

· 综述 ·

运动通过调节心磷脂合成及重塑干预衰老相关疾病

张宸恺^{1,2}, 王壮志¹, 李方晖^{1*}

¹南京师范大学体育科学学院, 江苏 南京 210000; ²石河子大学体育学院, 新疆 石河子 832003

[摘要] 心磷脂是维持线粒体功能所必需的脂质, 通过不断重塑适应生理或病理条件下的能量需求变化。心磷脂组分的变化不仅反映了线粒体功能状态, 还与多种疾病密切相关, 如心肌病、帕金森病及与衰老相关的肌少症。值得注意的是, 运动可通过调节多种组织的心磷脂组成与含量, 帮助抵御慢性疾病对健康的侵袭。文章总结了运动和疾病状态下的心磷脂动态重塑的最新研究, 阐明了线粒体生物发生与心磷脂生物合成在调节线粒体功能和适应能量代谢变化中的协同作用。

[关键词] 心磷脂; 衰老; 线粒体功能; 运动

[中图分类号] R592

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2025)01-71-11

doi: 10.7655/NYDXBNSN240863

Exercise mitigates aging-related diseases by modulating cardiolipin synthesis and remodeling

ZHANG Chenkai^{1,2}, WANG Zhuangzhi¹, LI Fanghui^{1*}

¹School of Sport Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210000; ²School of Physical Education, Shihezi University, Shihezi 832003, China

[Abstract] Cardiolipin, a pivotal lipid crucial for sustaining mitochondrial function, undergoes dynamic remodeling to accommodate fluctuating energy demands across both physiological and pathological contexts. Alterations in cardiolipin composition not only serve as indicators of mitochondrial functional states but also are intricately linked to the pathogenesis of numerous diseases, including cardiomyopathy, Parkinson's disease, and age-related sarcopenia. Notably, exercise plays a crucial role in mitigating the detrimental health impacts of chronic diseases by modulating both the composition and levels of cardiolipin across various tissues. In this review, we provide a comprehensive synthesis of the latest advancements in understanding cardiolipin dynamics during exercise and pathological conditions, highlighting the synergistic interplay between mitochondrial biogenesis and cardiolipin biosynthesis in orchestrating mitochondrial function and accommodating shifts in energy metabolism.

[Key words] cardiolipin; aging; mitochondrial function; exercise

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(01): 71-81]

心磷脂是线粒体内膜中特有的磷脂, 在维持线粒体结构和功能、能量产生和细胞代谢中发挥关键作用。随着年龄增长, 心磷脂的含量和组成发生显著变化, 伴随氧化应激水平增加, 最终导致线粒体功能障碍^[1]。这种变化与心血管疾病、神经退行性疾病、肌少症和代谢紊乱等多种疾病密切相关^[2-3]。

随着对心磷脂生物学功能了解的深入, 研究者发现调节其含量及组成可成为对抗衰老及相关疾

病的新策略。在众多干预措施中, 运动作为一种效益显著的非药物方法, 已经被广泛推荐用于预防和治疗相关疾病。运动能够提高心磷脂含量, 增强线粒体功能, 改善细胞代谢和整体健康状况, 从而延缓细胞甚至器官的衰老进程^[4]。

文章旨在全面探讨心磷脂在衰老及相关疾病中的作用及其机制, 重点分析心磷脂在细胞老化过程中的生物合成与重塑。此外, 文章还深入探讨了运动如何通过正向调节心磷脂代谢, 增加其含量, 从而增强线粒体功能并抵御细胞衰老。通过系统梳理心磷脂生物学功能及其与运动的关系, 期望为开发新的抗衰老治疗策略和运动干预方法提供理

[基金项目] 国家自然科学基金(32371180, 31971099)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 12356@njnu.edu.cn

(ORCID: 0000-0003-6612-7608)

论基础和科学依据。

1 心磷脂生物合成及重塑的过程

1.1 心磷脂合成与重塑

心磷脂是一类重要的脂质分子,广泛存在于线粒体内膜中。心磷脂合成是生物体内一个复杂的生物化学过程,涉及多个步骤且在高等真核生物中高度保守^[5]。磷脂酸转化为胞苷二磷酸二酰甘油(cytidine diphosphate-diacylglycerol, CDP-DAG)是心磷脂合成的第一步反应,这一步骤是通过CDP-DAG合酶(CDP-DAG synthase, CDS)实现的。随后磷脂酰甘油磷酸合酶催化磷脂酰基团从CDP-DAG转移到甘油-3-磷酸,产生磷脂酰甘油磷酸(phosphatidylglycerophosphate, PGP)。接着PGP在PGP磷酸酶的催化下,PGP脱去磷酸形成磷脂酰甘油(phosphatidylglycerol, PG)。最后,心磷脂合成酶(cardiolipin synthase, CLS)将CDP-DAG上的1个磷脂酰基团转移到PG中,从而合成心磷脂^[6-7]。在经历上述反应后,心磷脂含有4条脂肪酰基链,称为前体心磷脂。

前体心磷脂主要含有饱和脂肪酸,并不能充分发挥其生理功能,因此需要通过重塑过程将其替换为不饱和脂肪酸。目前已知有3种酶参与这种重塑过程,包括单溶血心磷脂酰转移酶1(monolysocardiolipin acyltransferase 1, MLCLAT1)、酰基辅酶A:溶血心磷脂酰基转移酶1(acyl-Coa: lysocardiolipin acyltransferase 1, ALCAT1)和磷脂-溶血磷脂转酰酶Tafazzin(TAZ)。MLCLAT1与人三功能蛋白的 α -亚基C端同源,它可以将脂酰基(如亚麻油酰基、棕榈酰基、硬脂酰基等)添加到单溶血心磷脂的羟基位点,促进心磷脂重塑^[8]。此外,ALCAT1也展现出转酰基的作用,可以将脂肪酸长链二十二碳六烯酸链(C22:6)转移到心磷脂酰基侧链上。心磷脂含有过多的C22:6脂肪酸会增加线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量,导致氧化应激和线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)释放,进而影响线粒体功能^[9]。

