

高天,董健健,喻绪恩. DMD 模型鼠 mdx 小鼠线粒体损伤的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(6): 793-798.
GAO T, DONG J J, YU X E. Progress of research into mitochondrial injury in mdx mice [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(6): 793-798.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.06.012

DMD 模型鼠 mdx 小鼠线粒体损伤的研究进展

高天^{1,2},董健健^{1,2},喻绪恩^{1,2*}

(1. 安徽中医药大学神经病学研究所,合肥 230038;2. 安徽中医药大学神经病学研究所附属医院,合肥 230061)

【摘要】 Duchenne 肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是一种由编码抗肌萎缩蛋白的 *Dystrophin* 基因突变导致的致死性、进行性、X 连锁隐性遗传肌肉疾病。目前, DMD 尚无治愈手段, 临床研究进展缓慢, 动物模型的建立对 DMD 的实验研究作用越来越重要。结合研究发现, mdx 小鼠具有 DMD 患者相同的发病机制, 广泛应用于 DMD 病理机制和新药开发的研究中。线粒体损伤是 DMD 重要的病理机制之一, 对线粒体的保护是 DMD 的潜在治疗靶点, 因此探讨 mdx 小鼠与线粒体损伤的关系具有重要意义。本文就近年来 DMD 模型鼠 mdx 小鼠线粒体损伤的研究进展进行综述, 为相关实验提供参考。

【关键词】 Duchenne 肌营养不良; 线粒体损伤; 动物模型; mdx 小鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 06-0793-06

Progress of research into mitochondrial injury in mdx mice

GAO Tian^{1,2}, DONG Jianjian^{1,2}, YU Xuen^{1,2*}

(1. Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China; 2. Affiliated Hospital of the Neurology Institute, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

Corresponding author: YU Xuen. E-mail: 1573872895@qq.com

【Abstract】 Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a lethal, progressive, X-linked recessive hereditary muscle disease caused by a mutation in the gene encoding dystrophin. Currently, no cure for DMD is available, and clinical research is progressing slowly. The establishment of animal models is becoming increasingly important for experimental research on DMD. Following the research findings that mdx mice have the same pathogenesis as DMD patients, this model is widely used in the study of DMD pathogenesis and drug development. Mitochondrial injury is one of the most important pathological mechanisms of DMD, and mitochondrial protection is a potential therapeutic strategy for DMD, and thus it is significant to study mitochondrial injury in mdx mice. This article reviews the progress of research into mitochondrial injury in DMD model mdx mice in recent years to provide a reference for related experiments.

【Keywords】 Duchenne muscular dystrophy; mitochondrial injury; animal model; mdx mice

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Duchenne 肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 是一种由编码抗肌萎缩蛋白的 *Dystrophin* 基因突变导致的严重的进行性、遗传性神经肌肉萎缩疾病^[1], 患儿初期以肌肉无力、萎缩、强

直等表现为主, 全球男性婴儿患病率约为 1/5000^[2]。目前, DMD 尚无有效的治疗手段, 仅依靠糖皮质激素延缓病程的发展^[3]。中西医结合治疗可能是 DMD 有效治疗方法的优化选择^[4], 其他各

【基金项目】 安徽省高校自然科学研究重点项目 (KJ2021A0550), 安徽中医药大学临床科研自然重大项目 (2021sfyle02)。

Funded by the Key Project of Natural Science Research Project of Universities in Anhui Province (KJ2021A0550), Anhui University of Chinese Medicine Clinical Research Natural Major Project (2021sfyle02)。

【作者简介】 高天, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 神经肌肉病。Email: 2796410153@qq.com

【通信作者】 喻绪恩, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 神经肌肉病。Email: 1573872895@qq.com

