

骨骼肌再生过程中卫星细胞调控机制及其生态位信号的作用

孔健达¹, 穆玉晶², 朱磊¹, 李志林¹, 陈世娟³<https://doi.org/10.12307/2023.745>

投稿日期: 2022-10-20

采用日期: 2022-12-12

修回日期: 2023-01-12

在线日期: 2023-02-01

中图分类号:

R459.9; R318; R87

文章编号:

2095-4344(2024)07-01105-07

文献标识码: A

文章快速阅读: 卫星细胞调控机制及其生态位信号在骨骼肌再生过程中的价值

卫星细胞的调控:

- (1) 卫星细胞的增殖;
- (2) 卫星细胞的分化;
- (3) 卫星细胞分化后骨骼肌的重建。

骨骼肌再生过程中卫星
细胞调控和生态位信号

卫星细胞及其生态位信号:

- (1) 卫星细胞和肌纤维;
- (2) 卫星细胞和细胞外基质;
- (3) 卫星细胞和骨骼肌交接位;
- (4) 卫星细胞和纤维生成祖细胞;
- (5) 卫星细胞和免疫细胞;
- (6) 卫星细胞和内皮细胞。

文题释义:

卫星细胞: 为神经胶质细胞的一种。神经节内包裹神经元胞体的一层扁平或立方形细胞, 其细胞核为圆形或卵圆形, 染色较深; 细胞外面有一层基膜。包裹脑、脊神经节内假单极神经元的胞体及其盘曲的突起, 在“T”形分支处与施万细胞鞘相连续。在植物神经节内数量较少, 不完整地包裹节细胞的胞体。

生态位: 为一个种群在生态系统中, 在时间空间上所占据的位置及其与相关种群之间的功能关系与作用。在微生物学中常被认为某种细胞或生物标记物在机体中所占据的位置及其与相关微环境之间的功能关系与作用。

摘要

背景: 卫星细胞是骨骼肌包含的一种特定的成体干细胞群, 可促进损伤骨骼肌的再生重建, 但其具体机制尚不完善。

目的: 综述骨骼肌再生过程中卫星细胞调控作用以及卫星细胞与其生态位信号相互作用的机制, 旨在总结现有知识的基础上提供新的研究思路 and 角度。

方法: 检索Web of Science、PubMed、中国知网(CNKI)、万方、维普等数据库2002年1月至2022年6月发表的文献。英文检索词: muscle, skeletal muscle, muscle injury, stem cells, satellite cells, muscle repair等; 中文检索词: 骨骼肌, 骨骼肌再生, 骨骼肌重建, 卫星细胞, 生态位等。共纳入66篇文献进行整理和分析。

结果与结论: ①卫星细胞存在于骨骼肌中, 其既有助于损伤后新肌纤维的形成, 亦有助于已存在的成年肌纤维有效生长。②卫星细胞中的静止卫星细胞被激活后, 骨骼肌再生过程中卫星细胞的增殖、分化和融合形成肌纤维等步骤均会受到其内在不同机制调控作用的影响。③卫星细胞可与所处生态位信号中的肌纤维、细胞外基质、骨骼肌交界位、纤维生成祖细胞、免疫细胞以及内皮细胞相互作用促进卫星细胞的激活和增殖和分化, 进而实现骨骼肌的有效再生。④未来研究可能的突破口: 机体内卫星细胞的分裂模式; 调控卫星细胞转移相关机制; 卫星细胞在体内分化或自我更新的具体时间; 卫星细胞和骨骼肌交界位的相互作用机制。⑤此次综述可为骨骼肌损伤重建的领域及其创新提供一定的理论参考价值。

关键词: 骨骼肌; 骨骼肌再生; 卫星细胞; 调控; 生态位信号

缩略语: 卫星细胞: satellite cells, SCs; 血小板衍生生长因子受体: platelet-derived growth factor receptor, PDGFR

Mechanism of satellite cell regulation and its role in ecological niche signaling during skeletal muscle regeneration

Kong Jianda¹, Mu Yujing², Zhu Lei¹, Li Zhilin¹, Chen Shijuan³

¹School of Physical Education Science, Qufu Normal University, Jining 273100, Shandong Province, China; ²Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100010, China; ³College of Physical Education Science, Tianjin Normal University, Tianjin 300380, China

Kong Jianda, Master candidate, School of Physical Education Science, Qufu Normal University, Jining 273100, Shandong Province, China

Corresponding author: Zhu Lei, School of Physical Education Science, Qufu Normal University, Jining 273100, Shandong Province, China

Abstract

BACKGROUND: Satellite cells are a specific population of adult stem cells contained in skeletal muscle that promote the regenerative reconstruction of injured skeletal muscle, but their specific mechanisms are not well established.

¹曲阜师范大学体育科学学院, 山东省济宁市 273100; ²北京中医药大学东直门医院, 北京市 100010; ³天津师范大学体育科学学院, 天津市 300380

第一作者: 孔健达, 男, 1999年生, 山东省青岛市人, 汉族, 曲阜师范大学体育科学学院在读硕士, 主要从事老年慢性病的运动干预及相关机制研究。

通讯作者: 朱磊, 曲阜师范大学体育科学学院, 山东省济宁市 273100

<https://orcid.org/0000-0003-1783-918X> (孔健达)

基金资助: 山东省专业学位研究生教学案例库项目 (SDYAL20103), 项目负责人: 朱磊

引用本文: 孔健达, 穆玉晶, 朱磊, 李志林, 陈世娟. 骨骼肌再生过程中卫星细胞调控机制及其生态位信号的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(7):1105-1111.



OBJECTIVE: To review the regulatory role of satellite cells during skeletal muscle regeneration and the mechanism of interaction between satellite cells and their ecological niche signals, aiming to provide new research ideas and perspectives based on the summary of existing knowledge.

METHODS: Web of Science, PubMed, CNKI, WanFang, and VIP databases were searched for literature published between January 2002 and June 2022. English search terms were "muscle, skeletal muscle, muscle injury, stem cells, satellite cells, muscle repair". Chinese search terms were "skeletal muscle, skeletal muscle regeneration, skeletal muscle reconstruction, satellite cells, ecological niche". The 66 included papers were organized and analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Satellite cells exist in skeletal muscle and contribute to both the formation of new muscle fibers after injury and the effective growth of existing adult muscle fibers. (2) After the activation of quiescent satellite cells in satellite cells, the steps of satellite cell proliferation, differentiation and fusion to form muscle fibers during skeletal muscle regeneration are influenced by their intrinsic regulatory effects of different mechanisms. (3) Satellite cells can interact with myofibers, extracellular matrix, skeletal muscle junctions, fibroblast progenitor cells, immune cells and endothelial cells in the ecological niche signal to promote satellite cell activation, proliferation and differentiation to achieve effective skeletal muscle regeneration. (4) Possible breakthroughs in future research include: the division pattern of satellite cells in the body; the mechanisms regulating satellite cell transfer; the specific timing of satellite cell differentiation or self-renewal *in vivo*; and the interaction mechanisms between satellite cells and skeletal muscle junctions. (5) This review may provide some theoretical reference values for the field of injury reconstruction of skeletal muscle and its innovation.

Key words: skeletal muscle; skeletal muscle regeneration; satellite cell; regulation; ecological niche signaling

Funding: Shandong Province Professional Degree Postgraduate Teaching Case Library Project, No. SDYAL20103 (to ZL)

How to cite this article: KONG JD, MU YJ, ZHU L, LI ZL, CHEN SJ. Mechanism of satellite cell regulation and its role in ecological niche signaling during skeletal muscle regeneration. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2024;28(7):1105-1111.

