

· 综述 ·

肌少症动物模型的造模方法研究进展

王安彦¹, 王红梅^{2*}

(¹ 新疆医科大学研究生院, 乌鲁木齐 830001; ² 新疆维吾尔自治区人民医院综合保健内科, 乌鲁木齐 830001)

【摘要】 肌少症是与增龄相关的肌肉质量减少和功能减退, 其增加了摔倒、骨折、死亡及住院等风险, 严重威胁老年人的健康。构建动物模型是开展肌少症发病机制、临床干预及治疗方案设计研究的基础。由于肌少症表型的复杂性, 使得选择合适的造模方法、构建恰当的动物模型至关重要。本文综述了近年来肌少症动物模型造模方法的相关进展, 为开展肌少症发病机制、预防、治疗等相关研究提供参考。

【关键词】 肌少症; 动物模型; 造模方法; 鼠

【中图分类号】 Q95-33

【文献标志码】 A

【DOI】 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2024. 01. 014

Research progress in animal models of sarcopenia

Wang Anyan¹, Wang Hongmei^{2*}

(¹ Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China; ² Department of Comprehensive Internal Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

【Abstract】 Sarcopenia, the age-related loss of muscle mass and functions, increases the risk of falls, fractures, death, and hospitalization and poses a serious threat to the health of the elderly. The construction of animal models constitutes the basis for research in its pathogenesis, clinical intervention and treatment planning. Due to the complexity of the sarcopenia phenotype, it is crucial to select an optimal modeling method and construct a suitable animal model. In this article, we reviewed the progress in methodology in animal model construction for sarcopenia in recent years, providing reference for the research in the pathogenesis, prevention, and treatment of sarcopenia.

【Key words】 sarcopenia; animal model; modeling method; mouse

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82160276).

Corresponding author: Wang Hongmei, E-mail: whmdoctor@163.com

人口老龄化是全人类所面临的重大课题, 预计在本世纪中叶中国的老龄化程度将达到 34. 6%, 迈入重度老龄化社会^[1]。肌少症全称“肌肉减少综合征”, 是一种增龄相关的肌肉量减少、肌肉力量下降和(或)躯体功能减退的老年综合征^[2]。随着人口老龄化进程的加剧, 肌少症已经成为一种不可忽视的疾病, 其发病率高、起病隐匿、危害机体功能等特点, 给老年人的健康和预后造成极大威胁^[3]。早期预防、发现、干预肌少症对提升老年人的生命质量, 降低老年人摔倒、骨折、残疾及死亡等风险至关重要, 同时可减轻家庭及社会医疗支出负担, 故肌少症的防治已成为推进我国健康老龄化的重要课题。动物模型的构建是研究肌少症发病机制、预防及临床干预方案的基础。本文主要从近年来肌少症动物模型造模方法进行综述。

肌少症发病机制未明, 其病因包括细胞衰老、氧化应激、线粒体功能障碍、脂肪积累、蛋白质平衡失衡、炎症、营养不足、激素变化及卫星细胞数量和再生能力的减少等^[4]。在肌少症发病机制研究中, 通常从上述角度出发, 选择在生理上与人类拟合度高、经济、实验可重复性高、操作简单的动物造模。构建肌少症动物模型的方法有两大类: 一类是衰老模型(包括老龄动物和加速衰老模型), 一类是诱发肌肉萎缩模型。

1 衰老模型

1.1 老龄动物(自然衰老模型)

自然衰老动物模型多选用鼠类。肌少症的两大主要改变是骨骼肌细胞萎缩和间质纤维化, 老年小鼠骨骼肌间质存在纤维结缔组织的增多。

收稿日期: 2023-03-31; 接受日期: 2023-07-18

基金项目: 国家自然科学基金(82160276)

通信作者: 王红梅, E-mail: whmdoctor@163.com

Kadoguchi 等^[5]在研究小鼠衰老过程中氧化应激、线粒体功能和肌肉萎缩的变化时选用了 6、12 和 24 个月龄的 *C57BL/6J* 小鼠建立模型,12 月龄与 24 月龄小鼠肌肉质量和平均肌细胞面积显著减少,并且老年组小鼠氧化应激标志物水平升高,肌肉生长和肌肉分化的负调节因子肌肉萎缩盒 F 基因 (muscle atrophy F-box, *MAFbx/Atrogin1*) 和肌肉环指蛋白 1 (muscle RING finger protein-1, *MuRF1*) 的蛋白水平显著增加,证实自然衰老小鼠动物模型构建成功。老龄动物是研究肌少症最可靠的动物模型,最大程度还原了衰老的过程,对研究肌少症促进因素大有裨益。虽然自然衰老模型有得天独厚的优势,但在使用过程中也存在限制:(1) 高成本,老年动物饲养周期长,相应的成本会提升;(2) 耗时持久,老年动物难获得且健康情况差;(3) 条件表型差异,不同老年动物药物吸收、分布和代谢上的差异性会很大。因此,研究者常建立其他复合性的衰老模型来缩短肌少症建模时间。

