

有氧运动对乳腺癌大鼠癌因性疲乏后骨骼肌中线粒体动力学与功能的影响*

何源源¹ 徐锦江^{2,3}

摘要

目的:探讨乳腺癌大鼠癌因性疲乏后骨骼肌中线粒体动力学和功能变化及有氧运动干预对其的影响。

方法:将24只雌性SD大鼠随机分为正常组、模型组和运动组,每组8只。除正常组外,其余各组均皮下注射鼠乳腺癌SHZ-88细胞株并接受化疗,以建立乳腺癌化疗疲乏动物模型;用水迷宫实验和力竭游泳实验检测各组大鼠癌因性疲乏状态;运动组鼠分别接受20min的中等强度的游泳运动,1次/天,6天/周,共6周。6周后检测大鼠癌因性疲乏情况,血浆中三磷酸腺苷(ATP)含量,骨骼肌中线粒体分裂蛋白(Drp1)和融合蛋白(Mfn1)的表达情况,线粒体膜电位(MMP),线粒体内ATP、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)的含量。

结果:①化疗后,与正常组比较,模型组与运动组均出现疲乏($P<0.05$);与正常组比较,模型组血浆中ATP水平降低,骨骼肌中Drp1表达增加,Mfn1表达降低,MMP降低,MDA合成增多和GSH合成减少($P<0.05$)。②运动后,与模型组相比,运动组疲乏状态明显好转,血浆ATP水平升高,骨骼肌中Drp1表达减少,Mfn1表达增多,MMP升高,MDA合成减少和GSH合成增多($P<0.05$)。

结论:中等强度有氧运动可以明显缓解乳腺癌大鼠的癌因性疲乏,可能与调节骨骼肌中线粒体动力学、改善线粒体功能有关。

关键词 有氧运动;乳腺癌;癌因性疲乏;线粒体动力学;线粒体功能

中图分类号:R737.9, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2018)-08-0885-06

Effects of aerobic exercise on the function and dynamics of mitochondrial in rats' skeletal muscle after breast cancer-related fatigue/HE Yuanyuan, XU Jinjiang//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(8): 885—890

Abstract

Objective: To study the changes of function and dynamics of mitochondrial in breast cancer-related fatigue rats and the effects of aerobic exercise on these changes.

Method: Twenty-four female SD rats were randomly divided into normal group, model group and exercise group, 8 rats in every group. Except the normal group, the rats of other groups were injected with the SHZ-88 cell line and received chemotherapy to establish the model of breast cancer-related fatigue. Water maze and swimming capability experiments were conducted to determine the cancer-related fatigue of the animal models. Exercise group received swimming exercise for 20mins, daily, 6d/week, lasting for 6 weeks. After 6 weeks training, the cancer-related fatigue and dynamin-related protein 1 (Drp-1) as well as fusion protein (Mfn1) in the mitochondrial of the skeletal were measured. The levels of adenosine triphosphate (ATP) in the plasma, membrane potential (MMP), malondialdehyde (MDA), reduced glutathione (GSH) in the mitochondrial of the skeletal were detected.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.08.002

*基金项目:辽宁省科技厅课题(2013225305)

1 锦州医科大学,锦州,121001; 2 锦州医科大学第一附属医院; 3 通讯作者

作者简介:何源源,女,护士; 收稿日期:2016-09-13

Result: ①Compared to the normal group,the model group and exercise group suffered from fatigue after chemotherapy ($P<0.05$). Compared to the normal group, the level of ATP in the plasma was higher in model group;the protein expression level of Drp1 was remarkably increased; the protein expression of Mfn1 was significantly decreased; The level of MMP was lower; The level of MDA increased, the level of GSH decreased ($P<0.05$). ②After exercise, compared to model group, the cancer-related fatigue in exercise groups obviously relieved($P<0.05$); The level of ATP in the plasma was higher; The protein expression level of Drp1 was remarkably decreased, The protein expression of Mfn1 was significantly increased; The level of MMP was higher; the levels of MDA decreased, the levels of GSH increased ($P<0.05$).