0 引言 Introduction

卫星细胞 (satellite cells, SCs) 是存在于骨骼肌中的一种特定成体干细胞群，通常为静止状态，即静止卫星细胞。SCs 在稳态环境中主要进行不对称分裂来修复受损的肌纤维并维持干细胞库的稳定，且只有少数 SCs 可以增殖。SCs 亦可以在骨骼肌受损时来激活并进行对称分裂，进而生成新的干细胞并促进肌细胞激活和增殖，新的干细胞亦可分化为新的肌细胞，以达到修复骨骼肌纤维的作用，进而促进骨骼肌的再生^[1]。目前，骨骼肌再生中 SCs 的调控作用主要集中于两个途径：① SCs 可以自身实现其激活、增殖和分化来促进骨骼肌再生；② SCs 可与其相关生态位信号相互作用促进自身的激活、增殖和分化进而促进骨骼肌重建。然而，未见 SCs 在骨骼肌再生过程中的调控作用及其生态位信号作用具体机制的相关综述。故此次综述探讨骨骼肌再生过程中 SCs 及其生态位之间的相互作用机制并进行评价和展望，在总结现有知识的基础上提供新的研究思路和角度。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索时限 2002 年 1 月至 2022 年 6 月。

1.1.2 检索数据库 英文数据库：Web of Science 和 PubMed 等；中文数据库：中国知网 (CNKI)、万方、维普等。

1.1.3 检索词 英文检索词：muscle, skeletal muscle, regulation, stem cells, satellite cells, muscle repair 等；中文检索词：骨骼肌, 骨骼肌再生, 骨骼肌重建, 卫星细胞, 生态位等。

1.1.4 文献检索策略 运用布尔逻辑运算符“or”和“and”分别将检索词连接进行检索。以 PubMed 和 CNKI 数据库为例，文献检索的详细策略见图 1。

PubMed 数据库	CNKI 数据库
#1 muscle[Title/Abstract]	#1 骨骼肌
#2 skeletal muscle [Title/Abstract]	#2 骨骼肌再生
#3 regulation[Title/Abstract]	#3 调控
#4 muscle repair[Title/Abstract]	#4 卫星细胞
#5 stem cells[Title/Abstract]	#5 生态位
#6 satellite cells[Title/Abstract]	#6 #1 in 篇名
#7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	#7 #2 in 篇名
#8 #1 and #2 or #3 or #4 or #5 or #6	#8 #3 in 篇名
#9 #1 and #2 and #3 or #4 or #5 or #6	#9 #4 in 篇名
#10 #1 and #2 and #3 and #4 or #5 or #6	#10 #5 in 篇名
#11 #1 and #2 and #3 and #4 and #5 or #6	#11 #6 and #7
#12 #1 and #2 and #3 and #4 and #5 and #6	#12 #6 and #8
	#13 #6 and #9
	#14 #6 and #10
	#15 #6 and #7 and #8
	#16 #6 and #7 and #8 and #9
	#17 #6 and #7 and #8 and #9 and #10

图 1 | 文献检索的详细策略

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 随机对照试验、单因素实验、综述、案例研究和非随机性历史对照试验等；② 经同行专家评审认可并发表的文献；③ 研究

内容为 SCs 在骨骼肌再生过程中调控作用相关机制的文献。

1.2.2 排除标准 ① 研究内容和此次综述主题不相关的文献；② 所在期刊无同行评审环节的文献；③ 重复性研究和低质量文献。

1.3 文献质量评价 数据库共检索到文献 3 000 余篇，严格按照纳入和排除标准进行筛选，最终纳入文献 66 篇。文献筛选流程图见图 2。

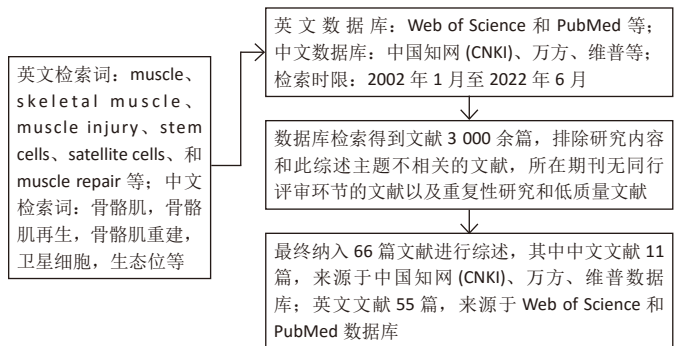


图 2 | 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 SCs 概述 SCs 是存在于骨骼肌中的一种特定成体干细胞群，通常为静止状态，在稳态环境中主要进行不对称的细胞分裂来修复受损的肌纤维并维持干细胞库的稳定，且只进行极少部分的增殖^[1]。SCs 亦可以在组织受损时激活并进行对称性分裂，进而生成新的干细胞并促进肌细胞激活和增殖，新的干细胞亦分化为新的肌细胞，以达到修复骨骼肌纤维的作用，进而促进骨骼肌的再生^[1]。SCs 可通过自身的调控作用或与所处生态位信号相互作用等方面实现自身的激活、增殖和分化，进而促进骨骼肌再生过程的有效进行^[1]。