尽管MLCLAT1和ALCAT1对心磷脂的影响已经初步得到证实,但它们的底物特异性和实际功能仍有待确定。目前普遍认为TAZ是决定心磷脂重塑的关键酶^[10]。TAZ可以通过其催化的脂肪酸交换反应将其他类型的脂肪酸链替换为亚油酸链,促进四亚油酰心磷脂(tetra-linoleoyl cardiolipin, TLCL)的生成^[11],这种类型的心磷脂参与绝大多数线粒体生理活动,包括生产三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,

ATP)、线粒体动力学、自噬、凋亡等^[12-14],此外,TLCL在维持线粒体膜结构稳定性方面也发挥重要作用^[15]。因此,在心脏和骨骼肌等高氧化需求的组织中,线粒体功能更易受TAZ功能缺失的影响^[13]。

1.2 衰老对心磷脂重塑酶的影响

心磷脂是一种锥形脂质,主要集中于线粒体嵴的弯曲部位,其独特的结构有助于缓解膜曲率压力。在年轻细胞中,线粒体内膜具备较大的膜曲率和有序的动力学特性,为TAZ有效转移亚油酸提供了理想环境^[16]。在这种条件下,含有亚油酸的心磷脂能够稳定结合线粒体蛋白,参与调节线粒体功能和能量代谢^[17]。然而,衰老过程中,心磷脂的氧化导致线粒体膜结构变化,使TAZ无法有效转移亚油酸等多不饱和脂肪酸至心磷脂,进而引发电子传递和能量生成障碍^[18]。此外,TAZ活性的减弱不仅影响心磷脂重塑,还伴随ALCAT1水平的上升。尽管ALCAT1参与心磷脂修饰,但其重塑过程缺乏特异性,导致生成的心磷脂更易氧化。ALCAT1的过度表达增加了线粒体膜的脆弱性,破坏膜的结构和功能,导致膜通透性增强、电子传递链复合物功能受损,最终引发线粒体功能障碍、氧化应激增加和胰岛素抵抗^[19]。衰老时,TAZ和ALCAT1的失衡还会影响线粒体动态平衡,损害其分裂与融合功能,进一步加剧线粒体碎片化^[20]。这种结构性损伤使线粒体功能难以恢复,进一步降低其呼吸效率和能量生成能力。此外,线粒体抗氧化机制减弱,ROS积累加剧心磷脂氧化损伤,形成恶性循环^[21-22]。这表明ALCAT1含量不仅反映细胞整体健康状况,也可作为衡量衰老程度的潜在生物标志物。

2 心磷脂合成重塑介导衰老相关疾病发生

衰老导致心磷脂含量减少,其机制是线粒体内膜结构变化、氧化应激增加、TAZ活性下降及ALCAT1水平上升的共同作用。这一变化与心肌病、肌少症、神经退行性疾病和脂肪代谢紊乱等多种衰老相关疾病密切相关。在这些疾病中,心磷脂异常不仅损害线粒体的能量代谢,还破坏了其与特定蛋白的相互作用,加速细胞损伤和器官功能退化。因此,深入研究心磷脂的代谢与调控机制对预防和干预衰老相关疾病至关重要。

2.1 心磷脂减少对心肌钙离子(Ca²⁺)调控和病理状态的影响

Ca²⁺是刺激心脏收缩的重要介质,在每个心动周期中,Ca²⁺浓度的波动促使心肌细胞收缩和舒

张。然而,当 Ca^{2+} 浓度超出正常范围时,会导致线粒体氧化磷酸化和膜相关酶的活性显著下降,增加心脏骤停和心血管疾病的发病率^[23-24]。在线粒体内,心磷脂通过调控线粒体 Ca^{2+} 统一转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)来维持 Ca^{2+} 平衡^[25]。然而,在衰老、心肌梗死或氧化应激等病理状态下,心磷脂发生氧化,导致MCU通道打开,失去其对 Ca^{2+} 的调控,从而使线粒体 Ca^{2+} 浓度升高,引起 Ca^{2+} 过载^[26]。 Ca^{2+} 在线粒体内膜蓄积会导致琥珀酸脱氢酶亚基A(succinate dehydrogenase complex subunit A, SDHA)和琥珀酸脱氢酶亚基B(succinate dehydrogenase complex subunit B, SDHB)与心磷脂解离,使电子偏移传递路径并与氧分子结合,导致ROS进一步增加^[27]。线粒体在 Ca^{2+} 和ROS的共同压力下,其内膜通透性会发生转变,使线粒体离子稳态丧失、基质肿胀和外膜破裂,导致心肌电生理和机械异常,最终影响心肌细胞的收缩和舒张功能^[24,28]。目前已经发现,心磷脂缺乏导致的 Ca^{2+} 过载和氧化应激是扩张型心肌病伴共济失调(dilated cardiomyopathy with ataxia, DCMA)发病的关键因素之一^[29]。特别是在老年人群中,心脏内心磷脂容易发生氧化修饰,尤其是C18:2脂肪酸残基的氧化,这种氧化修饰进一步加剧了 Ca^{2+} 失衡和氧化应激,显著增加了DCMA的风险。

2.2 心磷脂减少对线粒体蛋白质输入和肌肉质量的影响

线粒体内大约含有1 500种蛋白质,这些蛋白质相互协同促进葡萄糖和脂肪酸的摄取,从而产生足够的ATP以满足肌肉活动的能量需求。然而,mtDNA仅编码13种蛋白质,线粒体内部的大部分蛋白质由细胞核编码并通过特定的转运系统输入线粒体中。这个转运系统涉及多个步骤,并通过蛋白转位酶复合物控制蛋白质的识别、转运和组装^[30]。然而,心磷脂含量的减少会导致蛋白转位酶复合物(如Tim23复合体和Tim50复合体)功能损害,进而影响线粒体蛋白质的输入效率。特别是,心磷脂对Tim50的结合能力减弱,导致无法有效调控Tim23通道的打开与关闭,进而影响蛋白质的跨膜运输^[31]。此外,心磷脂减少不仅会影响线粒体内膜中ATP合成酶复合体和电子传递链组成蛋白的含量,还会使线粒体内膜结构紊乱,导致线粒体能量转换效率下降和线粒体电势丢失,最终造成线粒体功能下降^[32-33]。这种由线粒体质量控制途径衰退导致的线粒体功能障碍是肌肉退化的主要机制^[34]。在老年人群中,肌肉质量减少通常会导致全身代谢状况恶化,增加

