

补肾益气类方药延缓骨骼肌线粒体功能退化的研究概况

徐划萍，金国琴*
(上海中医药大学，上海 201203)

[摘要] 采用文献综述法,分析线粒体结构、膜通透性、氧化损伤、呼吸功能、酶活性及线粒体生物合成与骨骼肌衰老的关系,探讨补肾益气类方药对衰老骨骼肌线粒体结构和功能的影响,为采取合适中药延缓骨骼肌衰老提供理论依据。研究发现随着机体逐渐衰老,骨骼肌线粒体呈现出结构退化、膜通透性改变、氧化损伤、呼吸功能、酶活性及线粒体生物合成能力下降等改变,补肾益气类方药可通过改善衰老骨骼肌线粒体的结构和功能,延缓骨骼肌的衰老,但其深层作用机制及作用途径尚不明晰。在中医药理论体系指导下,结合现代实验技术,多角度、多层次地探明补肾益气类方药在延缓骨骼肌衰退中的作用机制及构效关系,是开发此类方药过程中亟待解决的问题。

[关键词] 补肾益气; 中药; 衰老; 骨骼肌; 线粒体
[中图分类号] R285.5;R945;Q731 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2016)01-0224-05
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016010224
[网络出版地址] http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151118.1150.012.html
[网络出版时间] 2015-11-18 11:50

Review of Research on Bushen Yiqi Prescription in
Retarding Mitochondrial Function Degradation of Skeletal Muscle

XU Hua-ping, JIN Guo-qin*
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] This article uses literature summary method to analyze relationship between mitochondrial structure, membrane permeability, oxidative damage, respiratory function, enzyme activity, mitochondria biosynthesis and skeletal muscle aging, it explores influence of Bushen Yiqi prescription on mitochondria structure and function of ageing skeletal muscle, in order to provide theory basis for taking appropriate traditional Chinese medicine to retard skeletal muscle ageing. It is found that, as body gradually aging, mitochondrial structure in skeletal muscle became disorder, permeability of mitochondrial membrane changed, mitochondria suffers oxidative damaged, respiratory function, enzyme activity and mitochondria biosynthesis decreased, Bushen Yiqi prescription can retard skeletal muscle aging through improving mitochondrial structure and function of aging skeletal muscle, but its deep mechanism of action was not clear. How to combine modern experimental technology, under guidance of theory system of traditional Chinese medicine, multi-angle and multi-level to ascertain mechanism and structure-activity relationship of Bushen Yiqi prescription in retarding skeletal muscle aging is the key issue to be solved in process of developing this kind of herbs and formulae.

[Key words] Bushen Yiqi; traditional Chinese medicine; aging; skeletal muscle; mitochondria

[收稿日期] 20150529(001)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473583);上海市教委“085”一流学科建设科技创新支撑计划项目(085ZY1204);上海市教委科研项目(2012JW29)
[第一作者] 徐划萍,博士,讲师,从事有氧运动及中药抗衰老研究,Tel:021-51322560, E-mail:33025751@qq.com
[通讯作者] *金国琴,教授,从事中医药抗衰老研究,Tel:021-51322147, E-mail:jinguoqin8405@126.com

随着机体逐渐衰老,各器官相继退化,功能也随之下降。近年来,骨骼肌衰老逐渐引起了人们的重视,肌肉力量是身体素质的基础,骨骼肌衰老使得老年人肌力衰退,身体活动能力及日常生活能力下降,严重影响其生活质量。骨骼肌衰老也会引起骨质的流失,使骨骼脆性增加,加速骨质疏松,易骨折等。骨骼肌衰老外在表现为骨骼肌质量和力量的下降^[1],其内在机制与骨骼肌细胞凋亡、蛋白质代谢改变、氧化损伤、线粒体数量下降及功能紊乱等原因密切相关^[2]。骨骼肌细胞线粒体数量和功能是骨骼肌的动力来源,亦是骨骼肌衰老的重要影响因素之一。线粒体在衰老引起的骨骼肌质量和强度下降中发挥着关键作用,衰老过程中线粒体 DNA 突变增加,线粒体合成呼吸链复合物中的酶蛋白活性下降,以致呼吸链氧化磷酸化速率下降,线粒体能量代谢减弱,数量减少,诱导细胞凋亡,肌肉减少^[3]。同时,线粒体功能障碍还会引起骨骼肌细胞内脂肪蓄积及胰岛素抵抗。中医认为肌肉衰老与肾精亏损、脾气虚弱有关。肾为先天之本,主骨生髓,肾虚则精髓不充,骨枯髓少。脾为后天之本,气血生化之源,主肌肉。脾虚则气血乏源,肌失实。因而补肾填精、健脾益气是延缓骨骼肌衰老的基本法则。鉴于线粒体既影响着骨骼肌肌肉的含量也影响着其功能的发挥,在骨骼肌衰老过程中起着关键作用,本文主要探讨线粒体结构及功能的改变与骨骼肌衰老的关系,并就补肾益气类方药改善骨骼肌衰老过程中线粒体功能退化的机制进行归纳。

