

· 综述 ·

骨骼肌线粒体功能障碍和肌少症

陶钧, 章晓燕*

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200233)

【摘要】 线粒体脱氧核糖核酸突变、活性氧(ROS)产生过多、生物合成下降、动力学异常、自噬失调等引起的线粒体功能障碍可能是导致肌少症发生和发展的主要因素。运动可以改善线粒体功能,是目前最有效的肌少症治疗方法。减少线粒体ROS产生的维生素E/C、白藜芦醇以及靶向线粒体的抗氧化剂等,可以通过调控线粒体,改善肌肉数量及功能。改善线粒体功能可能是肌少症治疗的靶点。

【关键词】 老化;骨骼肌;线粒体;肌少症;活性氧

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.100.

Skeletal muscle mitochondrial dysfunction and sarcopenia

TAO Jun, ZHANG Xiao-Yan*

(Department of Geriatrics, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Mitochondrial dysfunction caused by mitochondrial deoxyribonucleic acid mutation, excess reactive oxygen species (ROS) production, decreased biogenesis, dynamics dysregulation, and mitophagy disorder might be the main factor leading to the occurrence and development of sarcopenia. Nowadays, physical exercise, because of its enhancing or restoring mitochondrial function, has been well accepted as an essential regime in the prevention and treatment of the disease. ROS-targeted therapies, including vitamin E/C, resveratrol, and targeted antioxidants, can regulate mitochondria to improve muscle quantity and function. Improving mitochondrial function can be a target for sarcopenia treatment.

【Key words】 aging; skeletal muscle; mitochondria; sarcopenia; reactive oxygen species

Corresponding author: ZHANG Xiao-Yan, E-mail: zhangxy971088@hotmail.com

人体骨骼肌数量在30~40岁达到峰值,之后开始下降,疾病或久坐的生活方式可以加速骨骼肌流失。肌少症主要表现为肌肉力量、数量及功能的下降。荟萃分析表明,肌少症可以增加全因死亡率,增加跌倒和住院风险^[1],严重影响老年人健康及生活质量。

肌少症的特征是肌核凋亡水平增加,能量产生下降,活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加,其病理生理过程涉及多种分子机制。线粒体在细胞内发挥重要功能,包括产生能量,调节细胞间钙平衡,调控细胞增殖,整合凋亡信号,产生ROS等,骨骼肌适应性和可塑性与线粒体功能密切相关,线粒体功能障碍可能是促进肌少症发生和发展的主要因素^[2]。

1 衰老与线粒体功能异常

线粒体是高度动态的细胞器,骨骼肌中的线粒体在不停地通过生物合成、分裂融合、自噬等过程进

行重塑,达到线粒体稳态。随着年龄增长,线粒体稳态被破坏。线粒体功能障碍包括形态改变、含量减少,以及电子传递链复合物活性降低等。年老大鼠线粒体生物合成和功能标志物水平降低,并伴有线粒体肿胀^[3]。在衰老的人类骨骼肌中,也观察到类似现象,慢肌纤维和快肌纤维的线粒体含量都减少,线粒体的蛋白质稳态发生变化^[4]。

2 骨骼肌线粒体功能异常导致肌少症发生

来自巴尔的摩衰老纵向研究表明,体外测定的骨骼肌线粒体功能和人体氧化能力、心肺适合度和肌肉力量的变化一致^[5]。英国的一项针对18名功能良好、无肌少症的85岁的老年人研究发现,其骨骼肌线粒体呼吸链功能和含量正常^[6]。而在线虫中的研究证实,在衰老早期先出现线粒体功能异常,继而出现肌节结构异常^[7]。最近的一项研究报道,受损线粒体的积累使得线粒体膜