Conclusion: The moderate intensity aerobic exercises can reduce rats' cancer-related fatigue significantly, which may be related to the regulation of the mitochondrial dynamics and improvement of the mitochondrial function.

Author's address Jinzhou Medical University, Jinzhou, 121001

Key word aerobic exercise;breast cancer;cancer-related fatigue;mitochondrial dynamics; mitochondrial function

癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是由于癌症本身或癌症治疗引起的、与活动不成比例的、持续精神疲惫感和躯体疲乏,常伴有功能障碍,且不能通过休息得到缓解,严重影响患者的生存质量^[1]。大量研究表明,CRF在癌症患者中的发生率较高,大部分癌症患者在诊断时即表现出CRF,而且化疗会增加CRF的发生率^[2-4]。CRF是影响患者总体生活满意度和生命质量的独立预测因子^[5-6],而且最大摄氧量(VO_{2max})的降低^[7],三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)代谢异常以及骨骼肌质量和力量改变^[8-9]等参与了CRF的产生。线粒体是能量代谢及有氧呼吸的重要场所。线粒体动力学参与了ATP合成,氧化应激以及细胞凋亡等过程的调控^[10],并且与乳腺癌的侵袭与转移有着密切的关系^[11],但是其是否参与了乳腺癌大鼠的CRF的产生尚不明确。2007年,Mitchell SA等^[12]研究表明有氧运动是一种非常有效的CRF干预措施,但其具体保护机制仍有待探讨。本实验将通过建立大鼠乳腺癌CRF动物模型,旨在探索乳腺癌大鼠CRF后骨骼肌中线粒体功能和动力学变化以及有氧运动的保护机制,为CRF干预提供了新的思路,同时为CRF的有氧运动治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物和细胞株:雌性SD大鼠24只(清洁级,体重100—120g),购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证编号:SSXK(京)2012-0001。大鼠乳腺癌细胞(SHZ-88)由中国科学院上海生命

科学研究院细胞中心提供。

1.1.2 主要试剂和仪器:线粒体和胞浆蛋白制备试剂盒(C1260,北京普利莱基因技术有限公司);线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)检测JC-1试剂盒(碧云天公司);丙二醛(malondialdehyde, MDA)测试盒(A003-1,南京建成生物工程研究所);谷胱甘肽(glutathione, GSH)测试盒(A006-1,南京建成生物工程研究所);ATP含量测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);DRP1(D6C7) Rabbit mAb (CST);Anti-Mitofusin 1 antibody ab104274 (abcam);VDAC (D73D12) Rabbit mAb (CST);表柔比星(sigma);大鼠泳缸(50cm×40cm×100cm,自制);倒置式相差显微镜(OLYMPUS);全自动酶标仪和电泳仪(Bio-Rad);Dounce匀浆器(Wheaten);721分光光度计(上海精密科学仪器有限公司);-80℃超低温冰箱(Thermo);高速冷冻离心机(Eppendorf);荧光分光光度计(970CRT,上海分析仪器总厂);荧光显微镜(DMI4000B,Leica)。

1.2 实验方法及检测指标

1.2.1 乳腺癌细胞培养:SHZ-88大鼠乳腺癌细胞置于含10%胎牛血清的RPMI1640培养基中,在饱和湿度,5% CO_2 的条件下培养。隔天换液,2—3d传代。

1.2.2 乳腺癌动物模型的建立^[13-14]:将液氮罐中的SHZ-88细胞株取出,1min内迅速复苏,传代3次待细胞状态稳定后用不含血清的培养基制成细胞悬液,密度为 1×10^7 个/ml。按照每只大鼠0.4ml的量接种于SD大鼠右侧腋窝皮下。

1.2.3 实验用药及分组:待体外移植瘤长到约

1.5cm×1.0cm时,开始化疗。按照2.5mg/kg的量向大鼠体内腹腔注射表柔比星,1次/d,连续注射6天^[15]。采用随机数字表法,将24只SD大鼠随机分为正常组、模型组和运动组,每组8只,整个过程中正常对照组不接受任何处理,后两组均要接受乳腺癌细胞注射和化疗。6周后检测大鼠CRF及相关分子指标。

