



运动诱导线粒体低毒兴奋效应改善 衰老性肌萎缩*

张子怡¹⁾ 马 美¹⁾ 薄 海³⁾ 刘 涛^{2)**} 张 勇^{1,2)**}

(¹⁾ 天津体育学院运动健康学院, 天津市运动生理学与运动医学重点实验室, 天津 301617; ²⁾ 集美大学体育学院, 厦门 361021;

³⁾ 武警后勤学院军事训练医学教研室, 天津 300100)

摘要 衰老性肌萎缩是与年龄密切相关的骨骼肌退行性疾病, 以肌肉质量流失、肌力下降和运动功能衰退为特征。其核心病理机制涉及线粒体功能障碍, 包括能量代谢异常、氧化还原失衡、动力学紊乱及自噬能力下降。线粒体低毒兴奋效应作为进化保守的适应性应激机制, 通过轻度线粒体应激激活多重保护性通路。本综述系统阐述运动干预通过激活线粒体低毒兴奋效应改善衰老性肌萎缩的分子机制。适度的运动应激产生低剂量活性氧类, 触发保护性适应性反应, 一方面, 通过激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件通路, 增强超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶表达, 提升氧化还原平衡能力, 另一方面, 诱导线粒体未折叠蛋白反应, 上调热休克蛋白60、Lon蛋白酶1等分子伴侣修复线粒体蛋白质稳态, 并促进PTEN诱导激酶1/帕金蛋白等通路介导的线粒体自噬, 选择性清除功能受损的线粒体。腺苷酸激活蛋白激酶、沉默信息调节因子1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α 、雷帕霉素靶蛋白复合物1等信号分子介导了运动对线粒体低毒兴奋效应的调控。这些关键信号通路相互形成正反馈环路, 并借助线粒体衍生肽释放和组蛋白修饰等表观遗传重塑介导线粒体与细胞核之间的信息交流, 改善线粒体质量和骨骼肌功能。本文为开发靶向线粒体低毒兴奋效应的精准运动干预策略提供理论和转化研究框架。

关键词 运动, 衰老性肌萎缩, 活性氧类, 线粒体低毒兴奋效应, 线粒体质量控制

中图分类号 Q691.5

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0203

CSTR: 32369.14.pibb.20250203

衰老性肌萎缩(sarcopenia)作为与年龄密切相关的骨骼肌退行性病变, 其临床特征表现为进行性肌肉质量流失、肌力下降及运动功能衰退。流行病学数据显示, 65岁以上老年人群握力年衰减率可达1.5%~3%, 股四头肌横截面积每年减少1%~2%。这种退行性改变导致患者跌倒、骨折以及全因死亡率显著增加, 肌肉特异性力量与老年人健康相关生活质量评分显著负相关^[1]。此外, 伴随肌肉代谢功能减退会加速全身性衰弱(frailty), 使心血管疾病和2型糖尿病风险提升2~3倍^[2]。

运动干预作为改善衰老性肌萎缩的非药物策略, 其多靶点调控特性已获循证医学支持。最新荟萃(meta)分析显示, 为期12周的抗阻训练可使老年受试者肌肉质量增加5.3%, 其机制涉及蛋白质合成通路上调与泛素蛋白酶体系统抑制^[3]。有氧运动则通过改善甲基乙二醛代谢、调控赖氨酸乙

酰化、乳酰化等蛋白质翻译后修饰途径, 逆转肌萎缩的动态失衡^[4]。此外, 有氧运动可降低慢性炎症水平, 减少脂肪在肌肉中的异常积累, 从而增强肌卫星细胞再生能力^[5]。值得注意的是, 联合训练(抗阻+有氧)在改善衰老性肌萎缩方面展现协同效应, 但强度、频率、组合比例等运动处方参数仍存在剂量效应争议, 这提示需从分子调控网络层面解析运动适应的生物学基础。

线粒体功能障碍是衰老性肌萎缩发生的主要机制, 表现为能量代谢异常、氧化还原失衡、线粒体

* 国家自然科学基金(32071177, 31771320, 31571224)和天津市自然科学基金(24JCYBJC00910, 23JCYBJC00870)资助项目。

** 通讯联系人。

张勇 Tel: 022-23010102, E-mail: yzhang@tjtu.edu.cn

刘涛 Tel: 0592-6183407, E-mail: liutaoxm@jmu.edu.cn

收稿日期: 2025-05-06, 接受日期: 2025-06-11

动力学紊乱及线粒体自噬能力下降。而运动干预,特别是规律性的有氧运动,可有效调节线粒体稳态,包括促进线粒体生物发生、维持动力学平衡及增强自噬过程,改善能量代谢和氧化应激,从而逆转线粒体损伤及相关的病理变化^[6]。线粒体低毒兴奋效应(mitohormesis)是一种适应性应激反应机制,指轻度线粒体应激(如低剂量活性氧类(reactive oxygen species, ROS))通过激活细胞保护性通路(如线粒体未折叠蛋白反应、抗氧化防御系统及线粒体生物合成),增强细胞对后续损伤的抵抗力,从而恢复稳态并延缓衰老相关病理过程。

本文从线粒体低毒兴奋效应角度系统阐述运动改善衰老性肌萎缩的生物学机制,为制定精准化运动处方提供理论依据。

1 线粒体低毒兴奋效应的生物学基础

线粒体低毒兴奋效应是细胞在应对轻度应激时演化出的适应性保护机制,其核心在于通过亚致死性刺激激活内源性防御网络,即低于直接致死阈值的应激强度,可激活适应性保护机制而不造成不可逆损伤。机制的关键调控枢纽在于ROS的动态平衡。低浓度ROS通过氧化还原信号触发级联反应,协同激活线粒体未折叠蛋白反应(mitochondrial unfolded protein response, UPRmt)与整合应激反应(integrated stress response, ISR),进而诱导分子伴侣和蛋白酶系统表达,维持蛋白质稳态。同时,线粒体通过自噬途径选择性清除受损组分,确保线粒体种群的功能完整性^[7]。外界刺激(如运动、热量限制)通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)/核转录因子红素2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)等转录调控信号通路,不仅增强抗氧化防御能力,还可重塑线粒体动态网络(融合/分裂平衡)及代谢可塑性^[8]。这些适应性改变不仅修复瞬时损伤,还能形成持久的代谢记忆效应,通过线粒体-细胞核双向“对话”(如线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)释放的调控信号),启动表观遗传重编程(如组蛋白乙酰化修饰)^[9]。最终形成针对后续应激的保护机制,从而延缓衰老相关退行性病变并改善代谢紊乱(图1)。

1.1 ROS的双重作用

ROS在生物系统中呈现出动态平衡的双重特

性,其生理与病理效应高度依赖浓度梯度。作为生命活动的重要调节因子,ROS在维持基础代谢、免疫防御和发育分化中不可或缺;但当其突破稳态阈值时,又会引发广泛的氧化损伤并加速疾病进程。

ROS在生理状态下通过线粒体低毒兴奋效应介导适应性保护机制。低剂量ROS可激活氧化还原敏感的促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)等信号通路,刺激抗氧化酶表达,增强细胞防御能力,并促进线粒体生物发生、修复及代谢适应,形成“先刺激后保护”^[10]。在能量代谢层面,ROS作为线粒体呼吸链氧化磷酸化的天然副产物,直接参与ATP生成的调节网络,并与活性硫类(reactive sulfur species, RSS)协同维持骨骼系统的成骨分化与骨稳态^[11]。免疫防御方面,ROS通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form, NADPH)氧化酶在巨噬细胞等免疫细胞中生成,既可直接杀伤病原体,又能激活炎症信号级联反应,在抗原呈递、细胞毒作用及免疫细胞分化中发挥关键作用^[12]。同时,ROS在生物发育与环境适应中形成动态信号梯度,如在植物中调控气孔运动、根系发育及干旱胁迫响应,在胚胎发育中通过浓度梯度影响滋养层与内细胞团命运决定,展现其在生物进化过程中高度保守的适应性调控机制^[13]。

