运动和营养素的细胞内作用靶点
——线粒体：阿尔茨海默病防治的新思路

王 逊，龙建纲*，刘健康*

摘 要：阿尔茨海默病（Alzheimer Disease，AD）是一种与年龄相关的神经退行性疾病，目前缺乏有效的防治方法。研究表明，适量的运动和营养素，可以通过改善脑内线粒体的功能，延缓认知功能衰退和阿尔茨海默病的发生和发展。我们将这类靶向于线粒体的营养素或天然产物定义为线粒体营养素。本文从线粒体角度，综述了运动和线粒体营养素对阿尔茨海默病中神经元的作用机制，为阿尔茨海默病的防治提供新的思路。

关键词：阿尔茨海默病；线粒体；运动；营养素
中图分类号：G804.5　　文献标志码：A　　文章编号：1006-1207(2013)06-0049-05

Targeting Mitochondria with Exercise and Nutrients: A New Strategy for the Prevention of Alzheimer Disease

Wang Xun, Long Jian-gang*, Liu Jian-kang*
(Institute of Mitochondrial Biology and Medicine, School of Life and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China)

Abstract: AAlzheimer disease (AD) is an age-related neurodegeneration disease and there is no effective way of treatment at present. Previous studies reported that moderate exercise and nutrients, which promote brain mitochondrial function, could delay or slow down cognitive decline and the progression of AD. Such nutrients or natural products, which are targeted at mitochondria, are defined as mitochondrial nutrients. The paper summarizes the effects of exercise and mitochondrial nutrients on the neurons in AD in order to provide new strategy for the treatment and prevention of AD.

Key words: Alzheimer disease; mitochondrion; exercise; nutrient

阿尔茨海默病（Alzheimer ' s Disease, AD）是一种渐进式的神经退行性疾病，主要表现为认知障碍、行动迟缓和记忆力减退等[1-4]。其主要原因为脑部与记忆有关的区域出现大量的淀粉样蛋白（Aβ）沉淀和纤维缠绕[3]。线粒体作为细胞的能量"供给站"，供给神经元几乎全部能量需求。AD 中，脑部神经元的线粒体出现功能障碍，加速神经元凋亡。

我们和其他一些实验室研究发现，适量的运动是改善线粒体功能及动态变化的有效方式；而一些营养素或天然产物，如硫辛酸（lipoic acid, LA）、左旋乙酰肉碱（acetyl-L carnitine, ALCAR）、表没食子儿茶素没食子酸酯（epigallo catechin gallate, EGCG）和白藜芦醇（resveratrol, RES）等，通过改善神经元线粒体功能，如产能率提高和抗氧化体系提升等，减少神经元的凋亡，延缓 AD 发生发展或减轻其症状。我们将这一类能够相对靶向于线粒体、改善线粒体功能的营养素和天然产物定义为线粒体营养素。采用运动和线粒体营养素干预的方法，协同改善线粒体功能，可能为 AD 防治提供新的策略。

1　AD 中脑内线粒体的损伤

1.1 线粒体动态变化异常

线粒体融合分裂的动态平衡为线粒体功能正常的标志之一，AD 中，神经元中线粒体出现动态失衡。Manczak 等报道，线粒体外膜分裂蛋白，动态相关蛋白 1（Drp1）和线粒体分裂蛋白 1（Fis1），随着早期、中期和晚期 AD 发展[5]，表达逐渐上升。与此同时，线粒体融合蛋白、线粒体融合蛋白 1/2（Mfn1/2）和视萎缩因子 1（OPA1）、表达水平逐渐下降。然而 Drp1 表达升高与 Aβ 堆积有关[6]。在 Aβ 诱导的 N2a 细胞模型中，Drp1 和 Fis1 表达上升，线粒体出现片段化，这也是细胞凋亡的诱因之一[7]。与此不同的是，淀粉样蛋白前体蛋白（APP）过表达的 M17 细胞系中，Drp1 和 OPA1 表达下降，Fis1 表达上升，同时线粒体的分布出现异常，主要在核周聚集[8]。但在家族性的 AD 鼠中，40 周龄老鼠的脑部线粒体融合分裂蛋白并未出现明显变化[9]，Tg2576

