

中药调控调节性细胞死亡改善肌少症的机制研究进展^Δ

代 婷^{1*}, 黄金雨², 冯晓东^{3#}, 冯志海⁴[1. 河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)康复科, 郑州 450002; 2. 河南中医药大学第一附属医院心脏中心/国家区域(中医)心血管诊疗中心, 郑州 450003; 3. 河南中医药大学第一附属医院康复科, 郑州 450003; 4. 河南中医药大学第一附属医院内分泌科, 郑州 450003]

中图分类号 R965;R685 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2478-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.21



摘 要 调节性细胞死亡是由相关基因决定的一类主动有序的细胞死亡形式, 主要包括凋亡、自噬、铁死亡、焦亡、泛凋亡等类型, 其调控异常在肌少症的发生发展中具有重要作用。中药凭借靶点丰富、环节多样、安全性高等优势, 在调控调节性细胞死亡、防治肌少症方面备受学者关注。本文通过综述调节性细胞死亡在肌少症中的作用机制及中药调控调节性细胞死亡改善肌少症的机制研究进展发现, 单味中药及其提取物(葛根和五味子、肉豆蔻、肉苁蓉提取物等)、中药活性成分及活性部位(白藜芦醇、虎杖苷、姜黄素等)、中药复方(补中益气汤、二精丸、黄芪桂枝五物汤、双和汤等), 可通过抑制细胞凋亡、焦亡、铁死亡、泛凋亡和调节细胞自噬等多种途径调控调节性细胞死亡, 从而改善肌少症。

关键词 中药; 肌少症; 调节性细胞死亡; 分子机制

Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine regulating regulated cell death to ameliorate sarcopenia: a review

DAI Ting¹, HUANG Jinyu², FENG Xiaodong³, FENG Zhihai⁴[1. Dept. of Rehabilitation, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China; 2. Heart Center/National Regional (Traditional Chinese Medicine) Cardiovascular Diagnosis and Treatment Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 3. Dept. of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 4. Dept. of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China]

ABSTRACT Regulated cell death (RCD) is a genetically determined, active and programmed form of cell death, mainly including apoptosis, autophagy, ferroptosis, pyroptosis, PANoptosis and other patterns. Dysregulation of RCD plays a pivotal role in the occurrence and progression of sarcopenia. Due to the advantages of abundant targets, diverse mechanisms of action and high safety profile, traditional Chinese medicine (TCM) has attracted considerable attention in regulating RCD, and preventing and treating sarcopenia. Through a review of the mechanisms of RCD in sarcopenia, and recent research progress on how TCM modulates RCD to improve sarcopenia, this paper reveals that single TCM herbs and their extracts (e.g., Puerariae Lobatae Radix, and extracts of Schisandrae Chinensis Fructus, Myristicae Semen and Cistanches Herba), active components and effective fractions of TCM (e.g., resveratrol, polydatin, curcumin), as well as TCM compound formulas (e.g., Buzhong yiqi decoction, Erjing pills, Huangqi guizhi wuwu decoction, Shuanghe decoction), can modulate RCD through multiple pathways, including the inhibition of apoptosis, pyroptosis, ferroptosis and PANoptosis, and the modulation of autophagy, thereby alleviating sarcopenia.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; sarcopenia; regulated cell death; molecular mechanisms

肌少症以骨骼肌质量及功能下降为特征, 目前全球患病率为10%~16%^[1]。随着全球老龄化进程的持续加

剧, 其患病率呈持续上升趋势^[2], 可导致跌倒、骨折、残疾甚至死亡等多种不良结局^[3], 给个人家庭及社会带来沉重的经济负担^[4]。肌少症的发病机制复杂, 尚未完全阐明^[5]。近年研究表明, 调节性细胞死亡(regulated cell death, RCD)在其发生发展进程中发挥了关键作用^[6]。RCD是由相关基因调控的细胞死亡过程, 主要包括自噬、凋亡、铁死亡、焦亡和泛凋亡等形式^[7]。RCD紊乱可

^Δ 基金项目 国家重点研发计划项目中医药现代化重点专项(No. 2023YFC3503705)

* 第一作者 医师, 博士。研究方向: 常见功能障碍中医康复的临床与基础。E-mail: 1065242806@qq.com

通信作者 主任医师, 博士生导师。研究方向: 常见功能障碍中医康复的临床与基础。E-mail: fxd0502@163.com

通过引起肌细胞减少与萎缩、蛋白代谢失衡、神经肌肉接头功能障碍及慢性炎症发生等病理变化,破坏骨骼肌稳态,从而加速肌少症进展^[6]。因此,靶向RCD关键信号通路,有望成为防治肌少症的有效干预策略。

中医理论认为,肌少症属“痿证”“虚劳”等范畴,以脾肾两虚为主要病机,兼见瘀血、湿热,其临床治疗多以补益脾肾为主,兼顾祛邪^[8]。近年来,中药凭借靶点丰富、环节多样、安全性高等优势,在防治肌少症方面取得显著成果。相关研究证实,RCD异常介导的骨骼肌萎缩是肌少症进展的重要环节,中药可通过调控RCD相关信号通路来发挥抗肌肉萎缩的作用^[6]。本文拟系统梳理凋亡、自噬、铁死亡、焦亡和泛凋亡等典型RCD在肌少症中的作用机制,并综述中药调控RCD改善肌少症的研究进展,以期中药在该疾病防治领域的应用提供参考。