种治疗手段大多处于实验阶段,因此相关动物模型的替代研究成为时下研究的热点。已经建立的 DMD 动物模型包括小鼠、犬、猫、斑马鱼及秀丽隐杆线虫等,mdx 小鼠因具有与 DMD 患者相同的遗传基础,且临床表现相似,被广泛应用于探究 DMD 的发病机制、病理改变、实验治疗等领域。在细胞水平上,抗肌萎缩蛋白结构的缺陷损害了细胞膜的稳定性,诱导氧化应激和肌酸激酶流出,致使肌肉收缩和储存能量损失,同时 Ca^{2+} 异常流入激活蛋白酶并导致线粒体 Ca^{2+} 超载和功能障碍^[5]。线粒体损伤影响 DMD 病程的发展,在疾病的进展中发挥了重要作用,迄今国内外对于线粒体损伤与 mdx 鼠之间的关系仍未有系统性、一致性的研究报道,所以本文聚焦于 mdx 小鼠线粒体损伤的研究进展进行综述。

1 mdx 小鼠

mdx 小鼠是 DMD 研究使用最广泛的动物模型^[6]。在 20 世纪 80 年代初,C57BL/10ScSn 小鼠种群中发现具有高水平酶学和肌肉组织学病变的 mdx 小鼠^[7]。该品系小鼠在 *Dmd* 基因的第 23 号外显子发生无义突变(C 转变成 T),从而中止全长抗肌萎缩蛋白的表达^[8]。尽管 mdx 小鼠缺乏抗肌萎缩蛋白但临床症状轻微,没有表现出 DMD 的致病进程,寿命也没有显著缩短,肌肉萎缩、脊柱侧弯和心力衰竭等严重的肌营养不良表型直到小鼠 15 个月或以上才会发生。相比之下,DMD 患者的寿命往往活不过 30 岁^[9]。*Utrn* 基因的表达增加是 mdx 小鼠症状轻微的原因之一,该基因由于具有 *Dmd* 基因的同源性,可编码部分替代抗肌萎缩蛋白的 UTROPHIN 蛋白,在 DMD 患者的身上也是如此。此后设计了敲除 *Dmd* 基因和 *Utro* 基因的双基因敲除(double-knockout,DKO)小鼠^[10],具有更严重的表型,在 20 周龄左右因呼吸衰竭而死亡^[11]。研究显示,mdx 小鼠骨骼肌经历了不同的阶段:出生后的 2 周生长发育正常,3 ~ 6 周出现惊人的坏死^[12]。随后,由于肌细胞强大的再生能力,大部分骨骼肌进入了相对稳定的阶段,MASSOPUST 等^[13]报道证实了这一结论。此外,在 mdx 小鼠的骨骼肌中,膈肌的恶化最严重^[14],膈肌和肋间肌退行性变化引起的呼吸衰竭是导致 DMD 患者死亡的主要原因^[15]。

mdx 小鼠作为临床前研究,主要集中在治疗方法的开发上^[16],几十年来,丰富了对抗肌萎缩蛋白

生物学功能和 DMD 病理学的认识。当下,DMD 的致病基因已经明确,但其发病机制还不明了^[17],许多继发性病理生理过程加剧 DMD 的肌肉病理学,如免疫和炎症过程^[18]、钙稳态改变、氧化应激、细胞凋亡和自噬缺陷等,而对于线粒体损伤的研究成为时下热点,线粒体损伤与 DMD 早期阶段的肌肉损伤之间的潜在联系可能应用于指导临床前线粒体靶向治疗。

2 mdx 小鼠的线粒体损伤病理机制

关于 DMD 的线粒体损伤研究最早追溯到 1967 年,HUDGSON 等^[19]在电子显微镜下发现 DMD 患者肌肉中线粒体结构上发生了体积增大和卷曲。在此基础上,展开了对线粒体结构和功能的深入研究,以期了解线粒体损伤在 mdx 小鼠中的作用,阐明 DMD 的发病机制。

2.1 线粒体结构损伤

线粒体结构完整性对于维持肌肉健康至关重要^[20],8 周龄 mdx 小鼠骨骼肌组织电镜下可见线粒体形态和数量发生变化,严重者可出现空泡样改变^[21],表明 mdx 小鼠肌细胞线粒体结构损伤严重。DUBININ 等^[22]观察 mdx 小鼠心肌线粒体超微结构的变化,发现线粒体有明显肿胀,而且一些肿胀的线粒体显示嵴破坏。MOORE 等^[23]研究发现,在肌纤维损伤之前,来自雄性 mdx 和雌性 mdx 携带者小鼠的骨骼肌除了线粒体功能降低之外,还呈现异常的线粒体结构、嵴数目减少和线粒体内大空隙。WATKINS 等^[24]研究发现,DMD 患者股外侧肌再生肌纤维中存在结构损伤的线粒体。为此,线粒体结构损伤的修复也可能成为 DMD 的治疗途径。

