

# 面对衰老,最新研究发现骨骼肌可能在“自救”

● 本报记者 朱汉斌 ● 朱嘉豪

在自然衰老过程中,我们的骨骼肌的许多功能都不可避免地发生衰退。然而,有趣的是,中山大学近期一项研究显示,骨骼肌也会“自救”,在其衰老阶段可能存在抵抗机制,以应对其功能的衰退。

近日,中山大学中山医学院教授张宏波团队与合作者利用单细胞-单核转录组测序技术,建立起迄今细胞类型最为全面的、跨越成年人类全年龄段的骨骼肌衰老整合图谱,解析了构成骨骼肌的不同细胞类型及多项骨骼肌衰老调节机制。相关成果发表于《自然-衰老》。

《自然-衰老》针对该研究发表了简讯文章,并引用美国国立卫生研究院教授 Vittorio Sartorelli 的点评高度评价了这项研究:“全面绘制了人类成年至衰老过程的骨骼肌所有细胞的演变蓝图,为今后深入研究人类骨骼肌生理机能和衰老机制奠定重要基础。”

骨骼肌如何抵抗衰老?这离不开特别的肌纤维细胞。不同于人体的绝大



图片来源:摄图网

部分细胞,它拥有上百个控制其行为和特征的“大脑”——细胞核。在这些“大脑”中,研究最新发现一类与促进突触形成相关的突触调节型肌纤维核,在衰老的骨骼肌中会自发性增多。团队推测,作为一种保护性细胞核,它们可能通过重塑神经支配来延缓骨骼肌的功能衰退。

在骨骼肌衰老过程中,人体骨骼肌的白肌纤维往往比红肌纤维更早衰退。然而研究发现,这两种肌纤维细胞

可能都存在“自救”行为。当白肌纤维数量减少时,结构功能良好的红肌纤维的细胞核开始具备白肌纤维的特征,发生自发补偿修复。衰老的白肌纤维此时也会出现再生现象,两者协同对骨骼肌衰老产生了抵抗机制。

针对骨骼肌衰老时间长、细胞结构复杂的研究特点,张宏波团队与英国 Sanger 研究所教授 Sarah Teichmann 合作在更大的时间跨度和不同的位置分布上进行骨骼肌样本的收集,样本年龄涵盖 20~75 岁,并将单细胞核测序的方法引入课题,研究骨骼肌纤维每个细胞核的差异性特征。

衰老伴随的骨骼肌萎缩无力是导致老年人活动受限、跌倒后骨折瘫痪的主要原因之一。论文共同通讯作者张宏波表示,骨骼肌衰老引发的功能衰退对身体健康造成的危害会随年龄增大而愈发严重,轻者因肌萎缩引发肌少症,重者因骨骼肌功能严重不全而丧失基本运动功能。

2023 年底,张宏波团队曾发布首

个人类肢体发育单细胞时空图谱,解析胎儿四肢的细胞演变路径和空间位置的决策过程。研究四肢发育和骨骼肌衰老的两个课题几乎同时开展。“我们关注了细胞命运的两极,如果说发育是‘从哪里来’的问题,衰老则是‘到哪里去’的问题。”张宏波说。

研究团队以网站形式提供了这份骨骼肌衰老整合图谱和一份小鼠骨骼肌衰老图谱,用以研究物种保守性衰老机制。另外,根据之前肢体发育的工作,还提供了一份胚胎肢体发育的时空细胞图谱,用以联合探索骨骼肌发育生长、衰老机制。

“我们期待这些图谱能够为对骨骼肌发育、衰老、生理、病理感兴趣的的基础或临床研究者提供翔实的数据参考,也期待今后能有更多的研究因此进入骨骼肌领域,一起推动相关领域研究进展。”张宏波说。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1038/s43587-024-00613-3>

## 全球首例猪到人临床异种肝移植手术完成

本报讯 日前,云南农业大学教授魏红江团队与安徽医科大学第一附属医院教授孙倍成团队合作,在合肥将 10 基因编辑供体猪的肝脏移植到一位 71 岁右叶巨大肝癌男性患者身上。

经过检索证实,这是世界首例猪到人的临床异种肝移植手术,也是全球第五例猪到人的异种器官移植手术,开创了基因编辑猪异种肝移植的先河。

截至目前,患者没有发生超急性和急性排斥反应,凝血系统没有障碍。移植猪肝脏每天有 200 毫升左右金黄色胆汁分泌,CT 和 B 超证实移植猪肝脏肝动脉、门静脉、肝静脉血流正常。患者肝功能恢复正常,目前已能下地自由活动。

此次手术首先切除了患者右肝的巨大肿瘤,术中证实剩余的左叶肝脏不足以维持肝癌患者的肝功能,于是将 514 克重的 10 基因编辑供体猪(11 月龄,体重 32 千克,雄性)肝脏移植到患者右侧肝窝内。手术非常顺利,即刻分泌胆汁。

此次移植的供体猪肝脏取自云南农业大学云南省小型猪基因编辑与异种器官移植重点实验室。魏红江团队告诉《中国科学报》,此次使

用的 10 基因编辑供体猪是目前一种新的多基因组合,也是全球报道的第 4 个超过 10 个基因编辑的供体猪。

其中,GGTA1、CMAH、 $\beta$ 4GalNT2 是目前已知的 3 个猪异种糖抗原合成基因,敲除这 3 个基因可抑制超急性排斥反应。hCD46、hCD55、hCD59 是 3 个抑制人补体系统活化的调节蛋白,过表达这 3 个补体调节蛋白可有效缓解急性体液排斥反应。hTBM、hCD39、hEPCR 是 3 个抑制凝血发生的蛋白,过表达这 3 个蛋白可有效抑制血栓形成,同时可以减轻移植后的炎症反应。hCD47 是巨噬细胞等免疫细胞识别自我与非自我的标志物,过表达 hCD47 可减轻免疫细胞活化产生的排斥反应。

华中科技大学同济医学院附属同济医院器官获取组织首席顾问陈忠华说:“该项突破性进展不仅在近期内为超米兰标准的巨大肝癌患者带来福音,同时也使我们有机会观察真正意义上的临床异种肝移植病理、生理变化,不得不说是

是一个关键性突破。”

(温才妃 王敏)

本报讯 中国科学院上海药物研究所研究员甘勇团队与国家纳米科学中心研究员施兴华团队合作,设计合成了多种不同形状的药物载体,并通过透射电子显微镜等技术进行了详细表征,为设计高效递释的药物载体以穿越体内复杂屏障提供了全新思路。5 月 21 日,相关研究发表于美国《国家科学院院刊》。

近年的研究表明,载体的物理属性是决定其与生物屏障相互作用的关键因素。

研究团队发现,尖锐棱形的纳米载体(ENP5)在体内外高间质压环境中展现出更优异的外渗和内渗能力。在此基础上,研究人员在小鼠模型中评价了负载化疗药物阿霉素(Dox)的不同形状载体的抗肿瘤药效,发现 Dox@ENP5 对肿瘤的抑制显著增强。

研究团队进一步通过实验发现,在血管外渗过程中,载体的高曲率有助于减少流体阻力,加快棱形载体的迁移速度;在组织内渗过程中,高曲率通过促进载体的旋转运动,增加其在高压密集的细胞外基质中的跳跃频率,有效加速载体向肿瘤深层的穿透,显著提升了药物的递送效率。(江庆龄)

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1073/pnas.2319880121>

研究揭示药物载体高效递释新机制