糖尿病及其并发症的风险。因此,补充心磷脂已被视为干预老年人肌肉质量减少的一种有效治疗策略^[35-36]。

2.3 心磷脂在神经退行性疾病中的作用

脂质组学的方法已经证明大脑内磷脂组成成分的改变与神经退行性疾病有关^[37]。其中,心磷脂的变化被认为是导致帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者神经元损失的重要因素,并且还有可能在早期阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病机制中发挥作用^[38]。研究表明, α -突触核蛋白(alpha-synuclein, α -syn)在线粒体上形成的淀粉样聚集体是PD及其他路易体疾病的一个重要机制^[39]。 α -syn聚集体触发了线粒体上己糖激酶I的释放,导致蛋白酶体活性下降、ROS水平增加及细胞死亡,并伴随线粒体细胞色素C(cytochrome C, Cyto-C)释放及caspase-9和caspase-3活性升高^[40]。而位于线粒体外膜的心磷脂可以与 α -syn和Cyto-C结合,阻止Cyto-C释放,从而抑制神经细胞凋亡^[41]。然而,在衰老和PD患者中,ALCAT1的表达上升,诱导心磷脂发生氧化,使心磷脂无法锚定 α -syn和Cyto-C,加速 α -syn在神经细胞内聚集,增加细胞毒性。此外,在肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者中也发现 α -syn在杏仁核中表达增加,并与Tau蛋白共存^[42]。心磷脂减少可能是PD和ALS共同病理特征的关键驱动因素,这种共同病理特征表现为 α -syn蛋白表达增加,提示这种蛋白质在神经退行性疾病中可能与其他蛋白质发生交互作用。而敲除ALCAT1基因或药理性抑制ALCAT1可预防线粒体功能失调导致的神经毒性、细胞凋亡和运动障碍^[43]。心磷脂中高度的组织特异性脂酰链构成使其成为多种神经疾病的生物标志物,也为对抗衰老的药理学策略提供了潜在靶点。未来研究应重点关注大脑中心磷脂表达与衰老相关神经退行性疾病的关系。

2.4 心磷脂对脂肪代谢的影响

研究表明,相比皮下脂肪,内脏脂肪中的线粒体密度和氧化磷酸化活性更高,这可能是由于内脏脂肪对线粒体底物的高度敏感性,导致其生物能量学性能更为优越^[44]。研究发现,脂质组成对维持脂肪组织线粒体功能至关重要。然而,衰老显著改变了线粒体中磷脂酰胆碱/磷脂酰乙醇胺的比值和亚油酸的含量。生化分析显示,衰老造成大鼠脂肪细胞中ALCAT1水平升高,而线粒体CLS含量下降。这些变化表明,衰老可能导致脂肪组织中磷脂水平

的整体降低,从而影响线粒体功能^[45]。具体表现为,衰老导致脂肪组织中线粒体解偶联水平降低,膜流动性减弱,进而抑制了脂肪酸的氧化和脂质代谢。这些代谢功能的改变可能会导致脂质、二酰甘油和自由胆固醇的堆积,进而引发细胞内的代谢紊乱。这些变化增加了发生慢性疾病的风险,如2型糖尿病和心血管疾病^[46-47]。这些疾病会促进心磷脂暴露在线粒体外膜中,从而激活NF- κ B信号通路,增强巨噬细胞和T细胞的活性。同时,心磷脂能够招募NLRP3炎症小体,并与自噬相关蛋白LC3和BNIP3相互作用,促进自噬体的形成和成熟^[21],这些自噬体将受损的蛋白质和细胞器运送至溶酶体进行降解,从而抑制由慢性炎症引起的脂肪细胞炎症反应,缓解相关的病理性衰老^[48]。通过增加心磷脂水平或使用心磷脂衍生物,可以有效改善脂肪组织的炎症水平。

2.5 心磷脂在肝细胞能量代谢和铁死亡中的作用

正常的肝细胞生理过程依赖线粒体提供的能量,因此线粒体功能状态在维持肝细胞生理功能中发挥关键作用^[49]。铁离子在调节线粒体产生ATP的过程中起着关键作用。铁离子通过与蛋白质中的半胱氨酸残基结合,在关键酶铁硫簇组装蛋白U(iron-sulfur cluster assembly protein U, ISU)1的催化下形成铁硫簇,铁硫簇能在不同的氧化态之间快速转换,从而提高电子传递效率^[50]。在心磷脂缺失的酵母突变体中,心磷脂的缺失抑制了ISU蛋白的转录,破坏了铁硫簇的生物合成,导致铁摄取基因表达升高及对铁和过氧化氢的敏感性增加。这表明心磷脂在铁硫簇合成中具有重要作用^[51]。在肝脏中,游离的铁离子通过芬顿反应产生过量的ROS,增加氧化损伤,引起大量脂质过氧化,导致调控性细胞坏死,也称铁死亡^[52]。目前干预铁死亡的方法是补充抗氧化剂。谷胱甘肽由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成,是细胞内重要的抗氧化剂,在维持真核生物线粒体内的氧化还原平衡中发挥着关键作用。在缺失心磷脂的细胞中,谷氨酸和半胱氨酸水平下降,使得细胞对铁离子和过氧化氢敏感。体外补充谷氨酸和半胱氨酸能够恢复心磷脂缺失细胞的谷胱甘肽含量。但通过过表达YAP1(谷胱甘肽生物合成酶的激活剂)却未能达到这一效果^[53]。这表明心磷脂在调节细胞内谷胱甘肽代谢中发挥关键作用。此外,有研究发现心磷脂可以增加膜结合谷胱甘肽转移酶1(membrane-associated glutathione S-transferase 1, MGST1)的活性,这表明心磷脂可能

通过调节MGST1的活性来影响细胞的抗氧化防御机制^[54]。因此,深入研究心磷脂与抗氧化防御机制的关系,也有望揭示新的细胞保护机制,进一步推动生物医学研究的发展。

