

· 综述 ·

铁死亡在肌肉减少症发病机制中的研究进展

沈皓元¹, 王一品², 智猛², 张李博¹, 吴威霏¹, 孟德业¹, 刘士琦¹, 秦雪萌³,
刘宇秋¹, 姜宇萍⁴, 杨茂伟³

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032;
3. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳 110000; 4. 沈阳市铁西区大潘中心卫生院, 辽宁 沈阳 110027)

摘要: 肌肉减少症(肌少症)是一种随年龄增长而导致骨骼肌质量和力量逐渐下降的疾病,给老年人的生活质量和健康产生严重负面影响。最近,铁死亡作为一种新兴的细胞死亡机制,其与肌少症的关系受到了广泛研究。铁死亡是一种以铁元素及脂质过氧化为核心的细胞死亡方式,与肌少症的发病机制密切相关。已有研究认为铁代谢、脂质过氧化、氨基酸代谢失衡等途径在肌少症的发生中起着重要作用。特别是铁超载和活性氧的积累,以及 System Xc-/GSH/GPX4 轴和 NADPH/FSP1/CoQ10 通路之间相互作用,对于维持细胞内氧化还原平衡和防止脂质过氧化中发挥关键作用。此外,肌肉衰减型肥胖、虚弱状态与肌少症的相互关联,以及慢性疾病对肌少症的影响也不容忽视。因此文章就铁死亡在肌少症中的作用机制进行综述,未来的研究需要进一步探索铁死亡的关键调控环节,以便为肌少症发现新的治疗靶点和开发有效的干预措施提供理论基础和实践参考。

关键词: 铁死亡; 肌少症; 作用机制; 研究进展

中图分类号: R274.9, R685 文献标志码: A 文章编号: 2097-5031(2024)01-0085-07

Research Progress of Ferroptosis in the Pathogenesis of Sarcopenia

SHEN Haoyuan¹, WANG Yipin², ZHI Meng², ZHANG Libo¹, WU Weifei¹, MENG Deyue¹, LIU Shiqi¹,
QIN Xuemeng³, LIU Yuqiu¹, JIANG Yuping⁴, YANG Maowei³

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China; 3. First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China; 4. Dapan Central Health Center of Tixi District of Shenyang, Shenyang 110027, Liaoning, China)

Abstract: Sarcopenia, an age-related condition characterized by the progressive decline in skeletal muscle quality and strength, significantly impacts the health and quality of life of older individuals. Recently, the emergence of ferroptosis, a novel form of cell death, has garnered widespread attention. Ferroptosis is a form of programmed cell death that relies on iron and lipid peroxidation processes, closely associated with the development of sarcopenia. Disruptions in iron metabolism, lipid peroxidation, amino acid imbalances, and other pathways are identified as significant contributors to sarcopenia onset. Notably, the roles of iron overload, ROS accumulation, and the modulation of the System Xc-/GSH/GPX4 axis and NADPH/FSP1/CoQ10 pathways are crucial in maintaining cellular redox balance and preventing lipid peroxidation. Additionally, the connection between muscle mass reduction, weakness, sarcopenia, and the impact of chronic illnesses on sarcopenia cannot be overlooked. This paper reviews the mechanism of ferroptosis in sarcopenia, emphasizing the need for further investigations to identify key regulatory pathways of ferroptosis for the discovery of new therapeutic targets and effective intervention strategies.

Keywords: ferroptosis; sarcopenia; mechanism; research progress

肌肉减少症(sarcopenia),又称为肌少症,是与年龄相关的骨骼肌质量和力量的进行性损失和功能的减退^[1]。2019年欧洲老年人肌少症工作组(EWGSOP2)^[2]强调同时将不良身体表现(患者行动

能力和身体功能下降)作为严重肌少症的指标。它不仅影响老年人的生活质量,还增加了跌倒、骨折和死亡的风险。据估计,社区居住的中国老年男性和女性的肌少症发病率分别为12.9%和11.2%,且

基金项目:辽宁省科技厅应用基础研究项目(2023JH2/101300039);沈阳市科学公共卫生研发项目(223213410,21174902)

作者简介:沈皓元(1997-),男,辽宁沈阳人,硕士在读,研究方向:足踝损伤与骨质疏松。

通讯作者:杨茂伟(1969-),男,辽宁沈阳人,主任医师、教授,硕士研究生导师,博士后,研究方向:足踝损伤与骨质疏松。

E-mail: mwyang@cmu.edu.cn.

引用格式:沈皓元,王一品,智猛,等.铁死亡在肌少症发病机制中的研究进展[J].中西医结合慢性病杂志,2024,1(1):85-91.

