

专家论坛

线粒体低毒兴奋效应在衰老中作用的研究进展*

陈宇轩¹ 吴颖¹ 张闻达¹ 沈璐妍¹ 董德录² 孙连坤^{1**}

¹吉林大学基础医学院病理生理学系, 长春 130021; ²吉林大学基础医学院实验教学中心, 长春 130021



孙连坤教授, 吉林大学基础医学院病理生理学教授、博士生导师, 自1985年至今从事病理生理学教学与科研工作; 国务院医疗卫生事业突出贡献特殊津贴获得者; 国务院学位委员会第八届学科评议组成员; 吉林省高级专家; 国家级首批一流本科课程《病理生理学》负责人; 中国病理生理学会常务理事; 《病理生理学》副主编、《血液系统与疾病》主编; 作为吉林省教学名师, 曾指导本科生获得全国大学生基础医学创新研究暨实验设计论坛(大赛)金奖10余项, 并于2024年获得“卓越指导教师”称号, 指导研究生多次荣获吉林省优秀博士、硕士论文; 研究方向为线粒体与衰老, 承担多项国家自然科学基金委、省科技厅等课题并发表系列研究论文。

[摘要] 衰老与线粒体息息相关, 线粒体功能障碍在衰老中发挥着重要作用, 也是导致退行性疾病的关键性原因。线粒体对于维持细胞内环境稳定至关重要, 能够监控细胞内稳态, 能及时将应激信号逆向传递给细胞核从而达到反馈调节的作用。受到长期低强度应激刺激例如活性氧、未折叠蛋白质的积累和能量代谢的紊乱可激活线粒体低毒兴奋效应, 引发细胞做出代偿反应, 对抗应激刺激来提高细胞适应力, 从而达到促进健康延长寿命的作用。在阿尔茨海默病、帕金森综合征和骨质疏松症等退行性疾病中, 线粒体低毒兴奋效应也都能够作为潜在的治疗靶点。因此研究线粒体低毒兴奋效应, 对促进健康、延长寿命、延缓衰老、预防或治疗退行性疾病都具有重要意义。

[关键词] 活性氧; 线粒体未折叠蛋白质反应; 线粒体低毒兴奋效应; 衰老; 退行性疾病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.02.001

Progress on the role of mitohormesis in aging

Chen Yuxuan¹, Wu Ying¹, Zhang Wenda¹, Shen Luyan¹, Dong Delu², Sun Liankun^{1**}

¹Department of Pathophysiology, College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021;

²Laboratory Teaching Center, College of Basic Medical Sciences, Jilin University, Changchun 130021

** Corresponding author: Sun Liankun, email: sunlk@jlu.edu.cn

[Abstract] Aging is closely related to mitochondria, and mitochondrial dysfunction plays an important role in aging, which is also a key cause of degenerative diseases. Mitochondria are essential for maintaining the stability of the intracellular environment, monitoring cellular homeostasis, and can timely reverse transmit stress signals to the nucleus to achieve feedback regulation. Exposure to long-term low-intensity stress stimuli such as reactive oxygen species, accumulation of unfolded proteins, and disruptions of energy metabolism can activate the mitohormesis, triggering a compensatory response in cells to resist stress stimuli and improve cellular resilience, thereby promoting health and prolonging life. In degenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and osteoporosis, the mitohormesis can also be used as potential therapeutic targets. Therefore, it is of great significance to study the mitohormesis to promote health, prolong life, delay aging, and prevent or treat degenerative diseases.

