



胡苹, 中国科学院生物化学与细胞生物学研究所研究员。于北京大学生命科学院获得学士学位, 美国纽约州立大学Stony Brook分校/冷泉港实验室获得博士学位。在加州大学Berkeley分校/HHMI从事博士后研究。长期从事肌肉再生与肌肉稳态维持的研究, 主要研究内容包括肌肉干细胞保持、增殖与分化的微环境, 以及在衰老和病理情况下微环境变化对于干细胞的影响, 为相关肌肉退行性疾病的治疗提供新策略。同时, 致力于肌肉干细胞在多种肌肉退行性疾病治疗及肌肉再生与萎缩过程中的表观遗传调控的研究。胡苹实验室解决了长期困扰成体干细胞领域的“无效扩增”问题, 发现急性炎症和T细胞是肌肉干细胞增殖的重要微环境, 建立了免疫系统与肌肉再生的直接联系, 在世界上率先建立了功能性肌肉干细胞在体外长期扩增的系统, 为肌肉干细胞的临床应用奠定了基础。还发现, 衰老导致的肌肉萎缩的分子标记和药物靶点, 建立了诊断、治疗肌少症的新策略, 阐明衰老微环境对肌肉干细胞活性和功能的影响。

[http://sourcedb.sibs.cas.cn/zw/rck/201105/t20110506\\_3128596.html](http://sourcedb.sibs.cas.cn/zw/rck/201105/t20110506_3128596.html)

## 免疫细胞与肌肉再生

杨雯隽<sup>1</sup> 刘欢<sup>1</sup> 余阳<sup>1</sup> 胡苹<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院上海生命科学学院生物化学与细胞生物学研究所/分子细胞科学卓越中心, 细胞生物学国家重点实验室, 上海 200031; <sup>2</sup>中国科学院干细胞与再生创新研究院, 北京 100101)

**摘要** 近期的研究表明, 在肌肉损伤或病变中, 肌肉干细胞的活性与炎症反应有密切的关系。肌肉干细胞可以被参与炎症反应的多种免疫细胞及细胞因子调控, 从而进行增殖或分化。该文概述了肌肉再生过程中炎症反应调控肌肉干细胞活性的研究进展, 总结了肌肉损伤或病理条件下, 炎症反应调控肌肉干细胞的分子和细胞机制。

**关键词** 肌肉干细胞; 肌肉再生; 炎症反应; 免疫细胞; 炎症因子

## Immune Cells and Muscle Regeneration

Yang Wenjuan<sup>1</sup>, Liu Huan<sup>1</sup>, Yu Yang<sup>1</sup>, Hu Ping<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>State Key Laboratory of Cell Biology, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Innovation Center for Cell Signaling Network, Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; <sup>2</sup>Institute for Stem Cell and Regeneration, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

中国科学院器官重建与制造战略性先导科技专项(批准号: XDA16021400)、科技部重点研发计划(批准号: 2017YFA002700)、国家自然科学基金(批准号: 91649104、31671536)、中国科学院青年科学创新促进会专项项目(批准号: 2016246)和上海市科学技术委员会NN-CAS基金(批准号: Y753S11802、18ZR1446300)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 021-5921254, E-mail: hup@sibcb.ac.cn

This work was supported by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (Grant No.XDA16021400), the Program of Ministry of Science and Technology of China (Grant No.2017YFA002700), the National Natural Science Foundation of China (Grant No.91649104, 31671536), the Program of Youth Innovation Promotion Association, Chinese Academy of Sciences (Grant No.2016246), NN-CAS Fund of Science and Technology of Commission of Shanghai Municipality (Grant No.Y753S11802, 18ZR1446300)

\*Corresponding author. Tel: +86-21-54921254, E-mail: hup@sibcb.ac.cn

网络出版时间: 2019-01-16 12:33:42 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190116.1233.004.html>

**Abstract** Increasing amount of data from recent researches have revealed frequent crosstalk between muscle stem cells and inflammation. Proliferation and differentiation of muscle stem cells post muscle injury are closely correlated to the progress of inflammations occurred upon injury. This review will summarize the recent progress about the communications between muscle stem cells and immune cells involved in inflammation and the regulatory mechanism of cytokines on muscle stem cell behaviors during muscle regeneration. This will help us to further understand the tightly orchestrated muscle regeneration process.