这一数字呈上升趋势^[3]。肌少症的发病机制复杂,涉及生理、代谢、免疫、内分泌、营养和生活方式等多个因素^[4]。近年来,铁死亡(ferroptosis)作为一种新型的细胞死亡形式,其与肌少症之间的关联受到了广泛关注。铁死亡是一种特征为依赖铁元素并通过脂质过氧化调节的细胞死亡形式,它在肌肉骨骼系统疾病的发生发展中扮演着关键角色^[5]。铁死亡的核心机制包括铁超载、活性氧(ROS)的积累以及SystemXc-/GSH/GPX4轴和NADPH/FSP1/CoQ10通路的调控,这些通路在维持细胞内氧化还原平衡和防止脂质过氧化中起着至关重要的作用^[6]。研究表明铁死亡可能通过影响肌肉细胞的代谢和死亡,进而参与肌少症的发病过程^[7]。然而铁死亡与肌少症之间的具体联系尚不完全清楚,且目前对于铁死亡在肌少症中的作用机制的研究仍然有限。本综述的目的在于探讨铁死亡在肌少症发病机制中的作用,分析铁代谢紊乱、脂质过氧化、氨基酸代谢失衡等因素如何通过铁死亡影响肌肉质量和功能。通过综合当前的研究进展,本文旨在为未来的研究提供方向,进一步探索铁死亡的关键调控环节,以便为肌少症发现新的治疗靶点和开发有效的干预措施提供理论基础和实践参考。

1 肌少症常见类型

1.1 原发性与继发性肌少症

肌少症是由多种病因引起的复杂疾病,当肌少症仅由衰老引起而无其他明确原因时,称之为原发性肌少症;反之,若除年龄因素外,还存在其他原因,则被归类为继发性肌少症。继发性肌少症与活动减少、营养状况、慢性疾病等因素有关。慢性疾病如慢性呼吸系统疾病、消化疾病、心血管疾病、糖尿病、恶性肿瘤及化疗、骨质疏松、类风湿性关节炎和脊髓损伤等,最后通过影响代谢平衡、心血管性能、肺功能,骨质破坏损伤,出现Ⅱ型肌纤维特异性减少^[8-17]。

1.2 肌肉衰减型肥胖

欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)和欧洲肥胖研究协会(EASO)的共识声明中^[18]骨骼肌质量和功能下降同时伴体内脂肪尤其内脏脂肪质量增加,即肌肉衰减型肥胖(sarcopenicobesity)^[19]。饮食摄入、能量平衡和营养代谢紊乱在其发病机制中起着重要作用^[20]。肌少症影响因素涵盖了生理、环境和行为多个层面,其中低身体质量指数(body mass index, BMI)反映的营养状态,肥胖伴发肌少症常为人所忽视^[21]。

1.3 虚弱型肌少症

肌少症也与虚弱状态相关,虚弱是一种临床综合征,表现为行动缓慢、体力活动减少、疲劳和体质

量减轻,通常预示着人身体功能的减退和跌倒风险的增加^[22]。肌肉质量的减少会降低人的日常活动能力,而虚弱状态也可能加速肌肉的进一步减少,形成一个恶性循环^[23-24]。

2 肌少症的发病机制

肌少症发病机制复杂,涉及生理、代谢、免疫、内分泌、营养和生活方式、药物的不当使用、年龄增加卫星细胞功能下降、肌纤维再生能力降低、蛋白质合成与降解失衡、免疫功能障碍、炎症反应、肌因子的异常作用,如胰岛素生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等、肌细胞自噬及凋亡、肠道菌群紊乱、氧化应激以及性激素水平下降和线粒体功能障碍^[4,25-30]。目前研究表明肌少症与铁死亡和氧化应激、炎症反应以及线粒体功能障碍密切相关,其中铁死亡是新发现的病因^[31]。

3 铁死亡概述

铁死亡是一种依赖于铁元素并通过脂质过氧化为特征的调节性细胞死亡形式,在2012年正式命名^[32]。由于细胞膜脂质过氧化物的大量积累,最初在内膜启动,随后扩散至质膜,导致致命的离子失衡和膜通透性改变,最终细胞膜破裂细胞死亡^[6]。铁死亡调节许多器官和组织中的生理和病理过程,相关疾病包括肿瘤、神经退行性疾病、心血管疾病、缺血/再灌注损伤、自身免疫疾病、感染性疾病、药物诱导的损伤、铁超载疾病(遗传性血色病、酒精性肝病)、糖尿病以及骨质疏松等^[35-37]。近年来,新出现的证据支持铁死亡和肌肉骨骼疾病密切相关的观点,铁死亡在肌肉骨骼系统愈发受重视^[5]。研究铁死亡不仅能够深化我们对细胞死亡分子机制的认识,还可能为制定新的治疗策略开辟道路,从而有望保护正常细胞不受铁死亡的侵害。

4 诱发肌少症的铁死亡的代谢途径

诱发肌少症的铁死亡的代谢途径主要涉及铁代谢途径、脂质过氧化途径以及氨基酸抗氧化系统途径等,现将其总结如下。

4.1 铁代谢途径与肌少症

铁元素在铁死亡过程中的脂质过氧化反应中扮演着关键角色。三价铁(Fe^{3+})通过与膜上的转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)结合,进入细胞内的内体;随后铁还原酶(ferric reductase, STEAP3)将三价铁转化为二价铁(Fe^{2+});最后不稳定的 Fe^{2+} 通过二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)释放到细胞质中不稳定的铁池中,过量的铁离子以 Fe^{3+} 的形式储存在铁蛋白杂聚物中,通过膜蛋白铁转运蛋白在细胞外释放^[36]。