1.2 加速衰老模型

快速衰老小鼠 (senescence-accelerated mouse, SAM) 肌肉会随着年龄的增长出现快速老化的症状,其特征和人类衰老相似,包括与年龄相关的肌肉质量、力量和纤维体积的下降^[6],故常用于衰老的研究。SAM 有 12 个品系:包括 9 个易衰老系 (senescence-accelerated mouse prone, SAMP), SAMP1、SAMP2、SAMP3、SAMP6、SAMP7、SAMP8、SAMP9、SAMP10 和 SAMP11; 3 个正常衰老系 (senescence accelerated mouse resistant, SAMR), SAMR1、SAMR4 和 SAMR5^[6]。其中 SAMP6^[6]、SAMP8^[7]、SAMP10 系常被用于肌少症组, SAMR1 小鼠常用作对照组^[8]。

Makida 等^[7]采用 SAMP6 研究维生素 D 缺乏和紫外线照射与肌少症的关系。SAMP8 小鼠在 40 周龄时出现肌少症典型特征:小鼠腓肠肌肌肉质量、肌肉横截面积、力量 (握力) 下降,肌肉萎缩因子 *Atrogin1* 和 *MuRF1* 明显上调,且 SAMP8 小鼠肌少症典型特征出现时间早,发生速度是 SAMR1 小鼠 2 倍^[8]。另有研究证实:SAMP8、SAMP6 小鼠骨骼肌肌肉量和肌肉力量均下降,但 SAMP8 小鼠肌肉衰老的典型特征出现速度是 SAMP6 小鼠的 2 倍,故 SAMP8 作为肌少症动物模型比 SAMP6 更为理想^[9]。SAMP8 小鼠是 SAM 系小鼠中的优良模型,其具有时间成本低,可被用于研究肌少症伴随骨质疏松与骨折、肌少症预防与治疗等。同自然衰老模型相比,加速衰老模型时间成本降低,但局限性在于 SAM 小鼠模型肌少症发病机制拟合度低于自然

衰老动物,并不能全面解释肌少症发病机制。

2 诱发肌肉萎缩模型

2.1 基因工程法

肌肉蛋白质合成主要是由胰岛素样生长因子 1-磷脂酰肌醇-3 激酶-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶点 (insulin-like growth factor 1- phosphoinositide-3-kinase-Akt/protein kinase B-mammalian target of rapamycin, IGF1-PI3K-Akt/PKB-mTOR) 信号通路控制。IGF1 与细胞内受体结合并激活胰岛素受体底物蛋白 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 继而引发 PI3K 激活诱导 Akt 磷酸化,继而抑制蛋白复合物结节性硬化复合物 1-结节性硬化复合物 2 (tuberous sclerosis complex 1-tuberous sclerosis complex 2, TSC1-TSC2), 随后通过雷帕霉素靶蛋白 1 (mammalian target of rapamycin 1, mTORC1) 的两个主要下游效应物激活 mTOR 途径:p70S6 激酶 1 (S6 kinase beta-1, S6K1) 和 eIF-4E 结合蛋白 (4E binding protein 1, 4E-BP1)。PI3K/Akt 的激活还可通过磷酸化叉头盒 O (forkhead box O, FOXO) 转录因子和促进其从核酸中排除来负调节阻止骨骼肌蛋白质降解^[10]。基因工程方法是通过干预蛋白质合成、降解来构建肌少症动物模型。

2.1.1 基因敲除法 基因敲除是基因法造模的常见方法,以减少骨骼肌蛋白质合成为主要思路。因实验目的不同,可敲除特定的基因,是基因工程法造模中相对成熟的技术。应用该技术成功构建肌少症动物模型的研究报道如下。

