

## 抗阻与有氧干预对小鼠胫骨前肌凋亡基因表达的影响

田鹏<sup>1</sup>,岳慧英<sup>2</sup>,宋洁<sup>1</sup>,李海鹏<sup>3\*</sup>

(1.山西工程科技职业大学,山西 太原 030619;

2.山西中医药大学,山西 太原 030619;

3.浙江工业大学,浙江 杭州 310000)

**摘要:**为探讨不同运动方式干预不同月龄SAMP8小鼠(senescence accelerated mouse prone/8)胫骨前肌细胞凋亡的效果和影响,本研究选用青年期(3月龄)和老年期(6月龄)SAMP8小鼠作为实验动物,制定抗阻(负重爬梯)和有氧(跑台)两种运动模型,分析6周运动干预后SAMP8小鼠胫骨前肌内源性细胞凋亡信号通路中关键基因及其调节基因的变化。研究表明,和青年组相比,老年组小鼠胫骨前肌细胞中凋亡信号Cyt C、Apaf-1和Caspase-3基因的表达量均显著上调;与对照相比,抗阻运动干预的青年组小鼠Cyt C和Caspase-9 mRNA表达量显著上调,老年组Apaf-1、Caspase-9和Caspase-3 mRNA表达量显著下调( $P<0.05$ );有氧运动干预的青年组小鼠Apaf-1和Caspase-9相对表达量均显著上调,老年组Cyt C和Caspase-3表达量显著下调( $P<0.05$ )。对于凋亡相关调节基因,抗阻和有氧运动干预后青年组Bcl-2基因表达量较对照显著上调,而两种运动干预下老年组Bcl-2、Bax和HSP70基因表达量均显著下调( $P<0.05$ )。综合分析,抗阻和有氧干预均能够弱化胫骨前肌的凋亡信号,抗阻运动通过Apaf-1和Caspase-9的下调来降低老年组胫骨前肌中Caspase-3的表达,有氧运动对胫骨前肌中Caspase-9的下调作用则主要通过Cyt C释放的减少来完成;两种运动干预对青年组中调节基因的影响倾向于抑制细胞凋亡,主要通过Bcl-2上调来完成,而运动干预后下调了老年组骨骼肌中凋亡基因的表达,可能与干预时间较短有关。

**关键词:**运动干预;细胞凋亡;调控基因

中图分类号:G804.7

文献标志码:A

文章编号:0253-2395(2024)04-0865-09

## Effects of Resistance and Aerobic Intervention of Apoptosis-related Genes Expression in Tibialis Anterior Muscle of Mice

TIAN Peng<sup>1</sup>, YUE Huiying<sup>2</sup>, SONG Jie<sup>1</sup>, LI Haipeng<sup>3\*</sup>

(1. Shanxi Vocational University of Engineering Science and Technology, Taiyuan 030619, China;

2. College of Basic Medical Sciences of Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China;

3. Zhejiang Technology University, Hangzhou 310000, China)

**Abstract:** The present study is designed to determine the effects of resistance exercise and aerobic exercise on apoptotic signaling pathway in tibialis anterior muscles of different aged mice. Using young (3 months old) and older (6 months old) male senescence accelerated mouse prone/8 (SAMP8) mice as the research animals, the resistance (ladder climbing) and aerobic (treadmill running) exercise models were established. The changes of key genes and their regulatory genes in endogenous apoptosis signaling pathway of tibialis anterior muscle in SAMP8 mice after 6-week exercise intervention were analyzed. Compared with the young group, the

收稿日期:2023-06-30;接受日期:2024-02-19

基金项目:山西省基础研究计划(自由探索类)面上项目(202203021212345);山西省教育规划课题(TY-230016);山西省哲学社会科学项目(2023YJ148)

作者简介:田鹏(1983-),男,山西沁县人,硕士,副教授,研究方向为运动人体科学。E-mail:tianpeng@sxu.edu.cn

\* 通信作者:李海鹏(LI Haipeng),E-mail:ecnuoductor@126.com

引文格式:田鹏,岳慧英,宋洁,等.抗阻与有氧干预对小鼠胫骨前肌凋亡基因表达的影响[J].山西大学学报(自然科学版),2024,47(4):865-873. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2024042

expression levels of *Cyt C*, *Apaf-1* and *Caspase-3* genes were significantly up-regulated in the old group, the *Cyt C* and *Caspase-9* were up-regulated in young resistance training group, whereas *Apaf-1*, *Caspase-9* and *Caspase-3* showed significantly down-regulation in old resistance training group ( $P < 0.05$ ). After the aerobic exercise, the *Apaf-1* and *Caspase-9* mRNA expression increased significantly in young mice, and expression of *Cyt C* and *Caspase-3* decreased significantly in old groups ( $P < 0.05$ ). For apoptosis-related regulatory factors, *Bcl-2* gene expression in the young group was significantly up-regulated compared with the control group after resistance and aerobic exercise intervention, while *Bcl-2*, *Bax* and *HSP70* gene expression in the old group were significantly down-regulated under the two forms of training intervention ( $P < 0.05$ ). Both resistance exercise and aerobic exercise can weaken the apoptotic signal in aging tibialis anterior muscles. Resistance exercise can reduce the expression of *Caspase-3* in the tibialis anterior muscles of the aged group through the down-regulation of *Apaf-1* and *Caspase-9*, whereas the down-regulation effect on *Caspase-3* through aerobic training in the tibialis anterior muscle was mainly achieved by the decrease of *Cyt C* expression. Overall, the effects of the two forms of exercise interventions on the regulatory factors in the young groups tended to inhibit apoptosis, mainly through the up-regulation of *Bcl-2*. While the expression of apoptosis regulatory genes of the aged groups was down-regulated after exercise intervention, which may be explained by the relatively short intervention time.