ROS在病理状态下通过多重机制引发广泛危害。过量ROS会攻击脂质、蛋白质和DNA,导致脂质过氧化、蛋白质功能丧失及DNA突变,其中线粒体ROS积累可破坏膜电位并引发能量代谢危机。在疾病进展中,ROS表现出双刃剑效应,癌症中ROS既通过诱导DNA损伤促进癌变,又在高浓度下激活B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(BCL2-associated X protein, BAX)依赖的线粒体凋亡通路,而部分恶性肿瘤甚至依赖高ROS状态维持生存^[14]。心血管疾病中ROS不仅导致内皮功能障碍和动脉粥样硬化,还会在缺血再灌注损伤中通过铁死亡(ferroptosis)和脂质过氧化加剧心肌细胞死亡^[15]。此外,ROS通过交叉调控机制触发多种细胞死亡方式,包括BAX/半胱天冬蛋白酶-3(caspase-3)介导的凋亡、铁依赖的脂质过氧化性铁死亡,以及线粒体损伤相关的坏死性凋亡和焦亡,这些过程常与自噬紊乱和氧化应激形成恶性循

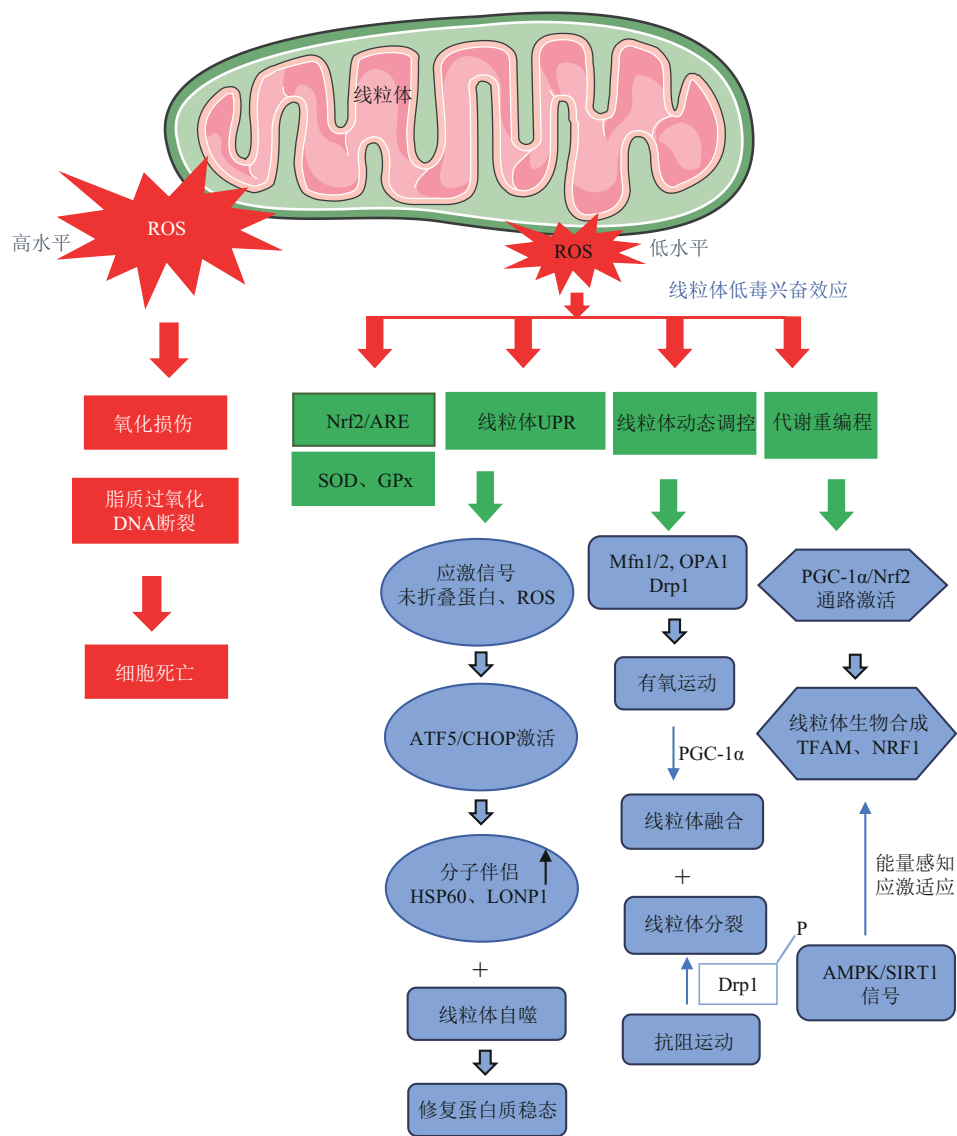


Fig. 1 The mechanism of mitohormesis

图1 线粒体低毒兴奋效应核心机制示意图

ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); Nrf2: 核转录因子红系2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); ARE: 抗氧化反应元件 (antioxidant response element); SOD: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase); GPx: 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase); UPR: 未折叠蛋白反应 (unfolded protein response); Mfn1/2: 线粒体融合蛋白1/2 (mitofusin 1/2); OPA1: 视神经萎缩症蛋白1 (optic atrophy 1); Drp1: 线粒体动力相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha); ATF5: 激活转录因子5 (activating transcription factor 5); CHOP: CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein); TFAM: 线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A); NRF1: 核呼吸因子1 (nuclear respiratory factor 1); HSP60: 热休克蛋白60 (heat shock protein 60); LONP1: Lon蛋白酶1 (lon protease 1); AMPK: 腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); SIRT1: 沉默信息调节因子1 (sirtuin 1)。

环。值得注意的是,不同ROS浓度和亚型会激活特异性信号网络,如低浓度ROS可促进癌细胞侵袭转移,而高浓度则通过累积效应引发不可逆损伤^[14]。

1.2 UPRmt

UPRmt通过低强度线粒体应激激活适应性信

号通路,以维持线粒体稳态并增强细胞应激适应能力。当线粒体因应激(如未折叠/错误折叠蛋白积累、能量代谢失衡或ROS生成)触发UPRmt时,线粒体向细胞核传递信号,诱导核基因组编码的线粒体伴侣蛋白(如热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)、HSP10)和蛋白酶(如Lon

蛋白酶1 (Lon protease 1, LONP1) 的表达, 协助蛋白质正确折叠或降解异常蛋白, 从而恢复线粒体蛋白稳态^[16]。这种应激适应性反应不仅通过转录因子激活转录因子相关蛋白1 (activating transcription factor associated with stress-1, ATFS-1) (线虫) 或激活转录因子5 (activating transcription factor 5, ATF5) (哺乳动物) 介导, 还与线粒体-细胞核“对话”紧密关联, 例如通过释放线粒体DNA片段或代谢物 (如ROS、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 衍生物) 调节核基因表达^[6]。在秀丽隐杆线虫中, 转录因子如ATFS-1具有线粒体靶向序列和核靶向序列, 正常条件下, ATFS-1被导入线粒体并降解, 但当线粒体受损时, ATFS-1无法有效进入线粒体, 转而转位至细胞核, 激活伴侣蛋白和蛋白酶编码基因的表达, 从而介导线粒体应激信号向细胞核的传递。在哺乳动物中, 类似机制由ATF5介导。在生理条件下, UPRmt的适度激活可通过“毒物兴奋效应”增强线粒体功能, 延缓衰老并改善代谢疾病^[6]。