Mavalli 等^[11]靶向敲除生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR)、胰岛素生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)。GHR 基因敲除小鼠自 12 周龄始体质量明显增加,脂肪含量增高,16 周龄时肌纤维直径小于野生型小鼠。IGF-1R 基因敲除小鼠 6 周龄、16 周龄时的肌肉纤维横截面积均减少且小鼠体质量减少、脂肪质量低,26 周龄时握力及转棒实验耐力降低。提示 GHR 基因敲除模型可用于肌少性肥胖研究,IGF-1R 基因敲除小鼠模型可应用于研究生长激素在骨骼肌中作用。

Aguiar 等^[12]发现 S6K1 基因敲除小鼠肌细胞横截面积减小,肌肉脂质含量减少一半;S6K1 缺失会增加一磷酸腺苷/三磷酸腺苷 (adenosine monophosphate/adenosine triphosphate, AMP/ATP) 水平并激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 导致能量应激和肌

肉细胞萎缩。Castets 等^[13]证实 *mTSC* 基因敲除小鼠,在 12 月龄时 I 型纤维明显萎缩,II 型纤维则萎缩、肥大均有;与野生型小鼠相比,其肌肉的特定抽搐和强直力降低到 50% 以下且体质量明显减轻。但上述模型小鼠寿命短,且更类似于肌营养不良的表现,故应用领域较局限。

与野生型小鼠相比,白细胞介素 (interleukin, IL)-10 基因敲除小鼠、*IL6/IL10* 双基因敲除小鼠的体质量、脂肪含量、肌肉质量下降,*IL10* 基因敲除小鼠肌力下降,表现与肌少症症状类似且有衰弱表现,提示该模型适用于肌少症及其他慢性病的研究^[14]。与野生型相比,钟控基因 *Rev-erb-α* 基因敲除小鼠肌肉质量显著下降、平均肌纤维直径显著降低;*Rev-erb-α* 基因小鼠模型在后述基因过度表达法与药物注射诱导法(地塞米松诱导法)中同样有运用,*Rev-erb-α* 过度表达会减弱地塞米松对小鼠成肌细胞系中萎缩基因的诱导及体内肌肉质量的减少^[15]。该法目前技术还不成熟,并未广泛运用。

2.1.2 基因过度表达法 基因过度表达法构建肌少症动物模型思路,主要是从干预增加蛋白质降解途径入手。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径是蛋白质降解过程中两条主要途径^[16]。Li 等^[17]发现促炎症因子肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 激活的 NF- κ B 转录因子可调节肌肉降解, TNF 转基因 (tumor necrosis factor transgenic, TNF-Tg) 小鼠肌肉卫星细胞数量、肌纤维横截面积、肌纤维数量显著低于野生型小鼠;衰老和成年 *TNF-Tg* 小鼠 TNF 水平升高,提示 *TNF* 基因过度表达可诱导老年野生型小鼠和成年 *TNF-Tg* 转基因小鼠的肌肉萎缩。过度表达 *FoxO1* 的转基因小鼠在 3 月龄时 I 型、II 型纤维的体积显著减少,伴体质量降低,符合肌少症特征^[18]。但该类模型用于某一特定因子在肌少症发病中的机制研究,适用范围局限,无法大规模运用。

2.1.3 基因突变法 有研究发现 HtrA2/Omi 蛋白 276 位丝氨酸错义突变导致的运动神经元退变 (motor neuron degeneration 2, mnd2), *mnd2* 纯合子小鼠的肌量、肌力和运动功能低于野生型和杂合子小鼠,进一步通过肌肉形态、肌纤维高通量、基因表达分析,证实 *mnd2* 小鼠表现出肌少症症状以及早衰性死亡^[19],此类方法为肌少症模型构建提供新思路。该造模方法的适用范围、局限性同基因过度表达法类似。

2.2 饮食诱导法

该方法在构建肌少症动物模型时应用广泛,通

过改变碳水化合物、脂质和维生素营养物质摄入,改变宿主代谢状态,诱导肌少症发病。有研究证明微生物衍生的饮食代谢途径在衰老、肌少症中起重要作用,年龄相关肌少症大鼠的肠道微生物群不同于肌肉质量正常大鼠^[20]。

高脂饮食诱导法试验成本低、实践方法简易,是常用的肌少症造模方法。Brown 等^[21]选取 4 周龄 *C57BL/6* 雄性小鼠,分别予高脂肪饮食 (60% 脂肪) 或正常食物 (17% 脂肪) 喂养,发现高脂饮食年轻、老年小鼠的肌肉横截面积均减少,老年高脂饮食小鼠腓肠肌肌肉质量下降、握力减低;高脂饮食喂养小鼠相对肌肉质量的下降幅度高于正常食物喂养者。

