

线粒体衍生肽在运动疗法中的作用及其研究进展

邓红俊¹ 陈经远² 吴永超¹

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院康复医学科,武汉 430022; ²华中科技大学同济医学院附属同济医院超声影像科,武汉 430030

通信作者:吴永超,Email:15927637130@126.com

【摘要】 线粒体衍生肽(MDPs)是一类由线粒体 mtDNA(mtDNA)编码的小分子多肽,具有调节能量代谢、保护血管内皮、延缓衰老等多种生物学功能。近年来研究发现 MDPs 是新的运动反应性“肌因子”,运动干预能刺激骨骼肌合成与分泌 MDPs,经内分泌途径改善靶器官功能,这可能是运动发挥多系统健康益处的潜在机制。本文重点综述了运动调控 MDPs 合成与分泌的最新研究进展,并探讨 MDPs 作为运动模拟药物在康复中的治疗潜力,以为运动疗法的机制研究探寻新方向,为康复干预探索新策略。

【关键词】 运动疗法; 线粒体衍生肽; 康复治疗; 循环信号分子

基金项目:国家自然科学基金(82302878)

Funding: National Natural Science Foundation of China(82302878)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.10.020

运动训练是康复干预的核心环节,对机体多系统具有广泛的保护作用,如促进卒中后运动功能恢复,提高慢性心衰患者心功能等^[1-2],但关于运动对多系统保护作用的信号分子机制尚未明确。线粒体衍生肽(mitochondrial derived peptides, MDPs)是一类由线粒体 mtDNA(mitochondrial DNA, mtDNA)中开放阅读框编码的小分子多肽,具有“激素”样功能,可通过自分泌、旁分泌及内分泌途径,参与抗细胞凋亡、抗氧化、调节炎症反应、胰岛素增敏、保护血管内皮、延缓衰老等多种生物学过程的调控^[3]。近期有研究发现运动可诱导人体骨骼肌中 MDPs 合成及分泌,提高循环中 MDPs 水平^[4-5];给予齧齿类动物外源性 MDPs 治疗能模拟运动效应,减轻体重、增加抗氧化能力并提高胰岛素敏感性^[6]。上述研究结果提示 MDPs 可能是介导运动对多系统功能调控的关键分子。本文重点综述了运动调控 MDPs 合成与分泌的最新研究进展,并探讨 MDPs 作为运动模拟药物在康复干预中的治疗潜力,以为运动干预的机制研究及康复策略制订探寻新的方向。

线粒体衍生肽概述

MDPs 是一类由线粒体 mtDNA 编码的分泌型多肽,广泛分布于心脏、肝脏、肾脏、神经元和骨骼肌等代谢活跃的组织器官以及血液、脑脊液中。目前共发现 Humanin(HN)、SHLPs 1-6(small humanin like peptides 1-6)和 MOTs-c(mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA-c)等 8 种 MDPs。它们既有相似的生物学功能,如参与糖脂代谢、炎症、细胞凋亡的调控,又有各自的特点^[3]。MDPs 具体分类介绍如下。

一、Humanin(HN)

HN 由 mtDNA 16S 核糖体 RNA(Ribosomal RNA, rRNA)编码,线粒体多顺反子基因 MT-RNR2 转录,包含 24 个氨基酸残基。人 HN 的一级结构为 Met-Ala-Pro-Arg-Gly-Phe-Ser-Cys-Leu-Leu-Leu-Thr-Ser-Glu-Ile-Asp-Leu-Pro-Vai-Lys-Arg-Arg-Ala^[7]。

HN 有两类受体,分别是甲酰胺样受体(formyl-peptide re-

ceptor like, FPRL)^[8]和由睫状神经营养受体 a(ciliary neurotrophic receptor a, CNTFRa)、WSX-1 和糖蛋白 130(glycoprotein 130, gp130)组成的异源三聚体受体^[9]。HN 与受体结合后可激活细胞外信号调节激酶 ERK1/2(extracellular regulated protein kinases, ERK)、细胞内 Janus 激酶 1(Janus kinase-1, JAK1)及 JAK2 转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号通路,发挥抗凋亡、抗炎、促线粒体生物合成、增强胰岛素介导的蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)信号通路和脂肪酸代谢信号通路中的信号分子作用等^[8-11]。HN 还可与胰岛素样生长因子结合蛋白 3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP-3)共同作用,抑制 IGFBP-3 诱导的细胞凋亡^[12]。

