

肌肉因子对骨骼肌纤维类型转化的作用及机制研究进展

黄博宇, 张孜怡, 庞卫军*

西北农林科技大学 动物科技学院 动物脂肪沉积与肌肉发育实验室, 陕西 杨凌 712100

黄博宇, 张孜怡, 庞卫军. 肌肉因子对骨骼肌纤维类型转化的作用及机制研究进展[J]. 生物工程学报, 2024, 40(12): 4365-4381.

HUANG Boyu, ZHANG Ziyi, PANG Weijun. Progress and prospects of the effects and mechanisms of myokines in regulating fiber type transition of skeletal muscle[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2024, 40(12): 4365-4381.

摘要: 骨骼肌纤维类型转化是极其复杂且重要的生理过程, 影响骨骼肌肌肉功能和代谢水平, 不仅受到外界环境变化的影响, 还受内在生理机制的调控。因此深入探究肌纤维类型转化的生理过程对于治疗人类神经肌肉疾病以及提高家畜肉质具有重要意义。由骨骼肌分泌的细胞因子, 即肌肉因子, 对骨骼肌纤维类型转化具有重要作用, 主要通过自分泌和旁分泌的形式作用于骨骼肌, 参与骨骼肌内信号传导, 调控肌纤维类型转化。本文介绍了各种骨骼肌纤维类型间的功能差异, 并对影响不同骨骼肌纤维类型转化过程的肌肉因子及其调控肌纤维类型转化的作用及机制进行综述和展望, 为改善家畜肉质和治疗骨骼肌相关疾病提供了理论依据。

关键词: 肌肉因子; 骨骼肌纤维; 肌纤维类型转化; 信号通路

Progress and prospects of the effects and mechanisms of myokines in regulating fiber type transition of skeletal muscle

HUANG Boyu, ZHANG Ziyi, PANG Weijun*

Animal Fat Deposition and Muscle Development Laboratory, College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi, China

Abstract: The fiber type transition of skeletal muscle is an intricate and essential physiological process in the body, significantly influencing both the function and metabolism of skeletal muscle. This phenomenon is not only affected by external environmental changes but also intricately regulated by internal physiological mechanisms. Therefore, exploring the

资助项目: 国家自然科学基金(32272847, 31872979, U22A20516)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32272847, 31872979, U22A20516).

*Corresponding author. E-mail: pwj1226@nwfau.edu.cn

Received: 2024-09-09; Accepted: 2024-10-30; Published online: 2024-11-01

physiological process of muscle fiber type transition holds considerable significance for the treatment of human neuromuscular disorders and the improvement of meat quality in livestock and poultry. It has been discovered that the cytokines secreted by skeletal muscle, *i.e.*, myokines, play a role in the fiber type transition of skeletal muscle. Myokines mainly act on skeletal muscle in autocrine and paracrine forms to participate in signal transduction and regulate the fiber type transition of skeletal muscle. This paper reviews the functional differences among various muscle fiber types, expounds the effects and mechanisms of myokines in regulating the transition processes of these fiber types, and prospects the future research directions in this field. This review is expected to provide theoretical support for enhancing the meat quality of livestock and poultry and treating skeletal muscle-related diseases.

Keywords: myokines; skeletal muscle fiber; muscle fiber type transition; signaling pathway

骨骼肌是机体的重要组成成分, 在机体生长发育、代谢、运动等方面具有重要作用。肌纤维是骨骼肌的基本组成单位, 根据肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)及代谢特征主要分为4种类型, 即慢速氧化型(I型)、快速氧化-酵解型(IIa型)、中间型(IIx型)和快速酵解型(IIb型)^[1]。不同类型肌纤维的代谢模式和生理特征不同, 并受遗传、环境、营养和生理状态等多种因素的影响而发生相互转化。各亚型肌纤维在骨骼肌中所占比例对肌肉收缩、肌肉代谢和肌肉品质等具有重要影响。由骨骼肌分泌的蛋白或多肽称为肌肉因子^[2], 可通过多种途径参与调节肌纤维类型转化。这一过程不仅关联到骨骼肌的生长发育, 还影响骨骼肌的功能和代谢特性。目前已挖掘出的部分肌肉因子参与调控肌纤维类型转化的作用机制已被详细阐述, 如耐力训练可诱导成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)通过转化生长因子- β (transforming growth factor-beta, TGF- β)和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路调控肌纤维类型从快肌向慢肌转化^[3]; 并且部分肌肉因子可参与调控机体能量代谢、肌肉生长和组织器官通讯等, 如白细胞介素-6(interleukin-6,

IL-6)可参与调控肌肉中葡萄糖和脂质代谢, 介导肌肉-脂肪组织的互作, 并可调控肌卫星细胞增殖分化影响骨骼肌生长, 对骨骼肌纤维类型转化具有潜在的调控作用^[4], 其具体作用机制有待进一步研究。本文对不同骨骼肌纤维类型的功能差异以及不同肌肉因子调控肌纤维类型转化的作用和机制进行综述, 并对肌肉因子的未来研究方向进行展望, 以期改善家畜肉质及治疗骨骼肌相关疾病提供理论依据。

1 骨骼肌纤维类型和功能差异

肌纤维是肌肉组织的基本结构单位, 肌纤维类型及其组成是影响动物肉质及人运动表现的重要因素(图1)。肌肉的整体生化和功能特性取决于其各亚型肌纤维在骨骼肌中的比例^[5]。肌纤维可分为慢肌纤维(type I)和快肌纤维(type II)。在人体中, 肌纤维又可进一步分为I型、IIa型和IIx型, 肌纤维类型比例与机体骨骼收缩、新陈代谢有关, 并与杜氏肌营养不良症、肌肉减少症、肌萎缩症等疾病相关^[6]。I型纤维的显著特征是其具有较慢的收缩速度, 并伴随高含量的线粒体和氧化酶, 此生理特性使其具有卓越的抗疲劳能力。相比之下, II型纤维收缩速度快, 在运动中的爆发能力更强, 但这种生理特性

往往使其在长时间收缩后更易陷入疲劳状态^[7]。相比于人类,家畜的肌纤维类型展现出更为多样化的特征,其快肌纤维可进一步扩展,即包含IIb型肌纤维。肌纤维类型的多样性导致的不同生理特性与家畜肉质的各项关键指标密切相关(表1)。I型和IIa型肌纤维的比例与肉品质呈正相关,IIb型肌纤维的比例与肉品质呈负相关^[8]。肌肉脂肪含量作为衡量家畜肉质的重要指标,与肌纤维类型所占比例有很大相关性。I型纤维以其独特的生理特性对肌肉脂肪沉积的过程产

生了积极影响,其在肌纤维中占比与肌肉脂肪含量呈正相关^[9]。本课题组前期用蛋白组学方法,分析了分别代表快肌和慢肌的猪趾长伸肌和比目鱼肌外泌体之间差异表达蛋白,发现在比目鱼肌外泌体中高表达的蛋白脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)、畸形样激酶1(misshapen-like kinase 1, MINK 1)、肽基脯氨酸异构酶 NIMA 相互作用蛋白1(peptidyl-prolyl isomerase NIMA-interacting 1, PIN 1)和小泛素样修饰蛋白1(small ubiquitin-like modifier 1,

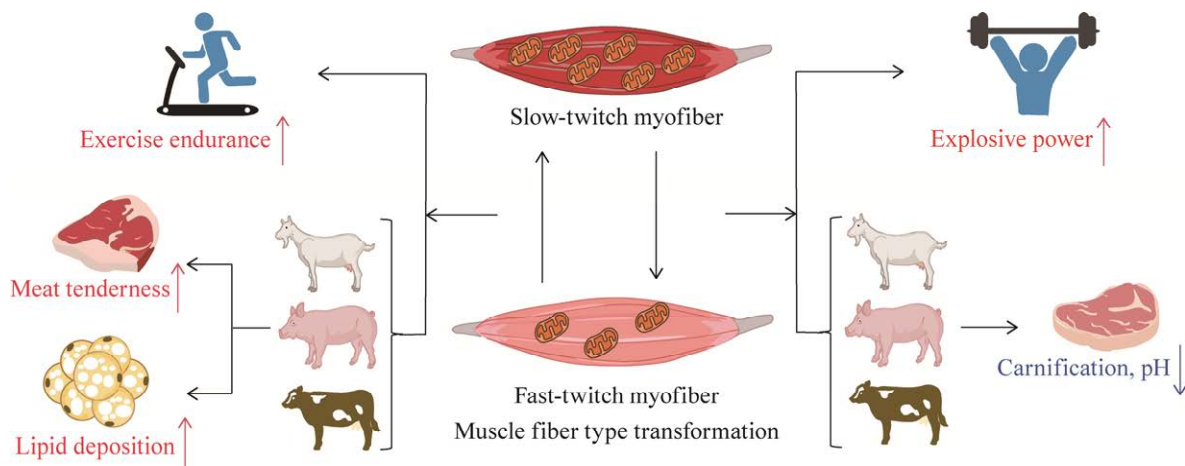


图1 肌纤维类型转化在家畜肉质改善及运动健康中的作用

Figure 1 Role of muscle fiber type transformation in meat quality improvement and exercise health.