2.2 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍被认为既是许多神经系统疾病的促进因素之一^[25],也是导致 DMD 骨骼肌萎缩的重要原因之一,研究发现 mdx 小鼠肌肉组织中线粒体能量代谢异常、 Ca^{2+} 超载、氧化应激、自噬异常等都参与 DMD 的病理进程。

2.2.1 线粒体能量代谢异常

线粒体是真核生物细胞进行生物氧化和能量转换的场所,其为细胞的生命活动提供大部分能量,因此又叫作细胞的“动力工厂”。线粒体在 ATP 的合成中发挥着至关重要的作用,通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)释放氧气合成 ATP,骨骼肌呈现两种空间和功能上不同的线粒体

群体:肌原纤维间线粒体(intermyo-fibrillar mitochondria, IFM)和肌膜下线粒体(subsarcolemmal mitochondria, SSM), IFM 位于靠近 I 带的肌原纤维间隙,提供细胞收缩所需的大部分 ATP,涵盖了大部分的线粒体,SSM 位于肌膜下方,占骨骼肌总线粒体的 10% ~ 15%^[26]。PERCIVAL 等^[27]研究发现 mdx 小鼠肌肉中 SSM 密度降低了 39%,还发现由于抗肌萎缩蛋白的缺乏导致 mdx 小鼠中骨骼肌线粒体的 ATP 合成能力降低。线粒体的氧化磷酸化系统由 4 种呼吸链酶复合物(复合物 I-IV)和 ATP 合酶复合物(复合物 V)组成,能够协调电子转移和建立 ATP 产生所必需的质子梯度。GAGLIANONE 等^[28]通过研究 12 周龄的 mdx 小鼠肌肉细胞中钙转运 ATP 酶的表达,发现趾长伸肌(extensor digitorum longus, EDL)中线粒体能量代谢减弱。KUZNETSOV 等^[29]研究发现 mdx 小鼠股四头肌所有呼吸链连接的线粒体酶的活性降低了约 50%。同时,参与有关线粒体能量代谢的基因表达下调,如 CHEN 等^[30]研究报道 DMD 患者骨骼肌线粒体功能和能量代谢的降低主要是由于核编码的线粒体基因的转录减少。肌肉的收缩依赖 ATP 的氧化磷酸化提供能量,可见线粒体能量代谢异常很大程度影响肌肉的收缩,提示 DMD 患者和 mdx 小鼠身上的肌肉萎缩、无力与线粒体能量代谢异常显著相关。

2.2.2 线粒体 Ca^{2+} 超载

肌内质网(sarco endoplasmic reticulum, SR/ER)负责蛋白质的折叠,提供肌纤维的连接,并与线粒体和 Ca^{2+} 稳态密切相关^[31]。骨骼肌的正常功能和存活离不开 Ca^{2+} 稳定的信号系统和 SR/ER 在肌纤维内构成广泛网络。有研究认为, Ca^{2+} 过量是有毒性的,且可致使肌细胞被破坏,这种现象也被称为 Ca^{2+} 超载,目前已被大多数人认可为线粒体损伤的诱因^[32]。在 DMD 中, Ca^{2+} 超载引起线粒体损伤和线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放显著^[33],同时肌细胞的细胞膜不稳定而引起细胞骨架的解体,也将导致胞质中游离的 Ca^{2+} 浓度增加。抗肌萎缩蛋白的缺乏与内质网应激通过改变 SR/ER 线粒体相互作用和肌肉运动过程中 Ca^{2+} 流动密切相关。BERTORINI 等^[34]研究发现,在 DMD 风险胎儿和后来发展为典型 DMD 早产儿的肌细胞中 Ca^{2+} 含量是正常胎儿的 36 倍。HUGHES 等^[35]研究发现,在 mdx 小鼠股四头肌肌肉中, Caspase 9 活性升高,诱导 mPTP 开

