

运动与细胞焦亡在骨骼肌疾病中的作用及机制研究

李梦欠^{1,2}, 方文君^{1,2}, 王欢^{1,2}, 王浩^{1,2}, 王浩哲^{1,2}, 朱琳^{1,3*}, 刘晓光^{1,2*}

(1 广州体育学院运动与健康学院, 广州 510500; 2 广州体育学院体卫融合创新发展研究中心, 广州 510500; 3 广州体育学院粤港澳大湾区体育科学创新研究中心, 广州 510500)

摘要: 细胞焦亡是不同于细胞凋亡、铁死亡、坏死性凋亡和自噬的一种新型炎症性程序性细胞死亡方式, 与骨骼肌萎缩、特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)以及横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)等骨骼肌疾病的发病密切相关。运动干预作为一种非药物疗法, 对骨骼肌疾病的防治存在诸多潜在益处, 其作用机制与细胞焦亡的调控密切相关。本文通过梳理细胞焦亡在骨骼肌萎缩、IIM、RM等不同骨骼肌疾病中的作用以及运动与细胞焦亡之间的关系, 并总结不同运动形式对细胞焦亡的调控作用, 为探索骨骼肌疾病的防治提供参考。

关键词: 细胞焦亡; 骨骼肌疾病; 运动; 机制研究

中图分类号: Q71; R685 文献标识码: A

Research on the role and mechanism of exercise and pyroptosis in skeletal muscle diseases

LI Meng-Qian^{1, 2}, FANG Wen-Jun^{1, 2}, WANG Huan^{1, 2}, WANG Hao^{1, 2}, WANG Hao-Zhe^{1, 2},
ZHU Lin^{1, 3*}, LIU Xiao-Guang^{1, 2*}

(1 School of Sport and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 2 Research Center for Innovative Development of Sports and Healthcare Integration, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 3 Innovative Research Center for Sports Science in the Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Pyroptosis is a novel inflammatory form of programmed cell death that is distinct from apoptosis, ferroptosis, necroptosis and autophagy. Its core feature is the formation of plasma membrane pores mediated by the Gasdermin family of proteins, which leads to cell membrane rupture and the release of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18), thereby triggering a robust inflammatory response. Pyroptosis can participate in the pathogenesis of various skeletal muscle diseases, including skeletal muscle atrophy, idiopathic inflammatory myopathies (IIM), and rhabdomyolysis (RM), through molecular pathways including Caspase-1-dependent canonical pathway, Caspase-4/5/11-dependent non-classical pathway, Caspase-3/8-mediated pathways, and granzyme-mediated pathways. Exercise intervention, as a safe and effective non-pharmacological therapy, has shown significant potential in the prevention and treatment of skeletal muscle diseases. Its beneficial effects are closely related to the regulation of pyroptosis signaling pathways. Both aerobic exercise and resistance training can downregulate the expression of key pyroptosis molecules, thereby inhibiting inflammasome activation and the release of pro-inflammatory factors, ultimately alleviating muscle damage and inflammatory responses. However, different forms of exercise exhibit differential effects on the regulation of pyroptosis, and specific exercise prescriptions need to be personalized based on age, disease type, and severity. However, the specific molecular targets through which exercise mediates pyroptosis in the regulation of skeletal muscle diseases have not been fully elucidated, and the differential effects of various exercise modalities on specific pyroptotic pathways still require systematic investigation. This article reviews the developmental trajectory of pyroptosis, systematically summarizes the molecular mechanisms of pyroptosis and its roles in major skeletal muscle diseases, and outlines the regulatory effects of different forms of exercise on pyroptosis. The aim is to

收稿日期: 2025-06-11; 修回日期: 2025-08-05

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(32300964); 广东省普通高校重点领域专项(2025ZDZX2040)

*通信作者: E-mail: liuxg@gzsport.edu.cn (刘晓光); 11251@gzsport.edu.cn (朱琳)

clarify the mechanisms linking exercise and pyroptosis, providing a comprehensive theoretical reference for the development of strategies targeting pyroptosis in the prevention and treatment of skeletal muscle diseases, while also offering a scientific basis for designing personalized exercise intervention programs in clinical practice.

Key words: pyroptosis; skeletal muscle diseases; exercise; mechanistic research

骨骼肌是人体最重要的运动器官之一,约占人体总重量的40%。它不仅负责运动和姿势的维持,还在维持代谢平衡以及能量稳态中发挥关键作用^[1,2]。随着人口老龄化进程加速和全民运动健康需求的增长,骨骼肌的健康状况越发受到人们的重视。骨骼肌相关疾病的发生不仅严重影响患者的生活质量,还给社会医疗系统带来沉重负担,这使得对骨骼肌疾病的防治刻不容缓。

细胞焦亡是一种不同于细胞凋亡、铁死亡、坏死性凋亡和自噬的新型炎症性程序性细胞死亡方式,特征是依赖于Gasdermin家族蛋白形成膜孔,致使细胞膜破裂并释放大量炎症因子^[3]。作为一种新型细胞死亡方式,不同信号通路诱导的细胞焦亡在骨骼肌萎缩、特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathy, IIM)、横纹肌溶解症(rhabdomyolysis, RM)等骨骼肌疾病发病机制中的作用逐渐被揭示。运动作为一种安全有效的非药物干预手段,对人体健康的益处显而易见^[4]。然而,运动介导细胞焦亡对骨骼肌疾病的作用机制尚未完全阐明,深入探讨这一机制不仅有助于理解运动对骨骼肌健康的促进作用,还可能为相关疾病的治疗提供新的思路和策略。基于此,本文系统综述了细胞焦亡的分子机制及其在骨骼肌疾病中的作用以及运动调控细胞焦亡的关键通路和潜在靶点,重点探讨了骨骼肌萎缩、IIM和RM与细胞焦亡的关系。通过对以上内容的总结与整理,旨在为开发靶向细胞焦亡治疗骨骼肌疾病的新型治疗策略提供理论支持。

1 细胞焦亡

1.1 细胞焦亡概述

细胞焦亡是近年来发现的一种区别于细胞凋亡、铁死亡、坏死性凋亡和自噬的一种新型炎症性程序性细胞死亡,表现为细胞的持续肿胀和质膜快速破裂,最终导致细胞内容物流出,从而引发强烈的炎症反应^[5]。1986年,Friedlander^[6]首次观察到炭疽致死毒素会引起巨噬细胞死亡和细胞内容物的快速释放。1992年,Zychlinsky团队发现革兰阴性菌福氏志贺氏菌可诱导巨噬细胞“自杀”,但由于这种形式

的细胞死亡与细胞凋亡的部分特征相似,例如含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶(cysteine-dependent aspartate-directed protease, Caspase)依赖性和DNA片段化等特征,因此当时它被归为一种特殊的细胞凋亡^[7]。2001年,Cookson等^[8]将这种特殊的细胞死亡形式与细胞凋亡进行了区分,将其命名为“pyroptosis”,即细胞焦亡,用于描述以Caspase-1激活为特征的促炎性程序性细胞死亡。随着研究的深入,研究者发现除Caspase-1外,人源的Caspase-4/5和鼠源的Caspase-11可以直接识别进入细胞质的革兰氏阴性菌细胞壁组分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导细胞焦亡的发生^[9,10]。2015年,邵峰团队^[11]首次鉴定细胞焦亡关键效应蛋白Gasdermin D (GSDMD)。直到2018年,细胞死亡命名委员会正式将细胞焦亡定义为一种依赖于Gasdermin家族蛋白形成质膜膜孔的程序性细胞死亡,通常但并不总是因炎症性Caspase的活化而完成^[12]。此后,2020年研究者们又发现颗粒酶A可裂解GSDMB以触发细胞焦亡^[13],颗粒酶B可以直接裂解GSDME引发肿瘤细胞焦亡^[14]。细胞焦亡的详细发展脉络见图1。