**Keywords** muscle stem cell; muscle regeneration; inflammation; immune cells; cytokines

在组织损伤发生时,炎症反应不可避免。传统观念认为,炎症反应会导致损伤加重,妨碍再生的进行。但是最近的一系列研究表明,免疫系统与炎症反应在多种组织的损伤修复与再生中发挥不可或缺的促进作用<sup>[1-2]</sup>。例如,在神经系统中,免疫系统具备激活干细胞的能力。神经损伤后,巨噬细胞快速浸润到损伤部位,清除髓磷脂,有助于神经干细胞的激活和轴突再生<sup>[1-2]</sup>。在肌肉再生中,炎症和免疫系统也发挥重要的调控作用。本文将主要阐述在肌肉再生过程中炎症和相关免疫细胞的功能。

## 1 骨骼肌与肌肉干细胞

骨骼肌约占人体体重的二分之一,是人体最大的器官。骨骼肌对人体的基本生命活动如呼吸、运动、糖脂代谢、体温保持等至关重要。运动、疾病或其他因素会导致骨骼肌发生局部撕裂、断裂和扭曲。骨骼肌具有再生能力,能够在较轻的损伤后进行自我修复<sup>[3-5]</sup>。在肌肉组织中,存在多种类型的干细胞。虽然这些干细胞中的很多种能够在体外分化为肌肉细胞<sup>[4]</sup>,但是在体内肌肉再生主要是由肌肉干细胞介导的。

肌肉干细胞是存在于肌肉组织中的一类成体干细胞,由Mauro<sup>[6]</sup>在1961年首次发现,并命名为肌卫星细胞。肌卫星细胞在体内通常处于静息状态。静息的肌卫星细胞位于处在肌纤维的肌膜与基底膜之间的干细胞巢中,为散落的单核细胞,沿肌纤维分布,能够快速、大范围地响应损伤或病理刺激,进行大面积的肌肉组织再生修复<sup>[6-7]</sup>。在肌肉受到损伤或者其他病理条件下,肌卫星细胞会被激活,离开干细胞巢,进行增殖,进而通过融合到已有的肌纤维或形成全新的肌纤维,修复受损的肌肉组织<sup>[8]</sup>。相对于血液系统,人体的肌肉再生能力有限,能够有效地修复局部撕裂、扭曲、断裂等损伤,但是当肌肉缺损超过30%时,人体无法对其进行有效

修复。因而研究肌肉再生的机制,对于增强人体的肌肉再生能力,修复大面积肌肉缺损和治疗肌肉退行性疾病具有重要的意义。

## 2 肌肉再生中的肌肉干细胞的增殖与分化

肌肉再生的过程受到一系列肌肉特异性转录因子的严格调控,最终实现肌肉的有序再生。MyoD、Myogenin、Myf5、Myf4等bHLH(basic helix-loop-helix)家族转录因子在肌肉再生的不同阶段在肌肉谱系细胞中特异性表达,发挥决定性的调控作用。这些转录因子统称为肌源调控因子(muscular regulatory factors, MRFs)<sup>[8-11]</sup>。其中,MyoD是肌肉谱系的决定性调控因子(master regulator)。在非肌肉细胞中表达外源MyoD能够将这些细胞转分化为肌肉细胞。MyoD与Myf5双敲小鼠中肌肉无法形成,进一步说明MyoD和Myf5在肌肉谱系形成中的决定性作用。Myogenin基因表达可以被MyoD激活,促进肌肉干细胞分化。像其他bHLH转录因子一样,MRFs可以与E蛋白或其他co-factor形成异源二聚体,激活肌肉干细胞增殖和分化相关基因的转录,调控肌肉再生。

肌肉再生按照发生的先后可以分为肌肉干细胞增殖和分化两个时期。在肌肉再生的早期,处于静息状态的肌肉干细胞被激活,进入增殖状态。静息的肌肉干细胞高表达Pax7,不表达MyoD。静息的肌肉干细胞中Myf5 mRNA能够被很容易地检测到,但是这些mRNA不会被进一步翻译为蛋白质,因而在静息的肌肉干细胞中无法检测到Myf5蛋白质。伴随肌肉干细胞的激活,MyoD的mRNA和蛋白水平均显著提高,Myf5的蛋白水平显著提高,Pax7的表达水平逐渐降低<sup>[11-12]</sup>。伴随着MyoD和Myf5的激活,肌肉干细胞大量增殖。随着Pax7表达水平的降低,肌肉干细胞在增殖中逐渐失去干性,转变为成肌细胞,为下一步的分化做准备。

