强度激光治疗可防止高强度运动诱导的肌肉细胞凋亡^[26]。

大强度、大运动量运动后腓肠肌和比目鱼肌细胞均出现DNA片段化^[20], 但安静组小鼠未发现凋亡细胞, 认为大运动量可引起骨骼肌细胞凋亡^[27]。大强度运动后抑制凋亡蛋白Bcl-2的表达, 促凋亡蛋白Bax增加, 而运动后恢复期, 蛋白Bcl-2表达增加、Bax表达减少, 细胞凋亡发生一定程度的逆转^[28], 这表明运动对细胞凋亡的影响具有时相性。一次性有氧运动对骨骼肌线粒体介导的细胞凋亡信号通路的影响如何? 研究显示, 60 min的单次跑台运动可显著降低心肌、比目鱼肌和腓肠肌线粒体MPTP的开放敏感性, 然而肌组织中Bax、Bcl-2、Cyt-c和Caspase-3均未显著性变化^[29], 提示一次性运动对线粒体介导的细胞凋亡信号通路的影响尚不明显。而急性力竭游泳运动6、12、24、48 h后MDA、SOD活性显著下降, 运动6 h后 Bcl-2 mRNA表达明显下降, PGC-1 α 的mRNA和蛋白表达在不同时间点显著增加^[30], 上述研究表明, 长时间急性力竭运动后细胞氧化应激水平和酶抗氧化能力均降低, 随着氧化应激的降低, 骨骼肌细胞凋亡受到抑制, 这在一定程度上归因于PGC-1 α 水平的提高, PGC-1 α 的过表达可抑

制Caspase-3的增加及DNA片段化, 同样, PGC-1 α 缺失将促进线粒体释放更多Cyt-c。

有氧运动对线粒体介导的细胞凋亡, 差异反映在运动强度、肌纤维的类型等方面。适宜的运动强度可减弱细胞凋亡的程度, 而大强度、大运动量和力竭运动可引起或加剧肌细胞凋亡, 而其原因有待进一步探索。

2.2 抗阻运动对线粒体介导的细胞凋亡信号通路的影响

抗阻运动是有效改善机体肌骨系统功能的运动方式^[31], 然而其对线粒体介导的骨骼肌细胞凋亡信号通路影响的研究相对较少。衰老大鼠进行8周不同负重强度的抗阻运动后, 腓肠肌Bcl-2/Bax mRNA比值升高, $\Delta\Psi_{mt}$ 下降的细胞百分率减少。低、中强度负重抗阻运动能降低衰老过程中腓肠肌胞质Ca²⁺、提高 $\Delta\Psi_{mt}$, 改善线粒体功能, 从而预防、延缓衰老进程中线粒体功能障碍的发生^[32], 这与抗阻运动调控腓肠肌细胞凋亡的发生与发展的结果相一致^[33], 表明中、低强度的抗阻运动可改善线粒体介导的肌细胞凋亡。抗阻训练增加骨骼肌热休克蛋白表达, 进而与Apaf-1结合, 减少Apoptosome凋亡复合体的形成, 中断线粒体介导的Caspase依赖性细胞凋亡信号通路^[34]。递增负荷抗阻运动较对照组显著降低成年雄性大鼠心肌Caspase-3的含量, 抑制细胞凋亡^[35]。终身运动可通过PGC-1 α -p53轴调控骨骼肌细胞凋亡、自噬等^[36]。衰老进程中肌衰减症与细胞凋亡有关^[36-37], 探索衰老进程中细胞凋亡发生的适宜运动强度和调控机制是未来研究方向之一, 以延缓衰老进程中细胞凋亡的发生, 减少肌肉丢失, 维持肌肉的耐力和力量素质, 促进机体健康。

2.3 运动通过线粒体介导的细胞凋亡信号通路防控慢性代谢疾病

运动可调节线粒体生物发生、融合、分裂和自噬等动态协调过程的信号联动机制, 确保线粒体稳态调控系统的功能完整性, 进而防控慢性代谢疾病的发生与发展^[38]。可见, 运动调节线粒体介导的细胞凋亡信号通路在疾病防治中具有重要作用^[39-42]。

运动作为骨骼肌重构和细胞凋亡的正调控因子(图2), 对肥胖者骨骼肌重构和线粒体介导的细胞凋亡的影响机制如何? 肥胖的特点是诱导骨骼肌重构和线粒体介导的细胞凋亡。研究显示, 12周的运动可改善肥胖引起的骨骼肌肌外间隙增加和横截面积

