

基于数据挖掘的股外侧肌基因表达谱的增龄性变化研究

杨若愚^{1*}, 李晓凡¹, 李馨逸¹, 朱利扬², 王碧云³

摘要:目的:基于数据挖掘的分析方法,研究骨骼肌增龄性的基因表达差异,探讨与老年人肌肉衰减综合症相关的差异基因,分析差异基因富集的重要分子通路,寻找相关分子标记,为后续工作提供可能的研究线索和思路。方法:利用基于高通量平台检测的老年人和年轻人的股外侧肌的基因表达数据,进行差异基因筛选,并利用相关在线数据库和分析工具进行GO和KEGG富集分析,使用STRING在线工具和Cytoscape软件分析和制作差异基因的蛋白互作网络,寻找相关分子标记。结果:筛选出2028个股外侧肌的增龄性差异表达基因,其中2020个为表达下调基因、8个为表达上调基因。通过基因富集分析,在维生素消化吸收、T细胞受体信号通路、神经营养蛋白信号通路、神经活性配体-受体相互作用、Jak-STAT信号通路、胰岛素抵抗等重要通路均有较多的差异基因的富集。利用蛋白互作网络分析和相关算法得到CXCR5、ADCY8、NPY等核心基因。结论:骨骼肌增龄性变化存在大量的基因表达变化,其中绝大多数为基因表达的下调;差异基因可能通过多条重要的分子通路影响老年人群骨骼肌功能的下降和衰退,调控肌肉衰减综合症的发生与发展;筛选出的核心基因可为后续深入研究肌肉衰减综合症的分子标记物提供线索。

关键词:基因表达;富集分析;蛋白互作网络;肌肉衰减综合症

中图分类号:G80-05 文献标志码:A 文章编号:1006-1207(2021)02-0078-07

DOI:10.12064/ssr.20210209

Study on the Aging Changes in Gene Expression Profile of Vastus Lateralis Muscle Based on Data Mining

YANG Ruoyu^{1*}, LI Xiaofan¹, LI Xinyi¹, ZHU Liyang², WANG Biyun³

(1. College of Rehabilitation Sciences, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Shidong Hospital, Shanghai 200438, China; 3. School of Marine Sciences, Ningbo University, Ningbo 315832, China)

Abstract: Purpose: Based on the analysis method of data mining, this paper studied the differences in gene expression of aging in skeletal muscle, explored the differential genes relevant to sarcopenia in the elderly, analyzed the important molecular pathways of differential gene enrichment, and searched for relevant molecular markers to provide possible research clues and ideas for the follow-up work. Methods: Screen the differences in gene by using the gene expression data of the old and the young people's vastus lateralis muscle on the basis of high-throughput detection platform. Use relevant databases and analysis tools to make GO and KEGG enrichment analysis online. Use STRING online tools, Cytoscape software analysis and different gene protein interaction network to find relevant molecular markers. Results: 2028 differentially expressed genes were screened out, among which 2020 genes were down-regulated and 8 genes were up-regulated. Through gene enrichment analysis, more differential genes were enriched in vitamin digestion and absorption, T cell receptor signaling pathway, neurotrophic protein signaling pathway, neuroactive ligand-receptor interaction, JAK-STAT signaling pathway, insulin resistance and other important pathways. Hub gene, such as CXCR5, ADCY8 and NPY, were obtained by protein interaction network analysis and correlation algorithm. Conclusion: There are a lot of gene expression changes in skeletal muscle aging, most of which are down-

收稿日期: 2021-01-13

基金项目: 上海健康医学院“师资人才百人库”项目(A3-0200-21-311007)。

第一作者简介: 杨若愚,男,博士,助理研究员。主要研究方向:老年慢性疾病的康复,运动与健康促进。E-mail:ryyang999@hotmail.com。

作者单位: 1.上海健康医学院 康复学院,上海 201318;2.上海市杨浦区市东医院 康复医学科,上海 200438;

3.宁波大学 海洋学院,浙江宁波 315832。

regulation of gene expression. Differential genes may influence the decline and decay of skeletal muscle function in elderly population through several important molecular pathways, and regulate the occurrence and development of sarcopenia. The screened hub gene can provide clues for further research on molecular markers of muscle decay syndrome.

