



张勇, 中国医学科学院基础医学研究所医学分子生物学国家重点实验室研究员, 博士生导师。2004年博士毕业于哈尔滨医科大学, 2004—2006年在北京协和医学院基础学院做博士后。主要研究方向: (1) 3D基因组结构与细胞谱系分化; (2) 骨骼肌成体干细胞、再生与骨骼肌退行性疾病; (3) 骨骼肌与肝脏/脂肪“对话”调控慢性代谢病的分子机制。研究成果以通讯作者或第一作者身份发表在*Nat Commun*、*EMBO J*、*Nucleic Acids Res*、*EBioMedicine*等杂志上。Web of Science引用超1 000次。其中发表在*EMBO J*和*EBioMedicine*上的研究论文分别获得同期专评, 发表在*Nat Commun*的1篇研究论文入选ESI前3%高被引论文。申请国内专利2项。目前主持国家自然科学基金、参与国家重点研发计划等多项国家级科研项目。

骨骼肌成体干细胞不对称分裂与骨骼肌疾病

李虎^{1#} 韩婉虹^{2#} 朱大海¹ 张勇^{2*}

(¹生物岛实验室, 广州 510535; ²中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100005)

摘要 骨骼肌是人体最大的代谢器官和分泌器官, 并且具有很强的再生能力。骨骼肌成体干细胞(MuSC)在骨骼肌发育、损伤再生和稳态维持中起着不可或缺的作用。当骨骼肌受到损伤时, 静息状态的MuSC会被激活, 进入细胞周期, 进行增殖、分化, 修复损伤的肌纤维。MuSC在增殖的过程中, 可以通过不对称分裂产生一个干细胞用以维持MuSC库, 同时产生另外一个成肌细胞参与骨骼肌损伤修复。MuSC不对称分裂异常是导致骨骼肌疾病(杜氏肌营养不良、衰老)的原因之一。该文综述了MuSC极性建立和不对称分裂调控机制以及其对骨骼肌疾病的影响。最后, 该文讨论了靶向MuSC不对称分裂以治疗骨骼肌疾病的可行性。

关键词 骨骼肌; 骨骼肌干细胞; 细胞极性; 不对称分裂; 杜氏肌营养不良; 衰老

Asymmetric Division of Muscle Stem Cell in Muscular Disease

LI Hu^{1#}, HAN Wanhong^{2#}, ZHU Dahai¹, ZHANG Yong^{2*}

(¹Bioland Laboratory, Guangzhou 510535, China;

²Chinese Academy of Medical Sciences and School of Basic Medicine, Beijing 100005, China)

Abstract Skeletal muscle is the largest metabolic and secretory organ of the human body, and has a strong regenerative ability. MuSCs (muscle stem cells) play an indispensable role in skeletal muscle development, regeneration and homeostasis. During muscle regeneration, MuSC is activated and re-enters the cell cycle to proliferate, differentiate, and repair the damaged fibers. MuSCs undergo a symmetric cell division to generate a stem cell and a myogenic progenitor. Abnormal asymmetric division of MuSCs is one of the causes of muscle diseases (aging,

收稿日期: 2022-07-22 接受日期: 2022-08-29

国家自然科学基金青年基金(批准号: 32000603)和国家自然科学基金面上项目(批准号: 31971080)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18601315170, E-mail: yongzhang@ibms.pumc.edu.cn

Received: July 22, 2022 Accepted: August 29, 2022

This work was supported by Youth Fund of National Natural Science Foundation of China (Grant No.32000603), and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31971080)

*Corresponding author. Tel: +86-18601315170, E-mail: yongzhang@ibms.pumc.edu.cn

duchenne muscular dystrophy). This review will discuss the mechanisms of MuSC polarity and asymmetric division and their effects in muscle diseases. Finally, the therapeutic feasibility of targeting asymmetric division of MuSC to treat muscle diseases will be summarized.