1 RCD在肌少症中的作用机制

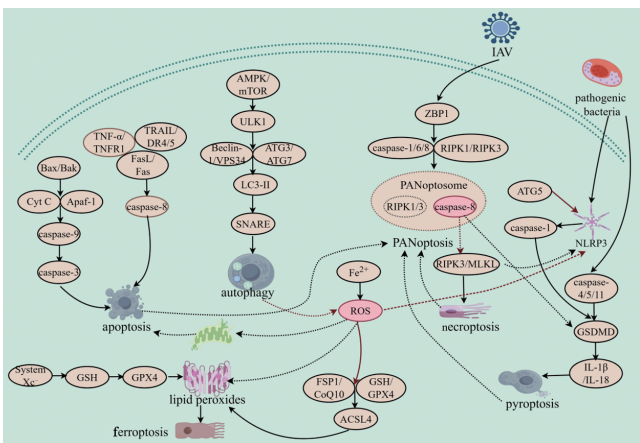
细胞死亡是清除受损细胞、维持机体生理稳态的关键过程。根据死亡过程是否可调控,细胞死亡分为意外性细胞死亡与RCD。RCD是由诸多分子机制调控的细胞死亡过程。在生理条件下,RCD也被称为程序性细胞死亡,在维持组织内环境稳态和清除潜在危险细胞方面发挥着核心作用^[9]。相关证据表明,RCD在肌少症的作用机制中具有关键作用^[6],具体机制如图1所示。

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是受严格调控的程序性细胞死亡形式,主要通过内源性(线粒体)和外源性(死亡受体)两条通路介导执行。在内源性通路中,线粒体膜通透性改变可导致Cyt C释放,进而激活caspase-9和caspase-3;而外源性通路则通过死亡受体(如TNF-α、FasL、TRAIL)与相应配体(TNFR1、Fas、DR4/5)结合,激活caspase-8,最终启动细胞凋亡^[10]。在肌少症发生发展过程中,凋亡通路的异常激活具有关键作用。随着年龄增长,多种caspases水平显著升高,其中caspase-3通过启动肌肉蛋白降解、导致肌细胞核丢失,最终引发肌细胞死亡^[11]。相关动物实验显示,老年大鼠骨骼肌中caspase-3、caspase-8、caspase-9水平较青年对照组显著升高^[12];基于后肢悬浮模型的研究显示,线粒体功能障碍可引起ROS蓄积,激活线粒体介导的凋亡通路,最终经caspase-3活化诱导骨骼肌细胞凋亡^[13]。

1.2 细胞自噬

细胞自噬是借助溶酶体降解受损细胞器从而维持代谢稳态的生物学过程。其中,巨自噬对骨骼肌尤为关键,其分子过程主要涉及:AMPK/mTOR信号通路可解除mTORC1对ULK1的抑制;Beclin-1/VPS34可参与调



Bak: B细胞淋巴瘤2相关K蛋白; Bax: B细胞淋巴瘤2相关X蛋白; Cyt C: 细胞色素C; caspase: 胱天蛋白酶; Apaf-1: 凋亡蛋白酶激活因子1; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; FasL: Fas配体; TRAIL: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; TNFR1: 肿瘤坏死因子受体1型; Fas: Fas受体; DR4/5: 死亡受体4/5; AMPK: 腺苷一磷酸活化蛋白激酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; ULK1: UNC-51样激酶1; Beclin-1: 自噬调节蛋白1; VPS34: 液泡蛋白分选蛋白34; ATG: 自噬相关蛋白; LC3-II: 微管相关蛋白1轻链3-II; SNARE: 可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体; Fe²⁺: 铁离子; ROS: 活性氧; System Xc⁻: 胱氨酸-谷氨酸反向转运体; GSH: 还原型谷胱甘肽; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4; FSP1: 铁死亡抑制蛋白1; CoQ10: 辅酶Q10; GSDMD: 焦孔素D; IL-1β: 白细胞介素1β; IL-18: 白细胞介素18; NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3; ZBP1: Z-DNA结合蛋白1; MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白; RIPK1: 受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1; RIPK3: 受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶3; ACSL4: 长链酰基辅酶A合成酶家族成员4; apoptosis: 凋亡; autophagy: 自噬; ferroptosis: 铁死亡; pyroptosis: 焦亡; PANoptosis: 泛凋亡; PANoptosome: 泛凋亡小体; lipid peroxides: 脂质过氧化物; IAV: A型流感病毒; pathogenic bacteria: 病原菌; necroptosis: 细胞败亡; 红色线条: 抑制关系; 黑色线条: 促进关系。

图1 RCD调控肌少症的作用机制

控自噬小体膜延伸;LC3-II可介导自噬小体膜延伸和闭合;SNARE复合物可介导自噬小体与溶酶体融合。上述分子事件的协同作用,可确保骨骼肌在代谢应激、运动适应、衰老过程中维持肌纤维结构及功能的完整性^[14-15]。研究指出,肌少症中自噬依赖性信号通路存在明显的功能异常:在去神经支配诱导的肌肉自噬状态下,自噬相关标志蛋白表达显著上调,从而激活自噬系统并加剧肌细胞丢失;反之,自噬功能不足可导致错误折叠蛋白异常蓄积,而过度自噬会因蛋白降解增强而引发细胞应激,最终导致骨骼肌流失^[16]。动物实验显示,敲除自噬相关蛋白ATG7编码基因后,小鼠会出现肌肉萎缩、肌力减弱及多种肌病相关表型,初步证实自噬在骨骼肌流失防治中具有关键作用^[17]。此外,在衰老的肌肉组织中,自噬流的增强与自噬相关蛋白(如Beclin-1和LC3)的表达失调同时存在,进一步提示自噬过程在肌少症中处于异常激活状态^[18]。

