

· 综 述 ·

组织器官通讯对骨骼肌发育的作用及调控机制研究进展

张孜怡, 贺昭昭, 庞卫军*

西北农林科技大学动物科技学院, 陕西 杨凌 712100

张孜怡, 贺昭昭, 庞卫军. 组织器官通讯对骨骼肌发育的作用及调控机制研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(4): 1502-1513.
ZHANG Ziyi, HE Zhaozhao, PANG Weijun. The role and regulatory mechanism of tissue and organ crosstalk on skeletal muscle development: a review[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2023, 39(4): 1502-1513.

摘 要: 骨骼肌是动物机体最重要的器官之一, 研究骨骼肌发育调控机制对于肌肉相关疾病的诊断以及家畜肉质的改善都有着重要意义。骨骼肌发育调控是一个复杂的过程, 受到大量肌肉分泌因子和信号通路的调节。此外, 为了维持体内代谢稳态并最大限度地利用能量, 机体协调多个组织器官形成了复杂而又精密的代谢调控网络, 对于调控骨骼肌发育也发挥着重要的作用。随着组学技术的发展, 人们对于组织器官通讯的潜在机制进行了深入研究。本文综述了脂肪组织、神经组织、肠道等组织器官通讯对于骨骼肌发育的影响, 以期为靶向调控骨骼肌发育提供理论基础。

关键词: 骨骼肌发育; 组织器官通讯; 多组学; 分泌因子

The role and regulatory mechanism of tissue and organ crosstalk on skeletal muscle development: a review

ZHANG Ziyi, HE Zhaozhao, PANG Weijun*

College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling 712100, Shaanxi, China

Abstract: Skeletal muscle is one of the most important organs in animal, and the regulatory mechanism of skeletal muscle development is of great importance for the diagnosis of muscle-related diseases and the improvement of meat quality of livestock. The regulation of

资助项目: 国家自然科学基金(32272847, 31872979); 国家生猪产业技术体系(CARS-35); 陕西省重点研发计划(2022ZDLNY01-04)

This work was supported by the National Natural Science Foundations of China (32272847, 31872979), the Earmarked Fund for National Pig Industry Technology System (CARS-35), and the Key Research and Development Program of Shaanxi Province (2022ZDLNY01-04).

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

Received: 2022-08-11; Accepted: 2022-10-10; Published online: 2022-10-14

skeletal muscle development is a complex process, which is regulated by a large number of muscle secretory factors and signaling pathways. In addition, in order to maintain steady-state and maximum use of energy metabolism in the body, the body coordinates multiple tissues and organs to form the complex and sophisticated metabolic regulation network, which plays an important role for the regulation of skeletal muscle development. With the development of omics technologies, the underlying mechanism of tissue and organ communication has been deeply studied. This paper reviews the effects of crosstalk among adipose tissue, nerve tissue and intestinal tissue on skeletal muscle development, with the aim to provide a theoretical basis for targeted regulation of skeletal muscle development.

Keywords: skeletal muscle development; tissue and organ crosstalk; multi-omics; secrete factors

骨骼肌是动物机体的重要器官, 维持骨骼肌功能稳定是保证动物健康活动的前提。骨骼肌发育是动物个体发育的关键环节之一, 在一系列复杂的细胞因子和信号通路的精密调控下有序进行, 对于肌肉发育调控机制的探索在动物基础研究中一直是重要内容。骨骼肌代谢依赖肌纤维类型的组成, 肌纤维是组成骨骼肌的基本单位, 由成肌细胞分化而来, 包括氧化型肌纤维和糖酵解型肌纤维, 骨骼肌纤维类型差异也是影响动物肌肉品质的重要因素^[1]。肌内脂肪是指沉积在肌纤维内和肌纤维间的脂肪, 其含量的高低与畜产品肉质密切相关^[2]。而对于人类来说肌内脂肪沉积是一种代谢疾病, 骨骼肌的脂肪异位沉积会导致肌肉收缩功能受损和胰岛素抵抗^[3]。因此探索骨骼肌发育机理对于理解人类肌肉相关疾病和改善动物肉质有着重要的意义。

组织器官通讯是指生理状态下, 为了维持机体稳态、提高能量的利用效率, 动物组织器官之间往往通过一些分泌因子例如蛋白质、脂质、小分子和细胞外囊泡等进行着相互作用^[4], 从而构成复杂的代谢调控网络。当这种通讯网络处于平衡状态时, 机体将以最佳效率进行运转; 而当通讯网络出现紊乱, 便会影响机体的健康导致疾病。近年来组织器官通讯在机体新

陈代谢中的作用受到了人们的广泛关注, 并且内分泌因素已经成为研究许多肌肉相关疾病的重点, 例如杜氏肌营养不良症、骨质疏松症和肌肉减少症等^[5], 而且脂肪组织和骨骼肌之间的组织器官通讯还被认为在胰岛素敏感性和肥胖症中起重要作用^[6]。了解参与组织器官通讯分泌因子的靶器官以及其发挥的具体作用, 对于维持机体稳态具有着重要意义。对于研究骨骼肌发育机理, 传统多是以骨骼肌组织或肌肉细胞为样本进行研究。骨骼肌是一个具有内分泌和旁分泌作用的器官, 并且是葡萄糖和脂肪酸代谢的主要场所, 骨骼肌参与的组织器官通讯对维持全身胰岛素敏感性和脂质稳态至关重要。例如本团队在研究小分子 2,3,5,6-四甲基吡嗪时发现其可以通过抑制白色脂肪脂解从而靶向肝脏和骨骼肌等代谢器官缓解全身胰岛素抵抗^[7]。因此探究生理状态下骨骼肌发育机理, 不免需要关注其他组织器官对于骨骼肌的影响。现阶段, 人们对于组织器官通讯如何调控骨骼肌发育已进行了大量的探索^[8], 主要是筛选影响骨骼肌发育的各种分泌因子, 其一方面直接作用于骨骼肌影响其肌内脂肪沉积和肌纤维类型; 另一方面则通过作用骨骼肌引起机体的整体代谢水平的变化。在代谢过程中, 骨骼肌发育受机体代谢网络的调控, 了解周围其他

