

文章编号: 1004-7220(2022)02-0374-05

# 细胞因子介导的骨骼肌系统与免疫系统间调控网络

张子涵<sup>a,b</sup>, 杨欢<sup>a</sup>, 黄庆生<sup>a\*</sup>, 杨慧<sup>a,b\*</sup>

(西北工业大学 a. 生命学院; b. 特殊环境生物力学医学工程研究中心, 西安 710072)

**摘要:**骨骼肌系统与免疫系统之间存在着紧密的调控网络,两者共同参与骨骼肌系统和免疫系统的功能调节和应答,细胞因子则是构成这一调控网络的重要信号分子。骨骼肌萎缩所产生的细胞因子与骨骼肌加负荷力学刺激所产生的细胞因子具有不同的组成与生物学效应;正常免疫系统与异常免疫功能也可通过不同细胞因子的协同作用对骨骼肌施加影响,据此形成两大系统间复杂的调控网络。本文对细胞因子介导的骨骼肌系统与免疫系统间调控网络展开综述,以为骨骼肌萎缩的防治和机体免疫功能提高的力学干预提供理论依据。

**关键词:** 骨骼肌; 免疫; 细胞因子; 力学刺激

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.02.029

## Cytokine-Mediated Regulatory Networks Between Skeletal Muscle System and Immune System

ZHANG Zihan<sup>a,b</sup>, YANG Huan<sup>a</sup>, HUANG Qingsheng<sup>a\*</sup>, YANG Hui<sup>a,b\*</sup>

(a. School of Life Sciences; b. Biomechanics & Medical Engineering Research Center of Special Environment, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

**Abstract:** There is a tight regulatory network between the skeletal muscle system and the immune system, and they are jointly involved in functional regulation and response of the skeletal muscle system and the immune system. Cytokines are important signaling molecules that constitute this regulatory network. The cytokines produced by skeletal muscle atrophy and the cytokines produced by mechanical stimulation of skeletal muscle have different compositions and biological effects. The normal immune system and abnormal immune function can also affect skeletal muscle through the synergistic effect of different cytokines. According to this, a complex regulatory network between the two major systems is formed. The cytokine-mediated regulatory network between the skeletal muscle system and the immune system was reviewed in order to provide the theoretical basis for prevention and treatment of the skeletal muscle atrophy and mechanical intervention of the body immune function.

**Key words:** skeletal muscle; immune; cytokines; mechanical stimulation

骨骼肌系统与免疫系统是机体重要的两大系统,两大系统之间存在着紧密的调控网络,该调控网络在促进两大系统生理活动、维持机体内环境稳定与保证机体正常代谢中发挥着重要的作用。细胞因子作为重要信号分子,调控着两大系统相互间的调节与应答。

## 1 骨骼肌系统对免疫系统的调控作用

### 1.1 骨骼肌系统对免疫系统的抑制

骨骼肌是人体重要组成部分之一,也是人体维持正常健康的基础。同时,骨骼肌是一种分泌器官,可通过多种方式大量合成并分泌多种细胞因

收稿日期:2021-05-21; 修回日期:2021-07-12

基金项目:国家自然科学基金项目(31800781, 11722220),陕西省自然科学基金重点项目(2020JZ-11)

通信作者:杨慧,教授,E-mail: kittyyh@nwpu.edu.cn;黄庆生,副教授,E-mail: huangqingsheng@nwpu.edu.cn

\*为共同通信作者

子,如肌生成抑制蛋白(myostatin, MSTN)及其他促炎细胞因子。这些细胞因子影响骨骼肌系统的同时,也影响着免疫系统。其中,MSTN是一类由骨骼肌合成的细胞因子。史仍飞等<sup>[1]</sup>研究发现,MSTN表达量受不同机械牵张力学刺激的影响。在正常条件下,MSTN表达量较低;相反,骨骼肌去负荷MSTN过量表达引发肌肉萎缩等现象。过量表达的MSTN通过影响骨骼肌卫星细胞的活性及抑制成肌细胞的增殖影响骨骼肌系统,同时影响着机体的免疫系统,诱发多种免疫疾病及其他慢性疾病<sup>[2-3]</sup>。相关实验证明,C2C12细胞敲除MSTN基因后,其免疫系统发生变化<sup>[4]</sup>。另外,有动物实验证明,MSTN影响哺乳动物的免疫细胞发育<sup>[5]</sup>。