2.2 骨骼肌再生过程中 SCs 调控作用的机制

2.2.1 SCs 的增殖 SCs 分裂模式分为对称分裂和不对称分裂，其中对称分裂可扩大干细胞库，而不对称分裂可产生分化的子细胞和干细胞来补充干细胞库。SCs 分裂增殖的相关机制详情见图 3。

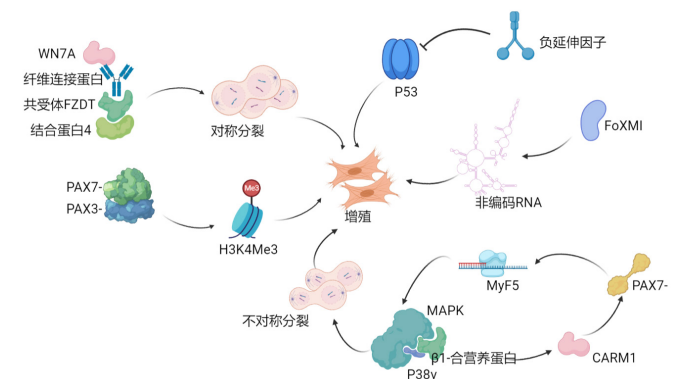


图 3 | 卫星细胞增殖相关机制

SCs 不对称分裂填充干细胞库，并随后稳态环境进行对称分裂并提供足够的成肌细胞，进而形成新的肌纤维，但目前未直接研究对机体内细胞分裂的模式。SCs 能够在细胞的对称分裂和不对称分裂之间交替进行，即 SCs 的激活和增殖都有一种计数机制 (Notch 通路) 来进行自我调节或调节每种细胞分裂模式相关的信号以及其姊妹细胞之间的外部通信^[1]。另外，SCs 会残留在受损的肌纤维和细胞外基质中，并决定 SCs 的分裂模式和趋势^[2]。因此，改变 SCs 对骨骼肌损伤的反应会导致阻碍骨骼肌再生并衰竭干细胞库。另外，SCs 与局部环境的通信对 SCs 破坏后的分裂模式和促进扩张具有重要意义。环境诱导 SCs 产生 WNT7A，与自身产生的纤维连接蛋白相结合，刺激共受体 FZD7 与蛋白质 4 结合，进而激活 SCs 对称分裂^[3]。在传统的与肌纤维相关的抗肌萎缩蛋白糖蛋白的复合物亦能够维持细胞和干细胞后代的平衡。骨骼肌营养不良使糖蛋白 $\beta 1$ 与营养蛋白相结合调控 p38 γ MAPK 和 CARM1，进而不对称分裂阻止子代 SCs 核易位反应^[4]。相反，在作用于分化的子细胞中，CARM1 诱导 PAX7 甲基化，后诱导 MYF5 转录，而 p38 α /BMAPKs 不对称分裂，Notch 通路中 NUMB 和 DNA 链可产生定型和自我更新的后代^[5]。SCs 的负延伸因子在骨骼肌损伤后可通过下调 p53 活性抑制其作为细胞周期检查点蛋白的作用并维持 SCs 增殖^[6]。FOXMI 可以促进 SCs 两种长链非编码 RNA 的表达，进而促进核糖体蛋白的转录，并减少细胞凋亡^[7]。另外，PAX7- 和 PAX3-PAXBP1 (促进组蛋白甲基转移酶复合物的募集) 相结合，并在 PAX7 启动子上激活 H3K4me3，从而介导 SCs 相关位点的染色质开放^[8]。另外，H3K4me3 作用于 SCs 的增殖。SCs 从增殖到分化会抑制 PAX7 基因，进而从 H3K4me3 相关的染色质介导状态过渡到 H3K27me3 介导的抑制状态。另外，磷酸化 p38 γ 可增加 MYOD 与 KMT1A 的相互作用，进而阻止 MYOD 的表达。MYOD 与 HDAC1 的相互作用，后者可抑制 p21Cip1 对 MYOD 转录，E2F 家族募集 p300/CBP 组蛋白乙酰转移酶和 PCAF/GCN5 组蛋白乙酰化酶到细胞周期蛋白基因，这说明其他控制 SCs 增殖的表观遗传机制涉及积极压制成肌分化基因的表达和激活特定增殖相关基因的表达^[9]。综上所述，增殖期 SCs 的组蛋白乙酰化水平是各时期 SCs 中最高的，其可能的机制包括两点：① SCs 分泌乳酸的糖酵解反应^[10]；② SIRT1 脱乙酰酶活性降低后上调表达乙酰辅酶 A^[11]。

SCs 还发现了激活和增殖的新机制：① CHD 抑制受体交互蛋白激酶 34(RIPK3) 依赖性坏死，然后确保 SCs 肌源性系在增殖过程中的保真度，但 CHD 缺乏条件会减少神经或免疫基因，破坏干细胞增殖和骨骼肌再生^[12]；② 解旋酶 DHX36 调节转录因子 Gnai2 表达 Gnai2 mRNA^[13]。这说明多种机制控制 SCs 增殖以确保细胞周期进展和子代 SCs 激活和增殖，同时避免 SCs 过早肌源性分化或朝着非肌源性趋势发展。另外，CHEN 等^[14] 发现骨骼肌损伤时增殖的 SCs 可从基板迁移到受损纤维处并与其融合。可以发现，目前的研究主要集中于 SCs 的激活、增殖、分化和自我更新，缺少调控 SCs 转移相关机制的研究。

2.2.2 SCs 的分化 子代 SCs 增殖、分化和融合形成新的肌纤维才可完整重建骨骼肌完全重建，而 SCs 库的恢复至稳态则需要 SCs 恢复到静止状态。SCs 的分化机制可从表观遗传学水平进行综述 (图 4)。

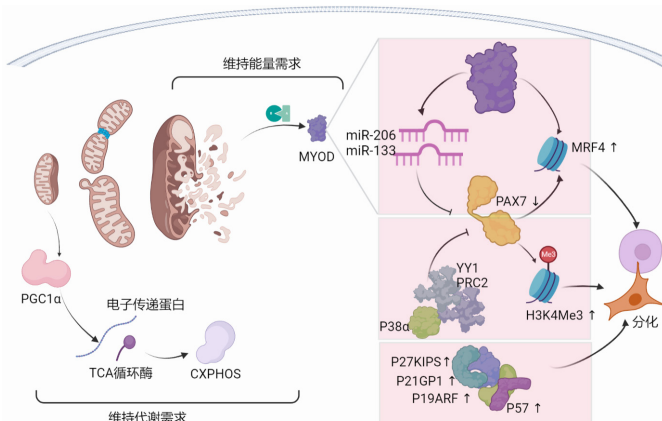


图 4 | 卫星细胞分化的相关机制

有 3 种途径可实现 SCs 的肌源性分化：① SCs 恢复静止时上调 p27KIP1，分化时上调 p21CIP1、p19ARF 和 p57，MASSENET 等^[9] 发现

p38 α 和 YY1、PRC2 相互作用在表观遗传水平上抑制 PAX7 表达，即 SCs 增殖到分化的转变需要 p38 α /BMAPK 信号通路的调控作用；② SCs 抑制剂 101 的表达诱导细胞的细胞周期退出，并激活 MYOD 和 MEF2 转录活性以及促进染色质重塑复合物进入肌源性启动子来诱导 SCs 的肌源性分化^[15]；③ SCs 染色质上的组蛋白和分化过程中的增殖 SCs 与乙酰化程度普遍降低相比，乙酰化标记通过 MYOD 特异性基因从干性基因和细胞周期重定向到肌肉分化^[4]，而 MYOD 则加强了细胞周期的退出，诱导 miR-206 和 miR-133 表达，下调 PAX7^[16]，并通过不同的表观遗传、转录和转录后机制激活分化肌细胞生成素的主要调节因子，最终 MYOD 和肌原蛋白协同作用激活 MRF4 等终末分化基因^[17]。另外，SCs 分化后主要转向 OXPHOS，分化的 SCs 具有较高质量的线粒体，并通过 2 种途径维持成熟肌肉组织的能量需求：① 使电子传递链蛋白表达水平增加^[18]；② 促进 TCA 循环酶表达水平上调^[19]。在 SCs 分化的早期阶段会发生线粒体分裂和线粒体吞噬导致线粒体清除，后过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α 和线粒体融合扩增线粒体生物发生，进而转向 OXPHOS 以支持活性肌管的代谢需求^[20]，而 SCs 分化时线粒体清除和葡萄糖对线粒体呼吸的利用增加都能够导致干细胞基因周围这种表观遗传标记的水平降低^[21]。然而，过氧化物酶影响 SCs 的分化而不影响 SCs 增殖，说明细胞器对诱导 SCs 再生有不同的作用。

Shintaku 全基因组染色质免疫沉淀后的测序显示 MYOD 与线粒体生物合成、脂肪酸氧化和电子传递链相互作用^[22]。这说明 MYOD 控制终末肌原分化所需的线粒体相关代谢功能。SCs 代谢重编程发生在再生阶段，分化的成肌细胞通过 MYMK 重建肌纤维结构，例如：① Myomaker 蛋白激活肌细胞融合和骨骼肌形成^[23]；② 微蛋白 Minion 控制细胞融合和骨骼肌形成^[24]；③ Myomergin 蛋白诱导非致密细胞的融合促进骨骼肌发育^[25]。

2.2.3 SCs 分化后对骨骼肌的重建 SCs 分化后需要对骨骼肌修复重建 (图 5)，最重要的一步为肌源性分化。骨骼肌损伤后 SCs 恢复静止，可实现完全的干细胞稳态，增殖的 SCs 亚群需 3 种通路调控：① p38MAPK 通路^[26]；② FGF-ERK MAPK 通路^[27]；③ JAK-STAT3 通路^[28]。

