

- tween stem cells and their environment [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018:4879379.
- [21] Hocking AM. The role of chemokines in mesenchymal stem cell homing to wounds [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4 (11):623-630.
- [22] Pu Y, Wang M, Hong Y, et al. Adiponectin promotes human jaw bone marrow mesenchymal stem cell chemotaxis via CXCL1 and CXCL8 [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21 (7):1411-1419.
- [23] Nedeau AE, Bauer RJ, Gallagher K, et al. A CXCL5- and bFGF-dependent effect of PDGF-B-activated fibroblasts in promoting trafficking and differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314 (11-12):2176-2186.
- [24] Kalwitz G, Endres M, Neumann K, et al. Gene expression profile of adult human bone marrow-derived mesenchymal stem cells stimulated by the chemokine CXCL7 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41 (3):649-658.
- [25] Wang X, Fu X, Zhao S, et al. Antiangiogenic properties of caudatin in vitro and in vivo by suppression of VEGF/VEGFR2/AKT/FAK signal axis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (6):8937-8943.
- [26] Wang H, Wang X, Qu J, et al. VEGF enhances the migration of MSCs in neural differentiation by regulating focal adhesion turnover [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230 (11):2728-2742.
- [27] Zhang W, Zhu C, Wu Y, et al. VEGF and BMP-2 promote bone regeneration by facilitating bone marrow stem cell homing and differentiation [J]. *Eur Cell Mater*, 2014, 27:1-11.
- [28] Grunwald B, Schoeps B, Kruger A. Recognizing the molecular multifunctionality and interactome of TIMP-1 [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29 (1):6-19.

(收稿日期:2021-06-19 本文编辑:王玉蔓)

· 综述 ·

## 自噬在骨骼肌质量维持中的作用

刘阿英, 张全兵, 周云, 王锋

(安徽医科大学第二附属医院康复医学科, 安徽 合肥 230601)

**【摘要】** 作为人体重要的运动和能量代谢器官, 骨骼肌质量的正常维持对于机体发挥正常的生理功能至关重要。自噬-溶酶体 (autophagy-lysosome, AL) 途径是一种在正常和病态细胞中普遍存在的生理或病理机制, 对于维持细胞内蛋白质平衡, 清除细胞内受损的细胞器, 及维持内环境稳定起到关键作用。自噬过程的顺利进行需要经历多个步骤, 在多重因子的协调作用下完成。自噬通过清除受损的肌原纤维和隔离的胞浆蛋白等细胞成分来维持健康机体的肌肉内稳态。自噬还可以提供细胞增殖所需的初始能量, 促进损伤后肌肉的再生和重塑。同时, 自噬失调也是导致年龄相关性骨骼肌萎缩的一个重要诱因。自噬可以影响骨骼肌对运动的反应, 增加基础自噬水平有利于提高骨骼肌对运动的适应性。本文将自噬在骨骼肌质量维持中的作用与通路进行总结, 以便为临床预防和治疗肌萎缩提供有效的康复策略。

**【关键词】** 骨骼肌; 肌萎缩; 自噬; 溶酶体

中图分类号: R337.1

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.04.015

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



**Role of autophagy in the maintenance of skeletal muscle mass** LIU A -ying, ZHANG Quan -bing, ZHOU Yun \*, and WANG Feng. Department of Rehabilitation Medicine, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China

**ABSTRACT** As an important exercise and energy metabolism organ of the human body, the normal maintenance of skeletal muscle mass is essential for the body to perform normal physiological functions. The autophagy-lysosome (AL) pathway is a physiological or pathological mechanism that is ubiquitous in normal and diseased cells. It plays a key role in the maintaining of protein balance, removing damaged organelles, and the stability of internal environment. The smooth progress of the autophagy process needs to go through multiple steps, which are completed under the coordinated action of multiple factors. Autophagy maintains the muscle homeostasis of a healthy body by removing cell components such as damaged myofibrils and isolated cytoplasmic proteins. Autophagy could also provide the initial energy required for cell proliferation, promote muscle regeneration

基金项目: 安徽医科大学转化医学研究生培养改革试点项目 (编号: 9101118101); 安徽省重点研发计划项目 (编号: 201904a07020067)