维生素 D 在钙、骨骼和肌肉稳态维持中发挥着重要作用,因此维生素 D 诱导法同样用于构建肌少症动物模型。Nakamura 等^[22]给予 6 周龄小鼠喂食低维生素 D、标准维生素 D 饮食 4 周,然后采用下肢吻合器固定小鼠 3 周,发现低维生素 D 饮食的小鼠腓肠肌横截面积显著小于标准维生素 D 喂食小鼠。但维生素 D 诱导法尚不如高脂饮食诱导法成熟、应用广泛,维生素 D 基因敲除也同样可用于肌少症模型构建^[23]。

2.3 药物注射诱导法

糖皮质激素可通过减少蛋白质合成与增加蛋白质降解诱导骨骼肌萎缩^[24]。Kim 等^[25]给小鼠腹腔注射地塞米松后,小鼠体质量减轻、握力减少、肌肉萎缩,出现了典型的肌少症症状,成功构建肌少症模型。D-半乳糖可以诱导线粒体功能障碍、氧化应激、细胞损伤和炎症等途径导致衰老发生^[26],进而引发骨骼肌萎缩。王可欣等^[27]对 8 周龄 KM 小鼠每天皮下注射 500 mg/kg 的 D-半乳糖共计 12 d,发现小鼠体质量净增长减少、肌力下降,腓肠肌肌纤维和肌丝密度下降、收缩性能下降,与老年小鼠的骨骼肌老化相似,同时小鼠抗应激能力低下,成骨细胞凋亡增加,该模型可用作肌少症与骨质疏松研究模型、亚急性衰老模型。上述药物诱导的动物模型均可以观察到肌少症症状和病理特征,表明以上药物诱导的动物模型可应用于肌少症的相关研究中,缺点在于小鼠个体差异大不易控制,药物注射操作繁琐、药物种类剂量标准繁多、副作用不一,极易造成误差,本模型同自然衰老模型相比免疫、行为差异大。其他药物正在进一步探索中。

2.4 废用性萎缩法

废用性萎缩本质是利用失重或者微重力条件导致肌肉萎缩,目前常用的方法有后置固定、去神经萎缩、后置卸载等。

固定化萎缩法是采用石膏或者夹持器固定动物,模拟长期卧床人群中肌减少症的发生和发展。Nakamura 等^[22]采用夹持器将髋关节、膝关节和踝关节最大屈曲位置固定在左后足上,将背部皮肤拉至足部,右后肢作为对照,成功构建了固定化肌萎缩模型。但此方法成本高、用途局限,未能大规模应用。

去神经萎缩法包括切断胫神经或坐骨神经。银欢等^[28]对雄性 Wistar 大鼠,一组切断中段坐骨神经,另一组结扎切断胫神经,发现两组大鼠的肌肉湿重、横截面积均降低,但切断坐骨神经的部分大鼠出现皮肤溃疡、坏死,故建议选用胫神经切断术构建肌少症模型。

后置卸载萎缩法是通过单侧后肢悬吊、双侧后肢悬吊、尾部牵引悬吊等方法,引起神经肌肉连接不稳定或去神经支配导致肌少症。动物后肢卸载前 2 周内,肌肉质量迅速减少直至达到最低点,并保持新的低水平稳定状态。后肢悬吊可减少腓肠肌、股四头肌的肌肉质量^[29]。发现该方法不需要专业设备及手术干预,且肢体卸载部分可逆,可进行更多实验设计,故在废用性萎缩模型中更常用。

2.5 骨髓移植法

骨髓移植法通过影响卫星细胞数量与功能导致肌肉衰老。Wang 等^[30]将年轻或年老的骨髓细胞移植(transplantation of bone marrow cells, BMCs)于年轻小鼠体内,将年轻的 BMCs 移植到年轻或老年小鼠体内,发现接受年轻 BMCs 的 10 月龄和 20 月龄小鼠肌纤维横截面积和对照组相似,接受老年小鼠 BMCs 的 20 月龄老年小鼠肌纤维横截面积低于移植老年 BMCs(或非移植)的 10 月龄小鼠,证明肌少症发生率、肌纤维表型的变化与骨髓细胞年龄密切相关。此类模型可用于肌少症免疫系统相关机制的研究,目前该类方法还处于初步探索阶段,尚未能大规模应用。

