

四类肌萎缩亚型中PI3K-Akt枢纽调控的共同机制与潜在调控差异的探讨

李彩月¹, 王艳^{1,2*}, 刘玉茹¹, 王苑茹¹

¹黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院康复中心, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月16日

摘要

骨骼肌萎缩四大亚型(神经源性肌萎缩Neurogenic Muscle Atrophy; 废用性肌萎缩Disuse Muscular Atrophy; 高血糖诱发的骨骼肌萎缩Hyperglycemia-Induced Skeletal Muscle Atrophy; 衰老性肌萎缩Sarcopenia)随人口老龄化及慢性病高发呈全球流行, 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B (Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt)通路是调控其发生的核心枢纽。本文综述四类亚型在PI3K/Akt通路上的共同病理基础, 探讨其上游诱因、核心分子事件及终末主导通路可能存在的潜在差异性, 并初步探讨其潜在治疗思路与机制。

关键词

PI3K/Akt信号通路, 神经源性肌萎缩, 废用性肌萎缩, 高血糖诱发的骨骼肌萎缩, 衰老性肌萎缩

Exploration of the Common Mechanisms and Potential Regulatory Differences of PI3K-Akt Hub Regulation in Four Subtypes of Muscular Atrophy

Caiyue Li¹, Yan Wang^{1,2*}, Yuru Liu¹, Yuanru Wang¹

¹The Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Rehabilitation Center, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 11, 2026; accepted: June 5, 2026; published: June 16, 2026

*通讯作者。

文章引用: 李彩月, 王艳, 刘玉茹, 王苑茹. 四类肌萎缩亚型中 PI3K-Akt 枢纽调控的共同机制与潜在调控差异的探讨[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1020-1029. DOI: 10.12677/acm.2026.1662307

Abstract

The four major subtypes of skeletal muscle atrophy, namely neurogenic muscle atrophy, disuse muscular atrophy, hyperglycemia-induced skeletal muscle atrophy and sarcopenia, have become a global epidemic with the aging population and the high incidence of chronic diseases. The Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway is a core hub regulating the occurrence of skeletal muscle atrophy. This paper reviews the common pathological basis of the four subtypes in the PI3K/Akt signaling pathway, explores the potential differences that may exist in their upstream inducers, core molecular events and terminal dominant pathways, and preliminarily discusses the potential therapeutic ideas and mechanisms for skeletal muscle atrophy.

Keywords

PI3K/Akt Signaling Pathway, Neurogenic Muscle Atrophy, Disuse Muscular Atrophy, Hyperglycemia-Induced Skeletal Muscle Atrophy, Sarcopenia

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

骨骼肌萎缩(Skeletal Muscle Atrophy)作为全球高致残性肌肉疾病,以进行性肌肉质量减少、肌力下降及功能衰退为特征,其组织学标志是肌纤维横截面积显著减小。流行病学数据表明,老年群体肌肉量每10年流失15%,社区患病率达1%~29%,长期护理人群更攀升至14%~33% [1] [2]。伴随人口老龄化加剧,该病引发的跌倒骨折、呼吸衰竭等并发症已成为老年人失能与死亡的关键诱因[3]-[6],构成严峻的医疗负担。

在肌萎缩调控机制中,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/Akt)通路被证实为核心枢纽,该通路通过蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(Protein Kinase B-Mechanistic Target of Rapamycin Complex 1, Akt-mTORC1)合成轴与蛋白激酶B-叉头框蛋白O亚族(Protein Kinase B-Forkhead box O, Akt-FoxO)分解轴维持肌肉稳态[7] [8]。当前肌萎缩分类主要依据病因[9],虽有助于识别初始诱因,但难以揭示不同亚型共有的核心通路,更无法阐明通路失调如何重构特异性下游网络,严重限制了精准干预的发展。鉴于此,本文聚焦四类主要肌萎缩亚型(神经源性、废用性、高血糖诱发及衰老性肌萎缩),系统梳理其在PI3K-Akt通路上的共同病理基础,探讨其上游驱动因素、关键分子事件及终末主导通路可能存在的差异性,并初步提出“上游调控-核心干预-下游阻断”的分层策略,旨在为肌萎缩的亚型的特异性治疗与临床转化提供参考。

