

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.09.001

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191219.1052.002.html>(2019-12-19)

快速老化小鼠红细胞和肌肉功能的增龄性变化及相关性研究*

王雅兰¹, 吕欣¹, 葛宝金¹, 周东涛¹, 周德正¹, 黄国伟^{1△}, 常红^{1,2▲}

(天津医科大学;1. 公共卫生学院;2. 康复医学系 300070)

[摘要] **目的** 探讨快速老化小鼠红细胞和肌肉功能的增龄性变化,为衰老相关研究提供可靠适合的动物模型。**方法** 选择 4 月龄和 10 月龄快速老化小鼠亚系 8 (SAMP8) 及 10 月龄抗快速老化小鼠亚系 1 (SAMR1) 小鼠各 10 只,采用老化度评分评估小鼠老化程度,以红细胞数目、血红蛋白(Hb)水平、红细胞分布宽度(RDW)变异系数(RDW-CV)及 RDW 标准差(RDW-SD)评估红细胞功能,相对肌肉质量、抓力、转棒式疲劳实验和游泳实验评估小鼠肌肉功能。**结果** 老化度评分显示,10 月龄 SAMP8 小鼠评分高于同月龄 SAMR1 小鼠,表现出更严重的老化状态($P < 0.05$);红细胞功能评估显示,10 月龄 SAMP8 小鼠较 4 月龄 SAMP8 小鼠红细胞数目和 Hb 水平下降($P < 0.05$),RDW 增加($P < 0.05$);肌肉功能评估显示,10 月龄 SAMP8 小鼠肌肉质量明显低于同月龄 SAMR1 及 4 月龄 SAMP8 小鼠($P < 0.05$),肌肉力量和肌肉耐力下降($P < 0.05$),游泳速度减慢($P < 0.05$);相关性分析结果显示红细胞数目、Hb 水平与抓力之间呈正相关($r = 0.407, 0.416, P < 0.05$)。**结论** SAMP8 小鼠在衰老过程中表现出增龄性红细胞和肌肉功能的下降,可作为研究年龄相关造血和肌肉功能衰退的动物模型。

[关键词] 快速老化小鼠;红细胞功能;肌肉功能;老化**[中图法分类号]** R332**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)09-1377-04

Age-related changes and correlation of erythrocyte and muscle function in senescence-accelerated mouse*

WANG Yalan¹, LYU Xin¹, GE Baojin¹, ZHOU Dongtao¹, ZHOU Dezheng¹, HUANG Guowei^{1△}, CHANG Hong^{1,2▲}

(1. School of Public Health; 2. Faculty of Rehabilitation Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

[Abstract] **Objective** To study the age-related changes of erythrocyte and muscle function in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) to provide a reliable and suitable animal model for aging-related research. **Methods** Each 4-month-old and 10-month-old SAMP8 and 10-month-old senescence-accelerated mouse prone 1 (SAMR1) were selected. The aging degree was evaluated by adopting the senescence scoring, the erythrocyte function was evaluated by the red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb) level, RBC distribution width-coefficient of variation (RDW-CV) and RDW-standard deviation (RDW-SD), and the mouse muscle function was evaluated by the relative muscle mass, grip force, rotating-rod fatigue test and swimming test. **Results** The senescence scores indicated that the score in 10-month-old SAMP8 was higher than that in the same month old of SAMR1, showing more serious aging status ($P < 0.05$); the erythrocyte function evaluation showed that compared with 4-month-old SAMP8, the RBC count and Hb level in 10-month-old SAMP8 was decreased ($P < 0.05$), while RDW was increased ($P < 0.05$). The muscle function evaluation showed that the muscle mass in 10-month-old SAMP8 was significantly lower than that in the same month old SAMP1 and 4-month-old SAMP8 ($P < 0.05$), the muscle strength and endurance were decreased ($P < 0.05$) and the swimming speed was slowed ($P < 0.05$). The correlation analysis results showed that the RBC count and hemoglobin level were positively correlated with the grip force ($r = 0.407, 0.416, P < 0.05$). **Conclusion** SAMP8 exhibits a decrease of age-related erythrocyte and muscle function, during the aging process, which can serve as an animal model for studying the aging-related functional decline of hematopoiesis and muscle.