1.3 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性RCD,以铁蓄积与脂质过氧化为主要特征,其启动涉及外源性与内源性两条途径:外源性途径由System Xc⁻活性受阻触发,可导致GSH合成减少、GPX4功能受抑;内源性途径则通过阻断GSH/GPX4信号通路或激活ACSL4,从而推动脂质过氧化进程^[19]。骨骼肌铁过载可催化生成羟基自由基,引发氧化应激,进而激活p53/溶质载体超家族7成员11(solute carrier superfamily 7 member 11, SLC7A11)信号通路并抑制GPX4活性,破坏肌细胞结构及功能,最终导致肌萎缩^[20]。实验研究证实,衰老骨骼肌细胞会发生不稳定铁蓄积,且这种蓄积可通过下调配对盒蛋白7和肌源性因子5的表达、抑制C2C12小鼠成肌细胞分化,进而对小鼠肌肉造成损伤^[21]。此外,有研究指出,与8周龄对照组小鼠相比,40周龄快速衰老倾向小鼠肌肉中铁含量和铁死亡标志物均显著增加;进一步研究证实,铁过载可通过激活p53/SLC7A11信号通路来诱发骨骼肌细胞铁死亡,进而损伤肌细胞分化功能并导致肌萎缩^[22]。

1.4 细胞焦亡

细胞焦亡是一种伴有炎症发生的RCD形式。经典焦亡经NLRP3炎症小体激活caspase-1,非经典焦亡由胞内脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活caspase-4、caspase-5、caspase-11,二者均依赖GSDMD执行^[23]。肌少症作为一类年龄相关性骨骼肌萎缩性疾病,其患者体内普遍存在慢性炎症。研究证实,炎症水平升高,可激活细胞焦亡信号通路,进而参与并调控肌少症的进展^[24]。TNF- α 作为关联炎症与肌少症进展的关键标志物,其表达水平与肌少症的病理进程密切相关^[25]。研究指出,在老龄小鼠的血清及腓肠肌局部组织中,TNF- α 的表达显著上调,且与腓肠肌指数、相对肌肉力量呈负相关;相关研究进一步发现,在肌少症模型小鼠的腓肠肌组织及经TNF- α 刺激后的肌管细胞中,caspase-8/caspase-3信号轴被显著激活,该信号轴可进一步启动GSDMD依赖性细胞焦亡通路,最终造成骨骼肌细胞死亡与肌组织萎缩^[26]。临床研究证实,肌少症患者体内的IL-6、C反应蛋白及TNF- α 等炎症标志物水平均显著升高^[27]。

1.5 泛凋亡

泛凋亡是一种由ZBP1依赖性泛凋亡小体复合体(含RIPK1、RIPK3和caspase-1、caspase-6、caspase-8)驱动的炎症性程序性细胞死亡,整合了凋亡、焦亡及坏死性凋亡三大RCD途径。在泛凋亡小体复合体中,caspase-8与RIPK1、RIPK3构成泛凋亡调控网络的核心信号枢纽;同时,caspase-8既能启动外源性凋亡,也可直接切割GSDMD而诱导焦亡,并通过抑制RIPK3/MLKL信

号通路来调节坏死性凋亡方向^[28]。研究指出,衰老骨骼肌存在慢性炎症、氧化损伤等特征性病变,这些病变能通过线粒体DNA渗漏与干扰素信号激活核心蛋白ZBP1,进而触发泛凋亡通路,最终介导线粒体应激诱导的炎症细胞死亡^[29]。实验研究指出,当肌肉发生萎缩时,泛凋亡的关键效应分子会出现功能异常;其中,作为坏死性凋亡核心介质的caspase-8,在废用性肌萎缩骨骼肌中的表达明显上调^[30]。此外,衰老组织中氧化性DNA损伤加重且线粒体应激诱导的ZBP1表达明显上调,进一步印证了泛凋亡在骨骼肌退行性病变中的重要地位^[31]。

1.6 RCD间的串扰

在肌少症复杂的病理进程中,凋亡、自噬、铁死亡、焦亡、泛凋亡等多种形式的RCD并非孤立存在,而是通过线粒体功能障碍、ROS累积、铁过载等信号分子共同介导的调控网络相互作用,协同影响肌少症的发生发展。其中,功能异常的线粒体是ROS的潜在产生源。作为RCD网络的核心调控枢纽,ROS具备多向调控能力,包括驱动脂质过氧化反应以启动铁死亡、激活NLRP3炎症小体以参与焦亡调控,以及促进线粒体DNA渗漏与胞内应激信号释放以介导凋亡的发生^[32]。caspase-8在肌少症相关的细胞死亡中具有双重作用,除可启动细胞凋亡外,还可通过切割GSDMD来触发细胞焦亡,进而在衰老或炎症性肌肉组织中加剧炎症细胞死亡^[26]。此外,自噬在骨骼肌稳态维持中具有双向调节功能,不仅可通过清除受损线粒体以降低ROS水平、抑制凋亡和焦亡的激活,还能依赖ATG5等自噬相关蛋白负向调控NLRP3炎症小体活性,从而减轻组织炎症反应并维持骨骼肌细胞微环境稳定^[33]。