Fe²⁺通过芬顿反应(fentonreaction)催化产生羟基自由基可以引发脂质过氧化。

铁作为一种必需的微量元素,在红细胞功能、氧化应激反应和全身免疫反应中起着重要的生物学作用。人体每天大约能从肠道吸收1~2 mg的铁元素。KOBAK K等^[37]研究中发现当铁耗竭结合低氧条件时,肌肉萎缩标记物的增加促进骨骼肌细胞萎缩,补充铁则可防止这一过程在缺氧条件下发生。而在老年人群中,因缺乏高效的铁代谢通路,更易出现铁蓄积^[31]。2019年PICCA A等^[38]学者小样本横断面研究招募社区老年和年轻人,得出老年人群中肌肉铁含量增加,铁转运蛋白如TFR1、ZIP8和ZIP14的表达降低,血清铁蛋白水平升高,同时伴随着线粒体DNA含量的降低和损伤的增加。HOANG M等^[39]在2019—2021年对268例患者的回顾性研究中,患有肌少症的住院患者的血清铁、转铁蛋白和总铁结合力水平比非肌少症组降低。一项2016年的研究表明在血液透析患者中,血清铁蛋白水平与肌肉力量和肌肉质量呈负相关,暗示铁超负荷可能通过在肌肉中的积累损害肌肉功能^[40]。LI J等^[41]使用中国健康和营养调查(CHNS)的数据,血清铁蛋白水平的增加与中国成年人的代谢综合征风险增加,调节铁代谢可能有助于预防或治疗肌少症。CHEN Y等^[42]揭示了46个与肌少症相关的铁死亡相关基因(FRGs)。CHEN H等^[43]通过单变量孟德尔随机化(UVMR)分析,基于IVWVMR模型揭示了血清铁状态与肌少症之间的因果联系,并强调了铁蛋白的关键作用。动物实验表明铁负荷导致小鼠骨骼肌非血红素铁浓度显著增加,并伴随着肌肉收缩功能障碍^[44]。ALVES F M等^[45]发现22~24个月老年小鼠的骨骼肌中铁元素总量显著增加(增加了43%),并且脂质过氧化4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenoic acid, 4-HNE)增加了76%。HUANG Y等^[7]发现衰老加速的40周龄SAMP8小鼠表现出肌肉质量和纤维尺寸的减少,其肌肉中铁含量及铁下垂标志物较8周龄对照组显著增加。并且柠檬酸铁触发小鼠成肌细胞发生铁下垂并阻碍其分化为肌管。由此推断,铁离子通过P53-Slc7a11诱导的骨骼肌细胞铁死亡。IKEDA Y等^[46]研究团队使用小鼠模型和小鼠成肌细胞株进行实验发现过量铁通过氧化应激抑制肌生成,导致骨骼肌稳态失衡。上述发现增强了本研究对肌少症病因和铁代谢机制的理解,并表明可能涉及铁状态和氧化应激的干预处理肌少症。

4.2 脂质过氧化途径与肌少症

脂质是细胞膜的主要成分,其中多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)能维持细胞结

构完整性,PUFA是铁死亡中脂质氧化的关键底物,PUFA的代谢,包括其合成、修饰和整合入细胞膜,影响细胞对铁死亡的敏感性^[47]。游离PUFA可以通过多种酶(如长链酰基辅酶A合酶4和溶血卵磷脂酰基转移酶3)掺入细胞膜的磷脂中,脂氧合酶(lipoxygenase, LOXs)利用分子氧(O₂)作为底物,将特定的PUFA转化为羟基化PUFA进一步参与形成脂质过氧自由基(lipid peroxide free radicals, PLOOH)最终出现脂质过氧化^[48]。脂质过氧化在铁死亡的执行过程中发挥着至关重要的作用,这一现象与活性氧的产生和清除之间的失衡有着密切的联系。脂质过氧化物的降解产物,如4-HNE及丙二醛(malondialdehyde, MDA),可与蛋白质和DNA发生反应,改变细胞膜的物理属性,引起蛋白质和核酸的共价修饰^[49]。

随着年龄的增长,脂肪组织炎症导致脂肪重新分布,特别是在内脏区域和骨骼肌内,这种现象称为肌内脂肪沉积(myosteatosis),同时肌肉功能障碍也会导致脂肪组织炎症加剧形成恶性循环^[50]。JIANG Y等^[51]发现2019—2021年入住的303例60岁及以上的老年住院患者中肌少症患者总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、体质量、体脂百分比和BMI显著较低,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平较高可能与肌少症的风险增加有关。LI C等^[52]分析了861名中国社区老年人发现高内脏脂肪区域(visceral fat area, VFA)也可能会增加肌少症的风险。肥胖会引起肌肉内部脂质积累,尤其是肌内脂肪(intramuscular fat, MAT)和肌细胞内脂质(intramyocellular lipid, IMCLs),产生脂毒性会导致线粒体功能障碍,增加ROS的产生,触发内质网应激,导致未折叠蛋白的积累细胞凋亡,引起肌肉纤维的炎症和胰岛素抵抗,改变肌肉细胞内钙离子的稳态,干扰肌肉收缩和放松的正常过程。也会引起胶原蛋白沉积和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重塑改变肌肉的结构和功能^[53-54]。脂肪的代谢和储存与脂质的小型器官脂滴的代谢相关,在肌细胞中,脂质储存在脂滴中被分解为脂肪酸和甘油三酯脂肪酸可以被氧化产生能量^[55]。研究表明饱和脂肪酸对骨骼肌产生影响,例如棕榈酸(一种饱和脂肪酸)能减少肌管直径和抑制胰岛素信号,诱导肌肉萎缩^[56]。中等强度的耐力运动会改变脂滴的大小和数量,以及Perilipins蛋白增加脂肪酸的动员和氧化,但脂质异常积累,脂滴中的特定脂质中间体可能对肌细胞产生毒性导致肌肉功能障碍^[56-57]。KOMIYA Y等^[58]发现骨

