

# 代谢性炎症与肌肉减少症的交互作用机制及其病理进展研究

张坤<sup>1,2</sup> 施彤<sup>1,2</sup> 王维<sup>1,2</sup> 宋一男<sup>1,2</sup> 杨艳<sup>1,2</sup> (通讯作者)

1. 云南中医药大学 云南 昆明 650500

2. 云南省中西医结合慢病防治重点实验室 云南 昆明 650500

**【摘要】**：肌肉减少症（肌少症）作为一种进行性骨骼肌疾病，其患病率随年龄增长显著上升，并与肥胖、2型糖尿病等多种代谢性疾病密切相关。近年研究发现，由营养过剩和久坐生活方式驱动的慢性低度炎症—即代谢性炎症，在肌少症的发生发展中扮演了关键角色。本综述系统阐述了代谢性炎症的诱发因素及其在骨骼肌中的病理表现，并探讨其与衰老相关炎症（炎症衰老）在分子机制上的共性。代谢性炎症主要通过三条途径加剧肌少症。首先，促炎细胞因子（如TNF- $\alpha$ 、IL-6）的累积和巨噬细胞向M1型极化，直接损害骨骼肌的修复与再生。其次，炎症诱导的胰岛素抵抗促进肌细胞内脂质（IMCL）和肌间脂肪组织（IMAT）的异位沉积，形成“脂毒性-炎症”恶性循环。最后，持续的炎症信号通过泛素-蛋白酶体系统（UPS）和自噬-溶酶体途径（ALP）加剧蛋白质分解代谢，并可能通过自噬、细胞焦亡、铁死亡等程序性死亡方式造成不可逆的肌纤维损伤。基于上述机制，以调整膳食模式（如地中海饮食）、规律运动以及靶向巨噬细胞极化的抗炎干预，已成为肌少症防治的新方向。本综述旨在为理解肌少症的代谢炎症本质提供新视角，并为开发基于抗炎策略的治疗手段提供理论依据。

**【关键词】**：代谢性炎症；肌肉减少症；胰岛素抵抗；异位脂质沉积；细胞焦亡；抗炎策略

DOI:10.12417/2811-051X.26.09.082

## 引言

世界卫生组织已将肌肉减少症（简称肌少症）正式纳入《国际疾病分类》（ICD 代码 M62.8），将其定义为一种以肌肉质量与功能进行性丧失为特征的骨骼肌疾病<sup>[1,2]</sup>。自20世纪80年代首次被描述为一种与年龄相关的疾病以来，近年研究揭示，肌少症更是一种与多种疾病相关的衰退综合征，影响着全球10%-16%的老年人口<sup>[3,4]</sup>。其患病率在65岁以上人群中为3%至24%，而在80岁及以上人群中可攀升至11%至50%<sup>[4,5]</sup>。在社区医疗环境中，老年人群的患病率甚至高达29%<sup>[6]</sup>。与普遍认知不同，约1/10的青年人同样受此困扰。更重要的是，肌少症与肥胖、2型糖尿病及代谢相关脂肪性肝病等代谢紊乱疾病的发生和进展显著相关。

在原发性（年龄相关性）肌少症中，“炎症衰老”是主要驱动力之一。这一概念描述了随年龄增长而出现的慢性、低度炎症状态，其特征为脂肪组织促炎细胞因子分泌增加（即免疫衰老），并与少肌性肥胖、代谢功能障碍及胰岛素抵抗（IR）相互促进。衰老过程中，炎症反应的持续激活、促炎因子增多、巨噬细胞极化失衡以及程序性细胞死亡加速，均与肌少症进展密切相关。而在继发性（疾病相关性）肌少症中，慢性低度炎

症与代谢功能障碍同样存在紧密关联。这种由代谢紊乱驱动的慢性炎症被称为“代谢性炎症”。有学者认为，炎症衰老本质上是代谢性炎症在生命周期中持续累积的结果，二者共享着共同的分子通路。本综述将系统梳理代谢性炎症（及其与炎症衰老的共同机制）如何促进骨骼肌质量与功能的衰退，以期对肌少症的防治提供新思路。

