

引用本文:苏小明,郑炎,田美媛,等.缺氧对不同组织线粒体功能影响的研究进展[J].安徽医药,2022,26(7):1273-1276.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.07.001.



◇ 综述 ◇

缺氧对不同组织线粒体功能影响的研究进展

苏小明^a,郑炎^a,田美媛^b,马艳艳^b

作者单位:青海大学附属医院,^a神经内科,^b中心实验室,青海 西宁 810000

通信作者:马艳艳,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为临床医疗技能训练及研究(神经病学),Email:xnmayanyan@126.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81960129);青海省科技厅基金项目(2019-ZJ-922)

摘要: 线粒体是有氧呼吸的主要场所,在缺氧条件下,线粒体的形态及能量代谢会发生一系列的变化去适应有限的氧环境。该研究从目前国内外的研究现状出发,分析了缺氧环境下,心肌细胞、脑细胞、肺动脉平滑肌细胞及骨骼肌细胞的线粒体能量产生异常、线粒体膜电位及膜通透性改变、钙离子超载、活性氧产生过多,引起氧化应激、自噬及凋亡等反应,造成线粒体功能障碍,从而引起机体组织损伤;指出了线粒体在适应缺氧过程中的重要性;最后总结了目前关于缺氧对线粒体影响的研究局限性及未来研究方向。

关键词: 细胞低氧; 线粒体; 肌细胞,平滑肌; 肌纤维,骨骼; 氧化性应激; 能量代谢

Research progress on the effects of hypoxia on mitochondrial function in different tissues

SU Xiaoming^a,ZHENG Yan^a,TIAN Meiyuan^b,MA Yanyan^b

Author Affiliations:^aInternal Medicine-Neurology,^bCenter Experiment, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China

Abstract: Mitochondria are the main sites of aerobic respiration. Under hypoxic conditions, mitochondrial morphology and energy metabolism undergo a series of changes to adapt to the limited oxygen environment. Based on the current research status at home and abroad, this paper analyzes the abnormal mitochondrial energy production, mitochondrial membrane potential and membrane permeability changes, calcium ion overload, reactive oxygen species generation overmuch, which of myocardial cells, brain cells, pulmonary artery smooth muscle cells and skeletal muscle cells under hypoxic environment, causing oxidative stress, autophagy phagocytosis and apoptosis, resulting in mitochondrial dysfunction that cause the body tissue damage, and points out the importance of mitochondria in the process of adapting to hypoxia. Finally, the limitations and future research directions of the current research on the effect of hypoxia on mitochondria are summarized.

Key words: Cellular hypoxia; Mitochondria; Myocytes, smooth muscle; Muscle fibers, skeleton; Oxidative stress; Energy metabolism

氧气对于地球上几乎所有的生物都是必不可少的,它在细胞内主要通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷(ATP)供机体利用^[1]。缺氧是指组织中氧的张力减低,是多种疾病发展的主要危险因素,包括心血管疾病、中枢神经系统疾病、呼吸系统疾病等^[2-3]。缺氧的主要细胞内靶点是线粒体,缺氧可引起线粒体损伤、能量缺乏、细胞凋亡及组织坏死^[4-5]。线粒体是除少数几种哺乳动物细胞外所有真核细胞的基本细胞器,占细胞耗氧量的85%~90%,其主要通过代谢营养物质和产生ATP在细胞和循环中发挥重要作用,负责能量代谢、自由基的产生和钙稳态,调节细胞的氧化还原状态,释放信号信使及诱发细胞死亡等^[6-7]。线粒体供能是利用脂肪酸的 β 氧化和三羧酸循环(TCA cycle)产生的底物通过氧化磷酸化产生ATP,它们还通过产生活性氧和其他分子参与细胞信号传递,从而影响细

胞的稳态和存活^[8]。氧气不足时,线粒体氧化磷酸化会发生改变,通过重塑电子传递链以及调节TCA cycle来适应缺氧^[9]。近年来关于缺氧对线粒体的能量代谢、氧化应激、自噬、凋亡及适应等方面的研究取得了相当大的进展。本研究总结了近年来缺氧对机体心肌、脑、肺动脉平滑肌、骨骼肌等组织细胞线粒体形态和功能等方面的研究进展。