MyoD与Myf5能够激活下游Myogenin等关键转录因子的表达, 促进肌肉干/祖细胞的分化。Myogenin与Myf4在早期分化阶段才会起始表达, 这其中还会伴随MEF2(myocyte enhancer binding factor 2)家族转录因子的表达<sup>[11-13]</sup>。这些转录因子会进一步激活myosin等肌肉特异性基因的表达, 促进肌肉细胞的终末分化。在终末分化的肌肉细胞中, 成肌细胞彼此融合形成肌管细胞。肌管细胞通过有序排列形成肌纤维, 组成肌肉组织, 在体内行使一系列功能, 完成肌肉再生<sup>[12]</sup>。

### 3 肌肉再生中的炎症反应

肌肉损伤和病变除了会引起肌肉干细胞的激活、增殖与分化外, 还会在损伤部位诱发一系列炎症反应, 在正常肌肉组织中免疫细胞的数量非常少, 主要是少量的巨噬细胞<sup>[14]</sup>。一旦肌肉组织发生损伤或病变, 大量免疫细胞会浸润到损伤部位, 其数量可以达到超过100 000个炎症细胞/mm<sup>3</sup>损伤肌肉<sup>[15]</sup>。

损伤或病变情况下的肌肉组织中的炎症反应是一个较为复杂的过程, 该过程由于损伤和病变的情况和程度的不同而存在一定的差异。目前我们了解较多的是急性损伤后的炎症反应。急性损伤后的炎症反应由Ly6C<sup>+</sup>/F4/80<sup>+</sup>中性粒细胞起始。中性粒细胞的数量在肌肉损伤2小时内急剧上升, 损伤6~24小时, 其数量达到顶峰, 之后再迅速下降。中性粒细胞浸润肌肉组织, 并起始炎症反应后, M1巨噬细胞, 即吞噬型巨噬细胞开始浸润肌肉组织, 并在损伤后约24小时数量达到峰值, 且在高峰期维持约24小时, 至损伤后第三天开始迅速减少<sup>[16-21]</sup>。之后, M2巨噬细胞, 即非吞噬型巨噬细胞, 开始浸润损伤的肌肉组织, 其数量在损伤后数天内一直处于较高水平, 并于损伤后第十天达到峰值。

一系列研究结果表明, 浸润至损伤部位的免疫细胞能够调控肌肉再生的有序进行<sup>[3,22-26]</sup>。由单核细胞/巨噬细胞谱系来源的细胞所分泌的细胞因子可以在体外促进肌肉干细胞增殖<sup>[27-28]</sup>。J774巨噬细胞的条件型培养液也可以提高成肌细胞中MyoD的表达, 且将该培养液加到分化了的肌肉细胞培养液中后, Myogenin的表达也有所上调<sup>[27]</sup>, 表明巨噬细胞可以促进肌肉干/祖细胞的增殖和分化。巨噬细胞对于Myogenin基因表达的调控作用目前还有争议。另一些研究报道, 将巨噬细胞的培养液加入到成肌细

胞中后可以促进成肌细胞的增殖, 但是同时抑制Myogenin的表达<sup>[29]</sup>。这些看似矛盾的报道可能提示, 巨噬细胞对肌肉干/祖细胞和分化的肌肉细胞发挥不同的调控作用。此外, 不同研究中所用的巨噬细胞可能有不同的细胞组成, 因而其功能也不尽相同。进一步分析肌肉损伤后急性炎症中巨噬细胞的组成变化, 及其对肌肉干/祖细胞与分化肌肉细胞的调控将会进一步澄清上述看似互相矛盾的报道。

## 3 炎症反应中的免疫细胞

### 3.1 先天免疫细胞

**3.1.1 肥大细胞及中性粒细胞** 肥大细胞的脱粒是先天免疫应答系统中导致后续炎症反应发生的最早事件之一, 因此, 肥大细胞代表了参与肌肉损伤和修复的一类早期作用的免疫细胞。肌肉一经损伤, 肥大细胞就被激活从而快速脱粒并释放促炎症因子<sup>[30]</sup>。在骨骼肌中静息的肥大细胞是促炎症因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-1等)的直接来源。在损伤或病理条件下, 肥大细胞分泌的这些促炎症因子可以在30分钟内募集大量免疫细胞浸润到损伤位点。这些包括肥大细胞、中性粒细胞和其他淋巴细胞在内的免疫细胞会产生更多的促炎症因子, 尤其是TNF- $\alpha$ , 从而推进炎症反应的进程<sup>[31]</sup>。