二、SHLPs

SHLPs 与 HN 类似,同样由 mtDNA 16S rRNA 编码,MT-RNR2 基因转录^[13]。SHLPs 分为 SHLP1-6 共 6 个亚型,具有 20~38 个氨基酸残基,各亚型具有不同的生物学效应,目前研究主要集中在 SHLP2 及 SHLP3。SHLP2 可通过增加胰腺细胞数量、改善线粒体能量代谢、增加胰岛素敏感性、加强胰岛素介导的 AKT 通路和脂肪酸代谢信号通路的信号传导等多种途径,参与调控糖脂代谢稳态平衡以及提高细胞活力、抑制凋亡。SHLP3 可抑制活性氧产生,介导 ERK 信号转导,促进脂肪细胞分化,也可增加胰岛素敏感性,提高细胞活力、减少细胞凋亡。SHLP6 则能降低细胞活力,促进细胞凋亡^[13-14]。

三、MOTS-c

MOTS-c 由 mtDNA 12S rRNA 编码,具有 16 个氨基酸残基,其中前 11 个氨基酸残基高度保守,人类 MOTs-c 的一级结构为 Met-Arg-Trp-Gln-Glu-Met-Gly-Tyr-Ile-Phe-Tyr-Pro-Arg-Lys-Leu-Arg。MOTS-c 是机体能量平衡的重要调节因子,与氨基酸、碳水化合物及脂质代谢高度相关。尽管介导 MOTs-c 发挥生物学效应的受体尚不明确,但其能通过促进蛋氨酸代谢、阻止嘌呤核苷酸

的重新生物合成,导致 5-氨基咪唑-4-羧基酰胺核苷酸(5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide, AICAR)聚集,从而激活 AMPK 信号通路,发挥胰岛素增敏、抗炎、阻止肥胖(由饮食诱导)等生物学作用^[15]。在应激过程中,AMPK 可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体伽玛共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor Gamma co-activator-1 α , PGC-1 α)调节线粒体抗氧化物的表达,促进受损线粒体清除,增强线粒体的生物发生,进而发挥细胞保护作用^[16]。MOTS-c 还可通过抑制 NF- κ B 信号通路、减少促炎细胞因子及粘附分子释放来预防冠状动脉内皮功能障碍^[17]。

不同于 Humanin 及 SHLPs, MOTS-c 是迄今发现的唯一一种线粒体来源的逆行信号分子,在代谢及氧化应激诱导下, MOTS-c 能以 AMPK 依赖方式从细胞质易位至细胞核中,与核 DNA 的抗氧化反应原件(antioxidant reaction element, ARE)序列结合,能调控抗氧化基因的表达,从而介导线粒体对核基因表达的逆行调控^[18]。MOTS-c 是否能通过核转位途径调控其它核基因的表达尚不清楚,但鉴于 MOTS-c 具有调节糖脂代谢、炎症等生物学作用,进一步研究此机制可能为相关疾病的诊断及治疗找到新靶点。

运动对 MDPs 合成及分泌的影响

如上所述,MDPs 对糖脂代谢、炎症、细胞凋亡等多种生物学过程具有正向调节作用,但在肥胖、糖尿病、慢性肾病及高龄人群中其血液 MDPs 含量均有不同程度下降,提示 MDPs 可能与这些疾病的进展及衰老相关^[3,19-20]。近年来研究表明,MDPs 是新的运动反应性“肌因子”,运动可诱导骨骼肌、下丘脑前黑皮质激素神经元等合成及分泌 MDPs,提高循环及局部组织中 MDPs 浓度^[21-23]。据此推测,MDPs 可能是介导运动调控多系统功能的关键分子;运动可能通过提高循环及局部组织 MDPs 浓度,发挥健康益处。

由于运动具有多种类型,并且人们普遍认为,在运动期间激活的信号通路、随后数小时内的转录反应以及最终对运动的适应性反应都是由所选运动的模式、持续时间、强度及参与者特征(如年龄、性别、体重指数、基础疾病等)共同决定的^[24],这可能也是运动导致局部组织及循环中 MDPs 表达变化不一致的重要原因。鉴于运动处方同样由运动模式、持续时间、强度等要素组成,明确这些因素如何影响 MDPs 的运动反应性,可能为制订个体化运动处方提供依据。根据运动锻炼的时间及频率,运动可分为急性运动和慢性运动两大类。急性运动可定义为一次性运动,慢性运动可定义为在一段时间内反复进行一定量的运动。本文将按照急性运动、慢性运动分类分别描述运动模式、持续时间、强度等要素对 MDPs 运动反应性的影响。