1.2.4 运动方案:运动量的大小是由运动干预前运动组大鼠的力竭游泳时间决定,参照前期研究,我们选择运动量为中等强度有氧运动(力竭游泳时间的80%),即每次有氧运动时间为20min^[13],1次/天,6天/周,共6周^[13,16]。

1.2.5 行为学检测:①水迷宫实验:将大鼠置于黑色有机玻璃制成的水迷宫中,调整水位深度为18cm,水温25—28℃,在接种SHZ-88细胞株前训练大鼠学习如何出离水迷宫(将大鼠置于A处,在外力引导下使其从D处出离迷宫,休息20s后重复2次),然后,我们依次将大鼠放置在B和C两处进行上述的出离水迷宫训练,最后将大鼠放在水迷宫的起步区C处,准确记录大鼠从起步区C处到达终点D处的时间,此时间即为出离迷宫时间。依据此实验中出离迷宫时间的长短判定脑力疲乏的程度^[17-18]。②力竭游泳实验:将大鼠置于50cm×40cm×100cm大小,水位深度30cm,水温25—28℃的泳缸内游泳,然后记录大鼠从入水游泳至精疲力竭的时间(从入水到头部沉入水中10s不能浮出水面的时间)^[13,19]。

1.2.6 血浆ATP水平检测^[20]:干预结束24h后,腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠后固定,摘取眼球,自眼后静脉处取血,4000r/min离心10min,取上清,加入等体积乙腈,充分混匀后4℃,12000r/min离心5min,取上清,然后按照ATP检测试剂盒操作,最后根据测的蛋白浓度进行换算。ATP单位为ng/ml。

1.2.7 骨骼肌中MMP和ATP的检测:处死大鼠,快速取出腓肠肌^[21],用生理盐水冲洗干净,按照线粒体/胞质制备试剂盒说明书提取腓肠肌中线粒体,然后参照MMP试剂盒说明书用荧光分光光度计和荧光显微镜检测MMP,红色荧光/绿色荧光的比值代表线粒体去极化的比例,比值越大或者红色荧光强度越强说明MMP越高^[22]。将纯化的线粒体按照ATP测试盒说明书操作,然后根据线粒体蛋白浓度

进行换算得出各组线粒体中ATP含量,ATP单位为ng/ml。

1.2.8 骨骼肌中MDA和GSH的检测:将提纯的线粒体参照MDA和GSH测试盒说明书进行操作,然后根据线粒体蛋白浓度进行换算,得出各组线粒体中MDA和GSH的浓度,MDA单位是μmol/g,GSH单位是mg/g。

1.2.9 Western Blot检测骨骼肌线粒体动力学蛋白Drp1和Mfn1^[11]:在提取的纯化线粒体中加入RIPA:WIP(1:100)充分裂解线粒体,用BCA法测蛋白浓度后于10% SDS-PAGE上电泳分离,上样量为60μg,电泳结束后用300mA,1.5h转印至PVDF膜上;用脱脂牛奶室温封闭2h,然后分别用Drp1一抗(1:1000)、Mfn1一抗(1:1000)和VDAC一抗(线粒体蛋白的内参,1:1000)4℃孵育过夜;TBST充分洗膜;然后用山羊抗兔IgG二抗(1:2500)室温孵育2h;再TBST充分洗膜;用增强型ECL化学液发光,凝胶成像系统曝光。用Image J软件求出Drp1、Mfn1和VDAC的灰度值,以反映骨骼肌细胞线粒体Drp1和Mfn1的表达水平。

1.3 统计学分析

应用SPSS 19.0软件包进行统计学分析。计量指标采用均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较采用LSD-*t*检验。

2 结果

2.1 有氧运动对大鼠出离水迷宫时间和力竭游泳时间的影响

化疗前,各组大鼠出离水迷宫时间和力竭游泳时间无明显差异($P>0.05$)。化疗后,与正常组相比,模型组和运动组大鼠出离迷宫时间均显著延长($P<0.05$),力竭游泳时间明显缩短($P<0.05$);运动后,与模型组相比,运动组出离迷宫时间明显缩短($P<0.05$),力竭游泳时间显著延长($P<0.05$)。见表1。