Key Words: gene expression; enrichment analysis; protein interaction network; sarcopenia

随着我国人口老龄化的不断加剧，老年人的健康状况越来越受到重视。有相关研究表明，老年人肌肉衰减综合症的发病率呈上升趋势，严重影响到了老年人群的生活质量^[1]。肌肉衰减综合症是一种以肌肉质量、力量、功能丧失为特征的老年综合征，可能会导致老年人肌肉萎缩、肌力下降、行动能力受限、跌倒、骨折、丧失自主生活能力甚至死亡，严重影响患者的身心健康，并给家庭社会带来沉重负担^[2]。

近年来的研究数据显示，肌肉衰减综合症作为一种增龄性疾病，与多种发病因素相关，这些因素主要包括：个体运动量消减、神经肌肉功能衰退、蛋白质的摄取及合成降低、个体激素水平波动、细胞凋亡及微环境变化、骨骼肌线粒体功能异常、活性氧水平增高、慢性炎症反应、骨骼肌自噬性程序性细胞死亡、钙的稳定状态失衡、自由基氧化受损、缺乏热量与蛋白质的摄取、骨骼肌修护功能损坏及基因与人种等^[3-4]。肌肉衰减综合症的高发人群为老年人，多伴有骨质疏松症^[5]，且与跌倒、活动障碍及代谢紊乱密切相关^[6]，并易造成慢性心肺疾病和吞咽功能障碍，是老年人生理功能逐渐减退的表现之一和重要原因。

肌肉衰减综合症的发病机制目前尚不完全明确，但其与年龄、激素水平、炎症及促细胞分解因子、神经肌肉调节失衡、营养等因素有关^[7]。随着高通量测序技术的不断发展，高通量测序技术在人类疾病诊断、文库筛选、转录调控、植物反转录研究等方面得到了越来越普遍的应用，并取得了巨大的成功，使得通过高通量测序技术研究肌肉衰减综合症成为了一种可能。通过筛选与肌肉衰减综合症可能相关的差异表达基因，为之后针对肌肉衰减综合症进行有效的靶基因治疗，提供肌肉衰减综合症可靠的诊断和预后生物学标志物的研究及诊断模型的建立打下基础。本研究利用生物信息学的方法，从美国国立生物中心（National Center for Biotechnology Information, NCBI）的基因芯片公共数据库（GEO）下载并整理股外侧肌增龄性的转录组高通量数据，筛选差异表达基因，寻找可能与骨骼肌增龄性因素相关的分子标记作为肌肉衰减综合症相关的诊断、治疗、预后的生物学标志物。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

GSE1428 数据集包含的 10 名年轻（19~25 岁）和 12 名老年（70~80 岁）男性受试者，均为高加索人种。这些受试者健康状况良好，体检及临床实验室检查正常。在采集样本前的 6 个月内，受试者没有服用过处方药，也没有进行过阻抗或耐力训练^[8]。

1.2 研究方法

1.2.1 数据获取及标准化处理

利用 GEO 下载与肌肉衰减综合症相关的基因表达数据集 GSE1428，用于筛选差异表达基因，该组数据采用 Affymetrix Human Genome U133A Array (GPL96) 平台进行检测。利用 R 语言平台对 GSE1428 芯片数据集进行数据评估和标准化处理。

1.2.2 差异基因的筛选

利用 R 语言平台读取探针平台文件 GPL96，安装并加载 limma 包进行差异基因的分析，安装并加载 BiomaRt 包对基因 ID 进行转换和注释。分析年轻男性股外侧肌样本和老年男性股外侧肌样本获得差异基因，包括表达上调基因和表达下调基因，显著差异基因的筛选条件设定为 $adj.P < 0.05$ 且 $|log FC| > 0.6$ ($adj.P$ 为调整后的 P , FC 为差异倍数，指老年人基因表达与青年人基因表达的比值)，并利用 R 语言软件包绘制相关图表。