骨骼肌组织中,脂质以肌细胞外脂质和肌细胞内脂质(intramyocellular lipid, IMCL)液滴的形式储存,IMCL的代谢活性高,它们通常沿着肌原纤维与线粒体相邻,高脂饮食和去神经支配处理后增加了慢肌中的IMCL积累。在病理条件下,骨骼肌对游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)的摄取和运输可能会增加,由于线粒体功能受损脂肪酸氧化能力可能下降,慢肌纤维(高氧化能力)可能向快肌纤维(低氧化能力)转变,进而影响肌肉的代谢特性和能量产生^[59]。COTO M A等^[60]对西班牙城市老年人(≥ 70 岁)队列进行的一项研究表明,相对于无肌少症的对照受试者,肌少症受试者的血液样本中MDA和HNE显著增加。ESHIMA H等^[61]发现在人类和小鼠的骨骼肌中,随着年龄的增长,谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)的表达降低,导致脂质过氧化物(lipohydroperoxide, LOOH)积累。通过详尽的氧化脂质组学分析,观察到老年小鼠肌肉组织中氧化磷脂的丰度显著上升,尤其是氧化型的磷脂酰乙醇胺,此类脂质与细胞铁死亡的诱导密切相关。这些发现加深了对肌少症病理机制和脂质过氧化过程的认知,并暗示通过调控脂质积聚及其毒性来减轻肌少症的潜在治疗策略。

4.3 氨基酸抗氧化途径与肌少症

一些氨基酸如半胱氨酸、谷氨酰胺、支链氨基酸和色氨酸的代谢在铁死亡的调控中起着重要作用^[62]。铁死亡的诱导与系统Xc⁻(一种氨基酸转运系统)的抑制有关,半胱氨酸是谷胱甘肽(glutathione, GSH)合成的必需前提氨基酸^[34],GSH是抗氧化酶GPX4的辅助因子,它能够将有害的脂质过氧化物还原为无害的醇,从而保护细胞膜的完整^[63]。P53蛋白通过抑制特定代谢基因如SLC7A11的表达,进而抑制胱氨酸的摄取,导致GSH的生物合成减少,这一变化降低了细胞的抗氧化防御机制。一些抑制剂如铁死亡诱导剂和GSH过氧化物酶4的抑制剂,可以抑制GPX4而使得脂质过氧化过程失控^[64]。激活转录因子4(transcription factor 4, ATF4)导致HSPA5的诱导,热休克蛋白5进而结合GPX4并防止GPX4蛋白降解和随后的脂质过氧化^[65]。

JIANG Y等^[51]研究发现303例60岁及以上的老年住院患者中肌少症患者HCY水平较高可能与肌少症的风险增加有关。XU H研究团队^[66]通过在一种特殊的小鼠模型(Sod1KO)缺乏一种重要的抗氧化酶,表现出加速的肌肉萎缩和力量下降,在小鼠中过表达GPX4,改善了线粒体呼吸功能,减少了氧化应激,并在单纤维水平上恢复了肌肉的收缩功能。CZYŻOWSKA A等研究团队^[67]也做了类似研究利

用GPX4转基因小鼠模型,发现GPX4的过表达能够显著降低老年小鼠肌肉中的线粒体过氧化物生成,并减少了脂质过氧化产物的水平,如4-HNE、MDA和LOOH。此外,GPX4蛋白的过表达在小鼠模型中显示出对肌肉质量和力量维持的显著益处,尤其是在特定力量生成方面提升了21%。GPX4在抗氧化反应和铁死亡调节中扮演着不可替代的角色。若GPX4的活性受到抑制或干扰,可能导致细胞内氧化还原状态失衡,从而对肌肉质量和肌肉功能产生不利影响。HUANG Y等^[7]在小鼠成肌细胞和SAMP8小鼠的肌肉组织中,铁超载降低了GPX4和SLC7A11蛋白的表达,而P53及其下游因子P21的表达水平显著增加。这些实验数据揭示了P53介导的SLC7A11基因表达下调对于铁超载条件下诱发的铁死亡过程具有关键性作用。