表1 肌纤维类型及特性

Table 1 Types and characteristics of muscle fibers

Types of myofibers	Shrinkage rate	Metabolic pattern	Relationship with meat quality	References
Type I	Slow	Fatty-acid oxidation	Strong muscle's lipid deposition capacity, high content of myoglobin high, bright red flesh color, and excellent tenderness	[8-11]
Type IIa	Medium	Glucose oxidation	Elevated content of myoglobin, crimson flesh color, moderate tenderness, and satisfactory water-holding capacity	[8,12]
Type IIx	Relatively fast	Oxidative metabolism and glycolytic metabolism	The meat quality is between type IIa and type IIb	[8]
Type IIb	Fast	Glycolytic metabolism predominates	Low myoglobin content results in a pale meat color, which is often accompanied by inferior tenderness and a lower pH level	[8,11-12]

SUMO 1), 参与前脂肪细胞的分化以及脂质沉积, 进而从外泌体角度揭示了慢肌衍生的外泌体促进肌内脂肪沉积^[10]。肌纤维类型不同, 蛋白水解能力也会有所差异。肌纤维类型从氧化型向酵解型转化对蛋白质水解有积极的作用^[11], 即加速了肌原纤维蛋白等大分子物质的分解进而导致肌肉嫩度下降。肉色作为消费者判断肉质的首要依据, 与肌纤维类型密切相关。家畜的肌纤维类型特性差异也可作为决定肉色的重要因素。氧化型肌纤维因其富含肌红蛋白呈红色, 而酵解型肌纤维由于几乎没有肌红蛋白呈白色^[12]。肉质评估核心指标 pH 影响肉的质地、风味和色泽等。肌纤维代谢方式的差异是影响肌肉 pH 的重要因素。当肌纤维通过糖酵解途径供能时, 糖原通过糖酵解途径生成乳酸和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP), 此过程伴随着乳酸堆积进而导致肌肉 pH 下降, 当肌纤维通过氧化代谢供能时, 肌肉 pH 升高。综上所述, 肌纤维类型差异与家畜肉质密切相关。肌肉因子作为影响肌纤维类型转化的重要因素, 或可通过调控肌纤维类型转化改善家畜肉质。通过研究肌肉因子对骨骼肌纤维类型转化的作用及机制, 可能能够为改善家畜肉质提供新的思路与方法。

2 肌肉因子对骨骼肌纤维类型转化的作用

肌肉因子在机体中广泛参与调控机体代谢、能量稳态和骨骼肌生长发育等。IL-6 是第一个被鉴定并且研究最为广泛的肌肉因子, 在肌肉组织中可通过脂肪分解释放能量, 增强肌肉组织的能量摄取, 进而调控机体代谢与能量稳态^[13]。同时, 肌肉因子可通过影响肌卫星细胞增殖进而调控骨骼肌生长发育, 如肌肉抑制

素(myostatin, MSTN)可通过自分泌或旁分泌的方式作用于骨骼肌, 抑制肌卫星细胞的增殖分化, 加速骨骼肌中蛋白质的降解, 负调控骨骼肌的生长发育^[14]。并且, MSTN 能调节蛋白激酶转化生长因子 β 激活酶 1 活性、抑制核糖体的生物发生及蛋白合成。目前, 肌肉因子的研究多聚焦于其对肌纤维类型转化的调控作用(表 2)。多种肌肉因子通过内分泌、旁分泌、自分泌等方式参与骨骼肌纤维类型转化调控, 如 FGF21 可通过旁分泌和内分泌方式作用于多种组织, 增强线粒体功能, 平衡机体能量代谢。在肌肉组织中, FGF21 可促进纤维类型重塑, 通过促进慢肌纤维表达、抑制快肌纤维表达来调控肌纤维类型转化^[3]。肌肉因子调控肌纤维类型转化主要分为两大类: 促进肌纤维类型从快肌向慢肌转化和从慢肌向快肌转化。

2.1 与慢肌纤维向快肌纤维转化相关的肌肉因子

肌纤维类型从慢肌向快肌转化, 会导致机体肌肉耐力下降、降低机体代谢效率并影响家畜肉质等。但肌纤维类型从慢肌向快肌转化也可增加肌肉力量、增长肌肉尺寸和提高机体运动的爆发力等。研究表明, 肌肉因子如 MSTN^[17]、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[19]和 Dickkopf 相关蛋白 3 (dickkopf 3, DKK3)^[37]等, 可以调控肌纤维类型从慢肌纤维向快肌纤维转化。还有一些肌肉因子如生长分化因子 11 (growth differentiation factor 11, GDF11)可以影响肌肉生长发育, 调控机体代谢, 对肌纤维类型转化具有潜在的调控作用。

2.1.1 MSTN

MSTN 也被称为生长分化因子 8 (growth differentiation factor 8, GDF8), 在骨骼肌的生长发育过程中发挥着重要的调控作用, 广泛参与调控机体的代谢过程^[15]。MSTN 作为一种

表 2 肌肉因子对肌纤维类型转化的作用

Table 2 Myokines that affect the transformation of muscle fiber types

Myokines	Function mechanism	Feature	References
MSTN	Reduce the differentiation of myosatellite cells and proliferation of myoblasts	Deletion or mutation results in the transformation of muscle fiber type from slow to fast muscle	[15-18]
BDNF	Regulate the expression of specific muscle genes in a fiber type-specific manner	Promote the expression of fast muscle fiber signature gene and increase the amount of glycolytic fiber	[19-20]
DKK3	Inhibition of Wnt signaling pathway indirectly affects muscle growth and development	The upstream regulator Baf60c promotes the production of glycolytic muscle fibers	[21-23]
GDF11	Induces Smad2/3 phosphorylation, which has the same signal transduction as MSTN	Inhibits muscle regeneration and reduces the proliferation of muscle satellite cells	[24-25]
FGF9	Promote MSTN expression and inhibit MyoG expression	Inhibits myogenic differentiation of skeletal muscle cells	[26]
Irisin	Activation of upstream PGC1 α -FNDC5 pathway in C2C12 cells	Promote the expression of oxidized muscle fiber gene in C2C12 muscle duct	[27-29]
FGF21	Activation of PI3K/AKT pathway regulates skeletal muscle metabolism	Promote myogenesis and expression of signature genes and proteins in oxidative muscle fibers	[30-31]
Musclin	Promote mitochondrial biosynthesis in skeletal muscle through cGMP/PGC-1 α signaling pathway and improve exercise endurance	Regulate the transformation of muscle fiber type from glycolytic type to oxidative type	[32]
β -aminoisobutyric acid (BAIBAI)	Activating AMPK and enhancing mTOR activity promotes mitochondrial oxygen metabolism in skeletal muscle cells	Promote mitochondrial biogenesis and regulate energy homeostasis	[33-34]
Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)	Phosphorylation of AMPK promotes the expression level of PGC-1 α	Mediates muscle regeneration and regulates skeletal muscle metabolism	[35-36]

由骨骼肌分泌的特异性肌肉因子，主要通过自分泌对骨骼肌纤维类型进行调控。MSTN 发挥作用主要通过与激活素受体 IIb 结合，通过激活素受体激酶 4 二聚化作用于 Smad 信号通路，并抑制腺苷酸活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]活性进而维持有氧氧化代谢^[38]。MSTN 与骨骼肌中的线粒体氧化磷酸化、三羧酸循环及 ATP 生成等过程密切相关^[39]。MSTN 主要在快肌中表达，其转录水平与肌肉中 *MyHC IIb*

的转录水平密切相关。MSTN 缺失或突变均会导致肌纤维类型从慢肌向快肌转化。Baán^[16]等研究发现，MSTN 过表达小鼠的肌肉明显大于野生鼠，胫骨前肌和趾长伸肌 IIb 型纤维显著升高，同时 IIx 和 IIa 型纤维所占比例显著减少。然而，Girgenrath 等^[17]研究发现，基因敲除鼠中 MSTN 的缺失会增加骨骼肌中酵解型肌纤维所占比例，降低氧化型肌纤维所占比例，促进肌纤维类型从慢肌向快肌转化。同时，Xuan 等^[40]研究发现，MSTN 敲除后，仔猪肌纤维横截面积

增加, IIa 型和 IIb 型肌纤维所占比例显著增加, 同时肌球蛋白重链 I 的蛋白表达量显著减少。MSTN 缺失还会导致骨骼肌中线粒体含量减少, 降低肌肉氧化代谢水平进而影响肌肉耐力^[18]。