1 缺氧对心肌细胞线粒体功能的影响

缺血性心脏病一直是世界范围内高发病率和死亡的主要原因之一,线粒体功能障碍与心肌细胞缺血、缺氧及复氧等有关^[10]。在成人心脏中,线粒体通过氧化磷酸化产生约90%的ATP,是心肌收缩过程中的主要供能结构^[11]。电子显微镜下,可见心肌细胞的肌原纤维、横小管、肌质网、线粒体及糖原等结构,其中线粒体约占心肌细胞的30%,是

心肌缺血缺氧时受影响最严重的细胞器^[12]。诸多研究发现线粒体功能障碍是引起心肌缺血损伤和诱导缺血的心肌细胞凋亡的重要病理机制之一,包括线粒体ATP生成减少、钙离子(Ca^{2+})超载、活性氧生成及线粒体通透性转换孔(mPTPs)的持续开放等^[13]。

1.1 缺氧对心肌细胞线粒体能量代谢、线粒体膜电位和氧化应激的影响 心肌细胞缺氧时,线粒体主要通过糖的无氧氧化糖酵解进行能量代谢,能量产生减少,引起大量乳酸堆积,导致细胞酸中毒,造成线粒体外膜破裂、嵴消失、空泡形成及基质水肿等^[10]。缺氧时,线粒体ATP生成减少,活性氧大量产生,线粒体膜电位(MMP)降低和细胞内 Ca^{2+} 超载。同时,能量生成减少导致细胞膜表面的钠钾ATP酶的活性下降,细胞膜去极化, Ca^{2+} 相关通道开放, Ca^{2+} 进入细胞浆内,引起细胞内 Ca^{2+} 超载,使得细胞mPTPs大量开放,线粒体膜的通透性增加,允许大分子通过,使渗透压进一步升高,从而引起基质水肿、肿胀,造成MMP降低^[14]。

在心肌再灌注期间,线粒体功能障碍依然存在,ATP产生仍然不足。然而,由于瞬时增加的血氧浓度,活性氧爆发,使得氧化—还原之间的动态平衡被打破,导致mPTPs开放,进一步破坏膜内外带电离子的动态平衡,从而导致MMP降低。MMP的降低可诱发细胞色素C(Cyt C)等凋亡因子从线粒体释放而进入胞浆,进而级联激活含胱天蛋白酶系列蛋白,启动细胞凋亡程序^[15-16]。同时生成过多的活性氧会破坏线粒体内的平衡,引起线粒体损伤,甚至导致细胞死亡。由此可见,缺氧/复氧可以导致线粒体功能障碍,ATP、活性氧、MMP相互关联影响,从而进一步造成心肌损伤^[15]。

1.2 缺氧对线粒体途径介导的心肌细胞凋亡的影响 缺氧会使电子传递链受到抑制,质子不能再通过线粒体膜,从而造成ATP合成酶活性逆转为ATP酶,ATP生成减少,引起ATP敏感性钾通道的开放,导致线粒体膜的去极化、线粒体 Ca^{2+} 的释放及mPTPs的开放等,甚至释放Cyt C并诱导细胞凋亡^[17-18]。此外,心肌细胞线粒体中缺氧引起的氧化应激失衡,会产生大量的活性氧,导致线粒体和细胞膜脂质过氧化、线粒体脱氧核糖核酸(mtDNA)损伤和细胞凋亡。当心肌受到缺血/再灌注影响时,线粒体产生的活性氧会触发mPTPs的开放,导致MMP减低,MMP的减低可诱导线粒体向细胞质释放Cyt C等凋亡因子,从而激活一系列的胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶,启动相关凋亡程序造成心肌损伤^[19]。同时,受损的线粒体也会影响心肌细胞 Ca^{2+} 平衡,导致心肌收缩功能障碍^[20]。然而,目前关于缺氧影响完整心脏线粒体

