

下肢动脉硬化闭塞症对下肢肌肉组织的影响

孙伯裕¹, 赵 钢^{1,2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院周围血管病二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

下肢动脉硬化闭塞症(ASO)是全身性动脉粥样硬化在下肢的表现, 其核心病理生理是下肢动脉血流的进行性减少。慢性缺血不仅导致间歇性跛行、静息痛等临床症状, 更对作为终末效应器的下肢骨骼肌造成深远的、结构性损害。本文系统综述了ASO所致下肢肌肉损伤的病理生理通路, 包括缺血缺氧、氧化应激、慢性炎症与线粒体功能障碍的交织作用; 详细描述了肌肉组织在细胞、亚细胞及分子水平上的病理变化, 如肌纤维萎缩、类型转化、纤维化及再生障碍; 并探讨了这些改变的最终临床结局——功能障碍、生活质量下降与截肢风险。结合单细胞与空间转录组学的前沿发现, 揭示肌肉微环境的细胞异质性与分子空间特征。最后, 本文指出了该领域的研究创新点与现有不足, 以期为未来的基础研究与临床实践提供参考。

关键词

下肢动脉硬化闭塞症, 骨骼肌, 缺血, 病理生理, 纤维化, 运动康复, 血运重建

The Impact of Lower Limb Arteriosclerosis Obliterans on Lower Limb Muscle Tissue

Boyu Sun¹, Gang Zhao^{1,2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department II of Peripheral Vascular Diseases, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

Abstract

Lower extremity arteriosclerosis obliterans (ASO) is a manifestation of systemic atherosclerosis in

*通讯作者。

文章引用: 孙伯裕, 赵钢. 下肢动脉硬化闭塞症对下肢肌肉组织的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 291-297.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641251

the lower limbs, with the core pathophysiology being progressive reduction of arterial blood flow in the lower extremities. Chronic ischemia not only leads to clinical symptoms such as intermittent claudication and rest pain, but also causes profound structural damage to the lower limb skeletal muscles, which act as end-effectors. This article systematically reviews the pathophysiological pathways of lower limb muscle injury caused by ASO, including the interplay of ischemia-hypoxia, oxidative stress, chronic inflammation, and mitochondrial dysfunction; it provides a detailed account of pathological changes in muscle tissue at the cellular, subcellular, and molecular levels, such as muscle fiber atrophy, fiber-type switching, fibrosis, and impaired regeneration; and it explores the ultimate clinical outcomes of these changes—functional impairment, reduced quality of life, and risk of amputation. Incorporating cutting-edge findings from single-cell and spatial transcriptomics, this review reveals the cellular heterogeneity and molecular spatial characteristics of the muscle micro-environment. Finally, this paper highlights research innovations and current gaps in this field, aiming to provide references for future basic research and clinical practice.

Keywords

Lower Extremity Arteriosclerosis Obliterans, Skeletal Muscle, Ischemia, Pathophysiology, Fibrosis, Exercise Rehabilitation, Revascularization

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

下肢动脉硬化闭塞症(Arteriosclerosis Obliterans of the Lower Extremities, ASO)是一种因动脉粥样硬化斑块形成、导致下肢动脉管腔狭窄或闭塞的慢性进展性疾病,是外周动脉疾病(PAD)的主要类型。全球范围内,ASO影响着超过2亿人口,其患病率随年龄增长而显著上升。临床经典表现为由运动诱发的骨骼肌缺血性疼痛——间歇性跛行,严重时可进展为静息痛、组织坏死甚至截肢,严重危害患者的生活质量与生命健康[1]。长期以来,ASO的临床与科研焦点多集中于血管本身,例如:斑块的形成机制、血流动力学的评估以及血运重建技术的改良及创新[2][3]。然而,下肢骨骼肌所承受的病理改变及其在疾病进程中的反馈作用,直至近二十年才逐渐受到广泛重视。骨骼肌并非被动的受害者,在慢性缺血刺激下,其代谢、结构与功能发生一系列复杂的适应性或失代偿性改变。深入理解ASO对下肢肌肉的影响,具有至关重要的理论与临床意义。在理论层面,它揭示了局部缺血如何引发全身性代谢紊乱及运动系统病理;在临床层面,肌肉的状态直接决定了患者的症状严重程度、功能代偿能力以及对治疗(尤其是运动疗法)的反应性。肌肉质量的丢失和功能的减退,是比踝肱指数(ABI)更强烈的死亡与心血管事件预测因子。因此,本综述旨在系统阐述ASO环境下下肢肌肉的病理生理通路、微观与宏观组织学变化、最终功能结局,并整合现有及前沿的改善策略,以期构建以“血管-肌肉”协同治疗为核心的ASO管理新模式提供理论依据。