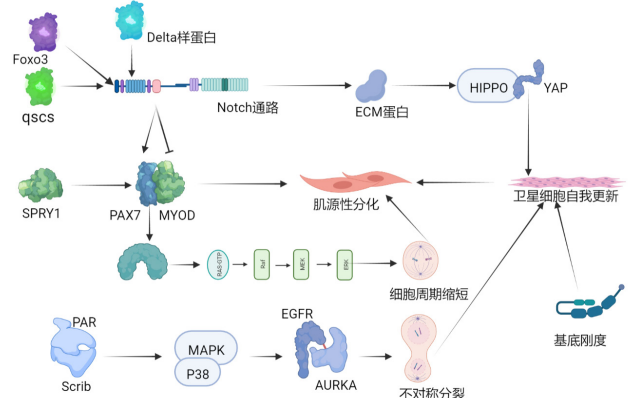


图 5 | 卫星细胞肌源性分化相关机制和影响因素

SPRY1 在 SCs 通过对慢循环亚群中特异性表达的反应成纤维细胞生长因子抑制信号传导 ERK 促进细胞周期退出的信号传导途径，SPRY1 缺失导致骨骼肌再生后 PAX7 和 MYOD 自我更新群体下降 50%^[29]。FOXO3 诱导 Notch 信号通路抑制 SCs 肌源性分化和恢复静止^[30]。与此相一致的是，Notch 中 Delta 样蛋白 1 致力于分化的子细胞表达，子代静止卫星细胞表达 NOTCH3 受体激活 Notch 信号传导并促进其恢复静止，后抑制 MYOD 表达并上调 PAX7，以诱导维持 SCs 的状态^[31]。UMB 和 p38 α /BMAPK 接受子代细胞并获得更定向的分化状态 NUMB 和模板 DNA 链 (非 p38 α /BAPK 调节) 子代细胞来自自我更新和补充 SCs 库，PAR 和 Scrib 细胞可能是 p38 α /BMAPK 驱动因素不对称分布模式^[32]。另外，SCs 若未表达 MYF5，则 SCs 群体不对称分裂，通过诱导 MYF 受体 (由 p38 γ MAPK 调节) 表达，表皮生长因子受体和 AURKA 刺激信号传输 SCs 沿顶基轴向有丝分裂中心体分裂，促进 SCs 不对称分裂^[33]。这说明 SCs 对生物化学信号敏感。另外，基底板的刚度亦影响 SCs 库的自我更新能力^[34]，即 SCs 亦对生物物理信号敏感。另外，若 Notch 信号通路缺失，SCs 不能产生细

胞外基质蛋白, 故 SCs 无法集中于正常的亚层静止位置^[35], 细胞外基质蛋白诱导 SCs 通过 Hippo 通路的 YAP 信号实现自我更新能力^[36]。

然而, 目前 SCs 在体内分化或自我更新的时间尚不清楚, 仅可知:

① SCs 自我更新时交替进行对称裂解和不对称分裂, 损伤后 3 d 主要是对称分裂, 损伤后 5 d 两种分裂均进行^[6]; ②只有 SCs 增殖才可补充 SCs 库, 循环后的 SCs 可以恢复到静止状态^[37]。这说明在 SCs 分化中并非所有增殖的 SCs 都会发生细胞分化, 且 SCs 的不对称分裂可产生一个分化的细胞和一个自我更新的细胞。

2.3 骨骼肌再生过程中 SCs 与其生态位信号的相互作用

2.3.1 SCs 和肌纤维 主要通过静止状态的 SCs 与肌纤维产生的分泌因子来发挥作用 (图 6)。SCs 的接触位点在基底板和肌纤维质膜之间, 其通过极化的黏附作用接触 (如钙黏蛋白), 可与其所处生态位信号中直接相关的生态位信号相连^[1]。驱动 SCs 从静止到激活的基本机制为骨骼肌损伤诱导的干细胞-细胞的相互作用, 而 SCs 中 N-钙黏蛋白和 M-钙黏蛋白的基因则被去除, 并定位于 SCs 和肌纤维之间的直接接触位点, 诱导 SCs 从静止卫星细胞向脂肪干细胞过渡, 模拟损伤后早期的静止卫星细胞激活阶段^[38]。

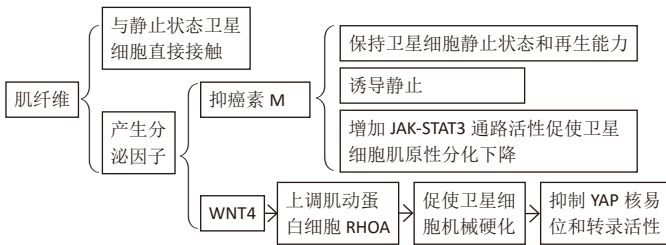


图 6 | 卫星细胞和肌纤维的作用

在目前的研究中, 肌纤维是唯一能与静止状态的 SCs 直接接触的细胞, 基底板和间质细胞外基质封存了各种生长因子以及和静止卫星细胞激活和增殖有关的信号分子^[39]。另外, 肌纤维能够产生众多分泌因子, 其中最具有代表性的为抑癌素 M 和 WNT4。SAMPATH 等^[40]的研究发现, 抑癌素 M 可保持 SCs 的静止状态和再生能力, 并能够通过一种未知的机械作用在移植时诱导静止。抑癌素 M 亦为白细胞介素 6 细胞因子家族成员, 且该类细胞因子通过增加 JAK-STAT3 信号通路活性促使衰老过程中 SCs 的肌原性分化下降^[28]。ELIAZER 等^[41]发现 WNT4 可上调肌动蛋白细胞骨架调控因子 RHOA 引起 SCs 的机械硬化, 进而抑制关键的细胞机械传感器 YAP 的核易位和转录活性, YAP 作为 Hippo 通路中的相关因子能够控制包括许多参与组织再生的过程来激活 SCs 所必需的各种细胞^[36]。

2.3.2 SCs 和细胞外基质 骨骼肌损伤可以诱导生态位信号变化, 包括肌纤维损伤, 这通常是基底层的损伤, 从而导致 SCs 暴露在这个信号中, SCs 基底板可以组成细胞外基质网络从肌纤维间质中分裂^[42]。在基底板成分中, 层粘连蛋白为 SCs 中表达的 $\alpha 7 \beta 1$ 整合素提供结合位点, 将其肌动蛋白细胞骨架固定在细胞外基质上^[43]。该作用是维持 SCs 在稳态条件下保持静止状态以及维持损伤后自我增殖和自我更新的必要条件。

在 SCs 被激活后, SCs 将层粘连蛋白 $\alpha 1$ 和层粘连蛋白 $\alpha 5$ 沉积到基底层, 该过程亦可促进 SCs 的扩张和自我更新^[44] (图 7)。TIERNEY 等^[45]进行了一项对发育肌发生连续阶段的 SCs 行为的分析研究, 其结果表明 SCs 的扩张增加可改变生态位信号组成并促进多种细胞外基质蛋白沉积 (包括胶原蛋白 C、纤维连接蛋白和胶原蛋白 VI)。另外, 纤维连接蛋白中的细胞外基质糖蛋白纤维蛋白可与 SDC4 结合刺激 WNT7a 诱导增强卫星干细胞的对称扩增的能力^[3], 胶原蛋白 VI 则能够改善 Col6a1(-/-) 小鼠骨骼肌的生物力学特性和弥补 SCs 的缺陷^[46]。另外, SCs 亦可使胶原蛋白 VI 和纤维连接蛋白表达, 即细胞外基质的组成和信号通路由 SCs 来源的因子决定, 并作用于其信号循环中, 并通过机械输入在再生过程中控制干细胞的功能^[47]。纤维连接蛋白诱导的 WNT 信号传导和机械诱导的 YAP 信号传导即是其中一条介导这些作用的途径^[36, 41]。