[Key words] senescence accelerated mouse; erythrocyte function; muscle function; aging

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81730091,81472967)。 作者简介:王雅兰(1992-),住院医师,硕士,主要从事营养与神经退行性疾病的诊治研究。 △ 通信作者,E-mail:huanguowei@tmu.edu.cn; ▲ 通信作者,E-mail:changhong@tmu.edu.cn。

在衰老相关疾病(如肌肉衰减综合征、神经退行性疾病等)研究领域,老化动物模型十分常见^[1-3],其中自然衰老动物模型虽然能够很好地反映衰老相关的病理生理特征,但其寿命较长,衰老进程长,因此与年龄相关的研究既昂贵又费时^[4]。越来越多的研究者希望可以寻找到合适的快速衰老动物模型用于衰老相关疾病的研究,从而代替自然衰老动物模型。选用合适的动物模型进行衰老相关器官和系统功能的研究是整个实验设计合理性与结果可信性的关键。快速老化小鼠(senescence accelerated mouse, SAM)由日本京都大学的竹田俊男教授培育,分为 SAM 亚系(SAM prone, SAMP)和抗 SAM 亚系(SAM resistant, SAMR)两类^[5]。在 SAMP 的不同亚系中, SAMP8 小鼠表现为记忆和学习能力下降、小脑退化等改变,此外有研究发现其肌肉功能也存在变化。与普通小鼠 2~3 年的寿命相比, SAMP8 小鼠平均寿命在 12 个月左右,可明显减少实验持续时间。本研究通过对年老(10 月龄) SAMP8、SAMR1 小鼠及年轻(4 月龄) SAMP8 进行研究,以期衰老相关功能变化的研究提供有价值的参考信息。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

20 只 SAMP8 和 10 只 SAMR1 雄性 SPF 级小鼠,均来源于北京大学医学部实验动物科学部[SCXK(京)2016-0010],体质量 25~28 g。所有小鼠饲养于中国医学科学院放射医学研究所实验动物房[SYXK(津)2018-0008],控制温度(23±1)℃和湿度(50±5)%,光照/黑暗周期为 12/12 h,饲喂 AIN-93M 纯化饲料,自由取食和饮水。本研究经天津医科大学动物伦理委员会批准(TMUaMEC2019003)。

1.1.2 主要试剂与实验仪器

血细胞分析仪清洗液、溶血剂、稀释液及血细胞分析仪(URIT-2900Vet Plus),均购自中国桂林优利特公司;转棒式疲劳仪(YLS-4C)购自中国济南益延公司,抓力计(MK-380M)购自日本 Muromachi Kikai 公司,电子天平(PL602-S)购自瑞士 Mettler Toledo 公司,分析天平(AUY120)购自日本岛津公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组

分别取 10 只 SAMP8 和 10 只 SAMR1 小鼠,从 4 月龄饲养至 10 月龄(P8-10 组和 R1-10 组),此外,行为学实验前再纳入 10 只 4 月龄 SAMP8 小鼠(P8-4 组)。其中 R1-10 组小鼠作为 P8-10 组小鼠的模型对照,用来判定 SAMP8 小鼠呈现快速衰老特征;P8-4 组作为 P8-10 组小鼠年轻对照,用于判定 P8-10 组小鼠变化是否呈增龄性。

