

## 细胞焦亡在肌少性肥胖中的作用机制及研究进展\*

付婉瑞<sup>1</sup> 古再丽努尔·卡德尔<sup>2</sup> 何雅琦<sup>2</sup> 冯颖<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属华东医院上海市老年医学临床重点实验室 200040; <sup>2</sup>复旦大学附属华东医院营养科, 上海 200040

**[摘要]** 随着全球老龄化与肥胖人群的增加, 肌少性肥胖 (SO) 引起了越来越多的关注。焦亡是一种新近发现的细胞炎性死亡方式, 特征是炎症小体的激活以及大量促炎因子的释放。近期研究发现, 细胞焦亡在 SO 的发生与发展中起着重要作用, 充分阐明 SO 中的焦亡途径有助于明确 SO 的发病机制并挖掘其潜在的治疗靶点, 本文拟对焦亡的分子机制, 焦亡在肥胖、肌少症和 SO 中的作用机制作一综述, 为 SO 的治疗提供新的思路。

**[关键词]** 肌少性肥胖; 焦亡; 肥胖; 肌少症; 衰老

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.01.017

### Advancements in Understanding the Molecular Mechanisms of Pyroptosis in Sarcopenic Obesity: a Comprehensive Research Overview

Fu Wanrui<sup>1</sup>, Kadeer · Guzailinuer<sup>2</sup>, He Yaqi<sup>2</sup>, Feng Ying<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>Shanghai Key Laboratory of Clinical Geriatric Medicine, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040; <sup>2</sup>Department of Nutrition, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040

\*\* Corresponding author; Feng Ying, email: yingfenghd@hotmail.com

**[Abstract]** In an era of global population aging and a rising prevalence of obesity, the complex condition known as sarcopenic obesity (SO) has emerged as a subject of growing interest and concern. A relatively recent discovery, pyroptosis, a form of programmed cell death characterized by the activation of inflammasomes and the subsequent release of a multitude of inflammatory mediators, has garnered increasing attention. Emerging research suggests that pyroptosis plays a pivotal role in the intricate development and progression of SO. Understanding the intricate relationship between SO and pyroptosis holds the potential to shed light on the underlying mechanisms driving SO's pathogenesis. Such insights not only contribute to a deeper comprehension of SO but also offer valuable guidance for the development of targeted therapeutic interventions.

**[Key words]** Sarcopenic obesity; Pyroptosis; Obesity; Sacorpenia; Aging

肌少症是指与增龄相关的肌肉质量和力量的下降, 可能合并机体功能的减退。该病是众多增龄性疾病之一, 容易导致跌倒、骨折、身体残疾和死亡等不良结局。同时, 由于全球范围内肥胖患病率的增加, 肌少性肥胖 (Sarcopenic obesity, SO) 正成为全球流行的公共卫生问题。目前, 约有 11% 的老年人患有 SO<sup>[1]</sup>。与单独罹患肌少症或肥胖相比, SO 患者发生心血管疾病、身体残疾的风险增加。中国是老年人口与肥胖人口最多的国家, SO 带来的医疗经济负担更加沉重。因此, 深入研究 SO 的发病机制对于该疾病的预防和治疗非常重要。

细胞焦亡 (Pyroptosis) 又称细胞炎性坏死, 是一种程序性细胞死亡, 其特征是大量促炎细胞内

容物的释放和细胞死亡。衰老和脂肪细胞的代谢紊乱, 会诱导全身慢性低度炎症状态。因此, 焦亡可能在 SO 中起到关键作用。本文对焦亡的分子机制, 焦亡在肥胖、肌少症和 SO 中的作用机制作一综述, 为 SO 的治疗提供新的思路。

#### 1 细胞焦亡的分子机制

目前已知的细胞焦亡途径主要有 3 类: 依赖含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 (CysteinyI aspartate specific proteinase 1, caspase-1) 的经典途径和依赖 caspase-4/5/11 的经典途径, 以及其他非经典途径。

##### 1.1 细胞焦亡的依赖 caspase-1 的经典途径

当细胞受到氧化应激、炎症等病理刺激时, 细

\* 上海市卫生健康系统重要薄弱学科建设计划 (2019ZB0102)