1 线粒体结构、功能变化与骨骼肌衰老的关系

1.1 线粒体结构与骨骼肌衰老 骨骼肌衰老的发展过程与线粒体功能障碍密切相关^[4]。研究发现年轻人肌肉中线粒体由内、外 2 层膜包围而成,外膜较厚,内膜较薄,内膜向内折叠形成线粒体嵴,呈板层状排列^[5]。而中老年人骨骼肌中则出现线粒体嵴排列紊乱、空泡增多等形态改变。随衰老出现的线粒体结构改变还有嵴变短、减少或消失及线粒体水样变性,基质稀薄等。这些形态学上的异常改变与线粒体的功能障碍密切相关。

1.2 线粒体膜通透性改变与骨骼肌衰老 骨骼肌衰老与细胞凋亡有关,而线粒体是细胞生命活动的动力站,是三磷酸腺苷(ATP)生成的主要部位,其不仅是呼吸链和氧化磷酸化的中心,而且对细胞凋亡有重要影响^[6]。细胞有外源性、内源性和内质网 3 条凋亡途径,这 3 条凋亡途径都是通过活化半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase),期间都有线粒

体参与凋亡过程^[7-8],因此,线粒体是细胞凋亡的关键调控中心^[9]。B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白家族的许多成员可通过调节线粒体外膜的通透性,来调节凋亡因子细胞色素 C、线粒体蛋白(Smac/DIABLO)和促凋亡蛋白酶(Omi/HtrA2)^[10]的释放。这些因子释放后可增强或诱导 caspase 的活性,而释放的人酸性铁蛋白(AIF)和核酸内切酶 G(endonuclease G)等蛋白,则可诱导 caspase 非依赖性的细胞凋亡^[11]。

陈彩珍等^[12]研究发现,衰老大鼠线粒体膜通透性显著升高,线粒体膜电位明显下降。线粒体膜通透性转换孔(mPTP)的开放可以导致线粒体内膜通透性改变^[13],使胞浆中溶质流进线粒体基质,引起线粒体体积增大,外膜破裂。刘友章等^[14]认为 mPTP 的开放可以破坏线粒体跨膜电位,使氧化磷酸化脱偶联、超氧离子产生;也可引起线粒体膜破坏,释放细胞色素 C 和各种凋亡诱导因子,最终导致细胞凋亡。因此,如果能有效地控制 mPTP 的开放度,就能抑制细胞凋亡,延缓骨骼肌衰老。

1.3 线粒体氧化损伤与骨骼肌衰老 线粒体是细胞呼吸和氧化磷酸化的重要场所,在氧化磷酸化过程中,因过多活性氧物质的产生,导致电子传递链中的电子泄漏,裸露的线粒体 DNA 缺少组蛋白的保护,非常容易受到氧化应激损伤。电子泄漏引起活性氧^[15]和自由基的不断增多和堆积,进一步导致线粒体的广泛损伤。线粒体活性氧(reactive oxygen species,ROS)是评定线粒体抗损伤机制的关键,ROS 的产率与肌萎缩程度呈高度正相关^[16-17]。线粒体氧化及抗氧化水平决定了线粒体 DNA 的损伤程度,而损伤后的修复水平影响着机体的衰老进程^[18]。薄海等^[19]研究发现老年大鼠线粒体 ROS 生成速率比青年大鼠升高了 129%。且老年鼠含锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)表达明显降低。