一、急性运动

急性运动对内源性 MDPs 的影响仅在未受过训练的健康青年中进行过研究,反映了生理状态下运动调节 MDPs 的特点。运动模式似乎是决定何种 MDPs 对运动有反应以及反应强度的关键因素。健康青年男性受试者经重复 10 次以最大摄氧量(maximal oxygen consumption, VO_2 max)骑行 60 s+75 s 休息的急性高强度间歇训练(high intensity interval training, HIIT)后,发现其骨骼肌 MOTS-c 水平立即升高 11.9 倍、循环 MOTS-c 水平升高 1.5 倍,并持续升高 4 h,随后下降至基线水平^[4]。采用相

同 HIIT 方案的另一项研究也观察到健康青年男性受试者的循环及骨骼肌内 HN 和 SHLP6 浓度出现类似变化,但对 SHLP2 浓度无明显影响,提示即使 Humanin、SHLP1-6 是由相同的 mtDNA 区域(MT-RNR2)编码,针对其合成的调控也是独立的,这种选择性调控与运动刺激模式、强度等特征密切相关^[22]。为进一步观察不同模式运动对 MDPs 的影响,有研究采用不同于 HIIT 的两种高强度运动对健康青年受试者进行干预,发现受试者循环 HN 浓度在急性耐力运动(以 70% VO_2 max 骑行 45 min)结束 30 min 后升高 39%,并持续升高 3 h,而急性抗阻运动(重复 4 组压腿、膝关节伸展抗阻训练)则能抑制循环 HN 水平;急性耐力运动和急性抗阻运动对骨骼肌内 MOTS-c 浓度均无显著影响^[5]。

上述结果表明,相较于急性抗阻训练,急性耐力运动和 HIIT 代表了更有效的 MDPs 刺激模式。尽管 HIIT 和急性耐力运动均能诱导血浆中 MOTS-c 水平升高,但 MOTS-c 似乎对 HIIT 更加敏感,可能与 HIIT 的运动强度更高及运动结束后立即采样,容易捕捉到 MOTS-c 的瞬时变化有关。需要注意的是,上述研究所纳入的样本量均较小,个体化差异较大,尽管这些差异化的研究结果体现了运动效应的复杂性及个体化特征,但仍需扩大样本量开展进一步研究以提高结果的准确性。

二、慢性运动

通过研究慢性运动对不同年龄及疾病背景人群 MDPs 合成及分泌的影响,有助于了解病理条件下运动调节 MDPs 的特点,为 MDPs 应用于疾病治疗提供资料。慢性运动对 MDPs 合成及分泌的调控作用似乎更加复杂,既与运动模式、持续时间、强度有关,又与参与者的年龄、基础疾病、种族等特征密切相关。

有研究报道,单次 HIIT 训练能使健康青年男性受试者循环 HN 及 SHLP6 水平升高,但 2 周 HIIT 训练反而使循环 HN 及 SHLP6 水平下降,这种下降可能是因不同肌纤维的 MDPs 表达水平不同,慢性运动可诱导肌纤维组成发生适应性变化,使合成 HN 及 SHLP6 的肌纤维比例下降所致^[22,25]。类似于急性运动,慢性运动的模式及强度同样是决定 MDPs 是否对运动有反应的关键因素。有研究以糖调节受损的中老年男性受试者为观察对象,发现 12 周抗阻运动能使其骨骼肌内 HN 蛋白水平升高 35%,而低强度有氧运动(如北欧步行)不改变其骨骼肌内 HN 蛋白水平,抗阻运动及北欧步行均不影响循环 HN 浓度^[26]。上述两项研究表明,慢性运动对健康青年男性及糖调节受损中老年男性 MDPs 的影响存在差异,可能与年龄及健康状况相关,如慢性运动可能会增强代谢紊乱患者骨骼肌 MDPs 对运动刺激的反应,以改善代谢紊乱程度,而在代谢健康的人中则具有相反作用。