4.4 其他途径诱发肌肉细胞铁死亡

4.4.1 辅酶Q10途径与肌肉细胞铁死亡

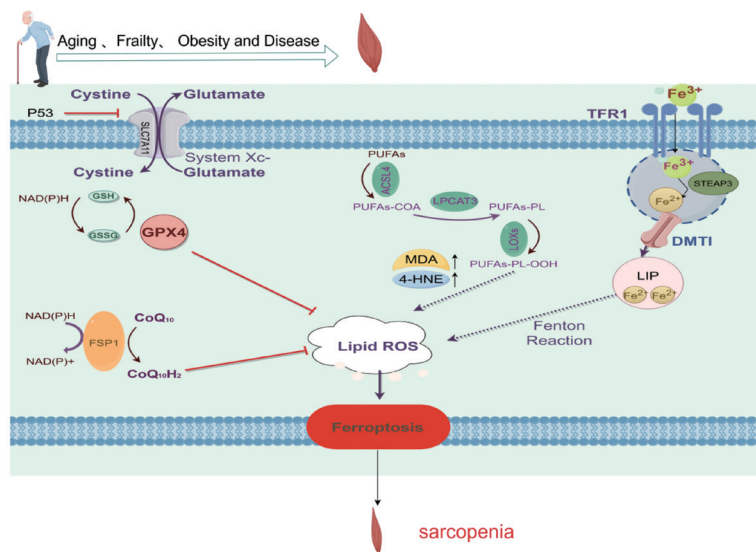
辅酶Q10(亦称为泛醌)(coenzyme Q10, CoQ10)是一种高效的脂溶性抗氧化剂。铁死亡标志蛋白(ferroptosis marker protein, FSP1)作为一种不依赖于GSH的铁死亡抑制剂,与GPX4协同作用,共同构成了铁死亡过程中的关键调节分子。FSP1通过消耗NADH/NADPH作为CoQ10氧化还原酶,将CoQ10还原为泛醇(CoQ10H2),捕获介导脂质过氧化的脂质过氧自由基以防止脂质过氧化,从而抑制铁死亡^[68]。FISCHER A等^[69]发现CoQ10/胆固醇比率与手部握力呈正相关,而CoQ10还原状态与手部握力呈负相关,这些可能与人类肌肉力量下降的风险增加有关。YEN C H等^[70]通过逻辑回归分析,发现低水平的鸢尾素、肌酸激酶和CoQ10与肌少症的风险增加有关,发现肌少症患者的CoQ10水平较低,CoQ10的抗氧化特性可能有助于保护肌肉细胞免受氧化应激的损害,从而维持肌肉质量和功能。ANDREAN C等^[71]发现,CoQ10补充和体育活动结合可以改善线粒体功能,抵消体育活动引起的ROS在SAMP8小鼠模型中的有害影响。综上所述CoQ10作为一种高效的脂溶性抗氧化剂,可能对预防和缓解肌少症的进展具有潜在的积极作用,同时,其抗氧化特性有助于保护肌细胞免受氧化应激的损伤。此外,对FSP1-CoQ10-NAP(H)抗氧化途径的进一步研究,可能揭示其在抑制铁死亡并维持肌肉健康方面的重要作用。

4.4.2 泛素链接酶途径与肌肉细胞铁死亡

肌肉萎缩与肌肉蛋白质稳态失衡相关,在这一病理过程中,蛋白质降解过程超过了蛋白质合成,导致肌肉质量和肌肉力量的逐渐丧失。泛素蛋白酶体

系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是肌肉中主要的蛋白质降解途径,其活性在多种肌肉萎缩条件下被激活,UPS是公认的主要细胞内蛋白质降解系统,E3泛素连接酶,如肌肉RING指蛋白1(muscle-specific RING finger protein 1, MuRF1)肌肉萎缩F-Box,参与调节骨骼肌中的蛋白质降解起到了关键作用^[72-73]。LI Y等^[74]在顺铂处理的肌肉恶病质模型中,使用光生物调节疗法通过增强磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路途径来抑制人肌萎缩蛋白(muscle atrophy F-Box, MAFbx)和MuRF1的表达,同时促进叉头蛋白O3a的磷酸化,阻止其进入细胞核,

从而减轻肌肉萎缩。2016年IKEDA Y等^[75]通过在小鼠体内注射铁,观察到骨骼肌中铁含量的增加、肌肉质量的减少以及肌肉萎缩相关基因表达的变化。发现铁诱导的骨骼肌萎缩可能影响Akt-FOXO3a信号通路,进而调控E3泛素连接酶MAFbx和MuRF1的表达,导致肌肉蛋白降解加剧。铁积累可能通过激活泛素蛋白酶体途径中的关键分子,例如E3泛素连接酶MAFbx和MuRF1,来促进肌肉的消耗。这一发现为理解铁积累与肌肉萎缩之间的分子机制提供了新的视角,并为开发治疗肌肉萎缩的新策略提供了科学依据。铁死亡与肌少症的发生机制。见图1。



注: SLC7A11: 溶质载体家族7成员11; Glutamate: 谷氨酸; System Xc-: 胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白; GSSG: GSH二硫化物; GPX4: GSH过氧化物酶; PUFA: 多不饱和脂肪酸; ACSL4: 酰基辅酶A合成酶长链家族成员4; LPCAT3: 溶血卵磷脂酰基转移酶3; PUFA-PL: 多不饱和脂肪酸的磷脂; LOXs: 脂氧合酶; PUFA-PL-OOH: 多不饱和脂肪酸磷脂过氧化物; MDA: 丙二醛; 4-HNE: 4-羟基-2-壬烯醛; TFR1: 转铁蛋白受体1; DMT1: 金属转运蛋白1; STEAP3: 金属还原酶; LIP: 铁池; CoQ10: 泛醌; CoQ10H2: 泛醇; FSP1: 铁死亡抑制蛋白。