骨骼肌卫星细胞激活、增殖和分化能力降低,导致骨骼肌修复和再生能力降低,是衰老性肌萎缩的发生机制之一^[20]。Lees 等^[21]将 32 月龄大鼠骨骼肌卫星细胞分离出来,发现其体外分化能力明显降低,细胞内 ROS 水平显著升高,FOXO1 表达降低,说明细胞内氧化应激可能是衰老卫星细胞成肌分化的主要障碍。Malinska 等^[22]证明线粒体是成肌分化过程中 ROS 产生的主要来源,亦认为高水平氧化应激是阻碍衰老卫星细胞中成肌分化的可能因素之一。

1.4 线粒体呼吸功能与骨骼肌衰老 机体衰老过

程中最大摄氧量随增龄而降低,说明最大有氧工作能力下降,其中呼吸功能下降可能是增龄性的线粒体氧利用能力降低的重要影响因素之一。研究发现老年大鼠骨骼肌线粒体完整性受损或功能障碍,线粒体氧化磷酸化效率降低^[23]。氧化磷酸化效率和呼吸控制率(respiratory control ratio,RCR)是反映线粒体活性及功能的 2 个主要指标。前者是指线粒体利用氧化释放的能量转换为 ATP 的效率,后者是指加入腺苷二磷酸(ADP)刺激后的呼吸和 ADP 耗尽后的呼吸之比,用以反映线粒体结构及其功能的完整状况。完整的线粒体氧化磷酸化效率比率高,而损伤或功能障碍的线粒体比率低。张茂林等^[23]研究发现衰老大鼠骨骼肌线粒体氧化磷酸化效率及 RCR 均较青年大鼠低,说明老年大鼠骨骼肌线粒体氧化磷酸化效率降低,线粒体完整性受损或功能障碍。

1.5 线粒体酶活性与骨骼肌衰老 研究发现人类骨骼肌线粒体 ATP 的产量随年龄的增加而降低,同时骨骼肌能量状况表现出下降的趋势。人体肌肉的收缩所需能量主要是来自 ATP 的水解,但肌肉储存的 ATP 量极少,仅能维持不超过 1 分钟的肌肉收缩活动,而 ATP 的合成和利用只有在 ATP 合酶的作用下才能保持动态平衡。如骨骼肌线粒体 ATP 合酶的活性下降,则会影响能量的生成,导致能量产生不足。而随着年龄的逐渐增长,人体骨骼肌会逐渐出现线粒体 ATP 的合成效率下降现象。

细胞色素 C 氧化酶是骨骼肌细胞代谢兴衰的标志,主要通过氧化磷酸化为细胞提供能量。李保良等^[24]发现线粒体膜细胞色素 C 氧化酶活性与线粒体能量负荷呈正相关。线粒体 DNA 的破坏会导致其编码的细胞色素氧化酶等相关酶类的活性改变,影响有氧呼吸过程中电子的正常传递,最终导致线粒体功能的不可逆恢复,能量供应障碍^[25]。同时,观察年轻人和中老年人肌肉中参与呼吸链构成的关键酶后发现,大部分关键酶在衰老肌肉中表达下降,说明呼吸链关键酶的表达下调可能是引起衰老过程中线粒体酶活性降低的因素之一。

1.6 线粒体生物合成与骨骼肌衰老 线粒体是与衰老密切相关的重要亚细胞器,线粒体的老化是细胞衰老的原因之一。研究发现衰老大鼠骨骼肌组织中出现与年龄相关的线粒体 DNA 缺失突变,且该种缺失突变以点和镶嵌式的形式存在于一块骨骼肌中,当在某一亚型肌纤维积累到高水平时,便会导致所在肌纤维出现萎缩甚至丢失^[26]。因此,有学者提

出假设,线粒体 DNA 缺失突变引起所在肌纤维电子传递链功能下降,使局部能量不足,导致受影响的肌纤维出现断裂或局部萎缩,最终引起肌纤维丢失,出现骨骼肌衰老^[27]。

不同的生理环境及能量需求条件下,不同种类的细胞内线粒体的形态及含量存在明显不同。细胞内线粒体融合与分裂过程是动态变化的,随变化交替出现球状或网络状结构。通常把细胞浆内超显微前体重新合成线粒体、由细胞中其他膜相结构形成线粒体、预成线粒体的生长和分裂等称为线粒体生物合成。在衰老引起的多种生物学变化中,线粒体生物合成下降和功能紊乱可能在其中发挥着最关键的作用^[28]。