Keywords skeletal muscle; muscle stem cell; cell polarity; asymmetric division; DMD; aging

骨骼肌是人体最大的器官, 大约占据人体40%的重量。骨骼肌作为运动支持、代谢和内分泌器官对机体生理稳态的维持起到十分重要的作用。骨骼肌是由平行排列的肌纤维组成。肌纤维外侧包裹着一层基底膜。骨骼肌成体干细胞(muscle stem cell, MuSC)位于肌纤维膜与基底膜之间^[1-2]。MuSC在骨骼肌生理稳态的维持、骨骼肌发育和再生修复中扮演至关重要的作用^[3-4]。生理状态下, MuSC处于静息状态, 处于细胞周期的G₀期, 表达转录因子Pax7^[5]。当骨骼肌受到外界损伤刺激后, MuSC激活并表达转录因子Myf5和MyoD^[6]。激活的MuSC进入细胞周期, 并增殖产生大量的成肌细胞(myoblast), 成肌细胞进一步分化、融合参与骨骼肌损伤修复和骨骼肌稳态的维持^[7-8]。同时, 激活的MuSC在增殖的同时进行自我更新以维持自身库的稳定^[9-10]。研究表明, MuSC进行自我更新和分化的是通过对称性分裂和不对称性分裂两种方式结合完成的^[10-12]。因此, MuSC的对称性分裂和不对称性分裂受到严格的调节以维持MuSC库的稳定并产生足够数量的成肌细胞, 以维持骨骼肌的生长、稳态和再生。

骨骼肌病理状态下, MuSC不对称分裂异常与骨骼肌疾病[如DMD(Duchenne muscular dystrophy)和衰老等]的发生和发展密切相关^[13]。最初认为, DMD的发病原因是结构蛋白*Dystrophin*基因突变导致骨骼肌纤维不能维持膜的完整性。最近的研究表明, DMD也是一种干细胞疾病^[14]。DMD疾病状态下, MuSC不对称分裂比例显著下降, 无法通过不对称分裂产生足够的成肌细胞参与骨骼肌损伤修复。在年老骨骼肌中, MuSC不对称分裂比例同样下降, 导致年老骨骼肌中MuSC的数目减少, 促使年老骨骼肌的再生和功能异常^[15-18]。这些结果提示, 促进内源性MuSC不对称分裂可以作为治疗骨骼肌疾病的新策略。

本文将讨论MuSC不对称分裂和骨骼肌疾病的关系。我们首先讨论了MuSC极性建立和不对称分裂的调控机制。进一步讨论疾病状态下(包括DMD和衰老), MuSC不对称分裂异常的机制。最后, 我们

总结了靶向MuSC不对称分裂改善骨骼肌疾病的方案。

1 骨骼肌成体干细胞与异质性

1961年, MAURO^[1]使用电子显微镜在骨骼肌纤维旁发现单核细胞。根据解剖学位置, MAURO将这群单核的细胞命名为卫星细胞。卫星细胞与肌纤维并列排布, 推测卫星细胞可能作为骨骼肌成体干细胞参与骨骼肌的生长与损伤再生过程。后续一系列的研究分别从增殖潜能^[19-20]、肌源性分化潜能^[21-22]和自我更新能力^[9-10]三方面证明卫星细胞就是骨骼肌成体干细胞(MuSC)。缺少MuSC的遗传小鼠骨骼肌完全不能进行损伤修复, 证明了MuSC对于骨骼肌再生修复是必需的^[3-4]。

MuSC均表达转录因子Pax7^[5]。因此, 长期以来MuSC被认为是一群同质性的细胞群体。越来越多的证据表明, MuSC是一群异型性的细胞, 这种异质性表现在基因的表达、细胞增殖能力、分化潜能、干性和胚胎起源等方面的差异(表1)。