[Key words] ROS; UPRmt; Mitohormesis; Aging; Degenerative diseases

衰老与癌症、心血管疾病、糖尿病和神经退行性病变等年龄相关性疾病的发病密切相关, 针

收稿日期: 2024-11-17 修回日期: 2025-01-06 录用日期: 2025-01-07

* 国家自然科学基金青年科学基金项目(82102733)

** 通信作者: 孙连坤, 电子邮箱 sunlk@jlu.edu.cn

对衰老的预防与治疗可以改善许多与年龄相关的临床表现。因此, 进一步研究衰老的生物学基础具有重要的意义。线粒体作为能量生成的工厂与细胞质量的监督机构在细胞衰老的过程中发挥着至关重要的作用^[1]。一些曾经被认为有害的线粒体代谢产物, 例如活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 在模式动物中被证明当其轻度升高时, 不仅不会产生损伤, 甚至会激活线粒体特定的效应, 以此使机体能够对应激刺激, 并延长模式动物的寿命^[2]。这种效应被称为线粒体低毒兴奋效应。毒物兴奋效应, 指高剂量致毒因素 (包括毒物、辐射、热、机械刺激等) 对生物体有害, 易导致细胞功能受损, 而低剂量致毒因素能够激活细胞和生物体的适应性反应^[3]。在毒物兴奋效应中 ROS 发挥着重要作用, 鉴于细胞内大部分 ROS 都来自线粒体, 后来毒物兴奋效应又被重新描述为线粒体低毒兴奋效应^[4]。

线粒体作为细胞中的能量工厂, 是机体中重要的产能中心, 能量是机体适应应激刺激的重要保障, 线粒体功能障碍和能量产生的下降也是衰老的常见特征之一^[5]。由于线粒体功能会随着年龄增加而逐渐下降, 在衰老的早期多种损伤触发低剂量 ROS 的释放等轻度线粒体应激, 通过多样的细胞内反应诱发了线粒体低毒兴奋效应, 产生一种细胞保护状态, 试图发挥抗衰老作用。因此, 了解线粒体低毒兴奋效应的发生机制与作用对延缓衰老具有理论指导与应用价值。

1 衰老与线粒体

与衰老相关的线粒体自由基理论提出, 由线粒体 ROS 引起的氧化损伤的积累是导致衰老的主要原因之一。ROS 最初被认为对机体有害, 现在研究者普遍认为 ROS 也是在各种细胞应激反应途径中至关重要的信号分子, 适量增加 ROS 的水平也能引起模式动物寿命的延长。有研究发现在秀丽隐杆线虫中, 通过饮食补充抗氧化剂、N-乙酰半胱氨酸和谷胱甘肽, 能够抑制 SKN-1 介导的转录, 从而加速了衰老的进程, 表明 ROS 与衰老之间的关系比较复杂^[6]。因此, 研究 ROS 与脂质、蛋白质和 DNA 之间的作用有利于精准调控 ROS 信号, 从而达到延缓衰老的目的。

有研究发现线粒体应激时, 激活线粒体未折叠蛋白质反应 (Unfolded protein response of mitochondria, UPRmt) 可能是延长寿命的一种方法^[7]。神经系统内轻微的线粒体应激刺激可以通过神经递质 5-羟色胺、神经肽和 Wnt 信号传导被远端组织感知和响应。UPRmt 参与了秀丽隐杆线虫的线粒体基因表达, 神经元特异性表观遗传修饰诱导 UPRmt 也能够促进健康延长寿命。更重要的是, 神经元的线粒体应激还可以传达给生殖细胞, 促进母体继承升高的 mtDNA 水平, 从而将“UPRmt 激活的应激记忆”传递给后代, 使后代具有更强

的应激耐受力 and 更长的寿命。因此, 神经系统感知应激刺激并提升传播系统信号诱导外周组织的代谢适应的能力, 激活 UPRmt, 延长整个动物的寿命。另外, 组织间线粒体应激协调可以提高我们对衰老过程中线粒体应激反应的系统调节的理解, 并可能在治疗过程中通过组织特异性线粒体干预改善人类健康, 在疾病治疗方面具有较大的潜力。

目前认为机体的衰老伴随着细胞衰老、炎症衰老、代谢性衰老和肠道微生物改变^[8-9]。因此从衰老细胞清除治疗、抗氧化应激治疗、抗炎治疗、移植肠道菌群治疗和调节代谢等方面可以寻找防治衰老的新策略。