2 补肾益气类方药延缓骨骼肌线粒体功能退化的研究概况

中医认为肾“藏精”,肾中精气是构成人体生命的原始物质,是生命活动的原始动力,体内的任何一种物质的盛衰变化均与肾的强弱息息相关,即肾为五脏之母,肾虚衰会导致其他脏器功能下降。因此,延缓衰老,得从补肾入手。同时,中医认为气是维持机体生命活动的主要物质,气虚会引起机体脏腑功能下降。补气药具有补脏器、养精神、长肌肉、抗衰老的功效。补肾益气类中药延缓衰老可通过清除自由基、抗氧化等途径,还有不少研究证明补肾益气类方药可不同程度地改善衰老骨骼肌线粒体结构及功能。

2.1 补肾益气类方药对衰老骨骼肌线粒体结构的影响 线粒体维持正常的结构是保证其功能的基础,电镜观察痿证患者骨骼肌细胞,发现经过补气方药(四君子汤、黄芪四君子汤)治疗后线粒体数目减少,线粒体嵴断裂改变得得到改善^[29]。另有报道发现补肾防衰方(由熟地黄、枸杞子、泽泻、肉苁蓉、淫羊藿、茯苓、丹皮、姜黄等组成)可延缓老年大鼠线粒体老化的结构改变^[30]。高山红景天苷可改善氧化应激所致的线粒体膜电位的下降,从而保护线粒体的膜结构。补肾活血中药(由补骨脂、白芍、制淫羊藿、肉苁蓉、熟地黄、黄芪、菟丝子、丹参、当归、大枣等组成)可在一定程度上调控骨骼肌线粒体通透转换孔的开放程度,抑制骨骼肌细胞的凋亡^[31]。

2.2 补肾益气类方药对衰老骨骼肌线粒体功能的影响 线粒体的主要功能是通过氧化磷酸化产生 ATP,为全身各组织器官提供能量,保持机体能量代谢平衡。骨骼肌衰老过程中会出现线粒体数量下降和功能减退。补肾益气类方药中有多种抗氧化成

分,能增强大鼠骨骼肌防御和消除自由基的能力,提高机体的抗氧化能力。高山红景天苷有抑制外周疲劳大鼠骨骼肌线粒体内 ROS 生成的作用,能减弱氧化应激引起的线粒体损伤,降低外周疲劳大鼠骨骼肌线粒体内丙二醛(MDA)含量,提高线粒体 Mn-SOD 活力,从而提高对氧自由基的防御能力。黄芪及其有效成分黄芪皂苷能提高细胞内超氧化物歧化酶(SOD)的活性,减轻氧自由基对骨骼肌细胞膜的损伤,从而保护线粒体结构;丹参能减少氧自由基的产生,黄芪丹参能明显提高安静及耐力运动大鼠骨骼肌线粒体一氧化氮合酶(NOS)的产生。六味地黄汤可通过提高 SOD,Na⁺-K⁺-ATPase 和 Ca²⁺-Mg²⁺-ATPase 的活性,提高机体抗氧化能力,清除衰老机体产生的过多自由基,抑制细胞、组织及机体的过氧化过程,维持细胞内 Ca²⁺ 稳态,从而延缓骨骼肌衰老,提高运动能力^[32]。另外,枸杞子对老年大鼠骨骼肌线粒体 DNA 氧化损伤有一定的保护作用。

补肾益气类方药还可通过提高相关酶蛋白的活力来改善线粒体功能。王学美等^[33]观察到老年大鼠用五子衍宗丸及菟丝子、枸杞子可明显减少其骨骼肌 mtDNA 缺失状况,明显提高线粒体呼吸链复合酶 IV 活力,增加骨骼肌线粒体 ATP 的合成。淫羊藿和枸杞子分别具有温肾阳与滋肾阴的作用,是常用的补肾及抗衰老中药。淫羊藿和枸杞子可明显减少老年大鼠骨骼肌线粒体 DNA 缺失,提高骨骼肌线粒体呼吸链复合酶 IV 活力^[34]。曾益宏等^[35]研究发现黄芪与四君子汤合用可提高骨骼肌线粒体 ATPase 的活性,且效果非常显著。

