

· 综述 ·

氧化应激在衰弱发病机制中的作用

徐率轩¹, HUANG Wei², 孔二艳^{1*}, 彭楠^{3*}

(¹ 新乡医学院精神神经医学研究院, 河南 新乡 453000; ² 美国 Emory 大学医学院康复医学部, 亚特兰大 30322; ³ 中国人民解放军总医院第二医学中心康复医学科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

【摘要】 衰弱包括躯体衰弱、认知衰弱与社会心理衰弱, 衰弱老年人表现为多个器官和系统生理储备功能下降, 当遇到微小的刺激如呼吸道感染、微创手术等, 便可引发慢病加剧、再住院、跌倒、谵妄、失智、失能, 甚至死亡等一系列不良事件。衰弱的本质是动态的, 个体从健康、衰弱前、衰弱再到失能是一种连续演变的过程, 经过早期干预, 衰弱可在一定程度上逆转, 从而减少生理储备的损失。因此, 研究衰弱的发病机制, 明确与衰弱相关的生物标志物并尽早识别非常重要。氧化应激在衰弱的发病机制中起了重要作用, 本文对氧化应激在衰弱发生中的作用进行探讨, 重点论述氧化应激标志物、抗氧化防御系统及氧化应激相关线粒体功能障碍与衰弱的关系。

【关键词】 衰弱; 氧化应激; 抗氧化防御; 线粒体功能障碍

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.11.184

Role of oxidative stress in pathogenesis of frailty

XU Shuai-Xuan¹, HUANG Wei², KONG Er-Yan^{1*}, PENG Nan^{3*}

(¹Institute of Psychiatry and Neuroscience, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China; ²Department of Rehabilitation Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta 30322, America; ³Department of Rehabilitation Medicine, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Frailty includes physical, cognitive, socio-psychological decline. Frailty of the elderly manifested the reduction of physiological functions of multiple organs and/or systems. When exposed to minor stimuli such as respiratory infection or minimal invasive surgery, a series of adverse events such as exacerbation of chronic disease, re-hospitalization, fall, delirium, dementia, disability, and even death can be caused. Frailty is dynamic in nature, which is a continuous evolution process from health, pre-frail, frail to disability and can be reversed to some extent with early interventions, thus reducing the loss of physiological reserves. Therefore, it is important to investigate the pathogenesis of frailty and identify associating biomarkers as soon as possible. Oxidative stress (OS) plays a crucial role in the pathogenesis of frailty. This paper intends to review and discuss the role of oxidative stress in the occurrence of frailty, focusing on its relationship with oxidative stress markers, antioxidant defense system, and oxidative stress-related mitochondrial dysfunction.

【Key words】 frailty; oxidative stress; antioxidant defense; mitochondrial dysfunction.

This work was supported by National Key Research and Development Plan (2018YFC2002004; 2018YFC2002000).

Corresponding author: KONG Er-Yan, E-mail: eykong2012@163.com; PENG Nan, E-mail: pengnan301@163.com

衰弱是老年人生理储备功能降低, 导致个体在面对各种应激时表现出的一种过度脆弱的临床状态, 在躯体、认知、社会功能方面表现不佳, 并增加与健康有关的负面事件的产生, 如跌倒、谵妄、失能、共病、住院, 甚至发生死亡^[1]。尽管衰弱的定义尚未达成共识, 但一致认为失能是衰弱的后果而不是原因, 衰弱被认为是失能前阶段^[2]。我国最新人口调查显示, ≥60岁老年人达2.64亿,

占18.70%; 其中≥65岁人口为1.9亿, 占13.5%, 预计到2040年老龄化水平将超过30%^[3]。2020年, 我国失能人口达5271万, 预计到2030年老年失能人口将达7765万^[4]。一项系统的综述分析了来自62个国家, ≥50岁共1755497人群衰弱的患病率, 结果发现年龄70~79岁患病率为20%, 80~89岁为31%, ≥90岁为51%, 衰弱患病率随增龄而升高^[5]。衰弱也逐渐成为老年医学领域研究的热点问题之一。

收稿日期: 2021-12-14; 接受日期: 2022-01-11

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2002004; 2018YFC2002000)