2 中药靶向RCD对肌少症的影响

2.1 调控细胞凋亡

葛根为阳明经引经药,具有舒缓筋肉、濡养肌络的功效。研究指出,其功效与肌少症肌肉拘挛、失养萎缩的核心病机高度契合:可显著下调Bax表达、上调B细胞淋巴瘤2(B cell lymphoma 2, Bcl-2)表达、降低Bax与Bcl-2的比值(Bax/Bcl-2),并可通过抑制骨骼肌细胞凋亡来减缓肌萎缩进程^[34]。五味子提取物可通过抑制小鼠腓肠肌与比目鱼肌中caspase-3与多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase, PARP]的表达,抑制小鼠骨骼肌细胞凋亡,从而改善肌萎缩^[35]。

黄芩素是来自中药黄芩的黄酮类活性成分,可通过下调Apaf-1、caspase-3的表达,降低肌细胞凋亡水平,改善肌细胞功能,增加肌肉重量,从而提高肌肉力量^[36]。槲皮素是一种广泛分布的黄酮类活性成分,其能够促进C2C12小鼠成肌细胞分化,降低caspase-3、caspase-9的

活性,上调Bcl-2的表达,抑制肌细胞凋亡,从而改善肌萎缩^[37]。在骨骼肌中,TNF- α 通过触发多种信号通路来诱导细胞凋亡,最终导致骨骼肌萎缩^[10]。虎杖苷是提取自中药虎杖的多酚类活性成分,可通过蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)调控的p38促分裂原活化的蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase,MAPK)与核因子 κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)信号通路,促进Bcl-2及剪切的caspase-3(cleaved caspase-3)的表达,下调促凋亡蛋白Bax的表达,从而显著抑制TNF- α 诱导的C2C12小鼠成肌细胞凋亡,最终延缓骨骼肌萎缩^[38]。此外,多酚类活性成分姜黄素^[39]和白藜芦醇^[40]均能抑制骨骼肌细胞凋亡,从而延缓肌萎缩进程。

二精丸首载于明代《奇效良方》,由黄精和枸杞等量配伍而成,具有补益肾精、抗衰老的功效,可显著上调沉默信息调节因子1(silence information regulator 1,SIRT1)、核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2,Nrf2)、血红素加氧酶1(heme oxygenase 1,HO-1)、Bcl-2蛋白及其mRNA的表达,下调Bax蛋白及其mRNA的表达,有效抑制细胞凋亡,改善骨骼肌的质量及功能^[41]。

由此可见,中药(单味中药及提取物、活性成分、复方)可通过多成分、多途径调控Bax/Bcl-2、抑制caspase-3表达、调控p38 MAPK/NF- κ B等信号通路来抑制细胞凋亡,从而改善骨骼肌质量与功能,发挥抗肌少症作用。

2.2 调节细胞自噬

肉豆蔻具有温补脾肾的功效,其提取物可通过激活胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1,IGF1)/Akt/mTOR信号通路,显著上调p62的表达,下调LC3B-II表达,抑制骨骼肌细胞自噬,从而改善肌萎缩^[42]。栗花提取物可通过上调自噬相关蛋白LC3-II、AMPK、ULK1的表达,下调ATG5、p53、p16蛋白的表达,促进自噬,从而延缓骨骼肌衰老^[43]。芦笋提取物可通过下调ATG13、p62蛋白的表达,降低LC3-II与LC3-I的比值(LC3-II/LC3-I),上调PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase-1,PINK1)的表达,维持自噬流的平衡,从而改善肌少症^[44]。

黄芪多糖是中药黄芪的代表性活性成分,可通过上调肌肉组织中自噬相关蛋白LC3-II、PINK1、Parkin的表达,促进细胞自噬来改善骨骼肌功能,提高D-半乳糖诱导的肌少症小鼠的握力和肌肉质量,扩大其腓肠肌纤维横截面积,抑制肌萎缩^[45]。人参皂苷K是来自中药人参的三萜类活性成分,可通过激活AMPK/自噬依赖性信号通路来促进细胞自噬,从而缓解肌萎缩^[46]。

黄芪桂枝五物汤和补中益气汤均为经典的补益类方剂,具有补益脾胃、益气养血等功效。黄芪桂枝五物汤可通过下调骨骼肌细胞中ATG5、LC3B、Beclin-1、

IGF1的表达来介导自噬,从而抑制骨骼肌细胞分解、改善骨骼肌稳态^[47]。补中益气汤可调控通过ULK1/含FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain containing 1,FUNDC1)信号通路来显著升高Beclin-1、p62、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α ,PGC-1 α)蛋白的表达水平和LC3-II/LC3-I,提高肌少症大鼠腓肠肌的线粒体自噬效率,从而发挥改善肌少症的作用^[48]。天津中医药大学第一附属医院院内制剂糖毒清颗粒(基于化浊解毒法组方而成)可显著下调LC3-II和Beclin-1的表达,上调p62的表达,抑制糖尿病肌少症大鼠骨骼肌中自噬的过度激活,从而改善肌萎缩、提高肌肉功能^[49]。