中性粒细胞负责清除肌肉损伤后产生的细胞碎片, 并且可以释放多种因子, 如细胞因子、酶和氧化因子<sup>[32]</sup>。与肥大细胞相似, 中性粒细胞也属于浸润到肌肉损伤位点的第一波免疫细胞, 并且参与了肌肉损伤后的促炎症应答反应的起始。位于肌肉损伤部位的中性粒细胞可以释放IL-1和IL-8, 从而诱导巨噬细胞浸润到损伤部位, 而巨噬细胞在炎症反应与肌肉干细胞的互作中发挥了尤为重要的作用<sup>[33]</sup>。

**3.1.2 巨噬细胞** 巨噬细胞是一个由多种亚型的细胞组成的异质性较高的细胞群体, 其不同组织中具有不同的组成<sup>[38]</sup>。巨噬细胞主要来源于血液中的单核细胞, 并且在促炎症因子的刺激下可以被招募到外周血中, 浸润到其他器官中, 进一步地被诱导分化<sup>[34]</sup>。在各个组织中组成型存在的静息型巨噬细胞对维持其所在组织的稳态非常重要。例如, 腹腔的巨噬细胞控制小肠免疫球蛋白的产生, 维持小肠的免疫稳态<sup>[35]</sup>。

肌肉组织中静息的巨噬细胞起源于骨髓中的单核细胞<sup>[36]</sup>, 根据不同的性质, 巨噬细胞有不同的分

类方法。应用最广泛的分类方法是将其分为M1型和M2型。M1巨噬细胞代表着经典激活型巨噬细胞,而M2巨噬细胞则代表着替换型激活的巨噬细胞<sup>[37]</sup>。M1巨噬细胞属于促炎症发生型细胞。损伤部位的IFN $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和GM-CSF等细胞因子能够招募M1巨噬细胞。M1巨噬细胞也可以分泌各种促炎症的细胞因子和趋化因子,从而招募更多其他类型的免疫细胞。M2巨噬细胞属于抗炎发生型细胞,是巨噬细胞被IL-10和TGF- $\beta$ 激活后所形成的亚型,主要参与组织的修复和重塑<sup>[38]</sup>。

在骨骼肌再生中,巨噬细胞扮演了至关重要的角色。有研究表明,特异性去除巨噬细胞严重阻碍了骨骼肌的再生与修复<sup>[39-40]</sup>。在包括肥大细胞和中性粒细胞在内的第一波免疫细胞浸润到肌肉损伤位点处之后,单核细胞就紧接着从外周血被招募到了损伤位点处,单核细胞在损伤位点进一步分化为巨噬细胞,从而取代中性粒细胞成为该位点的主要的免疫细胞类群。M1巨噬细胞在肌肉再生中扮演了多个角色。在损伤后的早期反应中,M1巨噬细胞在损伤部位清除肌肉细胞碎片。同时,它们可以分泌细胞因子,从而吸引肌肉干细胞到损伤部位,并刺激肌肉干细胞的增殖<sup>[33]</sup>。M1巨噬细胞可以产生大量的细胞因子,如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等。此外,它们还能表达肌肉损伤修复所必需的诱导型的一氧化氮合成酶(iNOS)<sup>[41]</sup>。

替换型激活的M2型巨噬细胞则能通过分泌大量的抗炎因子如IL-4、IL-10和IL-13,促进M1巨噬细胞转变为M2巨噬细胞。M2巨噬细胞能够下调炎症反应的程度,以避免过度的组织损伤<sup>[40-42]</sup>。M2巨噬细胞的细胞组分也很复杂,根据其不同的功能和分泌因子的不同,可以将其分为3个亚型,即M2a型、M2b型和M2c型<sup>[38]</sup>。M2a巨噬细胞可被IL-4和IL-13激活并且可以促进伤口愈合和组织修复。M2b巨噬细胞可被Toll样受体及抑制炎症的细胞因子激活。M2c巨噬细胞由IL-10激活,并且可以释放能使M1巨噬细胞失活的细胞因子,同时促进非髓系细胞的增殖<sup>[38]</sup>。