通信作者: 孔二艳, E-mail: eykong2012@163.com; 彭楠, E-mail: pengnan301@163.com

衰弱的生物学机制尚未得到充分的认识,目前认为是由全身多系统、多因素导致,主要机制有慢性炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、胰岛素抵抗、激素水平降低及肠道菌群失调等^[6]。明确衰弱的发病机制对探究有效的衰弱干预措施以及制定个体化的治疗方案至关重要。氧化应激是指细胞抗氧化防御系统和氧化应激毒性作用之间的平衡发生恶化,从而产生大量的自由基和活性氧(reactive oxygen species, ROS),在许多疾病过程中构成了独特的损伤机制^[7]。氧化应激产生各种高度活性的自由基,破坏细胞,启动信号转导途径和改变基因表达。细胞能够通过一个复杂的氧化还原缓冲系统来对抗氧化应激的影响。氧化应激是细胞衰老过程中的一个重要因素,日常生活行为方式,包括久坐、低体力活动、营养补充不足等,再合并老年人慢性疾病便会促进自由基的产生增多,使细胞抗氧化防御系统和氧化应激反应失去平衡,促进氧化损伤^[8]。近年来,越来越多的证据表明,氧化应激和炎症变化可能在衰弱的发展中发挥作用。本文通过检索近年来国内外发表的相关文献,对衰弱相关氧化应激的机制进行探讨。

1 与衰弱相关氧化应激标志物

氧化应激标志物在脂质、蛋白质、DNA、RNA等氧化损伤等过程中形成。衰弱与氧化应激的关系通过检测循环中氧化应激标志物与炎症标志物共同决定。

1.1 脂质过氧化产物

弗雷明翰后代研究(Framingham offspring study)发现,在年龄 ≥ 60 岁的1919名受试者中,炎性介质白介素6(Interleukin 6, IL-6)($OR = 1.90$)和脂肪酸过氧化产物,包括8-异前列腺素(isoprostanes)($OR = 1.46$)和脂蛋白磷脂酶A2(lipoprotein phospholipase A2, Lp-PLA2)($OR = 1.29$)水平升高,衰弱的风险也有所增加。进一步的逐步回归分析结果显示这些生物标志物水平的增加与步速的下降相关($P < 0.05$)^[9]。由于Lp-PLA2也被称为血小板活化因子乙酰水解酶,该酶属于A2磷脂酶家族,催化磷脂水解为促炎症或促动脉粥样硬化的溶血磷脂和脂肪酸,Lp-PLA2也被认为是心血管疾病和缺血性中风的预测因子^[10],因此,Lp-PLA2并不能作为衰弱的特异性标志物,它可能是衰弱与心血管疾病的共同影响因素。

另一项对140例 ≥ 65 岁被诊断为阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)的日本患者进行的研

究^[11],发现44例非衰弱,62例为衰弱前期,34例为衰弱期,与非衰弱患者相比,衰弱患者8-异前列腺素水平显著升高($P < 0.001$),IL-6水平也显著升高($P < 0.01$)。丙二醛(malondialdehyde, MDA)作为脂质过氧化产生的代谢物在血清中的检出提示机体存在脂质氧化损伤,在62例意大利老年患者中,发现衰弱老年人血清MDA水平显著升高($P < 0.01$),并与衰弱成正相关^[12]。

1.2 蛋白质氧化损伤指标

蛋白羰基化(protein carbonyl, PC)水平被认为是蛋白质氧化损伤的指标之一。生物体的老化以蛋白质羰基化的增强为标志,其构成了衰弱的氧化应激生物标志物。托莱多健康老龄化研究表明,在社区居住的老年人中,MDA和蛋白质羰基化水平与衰弱相关,而与寿命的长短无关^[13]。

1.3 DNA与RNA氧化损伤指标

8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)是氧化性DNA损伤产物。在90名 ≥ 65 岁中国老年人样本中(非衰弱13例,衰弱前期56例,衰弱期21例),发现以血清8-OHdG显著升高为特征的氧化应激与衰弱OR值独立相关^[14]。最新发现RNA氧化损伤指标8-氧化鸟苷(8-dihydroguanosine, 8-oxo-Gsn),是与衰弱相关的氧化应激标志物。在北京社区230名 ≥ 75 岁的老年人中发现,衰弱组尿8-oxo-Gsn、血清高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hsCRP)和白细胞(white blood cell, WBC)明显高于非衰弱及衰弱前期组($P < 0.05$),尿8-oxo-Gsn是诊断衰弱的一个很有价值的标志物^[15]。