的阈值降低,表明 Ca^{2+} 滞留能力降低,与该肌肉中线粒体诱导的细胞凋亡有关。KUZNETSOV 等^[29]研究认为骨骼肌中抗肌萎缩蛋白的缺乏最有可能是由于肌纤维 Ca^{2+} 超载造成。对 mdx 小鼠的研究表明, NOX_2 的拉伸激活会迅速产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),触发 Ca^{2+} 通过拉伸激活通道进入,导致线粒体 Ca^{2+} 增加和 ROS 的产生共同导致肌肉损伤。在 DMD 患者的萎缩肌肉中发现 Park14 基因编码的 PLA2G6 蛋白高表达,进一步研究发现, PLA2G6 蛋白通过活化钙池操纵 Ca^{2+} 通道(store-operated calcium channels, SOC),促进 Ca^{2+} 内流,肌细胞内 Ca^{2+} 异常积累进一步导致 DMD 的发生,抑制 Park14 基因表达能够抑制 mdx 小鼠肌细胞 Ca^{2+} 过度内流,可能是治疗 DMD 的药物靶点^[36-37]。

2.2.3 线粒体氧化应激

在细胞反应中,如果内源性抗氧化剂无法清除过量产生的 ROS,将导致 ROS 的上升超过正常或生理的阈值水平,这一过程称为氧化应激反应。通俗地讲,就是体内细胞或细胞器中氧化产物水平和类型显著超过了正常稳态水平的一种状态^[38]。有证据表明,短暂的 mPTP 开口在这一过程发挥重要的生理作用,维持健康的线粒体稳态。对氧化应激的适应性还涉及线粒体内膜阴离子通道(inner membrane anion channel, IMAC),可见线粒体在调节 ROS 产生发挥了很重要的作用。 Ca^{2+} 超载可能会增加线粒体 ROS 的生成率,同时不平衡的 ROS 也将导致一种转录因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)的过度活化, NF- κB 在营养不良肌纤维中普遍存在,负责触发以及增强炎症途径^[39]。以上表明 Ca^{2+} 失调、氧化应激和炎症反应之间存在复杂的相互作用,共同介导 DMD 的病理进程。慢性炎症状态下,氧化应激可导致肌肉无力,涉及许多肌肉疾病诸如肌营养不良症的病理学^[40]。DISATNIK 等^[41]研究发现,在坏死前的 mdx 小鼠肌肉中,存在编码抗氧化酶基因的表达异常,提示存在氧化应激反应。GROUNDS 等^[42]通过检测 DMD 患者和 mdx 小鼠肌肉病理中相关生物标志物,发现 DMD 存在强烈的氧化应激,并且与肌坏死和炎症显著相关。

2.2.4 线粒体自噬异常

线粒体自噬由 LEMASTERS^[43]在 2005 年首次提出,主要指在氧化应激、营养缺乏和细胞衰老等刺激下,细胞内的线粒体发生去极化损伤,损伤的线粒体被特异性包裹进自噬体中,并与溶酶体融

合,从而完成损伤线粒体的降解,维持细胞内环境稳态。线粒体损伤会导致细胞死亡,在健康骨骼肌中,受损和去极化的线粒体可通过线粒体自噬途径选择性去除。在肌肉萎缩、衰老、各种肌病以及在 DMD 患者和 mdx 小鼠的肌肉组织中发现了线粒体自噬^[44],线粒体自噬受损是 mdx 小鼠的重要特征,在 DMD 的早期阶段,mdx 小鼠线粒体自噬下降,这表明在严重的临床表现出现之前,线粒体自噬推动了 DMD 的病程发展。2012 年,PAULY 等^[45]研究提出促进损伤线粒体的自噬清除可能是 DMD 患者的治疗策略。VALLADARES 等^[46]研究发现,自噬标志物如微管相关蛋白 1 轻链 3 II (microtubule-associated protein 1 light chain 3 II, LC3 II) 和核孔蛋白 p62 在 mdx 小鼠中水平增加。KANG 等^[47]实验研究发现 1 岁或更大的 mdx 小鼠心脏中线粒体自噬强于野生型小鼠,推测骨骼肌或心肌对线粒体自噬功能有着很强的依赖性。最近研究结果显示,mdx 小鼠骨骼肌肌纤维坏死前就表现出线粒体结构异常和线粒体自噬,TRIM72 通过促进线粒体自噬缓解 mdx 小鼠的肌肉炎症^[48],尿石素 A 作为一种天然化合物,激活 mdx 小鼠的线粒体自噬,从而达到恢复肌肉功能和增加存活率的目的^[49]。激活线粒体自噬对于 DMD 具有潜在治疗价值。