组织器官对于骨骼肌的影响以及代谢调控网络中骨骼肌扮演的重要角色,对于我们理解骨骼肌发育有着深远的意义。

多组学技术的不断发展,为探索骨骼肌发育提供了更有效的分析方法,对于具体作用机制也有了进一步的探索。近年来,将基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多种组学数据相结合的多组学综合分析方法应用于研究骨骼肌发育机理,日益受到人们的重视。本文主要从组学及多组学联合角度综述脂肪组织、神经组织、肠-肌轴以及其他组织器官对骨骼肌发育的影响。

1 脂肪组织调控骨骼肌发育的作用机制

脂肪组织不仅是能量储存器官,还具有内分泌器官的作用,广泛参与组织器官间通讯。大量研究表明,脂肪组织与骨骼肌之间通过肌因子和脂肪因子进行相互作用^[6]。瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin, ADPN)和抵抗素(resistin)等是众所周知的脂肪因子,其中瘦素是研究较多的脂肪因子之一,瘦素作为炎症脂肪因子在代谢调控中的作用已得到充分研究,特别是对骨骼肌胰岛素信号传导的影响,通常认为其通过减少体内甘油三酯的含量间接调控骨骼肌发育^[9]。但是随着组学技术的发展,人们进一步探索脂肪因子对于骨骼肌发育的作用机制,例如 Hamrick 等^[10]利用瘦素处理小鼠,发现衰老小鼠的骨骼肌发育特征与肌肉中 miRNAs 表达谱显著相关,结果显示瘦素调控骨骼肌中 miR-31 及 miR-223 的表达从而影响小鼠骨骼肌质量。本团队前期对脂联素调控肌内脂肪沉积的研究表明,脂联素可以通过介导 p38 MAPK/ATF2 信号通路抑制肌内脂肪沉积^[11]。

抵抗素是一种促炎性脂肪因子,研究发现其通过 NF- κ B 信号通路改变肌肉代谢损害了肌肉生成,对治疗肌肉减少症有明显的效果^[12]。目前研究者对脂肪组织进行蛋白质组学分析还发现了一些新型的与骨骼肌胰岛素敏感性有关的脂肪因子,例如内脏脂肪组织来源丝氨酸蛋白酶抑制剂(visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor, Vaspin)、前脂肪细胞因子 1 (preadipocyte factor-1, Pref-1)和趋化素(chemerin)等^[13]。

组织器官间通讯交流的另一媒介是微泡、细胞外囊泡、外泌体等,脂肪细胞来源的外泌体被认为是一种新型脂肪因子,外泌体中包含脂质、脂质相关 mRNA 和蛋白质等。脂肪组织更是小鼠和人类循环外泌体 miRNA 的主要来源,介导不同组织之间的通讯^[14]。几种脂肪来源 miRNAs 可以通过外泌体血液运输及旁分泌途径转移至肌肉组织中,进而发挥相应功能(表 1)。脂肪组织分泌 miRNAs 对于骨骼肌的影响,确切地说是对于全身代谢的影响,一般不具有特异性。比如 Yu 等^[15]发现 3T3-L1 脂肪细胞(小鼠胚胎成纤维细胞)源外泌体 miR-27a 经血液循环通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma, PPAR γ)途径导致骨骼肌胰岛素抵抗。另一个有趣的试验是 Itokazu 等^[16]为探究肌肉萎缩的机制,他们收集脂肪组织并将其移植到小鼠骨骼肌附近,发现脂肪组织能分泌 let-7d-3p miRNA 通过抑制高迁移率蛋白 A2 (high mobility group, HMGA2)从而减少肌肉干细胞的增殖。目前关于肌内脂肪组织和肌间脂肪组织分泌 miRNAs 对于骨骼肌的影响主要集中在肌内脂肪沉积本身^[17-19],而对于肌纤维类型等研究未见报道。本团队通过对肌内脂肪组织的前体脂肪细胞和成熟脂肪细胞分泌的外泌体进

行转录组学测序分析,发现其内含物 mRNA、miRNA、lncRNA 等差异显著^[20],接着使用不同来源外泌体对成肌细胞进行处理,探究其影响肌纤维类型的机制。

综上所述,脂肪组织与骨骼肌之间的相互作用已被广泛研究,其中脂肪组织来源外泌体中的 miRNA 发挥着重要调控作用。组学技术的发展为挖掘新型脂因子并完善其作用机制提供了更好的方法。此外,先前的研究多依靠转录组及蛋白质组学,而近期发现脂肪组织能通过分泌一些代谢物或者间接影响代谢产物调控骨骼肌发育,并且代谢组学反映了基因组、转录组、蛋白组的下游变化,可以更加准确反应机体代谢水平,将广泛用于后续研究。

2 神经组织调控骨骼肌发育的作用方式

骨骼肌功能由中枢神经系统通过神经肌肉接头

的神经传递来调节,神经-肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)是在运动神经元和骨骼肌纤维之间形成的高度特化的化学突触^[24],成熟骨骼肌中的神经肌肉接头不是固定不变的,它在不断地进行重塑^[25]。神经肌肉接头可以通过多种方式作用于骨骼肌影响其发育过程(图 1)。

神经-肌肉接头可以通过电信号传导生物信息, Ferrandi 等^[26]通过转录组测序发现机体主要通过影响乙酰胆碱的聚集,导致神经-肌肉接头功能障碍影响其完整性,从而对肌肉发育产生重要影响。神经活动不仅影响肌肉收缩,而且会影响肌纤维类型。Olson 等^[27]指出不同的运动刺激会产生不同的肌纤维类型,即强直运动神经元活动促进慢型肌纤维表型,而不频繁的运动神经元放电导致快型肌纤维的生成。交叉神经支配实验表明^[28],快肌在被慢肌神经支配时会变成慢肌,而慢肌在被快肌神经支配时会变成快肌。