### 3.2 适应性免疫细胞

3.2.1 T细胞 除了先天免疫细胞以外,适应性免疫细胞也参与了肌肉再生过程。在细胞介导的免疫反应中发挥主要作用的是T细胞。T细胞可以在外周血或次生淋巴器官中增殖,并可根据其特异的分

子标记CD4(即辅助T细胞)或CD8(即杀伤T细胞)分为辅助T细胞和杀伤T细胞两类。在肌肉损伤过程中,CD8<sup>+</sup>T细胞被巨噬细胞招募并浸润到损伤位点<sup>[52]</sup>,并在整个再生过程中持续存在<sup>[43]</sup>。

在T细胞缺失的小鼠中,肌肉再生障碍<sup>[24]</sup>。T细胞移植可以挽救T细胞缺失小鼠的肌肉再生缺陷。进一步分析表明,CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞均能挽救肌肉再生障碍,即这两种类型的T细胞均能促进肌肉再生<sup>[24]</sup>。

T细胞可以分泌大量的生长因子和细胞因子,如TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4等,进而影响肌肉干细胞的功能<sup>[55-56]</sup>。这些细胞因子一开始是由先天免疫细胞产生的,随着肌肉损伤修复的进展,T细胞浸润至损伤部位,分泌TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-4等细胞因子,促进肌肉干细胞的增殖及其分化<sup>[24]</sup>。

傅鑫等<sup>[24]</sup>最近的研究工作发现,IL-1 $\alpha$ 、IL-13、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 是支持肌肉干细胞在体外增殖的最小细胞因子组合。肌肉干细胞在含有上述四种细胞因子培养基中能够在体外长期传代,解决了成体干细胞在体外难以扩增的难题。应用这种方法培养的肌肉干细胞,在长期培养后保持完整干性,在移植入小鼠体内之后能够高效修复肌肉损伤,并正确归巢。归巢后的移植细胞还可以修复后续的多次损伤<sup>[24]</sup>。这一工作为应用肌肉干细胞治疗肌肉退行性疾病奠定了基础。

3.2.2 调节T细胞 调节T细胞是表达CD4、CD25以及Foxp3的一个T细胞亚群<sup>[57]</sup>。调节T细胞具有免疫抑制功能,可以抑制效应T细胞的增殖。在调节免疫炎症反应和保护个体不受自身免疫疾病侵扰中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。

调节T细胞在急性肌肉损伤发生后被募集到损伤部位,调节对肌肉再生过程尤其重要的浸润到损伤位点的髓系细胞的活动。有研究表明,将Treg细胞与肌肉干细胞共培养可以在体外促进肌肉干细胞的分化,从而调控肌肉再生<sup>[45]</sup>。

## 4 炎症相关细胞因子与趋化因子

在损伤或病理条件下的肌肉组织中,炎症细胞分泌的因子对肌肉再生过程起重要的调节作用。

### 4.1 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ 的在肌肉损伤和再生中的作用较为复杂,体外实验证明,其可诱导肌肉干细胞和成肌细

细胞的定向迁移。有研究者表明, M1型巨噬细胞对干细胞的趋化吸引作用主要由TNF- $\alpha$ 介导, 当用TNF- $\alpha$ 抗体封闭掉所有TNF- $\alpha$ 时, 与血管相关的中胚层血管前体细胞向M1型巨噬细胞趋化迁移的现象被大大抑制<sup>[46]</sup>。而该研究中所用的中胚层血管前体细胞也是已有前人证明其可以在营养不良的肌肉中贡献到肌肉再生中的<sup>[47]</sup>。因此, 这些研究数据都表明, 由中性粒细胞和M1巨噬细胞在损伤位点快速产生的TNF- $\alpha$ 将吸引肌肉干细胞和中胚层血管前体细胞到损伤位点, 从而促进肌肉再生修复。