\*\* 通讯作者: 冯颖, 电子邮箱 yingfenghd@hotmail.com

胞内或细胞膜上的模式识别受体 (Pattern recognition receptor, PRR) 识别这些信号。然后, 它们与 caspase - 1 的前体结合, 通过凋亡相关斑点样蛋白 (Apoptosis associated speck like protein containing a CARD, ASC) 的连接作用, 结合核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白 3 (Nucleotide - binding oligomerization domain - like receptor family pyrin domain associated protein 3, NLRP3), 形成蛋白复合体—炎症小体。NLRP3 炎症小体的组装是焦亡途径激活的关键, 因其可以剪切 caspase - 1 前体并诱导其成熟活化。然后, 活化的 caspase - 1 一方面会裂解焦孔素 D (Gasdermin - D, GSDMD), 产生具有膜孔形成能力的 N 末端 GSDMD - N, GSDMD - N 插入细胞膜, 导致大量水分子内流, 细胞胀破; 另一方面, 活化的 caspase - 1 会剪切白细胞介素 - 1 $\beta$  (Interleukin - 1 beta, IL - 1 $\beta$ ) 和 IL - 18 的前体, 促使其成熟, 并诱导其他炎症细胞因子合成。然后, 这些炎症因子被释放出胞外, 最终吸引更多的免疫细胞聚集并加重炎症反应<sup>[2]</sup>。

### 1.2 细胞焦亡的依赖 caspase - 4/5/11 的经典途径

当细胞受到细菌等刺激时, caspase - 4、5 (人) 或者 caspase - 11 (小鼠) 可以通过寡聚化自行激活, 从而发挥蛋白酶作用, 剪切 GSDMD 以释放 GSDMD - N 末端, 从而导致细胞穿孔和破裂<sup>[3]</sup>。另外, GSDMD - N 末端还可以触发 NLRP3 炎症小体的二次激活, 激活依赖 caspase - 1 的经典焦亡途径。

### 1.3 细胞焦亡的其他非经典途径

caspase - 3/8 可以剪切焦孔素蛋白 GSDMC, GSDMD 和 GSDME, 这个过程独立于 caspase - 1/4/5/11。细胞毒性物质的释放引起线粒体细胞色素 C 释放, 促使凋亡小体形成, 从而激活 caspase - 3 切割 GSDME。由此产生的 GSDME - N 末端可插入细胞膜, 将细胞凋亡转化为继发性细胞坏死或焦亡, 此为 caspase - 3 依赖性 GSDME 焦亡途径<sup>[4]</sup>。

在耶尔森菌感染过程中, caspase - 8 可以切割 GSDMD/GSDME, 在小鼠巨噬细胞中引起焦亡<sup>[5]</sup>。在缺氧状态下, 癌细胞中的程序性死亡配体 1 (Programmed death - ligand 1, PD - L1) 可以提高 GSDMC 表达, 而 caspase - 8 可以剪切 GSDMC, 从而将肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  (Tumor necrosis factor alpha, TNF -  $\alpha$ ) 介导的细胞凋亡转化为细胞焦亡<sup>[6]</sup>。类似地,  $\alpha$  - 酮戊二酸可以引起反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 增加, 氧化死亡受体 6 (Death receptor 6, DR6), 然后 DR6 会募集 GSDMC 和 caspase - 8, 从而诱导细胞焦亡<sup>[7]</sup>。

## 2 细胞焦亡与肥胖

肥胖可引发焦亡, 高脂血症起着关键作用。胆

固醇、饱和脂肪酸 (Saturated fatty acid, SFA) 和神经酰胺可以激活 NLRP3 炎症小体。其中, 内质网胆固醇池是 caspase - 1 活化和 IL - 1 $\beta$  / IL - 18 分泌所必需的, 并且内质网胆固醇的急性耗竭可以抑制炎症小体的组装活化<sup>[8]</sup>。除了胆固醇, 血浆中大量游离的 SFA (如棕榈酸和硬脂酸) 也可以通过直接或间接方式 (激活 TNF -  $\alpha$ 、升高线粒体 ROS 水平) 激活炎症小体<sup>[9]</sup>。过多的游离 SFA 还可以诱导胞内晶体形成、溶酶体功能障碍、脂质过氧化, 触发 caspase - 4/5 和 caspase - 11 介导的焦亡途径<sup>[10-11]</sup>。此外, 高水平的 SFA 还会促进神经酰胺合成, 而后者可以激活 NLRP3 炎症小体<sup>[12]</sup>。高脂饮食通过激活 NLRP3 炎症小体或 caspase - 1 导致肝脏中焦亡水平升高, 而 NLRP3<sup>-/-</sup>小鼠肝脏脂肪变性、脂质沉积以及炎症水平都会下降<sup>[13]</sup>。另外, 肥胖时损伤相关的分子模式 (如 ROS)、稳态相关分子模式 (如 K<sup>+</sup> 外流, Ca<sup>2+</sup> 内流), 以及外源性病原体相关分子模式 (如细菌、病毒) 增加, 都会导致不同组织细胞中焦亡关键因子的激活, 进一步加重全身炎症<sup>[14]</sup>。