1.2.2 基本情况评估

(1)老化度评分:参照日本京都大学竹田俊男和细川昌则教授制订的评分标准^[6],从小鼠的反应性、

被动性逃避反应、皮毛光泽、皮毛粗糙程度、脱毛程度、皮肤溃疡、眼周病变、角膜混浊、角膜溃疡、白内障、脊柱后凸等 11 项指标对各组小鼠进行逐一评分,其中每项指标再划分为 3~5 个不同等级,标定分值。积分越高代表老化度越高。(2)体质量的监测:每周使用电子天平称量各组小鼠体质量,监测小鼠体质量变化情况。(3)摄食量的监测:每 3 天使用电子天平称量小鼠的饲料剩余量,监测各组小鼠摄食量的变化。

1.2.3 红细胞功能测定

采用腹主动脉采血方式,小鼠麻醉后,取仰卧位,打开腹腔,充分暴露其腹主动脉,用一次性采血针在腹主动脉分叉处与血管平行插入,接入 EDTA-K2 抗凝管,采集血液 1.0 mL。采用全自动血细胞分析仪检测红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)水平、红细胞分布宽度(RDW)变异系数(RDW-CV)和 RDW 标准差(RDW-SD)。

1.2.4 肌肉功能测定

(1)相对肌肉质量测定:采用小腿肌肉代表全身肌肉情况,体质量校正后反映全身相对肌肉量。处死小鼠并采集血液后,迅速剥离胫骨前肌和腓肠肌,用生理盐水进行漂洗,滤纸吸干多余水分后用分析天平称量质量,并计算胫骨前肌和腓肠肌质量之和与体质量的比率。(2)转棒式疲劳实验:通过小鼠在转棒上运动状态及掉落时间,反映小鼠肌肉耐力及平衡能力。实验包括 2 d 训练日和 1 d 测试日。训练日仪器设定转速为 10 r/min,设定时间为 300 s。每只小鼠训练每天 3 次,每次间隔 30 min 休息时间,训练过程中掉落则将小鼠再放置到转棒上,经过 2 d 训练后保证在测试日前每只小鼠均能够熟悉并能够在转棒上稳定运动。测试日仪器设定转速为 5 r/min 匀速增至 40 r/min,之后转速稳定在 40 r/min,设定时间为 300 s。记录小鼠掉落时间作为疲劳耐受时间即潜伏期,若超过 300 s 仍未掉落,时间则记录为 300 s。(3)抓力测试:用于评价小鼠的肌肉力量,将小鼠轻轻放在金属网的中心部位,用手抓住鼠尾并轻轻地向后方拉动,待小鼠四爪抓紧金属网时,均匀用力向后方牵拉至鼠爪松开,此时仪器会显示此次小鼠四肢抓力的最大值,记录数据,重复进行 5 次同样的操作,取 3 次较大抓力的平均值作为抓力值。(4)游泳实验:用于评价小鼠运动能力。将小鼠放置在直径 80 cm,水深 50 cm 的水桶中,水温保持在 19~22 ℃,采用视频追踪系统记录小鼠运动轨迹,游泳时间为 1 min,计算小鼠平均游泳速度。

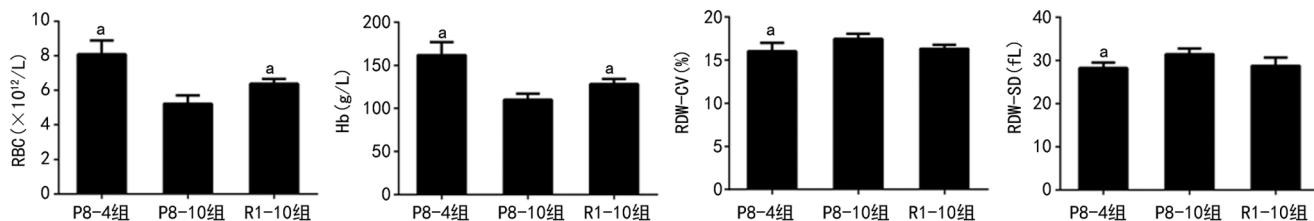
1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计软件进行分析,绘图软件 GraphPad Prism 8.0 作图。实验数据均符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,重复测量资料采用重复测量方差分析。所有检验均为双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 各月龄 SAMP8 和 SAMR1 小鼠老化度评分、体质量及摄食量比较 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