正常情况下,适度的焦亡可有效防御病原体对宿主的感染,是调节机体先天免疫反应的重要机制。而过度的焦亡则会导致严重的炎症反应、大量细胞死亡以及严重的组织损伤,从而引发炎症性以及损伤性疾病^[15]。同时,作为一种炎症性细胞死亡方式,细胞焦亡又可发挥肿瘤抑制功能并诱发抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤发生发展^[16]。

1.2 细胞焦亡分子机制

1.2.1 细胞焦亡的关键信号分子

炎症小体是介导细胞焦亡的核心信号复合物,通常由模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis associated speck like protein containing a CARD, ASC)和半胱天冬氨酸蛋白酶-1前体(Caspase-1前体)三部分组成^[17]。PRRs是炎症小体的感受器,可以识别各种病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),如脂多糖、微生物核酸等,也能识别由细胞损伤释放的内源性损伤相关分子模式

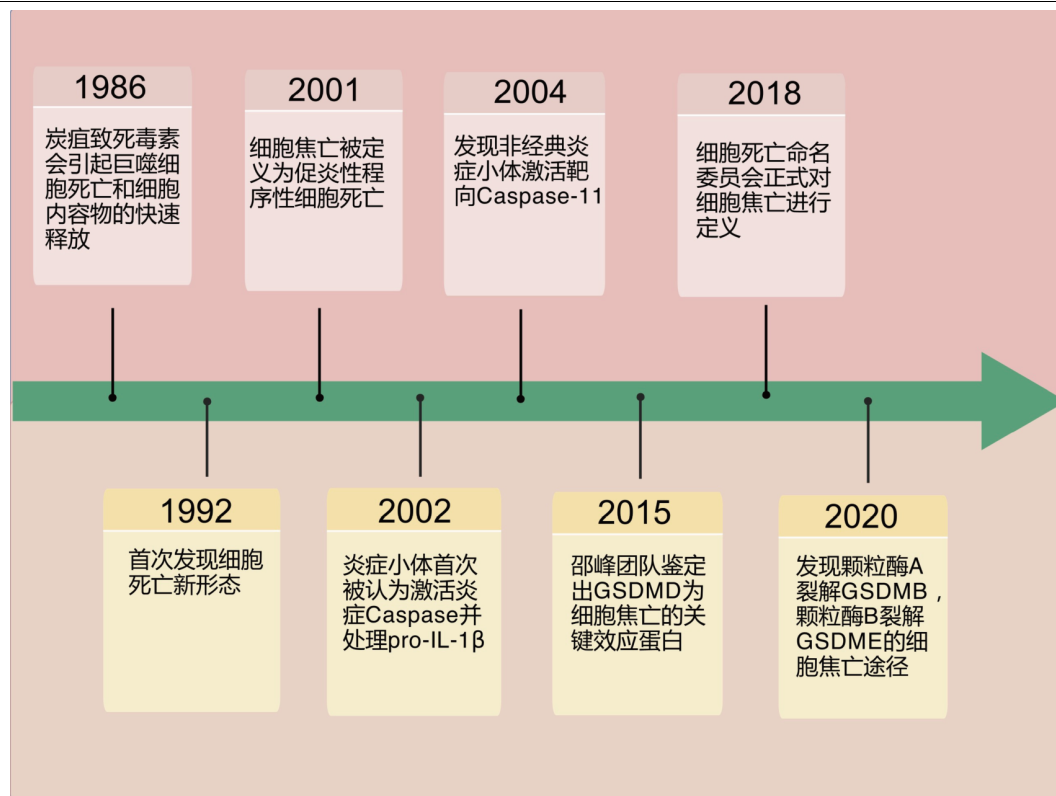


图 1 细胞焦亡的发展脉络
Figure 1 The developmental trajectory of pyroptosis

(damage-associated molecular patterns, DAMPs), 如 ATP 和胆固醇等^[18]。常见的 PRRs 包括 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、Nod 样受体 (NOD-like receptors, NLRs)、RIG-I 样受体 (RIGI-like receptors, RLRs)、C 型凝集素受体 (C-type lectin receptors, CLRs) 和黑色素瘤缺乏因子 2 样受体 (absence in melanoma 2 (AIM2) like receptors, ALRs) 等^[18]。其中,核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain-containing 3, NLRP3) 炎症小体在细胞焦亡中的研究最为广泛^[19]。

Caspase 家族是调控焦亡的核心酶类,研究人员一般将 Caspase 家族成员分为两大类:一类是与凋亡相关的 Caspase,包括起始 Caspase-2/8/9/10、效应 Caspase-3/6/7;一类是与焦亡相关的 Caspase,包括 Caspase-1/4/5/11,其中 Caspase-1 在人类和鼠类中均有发现,Caspase-4 和 Caspase-5 仅存在于人类中,而 Caspase-11 仅在鼠类中存在,并与人类的 Caspase-4 和 Caspase-5 具有同源性^[20-22]。其中,Caspase-1 是最早被鉴定的炎性相关 Caspase^[23]。

Gasdermin 家族蛋白是细胞焦亡的直接执行者,其家族成员主要包括 Gasdermin A (GSDMA)、Gasdermin B (GSDMB)、Gasdermin C (GSDMC)、Gasdermin D (GSDMD)、Gasdermin E (GSDME) 和 DFNB59 (Pejvakin, PJVK) 六种蛋白^[24]。GSDMD 是第一个被鉴定为焦亡介质的 Gasdermin 蛋白,也是 Caspase-1 和 Caspase-4/5/11 共有的下游底物^[11,25]。

1.2.2 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡主要涉及 Caspase-1 激活的经典途径、Caspase-4/5/11 激活的非经典途径、Caspase-3/8 介导的细胞焦亡途径以及颗粒酶介导的细胞焦亡途径(图 2)^[5]。

细胞焦亡的经典信号通路由 Caspase-1 介导,其过程包括炎症小体的激活、Caspase-1 的活化、GSDMD 的裂解以及细胞打孔后炎症因子的释放。常见的 PRRs 包括 NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2 和 pyrin 等,它们在典型炎性小体诱导途径中起重要作用^[26]。PRRs 响应不同的 PAMPs 和 DAMPs 刺激,进而通过 ASC 招募 Caspase-1 前体,形成一个高分子蛋白质复合物,即含有 Caspase-1 的经典炎症小体。