2.3.3 SCs 和神经骨骼肌交界位 神经纤维来自于运动神经元, 神经骨骼肌交界位是连接运动神经元轴突末端和骨骼肌的特殊部位。SCs 能够和神经骨骼肌交界位作用促进骨骼肌纤维再生 (图 8)。

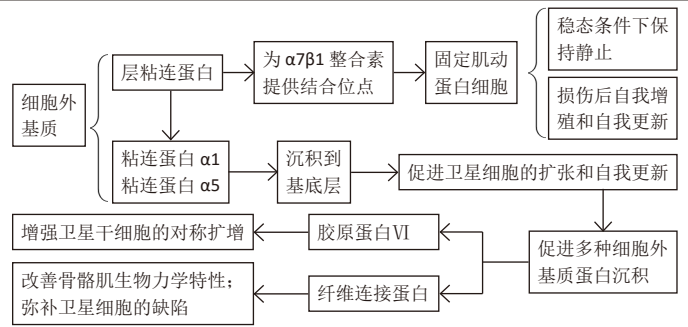


图 7 | 卫星细胞被激活后细胞外基质的作用

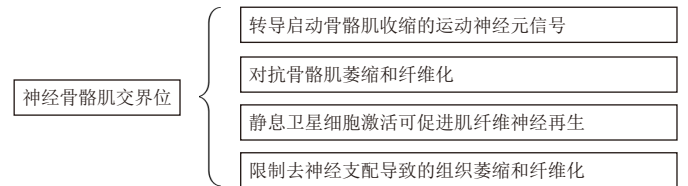


图 8 | 骨骼肌再生过程中卫星细胞和神经骨骼肌交界位的作用机制

LIU 等^[48]认为骨骼肌交界位的完整性可促进转导启动骨骼肌收缩的运动神经元信号, 且 SCs 和骨骼肌交界位可以互相作用, 在 SCs 消耗和神经骨骼肌损伤后, 再生骨骼肌交界位附近的静止卫星细胞激活能促进肌纤维神经再生, 限制去神经支配引起的组织萎缩和纤维化。MADARO 等^[49]在脊髓损伤、脊髓性骨骼肌萎缩和肌萎缩性侧索硬化症的小鼠模型和肌萎缩性侧索硬化症患者的骨骼肌中也发现了由 STAT3-IL-6 信号异常激活的纤维生成祖细胞, 激活纤维生成祖细胞中的 STAT3-IL-6 信号能有效地对抗急性去势和肌萎缩性侧索硬化症小鼠模型 (SODG93A 小鼠) 中的骨骼肌萎缩和纤维化现象。神经骨骼肌接头完整性丧失后可使致病性纤维生成祖细胞激活, 这进一步说明了纤维生成祖细胞在应对稳态扰动时的功能多样性, 并表明它们对神经骨骼肌疾病的发病机制有潜在机制。

目前相关领域的研究仅发现神经细胞可作为骨骼肌再生过程中的生态位细胞, 但其在骨骼肌再生过程中对 SCs 的调节作用尚不清楚。

2.3.4 SCs 和纤维生成祖细胞 纤维生成祖细胞通常被定义为一种间质祖细胞, 其驻留于肌肉组织中。在脂肪浸润的模型中移植纯化的纤维生成祖细胞可为皮下或骨骼肌内输送能够产生异位的白色脂肪, 但将其移植于健康的骨骼肌中则不能够如此, 纤维生成祖细胞在完整的肌肉组织中保持静止状态, 但在受损后的肌肉组织中可进行有效的增殖^[50]。而在肌肉组织来源的细胞群中, 只有血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) α (+) 细胞在体外和体内均显示有效的脂肪生成和分化, 而通过 SCs 衍生的肌纤维则抑制 PDGFR α (+) 细胞的脂肪生成^[50]。另外, 纤维生成祖细胞在一定条件下可分化为成纤维细胞和脂肪细胞, 甚至在某些条件下可分化为成骨细胞和软骨细胞^[37]。然而, 纤维生成祖细胞在静息状态的骨骼肌中不能够发生分化, 并且能够在骨骼肌损伤后进行激活和增殖扩张, 甚至调节 SCs 的扩张^[50], 造成纤维生成祖细胞扩张的原因为损伤严重的神经疾病导致神经骨骼肌交界位的完整性丧失。在上述情况下, 功能失调的纤维生成祖细胞群体的积累能够直接导致骨骼肌萎缩^[51]。然而, 纤维生成祖细胞亦有助于长期维持骨骼肌的平衡, 并在骨骼肌的再生和维持中起关键作用^[52]。

骨骼肌再生与调控纤维生成祖细胞生成和清除的时间有关。其中, 由 PDGFR α 表达的纤维生成祖细胞基因消融能够导致骨骼肌损伤后 SCs 丢失和免疫细胞的扩增, 进而导致骨骼肌的再生亦受损^[53]。纤维生成祖细胞亦可使骨骼肌再生缺陷发作或慢性退行性疾病后脂肪和纤维化积累。在众多纤维生成祖细胞中, PDGFR α (+) 细胞在 mdx 小鼠的横膈膜纤维化区域中积累^[54], 骨骼肌组织损伤后纤维生成祖细胞增殖并产生脂肪细胞^[55]。WOSCZYNA 等^[16]发现靶向 microRNA 介导的基因抑制限制了骨骼肌间充质基质细胞的脂肪形成转化。MALECOVA 等^[56]研究发现, scRNA-seq 可揭示纤维生成祖细胞的异质性并对骨骼肌稳态和骨骼肌修复产生至关重要的作用, 其发现: ①骨骼肌急性损伤诱导血管细胞黏附分子 1, 属于纤维

生成祖细胞亚群，其作用为促纤维化，这与细胞外基质短暂沉积促进 SCs 的不对称分裂相一致；②血管细胞黏附分子 1 仅在骨骼肌损伤时短暂形成，且纤维生成祖细胞在恢复稳态后被清除，但表达血管细胞黏附分子 1 的纤维生成祖细胞持续存在于从 Duchenne 肌肉萎缩症（一种慢性骨骼肌损伤的病理状态）小鼠模型中分裂出来的骨骼肌中。另外，免疫反应的稳定对于控制纤维生成祖细胞数量和防止骨骼肌再生过程中的细胞外基质过度沉积有着重要作用。LEMOS 等^[57]的研究发现，在骨骼肌损伤后浸润性炎症细胞可促进纤维生成祖细胞的扩张，随后炎症性巨噬细胞通过分泌肿瘤坏死因子直接诱导纤维生成祖细胞的凋亡和清除，但在慢性损伤状态下产生转化生长因子 $\beta 1$ 交替激活的巨噬细胞能够诱导纤维化，从而导致纤维化的发生^[58]。

综上所述，在 SCs 和纤维生成祖细胞的相互作用使纤维生成祖细胞有 3 种途径促进骨骼肌重建：①增殖扩张；②分化为成纤维细胞和脂肪细胞；③分化为成骨细胞和软骨细胞（图 9）。

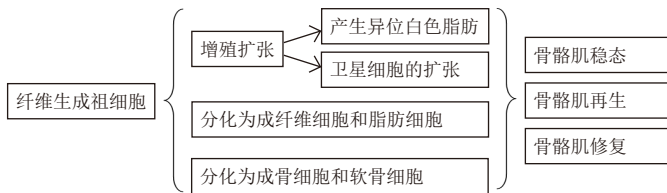


图 9 | 卫星细胞和纤维生成祖细胞相互作用促进骨骼肌重建

2.3.5 SCs 和免疫细胞 静息骨骼肌中免疫细胞的含量较低，但骨骼肌损伤后其数量会迅速增加。中性粒细胞是最先到达骨骼肌损伤部位的免疫细胞，在骨骼肌组织中，使巨噬细胞募集和极化为促炎表型，从而暂时促进骨骼肌再生。SCs 和免疫细胞相关机制代表有巨噬细胞和淋巴细胞（图 10）。