收稿日期:2020-08-30; 接受日期:2020-12-14

通信作者:章晓燕, E-mail: zhangxy971088@hotmail.com

通透性升高,线粒体内容物外漏,导致运动神经元和肌纤维死亡^[8]。

2.1 线粒体脱氧核糖核酸拷贝数减少或突变

除细胞核外,线粒体是真核细胞内唯一具有遗传物质的细胞器。增龄可以使得线粒体脱氧核糖核酸 (mitochondria deoxyribonucleic acid, mtDNA) 每 10 年减少 5%,可能是肌少症发生的原因之一。另外,由于 mtDNA 呈环状且缺乏组蛋白保护,因此容易发生突变。突变的 mtDNA 导致电子传递呼吸链蛋白合成异常,进而腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 产生减少,ROS 产生增加,膜通透性下降^[9]。

2.2 ROS 产生增多

衰老肌肉的线粒体比年轻肌肉的线粒体产生更多的 ROS,引起氧化应激^[10]。另外,肌肉数量的维持依靠蛋白质合成和降解的动态平衡。线粒体 ROS 可以通过减少 4e 结合蛋白 1 (4e-binding protein, 4e-BP1) 的磷酸化和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 装配来抑制蛋白质合成,它可以激活腺苷一磷酸激酶-叉头框 O3 通路,从而导致泛素-蛋白酶体系统和溶酶体-自噬系统的表达增加,使得蛋白质降解增加^[11]。全身或肌肉特异性抗氧化酶超氧化物歧化酶 1 敲除小鼠均表现出与年龄相关的肌肉加速丧失和老化的表型^[12]。

2.3 线粒体生物合成下降

线粒体生物合成是线粒体数量增多的主要途径。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma-coactivator-1 α , PGC-1 α) 是线粒体生物合成的关键调节因子。PGC-1 α 可以激活核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor, NRF1), NRF1 可以与线粒体转录因子 A (transcription factor A mitochondrial, TFAM) 启动区结合,直接调节 mtDNA 的复制和转录。随着年龄增长,骨骼肌中 PGC-1 α 水平显著下降,导致线粒体生物合成下降,从而导致肌少症的发生。

2.4 线粒体动力学异常

线粒体的拓扑结构和形态学与肌少症的发生密切相关^[13]。线粒体是高度动态的细胞器,线粒体融合可以稀释受损物质。外膜和内膜的融合是独立的事件,外膜的融合需要线粒体融合蛋白 1 和 2,内膜的融合则需要线粒体融合蛋白视神经萎缩 1 (mitochondrial fusion protein optic atrophy 1, OPA1)。肌肉特异性敲除 OPA1 会产生严重的线粒体功能障碍、肌肉减少和过早死亡^[14]。线粒体分裂可以分离

损伤严重的线粒体,并通过线粒体自噬清除。这个过程受动力蛋白相关蛋白 1 和分裂蛋白 1 所调节。分裂的线粒体生物能量效率较低,产生更多的 ROS,更容易引发肌核凋亡。分裂机制的激活可以诱导骨骼肌萎缩。

2.5 线粒体自噬失调

线粒体内的蛋白质稳态是通过细胞器特异的线粒体未折叠蛋白反应来维持的,以限制可能施加蛋白毒性应激和限制线粒体功能的蛋白质错误折叠和组装错误。功能失调的细胞器可以从线粒体网络中剔除,并通过线粒体自噬回收。随着功能受损的线粒体堆积,衰老骨骼肌线粒体自噬流应升高^[15],发挥清除作用,自噬受损则会诱发肌少症的发生。快速老化模型小鼠表现为肌少症的表型,在 24 周龄和 32 周龄的 SAMP8 小鼠中观察到自噬诱导,表现为自噬相关基因 13 和微管相关蛋白 1 轻链 3-II 增加。然而,在 40 周龄的老龄小鼠中 p62 和溶酶体相关膜蛋白 1 的积累表明自噬通量受到损害^[16]。