收稿日期：2013-07-22
基金项目：国家自然科学基金（No. 31070740、31370844）
第一作者简介：王逊，男，博士。主要研究方向：神经退行性疾病与线粒体异常。
通讯作者简介：龙建纲，男，教授，博导。主要研究方向：衰老及衰老相关疾病的线粒体退变与修复机制；刘健康，男，教授，博导。主要研究方向：自由基生物学与线粒体代谢机制及线粒体相关疾病的防治。
作者单位：西安交通大学生命科学与技术学院，线粒体生物医学研究所，西安 710049

鼠系（APP 过表达），Fis1 mRNA 水平上升，Mfn1 mRNA 水平下降，但 Drp1、Mfn2 和 OPA1 无明显变化，其线粒体变得少且短，胞体和突触间的线粒体的移动受到损害 [10]。在 Tg4510 鼠系（Tau 过表达）和果蝇（人源 Tau R406W 突变体过表达）中，线粒体定位的 Drp1 减少，但 Drp1 总量无明显变化，因为被 Tau 修饰的肌动蛋白（actin）异常稳定，进而抑制 Drp1 与线粒体的结合，使线粒体变长，进而导致神经退行性疾病 [11]。

融合分裂蛋白变化不一致可能是不同模型不同细胞系的原因，但 AD 中，确实存在线粒体动态失衡，但它是因是果仍存争议。

1.2 线粒体生物合成功能紊乱

AD 中，线粒体功能障碍导致能量供应减少，氧化应激升高，以至神经元凋亡。大量的研究报道，神经元中线粒体出现 ATP 合成减少、活性氧（ROS）升高、细胞色素 c 氧化酶（COX Ⅳ）活性降低、膜电位（MMP）降低等 [7, 10, 12]。其一，可能为 Aβ 跨膜进入到线粒体 [13]，引起线粒体内环境的紊乱，影响线粒体功能和代谢。另外，Prep，存在于线粒体的基质中，能清除 Aβ，在 AD 病人的脑中，其活性下降，不能有效清除 Aβ，加速疾病恶化 [14]。

PGC-1α 通过活化核呼吸因子（Nrf）和线粒体转录因子（Tfam），进而调节核编码线粒体基因的表达。近来报道，细胞受到应激时，PGC-1α 进入线粒内部，但进入之后会发挥何作用仍需要进一步确认。但是 AD 模型的 N2a 细胞系中，PGC-1α 表达上调 [7]，其可能为线粒体功能障碍的补偿效应，只存在于一定的阶段，最后神经元仍会降低。

1.3 线粒体 DNA（mtDNA）损伤

哺乳动物线粒体基因组编码 37 个基因，是一个环状的，且无内含子 [15]，22 个基因编码转运 RNA，2 个基因编码核糖体 RNA，13 个基因编码电子传递链（ETC）亚基，同时线粒体基因组的密码子与核基因的密码子有一定区别 [16]。

Gredilla 等报道，随着年龄的增长，碱基切除修复（BER）能力下降，这会导致 mtDNA 稳定性下降及神经元线粒体功能障碍，可能引发衰老带来的神经退行性疾病 [17]。不同种族有其基因特点，汉族人群中，Tfam 突变与散发的 AD 病有关（LOAD）[18]。芬兰北博滕区的人口中，有两个常见的 mtDNA 突变（(m.3243 A>G，m.8344 A>G）与 AD 有关 [19]。

2 运动与 AD

运动作为代谢性疾病的有效改善手段，同样可以提高神经元能量代谢及改善 AD。适量的运动提高脑部神经元线粒体工作效率并减少氧化应激 [20]，自主跑轮运动能增加大脑海马中线粒体的生物合成，包括 ATP 生成、线粒体呼吸和 MMP 等 [21]。研究报道，耐力运动主要通过活化 Sirt1 和 PGC-1α，并增加 mtDNA 拷贝数 [22, 23]，提升三羧酸循环（TCA）中所需酶的活性 [24]，来加强脑部神经元线粒体生物合成。