Fund program: Anhui Medical University Translational Medicine Postgraduate Training Reform Pilot Project (No.9101118101)

通讯作者: 周云 E-mail: zhoukeg@163.com

Corresponding author: ZHOU Yun E-mail: zhoukeg@163.com

and remodeling after injury. At the same time, autophagy disorder is also an important cause of age-related skeletal muscle atrophy. Autophagy could affect the response of skeletal muscle to exercise, and increasing the level of basic autophagy is beneficial to improve the adaptive response of skeletal muscle to exercise. This article summarizes the role and pathways of autophagy in the maintenance of skeletal muscle quality, in order to provide effective rehabilitation strategies for clinical prevention and treatment of muscle atrophy.

**KEYWORDS** Skeletal muscle; Muscular atrophy; Autophagy; Lysosome

骨骼肌重量约占体重的 1/2, 骨骼肌是人体重要的运动器官, 同时也是调节机体代谢的重要器官。骨骼肌质量受合成代谢和分解代谢两个过程的调控, 两个过程之间的平衡决定着骨骼肌蛋白的含量、肌肉质量和功能。体内蛋白质降解和氧化应激的升高均可导致骨骼肌萎缩。目前的研究表明, 蛋白质过度降解引起的骨骼肌萎缩是骨骼肌功能障碍和运动能力下降的主要原因<sup>[1]</sup>。在固定引起的关节挛缩的形成过程中, 骨骼肌发生明显萎缩。自噬 (autophagy) 有利于维持细胞稳态和促进细胞生存, 是真核细胞中普遍存在的一种生命现象。机体内主要的蛋白水解途径是自噬-溶酶体途径和泛素-蛋白酶体途径<sup>[2]</sup>, 在骨骼肌萎缩的过程中, 这两个途径都被不同程度的激活。本文就自噬-溶酶体 (autophagy-lysosome, AL) 途径在骨骼肌质量维持中的作用及其机制做一概述, 从而为关节挛缩的早期康复治疗提供理论指导。

## 1 自噬的特点

### 1.1 自噬的分类

自噬是真核生物在进化过程中高度保守的亚细胞过程, 可以促进功能受损的蛋白质与细胞器分解为小分子的氨基酸等营养物质供机体重复利用。自噬-溶酶体途径可以促进细胞维持稳态和应对各种刺激, 它由转运部分 (自噬体) 和降解部分 (溶酶体) 组成。到目前为止, 至少有 3 种形式的自噬已经明确, 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。其中, 由于巨自噬是真核细胞降解功能受损的蛋白质和细胞器的主要途径, 目前的研究主要关注于巨自噬。巨自噬开始于由双层膜包裹形成的自噬体, 自噬体包裹细胞质、细胞器和蛋白质等大分子物质转运到溶酶体进行降解, 这个过程需要多个步骤的调控<sup>[3]</sup>。在营养缺乏或应激状态下机体会反应性激活 AL 途径, 这种适应性降解作用能将细胞中多余或功能失调的细胞器和蛋白质降解为可供机体重复利用的氨基酸和脂肪酸, 用于三羧酸循环以维持三磷酸腺苷 (adenosine-triphosphate, ATP) 生成。

### 1.2 自噬相关基因

自噬相关基因 1 (autophagy-related gene 1, Atg1) 激酶是启动自噬的关键调节因子, 在哺乳动物体内 Unc-51-like kinase 1 (ULK1) 和 ULK2 是 Atg1 的同