3 运动对肌少症的干预作用

运动可以作为非药理学的“线粒体药物”来治疗衰老骨骼肌^[17]。过去 10 年进行的关于肌少症治疗的几十项临床实验 76% 都集中在运动和营养干预。另外,还有少量研究聚焦在雄激素、二甲双胍、全身电肌刺激、全身震动等^[18]。其中,运动是缓解肌少症最有效的干预措施。无论是有氧运动、无氧运动还是阻力运动,只要涉及体力活动干预的就能显示出肌肉力量和功能的显著改善。

运动是线粒体生物合成的刺激因素。运动通过升高 AMP/ATP 比例,诱导 AMPK 激活,继而激活 PGC-1 α -NRF1-TFAM 信号通路,诱导线粒体生物合成。运动增加了蛋白质输入途径的活性,促进了线粒体未折叠蛋白反应激活,并通过线粒体自噬刺激线粒体循环^[19]。Fan 等^[20]在 D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型中发现,定期运动能有效激活腺苷一磷酸激酶-叉头框 O3 信号通路,从而促进骨骼肌细胞自噬发生,下调半胱氨酸蛋白酶 3 抑制细胞凋亡,以达到抑制年龄相关的骨骼肌减少。

4 靶向 ROS 的肌少症药物治疗

尽管运动对于肌少症的作用明确,但是由于运动很难长期坚持,而且对于高龄老人而言,运动有跌倒、骨折的风险,因此仍有必要研发针对肌少症的药物。除了运动外,目前采用的药物和营养干预的

疗法只关注了肌肉质量,临床试验结果均提示疗效有限。这些疗法似乎对线粒体能量学没有影响,可能是其疗效不佳的原因。拮抗 ROS 产生的治疗,可以减慢端粒缩短速度,延长骨骼肌细胞寿命,恢复肌肉稳态,从而延缓肌少症的发生。

4.1 维生素

在氧化应激诱导的早衰过程中,维生素 E 可以通过增加成肌细胞的增殖能力和维持卫星细胞的更新来促进肌肉再生^[21]。使用维生素 E 类似物 TROLOX 的研究发现,在肌肉特异性 OPA1 缺失的动物衰老模型中,它可以防止氧化应激并维持骨骼肌量^[22]。增加饮食摄入维生素 E、C 和类胡萝卜素与骨骼肌生成指数改善之间存在正相关,但这种关联只在 65 岁以下的女性中才明显^[23]。

4.2 白藜芦醇

白藜芦醇除了具有抗氧化活性外,还可以直接作用于 PGC-1 α , 调节线粒体生物合成。新近研究表明,服用 4 周白藜芦醇可以通过抑制脂质过氧化,增加过氧化氢酶和超氧化物歧化酶活性,调节线粒体的数量和功能,改善老龄小鼠的活动耐量^[24]。另一项研究表明,白藜芦醇服用 10 周通过蛋白激酶 A/肝脏激酶 B1/AMP 途径拮抗线粒体功能障碍和氧化应激,防止高脂饮食引起的老年大鼠肌萎缩,提示白藜芦醇对于少肌性肥胖具有潜在的预防和应用前景^[25]。但另一项研究表明,每日摄入低到中等剂量白藜芦醇 10 个月,尽管可以减轻衰老引起的氧化应激,但是并不对线粒体功能产生影响,也不增加肌肉数量和改善肌肉功能^[26]。

4.3 线粒体靶向抗氧化剂

当评估抗氧化剂的研究时,在有效性和结果方面有很大程度的异质性。这可能是由于这些化合物在细胞和组织中的分布和吸收不佳,导致需要高浓度使用这些抗氧化剂,因此靶向抗氧化剂应用而生。Szeto-Schiller(SS-)多肽针对多种自由基具有抗氧化能力。SS 肽的 DMT-D-Arg-Phe-atnDAP-NH₂ 结构导致它们聚集在线粒体膜内膜。给 26 月龄的老龄小鼠皮下注射 SS-31(3 mg/kg),疗程 8 周,结果表明,线粒体结构、功能、稳态得到改善,运动耐力增加^[27]。SS-31(3 mg/kg)减弱了阿霉素处理的小鼠肌肉中线粒体 ROS 的产生和蛋白水解途径的活性^[28]。但另外两种新型的线粒体靶向抗氧化剂 mitoquinone^[29] 和 XJB-5-131^[30] 对肌少症的疗效尚不明确。