大量研究报道，适当的运动延缓 AD 的发生或发展。例如，急性有氧运动通过改善脑源性神经营养因子（BDNF）水平，以缓解 AD[25]。长期自主跑轮运动可缓解 AD 模型鼠认知障碍 [26]。其中，Um 等报道，运动提升 AD 模型鼠的抗氧化体系，包括定位于线粒体的 MnSOD[27]。Garcia 等报道，运动改善症状的同时，mtDNA 拷贝数目出现显著性增加 [28]。

以上研究证据显示，运动在改善 AD 的同时，线粒体的功能也会得到提升。另外，运动同样能提升正常老鼠神经元的线粒体功能。提示：运动可能通过改善 AD 模型鼠线粒体功能，以改善其症状。

3 线粒体营养素与 AD

线粒体营养素是刘健康教授定义的一类能靶向作用于线粒体，促进线粒体生成并改善线粒体功能的营养素及天然产物，包括硫辛酸、乙酰肉碱、B 族维生素、羟基酪醇（HT）、表没食子儿茶素没食子酸酯等。线粒体营养素可通过清除自由基、提高线粒体酶的底物与辅因子水平、增强线粒体酶活性、促进线粒体的损伤修复与自噬以及诱导二相酶防御系统来减少氧化损伤，预防和治疗衰老相关相关疾病 [29, 30]。以下对部分线粒体营养素对 AD 及相关的认知功能改善进行简介。

EGCG 是绿茶中多酚类组分。我们组前期报道，EGCG 能增强二相抗氧化系统，降低细胞内氧化应激，改善线粒体功能障碍 [31]。类似报道有，EGCG 可以改善衰老大鼠大脑线粒体 ETC 复合物活性，提升抗氧化系统 [32, 33]。

EGCG 能降低正常小鼠大脑海马神经元中 APP 水平 [34]，改善线粒体膜脂质过氧化水平 [35]。ADAM10 通过上调 α-分泌酶，减少 Aβ 沉淀，在 Tg2576 鼠系中，EGCG 通过激活 ADAM10，降低 Tau 磷酸化水平，改善其认知功能 [35-38]。APP/PS1 过表达 N2a 细胞系中，EGCG 提高其线粒体呼吸控制比（RCR）、MMP 和 ATP 合成 [39]。但 EGCG 存在一定剂量依赖性 [40]，同时纳米级的 EGCG 比普通 EGCG 作用效率高 [41]。

RES 富含于葡萄籽和红酒，有延年益寿之功效 [42-45]，它通过 Sirt1 和 PGC-1α 影响线粒体功能 [46]，能改善神经元氧化应激 [47-49]。另外 RES 通过 Sirt1 活化 AMPK 只需要两个小时 [50]，能在短时间内调控线粒体生物合成。

Tg19959 鼠系中，RES 减少 Aβ 沉降，但 APP 表达水平上升 [51]，这与 Dasgupta 报道相反 [50]，这可能与 APP 后续剪切有关。值得注意的是，RES 并不能影响 Aβ 的生成，只加速其清除速度 [52]。RES 通过提升 OPA1、Mfn2 等减少 Aβ 诱导的线粒体片段化，但同时 PGC-1α 和 ETC 复合物表达下降 [7]。RES 能两方面改善 AD：一是通过改善线粒体功能；二是通过加速 Aβ 的清除。

LA 为线粒体代谢的一种辅酶，它的还原型二氢硫辛酸（DHLA）具有很强还原性 [53, 54]。ALCAR 包含有肉碱和乙酰基，肉碱对于线粒体 β-氧化至关重要，乙酰基用于维持乙酰辅酶 A（Acetyl-CoA）活性 [55]。LA 和 ALCAR 能直接改善线粒体代谢，抵抗衰老所引起的相关疾病，包括 AD。

LA 和 ALCAR 能提高衰老大鼠脑神经元 Complex V 表达水平及抗氧化酶体系 [56]，改善海马神经元线粒体错乱无序的结构 [57, 58]。Abdul 等报道 LA 和 ALCAR 通过激活

PI3K-AKT 通路，提升抗氧化体系，来延缓或改善 AD[59]。

4 结论

运动或线粒体营养素可以通过调节线粒体复合物表达水平及活性、抗氧化水平、线粒体质量控制（主要为融合和分裂）以及线粒体生物合成等促进线粒体功能，改善阿尔茨海默病（图 1）。采用运动联合线粒体营养素干预的综合方案，可能是 AD 防治的新的有效策略。