2.1.2 BDNF

BDNF 为一种运动诱导的非特异性肌肉因子, 其表达与运动神经元疾病、心血管疾病和神经肌肉疾病等息息相关。BDNF 在非中枢神经系统组织中通过与酪氨酸激酶 B 受体(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)结合发挥其作用, 广泛调控机体代谢和能量稳态, 是维持线粒体质量和功能的重要肌肉因子, 肥胖状态下抑制 BDNF 表达可导致机体新陈代谢受损^[41]。Zhang 等^[42]发现, 干扰 BDNF 导致 AMPK 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α)蛋白的磷酸化水平显著降低, 表明 BDNF 或可通过 AMPK-PGC1 α 信号通路调控骨骼肌的功能。同时, Delezic 等^[19]发现, 骨骼肌特异性敲除 BDNF 小鼠的比目鱼肌和胫骨前肌中 IIb 型肌纤维含量显著降低, IIx 型肌纤维含量显著增加, 同时伴随着慢肌纤维标志性基因表达升高; 而 BDNF 过表达促进快肌纤维标志性基因表达并增加酵解型纤维比例。肌源性 BDNF 可通过调控肌肉功能来改善肯尼迪病小鼠的运动特性, 但其改善效果在不同肌纤维类型之间存在差异, 肌肉收缩力量只在快肌纤维中得到改善, 突触传递能力只在慢肌纤维中得到改善^[20]。因此, BDNF 这种特定的分子机制不仅可以影响肌纤维类型分布, 也可作为相关神经肌肉疾病的治疗靶点。

2.1.3 DKK3

DKK3 作为 DKK 家族中唯一在肌肉中高表达的一种分泌型糖蛋白, 是 Wnt 信号通路的拮抗因子之一, 与 DKK 家族其他成员在结构和

功能上差异较大^[21]。DKK3 作为一种非特异性肌肉因子, 可由多种组织分泌, 在骨骼肌中主要通过旁分泌和自分泌的形式发挥作用。对背膘厚度高和低的猪背膘进行转录组分析, 发现 *DKK3* 是与脂质沉积高度相关的候选基因, 而脂质沉积与 I 型肌纤维所占比例密切相关^[43]。深入研究发现, *DKK3* 在斑马鱼肌生成过程中通过与整合素 $\alpha 6b$ 的相互作用增加磷酸化 p38 α 的水平并激活肌源因子 5 (myogenic factor 5, Myf5)的表达^[44]。在小鼠的胫骨前肌中, 过表达 *DKK3* 减小了肌纤维的横截面积, 减少肌肉重量以及降低肌肉收缩能力^[45]。衰老和肥胖过程与肌纤维类型分布及其转化密切相关。在衰老状态下, 快肌纤维特异性增加与 *DKK3* 的表达相关^[37]。BRG1/BRM 相关因子 60c (brahma-related gene 1/brahma-associated factor 60c, Baf60c)作为 *DKK3* 的上游调控因子, 在小鼠骨骼肌中可以促进糖酵解型肌纤维的产生, 并可通过含 DEP 结构域的 mTOR 相互作用蛋白(dep domain-containing mTOR-interacting protein, Deptor)介导的 AKT 激活、促进肌纤维从慢肌向快肌转化^[22]。此外, Baf60c 通过 *DKK3* 介导的旁分泌信号促进肌肉再生^[23]。但是, *DKK3* 对于骨骼肌纤维类型转化的具体作用机制有待进一步探索。

2.1.4 其他肌肉因子

除上述研究比较深入的肌肉因子外, 还存在一些肌肉因子对肌纤维类型转化具有潜在的调控作用。GDF11 是与 MSTN 最密切相关的 TGF- β 家族成员, 其活性结构域与 MSTN 表现出高度的同一性^[24], 对骨骼肌生长发育具有重要调控作用。衰老对肌纤维类型转化以及肌肉功能具有重要影响。GDF11 的表达量随年龄增长而增加, 进而显著抑制小鼠肌肉再生并减少肌卫星细胞增殖。GDF11 与 MSTN 相似, 均可诱导 Smad2/3 磷酸化, 并调节相同的信号转导

通路^[25]，对肌纤维类型转化具有潜在调控作用。成纤维细胞生长因子 9 (fibroblast growth factor 9, FGF9)可促进 MSTN 表达，抑制线粒体生物发生相关基因 *PGC-1 α* 的表达，并抑制骨骼肌细胞的肌源性分化^[26]。因此，FGF9 或可通过影响 MSTN 和 *PGC-1 α* 的表达影响肌纤维类型转化。

2.2 与快肌纤维向慢肌纤维转化相关的肌肉因子

肌纤维类型从快肌向慢肌转化，可改善代谢水平，提高机体运动耐力。因此，通过研究肌纤维类型从快肌向慢肌转化可为治疗肌萎缩、肌无力及其他神经肌肉疾病等提供新思路，也可为家畜肉质改善提供理论依据。目前已有多种肌肉因子如 Irisin、FGF21 和 Musclin 等，在介导肌纤维类型从快肌向慢肌转化过程中发挥重要作用，可通过相关信号通路来调控肌纤维类型转化。随着对肌肉因子研究的不断深入，应用空间蛋白组学和代谢组学挖掘出的 β -氨基异丁酸(β -aminoisobutyric acid, BAIBA)、富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)等新型肌肉因子，广泛参与调控骨骼肌代谢，对肌纤维类型转化具有潜在的调控作用。

2.2.1 Irisin

Irisin 是介导与机体运动相关反应的一种非特异性肌肉因子，通过促进白色脂肪棕色化的作用而受到广泛关注，已被证实对骨骼肌代谢具有重要作用。Irisin 由含纤维连接蛋白 III 型结构域的基因 5 (fibronectin type III domain containing 5, *FNDC5*)编码^[27]，是 *FNDC5* 蛋白中被切割并分泌的部分，经细胞分泌后进入血液，与 α V 类整合素受体结合发挥其生物调控功能。*FNDC5* 基因受 *PGC-1 α* 以及 AMPK 的调控；在骨骼肌中，AMPK 是维持 *FNDC5* 基础

表达所必需的^[46]。Irisin 在肌肉组织中通过自分泌的方式激活猪 C2C12 成肌细胞中的 *PGC-1 α* ，参与 *MyHCIIa* mRNA 表达^[28]，促进线粒体生物发生。Irisin 也可激活 AMPK 信号通路^[29]，促进猪 C2C12 肌管中氧化型肌纤维标志基因 (*MyHC I* 和 *MyHC IIa*) mRNA 的表达。Irisin 通过降低细胞内 ATP 水平或增加活性氧和钙离子浓度激活 AMPK，促进葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, *GLUT4*)、己糖激酶 2 (hexokinase 2, *HK2*)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha, *PPARA*)等基因的表达。诱导肌细胞摄取、吸收葡萄糖，增加脂肪酸 β 氧化，促进线粒体的生物发生^[47]。此外，Irisin 可由运动诱导分泌，以旁分泌或内分泌的形式影响体内骨骼代谢，进而介导肌肉-骨骼间的互作^[48]，对机体器官通讯具有重要作用。Irisin 还可通过自分泌形式作用于肌肉，增加线粒体含量，并提升氧化代谢水平，进而影响骨骼肌代谢^[49]。

2.2.2 FGF21

FGF21 是成纤维细胞生长因子家族中的一员，为非特异性肌肉因子，在机体中广泛分布，对肝脏、脂肪和肌肉等组织中脂肪酸代谢、葡萄糖代谢以及线粒体代谢等具有重要作用。FGF21 通过与组织特异性 FGF 受体以及特异性辅受体(β -klotho, KLB)结合^[50]，以内分泌、自分泌、旁分泌等方式调控机体代谢，维持能量稳态。白藜芦醇可通过 FGF21/AMPK 促进宫内生长迟缓哺乳仔猪骨骼肌纤维的生长、成熟，并提高胰岛素的敏感性，优化全身代谢^[51]。而肌纤维亚型分布与机体代谢水平以及线粒体功能密切相关。同时，FGF21 还可通过与其他分泌因子相互作用，共同参与对机体的调控作用。研究表明，小鼠脂联素可与 FGF21 相互作用，将 FGF21 在局部脂肪中的作

用与肝脏和骨骼肌相结合, 协同调控机体能量代谢^[52]。有研究表明, FGF21 的表达和释放与成肌分化相关, 在小鼠 C2C12 成肌细胞和大鼠 L6 成肌细胞中肌生成因子(myogenic differentiation, MyoD)控制 *FGF21* 基因的转录, C2C12 成肌细胞也可通过响应线粒体改变而释放 FGF21, 有利于机体代谢稳态^[53]。Oost 等^[54]对小鼠肌肉进行特异性敲除或过表达 FGF21, 发现 FGF21 可控制肌肉线粒体自噬参与饥饿诱导的肌萎缩。Liu 等^[30]发现, 在小鼠 C2C12 成肌细胞肌源性分化过程中, FGF21 可促进肌生成以及氧化型肌纤维标志性基因和蛋白的表达, 敲低 FGF21 将抑制氧化型肌纤维标志性基因的表达。