因 mtDNA 的种族特异性变异可影响 MDPs 的活性及调控,因此种族可能也是影响 MDPs 运动反应性的重要因素,如有氧结合抗阻运动可增加非西班牙裔乳腺癌幸存患者血浆中 MOTS-c 表达,但对西班牙裔患者无明显影响^[27]。性别对 MDPs 运动反应性的影响仍是本领域内的开放性课题之一,尽管静息时人体循环 MDPs 水平未见性别差异^[5],但不同性别受试者 MDPs 的运动反应性是否相同目前鲜见报道。有研究指出,8 周中等强度耐力训练对健康女性及患多囊卵巢综合征的青年女性血浆 MOTS-c 水平均无影响作用^[28],该结果是否与性别因素相关尚需进一步探讨。

三、运动调节 MDPs 合成及分泌的潜在机制

目前尚无直接证据证明运动通过何种途径/信号通路调节 MDPs 的合成及分泌。但有一些间接证据提示 APPL1-SIRT1-PGC-1 α 通路介导的脂联素信号转导、涉及 TRIM11 结合的蛋白合成/降解循环机制以及 AMPK-PGC1- α 通路可能参与了运动对骨骼肌内 MDPs 合成及分泌的调控:①脂联素通过激活 APPL1-SIRT1-PGC-1 α 信号通路,调节骨骼肌内 MOTs-c 合成或分泌。运动可增加骨骼肌内 APPL1, SIRT1 和 PGC-1 α 表达,同时提高小鼠血浆和骨骼肌中 MOTs-c 水平^[29]。上述研究结果提示运动可能通过增加脂联素表达来激活 APPL1-SIRT1-PGC-1 α 信号通路,进而调控骨骼肌内 MOTs-c 合成及分泌;②急性运动能提高人骨骼肌内 HN 浓度,但骨骼肌内 HN 蛋白水平的增加与 MT-RNR2 mRNA 或 HN mRNA 水平无关,提示急性运动诱导的 HN 升高与转录调控机制无关^[22]。既往研究表明,HN 可能是通过涉及 TRIM11 结合的蛋白合成/降解循环机制进行内源性调控^[30]。因此,急性运动诱导的 HN 表达变化可能是由于抑制泛素介导的蛋白降解,导致 HN 在骨骼肌内积累。尽管 MOTs-c 的这种机制尚未被证实,但它确实有 2 个蛋氨酸、2 个酪氨酸和 1 个赖氨酸,可通过翻译后修饰(即氧化、磷酸化或泛素化)来促进蛋白合成/降解^[31]。③相关体内及体外研究均表明,AMPK 能通过上调 PGC-1 α 表达,进而调节骨骼肌内 MOTs-c 的合成及分泌。与对照组比较,运动组小鼠骨骼肌和血浆中 MOTs-c 及 PGC-1 α 蛋白含量均明显上调,同时 AMPK 的磷酸化水平也显著升高^[16],提示运动可能通过激活 AMPK-PGC-1 α 通路调节骨骼肌 MOTs-c 表达。

MDPs 在康复治疗中的应用

运动疗法是康复治疗的核心环节,但运动干预的效果受运动模式、持续时间、强度,尤其是患者性别、年龄、心肺功能及体力体能等多因素的影响,如何制订个体化的运动处方仍是本领域亟待解决的难题之一。MDPs 的运动反应性特点为本难题的解决提供了可能,相关研究表明 MDPs 是否对运动产生反应以及反应强度大小同样受运动模式、强度、持续时间及参与者特征等多因素影响,具有极显著的个体化特征,因此循环 MDPs 水平可能作为评估运动效果的生物学标志物,用于指导个体化运动处方的制订。

近期研究表明,采用外源性 MOTs-c 治疗肥胖或老年小鼠具有运动模拟效应,可增加葡萄糖及脂肪代谢能力,发挥代谢保护及细胞保护作用^[6]。外源性 MOTs-c 治疗也可改善实验小鼠的运动表现,如对未经训练的小鼠给予单次剂量(15 mg/kg 体重)的 MOTs-c,发现能改善小鼠在急性运动试验中的总跑步时间(增加 12%)及距离(增加 15%)^[32]。与之相同的是,仅 10 d 的 MOTs-c 治疗就能改善年轻、中年(12 个月)、老年(22 个月)小鼠以及高脂诱导的肥胖小鼠的有氧运动能力^[4]。因此,MDPs 可作为运动模拟药物应用于重症、骨折未愈、下肢深静脉血栓等具有全身或局部运动禁忌的患者,促进其组织内和组织间的运动适应性改变,改善代谢及心肺功能,从而加速康复进程。