功能的具体机制仍不清楚^[21]。

2 缺氧对脑细胞线粒体功能的影响

大脑在缺血缺氧4 min后受损,是机体缺血和缺氧时最敏感的器官。据报道,人类大脑只占身体重量的2%,但却需要20%的能量,并依赖葡萄糖提供能量,与其他器官组织相比,更容易发生损伤^[22]。线粒体内膜上分布着具有电子传递功能的蛋白质系统和使二磷酸腺苷(ADP)+磷酸(Pi)生成ATP的ATP合酶复合体,是细胞内参与能量代谢、氧化磷酸化和合成ATP的重要场所^[23]。

2.1 缺氧对脑细胞线粒体膜电位及自噬的影响 脑细胞氧供不足时,线粒体呼吸调节功能与氧化磷酸化偶联发生障碍,线粒体内膜上的ATP合酶复合体受到抑制,引起ATP合成效率减低,加剧了线粒体ATP含量的下降,从而造成呼吸链受阻,活性氧产生,导致线粒体功能受损,MMP降低。有研究显示肾上腺嗜铬瘤(PC12)细胞在缺氧的情况下微小核糖核酸-210(miRNA-210)显著升高,调控缺氧反应相关基因的表达,引起线粒体内ATP含量的下降,导致其MMP的减低,进而严重影响了线粒体的功能^[23]。此外,也有研究显示缺氧环境下星形胶质细胞的 Ca^{2+} 处理、线粒体 Ca^{2+} 摄取和MMP方面会发生改变^[24]。脑细胞MMP减低提示可能发生了线粒体自噬^[23]。

2.2 缺氧对脑细胞线粒体氧化应激的影响 氧化应激的发生是由于活性氧的产生和有效的抗氧化防御之间的不平衡。线粒体是缺氧诱导组织特异性氧化应激的重要靶点,缺氧引起线粒体功能障碍,所致能量产生异常是脑细胞损伤的重要因素^[14,23]。线粒体功能障碍时,线粒体外膜会发生破裂,使膜的通透性增加,导致mPTPs持续开放,造成膜两侧电位差消失,呼吸链解偶联,呼吸链电子传递及氧化磷酸化发生障碍,进而导致电子传递链过程中的酶活性受到抑制,ATP合成障碍及活性氧大量生成^[25]。缺氧对呼吸作用的抑制和MMP的降低也可以刺激活性氧的产生,过度生成的活性氧又会反过来损伤线粒体,如影响钠钾ATP酶的活性、TCA cycle有关酶的氧化失活及中间产物的降低等,使mtDNA突变、蛋白表达障碍、脂质过氧化以及线粒体膜通道开放,不能满足细胞对能量的正常需求^[14,25]。

3 缺氧对肺动脉平滑肌细胞线粒体功能的影响

有效的细胞供氧是机体生理的一个重要因素,细胞缺氧是由于低氧血症(如慢性阻塞性肺疾病)对周围组织输送的氧气减少而引起的^[26]。线粒体在血管健康和疾病中的作用至关重要,在肺循环中尤为关键^[27]。作为氧传感器,线粒体是低氧性肺血管收缩的基础。多数研究表明线粒体缺陷在肺动

脉高压的发生发展中起着重要作用^[27-28]。线粒体参与多种细胞功能,包括ATP生成,氨基酸和脂质的生物发生,分解代谢,信号传递及凋亡等。生理条件下,慢性缺氧致肺血管收缩和重建可引起肺动脉高压,然而,确切的机制尚不清楚。据研究,在肺动脉高压病人和动物的肺组织中发现缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达增加。HIF-1 α 是一种主要的转录调节因子,能对缺氧环境做出反应,并诱导基因的转录,包括血管内皮生长因子、葡萄糖转运蛋白-1和丙酮酸脱氢酶激酶-1,促进肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)的增殖和迁移^[28]。