2.2 有氧运动对骨骼肌线粒体动力学蛋白Drp1和Mfn1表达水平的影响

与正常组相比,模型组Drp1表达显著增加($P<0.05$),Mfn1表达明显减少($P<0.05$);运动后,与模型组相比,Drp1表达显著降低($P<0.05$),而Mfn1表达显著增加($P<0.05$)。见图1,表2。

表1 各组大鼠出离水迷宫时间和力竭游泳时间

($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	出离水迷宫时间(s)			力竭游泳时间(min)		
		化疗前	化疗后	运动后	化疗前	化疗后	运动后
正常组	8	59.77±12.18	60.49±11.83	58.46±10.70	28.43±6.08	27.35±5.79	29.30±6.67
模型组	8	57.92±13.46	112.37±32.04 ^①	108.51±29.62 ^①	29.84±6.51	16.47±3.34 ^①	17.28±3.82 ^①
运动组	8	57.14±14.73	119.23±29.75 ^①	86.20±13.33 ^{①②}	28.65±6.93	15.88±3.17 ^①	21.57±4.13 ^{①②}

与N组比较:① $P<0.05$;与M组比较:② $P<0.05$

图1 有氧运动对各组骨骼肌线粒体上Drp1和Mfn1表达水平的影响

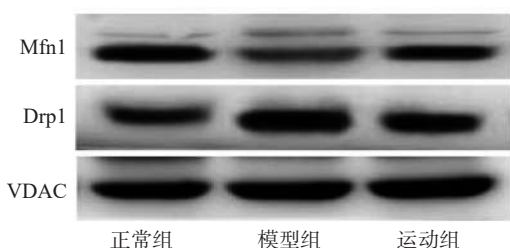


表2 有氧运动对各组骨骼肌线粒体上Drp1和Mfn1表达水平的影响

($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	Drp1	Mfn1
正常组	8	0.55±0.09	1.05±0.117
模型组	8	1.03±0.15 ^①	0.41±0.081 ^①
运动组	8	0.77±0.09 ^{①②}	0.62±0.078 ^{①②}

与正常组比较:① $P<0.05$;与模型组比较:② $P<0.05$

2.3 有氧运动对血浆中ATP和骨骼肌MMP及ATP水平的影响

与正常组相比,模型组大鼠血浆ATP,骨骼肌MMP和ATP均明显降低($P<0.05$)。运动后,与模型组相比,运动组大鼠血浆ATP,骨骼肌MMP和ATP水平均明显升高($P<0.05$),但与正常组相比差异仍然具有显著性意义($P<0.05$)。见图2,表3。

2.4 有氧运动对骨骼肌线粒体MDA和GSH水平的影响

与正常组相比,模型组MDA合成显著增多($P<0.05$),GSH表达水平显著降低($P<0.05$)。运动后,与模型组相比,运动组MDA合成显著减少($P<0.05$),GSH表达水平显著增加($P<0.05$)。见表4。

3 讨论

乳腺癌患者CRF成为影响患者生存质量的最主要因素^[23]。前期研究表明中等强度的有氧运动可

表3 有氧运动对各组血浆中ATP和骨骼肌中MMP及ATP水平的影响

($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

组别	动物数	MMP	血浆ATP	线粒体ATP
正常组	8	3.41±0.429	9.91±0.247	2.32±0.21
模型组	8	1.57±0.231 ^①	7.24±0.051 ^①	1.12±0.09 ^①
运动组	8	2.37±0.261 ^{①②}	8.87±0.149 ^{①②}	1.76±0.18 ^{①②}

与正常组比较:① $P<0.05$;与模型组比较:② $P<0.05$

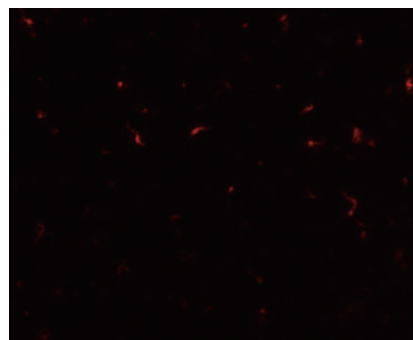
表4 有氧运动对各组骨骼肌线粒体中MDA和GSH水平的影响

($\bar{x}\pm s$)