在已报道的干细胞异质性中, Pax7⁺/Myf5⁻和Pax7^{hi}两种亚群的细胞已被证实可以进行不对称分裂。首先, 根据Myf5的表达情况, 静息的MuSC可以分为Myf5阳性(Pax7⁺/Myf5⁺)和Myf5阴性Pax7⁺/Myf5⁻^[12]。Pax7⁺/Myf5⁻的细胞具有更强的干性。Pax7⁺/Myf5⁻的细胞可以进行不对称性分裂, 产生一个Myf5阳性和一个Myf5阴性的细胞。另外, 根据Pax7的表达, MuSC可以分为Pax7^{hi}和Pax7^{Lo}^[5]。Pax7^{hi}亚群细胞具有更强的干性, 可以通过DNA的非随机分裂产生一个Pax7^{hi}和一个Pax7^{Lo}的细胞。有趣的是, 尽管未有文章表明Myf5阴性和Pax7^{hi}是同一群细胞, 但是这两群细胞在MuSCs中所占比例比较接近(都是约10%), 说明只有少部分的MuSC才是真正的干细胞(authentic stem cells), 剩余的属于肌源性祖细胞(committed myogenic progenitor)。这一少部分真正的干细胞通过不对称分裂产生肌源性祖细胞, 并且维持自身库的稳定性。肌源性祖细胞则直接响应损伤信号参与损伤修复。

表1 骨骼肌成体干细胞的异质性
Table 1 Heterogeneity of muscle stem cell

异质性 Heterogeneity	细胞亚群 Subpopulation	细胞特性 Feature	参考文献 References
Expression of transcription factors	Pax7 ⁺ /Myf5 ⁻ and Pax7 ⁺ /Myf5 ⁺	Pax7 ⁺ /Myf5 ⁻ cells undergo asymmetric cell division	[10]
	Pax7 ^{hi} and Pax7 ^{Lo}	Pax7 ^{hi} cells display asymmetric DNA segregation during cell division	[11]
	Pax3 ⁺ cells	Pax3 ⁺ cells with reduced reactive oxygen species	[23]
	TWIST2 ⁺ cells	TWIST2 ⁺ cells specifically generate type IIb/x fast-twitch glycolytic myofibres	[24]
Proliferative history	H2B-GFP ⁺ and H2B GFP ⁻		[17]
	PKH26 ^{hi} and PKH2 ^{Lo}	PKH26 ^{hi} are slow-dividing	[25]
Surface markers	CD34 ^{hi} and CD34 ^{Lo}	CD34 ^{hi} are more naive and stem-like	[26]

2 MuSC的不对称分裂

2.1 MuSC的不对称分裂

MuSC通过不对称分裂参与骨骼肌损伤修复及生理稳态的维持,关于MuSC在体内的分裂模式有两个假设。第一种假设是随机模型假设, MuSC分裂和命运决定没有联系。在这个模型中, MuSC先经历对称分裂,然后子细胞以随机的方式接受命运。另一种假设是不对称自我更新假设。MuSC细胞命运和有丝分裂是联系在一起的。

SHININ等^[12]通过BrdU标记实验首次观察到MuSC具有不对称分裂的现象。在干细胞分裂过程中, SHININ等^[12]发现,细胞命运决定因子Numb选择性地被分离到一个子细胞。随后,匡世焕等^[10]利用Myf5-Cre;R26R-YFP遗传追踪系统发现基于Myf5蛋白水平的不对称分裂。Myf5阴性的细胞可以通过不对称分裂产生一个Myf5阳性和一个Myf5阴性的细胞。其中Myf5阴性的细胞为自我更新的细胞干细胞。Myf5阳性的细胞为肌源性祖细胞。同样,2012年,ROCHETEAU等^[11]根据Pax7的蛋白水平将MuSC分为Pax7^{hi}和Pax7^{Lo}亚群的细胞。Pax7^{hi}的细胞保留永生的DNA链,并可以通过不对称分裂产生Pax7^{hi}和Pax7^{Lo}细胞。2016年, GUREVICH等^[27]利用斑马鱼系统首次在在体观察到损伤修复中MuSC可以进行不对称分裂。以上研究表明, MuSC确实可以进行不对称分裂。