2. 肌萎缩的共同机制

PI3K/Akt通路的介绍作为细胞信号转导的关键通路,PI3K/Akt通过协调响应胞外信号分子和胞内刺激,对细胞增殖、黏附、迁移、代谢以及存活等基本生理过程进行重要调控[8]。作为该通路的关键组分,PI3K是细胞内脂质激酶家族的成员之一,主要由p55和p85调节亚基以及p110催化亚基组成[10]。根据不同的亚基和底物,PI3K主要分为三类。其中,由p85和p110亚基组成的I类PI3K发挥着最显著的作用。当PI3K接收到上游信号后,p110催化亚基可催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate, PIP₂)转化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(Phosphatidylinositol-3-4,5-Bisphosphate, PIP₃),从而招

募下游信号蛋白如 AKT [11]。AKT 属于丝氨酸激酶家族成员, 该家族包括 pleckstrin 同源域、中间激酶和调节性羧基末端连接蛋白[12]。AKT 主要由 AKT1、AKT2 和 AKT3 亚型组成。与其他两种亚型相比, AKT1 的表达最为广泛[13]。作为第二信使, PIP3 对 AKT 的磷酸化至关重要。PIP3 首先通过 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase 1, PDK1) 介导, 激活 AKT 催化域第 308 位丝氨酸的磷酸化。为了最大化 AKT 的活性, PIP3 还介导了 AKT 域 473 位点的丝氨酸磷酸化, 该位点位于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (Mechanistic Target of Rapamycin Complex 2, mTORC2) 中[14]。简言之, Akt 的完全激活需 PDK1 介导的 Thr308 磷酸化和 mTORC2 介导的 Ser473 磷酸化。

2.1. PI3K-Akt 通路的双轴调控

PI3K-Akt 通路在肌肉生长和萎缩中扮演着核心角色, 其通过 Akt-mTORC1 轴促进蛋白质合成, 并通过 Akt-FoxO 轴抑制蛋白质降解, 从而维持肌肉质量。

2.1.1. 促合成分支

Akt-mTORC1 轴, 该轴心的激活起始于 PI3K 的活化, PI3K 促使 PDK1 对 Akt 的 Thr308 位点进行磷酸化。Akt 的活化进一步导致 mTORC1 的活化。mTORC1 作为一种丝氨酸激酶, 通过磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 (Ribosomal Protein S6 Kinase, p70S6K) 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E-Binding Protein 1, 4E-BP1), 进而调控翻译起始过程, 促进蛋白质的合成[15]。

2.1.2. 抑分解分支

Akt-FoxO 轴, Akt 通过磷酸化 FoxO 转录因子来抑制肌肉蛋白质的降解。Akt 的磷酸化作用导致 FoxO 蛋白滞留在细胞质中, 从而阻碍其进入细胞核。由于 FoxO 在细胞核内能够促进肌肉特异性泛素连接酶肌肉环指蛋白 1 (Muscle RING-Finger Protein 1, MuRF1) 和肌肉萎缩 F-box 蛋白 1 (Muscle Atrophy F-box Protein 1, Atrogin-1) 的转录, 因此 Akt 的磷酸化作用间接抑制了这两种关键的肌肉萎缩介质的表达, 从而减少蛋白质的降解[16]。

