# 8 周中等强度低负荷量训练对老龄雌性大鼠骨骼肌 Bax 和 Bcl-2 蛋白及 SIRT1/SIRT3 信号轴基因表达的影响

李方晖[1]，肖琳[1]，覃飞[2]，刘承宜[2]
（1.肇庆学院 体育与健康学院，广东 肇庆 526061；2.华南师范大学 激光运动医学实验室，广东 广州 510006）

**摘 要**：观察 8 周中等强度低负荷量训练对老龄雌性大鼠腓肠肌 Bax 和 Bcl-2 蛋白水平及去乙酰化酶 1(SIRT1)/去乙酰化酶 3(SIRT3)轴基因信使核糖核酸(mRNA)表达的影响。16 只 18 月龄雌性 SD 大鼠随机分为对照组和运动组(各 8 只)。运动组在跑台上以 15 km/h(60%~75%$VO_{2max}$)进行有氧运动，15 min/d，5 d/周，持续运动 8 周；对照组自由生活。第 8 周末运动后 24 h 宰杀并测定腓肠肌指数、蛋白免疫印迹法测定腓肠肌 Bax 和 Bcl-2 蛋白水平；逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)测定 SIRT3、SIRT1、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子-1α(PGC-1α)、线粒体转录因子 A(TFAM)和核呼吸因子 1(NRF1) mRNA 水平。结果显示，运动组腓肠肌质量($P$<0.05)和腓肠肌指数均显著增加($P$<0.01)、Bax 蛋白水平显著降低($P$<0.05)，Bcl-2 蛋白水平和 Bcl-2/Bax 值显著增加($P$<0.05)；运动组 SIRT3、SIRT1、PGC-1α、NRF1、TFAM、MnSOD mRNA 水平显著增加($P$<0.05)，Caspase-3 mRNA 水平显著降低($P$<0.05)。结果表明：中等强度低负荷训练可延缓老龄雌性大鼠肌细胞凋亡信号的改变；SIRT1/SIRT3 轴介导的内稳态机制在中等强度低负荷训练提升老龄大鼠骨骼肌线粒体更新速率及抗氧化酶水平起重要作用。

**关 键 词**：运动生物化学；运动训练；骨骼肌；第三类去乙酰化酶；内稳态；老龄大鼠
**中图分类号**：G804.7 **文献标志码**：A **文章编号**：1006-7116(2014)04-0140-05

## Effects of 8-week medium intensity low load training on proteins Bax and Bcl-2 and the gene expression of signal axis SIRT1/SIRT3 of skeletal muscle of aged female rats

LI Fang-hui[1]，XIAO Lin[1]，QING Fei[2]，LIU Cheng-yi[2]
（1.School of Physical Education and Health，Zhaoqing University，Zhaoqing 526061，China；
2.Laboratory of Laser Sports Medicine，South China Normal University，Guangzhou 510006，China）

**Abstract:** In order to observe the effects of 8-week medium intensity low load training on the levels of proteins Bax and Bcl-2 and the gene messenger RNA (mRNA) expression of axis sirtuin 1 (SIRT1)/sirtuin 3 (SIRT3) of gastrocnemius of aged rats, the authors divided 16 18-month old female SD rats randomly into a control group and an exercise group, each of which contained 8 rats, let the rats in the exercise group do an aerobic exercise on a treadmill for consecutive 8 weeks, at a speed of 15 km/h (with 60%~75%$VO_{2max}$), 15 minutes a day, 5 days a week, let the rats in the control group live freely, in 24 hours after rat exercising at the end of week 8, killed the rats, measured gastrocnemius index, measured the levels of proteins Bax and Bcl-2 of gastrocnemius by means of Western blot analysis, measured the mRNA levels of SIRT3, SIRT1, manganese superoxide dismutase (MnSOD), Caspase 3, peroxisome prolifera-

收稿日期：2013-06-27
基金项目：教育部博士点基金(20124407110013)；肇庆学院科研基金资助项目(201203)；2013 年肇庆学院质量工程建设项目“运动生理学精品课程建设项目”(JPKC201304)。
作者简介：李方晖(1983–)，男，讲师，博士，研究方向：内稳态理论和光生物调节作用。E-mail：249924208@qq.com

