

失神经骨骼肌中自噬介导肌萎缩的研究进展

张冲,孙瑾,王菁华

摘要 骨骼肌是人体最有活力并且最有可塑性的组织之一,它占人体总体重的40%,并且包含人体所有蛋白质的50%~75%。在骨骼肌运动过程中,每条肌纤维的收缩都受运动神经元的一个分支支配。骨骼肌失神经后,在结构、形态和超微结构等方面都会产生巨大的变化。自噬是细胞自杀的一种保守的形式,是失神经骨骼肌中卫星细胞耗竭的潜在机制。TGF- β 1是TGF- β 家族成员之一,并且通过自噬途径介导骨骼肌的萎缩效应。

关键词 失神经;骨骼肌;肌萎缩;自噬

中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201111

本文引用格式:张冲,孙瑾,王菁华.失神经骨骼肌中自噬介导肌萎缩的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2022,17(5):275-276,288.

骨骼肌对多种身体功能有重要的作用,包括能量转换,保持基础代谢以及为其他组织合成器官特异性蛋白提供氨基酸等^[1]。周围运动神经损伤严重损害骨骼肌的收缩功能。卫星细胞通过多次分裂对神经支配作出反应,最终与其他卫星细胞或肌细胞融合形成新的肌肉纤维。慢性神经支配后,卫星细胞数量急剧下降,这损害了肌纤维的再生和修复能力。卫星细胞的消耗可能导致在失神经或再神经肌肉中观察到的机械缺陷^[2]。肌肉萎缩是当肌肉质量由于多种因素减少时的衰弱的状态。肌肉萎缩主要以两种方式发生,一种是由于废用或去神经支配,另一种发生在多种病理状态下。营养不良、酒精相关肌病、衰老、肥胖和糖尿病会导致不同程度的肌肉萎缩。肌肉萎缩是由肌肉的变化定义的,包括肌纤维的收缩、纤维类型和肌球蛋白亚型的变化,以及细胞质、细胞器的净损失和总的蛋白质损失。肌肉萎缩的特征是由于蛋白质合成和降解之间的不平衡而导致肌肉质量减少。当肌肉神经中断,肌肉组织不再接受来自神经系统的刺激信号时,就会发生去神经萎缩。研究表明,肌肉萎缩与泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统的严重失衡有关。

自噬是一种进化的保守细胞过程,通过“自噬”细胞自身的细胞质成分(例如合成的蛋白质,甚至是细胞器)来维持细胞的自主稳态。除饥饿外,多种外在和内在的效应子,包括生长因子和细胞内信号传导,都可以引发自噬。研究表明,自噬信令,如ULK1和ATG7,都参与骨骼肌生长^[3]。并且E3泛素连接酶MuRF-1通过抑制自噬促进骨骼肌萎缩^[4]。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一种分泌型细胞因子,由于它具有调节细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成的能力,因此在多种组织和细胞类型中具有复杂的调节活性。在骨骼肌中,转化生长因子 β 1(TGF- β 1)是骨骼

肌的经典调节剂,可调节骨骼肌疾病中的若干过程,例如肌生成、再生和肌肉功能。它是一种多功能细胞因子,通过卫星细胞激活,结缔组织形成以及免疫应答强度的调节参与肌肉修复的调节^[5]。研究发现在失神经骨骼肌和C2C12细胞(小鼠成肌细胞系)中存在TGF- β 1的上调和自噬的激活。TGF- β 1在失神经骨骼肌中是一种重要的萎缩因子^[6]。骨骼肌萎缩以肌肉力量和质量的丧失为特征,这也是TGF- β 调节的病理状况之一。

1 去神经后肌肉的变化

脊髓损伤、周围神经损伤和卒中是永久性或暂时性肌肉去神经的主要原因。所有上述情况都会引起细胞器功能的改变,例如线粒体、氧化应激以及对结构和调节性肌肉蛋白质的破坏。为了恢复体内平衡,肌肉经历了主要的代谢变化,包括分解代谢途径的激活以及合成代谢途径的抑制,从而共同降低了肌肉的质量和力量。在这种条件下诱导的两个主要分解代谢途径是蛋白酶体-泛素(Ub)系统和降解受损蛋白质和细胞器的自噬体-溶酶体系统^[7]。自噬是影响干细胞、免疫细胞和肌纤维功能的肌肉再生的关键调节剂。在再生程序的关键阶段,肌肉干细胞的衰老与自噬的抑制有关。巨噬细胞是参与肌肉修复的关键免疫细胞,它也依靠自噬来协助组织修复^[8]。研究表明,组蛋白去乙酰化酶的下调被证明与自噬的改变和随之而来的肌肉萎缩有关。因此,肌肉萎缩可以通过免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)分析在不同的肌肉疾病中识别,如营养不良和先天性/结构性和炎性肌病。在临床实践中,与肌肉损失相关的肌肉病理的诊断是基于多种蛋白质的IHC分析,包括层粘连蛋白、胶原蛋白、肌钙蛋白、肌营养不良蛋白、Z-盘蛋白质等。自噬对于维持有丝分裂后的例如骨骼肌的完整性尤为重要。通过损害肌肉稳态,自噬功能障碍是许多不同的骨骼肌病的发病机制^[9]。