3 展望

骨骼肌衰退尤其是肌肉减少症不仅影响机体的身体活动能力,也会导致骨质疏松等疾病,严重影响生活质量。线粒体是与衰老密切相关的亚细胞器,骨骼肌的衰退过程与线粒体功能障碍密切相关。随着机体逐渐衰老,骨骼肌线粒体呈现出结构退化、膜通透性改变、氧化损伤、呼吸功能、酶活性及线粒体生物合成能力下降等改变。健其形体补之以气,益其精血补之以味,补肾益气类方药常被用于延缓骨骼肌衰老相关研究,该类方药主要通过改善衰老骨骼肌线粒体的结构和功能,延缓骨骼肌的衰老。但由于中药复方在体内作用的复杂性,其延缓线粒体功能退化的深层机制尚不太明确,且其延缓骨骼肌衰老是否还存在其他作用途径尚不明晰。如何在中医药理论体系指导下,结合现代实验技术,多角度、多层次地探明补肾益气类方药在延缓骨骼肌衰退中

的作用机制及构效关系,是开发此类方药过程中亟待解决的问题。

[参考文献]

[1] 王顺利,史仍飞. 衰老骨骼肌蛋白质的合成与抵抗 [J]. 中国组织工程研究,2013,17(15):2835-2841.

[2] Wagatsuma A, Sakuma K. Molecular mechanisms for age-associated mitochondrial deficiency in skeletal muscle [J]. J Aging Res, 2012, doi: 10.1155/2012/768304.

[3] Peterson C M, Johannsen D L, Ravussin E. Skeletal muscle mitochondria and aging: A review [J]. J Aging Res,2012,doi:10.1155/2012/194821.

[4] Kaufman B A, Durisic N, Mativetsky J M, et al. The mitochondrial transcription factor TFAM coordinates the assembly of multiple DNA molecules into nucleoid-like structures[J]. Mol Biol Cell, 2007,18(9):3225-3236.

[5] Ahmad R, 蒋鹏程,顾韵,等. 不同年龄人群肌肉组织中 7 种线粒体酶的表达差异 [J]. 江苏大学学报:医学版,2014,24(1):22-30.

[6] DiMauro S, Tanji K, Bonilla E, et al. Mitochondrial abnormalities in muscle and other aging cells: classification, causes, and effects [J]. Muscle Nerve, 2002, 26(5):597-607.

[7] Fossati S, Cam J, Meyerson J, et al. Differential activation of mitochondrial apoptotic pathways by vasculotropic amyloid-beta variants in cells composing the cerebral vessel walls [J]. FASEB J, 2010, 24(1):229-241.

[8] MacFarlane M, Williams A C. Apoptosis and disease: a life or death decision [J]. EMBO Rep, 2004, 5(7):674-678.

[9] Marzetti E, Hwang J C Y, Lees H A, et al. Mitochondrial death effectors: relevance to sarcopenia and disuse muscle atrophy [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(3):235-244.

[10] Antonsson B. Bax and other pro-apoptotic Bcl-2 family “killer-proteins” and their victim the mitochondrion [J]. Cell Tissue Res, 2001, 306(3):347-361.

[11] 陈涛,卢健,陈彩珍. MTDNA 突变诱导的细胞凋亡通路对 Sarcopenia 的作用运动对其影响的分子机制 [J]. 浙江体育科学,2010,32(2):117-121.

[12] 陈彩珍,卢健,苏有存. 抗阻训练对 D-半乳糖衰老模型大鼠骨骼肌线粒体膜的影响 [J]. 西安体育学院学报,2011,28(1):83-86.

[13] Ruiz-Meana M, Abellán A, Miró-Casas E, et al. Opening of mitochondrial permeability transition pore induces hypercontracture in Ca²⁺ overloaded cardiac myocytes [J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(6):

542-552.

[14] 刘友章,刘江凯,弓淑珍,等. 中医“脾主肌肉”与骨骼肌舒缩运动中能量代谢关系的探讨[J]. 江苏中医药,2009,41(4):5-7.

[15] 常徽,糜漫天,顾艳艳. 黑米花色苷对白血病细胞株 HL-60 及正常淋巴细胞活性氧及线粒体膜电位的影响[J]. 第三军医大学学报,2008,30(7):585-587.