表 1 脂肪组织分泌 miRNAs 对骨骼肌的影响及作用机制

Table 1 Effects and mechanism of miRNAs secreted by adipose tissue on skeletal muscle

miRNAs	Manner of effection	Significance and function in skeletal muscle	Mechanisms	References
let-7d-3p miRNA	Paracrine	Reduces the proliferation of muscle stem cells, causing muscle atrophy	HMGA2	[16]
miR-27a	Internal secretion	Promotes skeletal muscle insulin resistance	PPAR γ	[15]
miR-155	Internal secretion	Affect glucose homeostasis and insulin sensitivity	PPAR γ	[21]
miR-130b	Internal secretion	Affects lipid oxidation in muscle	PGC1 α	[22]
miR-222	Internal secretion	Promotes skeletal muscle insulin resistance	IRS1 and p-Akt	[23]

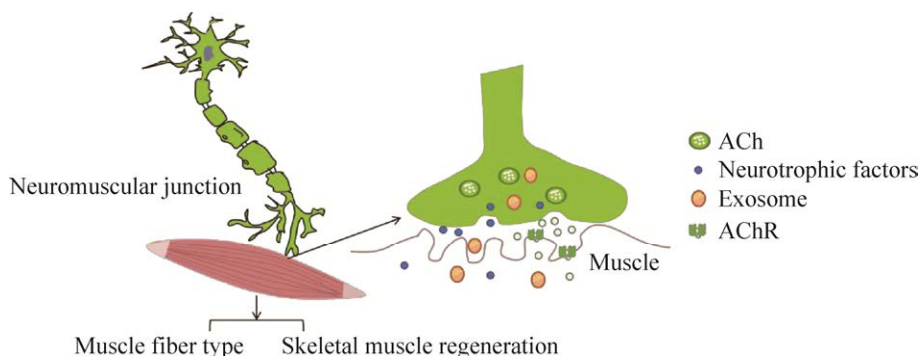


图 1 神经-肌肉接头对骨骼肌的作用方式^[26,30,33]

Figure 1 Mode of action of neuromuscular junction on skeletal muscle^[26,30,33]

神经组织还能分泌许多神经营养因子影响骨骼肌再生^[29]。Delezie 等^[30]发现脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种促进糖酵解肌纤维生成的肌因子,由雪旺氏细胞分泌,它通过调控糖酵解型肌纤维标志物,例如肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶 1 及肌调节蛋白影响骨骼肌纤维类型转化。神经肌肉间的通讯交流不仅依赖于神经营养因子,还经细胞外囊泡介导进行信息交流。有研究发现神经肌肉接头神经递质的分泌并不简单地依靠胞吞胞吐进行,而是经外泌体的形式进行传递^[31]。Korkut 等^[32]在研究果蝇时发现突触结合蛋白 4 (synaptotagmin 4, Syt4)作为一种分泌蛋白并未通过胞吐从突触前细胞转移到突触后细胞,而是通过神经-肌肉接头处外泌体囊泡进行细胞间转移。并且 Salvany 等^[33]对小鼠的运动神经元进行破坏,即将肌肉与神经横断,在肌肉神经再生过程中也检测到了大量的细胞外囊泡。神经-肌肉接头结构的改变最直接表现就是导致肌肉减少症。Chen 等^[34]通过转录组测序分析去神经支配的胫骨前肌,发现了大量与肌肉萎缩相关差异表达基因,并且 Yang 等^[35]分析小鼠坐骨神经横断模型中腓肠肌的萎缩,利用 RNA 测序发现 miR-142a-5p 能靶向线粒体融合蛋白 1 (mitofusin-1)缓解去神经支配引起的腓肠肌萎缩。

神经组织对于其他组织器官发育的影响,正逐渐受到人们的关注,本团队前期在研究神经对肌肉脂肪沉积的影响时发现,交感神经纤维的丰度与脂质沉积存在相关性,至于其具体机制还有待进一步探索。现今神经组织调控骨骼肌的研究主要集中在人类运动、衰老方面,传统多使用低通量的手段来检测基因、蛋白质和代谢物的变化,未来组学及多组学联合也将广泛应用于这一领域。

3 肠-肌轴对骨骼肌发育的影响

骨骼肌是一个巨大的代谢器官,参与机体的糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等。随着对微生物生物功能的深度挖掘,肠-肌轴等由微生物及代谢产物介导的信号途径均证实参与了机体的能量代谢,肠道微生物及其代谢产物在维持骨骼肌功能和代谢等方面的必要性也被证实。联合 16S rRNA 测序、宏基因组测序、代谢组分析等,发现肠道微生物及其代谢产物会调控机体骨骼肌功能及代谢(图 2),为提高畜禽肌肉产量和改善肉品质提供了新的思考。

肠道微生物群作为一种环境因素,可以调节宿主的免疫以及新陈代谢。Bäckhed 等^[36]通过对比研究正常小鼠和无菌小鼠抵抗饮食诱导的肥胖的机制,发现肠道微生物群可以调节小鼠的能量消耗和储存方式,首次证明了肠道微生物群-肌肉轴的存在。Wu 等^[37]将脂肪型或瘦肉型猪的粪便微生物移植到无菌小鼠后,通过 16S rRNA 测序以及代谢组分析发现,肥胖的金华猪的肠道微生物群促进了无菌小鼠肌肉内脂肪的积累。因此,对肠道微生物的调控可能改善猪肉的肉质以及风味。与大白猪相比,荣昌猪在肌肉中表现出明显的纤维特征和脂质代谢特征,因此 Yan 等^[38]将大白猪与荣昌猪肠道微生物移植给无菌小鼠,发现受体无菌小鼠与相应的猪供体具有相似的肌肉特性及微生物群落结构,表明肠道微生物群会调节骨骼肌纤维特征、纤维类型分布和脂质代谢。以上人们通过移植不同菌群利用多组学联合的方法,证明了其的确影响着骨骼肌发育过程,而对于其具体机制,Choi 等^[39]发现来源于肠道微生物的细胞外囊泡可以穿过肠道屏障进入体循环靶向骨骼肌发挥重要作用。此外,肠道微生物可以通过直接或间接的方式产生一些相关代谢物调控骨骼肌发