2 线粒体低毒兴奋效应机制

线粒体低毒兴奋效应涉及多种不同的细胞机制, 应激导致线粒体功能障碍, 随后通过一系列可能涉及线粒体 ROS 的复杂机制, 包括线粒体电子传递链的破坏和线粒体中未折叠或错误折叠的蛋白质的累积等应激刺激激活细胞信号通路。线粒体功能主要是由核编码基因通过顺行信号通路, 由细胞核传递到线粒体中促进线粒体的生物发生。在应激条件的刺激下, 通过能量代谢的改变、氧化还原的改变以及线粒体特有的 DNA 的改变, 将信号逆向传递到细胞核中, 引起核基因的改变。通过线粒体与细胞核之间的协调通讯, 在线粒体、细胞水平和组织水平上应对应激, 引发机体适应性反应, 增强抗氧化防御能力和提高线粒体伴侣蛋白的表达等, 这些反应协同作用, 重新激活细胞内蛋白质的平衡, 以应对受到的应激刺激^[10]。例如有研究表明, ATFS-1 作为在这一过程中的关键转录因子, 线粒体受到应激刺激时, ATFS-1 线粒体输入减少, 转运至细胞核, 发挥转录因子的作用, 修复受损线粒体。通过调节线粒体内发生的蛋白稳态的紊乱和 ROS 含量增加等来稳定内环境^[11]。因此从 ROS、UPRmt、ATP 等方面进一步阐释线粒体低毒兴奋效应的作用机制尤为重要。

2.1 线粒体低毒兴奋效应与线粒体活性氧

ROS 作为一种主要在线粒体中产生进而协调线粒体与核之间的交互调控的信号分子, 在大多数线粒体应激中其水平往往会发生不同程度的增加, 高水平的线粒体活性氧 (Mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 可能损害细胞功能, 而较低水平的 mtROS 可能作为线粒体与其宿主细胞之间交流的信号分子, 发挥其他作用^[12]。有报道称短暂增加的 mtROS 能够增加 FOXO、AMPK、mTOR 等多种与长寿相关的转录因子的表达, 引起机体产生适应性反应, 进而产生保护作用^[13]。有研究表明使秀丽隐杆线虫暴露在 2-脱氧-D-葡萄糖或者限制葡萄糖的使用, 使葡萄糖代谢受损, 能够起到延长寿命作用^[14]。限制葡萄糖的可用性导致线粒体呼吸的代偿增加, 短时应激产生的 mtROS

促使过氧化氢酶活性和线粒体活性增加, 从而引发线粒体低毒兴奋效应, 提升氧化应激抵抗力最终延长寿命。轻微增加 mtROS 水平和受损的电子传递链 (Electron transport chain, ETC) 来诱导线粒体低毒兴奋效应, 通过激活多种转录因子 (SKN-1、NRF-2) 诱导应激反应基因的表达, 在延长寿命方面发挥重要作用。因此探究线粒体内 ROS 的含量变化和线粒体低毒兴奋效应之间的关系至关重要。

衰老、环境毒素、缺氧和线粒体毒性药物相关的线粒体应激促进 mtROS 的产生。mtROS 损伤线粒体蛋白, 包括 OXPHOS 复合物, 进一步促进 mtROS 的产生。有相关研究表明 mtROS 增加与许多衰老伴随的疾病有关^[15]。由于 mtROS 是氧化磷酸化不可避免的副产物, 高浓度的 mtROS 会对膜、蛋白质、碳水化合物和 DNA 造成损伤, 因此在机体的正常生理过程中, mtROS 如同一把双刃剑, 能够在有益作用和有害作用之间动态变化, 而这也正是其作为线粒体低毒兴奋效应的关键效应因子的特征^[16]。mtROS 以剂量依赖性激活逆行信号通路, 含量增多时线粒体应激刺激增强, 将信号传递给细胞核引起细胞核的逆向反馈调节^[17]。mtROS 还能够激活 UPRmt, 因此可以认为 mtROS 在 UPRmt 通过线粒体与核之间的逆向反馈调节作用诱导线粒体低毒兴奋效应的过程中发挥着重要的作用^[18]。