2. ASO 下的病理生理通路

ASO所引发的下肢骨骼肌病变,绝非简单的“营养不足导致萎缩”,而是一个由宏观血流动力学障碍触发,进而引发微观细胞代谢危机,并通过系统性信号网络放大的、精密而复杂的级联反应。其病理生理通路可被解构为四个相互交织、不断自我强化的核心环节:

2.1. 灌注不足与氧输送障碍

ASO 是动脉管腔进行性狭窄导致的绝对血流量减少。然而, 其对肌肉的影响远超出简单的“供血减少”。首先, 血流剪切力改变和搏动性减弱, 本身就会影响内皮功能, 减少一氧化氮(NO)的生物利用率[4], 削弱了运动时功能性充血的能力。其次, 由于近端大血管阻塞, 远端微循环承受的压力下降, 毛细血管前括约肌调节功能紊乱, 导致毛细血管灌注不均匀。这意味着, 即便在静息状态下, 部分肌纤维已处于临界灌注状态。而运动时, 代谢需求激增, 但狭窄的动脉无法相应增加血流, 随着氧摄取率(O₂ER)被迫提高到极限, 静脉血氧饱和度极低, 肌肉迅速陷入深度缺氧[5]。这种慢性、间歇性加重的缺氧, 是后续所有病理变化的基石。

2.2. 细胞代谢重塑与能量危机

骨骼肌是高度可塑的能量消耗器官。正常状态下, I 型肌纤维依赖脂肪酸的有氧氧化, II 型纤维则可利用糖酵解快速供能, 但最终仍需有氧途径彻底代谢[6]。在 ASO 的持续缺氧环境下, 整个肌肉的代谢谱发生强制性重塑: 1) 有氧代谢崩溃: 线粒体的氧化磷酸化是 ATP 的主要来源。缺氧直接抑制电子传递链(尤其是细胞色素 C 氧化酶), 使 ATP 合成锐减[7]。同时, 关键的有氧代谢酶(如柠檬酸合酶、 β -羟酰基 CoA 脱氢酶)活性下降。2) 无氧糖酵解亢进: 作为代偿, 细胞加速葡萄糖摄取和糖酵解, 以通过底物水平磷酸化快速产生少量 ATP。但这导致乳酸和 H⁺大量堆积, 细胞内 pH 值迅速下降[8]。细胞内酸中毒不仅直接抑制肌球蛋白 ATP 酶活性, 削弱收缩力, 还通过激活酸敏感离子通道(ASICs)参与疼痛信号的产生, 与间歇性跛行密切相关[9]。3) 脂代谢紊乱与脂毒性: 缺血损害了肌肉氧化脂肪酸的能力, 导致长链脂酰 CoA 等脂质中间体在胞浆内蓄积[10]。这些物质可激活炎症通路, 并干扰胰岛素信号转导, 是 ASO 患者常伴发肌肉胰岛素抵抗的重要原因。进一步可以解释肌细胞内脂滴异常积累(肌内脂肪浸润)。