2.2 MuSC不对称分裂的调控机制

MuSC进行不对称分裂依赖于细胞极性的建立。细胞极性建立的过程以及不对称分裂的发生受到外源性微环境和内源性命运决定因子的调控。

2.2.1 MuSC微环境的极性 MuSC位于肌纤维膜

与基底膜之间。静息的MuSC具有极强的极性^[28]。MuSC在靠近肌纤维膜(Basal面)和基底膜(Apical面)表达不同的黏附蛋白,在维持MuSC的极性和静息状态中起重要的作用。MuSC的Apical面表达高水平的Integrin- α 7/- β 1^[29-30]和Dystroglycan^[31]。相反, MuSC的Basal面表达高水平的M-cadherin和NCAM^[32]。

2.2.2 MuSC自身的极性 微环境的极性可以调控MuSC内部细胞极性。细胞内部命运决定因子极性的建立对于MuSC的不对称分裂也起到非常重要的调控作用。最常见的命运决定因子是Par复合体。Par复合体是调控纺锤体方向的重要因子^[33]。当MuSC处于分裂期时,如果纺锤体的方向是垂直于骨骼肌纤维的,那产生的两个子细胞命运往往不同,因此这种分裂方式被称为不对称分裂。Par复合体中的Pard3在MuSC中极性分布在靠近基底膜侧, Pard3在MuSC中极性分布调控了MuSC的不对称分裂^[34]。Pard3基因敲除小鼠中, MuSC失去不对称分裂的能力,进而自我更新能力丧失,最终导致MuSC数目减少^[35]。同样,极性蛋白Numb在MuSC中呈极性分布^[36], MuSC中敲除Numb会导致骨骼肌损伤再生异常。结构蛋白Dystrophin在激活的MuSC中呈极性分布, Dystrophin与极性蛋白Par1b相互作用。当Dystrophin缺陷时, MuSC中Par1b和Pard3无法定位到MuSC的对侧位置从而导致MuSC失去极性不能进行不对称分裂。另外,集落刺激因子受体(granulocyte colony stimulate factor receptor, G-CSFR)^[37-38]和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)^[39]在MuSC中呈极性分布,用G-CSF和EGF处理单根肌纤维可显著增加MuSC不对称分裂的比例。

3 MuSC不对称分裂与骨骼肌疾病

3.1 DMD的MuSC不对称分裂失调

杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种严重的骨骼肌功能减弱和致命的疾病。DMD是一种肌营养不良蛋白(dystrophin)突变导致的X染色体隐性遗传病,在新生男孩中发病率约为三千五百分之一^[40]。Dystrophin的主要功能是参与形成肌营养不良蛋白聚糖复合物(dystrophin-glycoprotein complex, DGC),维持骨骼纤维膜的稳定性^[41]。在没有Dystrophin的情况下,DGC组装受损。骨骼肌进行正常的收缩就会导致肌纤维的损伤甚至肌纤维死亡。因此,DMD被认为是肌纤维膜的完整性缺陷导致的疾病,DMD研究的主要焦点也是Dystrophin在成熟肌纤维中的作用。

最新的研究表明,DMD同样也是一种骨骼肌成体干细胞疾病。2015年,DUMONT等^[14]分析MuSCs和培养不同时间的成肌细胞的转录组发现,Dystrophin在激活的肌MuSC中高表达。有趣的是,Dystrophin蛋白在激活后的MuSCs中呈极性分布。机制上,Dystrophin蛋白可以与Mark2-Par1b结合并通过调控Par复合体的极性分布,建立MuSC的极性,进而调控MuSC不对称分裂^[15]。DMD中的MuSC缺少Dystrophin,进而导致MuSC细胞极性不能建立,MuSC不能进行不对称分裂产生充足的成肌细胞参与骨骼肌损伤修复。