2 抗氧化防御系统与衰弱

2.1 抗氧化代谢物与衰弱

近期有研究显示,抗氧化防御减弱与衰弱的发病机制密切相关。Kameda等^[16]选定19名老年受试者(9例衰弱、10例非衰弱)进行非靶向代谢组学分析,发现7种在衰弱患者中减少的化合物与抗氧化防御有关,包括乙酰肌肽、麦角硫因(ergothioneine, ET)、s-甲基ET、三甲基组氨酸、眼晶体酸(ophthalmic acid, OA)、2-酮丁酸和尿酸。三甲基组氨酸和s-甲基ET参与ET合成。ET是一种天然抗氧化剂,具有清除自由基、维持细胞正常生长等多种生理功能。2-酮丁酸是OA的前体。OA是内源性三肽谷胱甘肽的一种类似物,由于谷胱甘肽是细胞中最丰富的抗氧化化合物之一,因此OA被认为是一种氧化应激标记物^[17]。ET和OA的合成通路都

参与了抗氧化过程,并与衰弱相关。尿酸是一种内源性的水溶性抗氧化剂,在人体血液中清除自由基的活动中,尿酸起到很大作用^[18]。各种抗氧化代谢物作为衰弱和衰老的标志物,提示老年人衰弱的关键应激源之一是氧化应激。

其次,细胞具有一个抗氧化防御网络,包括内源性抗氧化剂和外源性抗氧化剂,内源性抗氧化剂包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),细胞氧化还原状态对于维持ROS介导的信号转导和线粒体功能至关重要,而细胞内谷胱甘肽的缺失将导致线粒体功能障碍和ROS产生^[19]。外源性抗氧化剂包括抗坏血酸(维生素C),它可以清除羟基和超氧自由基阴离子, α -生育酚(维生素E)参与对抗细胞膜的脂质过氧化,维生素E水平的减少意味着高转化活性和高氧化应激^[20]。一项InCHIANTI研究^[21]显示,在827名 ≥ 65 岁老年人中,从非衰弱组到衰弱组(经年龄和性别校正)维生素E水平逐渐降低,在考虑多种潜在混杂因素的logistic模型中,高维生素E水平比低维生素E水平的参与者患衰弱的风险更低,表明低血浆维生素E水平与衰弱具有高度相关性。

值得一提的是,生物抗氧化电位(biological antioxidant potential, BAP)测试了血浆整体抗氧化能力,检测铁还原能力。白蛋白是血浆中最丰富的循环蛋白,参与重要的抗氧化活动。胆红素是主要的内源性脂质抗氧化剂,在多种组织和器官中具有细胞保护作用。研究发现在日本衰弱老年人合并AD的患者BAP水平显著较低,胆红素也显著降低($P < 0.01$),结果表明,氧化应激可能为AD个体衰弱状态的病理生理学机制^[11]。此外,在衰弱个体中几种抗氧化剂的信使RNA(messenger RNA, mRNA)表达减少,也支持了抗氧化剂防御能力减弱在衰弱中起作用的观点^[22]。

2.2 抗氧化干预改善衰弱

抗氧化防御能力降低将导致过度氧化应激,增加肌少症和衰弱的发生风险。多组分运动干预作为衰弱干预的基石(包括有氧、抗阻、平衡柔韧性训练),其中有氧运动既可减少自由基的产生,又能增强老年人的抗氧化能力。在一项横断面多中心研究中,Kobayashi等^[23]发现较高的膳食抗氧化能力与衰弱有关,绿茶、咖啡、蔬菜和水果的摄入有助于提高饮食中的总抗氧化能力,也降低了发生衰弱的风险。一项纵向研究显示^[24],在前3年的随访中,经常摄入白藜芦醇与老年人患衰弱综合征的风险较低