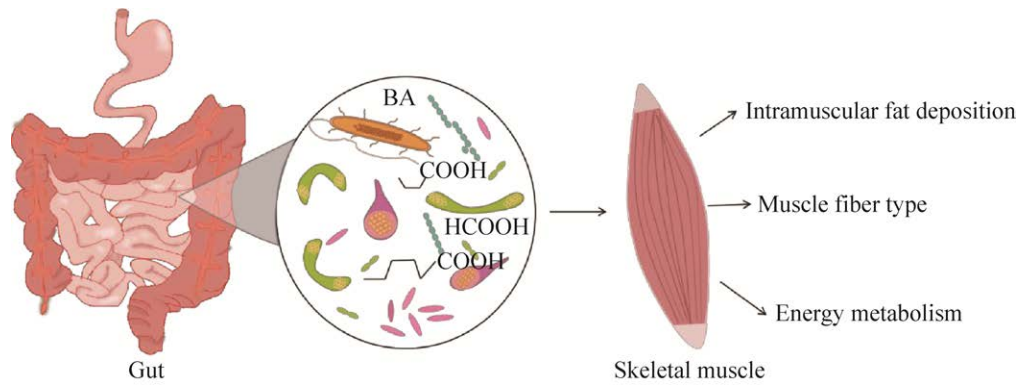


图 2 肠道菌群及代谢产物对骨骼肌的作用^[37,41,43]

Figure 2 Effects of intestinal flora and metabolites on skeletal muscle^[37,41,43].

育,例如共轭亚油酸、短链脂肪酸、胆汁酸等。本团队前期研究蛹虫草时发现它可以通过改变结肠微生物组成进而增加机体乙酸盐和丁酸盐浓度^[40],而近期研究发现蛹虫草产生的核苷类抗生素虫草素影响肌内脂肪细胞的增殖与分化,预测蛹虫草可能通过肠-肌轴调控肌肉发育,但两项研究之间是否存在这样的因果关系还需进一步探索。

胆汁酸(bile acid, BA)是一种重要的具有代谢效应的信号分子,与胆汁酸受体结合并通过多种途径调节宿主葡萄糖和脂质代谢,胆汁酸受体包括法尼酯衍生物受体(farnesoid X receptor, FXR)、孕烷 X 受体(pregnenolone X receptor, PXR)、G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)等^[41]。Qiu 等^[42]通过 16S rRNA 测序证明了肠道微生物通过 BA-FXR-FGF15/19 信号传导调节宿主骨骼肌质量和功能。目前胆汁酸在肠-肌轴中的作用研究较少,但是胆汁酸通过脂质代谢继而影响肌内脂肪沉积有着重要的潜在价值。短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)是不可消化碳水化合物在后肠段被微生物发酵的主要代谢产物,可从肠腔被吸收,到机体远端器官发挥作用^[43]。丁酸盐、乙酸盐和丙酸盐占有 SCFA 的 95%,SCFA 和骨骼肌

之间的关系是由肌肉 AMP 激酶和骨骼肌组织中蛋白质的沉积介导的^[44]。Iv 等^[45]通过全基因组测序、肠道微生物组、宏基因组等发现了肠道微生物合成丁酸盐对骨骼肌质量的关键作用。Okamoto 等^[46]通过 16S rRNA 测序分析发现乙酸盐是小鼠骨骼肌重要的能量来源。尽管许多研究表明短链脂肪酸介导微生物-肠-肌轴,但将现有成果进行转化,仍面临着诸多难题。

4 其他组织器官调控骨骼肌发育的作用机制

肝脏是人体内以代谢为主要功能的器官,禁食状况下是骨骼肌等非肝外周组织的能量主要来源。肝脏长期被认为是分泌器官,通过分泌肝因子实现组织器官间的通讯^[47](图 3)。随着蛋白质组学的发展,发现了肝脏的许多肝因子即分泌蛋白在组织器官间的串扰作用。Pasmans 等^[48]通过转录组学和蛋白质组学方法研究肝脏和骨骼肌之间通讯对于肌肉减少症的作用,发现肝脏的分泌产物会通过 PI3-Akt 等信号通路影响肌肉生长以及胰岛素敏感性。肝因子成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21)对于骨骼肌的脂肪酸氧化和胰岛素代谢

具有重要作用。FGF21 是一种代谢调节剂, 可以抑制肌内脂肪沉积^[49], 并且研究表明血清中的 FGF21 水平与肌少症呈正相关^[50]。本团队在研究小分子对于骨骼肌胰岛素抵抗的影响时发现, 脂联素受体激动剂 AdipoRon 给药后会影响肝因子 FGF21 的循环水平, 从而影响骨骼肌的三羧酸循环, 导致胰岛素抵抗^[51]。Meex 等^[52]利用蛋白质组学技术分析肝脂肪变性患者的肝细胞分泌蛋白, 与对照组相比胎球蛋白 B (fetuin B) 蛋白水平升高, 导致肌管的胰岛素敏感性降低。他们还通过转录组进行进一步分析以确定蛋白质谱是否可以通过转录水平体现, 结果显示转录组水平变化不能准确反映该条件下肝细胞蛋白质分泌组的变化水平, 这一结果也显示了多组学联合应用的优势。

骨骼一直被认为是肌肉的附着点、支撑物, 但是现如今大量研究表明, 骨骼可作为一种内分泌器官影响肌肉发育^[53], 骨源性因子受到人们的广泛关注(图 3)。骨钙素是一种成骨细胞特异性胶原蛋白, 在代谢循环中存在两种形式: γ -

羧化骨钙素和未羧化骨钙素。Mera 等^[54]构建骨钙素受体敲除模型, 经代谢组学检测肌肉样品, 与对照组相比肌肉中三羧酸循环的中间体发生变化, 表明骨钙素信号传导影响了肌纤维中三羧酸循环活性。再者经转录组学分析发现骨钙素受体敲除模型中, 肌因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达受到显著影响, 结果显示骨钙素通过影响肌因子 IL-6 的表达从而影响肌肉发育。骨细胞不仅能分泌信号小分子还能分泌调节矿物质稳态的因子。成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 是第一个提出的骨细胞分泌因子, 调节全身磷酸盐和维生素 D。研究发现, FGF23 通过影响磷酸盐代谢调控骨骼肌发育^[55]。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors, IGF-1) 主要由肝组织分泌并转运至靶器官, 另外 IGF-1 还通过骨细胞经旁分泌作用于骨骼肌发挥作用^[56]。IGF-1 最重要的功能之一就是调节骨骼肌中的蛋白质合成, 并且被证明可以增加培养的成肌细胞的增殖和分化^[57]。大量研究发现非编码 RNA 会影响 IGF-1 介导的骨骼肌蛋白合成过程,