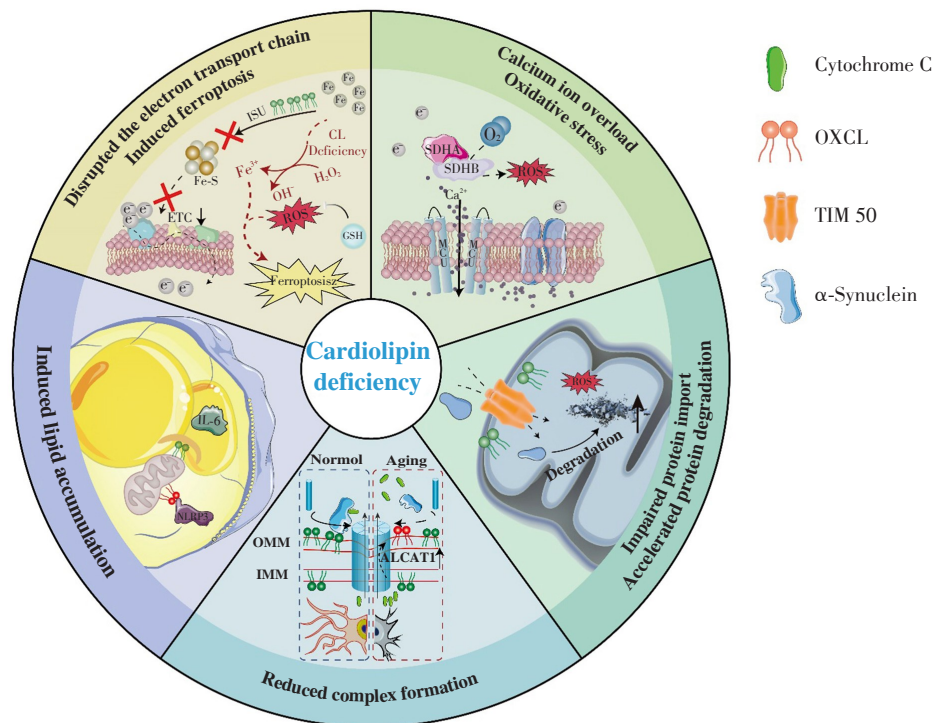
2.6 靶向心磷脂治疗衰老相关疾病的策略

心磷脂在维持线粒体结构、促进ATP合成、调控Ca²⁺平衡以及参与线粒体自噬等方面发挥着不可或缺的作用,其含量的减少或组分的变化会导致线粒体功能障碍,进而引发多种衰老相关疾病(图1)。因此,维持和恢复心磷脂的正常水平对预防和治疗相关疾病至关重要。事实上,目前已经开发出多种靶向心磷脂的化合物,如SS-31和MitoQ。这些化合物主要通过促进氧化磷酸化和恢复线粒体的生物能量学过程来发挥作用,并在心血管疾病(如缺血再灌注损伤)和神经退行性疾病(如AD)的治疗中显示出显著潜力^[55-57]。此外,定期运动能够促进线粒体的生物合成,改善线粒体功能,增加心磷脂的合成和重塑。这不仅有助于维持心肌细胞和骨骼肌细胞的健康,还能减缓因衰老引起的肌肉质量减少和线粒体功能下降,从而提高老年人的整体健康水平^[58]。与其他治疗方法相比,运动在提高心磷脂含量和预防衰老相关疾病方面的作用似乎更为明显。因此,未来需要进一步研究运动对心磷脂合成的促进作用及其在预防和缓解衰老相关疾病中的潜力。

3 运动对心磷脂合成重塑的调控作用

运动对心磷脂合成的调控过程依赖多个关键核受体的激活,如PPAR α 和ERR α 等,它们在能量代谢及心磷脂合成中发挥重要作用。特别地,过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)家族中的PPAR α ,在调节线粒体能量代谢和合成中发挥核心作用。研究显示,运动训练能增加衰老大鼠组织中PPAR α 的表达,促进高氧化需求器官如骨骼肌、心脏和肝脏中mtDNA、柠檬酸合酶和线粒体脂肪酸氧化酶基因的表达^[59-61]。此外,在喂养含PPAR α 激活剂clofibrate的小鼠心脏中,磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)、磷脂酰甘油磷酸酯(phosphatidylglycerol phosphate, PGP)和CDS2的活性及其mRNA水平显著升高。相比之下,PPAR α 敲除小鼠中这些酶的活性和mRNA水平保持不变^[62]。上述数据显示,PPAR α 激活通过调节关键酶的表达间接促进了心磷脂的合成。

雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)



This figure illustrates the consequences of cardiolipin deficiency, including calcium ion overload leading to oxidative stress, impaired mitochondrial protein import and degradation, alterations in cardiolipin composition due to ALCAT1 overexpression caused by aging, lipid accumulation, and disruption of iron-sulfur cluster synthesis leading to ferroptosis. These dysfunctions collectively contribute to the development of aging-related diseases.

图1 心磷脂缺乏对衰老相关疾病的影响

Figure 1 The impact of cardiolipin deficiency on aging-related diseases

也是线粒体生物发生的重要调节因子,其家族由3个成员(α 、 β 和 γ)组成,由于其内源配体尚未确定,ERR家族被视为孤儿核受体^[63-64]。特别是ERR α 能够通过前馈回路激活PPAR α ,从而调控线粒体能量代谢的各个方面,包括三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环、丙酮酸代谢、脂肪酸氧化和氧化磷酸化^[65]。多项研究已证明,抑制ERR α 能损害线粒体呼吸链功能,降低线粒体质量^[66]。此外,心磷脂从头合成的关键基因CDS1启动子含有2个保守的ERR结合位点,ERR α 可以直接调节CDS1 mRNA的转录^[67]。因此,ERR α 的缺失还可能导致心磷脂从头合成受损。