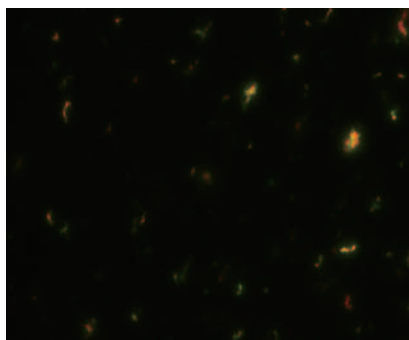
组别	动物数	MDA($\mu\text{mol/g}$)	GSH(mg/g)
正常组	8	0.82±0.15	20.8±4.9
模型组	8	1.61±0.18 ^①	12.3±2.2 ^①
运动组	8	1.22±0.24 ^{①②}	16.5±3.2 ^{①②}

与正常组比较:① $P<0.05$;与模型组比较:② $P<0.05$

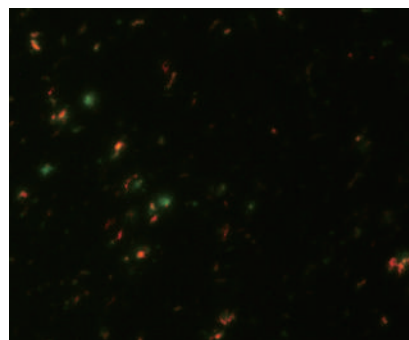
图2 荧光显微镜下观察各组骨骼肌中MMP变化

($\times 200$)

正常组



模型组



运动组

以显著缓解CRF症状,其机制可能与有氧运动可以对抗 VO_{2max} 的降低,保持了机体的运动适能^[7,13]有关。Ryan JL等^[8]发现ATP代谢异常、肌肉改变等也参与了CRF的产生。线粒体动力学异常可以导致线粒体供能障碍^[10],但是关于线粒体动力学是否参与乳腺癌CRF产生尚不明确。

线粒体是一个高度动态的细胞器,不停地进行融合与分裂,这个过程统称线粒体动力学,其中Mfn1和Drp1分别是调控线粒体融合与分裂的关键分子^[10]。本研究发现,乳腺癌大鼠CRF后骨骼肌中线粒体分裂蛋白Drp1明显增多,融合蛋白Mfn1明显减少,这表明乳腺癌大鼠癌因性躯体疲乏产生可能与骨骼肌中线粒体分裂增强,融合减弱有关;而且有氧运动明显抑制了乳腺癌大鼠CRF后骨骼肌中Drp1表达,上调Mfn1表达,这表明有氧运动可以抑制乳腺癌大鼠CRF后骨骼肌内的线粒体分裂,促进线粒体融合,但具体的作用机制有待进一步研究。

线粒体是能量代谢及有氧呼吸的重要场所。MMP是评价线粒体功能完整性的敏感指标^[24-25]。正常的MMP是确保线粒体氧化磷酸化,产生ATP的必要条件,一旦膜电位消散就导致细胞不能合成足够的ATP而无法完成正常的生命活动^[10,26-27]。线粒体能量代谢异常可以诱导ROS等活性氧的产生增加^[28]。当活性氧的产生超过机体抗氧化能力时,就会发生脂质过氧化反应^[29],而线粒体膜损伤后MMP及ATP合成功能减弱,形成了恶性循环。MDA作为生物膜系统脂质过氧化损伤反应的一种产物,是反映机体氧化损伤程度最经典指标^[30]。GSH是一种脂质过氧化物清除剂,其含量是衡量机体抗氧化能力的重要因素^[31]。我们实验结果发现,乳腺癌大鼠CRF后骨骼肌中MMP明显降低,ATP和GSH合成减少,而MDA合成增多,这表明乳腺癌大鼠的CRF产生可能与骨骼肌中线粒体氧化损伤及线粒体供能障碍有关。有氧运动后乳腺癌大鼠的CRF明显减轻,骨骼肌MMP明显升高,ATP和GSH合成增多,而MDA含量明显降低,这表明有氧运动可以缓解乳腺癌大鼠CRF,其中缓解躯体疲乏可能与减轻骨骼肌线粒体氧化损伤,保护线粒体功能有关。同时,我们还发现有氧运动能够明显提高CRF乳腺癌大鼠血浆中ATP含量,这可能是缓解乳腺癌