**Key words:** exercise intervention; apoptosis; regulatory genes

## 0 引言

细胞凋亡是由多个基因参与、受到严格调控、执行自主有序的细胞死亡,是机体为了适应外界刺激而主动重构的一种生理过程<sup>[1]</sup>。众多凋亡机制研究中,多数学者认为具有较强说服力的是细胞内源性凋亡机制:线粒体释放细胞凋亡酶激活因子(*Apaf-1*)通过耦合细胞色素C(*Cyt C*)形成多聚体,并与半胱天冬酶原(*pro-caspase 9*)结合形成凋亡小体复合物,凋亡小体诱发*pro-caspase 9*的活化,进而能形成*Caspase-9*,最后达到激活*Caspase-3*的目的,完成细胞凋亡的诱发<sup>[2]</sup>。细胞凋亡过程不但涉及关键基因,而且受到调节基因多环节控制。调节基因主要有促凋亡基因B细胞淋巴瘤-2-X(*Bax*)<sup>[3]</sup>,抑凋亡基因B细胞淋巴瘤-2(*Bcl-2*)<sup>[4]</sup>、凋亡抑制因子(*ARC*)<sup>[4]</sup>和X染色体连锁凋亡抑制基因(*XIAP*)<sup>[5]</sup>等,另外还有协同免疫标志物休克蛋白家族(*HSP70*)等<sup>[6]</sup>。综上所述,*Caspases*依赖性细胞凋亡途径研究的核心在于细胞凋亡信号通路中的几个关键基因和与之相关的调节基因等。

细胞凋亡是造成骨骼肌衰减的一个关键因素<sup>[7]</sup>。胫骨前肌是典型的运动快肌,是一种具有高度适应性和可塑性的组织,对维持身体姿势、行走、跳跃等有重要作用<sup>[8]</sup>。已有研究发现,体育运动是延缓骨骼肌衰减的有效方法<sup>[9]</sup>,适度的体育活动通过诱发内源性的细胞凋亡抑制剂,可缓解骨骼肌细胞的凋亡,与其

有密切关联的是运动形式和运动强度<sup>[10-11]</sup>。现阶段,体育运动干预骨骼肌细胞凋亡机制的研究主要集中在运动性微损伤<sup>[12]</sup>、过度训练<sup>[13]</sup>、运动性疲劳<sup>[14]</sup>等方面,而对于不同运动方式影响细胞凋亡通路中关键基因和调节基因的机制尚不清楚<sup>[15]</sup>。针对如何干预能更好地弱化骨骼肌凋亡这一科学问题,本文拟通过对不同月龄的快速老化小鼠SAMP8(senescence accelerated mouse prone/8)进行抗阻与有氧运动,研究两种运动干预下胫骨前肌内源性凋亡途径中几个关键凋亡基因以及调节基因的变化情况,探讨运动干预对胫骨前肌细胞的凋亡机制及影响,为延缓骨骼肌衰老提供运动预防的理论依据及实证支撑。

## 1 研究方法

### 1.1 实验动物与分组

SAMP8小鼠是已经被证实的、衰老动物的理想模型,普遍在6月龄后就会出现衰老特征。本实验选用SAMP8雄性小鼠,3月龄(青年期)和6月龄(老年期)各36只。动物饲养室:温度( $25 \pm 2$ ) $^{\circ}\text{C}$ 、湿度( $50 \pm 2$ )%、随意饮食。全体实验动物适应性饲养1周再进行分组,分组情况:3月龄小鼠随机分为3组:青年对照组(YC)、青年抗阻组(YR)、青年有氧组(YE),每组各12只;6月龄小鼠随机分3组:老年对照组(OC)、老年抗阻组(OR)、老年有氧组(OE),每组各12只<sup>[16]</sup>。

## 1.2 运动方案

### 1.2.1 抗阻运动方案

抗阻运动以小鼠背部负重50%自身体重并进行爬梯的方式进行训练<sup>[17]</sup>,采取逐级递增的方式由起始负荷量25%体重经1周适应性训练后增加至50%体重,持续6周。负重爬梯训练方案:3次/周,3组/次,4轮/组,20 s/轮,每轮间隔10 s,每组间隔2 min,每次间隔1 d<sup>[17]</sup>。

### 1.2.2 有氧运动方案

有氧运动以跑台运动<sup>[18]</sup>的方式训练,采取恒定运动强度和负荷的方式进行,实验小鼠先进行1周的适应性训练:15 min/次(速度0.9 km/h),5次/周。正式训练时强度增至25 min/次(速度1.2 km/h),5次/周,持续6周。

## 1.3 实验取材

抗阻与有氧训练末次结束后,适应性喂养1 d,在每组12只小鼠中随机抽取10只(部分实验组由于运动训练或其他原因导致不足10只小鼠的,要全部抽取)。杀检方式以断头处死为主,迅速解剖完整的胫骨前肌(后肢),首先称重记录,其次锡箔纸包裹并分组标记,最后放入液氮中冷冻后保存至-70℃超低温冰箱备用。

## 1.4 RNA提取与RT-qPCR

胫骨前肌样品100 mg加液氮研磨至细胞全部破损,首先提取样本总RNA(优化Trizol试剂盒),其次鉴定该RNA的完整性(凝胶电泳),最后检验该RNA的纯度(紫外 $OD_{260}/OD_{280}$ )<sup>[19]</sup>。取RNA 2  $\mu$ L以Oligo(dT) 15(50 pmol/ $\mu$ L)合成cDNA。由上海捷瑞生物工程有限公司设计并合成引物,Real time PCR反应体系为20  $\mu$ L,分三个阶段进行扩增,并检测扩增产物的特异性<sup>[20]</sup>。选 $\beta$ -actin为内参基因<sup>[21]</sup>,每一目的基因的相对表达量Relative Expression(RE)= $2^{-\Delta\Delta Ct}$ <sup>[18]</sup>。

## 1.5 数据处理

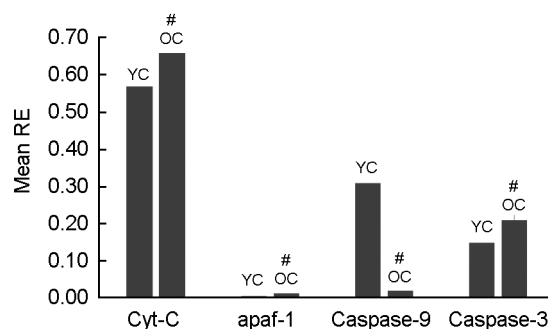
依托SPSS 20.0软件,统计mRNA的相对表达量并作关联性分析,取平均值 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)来表示。采用LSD法对各组进行两两比较,以两种符号表示差异显著( $P<0.05$ ),#表示老年参照组与青年参照组具有显著性差异( $P<0.05$ );\*表示抗阻运动组与对照组、有氧运

