**DOI:** 10.14188/j.1671-8852.2023.0233
**文章编号** 1671-8852(2025)01-0119-05

# 线粒体网络重塑参与骨骼肌健康和衰老的机制研究进展

陈 茂 洪 莉 肖 雅 黄筱雨 朱芳谊 陈丽颖 洪莎莎 田小雨
武汉大学人民医院妇产科 湖北 武汉 430060

**摘要** 年龄相关的骨骼肌质量的减少（萎缩）和功能异常是世界范围内的主要健康问题，目前尚无有效的治疗方法。线粒体网络重塑是维持骨骼肌稳态的关键过程，涉及线粒体动力学、线粒体自噬以及线粒体生物发生之间的相互作用等复杂过程。本文对线粒体网络重塑与骨骼肌健康和衰老的已知分子机制进行综述，并提出以线粒体为靶点作为骨骼肌相关疾病的治疗方向，以期为疾病的临床防治研究提供新思路。

**关键词** 线粒体网络重塑；骨骼肌；衰老；发病机制；线粒体自噬
**中图分类号** R34
**文献标识码** A
**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

# Research advances of mitochondrial network remodeling in skeletal muscle health and aging

**CHEN Mao, HONG Li, XIAO Ya, HUANG Xiaoyu, ZHU Fangyi, CHEN Liying, HONG Shasha, TIAN Xiaoyu**
*Dept. of Obstetrics and Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China*

**Abstract**

Age-related reduction (atrophy) in skeletal muscle mass and functional abnormalities represent a major global health issue, and currently, no effective treatments are available. Mitochondrial network remodeling is crucial for maintaining skeletal muscle homeostasis and involves complex processes such as mitochondrial dynamics, mitochondrial autophagy, and mitochondrial biogenesis interactions. This article reviews the known molecular mechanisms of mitochondrial network remodeling in skeletal muscle health and aging. It suggests targeting mitochondria as a therapeutic strategy for skeletal muscle-related diseases, with the aim of offering new insights for clinical prevention and treatment research.

**Key Words** Mitochondrial Network Remodeling; Skeletal Muscle; Aging; Pathogenesis; Mitochondrial Autophagy

骨骼肌占身体质量的40%以上，被认为是机体最大的器官，具有一定的适应性和可塑性，对人类疾病和健康起着重要作用[1]。骨骼肌质量的调节主要由蛋白质合成和降解之间的精细平衡控制，通过改变肌肉大小、组成和代谢特性来适应各种生理和病理状况。骨骼肌再生取决于常驻静止干细胞（卫星细胞）的正常增殖和分化，这一过程会随着年龄的增长、损伤以及肥胖等因素干扰导致效率降低[1]。

**课题来源**：国家自然科学基金（编号：81971364）；国家重点研发计划项目（编号：2021YFC2701302；2021YFC2701303）；湖北省重点研发计划项目（编号：2022BCA045）；湖北省第二届医学领军人才工程第二层次基金（编号：[2019]47）
**作者简介**：陈茂，女，1995—，医学博士生，主要从事盆底肌功能障碍、盆底功能障碍性疾病发病机制研究，E-mail: maochen@whu.edu.cn
**通信作者**：洪莉，女，1970—，医学博士，主任医师，博士生导师，主要从事盆底功能障碍性疾病和妇科肿瘤研究，E-mail:dr_hongli@whu.edu.cn

与年龄相关的肌肉质量减少是一个重要的临床问题,普通人到50岁以后,肌肉量平均每10年减少15%～30%,鉴于世界各地人口老龄化的加剧,与年龄相关的肌肉质量、力量和功能丧失会引发一系列健康问题,造成严重的社会经济负担[2]。线粒体是维持骨骼肌质量和功能的关键细胞器,在细胞能量、代谢、信号传导和质量控制中起着至关重要的作用。线粒体网络重塑是指细胞器与分子间复杂通信网络的高度动态变化,这使它们能够与细胞需求和核转录程序保持一致,并减轻线粒体功能障碍,线粒体可以利用这个信号网络来适应各种压力[3,4]。近几年,越来越多的研究提出了线粒体动力学、线粒体自噬和线粒体生物发生等线粒体网络重塑相关的生物学机制来解释肌肉质量减少和功能下降等相关疾病的发病机制[5,6]。在这些机制中,强有力的实验证据表明线粒体功能障碍的积累在肌肉衰老、再生受损等过程中起着重要作用,而维持和激活线粒体功能将增加肌肉功能和健康寿命。本综述总结线粒体网络重塑相关机制在控制肌肉质量以及调节生理稳态和疾病进展中作用的最新发现,以期对骨骼肌质量控制和疾病治疗提供线索。