5 小 结

活动能力下降和独立性的丧失以及与肌少症相关的合并症增加是老年人面临的主要医疗挑战。骨骼肌线粒体功能异常很可能是肌少症发生发展的最主要的因素,改善线粒体功能可能是肌少症治疗的靶点。

【参考文献】

- [1] Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, *et al.* Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169548. DOI: 10.1371/journal.pone.0169548.
- [2] Rygiel KA, Picard M, Turnbull DM. The ageing neuromuscular system and sarcopenia: a mitochondrial perspective[J]. J Physiol, 2016, 594(16): 4499–4512. DOI: 10.1113/jp271212.
- [3] Sahu A, Mamiya H, Shinde SN, *et al.* Age-related declines in α -Klotho drive progenitor cell mitochondrial dysfunction and impaired muscle regeneration[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4859. DOI: 10.1038/s41467-018-07253-3.
- [4] Murgia M, Toniolo L, Nagaraj N, *et al.* Single muscle fiber proteomics reveals fiber-type-specific features of human muscle aging[J]. Cell Rep, 2017, 19(11): 2396–2409. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.05.054.
- [5] Gonzalez-Freire M, Scalzo P, D'Agostino J, *et al.* Skeletal muscle *ex vivo* mitochondrial respiration parallels decline *in vivo* oxidative capacity, cardiorespiratory fitness, and muscle strength: the Baltimore longitudinal study of aging[J]. Aging Cell, 2018, 17(2): e12725. DOI: 10.1111/accel.12725.
- [6] Dodds RM, Davies K, Granic A, *et al.* Mitochondrial respiratory chain function and content are preserved in the skeletal muscle of active very old men and women[J]. Exp Gerontol, 2018, 113: 80–85. DOI: 10.1016/j.exger.2018.09.020.
- [7] Gaffney CJ, Pollard A, Barratt TF, *et al.* Greater loss of mitochondrial function with aging is associated with earlier onset of sarcopenia in *C. elegans*[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10(11): 3382–3396. DOI: 10.18632/aging.101654.
- [8] Alway SE, Mohamed JS, Myers MJ. Mitochondria initiates and regulates sarcopenia[J]. Exerc Sport Sci Rev, 2017, 45(2): 58–69. DOI: 10.1249/jes.000000000000101.
- [9] Li H, Shen L, Hu P, *et al.* Aging-associated mitochondrial DNA mutations alter oxidative phosphorylation machinery and cause mitochondrial dysfunctions[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(9): 2266–2273. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.05.022.
- [10] Holloway GP, Holwerda AM, Miotto PM, *et al.* Age-associated impairments in mitochondrial ADP sensitivity contribute to redox stress in senescent human skeletal muscle[J]. Cell Rep, 2018, 22(11): 2837–2848. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.069.
- [11] Coen PM, Musci RV, Hinkley JM, *et al.* Mitochondria as a target