去负荷条件下,骨骼肌发生炎症反应,产生大量促炎细胞因子,这些促炎细胞因子抑制各种代谢因子的合成,从而影响机体的免疫系统。研究发现,骨骼肌炎症促进癌症、艾滋病等多种疾病的发生和发展,而这些疾病的晚期特征则再次回归到肌肉萎缩,严重时可导致恶病质综合征<sup>[6-7]</sup>。细胞因子在影响骨骼肌的同时,也在影响着机体的免疫系统。此外,骨骼肌去负荷可引发肌肉群的丢失,从而抑制免疫系统。肌肉减少症通过增强IL-23、IL-17细胞因子的功能促进自身免疫性疾病(如狼疮性肾炎)的发展,骨骼肌肌肉丢失也会损害T细胞中的线粒体呼吸和激活,并影响T辅助细胞亚群的平衡<sup>[8]</sup>。

综上所述,机体无时无刻不在接收外界的力学刺激,骨骼肌去负荷状态下产生一系列细胞因子,从而抑制机体的免疫系统。

## 1.2 骨骼肌系统对免疫系统的活化

骨骼肌系统在受到机械应力学刺激后可产生单核细胞趋化因子(monocyte chemoattractant protein, MCP)及IL-8等细胞因子,这些细胞因子可促进中性粒细胞的趋化性及完成一系列免疫反应<sup>[9]</sup>。Peterson等<sup>[10]</sup>研究发现,骨骼肌机械应变后,其条件培养基中出现细胞因子IL-6、IL-8及单核细胞趋化因子及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF);而在这些细胞因子中,IL-8和GM-CSF明显促进中性粒细胞趋化。首先,IL-8作为中性粒细胞趋化剂,可单独诱导趋化作用,具有显著促进中

性粒细胞趋化的作用;而GM-CSF作为中性粒细胞的直接趋化剂,可增强IL-8的趋化作用<sup>[11]</sup>。上述结果为更好研究中性粒细胞趋化和骨骼肌应变等力学刺激以及骨骼肌细胞的免疫学功能提供方向。

运动力学刺激可以通过增强骨骼肌从而增强免疫系统。研究表明,长期的适度有氧运动可能有助于降低老年人流感相关感染的风险,并改善老年人对流感或肺炎疫苗的免疫反应<sup>[12]</sup>。同时,高水平的体育锻炼可能通过其增强免疫力,降低癌症死亡率<sup>[13]</sup>。究其原因,首先是低强度运动可以增加淋巴细胞和自然杀伤细胞的数量。其次,运动可以增加肌肉生长抑制素抑制剂(follistatin)的合成,从而降低肌肉抑制素的抑制作用,提高机体免疫力,促进身体各项代谢恢复正常<sup>[14]</sup>。Calegari等<sup>[15]</sup>研究发现,运动训练能改善心力衰竭大鼠IL-10/TNF细胞因子平衡从而增强大鼠免疫功能。其中,IL-10是一种由多种免疫细胞产生的抗炎细胞因子,可有效防止脂质诱导的胰岛素抵抗<sup>[16]</sup>;同时,肌肉细胞中IL-10也可降低饮食引起的炎症反应,运动力学影响着机体免疫系统的正常代谢和功能<sup>[17]</sup>。

成年小鼠骨骼肌细胞可再生造血系统。骨骼肌细胞在转移到第2受体体内保持了再生能力,并且具有显著的造血分化能力。有相关研究证实,死亡小鼠在接受骨骼肌细胞后,造血系统功能恢复<sup>[18]</sup>。这一系列的实验发现都为造血系统的功能性研究提供新的思路想法。

综上所述,骨骼肌加负荷产生一系列细胞因子,从而增强机体的免疫力,活化免疫系统<sup>[19]</sup>。

## 2 免疫系统对骨骼肌系统的调控作用

### 2.1 骨骼肌炎症及再生的免疫应答反应

力学刺激引发急性肌肉损伤及自身机体代谢紊乱引发骨骼肌炎症反应。在炎症反应中,骨骼肌则是活跃的免疫反应场所,大量的免疫细胞、免疫因子聚集在骨骼肌组织环境中,单核细胞、淋巴细胞及中性粒细胞可在短时间内浸润骨骼肌组织,随后是巨噬细胞、树突状细胞更持久的浸润。炎症状态下的骨骼肌选择性释放单核细胞趋化因子及中性粒细胞趋化因子,从而趋化单核细胞和中性粒细胞大量聚集在骨骼肌炎症处,并修复损伤肌肉<sup>[20]</sup>。