作者单位

哈尔滨医科大学基础医学院神经生物学教研室

哈尔滨 150081

基金项目

国家自然科学基金(No. 81671234);
黑龙江省自然科学基金(No. LH2020H013)

收稿日期

2020-11-04

通讯作者

王菁华

wangjinghua@

ems.hrbmu.edu.cn

2 自噬和肌肉萎缩的关系

自噬是一种必不可少的细胞机制,在正常的生理过程中扮演“管家”的角色,包括去除长寿、聚集和错误折叠的蛋白质,清除受损的细胞器,调节生长和衰老。自噬还涉及多种生物学功能,例如发育、细胞分化、对病原体的防御和营养饥饿。自噬整合到这些生物学功能和其他应激反应中是由承担调节机制的转录因子决定的^[10]。在年龄依赖性的肌肉萎缩中,小鼠的 Atg5^[11]和 Atg7^[12]专门在骨骼肌中被破坏,并且它们的肌肉细胞显示出杂乱的肉瘤以及 p62、泛素化蛋白和线粒体变形的积累,这证实了自噬在骨骼肌中的稳态作用^[13]。自噬体通常被认为是许多神经肌肉疾病的病理学形态学标志,包括 Danon 病、过度自噬的 X 连锁肌病(X-linked myopathy with excessive autophagy, XMEA)和溶酶体贮积病^[14]。XMEA 患者表现出与 Danon 病相似的形态特征,这意味着溶酶体功能异常^[15]。自噬是一个保守的细胞过程,通过该过程,真核细胞能够有效地降解特定细胞成分,通过调节的方式,从而再循环用于随后的代谢过程。将自噬靶标(例如受损的蛋白质)定位到称为自噬体的细胞器中,可以促进此过程。这些自噬体然后与溶酶体融合,导致这些靶向蛋白的水解降解^[16,17]。自噬在通过线粒体降解调节细胞内与线粒体相关的氧化应激中也起着关键作用。细胞内自体吞噬过程中存在有实质性的不利于细胞和组织的功能,从而引起或加重的疾病状态^[18]。LC3B 是一个关键的自噬标记,因为它是翻译后从它的无活性形式(LC3-I)至其活性形式(LC3-II)的改性-自噬体组分^[19]。对于自噬,另一个广泛使用的标记物是自噬受体 sequestosome 1,该自噬受体物理链接到自噬膜并且可以本身降解自噬^[20,21]。

3 TGF-β1 在肌肉萎缩过程中发挥的作用

TGF-β1 属于多功能细胞因子家族,包括骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)和激活素。TGF-β1 在各种生物学过程中起着至关重要的作用,包括细胞生长、分化、凋亡、组织发育和炎症^[22]。TGF-β1 刺激细胞外基质蛋白的合成并抑制基质降解,从而促进纤维化和组织修复。研究表明,这种现象在某些肺、肌肉、高血压血管和糖尿病性肾脏疾病的纤维化组织发育中起着重要作用^[23]。除了其成纤维作用外,研究表明 TGF-β1 还是成肌细胞和血管平滑肌细胞生长和分化的有效抑制剂,并且可以在体外和在体内通过抑制成肌因子抑制 TGF-β1 的分裂和阻断融合卫星细胞两者^[24]。TGF-β1 翻译后,通过细胞内蛋白水解过程裂解。前肽的 N 末端也称为潜伏期相关肽(Latency Associated Peptide, LAP),可保持 TGF-β1 潜伏。TGF-β1 是无活性的三方复合物的一部分,该复合物由 TGF-β1 与 LAP 的同型二聚体和潜在的 TGF 结合蛋白(latent transforming growth factor-β-1 binding protein, LTBP)分子组成^[25]。该复合物被转运至 ECM,并且是体内发现的 TGF-β1 的主要形式。LTBP 与各种基质成分(包括胶原蛋白和纤连蛋白)相互作用^[26]。TGF-β1 必须先该复合物中释放出来,然后才能与 TGF-β 受体相互作用。在潜在的 TGF-β1 激活过程中, TGF-β1 从 LAP 中释放出来^[27]。