有关,白藜芦醇可提高机体的抗氧化能力,抗氧化治疗(如白藜芦醇等营养化合物),加上适度的有氧运动,可能对氧化应激引起的衰弱有积极的影响,增加机体抗氧化防御能力。但未来仍需要进一步的研究来评估这些治疗干预的确切疗效。

3 氧化应激相关线粒体功能障碍与衰弱

氧化应激是细胞氧化损伤的重要因素,是机体氧化与抗氧化防御系统失衡的一种状态,氧化应激会导致机体产生大量ROS,可直接损害线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA),导致线粒体功能障碍^[25]。线粒体不仅是氧化应激的来源,而且是氧化应激导致线粒体功能障碍的靶点,从而导致恶性循环。氧化应激相关线粒体功能障碍包括蛋白酶沉积、生物发生、动力学和线粒体吞噬的改变,是衰老的一个关键特征。可发生衰老过程中,动物和人类不同类型组织中(尤其是骨骼肌组织)均有出现线粒体功能下降^[26]。线粒体功能障碍会导致骨骼肌质量下降、乏力、慢性疲劳等不良的生活状态,氧化应激相关线粒体功能障碍可能是衰弱与其他年龄相关疾病关联的决定性因素。

3.1 线粒体功能障碍参与衰弱发生

Huang等^[27]用核因子E2相关因子(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)敲除的小鼠构建衰弱模型,发现Nrf2缺乏导致中老年小鼠的活动功能和肌肉质量下降,并加剧老年小鼠的衰弱。在骨骼肌中,生理功能和肌肉质量的降低,都伴随着线粒体生物活性相关基因表达水平的降低,包括线粒体数量、线粒体含量、mtDNA拷贝数的减少及线粒体形态的受损,初步验证了衰弱与线粒体功能障碍的相关性。Nrf2缺失在一定程度上加剧了与年龄相关的肌肉质量和生理功能受损的不良结果,同时也增加了氧化应激相关线粒体功能障碍^[28]。

Andreux等^[29]研究发现,与健康老年人相比,衰弱前期老年人磷酸肌酸恢复障碍,线粒体呼吸复合蛋白和活动水平显著降低,肌肉中线粒体基因的表达水平也显著下调。这些结果表明能量代谢与线粒体功能障碍是衰弱发病的主要阶段,线粒体损伤是识别衰弱老年人肌肉功能衰退的一个重要标志。氧化应激相关线粒体功能障碍直接导致能量缺乏,肌肉蛋白质合成降低,最终导致肌少症的发生,肌量、肌力的损失与衰弱密切相关。

3.2 肉碱水平降低与衰弱相关

线粒体代谢障碍是衰弱的潜在根源,肉碱是长链脂肪酸(long-chain fatty acids, LCFAs)通过线粒

体内膜的分子载体,作为氧化磷酸化的主要底物,LCFAs被辅酶A (coenzyme A, CoA) 酯化,形成酰基-CoA,肉碱也刺激线粒体呼吸速率,影响线粒体膜的物理性质。一个大队列的成年人中进行的代谢组学研究^[30]发现,衰弱患者血清中肉碱浓度较低,肉碱的减少会导致线粒体中LCFAs的可用性减少和能量不足,特别是在最需要能量的组织如骨骼肌组织中表现更为明显。肉碱穿梭蛋白的遗传缺陷与受损的脂肪酸 β -氧化有关,这导致电子传递链(electron transport chain,ETC)的阻塞,增加了游离ROS的产生,而衰弱患者肉碱水平降低也会造成类似的结果。

3.3 运动干预改善衰弱患者线粒体功能

一项系统的综述表明,有效的运动干预可改善衰弱老年人氧化应激相关线粒体功能障碍,无氧运动刺激生长激素释放,促进肝脏分泌胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1,IGF-1),IGF-1被认为是生长激素作用的介质,并通过血液传播到肌肉,促进蛋白质的合成^[31]。有氧运动通过下调三磷酸腺苷/一磷酸腺苷(adenosine triphosphate/adenosine monophosphate,ATP/AMP)并激活AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK),它是一种感知细胞能量状态的酶,AMPK磷酸化并激活过氧化物酶体增殖物激活受体-共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma co-activator-1 alpha,PGC-1 α),最终促进线粒体生物发生^[32]。因此,制定有效的运动干预方案可改善氧化应激相关线粒体功能,促进肌肉的合成,并保持体内氧化应激与抗氧化状态的平衡,从而预防或延缓老年人衰弱的发生,减少失能、长期照护甚至死亡等不良事件的发生,减轻社会经济负担。