参与骨骼肌炎症组织修复的巨噬细胞起源于骨髓中的单核细胞,而其发挥作用有两种主要激活方式,巨噬细胞经典激活(M1表型)和巨噬细胞选择性激活(M2表型)<sup>[21]</sup>。经典激活的方式往往伴随着促炎细胞因子(TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)的表达,而选择性激活伴随着抗炎细胞因子IL-10的表达(见表1)。陈咪咪等<sup>[22]</sup>研究发现,5%幅度拉伸的力学刺激下,巨噬细胞内抗炎类炎症因子表达的升高促进巨噬细胞M2的极化,从而增强骨骼肌系统的成骨作用。该现象也揭示了力学刺激可转换为机体内生物信号,从而控制重要的信号通路,发挥正常的生物学功能。此外,树突状细胞是一种骨髓来源的专职抗原提呈细胞,专门激活初始T细胞,并能启动适应性免疫反应。有实验表明,促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 可以促进树突状细胞参与骨骼肌免疫应答,修复受损肌肉组织<sup>[23]</sup>。

表1 巨噬细胞激活方式及相关细胞因子的表达

Tab.1 Macrophage activation mode and expression of related cytokines

巨噬细胞激活方式	相关细胞因子的表达
M1表型	促炎细胞因子 TNF $\alpha$ IL-1 $\beta$ IL-6
M2表型	抗炎细胞因子 IL-10

骨骼肌炎症反应中,在巨噬细胞及其他免疫细胞浸润受损肌肉组织的同时,调节性T细胞(Treg)也参与了骨骼肌炎症反应。Treg细胞是CD $_4^+$ CD $_{25}^+$ T淋巴细胞,这些细胞发挥强大的免疫抑制作用,限制免疫反应,并保持免疫耐受<sup>[24]</sup>。细胞因子IL-33的释放可以促进Treg细胞聚集并释放生长因子AREG,生长因子AREG作为表皮生长因子受体的配体,直接作用于卫星细胞来促进肌肉再生<sup>[25]</sup>。同时,Treg细胞也可通过控制巨噬细胞M1-to-M2的转换,参与骨骼肌免疫应答<sup>[26]</sup>。这更将骨骼肌与免疫紧紧地联系在一起,免疫系统不仅在抗肿瘤、对抗致病菌方面发挥作用,同时也在骨骼肌系统中发挥作用。另外,研究表明,自然杀伤细胞和效应T细胞也可以通过分泌IFN- $\gamma$ ,进而控制骨骼肌炎症反应巨噬细胞的表型和功能<sup>[27]</sup>(见图1)。同时,骨骼肌在炎症状态下会诱导免疫反应。首先,体外炎性培养的分化肌管能促进CD $_4^+$ 、CD $_8^+$ T的体外增殖,而且炎性环境中的肌细胞(尤其是分化肌纤维)也能够被诱导表达免疫表型<sup>[28]</sup>。其次,骨骼肌细胞是一

种兼职的抗原呈递细胞,接受炎症分子刺激后,成肌细胞表达MHC-II。

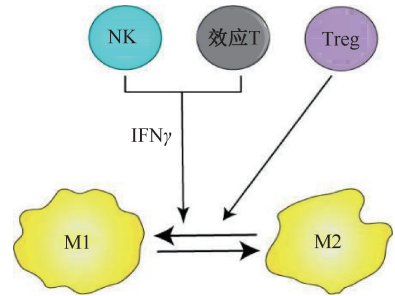


图1 NK、效应T及Treg对巨噬细胞表型的影响

Fig.1 Effects of NK, effector T and Treg on macrophage phenotype

非免疫组织的免疫反应及其功能决定了炎症反应的免疫应答过程。作为非免疫组织,骨骼肌具备十足的免疫功能。在炎症反应中,肌肉细胞具有表达和响应多种免疫相关表面分子、细胞因子和趋化因子的固有功能。