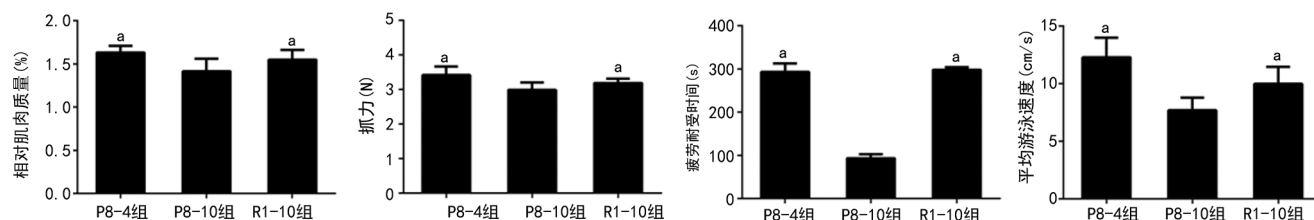
月龄	老化度评分(分)		体质量(g)		摄食量(g/d)	
	SAMP8	SAMR1	SAMP8	SAMR1	SAMP8	SAMR1
4	0.53±0.52	0.20±0.41	30.02±2.01	30.56±1.60	3.87±0.42 ^a	3.52±0.08
5	0.93±0.89	0.45±0.51	31.63±2.63	32.21±2.08	4.00±0.40 ^a	3.62±0.08
6	1.46±1.05 ^a	0.55±0.69	35.49±3.35	33.90±3.75	3.98±0.40 ^a	3.56±0.11
7	2.77±1.69 ^a	1.00±0.56	36.91±4.04 ^a	34.01±3.60	4.00±0.43 ^a	3.59±0.16
8	3.64±1.29 ^a	1.95±0.76	35.68±3.86	34.61±3.85	4.13±0.33 ^a	3.58±0.08
9	4.09±1.64 ^a	2.45±1.00	36.21±3.53	34.85±4.23	3.91±0.38 ^a	3.65±0.14
10	4.88±0.99 ^a	3.26±0.99	35.09±4.40	35.25±3.87	4.00±0.31 ^a	3.71±0.06

^a: $P < 0.05$, 与 SAMR1 比较。



^a: $P < 0.05$, 与 P8-10 组比较。

图 1 各组小鼠红细胞功能测定结果比较 ($n=10$)



^a: $P < 0.05$, 与 P8-10 组比较。

图 2 各组小鼠肌肉功能测定结果比较 ($n=10$)

2 结果

2.1 各月龄 SAMP8 与 SAMR1 小鼠老化情况、体质量及摄食量比较

记录 SAMP8 与 SAMR1 小鼠自 4~10 月龄老化度评分、进食量及体质量的变化情况,老化度评分随着月龄增加,评分逐渐增加,表现出自成熟期(4~6 月龄)起迅速老化的特点,自 6 月龄起 SAMP8 小鼠较同月龄 SAMR1 小鼠得分更高($P < 0.05$),呈现出更严重的衰老状态。体质量结果经重复测量方差分析显示,除 7 月龄 SAMP8 与 SAMR1 小鼠体质量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)外,其余月龄体质量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。摄食量结果显示, SAMP8 小鼠摄食量始终高于同月龄 SAMR1 小鼠($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组小鼠红细胞功能的增龄性变化结果比较

P8-10 组小鼠 RBC 及 Hb 水平均明显低于 P8-4 组和 R1-10 组($P < 0.05$)。P8-10 组小鼠 RDW-CV 和 RDW-SD 均明显高于 P8-4 组($P < 0.05$);与 R1-10 组小鼠 RDW-CV 和 RDW-SD 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。