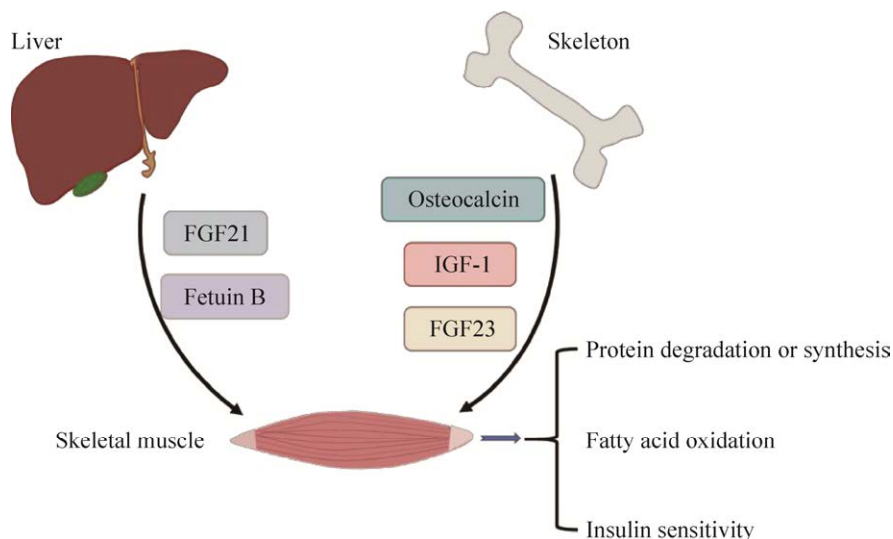


图 3 肝脏和骨骼分泌因子对骨骼肌的影响^[51-52,54-55,57]

Figure 3 Effect of liver and skeletal secretory factors on skeletal muscle^[51-52,54-55,57]

例如 Li 等^[58]对瘦肉型鸡和肥胖型鸡进行转录组测序分析,发现 lncRNAs 可通过吸附 miRNAs 从而间接影响 IGF-1-PI3K/Akt 信号通路,调控肌肉产量和质量。

5 总结与展望

骨骼肌是机体重要的代谢器官,其发育受到多种因素的影响。先前的研究主要从骨骼肌自身出发,探究其内在重要调控因子以及信号通路。然而,生物体是一个复杂而有序的统一体,骨骼肌与其他组织器官之间存在密切的功能联系。仅从骨骼肌自身探究其调控机制,往往存在较大的局限性,临床应用的效果也不尽如人意,因此从整体水平探索调控组织器官通讯对骨骼肌发育的作用也日渐受到人们的重视。本文综述了脂肪组织、神经组织、肠道等对于骨骼肌发育的影响,发现人们做了许多初步的研究,鉴定出与骨骼肌发育过程相关的分泌分子及信号通路,然而其内在机制的研究还不完善,需要进一步探索。

为了全面认识在生理状态下机体如何调控骨骼肌发育这一复杂过程,研究者应该重视组织器官通讯对于骨骼肌发育的影响。组织器官通讯在机体发挥着巨大的代谢调节作用,然而在关注组织器官通讯对于全身代谢的影响外,我们可以进一步具体分析其如何调控某一组织器官的功能,比如对于骨骼肌来说,研究其他组织器官分泌因子对于骨骼肌纤维及肌内脂肪沉积的作用,为骨骼肌发育探索新的靶点和方向。而对于分泌因子,除常规鉴定到的基因、蛋白质外,一些脂质、代谢物也是我们需要关注的对象,此外细胞外囊泡,特别是外泌体在组织器官通讯中也发挥着重要作用。对于这些分泌因子的鉴定及分析,可以增加我们对分泌因子靶器官的认识以及了解其在组织器官通讯

中发挥的重要作用。综上所述,研究某一组织器官在生理状态下的生长发育,可从多个角度着手,不仅需要关注被研究对象本身,也可通过调节全身代谢从而达到对某一具体组织器官功能的改善。而骨骼肌作为重要的内分泌器官,也通过分泌肌因子反馈调控其他组织器官。最近有研究表明,骨骼肌产生的肌因子对于白色脂肪棕色化、骨形成、大脑健康等具有重要作用^[59]。

针对技术层面,首先分泌因子除蛋白质外,还有许多其他物质如脂质、代谢物等,它们通过旁分泌和自分泌的方式进行组织器官间通讯,因此代谢组学将发挥重要的作用。其次,现有研究多从单个组学层面进行解析^[60-63],未来应使用更综合的办法提高对组织器官通讯调控骨骼肌发育的认识。在探索调控骨骼肌的自身分泌因子及信号通路时,我们发现多组学联合技术提供了许多新的见解^[64-67],比如不同组学数据之间是一种相互验证的过程,不仅能提高研究的准确性还能提供新的研究思路;不同层次组学之间还存在着因果关系,整合数据有利于更好地阐明调控机制,而且研究者已经开发了许多工具和方法进行多组学数据解析^[68]。最后,随着组学技术的日渐成熟,特别是单细胞(核)组学及空间组学的发展,将帮助我们更深入认识组织器官通讯对骨骼肌发育的影响。例如本团队前期研究发现肌内脂肪和皮下脂肪成脂能力具有显著差异,经单细胞转录组测序发现肌内和皮下脂肪组织中的细胞存在异质性,猜测可能是由于肌内和皮下脂肪组织所处微环境差异所导致的,而空间组学对探究微环境对于不同部位脂肪组织成脂的影响将提供重要的见解。随着技术的不断更新和发展,研究者将对组织器官代谢调控网络产生更清晰的认识,并且脂质组学、代谢组学等技术的发展也将为探索其他组织器官调控骨骼肌发育相关因子提