利用小分子筛选策略,RUDNICKI实验室^[39]鉴定到表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),其可调控MuSC不对称分裂。采用肌营养不良疾病模型小鼠(mdx)的研究表明,EGF可显著增加mdx小鼠MuSC不对称分裂比例。通过骨骼肌生理功能测试,发现EGF可显著促进mdx小鼠骨骼肌再生、显著增强骨骼肌抓力和运动耐力^[39]。HAYASHIJI等^[38]发现,粒细胞集落刺激因子受体(G-CSFR)在骨骼肌MuSC中呈不对称分布,G-CSF可显著促进MuSC不对称分裂。进一步采用mdx小鼠检测G-CSF的功能,发现G-CSF可显著缓解mdx小鼠肌营养不良的病理表型。以上研究表明,靶向MuSC不对称分裂为DMD的治疗提供了潜在的靶点^[42]。

3.2 衰老的骨骼肌中MuSC不对称分裂失调

大鼠衰老过程中,骨骼肌的质量减少和力量减弱,并且骨骼肌再生能力减弱^[43]。在衰老骨骼肌中,MuSC自我更新能力减弱,导致MuSC的数目逐渐减

少^[44-45]。研究表明,MuSC不对称分裂和对称分裂异常是导致年老MuSC自我更新异常的原因^[15-17]。

年老的MuSCs中p38 α / β 信号通路持续激活导致p38 α / β 在MuSCs失去极性,导致MuSCs因不能进行不对称分裂,而无法实现自我更新^[16]。因此,BER-NET等^[16]和COSGROVE等^[18]利用p38 α / β 抑制剂抑制p38 α / β 信号通路,可以重新恢复p38 α / β 在MuSCs中的极性分布,促进其不对称分裂和自我更新,进而有效促进衰老的骨骼肌再生。肌纤维分泌的G-CSF可以促进年老骨骼肌MuSC的不对称分裂。锻炼可以促进肌纤维分泌G-CSF靶向MuSC不对称分裂,增强年老骨骼肌功能^[46]。

Price通过比较年老与年轻的MuSCs的基因表达图谱发现,在衰老的过程中,JAK-STAT信号通路调控的基因显著上调^[15]。在老年小鼠分离的MuSCs中敲除*Jak2*或*Stat3*可显著促进MuSCs对称分裂并且有效提高移植效率。在体外实验中,利用*Jak2*或*Stat3*抑制剂同样可以有效地促进MuSCs对称分裂,进而提高移植效率。以上研究表明,在衰老的骨骼肌中MuSCs不对称分裂和对称分裂异常。靶向MuSCs的不对称分裂可以改善老年骨骼肌功能^[47]。

4 展望

MuSC通过不对称分裂完成自我更新和分化。MuSC进行不对称分裂对于维持骨骼肌的稳态和MuSC自身库起重要的作用。MuSC不对称分裂异常导致骨骼肌再生异常和骨骼肌疾病。调控MuSC的不对称分裂可以改善衰老或DMD中骨骼肌的功能。将来的工作可以整合多种策略以促进内源性MuSC不对称分裂治疗骨骼肌疾病。

参考文献 (References)

- [1] MAURO A. Satellite cell of skeletal muscle fibers [J]. *J Biophys Biochem Cytol*, 1961, 9: 493-5.
- [2] RELAIX F, BENCZE M, BOROK M J, et al. Perspectives on skeletal muscle stem cells [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 692.
- [3] SAMBASIVAN R, YAO R, KISSENFENNIG A, et al. Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration [J]. *Development*, 2011, 138(17): 3647-56.
- [4] LEPPER C, PARTRIDGE T A, FAN C M. An absolute requirement for Pax7-positive satellite cells in acute injury-induced skeletal muscle regeneration [J]. *Development*, 2011, 138(17): 3639-46.
- [5] SEALE P, SABOURIN L A, GIRGIS-GABARDO A, et al. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells [J].