综上所述,骨骼肌炎症反应中,机体的免疫细胞及免疫因子积极响应,发挥免疫系统对骨骼肌系统的活化作用,增强骨骼肌的增殖与再生。

## 2.2 免疫系统老化对骨骼肌系统的影响

衰老与骨骼肌的质量和功能有很大的相关性。在现实生活中,虚弱的老年人经常会出现肌无力的现象,使得老年人跌倒、患病,丧失活动独立性<sup>[29]</sup>。衰老导致骨骼肌力学性能的改变,可表现在肌腱刚度、弹性模量的下降等方面<sup>[30]</sup>。其伴随着的肌肉质量损失及肌肉纤维化的现象,称为骨骼肌减少症,肌肉减少症的病理生理很复杂,而免疫衰老、慢性炎症性疾病的风险增加及对感染的易感性增加普遍被认为是肌肉减少症的主要诱因<sup>[31]</sup>。髓细胞可促进受损肌细胞的再生,将年轻骨髓细胞移植到老年鼠中,可以抑制肌肉减少症的发生;相反,将老年鼠的骨髓细胞移植到年轻小鼠体内,年轻小鼠的肌肉发生纤维化,加重了年轻小鼠的骨骼肌减少症<sup>[32]</sup>。由此可见,年龄对骨骼肌系统的影响可见一斑,而这种促进肌少症和体质衰弱发生的年龄相关机制则与炎症、免疫衰老、合成代谢抵抗和氧化应激升高息息相关<sup>[33]</sup>。巨噬细胞分为M1型和M2型,M2巨噬细胞又分为4个不同的亚型:M2a、M2b、M2c和M2d。其中,M2a型由IL-4和IL-13诱



导,并产生高水平的 IL-10、TGF- $\beta$  等分子,具有抗炎和促进组织修复等作用。衰老会导致抗炎 M2a 巨噬细胞数量的增加,进而导致肌肉纤维化,通过转基因表达阻止抗炎 M2a 巨噬细胞数量的增加,结果显示肌肉的纤维化减少。运动可以改善衰老造成的肌肉纤维化以及肌肉减少症,但找到运动以外的解决办法对于年迈衰老的老年人无疑是十分重要的<sup>[34]</sup>。

免疫系统紊乱可引发骨骼肌产生大量细胞因子。例如,内毒素血症发生时,骨骼肌细胞产生促炎细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF 等<sup>[35]</sup>;慢性心力衰竭时,IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达量显著增加<sup>[36]</sup>(见表 2)。这些细胞因子增加的同时,也在影响着骨骼肌系统。但通过适当的运动训练,可稳定细胞因子水平,从而增强骨骼肌。在胰岛素抵抗或肥胖状态下,转化生长因子  $\beta$  家族的配体及 MSTN 的表达上调,肌肉力学性能改变,从而抑制肌肉生成并诱导肌肉萎缩现象的发生,而 MSTN 的失活则诱导了肌肉发达的表型<sup>[37]</sup>;在人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等多种疾病环境下, MSTN 过表达导致病人发生严重的肌肉萎缩并表现为消瘦,机体力学性能发生一系列改变,从而影响机体代谢与正常的生理功能<sup>[38]</sup>。此外,机体自身炎症性免疫反应可能引发神经性肌萎缩症<sup>[39]</sup>。糖尿病性肌萎缩症也可能是免疫介导的炎症性微血管炎,可引起神经缺血性损伤。而在治疗肌萎缩时,使用免疫疗法将是有益的<sup>[40]</sup>。以上研究证实,免疫系统的紊乱对骨骼肌系统正常的生理功能会产生影响。

表 2 免疫病发生时骨骼肌表达的细胞因子

Tab.2 Cytokines expressed in skeletal muscle during immune disease

免疫病种类	骨骼肌表达的细胞因子
内毒素血症	IL-1 IL-6 TNF
慢性心力衰竭	IL-1 $\beta$ TNF $\alpha$

综上所述,机体衰老及免疫系统紊乱产生的一系列细胞因子也在影响着骨骼肌系统正常的生理功能,诱发肌萎缩及其他骨骼肌疾病。

### 3 结论与展望

骨骼肌细胞可通过分泌不同的细胞因子对免疫细胞活性发挥调控作用。其中,在去负荷等力学环境所致的骨骼肌萎缩中,肌组织分泌的细胞因子

对免疫细胞具有一定的抑制作用;而当机体运动或骨骼肌接受加负荷等应变刺激时,肌组织产生的细胞因子则可提高免疫系统的免疫防御功能。

免疫细胞所表达的细胞因子对骨骼肌组织也呈现出两种截然不同的效应。炎症细胞浸润及炎症因子大量呈现于肌萎缩和慢性肌病变的骨骼肌组织中,一些免疫细胞因子对骨骼肌细胞具有正向的促进作用;而免疫系统受损或免疫系统紊乱,则可显著干扰骨骼肌的生理功能。