TGF-β1 最近显示出可以调节骨骼肌的功能和病理进程,从而导致肌肉力量和肌管直径的减少,并且可以潜在诱导肌纤维化和骨骼肌萎缩^[28]。TGF-β1 上调杜兴氏肌肉营养不良症(Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)、先天性肌营养不良症和炎性肌炎的肌肉,以及 TGF-β1 mRNA 的表达与纤维化在营养不良的肌肉的严重性相关。

据报道 TDM-β 途径中涉及的基因在 DMD 的有症状阶段被上调,而在无症状阶段没有差异表达,这表明 TGF-β1 途径的激活是原发性肌营养不良蛋白缺乏的继发因素,并可能在 DMD 的纤维化和肌肉再生失败中发挥关键作用^[29]。并且研究表明,在失神经诱导的骨骼肌萎缩中, TGF-β1 通过 HMGB1 /自噬途径介导对失神经骨骼肌的萎缩作用^[6]。

4 结语

在骨骼肌失神经过程中,由于自噬-蛋白酶等系统的作用,肌纤维的结构和功能发生变化,从而导致肌肉萎缩。在肌肉萎缩过程中,自噬发挥了非常重要的作用。自噬体与溶酶体结合而导致某些特定性靶蛋白水解,从而进一步加重肌肉萎缩。TGF-β1 在调节骨骼肌生理功能中发挥着重要的作用,是骨骼肌失调的重要调节因子,其中 HMGB1 /自噬途径介导 TGF-β1 的萎缩作用,这可能成为周围神经损伤后肌肉萎缩患者的新治疗靶点。

注:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function[J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96: 183-195.
- [2] Giordani L, Parisi A, Le Grand F. Satellite Cell Self-Renewal[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2018, 126: 177-203.
- [3] Castets P, Ruegg MA. mTORC1 determines autophagy through ULK1 regulation in skeletal muscle[J]. *Autophagy*, 2013, 9: 1435-1437.
- [4] Ding W, Jiang J, Xu J, et al. MURF contributes to skeletal muscle atrophy through suppressing autophagy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10: 11075-11079.
- [5] Delaney K, Kasprzycka P, Ciemerych MA, et al. The role of TGF-beta1 during skeletal muscle regeneration[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41: 706-715.
- [6] Yang X, Xue P, Liu X, et al. HMGB1/autophagy pathway mediates the atrophic effect of TGF-beta1 in denervated skeletal muscle[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16: 97.
- [7] Odeh M, Tamir-Livne Y, Haas T, et al. P38alpha MAPK coordinates the activities of several metabolic pathways that together induce atrophy of denervated muscles[J]. *FEBS J*, 2020, 287: 73-93.
- [8] Lee DE, Bareja A, Bartlett DB, et al. Autophagy as a Therapeutic Target to Enhance Aged Muscle Regeneration[J]. *Cells*, 2019, 8: 183.
- [9] Margeta M. Autophagy Defects in Skeletal Myopathies[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 261-285.
- [10] Ravanani P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses[J]. *Life Sci*, 2017, 188: 53-67.
- [11] Arhzaouy K, Papadopoulos C, Schulze N, et al. VCP maintains lysosomal homeostasis and TFEB activity in differentiated skeletal muscle[J]. *Autophagy*, 2019, 15: 1082-1099.
- [12] Campos JC, Baehr LM, Gomes KMS, et al. Exercise prevents impaired autophagy and proteostasis in a model of neurogenic myopathy[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 11818.
- [13] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues

对溶栓指征的掌握及与患者或家属的沟通能力有了进一步的提高。还有研究表明,性别、年龄、心房颤动等诸多因素均可能影响救治速度^[20],但本研究上述因素组间比较的差异均无统计学意义,这可能与本研究样本量偏小有关,需扩大样本量,设计良好的多中心、前瞻性研究来进行进一步探索。

综上,溶栓绿色通道的畅通运行,需要加强医院卒中急救地图及信息化建设,持续流程优化,同时,还需要医院领导高度重视,以患者为中心,多学科密切协作,加强培训及质控等,才能有效缩短DNT,改善急性卒中患者预后及疗效。

参考文献

[1] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 394-405.

[2] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 877-897.

[3] 霍晓川, 高峰. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 7: 706-729.

[4] Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke[J]. *Semin Neurol*, 2018, 38: 208-211. doi:10.1055/s-0038-1649503.

[5] Kass-Hout T, Kass-Hout O, Mokin M, et al. Is bridging with intravenous thrombolysis of any benefit in endovascular therapy for acute ischemic stroke?[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82: e453-e458. doi:10.1016/j.wneu.2013.01.097.

[6] Meretoja A, Keshkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day[J]. *Stroke*, 2014, 45: 1053-1058. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002910.

[7] 郭伟, 李斗, 彭鹏. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识2018版(上)[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 3: 201-204.

[8] 黄镗, 黄丽, 杨骊鹏, 等. 中国静脉溶栓绿色通道建设现状及方向[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 8: 689-692.