## 3 细胞焦亡与肌少症

在衰老过程中, 骨骼肌中激活焦亡途径的因素增加, 如炎症水平上升、线粒体功能障碍、自噬调节异常等, 可以诱发肌少症。

慢性低度炎症是衰老的标志。核因子  $\kappa$ B (Nuclear factor kappa B, NF -  $\kappa$ B) 是炎症反应的中枢调节因子之一。老年人骨骼肌中 NF -  $\kappa$ B 是年轻人的 4 倍, 而 NF -  $\kappa$ B 是调控 NLRP3 炎症小体组分表达以及 GSDMD 的重要转录因子。TNF -  $\alpha$  等炎症因子可能通过 NF -  $\kappa$ B - NLRP3 - GSDMD 轴激活焦亡的信号通路。抑制 NF -  $\kappa$ B 信号可以抑制焦亡, 提高成肌调节因子的表达, 刺激肌细胞分化<sup>[15]</sup>。因此, NF -  $\kappa$ B 是焦亡激活的原因之一, 是调控肌少症中焦亡发生的重要靶点。

骨骼肌细胞衰老过程中, 线粒体会发生膜电位降低、电子泄露增加以及 ROS 生成增加等, 而 ROS 可以激活 NLRP3 炎症小体。受损的线粒体通过线粒体自噬去除。然而, 随着骨骼肌的衰老, 可导致自噬功能障碍, 引发线粒体损伤相关分子模式 (Damage associated molecular patterns, DAMPs), 与炎症协同作用加重肌少症<sup>[16]</sup>。研究发现, 受损的线粒体可以激活 NF -  $\kappa$ B 信号传导, 从而增加 IL - 6 和 TNF -  $\alpha$  的表达<sup>[17]</sup>。另外, 损伤的线粒体激活 NLRP3 炎症小体, 触发蛋白水解, 促进 IL - 18 和 IL - 1 $\beta$  的表达, 导致焦亡<sup>[18]</sup>。以上过程说明线粒体功能障碍、炎症和焦亡之间可能形成恶性循环, 加速肌少症的进展。

泛素 - 蛋白酶体系统 (Ubiquitin - proteasome

system, UPS) 是调控骨骼肌蛋白降解的主要机制, 与肌肉萎缩关系密切。肌少症过程中 NLRP3 的激活, 可以通过上调 E3 连接酶相关的萎缩基因—肌肉环状指基因 1 (Muscle ring finger 1, MuRF1) 和肌肉萎缩盒 F 基因 (Muscle atrophy F-box, MAFbx), 也成为 Atrogin-1 的表达, 增强 UPS 的功能, 而阻断 NLRP3 / GSDMD 通路可以通过降低 MuRF1 和 Atrogin-1 的表达来减轻肌肉萎缩<sup>[19]</sup>。另一方面, 老年人骨骼肌具有更高的“合成代谢阈值”, 即对膳食蛋白质的敏感性降低, 导致骨骼肌蛋白合成速度减缓。因此, 焦亡加重了蛋白质降解和蛋白质合成途径之间的不平衡, 这是肌肉萎缩的重要原因。

#### 4 细胞焦亡与 SO

肥胖使老年人罹患肌少症的风险增加。肥胖总是伴随脂肪的重新分布, 其中肌内和肌间脂肪浸润与肌肉萎缩有密切联系。脂肪浸润会取代骨骼肌中的 II 型肌纤维, 使肌肉干细胞减少, 引起肌肉萎缩<sup>[20]</sup>。脂肪细胞分泌多种脂肪因子, 吸引巨噬细胞聚集, 促进炎症; 同时衰老和大量游离脂肪酸诱发线粒体 ROS 释放, 刺激促炎因子分泌, 促炎环境激活焦亡途径。在高脂饲料喂养的小鼠骨骼肌中, 焦亡水平明显增加, 表现为 NLRP3、ASC、GSDMD 的蛋白质水平增加, caspase-1 的活化水平增加, 成熟的 IL-1 $\beta$  分泌增加<sup>[21]</sup>。SO 中脂肪组织与骨骼肌间的信号串扰是焦亡发生的主要原因之一。

肥胖时脂肪细胞分泌的促炎脂肪因子增加, 其中 TNF- $\alpha$ 、瘦素、脂肪酸结合蛋白、视黄醇结合蛋白 4 等, 可以激活骨骼肌中的 NLRP3 炎症小体及焦亡途径; 然而, 具有抗炎作用的脂肪因子分泌减少, 如脂联素和丝氨酸蛋白酶抑制剂, 两者可以下调骨骼肌中 NLRP3 炎症小体<sup>[22]</sup>。