2.3. 氧化应激与慢性低度炎症

缺血本身即能诱发氧化应激, 但 ASO 肌肉的独特之处在于运动诱发的缺血 - 再灌注(I/R)损伤。每次行走导致的缺血期, 黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶, 同时积累次黄嘌呤[11]; 当休息再灌注时, 大量氧气涌入, 在黄嘌呤氧化酶催化下爆发性产生超氧阴离子(O₂^{•-})。这种反复发生的 I/R 循环, 使肌肉处于持续的氧化应激风暴中。1) 活性氧(ROS)的破坏作用: 过量的 ROS 直接攻击脂质(导致膜脂质过氧化)、蛋白质(引起碳化、失活)和 DNA [12]。更重要的是, ROS 作为强大的信号分子, 激活多条促炎通路。其中, 核因子 κ B (NF- κ B)通路是关键枢纽。ROS 和代谢产物(如神经酰胺)激活 IKK 复合物, 使 NF- κ B 入核, 启动 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子基因的转录[13]。2) 炎症 - 缺氧的恶性循环: 这些细胞因子并非孤立存在。TNF- α 可进一步抑制线粒体功能并诱导胰岛素抵抗。IL-6 在急性运动中具有抗炎作用, 但在慢性状态下, 它促进肝脏产生 C 反应蛋白(CRP) [14], 维持系统性炎症。炎症环境本身又能加剧内皮功能障碍和微血栓形成, 恶化局部灌注, 形成一个“缺氧 \rightarrow 氧化应激 \rightarrow 炎症 \rightarrow 加重缺氧”的自持性恶性循环。肌肉在此过程中, 从一个单纯的收缩器官, 转变为一个持续分泌促炎信号的“炎症内分泌器官”。

2.4. 细胞器功能障碍与死亡程序激活

在持续的代谢压力和氧化 - 炎症攻击下, 肌肉细胞发生不可逆的损害: 1) 线粒体动力学失衡: 慢性缺血导致线粒体生物合成减少(PGC-1 α /NRF-1/TFAM 信号轴受抑)、自噬性清除(线粒体自噬)不足, 以及分裂/融合失衡(Drp1 活性增加, Mfn1/2 减少) [15]。结果 ATP 产生的效率极低, ROS 持续升高。2) 钙稳态失调: 缺氧和 ROS 损害肌浆网功能, 导致细胞内钙离子(Ca²⁺)稳态失衡[16]。持续升高的胞浆 Ca²⁺激活

钙依赖的蛋白酶(如钙蛋白酶 calpain), 降解肌原纤维结构蛋白(如肌联蛋白、伴肌动蛋白), 直接导致肌丝崩解和萎缩[16]。3) 程序性细胞死亡: 当损伤超过阈值, 凋亡和自噬两条路径被激活。线粒体释放细胞色素 C, 激活 caspase 级联反应, 导致细胞凋亡[17]。

2.5. 分子信号的时空动态与网络串扰

在 ASO 特有的“慢性、间歇性缺血”微环境中, 关键信号分子的表达呈现出显著的时空异质性, 并形成复杂的调控网络。在间歇性缺血期, 缺氧诱导因子 HIF-1 α 在肌纤维中呈周期性稳定表达, 驱动糖酵解酶(如 LDHA)和血管生成因子(如 VEGF)的转录[18]。然而, 在再灌注期, 氧供恢复导致 HIF-1 α 迅速降解, 形成“开-关”式表达节律。这种节律性激活虽在早期具有代偿意义, 但长期反复会诱导线粒体生物合成障碍(通过抑制 PGC-1 α), 并促进纤维化相关基因(如 TGF- β 1)的表达。PGC-1 α 作为线粒体生物合成的核心调控因子, 在 ASO 肌肉中持续下调, 导致线粒体数量减少、功能受损。同时, PGC-1 α 的缺失解除了对 NF- κ B 通路的抑制, 促炎因子(TNF- α , IL-6)表达上升, 形成“低代谢-高炎症”的恶性循环[19]。TGF- β 1 不仅驱动成纤维细胞活化, 还通过 Smad3 通路上调 Drp1 表达, 诱导线粒体过度分裂, 进一步加剧能量危机和 ROS 生成[20]。反过来, 线粒体来源的 ROS 又可激活 TGF- β 1, 形成正反馈环路, 推动肌纤维萎缩与间质纤维化的协同进展。NF- κ B 与 HIF-1 α 的交互作用: 在慢性炎症环境下, NF- κ B 不仅直接调控炎症因子, 还能增强 HIF-1 α 的转录活性, 放大缺氧信号[21]。这种交互作用在间歇性缺血中被进一步强化, 导致肌纤维在缺氧与炎症双重打击下加速退化。