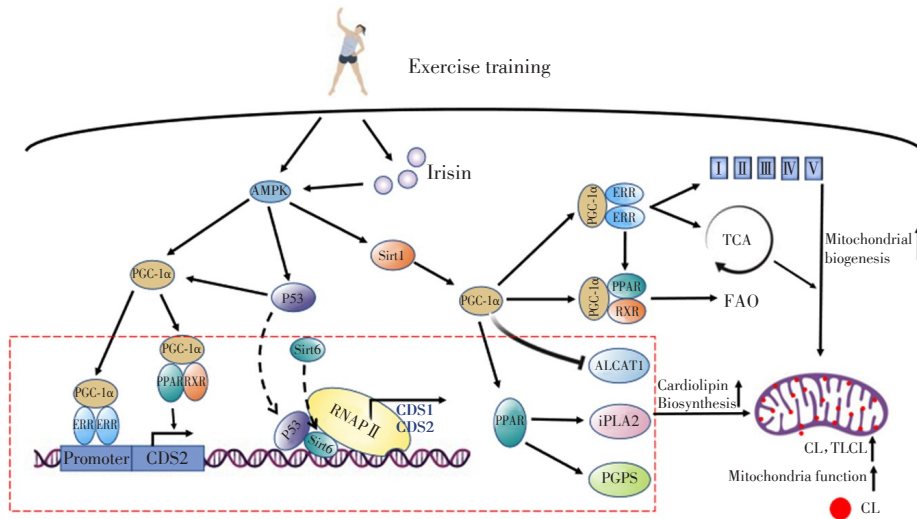
由此可见,心磷脂含量与线粒体生物发生密切相关。但在运动的情况下,机体需要一个调控系统确保线粒体在数量和功能上实现最优化,使其能够更好地应对能量代谢的变化和需求。这一过程中,PPAR γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α)发挥了至关重要的作用,它通过配体依赖方式激活包括NRF-1、PPAR α 和肌细胞增强因子-2在内的多种核受体,从而提升细胞的氧化代谢水平和线粒体生物发生^[68]。衰老或PGC-1 α 缺失不仅减少了大鼠

肌肉中线粒体的合成,也降低了ETC/OXPHOS相关基因的表达,从而损害线粒体功能^[69]。相反,耐力训练通过提高PGC-1 α 含量,激活关联的核受体,从而促进线粒体电子传递、脂肪酸氧化、mtDNA转录及心磷脂合成^[70]。对去神经支配骨骼肌的研究表明,当PGC-1 α 水平降低时,ALCAT1的表达有所增加。进一步研究表明,运动能通过促进鸢尾素分泌来激活AMPK-PGC-1 α 通路,这一过程有效抑制了ALCAT1的活性^[71-73]。AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是PGC-1 α 的上游因子,在耐力运动后或细胞ATP含量减少时被激活。AMPK可以直接磷酸化PGC-1 α ,或通过促进SIRT1的活化间接激活PGC-1 α ,从而调节线粒体生物发生和心磷脂合成重塑^[74-75]。

除上述提到的因素,P53在协调线粒体生物发生和心磷脂从头合成方面也发挥重要作用。当P53进入细胞核后,会招募SIRT6与之结合,并以P53依赖的方式结合在CDS1 mRNA、CDS2 mRNA和PGC-1 α mRNA上,随后招募RNA转录酶II,从而促进心磷脂从头合成和线粒体生物发生^[76-77]。有趣的是,P53似乎会抑制PPAR α 的转录^[78]。这种抑制可能是一

种线粒体的保护性调控机制,反映了心磷脂合成重塑过程的复杂性和固有滞后性。对 PPAR α 的抑制

有助于防止线粒体生物生成与心磷脂含量匹配失调,从而维持线粒体功能的效率和稳定(图2)。



Exercise training can coordinate mitochondrial biogenesis and cardiolipin biosynthesis through multiple signaling pathways to meet the body's changing energy demands. Many of these pathways directly activate peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ coactivator-1 α (PGC-1 α). PGC-1 α interacts directly with its effector nuclear receptors, such as the estrogen-related receptor (ERR) and PPAR, to regulate genes involved in nearly all aspects of mitochondrial energy metabolism.

图2 运动诱导心磷脂合成的可能机制

Figure 2 Potential mechanisms of exercise-induced cardiolipin synthesis

上述研究表明心磷脂不仅可以调控线粒体功能状态,还作为对外界环境变化的传感器,并通过转移自身位置向细胞发出信号。这些信号会对线粒体自身产生直接影响,包括自噬、凋亡、动力学和生物发生。心磷脂对不同生理状态的反应不同,如运动可以激活 AMPK-PGC-1 α 轴从而使心磷脂含量增加并改善线粒体功能。而疾病会造成心磷脂含量减少,因此,心磷脂很有可能作为机体能量代谢紊乱之前的一个早期检测指标。这是一个令人兴奋的推测,但也提出了几个有趣的问题:①是否有其他蛋白质调控心磷脂含量与线粒体功能;②目前虽然发现了一些心磷脂与外界信号传递的证据,但触发心磷脂向外膜转移的机制是什么;③心磷脂作为辅助线粒体功能提高的脂质,是否可以利用这些信号传递的机制作为治疗策略。

4 运动促进心磷脂变化在老年人中的临床意义和应用前景

4.1 规律运动促进心磷脂代谢对老年人健康的多重益处

运动引发的心磷脂生物合成与线粒体生物发生过程密切相关,因此,规律的有氧运动可显著增强老年人线粒体的功能,提高其整体健康水平^[79]。

这对预防和延缓心血管疾病、肌少症等与衰老相关的疾病具有重要意义。例如,一项针对老年人的研究发现,经过12周的有氧运动训练,参与者的线粒体生物发生显著增加,心功能和肌肉含量均有所提升,表明有氧运动对老年人心血管健康有显著益处^[80]。

此外,代谢综合征和2型糖尿病在老年人群中发病率较高,运动能够通过调节心磷脂代谢,增强胰岛素敏感性,改善血糖代谢,进而有效控制血糖水平^[81]。更重要的是,运动可以通过提高心磷脂含量,促进线粒体的氧化磷酸化,从而增加机体能量消耗,减少脂肪堆积,起到预防肥胖的作用^[9]。此外,心磷脂增加有助于减少细胞毒素的产生,减轻神经炎症,促进神经元的存活和再生^[82]。临床研究已证明,规律运动不仅能改善老年人的认知功能,还能降低阿尔茨海默病的发病风险,进一步验证了运动对神经系统的保护作用^[83]。

目前,运动在改善老年人代谢健康和神经系统功能方面的重要性已得到广泛认可。因此,在临床实践中,如何将研究成果转化为老年人群中的实际干预措施,变得尤为关键。

4.2 临床应用前景与实践意义

在临床实践中,鼓励老年人参与适度的、有计

划的运动,对于改善心磷脂代谢和整体健康状况具有重要意义。需要注意的是,短期或偶发性的运动可能不足以带来心磷脂水平的实质性改变^[84]。研究表明,经过持续8周的耐力训练后,老年人体的体重、胰岛素敏感性、TLCL含量以及线粒体功能均出现了显著改善^[85]。由此可见,心磷脂水平的提高及其作用发挥需要长期、持续的运动干预,这表明规律性运动对提升心磷脂水平和改善整体健康至关重要,同时也强调了老年人养成规律运动习惯的必要性。