3.1 缺氧对肺动脉平滑肌细胞线粒体氧化应激的影响 缺氧环境下,由于氧分压的急剧下降,线粒体电子传递链调节氧自由基和活性氧的产生,从而打开细胞膜和调节氧化还原敏感的电压门控性钾通道,使细胞膜去极化,导致Ca²⁺大量流入细胞,使PASMCs收缩。在参与这一过程的活性氧分子中,其中过氧化氢是一种可渗透的物质,能激活转录因子和HIF-1 α ,导致PASMCs线粒体ATP敏感性钾通道的开放和激活,这会导致对活性氧水平和HIF-1 α 表达的正反馈,促进PASMCs的增殖,抑制其凋亡,并参与慢性缺氧环境下的肺血管剥离过程^[28]。

3.2 缺氧对肺动脉平滑肌细胞线粒体能量代谢的影响 PASMCs在缺氧条件下线粒体氧化磷酸化效率减低,能量生成减少。研究表明,线粒体动力学调控参与低氧下的肺血管重塑^[28]。在肺动脉高压病人中,PASMCs的线粒体形态紊乱,呼吸链耦合减少,氧利用率降低及糖酵解增加。此外,肺组织和PASMCs的线粒体呼吸复合物IV的活性明显减低,活性氧含量减少。缺氧刺激后mtDNA含量降低,提示缺氧引起了能量代谢和呼吸复合酶活性障碍^[28]。

4 缺氧对骨骼肌细胞线粒体功能的影响

骨骼肌是人体体积最大的组织,约占体质量的40%,占基础代谢率的20%~30%。骨骼肌是由具有独特收缩和代谢特性的纤维组成的异质组织。I型纤维(慢速氧化型)富含线粒体,II X型和II B型纤维(快速糖酵解型)通常具有较大的横切面积和旺盛的糖酵解机制,且灌注量较少,而II A型(快速氧化型)则呈现中间型^[29]。骨骼肌能够根据各种刺激(如机械压力、神经元活动、代谢和激素影响以及缺氧等)改变其大小和代谢/收缩特性^[30]。肌肉细胞产生的90%以上的能量来自有氧途径,因此,氧的有效性降低将会对骨骼肌细胞的稳态造成挑战^[29]。

4.1 缺氧对骨骼肌线粒体氧化应激的影响 骨骼肌是一种代谢活性组织,是机体主要的蛋白质蓄水池^[29]。在许多情况下,暴露在高海拔(环境缺氧),

体育运动(生理性缺氧)和疾病(病理性缺氧)^[30]。环境的氧分压下降可能导致骨骼肌细胞氧合减少,活性氧过量产生和HIF-1 α 的稳定。然而,与其他器官组织相比,骨骼肌似乎对缺氧有很强的耐受,这可能是因为骨骼肌已经适应了运动过程中的缺氧。有研究报道,缺氧环境下骨骼肌中有HIF-1 α 积累^[29]。缺氧导致线粒体重构和线粒体吞噬作用增强,最终导致活性氧生成减少,而这种适应作用又反过来导致HIF-1 α 的不稳定。此外,活性氧的形成和过量的活性氧产生是氧化损伤的风险之一,如果不予以纠正,可能会导致骨骼肌细胞死亡。因此,暴露在缺氧环境下会导致骨骼肌细胞产生适应性反应,以抵消氧化应激引起的损伤^[29]。

4.2 缺氧对骨骼肌线粒体自噬的影响 骨骼肌细胞氧供不足时会以HIF-1 α 依赖的方式引起线粒体自噬。线粒体自噬是一个涉及自噬体形成的过程,其机制是B细胞淋巴瘤-2/自噬关键分子酵母细胞自噬相关基因同系物(Bcl-2/Beclin1)复合物的解离引起的。骨骼肌在缺氧暴露时腺病毒E1B19k Da相互作用蛋白3(BNIP3)的表达增加,BNIP3和自噬关键分子酵母细胞自噬相关基因同系物(Beclin1)竞争与B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白的结合,导致Beclin1的释放,从而促进自噬的启动^[29]。有研究报道,攀登珠穆朗玛峰归来的登山者骨骼肌线粒体密度降低,这与细胞缺氧时线粒体丢失的情况是一致的。同时发现,已经适应高原生活的平原人群骨骼肌中线粒体的密度减低,其潜在机制尚不清楚,可能是线粒体自噬协同反应的一部分^[31]。因此,缺氧时骨骼肌细胞氧的需求下调被认为是保护细胞免受氧化应激损伤的重要方式。