图1 细胞内铁死亡与肌少症的发生机制

5 小结

随着全球人口老龄化的加剧,肌少症的发病率逐年升高,对老年人的生活质量构成了严重威胁。近年来,铁死亡作为一种新型的细胞死亡形式,其与肌少症之间的关联受到了广泛关注。铁死亡涉及铁代谢紊乱、脂质过氧化、氨基酸代谢失衡等多个方面,其机制复杂且目前研究仍处于初步阶段。铁死亡的核心机制包括铁超载、ROS的积累以及System Xc-/GSH/GPX4轴和NADPH/FSP1/CoQ10通路的调控。这些通路在维持细胞内氧化还原平衡和防止脂质过氧化中起着至关重要的作用。综上研究表明铁死亡在肌肉系统疾病的发生发展中扮演着关键角色,其干预可能为治疗相关疾病提供新的策略。尽管铁死亡在肌少症中的作用逐渐被认识,但目前对于铁死亡与肌少症内在联系的研究仍然有限。特别是铁死亡过程中铁代谢紊乱和ROS积累的具体机制,以及

如何通过调节这些过程来有效干预肌少症的发生和进展,仍是未来研究的重点。总之,深入探讨铁死亡的分子机制和调控网络,对于理解肌少症的病理生理过程、发现新的治疗靶点以及开发有效的干预措施具有重要意义。未来的研究需要聚焦于铁死亡的关键调控环节,以期为肌肉减少症的预防和治疗提供更加坚实的理论基础和实践指导。

参考文献

- [1] EVANS W J, GURALNIK J, CAWTHON P, et al. Sarcopenia: no consensus, no diagnostic criteria, and no approved indication—How did we get here? [J]. *Gero Science*, 2024, 46(1): 183-190.
- [2] CRUZ-JENTOFT A J, BAHAT G, BAUER J, et al. Sarcopenia: revised european consensus on definition and diagnosis [J]. *Age and Ageing*, 2019, 48(4): 601.
- [3] CHEN Z, LI W Y, HO M, et al. The prevalence of sarcopenia in chinese older adults: meta-analysis and meta-regression [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1441.