3. 肌肉组织的病理变化

上述复杂的病理生理通路, 在组织学上发生进行性改变。逐渐从代偿发展到失代偿。

3.1. 肌纤维水平的损害

选择性 II 型肌纤维萎缩: 这是 ASO 肌肉最典型的早期标志。II 型纤维依赖糖酵解快速供能, 但其毛细血管密度相对较低, 代谢能力较弱, 因此在缺血和酸中毒环境中表现明显。其横截面积显著缩小, 且这种萎缩呈非均匀性。相反, 氧化能力更强的 I 型纤维表现出更强的抵抗力, 甚至在某些早期病例中出现代偿性肥大[22]。肌球蛋白重链(MyHC)亚型转化: 为适应低氧环境, 肌肉通过改变收缩蛋白的基因来重塑。主要表现为从快型 MyHC (MyHC-IIx, IIa)向慢型 MyHC (MyHC-I)的转化[23]。这种转化由缺氧诱导因子(HIF-1 α)和 PGC-1 α 等转录因子调控。然而, 在炎症环境中, 肌纤维同时表达多种 MyHC, 其收缩功能下降[24]。

3.2. 间质与微血管网络的重塑

ASO 进展到晚期的核心特征是进行性纤维化: 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)是驱动纤维化的核心因子, 它可由受损的肌纤维、浸润的炎症细胞和活化的成纤维细胞释放。TGF- β 1 激活成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 后者大量合成并分泌 I 型和 III 型胶原。这些胶原在肌内膜、肌束膜异常沉积, 形成致密的网状结构[25]。纤维化的危害是双重的, 它不仅增加了肌肉的被动僵硬度和弹性阻力, 使收缩效率下降; 同时它在肌纤维与毛细血管之间形成扩散屏障, 阻碍氧和营养物质的交换, 即使近端血运恢复, 远端功能仍受限。在严重和晚期的病例中, 萎缩的肌纤维被脂肪组织取代。这不仅仅是脂肪细胞的简单填充, 也有脂质细胞浸润的改变, 间充质干细胞在缺血和炎症环境下, 分化方向从成肌细胞向脂质细胞偏移, 导致肌内和肌间脂肪组织增生[26]。脂肪浸润进一步削弱肌肉的收缩功能, 并通过分泌脂联素、瘦素等脂肪因子, 加剧局部和全身的代谢紊乱。

3.3. 卫星细胞功能障碍

骨骼肌强大的再生潜力依赖于静息状态的卫星细胞。在 ASO 的病理微环境中：高水平的 TNF- α 、TGF- β 1 和氧化应激，抑制卫星细胞从静息状态被激活的关键信号通路(如 Notch 信号通路) [27]。即使被激活，炎症环境也阻碍其增殖和向肌成细胞的分化。肌源性调节因子(MRFs)如 MyoD、Myogenin 的表达受到表观遗传修饰的抑制。持续的应激可诱导卫星细胞提前进入衰老状态，失去增殖能力。这意味着肌肉不仅不断丢失现有纤维，也影响了生成纤维的减少，进而导致萎缩。

3.4. 基于单细胞与空间转录组学的前沿发现

近年来，单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)和空间转录组学技术的应用，为解析 ASO 肌肉微环境的细胞异质性与分子空间分布提供了全新视角。研究发现，ASO 肌肉中存在多个成纤维细胞亚群，其中一部分高表达 POSTN、COL1A1、TGF- β 1 的“促纤维化亚群”在缺血肌肉中显著扩增[28]。这些细胞不仅沉积胶原，还通过分泌 IL-6、CCL2 等趋化因子招募炎症细胞，形成促纤维化微环境[29]。空间转录组学揭示，M1 型促炎巨噬细胞主要富集于缺血核心区，而 M2 型修复性巨噬细胞则多分布于缺血边缘区[29]。这种空间分离反映了局部微环境对免疫细胞功能的调控，也为干预策略提供了潜在靶点。通过配体 - 受体对分析，发现萎缩肌纤维高表达 CXCL10、CCL5 等趋化因子，可能与邻近 T 细胞、巨噬细胞的浸润密切相关[30]。这种“肌肉 - 免疫”对话可能是驱动慢性炎症和纤维化的重要机制。