5 讨论

线粒体是维持细胞功能的重要细胞器,是机体赖以生存的重要基础^[14]。生命所需能量被储存在ATP中,这些ATP通过氧化磷酸化在线粒体内产生。综上所述,缺氧对线粒体功能的影响主要包括:缺氧环境中,线粒体能量产生异常、MMP及膜通透性改变、Ca²⁺超载及活性氧产生过多,引起氧化应激、自噬及凋亡等反应,造成线粒体功能障碍,从而导致机体细胞组织损伤。

目前,国内外相关学者对缺氧引起心、脑组织线粒体损伤的相关病理过程了解已比较深入,但具体的损伤机制尚不明确,仍需要进行大量研究。过去的研究主要着重于缺氧情况下线粒体形态及代谢方面的变化,关于各脏器在缺氧环境下线粒体损伤机制的深入研究有待进一步加强,或可为高原缺氧性疾病的治疗提供更加明确的思路和方向。

参考文献

- [1] BARGIELA D, BURR SP, CHINNERY PF. Mitochondria and hypoxia: metabolic crosstalk in cell-fate decisions[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(4): 249-259.
- [2] BHATTI JS, BHATTI GK, REDDY PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - a step towards mitochondria based therapeutic strategies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(5): 1066-1077.
- [3] CHAILLOU T. Skeletal muscle fiber type in hypoxia: adaptation to high-altitude exposure and under conditions of pathological hypoxia[J]. *Front Physiol*, 2018, 9(1): 1450.
- [4] BELOSLUDTSEV KN, DUBININ MV, TALANOV EY, et al. Transport of Ca²⁺ and Ca²⁺-dependent permeability transition in the liver and heart mitochondria of rats with different tolerance to acute hypoxia[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1): 114.
- [5] SOKOLOVA IM, SOKOLOV EP, HAIDER F. Mitochondrial mechanisms underlying tolerance to fluctuating oxygen conditions: lessons from hypoxia-tolerant organisms [J]. *Integr Comp Biol*, 2019, 59(4): 938-952.
- [6] FASANO C, DISCIGLIO V, BERTORA S, et al. FOXO3a from the nucleus to the mitochondria: a round trip in cellular stress response[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 1110.
- [7] COSTANZINI A, SGARBI G, MARESCA A, et al. Mitochondrial mass assessment in a selected cell line under different metabolic conditions[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1454.
- [8] SFERRUZZI-PERRI AN, HIGGINS JS, VAUGHAN OR, et al. Placental mitochondria adapt developmentally and in response to hypoxia to support fetal growth [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5): 1621-1626.
- [9] FUHRMANN DC, BRÜNE B. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia[J]. *Redox Biol*, 2017, 12:208-215.
- [10] WEI X, XIN W, HONG T, et al. Vitexin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by regulating mitochondrial dysfunction induced by mitochondrial dynamics imbalance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109849. DOI:10.1016/j.biopha.2020.109849.
- [11] THOMPSON LP, SONG H, POLSTER BM, et al. Programming and sexual dimorphism of mitochondrial protein expression and activity of hearts of prenatally hypoxic guinea pig offspring[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7210249. DOI: 10.1155/2019/7210249.
- [12] MARIERO LH, TORP MK, HEIESTAD CM, et al. Inhibiting nucleolin reduces inflammation induced by mitochondrial DNA in cardiomyocytes exposed to hypoxia and reoxygenation [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(22): 4360-4372.
- [13] 李洁, 刘如秀. 银盏心脉滴丸对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞线粒体功能的影响[J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(4): 373-377.
- [14] 田雪, 周白丽. 缺氧和促红细胞生成素对线粒体影响的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2018, 30(5): 589-593.
- [15] 冯颖, 刘晓丹, 潘涛. 大株红景天对缺氧/复氧大鼠原代心肌细胞线粒体功能及线粒体动力学的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(2): 168-172.