UPRmt的双面性体现在其激活程度与生物学效应的非线性关系。虽然低水平应激通过UPRmt诱导保护性基因网络 (如抗氧化、能量代谢重编程), 但慢性或过强的线粒体损伤会导致UPRmt过度激活, 反而加剧线粒体功能障碍, 甚至触发细胞凋亡^[17]。这种阈值效应与线粒体应激信号的整合机制有关, 例如哺乳动物中UPRmt与整合应激反应的耦合, 通过真核翻译起始因子2 α 亚基 (eukaryotic translation initiation factor 2 subunit alpha, eIF2 α) 磷酸化协调线粒体与内质网应激的协同调控^[18]。此外, UPRmt与其他线粒体质量控制机制形成动态网络。例如在蛋白质毒性压力下, UPRmt优先修复线粒体蛋白稳态, 而线粒体自噬则清除不可逆损伤的线粒体^[19]。这种多层次调控确保了线粒体低毒兴奋效应在代谢适应、寿命延长及疾病抵抗中的核心作用, 但其具体分子机制仍需进一步解析。

1.3 线粒体自噬

线粒体自噬 (mitophagy) 是维持线粒体稳态和细胞适应性的关键环节。当细胞受到低强度应激 (如轻度氧化应激或线粒体膜电位降低) 时, 线粒体自噬通过选择性清除功能受损的线粒体, 防止ROS的过度积累和线粒体损伤的级联反应。这一过程通常由PTEN诱导激酶1 (PTEN-induced

kinase 1, PINK1) /Parkin通路介导, 其中线粒体膜去极化触发PINK1在受损线粒体表面稳定, 随后募集Parkin泛素化线粒体膜蛋白, 进而通过自噬体与溶酶体融合完成降解。此外, 线粒体自噬还可通过BNIP3/NIX或FUNDC1等非泛素依赖途径激活, 尤其在代谢需求变化时动态调节线粒体网络的质量和数量^[20]。通过这种质量控制机制, 线粒体低毒兴奋效应不仅清除异常线粒体, 还能通过激活下游腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /mTOR或Nrf2信号通路, 促进健康线粒体生物合成, 最终增强细胞的抗氧化能力和代谢适应性^[21]。

线粒体自噬在线粒体低毒兴奋效应中的作用还体现在与其他线粒体质量控制机制的协同调控。例如, 线粒体动态平衡 (融合/分裂) 与自噬相互配合: 适度的线粒体分裂促进自噬对局部损伤的清除, 而融合则帮助健康线粒体共享组分以抵抗应激。同时, 线粒体自噬的激活阈值受细胞能量状态和氧化应激水平精细调节, 确保在轻度损伤时优先启动修复而非凋亡^[22]。这种动态平衡在疾病中尤为重要, 如糖尿病或神经退行性疾病中, 增强线粒体自噬可缓解线粒体功能障碍相关的病理特征; 然而, 过度或不足的自噬均可能导致疾病恶化^[23]。这提示线粒体自噬的效应具有剂量依赖性, 需通过精确的信号整合实现保护作用。

2 衰老性肌萎缩中的线粒体功能障碍

2.1 线粒体质量控制的失衡

在衰老性肌萎缩中, PGC-1 α 的表达显著下降。PGC-1 α 作为线粒体生物合成的核心调控因子, 通过协同激活核呼吸因子 (nuclear respiratory factor 1/2, NRF1/2) 和线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM), 促进线粒体DNA复制、电子传递链蛋白合成及脂肪酸氧化相关酶的表达。PGC-1 α 减少直接抑制线粒体生物合成, 最终导致线粒体数量减少和能量代谢能力下降。研究还发现, PGC-1 α 的减少与肌肉中ATP生成减少、ROS累积以及抗氧化防御系统受损密切相关, 进一步加剧线粒体功能障碍^[24]。

线粒体动力学即融合与分裂的失衡是衰老性肌萎缩的典型特征。融合蛋白Mfn1和Mfn2的表达降低, 导致线粒体网状结构断裂, 而分裂蛋白动力相关蛋白1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 的活性增强则促使线粒体过度碎片化。这种动态失衡削

弱了线粒体的能量供应能力和损伤修复效率。例如, 线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 的减少会阻碍线粒体间的物质交换和 DNA 互补, 而 Drp1 的过度激活则导致线粒体膜电位丧失, 加速线粒体凋亡信号释放。此外, 动力学的异常还会影响线粒体与内质网的相互作用, 加剧细胞内钙稳态失衡^[25]。

线粒体自噬是清除受损线粒体的核心机制, 而衰老性肌萎缩中 PINK1 和 Parkin 通路的功能抑制导致自噬效率显著降低。正常情况下, PINK1 在线粒体膜电位丧失时积累并招募 Parkin, 触发泛素化标记以引导自噬体清除损伤线粒体。然而, 在肌肉衰老过程中, PINK1 和 Parkin 的表达下调或活性受阻, 导致错误折叠蛋白和受损线粒体在细胞内累积, 形成氧化应激和炎症的恶性循环。在缺血再灌注模型中, 神经调节蛋白 1 (neuregulin 1, NGR1) 通过激活 PINK1/Parkin 通路恢复线粒体自噬水平, 而该通路的抑制会加剧线粒体碎片化和细胞凋亡^[26]。

UPRmt 是线粒体特异性应激反应机制, 旨在通过激活分子伴侣蛋白和蛋白酶, 清除错误折叠或受损的线粒体蛋白, 维持线粒体蛋白质稳态。在衰老肌肉中, 氧化应激、mtDNA 突变等线粒体损伤会触发 UPRmt。短期 UPRmt 激活可通过上调 HSP60、HSP10 等伴侣蛋白, 协助线粒体蛋白正确折叠, 延缓功能衰退^[27]。慢性或过度激活的 UPRmt 会引发线粒体代谢紊乱和细胞凋亡。ATF5、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP) 等 UPRmt 信号通路持续激活可能通过抑制 mTOR 通路或促进 FoxO 依赖性蛋白水解, 加剧肌肉萎缩。此外, UPRmt 与线粒体自噬存在交叉调控, UPRmt 激活可增强 PINK1/Parkin 通路介导的受损线粒体清除, 但若自噬能力不足, 如衰老相关溶酶体功能缺陷, 则会积累功能异常的线粒体, 进一步恶化肌肉萎缩^[28]。

线粒体质量控制 (mitochondrial quality control) 是一个包含生物生成、动力学、自噬和 UPRmt 的协同网络。在衰老性肌萎缩中, 这些环节的全面失调形成“恶性循环”。例如, PGC-1 α 的减少不仅影响生物生成, 还会抑制 *Nrf2/HO-1* 等抗氧化基因的表达, 加剧氧化损伤, 同时, Drp1 的过度激活和 Mfn1/2 的减少进一步削弱线粒体自噬能力, 导致损伤线粒体无法被有效清除。这种网络

性崩溃最终导致肌肉细胞能量危机和收缩功能丧失, 成为衰老性肌萎缩的核心机制^[29]。

2.2 氧化应激与炎症反应的恶性循环

在衰老性肌萎缩中, 线粒体功能障碍通过氧化应激与炎症形成相互强化的恶性循环。线粒体功能障碍会导致 ROS 的过度生成, 包括超氧阴离子和过氧化氢等, 这些 ROS 不仅直接损伤线粒体 DNA、脂质和蛋白质, 还会通过激活 NF- κ B 等炎症信号通路, 诱导肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子释放。研究表明, NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 的过度活化可加剧 ROS 的生成, 进一步破坏线粒体膜电位和呼吸链功能, 形成氧化损伤的正反馈^[30]。同时, ROS 还可直接抑制线粒体自噬, 导致功能异常线粒体的积累, 加重氧化应激^[31]。

炎症反应则通过多种机制放大氧化应激的破坏作用。慢性炎症因子如 TNF- α 不仅抑制线粒体生物合成相关通路, 还会激活泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 和自噬-溶酶体途径, 加速肌原纤维蛋白的降解^[32]。此外, 炎症信号通过 JAK/STAT3 通路增强促炎基因表达, 同时抑制 SOD2 等抗氧化酶的活性, 使细胞抗氧化防御能力下降^[33]。研究显示, 衰老肌肉中氧化应激与 8-羟基脱氧鸟苷、C 反应蛋白等炎症标志物协同升高, 与肌肉质量和力量的丧失显著相关^[34]。