- Cell, 2000, 102(6): 777-86.
- [6] COOPER R N, TAJBAKHS S, MOULY V, et al. *In vivo* satellite cell activation via Myf5 and MyoD in regenerating mouse skeletal muscle [J]. *J Cell Sci*, 1999, 112(Pt 17): 2895-901.
- [7] BISCHOFF R. Proliferation of muscle satellite cells on intact myofibers in culture [J]. *Dev Biol*, 1986, 115(1): 129-39.
- [8] HURME T, KALIMO H. Activation of myogenic precursor cells after muscle injury [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1992, 24(2): 197-205.
- [9] COLLINS C A, OLSEN I, ZAMMIT P S, et al. Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche [J]. *Cell*, 2005, 122(2): 289-301.
- [10] KUANG S, KURODA K, LE GRAND F, et al. Asymmetric self-renewal and commitment of satellite stem cells in muscle [J]. *Cell*, 2007, 129(5): 999-1010.
- [11] ROCHETEAU P, GAYRAUD-MOREL B, SIEGL-CACHEDE-NIER I, et al. A subpopulation of adult skeletal muscle stem cells retains all template DNA strands after cell division [J]. *Cell*, 2012, 148(1/2): 112-25.
- [12] SHININ V, GAYRAUD-MOREL B, GOMES D, et al. Asymmetric division and cosegregation of template DNA strands in adult muscle satellite cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(7): 677-87.
- [13] FEIGE P, BRUN C E, RITSO M, et al. Orienting muscle stem cells for regeneration in homeostasis, aging, and disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(5): 653-64.
- [14] DUMONT N A, WANG Y X, VON MALTZAHN J, et al. Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division [J]. *Nat Med*, 2015, 21(12): 1455-63.
- [15] PRICE F D, VON MALTZAHN J, BENTZINGER C F, et al. Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function [J]. *Nat Med*, 2014, 20(10): 1174-81.
- [16] BERNET J D, DOLES J D, HALL J K, et al. p38 MAPK signaling underlies a cell-autonomous loss of stem cell self-renewal in skeletal muscle of aged mice [J]. *Nat Med*, 2014, 20(3): 265-71.
- [17] CHAKKALAKAL J V, JONES K M, BASSON M A, et al. The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence [J]. *Nature*, 2012, 490(7420): 355-60.
- [18] COSGROVE B D, GILBERT P M, PORPIGLIA E, et al. Rejuvenation of the muscle stem cell population restores strength to injured aged muscles [J]. *Nat Med*, 2014, 20(3): 255-64.
- [19] MOSS F P, LEBLOND C P. Satellite cells as the source of nuclei in muscles of growing rats [J]. *Anat Rec*, 1971, 170(4): 421-35.
- [20] REZNIK M. Thymidine-3H uptake by satellite cells of regenerating skeletal muscle [J]. *J Cell Biol*, 1969, 40(2): 568-71.
- [21] BISCHOFF R. Regeneration of single skeletal muscle fibers *in vitro* [J]. *Anat Rec*, 1975, 182(2): 215-35.
- [22] KONIGSBERG U R, LIPTON B H, KONIGSBERG I R. The regenerative response of single mature muscle fibers isolated *in vitro* [J]. *Dev Biol*, 1975, 45(2): 260-75.
- [23] SCARAMOZZA A, PARK D, KOLLU S, et al. Lineage tracing reveals a subset of reserve muscle stem cells capable of clonal expansion under stress [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(6): 944-57.e5.
- [24] LIU N, GARRY G A, LI S, et al. A Twist2-dependent progenitor cell contributes to adult skeletal muscle [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(3): 202-13.
- [25] ONO Y, MASUDA S, NAM H S, et al. Slow-dividing satellite cells retain long-term self-renewal ability in adult muscle [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 5): 1309-17.
- [26] GARCIA-PRAT L, PERDIGUERO E, ALONSO-MARTIN S, et al. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(11): 1307-18.
