

卫星细胞激活和分化 在运动改善糖尿病骨骼肌萎缩中的作用

前言

糖尿病是一种以高血糖、高血脂为主要特点的慢性代谢疾病，糖尿病患者可能会出现糖尿病性骨骼肌并发症，表现为肌力下降、骨骼肌萎缩和功能衰退等。其中，骨骼肌卫星细胞对于骨骼肌生成、维持和修复至关重要。已有研究证实多种运动形式均可通过影响卫星细胞功能进而增加糖尿病骨骼肌质量并改善骨骼肌功能。但在糖尿病病理状态下，多种不同的运动干预形式对糖尿病患者骨骼肌卫星细胞含量及其在肌肉再生中作用的影响仍需进一步研究。

关键词

运动；卫星细胞；增殖；分化；糖尿病；骨骼肌再生

1 糖尿病骨骼肌萎缩的发病机制

引起继发性肌肉萎缩的原因有很多，如糖尿病、肥胖症，或禁食或营养不良等生理反应，都存在一定的可能。虽然T1DM（1型糖尿病）和T2DM（2型糖尿病）的发病机制不同，但它们的共同特征是血糖升高、肌肉质量减少和功能障碍，T2DM的发展是一个具有强烈遗传和环境影响的多步骤过程，其引起的微环境的改变可以诱导表观遗传修饰，改变肌肉发生所必需因子的蛋白质表达，从而永久性影响肌肉SC（卫星细胞）。T2DM患者的肌少症患病率比非糖尿病患者高2至3倍，这表明糖尿病环境促进了蛋白质降解。

2 卫星细胞在萎缩骨骼肌修复中作用

根据免疫组化分析，糖尿病患者肌肉萎缩的特征是肌纤维变薄、肌纤维局部坏死、肌丝紊乱、肌节缺失、间质脂肪组织增生和血管扩张。骨骼肌具有显著的高可塑性和适应能力，如阻力训练可以诱导肌肉肥大，增加肌肉力量并增加肌肉横截面积等。此外，骨骼肌还具有非凡的再生能力，在严重损伤破坏纤维完整性几周后，骨骼肌结构和功能就可完全恢复。受损肌肉修复的第一步涉及肌肉祖细胞或SC，它们被激活以增殖、分化和成熟，形成新的肌纤维。SC是一个小的成体干细胞群，作为肌肉再生的介质位于基底膜和质膜之间，从横截面上看，就像“卫星”围绕肌纤维旋转，其

有助于在损伤、疾病状态下以及在出生后骨骼肌的维持、生长、修复和再生。

首先，在肌肉损伤或发出生长信号后，静止的SC被激活，诱导肌源性分化因子1（MyoD1），并向损伤部位迁移，在损伤部位，SC转变为高度增殖状态，在这个阶段SC被称为“成肌细胞”，表达肌源性标志物Pax7和/或肌源性因子5（Myf5）和/或MyoD，Myf5和MyoD是由四种基本的螺旋-环-螺旋转录因子组成的肌源性调节因子（MRF）家族成员，该家族还包括肌生成素和肌源性调节因子4（MRF）。

增殖期过后，成肌细胞退出细胞周期，分化为成熟的肌细胞，这一分化过程伴随着MyoD、肌肉生成素（MyoG）和MRF4水平的升高，MyoG和MRF4的上调诱导肌细胞分化，MRF4基因缺失的小鼠表现出肌生成素的过度表达，这表明该因子在晚期分化中发挥了作用。

最后，肌细胞融合在一起形成多核肌管或融合进受损的肌纤维，在这个阶段，MyoD水平降低，而肌球蛋白重链和其他收缩蛋白开始表达。一项小鼠研究发现缺乏SC的骨骼肌在损伤后无法修复，而通过将SC移植到SC耗竭的肌肉中，这种有害影响可以被逆转。Lepper（莱珀）及其同事发现，急性损伤后采用基因消除表达Pax7的细胞完全阻止了肌肉再生，因此证实了SC，作为成体干细胞，对于急性损伤诱导的肌肉再生是必不可少的。糖尿病和肥胖不仅会导致