医疗机构和保健专业人员应根据老年人的身体状况和疾病风险,制定个体化的运动处方,强调规律性的重要性。根据美国运动医学会的建议,老年人应每周进行至少150 min的中等强度有氧运动,如步行、游泳或骑自行车,并结合肌力训练,以促进心磷脂的合成及改善线粒体功能^[86]。同时,还应密切监测老年人的运动反应,确保安全有效。

未来研究应进一步探索不同类型、强度和持续时间的运动对心磷脂代谢的影响机制,明确最佳运动干预策略。此外,开发简便、准确的心磷脂水平检测方法,有助于在临床中监测运动干预的效果,指导个体化的健康管理。

5 小结与展望

文章特别关注了心磷脂合成机制的复杂性及其在衰老过程中的变化,强调了心磷脂对线粒体生物生成和整体功能提升的重要性。文章突出了AMPK/PGC-1 α 通路在心磷脂生物合成和线粒体功能调控中的核心角色。并且运动通过激活该通路,上调TAZ活性并抑制ALCAT1,优化心磷脂组成,从而促使功能性心磷脂替换不健康的心磷脂,最终提高组织器官功能。

未来不仅需要探索更多诱导心磷脂合成和重塑的途径,还需要深入探讨这些控制途径在生理和病理状态下如何维持肌肉及器官的线粒体功能。目前,已广泛认可心磷脂成分的改变或减少与衰老相关疾病的发生有关,因此激发了针对心磷脂为靶点的治疗策略的兴趣,其中包括运动模拟疗法。但应注意到,单一治疗方法并不能代替运动产生的多种效果。此外,仅仅通过增加心磷脂含量来提升线粒体功能,而不考虑增加细胞能量代谢需求,很有可能导致细胞心磷脂含量与其功能不匹配,从而产生不利后果。尽管如此,心磷脂对线粒体功能和能量代谢的重要性,为治疗许多骨骼肌或代谢失调疾

病提供了新思路。

利益冲突声明:

本综述文章的所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declared no conflict of interests in relation to this review article.

作者贡献声明:

张宸恺负责文献收集、数据分析、初稿撰写和图表绘制;王壮志参与文献收集、数据分析,并协助初稿的修订;李方晖(通讯作者)负责研究设计、数据分析指导和整体论文的审阅与修订。

Author's Contributions:

ZHANG Chenkai was responsible for literature collection, data analysis, drafting the manuscript, and creating figures. WANG Zhuangzhi was contributed to literature collection, data analysis, and assisted in revising the initial draft. LI Fanghui (Corresponding author) was responsible for study design, guidance on data analysis, and reviewing and revising the manuscript.

[参考文献]

- [1] PETROSILLO G, MATERA M, MORO N, et al. Mitochondrial complex I dysfunction in rat heart with aging: critical role of reactive oxygen species and cardiolipin [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(1): 88-94
- [2] O'BRIEN L C, GORGEY A S. Skeletal muscle mitochondrial health and spinal cord injury [J]. *World J Orthop*, 2016, 7(10): 628-637
- [3] BARCLAY C J. Energy demand and supply in human skeletal muscle [J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2017, 38(2): 143-155
- [4] EGAN B, ZIERATH J R. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation [J]. *Cell Metab*, 2013, 17(2): 162-184
- [5] SCHLAME M, GREENBERG M L. Biosynthesis, remodeling and turnover of mitochondrial cardiolipin [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(1): 3-7
- [6] MEJIA E M, NGUYEN H, HATCH G M. Mammalian cardiolipin biosynthesis [J]. *Chem Phys Lipids*, 2014, 179: 11-16
- [7] KATAYAMA K, SAKURAI I, WADA H. Identification of an *Arabidopsis thaliana* gene for cardiolipin synthase located in mitochondria [J]. *FEBS Lett*, 2004, 577(1/2): 193-198
- [8] TAYLOR W A, HATCH G M. Identification of the human mitochondrial linoleoyl-coenzyme A monolysocardiolipin acyltransferase (MLCLAT-1) [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284