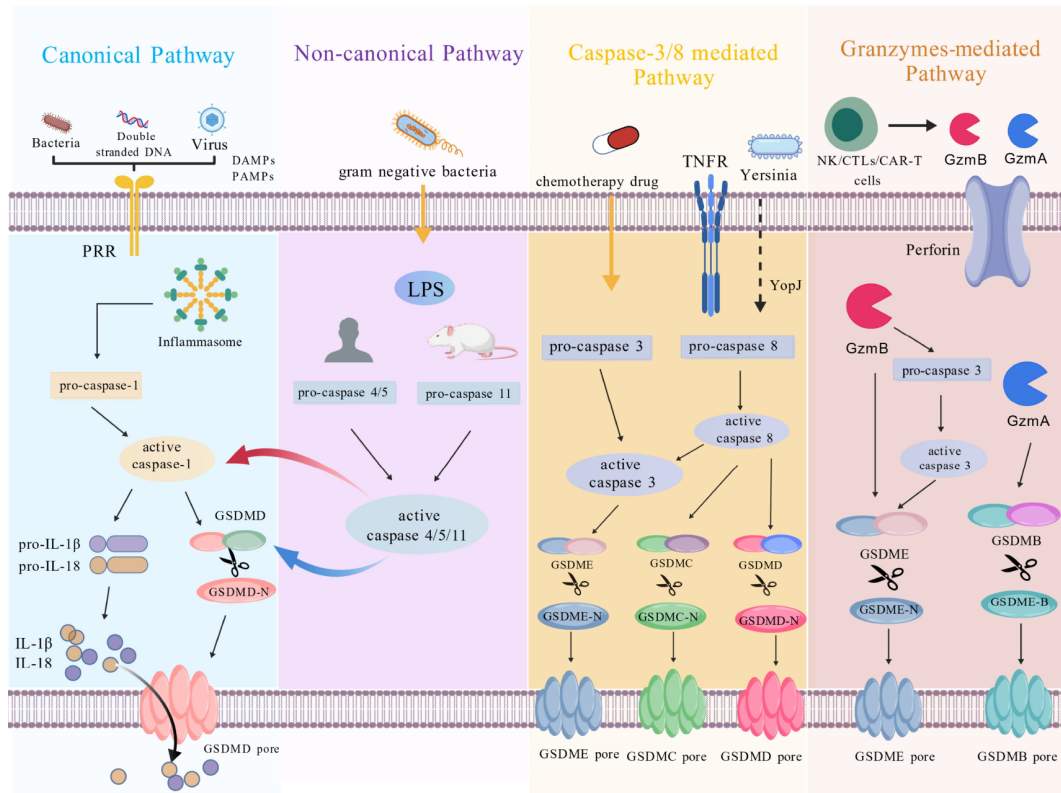


图 2 细胞焦亡分子机制

Canonical pathway, 细胞焦亡经典信号通路; Non-canonical pathway, 细胞焦亡非经典通路; Caspase-3/8 mediated pathway, Caspase-3/8介导的细胞焦亡信号通路; Granzymes-mediated pathway, 颗粒酶介导的细胞焦亡途径; Bacteria, 细菌; Double-stranded DNA, 双链DNA; Virus, 病毒; DAMPs, 损伤相关分子模式; PAMPs, 病原体相关分子模式; PRR, 模式识别受体; Inflammasome, 炎症小体; Caspase, 半胱氨酸蛋白酶; GSDMD, 焦孔素D; GSDME, 焦孔素E; GSDMC, 焦孔素C; GSDMB, 焦孔素B; gram negative bacteria, 革兰氏阴性菌; LPS, 脂多糖; IL, 白细胞介素; pro-IL, 白细胞介素前体; pro-Caspase, 前体半胱氨酸蛋白酶; ASC, 接头蛋白; chemotherapy drug, 化疗药物; TNFR, 肿瘤坏死因子受体; Yersinia, 革兰氏阴性杆菌; YOPJ, 革兰氏阴性细菌分泌的效应蛋白; NK cells, 自然杀伤细胞; CTLs cells, 细胞毒性T细胞; CAR-T cells, 嵌合抗原受体T细胞; GzmB, 颗粒酶B; GzmA, 颗粒酶A; Perforin, 穿孔素。

Figure 2 Molecular mechanisms of pyroptosis

Caspase (cysteine-dependent aspartate-directed protease); DAMPs (damage-associated molecular patterns); PAMPs (pathogen-associated molecular patterns); PRR (pattern recognition receptor); GSDMD (gasdermin D); GSDME (gasdermin E); GSDMC (gasdermin C); GSDMB (gasdermin B); LPS (lipopolysaccharide); IL (interleukin); pro-IL (pro-interleukin); ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD); TNFR (tumor necrosis factor receptor); YOPJ (Yersinia outer protein J); NK cells (natural killer cells); CTLs (cytotoxic T lymphocytes); CAR-T (chimeric antigen receptor T); GzmB (granzyme B); GzmA (granzyme A).

在这一过程中, Caspase-1前体在被招募到炎症小体后, 能够激活自身的蛋白酶活性, 自发剪切形成具有催化活性的Caspase-1, 从而将GSDMD裂解为GSDMD-C 和 GSDMD-N, 解除其结构自抑制, 使得GSDMD的N端结构域在细胞膜上发挥“打孔”作用, 形成膜孔并导致细胞内容物的释放; 同时, 活化的Caspase-1还会切割白介素1β (interleukin-1 beta, IL-1β)前体和白介素18 (interleukin-18, IL-18)前体, 使成熟的IL-1β和IL-18通过膜孔释放到细胞外, 作用于邻近的免疫细胞, 进一步扩大炎症反应并介导细

胞焦亡的发生^[27]。

细胞焦亡的非经典途径依赖于人类中Caspase-4/5与小鼠中Caspase-11的直接激活。细胞质中的LPS直接与Caspase-4/5/11的CARD结构域紧密结合, 从而激活Caspase-4/5/11^[28,29]。与Caspase-1相似, 活化的Caspase-4/5/11也可以切割GSDMD, 使其释放有活性的N端结构域并聚集形成多聚体, 形成跨膜孔道, 导致细胞膜完整性被破坏^[25]。然而, Caspase-4/5/11本身不能切割IL-1β和IL-18的前体, 仍然需要GSDMD-N端片段激活NLRP3炎性小体,

通过活化Caspase-1来诱导炎症因子的成熟和释放,介导细胞焦亡的发生^[30]。

除Caspase-1/4/5/11外,Caspase家族的其他成员也可介导细胞焦亡。Caspase-3原被视为仅参与凋亡的蛋白酶,但在GSDME高表达细胞中,Caspase-3可介导化疗药物诱导的GSDME裂解,释放其N端片段,进而诱导细胞焦亡^[31]。此外,Caspase-8通常被称为分子开关,决定细胞的走向是细胞凋亡、坏死性凋亡还是细胞焦亡^[32]。在Caspase-8介导通路中,它可以切割GSDMC、GSDMD和GSDME介导焦亡的发生^[33-35],但这些途径仍需更多的研究来证实。

2020年,颗粒酶途径可介导细胞焦亡的发现打破了细胞焦亡只能由Caspase激活的观点。研究人员发现,嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)通过释放颗粒酶B激活Caspase-3,随后通过Caspase-3/GSDME途径间接触发细胞焦亡^[36]。此外,自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)和细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)中的颗粒酶A和颗粒酶B通过穿孔素进入靶细胞,其中颗粒酶B可以直接切割GSDME诱导肿瘤细胞焦亡,颗粒酶A在Lys229/Lys244位点切割GSDMB,释放其成孔活性,从而触发焦亡^[13,14]。

1.2.3 细胞焦亡的表观遗传学修饰

细胞焦亡的激活与强度不仅取决于上述由遗传编码决定的分子骨架,更受到DNA甲基化、组蛋白修饰、RNA修饰及非编码RNA等多重表观遗传层面的精细调控^[37]。在链脲菌素诱导的糖尿病心肌病大鼠模型中,N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基转移酶14(methyltransferase-like 14, METTL14)通过m6A阅读蛋白YTH结构域家族蛋白2(YTH domain family protein 2, YTHDF2)介导长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA) TINCR的降解,削弱其对NLRP3的稳定作用,从而抑制NLRP3炎症小体介导的心肌细胞焦亡,且上调METTL14或敲低TINCR均可显著减轻心肌损伤并改善心功能^[38]。此外,Tan等^[39]发现,乳腺癌中的抑癌基因DRD2因启动子DNA高甲基化而沉默,但重新激活DRD2可重塑微环境,诱导M1巨噬细胞极化并触发GSDME介导的细胞焦亡,显著抑制肿瘤生长并增强紫杉醇敏感性。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不编码蛋白质但具有重要调控功能的RNA分子,广泛参与基因表达的精细调控,可分为

微小RNA(microRNA, miRNA)和lncRNA两大类^[40]。ncRNA在炎症反应和免疫调节中扮演关键角色,可通过靶向调控Caspase家族蛋白、炎症小体及Gasdermin家族蛋白等关键效应分子的表达或活性,直接或间接对细胞焦亡发挥调控作用^[41]。Huang等^[42]发现,lncRNA GAS5可与线粒体翻译延伸因子TUFM直接结合来增强NLRP3炎症小体的活性,从而诱导细胞焦亡;在慢性肾病模型中,靶向抑制骨骼肌GAS5的表达可抑制细胞焦亡通路,显著减轻肌肉萎缩。此外,有研究表明脊髓损伤后,调节性T细胞外泌体来源的miR-709可通过靶向抑制NF- κ B激活蛋白NKAP的表达阻断NLRP3-ASC-Caspase-1-GSDMD轴,从而抑制小胶质细胞焦亡并促进脊髓损伤后运动功能的恢复^[43]。综上,表观遗传调控通过DNA甲基化、m6A修饰及非编码RNA等途径在细胞焦亡的精细调节中起到重要作用,为相关疾病干预提供了潜在靶点。