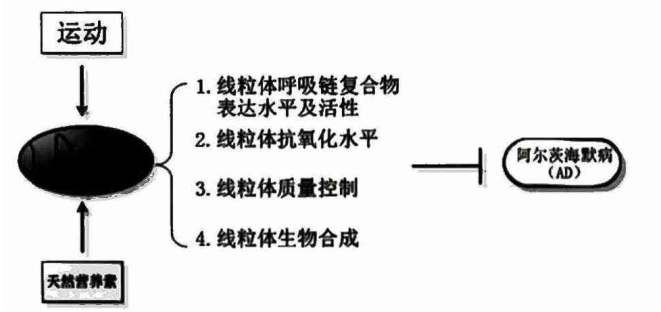

图 1 运动、天然营养素和阿尔茨海默病与线粒体关系示意图

Figure 1 Relations between Exercise, Natural Nutrients, AD and Mitochondria

参考文献：

[1] Selkoe DJ. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy[J]. *Physiological reviews* , 81(2):741-766.

[2] Mattson MP. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease[J]. *Nature* , 430(7000):631-639.

[3] LaFerla FM, Green KN, Oddo S. (2007). Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease[J]. *Nature reviews Neuroscience,* 8(7):499-509.

[4] Reddy PH, Beal MF. (2008). Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease[J]. *Trends in molecular medicine*, 14(2):45-53.

[5] Braak H, Braak E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes[J]. *Acta neuropathologica*, 82(4):239-259.

[6] Manczak M, Calkins MJ, Reddy PH. (2011). Impaired mitochondrial dynamics and abnormal interaction of amyloid beta with mitochondrial protein Drp1 in neurons from patients with Alzheimer's disease: implications for neuronal damage[J]. *Hum Mol Genet* , 20(13):2495-2509.

[7] Manczak M, Mao P, Calkins MJ, Cornea A, Reddy AP, Murphy MP, Szeto HH, Park B, Reddy PH. (2010). Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease neurons[J]. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD , 20 Suppl 2:S609-631.

[8] Wang X, Su B, Siedlak SL, Moreira PI, Fujioka H, Wang Y, Casadesus G, Zhu X. (2008). Amyloid-beta overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 105(49):19318-19323.

[9] Trushina E, Nemutlu E, Zhang S, Christensen T, Camp J, Mesa J, Siddiqui A, Tamura Y, Sesaki H, Wengenack TM et al. (2012). Defects in mitochondrial dynamics and metabolomic signatures of evolving energetic stress in mouse models of familial Alzheimer's disease. PloS one 7(2):e32737.

[10] Calkins MJ, Manczak M, Mao P, Shirendeb U, Reddy PH. (2011). Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria, abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Hum Mol Genet* , 20(23):4515-4529.

[11] DuBoff B, Gotz J, Feany MB.(2012). Tau promotes neurodegeneration via DRP1 mislocalization in vivo[J]. *Neuron*, 75(4):618-632.

[12] Cassano T, Serviddio G, Gaetani S, Romano A, Dipasquale P, Cianci S, Bellanti F, Laconca L, Romano A, Padalino I et al . (2012). Glutamatergic alterations and mitochondrial impairment in a murine model of Alzheimer disease[J]. *Neurobiology of aging*, 33(6):1121.e1121-1112.

[13] Sinha M, Behera P, Bhowmick P, Banerjee K, Basu S, Chakrabarti S. (2011). Aging promotes amyloid-β peptide induced mitochondrial dysfunctions in rat brain: a molecular link between aging and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 27(4):753-765.

[14] Alikhani N, Guo L, Yan S, Du H, Pinho C, Chen J, Glaser E, Yan S. (2011). Decreased proteolytic activity of the mitochondrial amyloid-? degrading enzyme, PreP peptidasome, in Alzheimer's disease brain mitochondria[J]. *Journal of Alzheimer's disease : JAD,* 27(1):75-87.