2.2 线粒体低毒兴奋效应与 UPRmt

线粒体应激激活 UPRmt 形成线粒体低毒兴奋效应。线粒体低毒兴奋效应首先是在酵母模型中被证实, 缺乏 mtDNA 的酵母细胞以逆行途径激活一组 rtg 依赖的基因, 从而延长了寿命。当线粒体基质中未折叠蛋白质积累过多时引起线粒体应激, 导致一系列核反应。在早期实验中, 将细胞设计成表达线粒体基质蛋白鸟氨酸转氨甲酰酶 (Ornithine transcarbamylase, OTC) 的突变形式, 这种突变的 OTC 分子不能正确折叠, 并引起应激反应, 错误折叠的线粒体 OTC 的积累诱导了核转录反应, 导致激活了许多线粒体特异性蛋白质伴侣。蛋白激活逆行信号转导包括秀丽隐杆线虫中的 ATFS-1 和哺乳动物中的 JNK 和转录因子 ATF4^[19-20]。将线粒体应激信号传递给细胞核, 刺激线粒体伴侣蛋白和蛋白酶的转录缓解线粒体蛋白毒性应激, 有研究表明激活 UPRmt 可以提升机体健康, 缓解衰老延长寿命^[21]。线粒体应激在邻近细胞或远端器官中诱导 UPRmt 能够起到积极作用, 例如敲除神经系统中的 ETC 成分能够触发肠道中的 UPRmt 反应从而延长秀丽隐杆线虫的寿命。

有一种研究 UPRmt 的激活及其影响的方法是通过系统代谢的瞬时调节。当线粒体功能障碍时会分泌一种线粒体因子 mitokines^[22]。作为系统代谢瞬时调节的中介, 重建系统代谢稳态, 表明线

粒体因子发挥作用及其对改善代谢的过程是一种线粒体低毒兴奋效应。在哺乳动物中线粒体因子的作用较为复杂, 其分泌发生在疾病进展的特定时期, 可能是一种关键的适应性反应。例如烟酰胺核苷作为 NAD⁺ 生物合成的前体, 通过 sirtuin 介导的 UPRmt, 阻止高糖喂养小鼠的肝脏脂肪堆积, 触发小鼠肝脏的适应性线粒体低毒兴奋效应^[23]。

2.3 线粒体低毒兴奋效应与能量代谢

线粒体作为细胞代谢的中枢调节者, 产生 ATP 并参与中间代谢, 同时还可以调节其他向细胞核发出信号的代谢物的水平。线粒体通过氧化磷酸化产生 ATP, ATP 水平的变化也会引发线粒体低毒兴奋效应。在线粒体功能障碍时, ATP 的生成量减少, AMP/ATP 的比值增大, 激活蛋白激酶 AMPK, AMPK 是细胞代谢的主要调节剂之一, 通过磷酸化特定的酶和生长控制蛋白, 促进氧化并抑制合成代谢, 从而减少 ATP 的消耗^[24]。AMPK 还能够促进线粒体自噬和线粒体分裂来维持线粒体稳态^[25-26]。研究者们开始关注线粒体低毒兴奋效应在细胞受损的警示作用, 为疾病预防提供新的标志物。

3 线粒体低毒兴奋效应与衰老

线粒体低毒兴奋效应作为剂量依赖性反应, 当机体承受超出低毒阈值的应激刺激时, 应激刺激便会带来负面作用, 从而导致机体的损伤。线粒体功能障碍一直是衰老的标志, 其关键特征是 ATP 生成的减少和 ROS 的生成增多^[27-28]。衰老通常不仅伴随着线粒体功能的下降, 还与异常的线粒体生物发生相关。此外, UPRmt 的失调也是线粒体低毒兴奋效应与衰老关系中的重要因素, 在多种衰老相关疾病中都有所体现。