tor-activated receptor-γ coactivator-1 (PGC-1α), mitochondrial transcription factor A (TFAM) and nuclear respiratory factor 1 (NRF1) by means of RT-PCR, and revealed the following findings: as for the rats in the exercise group, their gastrocnemius mass and gastrocnemius index increased significantly ($P$<0.05 and $P$<0.01 respectively), their protein Bax level decreased significantly ($P$<0.05), their protein Bcl-2 level and Bcl-2/Bax ratio increased significantly ($P$<0.05); their mRNA levels of SIRT3, SIRT1, PGC-1α, NRF1, TFAM and MnSOD increased significantly ($P$<0.05), their mRNA level of Caspase-3 decreased significantly ($P$<0.05). The said findings indicated the followings: medium intensity low load training could delay the changing of muscle cell apoptosis signal of aged rats; the homeostatic mechanism mediated by axis SIRT1/SIRT3 played an important role in medium intensity low load training increasing the mitochondria refreshing rate and antioxidase level of skeletal muscle of aged rats.

**Key words:** sports biochemistry；sports training；skeletal muscle；type 3 sirtuins；homeostasis；aged rat

肌肉衰减综合症(Sarcopenia)作为一种以骨骼肌质量和肌力衰减为主要特征的增龄性机能退化征，长期以来为人们所忽视[1]。Sarcopenia 引发的骨质减少、运动平衡能力下降将增加肢体残疾、心血管病变、心理疾病等发生几率[2]。流行病学调查显示，近 13%的 60 岁以上的老年人受 Sarcopenia 困扰，该比例在 80 岁以上老人高达 50%[3]。肌细胞凋亡被认为在 Sarcopenia 发展进程中起关键作用[1, 4]。弱化肌细胞凋亡信号、阻止肌细胞大范围地进入凋亡程序是延缓 Sarcopenia 发生重要机制[4]。文献报道，体力活动不足是 Sarcopenia 诱因之一，而运动能延缓骨骼肌衰老[5]，这与体育活动能抑制衰老骨骼肌凋亡有关[6]。Song 等[6]研究发现，中等强度大负荷量运动后老龄大鼠腓肠肌凋亡显著减少。Pasini 等[7]研究也发现，8 周大强度运动使 18 月龄大鼠 Sarcopenia 得到明显改善，而这与线粒体细胞色素 C 氧化酶活性增加有关。漆正堂等[1]研究同样证实，8 周耐力运动可通过调控线粒体功能来拮抗 Sarcopenia 肌细胞凋亡。最新研究发现，中等强度低负荷量训练(Low-loads Medium-intensity Exercise，LME)可用于 Sarcopenia 的防护[5]，但缺乏深入的机理研究。

III 型组蛋白去乙酰化酶家族(Sirtuins，SIRTs)是乙酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotimide Adenosine Dinucleotide$^+$，NAD$^+$)依赖的去乙酰化酶。SIRTs 包括 7 个成员。其中，尽管 SIRT1 和 SIRT3 分别位于细胞核和线粒体中，但在调控线粒体功能中具有协同作用[8]。Brenmoehl 等[9]将之称为 SIRT1/SIRT3 双重调控轴。本研究在观察 8 周 LME 对 18 月龄雌性大鼠骨骼肌凋亡相关因子表达影响的基础上，探讨 SIRT1/SIRT3 轴对肌细胞凋亡的调控机制，为体育运动防护 Sarcopenia 提供理论依据。

## 1　实验对象与方法

### 1.1　实验动物分组、运动方案及取材

16 只 18 月龄雌性 SD 大鼠购于广州中医药大学动物中心，体质量为(378 ± 11) g。在室温 20~24 ℃、光照时间 07：00~19：00，分笼饲养，适应性喂养 1 周后，随机分为对照组和运动组(各 8 只)。负荷强度参照 Bejma 等[10]18 月龄大鼠训练负荷进行。运动组进行为期 8 周、速度 15 m/min、坡度 5° ，每天 15 min 跑台运动。负荷强度对 18 月龄大鼠来说相当于 60%~75%$VO_{2max}$[10]。8 周最后一次运动后 24 h 后将大鼠麻醉处死取材，取大鼠后肢腓肠肌，腓肠肌指数的计算：腓肠肌指数=[腓肠肌质量(mg)/体质量(g)][7]。

### 1.2　信使核糖核酸测定

每组取 6 个样本。加入 1 mL 的 Trizol 进行总 RNA 提取。按试剂说明书操作步骤提取细胞总 RNA 并进行逆转录反应和 PCR 反应。试剂购于大连宝生物公司。去乙酰化酶 3(Sirtuin 3，SIRT3)、去乙酰化酶 1(Sirtuin1，SIRT1)、锰超氧化物歧化酶(Manganese Superoxide Dismutase，MnSOD)、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α (Peroxisome Proliferator-activated Receptor-γ Coactivator-1，PGC-1α)、线粒体转录因子 A(Mitochondrial Transcription Factor A，TFAM)和核呼吸因子(Nuclear Respiratory Factor 1，NRF1)扩增引物见文献[11]。β-actin 作为内参，并根据公式 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 计算目的基因的相对表达量。