供新的方向。先进的技术有望为阐明组织器官通讯调控骨骼肌发育提供新思路，为解决肌肉相关疾病以及家畜肉质改善提供新的靶点。

REFERENCES

- [1] LI RY, LI BJ, JIANG AW, CAO Y, HOU LM, ZHANG ZK, ZHANG XY, LIU HL, KIM KH, WU WJ. Exploring the lncRNAs related to skeletal muscle fiber types and meat quality traits in pigs[J]. *Genes*, 2020, 11(8): 883.
- [2] LONERGAN SM, TOPEL DG, MARPLE DN. *The Science of Animal Growth and Meat Technology*[M]. Second edition.
- [3] NISHIKAWA H, ASAI A, FUKUNISHI S, NISHIGUCHI S, HIGUCHI K. Metabolic syndrome and sarcopenia[J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3519.
- [4] PRIEST C, TONTONOZ P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome[J]. *Nature Metabolism*, 2019, 1(12): 1177-1188.
- [5] YANG YJ, KIM DJ. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2604.
- [6] TRAYHURN P, DREVON CA, ECKEL J. Secreted proteins from adipose tissue and skeletal muscle—adipokines, myokines and adipose/muscle cross-talk[J]. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2011, 117(2): 47-56.
- [7] XIANG YY, LIU YY, XIAO F, SUN XT, WANG XF, WANG YL. 2,3,5,6-tetramethylpyrazine improves diet-induced whole-body insulin resistance via suppressing white adipose tissue lipolysis in mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 532(4): 605-612.
- [8] OHLENDIECK K, SWANDULLA D. Complexity of skeletal muscle degeneration: multi-systems pathophysiology and organ crosstalk in dystrophinopathy[J]. *Pflugers Archiv*, 2021, 473(12): 1813-1839.
- [9] ZHANG YY, CHUA S JR. Leptin function and regulation[J]. *Comprehensive Physiology*, 2017, 8(1): 351-369.
- [10] HAMRICK MW, HERBERG S, AROUNLEUT P, HE HZ, SHIVER A, QI RQ, ZHOU L, ISALES CM, MI QS. The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2010, 400(3): 379-383.
- [11] YAN J, GAN L, QI RL, SUN C. Adiponectin decreases lipids deposition by p38 MAPK/ATF2 signaling pathway in muscle of broilers[J]. *Molecular Biology Reports*, 2013, 40(12): 7017-7025.
- [12] O'LEARY MF, WALLACE GR, DAVIS ET, MURPHY DP, NICHOLSON T, BENNETT AJ, TSINTZAS K, JONES SW. Obese subcutaneous adipose tissue impairs human myogenesis, particularly in old skeletal muscle, via resistin-mediated activation of NF- κ B[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 15360.
- [13] NICHOLSON T, CHURCH C, BAKER DJ, JONES SW. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity[J]. *Journal of Inflammation: London, England*, 2018, 15: 9.
- [14] RODRÍGUEZ A, BECERRIL S, HERNÁNDEZ-PARDOS AW, FRÜHBECK G. Adipose tissue depot differences in adipokines and effects on skeletal and cardiac muscle[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2020, 52: 1-8.
- [15] YU Y, DU HW, WEI SN, FENG LJ, LI JN, YAO F, ZHANG M, HATCH GM, CHEN L. Adipocyte-derived exosomal miR-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPAR γ [J]. *Theranostics*, 2018, 8(8): 2171-2188.
- [16] ITOKAZU M, ONODERA Y, MORI T, INOUE S, YAMAGISHI K, MORITAKE A, IWAWAKI N, SHIGI K, TAKEHARA T, HIGASHIMOTO Y, AKAGI M, TERAMURA T. Adipose-derived exosomes block muscular stem cell proliferation in aged mouse by delivering miRNA *Let-7d-3p* that targets transcription factor HMGA2[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(7): 102098.
- [17] GUAN L, HU X, LIU L, XING YS, ZHOU ZK, LIANG XW, YANG QY, JIN SY, BAO JS, GAO HJ, DU M, LI JY, ZHANG LP. Bta-miR-23a involves in adipogenesis of progenitor cells derived from fetal bovine skeletal muscle[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 43716.
- [18] MA XY, WEI DW, CHENG G, LI SJ, WANG L, WANG YN, WANG XY, ZHANG S, WANG HB, ZAN LS. Bta-miR-130a/b regulates preadipocyte differentiation by targeting *PPARG* and *CYP2U1* in beef cattle[J]. *Molecular and Cellular Probes*, 2018, 42: 10-17.
- [19] LIU HC, WEI W, LIN WM, YU WS, LUO W, NIU YF, ZHANG LF, CHEN J. MiR-32-5p regulates lipid accumulation in intramuscular fat of Erhualian pigs by