1.2.3 差异基因的富集分析

利用 R 语言平台和 Cytoscape 软件进行 GO 和 KEGG pathway 富集分析并绘制相关图表。其中，GO 富集分析包括生物过程（Biological Process, BP）、分子功能（Molecularfunction, MF）和细胞组分（Cell Components, CC）， $adj.P < 0.05$ 为具有统计学意义。

1.2.4 蛋白互作网络制作及核心基因的确定

利用 STRING 在线工具和 Cytoscape 软件制作蛋白互作网络，并筛选相关核心基因。

2 研究结果

2.1 股外侧肌基因表达差异分析

经过对 GSE1428 芯片数据进行基因表达差异

分析及差异基因的筛选,共获得差异表达基因 2 028 个,其中有 2 020 个表达下调基因和 8 个表达上调

基因,根据 adj.P 升序排序,将其中排序前 25 个差异表达的基因列入表 1。

表1 差异表达基因的筛选

Table1 Screening of Differentially Expressed Genes

基因名称	LogFC	AveExpr	T	P	adj.P	B
C8A	-1.375 348	6.600 397	36.081 02	8.28×10 ⁻²²	1.03×10 ⁻¹⁷	39.647 03
CDK20	-1.155 554	7.284 734	34.074 24	3.03×10 ⁻²¹	1.88×10 ⁻¹⁷	38.447 89
CEP112	-1.040 196	5.910 531	29.152 42	1.03×10 ⁻¹⁹	3.28×10 ⁻¹⁶	35.123 11
PTPRA	-0.990 413	6.095 743	29.116 41	1.06×10 ⁻¹⁹	3.28×10 ⁻¹⁶	35.096 50
CDH10	-0.952 563	6.576 841	28.725 16	1.43×10 ⁻¹⁹	3.38×10 ⁻¹⁶	34.805 05
CLCA3P	-0.687 637	4.870 736	28.556 27	1.63×10 ⁻¹⁹	3.38×10 ⁻¹⁶	34.677 89
C22orf46	-1.286 702	6.872 703	27.415 84	4.08×10 ⁻¹⁹	7.23×10 ⁻¹⁶	33.797 07
PHF14	-0.623 923	4.886 860	26.118 47	1.21×10 ⁻¹⁸	1.74×10 ⁻¹⁵	32.745 50
FRMPD4	-0.925 164	7.707 820	26.065 11	1.26×10 ⁻¹⁸	1.74×10 ⁻¹⁵	32.701 07
MDM4	-0.824 908	5.182 785	25.763 37	1.64×10 ⁻¹⁸	2.04×10 ⁻¹⁵	32.447 94
CYLC2	-0.851 953	5.895 092	25.558 04	1.96×10 ⁻¹⁸	2.14×10 ⁻¹⁵	32.273 88
LOC100996325	-0.742 639	4.980 304	25.488 37	2.08×10 ⁻¹⁸	2.14×10 ⁻¹⁵	32.214 48
DSG2	-1.193 648	7.366 551	25.404 09	2.24×10 ⁻¹⁸	2.14×10 ⁻¹⁵	32.142 40
KIF11	-1.000 009	5.543 703	25.056 34	3.05×10 ⁻¹⁸	2.71×10 ⁻¹⁵	31.842 31
MILR1	-0.901 875	6.085 757	24.841 39	3.70×10 ⁻¹⁸	2.97×10 ⁻¹⁵	31.654 62
GABRR1	-0.836 091	5.537 987	24.803 86	3.83×10 ⁻¹⁸	2.97×10 ⁻¹⁵	31.621 68
DIRAS2	-0.755 727	4.974 021	24.349 04	5.78×10 ⁻¹⁸	4.22×10 ⁻¹⁵	31.218 24
KLF8	-0.860 772	6.024 568	24.277 81	6.17×10 ⁻¹⁸	4.25×10 ⁻¹⁵	31.154 34
MSX2	-0.668 748	5.687 526	24.059 81	7.54×10 ⁻¹⁸	4.92×10 ⁻¹⁵	30.957 59
VIP	-0.850 411	5.079 784	23.938 06	8.43×10 ⁻¹⁸	5.24×10 ⁻¹⁵	30.846 90
MMP1	-0.659 438	5.042 412	23.875 26	8.94×10 ⁻¹⁸	5.29×10 ⁻¹⁵	30.789 57
C5orf28	-0.615 558	4.974 623	23.720 73	1.03×10 ⁻¹⁷	5.83×10 ⁻¹⁵	30.647 85
ZNF711	-0.690 611	5.036 570	23.517 21	1.25×10 ⁻¹⁷	6.54×10 ⁻¹⁵	30.459 74
INSL4	-0.963 165	7.130 844	23.505 92	1.26×10 ⁻¹⁷	6.54×10 ⁻¹⁵	30.449 26
MBNL3	-0.713 014	5.149 721	23.122 35	1.82×10 ⁻¹⁷	8.69×10 ⁻¹⁵	30.089 98