### 1.3　蛋白免疫印迹

蛋白提取与浓度测定后离心 5 min 转至-80 ℃保存备用。Bax、Bcl-2 分离胶浓度为 8%。丽春红预染后，用 1%TBST 配置 5%的脱脂牛奶对 NC 膜封闭 2 h。分别用 5%脱脂牛奶和 5% BSA 配置 Bax 和 Bcl-2 的一抗 4 ℃摇床过夜。内参为 GAPDH。目的条带的二抗均孵育 2 h，洗膜后 X 射线胶片曝光显影。详细操作见文献[6]。

### 1.4　数据处理及分析

所有实验数据均以“均值 ± 标准差”($\bar{x} \pm s$)表示，统计分析用 SPSS17.0 软件完成，组间比较采用独立样本 $T$ 检验，$P$<0.05 表示统计具有显著性意义。蛋白免

疫印迹使用 Image-ProPlus6.0 进行灰度分析。

## 2 结果及分析

### 2.1 运动大鼠腓肠肌指数的改变

表 1 显示，8 周后，与对照组比较，运动组腓肠肌质量平均增加 30.0%($P$<0.05)，腓肠肌指数增加 37.5%($P$<0.01)，但体质量没有显著性差异($P$>0.05)。

表 1 大鼠体质量、腓肠肌质量及腓肠肌指数($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | $n$/只 | 体质量/g | 腓肠肌质量/g | 腓肠肌指数/% |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 8 | 378.8±65.7 | 0.61±0.16 | 1.6±0.20 |
| 运动组 | 8 | 378.0±27.6 | 0.79±0.13[1)] | 2.2±0.11[2)] |

1)与对照组比较，$P$<0.05；2)与对照组比较，$P$<0.01

### 2.2 运动大鼠腓肠肌 Bax、Bcl-2 蛋白水平及 Bcl-2/Bax 值的改变

鉴于图 1 显示的 GAPDH 在对照组和运动组蛋白表达相对恒定，故本研究以 GAPDH 作为 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的内部参照，即对照组和运动组 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达的灰度值分别与该组的 GAPDH 蛋白灰度值进行校正，将校正后的 Bax 和 Bcl-2 以及 Bcl-2/Bax 值分别进行比较，进而反映两组间的蛋白表达变化。图 1、表 2 结果显示，与对照组相比，运动组腓肠肌 Bax 蛋白减少了 12.2%($P$<0.05)，Bcl-2 蛋白水平增加 12.1%($P$<0.05)，Bcl-2/Bax 值增加 28.0%($P$<0.05)。

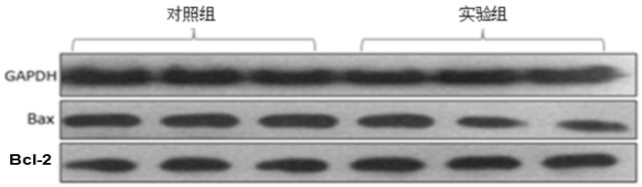


图 1 大鼠腓肠肌中 Bax、Bcl-2 蛋白表达的免疫印迹图

表 2 大鼠骨骼肌 Bax、Bcl-2 蛋白表达及 Bcl-2/Bax 值($\bar{x}\pm s$)变化

| 组别 | $n$/只 | Bax/灰度值 | Bcl-2/灰度值 | Bcl-2/Bax 比值/% |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 8 | 0.056 0±0.006 | 0.600±0.160 | 10.70±0.20 |
| 运动组 | 8 | 0.049 2±0.001[1)] | 0.670±0.030[1)] | 13.70±0.51[1)] |

1)与对照组比较，$P$<0.05

### 2.3 运动大鼠腓肠肌 SIRT1/SIRT3 信号轴基因 mRNA 的表达改变

表 3 结果显示，与对照组比较，运动组 SIRT3、SIRT1、PGC-1α、NRF1、TFAM、MnSOD mRNA 水平分别增加了 150%、140%、104%、380%、160%、97%，Caspase-3 mRNA 减少了 50%，差异有显著性意义($P$<0.05)。