- suppressing KLF₃[J]. *Lipids*, 2021, 56(3): 279-287.
- [20] 赵蕊. 猪肌肉脂肪细胞外泌体的转录组测序分析及其对肌细胞脂质沉积的作用研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学硕士学位论文, 2021.
- ZHAO R. Transcriptome sequencing analysis of porcine intramuscular adipocyte exosomes and its effect on intramyocellular lipids[D]. Yangling: Master's Thesis of Northwest A&F University, 2021 (in Chinese).
- [21] YING W, RIOPEL M, BANDYOPADHYAY G, DONG Y, BIRMINGHAM A, SEO JB, OFRECIO JM, WOLLAM J, HERNANDEZ-CARRETERO A, FU WX, LI PP, OLEFSKY JM. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 372-384.e12.
- [22] WANG YC, LI YY, WANG XY, ZHANG D, ZHANG HH, WU Q, HE YQ, WANG JY, ZHANG L, XIA HF, YAN J, LI XH, HAO Y. Circulating miR-130b mediates metabolic crosstalk between fat and muscle in overweight/ obesity[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(10): 2275-2285.
- [23] PAN S, CHEN Y, YAN J, LI F, CHEN X, XU X, XING H. The emerging roles and mechanisms of exosomal non-coding RNAs in the mutual regulation between adipose tissue and other related tissues in obesity and metabolic diseases[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 975334.
- [24] CASTETS P, HAM DJ, RÜEGG MA. The TOR pathway at the neuromuscular junction: more than a metabolic player?[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2020, 13: 162.
- [25] IYER SR, SHAH SB, LOVERING RM. The neuromuscular junction: roles in aging and neuromuscular disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(15): 8058.
- [26] FERRANDI PJ, KHAN MM, PAEZ HG, PITZER CR, ALWAYS SE, MOHAMED JS. Transcriptome analysis of skeletal muscle reveals altered proteolytic and neuromuscular junction associated gene expressions in a mouse model of cerebral ischemic stroke[J]. *Genes*, 2020, 11(7): 726.
- [27] OLSON EN, WILLIAMS RS. Calcineurin signaling and muscle remodeling[J]. *Cell*, 2000, 101(7): 689-692.
- [28] BULLER AJ, ECCLES JC, ECCLES RM. Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses[J]. *The Journal of Physiology*, 1960, 150(2): 417-439.
- [29] NARAYANAN N, LENGEMANN P, KIM KH, KUANG LJ, SOBREIRA T, HEDRICK V, ARYAL UK, KUANG SH, DENG M. Harnessing nerve-muscle cell interactions for biomaterials-based skeletal muscle regeneration[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2021, 109(3): 289-299.
- [30] 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.
- [31] BISCHOFF JP, SCHULZ A, MORRISON H. The role of exosomes in intercellular and inter-organ communication of the peripheral nervous system[J]. *FEBS Letters*, 2022, 596(5): 655-664.
- [32] KORKUT C, LI YH, KOLES K, BREWER C, ASHLEY J, YOSHIHARA M, BUDNIK V. Regulation of postsynaptic retrograde signaling by presynaptic exosome release[J]. *Neuron*, 2013, 77(6): 1039-1046.
- [33] SALVANY S, CASANOVAS A, PIEDRAFITA L, TARABAL O, HERNÁNDEZ S, CALDERÓ J, ESQUERDA JE. Microglial recruitment and mechanisms involved in the disruption of afferent synaptic terminals on spinal cord motor neurons after acute peripheral nerve injury[J]. *Glia*, 2021, 69(5): 1216-1240.
- [34] CHEN X, LI M, CHEN BR, WANG W, ZHANG LL, JI YN, CHEN ZH, NI XJ, SHEN YT, SUN HL. Transcriptome sequencing and analysis reveals the molecular mechanism of skeletal muscle atrophy induced by denervation[J]. *Annals of Translational Medicine*, 2021, 9(8): 697.
- [35] YANG XF, XUE PP, CHEN HR, YUAN M, KANG Y, DUSCHER D, MACHENS HG, CHEN ZB. Denervation drives skeletal muscle atrophy and induces mitochondrial dysfunction, mitophagy and apoptosis via miR-142a-5p/MFN₁ axis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1415-1432.
- [36] BÄCKHED F, MANCHESTER JK, SEMENKOVICH CF, GORDON JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(3): 979-984.
- [37] WU CF, LYU WT, HONG QH, ZHANG XJ, YANG H, XIAO YP. Gut microbiota influence lipid metabolism of skeletal muscle in pigs[J]. *Frontiers in Nutrition*,

- 2021, 8: 675445.
- [38] YAN HL, DIAO H, XIAO Y, LI WX, YU B, HE J, YU J, ZHENG P, MAO XB, LUO YH, ZENG BH, WEI H, CHEN DW. Gut microbiota can transfer fiber characteristics and lipid metabolic profiles of skeletal muscle from pigs to germ-free mice[J]. Scientific Reports, 2016, 6(1): 31786.
- [39] CHOI Y, KWON Y, KIM DK, JEON J, JANG SC, WANG T, BAN M, KIM MH, JEON SG, KIM MS, CHOI CS, JEE YK, GHO YS, RYU SH, KIM YK. Gut microbe-derived extracellular vesicles induce insulin resistance, thereby impairing glucose metabolism in skeletal muscle[J]. Scientific Reports, 2015, 5(1): 15878.
- [40] ZHENG HM, CAO HG, ZHANG DM, HUANG JH, LI JS, WANG SY, LU JF, LI X, YANG GS, SHI XE. *Cordyceps militaris* modulates intestinal barrier function and gut microbiota in a pig model[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 810230.
- [41] FIORUCCI S, CARINO A, BALDONI M, SANTUCCI L, COSTANZI E, GRAZIOSI L, DISTRUTTI E, BIAGIOLI M. Bile acid signaling in inflammatory bowel diseases[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2021, 66(3): 674-693.
- [42] QIU YX, YU JM, LI Y, YANG F, YU HY, XUE MJ, ZHANG F, JIANG X, JI XY, BAO ZJ. Depletion of gut microbiota induces skeletal muscle atrophy by FXR-FGF15/19 signalling[J]. Annals of Medicine, 2021, 53(1): 508-522.
- [43] 周敏, 汪凯歌, 张濂, 马曦. 微生物-肠-肌轴调节骨骼肌代谢和功能的研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(9): 2845-2857.
- ZHOU M, WANG KG, ZHANG L, MA X. Advances in microbiota-gut-muscle axis regulating skeletal muscle metabolism and function[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica, 2022, 53(9): 2845-2857 (in Chinese).
- [44] PRZEWŁÓCKA K, FOLWARSKI M, KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA K, SKONIECZNA-ŻYDECKA K, KACZOR JJ. Gut-muscle axis exists and may affect skeletal muscle adaptation to training[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1451.
- [45] LV WQ, LIN X, SHEN H, LIU HM, QIU X, LI BY, SHEN WD, GE CL, LV FY, SHEN J, XIAO HM, DENG HW. Human gut microbiome impacts skeletal muscle mass via gut microbial synthesis of the short-chain fatty acid butyrate among healthy menopausal women[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2021, 12(6): 1860-1870.
- [46] OKAMOTO T, MORINO K, UGI S, NAKAGAWA F, LEMECHA M, IDA S, OHASHI N, SATO D, FUJITA Y, MAEGAWA H. Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production[J]. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, 2019, 316(5): E956-E966.
- [47] JENSEN-CODY SO, POTTHOFF MJ. Hepatokines and metabolism: deciphering communication from the liver[J]. Molecular Metabolism, 2021, 44: 101138.
- [48] PASMANS K, ADRIAENS ME, OLINGA P, LANGEN R, RENSEN SS, SCHAAP FG, OLDE DAMINK SWM, CAIMENT F, van LOON LJC, BLAAK EE, MEEUX RCR. Hepatic steatosis contributes to the development of muscle atrophy via inter-organ crosstalk[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 733625.
- [49] WANG YL, LIU XY, HOU LM, WU WJ, ZHAO SH, XIONG YZ. Fibroblast growth factor 21 suppresses adipogenesis in pig intramuscular fat cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 17(1): 11.
- [50] 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.
- [51] WANG YL, LIU H, ZHANG RX, XIANG YY, LU JF, XIA B, PENG L, WU JW. AdipoRon exerts opposing effects on insulin sensitivity via fibroblast growth factor 21-mediated time-dependent mechanisms[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2022, 298(3): 101641.
- [52] MEEUX RC, HOY AJ, MORRIS A, BROWN RD, LO J CY, BURKE M, GOODE RJA, KINGWELL BA, KRAAKMAN MJ, FEBBRAIO MA, GREVE JW, RENSEN SS, MOLLOY MP, LANCASTER GI, BRUCE CR, WATT MJ. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism[J]. Cell Metabolism, 2015, 22(6): 1078-1089.
- [53] LARA-CASTILLO N, JOHNSON ML. Bone-muscle mutual interactions[J]. Current Osteoporosis Reports, 2020, 18(4): 408-421.
- [54] MERA P, LAUE K, FERRON M, CONFAYREUX C, WEI JW, GALÁN-DÍEZ M, LACAMPAGNE A, MITCHELL SJ, MATTISON JA, CHEN Y, BACCETTA J, SZULC P, KITSIS RN, de CABO R, FRIEDMAN RA, TORSITANO C, MCGRAW TE,