4 总结与展望

综上所述,衰弱与氧化应激标志物增多和抗氧化防御功能参数下降密切相关,检测相关标志物对于衰弱的早期识别及干预有重要意义。但目前相对特异性的标志物尚不明确,且大多数生物标志物是衰老的产物,还是衰弱的起因,不能被有效区分。同时,国内氧化应激与衰弱的相关研究相对较少,国内外大部分研究也仅局限于横断面研究,无法有效阐明观察指标的方向性变化。因此,设计良好的纵向研究来阐明它们之间的关系,观察干预前后指标的变化,并寻找符合我国人群的更为可靠的衰弱相关氧化应激标志物,将其纳入临床实践和揭示干预新靶点非常必要。

值得一提的是,由于线粒体功能与氧化应激水平密切相关,未来可以更注重衰弱与线粒体功能的相关机制研究,关注线粒体健康指数(mitochondrial health index,MHI)、氧化呼吸功能等与衰弱老年人躯体功能状态的相关性,有助于加强我们对衰弱的病理生理学机制的理解,这为今后实施更有效的治疗策略及寻找重要的预防性干预手段提供重要见解,从而增强机体抗氧化能力,改善老年人的躯体功能,降低老年人发生衰弱和失能的风险,实现健康衰老。

【参考文献】

- [1] Donatelli NS, Simes J. What is frailty? [J]. J Emerg Nurs, 2017, 43(3): 272-274. DOI: 10.1016/j.jen.2017.03.003.
- [2] Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. The I. A. N. A. task force on frailty assessment of older people in clinical practice[J]. J Nutr Health Aging, 2008, 12(1): 29-37. DOI: 10.1007/BF02982161.
- [3] 宁吉喆.第七次全国人口普查主要数据情况[J]. 中国统计, 2021,(5): 4-5.
Ning JZ. The main data of the seventh national census[J]. China Stat, 2021,(5): 4-5.
- [4] Luo Y, Su B, Zheng X. Trends and challenges for population and health during population aging-China, 2015-2050 [J]. China CDC Wkly, 2021, 3(28): 593-598. DOI: 10.46234/ccdcw2021.158.
- [5] O'Caomh R, Sezgin D, O'Donovan MR, et al. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies[J]. Age Ageing, 2021, 50(1): 96-104. DOI: 10.1093/ageing/afaa219.
- [6] Picca A, Calvani R, Cesari M, et al. Biomarkers of physical frailty and sarcopenia: coming up to the place? [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16): 5635. DOI: 10.3390/ijms21165635.
- [7] Diniz LRL, Bezerra Filho CDSM, Fielding BC, et al. Natural antioxidants: a review of studies on human and animal coronavirus[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3173281. DOI: 10.1155/2020/3173281.
- [8] El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañás L. Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 149: 72-77. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.011.
- [9] Liu CK, Lyass A, Larson MG, et al. Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: the Framingham offspring study[J]. Age (Dordr), 2016, 38(1): 1. DOI: 10.1007/s11357-015-9864-z.
- [10] Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase a₂ as an independent predictor of coronary heart

- disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1148–1155. DOI: 10.1056/NEJM200010193431603.
- [11] Namioka N, Hanyu H, Hirose D, *et al.* Oxidative stress and inflammation are associated with physical frailty in patients with Alzheimer's disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(6): 913–918. DOI: 10.1111/ggi.12804.
- [12] Serviddio G, Romano AD, Greco A, *et al.* Frailty syndrome is associated with altered circulating redox balance and increased markers of oxidative stress[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009, 22(3): 819–827. DOI: 10.1177/039463200902200328.
- [13] Inglés M, Gambini J, Carnicero JA, *et al.* Oxidative stress is related to frailty, not to age or sex, in a geriatric population: lipid and protein oxidation as biomarkers of frailty[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(7): 1324–1328. DOI: 10.1111/jgs.12876.
- [14] Wu IC, Shiesh SC, Kuo PH, *et al.* High oxidative stress is correlated with frailty in elderly Chinese: oxidative stress and frailty[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(9): 1666–1671. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02392.x.
- [15] Jiang S, Kang L, Zhu M, *et al.* A potential urinary biomarker to determine frailty status among older adults[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2020, 88: 104038. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104038.
- [16] Kameda M, Teruya T, Yanagida M, *et al.* Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(17): 9483–9489. DOI: 10.1073/pnas.1920795117.
- [17] Servillo L, Castaldo D, Giovane A, *et al.* Ophthalmic acid is a marker of oxidative stress in plants as in animals[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(4): 991–998. DOI: 10.1016/j.bbagen.2018.01.015.
- [18] Hatanaka H, Hanyu H, Fukasawa R, *et al.* Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(12): 1312–1318. DOI: 10.1111/ggi.12645.
- [19] Lohan SB, Vitt K, Scholz P, *et al.* ROS production and glutathione response in keratinocytes after application of β -carotene and VIS/NIR irradiation[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 280: 1–7. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.12.002.
- [20] Liguori I, Russo G, Curcio F, *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757–772. DOI: 10.2147/CIA.S158513.
- [21] Ble A, Cherubini A, Volpato S, *et al.* Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the InChianti study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(3): 278–283. DOI: 10.1093/gerona/61.3.278.
- [22] El Assar M, Angulo J, Carnicero JA, *et al.* Frailty is associated with lower expression of genes involved in cellular response to stress: results from the Toledo study for healthy aging[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(8): 734.e1–734.e7. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.04.019.
- [23] Kobayashi S, Asakura K, Suga H, *et al.* Inverse association between dietary habits with high total antioxidant capacity and prevalence of frailty among elderly Japanese women: a multicenter cross-sectional study[J]. *J Nutr Health Aging*, 2014, 18(9): 827–839. DOI: 10.1007/s12603-014-0478-4.
- [24] Rabassa M, Zamora-Ros R, Urpi-Sarda M, *et al.* Association of habitual dietary resveratrol exposure with the development of frailty in older age: the invecchiare in Chianti study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 102(6): 1534–1542. DOI: 10.3945/ajcn.115.118976.
- [25] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases[J]. *Nature*, 2006, 443(7113): 787–795. DOI: 10.1038/nature05292.
- [26] Wawrzyniak NR, Joseph AM, Levin DG, *et al.* Idiopathic chronic fatigue in older adults is linked to impaired mitochondrial content and biogenesis signaling in skeletal muscle[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 52695–52709. DOI: 10.18632/oncotarget.10685.
- [27] Huang DD, Fan SD, Chen XY, *et al.* Nrf2 deficiency exacerbates frailty and sarcopenia by impairing skeletal muscle mitochondrial biogenesis and dynamics in an age-dependent manner[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 119: 61–73. DOI: 10.1016/j.exger.2019.01.022.
- [28] Kitaoka Y, Tamura Y, Takahashi K, *et al.* Effects of Nrf2 deficiency on mitochondrial oxidative stress in aged skeletal muscle[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(3): e13998. DOI: 10.14814/phy2.13998.
- [29] Andreux PA, van Diemen MPJ, Heezen MR, *et al.* Mitochondrial function is impaired in the skeletal muscle of pre-frail elderly[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8548. DOI: 10.1038/s41598-018-26944-x.
- [30] Ferrucci L, Zampino M. A mitochondrial root to accelerated ageing and frailty[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(3): 133–134. DOI: 10.1038/s41574-020-0319-y.
- [31] de Alcántara Borba D, da Silva Alves E, Rosa JPP, *et al.* Can IGF-1 serum levels really be changed by acute physical exercise? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Phys Act Health*, 2020, 17(5): 575–584. DOI: 10.1123/jpah.2019-0453.
- [32] Viña J, Salvador-Pascual A, Tarazona-Santabalbina FJ, *et al.* Exercise training as a drug to treat age associated frailty[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 98: 159–164. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.024.