表 3 各组大鼠骨骼肌 SIRT1/SIRT3 轴基因 mRNA 表达变化($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | $n$/只 | SIRT3 | SIRT1 | PGC-1α | NRF1 | TFAM | MnSOD | Caspase-3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 8 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| 运动组 | 8 | 2.50±0.24[1)] | 2.41±0.63[1)] | 2.04±0.11[1)] | 4.80±0.40[1)] | 2.60±0.13[1)] | 1.97±0.4[1)] | 0.5±0.06[1)] |

1)与对照组比较，$P$<0.05

## 3 讨论

### 3.1 8 周中等强度低负荷量训练对大鼠腓肠肌质量和凋亡相关因子表达的影响

蛋白质合成减少和分解增加导致的肌肉质量下降是 Sarcopenia 发生机制之一。力量训练能增加肌肉蛋白质合成，从而延缓老年人肌肉质量和肌力下降[12]。但也有研究认为，耐力运动能减损力量训练积累起来的肌肉质量[12]。这也使得人们对耐力运动可否用于防治 Sarcopenia 仍存在争议。Pasini 等[7]研究发现，8 周中等强度大负荷量耐力运动可将 18 月龄雄性大鼠股四头肌质量增加近 38%。本研究结果显示，8 周中等负荷低强度训练后大鼠的腓肠肌重量增加约 30.0%，腓肠肌指数增加 37.5%。值得指出的是，18 月龄雌性大鼠到 20 月龄时腓肠肌质量减少 11.2%[6]。提示中等负荷低强度训练不仅延缓 Sarcopenia 骨骼肌丢失，甚至进一步增加老龄大鼠腓肠肌质量。然而，Andersen 等[13]将 18 月龄雌性大鼠分为运动前、9 周低强度大负荷量跑台运动组及 20 月龄安静对照组。结果却发现，与安静组相比，18 月龄雌性大鼠经过 9 周运动后腓肠肌质量虽有显著增加，但仍明显低于运动前。这一结果说明运动强度是体育运动对抗 Sarcopenia 肌肉质量丢失的关键参数。

肌细胞凋亡被认为在 Sarcopenia 病理进程起关键作用[4]。Bcl-2 是参与调控线粒体凋亡途径的凋亡抑制蛋白，而 Bax 是促凋亡蛋白。值得指出的是，当 Bcl-2/Bax 值增大，细胞更趋向于存活；Bcl-2/Bax 值减小细胞则趋向于凋亡[6]。图 1 和表 2 显示，运动组 Bcl-2 蛋白表达增加 20%，Bax 蛋白表达减少 10%，Bcl-2/Bax 值增加 33.3%，Caspase-3 mRNA 表达减少 50%。Song 等[6]研究也证实，与 27 月龄雌性安静大鼠相比，12 周中等强度大负荷量运动后的同龄大鼠腓肠肌 Bcl-2 蛋白表达及 Bcl-2/Bax 值显著增加、Bax 和

Caspase-3 蛋白表达则显著减少。本实验与 Song 等[6]采用的运动强度一致，而本研究采用低负荷量，说明负荷量是对抗 Sarcopenia 的非必需参数，这与上述运动强度抗肌肉质量丢失相似。

### 3.2　去乙酰化酶介导中等强度低负荷量训练的内稳态康复作用

功能内稳态(Function-Specific Homeostasis，FSH)是维持功能充分稳定发挥的负反馈机制[14]。SIRTs 具有抗衰老效应[14]。研究表明，SIRTs 是 FSH 最贴切标示物，存在 FSH 特异的 SIRTs 活性(FSH-Specific SIRT Activities，FASAs)[14]。Baker 等[15]研究表明，体育运动可促进远离 FSH 的功能恢复。Costford 等[16]研究发现，与健康者相比，老龄 2 型糖尿病患者骨骼肌代谢失调与 SIRTs 活性低于 FASAs 有关，而运动训练能将患者骨骼肌 SIRTs 活性康复至 FASAs，提示体育运动可通过调节 SIRT1 维持骨骼肌 FSH。