由此可见,芦笋、栗花、肉豆蔻等中药的提取物,黄芪多糖、人参皂苷K等中药活性成分,以及黄芪桂枝五物汤、补中益气汤、糖毒清颗粒等中药复方,均可通过多靶点、多途径调节自噬以防治肌少症:针对自噬不足,中药主要通过激活AMPK、ULK1/FUNDC1等信号通路,上调LC3-II、Beclin-1等蛋白表达以促进自噬;对于自噬过度,则通过下调LC3-II、Beclin-1等关键蛋白来抑制异常自噬。

2.3 抑制铁死亡

肉苁蓉具有补益肝肾、强筋壮骨的功效,其提取物可显著降低小鼠成肌细胞内的Fe²⁺浓度,上调铁死亡抑制蛋白GPX4和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1,FTH1)的表达,同时下调铁死亡促进蛋白ACSL4和转铁蛋白受体(transferrin receptor,TFRC)的表达,提高细胞内GSH与氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione,GSSG)的比值(GSH/GSSG),显著降低丙二醛(malondialdehyde,MDA)和ROS水平,抑制地塞米松诱导的铁依赖性细胞死亡,最终改善肌少症^[50]。

双和汤由熟地、当归、白芍、黄芪等组方而成,具有健脾益气补血的功效,可通过调控铁调节蛋白2(iron regulatory protein 2,IRP2)/双微体2(murine double minute 2,MDM2)/p53信号通路,增加衰老小鼠腓肠肌组织中铁死亡标志蛋白GPX4和SLC7A11的表达,降低MDA和4-羟基壬烯醛(4-hydroxynonenal,4-HNE)水平,减少肌肉细胞铁死亡,提高肌肉组织含量,增强肌肉力量,从而改善小鼠肌纤维萎缩形态和老化亚型,有效改善肌少症^[51]。肾衰营养胶囊由党参、白术、茯苓、黄芪等组方而成,具有健脾益肾、补益气血等功效,可降低Fe²⁺、MDA、ROS水平,增加GSH、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)、GPX4、SLC7A11、低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α ,HIF-1 α)的表达,通过激活HIF-1 α /SLC7A11信号通路来抑制骨骼肌细胞铁死亡,最终改善慢性肾脏病诱导的肌萎缩^[52]。

由此可见,肉苁蓉提取物、双和汤、肾衰营养胶囊等具有补脾益肾功效的中药有效部位/复方可通过上调GPX4、SLC7A11的表达及GSH等抗氧化物质的水平,抑制ACSL4、TFRC的表达,减少ROS和脂质过氧化产物MDA的积累,从而阻断细胞铁死亡进程,减轻骨骼肌细胞损伤。

2.4 减少细胞焦亡

荷叶具有运化脾胃水湿的功效,其提取物可降低小鼠股四头肌中焦亡相关因子NLRP3、cleaved caspase-1、IL-1β、GSDMD的表达水平,从而抑制细胞焦亡,延缓地塞米松诱导小鼠的肌萎缩进程^[53]。

多酚类化合物广泛存在于多种植物中,可降低地塞米松诱导的肌萎缩模型小鼠腓肠肌中NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)和IL-1β的表达水平,下调cleaved caspase-1、caspase-1、cleaved GSDMD、GSDMD和肌环指蛋白1(muscle RING finger protein1, Murf-1)、萎缩素1(atrogin-1)表达,抑制细胞焦亡,增加骨骼肌纤维面积,最终改善肌肉萎缩^[54]。

由此可见,中药可通过下调NLRP3、caspase-1、GSDMD、IL-1β和IL-18等蛋白的表达来抑制骨骼肌细胞焦亡,从而发挥改善肌少症的作用。

2.5 调控泛凋亡

菊花具有疏风散热、清热解毒等功效,其提取物可显著下调泛凋亡通路关键蛋白ZBP1、GSDMD氨基端片

段(GSDMD-N)、cleaved caspase-3、caspase-6、caspase-8、磷酸化MLKL(phosphorylated MLKL, p-MLKL)、磷酸化RIPK1(phosphorylated RIPK1, p-RIPK1)、p-RIPK3以及NLRP3的表达,并可通过抑制泛凋亡通路相关分子异常激活来减轻肌纤维损伤,从而改善肌萎缩^[55]。

中药调控RCD改善肌少症的作用机制见表1。

3 结语

单味中药及其提取物(葛根及五味子、肉豆蔻、肉苁蓉提取物等)、中药活性成分及活性部位(白藜芦醇、虎杖苷、姜黄素等)、中药复方(补中益气汤、二精丸、黄芪桂枝五物汤、双和汤等),可通过多成分、多环节、多靶点调控RCD,以防治肌少症,其中针对凋亡、自噬及铁死亡的研究较为深入。现有相关研究仍存在诸多不足:(1)针对焦亡、泛凋亡等RCD的研究偏少,且泛凋亡调控仅见于中药提取物研究;(2)针对RCD在肌少症不同病程中的动态变化的缺乏系统性探讨;(3)研究多局限于细胞和动物实验,临床转化率低,缺乏高质量循证医学证据。未来可整合蛋白质组学、代谢组学等多组学技术,结合系统生物学与网络药理学,解析焦亡、泛凋亡等未明确的RCD调控机制;从RCD调控网络视角揭示肌少症的发病机制,挖掘中药防治该病的核心靶点及调控规律,阐明中药复方的整体干预效应;探究不同RCD类型的动态演变特征,明确各病程主导通路及亚型间的协同、拮抗关系,为肌少症分阶段差异化中药靶向干预提供理论依据;开展大样本、多中心随机对照试验,引入