2 细胞焦亡在骨骼肌疾病中的作用及机制研究

骨骼肌是人体重要的运动器官,其健康状况直接影响着人体的运动能力和生活质量^[1]。然而目前多种骨骼肌疾病的治疗仍是一个难题,因此研究骨骼肌萎缩、IIM和RM等骨骼肌疾病的发病机制具有重要意义。当前研究已证实,细胞焦亡相关蛋白在骨骼肌中广泛表达,并在多种骨骼肌疾病的病理过程中发挥关键作用^[44]。

2.1 骨骼肌萎缩与细胞焦亡

骨骼肌萎缩是蛋白质合成与降解失衡所引发的,其组织学特征表现为骨骼肌质量减少、力量下降、肌纤维面积减小以及机体功能受损^[45]。骨骼肌萎缩作为一种多因素疾病,可由长期卧床、神经损伤和衰老等多种病理生理因素引起,是慢性阻塞性肺病、癌症以及心力衰竭等疾病的常见并发症^[46]。骨骼肌萎缩的发生对于人体的健康存在极大威胁,而抑制细胞焦亡相关信号通路可能是骨骼肌萎缩的潜在治疗靶点。

脓毒症通常会导致骨骼肌萎缩,最终造成不良预后。Zhang等^[47]发现将脓毒症模型中的细胞焦亡底物蛋白GSDMD敲除会改善骨骼肌萎缩,此作用可能是通过抑制IL-18/AMPK信号通路实现的。肌少症是一种与年龄相关的骨骼肌萎缩,慢性低度炎症是衰老相关的重要表型之一,已被证实在肌少症

患者中普遍存在,炎症水平升高可通过激活焦亡信号通路参与肌少症发病过程^[48]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)是一种由炎症细胞和骨骼肌细胞所释放的炎症因子,是与肌少症相关的重要炎症标志物,其水平升高与肌少症的发生发展相关^[49]。有研究在肌少症小鼠腓肠肌及TNF- α 刺激的肌管细胞中观察到,Caspase-8及其下游Caspase-3的活化水平显著升高,并通过激活GSDME途径介导细胞焦亡,最终诱导骨骼肌细胞死亡与萎缩^[50]。此外,骨骼肌萎缩也是烟草烟雾暴露所引起的慢性阻塞性肺病的常见并发症,并且在烟草烟雾暴露条件下,骨骼肌细胞会释放大量TNF- α ^[51,52]。最近研究发现,烟草烟雾暴露可通过TNF- α /Caspase-3/GSDME通路介导细胞焦亡促进骨骼肌萎缩,而烟草烟雾提取物(CSE)刺激可激活肿瘤坏死因子受体1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)/NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路促进骨骼肌焦亡,导致骨骼肌萎缩^[53,54]。另外,在地塞米松诱导的C2C12肌管萎缩模型中,细胞焦亡关键分子NLRP3、Caspase-1与GSDMD表达水平均上调,提示NLRP3/GSDMD通路介导的焦亡可能是导致该萎缩的重要机制^[55]。曲美他嗪作为一种抗心绞痛药物,已被证实可改善人类及小鼠的骨骼肌功能,其机制可能涉及对NLRP3活性的抑制,从而缓解地塞米松诱导的肌肉萎缩反应。尽管运动在维持骨骼肌质量方面具有明确益处,但其强度和方式可能不适用于大部分骨骼肌萎缩患者,目前多被建议主要作为防御性策略应用。目前研究表明细胞焦亡可介导不同诱因所导致的骨骼肌萎缩,而药物干预则会起到改善作用,因此探究靶向抑制细胞焦亡途径的药物对于改善骨骼肌萎缩具有重要意义。

2.2 特发性炎性肌病与细胞焦亡

IIM是一组罕见的异质性自身免疫性肌肉疾病,共同特征表现为肌无力、骨骼肌的慢性炎症以及不同器官的组织损伤,发病率为百万分之一到百万分之十^[56,57]。IIMs主要包括以下5种临床亚型:皮肌炎 (dermatomyositis, DM)、多发性肌炎 (polymyositis, PM)、包涵体肌炎 (inclusion body myositis, IBM)、免疫介导的坏死性肌病 (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) 和重叠肌炎 (overlap myositis, OM)^[58,59]。IIM发病机制复杂,与炎性细胞浸润和自身抗体产生等有关,但具体发病机制仍不明确^[60]。

细胞焦亡的三种激活通路均在IIM中发挥重要作用。有研究发现DM和PM患者受损肌肉组织中的糖酵解途径蛋白以及丙酮酸激酶M2型 (pyruvate kinase M2, PKM2) 表达上调,从而激活N-GSDMD及NLRP3炎性小体诱导的经典焦亡通路导致细胞焦亡,而shikonin (一种PKM2抑制剂) 可以通过抑制NLRP3炎性小体激活来抑制肌肉细胞焦亡^[61]。此外,在一项针对PM患者、C2C12肌细胞以及PM大鼠模型的研究中,研究人员发现NLRP3炎性小体、Caspase-1和IL-1 β 水平显著升高。这些结果不仅在PM患者的肌肉活检样本中得到证实,还在体外细胞培养模型和体内动物模型中得到了进一步验证。这些发现表明,NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路在PM发病机制中起重要作用^[62]。Ma等^[63]在实验性自身免疫性肌炎 (experimental autoimmune myositis, EAM) 雌性小鼠模型中发现,Caspase-4/5/11介导的细胞焦亡非经典途径参与IIM发病机制,通过格列本脲和亮蓝G药物干预可以降低相关焦亡标志物的表达水平,干预IIM发病。此外,Liu等^[64]在一项束周萎缩的研究中发现DM患者肌肉标本中GSDME表达升高,其中Caspase-3可切割GSDME,将线粒体凋亡转化为焦亡,从而参与束周萎缩发病。根据以上研究,Caspase-1介导的细胞焦亡经典通路、Caspase-4/5/11介导的非经典通路以及GSDME通路介导的细胞焦亡都参与了IIM的发病,药物干预或抑制剂可通过降低细胞焦亡标志物的表达水平改善IIM。

2.3 横纹肌溶解症与细胞焦亡

RM是一种肌肉细胞损伤综合征,其特征表现为肌肉分解和坏死,导致肌红蛋白等肌肉成分渗漏到循环中,严重者可造成急性肾功能损伤 (acute kidney injury, AKI)^[65,66]。RM发病机制复杂,通常与肌肉外伤、剧烈运动、病毒感染、药物以及遗传缺陷等因素有关^[67]。约50%的RM会导致AKI,它是RM最常见的并发症^[68]。

肌红蛋白是一种肾毒素,也是横纹肌溶解诱导的急性肾损伤 (rhabdomyolysis-induced acute kidney injury, RIAKI) 的重要诱因。从肌肉中释放的肌红蛋白经过循环进入血液后,容易被肾小球过滤,沉积在近端肾小管细胞中,进而可能会通过氧化应激、炎症、活性氧产生和血管收缩等机制诱导AKI的发生^[69]。在RM诱导的近端肾小管细胞死亡研究中,细胞凋亡和铁死亡研究较为广泛^[70-72]。而最近研