然而，骨骼肌远离 FSH 将导致细胞凋亡，诱发 Sarcopenia[4]。肌细胞凋亡与 SIRT1 和 SIRT3 活性低于 FASAs 有关[17]。本研究结果显示，中等强度低负荷训练可显著增加老龄大鼠腓肠肌 SIRT3 和 SIRT1 mRNA 表达。Kang 等[18]对 22 月龄大鼠进行 12 周中等强度跑台运动干预后也发现，运动后大鼠骨骼肌 SIRT1 蛋白表达显著高于安静组。Lanza 等[19]对 59~76 岁健康受试者进行为期 4 年、每周 6 d、每天不少于 1 h 的中等强度耐力运动后发现，骨骼肌 SIRT3 蛋白表达增加，甚至高于青年人，提示中等强度低负荷训练使衰老骨骼肌 SIRT3 和 SIRT1 表达水平康复到 FASAs，后者可提高凋亡阈值、抑制肌细胞凋亡。由此可见，中等强度运动是促进肌细胞 SIRT3 和 SIRT1 基因表达的必需参数。此外，研究表明，力竭运动和高强度间歇训练均能促进老年人骨骼肌 SIRT1 和 SIRT3 表达[20]，提示体育运动刺激 SIRT1 和 SIRT3 表达与运动方式和运动强度有关[14, 21]。

### 3.3　SIRT1/SIRT3 轴双重调控线粒体更新和抗氧化酶的表达

线粒体功能充分稳定发挥由线粒体内稳态(Mitochondrial Function-Specific Homeostasis，MTH)维持。维持 MTH 需要高水平的线粒体更新速率保证线粒体新老更替。体力活动缺乏的老年人骨骼肌代谢紊乱与线粒体远离 MTH 密切相关[22]。SIRT1/SIRT3 轴在维持 MTH 过程中具有协同效应[23]。研究表明，SIRT1/SIRT3 轴可双重调控线粒体代谢酶的活性[8]。Cant 6 等[11]研究证实，SIRTs 催化底物 $NAD^+$ 能激活 SIRT1/SIRT3 轴，进而更有效地维持衰老小鼠骨骼肌 MTH。然而，SIRT1/SIRT3 轴任一个基因敲除都会导致线粒体更新受阻[24]。

线粒体更新主要由 PGC-1α 介导。PGC-1α 是 SIRT1/SIRT3 轴下游的调控因子[25]。衰老导致 PGC-1α 活性下调将导致肌细胞远离 MTH[26]。PGC-1α 活性下调与 SIRT1 和 SIRT3 水平低于 FASAs 有关[23]。PGC-1α 可调控下游基因表达促进线粒体生物合成，如 NRF1 和 TFAM。NRF1 进一步上调 TFAM 基因表达，而 TFAM 促进 mtDNA 复制[27]。本研究结果显示，LME 显著性增加老龄大鼠腓肠肌 PGC-1α、TFAM、NRF1 mRNA 水平，提示 LME 通过上调 SIRT1/SIRT3 轴调控 PGC-1α 表达，后者促进 TFAM 与 NRF1 表达，最终维持衰老骨骼肌 MTH。

MnSOD 位于线粒体内，是维持 MTH 抗氧化酶之一[26]。研究发现，MnSOD 表达减少会导致肌细胞远离 MTH[27]。MnSOD 也是 PGC-1α 下游靶基因[28]。因此，衰老 MnSOD 表达减少也可能与 SIRT1/SIRT3 轴对 PGC-1α 调控缺失有关[29]。本研究结果显示，中等强度低负荷训练使衰老腓肠肌 MnSOD、PGC-1α、SIRT1 和 SIRT3 mRNA 表达增加，提示中等强度低负荷训练可通过 SIRT1/SIRT3 轴双重调控 PGC-1α 来促进 MnSOD 表达，实现对衰老骨骼肌 MTH 康复，后者将有利于阻止肌细胞进入线粒体依赖的凋亡程序。

8 周中等强度低负荷量训练增加老龄雌性大鼠腓肠肌的 Bcl-2 蛋白水平和 Bcl-2/Bax 比值、抑制 Bax 蛋白和 Caspase-3 mRNA 表达，提示 8 周中等强度低负荷量训练可抑制老龄大鼠骨骼肌细胞凋亡、减少 Sarcopenia 肌肉质量丢失、延缓骨骼肌衰老；SIRT1/SIRT3 轴介导中等强度低负荷量训练有利于对老龄大鼠腓肠肌内稳态的维持。

## 参考文献：

[1] 漆正堂，贺杰，张媛，等. 65%~75%最大强度的耐力运动对老龄小鼠骨骼肌线粒体氧化应激与膜电位的影响[J]. 体育科学，2010，30(10)：46-51.

[2] Ortega F B，Silventoinen K，Tynelius P，et al. Muscular strength in male adolescents and premature death：cohort study of one million participants[J]. BMJ，2012，345：e7279.

[3] Von Haehling S，Morley J E，Anker S D. From muscle wasting to sarcopenia and myopenia：update 2012[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle，2012，3(4)：213-217.