## 1 线粒体动力学对维持骨骼肌健康的重要性

骨骼肌可塑性取决于线粒体网络根据特定功能要求调整其内容、分布、形状和互连的能力[7]。骨骼肌线粒体由线粒体外膜(outer mitochondrial membrane,OMM)、线粒体内膜(inner mitochondrial membrane,IMM)和可溶性基质组成,由于功能失调的线粒体不能通过有丝分裂过程被清除,因此保持线粒体网络的完整性依赖于线粒体不断进行融合和裂变的连续网络重塑,这一过程称为线粒体动力学[7]。目前研究显示,线粒体融合主要由Mitofusin 1/2(Mfn1/2)和OPtic Atrophy 1(Opa1)蛋白调节,线粒体裂变则主要由GTP酶动力蛋白相关蛋白1(Drp1)控制,其他几种靶向外膜的蛋白质,如线粒体裂变1蛋白(Fis1)、线粒体裂变因子(Mff)、线粒体动态蛋白49(MiD49)和线粒体动态蛋白51(MiD51),参与线粒体的片段化[5](见图1)。许多研究表明,线粒体动力学缺陷会导致线粒体网络的完整性破坏,线粒体功能障碍,从而引发一系列骨骼肌健康问题[8]。据报道,骨骼肌中同时缺乏Mfn1和Mfn2的小鼠表现出严重的线粒体功能障碍,线粒体DNA损伤以及严重的生长缺陷[9],导致运动能力大幅下降[10],Mfn2缺失也可导致骨骼肌的氧化应激水平增加和肌肉萎缩[11],而Mfn1的肌肉特异性缺失也会引起骨骼肌炎症和肌肉萎缩[12]。同时,研究发现OPA1的肌肉特异性缺失会改变线粒体形态和功能,引发内质网应激反应(ER),诱导肌肉损失、早衰及死亡[13]。OPA1缺乏还会促进骨骼肌分泌成纤维细胞生长因子21(FGF21),从而导致脂质稳态改变、炎症和不同组织的衰老[13,14],这些研究表明线粒体融合对骨骼肌的生长发育和健康维持至关重要。最近的几项研究也强调了线粒体裂变在维持骨骼肌健康方面的生理重要性。骨骼肌特异性过表达Drp1的小鼠表现出线粒体分布改变,且与人体肌病患者肌肉组织出现类似的病理表现,即骨架蛋白desmin在肌膜下区域大量聚集并形成肌浆聚集体,同时也发现人体肌病患者肌肉组织中也出现Drp1表达水平的升高[15]。此外,肌肉特异性过表达Drp1还会引起线粒体网络重塑受损和线粒体DNA含量降低,蛋白质翻译减少,最终导致肌肉生长受损[16]。然而,Drp1的肌肉特异性缺失同样会导致严重的肌病表型,包括肌肉萎缩和虚弱,线粒体形态和功能异常,并影响钙离子稳态[17,18],导致骨骼肌中快肌纤维特异性减少[19]。另一项研究[20]也表明在衰老的骨骼肌中敲低和过表达Drp1都会引起肌肉萎缩和线粒体质量下降和功能障碍,这表明Drp1是调节骨骼肌发育和功能的重要因素。骨骼肌中的特异性Fis1缺失也会引起线粒体过度融合、呼吸链缺乏和线粒体自噬增加[21]。Fis1的缺失也会导致果蝇肌肉内的线粒体蛋白质平衡不平衡,降低飞行能力,出现线粒体功能障碍、肌肉变性和寿命缩短[22]。上述研究表明,线粒体动力学参与骨骼肌发育以及正常功能的调节。