大鼠全身性疲乏的原因所在,支持了我们以前的研究结果^[7,13]。

线粒体动力学在调控线粒体形态、数目和分布,ATP合成,线粒体自噬以及细胞凋亡等方面发挥着重要的作用^[32-33]。线粒体分裂增强可导致MMP去极化,线粒体供能障碍和细胞凋亡发生^[34]。结合本研究结果,我们推测中等强度有氧运动可能是通过抑制乳腺癌大鼠骨骼肌中线粒体分裂,促进线粒体融合,通过融合可以共享内容物来弥补有缺陷的线粒体,增加氧化磷酸化,缓解线粒体氧化应激,改善线粒体功能,从而缓解了乳腺癌大鼠CRF状态。本研究结论也支持了前期关于有氧运动通过防止骨骼肌线粒体的损失,保持毛细血管密度来提高组织摄氧能力的推测^[8]。此外,抑制乳腺癌细胞中线粒体分裂可以降低乳腺癌细胞的转移和侵袭能力^[11],那么有氧运动在减轻CRF的同时是否也抑制了乳腺癌的侵袭转移仍有待进一步研究。目前我们只是从分子水平证实了CRF乳腺癌大鼠骨骼肌中线粒体动力学异常,接下来,我们会进一步用透射电镜技术观察骨骼肌中线粒体形态学变化。

综上所述,线粒体动力学可能参与了乳腺癌大鼠CRF产生,中度有氧运动可以明显缓解乳腺癌大鼠的CRF,其机制可能与调节骨骼肌中线粒体动力学、改善线粒体功能有关。本研究提示线粒体动力学可能是缓解CRF的新靶点,为乳腺癌CRF机制研究提供了重要的线索。

参考文献

- [1] Berger AM, Abernethy AP, Atkinson A, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Cancer-related fatigue[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(8):904-931.
- [2] Stasi R, Abriani L, Beccaglia P, et al. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment[J]. Cancer, 2003, 98(9):1786-1801.
- [3] 丁金霞,王婷,王维利,等.化疗期癌症患者癌因性疲乏与生命质量的研究[J].中华疾病控制杂志,2015,(5):462-465.
- [4] 杨小平,王维利,张森.肿瘤患者癌因性疲乏可控性影响因素的研究进展[J].中华护理杂志,2013,(11):1039-1041.
- [5] Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer[J]. J Pain Symptom Manage, 2007, 34(1):40-47.