空间代谢与转录耦合分析：结合代谢物成像与空间转录组，研究者发现线粒体功能相关基因(如 COX5A、NDUFB8)在缺血区表达显著下调，且与乳酸积累区域高度重叠[31]，提示能量代谢障碍与炎症/纤维化信号在空间上协同存在。

4. 功能丧失与临床结局的恶性循环

肌肉的病理改变直接导致灾难性的功能后果：患者不仅跛行距离缩短，行走速度减慢，且平衡能力和从座椅站起等日常活动能力均受损，跌倒风险增加。活动能力受限导致社会参与减少，孤独感、抑郁焦虑情绪普遍，形成身心共病[32]。骨骼肌是人体最大的葡萄糖处理器官。肌肉萎缩和功能失调加剧全身胰岛素抵抗，使 ASO 患者易患或加重糖尿病的风险增高，心血管事件风险同步攀升。在严重肢体缺血阶段，萎缩、纤维化且灌注不良的肌肉组织更容易形成溃疡和坏疽，抗感染和修复能力极差，极大地增加了保肢治疗的难度和截肢风险。

5. 讨论

本文系统梳理了 ASO 中“血管 - 肌肉”轴的双向损害关系。传统观点认为肌肉效应器，而现代研究揭示，肌肉是一个活跃的内分泌和代谢器官，其释放的各种因子能反过来影响全身炎症和血管健康。ASO 患者的肌肉病变，实质上是全身性动脉粥样硬化在局部运动器官的“缩影”和“放大器”。当前临床实践仍以“再通血管”为首要目标，这无疑是正确的。然而，若忽视血运重建后并存的肌肉病变的康复，则治疗效果将大打折扣。许多患者术后行走能力改善不如预期，其深层原因往往在于萎缩和纤维化的肌肉无法有效利用恢复的血流。因此，未来 ASO 的治疗必须是“血管再通”与“肌肉康复”并重的双轨模式，且康复应贯穿于术前、术中、术后全过程。如何早期、无创地评估肌肉的“质”与“量”(如利用超声剪切波弹性成像评估纤维化程度)，并据此制定个体化的运动处方和药物方案，是未来研究的重要方向。

6. 发展与局限

本文综述的结论将血管病理与骨骼肌病理置于同一框架内进行动态分析，强调了 ASO 作为多器官系

统疾病的本质, 突破了血管外科与运动康复医学的学科壁垒。不仅描述了肌肉萎缩的表象, 更深入剖析了其背后的线粒体功能障碍、慢性炎症、纤维化等交织的细胞分子机制, 将病理改变与功能结局紧密相连。明确提出肌肉状态是决定患者远期功能预后的核心, 推动临床评估指标从单纯的“血管通畅”向“患者功能恢复”转变。但是本文主要基于群体研究, ASO 患者群体存在高度异质性(如糖尿病与非糖尿病患者、不同闭塞部位)。且未能充分细分讨论不同亚组间肌肉病变特征的差异。现有研究多为横断面研究, 精确描绘肌肉病理从早期跛行到严重缺血终末期的纵向动态演变轨迹的数据尚不完整。