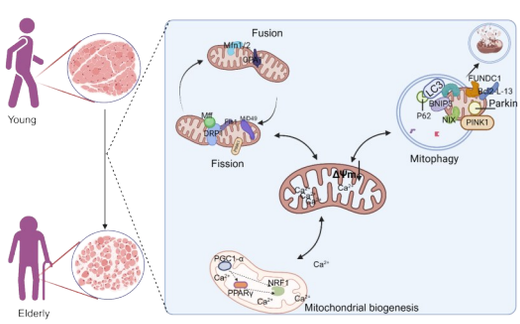



**图1 线粒体网络重塑在骨骼肌健康和衰老中的作用机制**

线粒体网络重塑是维持骨骼肌稳态的关键过程,涉及线粒体动力学、线粒体自噬以及线粒体生物发生之间的相互作用等复杂过程(Fusion:融合;Fission:裂变;Mitophagy:线粒体自噬;Mitochondrial biogenesis:线粒体生物发生)

线粒体动力学对于卫星细胞介导的骨骼肌再生能力也至关重要。线粒体裂变在骨骼肌损伤 1～3 d 显著上调，在衰老的卫星细胞中明显降低，线粒体电子传递链失调，导致氧化磷酸化代谢和线粒体自噬水平改变以及氧化应激增加，进而导致肌肉再生能力受损[23]。最新研究[24]表明，OPA1 的持续特异性缺失会损害成肌干细胞在肌肉损伤再生中的静止特性和自我更新能力，肌肉干细胞呼吸功能受损和线粒体功能障碍，引起肌肉再生功能受损，这与衰老的干细胞病理特征相似。此外，研究表明运动训练可改变线粒体融合和裂变蛋白的表达，促进更融合的管状网络，改善线粒体功能[25]。因此，线粒体动力学可通过调节新陈代谢和蛋白质平衡来控制干细胞再生功能，挽救线粒体动力学相关靶向治疗对衰老相关骨骼肌质量损失具有重要治疗意义。

## 2　线粒体自噬在骨骼肌健康和衰老中的作用

线粒体自噬是自噬的一种特殊形式，其中受损的线粒体被自噬溶酶体系统选择性地消除。在健康的骨骼肌中，受损和去极化的线粒体通过线粒体自噬途径选择性地去除[23]。目前研究较为广泛的线粒体自噬途径主要包括两种，第一种途径是 PINK1/PRKN 介导的线粒体自噬。线粒体膜电位丧失时，激酶 PINK1 积聚在 OMM 上，导致其磷酸化和活化，然后 PINK1 募集并激活 Parkin，后者泛素化 OMM 蛋白，并将适配器蛋白 SQSTM1/p62 吸引到泛素链，p62 将与吞噬团/自噬体包埋蛋白微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3（LC3）-Ⅱ结合，该蛋白已通过无活性前体 LC3-Ⅰ的一系列反应进行脂化，随后，被标记的复合物被双膜自噬体吞没，并沿着微管运输到溶酶体，随后内容物被降解[26, 27]（见图 1）。第二种途径即线粒体自噬受体蛋白介导的线粒体自噬，由几种位于 OMM 的组成型自噬受体介导，可通过其 LIR 结构域与自噬体蛋白 LC3 相互作用，引发 Parkin-非依赖的线粒体自噬，主要包括 BNIP3、BNIP3L/NIX、FUNDC1、Bcl2-L-13 和 AMBRA1 等几种自噬受体，异常线粒体自噬与疾病进展和肌肉萎缩有关。运动可以通过线粒体自噬调节肌肉功能，然而，在衰老过程中，运动诱导的线粒体自噬受损[26]。在成肌细胞分化过程中线粒体自噬增强，敲除线粒体自噬相关基因 BNIP3 会导致成肌细胞分化功能受损并增加氧化应激损伤和凋亡信号传导[28]。研究发现线粒体肌肉疾病的病理性肌纤维中存在线粒体自噬水平下降和线粒体网络异常[29]，并且线粒体动力学也可通过调节线粒体自噬，恢复衰老卫星细胞的肌肉再生能力[23]。由此推测，线粒体自噬受损和线粒体动力学不平衡可能导致骨骼肌老化过程中功能失调的线粒体积累。