动组与对照组具有显著性差异( $P<0.05$ )。

## 2 研究结果与分析

### 2.1 不同月龄小鼠胫骨前肌细胞凋亡关键基因的变化

骨骼肌内源性凋亡信号通路中,发挥主要作用的凋亡基因主要是Cyt C、Apaf-1、Caspase-9和Caspase-3。如图1所示,与青年对照组(YC)相比,老年对照组(OC)胫骨前肌细胞中Cyt C、Apaf-1和Caspase-3表达量均显著上调( $P<0.05$ ),而Caspase-9表达量显著下调( $P<0.05$ )。结果显示,老年对照组SAMP8小鼠胫骨前肌中促凋亡信号增加,说明随着年龄的增大SAMP8小鼠发生Caspase依赖性细胞凋亡增加,进而引起退行性骨骼肌衰减。本文与Baker的研究结果相一致,Baker研究发现雄性大鼠随着8~35月增龄变化中,跖肌细胞Caspase-3基因表达上调<sup>[22]</sup>,另有研究发现雄性SD大鼠伴随着增龄变化,腓肠肌细胞中Caspase-3水平显著增加<sup>[23]</sup>。也有研究发现随着SD大鼠由8月至16月增龄变化中,比目鱼肌Caspase-9水平也呈现下降趋势<sup>[24]</sup>。



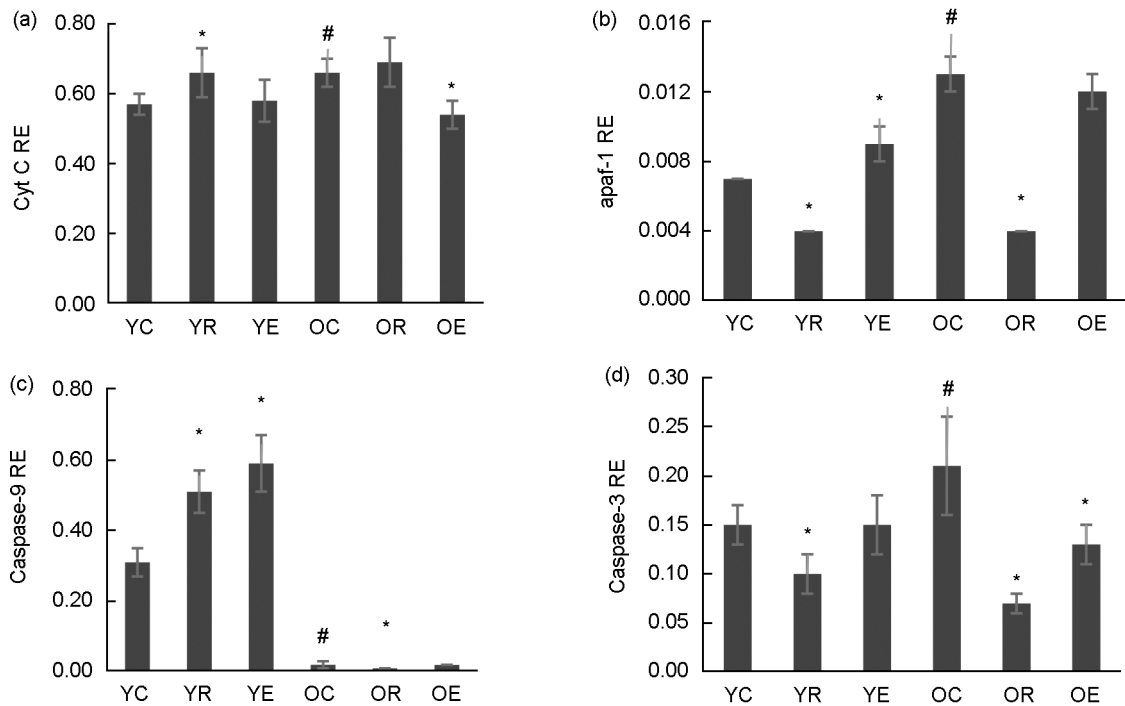
注:YC:青年对照组,OC:老年对照组。#表示老年参照组与青年参照组具有显著性差异( $P<0.05$ );\*表示抗阻运动组与对照组、有氧运动组与对照组具有显著性差异( $P<0.05$ )。

图1 不同月龄SAMP8小鼠胫骨前肌关键基因Cyt C、Apaf-1、Caspase-9、Caspase-3表达量的变化

Fig. 1 Effects of age-related changes on expression levels of crucial genes Cyt C, Apaf-1, Caspase-9 and Caspase-3 in tibialis anterior muscle of SAMP8 mice

### 2.2 抗阻和有氧干预对不同月龄小鼠胫骨前肌细胞凋亡关键基因的影响

如图2所示,与各自对照组相比,青年组小鼠在经过抗阻运动干预后,Cyt C和Caspase-9



注:YC:青年对照、YR:青年抗阻、YE:青年有氧、OC:老年对照、OR:老年抗阻、OE:老年有氧。 $\beta$ -actin 为内参基因。  
#表示老年参照组与青年参照组具有显著性差异( $P < 0.05$ );\*表示抗阻运动组与对照组、有氧运动组与对照组具有显著性差异( $P < 0.05$ )。

图2 不同运动对SAMP8小鼠胫骨前肌关键基因 *Cyt C* (a), *Apaf-1* (b), *Caspase-9* (c), *Caspase-3* (d)表达量的影响  
Fig. 2 Effects of different exercises on *Cyt C* (a), *Apaf-1* (b), *Caspase-9* (c) and *Caspase-3* (d) in tibialis anterior muscle of SAMP8 mice

mRNA 相对表达量较对照组显著上调 ( $P < 0.05$ ), 而老年组小鼠经过抗阻运动干预后, 与对照组相比 *Cyt C* 的相对表达量无显著差异, 下调显著 ( $P < 0.05$ ) 的是 *Apaf-1*、*Caspase-9* 和 *Caspase-3*。结果说明抗阻运动对青年组与老年组 *Cyt C*、*Caspase-9* 相对表达量的影响趋势存在很大差异。

就有氧运动而言, 青年有氧运动组与青年对照组胫骨前肌 *Cyt C* 和 *Caspase-3* 相对表达量未见明显差异, *Apaf-1* 和 *Caspase-9* 相对表达量都上调尤其显著 ( $P < 0.05$ ); 老年有氧运动组与老年对照组相比, *Cyt C* 和 *Caspase-3* 表达量显著下降 ( $P < 0.05$ ), *Apaf-1* 和 *Caspase-9* 相对表达量并不明显。而有氧运动对青年组与老年组 *Cyt C*、*Apaf-1*、*Caspase-9*、*Caspase-3* 等 4 个基因表达量的影响同样存在明显的差异。Song 等对老年大鼠腓肠肌与比目鱼肌的研究结果显示, 12 周的有氧运动能诱导 *Caspase-3* 表达量显著下调, 与本文研究结果相一致。众多研究表明, 有氧运动可以抑制促凋亡信号的释放, 进