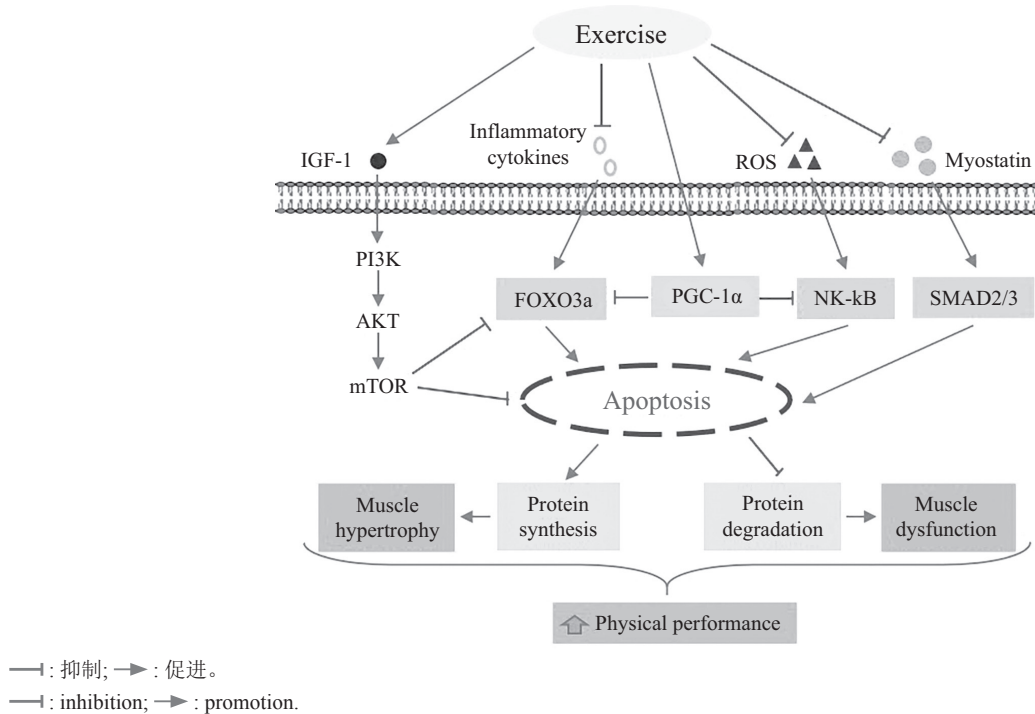


图2 运动对线粒体介导骨骼肌细胞凋亡信号通路的调控机制

Fig.2 The regulatory mechanism of exercise on the signaling pathway of mitochondrial-mediated skeletal muscle's apoptosis

的减少,减弱由肥胖引起的线粒体介导的骨骼肌凋亡信号,预防线粒体介导的细胞凋亡的增加^[43]。高脂膳食大鼠骨骼肌的功能削弱,ROS产生增加,线粒体功能受损,PGC1 α 和CPT1表达降低,线粒体生物发生减少,细胞凋亡增加,而中等强度递增负荷跑台运动减弱了上述肥胖对肌肉功能带来的损害^[44]。可见,运动调节线粒体介导的细胞凋亡可减轻肥胖引起的骨骼肌重构,减轻对骨骼肌功能的损害,抑制由肥胖引起的骨骼肌重构和线粒体介导的骨骼肌细胞凋亡。在脑健康方面,自主转轮运动减少脑梗死,促进海马源性神经营养因子的表达,降低Bax/Bcl-2比值和Caspase-3的表达^[45],抑制细胞凋亡,改善缺血后的脑功能损害。运动调节线粒体介导的细胞凋亡信号通路可影响肥胖和脑健康的发生与发展,可以线粒体介导的细胞凋亡信号通路的运动调控为切入点,为临床治疗提供借鉴。

众所周知,癌症化疗具有多种不可逆的副作用,包括对线粒体DNA的损害,可引起肌肉萎缩和机体疲劳。而中低强度跑台运动可增强线粒体功能并抑制细胞凋亡以及TPH、5-HT的过表达,从而缓解化疗引起的腓肠肌的肌无力和中枢疲劳^[46]。糖尿病大鼠6周中等强度跑台运动后,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)水平显著升高, t-PI3-K、p-PI3-K