2.3 各组小鼠肌肉功能的增龄性变化结果比较

P8-10 组相对肌肉质量(肌肉质量/体质量)及四

肢抓力均较小,均明显低于 P8-4 组和 R1-10 组($P < 0.05$);P8-10 组小鼠的运动协调能力下降,与 P8-4 组和 R1-10 组小鼠相比表现为疲劳耐受时间缩短($P < 0.05$);P8-10 组平均游泳速度低于 P8-4 组和 R1-10 组($P < 0.05$),见图 2。

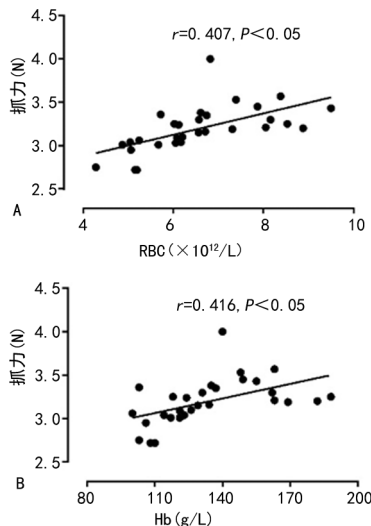


图 3 SAMP8 和 SAMR1 小鼠 RBC 及 Hb 水平与抓力的相关性分析 ($n=10$)

2.4 SAMP8 和 SAMR1 小鼠 RBC 及 Hb 水平与抓

力相关性分析

对 RBC 及 Hb 水平与抓力进行相关性分析发现,红细胞数目及 Hb 水平与抓力均呈明显正相关($r = 0.407, 0.416, P < 0.05$),见图 3。

3 讨 论

本实验采用衰老相关研究中常用的 SAMP8 小鼠,进行红细胞和肌肉功能的研究。SAM 小鼠来自 1968—1973 年的 AKR/J 繁殖群,其中包括具有快速衰老特征的 SAMP 和抵抗快速衰老特征的 SAMR^[7]。在 SAMP 中,SAMP8 表现出阿尔茨海默病相似的病理变化,同时出现认知功能的增龄性衰退^[8],但关于其红细胞和肌肉功能变化的研究较少。由于 SAMP8 小鼠在 4 月龄后开始迅速衰老,在此之前与同月龄 SAMR1 小鼠相当,所以本研究选择 4 月龄 SAMP8 小鼠作为年轻对照,选择 SAMR1 小鼠作为正常老化对照。在动物模型中,限制热量摄入可能通过减少氧化应激延缓衰老和预防年龄相关疾病^[9]。本研究发现,SAMP8 小鼠在喂养过程中摄食量始终高于同月龄 SAMR1 小鼠,这可能导致 SAMP8 小鼠体内氧化应激水平较高,因而衰老速度较快。

红细胞是血液中数量最多的血细胞,过少可造成贫血。Hb 是高等生物体内的一种含铁蛋白质,是运输二氧化碳和氧气的载体,在衰老过程中,高等生物体内会产生大量内源性自由基,会造成红细胞膜的脂质过氧化及破裂并破坏机体内能量代谢平衡,进而导致 RBC 与 Hb 水平下降^[10]。RDW 可以反映红细胞大小不等的程度,增加的 RDW 反映了红细胞稳态的严重失调,包括红细胞生成受损和红细胞存活异常,这可能归因于各种潜在的代谢异常,如端粒长度缩短、氧化应激、炎症、营养不良、血脂异常、高血压和促红细胞生成素功能改变等^[11]。充足的氧气供给对于人体器官的正常功能至关重要,特别是主要参与肌肉功能的骨骼肌^[12]。红细胞携氧能力降低是组织缺氧的重要病因,缺氧状态下大脑皮层受损并进一步影响肌肉功能^[13]。本研究显示,年老的 SAMP8 小鼠出现增龄性携氧能力下降,并可能存在贫血状况,无法满足机体运动功能的需求。