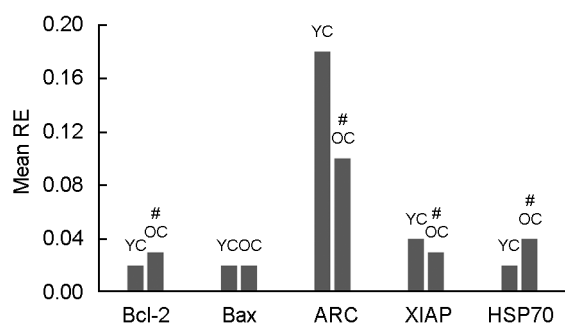
而达到减缓骨骼肌细胞的凋亡<sup>[25]</sup>。

### 2.3 不同月龄小鼠胫骨前肌细胞凋亡调节基因的变化

如图 3 所示, 与青年对照组 (YC) 相比, 老年对照组 (OC) 胫骨前肌细胞 *Bcl-2*、*HSP70* 表达量均显著上调 ( $P < 0.05$ ), 相反 *ARC* 和 *XIAP* 基因表达量显著下调 ( $P < 0.05$ ), *Bax* 表达量差异未见显著性 ( $P > 0.05$ ), 其中 *Bcl-2*、*ARC* 作为细胞凋亡抑制因子, 其表达上调意味着调控基因在缓解细胞凋亡进程。*Bcl-2* 水平与小鼠月龄差异的相关性与 Rice 的研究相一致, Rice 认为 F344BN 大鼠趾长伸肌中的促凋亡因子 *Bax* 显著上调, 促凋亡因子 *Bax* 和抑凋亡因子 *Bcl-2* 两者通过相互作用协调线粒体介导的细胞凋亡在降低增龄性骨骼肌衰减中发挥作用<sup>[26]</sup>。

### 2.4 抗阻和有氧干预对不同月龄小鼠胫骨前肌细胞凋亡调节基因的影响

如图 4 所示, 青年小鼠在经历抗阻运动后, *Bcl-2* 基因表达量较对照组显著上调, *XIAP* 基因较对照组显著下调 ( $P < 0.05$ ), *Bax*、*ARC* 和



注: YC: 青年对照组, OC: 老年对照组。#表示老年参照组与青年参照组具有显著性差异( $P < 0.05$ ); \*表示抗阻运动组与对照组、有氧运动组与对照组具有显著性差异( $P < 0.05$ )。

图3 不同月龄SAMP8小鼠胫骨前肌调节基因*Bax*, *Bcl-2*, *ARC*, *XIAP*, *HSP70*表达量的变化

Fig. 3 Effects of age-related changes on expression levels of regulatory genes *Bax*, *Bcl-2*, *ARC*, *XIAP* and *HSP70* in tibialis anterior muscle of SAMP8 mice

*HSP70* 表达量无显著变化( $P > 0.05$ )。而老年小鼠抗阻运动组与对照组相比 *Bcl-2*、*Bax* 和 *HSP70* 基因表达量则显著下调( $P < 0.05$ ), *ARC* 和 *XIAP* 表达量的体现并不明显, 与凋亡基因相同, 凋亡调节基因 *Bax*、*ARC*、*HSP70*、*XIAP* 等对于抗阻运动干预青年组与老年组的效果同样存在很大差别。

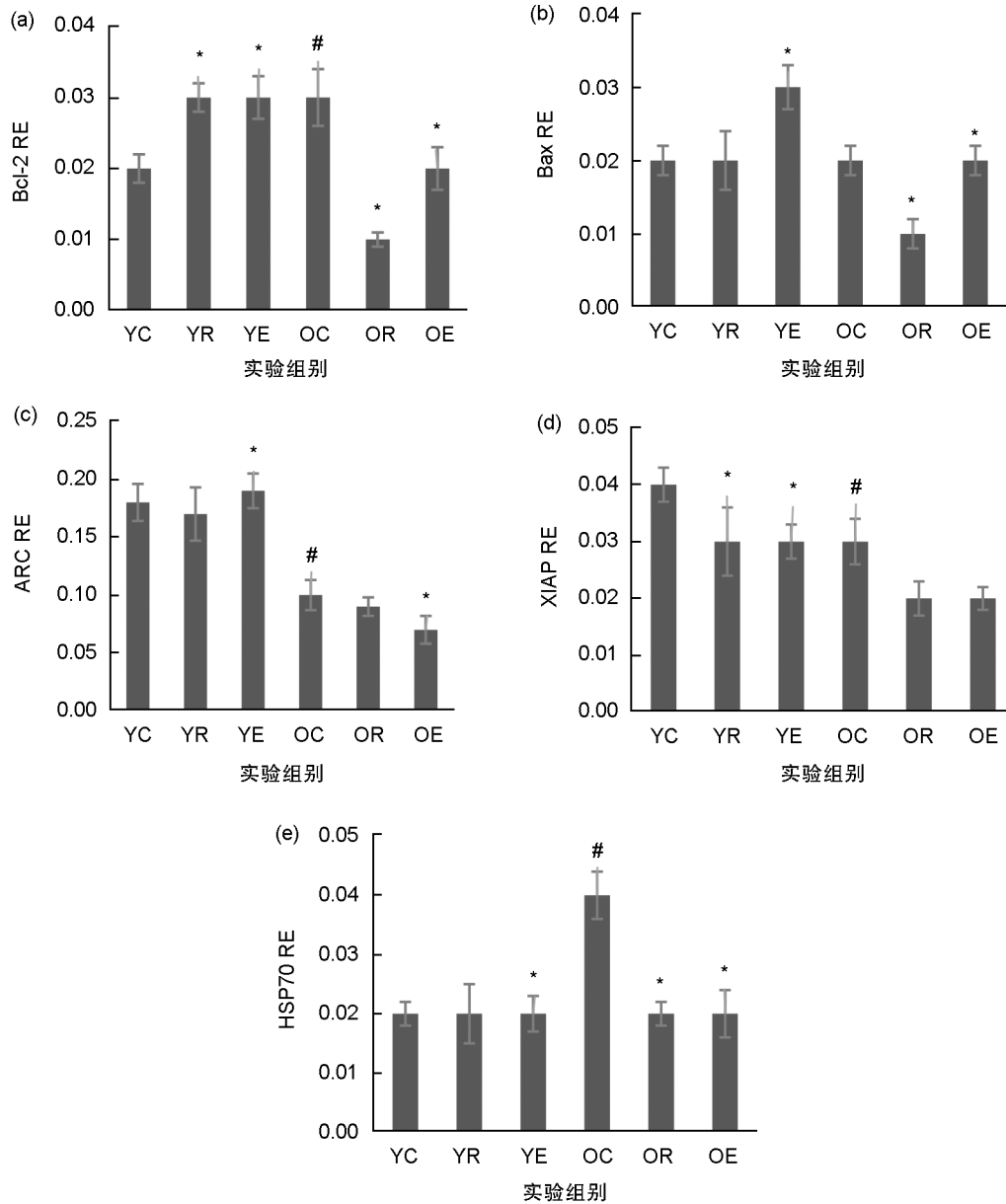
就有氧运动而言, 青年有氧运动组与青年对照组胫骨前肌 *Bax*、*Bcl-2*、*ARC* 和 *HSP70* 相对表达量均显著上调, *XIAP* 表达量显著下调( $P < 0.05$ ); 老年有氧运动组与老年对照组相比胫骨前肌 *Bax*、*Bcl-2*、*ARC* 和 *HSP70* 相对表达量均显著下降( $P < 0.05$ ), 对 *XIAP* 的影响不显著( $P > 0.05$ )。数据显示, 有氧运动对胫骨前肌中 *Bax*、*Bcl-2*、*ARC* 和 *HSP70* 和 *XIAP* 等凋亡调节基因相对表达量的干预效果存在较大差异。与本文结果一致的是蔺海旗等的研究, 其经过8周有氧运动能够上调青年组大鼠比目鱼肌中 *ARC* 的蛋白表达<sup>[15]</sup>。