注:AveExpr 为基因表达的平均值(Average Expression);B 为经验贝叶斯统计参数对数化后的值。

在筛选出差异基因后,对数据进行可视化分析。利用 R 语言平台制作差异表达基因的热图(图 1)和火山图(图 2)。如图 1 所示,热图中的每个小方格表示每个基因,其颜色表示该基因表达量大小,颜色越深,其表达量就越大(红色为上调,绿色为下调)。每行代表不同样本中每个基因的表达量情况,每列表示每个样品中所有基因的表达量情况。可从图 2 直观地看到上调基因和下调基因差异倍数与 adj.P 的分布情况。

2.2 基因表达差异的富集分析

2.2.1 GO 富集分析

在进行差异基因的筛选之后,利用 R 语言平台和 Cytoscape 以及 Cytoscape 的插件 BinGO 进行 GO 富集分析,GO 分析具体过程包括生物过程、分子功能和细胞组分。图 3 为 GO 功能富集分析的结果。

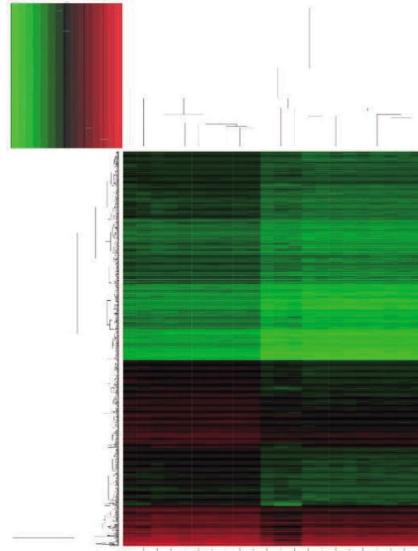


图1 差异基因热图

Figure1 Heat Map of Differential Genes

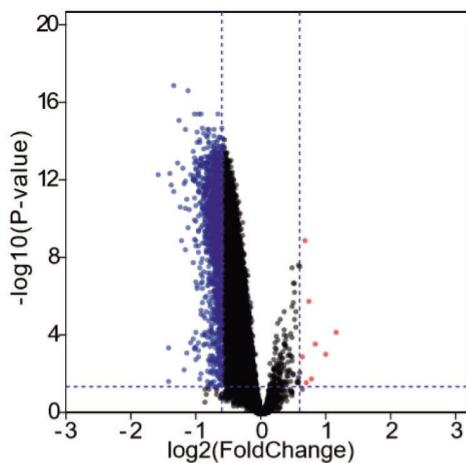


图2 差异基因火山图

Figure2 Volcano Map of Differential Genes

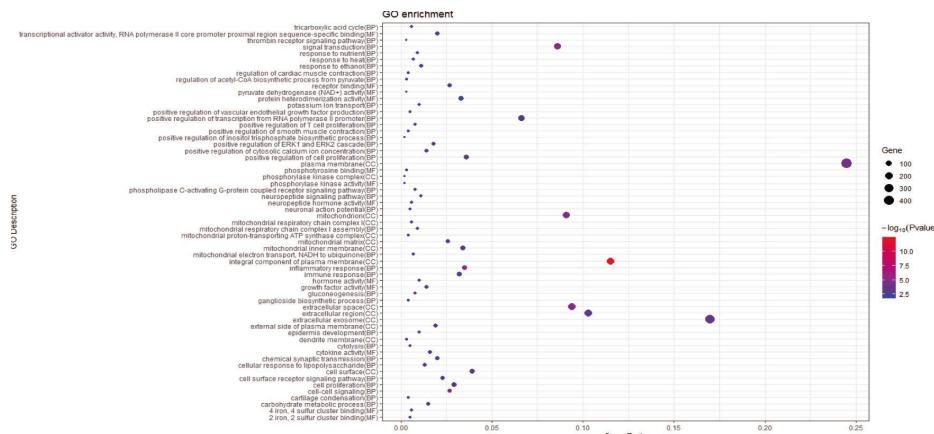


图3 GO 功能富集分析气泡图

Figure3 Bubble Diagram of GO Functional Enrichment Analysis

对其KEGG通路富集分析,得到了KEGG通路相关数据信息。图4为KEGG通路富集分析的气泡图。其中富集差异基因较多的通路有代谢信号转导通路(metabolic pathways)、神经活性配体受体相互作用通