## 3　线粒体生物发生与骨骼肌

线粒体生物发生是细胞在压力应激环境刺激下，新的线粒体形成以维持及恢复线粒体结构、数量与功能的动态过程，由关键的线粒体调节因子严格控制[30]。线粒体的正常组装和功能主要由核编码蛋白质实现，因此，需要核基因组和线粒体基因组的协调来维持线粒体的完整性。近年来，过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）-γ 共激活因子-1（PPARGC1）已被广泛接受为包括骨骼肌在内的几种组织中线粒体含量和氧化代谢的主要调节因子[31]。PPARGC1A（也称为 PGC-1α）是目前被认为最重要的线粒体生物合成调节因子，可通过调节线粒体氧化磷酸化影响骨骼肌和脂肪的新陈代谢[32]。骨骼肌中 PGC-1α 的过表达可诱导快到慢的纤维类型转变，并通过激活参与底物代谢的靶基因来增加线粒体含量和氧化代谢[33]。研究发现，与单独消除 PPARGC1A 和 PPARGC1B 敲除小鼠相比，同时敲除二者的骨骼肌线粒体功能显著降低[31]。同时，这些因子参与调节线粒体形态和功能，并通过促进细胞内代谢物和 mtDNA 的协调来保护细胞器的完整性。PGC-1α 可以与多种转录因子相互作用，如核呼吸因子（NRF1），从而增加 mtDNA 转录蛋白而维持线粒体功能，这与运动增强骨骼肌线粒体功能密切相关[34]。一些研究证实线粒体编码的基因可参与调控衰老骨骼肌中的代谢应激[35]，对衰老人体骨骼肌进行全基因组转录变化分析，发现人体衰老骨骼肌中线粒体生物能量功能障碍明显，PGC-1α/ERRα 信号传导下降，线粒体呼吸复合物的表达和活性也下降[36]，在衰老的骨骼肌中过表达 PGC-1α 可以促进肌肉氧化能力和防止肌肉疲劳[37]，这证明了线粒体生物发生在衰老相关骨骼肌质量和功能的病理性丧失中重要作用。

## 4　展望

保持健康的骨骼肌质量是提高生活质量的基础，高度互连的功能性线粒体网络对于保持骨骼肌稳态至关重要。线粒体形态通过融合和裂变事件

对肌纤维代谢需求的动态适应,并通过协调线粒体生物发生、蛋白水解和线粒体自噬以维持线粒体功能,从而参与骨骼肌发育与再生的过程。这些机制中的任何一种失调导致线粒体功能障碍都会触发分解代谢信号通路,该通路会反馈到细胞核以引发肌肉萎缩和功能障碍。线粒体还与内质网、溶酶体和细胞核进行通信,以传递有关能量代谢状态和压力的信息,这些通信可能以直接接触的形式发生,如线粒体自噬的情况,或者通过产生某些代谢物,这些代谢物向其他细胞器(如细胞核)发出信号以影响基因表达,如线粒体生物发生。因此,针对线粒体网络重塑的靶向治疗可以作为干预手段的靶标,以实现改善骨骼肌功能并治疗骨骼肌线粒体功能障碍相关的疾病。目前主要研究的干预方式是运动和营养补充剂。例如运动训练可以增加PGC-1α的表达[34],促进线粒体功能。热量限制(CR)[38]可以作用于线粒体动力学,改善骨骼肌功能。此外,补充支链氨基酸可以增加线粒体生物发生相关基因的表达如PGC-1α、NRF1和mtDNA转录因子A(TFAM)等,从而可以改善肌肉减少症肌肉功能[39,40]。白藜芦醇可以通过增加PGC-1α表达抑制脂质过氧化,恢复了线粒体相关蛋白的表达,改善衰老小鼠的活动能力[40,41]。因此,进一步阐明线粒体网络重塑在骨骼肌生长发育和疾病中的作用机制至关重要,可能为开发衰老相关的肌肉减少症等线粒体功能相关的骨骼肌疾病的新疗法提供重要价值。

## 参考文献


[1] Yamakawa H, Kusumoto D, Hashimoto H, et al. Stem cell aging in skeletal muscle regeneration and disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1830.