### 3 结果与讨论

由线粒体介导的细胞内源性凋亡途径中, 细胞凋亡的关键步骤是线粒体上 *Cyt C* 的释放, 进入细胞质的 *Cyt C* 与凋亡相关因子 *Apaf-1* 结合, 形成多聚体, 而后通过 *Apaf-1* 蛋白 N 端的 *Caspase* 募集结构域动员并结合细胞质中的 *Caspase-9* 前体, 三种复合物寡聚化形成凋亡小体,

促使 *Caspase-9* 自身活化, 进而激活 *Caspase-3*、*Caspase-7* 等, 进而诱导细胞凋亡程序的启动<sup>[27]</sup>。本研究结果显示相比较青年组 SAMP8 小鼠, 老年组小鼠胫骨前肌细胞中发生由线粒体介导的细胞凋亡进而引起骨骼肌衰减, 胫骨前肌中 *Cyt C*、*Apaf-1* 和 *Caspase-3* 的表达均显著上调, 而 *Caspase-9* 的表达却明显的下调。Fulle 等<sup>[28]</sup> 研究表明年轻人的卫星细胞中 *Caspase-2*、*Caspase-6*、*Caspase-7* 和 *Caspase-9* 等一系列跟细胞凋亡相关的基因在增龄变化中发生上调, 说明 *Caspase-9* 基因参与了因细胞凋亡导致的增龄性骨骼肌衰减。Baker 等的研究表明, 大鼠跖肌中 *Caspase-3* 和 *Caspase-9* 的表达量随年龄的增加而显著上升, 且 *Caspase-3* 的上升趋势与增龄性骨骼肌衰减的趋势密切相关<sup>[22]</sup>。然而在不同研究中上述基因受年龄影响呈现了不同的变化, 例如 Kang 等研究发现 F344/BN 大鼠由 4 月龄增至 22 月龄, 其骨骼肌中 *Cyt C* 含量显著下降<sup>[29]</sup>。Su 等研究发现 SD 大鼠由 8 月龄增长至 16 月龄, 比目鱼肌中 *Cyt C* 水平没有变化, 但是 *Caspase-9* 和 *Caspase-3* 表达下降, 说明在增龄性骨骼肌衰减过程中可能存在其他机制<sup>[24]</sup>。

本研究结果显示, 6 周的抗阻运动均能够上调青年组 SAMP8 小鼠胫骨前肌中 *Cyt C* 的表达量, 但是由线粒体释放的 *Cyt C* 的增多与 *Caspase-3* 在胫骨前肌中的表达量并不成正比, 反而 *Caspase-3* 的表达量显著地下调, 分析其原因可能是凋亡小体的形成数量减少导致 *Caspase-3* 的下调, 对其起到了抑制作用<sup>[30]</sup>。相反的是有氧运动对青年组中 *Cyt C* 表达量的干预效果并不显著, 尽管 *Apaf-1* 和 *Caspase-9* 表达上调, 青年组胫骨前肌中 *Caspase-3* 的表达差异也不明显。由此推断, 对于青年组, 6 周抗阻运动是通过削弱骨骼肌中凋亡小体的形成量来抑制细胞凋亡, 达到保护骨骼肌的强度与质量, 而有氧运动对骨骼肌中凋亡小体的形成量并未见明显作用。对于老年组, 通过 6 周的抗阻运动和有氧运动干预, 均能够明显下调 SAMP8 小鼠胫骨前肌中 *Caspase-3* 的表达, 但是下调的机制可能存在差异。抗阻运动通过 *Apaf-1* 和 *Caspase-9* 的下调来减弱 *Caspase-3* 的表达, 有氧运动对 *Caspase-3* 的下调作用则可能主要通过 *Cyt C* 释放的减少



注:YC:青年对照、YR:青年抗阻、YE:青年有氧、OC:老年对照、OR:老年抗阻、OE:老年有氧。#表示老年参照组与青年参照组具有显著性差异( $P < 0.05$ );\*表示抗阻运动组与对照组、有氧运动组与对照组具有显著性差异( $P < 0.05$ )。

图4 不同运动对SAMP8小鼠胫骨前肌调节基因 *Bcl-2*(a)、*Bax*(b)、*ARC*(c)、*XIAP*(d)、*HSP70*(e)的影响

Fig. 4 Effects of different exercises on tibialis anterior regulatory genes *Bcl-2* (a), *Bax* (b), *ARC* (c), *XIAP* (d) and *HSP70* (e) in SAMP8 mice