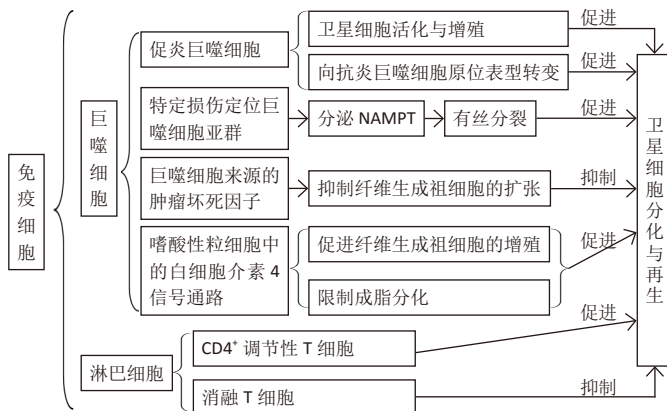


图 10 | 免疫细胞和卫星细胞的相关作用机制

巨噬细胞是骨骼肌再生过程中最具代表性的免疫细胞群，其中促炎巨噬细胞促进 SCs 的活化和增殖^[59]，并且向抗炎巨噬细胞的原位表型转变刺激了 SCs 的分化和再生过程的修复阶段^[60]，故早期髓细胞可使用消融作用抑制肌肉再生，而晚期该细胞的消融作用较温和^[61]。该两种巨噬细胞的炎症反应对于 SCs 的正常功能和再生具有不可或缺的作用。另有研究发现，部分信号分子和代谢物可能作为巨噬细胞作用于 SCs 活性的介质^[53]。RATNAYAKE 等^[47]的研究发现了斑马鱼肌肉中一个特定的损伤定位巨噬细胞亚群，其在促进再生方面起短暂作用，且这些巨噬细胞分泌的烟酰胺磷酸核糖基转移酶向 SCs 中的 CCR5 受体发出信号并作为有丝分裂刺激巨噬细胞。另外，LEMOS 等^[57]发现髓系细胞也通过影响其他直接调节 SCs 功能的生态位信号群来间接影响 SCs，巨噬细胞来源的肿瘤坏死因子抑制可纤维生成祖细胞的扩张。另外，HEREDIA 等^[62]发现嗜酸性粒细胞来源的白细胞介素 4 信号通路促进纤维生成祖细胞的增殖，同时限制它们的成脂分化，从而支持肌生成。BAHT 等^[63]则发现信号分子 METRNI 诱导了一种从促炎到抗炎的巨噬细胞转变，从而影响 SCs 并促进肌纤维的形成。

淋巴细胞亦可作为骨骼肌再生过程中 SCs 的相关生态位信号，其典型代表为 $CD4^+$ 调节性 T 细胞，同时也影响 SCs 在再生过程中的功能，其动力学遵循抗炎巨噬细胞，消融 T 细胞则抑制骨骼肌的自我修复作用^[64]。T 细胞以直接的方式促进成肌细胞分化，由表皮生长因子家族生长因子双向调节蛋白介导，并以间接的方式通过促进抗炎巨噬细胞转化^[64]。

2.3.6 SCs 和内皮细胞 骨骼肌高度血管化，SCs 靠近毛细血管。在骨骼肌损伤后，内皮细胞和 SCs 平行增殖，肌纤维恢复并伴有新生血管。内皮细胞来源的因子通过其对 SCs 的作用直接支持血管再生^[65]：①内皮细胞培养物通过胰岛素样生长因子、肝细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生因子 BB 和血管内皮生长因子特异性增强 SCs；②血管内皮生长因子受体 1 和血管内皮生长因子受体 2 在生肌前体细胞中以低水平表达，并在血管内皮生长因子刺激后被强烈激活，其表达在骨骼肌分化过程中受到协调调节，而且血管内皮生长因子介导的肌源性标志物表达、促有丝分裂活性及其迁移和促生存功能可能有助于增加肌肉组织的生成（图 11）。

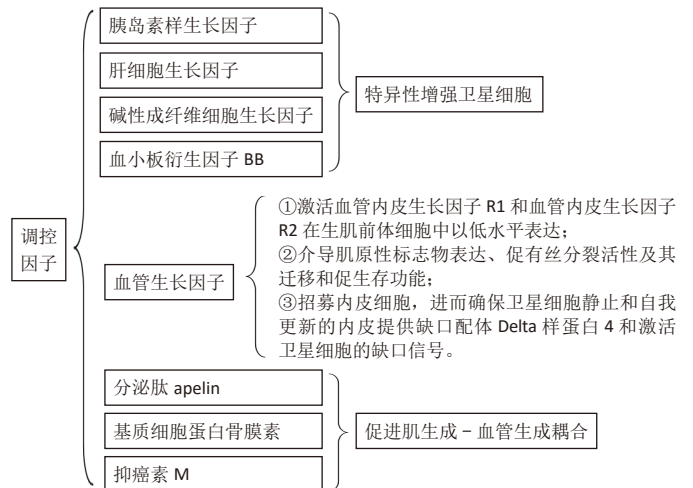


图 11 | 和卫星细胞相关内皮细胞调控因子的作用

其中内皮细胞和 SCs 的分子谱确定了其他 3 个因子：分泌肽 apelin、基质细胞蛋白骨膜素和抑癌素 M，其在再生过程中能够肌生成-血管生成耦合^[66]。另外，SCs 分泌的血管内皮生长因子可作为双向 SCs 一个生态信号交互的例子，血管内皮生长因子能够招募内皮细胞，为确保 SCs 内皮的静态和自我更新提供了一个缺口配体 Delta 蛋白 4 和激活 SCs 缺口信号，该信号是 SCs 保持静止的必要条件，而 SCs 亦通过维持干细胞转录和抑制肌生成来阻止静止卫星细胞激活^[31]。

3 讨论 Discussion

3.1 既往前人在该领域的贡献 既往前人的贡献：① SCs 是存在于骨骼肌中的一种特定成体干细胞群，通常为静止状态，在稳态环境中主要进行不对称的细胞分裂来修复受损的肌纤维并维持干细胞库的稳定，且只进行极少部分的增殖，其既有助于损伤后新肌纤维的形成，亦有助于已存在的成年肌纤维有效生长；② SCs 中的静止卫星细胞被激活后，骨骼肌再生过程中 SCs 的增殖、分化和融合形成肌纤维等步骤均会受到其内在不同机制调控作用的影响；③ SCs 的激活和增殖和分化亦可受所处生态位信号影响，SCs 可与所处生态位信号中的肌纤维、细胞外基质、骨骼肌交界位、纤维生成祖细胞、免疫细胞（巨噬细胞和淋巴细胞）以及内皮细胞相互作用促进 SCs 的激活和增殖和分化进而实现骨骼肌的有效再生。

3.2 此综述区别于他篇的特点 此次综述通过整理 SCs 的激活和增殖、SCs 的分化、SCs 分化后对骨骼肌的重建等内在机制以及 SCs、肌纤维和细胞外基质、SCs 和骨骼肌交界位、SCs 和纤维生成祖细胞、SCs 和免疫细胞（巨噬细胞和淋巴细胞）、SCs 和内皮细胞等在机制并进行综述和评价，增加了对 SCs 在骨骼肌再生过程中相关机制的理解和认识，尤其揭示了骨骼肌再生过程中 SCs 激活和增殖、分化的自身机制、SCs 所处

相关生态位信号的组成、SCs 与其生态位信号相互作用的机制，使 SCs 在骨骼肌再生过程中的机制更加具体和完善。

3.3 此综述的局限性 部分研究内容使此次综述总结分析的深度具有一定局限性：① SCs 增殖的相关研究中未直接研究对机体内细胞分裂的模式；②虽然目前的研究可较为完整地揭示了 SCs 的激活、增殖、分化和自我更新的相关机制，但仍缺少调控 SCs 转移相关机制的研究；③目前 SCs 在体内分化或自我更新时间的相关研究较少，故其具体时间尚不清楚；④此次综述发现 SCs 和骨骼肌交界位的相关研究中仅发现骨骼肌交界位可在骨骼肌再生过程中和 SCs 相互作用，但其在骨骼肌再生过程中对 SCs 的具体调节作用机制尚不清楚。