骨骼肌也可以分泌多种肌因子, 如鸢尾素和 IL-6, 鸢尾素可以响应过氧化物酶体增殖受体  $\gamma$  辅激活因子  $\alpha$  (Peroxisome proliferators-activated receptor gamma coactivator alpha, PGC-1 $\alpha$ ) 分泌, 通过 cAMP-PKA-HSL/perilipin 途径增强脂肪动员<sup>[23]</sup>。然而, 肥胖和糖尿病小鼠中鸢尾素水平明显降低, 同时可以观察到焦亡激活, 而补充鸢尾素后, 小鼠 NLRP3 蛋白及焦亡水平降低<sup>[24]</sup>。鸢尾素抑制 NLRP3 的机制尚未完全阐明, 可能与激活核因子 NF-E2 相关因子 (Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 和自噬通路, 以及抑制 ROS 水平有关<sup>[25]</sup>。IL-6 是运动过程中骨骼肌释放的重要肌因子, 具有抗炎特性。然而, 免疫细胞以及其他体细胞释放的 IL-6 却主要表现出促炎特性。SO 患者体循环 IL-6 水平升高, 可以通过组

织蛋白酶 B/S100A9 途径以及 JAK2/STAT3/Sox4/NLRP3 途径激活 NLRP3 炎症小体引发焦亡<sup>[26]</sup>。但是由于 IL-6 在代谢中的复杂性, 需要进一步的研究来阐明其在 SO 中的作用。

#### 5 SO 中焦亡的抑制策略

随着人们对焦亡及其参与 SO 机制研究的加深, 靶向抑制焦亡的药物及非药物措施受到越来越多的关注。其中, 运动是抑制 SO 中焦亡激活最有效的措施。一方面, 运动可以增加肌肉和循环中鸢尾素的水平, 有效改善肥胖和老年人体内骨骼肌与脂肪组织的代谢功能; 另一方面, 运动还可以通过增加肌因子如 NLRP3、caspase-1、IL-1 $\beta$  等水平<sup>[27]</sup>。目前, 几种 NLRP3 炎症小体抑制剂也在研发中, 一种含二芳基磺酰脲的化合物 MCC950 可以特异性抑制 NLRP3, 在体外抑制肌萎缩, 但是对糖酵解速率和线粒体损伤没有缓解作用<sup>[28]</sup>。 $\beta$ -羟基丁酸也是 NLRP3 炎症小体的抑制剂之一, 它还可以作为骨骼肌的能量来源, 调节脂肪代谢, 是治疗 SO 的潜力药物之一。此外, 格列本脲、阿那白滞素在抑制焦亡方面都显示出一定的功效, 但是尚缺乏对 SO 的疗效证据。

#### 6 结语与展望

SO 是一种独特的疾病状态, 会增加残疾等不良结局的风险。焦亡可能在 SO 的机制中发挥重要作用, 肥胖引起的炎症反应和线粒体功能障碍是焦亡激活的重要因素, 而衰老和脂肪-骨骼肌之间的信号串扰也是焦亡刺激 UPS 引起骨骼肌蛋白质降解的重要原因。焦亡是代谢-炎症回路中重要的信号传递枢纽, 因此, 阐明 SO 中的焦亡机制有助于寻找新的治疗靶点。

#### 参考文献

- [1] Gao Q, Mei F, Shang Y, et al. Global prevalence of sarcopenic obesity in older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40 (7): 4633-4641.
- [2] Liu Z, Wang C, Lin C. Pyroptosis as a double-edged sword: the pathogenic and therapeutic roles in inflammatory diseases and cancers [J]. *Life Sci*, 2023, 318: 121498.
- [3] Zhang Z, Shao X, Jiang N, et al. Caspase-11-mediated tubular epithelial pyroptosis underlies contrast-induced acute kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (10): 983.
- [4] Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin [J]. *Nature*, 2017, 547 (7661): 99-103.
- [5] Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis dur-