[15] Wallace DC. (2005). The mitochondrial genome in human adaptive radiation and disease: on the road to therapeutics and performance enhancement. Gene, 354:169-180.

[16] Khan SM, Smigrodzki RM, Swerdlow RH. (2007). Cell and animal models of mtDNA biology: progress and prospects[J]. *Am J Physiol Cell Physiol,* 292(2):C658-669.

[17] Gredilla R, Weissman L, Yang J, Bohr V, Stevnsner T.(2012,). Mitochondrial base excision repair in mouse synaptosomes during normal aging and in a model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of aging*, 33(4):694-707.

[18] Zhang Q, Yu JT, Wang P, Chen W, Wu ZC, Jiang H, Tan L.(2011). Mitochondrial transcription factor A (TFAM) polymorphisms and risk of late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese[J]. *Brain research,* 1368:355-360.

[19] Kruger J, Hinttala R, Majamaa K, Remes AM.(2010). Mitochondrial DNA haplogroups in early-onset Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration[J]. *Mol Neurodegener*, 5:8.

[20] Navarro A, Gomez C, Lopez-Cepero JM, Boveris A.(2004). Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer[J]. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*, 286(3):R505-511.

[21] Ding Q, Vaynman S, Souda P, Whitelegge JP, Gomez-Pinilla F.(2006). Exercise affects energy metabolism and neural plasticity-related proteins in the hippocampus as revealed by proteomic analysis[J]. *The European journal of neuroscience*, 24(5):1265-

1276.

[22] Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM . (2011). Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain[J]. *Journal of applied physiology*, 111(4):1066-1071.

[23] Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roige S, Camins A, Escorihuela RM, Pallas M. (2011). Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain[J]. *Journal of applied physiology,* 111(5):1380-1390.

[24] Kirchner L, Chen WQ, Afjehi-Sadat L, Viidik A, Skalicky M, Hoger H, Lubec G. (2008). Hippocampal metabolic proteins are modulated in voluntary and treadmill exercise rats[J]. *Exp Neurol,* 212(1):145-151.

[25] Coelho FG, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Teodorov E, Santos-Galduroz RF: Acute Aerobic Exercise Increases Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Elderly with Alzheimer's Disease[J]. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2013.

[26] Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. (2005). Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 25(17):4217-4221.

[27] Um HS, Kang EB, Koo JH, Kim HT, Jin L, Kim EJ, Yang CH, An GY, Cho IH, Cho JY. (2011). Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience research,* 69(2):161-173.

[28] Garcia-Mesa Y, Gimenez-Llort L, Lopez LC, Venegas C, Cristofol R, Escames G, Acuna-Castroviejo D, Sanfeliu C. (2012). Melatonin plus physical exercise are highly neuroprotective in the 3xTg-AD mouse[J]. *Neurobiology of aging* , 33(6):1124 e1113-1129.

[29] Liu J. (2008). The Effects and Mechanisms of Mitochondrial Nutrient alpha-Lipoic Acid on Improving Age-Associated Mitochondrial and Cognitive Dysfunction: An Overview[J]. *Neurochem Res*, 33(1):194-203.

[30] Liu J, Ames BN. (2005). Reducing mitochondrial decay with mitochondrial nutrients to delay and treat cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease[J]. *Nutr Neurosci*, 8(2):67-89.

[31] Liu J, Shen W, Zhao B, Wang Y, Wertz K, Weber P, Zhang P. (2009).Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity. Hope from natural mitochondrial nutrients[J]. *Advanced drug delivery reviews,* 61(14):1343-1352.

[32] Srividhya R, Zarkovic K, Stroser M, Waeg G, Zarkovic N, Kalaiselvi P.(2009). Mitochondrial alterations in aging rat brain: effective role of (-)-epigallo catechin gallate. International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience 27(3):223-231.

[33] Kishido T, Unno K, Yoshida H, Choba D, Fukutomi R, Asahina S, Iguchi K, Oku N, Hoshino M. (2007). Decline in glutathione peroxidase activity is a reason for brain senescence: consumption of green tea catechin prevents the decline in its activity and protein oxidative damage in ageing mouse brain[J]. *Biogerontology,* 8(4):423-430.