究表明,细胞焦亡在RIAKI中也发挥着重要作用。含同源结构域的蛋白16 (homologous domain-containing protein 16, PRDM16)在体外和体内模型中均可作为肌红蛋白和甘油诱导的肾小管细胞焦亡的抑制剂,它可通过调节NLRP3-Caspase-1-GSDMD和Caspase-3-GSDME通路抑制细胞焦亡并改善RIAKI^[73]。己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)是一种甲基黄嘌呤衍生物,具有改善血流变学、抗氧化和抗炎特性。硫胺素(thiamine, TM)是一种水溶性维生素,不仅具有抗氧化活性,而且可以减少各种疾病中活性氧的产生。Al-Kharashi等^[74]在甘油诱导的RM-AKI模型中发现,PTX和TM可通过下调TLR4/NF- κ B炎症途径和NLRP3/Caspase-1途径介导的焦亡,改善RM引起的肾脏功能损伤。双链DNA (double-stranded DNA, dsDNA)是在RIAKI期间触发肾上皮损伤和炎症的危险信号,而AIM2是一种细胞质中的dsDNA感受器,能够形成炎症体并激活细胞焦亡。与以往研究不同,在RIAKI小鼠模型和体外研究中发现,dsDNA诱导的细胞焦亡可抑制RIAKI中的异常炎症;相反,敲除AIM2基因的巨噬细胞中不会发生dsDNA诱导的焦亡,反而会导致炎症细胞存活并释放更多炎症因子,加剧肾脏损伤和纤维化^[75]。因此,细胞焦亡在RIAKI中既可加剧病理损伤,也可在特定条件下发挥保护作用。这种双重性提示,未来的研究应深入探索细胞焦亡在RM及RIAKI中的精细调控机制,以及如何通过药物干预或基因调控手段精准地调节细胞焦亡,从而开发出更有效的治疗策略,以应对RM及其并发症带来的挑战。

2.4 其他骨骼肌疾病与细胞焦亡

杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是一种由抗肌萎缩蛋白(dystrophin)基因突变引起的进行性的肌肉萎缩性疾病,最终会导致辅助通气和过早死亡等严重后果^[76]。但除其主要发病因素外,异常的炎症激活也会加剧DMD的疾病进展^[77]。研究发现DMD小鼠模型中NLRP3等焦亡相关分子表达上调,而MCC950作为一种选择性的小分子NLRP3炎症小体抑制剂能显著抑制DMD小鼠中N-GSDMD的激活、促炎细胞因子的释放以及细胞焦亡^[77,78]。横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma, RMS)是儿童期最常见的高度恶性的软组织肉瘤,预后较差,5年总生存率为20%~30%^[79]。近年来有研究发现细胞焦亡相关蛋白在RMS中表达水平

较低,而尼日利亚菌素和放线菌素可分别通过NLRP3/Caspase-1/GSDMD通路和Caspase-3/GSDME通路诱导细胞焦亡的发生,从而抑制横纹肌肉瘤细胞增殖,且通过抑制鸟嘌呤核苷酸交换因子T (guanine nucleotide exchange factor T, GEFT)以及联合使用尼日菌素或放线菌素,可进一步促进横纹肌肉瘤的进展和耐药。以上研究提示,细胞焦亡在DMD、ALS和RMS的发病过程中也发挥着重要作用,而抑制NLRP3等细胞焦亡相关蛋白的表达可减缓疾病发展进程。但目前相关研究较少,尤其是RMS中的细胞死亡相关研究主要集中于细胞凋亡和自噬,未来仍需要更多研究来探索细胞焦亡在这些骨骼肌疾病中的作用机制。

3 运动、细胞焦亡与骨骼肌

运动作为一种安全易行的非药物干预手段,因其能够诱导机体产生多方面的良性适应反应,已在多种疾病的防治中展现出显著效果。近年研究发现,细胞焦亡在骨骼肌疾病发生发展中起着关键作用,而运动调控骨骼肌细胞焦亡的分子机制也逐渐成为研究热点。

3.1 运动与细胞焦亡

现有研究发现,不同的运动形式均影响细胞焦亡的发生(表1)。陈白等^[80]研究发现,与模型组相比,“神庭”“百会”带针下有氧运动组大鼠缺血侧海马的焦亡因子NLRP3、GSDMD、Caspase-1以及促炎因子IL-1 β 、IL-18的表达显著降低。这表明有氧运动结合针刺可能通过抑制NLRP3-Caspase-1-GSDMD通路减少小胶质细胞的焦亡,进而降低神经炎症水平,改善大脑中动脉闭塞再灌注大鼠的学习记忆功能。另有研究显示,12周渐增负荷跑台训练能够显著降低胰岛素抵抗小鼠海马细胞焦亡相关蛋白及炎症因子的表达^[81]。此外,研究发现中等强度有氧运动会上调胰岛素样生长因子结合蛋白2 (insulin-like growth factor-binding protein 2, IGFBP2)的表达以及降低心肌细胞中GSDME和焦亡标志物Caspase-3的表达;上调外周循环IGFBP2水平可以抑制GSDME依赖性心肌细胞焦亡,减轻缺血再灌注损伤^[82]。以上研究提示,中等强度有氧运动在调节细胞焦亡方面展现出巨大潜力,其作用机制主要通过下调NLRP3、Caspase-1、GSDMD等关键焦亡相关蛋白的表达来实现。这种调节机制在神经炎症、心肌细胞

损伤及代谢性疾病中均发挥重要作用。核副斑组装转录本1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1, NEAT1)是通过运动改善动脉粥样硬化的重要治疗分子靶标。Yang等^[83]发现NEAT1敲低不仅抑制氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导的NLRP3、Caspase-1和GSDMD蛋白表达上调,且使分泌到内皮细胞上清液中的IL-1 β 和IL-18减少。因此,他们认为运动可能通过下调NEAT1表达调节内皮细胞焦亡,从而在动脉粥样硬化中发挥作用。另有研究发现,8周跑台运动可通过降低p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)磷酸化水平来抑制细胞焦亡,从而改善2型糖尿病小鼠心肌纤维化^[84]。由此可见,有氧运动可以通过抑制NLRP3和Caspase-1等焦亡关键蛋白的表达来发挥心脏保护作用以及改善心肌纤维化,从而在动脉粥样硬化和糖尿病等疾病中发挥重要作用,为治疗疾病和维持机体健康提供了重要参考。

相比以有氧代谢为主的运动方式,以无氧代谢为主的运动介导细胞焦亡的研究较少。有研究发现,32周负重跑台训练会抑制老龄大鼠肾周脂肪和皮下脂肪中焦亡关键蛋白ASC、NLRP3、Caspase-1、GSDMD和IL-1 β 的表达,从而改善老龄大鼠体成分,降低血脂水平^[85]。此外,关于胰岛素抵抗小鼠抗阻运动的研究也有报道。研究发现,12周的渐进抗阻训练可有效抑制NF- κ B表达和NLRP3炎症小体激活,从而下调细胞焦亡相关蛋白GSDMD以及炎症因子IL-18、IL-1 β 表达,提示抗阻运动可有效缓解模型小鼠海马内炎症反应和细胞焦亡^[86]。以上研究表明,以无氧代谢为主的运动方式也能抑制细胞焦亡相关蛋白的表达,但运动方案多为负重跑台训练,运动形式单一,未来可以增加负重游泳等不同形式的运动方案。

不同的运动形式会对细胞焦亡产生不同的影响,从以上研究可以发现,无论是以有氧代谢为主还是以无氧代谢为主的运动,大多数都是采用中低强度以及长期训练方案对细胞焦亡产生抑制作用。临床研究也证实,急性高强度运动会促进细胞焦亡相关蛋白的激活,而中等强度持续训练(moderate-intensity continuous training, MICT)和高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)则可以有效抑制细胞焦亡相关蛋白的表达^[87,88]。另外有研究

指出,HIIT与MICT均能通过抑制NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡改善自发性高血压大鼠的血管内皮功能。其中,HIIT能更强烈地激活AMPK α /SIRT1通路并降低氧化应激,在提升NO生物利用度和血管舒张能力方面略占优势,而MICT则在控制体重和维持血管结构稳定性上效果更佳^[89]。但目前的研究成果尚不足以明确界定不同运动模式对特定细胞焦亡的最佳影响及其分子机制,未来应深入探究有氧代谢为主和无氧代谢为主的运动在调节细胞焦亡方面的异同,进一步明确其作用机制,为运动干预骨骼肌疾病提供更全面的依据。