3 结语

目前,广泛公认的线粒体损伤是抗肌萎缩蛋白缺乏的后果之一,但线粒体损伤可能参与促进 DMD 病理进程。综上所述,不仅线粒体结构损伤会影响 mdx 小鼠肌肉功能,而且线粒体功能障碍(能量代谢、Ca²⁺ 稳态、氧化应激、线粒体自噬)也会影响 DMD 相关基因和蛋白的表达。因此,线粒体可能是治疗 DMD 的重要靶点,未来也需要更多的研究去探索线粒体损伤与 DMD 发病机制之间的联系。

参 考 文 献(References)

- [1] DUAN D, GOEMANS N, TAKEDA S, et al. Duchenne muscular dystrophy [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 13.
- [2] SHAH M N A, YOKOTA T. Cardiac therapies for Duchenne muscular dystrophy [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2023, 16: 17562864231182934.
- [3] BROOMFIELD J, HILL M, GUGLIERI M, et al. Life expectancy in Duchenne muscular dystrophy: reproduced individual patient data meta-analysis [J]. Neurology, 2021, 97(23): e2304-e2314.
- [4] 喻绪恩,余亚运,汪昌,等. 龟鹿二仙胶加味方联合泼尼松片治疗 Duchenne 型肌营养不良的疗效观察 [J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(3): 19-23.
- [5] YU X E, YU Y Y, WANG C, et al. Clinical effect of Jiawei Guilu Erxian glue combined with prednisone in treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. J Anhui Univ Chin Med, 2022, 41(3): 19-23.
- [6] MCGREEVY J W, HAKIM C H, MCINTOSH M A, et al. Animal models of Duchenne muscular dystrophy: from basic mechanisms to gene therapy [J]. Dis Model Mech, 2015, 8(3): 195-213.
- [7] ZAYNITDINOVA M I, LAVROV A V, SMIRNIKHINA S A. Animal models for researching approaches to therapy of Duchenne muscular dystrophy [J]. Transgenic Res, 2021, 30(6): 709-725.
- [8] BULFIELD G, SILLER W G, WIGHT P A, et al. X chromosome-linked muscular dystrophy (mdx) in the mouse [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984, 81(4): 1189-1192.
- [9] SICINSKI P, GENG Y, RYDER-COOK A S, et al. The molecular basis of muscular dystrophy in the mdx mouse; a point mutation [J]. Science, 1989, 244(4912): 1578-1580.
- [10] WAHLGREN L, KROKSMARK A K, TULINIUS M, et al. One in five patients with Duchenne muscular dystrophy dies from other causes than cardiac or respiratory failure [J]. Eur J Epidemiol, 2022, 37(2): 147-156.
- [11] 庞荣清,李自安,阮光萍,等. Duchenne 型肌营养不良小鼠模型鉴定及干细胞移植后 dystrophin 的变化 [J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(6): 81-84, 11.
- [12] PANG R Q, LI Z A, RUAN G P, et al. Identification of the method of establishment of a DKO mouse model of Duchenne muscular dystrophy and regeneration of dystrophin expression *in vivo* after stem cell transplantation [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2014, 22(6): 81-84, 11.
- [13] YUCEL N, CHANG A C, DAY J W, et al. Humanizing the mdx mouse model of DMD: the long and the short of it [J]. NPJ Regen Med, 2018, 3: 4.
- [14] CARNWATH J W, SHOTTON D M. Muscular dystrophy in the mdx mouse: histopathology of the soleus and extensor digitorum longus muscles [J]. J Neurol Sci, 1987, 80(1): 39-54.
- [15] MASSOPUST R T, LEE Y I, PRITCHARD A L, et al. Lifetime analysis of mdx skeletal muscle reveals a progressive pathology that leads to myofiber loss [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17248.
- [16] PERCIVAL J M, WHITEHEAD N P, ADAMS M E, et al. Sildenafil reduces respiratory muscle weakness and fibrosis in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy [J]. J Pathol, 2012, 228(1): 77-87.
- [17] LEE J, MYRIE N O, JEONG G J, et al. *In vivo* shear wave elasticity imaging for assessment of diaphragm function in muscular dystrophy [J]. Acta Biomater, 2023, 168: 277-285.
- [18] SHIRAKAWA T, IKUSHIMA A, MARUYAMA N, et al. A sandwich ELISA kit reveals marked elevation of titin N-terminal fragment levels in the urine of mdx mice [J]. Anim Model Exp Med, 2022, 5(1): 48-55.