源物, Atg1 激酶与 Atg13 和 Atg17 形成复合物, 是自噬启动的关键调控因子; 雷帕霉素敏感复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的活性反映细胞的营养状态, 它在自噬中的抑制功能已经被很好地证实。自噬调控的另一个潜在分子是腺苷酸活化蛋白激酶 (amphosphorylated protein kinase, AMPK), 它能够感知细胞能量状态以维持能量稳态。在营养缺乏的条件下, AMPK 被激活, 激活的 AMPK 抑制 mTORC1 的表达<sup>[4]</sup>, 通过 ULK1-AMPK 的相互作用, 激活 ULK1 激酶, 最终诱导自噬。在 B 细胞淋巴瘤 2 相互作用蛋白 1 (Beclin-1) 的作用下, 自噬进入膜成核阶段。自噬体延伸需要两个泛素样蛋白偶联系统: Atg5-Atg12 偶联系统与微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3-Atg8 偶联系统。磷脂酰乙醇胺胞浆型 (LC3-I) 的 C-端氨基酸与磷脂酰乙醇胺的特殊氨基酸位点结合形成 LC3-PE 复合物, 即磷脂酰乙醇胺结合型 (LC3-II)。此外, p62 结合特定的蛋白质和细胞器运输到自噬溶酶体膜内侧, 在自噬过程中与溶酶体一起被降解, 因此 p62 被用作自噬溶酶体降解的一个标志物<sup>[5]</sup>。最后, 自噬体和溶酶体融合, 它包裹的蛋白质和细胞器被溶酶体中的酸性水解酶降解为小分子的营养物质, 以供机体重复利用。从启动到完成, 骨骼肌自噬需要一系列基因的协调控制来共同完成这一复杂的分解过程。

### 1.3 骨骼肌自噬的调控

自噬相关基因如 LC3 和 Bnip3 的转录在禁食过程中被激活, 并由叉头盒 O 类因子 (forkhead box O, FOXO) 3 介导, FOXO3 是诱导骨骼肌自噬的必要条件和充分条件。Lee 等<sup>[6]</sup>的研究发现 Bnip3 诱导自噬体形成, 并在 FOXO3 诱导的自噬过程中发挥重要作用。在分解代谢条件下, 不同器官利用骨骼肌衍生的氨基酸作为能量来源; 此外, 即使在进食条件下, 作为有丝分裂后细胞, 骨骼肌内稳态的维持也需要不断地去除异常的大分子和细胞器。无论是在分解代谢还是进食条件下, 均需要自噬来维持骨骼肌质量的动态平衡。在脑缺血小鼠模型中, 机体通过诱导肌肉特异性自噬相关蛋白参与的自噬-溶酶体途径和 E3 泛素连接酶参与的泛素-蛋白酶体途径 (ubiquitin-proteasome system, UP) 的激活来进行蛋白水解过

程<sup>[7]</sup>。肌肉特异性泛素蛋白连接酶 Atrogin-1 和肌肉环指蛋白-1 (muscle-specific RING-finger protein 1, MuRF-1) 是 UP 途径的关键酶, 而 PINK1、Bnip3、LC3、Atg7 和 Beclin-1 是 AL 途径的关键效应因子。在自噬-溶酶体系统中, LC3、p62 和 Bnip3 蛋白分别是与细胞膜结合、转运和选择性清除损伤线粒体的关键蛋白。Masiero 等<sup>[8]</sup>的研究显示, 肌肉特异性敲除自噬基因 Atg7, 导致了严重的肌肉萎缩和与年龄相关的肌力下降, Atg7 缺失的肌肉表现为异常线粒体堆积、肌浆网扩张和肌节结构紊乱。在正常状态下骨骼肌中适当的自噬通量对于维持肌肉质量、肌纤维的完整性是必须的, 抑制或干扰自噬会导致肌肉虚弱和肌纤维退化。总之, 自噬流是一把对肌肉质量具有重要影响的双刃剑: 太多会导致肌肉萎缩, 太少又会导致肌肉的虚弱和退化。

## 2 自噬在骨骼肌质量维持中的调控

### 2.1 自噬对骨骼肌稳态的影响

为了适应机体的生理和代谢需求, 骨骼肌质量的稳态是一个不断改变的动态过程, 通过肌肉蛋白的降解和合成之间的平衡来维持。骨骼肌自噬通过消耗衰老或失去功能的蛋白质和细胞器来维持健康机体的肌肉内稳态, 自噬有利于清除受损的肌原纤维和隔离的胞浆蛋白等细胞成分<sup>[9]</sup>。自噬在细胞重新编程中发挥关键作用, 通过调节细胞质重塑, 促进分化细胞向低分化细胞的过渡<sup>[10]</sup>。抑制或改变自噬可导致以异常线粒体和内含物蓄积为特征的肌肉疾病, 主要表现为肌纤维的变性和无力。自噬不足可能在病理或衰老过程中导致骨骼肌萎缩, 并会相应地促进细胞死亡和疾病的进展。自噬通量的正常状态, 有助于维持肌肉稳态<sup>[11]</sup>。当缺乏自噬的肌肉暴露在禁食和失神经刺激下时, 显示出严重的萎缩表型。因此, 自噬的功能状态是维持骨骼肌长期健康的关键因素。然而, 肌纤维内自噬体的形成也是发生肌肉营养不良和萎缩的骨骼肌疾病的一个常见特征<sup>[12]</sup>。在各种长期消耗性疾病中, 自噬是在炎症和摄入减少的情况下导致骨骼肌萎缩的常见原因。总之, 基础自噬通过调节新陈代谢有助于正确地进行肌肉发生, 骨骼肌自噬的过度激活也是机体在病理状态下的常见表现。