- PUCHOWICZ M, KURLAND I, KARCENTY G. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise[J]. *Cell Metabolism*, 2016, 23(6): 1078-1092.
- [55] BROTT M, BONEWALD L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical[J]. *Bone*, 2015, 80: 109-114.
- [56] SHENG MH, ZHOU XD, BONEWALD LF, BAYLINK DJ, LAU KH. Disruption of the insulin-like growth factor-1 gene in osteocytes impairs developmental bone growth in mice[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 133-144.
- [57] TIMMER LT, HOOGAARS WMH, JASPERS RT. The role of IGF-1 signaling in skeletal muscle atrophy[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, 1088: 109-137.
- [58] LI ZH, CAI BL, ABDALLA BA, ZHU XN, ZHENG M, HAN PG, NIE QH, ZHANG XQ. LncIRS1 controls muscle atrophy via sponging miR-15 family to activate IGF1-PI3K/AKT pathway[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2019, 10(2): 391-410.
- [59] SEVERINSEN MCK, PEDERSEN BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines[J]. *Endocrine Reviews*, 2020, 41(4): 594-609.
- [60] YAN HL, YU B, DEGROOTE J, SPRANGHERS T, van NOTEN N, MAJDEDDIN M, van POUCKE M, PEELMAN L, de VRIEZE J, BOON N, GIELEN I, SMET S, CHEN D, MICHIELS J. Antibiotic affects the gut microbiota composition and expression of genes related to lipid metabolism and myofiber types in skeletal muscle of piglets[J]. *BMC Veterinary Research*, 2020, 16(1): 392.
- [61] KONG XX, YAO T, ZHOU P, KAZAK L, TENEN D, LYUBETSKAYA A, DAWES BA, TSAI L, KAHN BB, SPIEGELMAN BM, LIU TM, ROSEN ED. Brown adipose tissue controls skeletal muscle function via the secretion of myostatin[J]. *Cell Metabolism*, 2018, 28(4): 631- 643.e3.
- [62] ROBERTS SL, LANCASTER PA, DESILVA U, HORN GW, KREHBIEL CR. Coordinated gene expression between skeletal muscle and intramuscular adipose tissue in growing beef cattle[J]. *Journal of Animal Science*, 2015, 93(9): 4302-4311.
- [63] GAO H, KERR A, JIAO H, HON CC, RYDÉN M, DAHLMAN I, ARNER P. Long non-coding RNAs associated with metabolic traits in human white adipose tissue[J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 248-260.
- [64] YAN XM, WANG J, LI HB, GAO L, GENG J, MA Z, LIU JM, ZHANG JS, XIE PG, CHEN L. Combined transcriptome and proteome analyses reveal differences in the longissimus dorsi muscle between Kazakh cattle and Xinjiang brown cattle[J]. *Animal Bioscience*, 2021, 34(9): 1439-1450.
- [65] YANG YL, FAN XH, YAN JY, CHEN MY, ZHU M, TANG YJ, LIU SY, TANG ZL. A comprehensive epigenome atlas reveals DNA methylation regulating skeletal muscle development[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021, 49(3): 1313-1329.
- [66] YUAN RQ, ZHANG JM, WANG YJ, ZHU XX, HU SL, ZENG JH, LIANG F, TANG QZ, CHEN YS, CHEN LX, WEI Z, LI MZ, MO DL. Reorganization of chromatin architecture during prenatal development of porcine skeletal muscle[J]. *DNA Research: an International Journal for Rapid Publication of Reports on Genes and Genomes*, 2021, 28(2): dsab003.
- [67] LI JJ, XIANG Y, ZHANG L, QI XL, ZHENG ZQ, ZHOU P, TANG ZS, JIN Y, ZHAO QL, FU YH, ZHAO YX, LI XY, FU LL, ZHAO SH. Enhancer-promoter interaction maps provide insights into skeletal muscle-related traits in pig genome[J]. *BMC Biology*, 2022, 20(1): 136.
- [68] SUBRAMANIAN I, VERMA S, KUMAR S, JERE A, ANAMIKA K. Multi-omics data integration, interpretation, and its application[J]. *Bioinformatics and Biology Insights*, 2020, 14: 1177932219899051.

(本文责编 陈宏宇)