参考文献

- [1] Wang, P., Di, X., Li, F., Rong, Z., Lian, W., Li, Z., *et al.* (2024) Platelet Membrane-Coated HGF-PLGA Nanoparticles Promote Therapeutic Angiogenesis and Tissue Perfusion Recovery in Ischemic Hindlimbs. *ACS Applied Bio Materials*, **8**, 399-409. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c01373>
- [2] Li, J., Wu, D., Jun Liu, and Li, X. (2022) Additional Acupuncture Confers a Favorable Long-Term Prognosis for Elderly Hypertensive Patients with Carotid Atherosclerosis after Atorvastatin Treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, **2022**, Article ID: 7479416. <https://doi.org/10.1155/2022/7479416>
- [3] Guo, X., Shi, Y., Huang, X., Ye, M., Xue, G. and Zhang, J. (2013) Features Analysis of Lower Extremity Arterial Lesions in 162 Diabetes Patients. *Journal of Diabetes Research*, **2013**, Article ID: 781360. <https://doi.org/10.1155/2013/781360>
- [4] Chalkias, A. (2023) Shear Stress and Endothelial Mechanotransduction in Trauma Patients with Hemorrhagic Shock: Hidden Coagulopathy Pathways and Novel Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 17522. <https://doi.org/10.3390/ijms242417522>
- [5] Mendelson, A.A., Erickson, D. and Villar, R. (2023) The Role of the Microcirculation and Integrative Cardiovascular Physiology in the Pathogenesis of ICU-Acquired Weakness. *Frontiers in Physiology*, **14**, Article ID: 1170429. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1170429>
- [6] Krishnan, S.M., Nordlohne, J., Dietz, L., Vakalopoulos, A., Haning, P., Hartmann, E., *et al.* (2021) Assessing the Use of the sGC Stimulator BAY-747, as a Potential Treatment for Duchenne Muscular Dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 8016. <https://doi.org/10.3390/ijms22158016>
- [7] Liu, J., Gao, Z. and Liu, X. (2024) Mitochondrial Dysfunction and Therapeutic Perspectives in Osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1325317. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1325317>
- [8] Buja, L.M. (2022) Pathobiology of Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury: Models, Modes, Molecular Mechanisms, Modulation, and Clinical Applications. *Cardiology in Review*, **31**, 252-264. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000440>
- [9] Wei, S., Qiu, C., Jin, Y., Liu, T. and Hu, W. (2021) TNF- α Acutely Enhances Acid-Sensing Ion Channel Currents in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons via a p38 MAPK Pathway. *Journal of Neuroinflammation*, **18**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02151-w>
- [10] Hunter, C.J. and De Plaen, I.G. (2014) Inflammatory Signaling in NEC: Role of NF- κ B, Cytokines and Other Inflammatory Mediators. *Pathophysiology*, **21**, 55-65. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2013.11.010>
- [11] Tretter, V., Zach, M., Böhme, S., Ullrich, R., Markstaller, K. and Klein, K.U. (2020) Investigating Disturbances of Oxygen Homeostasis: From Cellular Mechanisms to the Clinical Practice. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article No. 947. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00947>
- [12] Chen, S., Liao, Z., Zheng, T., Zhu, Y. and Ye, L. (2023) Protective Effect of Ligustrazine on Oxidative Stress and Apoptosis Following Testicular Torsion in Rats. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 20395. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47210-9>
- [13] Huang, D., Zhou, J., Li, W., Zhang, L., Wang, X. and Liu, Q. (2021) Casticin Protected against Neuronal Injury and Inhibited the TLR4/NF- κ B Pathway after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Pharmacology Research & Perspectives*, **9**, e00752. <https://doi.org/10.1002/prp2.752>
- [14] Kong, J., Xie, Y., Fan, R., Wang, Q., Luo, Y. and Dong, P. (2025) Exercise Orchestrates Systemic Metabolic and Neuroimmune Homeostasis via the Brain-Muscle-Liver Axis to Slow down Aging and Neurodegeneration: A Narrative Review. *European Journal of Medical Research*, **30**, Article No. 475. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02751-9>
- [15] Tabony, A.M., *et al.* (2014) Protein Phosphatase 2C-Alpha Knockdown Reduces Angiotensin II-Mediated Skeletal Muscle Wasting via Restoration of Mitochondrial Recycling and Function. *Skeletal Muscle*, **4**, 20.
- [16] Deane, C.S., Piasecki, M. and Atherton, P.J. (2024) Skeletal Muscle Immobilisation-Induced Atrophy: Mechanistic Insights from Human Studies. *Clinical Science*, **138**, 741-756. <https://doi.org/10.1042/cs20231198>
- [17] Tabei, Y., *et al.* (2023) Sedanolide Activates KEAP1-NRF2 Pathway and Ameliorates Hydrogen Peroxide-Induced