[2] Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans[J]. Ageing Res Rev, 2018, 47: 123-132.

[3] Mottis A, Herzig S, Auwerx J. Mitocellular communication: Shaping health and disease[J]. Science, 2019, 366(6467): 827-832.

[4] Chen TH, Koh KY, Lin KMC, et al. Mitochondrial dysfunction as an underlying cause of skeletal muscle disorders[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12926.

[5] Leduc-Gaudet JP, Hussain SNA, Barreiro E, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle health and aging[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8179.

[6] Lapatto H, Kuusela M, Heikkinen A, et al. Nicotinamide riboside improves muscle mitochondrial biogenesis, satellite cell differentiation, and gut microbiota in a twin study[J]. Sci Adv, 2023, 9(2): eadd5163.

[7] Fealy CE, Grevendonk L, Hoeks J, et al. Skeletal muscle mitochondrial network dynamics in metabolic disorders and aging[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(11): 1033-1044.

[8] Romanello V, Sandri M. Implications of mitochondrial fusion and fission in skeletal muscle mass and health[J]. Semin Cell Dev Biol, 2023, 143: 46-53.

[9] Chen H, Vermulst M, Wang YE, et al. Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations[J]. Cell, 2010, 141(2): 280-289.

[10] Bell MB, Bush Z, McGinnis GR, et al. Adult skeletal muscle deletion of Mitofusin 1 and 2 impedes exercise performance and training capacity[J]. J Appl Physiol, 2019, 126(2): 341-353.

[11] Sebastián D, Sorianello E, Segalés J, et al. Mfn2 deficiency links age-related sarcopenia and impaired autophagy to activation of an adaptive mitophagy pathway[J]. EMBO J, 2016, 35(15): 1677-1693.

[12] Irazoki A, Gordaliza-Alaguero I, Frank E, et al. Disruption of mitochondrial dynamics triggers muscle inflammation through interorganellar contacts and mitochondrial DNA mislocation[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 108.

[13] Tezze C, Romanello V, Desbats MA, et al. Age-associated loss of OPA1 in muscle impacts muscle mass, metabolic homeostasis, systemic inflammation, and epithelial senescence[J]. Cell Metab, 2017, 25(6): 1374-1389. e6.

[14] Pereira RO, Tadinada SM, Zasadny FM, et al. OPA1 deficiency promotes secretion of FGF21 from muscle that prevents obesity and insulin resistance[J]. EMBO J, 2017, 36(14): 2126-2145.

[15] Giovarelli M, Zecchini S, Martini E, et al. Drp1 overexpression induces desmin disassembling and drives kinesin-1 activation promoting mitochondrial trafficking in skeletal muscle[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(8): 2383-2401.

[16] Touvier T, De Palma C, Rigamonti E, et al. Muscle-specific Drp1 overexpression impairs skeletal muscle growth via translational attenuation[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(2): e1663.

[17] Favaro G, Romanello V, Varanita T, et al. DRP1-mediated mitochondrial shape controls calcium homeostasis and muscle mass[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2576.

[18] Maude D, Jean-Philippe LG, Olivier R, et al. Drp1

knockdown induces severe muscle atrophy and remodelling, mitochondrial dysfunction, autophagy impairment and denervation[J]. J Physiol, 2020, 598(17): 3691-3710.

[19] Yasuda T, Ishihara T, Ichimura A, et al. Mitochondrial dynamics define muscle fiber type by modulating cellular metabolic pathways[J]. Cell Rep, 2023, 42(5): 112434.

[20] Dulac M, Leduc-Gaudet JP, Cefis M, et al. Regulation of muscle and mitochondrial health by the mitochondrial fission protein Drp1 in aged mice[J]. J Physiol, 2021, 599(17): 4045-4063.