来完成。*Caspase-3*的减少标志着促凋亡信号弱化,进而缓解老年骨骼肌的萎缩<sup>[26]</sup>。

对应引言介绍,在线粒体介导的细胞凋亡信号通路是多个基因调控作用的结果。Jejurikar等<sup>[31]</sup>研究表明,随着年龄增长,卫星细胞中*Bcl-2*含量显著下降,意味着*Caspase*信号通路被激活,即卫星细胞进入凋亡状态。Pistilli等<sup>[32]</sup>研究了快、慢肌纤维受增龄变化的影响,研究显示大鼠跖肌中*Bax*的表达随着年龄增长

而上升,同时也证实快肌纤维在促凋亡因素下更容易发生增龄性骨骼肌质量下降。本研究观察到衰老过程中SAMP8小鼠胫骨前肌中促凋亡因子*Bax*的表达未见显著性变化,*Bcl-2*表达有所上调,所以*Bax/Bcl-2*的比值在胫骨前肌中有所下调。该比值的变化趋势同Baker等<sup>[22]</sup>研究结果相一致,大鼠跖肌中*Bax/Bcl-2*比值随增龄下降,说明促凋亡信号在增龄过程中可能会减弱。此外,本研究还显示老年参照组中*XIAP*

的表达明显下降,探究其原因可能是线粒体释放出的 *Samc/Diablo*、*Omi/HtrA2* 等对 *XIAP* 进行了负性调节。另外细胞质中 *ARC* 随着年龄增长而下降,其功能是抑制 *Cyt C* 释放,从而降低了细胞质中 *Cyt C* 水平,减缓 *Caspase* 依赖性细胞凋亡的发生。众多调节基因的表现结果显示,老年组胫骨前肌中凋亡调节基因均表现出抑制趋势,以此种自我保护的方式来降低老化骨骼肌的凋亡概率。

本研究中抗阻与有氧运动干预后调节基因的变化结果显示,青年组 SAMP8 小鼠胫骨前肌中唯独 *Bcl-2* 在抗阻运动后上调显著。证据说明,抗阻运动是通过 *Bcl-2* 增加的方式来调节青年组骨骼肌抗凋亡作用的。与抗阻运动差异较大的是,青年组 SAMP8 小鼠胫骨前肌中 *ARC*、*Bcl-2*、*Bax* 和 *HSP70* 的表达在有氧运动后均显著上调,只有 *XIAP* 的表达明显下降,这可能是负性调节的结果<sup>[33]</sup>。虽然促凋亡基因 *Bax* 的上升可能会引起凋亡加速,但是凋亡抑制因子的上调可以在一定程度上对其发挥抵消作用<sup>[34]</sup>,如实验结果所示 *ARC*、*Bcl-2* 和 *HSP70* 的相对表达量均显著上调。本研究还显示,老年组胫骨前肌在 6 周的抗阻和有氧运动干预下,*XIAP* 表达量没有显著变化,充分说明运动干预对该指标的影响并不敏感,但是能影响其他指标均呈现下调趋势,如 *ARC*、*Bcl-2*、*Bax*、*HSP70* 的相对表达量。说明关于抗阻和有氧运动弱化骨骼肌凋亡的机制,老年组与青年组存在差异,这可能与运动持续的时间较短有关。Siu 等通过对青年和老年鹌鹑进行短期(7 d)和长期(21 d)的翅膀负重干预实验,分析 *Bax*、*Bcl-2*、*ARC* 等指标后提出,针对时间而言,老年鹌鹑与青年鹌鹑相比,通过运动干预的手段达到延缓骨骼肌凋亡需要持续更长的时间<sup>[35]</sup>。Melov 等对不同年龄段人群的骨骼肌进行基因芯片检测并进行运动干预,结果证明,老年人群经 6 个月的抗阻运动,使其骨骼肌中部分基因出现逆转现象,并接近青年组的表达水平<sup>[36]</sup>,充分说明对于老年人群可经过长期的抗阻锻炼来延缓骨骼肌凋亡速度。结合本研究的结论,揭示运动干预后不同年龄小鼠缓解骨骼肌细胞凋亡的策略不同,其中青年期小鼠是以减弱凋亡小体的形成量和凋

亡调节基因表达量为主的方式来抑制细胞凋亡,进而达到延缓骨骼肌的衰老和质量下降,且抗阻运动要比有氧运动效果明显;而对于老年期小鼠通过弱化促凋亡信号为主的方式达到缓解骨骼肌细胞凋亡,且两种运动方式均能达到效果,只是运动干预时间较青年组要长。研究结论表明两种运动方式均有利于缓解骨骼肌细胞凋亡,青年人群主要以抗阻运动的方式来维持骨骼肌质量,老年人群应以抗阻与有氧运动相互配合的方式来降低骨骼肌凋亡速率,且需要长期的、适宜强度的坚持锻炼,才能更好地延缓肌肉质量下降。

#### 参考文献:

- [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): 582-592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
- [2] 李海鹏,王立丰,关尚一,等. Sarcopenia 关联的线粒体介导的细胞凋亡信号通路的增龄性变化及爬梯运动对其的影响[J]. *体育科学*, 2010, **30**(7): 56-61. DOI: 10.16469/j.css.2010.07.002.  
LI H P, WANG L F, GUAN S Y, et al. Age Related Change of Mitochondria Mediated Apoptotic Signaling Pathway in Sarcopenia Mice and Influence of Ladder Climbing Exercise[J]. *China Sport Sci*, 2010, **30**(7): 56-61. DOI: 10.16469/j.css.2010.07.002.
- [3] 赵倩倩,孙西超,郑诚,等. 日本沼虾 *Bax* 基因克隆及其在低氧胁迫过程中的作用[J]. *水产学报*, 2023, **17**(3): 1-16. DOI: 10.11964/jfc.20220513497.  
ZHAO Q Q, SUN X C, ZHENG C, et al. Cloning and Characterization of the *Bax* Gene in *Macrobrachium Nipponense*: Its Role in Response to Hypoxia[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2023, **17**(3): 1-16. DOI: 10.11964/jfc.20220513497.
- [4] 张京,郑宪鑫,杨岚婷,等. 抗凋亡蛋白 *ARC* 对高糖诱导的大鼠心肌细胞凋亡影响及其机制[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2022, **58**(6): 832-837.  
ZHANG J, ZHENG X X, YANG L T, et al. Effect of the Anti-apoptotic Protein Apoptosis Repressor with Caspase Recruitment Domain on High Glucose-induced Rat Cardiomyocyte Apoptosis and Its Mechanism[J]. *J Qingdao Univ Med Sci*, 2022, **58**(6): 832-837.
- [5] 赵俊杰,赵晓琴. X 连锁凋亡抑制蛋白的功能及其在肿瘤中的作用[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2021, **37**(3): 321-327. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.12.1432.  
ZHAO J J, ZHAO X Q. The Effect of *XIAP* and Its Application in Tumor[J]. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2021,