2.2.3 Musclin

Musclin 是一种肌源性分泌因子, 通过自分泌及旁分泌形式作用于骨骼肌, 调控骨骼肌代谢。Musclin 在结构上与利钠肽具有高度同源性^[55], 可与利钠肽受体结合调节机体利钠肽含量进而影响机体代谢平衡。Musclin 作为肌肉因子与脂肪产热和全身能量稳态密切相关, 可通过肌肉和其他组织之间的互作在肥胖和其他代谢紊乱疾病中发挥重要作用。研究表明, 雄性小鼠肌肉中 Musclin 的表达可抑制米色脂肪细胞产热代谢并影响全身能量稳态^[56]。为了探究 Musclin 在肌肉中的作用, Kang 等^[57]研究发现, Musclin 在大鼠中可通过上调 *FILIP1L* 的表达抑制成纤维脂肪祖细胞的增殖并促进其凋亡, 防止成纤维脂肪祖细胞异常积累, 维持肌肉稳态。Subbotina 等^[32]进一步探究了 Musclin 在骨骼肌纤维类型转化中的作用, 对 Musclin 编码基因(*ostecrin*, *Ostm*)敲除小鼠进行研究, 结果显示 *Ostm* 敲除后, 肌肉中线粒体含量减少, 肌纤维类型从 IIa 型向 IIb 型转化, 表明 Musclin 可通过环鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)/PGC-1 α 信号通路促进骨骼肌中线粒体

的生物合成, 提高运动耐力, 并调控肌纤维类型从酵解型向氧化型转化。

2.2.4 其他肌肉因子

除上述较为经典的肌肉因子外, 还存在其他肌肉因子, 对骨骼肌纤维类型转化具有潜在的调控作用。BAIBA 是一种非蛋白氨基酸, 也被称为 3-氨基异丁酸^[58], 是一种运动诱导肌纤维产生并释放的新型肌肉因子。BAIBA 以 PGC-1 α 依赖性方式由肌肉分泌^[33], 将运动产生的有益效果从骨骼肌传达到其他器官。PGC-1 α 影响肌纤维类型转化和线粒体发生, 其表达与慢肌纤维增加密切相关。PGC-1 α 在骨骼肌中过表达可刺激 BAIBA 的分泌。BAIBA 在肥胖小鼠体内和体外激活 AMPK 信号转导^[34], 通过增强哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)活性促进骨骼肌细胞中的线粒体氧化代谢来增加全身能量消耗。当 AMPK 被激活时, 可增加 *PGC-1 α* 基因的转录, 促进线粒体生物合成^[59]。因此, BAIBA 或可通过 AMPK 信号通路以 PGC-1 α 依赖性方式调控骨骼肌纤维从快肌向慢肌转化。SPARC 作为一种细胞外基质蛋白, 可通过自分泌和旁分泌的方式作用于肌肉, 介导肌肉再生, 调控骨骼肌代谢。Omi 等^[35]发现, 干扰小鼠骨骼肌中 SPARC 的表达可导致肌肉萎缩。还有研究表明, *SPARC* 基因敲除小鼠表现出肌纤维横截面积减小, 在人和小鼠肌管中 SPARC 可诱导 AMPK 磷酸化, 促进 PGC-1 α 的表达^[36]。因此可以推断, SPARC 通过 AMPK/PGC-1 α 通路调控肌纤维类型由快肌向慢肌转化。

3 肌肉因子调控肌纤维类型转化的机制

肌肉因子通过自分泌和旁分泌的方式参与

骨骼肌内相关信号转导, 进而调控肌纤维类型转化。整合多组学数据去探究肌肉因子调控肌纤维类型转化的具体作用机制是目前最重要的一类方法, 通过富集分析筛选出与肌肉因子调控肌纤维类型转化相关的信号通路, 从而完善其调控网络。目前对于肌肉因子调控骨骼肌纤维类型转化的机制研究, 主要集中在与其相关的信号通路上(图 2)。

3.1 AMPK/PGC-1 α 通路

在骨骼肌中, AMPK/PGC-1 α 通路是调节线粒体功能、抗氧化反应等的经典信号通路, 现已发现的多种肌肉因子均可通过此通路作用

于骨骼肌, 影响线粒体功能, 进而影响骨骼肌纤维类型转化, 如成纤维细胞生长因子 19 (fibroblast growth factor 19, FGF19)^[60]、Myonectin^[61]、BDNF 等。AMPK 对于线粒体生物学的各个方面具有重要的调控作用: 促进线粒体的发生、调控线粒体动力学和调节新陈代谢等, 并与肌纤维类型转化密切相关^[62]。AMPK 磷酸化可抑制成肌细胞融合因子和肌源性调节因子(muscle regulatory factor, MRF)表达, 促进 *MyHC I* 和 *MyHC IIa* 的表达, 并抑制 *MyHC IIb* 的表达^[63]。此外, 肌肉因子 Irisin 可通过激活 AMPK 信号通路促进相关基因的表达, 参与调控线粒体发

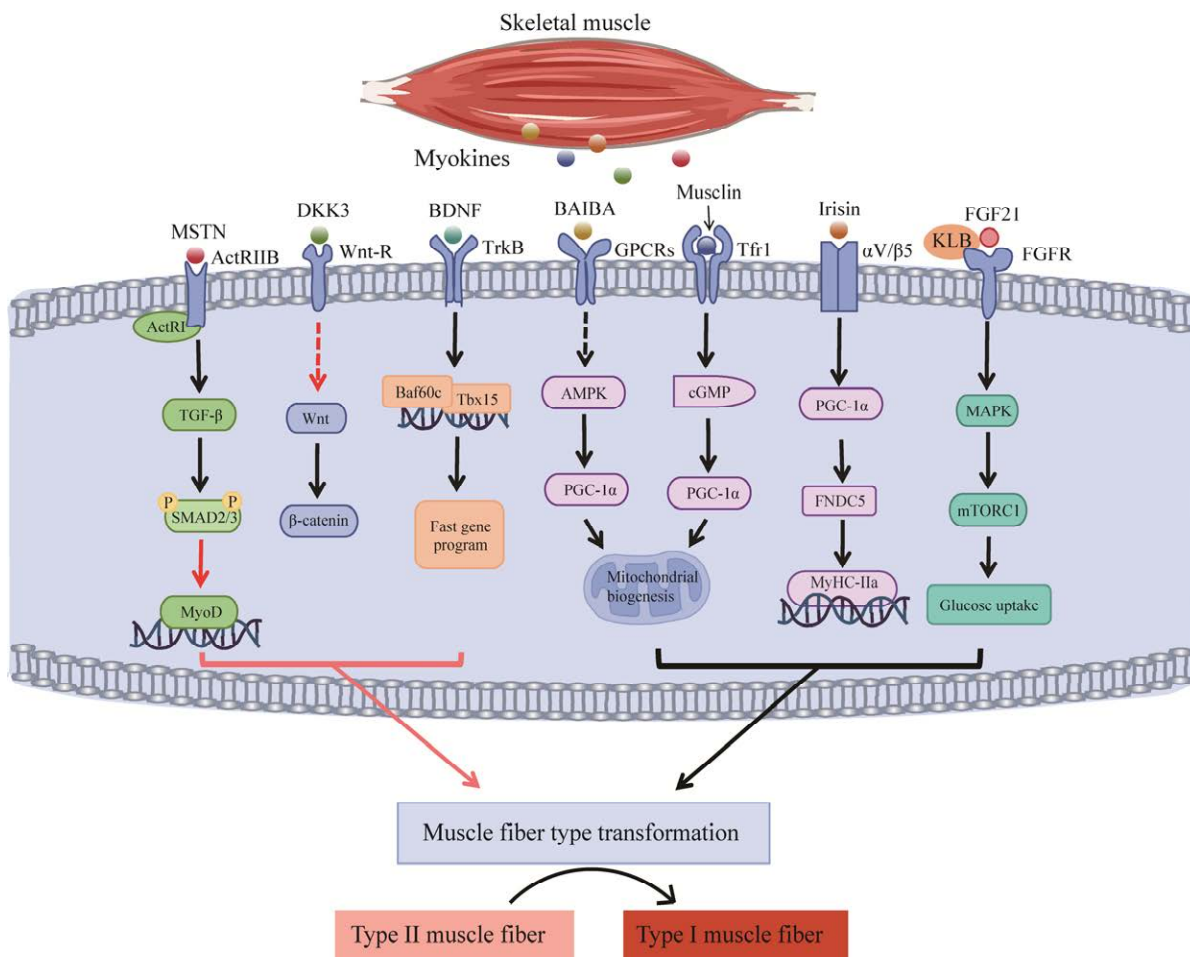


图 2 肌肉因子调控肌纤维类型转化的相关机制

Figure 2 The mechanism of myokines regulating the transformation of myofiber.