- [17] 曾纛, 张成, 李才明, 等. 成肌调节因子 MyoD 和 myogenin 在不同月龄 DMD 模型鼠 mdx 小鼠的表达 [J]. 中国实验动物学报, 2006, 14(3): 183–185, 153.
ZENG Y, ZHANG C, LI C M, et al. Expression of myogenic regulatory factors MyoD and myogenin in DMD mouse model mdx mice at different age [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2006, 14(3): 183–185, 153.
- [18] ROSENBERG A S, PUIG M, NAGARAJU K, et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(299): 299rv4.
- [19] HUDGSON P, PEARCE G W, WALTON J N. Pre-clinical muscular dystrophy: histopathological changes observed on muscle biopsy [J]. Brain, 1967, 90(3): 565–576.
- [20] LEDUC-GAUDET J P, HUSSAIN S N A, BARREIRO E, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle health and aging [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8179.
- [21] 卜一, 张慧卿, 韩敬哲, 等. mTOR 调控自噬在 Duchenne 肌营养不良症肌纤维损害中的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(4): 240–244.
BU Y, ZHANG H Q, HAN J Z, et al. mTOR regulates autophagy in muscle fiber damage in Duchenne muscular dystrophy [J]. J Brain Nerv Dis, 2023, 31(4): 240–244.
- [22] DUBININ M V, TALANOV E Y, TENKOV K S, et al. Transport of Ca^{2+} and Ca^{2+} -dependent permeability transition in heart mitochondria in the early stages of Duchenne muscular dystrophy [J]. Biochim Biophys Acta Bioenerg, 2020, 1861(10): 148250.
- [23] MOORE T M, LIN A J, STRUMWASSER A R, et al. Mitochondrial dysfunction is an early consequence of partial or complete dystrophin loss in *mdx* mice [J]. Front Physiol, 2020, 11: 690.
- [24] WATKINS S C, CULLEN M J. A qualitative and quantitative study of the ultrastructure of regenerating muscle fibres in Duchenne muscular dystrophy and polymyositis [J]. J Neurol Sci, 1987, 82(1/2/3): 181–192.
- [25] JIA X, WANG Q, JI J, et al. Mitochondrial transplantation ameliorates hippocampal damage following status epilepticus [J]. Anim Model Exp Med, 2023, 6(1): 41–50.
- [26] HOPPELER H, FLUCK M. Plasticity of skeletal muscle mitochondria: structure and function [J]. Med Sci Sports Exerc, 2003, 35(1): 95–104.
- [27] PERCIVAL J M, SIEGEL M P, KNOWELS G, et al. Defects in mitochondrial localization and ATP synthesis in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy are not alleviated by PDE5 inhibition [J]. Hum Mol Genet, 2013, 22(1): 153–167.
- [28] GAGLIANONE R B, SANTOS A T, BLOISE F F, et al. Reduced mitochondrial respiration and increased calcium deposits in the EDL muscle, but not in soleus, from 12-week-old dystrophic mdx mice [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1986.
- [29] KUZNETSOV A V, WINKLER K, WIEDEMANN F R, et al. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle of the dystrophin-deficient mdx mouse [J]. Mol Cell Biochem, 1998, 183(1/2): 87–96.
- [30] CHEN Y W, ZHAO P, BORUP R, et al. Expression profiling in the muscular dystrophies: identification of novel aspects of molecular pathophysiology [J]. J Cell Biol, 2000, 151(6): 1321–1336.
- [31] PAULY M, ANGEBAULT-PROUTEAU C, DRIDI H, et al. ER stress disturbs SR/ER-mitochondria Ca^{2+} transfer: Implications in Duchenne muscular dystrophy [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(9): 2229–2239.
- [32] KRIEGER C, DUCHEN M R. Mitochondria, Ca^{2+} and neurodegenerative disease [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 447(2/3): 177–188.
- [33] 赵治鹏, 李善刚. DMD 的肌膜损伤机制及其修复治疗的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(6): 93–99.
ZHAO Z P, LI S G. Research progress on the mechanism of sarcolemma damage and repair treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(6): 93–99.
- [34] BERTORINI T E, CORNELIO F, BHATTACHARYA S K, et al. Calcium and magnesium content in fetuses at risk and pre-necrotic Duchenne muscular dystrophy [J]. Neurology, 1984, 34(11): 1436–1440.
- [35] HUGHES M C, RAMOS S V, TURNBULL P C, et al. Early myopathy in Duchenne muscular dystrophy is associated with elevated mitochondrial H_2O_2 emission during impaired oxidative phosphorylation [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(3): 643–661.
- [36] BOITTIN F X, PETERMANN O, HIRN C, et al. Ca^{2+} -independent phospholipase A2 enhances store-operated Ca^{2+} entry in dystrophic skeletal muscle fibers [J]. J Cell Sci, 2006, 119(18): 3733–3742.
- [37] ISMAIL H M, DORCHIES O M, PEROZZO R, et al. Inhibition of iPLA2 β and of stretch-activated channels by doxorubicin alters dystrophic muscle function [J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(7): 1537–1550.
- [38] ZOROV D B, JUHASZOVA M, SOLLOTT S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909–950.
- [39] CAPOGROSSO R F, COZZOLI A, MANTUANO P, et al. Assessment of resveratrol, apocynin and taurine on mechanical-metabolic uncoupling and oxidative stress in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy: a comparison with the gold standard, α -methyl prednisolone [J]. Pharmacol Res, 2016, 106: 101–113.
- [40] TERRILL J R, RADLEY-CRABB H G, IWASAKI T, et al. Oxidative stress and pathology in muscular dystrophies: focus on protein thiol oxidation and dysferlinopathies [J]. FEBS J, 2013, 280(17): 4149–4164.
- [41] DISATNIK M H, DHAWAN J, YU Y, et al. Evidence of oxidative stress in mdx mouse muscle: studies of the pre-necrotic state [J]. J Neurol Sci, 1998, 161(1): 77–84.
- [42] GROUNDS M D, TERRILL J R, AL-MSHHANI B A, et al.