- 37(3): 321-327. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.12.1432.
- [6] ROUFAYEL R, KADRY S. Molecular Chaperone HSP70 and Key Regulators of Apoptosis: A Review[J]. *Curr Mol Med*, 2019, **19**(5): 315-325. DOI: 10.2174/1566524019666190326114720.
- [7] 汪赞. 增龄过程中不同运动方式对大鼠骨骼肌细胞凋亡的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2018.  
WANG Z. Effects of Different Exercise Modes on Apoptosis of Skeletal Muscle Cells in Rats During Aging [D]. Beijing: Beijing Sport University, 2018.
- [8] 王海生, 王志勇, 蒋欢欢. 运动对大鼠骨骼肌细胞凋亡及钙离子含量的影响[J]. *动物医学进展*, 2017, **38**(9): 78-83. DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2017.09.016.  
WANG H S, WANG Z Y, JIANG H H. Effect of Exercise on Cell Apoptosis and Ca<sup>2+</sup> Content in Rat Skeletal Muscle[J]. *Prog Vet Med*, 2017, **38**(9): 78-83. DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2017.09.016.
- [9] 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): 551-558. DOI: 10.12965/jer.1836268.134.
- [10] 黎天尊, 晏怡, 刘强, 等. 细胞凋亡信号调节蛋白1对大鼠脊髓损伤后GFAP、vimentin表达及后肢运动功能的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2015, **35**(6): 795-800. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.06.004.  
LI T Z, YAN Y, LIU Q, *et al.* Effect of Suppressing Apoptosis Signal Regulating Kinase 1 on GFAP and Vimentin Expression and Hindlimb Mobility in Rats After Spinal Cord Injury[J]. *J South Med Univ*, 2015, **35**(6): 795-800. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2015.06.004.
- [11] 朱天宇. 跑台运动强度对大鼠骨骼肌细胞凋亡的影响及机制[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, **39**(6): 2785-2790. DOI: 10.13417/j.gab.039.002785.  
ZHU T Y. Effects of Treadmill Exercise Intensity on Apoptosis of Rat Skeletal Muscle Cells and Its Mechanism[J]. *Genom Appl Biol*, 2020, **39**(6): 2785-2790. DOI: 10.13417/j.gab.039.002785.
- [12] 韦雪亮, 黄玲, 岑人军. 运动性骨骼肌损伤致细胞凋亡的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2017, **37**(4): 829-831. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.04.019.  
WEI X L, HUANG L, CEN R J. Mechanism of Apoptosis Induced by Exercise-induced Skeletal Muscle Injury[J]. *Chin J Gerontol*, 2017, **37**(4): 829-831. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.04.019.
- [13] 牛衍龙, 曹建民, 王祯, 等. 虾青素对大强度运动致大鼠骨骼肌氧化应激损伤及细胞凋亡的影响[J]. *营养学报*, 2021, **43**(3): 274-278. DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2021.03.010.  
NIU Y L, CAO J M, WANG Z, *et al.* Effects of Astaxanthin on Oxidative Stress Injury and Apoptosis of Skeletal Muscle Induced by High-intensity Exercise in Rats[J]. *Acta Nutr Sin*, 2021, **43**(3): 274-278. DOI: 10.13325/j.cnki.acta.nutr.sin.2021.03.010.
- [14] 赵晓琴, 游佳琪, 刘晓然, 等. 大负荷运动诱导大鼠骨骼肌细胞凋亡的作用及线粒体凋亡机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, **38**(5): 569-576. DOI: 10.12047/j.cjap.6319.2022.106.  
ZHAO X Q, YOU J Q, LIU X R, *et al.* Effects of Heavy-load Exercise on Skeletal Muscle Cells Apoptosis and Mechanisms of Mitochondrial Apoptosis in Rats[J]. *Chin J Appl Physiol*, 2022, **38**(5): 569-576. DOI: 10.12047/j.cjap.6319.2022.106.
- [15] 蔺海旗, 陈亮, 王震, 等. 运动对线粒体介导骨骼肌细胞凋亡信号通路的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, **43**(1): 118-124. DOI: 10.11844/cjcb.2021.01.0015.  
LIN H Q, CHEN L, WANG Z, *et al.* Effects of Exercise on the Signaling Pathway of Mitochondrial-mediated Skeletal Muscle's Apoptosis[J]. *China Ind Econ*, 2021, **43**(1): 118-124. DOI: 10.11844/cjcb.2021.01.0015.
- [16] 田鹏, 师捷璇, 马娇, 等. 不同运动方式对青年期和老年期SAMP8小鼠胫骨前肌氧化应激影响的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, **35**(12): 1416-1421. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.002.  
TIAN P, SHI J X, MA J, *et al.* Study of Different Exercises on Oxidative Stress in Anterior Tibial Muscle of Young and Aged SAMP8 Mice[J]. *Chin J Rehabil Med*, 2020, **35**(12): 1416-1421. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.002.
- [17] VOEIKOV V L. Reactive Oxygen Species: (ROS) Pathogens or Sources of Vital Energy? Part 1. ROS in Normal and Pathologic Physiology of Living Systems [J]. *J Altern Complement Med*, 2006, **12**(2): 111-118. DOI: 10.1089/acm.2006.12.111.
- [18] BAGHAIEE B, BAYATMAKOO R, KARIMI P, *et al.* Moderate Aerobic Training Inhibits Middle-aged Induced Cardiac Calcineurin-NFAT Signaling by Improving TGF- $\beta$ , NPR-A, SERCA2, and TRPC6 in Wistar Rats[J]. *Cell J*, 2021, **23**(7): 756-762. DOI: 10.22074/cellj.2021.7531.
- [19] 林震嘉, 张辉, 揭英桃, 等. 改良的Trizol法提取小鼠皮肤RNA技术[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2020, **41**(2): 224-232. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2020.0031.  
LIN Z J, ZHANG H, JIE Y T, *et al.* Modified Trizol Method for Extracting RNA from Mouse Skin[J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2020, **41**(2): 224-232. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2020.0031.
- [20] 张志, 王俊华, 张传山, 等. 泡球蚴感染小鼠IL-17基因实时荧光定量RT-PCR方法的建立与检测[J]. *中国病*