这种恶性循环的持续存在, 导致肌肉再生能力受损。例如, ROS 介导的线粒体 DNA 突变会诱导细胞衰老表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP), 释放更多促炎因子, 进一步抑制卫星细胞的增殖和分化^[35]。同时, 线粒体代谢异常引发的 ATP 供应不足和 NAD⁺ 水平下降, 削弱了肌肉修复所需的能量和信号调控基础, 最终加速肌纤维的萎缩和功能丧失。利用抗氧化剂或抗炎干预被证明可改善线粒体功能并延缓肌肉衰老^[36]。

3 运动诱导的线粒体低毒兴奋效应在衰老性肌萎缩干预中的作用

3.1 运动可激活线粒体低毒兴奋效应

适度运动通过增加线粒体 ROS 的生成, 激活细胞内的抗氧化防御系统。这种低水平的 ROS 作为信号分子, 能够诱导 Nrf2 的核转位, 进而结合抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE), 上调超氧化物歧化酶 (超氧化物歧化酶

(superoxide dismutase 1, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 等抗氧化酶的表达, 从而增强细胞的氧化还原平衡能力^[24]。这一过程是线粒体低毒兴奋效应的核心机制, 即通过轻度氧化应激触发适应性反应, 而非引起损伤。

运动诱导的线粒体低毒兴奋效应通过释放线粒体衍生肽 (如线粒体开放阅读框 12S rRNA-c (mitochondrial open reading frame of 12S rRNA-c, MOTS-c)) 和细胞因子 (如成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)), 以自分泌或内分泌方式调控全身代谢。MOTS-c 通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路, 增强线粒体生物合成并抑制炎症反应, 从而改善胰岛素敏感性和能量代谢^[8]。FGF21 则通过促进脂肪酸氧化和抑制脂肪生成, 协同运动增强代谢适应性^[37]。这些因子在运动后通过循环系统作用于远端组织, 形成系统性代谢改善效应。

运动的线粒体低毒兴奋效应不仅依赖于单一通路, 而是通过 ROS、PGC-1 α 和线粒体因子的多层次信号整合实现。Nrf2 与 PGC-1 α 之间存在交叉调控, Nrf2 激活可进一步促进 PGC-1 α 表达, 形成正反馈环路以增强线粒体功能^[24]。同时, 运动诱导的轻度线粒体应激通过激活 UPRmt 和整合应激反应, 优化蛋白质稳态并延长细胞寿命^[6]。这种多靶点协同作用使运动成为干预肌肉萎缩和代谢紊乱的高效非药物策略。

3.2 不同运动模式诱导线粒体低毒兴奋效应的差异

尽管各类运动模式均能有效激活线粒体低毒兴奋效应以对抗衰老性肌萎缩, 但其核心作用机制和效应侧重点存在显著差异, 主要体现在应激源类型、主导信号通路及适应时间进程上。有氧运动主要依赖其持续性代谢需求作为应激源。这种持续的能量消耗导致细胞内 ATP/AMP 比值下降和 ROS 水平适度升高, 进而优先激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路, 显著驱动线粒体生物发生和融合相关基因表达。同时, 有氧运动诱导的代谢压力和 ROS 有效触发 UPRm 以维持蛋白质稳态, 并刺激 BCL2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 3 (BCL2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3, BNIP3) 介导的线粒体自噬通路, 促进受损线粒体的高效清除^[38]。有氧运动效应侧重于改善骨骼肌线粒体数量、氧化代谢效率和抗氧化能力。

抗阻运动则主要利用高强度机械应力作为关键

刺激。这种机械张力能特异性调控线粒体动力学, 通过调节 Ser616 位点磷酸化状态提高分裂蛋白 Drp1 活性, 优化线粒体网络的分裂/融合平衡, 便于受损线粒体片段化并通过自噬清除。此外, 抗阻运动更为显著地激活雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号通路, 这是其区别于有氧运动的核心特征, 能显著促进肌肉蛋白质合成和肌纤维肥大, 直接增加肌肉横截面积^[25]。

高强度间歇训练 (high-intensity interval training, HIIT) 的特点在于时效性。HIIT 通过诱导脉冲式高水平 AMP 和 ROS 信号, 快速且高效地激活 AMPK/PGC-1 α 和 Nrf2 信号通路。即使短期干预, HIIT 也能显著提升线粒体呼吸能力、数量, 并增强 Drp1 介导的分裂^[39]。这种激活能力使其在改善胰岛素敏感性、糖代谢紊乱以及与代谢功能障碍相关的肌萎缩方面表现出特殊优势。

不同模式的协同效应源于对多通路的整合激活。联合训练 (如 HIIT 与抗阻结合) 可同时激活 UPRmt、自噬及蛋白质合成通路, 在增强线粒体功能的同时增加肌肉横截面积。这种多靶点作用使其在老年性肌萎缩干预中表现出更全面的效果, 尤其是通过改善线粒体钙稳态和抗氧化防御系统来延缓肌肉衰老进程^[40]。

4 运动调控线粒体低毒兴奋效应的信号通路

4.1 AMPK/PGC-1 α 信号通路

运动通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路, 触发线粒体应激适应性反应, 从而增强线粒体功能并改善代谢稳态。AMPK 作为能量传感器, 在运动中通过细胞能量状态变化 (ATP/AMP 比值下降) 或钙信号激活^[41]。激活的 AMPK 通过直接磷酸化 PGC-1 α 或上调去乙酰化酶 SIRT1 间接增强 PGC-1 α 的活性。PGC-1 α 作为线粒体生物合成的核心转录共激活因子, 不仅增强线粒体数量和质量, 还通过诱导 SOD、GPx 等抗氧化酶减轻氧化应激, 形成适应性保护机制。

此外, AMPK/PGC-1 α 信号通路的激活与线粒体低毒兴奋效应密切相关。运动诱导的轻度线粒体应激 (如 ROS 短暂升高) 通过激活 AMPK, 进而增强 PGC-1 α 的转录活性, 形成正向反馈循环^[42]。这种应激信号通过 UPRmt 和 MOTS-c 等线粒体衍生肽协调线粒体-细胞核“对话”, 进一步强化线粒体

自噬、动态平衡及代谢重塑。MOTS-c 的表达受 AMPK/PGC-1 α 调控, 其分泌可改善胰岛素敏感性并增强运动诱导的代谢适应^[43]。因此, AMPK/PGC-1 α 信号通路通过整合能量信号与应激响应, 成为运动诱导线粒体低毒兴奋效应的核心调控枢纽。

4.2 SIRT1/3 信号通路

运动通过沉默调节蛋白 1/3 (sirtuin 1/3, SIRT1/SIRT3) 信号通路调控线粒体低毒兴奋效应的分子机制涉及线粒体功能、抗氧化防御及能量代谢的协同作用。SIRT1 作为 NAD⁺ 依赖的脱乙酰酶, 在运动诱导的线粒体适应性反应中发挥核心作用。运动通过激活 SIRT1, 增强其与 PGC-1 α 的相互作用, 从而促进线粒体生物发生和抗氧化酶的表达。研究表明, 游泳运动通过激活 SIRT1/AMPK/PGC-1 α 信号通路, 上调线粒体脂肪酸氧化基因, 并改善 OPA1、Mfn2 等线粒体动力学蛋白的表达, 从而增强线粒体融合与功能^[44]。此外, SIRT1 的激活可抑制 ROS 积累, 通过去乙酰化作用恢复线粒体质量控制机制 UPRmt, 缓解氧化应激诱导的细胞衰老。研究表明, 运动诱导的 SIRT1 上调与 NAD⁺ 水平升高相关, 这可能通过激活下游的 SIRT3 进一步放大线粒体保护效应^[45]。