需要注意的是,MDPs 虽然有改善糖脂代谢、延缓衰老等作用,但其抑制细胞凋亡及有氧呼吸,同时增加细胞无氧糖酵解,可能使原本存在的肿瘤进一步恶化;另外 MOTs-c 干预能促进

同型半胱氨酸积累,有增加动脉粥样硬化的风险^[6,33]。因此,MDPs 作为运动模拟药物的安全性还需进一步验证。

结语

越来越多的证据表明,运动可调节骨骼肌内 MDPs 的合成及分泌。MDPs 可能作为骨骼肌的信号传递分子,通过血液循环将运动信息传递给机体的各个系统,从而促进组织内和组织间对运动的适应性改变。

然而,运动调节骨骼肌 MDPs 合成及分泌的分子机制尚不清楚,同时也缺乏证明 MDPs 是介导运动健康益处的关键分子的直接证据,这可能是本领域未来研究的两个重要方向,有助于为运动疗法的机制研究找到突破口,为神经系统、糖脂代谢、心血管系统等相关疾病的康复治疗找到新靶点。外源性 MOTs-c 治疗可模拟运动效应,改善身体性能、糖脂代谢和氧化应激;如能进一步验证 MDPs 作为运动模拟药物的安全性,则 MDPs 可能成为运动疗法的替代或增强方案用于康复干预。

参考文献

- [1] Zhang D, Wang Y, Li H, et al. The central-peripheral coupling effect of ocular acupuncture kinesitherapy in post-stroke dyskinesia: a functional neuroimaging and neuroelectrophysiology study protocol [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 977112. DOI: 10.3389/fneur.2022.977112.
- [2] Papathanasiou JV, Petrov I, Tokmakova MP, et al. Group-based cardiac rehabilitation interventions. A challenge for physical and rehabilitation medicine physicians; a randomized controlled trial [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2020, 56 (4): 479-488. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06013-X.
- [3] Miller B, Kim SJ, Kumagai H, et al. Mitochondria-derived peptides in aging and healthspan [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132 (9): e158449. DOI: 10.1172/JCI158449.
- [4] Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, et al. MOTs-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 470. DOI: 10.1038/s41467-020-20790-0.
- [5] von Walden F, Fernandez-Gonzalo R, Norrbom J, et al. Acute endurance exercise stimulates circulating levels of mitochondrial-derived peptides in humans [J]. *J Appl Physiol*, 2021, 131 (3): 1035-1042. DOI: 10.1152/jappphysiol.00706.2019.
- [6] Zarse K, Ristow M. A mitochondrially encoded hormone ameliorates obesity and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (3): 355-356. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.013.
- [7] Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, et al. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and A β [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (11): 6336-6341. DOI: 10.1073/pnas.101133498.
- [8] Ying G, Iribarren P, Zhou Y, et al. Humanin, a newly identified neuroprotective factor, uses the G protein-coupled formylpeptide receptor-like-1 as a functional receptor [J]. *J Immunol*, 2004, 172 (11): 7078-7085. DOI: 10.4049/jimmunol.172.11.7078.
- [9] Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, et al. Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor alpha/WSX-1/gp130 [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20 (12): 2864-2873. DOI: 10.1091/mbc.e09-02-0168.