### 2.2 自噬对骨骼肌再生的影响

自噬不仅有利于维持骨骼肌稳态, 也是肌肉再生的刺激因素<sup>[13]</sup>。Call 等<sup>[14]</sup>的研究发现, 在肌肉再生过程中, 自噬蛋白和自噬通量增加, 表现为 ULK1、Beclin1 和 LC3 等自噬相关蛋白的时间依赖性增加, 以及 C2C12 肌管细胞分化过程中 p62 表达的减少。Nichenko 等<sup>[15]</sup>发现, 自噬相关蛋白(例如磷酸化

ULK1) 的表达在受伤的肌肉中比未受伤的肌肉高, 这表明自噬促进损伤后肌肉的再生和重塑。此外, 自噬的轻度减弱会导致小鼠急性饥饿初期肌肉的丢失加速<sup>[16]</sup>。肌肉力量的恢复是衡量肌肉再生成功的重要功能指标。Lira 等<sup>[17]</sup>的研究发现, 升高基础自噬水平是耐力训练诱导的骨骼肌适应和提高体能所必需的。在肌肉组织中, 自噬提供了细胞增殖所需的初始能量<sup>[18]</sup>。自噬程序的抑制干扰了正常的骨骼肌功能, 引起线粒体功能的改变, ATP 的产生障碍和机体的衰老。当自噬基因表达减少时, 整个肌肉的再生受到损害<sup>[19]</sup>。研究表明, 自噬对肌纤维的再生、染色纤维的清除以及维持肌膜的完整性等方面均具有重要作用<sup>[20]</sup>。自噬在 Duchenne 型肌营养不良疾病的早期代偿性再生阶段被激活, 对野生型小鼠肌肉再生的研究揭示了自噬在肌肉损伤后卫星细胞活化过程中的重要作用<sup>[21]</sup>。基础水平的自噬对于骨骼肌细胞的再生发挥着不可或缺的促进作用。

### 2.3 自噬对骨骼肌衰老的影响

随着年龄增长, 骨骼肌丢失速度加快, 导致肌肉减少症的发生。已有研究阐明了啮齿动物自噬形成的年龄相关性下降, 主要表现是随着年龄的增长自噬基因表达减少和自噬水平降低<sup>[22]</sup>。自噬失调是导致肌萎缩的一个重要诱因。大鼠骨骼肌的蛋白水解能力随着年龄的增长而降低, 这可能与自噬溶酶体活性降低有关<sup>[23]</sup>。研究发现老年大鼠骨骼肌溶酶体中脂质堆积, 导致溶酶体功能受损<sup>[24]</sup>, 降低溶酶体蛋白酶活性<sup>[25]</sup>, 从而降低了骨骼肌自噬能力。因此, 在骨骼肌老化过程中, 自噬溶酶体途径的激活减少, 从而导致老年骨骼肌自噬减少。随着年龄的增长骨骼肌的氧化损伤增加, 自噬溶酶体途径可以通过降解功能受损的骨骼肌蛋白质, 从而减少氧化对骨骼肌的损伤。人体试验研究发现, 自噬体的形成过程和自噬体-溶酶体的融合都受到了年老体衰的影响<sup>[26]</sup>。抑制自噬会加剧与年龄相关的神经肌肉连接的恶化<sup>[27]</sup>, 并加速失神经导致的肌肉质量的损失。肌肉特异性 AMPK(一种自噬诱导因子)的丢失会导致衰老相关的肌肉无力和线粒体功能障碍<sup>[28]</sup>, 这是肌肉减少症的特征<sup>[29]</sup>。老年个体自噬溶酶体途径的活性抑制可能是加速骨骼肌衰老的促进因素。