- [4] NAJM A, NICULESCU A G, GRUMEZESCU A M, et al. Emerging therapeutic strategies in sarcopenia : an updated review on pathogenesis and treatment advances [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25 (8): 4300.
- [5] ZHANG F, YAN Y, CAI Y, et al. Current insights into the functional roles of ferroptosis in musculoskeletal diseases and therapeutic implications [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023 (11): 1112751.
- [6] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism [J]. *Trends in Cell Biology*, 2023, 33 (12): 1077–1087.
- [7] HUANG Y, WU B, SHEN D, et al. Ferroptosis in a sarcopenia model of senescence accelerated mouse prone 8 (SAMP8) [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021, 17 (1): 151–162.
- [8] HU Z, TIAN Y, SONG X, et al. Associations between sarcopenia with asthmatic prevalence, lung function and comorbidity [J]. *BMC Geriatrics*, 2022, 22 (1): 703.
- [9] ONGARO E, BUORO V, CINAUSERO M, et al. Sarcopenia in gastric cancer : when the loss costs too much [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20 (4): 563–572.
- [10] EBADI M, BHANJI R A, MAZURAK V C, et al. Sarcopenia in cirrhosis : from pathogenesis to interventions [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2019, 54 (10): 845–859.
- [11] SASAKI K ICHIRO, FUKUMOTO Y. Sarcopenia as a comorbidity of cardiovascular disease [J]. *Journal of Cardiology*, 2022, 79 (5): 596–604.
- [12] HOU Y, XIANG J, WANG B, et al. Pathogenesis and comprehensive treatment strategies of sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 14: 1263650.
- [13] LIU R, GAO X, WANG L. Network meta-analysis of the intervention effects of different exercise measures on Sarcopenia in cancer patients [J]. *BMC Public Health*, 2024, 24: 1281.
- [14] BOZZETTI F. Chemotherapy-induced sarcopenia [J]. *Current Treatment Options in Oncology*, 2020, 21 (1): 7.
- [15] CRITCHLOW A J, HIAM D, WILLIAMS R, et al. The role of estrogen in female skeletal muscle aging : A systematic review [J]. *Maturitas*, 2023, 178 (Suppl C): 107844.
- [16] BENNETT J L, PRATT A G, DODDS R, et al. Rheumatoid sarcopenia : loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2023, 19 (4): 239–251.
- [17] VERDIJK L B, DIRKS M L, SNIJDERS T, et al. Reduced satellite cell numbers with spinal cord injury and aging in humans [J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2012, 44 (12): 2322–2330.
- [18] MONTALVÃO-SOUSA T M, FERREIRA P D A, COLOMBELLI N L, et al. Sarcopenic obesity defined by the espen and easo consensus statement in older women : Risk of falls and bone mineral density implications [J]. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 2024, 124: 105444.
- [19] DONINI L M, Busetto L, Bischoff S C, et al. Definition and diagnostic criteria for sarcopenic obesity : ESPEN and EASO consensus statement [J]. *Clinical Nutrition*, 2022, 41 (4): 990–1000.
- [20] LIU J, LI J. Publication trends in nutrition research for sarcopenic obesity : a 20-year bibliometric analysis [J]. *Medicine*, 2023, 102 (44): e35758.
- [21] 夏晓妹, 王红, 姬艳博, 等. 中国社区老年人肌肉衰减症影响因素的Meta分析 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49 (5): 946–950, 960.
- [22] KAKEHI S, WAKABAYASHI H, INUMA H, et al. Rehabilitation nutrition and exercise therapy for sarcopenia [J]. *The World Journal of Men's Health*, 2022, 40 (1): 1–10.
- [23] PETERMANN-ROCHA F, PELL J P, CELIS-MORALES C, et al. Frailty, sarcopenia, cachexia and malnutrition as comorbid conditions and their associations with mortality : a prospective study from UK biobank [J]. *Journal of Public Health*, 2022, 44 (2): e172–e180.
- [24] ANGULO J, EL A M, RODRÍGUEZ-MAÑAS L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults [J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2016, 50 (10): 1–32.
- [25] BOCCARDI V. Sarcopenia : A dive into metabolism to promote a multimodal, preventive, and regenerative approach [J]. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2024, 219: 111941.
- [26] ASLAM M A, MA E B, HUH J Y. Pathophysiology of sarcopenia : Genetic factors and their interplay with environmental factors [J]. *Metabolism*, 2023, 149 (Suppl C): 155711.
- [27] NISHIKAWA H, FUKUNISHI S, ASAI A, et al. Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (Review) [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2021, 48 (2): 156.
- [28] KUZUYA M. Drug-related sarcopenia as a secondary sarcopenia [J]. *Geriatrics and Gerontology International*, 2024, 24 (2): 195–203.
- [29] 李春微, 于康. 肌肉衰减症发病机制研究进展及其对临床诊断的指导意义 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2021, 51 (8): 1170–1179.
- [30] SOUSA-VICTOR P, MUÑOZ-CÁNOVES P. Regenerative decline of stem cells in sarcopenia [J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2016, 50 (2): 109–117.
- [31] ZHAO G. Is Iron Accumulation a Possible Risk Factor for Sarcopenia? [J]. *Biological Trace Element Research*, 2018, 186 (2): 379–383.
- [32] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis : an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060–1072.
- [33] FENG S, TANG D, WANG Y, et al. The mechanism of ferroptosis and its related diseases [J]. *Molecular Biomedicine*, 2023, 4 (1): 33.
- [34] YAN H F A, ZOU T, TUO Q Z, et al. Ferroptosis : mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6 (1): 1–16.
- [35] LIU P, WANG W, LI Z, et al. Ferroptosis : a new regulatory mechanism in osteoporosis [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 2022: 2634431.
- [36] HAN C, LIU Y, DAI R, et al. Ferroptosis and its potential role in human diseases [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11.
- [37] KOBAK K, KASZTURA M, DZIEGALA M, et al. Iron limitation promotes the atrophy of skeletal myocytes, whereas iron supplementation prevents this process in the hypoxic conditions [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, 41 (5): 2678–2686.
- [38] PICCA A, MANKOWSKI R T, KAMENOV G, et al. Advanced age is associated with iron dyshomeostasis and mitochondrial DNA damage in human skeletal muscle [J]. *Cells*, 2019, 8 (12): 1525.
- [39] HUANG M, XU B, XU Y, et al. Serum iron level is independently associated with sarcopenia : a retrospective study [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14 (1): 10554.
- [40] NAKAGAWA C, INABA M, ISHIMURA E, et al. Association of increased serum ferritin with impaired muscle strength/quality in hemodialysis patients [J]. *Journal of renal nutrition : the*