骨骼肌纤维的结构、代谢和功能发生显著变化，还会对这些祖细胞产生有害影响。

3 运动通过卫星细胞激活和分化功能改善糖尿病骨骼肌萎缩

3.1 运动可能通过下调 Notch 通路增强 SC 激活

与其他组织类型的干细胞一样，SC 在骨骼肌转换中表现出两种状态：静止状态和激活状态。静止和激活的 SC 都表达标记物 Pax7，而只有激活的 SC 表达 Myf5 和 MyoD，它们是肌源性谱系进展和分化的关键转录因子，Myf5 是激活的 SC 中表达的早期标记物，在激活时高度上调。大多数活化的 SC 通过下调 Pax7 表达以促进增殖和分化。有研究表明 SC 从静止到激活的过程出现缺陷可导致病理性病变骨骼肌的肌肉修复能力下降，在 T2DM 转基因动物模型中，也观察到肌肉再生过程损伤，SC 激活和增殖均受损。T1DM 小鼠肌肉再生反应丧失，组织不能有效修复，注射 CTX3 天后观察到 SC 激活受到显著损害，其 SC 数量比健康对照组少，表现出活化和自我更新能力受损，在肌肉重量减少的同时观察到这些差异，表明两者之间存在关联，即肌肉重量减轻，SC 活化和增殖减少，肌源性转录物减少。

未损伤组织中的 SC 处于静止状态，代谢需求相对较低，但外部因素，如代谢物或周围细胞释放的因素，会导致 SC 的激活。静止期、活化期和分化期 SC 的代谢特征明显不同，表明代谢变化可能影响 SC 的功能。静止的肌肉 SC 表现出葡萄糖和脂肪酸氧化以及低乳酸产生的糖酵解特征，并且其与脂肪酸氧化相关的基因表达增加；对新鲜分离小鼠的静止状态 SC 和增殖状态 SC 进行的 RNA 测序分析也表明脂质代谢相关基因在静止 SC 中的表达高于增殖 SC，表明脂质是该状态下这些细胞的主要能量来源。但退出静止状态激活后其能量需求增加，会转向有氧糖酵解，使用糖酵解允许细胞生成必要的生物合成所需物质并对能量需求作出快速反应。机体从脂肪酸氧化到糖酵解代谢的转换伴随着 SC 从静止到激活的转变，糖尿病状态下血糖显著升高，因此，这种代谢物浓度的变化可能促进 SC 退出静止状态而引起激活增加。

另一项研究发现，与高糖相比，低葡萄糖条件下 Pax7 的表达水平更高，已知 Pax7 表达水平在 SC 激活期间迅速下调，表明低糖有利于 SC 维持静止状态。直接评估糖尿病患者 SC 功能的研究仍然有限，由于肥胖过程常常伴随着糖尿病相关的病理症状，有一些研究评估了高脂饮食诱导的 SC 功能变化，但得出了相反的结论，Woo（吴）等人证明，3

周的高脂饮食喂养就可导致 SC 数量减少以及肌肉再生受损，因此肥胖状态下肌肉再生受损的原因可能与 SC 含量的减少有关。另一项采用 SC 标记物 Myf5、MyoD 和 MyoG 表达水平的基因表达分析的研究表明，肥胖动物肌肉再生过程中 SC 激活减少、分化受损，说明高脂饮食诱导的肥胖状态导致 SC 未能有效地从激活状态进入增殖期。与之相矛盾的是 Hu（胡）等人的研究证明，经过 8 个月的高脂喂养后，小鼠肌肉再生减少，但这归因于肌纤维成熟过程受损，而不是 SC 激活或增殖变化，暗示高脂饮食时间或糖尿病发病的不同阶段可能会对 SC 的不同功能产生影响。在细胞培养和动物模型中存在相反的结论可能是因为细胞培养中单因素的改变，与肥胖动物模型中多因素的改变对卫星细胞的影响不同。

最近的研究揭示了使肌肉细胞保持静止和未分化状态的分子机制。Notch 信号（Notch signaling pathway）是主动维持肌肉细胞未分化状态的代表性途径，Notch 信号通过 Notch 胞内结构域直接诱导 Hey1、HeyL 和 Hes1 等靶基因，这与细胞增殖、分化和凋亡有关，Hey1 和 HeyL 双重敲除导致卫星细胞重新进入细胞周期，并刺激 MyoD 和 MyoG 的表达。Notch 信号的激活通过抑制 MyoD1 表达和诱导 Pax7 表达以维持 SCs 静止。在骨骼肌修复方面，先前的报告表明，SC 激活和随后的增殖是由 Notch 信号驱动的，内源性 Notch 信号在 SC 活化后显著降低，Notch 通路的抑制导致 SC 的过度激活和分化，最终导致肌肉再生受损、SC 池的耗尽。身体活动可以有效地通过增加卫星细胞适度激活来防止由糖尿病引起的骨骼肌衰减，Shanaki（沙娜吉）等人发现运动训练减少了 Notch 信号通路的上游分子。但在病理状况并不完全相同的 T1DM 和 T2DM 内环境中仍可能存在不同的 Notch 反应以及运动对 Notch 通路的调节，Notch 信号在糖尿病不同组织中也存在不同甚至相反的方式调节，需要进一步明确糖尿病状态及组织特异性。