表1 中药调控RCD改善肌少症的作用机制

类别	具体名称	研究模型	给药剂量	作用靶点	作用机制	参考文献
单味中药及其提取物	葛根	雄性C57BL/6J小鼠	150 mg/kg	Bax ↓、Bcl-2 ↑、Bax/Bcl-2 ↓	凋亡 ↓	[34]
	五味子提取物	雌性Hsd:ICR(CD-1)小鼠	125、250、500 mg/kg	caspase-3 ↓、PARP ↓	凋亡 ↓	[35]
	肉豆蔻提取物	雄性Wistar大鼠	8.1 mg/(kg·d)	LC3B-Ⅱ ↓、p62 ↑、IGF1/Akt/mTOR ↑	自噬 ↓	[42]
	栗花提取物	C2C12小鼠成肌细胞、雌性C57BL/6J小鼠	50、100 μg/mL	AMPK ↑、ATG5 ↓、ULK1 ↑、LC3-Ⅱ ↑、PGC-1α ↑、p53 ↓、p16 ↓	自噬 ↑	[43]
	芦笋提取物	SAMP8小鼠	200、1 000 mg/kg	ATG13 ↓、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ ↓、p62 ↓、PINK1 ↑	自噬 ↓	[44]
	肉苁蓉提取物	雄性C57BL/6J小鼠	12.5、25 mg/kg	GPX4 ↑、FTH1 ↑、ACSL4 ↓、TFRC ↓、GSH/GSSG ↑、MDA ↓	铁死亡 ↓	[50]
	荷叶提取物	雄性C57BL/6N小鼠	50、100、200 μg/mL	NLRP3 ↓、cleaved caspase-1 ↓、GSDMD ↓、IL-1β ↓	焦亡 ↓	[53]
	菊花提取物	雄性SD大鼠;L6肌管细胞泛凋亡模型	1.08、0.54 g/kg	TNF-α ↓、ZBP1 ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、GSDMD-N ↓、NLRP3 ↓、p-RIPK1 ↓、p-RIPK3 ↓、p-MLKL ↓、cleaved caspase-3 ↓、caspase-6 ↓、caspase-8 ↓	泛凋亡 ↓	[55]
	黄芩素	雄性C57BL/6小鼠	100 mg/kg	Apaf-1 ↓、caspase-3 ↓	凋亡 ↓	[36]
	槲皮素	C2C12小鼠骨骼肌成肌细胞	25、50、100 μmol/L	caspase-3 ↓、caspase-9 ↓、Bcl-2 ↑	凋亡 ↓	[37]
中药活性成分/部位	虎杖苷	C2C12小鼠骨骼肌成肌细胞	10 mg/L	Bcl-2 ↑、cleaved caspase-3 ↑、Bax ↓、p38 MAPK/NF-κB ↓	凋亡 ↓	[38]
	姜黄素	老年雄性ICR小鼠	80、40、20 mg/kg	caspase-3、cleaved PARP ↓	凋亡 ↓	[39]
	白藜芦醇	C2C12小鼠成肌细胞	50 μmol/L	Bax ↓、Bcl-2 ↑、Bax/Bcl-2 ↓	凋亡 ↓	[40]
	黄芪多糖	C2C12小鼠成肌细胞、雌性C57BL/6J小鼠	0.05、0.1、0.2、0.5、1、2 mg/mL	LC3-Ⅱ ↑、PINK1 ↑、Parkin ↑	自噬 ↑	[45]
	人参皂苷K	C2C12小鼠成肌细胞、雌性C57BL/6J小鼠	0、5、20 μmol/L	AMPK ↑、LC3 ↑、p62 ↑	自噬 ↑	[46]
	多酚类化合物	雄性ICR小鼠	50、100、150 mg/(kg·d)	ASC ↓、caspase-1 ↓、IL-1β ↓、GSDMD ↓、cleaved caspase-1 ↓、cleaved GSDMD ↓、GSDMD ↓、Murf-1 ↓、atrogin-1 ↓	焦亡 ↓	[54]
中药复方	二精丸	雄性C57BL/6小鼠	8、16、32 g/kg	SIRT1 ↑、Nrf2 ↑、HO-1 ↑、Bcl-2 ↑、Bcl-2 mRNA ↑、Bax ↓、Bax mRNA ↓	凋亡 ↓	[41]
	黄芪桂枝五物汤	雌性SD大鼠	2.44、4.88、9.76 g/kg	ATG5 ↓、Beclin-1 ↓、LC3B ↓、IGF1 ↓	自噬 ↓	[47]
	补中益气汤	雄性SD大鼠	9.36 g/(kg·d)	LC3 ↑、PGC-1α ↑、Beclin-1 ↑、p62 ↑、ULK1 ↑、FUNDC1 ↑、LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ ↑	自噬 ↑	[48]
	糖毒清颗粒	雄性SD大鼠	2.5、5 g/kg	LC3-Ⅱ ↑、Beclin-1 ↑、p62 ↑	自噬 ↓	[49]
	双和汤	雄性SAMP8小鼠	0.2 mL(60 kg成人用量的10倍)	MDA ↓、4-HNE ↓、GPX4 ↑、SLC7A11 ↑、JRP2 ↑、MDM2 ↑、p53 ↓	铁死亡 ↓	[51]
	肾衰营养胶囊	雄性SD大鼠	4、8、16 g/kg	Fe ²⁺ ↓、MDA ↓、ROS ↓、GSH ↑、NADPH ↑、GPX4 ↑、HIF-1α/SLC7A11 ↑	铁死亡 ↓	[52]