本文综合已有的研究成果,从骨骼肌系统对免疫系统的影响和免疫系统对骨骼肌系统的影响两个角度归纳与梳理细胞因子在两大系统之间的作用,并对一些初步的网络调控规律进行总结,以期对骨骼肌萎缩的防治和机体免疫功能提高的力学干预提供理论依据。

### 参考文献:

- [1] 史仍飞,危小焰,卞玉华. 不同频率机械牵张刺激对骨骼肌卫星细胞 Myostatin 表达的影响[J]. 医用生物力学, 2009, 24(S1): 91.
- [2] MCCROSKERY S, THOMAS M, MAXWELL L, et al. Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal [J]. J Cell Biol, 2003, 162(6): 1135-1147.
- [3] THOMAS M, LANGLEY B, BERRY C, et al. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation [J]. J Biol Chem, 2000, 275(51): 40235-40243.
- [4] WANG L, HUANG Y, WANG X, et al. Label-free LC-MS/MS proteomics analyses reveal proteomic changes accompanying MSTN KO in C2C12 cells [J]. Biomed Res Int, 2019, doi: 10.1155/2019/7052456. eCollection 2019.
- [5] HELTERLINE DLI, GARIKIPATI D, STENKAMP DL, et al. Embryonic and tissue-specific regulation of myostatin-1 and-2 gene expression in zebrafish [J]. Gen Comp Endocr, 2007, 151(1): 90-97.
- [6] SPÄTE U, SCHULZE PC. Proinflammatory cytokines and skeletal muscle [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004, 7(3): 265-269.
- [7] FRANSSSEN FM, WOUTERS EF, SCHOLS AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases [J]. Clin Nutr, 2002, 21(1): 1-14.
- [8] LIU S, KIYOI T, TAKEMASA E, et al. Denervation induced loss of skeletal muscle mass influences immune homeostasis and accelerates the disease progression of lupus nephritis [J]. JCSM Clinical Reports, 2020, 5(4): 108-120.
- [9] KUMAR A, KNOX AJ, BORIEK AM. CCAAT/enhancer-binding protein and activator protein-1 transcription factors