3.2 运动可能通过上调 MEF2C 并改善脂质代谢增强 SC 肌源性分化

有研究表明，胰岛素抵抗和糖尿病可能与不同程度的骨骼肌萎缩和受损的卫星细胞分化有关，空腹血糖和糖耐量受损的小鼠，也因原代 SC 分化受损而导致肌生成受到阻碍。Wieteska Skrzeczynisk（维特斯卡·斯克扎涅斯）评估了 STZ 诱导的糖尿病小鼠骨骼肌中肌源性分化标志物相关基因表达的变化，发现在这种实验模型下肌源性蛋白的表达降低而肌生长抑制素水平显著升高。肥胖大鼠通常用作代谢综合征模型，这种模型伴随高胰岛素和高血糖，与对照组精瘦大

鼠相比,肥胖大鼠足底肌肉中的MyoD和MyoG蛋白水平降低,MyoD是肌源性进展和随后分化的关键因子,MyoD基因缺乏成肌细胞不能上调肌生成素和MRF4,MRF4是一种具有与肌生成素相关功能的MRF,也参与晚期分化,因此表现出分化缺陷和肌肉再生障碍。MyoD下游的MyoG也在激活与肌肉收缩有关的基因表达,如肌球蛋白轻链、肌球蛋白重链、肌酸激酶、肌动蛋白和肌钙蛋白。对糖尿病大鼠的研究发现与对照组糖尿病大鼠相比,六周耐力运动显著增加了糖尿病运动组大鼠MEF2C的基因表达,因此运动可能通过上调MEF2C来增加分化过程中MRF的活性进而增强肌源性分化过程。

多种形式的有氧运动和抗阻运动已被证明可以有效降低血糖和血脂,改善机体代谢内环境。Furuichi(福瑞驰)等人的细胞培养研究也支持了这一点,其研究通过适度的葡萄糖限制增加了组织中表达Pax7、MyoD和MyoG的SC数量,但在较低葡萄糖培养基中,被鉴定为Pax7+/MyoD细胞的储备细胞的相对百分比比较高,而较高的Pax7/MyoD比值有利于SC维持静息状态而不利于分化,已知Pax7表达水平在SC激活期间迅速下调,因此,这意味着虽然运动可以通过降低

血糖和血脂改善体内糖脂代谢进而改善SC分化功能,但如果运动过度降低了葡萄糖浓度则可能会增强SC的自我更新并延迟分化以维持细胞的基本增殖能力。

4 结论

综上所述,运动可能通过下调Notch通路增强SC激活,并上调MEF2C改善糖脂代谢增强SC肌源性分化从而改善机体SC功能。但由于大多数关于糖尿病对SC行为影响的研究都使用了涉及细胞系的体外模型,因此需要谨慎解释结果,这是由于体内情况远比细胞培养环境复杂。越来越多的证据表明,与其他组织中的干细胞一样,SC的行为也受其所处生态位环境中其他的信号控制,如适当强度的运动亦可通过促进多种生长因子,如胰岛素生长因子1、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子和炎症因子等,促进骨骼肌细胞的活化和分化。此外,研究结论也可能受试对象物种、受试对象年龄和运动干预的方式的不同的影响。相关的研究结果仍较为模糊,有待深入。

文/王欣^{1,2},刘一平^{1,2}(1.福建师范大学体育科学学院,福建福州 350000;2.国家体育总局运动机能评定重点实验室,福建福州 350000)

作者简介:王欣,男,山东滕州人,福建师范大学体育科学学院在读硕士研究生,研究方向:运动生理学;刘一平,女,福建福州人,福建师范大学教授,研究方向:运动生理学。

参考文献:

- [1] K. Maliszewska, E. Adamska-Patrano, A. Adam Krętowski, The interplay between muscle mass decline, obesity, and type 2 diabetes[J]. Pol. Arch. Intern. Med. 2019(11): 809 - 816.
- [2] Koo BK, Roh E, Yang YS, et al. Difference between old and young adults in contribution of beta-cell function and sarcopenia in developing diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig. 2016(7): 233 - 40.