[34] Avramovich-Tirosh Y, Reznichenko L, Mit T, Zheng H, Fridkin M, Weinreb O, Mandel S, Youdim MB. (2007). Neurorescue activity, APP regulation and amyloid-beta peptide reduction by novel multi-functional brain permeable iron- chelating- antioxidants, M-30 and green tea polyphenol, EGCG[J]. *Current Alzheimer research* , 4(4):403-411.

[35] Levites Y, Youdim MB, Maor G, Mandel S. (2002). Attenuation of 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation and cell death by tea extracts in neuronal cultures[J]. *Biochemical pharmacology*, 63(1):21-29.

[36] Obregon DF, Rezai-Zadeh K, Bai Y, Sun N, Hou H, Ehrhart J, Zeng J, Mori T, Arendash GW, Shytle D et al. (2006). ADAM10 activation is required for green tea (-)-epigallocatechin-3-gallate-induced alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein[J]. *The Journal of biological chemistry,* 281(24):16419-16427.

[37] Rezai-Zadeh K, Shytle D, Sun N, Mori T, Hou H, Jeanniton D, Ehrhart J, Townsend K, Zeng J, Morgan D et al. (2005). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice[J]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* , 25(38):8807-8814.

[38] Rezai-Zadeh K, Arendash GW, Hou H, Fernandez F, Jensen M, Runfeldt M, Shytle RD, Tan J. (2008). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice[J]. *Brain research*, 1214:177-187.

[39] Dragicevic N, Smith A, Lin X, Yuan F, Copes N, Delic V, Tan J, Cao C, Shytle RD, Bradshaw PC. (2011). Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and other flavonoids reduce Alzheimer's amyloid-induced mitochondrial dysfunction[J]. *Journal of Alzheimer's disease : JAD,* 26(3):507-521.

[40] Zheng J, Ramirez VD. (2000). Inhibition of mitochondrial proton F0F1-ATPase/ATP synthase by polyphenolic phytochemicals[J]. *British journal of pharmacology*, 130(5):1115-1123.

[41] Smith A, Giunta B, Bickford PC, Fountain M, Tan J, Shytle RD. (2010). Nanolipidic particles improve the bioavailability and alpha-secretase inducing ability of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *International journal of pharmaceutics*, 389(1-2):207-212.

[42] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL et al . (2003). Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan[J]. *Nature,* 425(6954):191-196.

[43] Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D. (2004). Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans[J]. *Nature*, 430(7000):686-689.

[44] Bauer JH, Goupil S, Garber GB, Helfand SL.(2004). An accelerated assay for the identification of lifespan-extending interventions in Drosophila melanogaster[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 101(35):12980-12985.

[45] Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellerino A. (2006). Resveratrol prolongs lifespan and retards the

onset of age-related markers in a short-lived vertebrate[J]. *Current biology : CB*, 16(3):296-300.

[46] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P et al. (2006). Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha[J]. *Cell,* 127(6):1109-1122.

[47] Yousuf S, Atif F, Ahmad M, Hoda N, Ishrat T, Khan B, Islam F. (2009). Resveratrol exerts its neuroprotective effect by modulating mitochondrial dysfunctions and associated cell death during cerebral ischemia[J]. *Brain research*, 1250:242-253.

[48] Della-Morte D, Dave KR, DeFazio RA, Bao YC, Raval AP, Perez-Pinzon MA. (2009). Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin 1-uncoupling protein 2 pathway[J]. *Neuroscience*, 159(3):993-1002.

[49] Zini R, Morin C, Bertelli A, Bertelli AA, Tillement JP. (2002). Resveratrol-induced limitation of dysfunction of mitochondria isolated from rat brain in an anoxia-reoxygenation model[J]. *Life sciences*, 71(26):3091-3108.

[50] Dasgupta B, Milbrandt J. (2007). Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(17):7217-7222.

[51] Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, Chen HL, Beal MF, Gibson GE. (2009). Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease[J]. *Neurochemistry international*, 54(2):111-118.

[52] Marambaud P, Zhao H, Davies P. (2005). Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides[J]. *The Journal of biological chemistry,* 280(45):37377-37382.

[53] Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. (1995). Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant[J]. *Free Radical Biology and Medicine,* 19(2):227-250.