↑:提高/激活;↓:降低/抑制。

RCD特异性生物标志物以评价药物疗效与安全性,推动基础研究的临床转化。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sayer A A, Cooper R, Arai H, et al. Sarcopenia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10:68.
- [2] Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, et al. The future prevalence of sarcopenia in Europe: a claim for public health action[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(3):229-234.
- [3] Walston J D. Sarcopenia in older adults[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24(6):623-627.
- [4] Chen L K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3):300-307.e2.
- [5] Cruz-Jentoft A J, Baeyens J P, Bauer J M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2010, 39(4):412-423.
- [6] Peng J, Zou M, Zhang Q, et al. Symphony of regulated cell death: unveiling therapeutic horizons in sarcopenia[J]. *Metabolism*, 2025, 172:156359.
- [7] Guo Z Y, Liu Y H, Chen D Y, et al. Targeting regulated cell death: apoptosis, necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis in anticancer immunity[J]. *J Transl Intern Med*, 2025, 13(1):10-32.
- [8] 宣杞烨, 滕士超. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨老年肌少症的中医证治[J]. *中国疗养医学*, 2025, 34(11):64-68.
- [9] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3):486-541.
- [10] Marzetti E, Calvani R, Bernabei R, et al. Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty: a mini-review[J]. *Gerontology*, 2012, 58(2):99-106.
- [11] Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia[J]. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(11):M999-M1001.
- [12] Pardo P S, Hajira A, Boriek A M, et al. MicroRNA-434-3p regulates age-related apoptosis through eIF5A1 in the skeletal muscle[J]. *Aging*, 2017, 9(3):1012-1029.
- [13] Leeuwenburgh C, Gurley C M, Strotman B A, et al. Age-related differences in apoptosis with disuse atrophy in soleus muscle[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288(5):R1288-R1296.
- [14] Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9):823-830.
- [15] Xie G Y, Jin H F, Mikhail H, et al. Autophagy in sarcopenia: possible mechanisms and novel therapies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165:115147.
- [16] Barbiera A, Pelosi L, Sica G, et al. Nutrition and micro-RNAs: novel insights to fight sarcopenia[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10):951.
- [17] Masiero E, Agatea L, Mammucari C, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(6):507-515.
- [18] Rahman F A, Baechler B L, Quadrilatero J. Key considerations for investigating and interpreting autophagy in skeletal muscle[J]. *Autophagy*, 2024, 20(10):2121-2132.
- [19] Ru Q, Li Y S, Zhang X, et al. Iron homeostasis and ferroptosis in muscle diseases and disorders: mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Bone Res*, 2025, 13:27.
- [20] Alves F M, Ayton S, Bush A I, et al. Age-related changes in skeletal muscle iron homeostasis[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, 78(1):16-24.
- [21] Ikeda Y, Satoh A, Horinouchi Y, et al. Iron accumulation causes impaired myogenesis correlated with MAPK signaling pathway inhibition by oxidative stress[J]. *FASEB J*, 2019, 33(8):9551-9564.
- [22] Huang Y, Wu B L, Shen D Z, et al. Ferroptosis in a sarcopenia model of senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8)[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1):151-162.
- [23] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):128.
- [24] Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:1045.
- [25] Wang Y P, Gao W Q, Shi X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661):99-103.
- [26] Wu J Y, Lin S M, Chen W X, et al. TNF- α contributes to sarcopenia through caspase-8/caspase-3/GSDME-mediated pyroptosis[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9:76.
- [27] Liu G M, Jiang S D, Xie W Q, et al. Biomarkers for sarcopenia, muscle mass, muscle strength, and physical performance: an umbrella review[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1):650.
- [28] Lee S, Karki R, Wang Y Q, et al. AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence[J]. *Nature*, 2021, 597(7876):415-419.
- [29] Deng Z B, Song C, Zhang R S, et al. Exploring PANoptosis related novel diagnostic biomarkers and potential drugs for sarcopenia based on machine learning and experimental validation[J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(41):9464-9495.
- [30] Zhou L S, Yang Y, Mou L, et al. Melatonin ameliorates age-related sarcopenia via the gut-muscle axis mediated by serum lipopolysaccharide and metabolites[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16:e13722.
- [31] Xie J L, Fu Q J, Qin L L, et al. Ochratoxin A induces lung