#### 4.2 趋化因子

趋化因子在调节损伤或疾病情况下的淋巴细胞损伤中发挥了显著作用, 其是一类主要由免疫细胞分泌的小的可溶性分子, 以作为趋化剂影响炎症细胞的激活状态。这些信号分子以其接近氨基端的半胱氨酸数量和分布进行分类, 即分为C、CC、CXC和CX<sub>3</sub>C趋化因子。这些趋化因子受体的共有性说明了其不同类别的功能可能有一定重合。然而, 表达谱分析发现, CC类的趋化因子和它们的受体在肌肉损伤和病变状况下表达最高, 表明其可能对影响肌肉再生过程最为重要, 该结论也已被多个研究组证实<sup>[48]</sup>。在肌肉再生过程中, CCL3、CCL4、CCL2和它们共有的受体CCR5和CCR2均有快速而相协调的表达上升, 之后再随着再生过程的推进而缓慢下调到与对照组相同的水平<sup>[48]</sup>。有研究表明, 在肌肉再生过程中, CCL2/CCR2信号的破坏也会导致再生缺陷, 而该结果是由于阻断了该信号与肌肉干细胞之间的互作所导致的, 因为体内的肌肉干细胞均表达CCL2和CCR2<sup>[49-50]</sup>, 所以对CCL2/CCR2信号的破坏也可以直接影响到体内肌肉干细胞的活动。

### 5 肌肉干细胞与炎症相关细胞相互作用中所涉及的关键信号通路

JAK非受体酪氨酸激酶家族由JAK1、JAK2、JAK3、TYK2四个成员组成, 而STATs是JAKs的下游转录因子。在哺乳动物细胞中, 研究者们已经鉴定了STATs的九个同源形式, 并将其依次命名为STAT1~9。该信号通路是一条可以由多种细胞因子激活的信号通路, 比如, IL-6就可以激活该信号通路<sup>[51-52]</sup>。

由于IL-6与肌肉再生密切相关, 其所激活的JAK-STAT信号通路也参与到了肌肉再生的过程中。IL-6可以激活巨噬细胞中的JAK-STAT信号通

路以促进其他细胞因子的产生, 而这些细胞因子的产生又可以反过来刺激肌肉干细胞的增殖<sup>[53]</sup>。衰老过程中的JAK2-STAT2/3在慢性炎症环境中的体内激活可以促进肌肉干细胞分化, 并阻止它们进行正常的自我更新, 从而会导致再生能力下降<sup>[53-54]</sup>。而JAK2-STAT2/3及其他类型的信号通路则与成肌细胞的分化相关, 至于这些JAK选择性信号是如何与下游STAT作用并且将肌肉生成这一过程推向分化方向的这一问题仍有待探究。

### 6 结语

在肌肉损伤或病变的情况下, 由于肌肉干细胞是肌肉再生修复的主要贡献者, 其适时且适量的分化与增殖对良好的再生修复是极其重要的, 而在此过程中, 炎症反应对其适时适量的分化及增殖的调控尤为关键, 尽管其并非肌肉干细胞分化所必需, 但是它可以大大促进肌肉干细胞的分化, 以及肌肉特异基因的依序表达。炎症反应中所涉及的大多免疫细胞都是通过分泌细胞因子如TNF- $\alpha$ 等, 以促进肌肉干细胞的分化和增殖, 其中, 部分细胞因子如IL-6, 还可以通过激活JAK-STAT信号通路来促进其他细胞因子的产生, 从而进一步促进肌肉干细胞的增殖。

#### 参考文献 (References)

- 1 Caroni P, Schwab ME. Antibody against myelin-associated inhibitor of neurite growth neutralizes nonpermissive substrate properties of CNS white matter. *Neuron* 1988; 1(1): 85-96.
- 2 Caroni P, Savio T, Schwab ME. Central nervous system regeneration: oligodendrocytes and myelin as non-permissive substrates for neurite growth. *Prog Brain Res* 1988; 78: 363-70.
- 3 Yang W, Hu P. Hierarchical signaling transduction of the immune and muscle cell crosstalk in muscle regeneration. *Cell Immunol* 2018; 326: 2-7.
- 4 Rosenblatt JD. A time course study of the isometric contractile properties of rat extensor digitorum longus muscle injected with bupivacaine. *Comp Biochem Physiol Comp Physiol* 1992; 101(2): 361-7.
- 5 Luz MA, Marques MJ, Santo Neto H. Impaired regeneration of dystrophin-deficient muscle fibers is caused by exhaustion of myogenic cells. *Braz J Med Biol Res* 2002; 35(6): 691-5.
- 6 Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 9: 493-5.
- 7 Asakura A, Seale P, Girgis-Gabardo A, Rudnicki MA. Myogenic specification of side population cells in skeletal muscle. *J Cell Biol* 2002; 159(1): 123-34.
- 8 Tidball JG, Vallalta SA. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(5): R1173-87.