- (44):30360–30371
- [9] LI J, ROMESTAING C, HAN X L, et al. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to obesity[J]. *Cell Metab*, 2010, 12(2):154–165
- [10] YE C Q, SHEN Z N, GREENBERG M L. Cardiolipin remodeling: a regulatory hub for modulating cardiolipin metabolism and function[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2016, 48(2):113–123
- [11] SCHLAME M, BLAIS S, EDELMAN-NOVEMSKY I, et al. Comparison of cardiolipins from *Drosophila* strains with mutations in putative remodeling enzymes[J]. *Chem Phys Lipids*, 2012, 165(5):512–519
- [12] STEPANYANTS N, MACDONALD P J, FRANCY C A, et al. Cardiolipin's propensity for phase transition and its reorganization by dynamin-related protein 1 form a basis for mitochondrial membrane fission[J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(17):3104–3116
- [13] PIZZUTO M, PELEGRIN P. Cardiolipin in immune signaling and cell death [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(11):892–903
- [14] CHU C T, JI J, DAGDA R K, et al. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(10):1197–1205
- [15] SCHLAME M. Protein crowding in the inner mitochondrial membrane [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2021, 1862(1):148305
- [16] XU Y, ERDJUMENT-BROMAGE H, PHOON C K L, et al. Cardiolipin remodeling enables protein crowding in the inner mitochondrial membrane[J]. *EMBO J*, 2021, 40(23):e108428
- [17] ARNAREZ C, MAZAT J P, ELEZGARAY J, et al. Evidence for cardiolipin binding sites on the membrane-exposed surface of the cytochrome bc₁[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(8):3112–3120
- [18] SHIGENAGA M K, HAGEN T M, AMES B N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(23):10771–10778
- [19] LIU X L, YE B L, MILLER S, et al. Ablation of ALCAT1 mitigates hypertrophic cardiomyopathy through effects on oxidative stress and mitophagy[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(21):4493–4504
- [20] LI J, LIU X L, WANG H Y, et al. Lysocardiolipin acyltransferase 1 (ALCAT1) controls mitochondrial DNA fidelity and biogenesis through modulation of MFN2 expression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(18):6975–6980
- [21] MDAKI K S, SHI Y G. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to cellular senescence[J]. *FASEB J*, 2018, 32:618–621
- [22] PARADIES G, PETROSILLO G, PISTOLESE M, et al. Reactive oxygen species affect mitochondrial electron transport complex I activity through oxidative cardiolipin damage[J]. *Gene*, 2002, 286(1):135–141
- [23] DHALLA N S, SINGH J N, MCNAMARA D B, et al. Energy production and utilization in contractile failure due to intracellular calcium overload [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1983, 161:305–316
- [24] LATIC N, ERBEN R G. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6483
- [25] KWONG J Q, LU X Y, CORRELL R N, et al. The mitochondrial calcium uniporter selectively matches metabolic output to acute contractile stress in the heart [J]. *Cell Rep*, 2015, 12(1):15–22
- [26] KAMER K J, GRABAREK Z, MOOTHA V K. High-affinity cooperative Ca²⁺ binding by MICU1-MICU2 serves as an on-off switch for the uniporter[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(8):1397–1411
- [27] HWANG M S, SCHWALL C T, PAZARENTZOS E, et al. Mitochondrial Ca⁽²⁺⁾ influx targets cardiolipin to disintegrate respiratory chain complex II for cell death induction[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(11):1733–1745
- [28] CHAANINE A H, SREEKUMARAN NAIR K, BERGEN R H 3RD, et al. Mitochondrial integrity and function in the progression of early pressure overload-induced left ventricular remodeling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6):e005869
- [29] DUDEK J, HARTMANN M, REHLING P. The role of mitochondrial cardiolipin in heart function and its implication in cardiac disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4):810–821
- [30] HOFFMANN J J, BECKER T. Crosstalk between mitochondrial protein import and lipids [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):5274
- [31] MALHOTRA K, MODAK A, NANGIA S, et al. Cardiolipin mediates membrane and channel interactions of the mitochondrial TIM23 protein import complex receptor Tim50[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(9):e1700532
- [32] GEBERT N, JOSHI A S, KUTIK S, et al. Mitochondrial cardiolipin involved in outer-membrane protein biogenesis: implications for Barth syndrome[J]. *Curr Biol*, 2009, 19(24):2133–2139
- [33] TAMURA Y, ENDO T, IJIMA M, et al. Ups1p and

- Ups2p antagonistically regulate cardiolipin metabolism in mitochondria [J]. *J Cell Biol*, 2009, 185 (6): 1029-1045
- [34] ROMANELLO V. The interplay between mitochondrial morphology and myomitokines in aging sarcopenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):91
- [35] LEENDERS M, VERDIJK L B, VAN DER HOEVEN L, et al. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(8): 585-592
- [36] SEMBA R D, MOADDEL R, ZHANG P B, et al. Tetra-linoleoyl cardiolipin depletion plays a major role in the pathogenesis of sarcopenia [J]. *Med Hypotheses*, 2019, 127: 142-149
- [37] MONTEIRO-CARDOSO V F, OLIVEIRA M M, MELO T, et al. Cardiolipin profile changes are associated to the early synaptic mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(4): 1375-1392
- [38] CHICCO A J, SPARAGNA G C. Role of cardiolipin alterations in mitochondrial dysfunction and disease [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): C33-C44
- [39] DEGHANI Z, MERATAN A A, SABOURY A A, et al. α -synuclein fibrillation products trigger the release of hexokinase I from mitochondria: protection by curcumin, and possible role in pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2020, 1862(6): 183251
- [40] SMITH W W, JIANG H B, PEI Z, et al. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cell death pathways mediate A53T mutant alpha-synuclein-induced toxicity [J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14(24): 3801-3811
- [41] BAYIR H, KAPRALOV A A, JIANG J, et al. Peroxidase mechanism of lipid-dependent cross-linking of synuclein with cytochrome C: protection against apoptosis versus delayed oxidative stress in Parkinson disease [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(23): 15951-15969
- [42] FORMAN M S, SCHMIDT M L, KASTURI S, et al. Tau and alpha-synuclein pathology in amygdala of Parkinsonism-dementia complex patients of Guam [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(5): 1725-1731
- [43] SONG C J, ZHANG J, QI S S, et al. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links mitochondrial dysfunction to Parkinson's diseases [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12941
- [44] HANNUKAINEN J C, KALLIOKOSKI K K, BORRA R J, et al. Higher free fatty acid uptake in visceral than in abdominal subcutaneous fat tissue in men [J]. *Obesity*, 2010, 18(2): 261-265
- [45] WANG Z Z, LI F H, NI P S, et al. Age-related changes in adipose tissue metabolomics and inflammation, cardiolipin metabolism, and ferroptosis markers in female aged rat model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 671: 292-300
- [46] COLE L K, MEJIA E M, SPARAGNA G C, et al. Cardiolipin deficiency elevates susceptibility to a lipotoxic hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 144: 24-34
- [47] KAUTZKY-WILLER A, HARREITER J, PACINI G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(3): 278-316
- [48] HSU P, SHI Y G. Regulation of autophagy by mitochondrial phospholipids in health and diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2017, 1862(1): 114-129
- [49] WANG D, JI D C, YU C Y, et al. Research progress on the mitochondrial mechanism of age-related non-alcoholic fatty liver [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29 (13): 1982-1993
- [50] SHIMOMURA Y, WADA K, FUKUYAMA K, et al. The asymmetric trimeric architecture of [2Fe-2S]IscU: implications for its scaffolding during iron-sulfur cluster biosynthesis [J]. *J Mol Biol*, 2008, 383(1): 133-143
- [51] PATIL V A, FOX J L, GOHIL V M, et al. Loss of cardiolipin leads to perturbation of mitochondrial and cellular iron homeostasis [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(3): 1696-1705
- [52] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285
- [53] PATIL V A, LI Y R, JI J J, et al. Loss of the mitochondrial lipid cardiolipin leads to decreased glutathione synthesis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865(2): 158542
- [54] SHIMOJI M, IMAIZUMI N, ANIYA Y. Modulation of membrane-bound glutathione transferase activity by phospholipids including cardiolipin [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(2): 209-213
- [55] BIRK A V, LIU S Y, SOONG Y, et al. The mitochondrial-targeted compound SS-31 re-energizes ischemic mitochondria by interacting with cardiolipin [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(8): 1250-1261
- [56] NG L F, GRUBER J, CHEAH I K, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ extends lifespan and improves healthspan of a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 71: 390-401