3. 肌萎缩亚型的潜在调控差异

3.1. 神经源性肌萎缩

神经源性肌萎缩的核心是运动神经元或轴突的直接损伤或病变, 导致神经冲动无法传递。常见诱因包括创伤、神经退行性疾病、周围神经病变、脊髓损伤等[17]。其核心的上游诱因或为运动神经元损伤导致神经营养因子, 如脑源性神经营养因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) 的减少[18]。此外, TIR 结构域包含分子 1 (Sterile Alpha and TIR Motif Containing 1, SARM1) 的激活以及 TAR DNA 结合蛋白 43 (TAR DNA-binding Protein 43, TDP-43) 的定位异常和聚集是关键分子事件。SARM1 在轴突变性和神经退行性疾病中起关键作用[19]。TDP-43 是一种 RNA 结合蛋白, 其错误定位和聚集是肌萎缩侧索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS) 的标志[20]。超过 97% ALS 的患者中观察到 TDP-43 在细胞质中形成包涵体[21]。这些因素共同导致 PI3K/Akt 通路抑制: SARM1 激活可通过消耗 NAD⁺、激活 JNK 等途径间接下调 Akt 磷酸化水平[22]; 神经营养因子缺失削弱酪氨酸激酶受体 B (Tropomyosin Receptor Kinase B, TrkB) 信号; BDNF 通过激活其受体 TrkB 发挥神经保护作用。TrkB 信号失活会减少其磷酸化酪氨酸位点, 导致适配蛋白募集障碍, 进而阻碍 PI3K 的 p85/p110 亚基转位至细胞膜, 最终抑制 PI3K/Akt 通路激活[23] [24]。终末主导通路的显著特征表现为: ① Akt 抑制进而激活 FoxO3, 促进肌肉特异性泛素连接酶 MuRF1 和 Atrogin-1/MAFbx 的表达, 导致蛋白质水解增加[16]。② TDP-43 积累激活小胶质细胞中的 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-Like Receptor Protein 3, NLRP3) 炎症小体, 释放白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta, IL-1 β),

增强肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)/核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)信号传导[25]。NF- κ B 激活进一步促进 MuRF-1 和 Atrogin-1/MAFbx 等萎缩基因的转录, 加剧肌蛋白降解和神经元损伤, 形成神经炎症恶性循环[26]。综上, 神经损伤与神经营养因子缺失通过激活 SARM1 蛋白及 TDP-43 异常聚集, 进而触发 FoxO3 介导的蛋白水解与神经炎症级联反应或为神经源性肌萎缩发生发展的主导机制。

3.2. 废用性肌萎缩

废用性肌萎缩是指机体在长期废用状态下, 如长期卧床制动、处于微重力环境等, 肌肉组织发生的退行性病理改变[27]。其核心上游诱因或为机械应力缺失和微环境缺氧。研究表明, 机械应力缺失会导致胰岛素受体底物-1 (Insulin Receptor Substrate 1, IRS-1)酪氨酸磷酸化减少, 从而减少 PI3K 的募集[28]。此外, 呼吸障碍是肌肉萎缩症的常见临床症状, 在部分患者群体中可伴随低氧血症的发生[29]。关键的分子事件是缺氧诱导 DNA 损伤反应 1 (DNA Damage Response 1, REDD1)基因转录表达显著上调, 进而激活结节性硬化症复合物 1 (Tuberous Sclerosis Complex 1, TSC1)/结节性硬化症复合物 2 (Tuberous Sclerosis Complex 2, TSC2)肿瘤抑制复合物。这些变化共同抑制 PI3K/Akt 通路及 mTORC1 活性: REDD1-TSC1/2 复合物增强 Rheb (脑富集型 Ras 同源蛋白)的 GTP 酶激活蛋白活性, 促进 Rheb-GTP 复合物水解为 Rheb-GDP 复合物, 从而抑制 mTOR 激酶活性[30] [31]。终末主导通路的核心特征在于蛋白质合成抑制和自噬-线粒体失衡: ① mTORC1 活性降低直接影响其对 p70S6K、4EBP1 等靶点的磷酸化, 抑制翻译起始过程[32]。② 机械应力缺失和 mTORC1 抑制导致 Atg13-Unc-5 样激酶-1 磷酸化增加, 启动自噬[33]。在废用状态下, 骨骼肌自噬途径被持续激活, 由于机体能源物质匮乏, 蛋白质降解大于合成, 骨骼肌萎缩加重[34]。③ 微环境缺氧也会诱导缺氧诱导因子 1 α (Hypoxia-Inducible Factor 1- α , HIF-1 α)累积[30], HIF-1 α 诱导的线粒体过度自噬, 导致线粒体含量减少[35]。研究发现, 小鼠后肢固定两周后, 后肢肌肉的线粒体密度下降了 50%, 第三周又下降了 25% [36] [37]。线粒体丧失损害 ATP 产生、代谢灵活性和活性氧(ROS)稳态, 共同构成废用性肌萎缩特有的病理网络[38]。综上, 机械应力缺失与微环境缺氧通过激活 REDD1-TSC1/2 复合物抑制 mTORC1 信号, 进而触发蛋白质合成障碍、自噬、线粒体失衡, 这或为废用性肌萎缩发生发展的主导机制。