[9] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 9: 666-682.

[10] 李长青, 柴尔青, 苗锋, 等. 急性缺血性脑卒中患者院内延误多因素分析[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2019, 1: 64-68.

[11] 李晶晶, 佟旭, 曹亦宾. 急性缺血性卒中静脉溶栓治疗院前和院内延误现状分析[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11: 991-996.

[12] Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR)[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1658-1664. doi:10.1161/STROKEAHA.110.604249.

[13] 赵红英, 杨国涛, 王文浩, 等. 时间追踪在缺血性卒中患者溶栓流程中的作用[J]. *解放军医药杂志*, 2015, 8: 60-63.

[14] 智勇, 段宇. 智慧医疗产业结构及发展现状探析[J]. *现代管理科学*, 2015, 9: 52-54.

[15] 王耀辉, 张重阳, 孙伟, 等. 优化溶栓流程对轻型急性缺血性卒中院内延误及预后的影响[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 12: 1205-1208.

[16] Zhou Y, Xu Z, Liao J, et al. New standardized nursing cooperation workflow to reduce stroke thrombolysis delays in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1215-1220.

[17] Moran Jennifer L, Nakagawa K, Asai Susan M, et al. 24/7 Neurocritical Care Nurse Practitioner Coverage Reduced Door-to-Needle Time in Stroke Patients Treated with Tissue Plasminogen Activator[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25: 1148-1152.

[18] 张萍, 张婷婷, 于龙娟, 等. 卒中急救护士对急性缺血性卒中救治效率的影响[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 5: 425-429.

[19] 王鹏, 王志敏, 金云龙, 等. 控制院内延迟时间对缺血性卒中静脉溶栓效果的影响[J]. *浙江医学*, 2016, 14: 1178-1180, 1187.

[20] 李晶晶, 佟旭, 郑华光, 等. 影响急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗的院内延误因素分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2017, 4: 183-188.

(本文编辑:王晶)

(上接第276页)

[J]. *Cell*, 2011, 147: 728-741.

[14] Nascimbeni AC, Fanin M, Angelini C, et al. Autophagy dysregulation in Danon disease[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8: e2565.

[15] Malicdan MC, Noguchi S, Nonaka I, et al. Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle[J]. *Neuromuscul Disord*, 2008, 18: 521-529.

[16] Burman C, Ktistakis NT. Autophagosome formation in mammalian cells[J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32: 397-413.

[17] Hariharan N, Maejima Y, Nakae J, et al. Deacetylation of FoxO by Sirt1 Plays an Essential Role in Mediating Starvation-Induced Autophagy in Cardiac Myocytes[J]. *Circ Res*, 2010, 107: 1470-1482.

[18] Xicoy H, Penuelas N, Vila M, et al. Autophagic- and Lysosomal-Related Biomarkers for Parkinson's Disease: Lights and Shadows[J]. *Cells*, 2019, 8: 1317.

[19] Komatsu M, Kageyama S, Ichimura Y. p62/SQSTM1/A170: physiology and pathology[J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66: 457-462.

[20] Komatsu M, Waguri S, Koike M, et al. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice[J]. *Cell*, 2007, 131: 1149-1163.

[21] Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 24131-24145.

[22] Kim BC, Kim HT, Park SH, et al. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF-beta-signaling and decreased TGF-beta Type II receptor expression[J]. *J Cell Physiol*, 2003, 195: 331-336.

[23] Wells RG, Fibrogenesis V. TGF-beta signaling pathways[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279: G845-850.

[24] Abrigo J, Simon F, Cabrera D, et al. Central Role of Transforming Growth Factor Type Beta 1 in Skeletal Muscle Dysfunctions: An Update on Therapeutic Strategies[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19: 1189-1200.

[25] Stockis J, Dedobbeleer O, Lucas S. Role of GARP in the activation of latent TGF-beta1[J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13: 1925-1935.

[26] Klingberg F, Chau G, Walraven M, et al. The fibronectin ED-A domain enhances recruitment of latent TGF-beta-binding protein-1 to the fibroblast matrix[J]. *J Cell Sci*, 2018, 131: jcs201293.

[27] Alyoussef A. Blocking TGF-beta type 1 receptor partially reversed skin tissue damage in experimentally induced atopic dermatitis in mice[J]. *Cytokine*, 2018, 106: 45-53.

[28] Narola J, Pandey SN, Glick A, et al. Conditional expression of TGF-beta1 in skeletal muscles causes endomysial fibrosis and myofibers atrophy[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e79356.

[29] Chen YW, Nagaraju K, Bakay M, et al. Early onset of inflammation and later involvement of TGFbeta in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neurology*, 2005, 65: 826-834.

(本文编辑:王晶)