SIRT3 作为线粒体特异性脱乙酰酶, 直接介导运动诱导的线粒体低毒兴奋效应信号。运动通过激活 SIRT3, 促进线粒体代谢酶, 如 AMPK、异柠檬酸脱氢酶 2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2) 的脱乙酰化, 增强 ATP 生成效率并减少 ROS 产生。有氧运动通过 AMPK/SIRT3 通路改善心肌缺血再灌注损伤, 其机制涉及增强线粒体融合蛋白 Mfn2 表达及抑制铁死亡^[46]。此外, SIRT3 与 PGC-1 α 协同作用, 调控线粒体 DNA 复制和转录因子 TFAM 的活性, 从而维持线粒体蛋白质稳态^[47]。研究还发现, 运动通过 SIRT3 依赖的 FoxO 通路增强抗氧化防御, 并通过调节己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号改善代谢紊乱^[48]。值得注意的是, SIRT1 与 SIRT3 之间存在级联调控关系, SIRT1 激活后可上调 SIRT3 表达, 形成正反馈环路, 共同增强运动诱导的线粒体应激适应能力^[47]。

4.3 Nrf2/ARE 信号通路

运动通过 Nrf2/ARE 信号通路调控线粒体低毒兴奋效应的核心机制在于氧化应激介导的 Nrf2 核转位及其下游抗氧化基因的激活。运动过程中, 骨骼肌内源性生成的 ROS 作为关键信号分子, 通过

修饰 Keap1 蛋白的巯基结构域, 解除其对 Nrf2 的抑制作用, 促使 Nrf2 易位至细胞核并与抗氧化响应元件 ARE 结合。这一过程直接激活了包括 NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO1)、血红素加氧酶 1 (血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1)) 和超氧化物歧化酶 1 (超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1)) 在内的抗氧化酶基因表达, 增强细胞清除氧化损伤的能力。值得注意的是, 运动诱导的 Nrf2/ARE 通路激活具有剂量依赖性特征, 适度的 ROS 水平通过该通路引发适应性反应, 而过度氧化应激则可能导致通路失活, 这解释了运动强度与线粒体低毒兴奋效应之间的非线性关系^[49]。

从功能整合层面, Nrf2/ARE 通路在运动诱导的线粒体低毒兴奋效应中发挥着代谢重编程枢纽作用。该通路不仅直接调节线粒体抗氧化防御系统, 还与 AMPK、SIRT1 等能量感知通路形成交叉对话, 共同促进线粒体生物合成和质量控制。运动通过 Nrf2/ARE 信号上调线粒体融合蛋白表达, 增强线粒体网络动态平衡, 这种适应性改变在衰老肌肉中尤为显著, 可逆转年龄相关的线粒体碎片化^[50]。骨骼肌特异性敲除 Nrf2 会显著削弱运动训练对最大摄氧量和运动耐力的提升效果, 证实了该通路在运动适应性代谢改善中的必要性^[49]。此外, Nrf2/ARE 通路的激活还通过抑制 NF- κ B 等促炎通路, 在运动介导的抗炎效应中发挥协同作用, 这为肥胖、糖尿病等代谢性疾病的运动干预提供了分子依据^[51]。

4.4 线粒体-细胞核“对话”

运动通过激活线粒体应激信号触发线粒体到细胞核的逆向通讯 (retrograde signaling), 其核心机制包括 ROS 的适度生成、UPRmt 的激活, 以及代谢产物的释放。ROS 作为信号分子, 在低浓度下可激活核内抗氧化防御基因的表达。UPRmt 则通过释放线粒体应激信号, 如 ATFS-1 或 HSP60 诱导核编码的线粒体伴侣蛋白和蛋白酶表达, 修复受损线粒体^[6]。此外, 线粒体钙信号和三羧酸循环 (TCA 循环) 中间产物 α -酮戊二酸也可通过调控表观遗传修饰, 如组蛋白乙酰化影响核基因表达^[52]。

急性运动引起的能量需求增加会导致线粒体膜电位变化和电子传递链扰动, 从而激活整合应激反应和 UPRmt 通路。运动诱导的线粒体蛋白折叠失衡会通过 CHOP/ATF4 通路向细胞核传递信号, 促进核编码的线粒体蛋白合成^[53]。同时, 线粒体释

放的代谢物琥珀酸和肽类 MOTS-c 可直接进入细胞核, 通过调控 AMPK/PGC-1 α 信号通路增强线粒体生物合成和氧化代谢能力^[54]。这些信号通路的协同作用使细胞核启动适应性转录程序, 包括线粒体动力学相关基因和抗氧化酶的表达。

线粒体-细胞核“对话”在运动诱导的代谢适应中具有关键作用。运动通过激活 POMC 神经元中的线粒体应激信号 MOTS-c/ β -内啡肽轴, 促进脂

肪组织产热和全身能量代谢重编程^[55]。此外, 线粒体逆行信号还可通过调控表观遗传修饰, 如组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 的激活, 改善衰老或代谢疾病中的线粒体功能障碍^[56]。这种“对话”机制不仅增强骨骼肌线粒体质量控制, 还可能通过肌肉因子 FGF21、鸢尾素 (Irisin) 等介导器官间对话, 放大运动的系统性健康效应 (图2)。