- [6] Lötze D, Wiedemann F, Rodrigues Recchia D, et al. Iyengar-Yoga Compared to Exercise as a Therapeutic Intervention during (Neo)adjuvant Therapy in Women with Stage I-III Breast Cancer: Health-Related Quality of Life, Mindfulness, Spirituality, Life Satisfaction, and Cancer-Related Fatigue[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, (2016):5931816.
- [7] 曹玉瑶,宋伟,陈凤敏,等.有氧运动对乳腺癌化疗患者癌因性疲乏的影响及相关机制[J].天津医药,2016,(4):401—404.
- [8] Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue[J]. Oncologist, 2007, 12(Suppl 1):22—34.
- [9] Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, et al. Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010, 1(2):177—185.
- [10] Chan DC. Mitochondrial fusion and fission in mammals[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2006, (22):79—99.
- [11] Zhao J, Zhang J, Yu M, et al. Mitochondrial dynamics regulates migration and invasion of breast cancer cells[J]. Oncogene, 2013, 32(40):4814—4824.
- [12] Mitchell SA, Beck SL, Hood LE, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for fatigue during and following cancer and its treatment[J]. Clin J Oncol Nurs, 2007, 11(1):99—113.
- [13] 何晓玲,邹凌云,曹瑶,等.不同强度有氧运动对乳腺癌大鼠癌因性疲乏及血清IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平的影响[J].中国康复医学杂志,2015,(9):872—876.
- [14] 苏宁,韩月明.SHZ-88大鼠乳腺癌细胞系的建立及其生物学特性观察[J].癌症,1991,(5):378—381,457.
- [15] Hydock DS, Lien CY, Jensen BT, et al. Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012, 237(12):1483—1492.
- [16] da Silva FF, de Souza RA, Pacheco MT, et al. Effects of different swimming exercise intensities on bone tissue composition in mice: a Raman spectroscopy study[J]. Photomed Laser Surg, 2011, 29(4):217—225.
- [17] 唐启盛,郭建文.高脂血症大鼠脑缺血再灌注诱发行为障碍模型的实验研究[J].北京中医药大学学报,1997,(5):34—36, 72—73.
- [18] Deng-Bryant Y, Leung LY, Caudle K, et al. Cognitive Evaluation Using Morris Water Maze in Neurotrauma[J]. Methods Mol Biol, 2016, (1462):539—551.
- [19] Gonchar O. Muscle fiber specific antioxidative system adaptation to swim training in rats: influence of intermittent hypoxia[J]. J Sports Sci Med, 2005, 4(2):160—169.
- [20] 于硕,赵晓东,张丽莉,等.参芪扶正注射液在癌因性疲乏中作用的研究[J].中成药,2011,(5):874—879.
- [21] Norden DM, McCarthy DO, Bicer S, et al. Ibuprofen ameliorates fatigue- and depressive-like behavior in tumor-bearing mice[J]. Life Sci, 2015, (143):65—70.
- [22] Li G, Jia Z, Cao Y, et al. Mitochondrial Division Inhibitor 1 Ameliorates Mitochondrial Injury, Apoptosis, and Motor Dysfunction After Acute Spinal Cord Injury in Rats[J]. Neurochem Res, 2015, 40(7):1379—1392.
- [23] Díaz N, Menjón S, Rolfo C, et al. Patients' perception of cancer-related fatigue: results of a survey to assess the impact on their everyday life[J]. Clin Transl Oncol, 2008, 10(11):753—757.
- [24] Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells[J]. Biochem J, 2011, 435(3):297—312.
- [25] Kroemer G, Zamzami N, Susin SA. Mitochondrial control of apoptosis[J]. Immunol Today, 1997, 18(1):44—51.
- [26] Heath-Engel HM, Shore GC. Mitochondrial membrane dynamics, cristae remodelling and apoptosis[J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1763(5—6):549—560.
- [27] Short CE, James EL, Girgis A, et al. Move more for life: the protocol for a randomised efficacy trial of a tailored-print physical activity intervention for post-treatment breast cancer survivors[J]. BMC Cancer, 2012, (12):172.
- [28] de la Roche M, Ritter AT, Angus KL, et al. Hedgehog signaling controls T cell killing at the immunological synapse [J]. Science, 2013, 342(6163):1247—1250.
- [29] Boergermann JH, Kopf J, Yu PB, et al. Dorsomorphin and LDN-193189 inhibit BMP-mediated Smad, p38 and Akt signalling in C2C12 cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2010, 42(11):1802—1807.
- [30] Fan ZK, Wang YF, Cao Y, et al. The effect of aminoguanidine on compression spinal cord injury in rats[J]. Brain Research, 2010, (1342):1—10.
- [31] Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(5):675—684.
- [32] Otera H, Mihara K. Molecular mechanisms and physiologic functions of mitochondrial dynamics[J]. J Biochem, 2011, 149(3):241—251.
- [33] Otera H, Mihara K. Mitochondrial dynamics: functional link with apoptosis[J]. Int J Cell Biol, 2012, (2012):821676.
- [34] Otera H, Ishihara N, Mihara K. New insights into the function and regulation of mitochondrial fission[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(5):1256—1268.