如图3所示,差异表达基因主要参与信号转导(signal transduction)、RNA聚合酶II启动子转录的正调控(positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、炎症反应(inflammatory response)等生物过程。差异表达基因主要参与的分子功能方面有转录激活子活性、RNA聚合酶II核心启动子近端区序列特异性结合(transcriptional activator activity, RNA polymerase II core promoter proximal region sequence-specific binding)、蛋白质异源二聚化活性(protein heterodimerization activity)、受体结合(receptor binding)等。而在细胞组分方面,差异基因主要与细胞质膜(plasma membrane)、质膜的组成成分(integral component of plasma membrane)、细胞外基质(extracellular exosome)等方面有关。

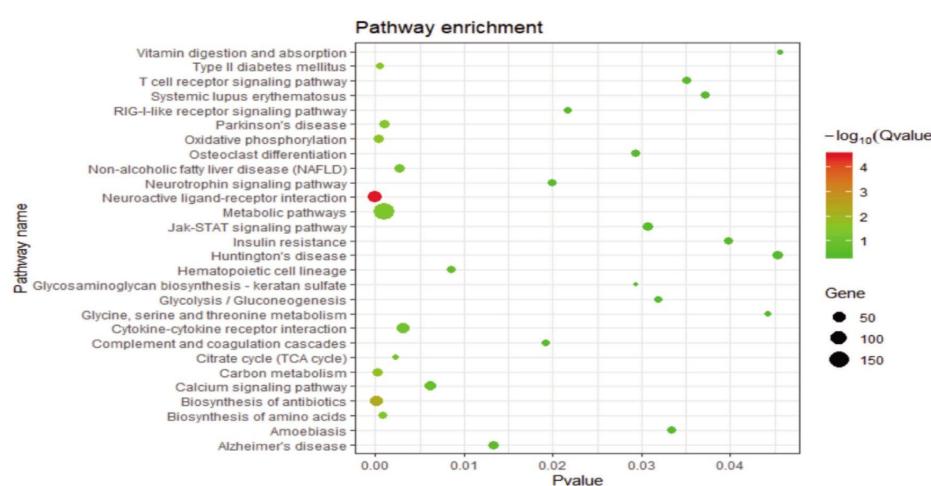


图4 KEGG 通路富集分析的气泡图

Figure4 Bubble Diagram of KEGG Pathway Enrichment Analysis

2.2.2 蛋白互作网络及核心基因的筛选

基于差异基因的筛选结果和KEGG通路相关数据信息,使用STRING在线数据库将差异基因导入,将最低互作分值(minimum required interaction score)

设置成最高可信(highest confidence 0.9),删除与其他蛋白质无相互作用的节点后,完成肌肉衰减综合症的蛋白互作网络,分析差异基因所编码的蛋白质之间的相互作用,得到蛋白互作网络图(图5)。