- ing *Yersinia* infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115 (46): E10888 – E10897.
- [6] Hou J, Zhao R, Xia W, et al. PD – L1 – mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22 (10): 1264 – 1275.
- [7] Zhang JY, Zhou B, Sun RY, et al. The metabolite  $\alpha$  – KG induces GSDMC – dependent pyroptosis through death receptor 6 – activated caspase – 8 [J]. *Cell Res*, 2021, 31 (9): 980 – 997.
- [8] Pereira AC, De Pascale J, Resende R, et al. ER – mitochondria communication is involved in NLRP3 inflammasome activation under stress conditions in the innate immune system [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79 (4): 213.
- [9] Martino E, Balestrieri A, Anastasio C, et al. SIRT3 modulates endothelial mitochondrial redox state during insulin resistance [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11 (8). doi: 10. 3390/antiox11081611.
- [10] Pillon NJ, Chan KL, Zhang S, et al. Saturated fatty acids activate caspase – 4/5 in human monocytes, triggering IL – 1 $\beta$  and IL – 18 release [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 311 (5): E825 – E835.
- [11] Drummer C 4th, Saaoud F, Jhala NC, et al. Caspase – 11 promotes high – fat diet – induced NAFLD by increasing glycolysis, OXPHOS, and pyroptosis in macrophages [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1113883.
- [12] Ouyang H, Wang Y, Wu J, et al. Mechanisms of pulmonary microvascular endothelial cells barrier dysfunction induced by LPS: the roles of ceramides and the Txnip/NLRP3 inflammasome [J]. *Microvasc Res*, 2023, 147: 104491.
- [13] Kaufmann B, Kui L, Reca A, et al. Cell – specific deletion of NLRP3 inflammasome identifies myeloid cells as key drivers of liver inflammation and fibrosis in murine steatohepatitis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14 (4): 751 – 767.
- [14] Miao P, Ruiqing T, Yanrong L, et al. Pyroptosis: a possible link between obesity – related inflammation and inflammatory diseases [J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237 (2): 1245 – 1265.
- [15] Xiao C, Zhao H, Zhu H, et al. Tisp40 induces tubular epithelial cell GSDMD – mediated pyroptosis in renal ischemia – reperfusion injury via NF –  $\kappa$ B signaling [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 906.
- [16] Irazoki A, Martinez – Vicente M, Aparicio P, et al. Coordination of mitochondrial and lysosomal homeostasis mitigates inflammation and muscle atrophy during aging [J]. *Aging Cell*, 2022, 21 (4): e13583.
- [17] Laforge M, Rodrigues V, Silvestre R, et al. NF –  $\kappa$ B pathway controls mitochondrial dynamics [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23 (1): 89 – 98.
- [18] Zhong F, Liang S, Zhong Z. Emerging role of mitochondrial DNA as a major driver of inflammation and disease progression [J]. *Trends Immunol*, 2019, 40 (12): 1120 – 1133.
- [19] You Z, Huang X, Xiang Y, et al. Ablation of NLRP3 inflammasome attenuates muscle atrophy via inhibiting pyroptosis, proteolysis and apoptosis following denervation [J]. *Theranostics*, 2023, 13 (1): 374 – 390.
- [20] Messa GAM, Piasecki M, Hurst J, et al. The impact of a high – fat diet in mice is dependent on duration and age, and differs between muscles [J]. *J Exp Biol*, 2020, 20; 223 (Pt 6): jeb217117.
- [21] Américo – Da – Silva L, Aguilera J, Quinteros – Waltemath O, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome increases the IL – 1 $\beta$  level and decreases GLUT4 translocation in skeletal muscle during insulin resistance [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19). doi: 10. 3390/ijms221910212.
- [22] Boursereau R, Abou – Samra M, Lecompte S, et al. Downregulation of the NLRP3 inflammasome by adiponectin rescues Duchenne muscular dystrophy [J]. *BMC Biol*, 2018, 16 (1): 33.
- [23] Vliora M, Grillo E, Corsini M, et al. Irisin regulates thermogenesis and lipolysis in 3T3 – L1 adipocytes [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2022, 1866 (4): 130085.
- [24] 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 [J]. *Diabetes*, 2022, 71 (12): 2777 – 2792.
- [25] Pang Q, Wang P, Pan Y, et al. Irisin protects against vascular calcification by activating autophagy and inhibiting NLRP3 – mediated vascular smooth muscle cell pyroptosis in chronic kidney disease [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (3): 283.
- [26] Wang H, Wang Z, Wang L, et al. IL – 6 promotes collagen – induced arthritis by activating the NLRP3 inflammasome through the cathepsin B/S100A9 – mediated pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106985.
- [27] Javaid H, Sahar NE, ZhuGe DL, et al. Exercise inhibits NLRP3 inflammasome activation in obese mice via the anti – inflammatory effect of meteorin – like [J]. *Cells*, 2021, 10 (12). doi: 10. 3390/cells10123480.
- [28] Eggelbusch M, Shi A, Broeksma BC, et al. The NLRP3 inflammasome contributes to inflammation – induced morphological and metabolic alterations in skeletal muscle [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13 (6): 3048 – 3061.