和p-CREB的水平及p-CREB/t-CREB比率均显著增加,而Caspase-3水平显著下降,提示跑台运动可通过增加比目鱼肌中NGF水平诱导p-PI3-K的激活来抑制肌细胞凋亡^[47]。然而,值得注意的是, p-PI3-K的增加是运动诱导NGF增加的结果,还是运动本身直接促进了p-PI3-K的激活,尚不清楚。总之,运动对糖尿病大鼠比目鱼肌细胞凋亡具有抑制作用。衰老进程中,骨骼肌细胞自噬功能障碍或过度凋亡可导致肌衰减症。研究发现,游泳运动联合亚精胺可通过激活AMPK-FOXO3a信号通路诱导自噬,使Beclin1和LC3-II/LC3-I比值升高,抗凋亡Bcl-2表达上调,促凋亡Bax和Caspase-3表达下调^[48]。可见,游泳运动联合亚精胺可通过AMPK-FOXO3a信号通路增强细胞自噬,抑制细胞凋亡,防治增龄性肌衰减症。

3 小结与展望

在分子水平上探究运动对人体的影响,为运动如何防治疾病发生提供依据,有助于为临床或机制研究完善理论基础,对人类健康促进产生积极影响^[49-50]。线粒体通过调节能量代谢和生物合成在细胞的生存与凋亡中起关键作用。深入研究理解线粒体的功能,可进一步改善我们对某些疾病的认识,并提出新的治疗途径^[51]。Bcl-2家族、Ca²⁺、ROS等因子对

MPTP开放程度的影响是决定细胞凋亡的关键。当MPTP开放后 $\Delta\Psi_m$ 降低, 其间大量的凋亡因子被释放到细胞核执行细胞凋亡, 当MPTP关闭后 $\Delta\Psi_m$ 升高, 降低细胞凋亡。

功能内稳态(function-specific homeostasis, FSH)是生命系统维持功能稳定发挥的负反馈状态。细胞的每种功能也有其对应的FSH^[52]。机体随着衰老的进程伴有不同的FSH逐渐更替。运动调节线粒体介导骨骼肌细胞凋亡的信号通路就是从生物学细胞分子层面促进/减缓细胞进程。不同的运动强度、运动方式对线粒体介导的细胞凋亡存在差异。适宜的运动强度可使线粒体产生适应性改变, 抑制肌细胞凋亡, 大强度运动加剧或促进细胞凋亡。目前运动调节线粒体介导骨骼肌细胞凋亡的直接研究较少, 许多问题尚未解决。在鲜有的研究中, 运动仅作为一个变量。运动强度、类型、时间长短等因素对线粒体介导的细胞凋亡的影响都有待进一步深入研究。同时, 研究局限于动物实验, 而离体与在体结合, 动物实验与人体临床实验相结合的研究需要进一步探究, 深入研究运动对线粒体介导骨骼肌细胞凋亡信号通路中关键基因与蛋白的时相性变化的影响, 进一步阐述运动介导肌细胞凋亡的分子机制。随着研究的深入, 从细胞凋亡的角度, 对关键靶点进行研究, 进一步丰富和完善相关分子信号理论, 为运动防控慢性代谢疾病提供理论依据。

参考文献 (References)