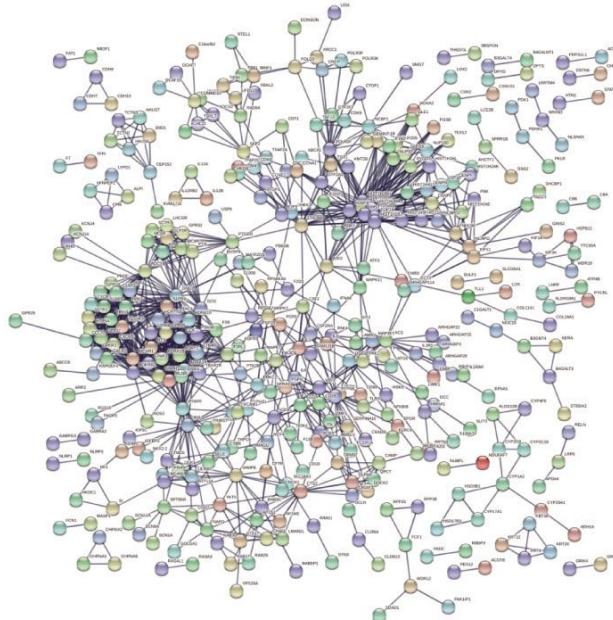


图5 差异基因的蛋白互作网络图

Figure5 Map of Protein Interaction Networks of Differential Genes

将图5所显示的蛋白互作网路的数据导入Cytoscape软件进行分析,计算节点的度(degree),利用蛋白互作网络核心基因互相作用的具体算法得出基因在互作网络中的权重值,数值越大说明该基因在网络中的作用越大,并列出degree排名前10位的中心节点蛋白,然后与差异基因的KEGG富集分析所得的显著性基因取交集,得到核心基因(hub genes)。图6为排名前10位的核心基因的相互作用关系。

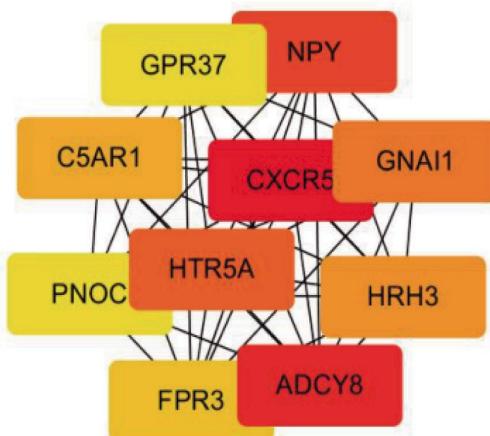


图6 排名前10位的核心基因互作网络关系图
Figure6 Top 10 Core Gene Interaction Networks

表2显示了图6中所涉及的核心基因的具体信息及其对应的degree。这些基因对于肌肉衰减综合症都是下调基因,说明这10个基因表达水平的下调可能与肌肉衰减综合症的发生和发展存在着一定的关系。

表2 核心基因的具体信息
Table2 Basic Information of Hub Gene

基因名称	具体描述	degree
CXCR5	C-X-C Motif Chemokine Receptor 5	21
ADCY8	Adenylate Cyclase 8	21
NPY	Neuropeptide Y	20
GNAI1	G Protein Subunit Alpha II	19
HTR5A	5-Hydroxytryptamine Receptor 5A	16
C5AR1	Complement C5a Receptor 1	16
HRH3	Histamine Receptor H3	14
FPR3	Formyl Peptide Receptor 3	12
GPR37	G Protein-Coupled Receptor 37	11
PNOC	Prepronociceptin	11

3 分析与讨论

肌肉衰减综合症作为一种增龄性的退行性疾病,其发生与发展有着循序渐进的过程,很多基因在肌肉衰减综合症的发生和进展过程中起到至关重要的作用^[9]。肌肉衰减综合症作为一种在老年人群中