- official journal of the council on renal nutrition of the national kidney foundation, 2016, 26 (4): 253–257.
- [41] LI J, WANG R, LUO D, et al. Association between serum ferritin levels and risk of the metabolic syndrome in chinese adults : a population study [J]. *Plos One*, 2013, 8 (9): e74168.
- [42] CHEN Y, ZHANG Y, ZHANG S, et al. Molecular insights into sarcopenia : ferroptosis-related genes as diagnostic and therapeutic targets [J]. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2024.
- [43] CHEN H, ZHANG Z, WANG Y, et al. Iron status and sarcopenia-related traits : a bi-directional mendelian randomization study [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14 (1): 9179.
- [44] LIANG C, MICKEY M C, RECENO C N, et al. Functional and biochemical responses of skeletal muscle following a moderate degree of systemic iron loading in mice [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2019, 126 (4): 799–809.
- [45] ALVES F M, KYSENIUS K, CALDOW M K, et al. Iron accumulation in skeletal muscles of old mice is associated with impaired regeneration after ischaemia-reperfusion damage [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2021, 12 (2): 476–492.
- [46] IKEDA Y, SATOH A, HORINOUCHE Y, et al. Iron accumulation causes impaired myogenesis correlated with mapk signaling pathway inhibition by oxidative stress [J]. *The FASEB Journal*, 2019, 33 (8): 9551–9564.
- [47] STOCKWELL B R, ANGELI J P F, BAYIR H, et al. Ferroptosis : a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease [J]. *Cell*, 2017, 171 (2): 273–285.
- [48] LEE J Y, KIM W K, BAE K H, et al. Lipid metabolism and ferroptosis [J]. *Biology*, 2021, 10 (3): 184.
- [49] GASCHLER M M, STOCKWELL B R. Lipid peroxidation in cell death [J]. *Biochemical And Biophysical Research Communications*, 2017, 482 (3): 419–425.
- [50] LI C, YU K, SHYH-CHANG N, et al. Pathogenesis of sarcopenia and the relationship with fat mass : descriptive review [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2022, 13 (2): 781–794.
- [51] JIANG Y, XU B, ZHANG K, et al. The association of lipid metabolism and sarcopenia among older patients : a cross-sectional study [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13 (1): 17538.
- [52] LI C, KANG B, ZHANG T, et al. High visceral fat area attenuated the negative association between high body mass index and sarcopenia in community-dwelling older chinese people [J]. *Healthcare*, 2020, 8 (4): 479.
- [53] KALINKOVICH A, LIVSHITS G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia : a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis [J]. *Ageing Research Reviews*, 2017, 35 (1): 200–221.
- [54] ALDAHMAN R A, MOTAWEI K H, AL-HARIRI M T. Lipotoxicity-related sarcopenia : a review [J]. *Journal of Medicine and Life*, 2022, 15 (11): 1334–1339.
- [55] BOSMA M. Lipid droplet dynamics in skeletal muscle [J]. *Experimental Cell Research*, 2016, 340 (2): 180–186.
- [56] LIPINA C, HUNDAL H S. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function [J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2017, 8 (2): 190–201.
- [57] WATT M J, CHENG Y. Triglyceride metabolism in exercising muscle [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2017, 1862 (10 Pt B): 1250–1259.
- [58] KOMIYA Y, SAWANO S, MASHIMA D, et al. Mouse soleus (slow) muscle shows greater intramyocellular lipid droplet accumulation than EDL (fast) muscle : fiber type-specific analysis [J]. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 2017, 38 (2): 163–173.
- [59] SON Y. Chapter 18–Lipid metabolic features of skeletal muscle in pathological and physiological conditions [J]. *Lipid Signaling and Metabolism*, 2017, 104 (5): 359–383.
- [60] COTO M A, BOGA J A, BERMEJO M C, et al. Potential early biomarkers of sarcopenia among independent older adults [J]. *Maturitas*, 2017, 104: 117–122.
- [61] ESHIMA H, SHAHTOUT J L, SIRIPOKSUP P, et al. Lipid hydroperoxides promote sarcopenia through carbonyl stress [J]. *Elife*, 2023, 12: e85289.
- [62] YANG J, DAI X, XU H, et al. Regulation of ferroptosis by amino acid metabolism in cancer [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18 (4): 1695–1705.
- [63] CHEN X, LI J, KANG R, et al. Ferroptosis : machinery and regulation [J]. *Autophagy*, 2021, 17 (9): 2054–2081.
- [64] LIU Y, GU W. P53 in ferroptosis regulation : the new weapon for the old guardian [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2022, 29 (5): 895–910.
- [65] ZHU S, ZHANG Q, SUN X, et al. HSPA5 regulates ferroptotic cell death in cancer cells [J]. *Cancer Research*, 2017, 77 (8): 2064–2077.
- [66] XU H, CZYŻOWSKA A, VAN REMMEN H, et al. Modulation of sarcopenia phenotypes by glutathione peroxidase 4 overexpression in mice [J]. *The Journal of Physiology*, 2023, 601 (23): 5277–5293.
- [67] CZYŻOWSKA A, BROWN J, XU H, et al. Elevated phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase (GPX4) expression modulates oxylipin formation and inhibits age-related skeletal muscle atrophy and weakness [J]. *Redox Biology*, 2023, 64 (Suppl C): 102761.
- [68] LI W, LIANG L, LIU S, et al. FSP1 : a key regulator of ferroptosis [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2023, 29 (9): 753–764.
- [69] Fischer A, Onur S, Niklowitz P, et al. Coenzyme Q10 status as a determinant of muscular strength in two independent cohorts [J]. *Plos One*, 2016, 11 (12): e0167124.
- [70] YEN C H, CHANG P S, CHANG Y H, et al. Identification of coenzyme Q10 and skeletal muscle protein biomarkers as potential factors to assist in the diagnosis of sarcopenia [J]. *Antioxidants*, 2022, 11 (4): 725.
- [71] ANDREANI C, BARTOLACCI C, GUESCINI M, et al. Combination of coenzyme Q10 intake and moderate physical activity counteracts mitochondrial dysfunctions in a SAMP8 mouse model [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018 (1): 8936251.
- [72] HABERECHE-MÜLLER S, KRÜGER E, FIELITZ J. Out of control : the role of the ubiquitin proteasome system in skeletal muscle during inflammation [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (9): 1327.
- [73] KITAJIMA Y, YOSHIOKA K, SUZUKI N. The ubiquitin-proteasome system in regulation of the skeletal muscle homeostasis and atrophy : from basic science to disorders [J]. *The Journal of Physiological Sciences*, 2020, 70: 40.
- [74] LI Y, CHEN Y, LIAO Y, et al. Photobiomodulation therapy moderates cancer cachexia-associated muscle wasting through activating PI3K/AKT/FoxO3a pathway [J]. *Apoptosis-An International Journal on Programmed Cell Death*, 2024, 29 (5–6): 663–681.
- [75] IKEDA Y, IMAO M, SATOH A, et al. Iron-induced skeletal muscle atrophy involves an akt-forkhead box O3–E3 ubiquitin ligase-dependent pathway. [J]. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 2016, 35 (1): 66–76.