生和糖原代谢,进而调控纤维类型转化。在饲料中添加白藜芦醇^[64]、二氢杨梅素^[65]、鞣花酸^[66]等也可通过促进 AMPK 磷酸化、调控肌纤维从快肌向慢肌转化。PGC-1 α 是 AMPK 的下游调节因子,也是线粒体发生的主要代谢辅助因子,目前已被证实可以诱导快肌纤维向慢肌纤维转变。PGC-1 α 的表达受多种肌肉因子的影响,如 FGF19^[67]、BDNF^[68]和 Irisin^[69]等。这些分泌因子或可通过 PGC-1 α 介导的相关信号通路调控肌纤维类型转化。PGC-1 α 过表达导致 *FNDC5* 表达水平升高,促进释放 Irisin^[70],调控 *MyHCIIa* mRNA 的表达。PGC-1 α 也可使磷酸胞苷转移酶 2 (phosphate cytidylyltransferase 2, PCYT2)表达水平升高,增强线粒体功能和肌肉收缩力量^[71],并可直接结合并激活 AMPK- α ^[72],增强其激酶活性等。此外,在人体内,PGC-1 α 的表达与骨骼肌纤维类型的组成直接相关^[73],PGC-1 α 表达可增加 I 型和 IIa 型肌纤维在骨骼肌中所占比例。*PGC-1 α* 基因过表达,也可促进猪肌纤维由酵解型向氧化型转化^[74]。综上,AMPK/PGC-1 α 信号通路诱导慢肌纤维的表达,促进快肌纤维类型向慢肌纤维类型转变。

3.2 MAPK 相关通路

MAPK 在再生、发育、细胞增殖分化等生理过程中具有重要调控作用,并积极参与机体炎症反应。MAPK 家族主要包括细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(cJun N-terminal kinase, JNK)和 p38 MAPK^[75]。FGF21、Irisin 等肌肉因子可通过 MAPK 家族的相关信号通路来调控肌纤维类型转化。p38/MAPK 是调控骨骼肌代谢运动的重要信号通路,Irisin 可通过整合素 α V β 5 对 p38 MAPK 通路活性进行调控。在收缩的肌肉中,p38/MAPK 与 AMPK 共同表达,通过诱导 PGC-1 α 的转录和活性、增加氧

化代谢,影响线粒体的生物发生^[76]。而在 ERK1/2 通路中,ERK1/2 的磷酸化与快肌纤维类型表达密切相关。Oishi 等^[77]研究表明,大鼠后肢肌肉中几种慢肌纤维表型特异性蛋白,即热休克蛋白 72 (heat shock protein 72, Hsp72)、热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, Hsp60)和 PGC-1 的表达水平与磷酸化 ERK1/2 蛋白表达水平相反,而 ERK1/2 的信号转导可促进快肌纤维表型表达,抑制慢肌纤维表型表达,进一步证实磷酸化 ERK1/2 可促进肌纤维类型从慢肌纤维向快肌纤维转化。JNK/MAPK 在肌肉分化过程中的功能与 p38/MAPK 相反,通过抑制 MyoD 阻断肌肉分化^[78]。肌肉因子 MSTN 与 JNK 信号通路密切相关。JNK 可介导 Smad2 磷酸化对 MSTN/TGF β 通路进行负调节,从而使 JNK/MAPK 和 MSTN/TGF β 这 2 个重要信号通路实现功能交叉。在运动过程中激活 JNK 可降低肌肉耐力^[79],减少肌纤维横截面积,有利于增加酵解型肌纤维的含量。因此,MAPK 家族各成员通过各自信号通路对纤维类型转化进行不同的调控。

3.3 PI3K/AKT 通路

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/akt, PI3K/AKT)信号通路在细胞生长、代谢、分化等多个方面发挥重要作用。其中,在肌肉生长过程中,它参与调节肌肉葡萄糖代谢、脂肪酸氧化和合成等过程,与肌纤维类型转化密切相关。FGF21、Irisin 等肌肉因子通过此通路调控骨骼肌纤维类型转化。PI3K 是一种磷脂酰肌醇激酶,具有丝氨酸/苏氨酸激酶的活性,可特异性催化磷脂酰肌醇磷酸化,产生第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3),进而启动一系列的级联反应。AKT 是 PI3K 下游的重要靶点,细胞外刺激激活 PI3K

导致几乎所有细胞和组织中 AKT 的激活^[80]。AKT 激活和细胞应激信号都与骨骼肌 FGF21 的产生有关, AKT 的下游有蛋白 mTORC1。细胞外 ATP 可以激活骨骼肌中 PI3K-AKT-mTORC1 信号通路, 促进肌肉因子 FGF21 的表达, 进而促进肌肉中葡萄糖的摄取, 改善肌肉代谢^[31]。此外, 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-E2 related factor 2, Nrf2) 也是 PI3K/AKT 通路的一个下游靶点, Irisin 可以激活 PI3K/AKT 通路磷酸化 Nrf2, 抑制 D-半乳糖诱导的氧化还原反应失衡和衰老, 防止肌萎缩^[81]。Nrf2 是氧化应激的传感器, 可保护骨骼肌免受氧化应激损伤, 参与维持骨骼肌代谢平衡和能量供应^[82]。有研究表明, 在微重力条件下, 敲除 Nrf2 可诱导肌纤维从慢肌向快肌转化^[83]。

3.4 其他信号通路

在骨骼肌纤维类型转化的调控通路中, 除了上述信号通路外, 还有其他通路, 如 Ca^{2+} 、TGF- β /Smad3 等可介导骨骼肌纤维类型转化, 是目前研究的热点内容。IL-6、FGF-21 等肌肉因子可通过 Ca^{2+} 信号通路调控骨骼肌纤维类型转化, Ca^{2+} 的信号通路包括钙调磷酸酶 (calcineurin, CaN) 和钙调素依赖性蛋白激酶 (calcium-dependent protein kinase, CaMK)。乳酸目前也被认为是肌肉因子中的一员, 在 CaN 信号传导途径中, 能够增加细胞内 Ca^{2+} 浓度, 促进肌管中活化 T 细胞核因子 c (nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic, NFATc) 去磷酸化, 激活 CaN/NFATc1 信号通路, 增加肌肉耐力, 并诱导肌纤维类型向慢肌纤维转化^[84]。还有研究表明, 心脏毒素诱导肌肉损伤后, 在肌肉再生过程中 CaN/NFATc1 信号通路促进肌纤维类型向慢肌纤维转化^[85]。在 CaMK 信号传导途径中, CaMKII 磷酸化血清组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylase 4, HDAC4), 增加 HDAC4 的核表达量, 促进肌纤

维类型从快肌向慢肌转化^[86]。TGF- β 是一类多功能的细胞生长因子, 可参与调控多种生理过程。MSTN 作为 TGF- β 家族中的一员, 其可通过 TGF- β 信号通路影响机体代谢以及骨骼肌生长发育。在 TGF- β 信号通路的经典途径中, TGF- β 先与其受体结合, 进一步磷酸化 Smad2/3, 调控相关靶基因的表达, 进而调控肌纤维类型转化。Han 等^[87]研究发现, 电针抑制 TGF- β 1/Smad3 信号通路活性, 促进 MyoD 表达。MyoD 是调控肌分化过程的重要因子, 可诱导成肌细胞向特定类型肌纤维分化, 间接影响肌纤维类型组成。此外, TGF- β 在促进神经肌肉疾病中的肌肉萎缩和纤维化中起着核心作用, 可抑制肌肉增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2)、PGC-1 α 等促进骨骼肌萎缩, 并与 mTOR 信号之间存在串扰^[88]。除了这些信号通路外, 还有其他通路参与骨骼肌纤维类型转化调控, 各个信号通路之间可以相互作用, 共同调控, 其作用机理有待进一步深入研究。

4 总结与展望

肌纤维是骨骼肌的基本组成单位, 根据肌球蛋白重链异构体及代谢特征进一步划分为 I、IIa、IIb 和 IIx 这 4 种类型。不同纤维类型表现出不同特性, 在肌肉收缩、机体发育、代谢活动等生理过程中发挥不同作用。肌纤维类型在机体中所占比例与家畜肉质及人类神经肌肉疾病密切相关。肌肉因子是骨骼肌分泌的细胞因子, 以自分泌、旁分泌形式作用于骨骼肌, 并通过相关信号通路调控肌纤维类型转化。研究肌肉因子对骨骼肌纤维类型转化的作用方式以及具体机制, 可为改善家畜肉质, 治疗骨骼肌相关疾病提供新的思路和方法。