常见的疾病，对老年人的日常生活活动能力造成了严重的危害，但却又往往被忽视，所以探究与肌肉衰减综合症有关的差异基因则具有重要的临床意义与研究价值^[10-11]。虽然有许多关于肌肉衰减综合症发生机制的研究，但其发生机制仍未完全明确，随着新技术特别是高通量基因测序技术的不断发展，通过从基因层面对肌肉衰减综合症进行进一步的讨论和研究，可对肌肉衰减综合症有更深层次的了解。本研究通过对基因芯片数据再挖掘分析，寻找与肌肉衰减综合症有关的差异表达基因，为之后研究肌肉衰减综合症的机制、诊断、治疗和预后提供参考。

本研究首先通过对芯片数据集 GSE1428 进行分析，最终发现有 2 028 个差异表达基因，其中有 2 020 个下调基因和 8 个上调基因，随后对这些差异基因进行 GO 功能富集分析，发现差异基因主要富集于信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、炎症反应等生物过程。在分子功能方面主要富集于转录激活子活性，RNA 聚合酶 II 核心启动子近端区序列特异性结合、蛋白质异源二聚化活性、受体结合等。而在细胞组分方面，差异基因富集于细胞质膜、质膜的组成成分、细胞外基质等。结果提示这些差异基因可能通过不同的信号通路、生物学过程产生了关键的作用，从而影响到肌肉衰减综合症的发生和发展。

在筛选所得到的差异基因 KEGG 富集通路结果中，神经活性配体-受体相互作用这一通路具有最高的显著性，而钙信号通路同时具有较高显著性和较多的基因富集。肌肉衰减综合症患者患病期间肌肉含量的减少和肌肉生理功能的衰退可能与多种神经递质及其受体相关，而神经活性配体受体相互作用信号通路是质膜上所有与细胞内外信号通路相关的受体和配体的集合^[12]。

肌肉衰减综合症患者的部分临床表现如肌肉肌力的减弱和引发肌肉收缩的刺激阈值增大都或许与钙信号通路相关。 Ca^{2+} 通道的化学本质是载体蛋白，在达到刺激阈值之后， Ca^{2+} 可与此载体蛋白相结合从而被转运，进而引发后续生理功能的实现，这种 Ca^{2+} 和载体蛋白的结合过程类似酶与底物的结合过程，具有一定的专一性。生物体中刺激以神经冲动的形式通过运动神经传递至效应器即可引起肌肉收缩，即冲动由神经肌肉接头传达于肌纤维细胞膜，使肌纤维细胞膜产生一个可传导的动作电位，即兴奋-收缩偶联，从而引发横桥运动，引起肌肉的收缩，收缩后的肌肉必须发生舒张后才具有下一次收缩的条件^[13]。在发生兴奋-收缩偶联过程中，由刺激产生的动作电位沿横管系统进入三联管，此时横管膜去极

化使终池大量释放 Ca^{2+} ， Ca^{2+} 通过钙离子通道的转运^[14]，才可以产生一系列的肌肉功能运动。除了肌细胞本身，衰老、缺氧、缺血所造成的损伤会引起机体过度释放兴奋性神经递质，从而使突触后膜处于一种持续性去极化状态，造成大量钙离子内流，引发细胞内一系列钙离子的生化反应，导致神经细胞凋亡^[15]。

本研究得到的可能与增龄性骨骼肌肌力和功能衰减相关的排名前 10 的核心基因，可为后续寻找肌肉衰减综合症相关分子标记物提供线索，但因为是通过对组学数据进行的生物信息学分析，并没有进行相关的功能验证，所以如果直接进行应用还存在一定问题，如果能在模型动物上进行相关的基因功能验证则较为稳妥。

4 小结

骨骼肌增龄性变化存在大量的基因表达的变化，其中绝大多数为基因表达的下调；差异基因可能通过多条重要的分子通路影响老年人群骨骼肌功能的下降和衰退，调控肌肉衰减综合症的发生与发展；筛选出的核心基因可为后续肌肉衰减综合症分子标记的相关研究工作提供新的线索和思路。