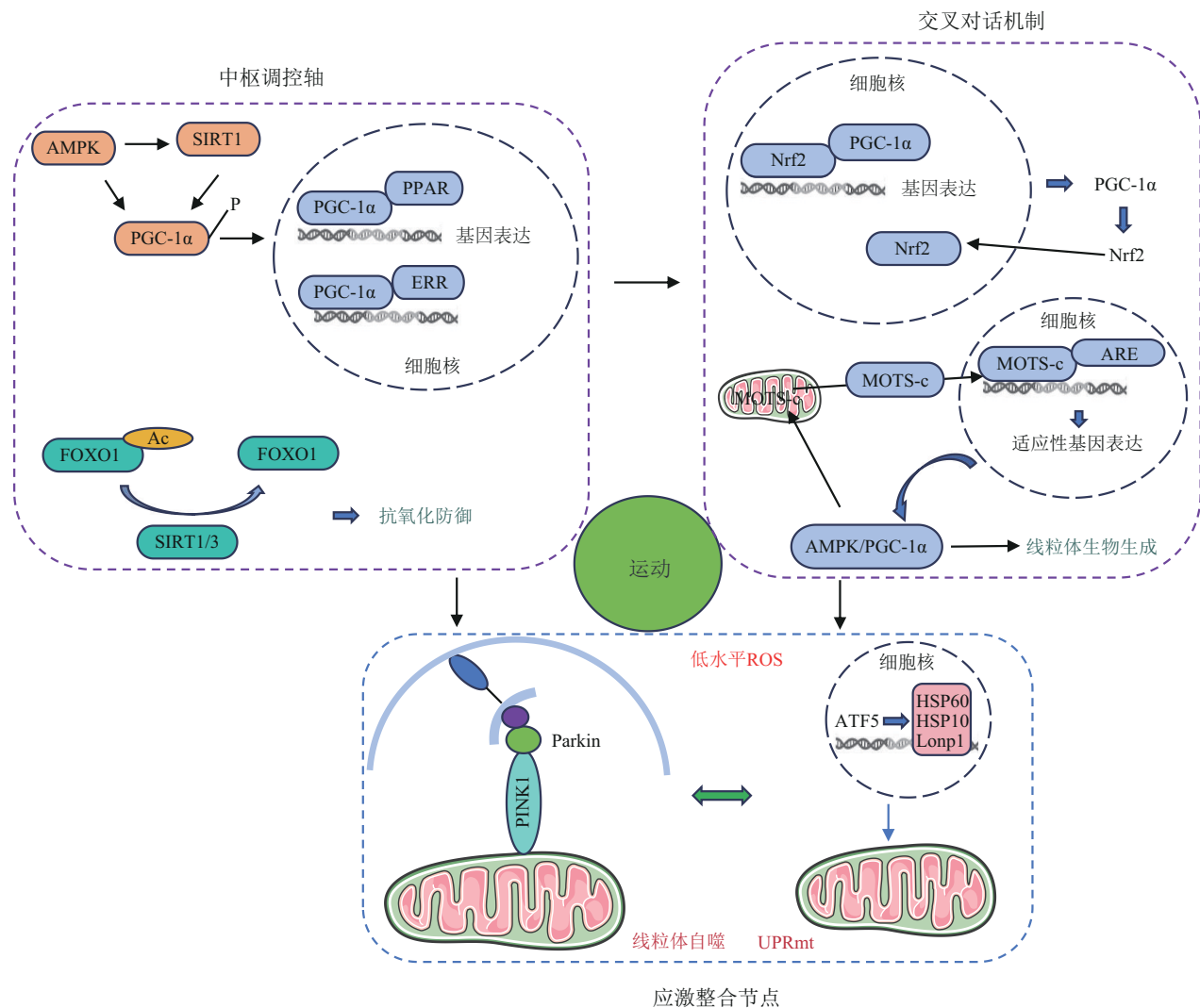


Fig. 2 The mechanism of exercise-activated mitohormesis

图2 运动调控线粒体低毒兴奋效应的信号通路示意图

AMPK: AMP活化的蛋白质激酶 (amp-activated protein kinase); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha); SIRT1: 沉默信息调节因子1 (sirtuin 1); SIRT3: 沉默信息调节因子3 (sirtuin 3); PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors); ERR: 雌激素相关受体 (estrogen-related receptors); FOXO1: 叉头框蛋白O1 (forkhead box protein O1); Nrf2: 核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); MOTS-c: 线粒体开放阅读框12s rRNA-c (mitochondrial open reading frame of 12s rRNA-c); ARE: 抗氧化反应元件 (antioxidant response element); Parkin: 帕金森蛋白 (Parkin); PINK1: PTEN诱导激酶1 (pten induced kinase 1); ATF5: 激活转录因子5 (activating transcription factor 5); HSP60: 热休克蛋白60 (heat shock protein 60); HSP10: 热休克蛋白10 (heat shock protein 10); Lonp1: Lon蛋白酶1 (lon protease 1); UPRmt: 线粒体未折叠蛋白反应 (mitochondrial unfolded protein response); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species)。

5 总结与展望

本综述系统阐述了运动干预衰老性肌萎缩的线粒体低毒兴奋效应机制。衰老进程中, 线粒体生物生成、动力学及线粒体自噬的协同失调引发能量代谢障碍。而运动通过适量应激激活适应性保护网络, 低剂量活性氧触发 Nrf2/ARE 通路增强抗氧化防御能力, UPRmt 上调分子伴侣修复蛋白稳态, 线粒体自噬选择性清除线粒体损伤组分。不同运动模式展现特异性调控机制, 抗阻训练通过激活 mTORC1 通路促进蛋白质合成, 有氧运动增强线粒体融合与脂肪酸氧化能力, 高强度间歇训练则快速诱导线粒体生物合成关键调控因子。AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路与 Nrf2 形成正反馈环路, 通过线粒体衍生肽 MOTS-c 释放和表观遗传重塑协调线粒体-细胞核“对话”, 有效逆转氧化应激与慢性炎症的恶性循环。

未来研究需重点聚焦以下方向。一是开发靶向线粒体低毒兴奋效应的小分子药物 (如 NAD⁺ 前体、MOTS-c 模拟物), 通过模拟运动诱导的线粒体应激信号来激活适应性反应, 尤其需验证其对衰老相关肌肉萎缩的疗效及安全性。二是利用多组学技术系统阐明“运动-线粒体-肌肉轴”的多层次调控网络, 解析运动诱导的线粒体适应性网络、线粒体衍生肽的分泌机制、线粒体-细胞核“对话”机制等, 以发现新型调控节点。三是基于衰老程度和线粒体功能状态优化个性化运动处方, 探索抗阻与有氧运动的协同效应, 并开发血清 MOTS-c、UPRmt 标志物等作为剂量效应生物标志物。最终需整合线粒体低毒兴奋效应理论、多组学大数据与临床表型, 建立基于线粒体功能分型的精准干预策略, 为老年肌萎缩提供药物-运动联合治疗方案。

参 考 文 献

[1] Pena E, Peterson Dos Santos L, Cavaleiro do Espírito Santo R, *et al.* Prevalence of sarcopenia and its association with clinical features and health-related quality of life in Brazilian women with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*, 2025, **12**(1): e001447

[2] Choi S, Lee M J, Kim M, *et al.* Durable muscle extracellular matrix engineered with adhesive phenolic moieties for effective skeletal muscle regeneration in muscle atrophy. *Adv Healthc Mater*, 2024, **13**(32): e2401826

[3] Scudese E, Marshall A G, Vue Z, *et al.* 3D mitochondrial structure in aging human skeletal muscle: insights into MFN-2-mediated changes. *Aging Cell*, 2025: e70054

[4] Hong S M, Lee E Y, Park J, *et al.* Aerobic exercise ameliorates muscle atrophy induced by methylglyoxal via increasing gastrocnemius and extensor digitorum longus muscle sensitivity. *Biomol Ther (Seoul)*, 2023, **31**(5): 573-582

[5] Fu P, Gong L, Yang L, *et al.* Weight bearing training alleviates muscle atrophy and pyroptosis of middle-aged rats. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, **14**: 1202686

[6] Li J, Zhang Z, Bo H, *et al.* Exercise couples mitochondrial function with skeletal muscle fiber type via ROS-mediated epigenetic modification. *Free Radic Biol Med*, 2024, **213**: 409-425

[7] Nguyen T T, Wei S, Nguyen T H, *et al.* Mitochondria-associated programmed cell death as a therapeutic target for age-related disease. *Exp Mol Med*, 2023, **55**(8): 1595-1619

[8] Yoon T K, Lee C H, Kwon O, *et al.* Exercise, mitohormesis, and mitochondrial ORF of the 12S rRNA type-C (MOTS-c). *Diabetes Metab J*, 2022, **46**(3): 402-413

[9] Barzegari A, Aaboulhassanzadeh S, Landon R, *et al.* Mitohormesis and mitochondrial dynamics in the regulation of stem cell fate. *J Cell Physiol*, 2022, **237**(9): 3435-3448

[10] Wei Y, Jia S, Ding Y, *et al.* Balanced basal-levels of ROS (redox-biology), and very-low-levels of pro-inflammatory cytokines (cold-inflammaging), as signaling molecules can prevent or slow-down overt-inflammaging, and the aging-associated decline of adaptive-homeostasis. *Exp Gerontol*, 2023, **172**: 112067

[11] Kou Z, Yang R, Lee E, *et al.* Oxidative stress modulates expression of immune checkpoint genes via activation of AhR signaling. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2022, **457**: 116314

[12] Shah R, Ibis B, Kashyap M, *et al.* The role of ROS in tumor infiltrating immune cells and cancer immunotherapy. *Metabolism*, 2024, **151**: 155747

[13] Zhang K, Cao Y, Guo X, *et al.* Comparative transcriptome analysis of differentially expressed genes and pathways in male and female flowers of *Fraxinus mandshurica*. *PLoS One*, 2024, **19**(9): e0308013

[14] Chasara R S, Ajayi T O, Leshilo D M, *et al.* Exploring novel strategies to improve anti-tumour efficiency: the potential for targeting reactive oxygen species. *Heliyon*, 2023, **9**(9): e19896

[15] He J, Liu D, Zhao L, *et al.* Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanisms of injury and implications for management (review). *Exp Ther Med*, 2022, **23**(6): 430

[16] Deng J, Wang D, Shi Y, *et al.* Mitochondrial unfolded protein response mechanism and its cardiovascular protective effects. *Biomed Pharmacother*, 2024, **177**: 116989

[17] Harris-Gauthier N, Traa A, AlOkda A, *et al.* Mitochondrial thioredoxin system is required for enhanced stress resistance and extended longevity in long-lived mitochondrial mutants. *Redox Biol*, 2022, **53**: 102335

[18] Lu H, Wang X, Li M, *et al.* Mitochondrial unfolded protein response and integrated stress response as promising therapeutic targets for mitochondrial diseases. *Cells*, 2022, **12**(1): 20

[19] Zhang X, Fan Y, Tan K. A bird's eye view of mitochondrial unfolded protein response in cancer: mechanisms, progression and