尽管肌肉因子对骨骼肌纤维类型转换发挥着重要的调控功能, 但是以下 3 个方面亟待深

入探索：(1) 随着生物信息学技术的不断发展，空间蛋白组学和代谢组学等测序新技术以其高通量、高灵敏度、高精度的特性打破了传统组学的局限性。未来研究可以通过这些新技术筛选出更多与肌纤维类型转化相关的肌肉因子；(2) 已挖掘出的部分肌肉因子的作用机制尚未明晰，未来研究可以通过免疫共沉淀、生物素标记等技术研究相关受体的信号转导进一步明确肌肉因子参与调控肌纤维类型转化的具体作用机制；(3) 部分肌肉因子之间存在相互作用，可通过酵母双杂交和液相色谱-质谱联用技术分别检测细胞内、外肌肉因子之间的相互作用，完善肌肉因子调控肌纤维类型转化的复杂调控网络。

REFERENCES

- [1] SCHIAFFINO S, REGGIANI C. Fiber types in mammalian skeletal muscles[J]. *Physiological Reviews*, 2011, 91(4): 1447-1531.
- [2] YANG M, LUO SL, YANG JF, CHEN W, HE LY, LIU D, ZHAO L, WANG X. Myokines: novel therapeutic targets for diabetic nephropathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 1014581.
- [3] LUO XM, ZHANG HL, CAO XR, YANG D, YAN Y, LU JY, WANG XN, WANG HD. Endurance exercise-induced Fgf21 promotes skeletal muscle fiber conversion through TGF- β 1 and p38 MAPK signaling pathway[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(14): 11401.
- [4] SEVERINSEN MCK, PEDERSEN BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines[J]. *Endocrine Reviews*, 2020, 41(4): 594-609.
- [5] MATARNEH SK, SILVA SL, GERRARD DE. New insights in muscle biology that alter meat quality[J]. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2021, 9: 355-377.
- [6] HOSOI T, YAKABE M, SASAKAWA H, SASAKO T, UEKI K, KATO S, TOKUOKA SM, ODA Y, ABE M, MATSUMOTO T, AKISHITA M, OGAWA S. Sarcopenia phenotype and impaired muscle function in male mice with fast-twitch muscle-specific knockout of the androgen receptor[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, 120(4): e2218032120.
- [7] PARK J, MOON SS, SONG SM, CHENG HL, IM C, DU LX, KIM GD. Comparative review of muscle fiber characteristics between porcine skeletal muscles[J]. *Journal of Animal Science and Technology*, 2024, 66(2): 251-265.
- [8] MO MJ, ZHANG ZH, WANG XT, SHEN WJ, ZHANG L, LIN SD. Molecular mechanisms underlying the impact of muscle fiber types on meat quality in livestock and poultry[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2023, 10: 1284551.
- [9] WENG KQ, HUO WR, LI Y, ZHANG Y, ZHANG Y, CHEN GH, XU Q. Fiber characteristics and meat quality of different muscular tissues from slow- and fast-growing broilers[J]. *Poultry Science*, 2022, 101(1): 101537.
- [10] ZHAO TT, TIAN TT, YU H, CAO CY, ZHANG ZY, HE ZZ, MA ZQ, CAI R, LI FN, PANG WJ. Identification of porcine fast/slow myogenic exosomes and their regulatory effects on lipid accumulation in intramuscular adipocytes[J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2024, 15(1): 73.
- [11] MOTTER MM, CORVA PM, SORIA LA. Expression of calpastatin isoforms in three skeletal muscles of Angus steers and their association with fiber type composition and proteolytic potential[J]. *Meat Science*, 2021, 171: 108267.
- [12] CAI K, SHAO W, CHEN X, CAMPBELL YL, NAIR MN, SUMAN SP, BEACH CM, GUYTON MC, SCHILLING MW. Meat quality traits and proteome profile of woody broiler breast (pectoralis major) meat[J]. *Poultry Science*, 2018, 97(1): 337-346.
- [13] KISTNER TM, PEDERSEN BK, LIEBERMAN DE. Interleukin 6 as an energy allocator in muscle tissue[J]. *Nature Metabolism*, 2022, 4: 170-179.
- [14] CHEN MM, ZHAO YP, ZHAO Y, DENG SL, YU K. Regulation of myostatin on the growth and development of skeletal muscle[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021, 9: 785712.
- [15] SHARMA M, MCFARLANE C, KAMBADUR R, KUKRETI H, BONALA S, SRINIVASAN S. Myostatin: expanding horizons[J]. *IUBMB Life*, 2015,

- 67(8): 589-600.
- [16] BAÁN JA, KOCSIS T, KELLER-PINTÉR A, MÜLLER G, ZÁDOR E, DUX L, MENDLER L. The compact mutation of myostatin causes a glycolytic shift in the phenotype of fast skeletal muscles[J]. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 2013, 61(12): 889-900.
- [17] GIRGENRATH S, SONG KN, WHITEMORE LA. Loss of myostatin expression alters fiber-type distribution and expression of myosin heavy chain isoforms in slow- and fast-type skeletal muscle[J]. *Muscle & Nerve*, 2005, 31(1): 34-40.
- [18] PLOQUIN C, CHABI B, FOURET G, VERNUS B, FEILLET-COUDRAY C, COUDRAY C, BONNIEU A, RAMONATXO C. Lack of myostatin alters intermyofibrillar mitochondria activity, unbalances redox status, and impairs tolerance to chronic repetitive contractions in muscle[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2012, 302(8): E1000-E1008.
- [19] DELEZIE J, WEIHRAUCH M, MAIER G, TEJERO R, HAM DJ, GILL JF, KARRER-CARDEL B, RÜEGG MA, TABARES L, HANDSCHIN C. BDNF is a mediator of glycolytic fiber-type specification in mouse skeletal muscle[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(32): 16111-16120.
- [20] HALIEVSKI K, XU YF, HADDAD YW, TANG YP, YAMADA S, KATSUNO M, ADACHI H, SOBUE G, BREEDLOVE SM, JORDAN CL. Muscle BDNF improves synaptic and contractile muscle strength in Kennedy's disease mice in a muscle-type specific manner[J]. *The Journal of Physiology*, 2020, 598(13): 2719-2739.
- [21] NIEHRS C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators[J]. *Oncogene*, 2006, 25(57): 7469-7481.
- [22] MENG ZX, LI SM, WANG L, KO HJ, LEE YJ, JUNG DY, OKUTSU M, YAN Z, KIM JK, LIN JD. Baf60c drives glycolytic metabolism in the muscle and improves systemic glucose homeostasis through Deptor-mediated Akt activation[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(5): 640-645.
- [23] XU JY, LI XF, CHEN W, ZHANG ZY, ZHOU YP, GOU YH, LV CG, JIN L, QIU XY, MA SS, WU QQ, LIU TY, MI L, YANG ZY, YU T, PAN XW, FENG Y, SHAN PF, MENG ZX. Myofiber Baf60c controls muscle regeneration by modulating Dkk3-mediated paracrine signaling[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2023, 220(9): e20221123.
- [24] MCNALLY EM. Questions and answers about myostatin, GDF11, and the aging heart[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(1): 6-8.
- [25] EGERMAN MA, CADENA SM, GILBERT JA, MEYER A, NELSON HN, SWALLEY SE, MALLOZZI C, JACOBI C, JENNINGS LL, CLAY I, LAURENT G, MA SL, BRACHAT S, LACH-TRIFILIEFF E, SHAVLAKADZE T, TRENDELENBURG AU, BRACK AS, GLASS DJ. GDF11 increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration[J]. *Cell Metabolism*, 2015, 22(1): 164-174.
- [26] HUANG J, WANG K, SHIFLETT LA, BROTTTO L, BONEWALD LF, WACKER MJ, DALLAS SL, BROTTTO M. Fibroblast growth factor 9 (FGF9) inhibits myogenic differentiation of C2C12 and human muscle cells[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(24): 3562-3580.
- [27] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI MP, KORDE A, YE L, LO JC, RASBACH KA, BOSTRÖM EA, CHOI JH, LONG JZ, KAJIMURA S, ZINGARETTI MC, VIND BF, TU H, CINTI S, HØJLUND K, GYGI SP, SPIEGELMAN BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468.
- [28] MEN XM, XU ZW, TAO X, DENG B, QI KK. *FNDC5* expression closely correlates with muscle fiber types in porcine *longissimus dorsi* muscle and regulates myosin heavy chains (*MyHCs*) mRNA expression in C2C12 cells[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11065.
- [29] YE X, SHEN YM, NI C, YE J, XIN YB, ZHANG W, REN YZ. Irisin reverses insulin resistance in C2C12 cells *via* the p38-MAPK-PGC-1 α pathway[J]. *Peptides*, 2019, 119: 170120.
- [30] LIU XY, WANG YL, HOU LM, XIONG YZ, ZHAO SH. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) promotes formation of aerobic myofibers *via* the FGF21-SIRT1-AMPK-PGC1 α pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2017, 232(7): 1893-1906.
- [31] ARIAS-CALDERÓN M, CASAS M,