## 3 骨骼肌萎缩的调控途径

AL 途径和 UP 途径是两条重要的骨骼肌蛋白水解途径, 既往认为这两条途径各自独立: 肌肉萎缩的一个特征是由于泛素-蛋白酶体途径过度激活而导致的肌原纤维蛋白的减少, 这可以通过肌肉特异性泛素连接酶 Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达增加得到证明<sup>[30]</sup>。这两种泛素连接酶增加了肌球蛋白重链

等靶标的泛素化,而这些靶标会被蛋白酶体进一步降解<sup>[31]</sup>。自噬-溶酶体系统和泛素-蛋白酶体系统协调调节,以去除萎缩细胞中的蛋白质和细胞器,自噬可以通过严格调控的方式促进蛋白质的选择性降解,从而改善由于蛋白质错误折叠的积累而受到干扰的细胞蛋白稳态的生理平衡。自噬在骨骼肌的降解过程中发挥着重要作用,因为它涉及一系列基因的有序转录程序,例如 LC3、p62 和 Bnip3。自噬-溶酶体和泛素-蛋白酶体系统都是通过一组特定基因的表达来进行转录控制的:FOXO。FOXO3 调节自噬,协调细胞器依赖的自噬清除和蛋白酶体依赖的蛋白质去除<sup>[32]</sup>。FOXO1 缺乏与 MAFbx、MuRF1 和溶酶体酶即组织蛋白酶-L(cathepsin L)的部分表达减少有关,FOXOs 在分解代谢条件下协调各种应激反应基因的过程中发挥着中心功能。骨骼肌质量的正常维持需要 AL 途径和 UP 途径的协调控制。

#### 4 运动与骨骼肌自噬

自噬可以改变骨骼肌对运动的反应,增加基础自噬是耐力运动训练诱发的骨骼肌适应和身体机能改善所必需的途径<sup>[33]</sup>。已有研究表明,耐力运动会增加大鼠骨骼肌中 LC3-II 和 Beclin-1 的蛋白水平<sup>[34]</sup>;在小鼠骨骼肌中,耐力运动在增加 LC3-I、LC3-II 和 Beclin-1 蛋白表达的同时会降低 p62 的蛋白水平<sup>[33]</sup>。这表明在耐力运动中,增加基础自噬流可能有助于增加骨骼肌蛋白质周转率,提高肌纤维的收缩功能。大鼠实验中,在神经性肌病发生前 4 周的有氧运动训练明显改善骨骼肌自噬流量和蛋白质稳态,由此提高了肌肉的质量和收缩性能。也有实验表明,平板运动能改善肥胖和 2 型糖尿病大鼠的体重、体脂和生化指标,但对比目鱼肌的自噬无影响<sup>[35]</sup>。高频电刺激可能通过 AMPK/ULK1 介导的信号途径调控小鼠骨骼肌自噬,该过程引起的骨骼肌收缩可促进骨骼肌自噬水平的升高<sup>[36]</sup>。此外,运动还可引起线粒体应激和线粒体自噬,运动诱导的线粒体自噬的恢复期需要 AMPK 和 ULK1 调节<sup>[37]</sup>。但是,并不是所有的运动都能引起骨骼肌自噬的转录激活,在人体试验中,高强度运动后 1 h 骨骼肌自噬通量升高,而低强度运动组未见升高<sup>[38]</sup>。增加基础自噬水平有利于提高骨骼肌对运动的适应性反应,激活机体骨骼肌自噬更有效的策略似乎更依赖于运动强度。

#### 5 结论和展望

自噬信号通路是一种调节骨骼肌质量的关键信号通路,可以降解功能受损的蛋白质和细胞器,是肌细胞维持稳态和适应应激的一种关键途径。在基础状态下,骨骼肌自噬的激活可将肌蛋白降解为可供机体循环利用的氨基酸并输送至全身,发挥对骨骼