3.1 线粒体低毒兴奋效应与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统的退行性疾病, 多发于老年或老年前期, 随着年龄的增长, 患病的风险也在增加^[29]。许多遗传因素导致的线粒体受损与 AD 的发病机制相关, 其中载脂蛋白 E4 能够靶向线粒体并破坏线粒体 ATP 的产生和促进 ROS 的释放。因此, 线粒体功能障碍被认为在 AD 的进展中起到关键作用^[30]。除此以外, 环境因素等在 AD 的进展中也起到了一定诱导作用, 尽管低剂量的暴露也会诱导一定程度上的线粒体损伤, 但却不一定会引发疾病, 相反还会因为线粒体激活线粒体低毒兴奋效应这种适应性反应从而减轻疾病症状。而强烈的有害物质的作用, 超出线粒体低毒兴奋效应的阈值, 从而导致 β 淀粉样蛋白前体蛋白在线粒体的蛋白质输入通道中堆积, 抑制了线粒体复合体 IV 的活性并提高了 ROS 的水平。从 AD 的表性来看, 皮层神经元的线粒体数量减少, 从功能上来看, 线粒体表现出 ATP 合成减少和氧化损伤。从人类观察研究上来看, AD 中的线粒体生物学受

损与长期暴露于特定的环境和遗传因素相关。长期在特定的环境下,如空气污染物、现代工业毒素等,都会导致对线粒体的损伤超过线粒体低毒兴奋效应的阈值,从而导致从适应性反应转变为负面作用。

3.2 线粒体低毒兴奋效应与帕金森综合征

运动功能障碍相关的疾病帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)也与年龄关系紧密,其标志性特征也与长期暴露于特定的环境和遗传因素引起的线粒体功能障碍相关^[31]。基因突变、线粒体复合体 I 抑制等都会诱发 UPRmt,在引起线粒体功能障碍的同时诱发 PD 症状。如果 UPRmt 持续存在,UPRmt 伴侣蛋白 HSP60 会引起线粒体自噬从而维持内环境的稳态。而当所受外界应激刺激超出线粒体低毒兴奋效应阈值时,线粒体过度受损无法恢复时,UPRmt 停止。从遗传的角度而言,家族性 PD 中线粒体的功能受损,线粒体复合体 I 的活性降低,氧化损伤增加。另外,高碳水饮食、缺乏活动等不良生活习惯也可能导致线粒体功能障碍,引起 PD 的发生并促进其进展^[32-33]。

3.3 线粒体低毒兴奋效应与骨质疏松症

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是影响骨骼的重要退行性疾病之一,骨形成与骨吸收的稳态被破坏,骨密度降低形成 OP^[34]。细胞衰老作为其主要致病因素,线粒体功能障碍是其中的关键因素,包括能量代谢、生物发生、氧化应激等方面的影响。例如通过运动等激活线粒体低毒兴奋效应,从而诱导细胞内的适应性反应,能够增强抗应激抗氧化的能力,改善老年人的骨密度与骨骼形状,提升骨骼强度,从而起到预防或者治疗老年性 OP 的作用^[35-36]。

综上所述,线粒体低毒兴奋效应作为人类进化的一个特殊的适应性反应,在抵抗外来或内部损伤过程中,发挥了特殊的作用。但是,人们认为线粒体低毒兴奋效应可能只是致病过程中的一部分。以后应该重视环境毒素、饮食习惯等因素会损害线粒体低毒兴奋效应的情况,提高机体所能承受的应激阈值,避免最终导致疾病的产生。