- [57] FOURET G, TOLIKA E, LECOMTE J, et al. The mitochondrial-targeted antioxidant, MitoQ, increases liver mitochondrial cardiolipin content in obesogenic diet-fed rats[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1847(10):1025–1035
- [58] LUMINI J A, MAGALHÃES J, OLIVEIRA P J, et al. Beneficial effects of exercise on muscle mitochondrial function in diabetes mellitus [J]. *Sports Med*, 2008, 38(9): 735–750
- [59] IEMITSU M, MIYAUCHI T, MAEDA S, et al. Aging-induced decrease in the PPAR- α level in hearts is improved by exercise training [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(5):H1750–H1760
- [60] MCMULLEN P D, BHATTACHARYA S, WOODS C G, et al. A map of the PPAR α transcription regulatory network for primary human hepatocytes [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 209: 14–24
- [61] BRANDT J M, DJOUADI F, KELLY D P. Fatty acids activate transcription of the muscle carnitine palmitoyltransferase I gene in cardiac myocytes via the peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(37): 23786–23792
- [62] JIANG Y J, LU B, XU F Y, et al. Stimulation of cardiac cardiolipin biosynthesis by PPAR α activation [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(2): 244–252
- [63] GIGUÈRE V. Transcriptional control of energy homeostasis by the estrogen-related receptors [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(6): 677–696
- [64] DUFOUR C R, WILSON B J, HUSS J M, et al. Genome-wide orchestration of cardiac functions by the orphan nuclear receptors ERR α and γ [J]. *Cell Metab*, 2007, 5(5): 345–356
- [65] HUSS J M, TORRA I P, STAELS B, et al. Estrogen-related receptor α directs peroxisome proliferator-activated receptor α signaling in the transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(20): 9079–9091
- [66] MITRA M S, SCHILLING J D, WANG X W, et al. Cardiolipin I expression is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α /estrogen-related receptor axis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(1): 120–128
- [67] LAI L, WANG M, MARTIN O J, et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 (PGC-1) in the regulation of cardiac mitochondrial phospholipid biosynthesis [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(4): 2250–2259
- [68] LEMOINE C M R, LOUGHEED S C, MOYES C D. Modular evolution of PGC-1 α in vertebrates [J]. *J Mol Evol*, 2010, 70(5): 492–505
- [69] DERBRÉ F, GOMEZ-CABRERA M C, NASCIMENTO A L, et al. Age associated low mitochondrial biogenesis may be explained by lack of response of PGC-1 α to exercise training [J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34(3): 669–679
- [70] BAAR K. Involvement of PPAR γ co-activator-1, nuclear respiratory factors 1 and 2, and PPAR α in the adaptive response to endurance exercise [J]. *Proc Nutr Soc*, 2004, 63(2): 269–273
- [71] OSTOJIC O, O'LEARY M F N, SINGH K, et al. The effects of chronic muscle use and disuse on cardiolipin metabolism [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2013, 114(4): 444–452
- [72] WU F N, LI Z, CAI M X, et al. Aerobic exercise alleviates oxidative stress-induced apoptosis in kidneys of myocardial infarction mice by inhibiting ALCAT1 and activating FNDC5/Irisin signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 158: 171–180
- [73] REN W J, XU Z J, PAN S, et al. Irisin and ALCAT1 mediated aerobic exercise-alleviated oxidative stress and apoptosis in skeletal muscle of mice with myocardial infarction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193 (Pt 2): 526–537
- [74] JÄGER S, HANDSCHIN C, ST-PIERRE J, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(29): 12017–12022
- [75] CANTÓ C, GERHART-HINES Z, FEIGE J N, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity [J]. *Nature*, 2009, 458: 1056–1060
- [76] LI M T, HOU T Y, GAO T, et al. p53 cooperates with SIRT6 to regulate cardiolipin *de novo* biosynthesis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 941
- [77] SALEEM A, ADHIHETTY P J, HOOD D A. Role of p53 in mitochondrial biogenesis and apoptosis in skeletal muscle [J]. *Physiol Genomics*, 2009, 37(1): 58–66
- [78] CAI Y, LIU H, SONG E F, et al. Deficiency of telomere-associated repressor activator protein 1 precipitates cardiac aging in mice *via* p53/PPAR α signaling [J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4710–4727
- [79] FRITZEN A M, ANDERSEN S P, QADRI K A N, et al. Effect of aerobic exercise training and deconditioning on oxidative capacity and muscle mitochondrial enzyme machinery in young and elderly individuals [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3113
- [80] KONOPKA A R, SUER M K, WOLFF C A, et al. Markers of human skeletal muscle mitochondrial biogenesis and quality control: effects of age and aerobic exercise training [J].

- J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(4): 371-378
- [81] ANGULO J, EL ASSAR M, ÁLVAREZ-BUSTOS A, et al. Physical activity and exercise: strategies to manage frailty[J]. Redox Biol, 2020, 35: 101513
- [82] POINTER C B, WENZEL T J, KLEGERIS A. Extracellular cardiolipin regulates select immune functions of microglia and microglia-like cells [J]. Brain Res Bull, 2019, 146: 153-163
- [83] LIU-AMBROSE T, FALCK R S, DAO E, et al. Effect of exercise training or complex mental and social activities on cognitive function in adults with chronic stroke: a randomized clinical trial [J]. JAMA Netw Open, 2022, 5(10): e2236510
- [84] YANG Z W, HUANG G Y, ZHOU P Q, et al. Exercise ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance accompanied by changes in protein levels of hepatic ATF3-related signaling in rats [J]. Physiol Behav, 2022, 249: 113766
- [85] MENSHIKOVA E V, RITOV V B, DUBE J J, et al. Calorie restriction-induced weight loss and exercise have differential effects on skeletal muscle mitochondria despite similar effects on insulin sensitivity [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 73(1): 81-87
- [86] American College of Sports Medicine, CHODZKO-ZAJKO W J, PROCTOR D N, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults [J]. Med Sci Sports Exerc, 2009, 41(7): 1510-1530

[收稿日期] 2024-08-18

(本文编辑: 蒋 莉)

本刊现已启用网上稿件管理系统, 作者登陆
<http://jnm.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询
稿件审理情况。