[21] Zhang Z, Sliter DA, Bleck CKE, et al. Fis1 deficiencies differentially affect mitochondrial quality in skeletal muscle[J]. Mitochondrion, 2019, 49: 217-226.

[22] Lee TT, Chen PL, Su MP, et al. Loss of Fis1 impairs proteostasis during skeletal muscle aging in *Drosophila* [J]. Aging Cell, 2021, 20(6): e13379.

[23] Hong XT, Isern J, Campanario S, et al. Mitochondrial dynamics maintain muscle stem cell regenerative competence throughout adult life by regulating metabolism and mitophagy[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(9): 1298-1314. e10.

[24] Baker N, Wade S, Triolo M, et al. The mitochondrial protein OPA1 regulates the quiescent state of adult muscle stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(9): 1315-1332. e9.

[25] Axelrod CL, Fealy CE, Mulya A, et al. Exercise training remodels human skeletal muscle mitochondrial fission and fusion machinery towards a pro-elongation phenotype[J]. Acta Physiol Oxf Engl, 2019, 225(4): e13216.

[26] Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, et al. Maintenance of skeletal muscle mitochondria in health, exercise, and aging[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 19-41.

[27] Romanello V, Sandri M. The connection between the dynamic remodeling of the mitochondrial network and the regulation of muscle mass[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(4): 1305-1328.

[28] Baechler BL, Bloemberg D, Quadrilatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation[J]. Autophagy, 2019, 15(9): 1606-1619.

[29] Mito T, Vincent AE, Faitg J, et al. Mosaic dysfunction of mitophagy in mitochondrial muscle disease[J]. Cell Metab, 2022, 34(2): 197-208. e5.

[30] 张庆 . 运动调节骨骼肌线粒体质量控制的研究进展[J]. 体育科研, 2020, 41(4): 52-59.
Zhang Q. Research progress of exercise regulated skeletal muscle mitochondrial quality control[J]. Sports Sci Res, 2020, 41(4):52-59.

[31] Chatzinikita E, Maridaki M, Palikaras K, et al. The role of mitophagy in skeletal muscle damage and regeneration[J]. Cells, 2023, 12(5): 716.

[32] Kong SF, Cai BL, Nie QH. PGC-1α affects skeletal muscle and adipose tissue development by regulating mitochondrial biogenesis[J]. Mol Genet Genom, 2022, 297(3): 621-633.

[33] Islam H, Edgett BA, Gurd BJ. Coordination of mitochondrial biogenesis by PGC-1α in human skeletal muscle: A re-evaluation[J]. Metabolism, 2018, 79: 42-51.

[34] Memme JM, Erlich AT, Phukan G, et al. Exercise and mitochondrial health[J]. J Physiol, 2021, 599(3): 803-817.

[35] Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 470.

[36] Yoshino M, Yoshino J, Kayser BD, et al. Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women[J]. Science, 2021, 372 (6547): 1224-1229.

[37] Yang S, Loro E, Wada S, et al. Functional effects of muscle PGC-1alpha in aged animals[J]. Skeletal Muscle, 2020, 10(1): 1-8.

[38] Gutiérrez-Casado E, Khraiwesh H, López-Domínguez JA, et al. The impact of aging, calorie restriction and dietary fat on autophagy markers and mitochondrial ultrastructure and dynamics in mouse skeletal muscle[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, 74(6): 760-769.

[39] Buondonno I, Sassi F, Carignano G, et al. From mitochondria to healthy aging: The role of branched-chain amino acids treatment: Mater a randomized study[J]. Clin Nutr, 2020, 39(7): 2080-2091.

[40] Muhammad MH, Allam MM. Resveratrol and/or exercise training counteract aging-associated decline of physical endurance in aged mice; targeting mitochondrial biogenesis and function[J]. J Physiol Sci, 2018, 68(5): 681-688.

[41] Wen WX, Chen XL, Huang ZQ, et al. Resveratrol regulates muscle fiber type conversion via miR-22-3p and AMPK/SIRT1/PGC-1α pathway[J]. J Nutr Biochem, 2020, 77: 108297.

(2023-04-05 收稿)
编辑　张　峻