4 总结

多种模式动物、人类的相关研究表明线粒体低毒兴奋效应能够促进健康、延长寿命,其中 UPRmt、ROS、ATP 等机制发挥着重要的作用。尤其是线粒体与核之间的相互作用至关重要,一方面超过 95% 的线粒体蛋白都由核 DNA 编码,核通过顺行通路调控线粒体功能;另一方面当线粒体受到应激刺激时也会激活一系列的逆向反馈调节作用将信号传递给细胞核,再由细胞核发出信号来稳定内环境,未来需要深入探讨 UPRmt 等核与线粒体交互调控机制在线粒体低毒兴奋效应中的作用。

任何一个应激反应都存在保护作用的“适应

区”,当应激刺激超过一定阈值时,线粒体低毒兴奋效应由低应激的有效保护作用变为高应激的损伤作用,进而促进了机体的损伤,也促进了衰老和神经退行性疾病等进展。正如 16 世纪 Paracelsus 的名言“剂量决定毒性”,在机体受到应激刺激和机体修复期之间达到平衡,让机体能够充分激活线粒体低毒兴奋效应,也许能够延缓衰老,对预防和治疗退行性疾病也具有重要意义。因此,需要进一步探讨如何利用某些应激的“剂量”有效地利用线粒体低毒兴奋效应,也许能够为神经退行性疾病等衰老相关疾病提供治疗途径或预防途径,为延缓人类衰老提供新的思路。

参考文献

- [1] Miwa S, Kashyap S, Chini E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging[J]. *J Clin Invest*, 2022,132(13):e158447.
- [2] Karagianni C, Bazopoulou D. Redox regulation in lifespan determination [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(3):105761.
- [3] Calabrese E J, Osakabe N, Di Paola R, et al. Hormesis defines the limits of lifespan[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91:102074.
- [4] Cheng Y W, Liu J, Finkel T. Mitohormesis [J]. *Cell Metab*, 2023,35(11):1872-1886.
- [5] Lee J, Kim H J. Normalaging induces changes in the brain and neurodegeneration progress; review of the structural, biochemical, metabolic, cellular, and molecular changes[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022,14:931536.
- [6] Kumar P, Liu C, Suliburk J, et al. Supplementing glycine and N-Acetylcysteine (GlyNAC) in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, physical function, and aging hallmarks: a randomized clinical trial[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023,78(1):75-89.
- [7] Wang G, Fan Y, Cao P, et al. Insight into the mitochondrial unfolded protein response and cancer: opportunities and challenges[J]. *Cell Biosci*, 2022,12(1):18.
- [8] Li X, Li C, Zhang W, et al. Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1):239.
- [9] Huang W, Hickson L J, Eirin A, et al. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022,18(10):611-627.
- [10] Cilleros-Holgado P, Gómez-Fernández D, Piñero-Pérez R, et al. Mitochondrial quality control via mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) in ageing and neurodegenerative diseases [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(12):1789.
- [11] Zhu D, Li X, Tian Y. Mitochondrial-to-nuclear communication in aging: an epigenetic perspective[J]. *Trends Biochem Sci*, 2022,47(8):645-659.
- [12] Biswas K, Alexander K, Francis M M. Reactive Oxygen Species: angels and demons in the life of a neuron[J].