[16] Li M, Hou G, Huang D N, et al. Muscle atrophy and oxidative stress[J]. J Biochem Mol Biol,2009,25(5):415-420.

[17] Powers S K, Kavazis A N, McClung J M. Oxidative stress and disuse muscle atrophy[J]. J Appl Physiol, 2007,102(6):2389-2397.

[18] 曾正中,文立,郝俊琴,等. 耐力训练及限食对老龄大鼠骨骼肌线粒体氧化及抗氧化水平影响的比较研究[J]. 体育科技文献通报,2014,22(3):41-42.

[19] 薄海,王逊,陈啟祥,等. 运动对衰老骨骼肌卫星细胞成肌分化中线粒体活性氧生成的影响及调控机制[J]. 中国运动医学杂志,2012,31(5):475-482.

[20] Corbu A, Scaramozza A, Badiali-degiorgi L, et al. Satellite cell characterization from aging human muscle[J]. Neurol Res,2010,32(1):63-72.

[21] Lees S J, Rathbone C R, Booth F W. Age-associated decrease in muscle precursor cell differentiation[J]. Am J Physiol-Cell Ph,2006,290(2):609-615.

[22] Malinska D, Kudin A P, Bejtka M, et al. Changes in mitochondrial reactive oxygen species synthesis during differentiation of skeletal muscle cells [J]. Mitochondrion,2012,12(1):144-148.

[23] 张茂林,邱幸凡,张法涵,等. 补肾防衰方对老年大鼠肾肝心肌骨骼肌线粒体呼吸功能影响的研究[J]. 中医药学刊,2003,21(8):1260-1267.

[24] 李保良,赵晓山,罗仁,等. 亚健康疲劳状态时血清对骨骼肌细胞线粒体膜细胞色素 C 氧化酶活性和线粒体能量负荷的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2008,12(37):7258-7262.

[25] Schmuck G, Mihail F. Effects of the carbamates fenoxycarb, propamocarb and propoxur on energy supply, glucose utilization and SH-groups in neurons [J]. Arch Toxicol,2004,78(6):330-337.

[26] Schwarze S R, Lee C M, Chung S S, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of old rhesus monkeys [J]. Mech Age Dev, 1995, 83(2):91-101.

[27] Wanagat J, Cao Z, Pathare P, et al. Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting and oxidative damage in sarcopenia[J]. FASEB J,2001,15(2):323-332.

[28] López-Lluch G, Irusta P M, Navas P, et al. Mitochondrial biogenesis and healthy aging [J]. Exp Gerontol,2008,43(9):813-819.

[29] 宋雅芳,王晓燕,刘友章,等. 健脾益气中药对脾虚大鼠骨骼肌、胃粘膜线粒体超微结构的影响[J]. 中药药理与临床,2009,25(2):6-8.

[30] 张茂林,张六通,邱幸凡. 补肾防衰方对老年大鼠肾、肝、心肌、骨骼肌线粒体超微结构的影响[J]. 中国中医药科技,2002,9(2):98-99.

[31] 黄红,黄宏兴,李颖,等. 补肾健脾活血方对骨质疏松骨骼肌线粒体通透转换孔调控的影响[J]. 新中医,2010,42(6):113-115.

[32] 刘萍,丁玉琴,王爱梅,等. 六味地黄汤对 D-半乳糖致衰老小鼠运动能力的影响[J]. 中国医药导报,2008,5(11):16-18.

[33] 王学美,富宏,刘庚信. 五子衍宗丸及其拆方对老年大鼠骨骼肌线粒体 DNA 氧化损伤的影响[J]. 中国老年学杂志,2001,21(4):292-294.

[34] 王学美,富宏,刘庚信. 淫羊藿、枸杞子对老年大鼠线粒体 DNA 缺失、线粒体呼吸链酶复合体和 ATP 合成的影响[J]. 北京大学学报:医学版,2002,34(1):68-71.

[35] 曾益宏,刘友章,徐升. 益气健脾法对脾虚证大鼠模型骨骼肌线粒体 ATPase 活性的影响[J]. 长春中医药大学学报,2009,25(2):171-172.

[责任编辑 刘德文]