- [16] 李勇, 梁亚州, 丁永丽, 等. PTD4-Cu/ZnSOD融合蛋白对缺氧复氧损伤模型大鼠心肌细胞 H9C2 心肌线粒体功能的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(11): 1497-1501.
- [17] BUNDGAARD A, QVORTRUP K, RASMUSSEN LJ, et al. Turtles maintain mitochondrial integrity but reduce mitochondrial respiratory capacity in the heart after cold acclimation and anoxia[J]. *J Exp Biol*, 2019, 222(Pt 11): jeb200410. DOI:10.1242/jeb.200410.
- [18] GALLI GL, RICHARDS JG. Mitochondria from anoxia-tolerant animals reveal common strategies to survive without oxygen [J]. *J Comp Physiol B*, 2014, 184(3): 285-302.
- [19] XIANG F, MA SY, LYU YL, et al. Tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 regulates hypoxia-induced apoptosis through a mitochondria-dependent pathway mediated by cytochrome c oxidase subunit II [J]. *Burns Trauma*, 2019, 7(1): 16.
- [20] CHU Q, ZHANG Y, ZHONG S, et al. N-n-butyl haloperidol iodide ameliorates oxidative stress in mitochondria induced by hypoxia/reoxygenation through the mitochondrial c-jun N-terminal kinase/sab/src/reactive oxygen species pathway in H9c2 cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7417561. DOI: 10.1155/2019/7417561.
- [21] PROKUDINA ES, NARYZHAY NV, MUKHOMEDZYANOV AV, et al. Effect of chronic continuous normobaric hypoxia on functional state of cardiac mitochondria and tolerance of isolated rat heart to ischemia and reperfusion: role of μ and delta2 opioid receptors[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(6): 909-920.
- [22] HAM PB 3RD, RAJU R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 92-116.
- [23] 孟孟婧, 王健, 但国蓉, 等. 缺氧对PC12细胞中miR-210的表达及对细胞线粒体功能的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(10): 979-982.
- [24] SILVA L, BRITO MD, YUZAWA JMC, et al. Mitochondrial dysfunction and changes in high-energy compounds in different cellular models associated to hypoxia: implication to Schizophrenia [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18049.
- [25] 李洁, 刘如秀. 基于mTORC1/4EBP1信号通路探讨银盏心脉滴丸对缺氧/复氧损伤大鼠心肌细胞线粒体功能的影响[J]. *环球中医药*, 2019, 12(12): 1805-1810.
- [26] MCELROY GS, CHANDEL NS. Mitochondria control acute and chronic responses to hypoxia[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 356(2):217-222.
- [27] ADESINA SE, WADE BE, BIJLI KM, et al. Hypoxia inhibits expression and function of mitochondrial thioredoxin 2 to promote pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(5): L599-L608.
- [28] CHEN X, YAO JM, FANG X, ET AL. Hypoxia promotes pulmonary vascular remodeling via HIF-1 α to regulate mitochondrial dynamics[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(12): 855-871.
- [29] FAVIER FB, BRITTO FA, FREYSSINET DG, et al. HIF-1-driven skeletal muscle adaptations to chronic hypoxia: molecular insights into muscle physiology [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(24): 4681-4696.
- [30] VALLE-TENNEY R, REBOLLEDO D, ACUÑA MJ, et al. HIF-hypoxia signaling in skeletal muscle physiology and fibrosis [J]. *J Cell Commun Signal*, 2020, 14(2): 147-158.
- [31] LEVETT DZ, RADROD EJ, MENASSA DA, et al. Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high-altitude hypoxia during an ascent of Everest[J]. *FASEB*, 2012, 26(4): 1431-1441.

(收稿日期:2020-12-13,修回日期:2021-08-19)