- further applications. *Cell Death Dis*, 2024, **15**(9): 667
- [20] Küng C, Lazarou M, Nguyen T N. Advances in mitophagy initiation mechanisms. *Curr Opin Cell Biol*, 2025, **94**: 102493
- [21] Raffa S, Forte M, Gallo G, *et al.* Atrial natriuretic peptide stimulates autophagy/mitophagy and improves mitochondrial function in chronic heart failure. *Cell Mol Life Sci*, 2023, **80**(5): 134
- [22] Kobayashi H, Shigetomi H, Matsubara S, *et al.* Role of the mitophagy-apoptosis axis in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*, 2024, **50**(5): 775-792
- [23] Fu T, Ma Y, Li Y, *et al.* Mitophagy as a mitochondrial quality control mechanism in myocardial ischemic stress: from bench to bedside. *Cell Stress Chaperones*, 2023, **28**(3): 239-251
- [24] Song L, Xue J, Xu L, *et al.* Muscle-specific PGC-1 α modulates mitochondrial oxidative stress in aged sarcopenia through regulating Nrf2. *Exp Gerontol*, 2024, **193**: 112468
- [25] Wang J, Jia D, Zhang Z, *et al.* Exerkines and sarcopenia: unveiling the mechanism behind exercise-induced mitochondrial homeostasis. *Metabolites*, 2025, **15**(1): 59
- [26] Lei Y, Gan M, Qiu Y, *et al.* The role of mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle atrophy: from molecular mechanisms to therapeutic insights. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, **29**(1): 59
- [27] Liu J, He X, Zheng S, *et al.* The mitochondrial unfolded protein response: a novel protective pathway targeting cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 6430342
- [28] Luan T, Hu S, Nie W, *et al.* Mechanisms of the mitochondrial unfolded protein response in *Caenorhabditis elegans* and mammals and its roles in striated muscles. *Aging Dis*, 2024. DOI: 10.14336/AD.2024.1019
- [29] Zhou Y, Suo W, Zhang X, *et al.* Targeting mitochondrial quality control for diabetic cardiomyopathy: therapeutic potential of hypoglycemic drugs. *Biomed Pharmacother*, 2023, **168**: 115669
- [30] Kamal K Y, Trombetta-Lima M. Mechanotransduction and skeletal muscle atrophy: the interplay between focal adhesions and oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(6): 2802
- [31] Kubat G B, Bouhamida E, Ulger O, *et al.* Mitochondrial dysfunction and skeletal muscle atrophy: causes, mechanisms, and treatment strategies. *Mitochondrion*, 2023, **72**: 33-58
- [32] Cai P, Wang J, Xu J, *et al.* V-set and immunoglobulin domain containing 4 inhibits oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation to attenuate Parkinson's disease progression by activating the JAK2/STAT3 pathway. *J Neuroimmunol*, 2024, **391**: 578345
- [33] Appell C R, Jiwan N C, Wang R, *et al.* Ginger supplementation attenuated mitochondrial fusion and improved skeletal muscle size in type 2 diabetic rats. *In Vivo*, 2024, **38**(1): 73-81
- [34] Islam M A, Sehar U, Sultana O F, *et al.* SuperAgers and centenarians, dynamics of healthy ageing with cognitive resilience. *Mech Ageing Dev*, 2024, **219**: 111936
- [35] Chen M, Wang Y, Deng S, *et al.* Skeletal muscle oxidative stress and inflammation in aging: focus on antioxidant and anti-inflammatory therapy. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 964130
- [36] Ye M, Lai P, Fang Y, *et al.* Aqueous extract of *Atractylodes macrocephala* Koidz. improves dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy in mice by enhancing mitochondrial biological function. *Exp Gerontol*, 2025, **201**: 112693
- [37] Shao M, Chen J, Zhang F, *et al.* 4-Octyl itaconate attenuates renal tubular injury in db/db mice by activating Nrf2 and promoting PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis. *Ren Fail*, 2024, **46**(2): 2403653
- [38] Arroum T, Hish G A, Burghardt K J, *et al.* Mitochondrial transplantation's role in rodent skeletal muscle bioenergetics: recharging the engine of aging. *Biomolecules*, 2024, **14**(4): 493
- [39] Tincknell J B, Kugler B A, Spicuzza H, *et al.* High-intensity interval training attenuates impairment in regulatory protein machinery of mitochondrial quality control in skeletal muscle of diet-induced obese mice. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2024, **49**(2): 236-249
- [40] Zhu Y, Zhou X, Zhu A, *et al.* Advances in exercise to alleviate sarcopenia in older adults by improving mitochondrial dysfunction. *Front Physiol*, 2023, **14**: 1196426
- [41] Gurd B J, Menezes E S, Arhen B B, *et al.* Impacts of altered exercise volume, intensity, and duration on the activation of AMPK and CaMKII and increases in PGC-1 α mRNA. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, **143**: 17-27
- [42] Alizadeh Pahlavani H, Laher I, Knechtle B, *et al.* Exercise and mitochondrial mechanisms in patients with sarcopenia. *Front Physiol*, 2022, **13**: 1040381
- [43] Yang B, Yu Q, Chang B, *et al.* MOTS-c interacts synergistically with exercise intervention to regulate PGC-1 α expression, attenuate insulin resistance and enhance glucose metabolism in mice via AMPK signaling pathway. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2021, **1867**(6): 166126
- [44] Fan D, Pan K, Guo J, *et al.* Exercise ameliorates fine particulate matter-induced metabolic damage through the SIRT1/AMPK α /PGC1- α /NRF1 signaling pathway. *Environ Res*, 2024, **245**: 117973
- [45] Juan C G, Matchett K B, Davison G W. A systematic review and meta-analysis of the SIRT1 response to exercise. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 14752
- [46] Liu M, Li X, Huang D. Mfn2 overexpression attenuates cerebrovascular ischemia-reperfusion injury through mitochondrial fusion and activation of the AMPK/Sirt3 signaling. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 598078
- [47] Sun Q, Kang R R, Chen K G, *et al.* Sirtuin 3 is required for the protective effect of resveratrol on manganese-induced disruption of mitochondrial biogenesis in primary cultured neurons. *J Neurochem*, 2021, **156**(1): 121-135
- [48] Yuan M L, Ren L H, Yu X C, *et al.* SIRT3 promotes the development of esophageal squamous cell carcinoma by regulating hexokinase 2 through the AKT signaling pathway. *Bull Exp Biol Med*, 2022, **174**(1): 81-88
- [49] Martinez-Canton M, Galvan-Alvarez V, Martin-Rincon M, *et al.*

- Unlocking peak performance: the role of Nrf2 in enhancing exercise outcomes and training adaptation in humans. *Free Radic Biol Med*, 2024, **224**: 168-181
- [50] Xia Q, Li P, Casas-Martinez J C, *et al.* Peroxiredoxin 2 regulates DAF-16/FOXO mediated mitochondrial remodelling in response to exercise that is disrupted in ageing. *Mol Metab*, 2024, **88**: 102003
- [51] Chen J, Hu N, Mao Y, *et al.* Traditional Chinese medicine prescriptions (XJZ, JSS) ameliorate spleen inflammatory response and antioxidant capacity by synergistically regulating NF- κ B and Nrf2 signaling pathways in piglets. *Front Vet Sci*, 2022, **9**: 993018
- [52] Vujic A, Koo A N M, Prag H A, *et al.* Mitochondrial redox and TCA cycle metabolite signaling in the heart. *Free Radic Biol Med*, 2021, **166**: 287-296
- [53] Turkel I, Kubat G B, Fatsa T, *et al.* Acute treadmill exercise induces mitochondrial unfolded protein response in skeletal muscle of male rats. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2025, **1866**(2): 149532
- [54] Ritenis E J, Padilha C S, Cooke M B, *et al.* The acute and chronic influence of exercise on mitochondrial dynamics in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2025, **328**(2): E198-E209
- [55] Kang G M, Min S H, Lee C H, *et al.* Mitohormesis in hypothalamic POMC neurons mediates regular exercise-induced high-turnover metabolism. *Cell Metab*, 2021, **33**(2): 334-349.e6
- [56] Li J, Wang Z, Li C, *et al.* Impact of exercise and aging on mitochondrial homeostasis in skeletal muscle: roles of ROS and epigenetics. *Cells*, 2022, **11**(13): 2086