- [10] Hashimoto Y, Kurita M, Matsuoka M. Identification of soluble WSX-1 not as a dominant-negative but as an alternative functional subunit of a receptor for an anti-Alzheimer's disease rescue factor humanin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389 (1): 95-99. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.08.095.
- [11] Kwon C, Sun JL, Jeong JH, et al. Humanin attenuates palmitate-induced hepatic lipid accumulation and insulin resistance via AMPK-mediated suppression of the mTOR pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526 (2): 539-545. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.128.
- [12] Ikonen M, Liu B, Hashimoto Y, et al. Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (22): 13042-13047. DOI: 10.1073/pnas.2135111100.
- [13] Cobb LJ, Lee C, Xiao J, et al. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers [J]. *Aging*, 2016, 8 (4): 796-809. DOI: 10.18632/aging.100943.
- [14] Nashine S, Cohen P, Nesburn AB, et al. Characterizing the protective effects of SHLP2, a mitochondrial-derived peptide, in macular degeneration [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 15175. DOI: 10.1038/s41598-018-33290-5.
- [15] Zarse K, Ristow M. A mitochondrially encoded hormone ameliorates obesity and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (3): 355-356. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.013.
- [16] 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 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867 (6): 166126. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166126.
- [17] Li H, Ren K, Jiang T, et al. MOTS-c attenuates endothelial dysfunction via suppressing the MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 268:40. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.031.
- [18] Kim KH, Son JM, Benayoun BA, et al. The mitochondrial-encoded peptide MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression in response to metabolic stress [J]. *Cell Metab*, 2018, 28 (3): 516-524. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.06.008.
- [19] Ramanjaneya M, Bettahi I, Jerobin J, et al. Mitochondrial-derived peptides are down regulated in diabetes subjects [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:331. DOI: 10.3389/fendo.2019.00331.
- [20] Liu C, Gidlund EK, Witasz A, et al. Reduced skeletal muscle expression of mitochondrial-derived peptides humanin and MOTS-C and Nrf2 in chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317 (5): F1122-F1131. DOI: 10.1152/ajprenal.00202.2019.
- [21] von Walden F, Fernandez-Gonzalo R, Norrbom J, et al. Acute endurance exercise stimulates circulating levels of mitochondrial-derived peptides in humans [J]. *J Appl Physiol*, 2021, 131 (3): 1035-1042. DOI: 10.1152/jappphysiol.00706.2019.
- [22] Woodhead JST, D'Souza RF, Hedges CP, et al. High-intensity interval exercise increases humanin, a mitochondrial encoded peptide, in the plasma and muscle of men [J]. *J Appl Physiol*, 2020, 128 (5): 1346-1354. DOI: 10.1152/jappphysiol.00032.2020.
- [23] Kang GM, Min SH, Lee CH, et al. Mitohormesis in hypothalamic POMC neurons mediates regular exercise-induced high-turnover metabolism [J]. *Cell Metab*, 2021, 33 (2): 334-349. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.01.003.
- [24] Hawley JA, Lundby C, Cotter JD, et al. Maximizing cellular adaptation to endurance exercise in skeletal muscle [J]. *Cell Metab*, 2018, 27 (5): 962-976. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.014.
- [25] D'Souza RF, Woodhead JST, Hedges CP, et al. Increased expression of the mitochondrial derived peptide, MOTS-c, in skeletal muscle of healthy aging men is associated with myofiber composition [J]. *Aging*, 2020, 12 (6): 5244-5258. DOI: 10.18632/aging.102944.
- [26] Gidlund EK, von Walden F, Venojarvi M, et al. Humanin skeletal muscle protein levels increase after resistance training in men with impaired glucose metabolism [J]. *Physiol Rep*, 2016, 4 (23): e13063. DOI: 10.14814/phy2.13063.
- [27] Dieli-Conwright CM, Sami N, Norris MK, et al. Effect of aerobic and resistance exercise on the mitochondrial peptide MOTS-c in Hispanic and Non-Hispanic white breast cancer survivors [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 16916. DOI: 10.1038/s41598-021-96419-z.
- [28] Ramanjaneya M, Jerobin J, Bettahi I, et al. Lipids and insulin regulate mitochondrial-derived peptide (MOTS-c) in PCOS and healthy subjects [J]. *Clin Endocrinol*, 2019, 91 (2): 278-287. DOI: 10.1111/cen.14007.
- [29] Guo Q, Chang B, Yu QL, et al. Adiponectin treatment improves insulin resistance in mice by regulating the expression of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c and its response to exercise via APPL1-SIRT1-PGC-1 α [J]. *Diabetologia*, 2020, 63 (12): 2675-2688. DOI: 10.1007/s00125-020-05269-3.
- [30] Niikura T, Hashimoto Y, Tajima H, et al. A tripartite motif protein TRIM11 binds and destabilizes humanin, a neuroprotective peptide against Alzheimer's disease-relevant insults [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17 (6): 1150-1158. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02553.x.
- [31] Lee C, Zeng J, Drew BG, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c promotes metabolic homeostasis and reduces obesity and insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2015, 21 (3): 443-454. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.02.009.
- [32] Hyatt JK. MOTS-c increases in skeletal muscle following long-term physical activity and improves acute exercise performance after a single dose [J]. *Physiol Rep*, 2022, 10 (13): e15377. DOI: 10.14814/phy2.15377.
- [33] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes [J]. *JAMA*, 1995, 274 (13): 1049-1057. DOI: 10.1001/jama.1995.03530130055028.

(修回日期:2023-08-27)

(本文编辑:易浩)