## 1 何谓代谢性炎症？

炎症本是先天性和适应性免疫维持内环境稳定、修复组织损伤和抵御病原体的关键机制。20世纪90年代，研究者发现脂肪组织中的肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）mRNA水平能够影响胰岛素信号通路的磷酸化，首次揭示了脂肪组织与慢性低度炎症之间的相互作用。此后数十年，这种非感染性的慢性低度炎症被证实与胰岛素敏感性下降及代谢功能障碍风险增加显著相关，并被称为“代谢性炎症”。它由长期高热量饮食和久坐生活方式所介导。在代谢性疾病进程中，代谢性炎症可见于多种组织。在脂肪组织中，它可上调促炎因子表达并促使巨噬细胞向M1型极化；在肝脏中，它加剧促炎反应并损害肝功能；在骨骼肌中，过量的促炎细胞因子、异常的肌因子分泌以及巨噬细胞M1型极化，则会损害肌肉修复、促进蛋白质降解，最

作者简介：张坤（1996-），男，陕西咸阳人，硕士研究生，研究方向：中西医结合基础研究。

施彤（1999-），女，云南玉溪人，硕士研究生，研究方向：中西医结合基础研究。

王维（1987-），男，河南安阳人，教授，研究方向：中西医结合防治肝胆疾病。

宋一男（1988-），女，云南昆明人，讲师，研究方向：代谢性疾病的中医理论及文献研究。

杨艳（1988-），女，云南昆明人，讲师，研究方向：中西医结合防治内分泌和代谢性疾病。

项目基金：云南省中西医结合慢病重点实验室开放课题基金项目（YPKLG2024-017, YPKLG2024-003）；云南省科技厅科技计划项目（NO.202101AZ070001-219, NO.202301AZ070001-035, NO.202301AZ070001-124）。

终导致肌少症。

## 2 骨骼肌中的代谢性炎症表现

高脂饮食 (HFD) 喂养的小鼠模型中, 促炎标志物升高、蛋白质降解及肌少症表现明显。老年肌少症患者体内的 TNF- $\alpha$  与 IL-6 水平均高于非肌少症者, 循环系统中的促炎因子水平也呈上升趋势。棕榈酸能够促进骨骼肌细胞分泌 TNF- $\alpha$  等促炎因子, 同时通过激活 NF- $\kappa$ B 通路提升脂肪细胞中 IL-6 水平, 并通过染色质重构增强 LPS 诱导的单核细胞 IL-6 生成。

这些升高的促炎因子通过诱导骨骼肌萎缩促进肌少症。TNF- $\alpha$  由脂肪组织直接表达, 它通过激活 NF- $\kappa$ B 通路促进肌肉消耗、抑制肌纤维再生。此外, TNF- $\alpha$  通过抑制 Akt/mTOR 信号通路降低蛋白质合成效率。在肌少症进展中, TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$  轴失衡会促进纤维脂肪生成祖细胞 (FAPs) 向脂肪细胞分化, 导致肌间脂肪组织 (IMAT) 积聚。IL-6 的作用具有两面性。正常情况下, 作为肌因子的 IL-6 具有抗炎活性, 可促进肌肉干细胞 (MuSCs) 增殖和肌生成, 但在长期高浓度暴露下, 它会增强肌肉分解代谢。IL-6 通过 IL-6-STAT3-自噬轴诱导骨骼肌萎缩, 其过表达会显著下调 PGC-1 $\alpha$  和 MEF2c, 导致萎缩。临床研究还发现, 高水平 IL-18 与握力及膝关节伸展力呈负相关, 高 CRP 水平与低肌肉质量显著相关。IL-18 参与成肌细胞炎症反应, 可能影响肌生成并诱导自噬。尽管 CRP 是临床常用标志物, 但其与肌少症的具体关联机制尚不明确。

## 3 代谢性炎症在骨骼肌组织中的病理进展

骨骼肌负责全身约 80% 的胰岛素介导的葡萄糖摄取。2010 年已有研究指出, 60 岁以下个体的肌少症与糖代谢异常及胰岛素抵抗显著相关。胰岛素抵抗不仅与骨骼肌中蛋白质合成与水解的失衡有关, 还会通过抑制  $\beta$ -氧化、上调 SREBP-1C 表达, 导致甘油三酯在骨骼肌内积聚, 即异位脂肪沉积。

骨骼肌中的异位脂肪包括肌细胞内脂质 (IMCL) 和肌间脂肪组织 (IMAT)。静息状态下, 骨骼肌摄取血浆游离脂肪酸 (FFA) 合成肌内三酰甘油 (IMTG) 储存于 IMCL 池。胰岛素抵抗会促进 IMTG 合成而非脂解, 导致 IMCL 池扩张。老年人群骨骼肌中 IMCL 含量更高, 且其积累与胰岛素抵抗密切相关。IMAT 则可能来源于肌肉卫星细胞 (MuSC)、脂肪前体细胞 (FAP) 及脂肪源性干细胞 (ASC), 其积累随年龄增长而加剧, 直接与胰岛素敏感性及代谢功能障碍相关。长期饮食失衡会加剧骨骼肌脂代谢紊乱和异位脂肪沉积, 诱发胰岛素抵抗和炎症。IMCL 的积累会导致肌细胞凋亡/自噬、免疫细胞募集及促炎因子分泌, 而 IMAT 作为白色脂肪组织, 既能储存脂肪,