- 原生物学杂志, 2011, **6**(1): 35-38. DOI: 10.13350/j.cjpb.2011.01.015.
- ZHANG Z, WANG J H, ZHANG C S, *et al.* Development of Real-time Fluorescent Quantitative PCR Assays to Detect IL-17 in Mice Infected with *Echinococcus multilocularis*[J]. *J Pathog Biol*, 2011, **6**(1): 35-38. DOI: 10.13350/j.cjpb.2011.01.015.
- [21] 霍雪萍, 张琳萍, 赵向绒, 等. RNA质量对内参基因选择和qRT-PCR结果评价的影响[J]. 生物技术通讯, 2018, **29**(3): 415-418. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2018.03.020.
- HUO X P, ZHANG L P, ZHAO X R, *et al.* Effects of RNA Quality on the Selection of Internal Reference Genes and Evaluation of QRT-PCR Results[J]. *Lett Biotechnol*, 2018, **29**(3): 415-418. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2018.03.020.
- [22] BAKER D J, HEPPLER R T. Elevated Caspase and *AIF* Gene Expression Correlate with Progression of Sarcopenia during Aging in Male F344BN Rats[J]. *Exp Gerontol*, 2006, **41**(11): 1149-1156. DOI: 10.1016/j.exger.2006.08.007.
- [23] 温天皓. 32周不同运动干预对增龄大鼠线粒体介导的骨骼肌细胞凋亡相关蛋白的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2021. DOI:10.26961/d.cnki.gbjtu.2021.000088.
- WENG T H, Effects of 32-week Different Exercise Interventions on Mitochondrial-mediated Apoptosis-related Proteins in Skeletal Muscle Cells of Aging Rats [D]. Beijing: Beijing Sport University, 2021. DOI: 10.26961/d.cnki.gbjtu.2021.000088.
- [24] SU H, WEN T H, LIU D S, *et al.* Effect of 32-weeks High-intensity Interval Training and Resistance Training on Delaying Sarcopenia: Focus on Endogenous Apoptosis[J]. *Front Physiol*, 2022, **13**: 811369. DOI: 10.3389/fphys.2022.811369.
- [25] 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**(3/4): 517-528. DOI: 10.1089/ars.2006.8.517.
- [26] RICE K M, BLOUGH E R. Sarcopenia-related Apoptosis is Regulated Differently in Fast- and Slow-twitch Muscles of the Aging F344/NxBN Rat Model[J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, **127**(8): 670-679. DOI: 10.1016/j.mad.2006.03.005.
- [27] 杨静, 程玉, 王明娟, 等. Caspase-3、Caspase-9在胃癌组织中的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2016, **33**(6): 506-509. DOI: 10.15921/j.cnki.cyxb.2016.06.029.
- YANG J, CHENG Y, WANG M J, *et al.* Research Progress of Caspase-3 and Caspase-9 in Gastric Cancer [J]. *J Chengde Med Coll*, 2016, **33**(6): 506-509. DOI: 10.15921/j.cnki.cyxb.2016.06.029.
- [28] FULLE S, SANCILIO S, MANCINELLI R, *et al.* Dual Role of the Caspase Enzymes in Satellite Cells from Aged and Young Subjects[J]. *Cell Death Dis*, 2013, **4**(12): e955. DOI: 10.1038/cddis.2013.472.
- [29] KANG C, CHUNG E, DIFFEE G, *et al.* Exercise Training Attenuates Aging-associated Mitochondrial Dysfunction in Rat Skeletal Muscle: Role of PGC-1 $\alpha$ [J]. *Exp Gerontol*, 2013, **48**(11): 1343-1350. DOI: 10.1016/j.exger.2013.08.004.
- [30] 刘延莹, 冯庆鲲, 李方晖, 等. 骨骼肌肌核凋亡与Sarcopenia的关系及体育运动的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, **40**(18): 4012-4015. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.18.063.
- LIU Y Y, FENG Q K, LI F H, *et al.* Relationship between Apoptosis of Skeletal Muscle Nucleus and Sarcopenia and the Influence of Physical Exercise[J]. *Chin J Gerontol*, 2020, **40**(18): 4012-4015. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.18.063.
- [31] JEJURIKAR S S, HENKELMAN E A, CEDERNA P S, *et al.* Aging Increases the Susceptibility of Skeletal Muscle Derived Satellite Cells to Apoptosis[J]. *Exp Gerontol*, 2006, **41**(9): 828-836. DOI: 10.1016/j.exger.2006.06.053.
- [32] PISTILLI E E, SIU P M, ALWAY S E. Molecular Regulation of Apoptosis in Fast Plantaris Muscles of Aged Rats[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, **61**(3): 245-255. DOI: 10.1093/gerona/61.3.245.
- [33] CHOUDHARY A K, DEVI R S. Effects of Aspartame on Hsp70, Bcl-2 and Bax Expression in Immune Organs of Wistar Albino Rats[J]. *J Biomed Res*, 2016, **30**(5): 427-435. DOI: 10.7555/JBR.30.20140097.
- [34] 陈涛, 杜维. 非小细胞肺癌患者热休克蛋白90 $\alpha$ 、凋亡促进因子Bax、凋亡抑制因子Bcl-2表达水平变化及与病理学特征的相关性[J]. 中国医学工程, 2019, **27**(8): 9-13. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2019.08.002.
- CHEN T, DU W. Changes of HSP90 $\alpha$ , Bax, Bcl-2 Expression Levels and Their Correlation Between Pathological Features of NSCLC Patients[J]. *China Med Eng*, 2019, **27**(8): 9-13. DOI: 10.19338/j.issn.1672-2019.2019.08.002.
- [35] SIU P M, ALWAY S E. Age-related Apoptotic Responses to Stretch-induced Hypertrophy in Quail Slow-tonic Skeletal Muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2005, **289**(5): C1105-C1113. DOI: 10.1152/ajpcell.00154.2005.
- [36] MELOV S, TARNOPOLSKY M A, BECKMAN K, *et al.* Resistance Exercise Reverses Aging in Human Skeletal Muscle[J]. *PLoS One*, 2007, **2**(5): e465. DOI: 10.1371/journal.pone.0000465.