- [1] D'ARCY M S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. *Cell Biol Int*, 2019, 43(6): 582-92.
- [2] PISTRITTO G, TRISCIUOGLIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 603-19.
- [3] MAJTNEROVÁ P, ROUŠAR T. An overview of apoptosis assays detecting DNA fragmentation [J]. *Mol Biol Rep*, 2018, 45(5): 1469-78.
- [4] WAN J, KALPAGE H A, VAISHNAV A, et al. Regulation of respiration and apoptosis by cytochrome c threonine 58 phosphorylation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15815.
- [5] CHIMENTI M S, SUNZINI F, FIORUCCI L, et al. Potential role of cytochrome c and tryptase in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis: focus on resistance to apoptosis and oxidative stress [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2363.
- [6] KALPAGE H A, WAN J, MORSE P T, et al. Cytochrome c phosphorylation: control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 121: 105704.
- [7] FANG X, MIAO X L, LIU J L, et al. Berberine induces cell apoptosis through cytochrome C/apoptotic protease-activating factor 1/caspase-3 and apoptosis inducing factor pathway in mouse insulinoma cells [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(11): 853-60.
- [8] LI L Y, LUO X, WANG X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria [J]. *Nature*, 2001, 412: 95-9.
- [9] AZAMI M, RANJKESH A V, KHANAHMAD H, et al. Immunology and genetic of leishmania infantum: the role of endonuclease G in the apoptosis [J]. *J Res Med Sci*, 2018, 23: 36.
- [10] TEIXEIRA J, OLIVEIRA C, CAGIDE F, et al. Discovery of a new mitochondria permeability transition pore (mPTP) inhibitor based on gallic acid [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2018, 33(1): 567-76.
- [11] HE L, POBLENS A T, MEDRANO C J. Lead and calcium produce rod photoreceptor cell apoptosis by opening the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Biol Chem*, 2000, 275(16): 12175-84.
- [12] GROSS A. BCL-2 family proteins as regulators of mitochondria metabolism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(8): 1243-6.
- [13] DILISA F, BERNARDJ P. Mitochondrial function and myocardial aging, a critical analysis of the role of permeability transition [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(2): 222-32.
- [14] JIN C, MIAO X, ZHONG Y, et al. The renoprotective effect of diosgenin on aristolochic acid I-induced renal injury in rats: impact on apoptosis, mitochondrial dynamics and autophagy [J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 7456-67.
- [15] WANG B, XIAO X, HUANG F, et al. Syntaxin-17-dependent mitochondrial dynamics is essential for protection against oxidative-stress-induced apoptosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(11): 522.
- [16] 郑凯, 杨梅桂, 闫朝君, 等. 线粒体动力学与细胞凋亡[J]. *中国细胞生物学报*(ZHENG K, YANG M G, YAN C J, et al. Mitochondrial dynamics and apoptosis [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*), 2019, 41(8): 1467-76.
- [17] FACCENDA D, NAKAMURA J, GORINI G, et al. Control of mitochondrial remodeling by the ATPase inhibitory factor 1 unveils a pro-survival relay via OPA1 [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(8): 1869-83.
- [18] BOCK F J, TAIT S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [19] HENGARTNER M O. The biochemistry of apoptosis [J]. *Nature*, 2000, 407(6805): 770-6.
- [20] ARSLAN S, ERDEM S, SIVRI A, et al. Exercise-induced apoptosis of rat skeletal muscle and the effect of meloxicam [J]. *Rheumatol Int*, 2002, 21(4): 133-6.
- [21] VESCOVO G, VOLTERRANI M, ZENNARO R, et al. Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes [J]. *Heart*, 2000, 84(4): 431-7.
- [22] PINGITORE A, LIMA G P, MASTORCI F, et al. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports [J]. *Nutrition*, 2015, 31(7/8): 916-22.
- [23] SIU P M, BRYNER R W, MARTYN J K, et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles [J].