参考文献：

- [1] 吴琳瑾,李静欣.中国社区老年人肌少症患病率的 Meta 分析[J].现代预防医学,2019,46(22):4109-4112+4140.
- [2] Marzetti E., Calvani R., Tosato M., et al. Sarcopenia: An overview[J]. Aging Clin. Exp. Res., 2017, 29(1): 11-17.
- [3] Cruz-Jentoft A. J., Sayer A. A. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393(10191):2636-2646.
- [4] 杨明,游利.肌少症发病机制[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2018(4):15.
- [5] Scott D., Hayes A., Sanders K., et al. Operational definitions of sarcopenia and their associations with 5-year changes in falls risk in community-dwelling middle-aged and older adults[J]. Osteoporosis international, 2014, 25(1): 187-193.
- [6] 崔敏,于康,李春微,等.老年人肌肉衰减症和跌倒发生率及营养和运动干预相关研究进展的系统综述[J].中华临床营养杂志,2017, 6(5):278-285.
- [7] 陈玲燕,高鑫.肌少症的现况调查及发病机制研究进展[J].复旦学报(医学版),2016,43(06):751-756.
- [8] Giresi P. G., Stevenson E. J., Theilhaber J., et al. Identification of a molecular signature of sarcopenia[J]. Physiol. Genomics., 2005, 21(2):253-263.
- [9] Marty E., Liu Y., Samuel A., et al. A review of sarco-

- penia: Enhancing awareness of an increasingly prevalent disease[J]. Bone, 2017, 105:276-286.
- [10] Tsekoura M., Kastrinis A., Katsoulaki M., et al. Sarcopenia and its impact on quality of life[J]. Adv. Exp. Med. Biol., 2017, 987:213-218.
- [11] Beaudart C., McCloskey E., Bruyère O., et al. Sarcope-nia in daily practice: Assessment and management[J]. BMC Geriatr., 2016, 16(1):170.
- [12] Lauss M., Kriegner A., Vierlinger K., et al. Characteri-zation of the drugged human genome[J]. Pharmacogeno-mics. 2007, 8(8):1063-1073.
- [13] Dolphin A. C., Lee A. Presynaptic calcium channels: Sp-ecialized control of synaptic neurotransmitter release[J]. Nat. Rev. Neurosci., 2020, 21(4):213-229.
- [14] Agrawal A., Suryakumar G., Rathor R. Role of defective Ca^{2+} signaling in skeletal muscle weakness: Pharmacolo-gical implications[J]. J. Cell Commun. Signal, 2018, 12 (4):645-659.
- [15] Barbiera A., Sorrentino S., Lepore E., et al. Taurine at-tenuates catabolic processes related to the onset of sarco-penia[J]. Int. J. Mol. Sci., 2020, 21(22):8865.

(责任编辑:刘畅)

(上接第 59 页)

- W. J., Proctor D. N., et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults[J]. Med. Sci. Sports Exerc., 2009, 41 (7):1510-1530.
- [75] 朱为模.运动处方的过去、现在与未来[J].体育科研, 2020, 41(1):1-18.
- [76] Fragala M. S., Cadore E. L., Dorgo S., et al. Resistance training for older adults: Position statement from the national strength and conditioning association[J]. The Journal of Strength and Conditioning Research, 2019, 33(8): 2019-2052.
- [77] Baechle T. R., Westcott W. Fitness professionals guide to strength training older adults[M]. 2nd edition. Cham-paign, IL: Human Kinetics, 2010.
- [78] Westcott W., Baechle T. R. Strength training past 50[M]. 3rd edition. Champaign, IL: Human Kinetics, 2015.
- [79] Fekete M. Strength training for seniors: How to rewind your biological clock[M]. Illustrated edition. Alameda, CA: Hunter House, 2006.
- [80] Waehner P. Strength training for seniors: Increase your balance, stability, and stamina to rewind the aging pro-cess[M]. New York, NY: Skyhorse, 2020.
- [81] Best-Martini E., Jones-DiGenova K. A. Exercise for Fra-til Elders[M]. 2nd Edition. Champaign, IL: Human Ki-netics, 2014.

(责任编辑:刘畅)