- regulate the expression of inter-leukin-8 through the mitogen-activated protein kinase pathways in response to mechanical stretch of human airway smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(21): 18868-18876.
- [10] PETERSON JM, PIZZA FX. Cytokines derived from cultured skeletal muscle cells after mechanical strain promote neutrophil chemotaxis *in vitro* [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 106(1): 130-137.
- [11] ABDELAZIZ MM, DEVALIA JL, KHAIR OA, *et al.* The effect of conditioned medium from cultured human bronchial epithelial cells on eosinophil and neutrophil chemotaxis and adherence *in vitro* [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1995, 13(6): 728-737.
- [12] SONG Y, REN F, SUN D, *et al.* Benefits of exercise on influenza or pneumonia in older adults: A systematic review [J]. *Int J Env Res Pub He*, 2020, 17(8): 2655.
- [13] KIM JS, GALVÃO DA, NEWTON RU, *et al.* Exercise-induced myokines and their effect on prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2021, 18(9): 519-542.
- [14] PEDERSEN BK, FEBBRAIO MA. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8): 457-465.
- [15] CALEGARI L, NUNES RB, MOZZAQUATTRO BB, *et al.* Exercise training improves the IL-10/TNF- $\alpha$  cytokine balance in the gastrocnemius of rats with heart failure [J]. *Rev Bras Fisioter*, 2018, 22(2): 154-160.
- [16] AKDIS CA, BLASER K. Mechanisms of interleukin-10-mediated immune suppression [J]. *Immunology*, 2001, 103(2): 131-133.
- [17] HONG EG, KO HJ, CHO YR, *et al.* Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle [J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2525-2535.
- [18] JACKSON KA, MI T, GOODELL MA. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle [J]. *P Natl A Sci*, 1999, 96(25): 14482-14486.
- [19] 许明明, 于志锋. 骨骼肌通过力学刺激对骨重建的影响[J]. *医用生物力学*, 2020, 35(3): 385-390.  
XU MM, YU ZF. Effects of skeletal muscle on bone remodeling through mechanical stimulation [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35(3): 385-390.
- [20] BRIGITTE M, SCHILTE C, PLONQUET A, *et al.* Muscle resident macrophages control the immune cell reaction in a mouse model of notexin-induced myoinjury [J]. *Arthritis Rheumatol*. 2010, 62(1): 268-279.
- [21] PARRY-BILLINGS M, BLOMSTRAND E, MCANDREW N, *et al.* A communicational link between skeletal muscle, brain, and cells of the immune system [J]. *Int J Sports Med*, 1990, 11(S 2): S122-S128.
- [22] 陈咪咪, 杨惠林, 李斌, 等. 力学刺激调控巨噬细胞的极化[C]//全国生物力学学术会议暨全国生物流变学学术会议. 西安:[s.n.], 2018.
- [23] CORVALÁN LA, ARAYA R, BRAÑES MC, *et al.* Injury of skeletal muscle and specific cytokines induce the expression of gap junction channels in mouse dendritic cells [J]. *J Cell Physiol*, 2007, 211(3): 649-660.
- [24] JOSEFOWICZ SZ, LU LF, RUDENSKY AY. Regulatory T cells: Mechanisms of differentiation and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30(1): 531-564.
- [25] BURZYN D, KUSWANTO W, KOLODIN D, *et al.* A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair [J]. *Cell*, 2013, 155(6): 1282-1295.
- [26] SCHIAFFINO S, PEREIRA MG, CICILIO S, *et al.* Regulatory T cells and skeletal muscle regeneration [J]. *Febs J*, 2017, 284(4): 517-524.
- [27] PANDURO M, BENOIST C, MATHIS D. Treg cells limit IFN- $\gamma$  production to control macrophage accrual and phenotype during skeletal muscle regeneration [J]. *P Natl A Sci*, 2018, 115(11): E2585-E2593.
- [28] 术蓉, 曹永英, 史丹丹, 等. 体外炎性环境下小鼠成肌细胞/分化肌管的免疫特性研究[J]. *免疫学杂志*, 2016, 32(6): 501-506.
- [29] BUCH A, CARMELI E, BOKER LK, *et al.* Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age—An overview [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 76: 25-32.
- [30] 李敏, 张林. 衰老肌腱生物化学及生物力学的变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(28): 5513-5516.
- [31] GORONZY JJ, WEYAND CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 428-436.
- [32] WANG Y. Regulatory interactions between myeloid cells and skeletal muscle during aging [D]. Los Angeles: UCLA, 2018.
- [33] WILSON D, JACKSON T, SAPEY E, *et al.* Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system [J]. *Aging*, 2017, 36: 1-10.
- [34] 常乐, 李昱辉, 徐峰. 一种对抗骨骼肌萎缩的新型力学疗法及其机制[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(S1): 53.
- [35] FROST RA, NYSTROM GJ, LANG CH. Lipopolysaccharide and proinflammatory cytokines stimulate interleukin-6 expression in C2C12 myoblasts: Role of the Jun NH2-terminal kinase [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 285(5): R1153-R1164.
- [36] SCHULZE PC, GIELEN S, ADAMS V, *et al.* Muscular levels of proinflammatory cytokines correlate with a reduced expression of insulin-like growth factor-I in chronic heart failure [J]. *Basic Res Cardiol*, 2003, 98(4): 267-274.
- [37] MCPHERRON AC, LAWLER AM, LEE SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member [J]. *Nature*, 1997, 387(6628): 83-90.
- [38] GROBET L, MARTIN L, PONCELET D, *et al.* A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(1): 71-74.
- [39] 管阳太. 免疫疗法: 神经系统疾病干预新策略[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(1): 6-8.
- [40] CHAN YC, LO YL, CHAN ESY. Immunotherapy for diabetic amyotrophy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD006521.