运动功能的下降是衰老引起人类身体健康和生活质量下降的重要表现之一^[14]。运动系统由骨、骨连接和骨骼肌组成,有研究表明伴随年龄增长的肌肉量与肌肉功能降低,会导致老年人运动能力下降,进而造成各种不良后果^[15]。本研究选择相对肌肉质量、肌肉力量、肌肉耐力、平均游泳速度反映衰老小鼠模型的肌肉功能。有研究表明,阿尔茨海默病患者在跑步机上的滞留时间(即运动耐力)减少^[16],在转棒式疲劳实验中,年老的 SAMP8 小鼠协调运动能力最差,运动耐力最低,说明 SAMP8 小鼠也具有类似阿尔茨海默病患者运动能力降低的特征。行为测试结果显示,SAMP8 小鼠 4 月龄较 10 月龄表现出更强的肌肉力量,更低的运动协调缺陷,表明 SAMP8 小鼠出现增龄

性肌肉功能降低;在同月龄 SAMP8 和 SAMR1 之间运动能力的明显差异也验证了 SAMP8 小鼠的确为快速老化动物模型,并可用于肌肉功能的研究。

在本研究中,Hb 作为运送氧气主要的运输载体,血液中 RBC、Hb 水平的增加可以提升氧气运输能力,RBC 及 Hb 水平和小鼠抓力之间存在明显相关性($r = 0.407, 0.416, P < 0.05$)。在最近的研究中发现,RBC 破损后出现溶血和贫血,导致其更易黏附于内皮,血流变与血流动力学紊乱,从而造成患者骨骼肌萎缩、肌肉功能减弱及生活质量低下^[17]。

总而言之,本研究发现 SAMP8 小鼠随着月龄的增加,老化度逐渐增加,血液 RBC、Hb 水平下降同时 RDW 升高,并且肌肉相对质量、力量、耐力及运动能力下降,符合衰老进程。因此,采用 SAMP8 小鼠模型适用于研究老年性相关疾病的预防与治疗、治疗药物的筛选及相关作用机制的研究。

参考文献

- [1] PALLAS M,CAMINS A,SMITH M A,et al. From aging to Alzheimer's disease:unveiling "the switch" with the senescence-accelerated mouse model (SAMP8)[J]. J Alzheimers Dis,2008,15(4):615-624.
- [2] DEEPA S S,BHASKARAN S,ESPINOZA S A,et al. A new mouse model of frailty:the Cu/Zn superoxide dismutase knockout mouse [J]. GERO-SCIENCE,2017,39(2):187-198.
- [3] ZHANG N,CHOW S K,LEUNG K S,et al. An animal model of co-existing sarcopenia and osteoporotic fracture in senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8)[J]. Exp Gerontol,2017,97(1):1-8.
- [4] 王喆,李瑞生. 衰老动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志,2013,23(3):67-70.
- [5] TAKEDA T,HOSOKAWA M,HIGUCHI K. Senescence-accelerated mouse (SAM):a novel murine model of accelerated senescence[J]. J Am Geriatr Soc,1991,39(9):911-919.
- [6] HOSOKAWA M,KASAI R,HIGUCHI K,et al. Grading score system;a method for evaluation of the degree of senescence in senescence accelerated mouse (SAM)[J]. Mech Ageing Dev,1984,26(1):91-102.
- [7] 刘强和,黄鑫,罗香林,等. 快速老化小鼠耳蜗传出神经的增龄性变化[J]. 重庆医学,2010,39(20):2713-2714.
- [8] HEILBRONN L K,RAVUSSIN E. Calorie restriction and aging:review of the literature and implications for studies in humans[J]. (下转第 1386 页)

- antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(20):13291-13295.
- [23] YANG J J, TAO H, HU W, et al. MicroRNA-200a controls Nrf2 activation by target Keap1 in hepatic stellate cell proliferation and fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(11):2381-2389.
- [24] STEPkowski T M, KRUSZEWSKI M K. Molecular cross-talk between the NRF2/KEAP1 signaling pathway, autophagy, and apoptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(9):1186-1195.
- [25] SRIRAM N, KALAYARASAN S, SUDHANDIRAN G. Epigallocatechin-3-gallate augments antioxidant activities and inhibits inflammation during bleomycin-induced experimental pulmonary fibrosis through Nrf2 - Keap1 signaling[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(3):221-236.
- [26] SONG M K, LEE J H, RYOO I G, et al. Bardoxolone ameliorates TGF- β 1-associated renal fibrosis through Nrf2/Smad7 elevation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 138:33-42.
- [27] CHEN W, SUN Z, WANG X J, et al. Direct interaction between Nrf2 and p21 (Cip1/WAF1) upregulates the Nrf2-mediated antioxidant response[J]. *Mol Cell*, 2009, 34(6):663-673.
- [28] ZOU Y, HU M, LEE J, et al. Nrf2 is essential for timely M phase entry of replicating hepatocytes during liver regeneration[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 308(4):G262-268.
- [29] PARK C K, LEE Y, KIM K H, et al. Nrf2 is a novel regulator of bone acquisition[J]. *Bone*, 2014, 63(1):36-46.
- [30] SUN Y X, XU A H, YANG Y, et al. Role of Nrf2 in bone metabolism[J]. *J Biomed Sci*, 2015, 22(1):101-107.
- [31] HAN X, YAO W F, LIU Z P, et al. Lipoxin a4 preconditioning attenuates intestinal ischemia reperfusion injury through Keap1/Nrf2 pathway in a lipoxin a4 receptor Independent manner[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:9303606-9303617.
- [32] JIN W, JIA Y Q, HUANG L, et al. Lipoxin a (4) methyl ester ameliorates cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion through activating ERK/Nrf2 signaling pathway in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124:145-152.
- [33] CHENG X, HE S, YUAN J, et al. Lipoxin a4 attenuates LPS-induced mouse acute lung injury via Nrf2-mediated e-cadherin expression in airway epithelial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 93:52-66.

(收稿日期:2019-08-16 修回日期:2019-12-13)

(上接第 1380 页)

- Am J Clin Nutr*, 2003, 78(3):361-369.
- [9] SARASWAT K, RIZVI S I. Novel strategies for anti-aging drug discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2017, 12(9):955-966.
- [10] MAIRBAEURL H, WEBER R E. Oxygen transport by hemoglobin[J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(2):1463-1489.
- [11] SALVAGNO G L, SANCHIS-GOMAR F, PICANZA A, et al. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(2):86-105.
- [12] ZELLER-PLUMHOFF B, DALY K R, CLOUGH G F, et al. Investigation of microvascular morphological measures for skeletal muscle tissue oxygenation by image-based modelling in three dimensions[J]. *J R Soc Interface*, 2017, 14(135):20170635.
- [13] SZUBSKI C, BURTSCHER M, LOSCHER W N. The effects of short-term hypoxia on motor cortex excitability and neuromuscular activation[J]. *Appl Physiol*, 2006, 101(6):1673-1677.
- [14] 肖国强. 健康体力运动对中老年人身体机能的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(8):129-131.
- [15] LYU A K, ZHU S Y, CHEN J L, et al. Inhibition of TLR9 attenuates skeletal muscle fibrosis in aged sarcopenic mice via the p53/SIRT1 pathway[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 122(1):25-33.
- [16] NADKARNI N K, LEVINE B, MCILROY W E. Impact of subcortical hyperintensities on dual-tasking in alzheimer disease and aging[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2012, 26(1):28-35.
- [17] MERLET A N, CHATEL B, HOURDE C A, et al. How sickle cell disease impairs skeletal muscle function; implications in daily Life[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(1):4-11.

(收稿日期:2019-07-24 修回日期:2019-12-09)