- cell PANoptosis through activation of the AIM 2 inflammasome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 150:114184.
- [32] Pang B P S, Iu E C Y, Hang M J, et al. Deficiency of muscle-generated brain-derived neurotrophic factor causes inflammatory myopathy through reactive oxygen species-mediated necroptosis and pyroptosis[J]. *Redox Biol*, 2024, 78:103418.
- [33] Byun D J, Lee J, Ko K, et al. NLRP3 exacerbates EAE severity through ROS-dependent NET formation in the mouse brain[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):96.
- [34] Lin S J, Cheng Y, Chen X X, et al. Puerarin delays the progression of muscle atrophy in mice with dexamethasone-induced sarcopenia through inhibiting the TNF- α /NF- κ B pathway[J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(4):e70166.
- [35] Kim K Y, Ku S K, Lee K W, et al. Muscle-protective effects of Schisandrae Fructus extracts in old mice after chronic forced exercise[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 212:175-187.
- [36] Mo H M M, Lee J H. Baicalin improves skeletal muscle atrophy by attenuating DRP-1-mediated mitochondrial fission in aged mice[J]. *Muscles*, 2025, 4(3):35.
- [37] Chen C, Yang J S, Lu C C, et al. Effect of quercetin on dexamethasone-induced C2C12 skeletal muscle cell injury[J]. *Molecules*, 2020, 25(14):3267.
- [38] Liu Y L, Xie F, Lu C H, et al. Polydatin inhibited TNF- α -induced apoptosis of skeletal muscle cells through AKT-mediated p38 MAPK and NF- κ B pathways[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2023, 42(6):521-529.
- [39] Lee D Y, Chun Y S, Kim J K, et al. Curcumin attenuates sarcopenia in chronic forced exercise executed aged mice by regulating muscle degradation and protein synthesis with antioxidant and anti-inflammatory effects[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(22):6214-6228.
- [40] Haramizu S, Asano S, Butler D C, et al. Dietary resveratrol confers apoptotic resistance to oxidative stress in myoblasts[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 50:103-115.
- [41] 石龙, 李扬, 颜鸿宇, 等. 基于 SIRT1/Nrf2/HO-1 信号通路探讨二精丸改善肌少症骨骼肌细胞炎症反应和细胞凋亡的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(3):57-66.
- [42] Pratiwi Y S, Lesmana R, Goenawan H, et al. Nutmeg extract increases skeletal muscle mass in aging rats partly via IGF1-AKT-mTOR pathway and inhibition of autophagy[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:2810840.
- [43] Park S H, Choi P G, Kim H S, et al. A natural autophagy activator *Castanea crenata* flower alleviates skeletal muscle ageing[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(1):e13710.
- [44] Chang S J, Chen Y C, Chang Y C, et al. ETAS[®], a standardized extract of *Asparagus officinalis* stem, alleviates sarcopenia via regulating protein turnover and mitochondrial quality[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(9):1243.
- [45] Chen D Q, Qiu Z J, Wu Y X, et al. *Astragalus* polysaccharide enhances OGT-mediated O-GlcNAcylation to stabilize PINK1 to induce mitophagy in D-galactose treated C2C12 myoblasts[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 166:115617.
- [46] Kim T J, Pyun D H, Kim M J, et al. Ginsenoside compound K ameliorates palmitate-induced atrophy in C2C12 myotubes via promyogenic effects and AMPK/autophagy-mediated suppression of endoplasmic reticulum stress[J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(3):444-453.
- [47] 万雅坤, 刘源, 渠源, 等. 黄芪桂枝五物汤通过调控细胞自噬改善骨骼肌稳态治疗类风湿关节炎肌少症的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(16):12-23.
- [48] 付夜平, 杨芳, 胡楠, 等. 基于 ULK1/FUNDC1 通路探讨补中益气汤调控线粒体自噬防治肌少症的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(19):3639-3645.
- [49] 靳方舟, 郭红磊, 吴深涛, 等. 糖毒清颗粒对糖尿病肌少症大鼠骨骼肌自噬的影响[J]. *吉林中医药*, 2025, 45(11):1330-1335.
- [50] Wang X M, Zhu L P, Du R, et al. *Cistanche deserticola* extract and its active components, echinacoside, ameliorate sarcopenia by activating the IGF-1/PI3K-AKT pathway to modulate ferroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 148:157378.
- [51] 黄研, 齐真, 陈川, 等. 双和汤调控 IRP2/MDM2/P53 信号通路抑制铁死亡改善肌少症[J]. *中国中西医结合杂志*, 2025, 45(11):1365-1372.
- [52] Ju L L, Diao J X, Zhang J X, et al. Shenshuai yingyang jiaonang ameliorates chronic kidney disease-associated muscle atrophy in rats by inhibiting ferroptosis mediated by the HIF-1 α /SLC7A11 pathway[J]. *Heliyon*, 2024, 10(8):e29093.
- [53] Oh S, Yang J, Park C, et al. Dieckol attenuated glucocorticoid-induced muscle atrophy by decreasing NLRP3 inflammasome and pyroptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8057.
- [54] Park E, Choi H, Truong C S, et al. The inhibition of autophagy and pyroptosis by an ethanol extract of *Nelumbo nucifera* leaf contributes to the amelioration of dexamethasone-induced muscle atrophy[J]. *Nutrients*, 2023, 15(4):804.
- [55] Qi H, Zhang X W, Zhang Z Y, et al. The extract of *Chrysanthemum flos* mitigates post-stroke sarcopenia by inhibiting PANoptosis and restoring muscle homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 142:156784.

(收稿日期:2026-01-08 修回日期:2026-08-10)

(本文责编:张元媛)