3.4 此综述的意义 此次综述从 SCs 自我调控角度和 SCs 所处生态位信号角度分别总结了 SCs 在骨骼肌再生过程中机制的相关研究，并对目前研究存在的问题和不足加以述评，揭示了 SCs 的增殖和分化促进骨骼肌再生的具体机制，使 SCs 在骨骼肌再生过程中的机制更加具体和完善的同时，亦可为骨骼肌损伤重建的领域及其研究的突破创新提供一定的理论参考价值。

3.5 展望 此次综述总结了骨骼肌再生过程中 SCs 自身作用机制和 SCs 与其生态位信号的相互作用机制，发现 SCs 可以通过激增殖和分化来实现对骨骼肌的重建作用，并可与肌纤维、细胞外基质、骨骼肌交界位、纤维生成祖细胞、免疫细胞和内皮细胞等生态位信号相互作用来促进骨骼肌再生。然而，目前该领域的研究中尚未发现对于 SCs 增殖时机体内细胞分裂的模式、调控 SCs 转移的相关机制、SCs 在体内分化或自我更新需要的具体时间、骨骼肌交界位对 SCs 的具体调节作用机制等，建议未来研究以此为突破口，使骨骼肌再生过程中 SCs 的作用机制更完整地被人所熟知，并应用于骨骼肌损伤的重建中。

致谢：感谢所有对本综述提出宝贵意见和修改意见的老师和同学。

作者贡献：第一作者孔健达负责文章思路框架设计、文献收集和撰写论文，穆玉晶参与作图，李志林和陈世娟参与文献收集，通讯作者朱磊负责写作指导。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让：文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范：该文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)，文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次文字和图表查重，文章经小同行外审专家双盲审稿，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] FUCHS E, BLAU HM. Tissue Stem Cells: Architects of Their Niches. *Cell Stem Cell*. 2020;27(4):532-556.
- [2] WEBSTER MT, MANOR U, LIPPINCOTT-SCHWARTZ J, et al. Intravital Imaging Reveals Ghost Fibers as Architectural Units Guiding Myogenic Progenitors during Regeneration. *Cell Stem Cell*. 2016;18(2):243-252.
- [3] MOYLE LA, CHENG RY, LIU H, et al. Three-dimensional niche stiffness synergizes with Wnt7a to modulate the extent of satellite cell symmetric self-renewal divisions. *Mol Biol Cell*. 2020;31(16):1703-1713.
- [4] CHANG NC, SINCENNES MC, CHEVALIER FP, et al. The Dystrophin Glycoprotein Complex Regulates the Epigenetic Activation of Muscle Stem Cell Commitment. *Cell Stem Cell*. 2018;22(5):755-768.e6.
- [5] 王屿萌, 廖芯芝, 周达岸. 大鼠骨骼肌挫伤修复过程中 p38MAPK 通路、炎症反应的作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2021,41(19):4340-4344.
- [6] ROBINSON DCL, RITSO M, NELSON GM, et al. Negative elongation factor regulates muscle progenitor expansion for efficient myofiber repair and stem cell pool repopulation. *Dev Cell*. 2021;56(7):1014-1029.e7.
- [7] CHEN Z, BU N, QIAO X, et al. Forkhead Box M1 Transcriptionally Regulates the Expression of Long Noncoding RNAs Snhg8 and Gm26917 to Promote Proliferation and Survival of Muscle Satellite Cells. *Stem Cells*. 2018;36(7):1097-1108.
- [8] DIAO Y, GUO X, LI Y, et al. Pax3/7BP is a Pax7- and Pax3-binding protein that regulates the proliferation of muscle precursor cells by an epigenetic mechanism. *Cell Stem Cell*. 2012;11(2):231-241.
- [9] MASSENET J, GARDNER E, CHAZAUD B, et al. Epigenetic regulation of satellite cell fate during skeletal muscle regeneration. *Skelet Muscle*. 2021; 11(1):4.
- [10] PALA F, DI GIROLAMO D, MELLA S, et al. Distinct metabolic states govern skeletal muscle stem cell fates during prenatal and postnatal myogenesis. *J Cell Sci*. 2018; 131(14):jcs212977.
- [11] RYALL JG, DELL'ORSO S, DERFOUL A, et al. The NAD(+)-dependent SIRT1 deacetylase translates a metabolic switch into regulatory epigenetics in skeletal muscle stem cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16(2):171-183.
- [12] SREENIVASAN K, RODRÍGUEZ-DELAROSA A, KIM J, et al. CHD4 ensures stem cell lineage fidelity during skeletal muscle regeneration. *Stem Cell Reports*. 2021;16(9):2089-2098.
- [13] SREENIVASAN K, IANNI A, KÜNNE C, et al. Attenuated Epigenetic Suppression of Muscle Stem Cell Necroptosis Is Required for Efficient Regeneration of Dystrophic Muscles. *Cell Rep*. 2020;31(7):107652.
- [14] CHEN X, YUAN J, XUE G, et al. Translational control by DHX36 binding to 5'UTR G-quadruplex is essential for muscle stem-cell regenerative functions. *Nat Commun*. 2021;12(1):5043.
- [15] TAYLOR MV, HUGHES SM. Mef2 and the skeletal muscle differentiation program. *Semin Cell Dev Biol*. 2017;72:33-44.
- [16] WOSCZYNA MN, PEREZ CARBAJAL EE, WAGNER MW, et al. Targeting microRNA-mediated gene repression limits adipogenic conversion of skeletal muscle mesenchymal stromal cells. *Cell Stem Cell*. 2021;28(7):1323-1334.e8.
- [17] 徐齐宇, 王锋, 张全兵, 等. 生肌调节因子在肌肉发育、发生和再生中的作用 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021,43(6):571-576.
- [18] HORI S, HIRAMUKI Y, NISHIMURA D, et al. PDH-mediated metabolic flow is critical for skeletal muscle stem cell differentiation and myotube formation during regeneration in mice. *FASEB J*. 2019;33(7):8094-8109.
- [19] HOFFMANN C, HÖCKELE S, KAPPLER L, et al. The effect of differentiation and TGFβ on mitochondrial respiration and mitochondrial enzyme abundance in cultured primary human skeletal muscle cells. *Sci Rep*. 2018; 8(1):737.
- [20] LAUTOAJA JH, PEKKALA S, PASTERNAK A, et al. Differentiation of Murine C2C12 Myoblasts Strongly Reduces the Effects of Myostatin on Intracellular Signaling. *Biomolecules*. 2020;10(5):695.
- [21] YUCEL N, WANG YX, MAI T, et al. Glucose Metabolism Drives Histone Acetylation Landscape Transitions that Dictate Muscle Stem Cell Function. *Cell Rep*. 2019;27(13):3939-3955.e6.
- [22] SHINTAKU J, PETERSON JM, TALBERT EE, et al. MyoD Regulates Skeletal Muscle Oxidative Metabolism Cooperatively with Alternative NF-κB. *Cell Rep*. 2016;17(2):514-526.
- [23] MILLAY DP, O'ROURKE JR, SUTHERLAND LB, et al. Myomaker is a membrane activator of myoblast fusion and muscle formation. *Nature*. 2013;499(7458):301-305.
- [24] ZHANG Q, VASHISHT AA, O'ROURKE J, et al. The microprotein Minion controls cell fusion and muscle formation. *Nat Commun*. 2017;8:15664.
- [25] QUINN ME, GOH Q, KUROSAKA M, et al. Myomerger induces fusion of non-fusogenic cells and is required for skeletal muscle development. *Nat Commun*. 2017;8:15665.
- [26] TOMIDA T, ADACHI-AKAHANE S. Roles of p38 MAPK signaling in the skeletal muscle formation, regeneration, and pathology. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2020;155(4):241-247.
- [27] 贺舟, 常青, 唐成林, 等. 大鼠骨骼肌急性损伤后早期运动训练和按摩对肌卫星细胞增殖相关因子的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(1):49-54.
- [28] HU X, LI J, FU M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):402.
- [29] MANDL M, WAGNER SA, HATZMANN FM, et al. Sprouty1 Prevents Cellular Senescence Maintaining Proliferation and Differentiation Capacity of Human Adipose Stem/Progenitor Cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020; 75(12):2308-2319.