肌质量维持的适应性保护作用。但在疾病或衰老状态下,骨骼肌自噬途径被持续激活,由于机体能源物质匮乏,蛋白质降解大于合成,骨骼肌萎缩加重。在固定引起膝关节伸直挛缩的早期,骨骼肌发生明显萎缩,针对肌源性因素的早期干预可有效治疗关节挛缩。研究骨骼肌自噬的调控及其在肌萎缩过程中的相关性,可以为膝关节挛缩的康复治疗提供新的方向。目前存在的问题是,为了减轻肌萎缩和提高肌纤维的收缩功能,在关节挛缩发展的不同时间点,是抑制还是促进自噬,仍需要更多的研究来提供理论依据。

#### 参考文献

- [1] Wang F,Zhang QB,Zhou Y,et al. Effect of ultrashort wave treatment on joint dysfunction and muscle atrophy in a rabbit model of extending knee joint contracture:Enhanced expression of myogenic differentiation[J]. *Knee*,2020,27(3):795-802.
- [2] Seiliez I,Dias K,Cleveland BM. Contribution of the autophagy-lysosomal and ubiquitin-proteasomal proteolytic systems to total proteolysis in rainbow trout(*Oncorhynchus mykiss*) myotubes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*,2014,307(11):R1330-R1337.
- [3] Nishida Y,Arakawa S,Fujitani K,et al. Discovery of Atg5/Atg7-independent alternative macroautophagy[J]. *Nature*,2009,461(7264):654-658.
- [4] Gwinn DM,Shackelford DB,Egan DF,et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint[J]. *Mol Cell*,2008,30(2):214-226.
- [5] Turco E,Witt M,Abert C,et al. FIP200 claw domain binding to p62 promotes autophagosome formation at ubiquitin condensates[J]. *Mol Cell*,2019,74(2):330-346.
- [6] Lee HJ,Jung YH,Choi GE,et al. BNIP3 induction by hypoxia stimulates FASN-dependent free fatty acid production enhancing therapeutic potential of umbilical cord blood-derived human mesenchymal stem cells[J]. *Redox Biol*,2017,13:426-443.
- [7] Desgeorges MM,Devillard X,Toutain J,et al. Molecular mechanisms of skeletal muscle atrophy in a mouse model of cerebral ischemia[J]. *Stroke*,2015,46(6):1673-1680.
- [8] Masiero E,Agatea L,Mammucari C,et al. Autophagy is required to maintain muscle mass[J]. *Cell Metab*,2009,10(6):507-515.
- [9] Carter HN,Kim Y,Erllich AT,et al. Autophagy and mitophagy flux in young and aged skeletal muscle following chronic contractile activity[J]. *J Physiol*,2018,596(16):3567-3584.
- [10] Saera-Vila A,Kish PE,Louie KW,et al. Autophagy regulates cytoplasmic remodeling during cell reprogramming in a zebrafish model of muscle regeneration[J]. *Autophagy*,2016,12(10):1864-1875.
- [11] Gherardi G,Di Marco G,Rizzuto R,et al. Crosstalk between mitochondrial Ca<sup>2+</sup> uptake and autophagy in skeletal muscle[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2019,2019:1845321.
- [12] Zhang YY,Gu LJ,Huang J,et al. CKD autophagy activation and skeletal muscle atrophy-a preliminary study of mitophagy and inflammation[J]. *Eur J Clin Nutr*,2019,73(6):950-960.
- [13] Tang AH,Rando TA. Induction of autophagy supports the bioenergetic demands of quiescent muscle stem cell activation[J]. *EMBO J*,2014,33(23):2782-2797.