Exercise-induced Mitohormesis in Counteracting Age-related Sarcopenia*

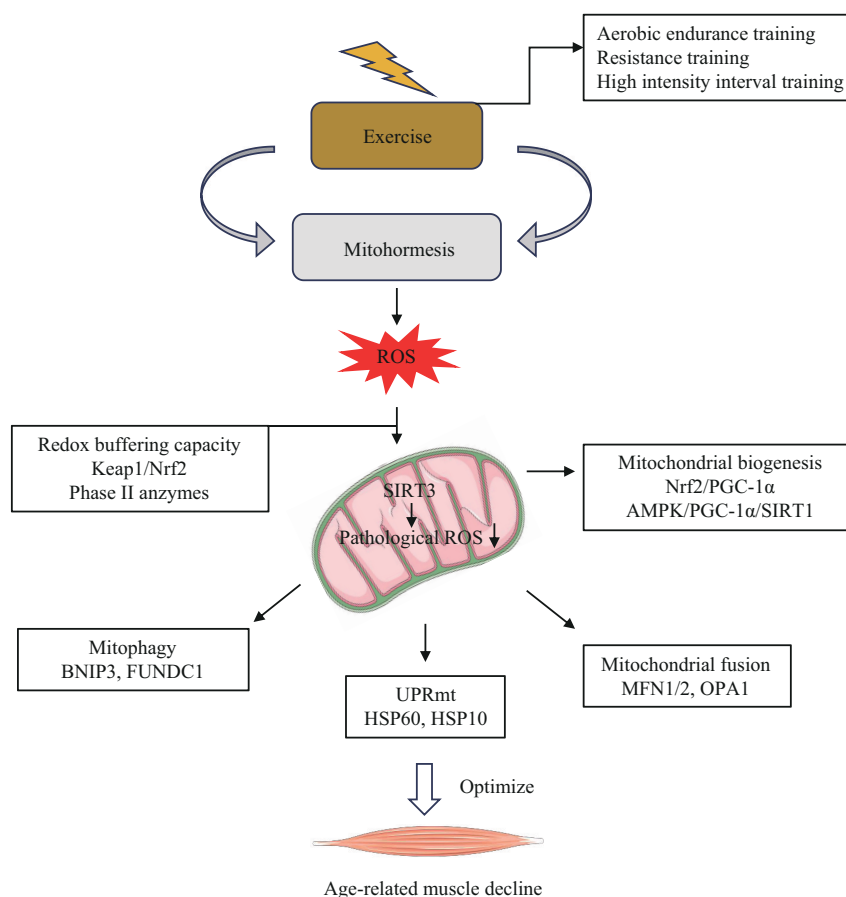
ZHANG Zi-Yi¹⁾, MA Mei¹⁾, BO Hai³⁾, LIU Tao^{2)**}, ZHANG Yong^{1,2)**}

¹⁾Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Institute of Exercise and Health, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China;

²⁾College of Physical Education, Jimei University, Xiamen 361021, China;

³⁾Department of Military Training Medicines, Logistics University of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300100, China)

Graphical abstract



Abstract Sarcopenia, an age-related degenerative skeletal muscle disorder characterized by progressive loss of muscle mass, diminished strength, and impaired physical function, poses substantial challenges to global healthy aging initiatives. The pathogenesis of this condition is fundamentally rooted in mitochondrial dysfunction, manifested through defective energy metabolism, disrupted redox equilibrium, imbalanced dynamics, and compromised organelle quality control. This comprehensive review elucidates the central role of exercise-induced

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32071177, 31771320, 31571224) and Tianjin Scientific Research Foundation (24JCYBJC00910, 23JCYBJC00870).

** Corresponding author.

ZHANG Yong. Tel: 86-22-23010102, E-mail: yzhang@tj.us.edu.cn

LIU Tao. Tel: 86-592-6183407, E-mail: liutaom@jmu.edu.cn

Received: May 6, 2025 Accepted: June 11, 2025

mitochondrial hormesis as a critical adaptive mechanism counteracting sarcopenia. Mitohormesis represents an evolutionarily conserved stress response wherein sublethal mitochondrial perturbations, particularly transient low-dose reactive oxygen species (ROS) generated during muscle contraction, activate cytoprotective signaling cascades rather than inflicting macromolecular damage. The mechanistic foundation of this process involves ROS functioning as essential signaling molecules that activate the Keap1 nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) antioxidant response element pathway. This activation drives transcriptional upregulation of phase II detoxifying enzymes including superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx), thereby enhancing cellular redox buffering capacity. Crucially, Nrf2 engages in bidirectional molecular crosstalk with peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 α), the principal regulator orchestrating mitochondrial biogenesis through coordinated induction of nuclear respiratory factors 1 and 2 (NRF1/2) along with mitochondrial transcription factor A (Tfam), collectively facilitating mitochondrial DNA replication and respiratory complex assembly. Concurrently, exercise-induced alterations in cellular energy status, specifically diminished ATP to AMP ratios, potentially activate AMP activated protein kinase (AMPK). This energy-sensing kinase phosphorylates PGC-1 α while concomitantly stimulating NAD dependent deacetylase sirtuin 1 (SIRT1) activity, which further potentiates PGC-1 α function through post-translational deacetylation. The integrated AMPK/PGC-1 α /SIRT1 axis coordinates mitochondrial biogenesis, optimizes network architecture through regulation of fusion proteins mitofusin 1 (Mfn1), mitofusin 2 (Mfn2) and optic atrophy protein 1 (OPA1), and enhances clearance of damaged organelles via selective activation of mitophagy receptors BCL2 interacting protein 3 (Bnip1) and FUN14 domain containing 1 (FNDC1). Exercise further stimulates the mitochondrial unfolded protein response (UPRmt), increasing molecular chaperones such as heat shock protein 60 (HSP60) and HSP10 to preserve proteostasis. Within the mitochondrial matrix, SIRT3 fine-tunes metabolic flux through deacetylation of electron transport chain components, improving phosphorylation efficiency while attenuating pathological ROS emission. Distinct exercise modalities differentially engage these pathways. Aerobic endurance training primarily activates AMPK/PGC-1 α signaling and UPRmt to expand mitochondrial volume and oxidative capacity. Resistance training exploits mechanical tension to acutely stimulate mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) mediated protein synthesis while modulating dynamin related protein 1 (Drp1) phosphorylation dynamics to support mitochondrial network reorganization. High intensity interval training generates potent metabolic oscillations that rapidly amplify AMPK/PGC-1 α and Nrf2 activation, demonstrating particular efficacy in insulin-resistant phenotypes. Strategically designed concurrent training regimens synergistically integrate these adaptations. Mitochondrial-nuclear communication through tricarboxylic acid cycle metabolites and mitochondrially derived peptides such as mitochondrial open reading frame of 12s rRNA-c (MOTS-c) coordinates systemic metabolic reprogramming, with exercise-responsive myokines including fibroblast growth factor 21 (FGF-21) mediating inter-tissue signaling to reduce inflammation and enhance insulin sensitivity. This integrated framework provides the scientific foundation for precision exercise interventions targeting mitochondrial pathophysiology in sarcopenia, incorporating biomarker monitoring and exploring pharmacological potentiators including nicotinamide riboside and MOTS-c mimetics. Future investigations should delineate temporal dynamics of mitohormesis signaling and epigenetic regulation to optimize therapeutic approaches for age-related muscle decline.

Key words exercise, sarcopenia, reactive oxygen species, mitochondrial hormesis, mitochondrial quality control

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0203

CSTR: 32369.14.pibb.20250203