2.6 卵巢切除模型

雌激素水平降低改变氧化还原平衡、影响线粒体功能及生物合成,从而导致肌肉质量及力量水平下降^[31]。更年期后雌激素缺乏是老年女性肌肉质量下降的重要原因, Peyton 等^[32]通过对 C57BL/6J 雌性小鼠进行双侧卵巢切除术,模拟更年期女性雌激素丧失,在雌激素缺乏 16 周后,解剖胫骨前肌,对小鼠骨骼肌进行整体磷酸化蛋白质组学分析。实验结果证明卵巢切除组与对照组小鼠体质量存在显著差异;雌激素丧失会重塑骨骼肌磷酸蛋白质组,影响肌节的磷酸蛋白,而肌节是肌纤维的重要收缩单位。此类模型在研究肌肉萎缩性疾病中雌激素相关的细胞分子机制、性别差异等方面发挥重要作用。

3 小 结

综上,肌少症动物模型有衰老模型和诱发肌肉萎缩模型两大类,造模方法包括自然衰老、加速衰老、基因工程、饮食诱发、药物注射、失用性萎缩、骨髓移植、卵巢切除等。各种造模方法的机制各不相同,造模时间、造模工具、造模成本及模型适用范围也不尽相同,目前最佳的肌少症模型及造模方法尚未有定论,动物寿命、死亡率、造模周期、试验成本、机制一致性、实验精准性都是研究热点。研究者可根据研究目的、方向选择合适的造模方法构建单种或多种肌少症动物模型,进行肌少症机制、预防、治疗靶点等方面研究。

【参考文献】

- [1] 刘厚莲. 世界和中国人口老龄化发展态势[J]. 老龄科学研究, 2021, 9(12): 1-16. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5898.2021.12.002.
- [2] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2636-2646. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
- [3] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(1): 16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- [4] Mankhong S, Kim S, Moon S, et al. Experimental models of sarcopenia: bridging molecular mechanism and therapeutic strategy[J]. Cells, 2020, 9(6): 1385. DOI: 10.3390/cells9061385.
- [5] Kadoguchi T, Shimada K, Miyazaki T, et al. Promotion of oxidative stress is associated with mitochondrial dysfunction and muscle atrophy in aging mice[J]. Geriatr Gerontol Int, 2020, 20(1): 78-84. DOI: 10.1111/ggi.13818.
- [6] Takeda T, Hosokawa M, Higuchi K. Senescence-accelerated mouse (SAM): a novel murine model of senescence[J]. Exp Gerontol, 1997, 32(1-2): 105-109. DOI: 10.1016/s0531-5565(96)00036-8.
- [7] Makida K, Nishida Y, Morita D, et al. Low energy irradiation of narrow-range UV-LED prevents osteosarcopenia associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse prone 6[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11892. DOI: 10.1038/s41598-020-68641-8.
- [8] Liu HW, Chang YC, Chan YC, et al. Dysregulations of mitochondrial quality control and autophagic flux at an early age lead to progression of sarcopenia in SAMP8 mice[J]. Biogerontology, 2020, 21(3): 367-380. DOI: 10.1007/s10522-020-09867-x.
- [9] Derave W, Eijnde BO, Ramaekers M, et al. Soleus muscles of SAMP8 mice provide an accelerated model of skeletal muscle senescence[J]. Exp Gerontol, 2005, 40(7): 562-572. DOI: 10.1016/j.exger.2005.05.005.
- [10] Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating

- skeletal muscle growth and atrophy[J]. FEBS J, 2013, 280(17): 4294-4314. DOI: 10.1111/febs.12253.
- [11] Mavalli MD, DiGirolamo DJ, Fan Y, *et al.* Distinct growth hormone receptor signaling modes regulate skeletal muscle development and insulin sensitivity in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(11): 4007-4020. DOI: 10.1172/JCI42447.
- [12] Aguilar V, Alliouachene S, Sotiropoulos A, *et al.* S6 kinase deletion suppresses muscle growth adaptations to nutrient availability by activating AMP kinase[J]. Cell Metab, 2007, 5(6): 476-487. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.05.006.
- [13] Castets P, Lin S, Rion N, *et al.* Sustained activation of mTORC1 in skeletal muscle inhibits constitutive and starvation-induced autophagy and causes a severe, late-onset myopathy[J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 731-744. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.03.015.
- [14] Ma L, Nidadavolu LS, Yang H, *et al.* Targeted deletion of interleukin-6 in a mouse model of chronic inflammation demonstrates opposing roles in aging: benefit and harm[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2021, 76(2): 211-215. DOI: 10.1093/gerona/glaa156.
- [15] Mayeuf-Louchart A, Thorel Q, Delhay S, *et al.* Rev-erb- α regulates atrophy-related genes to control skeletal muscle mass[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14383. DOI: 10.1038/s41598-017-14596-2.
- [16] Wiedmer P, Jung T, Castro JP, *et al.* Sarcopenia-molecular mechanisms and open questions[J]. Ageing Res Rev, 2021, 65: 101200. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101200.
- [17] Li J, Yi X, Yao Z, *et al.* TNF receptor-associated factor 6 mediates TNF α -induced skeletal muscle atrophy in mice during aging[J]. J Bone Miner Res, 2020, 35(8): 1535-1548. DOI: 10.1002/jbmr.4021.
- [18] Kamei Y, Miura S, Suzuki M, *et al.* Skeletal muscle FOXO1 (FKHR) transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control[J]. J Biol Chem, 2004, 279(39): 41114-41123. DOI: 10.1074/jbc.M400674200.
- [19] 周吴函. 基于 mnd2 小鼠骨骼肌 NRF-1/NRF-2 的差异表达探讨核-线粒体失衡在肌少症发病中的作用[D]. 吉林: 吉林大学, 2020: 6-9. DOI:10.27162/d.cnki.gjlin.2020.000396.
- [20] Siddharth J, Chakrabarti A, Pannérec A, *et al.* Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats[J]. Aging (Albany NY), 2017, 9(7): 1698-720 DOI: 10.18632/aging.101262.
- [21] Brown LA, Perry RA Jr, Haynie WS, *et al.* Moderators of skeletal muscle maintenance are compromised in sarcopenic obese mice[J]. Mech Ageing Dev, 2021, 194: 111404. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111404.
- [22] Nakamura S, Sato Y, Kobayashi T, *et al.* Vitamin D protects against immobilization-induced muscle atrophy *via* neural crest-derived cells in mice[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12242. DOI: 10.1038/s41598-020-69021-y.
- [23] Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3189. DOI: 10.3390/nu12103189.
- [24] Du XL, Xu WJ, Shi JL, *et al.* Glucocorticoid receptor alpha targets SLC2A4 to regulate protein synthesis and breakdown in porcine skeletal muscle cells[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 721. DOI: 10.3390/biom11050721.
- [25] Kim S, Kim K, Park J, *et al.* *Curcuma longa* L. Water extract improves dexamethasone-induced sarcopenia by modulating the muscle-related gene and oxidative stress in mice[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(7):1000. DOI: 10.3390/antiox10071000.
- [26] 刘建亚, 冯文静, 王仁萍, 等. D-半乳糖致衰老动物模型及其机制研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(3): 224-227. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.03.049.
- [27] 王可欣, 陈彩玲, 郑晓艳, 等. 辅酶 Q (10) 对 D-半乳糖致雌性小鼠骨微结构和肌原纤维的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(11): 1544-1550. DOI:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.11.013.
- [28] 银欢, 赵建文. 建立大鼠失神经支配骨骼肌萎缩模型适宜方法的研究[J]. 沈阳医学院学报, 2008, 10(2): 81-82, 855. DOI:10.3969/j.issn.1008-2344.2008.02.006.
- [29] Speacht TL, Krause AR, Steiner JL, *et al.* Combination of hind-limb suspension and immobilization by casting exaggerates sarcopenia by stimulating autophagy but does not worsen osteopenia[J]. Bone, 2018, 110: 29-37. DOI: 10.1016/j.bone.2018.01.026.
- [30] Wang Y, Wehling-Henricks M, Welc SS, *et al.* Aging of the immune system causes reductions in muscle stem cell populations, promotes their shift to a fibrogenic phenotype, and modulates sarcopenia[J]. FASEB J, 2019, 33(1): 1415-1427. DOI: 10.1096/fj.201800973R.
- [31] McMillin SL, Minchew EC, Lowe DA, *et al.* Skeletal muscle wasting: the estrogen side of sexual dimorphism[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 322(1): C24-C37. DOI: 10.1152/ajpcell.00333.2021.
- [32] Peyton MP, Yang TY, Higgins L, *et al.* Global phosphoproteomic profiling of skeletal muscle in ovarian hormone-deficient mice[J]. Physiol Genomics, 2022, 54(11): 417-432. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00104.2022.

(编辑: 郑真真)