此外,不同年龄和疾病阶段所需要的运动处方也不同。例如,老年群体相比其他年龄段往往需要更长的运动周期,且抗阻运动通常被认为是干预老年群体的最佳运动干预方式^[90]。亚洲肌少症工作组(Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS)2019年共识将肌少症分为三个等级:可能肌少症,仅肌肉力量下降或躯体功能减退;肌少症,肌肉量减少合并肌肉力量或功能任一项异常;严重肌少症,肌肉量、力量及功能三项均异常,提示更高临床风险^[91]。针对可能肌少症的运动处方更强调中低强度的家庭式阻力训练结合有氧运动以及蛋白质补充,且每周3次以上的抗阻训练频率可能对肌少症患者肌肉质量的提升更有效^[92,93]。对于确诊肌少症的患者则更推荐采用高强度的抗阻训练并结合平衡训练,每周至少进行3次运动,干预周期至少为12周^[94]。而严重肌少症患者通常会伴随各种并发症,这类患者适合较低强度的抗阻训练,且更需要全面体能训练、营养补充以及药物等联合干预措施^[95,96]。尽管各种干预措施已被用于肌肉减少症治疗实践,但具体的治疗方法可能需要根据个人需求进行定制。

3.2 运动与骨骼肌细胞焦亡

运动介导骨骼肌细胞焦亡的相关研究也逐步受到广泛关注。付鹏宇等^[97]和龚丽景等^[98]对增龄大鼠骨骼肌进行了抗阻训练研究。他们发现,32周抗阻运动会下调NF- κ B、ASC、GSDMD和Caspase-1蛋白表达,且焦亡相关基因的下调随着训练时间的增加而逐渐增加,显著抑制骨骼肌细胞焦亡过程,这种抑制作用有助于减少骨骼肌蛋白质分解,从而缓解因增龄导致的骨骼肌萎缩,维持骨骼肌质量和功能。同样,在另一项关于8月龄雄性SD大鼠的研

表1 运动对细胞焦亡的影响
Table 1 Effects of exercise on pyroptosis

运动形式	运动强度	干预时间	研究对象	相关分子机制	研究作用	参考文献
有氧运动	第1~3天:4 m/min;第4~7天:6 m/min;第8~14天:8 m/min;每次30 min	2周	8~12周龄雄性大鼠	NLRP3、GSDMD、Caspase-1、IL-1 β 、IL-18的表达降低	减少小胶质细胞的焦亡,降低神经炎症水平,改善大脑中动脉闭塞再灌注大鼠的学习记忆功能	[80]
有氧运动	第1周:7 m/min,每周以1 m/min增加;第4周:10 m/min,每周以0.5 m/min增加;第12周:14 m/min,每周5 d,每次50 min,坡度12°	12周	6周龄雄性小鼠	NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18表达降低	降低胰岛素抵抗小鼠海马细胞焦亡相关蛋白及炎症因子的表达	[81]
有氧运动	40%~69%当前最大摄氧量(VO_2 max),每周5 d,每次30 min	8周	6~8周龄雄性小鼠	GSDME、Caspase-3表达降低	抑制GSDME依赖性心肌细胞焦亡,保护缺血再灌注损伤	[82]
有氧运动	第1周:10~14 m/min,50 min;第2~12周:15 m/min,60 min;每周5 d	12周	6~8周龄雄性小鼠	NLRP3、Caspase-1和GSDMD表达降低	降低NEAT1水平,抑制内皮细胞焦亡,改善动脉粥样硬化	[83]
有氧运动	5 m/min \times 3 min准备练习,10 m/min \times 34 min正式练习,5 m/min \times 3 min放松练习,每周5 d	8周	8周龄雄性小鼠	NLRP3、ASC、Cleaved-Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 表达降低	降低p38MAPK磷酸化水平,减轻细胞焦亡,从而改善2型糖尿病小鼠心肌纤维化	[84]
负重跑运动	大鼠身着30%体质量负重袋,每跑15 s休息30 s,4次为1小组,3小组为1个大循环,每天训练2个大循环,隔天训练1次,每周3次,坡度35°	32周	8月龄雄性大鼠	NLRP3、ASC、Caspase-1、GSDMD和IL-1 β 表达降低	抑制老龄大鼠肾周脂肪和皮下脂肪中的细胞焦亡,降低老龄大鼠体脂率和血脂水平	[85]
负重爬梯运动	初始负重为体重的30%,前4周每周增加10%,第5周增至80%,后每两周增加10%;每周3天,每天3组,每组5次,次间隔1 min,组间隔2 min	12周	6周龄雄性小鼠	NF- κ B、NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 、IL-18表达降低	抗阻运动可有效缓解胰岛素抵抗小鼠海马内炎症反应和细胞焦亡	[86]

究中,他们发现32周负重训练可以改善大鼠体成分,缓解年龄相关性肌肉萎缩,其机制可能是负重训练显著抑制了脂肪组织和趾长伸肌中细胞焦亡相关蛋白NF- κ B、ASC、GSDMD和Caspase-1的表达并改善了肌肉蛋白质代谢^[98]。此外,运动还可以通过下调成骨细胞miR-150-5p表达来上调FNDC5/鸢尾素表达,并抑制糖尿病骨骼中细胞焦亡相关蛋白NLRP3、Caspase-1和GSDMD的表达,从而改善糖尿病小鼠的成骨和骨形成;这种改善作用不仅增强了骨骼的强度和质量,且改善的骨代谢和骨微环境也促进了骨骼肌细胞的健康和功能,进一步增强了肌肉的修复和再生能力^[99]。综上所述,现有研究表明,骨骼肌中存在细胞焦亡现象,运动可以通过下调NLRP3炎症小体等信号通路改善骨骼肌细胞焦亡,但目前相关研究主要集中于肌萎缩相关领域,对其他骨骼肌疾病的研究还较为缺乏,后续可进一步深入探究运动对不同骨骼肌疾病中细胞

焦亡的影响,挖掘更多相关信号通路及分子机制,为骨骼肌疾病的防治提供更全面的理论依据和干预策略。

4 总结

本文综述了细胞焦亡在骨骼肌萎缩、IIM和RM等骨骼肌疾病中的关键作用,并探讨了运动通过调控细胞焦亡改善骨骼肌疾病的潜在机制。研究表明,细胞焦亡通过炎症小体、Caspase家族及Gasdermin蛋白等分子途径参与骨骼肌疾病的发病过程,运动作为一种非药物干预手段,能够通过抑制细胞焦亡相关通路减轻炎症反应和肌肉损伤,为骨骼肌疾病的防治提供了新思路。未来研究需进一步明确运动介导细胞焦亡的具体分子靶点,尤其是不同运动形式的差异化效应。此外,还需拓展细胞焦亡在其他骨骼肌相关疾病中的作用研究,为全面解析骨骼肌病理生理机制和开发新型治疗策略提供理论依据。