- BALANTA-MELO J, MORALES-JIMÉNEZ C, HERNÁNDEZ N, LLANOS P, JAIMOVICH E, BUVINIC S. Fibroblast growth factor 21 is expressed and secreted from skeletal muscle following electrical stimulation *via* extracellular ATP activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1059020.
- [32] SUBBOTINA E, SIERRA A, ZHU ZY, GAO Z, KOGANTI SRK, REYES S, STEPNIAK E, WALSH SA, ACEVEDO MR, PEREZ-TERZIC CM, HODGSON-ZINGMAN DM, ZINGMAN LV. Musclin is an activity-stimulated myokine that enhances physical endurance[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(52): 16042-16047.
- [33] TANIANSKII DA, JARZEBSKA N, BIRKENFELD AL, O'SULLIVAN JF, RODIONOV RN. Beta-aminoisobutyric acid as a novel regulator of carbohydrate and lipid metabolism[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 524.
- [34] QIN XH, LIU P, JIN LY, ZHU K, YANG YQ, HOU ZX, ZHANG HL, ZHENG QS. Exerkine β -aminoisobutyric acid protects against atrial structural remodeling and atrial fibrillation in obesity *via* activating AMPK signaling and improving insulin sensitivity[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 171: 116137.
- [35] OMI S, YAMANOUCI K, NAKAMURA K, MATSUWAKI T, NISHIHARA M. Reduced fibrillar collagen accumulation in skeletal muscle of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)-null mice[J]. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 2019, 81(11): 1649-1654.
- [36] AOI W, HIRANO N, LASSITER DG, BJÖRNHOLM M, CHIBALIN AV, SAKUMA K, TANIMURA Y, MIZUSHIMA K, TAKAGI T, NAITO Y, ZIERATH JR, KROOK A. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) improves glucose tolerance *via* AMP-activated protein kinase activation[J]. *The FASEB Journal*, 2019, 33(9): 10551-10562.
- [37] ZHANG FM, WU HF, WANG KF, YU DY, ZHANG XZ, REN Q, CHEN WZ, LIN F, YU Z, ZHUANG CL. Transcriptome profiling of fast/glycolytic and slow/oxidative muscle fibers in aging and obesity[J]. *Cell Death & Disease*, 2024, 15(6): 459.
- [38] BIESEMANN N, MENDLER L, WIETELMANN A, HERMANN S, SCHÄFERS M, KRÜGER M, BOETTGER T, BORCHARDT T, BRAUN T. Myostatin regulates energy homeostasis in the heart and prevents heart failure[J]. *Circulation Research*, 2014, 115(2): 296-310.
- [39] WANG XQ, WEI ZY, GU MJ, ZHU L, HAI C, DI AQ, WU D, BAI CL, SU GH, LIU XF, YANG L, LI GP. Loss of myostatin alters mitochondrial oxidative phosphorylation, TCA cycle activity, and ATP production in skeletal muscle[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(24): 15707.
- [40] XUAN MF, LUO ZB, WANG JX, GUO Q, HAN SZ, JIN SS, KANG JD, YIN XJ. Shift from slow- to fast-twitch muscle fibres in skeletal muscle of newborn heterozygous and homozygous myostatin-knockout piglets[J]. *Reproduction, Fertility, and Development*, 2019, 31(10): 1628-1636.
- [41] AHUJA P, NG CF, PANG BPS, CHAN WS, TSE MCL, BI XY, KWAN HL R, BROBST D, HERLEA-PANA O, YANG XY, DU GH, SAENGNIPANTHKUL S, NOH HL, JIAO BW, KIM JK, LEE CW, YE KQ, CHAN CB. Muscle-generated BDNF (brain derived neurotrophic factor) maintains mitochondrial quality control in female mice[J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1367-1384.
- [42] ZHANG Z, WANG BL, FEI AH. BDNF contributes to the skeletal muscle anti-atrophic effect of exercise training through AMPK-PGC1 α signaling in heart failure mice[J]. *Archives of Medical Science*, 2019, 15(1): 214-222.
- [43] LIU X, GONG JF, WANG LG, HOU XH, GAO HM, YAN H, ZHAO FP, ZHANG LC, WANG LX. Genome-wide profiling of the microRNA transcriptome regulatory network to identify putative candidate genes associated with backfat deposition in pigs[J]. *Animals*, 2019, 9(6): 313.
- [44] HSU RJ, LIN CC, SU YF, TSAI HJ. Dickkopf-3-related gene regulates the expression of zebrafish *myf5* gene through phosphorylated p38a-dependent Smad4 activity[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(8): 6855-6864.
- [45] YIN J, YANG LL, XIE YL, LIU Y, LI S, YANG WJ, XU B, JI HB, DING LH, WANG K, LI G, CHEN L, HU P. Dkk3 dependent transcriptional regulation

- controls age related skeletal muscle atrophy[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 1752.
- [46] LALLY JSV, FORD RJ, JOHAR J, CRANE JD, KEMP BE, STEINBERG GR. Skeletal muscle AMPK is essential for the maintenance of FNDC5 expression[J]. *Physiological Reports*, 2015, 3(5): e12343.
- [47] PERAKAKIS N, TRIANTAFYLLOU GA, FERNÁNDEZ-REAL JM, HUH JY, PARK KH, SEUFERT J, MANTZOROS CS. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(6): 324-337.
- [48] COLAIANNI G, MONGELLI T, COLUCCI S, CINTI S, GRANO M. Crosstalk between muscle and bone *via* the muscle-myokine irisin[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2016, 14(4): 132-137.
- [49] VAUGHAN RA, GANNON NP, BARBERENA MA, GARCIA-SMITH R, BISOFFI M, MERMIER CM, CONN CA, TRUJILLO KA. Characterization of the metabolic effects of irisin on skeletal muscle *in vitro*[J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2014, 16(8): 711-718.
- [50] FISHER FM, MARATOS-FLIER E. Understanding the physiology of FGF21[J]. *Annual Review of Physiology*, 2016, 78: 223-241.
- [51] BAI GY, CHEN JY, LIU Y, CHEN J, YAN HL, YOU JM, ZOU TD. Neonatal resveratrol administration promotes skeletal muscle growth and insulin sensitivity in intrauterine growth-retarded suckling piglets associated with activation of FGF21-AMPK α pathway[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2024, 104(6): 3719-3728.
- [52] LIN ZF, TIAN HS, LAM KSL, LIN SQ, HOO RCL, KONISHI M, ITOH N, WANG Y, BORNSTEIN SR, XU AM, LI XK. Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 17(5): 779-789.
- [53] RIBAS F, VILLARROYA J, HONDARES E, GIRALT M, VILLARROYA F. FGF21 expression and release in muscle cells: involvement of MyoD and regulation by mitochondria-driven signalling[J]. *The Biochemical Journal*, 2014, 463(2): 191-199.
- [54] OOST LJ, KUSTERMANN M, ARMANI A, BLAAUW B, ROMANELLO V. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2019, 10(3): 630-642.
- [55] NISHIZAWA H, MATSUDA M, YAMADA Y, KAWAI K, SUZUKI E, MAKISHIMA M, KITAMURA T, SHIMOMURA I. Musclin, a novel skeletal muscle-derived secretory factor[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(19): 19391-19395.
- [56] JIN L, HAN S, LV X, LI XF, ZHANG ZY, KUANG H, CHEN ZM, LV CG, PENG W, YANG ZY, YANG MQ, MI L, LIU TY, MA SS, QIU XY, WANG QT, PAN XW, SHAN PF, FENG Y, LI J, et al. The muscle-enriched myokine Musclin impairs beige fat thermogenesis and systemic energy homeostasis *via* Tfr1/PKA signaling in male mice[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 4257.
- [57] KANG X, QIAN J, SHI YX, BIAN XT, ZHANG LD, LI GM, WANG LT, ZHAO J, DONG ZY, YANG MM, CHEN YJN, TANG KL, MIAO HM. Exercise-induced Musclin determines the fate of fibro-adipogenic progenitors to control muscle homeostasis[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(2): 212-226.e7.
- [58] CHOW LS, GERSZTEN RE, TAYLOR JM, PEDERSEN BK, VAN PRAAG H, TRAPPE S, FEBBRAIO MA, GALIS ZS, GAO YL, HAUS JM, LANZA IR, LAVIE CJ, LEE CH, LUCIA A, MORO C, PANDEY A, ROBBINS JM, STANFORD KI, THACKRAY AE, VILLEDA S, et al. Exerkines in health, resilience and disease[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2022, 18(5): 273-289.
- [59] JORNAYVAZ FR, SHULMAN GI. Regulation of mitochondrial biogenesis[J]. *Essays in Biochemistry*, 2010, 47: 69-84.
- [60] GUO A, LI K, XIAO Q. Fibroblast growth factor 19 alleviates palmitic acid-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress *via* the AMPK/PGC-1 α pathway in skeletal muscle[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 526(4): 1069-1076.
- [61] OZAKI Y, OHASHI K, OTAKA N, KAWANISHI H, TAKIKAWA T, FANG LX, TAKAHARA K, TATSUMI M, ISHIHAMA S, TAKEFUJI M, KATO K, SHIMIZU Y, BANDO YK, INOUE A, KUZUYA M, MIURA S, MUROHARA T, OUCHI N. Myonectin protects against skeletal muscle dysfunction in male