- FASEB J, 2004, 18(10): 1150-2.
- [24] SIU P M, BAE S, BODYAK N, et al. Response of caspase-independent apoptotic factors to high salt diet-induced heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(3): 678-86.
- [25] KAVAZIS A N, MCCLUNG J M, HOOD D A, et al. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(2): H928-35.
- [26] DE SOUZA OLIVEIRA C, DE OLIVEIRA H A, TEIXEIRA I L A, et al. Low-level laser therapy prevents muscle apoptosis induced by a high-intensity resistance exercise in a dose-dependent manner [J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35(8): 1867-70.
- [27] NO M H, HEO J W, YOO S Z, et al. Effects of aging and exercise training on mitochondrial function and apoptosis in the rat heart [J]. *Pflügers Arch*, 2020, 472(2): 179-93.
- [28] ARISI M F, CHIRICO E N, SEBENY R, et al. Myocardial apoptosis and mesenchymal stem cells with acute exercise [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(11): e13297.
- [29] YOO S Z, NO M H, HEO J W, et al. Effects of a single bout of exercise on mitochondria-mediated apoptotic signaling in rat cardiac and skeletal muscles [J]. *J Exerc Rehabil*, 2019, 15(4): 512-7.
- [30] SUN Y, CUI D, ZHANG Z, et al. Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 8381242.
- [31] KOO J H, KANG E B, CHO J Y. Resistance exercise improves mitochondrial quality control in a rat model of sporadic inclusion body myositis [J]. *Gerontology*, 2019, 65(3): 240-52.
- [32] 王震, 林文弢, 翁锡全, 等. 抗阻训练对老龄大鼠腓肠肌Ca²⁺及线粒体膜电位的影响 [J]. 广州体育学院学报(WANG Z, LIN W T, WENG X Q, et al. Effects of resistance training on gastrocnemius of Ca²⁺ and mitochondrial membrane potential of aging rats [J]. *Journal of Guangzhou Sport University*), 2014, 34(2): 85-8.
- [33] 林文弢, 王震, 翁锡全, 等. 抗阻训练对衰老大鼠腓肠肌Bcl-2Bax mRNA及线粒体膜电位的影响 [J]. 天津体育学院学报(LIN W T, WANG Z, WENG X Q, et al. Effects of resistance training on the aging rats gastrocnemius of apoptosis regulatory genes and mitochondrial membrane potential [J]. *Journal of Tianjin University of Sport*), 2013, 28(5): 419-21.
- [34] MURLASITS Z, CUTLIP R G, GERONILLA K B, et al. Resistance training increases heat shock protein levels in skeletal muscle of young and old rats [J]. *Exp Gerontol*, 2006, 41(4): 398-406.
- [35] HASSAN A F, KAMAL M M. Effect of exercise training and anabolic androgenic steroids on hemodynamics, glycogen content, angiogenesis and apoptosis of cardiac muscle in adult male rats [J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2013, 7(1): 47-60.
- [36] DETHLEFSEN M M, HALLING J F, MØLLER H D, et al. Regulation of apoptosis and autophagy in mouse and human skeletal muscle with aging and lifelong exercise training [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 111: 141-53.
- [37] YOO S Z, NO M H, HEO J W, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia [J]. *J Exerc Rehabil*, 2018, 14(4): 551-8.
- [38] 钱帅伟, 孙易, 漆正堂, 等. 运动对线粒体稳态调控机制的研究述评—基于运动介导TFEB调节线粒体质量控制的关键机制探讨 [J]. 体育科学(QIAN S W, SUN Y, QI Z T, et al. A review on the regulation of mitochondrial homeostasis controlled by exercise—the key mechanism of exercise-mediated transcription factor EB in regulation of mitochondrial quality control [J]. *China Sport Science*), 2020, 40(2): 70-82.
- [39] ABATE M, FESTA A, FALCO M, et al. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 139-53.
- [40] HEO J W, NO M H, PARK D H, et al. Effects of exercise on obesity-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(6): 567-77.
- [41] SON J M, LEE C. Mitochondria: multifaceted regulators of aging [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(1): 13-23.
- [42] NILSSON M I, TARNOPOLSKY M A. Mitochondria and aging—the role of exercise as a countermeasure [J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8(2): 40.
- [43] HEO J W, YOO S Z, NO M H, et al. Exercise training attenuates obesity-induced skeletal muscle remodeling and mitochondria-mediated apoptosis in the skeletal muscle [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(10): 2301.
- [44] PATTANAKUHAR S, SUTHAM W, SRIPETCHWANDEE J, et al. Combined exercise and calorie restriction therapies restore contractile and mitochondrial functions in skeletal muscle of obese-insulin resistant rats [J]. *Nutrition*, 2019, 62: 74-84.
- [45] ZHANG Z, LI R, ZHANG X, et al. Voluntary exercise promotes neurotrophic factor and suppresses apoptosis in hippocampal ischemia [J]. *J Integr Neurosci*, 2019, 18(1): 65-70.
- [46] PARK S S, PARK H S, JEONG H, et al. Treadmill exercise ameliorates chemotherapy-induced muscle weakness and central fatigue by enhancing mitochondrial function and inhibiting apoptosis [J]. *Int Neurol*, 2019, 23(Suppl 1): S32-9.
- [47] CHAE C H, JUNG S L, AN S H, et al. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats [J]. *J Physiol Biochem*, 2011, 67(2): 235-41.
- [48] FAN J, YANG X, LI J, et al. 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*, 2017, 8(11): 17475-90.
- [49] SANFORD J A, NOGIEC C D, LINDHOLM M E, et al. Molecular transducers of physical activity consortium (MoTrPAC): mapping the dynamic responses to exercise [J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1464-74.
- [50] CONTREPOIS K, WU S, MONEGHETTI K J, et al. Molecular choreography of acute exercise [J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1112-30.e16.
- [51] MORO L. Mitochondria at the crossroads of physiology and pathology [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1971.
- [52] LIU T C, LIU G, HU S J, et al. Quantitative biology of exercise-induced signal transduction pathways [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 977: 419-24.