[4] Marzetti E. Skeletal muscle apoptotic signaling predicts thigh muscle volume and gait speed in community-dwelling older persons：an exploratory study[J].

PLoS One，2012，7(2)：e32829.
[5] Fonseca H，Powers S K，Gonçalves D，et al. Physical inactivity is a major contributor to ovariectomy-induced sarcopenia[J]. Int J Sports Med，2012，33(4)：268-78.
[6] Song W，Kwak H B，Lawler J M. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle[J]. Antioxid Redox Signal，2006，8：517-528.
[7] Pasini E，Le Douairon Lahaye S，Flati V，et al. Effects of treadmill exercise and training frequency on anabolic signaling pathways in the skeletal muscle of aged rats[J]. Exp Gerontol，2012，47(1)：23-28.
[8] Hirschey M D，Shimazu T，Capra J A，et al. SIRT1 and SIRT3 deacetylate homologous substrates：AceCS1，2 and HMGCS1，2[J]. Aging (Albany NY)，2011，3(6)：635-642.
[9] Brenmoehl J，Hoeflich A. Dual control of mitochondrial biogenesis by sirtuin 1 and sirtuin 3[J]. Mitochondrion，2013 [Epub ahead of print].
[10] Bejma J，Ji L L. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle[J]. J Appl Physiol，1999，87(1)：465-470.
[11] Cantó C，Houtkooper R H，Pirinen E，et al. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity[J]. Cell Metab，2012，15(6)：838-847.
[12] Baar K. Training for endurance and strength：lessons from cell signaling[J]. Med Sci Sports Exerc，2006，38(11)：1939-1944.
[13] Andersen N B，Andreassen T T，Orskov H，et al. Growth hormone and mild exercise in combination increases markedly muscle mass and tetanic tension in old rats[J]. Eur J Endocrinol，2000，143(3)：409-418.
[14] 李方晖，曹伟，赵军，等. Sirtuins 去乙酰化酶的功能及其在体育科学中的应用[J]. 体育学刊，2011，18(6)：138-144.
[15] Baker J，Meisner B A，Logan A J，et al. Physical activity and successful aging in Canadian older adults[J]. J Aging Phys Act，2009，17(2)：223-235.
[16] Costford S R，Bajpeyi S，Pasarica M，et al. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，2010，298(1)：E117-126.
[17] Park S J，Ahmad F，Philp A，et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases[J]. Cell，2012，148(3)：421-433.
[18] Kang C. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle：Role of PGC-1α[J]. Exp Gerontol，2013，48(11)：1343-1350.
[19] Lanza I R，Short D K. Endurance exercise as a countermeasure for aging[J]. Diabetes，2008，57(11)：2933-2942.
[20] Radak Z，Bori Z. Age-dependent changes in 8-oxoguanine-DNA glycosylase activity are modulated by adaptive responses to physical exercise in human skeletal muscle[J]. Free Radic Biol Med，2011，51(2)：417-423.
[21] 王海涛. 运动对骨骼肌线粒体去乙酰化酶3(SIRT3)的影响[J]. 体育科学，2011，31(1)：85-88.
[22] Safdar A，Hamadeh M J，Kaczor J J，et al. Aberrant mitochondrial homeostasis in the skeletal muscle of sedentary older adults[J]. PLoS One，2010，5(5)：e10778.
[23] Nogueiras R，Habegger K M，Chaudhary N，et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3：physiological modulators of metabolism[J]. Physiol Rev，2012，92(3)：1479-1514.
[24] Palacios O M，Carmona J J，Michan S，et al. Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1alpha in skeletal muscle[J]. Aging (Albany NY)，2009，1(9)：771-783.
[25] Nemoto S. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1(alpha)[J]. J Biol Chem，2005，280(16)：16456-16460.
[26] Li L，Mühlfeld C. Mitochondrial biogenesis and PGC-1α deacetylation by chronic treadmill exercise：differential response in cardiac and skeletal muscle[J]. Basic Res Cardiol，2011，106(6)：1221-1234.
[27] Ji L L. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling[J]. Free Radic Biol Med，2008，44(2)：142-152.
[28] Olmos Y，Valle I，Borniquel S，et al. Mutual dependence of Foxo3a and PGC-1alpha in the induction of oxidative stress genes[J]. J Biol Chem，2009，284(21)：14476-14484.
[29] Zhang Y，Ikeno Y，Qi W，et al. Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci，2009，64(12)：1212-1220.