- [27] GUREVICH D B, NGUYEN P D, SIEGEL A L, et al. Asymmetric division of clonal muscle stem cells coordinates muscle regeneration *in vivo* [J]. *Science*, 2016, 353(6295): aad9969.
- [28] BENTZINGER C F, WANG Y X, DUMONT N A, et al. Cellular dynamics in the muscle satellite cell niche [J]. *EMBO Rep*, 2013, 14(12): 1062-72.
- [29] SUN H, LI L, VERCHERAT C, et al. Stra13 regulates satellite cell activation by antagonizing Notch signaling [J]. *J Cell Biol*, 2007, 177(4): 647-57.
- [30] DOMINICI C, RICHARD S. Muscle stem cell polarity requires QKI-mediated alternative splicing of Integrin Alpha-7 (Itga7) [J]. *Life Sci Alliance*, 2022, doi: 10.26508/lsa.202101192.
- [31] BLANCO-BOSE W E, YAO C C, KRAMER R H, et al. Purification of mouse primary myoblasts based on alpha 7 integrin expression [J]. *Exp Cell Res*, 2001, 265(2): 212-20.
- [32] CHARGE S B, RUDNICKI M A. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(1): 209-38.
- [33] NEUMULLER R A, KNOBLICH J A. Dividing cellular asymmetry: asymmetric cell division and its implications for stem cells and cancer [J]. *Genes Dev*, 2009, 23(23): 2675-99.
- [34] TROY A, CADWALLADER A B, FEDOROV Y, et al. Coordination of satellite cell activation and self-renewal by Par-complex-dependent asymmetric activation of p38alpha/beta MAPK [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(4): 541-53.
- [35] CADOT B, GACHE V, VASYUTINA E, et al. Nuclear movement during myotube formation is microtubule and dynein dependent and is regulated by Cdc42, Par6 and Par3 [J]. *EMBO Rep*, 2012, 13(8): 741-9.
- [36] LU B, ROTHENBERG M, JAN L Y, et al. Partner of Numb colocalizes with Numb during mitosis and directs Numb asymmetric localization in *Drosophila* neural and muscle progenitors [J]. *Cell*, 1998, 95(2): 225-35.
- [37] LI H, CHEN Q, LI C, et al. Muscle-secreted granulocyte colony-stimulating factor functions as metabolic niche factor ameliorating loss of muscle stem cells in aged mice [J]. *EMBO J*, 2019, 38(24): e102154.
- [38] HAYASHIJI N, YUASA S, MIYAGOE-SUZUKI Y, et al. G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6745.
- [39] WANG Y X, FEIGE P, BRUN C E, et al. EGFR-Aurka signaling rescues polarity and regeneration defects in dystrophin-deficient muscle stem cells by increasing asymmetric divisions [J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 24(3): 419-32.e6.
- [40] FILIPPELLI R L, CHANG N C. Empowering muscle stem cells for the treatment of duchenne muscular dystrophy [J]. *Cells Tissues Organs*, 2021, doi: 10.1159/000514305.
- [41] ERVASTI J M, OHLENDIECK K, KAHL S D, et al. Deficiency of a glycoprotein component of the dystrophin complex in dystrophic muscle [J]. *Nature*, 1990, 345(6273): 315-9.
- [42] BIRESSI S, FILARETO A, RANDO T A. Stem cell therapy for muscular dystrophies [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5652-64.

- [43] BARANI A E, DURIEUX A C, SABIDO O, et al. Age-related changes in the mitotic and metabolic characteristics of muscle-derived cells [J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95(5): 2089-98.
- [44] SOUSA-VICTOR P, GARCIA-PRAT L, MUNOZ-CANOVES P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(3): 204-26.
- [45] HWANG A B, BRACK A S. Muscle stem cells and aging [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2018, 126: 299-322.
- [46] LI H, KANG L, WU R, et al. miR-378-mediated glycolytic metabolism enriches the Pax7 (Hi) subpopulation of satellite cells [J]. *Cell Regen*, 2022, 11(1): 11.
- [47] CAI Z, LIU D, YANG Y, et al. The role and therapeutic potential of stem cells in skeletal muscle in sarcopenia [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 28.