- for mitigating sarcopenia[J]. *Front Physiol*, 2019, 9: 1883. DOI: 10.3389/fphys.2018.01883.
- [12] Sakellariou GK, McDonagh B, Porter H, *et al.* Comparison of whole body SOD1 knockout with muscle-specific SOD1 knockout mice reveals a role for nerve redox signaling in regulation of degenerative pathways in skeletal muscle[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(4): 275–295. DOI: 10.1089/ars.2017.7249.
- [13] Del Campo A, Contreras-Hernández I, Castro-Sepúlveda M, *et al.* Muscle function decline and mitochondria changes in middle age precede sarcopenia in mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(1): 34–55. DOI: 10.18632/aging.101358.
- [14] Pereira RO, Tadinada SM, Zasady 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. DOI: 10.15252/embj.201696179.
- [15] Carter HN, Kim Y, Erlich AT, *et al.* Autophagy and mitophagy flux in young and aged skeletal muscle following chronic contractile activity[J]. *Physiology*, 2018, 596(16): 3567–3584. DOI: 10.1113/jp275998.
- [16] Liu HW, Chang YC, Chan YC, *et al.* Dysregulations of mitochondrial quality control and autophagic flux at an early age lead to progression of sarcopenia in SAMP8 mice[J]. *Biogerontology*, 2020, 21(3): 367–380. DOI: 10.1007/s10522-020-09867-x.
- [17] Nilsson MI, Tarnopolsky MA. Mitochondria and aging — the role of exercise as a countermeasure[J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8(2). DOI: 10.3390/biology8020040
- [18] Lo JH, U KP, Yiu T, *et al.* Sarcopenia: current treatments and new regenerative therapeutic approaches[J]. *J Orthop Translat*, 2020, 23: 38–52. DOI: 10.1016/j.jot.2020.04.002.
- [19] Zhang Y, Oliveira AN, Hood DA. The intersection of exercise and aging on mitochondrial protein quality control[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 131: 110824. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110824.
- [20] Fan J, Yang X, Li J, *et al.* Spermidine coupled with exercise rescues skeletal muscle atrophy from D-gal-induced aging rats through enhanced autophagy and reduced apoptosis *via* AMPK-FOXO3a signal pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(11): 17475–17490. DOI: 10.18632/oncotarget.15728.
- [21] Lim JJ, Wan Zurinah WN, Mouly V, *et al.* Tocotrienol-Rich Fraction (TRF) treatment promotes proliferation capacity of stress-induced premature senescence myoblasts and modulates the renewal of satellite cells: microarray analysis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9141343. DOI: 10.1155/2019/9141343.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.021.
- [23] Welch AA, Jennings A, Kelaiditi E, *et al.* Cross-sectional associations between dietary antioxidant vitamins C, E and carotenoid intakes and sarcopenic indices in women aged 18–79 years[J]. *Calcif Tissue Int*, 2020, 106(4): 331–342. DOI: 10.1007/s00223-019-00641-x.
- [24] 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]. *Physiol Sci*, 2018, 68(5): 681–688. DOI: 10.1007/s12576-017-0582-4.
- [25] Huang Y, Zhu X, Chen K, *et al.* Resveratrol prevents sarcopenic obesity by reversing mitochondrial dysfunction and oxidative stress *via* the PKA/LKB1/AMPK pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(8): 2217–2240. DOI: 10.18632/aging.101910.
- [26] Park SY, Kwon OS, Andtbacka RHI, *et al.* Age-related endothelial dysfunction in human skeletal muscle feed arteries: the role of free radicals derived from mitochondria in the vasculature[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(1): e12893. DOI: 10.1111/apha.12893.
- [27] Campbell MD, Duan J, Samuelson AT, *et al.* Improving mitochondrial function with SS-31 reverses age-related redox stress and improves exercise tolerance in aged mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 268–281. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.031.
- [28] Montalvo RN, Doerr V, Min K, *et al.* Doxorubicin-induced oxidative stress differentially regulates proteolytic signaling in cardiac and skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 318(2): R227–R233. DOI: 10.1152/ajpregu.00299.2019.
- [29] Sakellariou GK, Pearson T, Lightfoot AP, *et al.* Long-term administration of the mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone mesylate fails to attenuate age-related oxidative damage or rescue the loss of muscle mass and function associated with aging of skeletal muscle[J]. *FASEB J*, 2016, 30(11): 3771–3785. DOI: 10.1096/fj.201600450R.
- [30] Robinson AR, Yousefzadeh MJ, Rozgaja TA, *et al.* Spontaneous DNA damage to the nuclear genome promotes senescence, redox imbalance and aging[J]. *Redox Biol*, 2018, 17: 259–273. DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.007.

(编辑: 徐巍)