- mice through activation of AMPK/PGC1 α pathway[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 4675.
- [62] SHAW RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *The FASEB Journal*, 2018, 32: 379.3.
- [63] VILCHINSKAYA NA, MOCHALOVA EP, NEMIROVSKAYA TL, MIRZOEV TM, TURTIKOVA OV, SHENKMAN BS. Rapid decline in MyHC I(β) mRNA expression in rat soleus during hindlimb unloading is associated with AMPK dephosphorylation[J]. *The Journal of Physiology*, 2017, 595(23): 7123-7134.
- [64] WEN WX, CHEN XL, HUANG ZQ, CHEN DW, YU B, HE J, YAN H, LUO YH, CHEN H, ZHENG P, YU J. Resveratrol regulates muscle fiber type gene expression through AMPK signaling pathway and miR-22-3p in porcine myotubes[J]. *Animal Biotechnology*, 2022, 33(3): 579-585.
- [65] GUO ZY, CHEN XL, HUANG ZQ, CHEN DW, LI MZ, YU B, HE J, LUO YH, YAN H, ZHENG P. Dihydromyricetin improves meat quality and promotes skeletal muscle fiber type transformations *via* AMPK signaling in growing-finishing pigs[J]. *Food & Function*, 2022, 13(6): 3649-3659.
- [66] LI HW, CHEN XL, CHEN DW, YU B, HE J, ZHENG P, LUO YH, YAN H, CHEN H, HUANG ZQ. Ellagic acid alters muscle fiber-type composition and promotes mitochondrial biogenesis through the AMPK signaling pathway in healthy pigs[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(31): 9779-9789.
- [67] GUO A, LI K, TIAN HC, FAN Z, CHEN QN, YANG YF, YU J, WU YX, XIAO Q. FGF19 protects skeletal muscle against obesity-induced muscle atrophy, metabolic derangement and abnormal irisin levels *via* the AMPK/SIRT-1/PGC- α pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25(7): 3585-3600.
- [68] YANG X, ZHANG ML, XIE BX, PENG ZS, MANNING JR, ZIMMERMAN R, WANG Q, WEI AC, KHALIFA M, REYNOLDS M, JIN J, OM M, ZHU GS, BEDJA D, JIANG H, JURCZAK M, SHIVA S, SCOTT I, O'ROURKE B, KASS DA, et al. Myocardial brain-derived neurotrophic factor regulates cardiac bioenergetics through the transcription factor Yin Yang 1[J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 119(2): 571-586.
- [69] BI JB, ZHANG J, REN YF, DU ZQ, LI QS, WANG Y, WEI SS, YANG LF, ZHANG JY, LIU C, LV Y, WU RQ. Irisin alleviates liver ischemia-reperfusion injury by inhibiting excessive mitochondrial fission, promoting mitochondrial biogenesis and decreasing oxidative stress[J]. *Redox Biology*, 2019, 20: 296-306.
- [70] KIM H, WRANN CD, JEDRYCHOWSKI M, VIDONI S, KITASE Y, NAGANO K, ZHOU CH, CHOU J, PARKMAN VJA, NOVICK SJ, STRUTZENBERG TS, PASCAL BD, LE PT, BROOKS DJ, ROCHE AM, GERBER KK, MATTHEIS L, CHEN WJ, TU H, BOUXSEIN ML, et al. Irisin mediates effects on bone and fat *via* α V integrin receptors[J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1756-1768.e17.
- [71] CIKES D, ELSAYAD K, SEZGIN E, KOITAI E, TORMA F, ORTHOFER M, YARWOOD R, HEINZ LX, SEDLYAROV V, MIRANDA ND, TAYLOR A, GRAPENTINE S, AL-MURSHEDI F, ABOT A, WEIDINGER A, KUTCHUKIAN C, SANCHEZ C, CRONIN SJF, NOVATCHKOVA M, KAVIRAYANI A, et al. PCYT2-regulated lipid biosynthesis is critical to muscle health and ageing[J]. *Nature Metabolism*, 2023, 5(3): 495-515.
- [72] STEINBERG GR, CARLING D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, 18: 527-551.
- [73] KRÄMER DK, AHLSEN M, NORRBOM J, JANSSON E, HJELTNES N, GUSTAFSSON T, KROOK A. Human skeletal muscle fibre type variations correlate with PPAR α , PPAR δ and PGC-1 α mRNA[J]. *Acta Physiologica*, 2006, 188(3/4): 207-216.
- [74] YING F, ZHANG L, BU GW, XIONG YZ, ZUO B. Muscle fiber-type conversion in the transgenic pigs with overexpression of PGC1 α gene in muscle[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 480(4): 669-674.
- [75] QIN YY, YANG Y, REN YH, GAO F, WANG MJ, LI G, LIU YX, FAN L. A pan-cancer analysis of the MAPK family gene and their association with prognosis, tumor microenvironment, and therapeutic targets[J]. *Medicine*, 2023, 102(45): e35829.
- [76] BENGAL E, AVIRAM S, HAYEK T. p38 MAPK in glucose metabolism of skeletal muscle: beneficial or harmful?[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(18): 6480.

- [77] OISHI Y, OGATA T, OHIRA Y, ROY RR. Phosphorylated ERK1/2 protein levels are closely associated with the fast fiber phenotypes in rat hindlimb skeletal muscles[J]. *Pflugers Archiv*, 2019, 471(7): 971-982.
- [78] XIE SJ, LI JH, CHEN HF, TAN YY, LIU SR, ZHANG Y, XU H, YANG JH, LIU S, ZHENG LL, HUANG MB, GUO YH, ZHANG Q, ZHOU H, QU LH. Inhibition of the JNK/MAPK signaling pathway by myogenesis-associated miRNAs is required for skeletal muscle development[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2018, 25(9): 1581-1597.
- [79] LESSARD SJ, MACDONALD TL, PATHAK P, HAN MS, COFFEY VG, EDGE J, RIVAS DA, HIRSHMAN MF, DAVIS RJ, GOODYEAR LJ. JNK regulates muscle remodeling *via* myostatin/SMAD inhibition[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 3030.
- [80] MANNING BD, TOKER A. AKT/PKB signaling: navigating the network[J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [81] WU YX, WU YX, YU J, ZHANG YX, LI YF, FU R, SUN Y, ZHAO KX, XIAO Q. Irisin ameliorates D-galactose-induced skeletal muscle fibrosis *via* the PI3K/Akt pathway[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 939: 175476.
- [82] CRILLY MJ, TRYON LD, ERLICH AT, HOOD DA. The role of Nrf2 in skeletal muscle contractile and mitochondrial function[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2016, 121(3): 730-740.
- [83] HAYASHI T, KUDO T, FUJITA R, FUJITA SI, TSUBOUCHI H, FUSEYA S, SUZUKI R, HAMADA M, OKADA R, MURATANI M, DAI SB, SUZUKI T, WARABI E, YAMAMOTO M, TAKAHASHI S. Nuclear factor E2-related factor 2 (NRF2) deficiency accelerates fast fibre type transition in soleus muscle during space flight[J]. *Communications Biology*, 2021, 4(1): 787.
- [84] ZHOU Y, LIU X, QI Z, HUANG CH, YANG LH, LIN DH. Lactate-induced metabolic remodeling and myofiber type transitions *via* activation of the Ca²⁺-NFATC1 signaling pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2024, 239(8): e31290.
- [85] SHIN J, NUNOMIYA A, GONDA K, NAGATOMI R. Specification of skeletal muscle fiber-type is determined by the calcineurin/NFATc1 signaling pathway during muscle regeneration[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2023, 659: 20-28.
- [86] COHEN TJ, CHOI MC, KAPUR M, LIRA VA, YAN Z, YAO TP. HDAC4 regulates muscle fiber type-specific gene expression programs[J]. *Molecules and Cells*, 2015, 38(4): 343-348.
- [87] HAN H, LI M, LIU H, LI H. Electroacupuncture regulates inflammation, collagen deposition and macrophage function in skeletal muscle through the TGF- β 1/Smad3/p38/ERK1/2 pathway[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22(6): 1457.
- [88] OSSENI A, RAVEL-CHAPUIS A, BELOTTI E, SCIONTI I, GANGLOFF YG, MONCOLLIN V, MAZELIN L, MOUNIER R, LEBLANC P, JASMIN BJ, SCHAEFFER L. Pharmacological inhibition of HDAC6 improves muscle phenotypes in dystrophin-deficient mice by downregulating TGF- β *via* Smad3 acetylation[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 7108.

(本文责编 陈宏宇)