- [30] GARCÍA-PRAT L, PERDIGUERO E, ALONSO-MARTÍN S, et al. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age. *Nat Cell Biol.* 2020; 22(11):1307-1318.
- [31] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):95.
- [32] TROY A, CADWALLADER AB, FEDOROV Y, et al. Coordination of satellite cell activation and self-renewal by Par-complex-dependent asymmetric activation of p38 α / β MAPK. *Cell Stem Cell.* 2012;11(4):541-553.
- [33] GUREVICH DB, NGUYEN PD, SIEGEL AL, et al. Asymmetric division of clonal muscle stem cells coordinates muscle regeneration in vivo. *Science.* 2016;353(6295):aad9969.
- [34] COSGROVE BD, GILBERT PM, PORPIGLIA E, et al. Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles. *Nat Med.* 2014; 20(3):255-264.
- [35] CHOI IY, LIM HT, CHE YH, et al. Inhibition of the Combinatorial Signaling of Transforming Growth Factor-Beta and NOTCH Promotes Myotube Formation of Human Pluripotent Stem Cell-Derived Skeletal Muscle Progenitor Cells. *Cells.* 2021;10(7):1649.
- [36] 赵莉娟, 张宏, 张国辉, 等. Hippo 信号通路在骨骼肌损伤修复中作用的研究进展 [J]. *山东医药*, 2020,60(1):109-112.
- [37] EVANO B, KHALILIAN S, LE CARROU G, et al. Dynamics of Asymmetric and Symmetric Divisions of Muscle Stem Cells In Vivo and on Artificial Niches. *Cell Rep.* 2020;30(10):3195-3206.e7.
- [38] 陈炜, 陈雨诗, 刘禹熙, 等. 自噬对再生中肌肉干细胞的作用 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022,44(3):484-491.
- [39] LI EW, MCKEE-MUIR OC, GILBERT PM. Cellular Biomechanics in Skeletal Muscle Regeneration. *Curr Top Dev Biol.* 2018;126:125-176.
- [40] SAMPATH SC, SAMPATH SC, HO ATV, et al. Induction of muscle stem cell quiescence by the secreted niche factor Oncostatin M. *Nat Commun.* 2018;9(1):1531.
- [41] ELIAZER S, MUNCIE JM, CHRISTENSEN J, et al. Wnt4 from the Niche Controls the Mechano-Properties and Quiescent State of Muscle Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 2019;25(5):654-665.e4.
- [42] BRIGHTWELL CR, LATHAM CM, THOMAS NT, et al. A glitch in the matrix: the pivotal role for extracellular matrix remodeling during muscle hypertrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;323(3):C763-C771.
- [43] ROZO M, LI L, FAN CM. Targeting β 1-integrin signaling enhances regeneration in aged and dystrophic muscle in mice. *Nat Med.* 2016;22(8):889-896.
- [44] 李伦宇, 靳松林, 黄增浩, 等. 肌卫星细胞自我更新及其信号调控的应用热点及问题 [J]. *中国组织工程研究*, 2021,25(2):304-310.
- [45] TIERNEY MT, GROMOVA A, SESILLO FB, et al. Autonomous Extracellular Matrix Remodeling Controls a Progressive Adaptation in Muscle Stem Cell Regenerative Capacity during Development. *Cell Rep.* 2016;14(8):1940-1952.
- [46] TAKENAKA-NINAGAWA N, KIM J, ZHAO M, et al. Collagen-VI supplementation by cell transplantation improves muscle regeneration in Ullrich congenital muscular dystrophy model mice. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):446.
- [47] RATNAYAKE D, NGUYEN PD, ROSSELLO FJ, et al. Macrophages provide a transient muscle stem cell niche via NAMPT secretion. *Nature.* 2021; 591(7849):281-287.
- [48] LIU W, CHAKKALAKAL JV. The Composition, Development, and Regeneration of Neuromuscular Junctions. *Curr Top Dev Biol.* 2018;126:99-124.
- [49] MADARO L, PASSAFARO M, SALA D, et al. Denervation-activated STAT3-IL-6 signalling in fibro-adipogenic progenitors promotes myofibres atrophy and fibrosis. *Nat Cell Biol.* 2018;20(8):917-927.
- [50] LIU L, YUE X, SUN Z, et al. Reduction of senescent fibro-adipogenic progenitors in progeria-aged muscle by senolytics rescues the function of muscle stem cells. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(6):3137-3148.
- [51] BRITTO FA, GNIMASSOU O, DE GROOTE E, et al. Acute environmental hypoxia potentiates satellite cell-dependent myogenesis in response to resistance exercise through the inflammation pathway in human. *FASEB J.* 2020;34(1):1885-1900.
- [52] ARCHACKA K, GRABOWSKA I, MIERZEJEWSKI B, et al. Hypoxia preconditioned bone marrow-derived mesenchymal stromal/stem cells enhance myoblast fusion and skeletal muscle regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):448.dPMC8351116.
- [53] SHANG M, CAPPELLESO F, AMORIM R, et al. Macrophage-derived glutamine boosts satellite cells and muscle regeneration. *Nature.* 2020; 587(7835):626-631.
- [54] CHEN A, TANG S, HE J, et al. Small extracellular vesicles from human adipose-derived mesenchymal stromal cells: a potential promoter of fat graft survival. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):263.
- [55] KOPINKE D, ROBERSON EC, REITER JF. Ciliary Hedgehog Signaling Restricts Injury-Induced Adipogenesis. *Cell.* 2017;170(2):340-351.e12.
- [56] MALECOVA B, GATTO S, ETXANIZ U, et al. Dynamics of cellular states of fibro-adipogenic progenitors during myogenesis and muscular dystrophy. *Nat Commun.* 2018;9(1):3670.
- [57] LEMOS DR, BABAEIJANDAGHI F, LOW M, et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors. *Nat Med.* 2015;21(7):786-794.
- [58] DE OLIVEIRA RC, WILSON SE. Fibrocytes, Wound Healing, and Corneal Fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(2):28.
- [59] 王伦平, 陈蕊, 严金川, 等. 巨噬细胞在不同组织再生中的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021,37(3):565-570.
- [60] 张子涵, 杨欢, 黄庆生, 等. 细胞因子介导的骨骼肌系统与免疫系统间调控网络 [J]. *医用生物力学*, 2022,37(2):374-378.
- [61] 程建红, 洪莉, 洪莎莎, 等. 巨噬细胞在骨骼肌损伤再生中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021,27(16):3125-3129.
- [62] HEREDIA JE, MUKUNDAN L, CHEN FM, et al. Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell.* 2013; 153(2):376-388.
- [63] BAHT GS, BAREJA A, LEE DE, et al. Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism. *Nat Metab.* 2020;2(3):278-289.
- [64] BURZYN D, KUSWANTO W, KOLODIN D, et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell.* 2013;155(6):1282-1295.
- [65] 彭勇, 孙颀, 戴剑松. 调节性 T 细胞影响骨骼肌损伤再生能力机制的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2020,40(11):2053-2061.
- [66] KOIKE H, MANABE I, OISHI Y. Mechanisms of cooperative cell-cell interactions in skeletal muscle regeneration. *Inflamm Regen.* 2022;42(1):48.

(责任编辑: GD, ZN, QY, ZM)