- 9 Le Grand F, Rudnicki MA. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(6): 628-33.
- 10 Lluís F, Perdiguero E, Nebreda AR, Muñoz-Cánoves P. Regulation of skeletal muscle gene expression by p38 MAP kinases. *Trends Cell Biol* 2006; 16(1): 36-44.
- 11 Cornelison DD, Wold BJ. Single-cell analysis of regulatory gene expression in quiescent and activated mouse skeletal muscle satellite cells. *Dev Biol* 1997; 191(2): 270-83.
- 12 Cornelison DD, Olwin BB, Rudnicki MA, Wold BJ. MyoD<sup>-/-</sup> satellite cells in single-fiber culture are differentiation defective and MRF4 deficient. *Dev Biol* 2000; 224(2): 122-37.
- 13 Fuchtbauer EM, Westphal H. MyoD and myogenin are coexpressed in regenerating skeletal muscle of the mouse. *Dev Dyn* 1992; 193(1): 34-9.
- 14 Abood EA, Jones MM. Macrophages in developing mammalian skeletal muscle: evidence for muscle fibre death as a normal developmental event. *Acta Anat (Basel)* 1991; 140(3): 201-12.
- 15 Wehling M, Spencer MJ, Tidball JG. A nitric oxide synthase transgene ameliorates muscular dystrophy in mdx mice. *J Cell Biol* 2001; 155(1): 123-31.
- 16 Bondesen BA, Mills ST, Pavlath GK. The COX-2 pathway regulates growth of atrophied muscle via multiple mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290(6): C1651-9.
- 17 Contreras-Shannon V, Ochoa O, Reyes-Reyna SM, Sun D, Michalek JE, Kuziel WA, *et al.* Fat accumulation with altered inflammation and regeneration in skeletal muscle of CCR2<sup>-/-</sup> mice following ischemic injury. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292(2): C953-67.
- 18 Frenette J, Cai B, Tidball JG. Complement activation promotes muscle inflammation during modified muscle use. *Am J Pathol* 2000; 156(6): 2103-10.
- 19 Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Gallardo E, Herruzo A, Grau-Junyent JM, Vilardell-Tarres M. Muscle inflammation, autoimmune Addison's disease and sarcoidosis in a patient with dysferlin deficiency. *Neuromuscul Disord* 2006; 16(3): 208-9.
- 20 St Pierre BA, Tidball JG. Differential response of macrophage subpopulations to soleus muscle reloading after rat hindlimb suspension. *J Appl Physiol* (1985) 1994; 77(1): 290-7.
- 21 Tidball JG, Berchenko E, Frenette J. Macrophage invasion does not contribute to muscle membrane injury during inflammation. *J Leukoc Biol* 1999; 65(4): 492-8.
- 22 Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, Shadrach JL, Cerletti M, Jang Y, *et al.* A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell* 2013; 155(6): 1282-95.
- 23 Panduro M, Benoist C, Mathis D. Treg cells limit IFN-gamma production to control macrophage accrual and phenotype during skeletal muscle regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(11): E2585-93.
- 24 Fu X, Xiao J, Wei Y, Li S, Liu Y, Yin J, *et al.* Combination of inflammation-related cytokines promotes long-term muscle stem cell expansion. *Cell Res* 2015; 25(9): 1082-3.
- 25 Fu X, Wang H, Hu P. Stem cell activation in skeletal muscle regeneration. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72(9): 1663-77.
- 26 Yang W, Hu P. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation. *J Orthop Translat* 2018; 13: 25-32.
- 27 Cantini M, Giurisato E, Radu C, Tiozzo S, Pampinella F, Senigaglia D, *et al.* Macrophage-secreted myogenic factors: a promising tool for greatly enhancing the proliferative capacity of myoblasts *in vitro* and *in vivo*. *Neurol Sci* 2002; 23(4): 189-94.
- 28 Cantini M, Carraro U. Macrophage-released factor stimulates selectively myogenic cells in primary muscle culture. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54(1): 121-8.
- 29 Strle K, McCusker RH, Johnson RW, Zurich SM, Dantzer R, Kelley KW. Prototypical anti-inflammatory cytokine IL-10 prevents loss of IGF-I-induced myogenin protein expression caused by IL-1beta. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(4): E709-18.
- 30 Collins RA, Grounds MD. The role of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in skeletal muscle regeneration. Studies in TNF-alpha<sup>-/-</sup> and TNF-alpha<sup>-/-</sup>/LT-alpha<sup>-/-</sup> mice. *J Histochem Cytochem* 2001; 49(8): 989-1001.
- 31 Gorospe JR, Nishikawa BK, Hoffman EP. Recruitment of mast cells to muscle after mild damage. *J Neurol Sci* 1996; 135(1): 10-7.
- 32 Cassatella MA. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv Immunol* 1999; 73: 369-509.
- 33 Fujishima S, Hoffman AR, Vu T, Kim KJ, Zheng H, Daniel D, *et al.* Regulation of neutrophil interleukin 8 gene expression and protein secretion by LPS, TNF-alpha, and IL-1 beta. *J Cell Physiol* 1993; 154(3): 478-85.
- 34 Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 2014; 41(1): 21-35.
- 35 Okabe Y, Medzhitov R. Tissue-specific signals control reversible program of localization and functional polarization of macrophages. *Cell* 2014; 157(4): 832-44.
- 36 Chazaud B, Brigitte M, Yacoub-Youssef H, Arnold L, Gherardi R, Sonnet C, *et al.* Dual and beneficial roles of macrophages during skeletal muscle regeneration. *Exerc Sport Sci Rev* 2009; 37(1): 18-22.
- 37 Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol* 2010; 11(10): 889-96.
- 38 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25(12): 677-86.
- 39 Arnold L, Henry A, Poron F, Baba-Amer Y, van Rooijen N, Plonquet A, *et al.* Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into anti-inflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med* 2007; 204(5): 1057-69.
- 40 Biswas SK, Gangi L, Paul S, Schioppa T, Sacconi A, Sironi M, *et al.* A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF-kappaB and enhanced IRF-3/STAT1 activation). *Blood* 2006; 107(5): 2112-22.
- 41 Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420(6917): 846-52.
- 42 Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005; 6(12): 1191-7.
- 43 Mourkioti F, Rosenthal N. IGF-1, inflammation and stem cells: interactions during muscle regeneration. *Trends Immunol* 2005; 26(10): 535-42.
- 44 Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol*