Biomarkers for Duchenne muscular dystrophy: myonecrosis, inflammation and oxidative stress [J]. Dis Model Mech, 2020, 13(2): dmm043638.

[43] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. Rejuvenation Res, 2005, 8(1): 3-5.

[44] 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.

[45] PAULY M, DAUSSIN F, BURELLE Y, et al. AMPK activation stimulates autophagy and ameliorates muscular dystrophy in the mdx mouse diaphragm [J]. Am J Pathol, 2012, 181(2): 583-592.

[46] VALLADARES D, UTRERAS-MENDOZA Y, CAMPOS C, et al. IP₃ receptor blockade restores autophagy and mitochondrial

function in skeletal muscle fibers of dystrophic mice [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(11): 3685-3695.

[47] KANG C, BADR M A, KYRYCHENKO V, et al. Deficit in PINK1/PARKIN-mediated mitochondrial autophagy at late stages of dystrophic cardiomyopathy [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(1): 90-102.

[48] WU M, LI H, HE J, et al. TRIM72 alleviates muscle inflammation in mdx mice via promoting mitophagy-mediated NLRP3 inflammasome inactivation [J]. Oxid Med Cell Longev, 2023, 2023: 8408574.

[49] LUAN P, D'AMICO D, ANDREUX P A, et al. Urolithin A improves muscle function by inducing mitophagy in muscular dystrophy [J]. Sci Transl Med, 2021, 13(588): eabb0319.

[收稿日期] 2023-12-08

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx>

期待您的来稿!