参考文献

- [1] Brooks SV, Guzman SD, Ruiz LP. Skeletal muscle structure, physiology, and function. *Handb Clin Neurol*, 2023, 195: 3–16.
- [2] Fu X, Zhuang CL, Hu P. Regulation of muscle stem cell fate. *Cell Regen*, 2022, 11: 40.
- [3] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1106–21.
- [4] Walzik D, Wences Chirino TY, Zimmer P, et al. Molecular insights of exercise therapy in disease prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 138.
- [5] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 128.
- [6] Friedlander AM. Macrophages are sensitive to anthrax lethal toxin through an acid-dependent process. *J Biol Chem*, 1986, 261: 7123–6.
- [7] D'Souza CA, Heitman J. Dismantling the *Cryptococcus* coat. *Trends Microbiol*, 2001, 9: 112–3.
- [8] Cookson BT, Brennan MA. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol*, 2001, 9: 113–4.
- [9] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 2011, 479: 117–21.
- [10] Shi J, Zhao Y, Wang Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, 2014, 514: 187–92.
- [11] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015, 526: 660–5.
- [12] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25: 486–541.
- [13] Zhou Z, He H, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science*, 2020, 368: 7548.
- [14] Zhang Z, Zhang Y, Xia S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity. *Nature*, 2020, 579: 415–20.
- [15] Vasudevan SO, Behl B, Rathinam VA. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. *Semin Immunol*, 2023, 69: 101781.
- [16] Tan Y, Chen Q, Li X, et al. Pyroptosis: a new paradigm of cell death for fighting against cancer. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40: 153.
- [17] Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov*, 2020, 6: 36.
- [18] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 2010, 140: 805–20.
- [19] Chen Y, Ye X, Escames G, et al. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28: 51.
- [20] Man SM, Kanneganti TD. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 7–21.
- [21] Kesavardhana S, Kanneganti TD. Mechanisms governing inflammasome activation, assembly and pyroptosis induction. *Int Immunol*, 2017, 29: 201–10.
- [22] Kesavardhana S, Malireddi RKS, Kanneganti TD. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 567–95.
- [23] Broz P, von Moltke J, Jones JW, et al. Differential requirement for Caspase-1 autoproteolysis in pathogen-induced cell death and cytokine processing. *Cell Host Microbe*, 2010, 8: 471–83.
- [24] Johnson AG, Wein T, Mayer ML, et al. Bacterial gasdermins reveal an ancient mechanism of cell death. *Science*, 2022, 375: 221–5.
- [25] Kayagaki N, Stowe IB, Lee BL, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, 2015, 526: 666–71.
- [26] Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, 157: 1013–22.
- [27] Kovacs SB, Miao EA. Gasdermins: effectors of pyroptosis. *Trends Cell Biol*, 2017, 27: 673–84.
- [28] Diamond CE, Khameneh HJ, Brough D, et al. Novel perspectives on non-canonical inflammasome activation. *Immunotargets Ther*, 2015, 4: 131–41.
- [29] Xia X, Wang X, Cheng Z, et al. The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-“host”? *Cell Death Dis*, 2019, 10: 650.
- [30] Yang D, He Y, Muñoz-Planillo R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxic shock. *Immunity*, 2015, 43: 923–32.
- [31] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*, 2017, 547: 99–103.
- [32] Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis. *Nature*, 2019, 575: 683–7.
- [33] Aizawa E, Karasawa T, Watanabe S, et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 α release under Caspase-1 inhibition. *iScience*, 2020,

- 23: 101070.
- [34] Demarco B, Grayczyk JP, Bjanec E, et al. Caspase-8-dependent gasdermin D cleavage promotes antimicrobial defense but confers susceptibility to TNF-induced lethality. *Sci Adv*, 2020, 6: 3465.
- [35] Hou J, Zhao R, Xia W, et al. APD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 1264–75.
- [36] Liu Y, Fang Y, Chen X, et al. Gasdermin E-mediated target cell pyroptosis by CAR T cells triggers cytokine release syndrome. *Sci Immunol*, 2020, 5: 7969.
- [37] Zhou S, Liu J, Wan A, et al. Epigenetic regulation of diverse cell death modalities in cancer: a focus on pyroptosis, ferroptosis, cuproptosis, and disulfidptosis. *J Hematol Oncol*, 2024, 17: 22.
- [38] Meng L, Lin H, Huang X, et al. METTL14 suppresses pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by downregulating TINCR lncRNA. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 38.
- [39] Tan Y, Sun R, Liu L, et al. Tumor suppressor DRD2 facilitates M1 macrophages and restricts NF- κ B signaling to trigger pyroptosis in breast cancer. *Theranostics*, 2021, 11: 5214–31.
- [40] Nappi F. Non-coding RNA-targeted therapy: A state-of-the-art review. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 3630.
- [41] Song H, Yang B, Li Y, et al. Focus on the mechanisms and functions of pyroptosis, inflammasomes, and inflammatory Caspases in infectious diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2501279.
- [42] Huang R, Tang X, Liu S, et al. Decoding CKD-induced muscle atrophy through the critical role of lncRNA GAS5 and pyroptosis. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2025, 36: 102451.
- [43] Xiong W, Li C, Kong G, et al. Treg cell-derived exosomes miR-709 attenuates microglia pyroptosis and promotes motor function recovery after spinal cord injury. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20: 529.
- [44] Aluganti Narasimhulu C, Singla DK. Amelioration of diabetes-induced inflammation mediated pyroptosis, sarcopenia, and adverse muscle remodelling by bone morphogenetic protein-7. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12: 403–20.
- [45] Yin L, Li N, Jia W, et al. Skeletal muscle atrophy: From mechanisms to treatments. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105807.
- [46] Du J, Wu Q, Bae EJ. Epigenetics of skeletal muscle atrophy. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 8362.
- [47] Zhang Y, Li T, Liu Y, et al. GSDMD knockout alleviates sepsis-associated skeletal muscle atrophy by inhibiting IL18/AMPK signaling. *Shock*, 2024, 62: 565–73.
- [48] Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 576–90.
- [49] Libert C. Cytokine anniversary: TNF trailblazers five centuries apart. *Nature*, 2015, 523: 158.
- [50] Wu J, Lin S, Chen W, et al. TNF- α contributes to sarcopenia through caspase-8/caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 76.
- [51] Bin Y, Xiao Y, Huang D, et al. Theophylline inhibits cigarette smoke-induced inflammation in skeletal muscle by upregulating HDAC2 expression and decreasing NF- κ B activation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316: L197–205.
- [52] Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203: 24–36.
- [53] Tan Y, Ye Y, Huang C, et al. Cigarette smoking induces skeletal muscle atrophy in mice by activated macrophage-mediated pyroptosis. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2447–64.
- [54] 谭玉芬, 熊国林, 叶园园, 等. 烟草烟雾暴露通过TNF- α /Caspase-3/GSDME通路介导细胞焦亡促进骨骼肌萎缩. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2024, 23: 710–8.
- Tan Y, Xiong G, Ye Y, et al. Cigarette smoking induces skeletal muscle atrophy through TNF- α /Caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis. *Chin J Resp Crit Care Med*, 2024, 23: 710–8.
- [55] Wang L, Jiao XF, Wu C, et al. Trimetazidine attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy via inhibiting NLRP3/GSDMD pathway-mediated pyroptosis. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 251.
- [56] Dobloug C, Garen T, Bitter H, et al. Prevalence and clinical characteristics of adult polymyositis and dermatomyositis; data from a large and unselected Norwegian cohort. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 1551–6.
- [57] Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54: 50–63.
- [58] Lundberg IE, de Visser M, Werth VP. Classification of myositis. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14: 269–78.
- [59] Tanboon J, Uruha A, Stenzel W, et al. Where are we moving in the classification of idiopathic inflammatory myopathies? *Curr Opin Neurol*, 2020, 33: 590–603
- [60] Venalis P, Lundberg IE. Immune mechanisms in polymyositis and dermatomyositis and potential targets