- 2012; 30: 531-64.
- 45 Castiglioni A. FOXP3+ T cells recruited to sites of sterile skeletal muscle injury regulate the fate of satellite cells and guide effective tissue regeneration. *PLoS One* 2015; 10(6): e0128094.
- 46 Lolmede K, Campana L, Vezzoli M, Bosurgi L, Tonlorenzi R, Clementi E, *et al.* Inflammatory and alternatively activated human macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on separate HMGB1- and MMP-9-dependent pathways. *J Leukoc Biol* 2009; 85(5): 779-87.
- 47 Sampaolesi M, Blot S, D'Antona G, Granger N, Tonlorenzi R, Innocenzi A, *et al.* Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 2006; 444(7119): 574-9.
- 48 Warren GL, Hulderman T, Mishra D, Gao X, Millecchia L, O' Farrell L, *et al.* Chemokine receptor CCR2 involvement in skeletal muscle regeneration. *FASEB J* 2005; 19(3): 413-5.
- 49 Reyes-Reyna SM, Krolick KA. Chemokine production by rat myocytes exposed to interferon-gamma. *Clin Immunol* 2000; 94(2): 105-13.
- 50 Bartoli C, Civatte M, Pellissier JF, Figarella-Branger D, *et al.* CCR2A and CCR2B, the two isoforms of the monocyte chemoattractant protein-1 receptor are up-regulated and expressed by different cell subsets in idiopathic inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol* 2001; 102(4): 385-92.
- 51 Hoene M, Runge H, Häring HU, Schleicher ED, Weigert C, *et al.* Interleukin-6 promotes myogenic differentiation of mouse skeletal muscle cells: role of the STAT3 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304(2): C128-36.
- 52 Jang YN, Lee IJ, Park MC, Baik EJ. Role of JAK3 in myogenic differentiation. *Cell Signal* 2012; 24(3): 742-9.
- 53 Tierney MT, Aydogdu T, Sala D, Malecova B, Gatto S, Puri PL, *et al.* STAT3 signaling controls satellite cell expansion and skeletal muscle repair. *Nat Med* 2014; 20(10): 1182-6.
- 54 Price FD, von Maltzahn J, Bentzinger CF, Dumont NA, Yin H, Chang NC, *et al.* Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function. *Nat Med* 2014; 20(10): 1174-81.

中国细胞生物学