- Apoptotic Cell Death. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, Article No. 16532
- [18] Mimeault, M. and Batra, S.K. (2014) Altered Gene Products Involved in the Malignant Reprogramming of Cancer Stem/Progenitor Cells and Multitargeted Therapies. *Molecular Aspects of Medicine*, **39**, 3-32. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2013.08.001>
- [19] El-Fadaly, A.A., Younis, I.Y., Abdelhameed, M.F., Ahmed, Y.H., Ragab, T.I.M., El Gendy, A.E.G., *et al.* (2023) Protective Action Mechanisms of *Launaea mucronata* Extract and Its Nano-Formulation against Nephrotoxicity in Rats as Revealed via Biochemical, Histopathological, and UPLC-QTOF-MS/MS Analyses. *Metabolites*, **13**, Article No. 786. <https://doi.org/10.3390/metabo13070786>
- [20] Ye, J. and Liu, X. (2022) Macrophage-Derived Small Extracellular Vesicles in Multiple Diseases: Biogenesis, Function, and Therapeutic Applications. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 913110. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.913110>
- [21] Zhang, G., Dong, X., Sun, B., Zhou, Z., Xu, Y., Huang, Y., *et al.* (2025) Matrine Inhibits the Wnt3a/ β -Catenin Signalling to Attenuate Pressure Overload-Induced Atrial Remodelling and Vulnerability to Atrial Fibrillation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **29**, e70617. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70617>
- [22] Pratiwi, Y.S., Lesmana, R., Goenawan, H., Sylviana, N., Setiawan, I., Tarawan, V.M., *et al.* (2018) Nutmeg Extract Increases Skeletal Muscle Mass in Aging Rats Partly via IGF1-AKT-mTOR Pathway and Inhibition of Autophagy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article ID: 2810840. <https://doi.org/10.1155/2018/2810840>
- [23] Sen, I., Smith, J.A.B., Caria, E., Orlov, I., Savikj, M., Brady, A.J., *et al.* (2025) Down-Regulation of Human-Specific lncRNA TMEM9B-AS1 in Skeletal Muscle of People with Type 2 Diabetes Affects Ribosomal Biogenesis. *Science Advances*, **11**, eads4371. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ads4371>
- [24] Hu, W., Wu, C., Xiao, L., Wei, Q. and Wang, H. (2025) Correlation Study and Risk Assessment of Lower Back Pain and Sarcopenia. *Medicine*, **104**, e42469. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000042469>
- [25] Khalilgharibi, N. and Mao, Y. (2021) To Form and Function: On the Role of Basement Membrane Mechanics in Tissue Development, Homeostasis and Disease. *Open Biology*, **11**, Article ID: 200360. <https://doi.org/10.1098/rsob.200360>
- [26] Yao, Y., Yan, C., Huang, H., Wang, S., Li, J., Chen, Y., *et al.* (2025) lncRNA-MEG3 Regulates Muscle Mass and Metabolic Homeostasis by Facilitating SUZ12 Liquid-Liquid Phase Separation. *Advanced Science*, **12**, e2417715. <https://doi.org/10.1002/advs.202417715>
- [27] Man, K., Kallies, A. and Vasanthakumar, A. (2021) Resident and Migratory Adipose Immune Cells Control Systemic Metabolism and Thermogenesis. *Cellular & Molecular Immunology*, **19**, 421-431. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00804-7>
- [28] Ghazal, R., Wang, M., Liu, D., Tschumperlin, D.J. and Pereira, N.L. (2025) Cardiac Fibrosis in the Multi-Omics Era: Implications for Heart Failure. *Circulation Research*, **136**, 773-802. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.325402>
- [29] Zhang, L., Fu, J., Liu, X., Feng, S. and Leng, Y. (2025) The Immune Landscape of Systemic Inflammation in Prostate Cancer. *Cancer Biology & Medicine*, **22**, 881-902. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2025.0149>
- [30] Lema, D.A., Jakobsson, G., Daoud, A., Elias, D., Talor, M.V., Rattik, S., *et al.* (2024) IL1RAP Blockade with a Monoclonal Antibody Reduces Cardiac Inflammation and Preserves Heart Function in Viral and Autoimmune Myocarditis. *Circulation: Heart Failure*, **17**, e011729. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.124.011729>
- [31] Yang, B., Shao, Q., Wang, W., Li, M., Zeng, F., Fu, X., *et al.* (2025) IL-1 Receptor Antagonism Attenuates Renal Fibrosis via Rnf182-Driven MFN2 Destabilization and Mitochondrial Dysfunction. *Cell Death Discovery*, **12**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02929-4>
- [32] 李拥军, 赵纪春, 赵渝, 等. 老年人下肢动脉粥样硬化闭塞症管理中国专家共识[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2026, 33(1): 1-10.