[54] Packer L, Roy S, Sen CK. (1997). Alpha-lipoic acid: a metabolic antioxidant and potential redox modulator of transcription[J]. *Adv Pharmacol*, 38:79-101.

[55] Pettegrew JW, Levine J, McClure RJ. (2000). Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression[J]. *Mol Psychiatry*, 5(6):616-632.

[56] Long J, Gao F, Tong L, Cotman C, Ames B, Liu J . (2009). Mitochondrial decay in the brains of old rats: ameliorating effect of alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine[J]. *Neurochemical research*, 34(4):755-763.

[57] Liu J, Head E, Gharib AM, Yuan W, Ingersoll RT, Hagen TM, Cotman CW, Ames BN. (2002). Memory loss in old rats is associated with brain mitochondrial decay and RNA/DNA oxidation: Partial reversal by feeding acetyl-L-carnitine and/or R-{alpha}-lipoic acid[J]. *PNAS*, 99(4):2356-2361.

[58] Aliev G, Liu J, Shenk J, Fischbach K, Pacheco G, Chen S, Obrenovich M, Ward W, Richardson A, Smith M et al.(2009). Neuronal mitochondrial amelioration by feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to aged rats[J]. *J Cell Mol Med*, 13(2):320-333.

[59] Abdul H, Butterfield D. (2007). Involvement of PI3K/PKG/ERK1/2 signaling pathways in cortical neurons to trigger protection by cotreatment of acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid against HNE-mediated oxidative stress and neurotoxicity: implications for Alzheimer's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 42(3):371-384.

（责任编辑：何聪）

（上接第40页）

[8] 王盟清.自甘冒险于我国运动侵权事故适用之研究[D].体育大学(林口)体育研究所硕士伦文.2010.

[9] 王胜传.体育人身伤害法律责任研究[J].军事体育进修学院学报,第32卷第4期,2012.

[10] 王勇."自甘冒险"行为的认定及法律适用[J].市场周刊理论研究,2010.

[11] 文波.论侵权行为法中的自甘冒险[D].西南财经大学硕士论文,2008.

[12] 田雨.自甘风险在体育侵权案件中的司法适用[J].武汉学报,2009.

[13] 艾湘南.体育侵权案中如何适用自甘风险规则——以侵权责任法为视角[J].武汉体育学院学报,2010,44(12).

[14] 成澎.论自甘冒险制度的适用[D].山东大学硕士论文.2011.

[15] 吴志正.运动参与者于运动中对于他人人身侵害之法律责任[J].台湾大学法学论丛,2013,42(1).

[16] 吕翎.休闲体育侵权的免责事由[D].天津商业大学硕士论文,2011.

[17] 林振煌.休闲体育法规、理论与实务[M].台北:永然文化,4版,2007.

[18] 孟倩.美国中小学生人身伤害事故归责要件及免责事由[J].比较教育研究,2006(12).

[19] 邵强.论体育运动中的自甘冒险[D].黑龙江大学硕士论文.2012.

[20] 高金宝.竞技体育人身伤害侵权行为研究[D].内蒙古大学硕士论文,2011.

[21] 陈聪富.自甘冒险与运动伤害[J].台北大学法学论丛,2010(73).

[22] 陈湘瑜.论自甘风险[D].山东大学硕士论文,2011.

[23] 彭婕.体育侵权中的风险自负[D].烟台大学硕士论文,2007.

[24] 华继媛.论自甘冒险[D].苏州大学硕士论文.2010.

[25] 杨佩霞,余煜刚.竞技体育伤害侵权责任及合理规避——以竞技规则为视角[J].湖南工业大学学报,2012,17(4).

[26] 廖焕国,黄芬.质疑自甘冒险的独立性[J].华中科技大学学报,2010,24(5).

[27] 韩勇.体育法的理论与实践〔M〕.北京:北京体育大学出版社,2009.

[28] 韩勇.体育伤害自甘风险抗辩的若干问题研究[J].体育学刊,2010,17(9).

[29] 韩勇.体育活动中安全保障义务的判断标准[J].体育学刊，2009,16(12).

（责任编辑：陈建萍）