- for therapy. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53: 397–405.
- [61] Liu D, Xiao Y, Zhou B, et al. PKM2-dependent glycolysis promotes skeletal muscle cell pyroptosis by activating the NLRP3 inflammasome in dermatomyositis/polymyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60: 2177–89.
- [62] Xia P, Shao YQ, Yu CC, et al. NLRP3 inflammasome up-regulates major histocompatibility complex class I expression and promotes inflammatory infiltration in polymyositis. *BMC Immunol*, 2022, 23: 39.
- [63] Ma M, Chai K, Deng R. Study of the correlation between the noncanonical pathway of pyroptosis and idiopathic inflammatory myopathy. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107810.
- [64] Liu M, Li L, Dai T, et al. Gasdermine E-dependent mitochondrial pyroptotic pathway in dermatomyositis: A possible mechanism of perifascicular atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2020, 79: 551–61.
- [65] Nath RK, Somasundaram C. Foot drop secondary to rhabdomyolysis: Improved foot dorsiflexion and gait after neurolysis and distal nerve transfer—a case series and literature review. *J Surg Case Rep*, 2023, 5: rjad257.
- [66] Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: A review. *Muscle Nerve*, 2002, 25: 332–47.
- [67] Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians. *Crit Care*, 2005, 9: 158–69.
- [68] Lu Y, Neyra JA. How I treat rhabdomyolysis-induced AKI? *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024, 19: 385–7.
- [69] Panizo N, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, et al. Molecular mechanisms and novel therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40: 520–32.
- [70] Cen J, Zhu H, Hong C, et al. Synthesis and structure-activity optimization of hydroxypyridinones against rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Eur J Med Chem*, 2024, 263: 115933.
- [71] Chang SN, Haroon M, Dey DK, et al. Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury and concomitant apoptosis induction via ROS-mediated ER stress is efficaciously counteracted by epigallocatechin gallate. *J Nutr Biochem*, 2022, 110: 109134.
- [72] Wang J, Xu G, Jin H, et al. Ulinastatin alleviates rhabdomyolysis-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and apoptosis via inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Inflammation*, 2022, 45: 2052–65.
- [73] Han B, Zheng Q, Li H, et al. PRDM16 suppresses pyroptosis to attenuate the progression of AKI caused by rhabdomyolysis via upregulation of USP10. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82: 138.
- [74] Al-Kharashi L, Attia H, Alsaffi A, et al. Pentoxifylline and thiamine ameliorate rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in rats via suppressing TLR4/NF- κ B and NLRP-3/caspase-1/gasdermin mediated-pyroptosis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 461: 116387.
- [75] Baatarjav C, Komada T, Karasawa T, et al. dsDNA-induced AIM2 pyroptosis halts aberrant inflammation during rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. *Cell Death Differ*, 2022, 29: 2487–502.
- [76] Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 13.
- [77] Boursereau R, Abou-Samra M, Lecompte S, et al. Downregulation of the NLRP3 inflammasome by adiponectin rescues Duchenne muscular dystrophy. *BMC Biol*, 2018, 16: 33.
- [78] Dubuisson N, Davis-López de Carrizosa MA, Versele R, et al. Inhibiting the inflammasome with MCC950 counteracts muscle pyroptosis and improves Duchenne muscular dystrophy. *Front Immunol*, 2022, 13: 1049076.
- [79] Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 1.
- [80] 陈白, 程静, 江一静, 等. 带针下有氧运动通过NLRP3/Caspase-1/GSDMD调节小胶质细胞焦亡改善MCAO/R大鼠认知功能的机制研究. *中国康复医学杂志*, 2025, 40: 1–10.
- Chen B, Cheng J, Jiang Y, et al. Mechanism of aerobic exercise with acupuncture needles in improving cognitive function via NLRP3/Caspase-1/GSDMD-mediated modulation of microglia pyroptosis in middle cerebral artery occlusion/reperfusion rats. *Chin J Rehabil Med*, 2025, 40: 1–10.
- [81] 卞学鹏, 姬瑞方, 刘蓓蓓, 等. 有氧运动降低胰岛素抵抗小鼠海马细胞焦亡相关蛋白及炎症因子的表达. *生理学报*, 2020, 72: 455–62.
- Bian X, Ji R, Liu B, et al. Aerobic exercise reduces the expression of pyroptosis-related proteins and inflammatory factors in hippocampus of mice with insulin resistance. *Acta Phys Sin*, 2020, 72: 455–62.
- [82] Li Y, Wang X, Meng X, et al. Aerobic exercise inhibits GSDME-dependent myocardial cell pyroptosis to protect ischemia-reperfusion injury. *Mol Med*, 2024, 30: 273.
- [83] Yang Q, Chen S, Wang X, et al. Exercise mitigates endothelial pyroptosis and atherosclerosis by downregulating NEAT1 through N6-methyladenosine modifications.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43: 910–26.
- [84] 朱悦, 张蒙, 张源源, 等. 跑台运动通过下调 p38MAPK 信号抑制细胞焦亡改善 2 型糖尿病小鼠心肌纤维化的研究. 中国康复医学杂志, 2024, 39: 1417–29.
- Zhu Y, Zhang M, Zhang Y, et al. Treadmill exercise improves myocardial fibrosis in type 2 diabetes mellitus mice by down-regulating p38MAPK signaling and inhibiting pyroptosis. *Chin J Rehabil Med*, 2024, 39: 1417–29.
- [85] 龚丽景, 唐舒宁, 杨璐瑶, 等. 长期负重跑对老龄大鼠脂肪细胞焦亡相关基因表达的调控作用. 康复学报, 2023, 33: 42–50.
- Gong L, Tang S, Yang L, et al. Regulatory effect of pyroptosis related genes expression in adipose tissue of aging rats by long-time weight-bearing running. *Rehabil Med*, 2023, 33: 42–50.
- [86] 姬瑞方, 卞学鹏, 刘蓓蓓, 等. 抗阻运动对胰岛素抵抗小鼠海马内焦亡相关蛋白的影响. 中国应用生理学杂志, 2020, 36: 456–61.
- Ji R, Bian X, Liu B, et al. Effects of resistance exercise on pyroptosis-related proteins in hippocampus of insulin resistant mice. *Chin J Appl Physiol*, 2020, 36: 456–61.
- [87] Armannia F, Ghazalian F, Shadnough M, et al. Effects of high-intensity interval vs. moderate-intensity continuous training on body composition and gene expression of ACE2, NLRP3, and FNDC5 in obese adults: A randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran*, 2022, 36: 161.
- [88] Khakroo Abkenar I, Rahmani-Nia F, Lombardi G. The effects of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome NLRP3 complex in young men. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55: 105.
- [89] Li Y, Luo M, Chang Q, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training alleviate vascular dysfunction in spontaneously hypertensive rats through the inhibition of pyroptosis. *Heliyon*, 2024, 10: e39505.
- [90] Mayer F, Scharhag-Rosenberger F, Carlsohn A, et al. The intensity and effects of strength training in the elderly. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108: 359–64.
- [91] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21: 300–7.e2.
- [92] Mori H, Tokuda Y. Effect of whey protein supplementation after resistance exercise on the muscle mass and physical function of healthy older women: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18: 1398–404.
- [93] McLeod JC, Currier BS, Lowisz CV, et al. The influence of resistance exercise training prescription variables on skeletal muscle mass, strength, and physical function in healthy adults: An umbrella review. *J Sport Health Sci*, 2024, 13: 47–60.
- [94] 孙嘉禾, 史冀鹏, 朱天瑞, 等. 运动对肌少症及其合并症老年人影响的 Meta 分析. 中国组织工程研究, 2026, 30: 997–1007.
- Sun J, Shi J, Zhu T, et al. Effect of exercise intervention in elderly individuals with sarcopenia and its comorbidities: a meta-analysis. *Chin J Tissue Eng Res*, 2026, 30: 997–1007.
- [95] Damanti S, Senini E, De Lorenzo R, et al. Acute sarcopenia: mechanisms and management. *Nutrients*, 2024, 16: 3428.
- [96] Gui M, Lv L, Hu S, et al. Sarcopenia in Parkinson's disease: from pathogenesis to interventions. *Metabolism*, 2025, 169: 156272.
- [97] 付鹏宇, 杨璐瑶, 唐舒宁, 等. 基于细胞焦亡 PCR 芯片分析负重跑训练对增龄大鼠骨骼肌丢失的影响. 中国实验动物学报, 2023, 31: 208–16.
- Fu P, Yang L, Tang S, et al. Effect of weight-bearing running on skeletal muscle loss in aging rats based on pyroptosis PCR array. *Acta Lab Anim Sin Ain*, 2023, 31: 208–16.
- [98] 龚丽景, 马芳源, 杨璐瑶, 等. 细胞焦亡在长期抗阻训练对增龄大鼠胫骨前肌蛋白质代谢影响中的调节作用. 中国运动医学杂志, 2022, 41: 956–65.
- Gong L, Ma F, Yang L, et al. The regulatory effect of pyroptosis on protein metabolism of tibialis anterior muscles in aging rats through long-time resistance training. *Chin J Sports Med*, 2022, 41: 956–65.
- [99] Fu P, Gong L, Yang L, et al. Weight bearing training alleviates muscle atrophy and pyroptosis of middle-aged rats. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1202686.
- [100] Behera J, Ison J, Voor MJ, et al. Exercise-linked skeletal irisin ameliorates diabetes-associated osteoporosis by inhibiting the oxidative damage-dependent miR-150-FNDC5/pyroptosis axis. *Diabetes*, 2022, 71: 2777–92.