也能作为内分泌器官分泌促炎因子, 加剧胰岛素抵抗。在肌少症进展中, 脂代谢异常诱导的 IMAT 与 IMCL 沉积会引发炎症反应, 使促炎因子水平升高。

## 4 结论与展望

肌少症以骨骼肌质量与功能下降及异位脂肪沉积为特征。代谢性炎症主要由促炎饮食诱发, 不健康的膳食模式通过促进促炎因子分泌、改变肠道菌群并诱发胰岛素抵抗, 从而加剧代谢性炎症。久坐、缺乏运动和昼夜节律紊乱也参与其中。在这些因素协同作用下, 肌肉组织中促炎因子水平升高, 巨噬细胞向 M1 型极化, 形成显著的代谢性炎症状态。这种炎症加速胰岛素抵抗, 进而促进 IMAT 和 IMCL 等异位脂肪的扩增, 而异位脂肪的扩增又会进一步加重炎症。在此过程中, 骨骼肌蛋白质合成减弱、分解代谢增强, 导致肌肉质量下降。此外, 代谢性炎症还可能诱导自噬、焦亡和铁死亡等程序性死亡, 对肌肉组织造成进一步损害。

由此可见, 代谢性炎症深度参与了肌少症的发生与发展。抗炎措施已成为肌少症防治的新策略。饮食调整是基础, 植物性膳食模式与较低的促炎标志物水平相关, 地中海膳食模式 (MPD) 可显著降低血浆 CRP、TNF- $\alpha$  和脂联素水平。与精制谷物相比, 全谷物可降低循环中 IL-22 和 IL-23 水平。番茄提取物中的叶黄素和番茄红素通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路发挥抗炎作用。除饮食干预外, 运动干预同样有效, 可通过下调循环 CRP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平, 激活调节性 T 细胞 (Tregs)、减少线粒体损伤及抑制 IFN- $\gamma$  的促炎作用来缓解全身炎症。药物和分子靶向方面, 中医祛湿药厚朴可降低顺铂诱导的肌少症小鼠骨骼肌中 TNF- $\alpha$  的表达。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种普遍存在的核蛋白, 具有细胞外炎症细胞因子活性, 可由炎症细胞主动分泌或坏死细胞被动释放。HMGB1 的 shRNA 可通过 IL-18 依赖性 RAGE/p85/Akt/mTOR/c-Jun 信号通路减少肌肉萎缩, 尼洛替尼 (Nilotinib) 通过 TNF- $\alpha$ /TGF- $\beta$  轴促进 FAPs 凋亡, 减轻肌肉纤维化。巨噬细胞重编程是一个有前景的新靶点, 厚朴可通过增加 M2 型巨噬细胞数量、降低 M1 特异性标志物及 TNF- $\alpha$  表达, 调控 M2 型极化, 促进肌肉修复。骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) 属于 TGF- $\beta$  超家族, 可抑制细胞凋亡、减少促炎因子分泌, 并预防细胞焦亡及相关肌少症, 最新研究证实, BMP-7 治疗通过降低 NLRP3 炎症小体比例和减轻炎症诱导的细胞焦亡, 显著改善糖尿病引起的肌肉萎缩。

综上所述, 代谢性炎症不仅促进肌少症的发生发展, 而且靶向代谢性炎症的抗炎治疗已成为该疾病治疗的新途径。

## 参考文献:

- [1] Alfonso J Cruz-Jentoft, Avan A Sayer. Sarcopenia. *Lancet*. 2019; 393(10191): 2636-2646.
- [2] Anne Tournadre, Gaëlle Vial, Frédéric Capel, et al. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(3): 309-314.

- [3] I H Rosenberg. Sarcopenia: origins and clinical relevance. 1997; 127(5 Suppl): 990S-991S.
- [4] Shuai Yuan, Susanna C Larsson. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023; 144: 155533.
- [5] H. A. Bischoff-Ferrari, J. E. Orav, J. A. Kanis, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older. *Osteoporos Int*. 2015; 26(12): 2793-2802.
- [6] Alfonso J. Cruz-Jentoft, Francesco Landi, Stéphane M Schneider, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014; 43(6): 748-759.