- [14] Call JA, Wilson RJ, Laker RC, et al. Ulk1-mediated autophagy plays an essential role in mitochondrial remodeling and functional regeneration of skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(6): C724–C732.
- [15] Nichenko AS, Southern WM, Atuan M, et al. Mitochondrial maintenance via autophagy contributes to functional skeletal muscle regeneration and remodeling[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(2): C190–C200.
- [16] Paolini A, Omairi S, Mitchell R, et al. Attenuation of autophagy impacts on muscle fibre development, starvation induced stress and fibre regeneration following acute injury[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9062.
- [17] Lira VA, Okutsu M, Zhang M, et al. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance[J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 4184–4193.
- [18] Tang AH, Rando TA. Induction of autophagy supports the bioenergetic demands of quiescent muscle stem cell activation[J]. *EMBO J*, 2014, 33(23): 2782–2797.
- [19] García-Prat L, Martínez-Vicente M, Perdiguer E, et al. Autophagy maintains stemness by preventing senescence[J]. *Nature*, 2016, 529(7584): 37–42.
- [20] Paolini A, Omairi S, Mitchell R, et al. Attenuation of autophagy impacts on muscle fibre development, starvation induced stress and fibre regeneration following acute injury[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9062.
- [21] Fiacco E, Castagnetti F, Bianconi V, et al. Autophagy regulates satellite cell ability to regenerate normal and dystrophic muscles[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(11): 1839–1849.
- [22] Sebastián D, Soriano E, Segalés J, et al. Mfn2 deficiency links age-related sarcopenia and impaired autophagy to activation of an adaptive mitophagy pathway[J]. *EMBO J*, 2016, 35(15): 1677–1693.
- [23] Wohlgeuth SE, Seo AY, Marzetti E, et al. Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: effects of calorie restriction and life-long exercise[J]. *Exp Gerontol*, 2010, 45(2): 138–148.
- [24] O'Leary MF, Vainshtein A, Iqbal S, et al. Adaptive plasticity of autophagic proteins to denervation in aging skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(5): C422–C430.
- [25] Baehr LM, West DW, Marcotte G, et al. Age-related deficits in skeletal muscle recovery following disuse are associated with neuromuscular junction instability and ER stress, not impaired protein synthesis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(1): 127–146.
- [26] Aas SN, Hamarsland H, Cumming KT, et al. The impact of age and frailty on skeletal muscle autophagy markers and specific strength: A cross-sectional comparison[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 125: 110687.
- [27] Carnio S, LoVerso F, Baraibar MA, et al. Autophagy impairment in muscle induces neuromuscular junction degeneration and precocious aging[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(5): 1509–1521.
- [28] Bujak AL, Crane JD, Lally JS, et al. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(6): 883–890.
- [29] Ibejunjo C, Chick JM, Kendall T, et al. Genomic and proteomic profiling reveals reduced mitochondrial function and disruption of the neuromuscular junction driving rat sarcopenia[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2): 194–212.
- [30] Abrigo J, Rivera JC, Aravena J, et al. High fat diet-induced skeletal muscle wasting is decreased by mesenchymal stem cells administration: Implications on oxidative stress, ubiquitin proteasome pathway activation, and myonuclear apoptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9047821.
- [31] Cisternas F, Morales MG, Meneses C, et al. Angiotensin-(1–7) decreases skeletal muscle atrophy induced by angiotensin II through a Mas receptor-dependent mechanism[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(5): 307–319.
- [32] Li L, Zviti R, Ha C, et al. Forkhead box O3 (FoxO3) regulates kidney tubular autophagy following urinary tract obstruction[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(33): 13774–13783.
- [33] Lira VA, Okutsu M, Zhang M, et al. Autophagy is required for exercise training-induced skeletal muscle adaptation and improvement of physical performance[J]. *FASEB J*, 2013, 27(10): 4184–4193.
- [34] Feng Z, Bai L, Yan J, et al. Mitochondrial dynamic remodeling in strenuous exercise-induced muscle and mitochondrial dysfunction: regulatory effects of hydroxytyrosol[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(10): 1437–1446.
- [35] Cho DK, Choi DH, Cho JY. Effect of treadmill exercise on skeletal muscle autophagy in rats with obesity induced by a high-fat diet[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2017, 21(3): 26–34.
- [36] 杨映娟, Pessin JE, 王兰. 高频电刺激小鼠坐骨神经促进骨骼肌自噬[J]. *生理学报*, 2017, 69(4): 422–428.  
YANG YJ, Pessin JE, WANG L. High-frequency electrical stimulation sciatic nerve promotes skeletal muscle autophagy in mouse[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2017, 69(4): 422–428. Chinese.
- [37] Laker RC, Drake JC, Wilson RJ, et al. Ampk phosphorylation of Ulk1 is required for targeting of mitochondria to lysosomes in exercise-induced mitophagy[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 548.
- [38] Schwalm C, Jamart C, Benoit N, et al. Activation of autophagy in human skeletal muscle is dependent on exercise intensity and AMPK activation[J]. *FASEB J*, 2015, 29(8): 3515–3526.

(收稿日期: 2021-03-20 本文编辑: 王玉蔓)