- NeuroSci, 2022,3(1):130-145.
- [13] Zhang Y, Wu Y, Li B, et al. Phloretin prolongs lifespan of *Caenorhabditis elegans* via inhibition of NDUFS1 and NDUFS6 at mitochondrial complex I [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024,221:283-295.
- [14] Xiao Y, Zhang H, Li X, et al. DEAD-box RNA helicase DDX-23 mediates dietary restriction induced health span in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Geroscience*, 2024. doi: 10.1007/s11357-024-01434-3.
- [15] Castejon-Vega B, Cordero M D, Sanz A. How the disruption of mitochondrial redox signalling contributes to ageing [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(4):831.
- [16] Camargo L L, Rios F J, Montezano A C, et al. Reactive oxygen species in hypertension [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2025,22(1):20-37.
- [17] Glorieux C, Liu S, Trachootham D, et al. Targeting ROS in cancer: rationale and strategies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024,23(8):583-606.
- [18] Liu Y, Fang M, Tu X, et al. Dietary polyphenols as anti-aging agents: targeting the hallmarks of aging [J]. *Nutrients*, 2024,16(19):3305.
- [19] Xiong X, Hou J, Zheng Y, et al. NAD(+)-boosting agent nicotinamide mononucleotide potently improves mitochondria stress response in Alzheimer's disease via ATF4-dependent mitochondrial UPR [J]. *Cell Death Dis*, 2024,15(10):744.
- [20] Kim K H, Lee C B. Socialized mitochondria: mitonuclear crosstalk in stress [J]. *Exp Mol Med*, 2024,56(5):1033-1042.
- [21] Min S H, Kang G M, Park J W, et al. Beneficial effects of low-grade mitochondrial stress on metabolic diseases and aging [J]. *Yonsei Med J*, 2024,65(2):55-69.
- [22] Zhang B, Chang J Y, Lee M H, et al. Mitochondrial stress and mitokines: therapeutic perspectives for the treatment of metabolic diseases [J]. *Diabetes Metab J*, 2024,48(1):1-18.
- [23] Kim M B, Lee J, Lee J Y. Targeting mitochondrial dysfunction for the prevention and treatment of metabolic disease by bioactive food components [J]. *J Lipid Atheroscler*, 2024,13(3):306-327.
- [24] Sharma A, Anand S K, Singh N, et al. AMP-activated protein kinase: an energy sensor and survival mechanism in the reinstatement of metabolic homeostasis [J]. *Exp Cell Res*, 2023,428(1):113614.
- [25] Bova V, Mannino D, Capra A P, et al. CK and LRRK2 involvement in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(21):11661.
- [26] Zhang J, Wang S, Zhang H, et al. Drp1 acetylation mediated by CDK5-AMPK-GCN5L1 axis promotes cerebral ischemic injury via facilitating mitochondrial fission [J]. *Mol Med*, 2024,30(1):173.
- [27] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe [J]. *Cell*, 2023,186(2):243-278.
- [28] Broome S C, Whitfield J, Karagounis L G, et al. Mitochondria as nutritional targets to maintain muscle health and physical function during ageing [J]. *Sports Med*, 2024,54(9):2291-2309.
- [29] Zhang R, Sun L, Jia A, et al. Effect of heatwaves on mortality of Alzheimer's disease and other dementias among elderly aged 60 years and above in China, 2013-2020: a population-based study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024,52:101217.
- [30] Mahley R W. Apolipoprotein E4 targets mitochondria and the mitochondria-associated membrane complex in neuropathology, including Alzheimer's disease [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2023,79:102684.
- [31] Wang S, Chen X, Zhang Y, et al. Characterization of cortical volume and whole-brain functional connectivity in Parkinson's disease patients: a MRI study combined with physiological aging brain changes [J]. *Front Neurosci*, 2024,18:1451948.
- [32] Anwar L, Ahmad E, Imtiaz M, et al. The impact of diet on Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Cureus*, 2024,16(9):e70337.
- [33] Phillips M, Picard M. Neurodegenerative disorders, metabolic icebergs, and mitohormesis [J]. *Transl Neurodegener*, 2024,13(1):46.
- [34] Yang J, Jiang T, Xu G, et al. Bibliometrics analysis and visualization of sarcopenia associated with osteoporosis from 2000 to 2022 [J]. *J Pain Res*, 2023,16:821-837.
- [35] Espinosa A, Casas M, Jaimovich E. Energy (and reactive oxygen species generation) saving distribution of mitochondria for the activation of ATP production in skeletal muscle [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(8):1624.
- [36] Da W, Chen Q, Shen B. The current insights of mitochondrial hormesis in the occurrence and treatment of bone and cartilage degeneration [J]. *Biol Res*, 2024,57(1):37.