3.3. 高血糖诱发的骨骼肌萎缩

高血糖诱发的骨骼肌萎缩是一种发生率低于 1%的罕见糖尿病并发症, 但在糖尿病患者率持续增加的背景下, 其发病率也相应上升[39]。其核心上游诱因是慢性高血糖及其促进形成的晚期糖基化终产物 (Advanced Glycation End Products, AGEs): 慢性高血糖诱导的 ROS 不仅可直接造成分子损伤, 还能通过激活应激敏感通路介导 DNA 损伤、抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶活性, 并促进 AGEs 的形成[40]。关键的分子事件包括: 高血糖特异性激活蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC), 诱导 IRS-1 的丝氨酸磷酸化[41]; AGEs 与其受体(RAGE)结合, 激活蛋白激酶 C β (Protein Kinase C beta, PKC β) [42]。PKC β 活性升高后, 可通过直接磷酸化激活 NADPH 氧化酶 4 (NADPH Oxidase 4, Nox4)复合物, 同时激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD)激酶, 为 Nox4 的催化反应提供底物[43]。这些事件导致 PI3K-Akt 通路显著抑制: IRS-1 和 PKC β 共同严重损害 Akt 活性。磷酸化 IRS-1 参与下调 PI3 激酶 p85 的活性和 Akt 的磷酸化。Akt 磷酸化会诱发代谢综合征和胰岛素抵抗[44]。PKC β 抑制 Akt 在 Thr308 位的磷酸化, 进一步抑制 Akt 活性[42]。终末主导通路呈现自噬-血管-氧化应激恶性循环: ① Yin 等的研究强调了自噬在糖尿病诱导的肌肉蛋白质降解过程中的核心作用[45]。这一过程可激活大量蛋白质分解, 利用柠檬酸循环产生的氨基酸作为生成三磷酸腺苷的燃料, 从而维持能量平衡。在胰岛素缺乏的 1 型糖尿病

小鼠中,自噬被激活以补偿能量不足,从而导致肌肉萎缩[46]。② 高血糖通过细胞外信号调节激酶 1/2 诱导 HIF-1 α 转位,使其在细胞核中充当调节血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)表达的主转录因子[47]。研究发现,在糖尿病模型中 VEGF 缺失可导致血管生成减少,造成肌肉胰岛素抵抗、影响肌肉组织的氧气和营养供应,导致肌肉萎缩[48][49]。③ Nox4 激活产生活性氧,诱导线粒体超氧化物爆发,造成分子损伤[50]。持续的氧化应激不仅直接损伤肌肉细胞结构,还会激活泛素-蛋白酶体系统加速肌蛋白降解,同时抑制肌细胞修复再生,最终加剧肌肉萎缩[51]。综上,高血糖和 AGEs 通过激活 PKC β 与 Nox4,进而引发血管功能障碍与氧化应激,这或为高血糖诱发的骨骼肌萎缩发生发展的主导机制。

3.4. 衰老性肌萎缩

衰老性肌萎缩是一种以骨骼肌质量和力量的衰减为主要特征的增龄性机能衰退,主要表现为骨骼肌质量下降,肌肉机能下降、力量下降、收缩速度变慢等[52]。其核心上游诱因或为增龄性累积损伤和慢性低度炎症,后者源于衰老相关分泌表型(Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP)因子的分泌[53][54]。关键分子事件是,首先,IRS-1 Ser307(大鼠)/Ser312(人类)位点的磷酸化会破坏磷酸酪氨酸结合结构域功能,进而干扰 IRS-1 与胰岛素受体的正常结合,从而减弱下游信号传导[55]。其次,细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A, p16)表达显著升高[56]。这些事件导致 PI3K-Akt 通路抑制:首先,IRS-1 与胰岛素受体结合障碍直接导致 PI3K 激活受阻[55]。其次,白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)能诱导胰岛素抵抗,进而抑制 Akt-mTOR 信号通路的活性。IL-6 还能通过激活信号转导和转录激活因子 3 显著上调细胞因子信号转导抑制因子 3 (Suppressor of Cytokine Signaling 3, SOCS3)表达,SOCS3 通过阻断 IRS 的激活及与 PI3K 的结合,从而降低 PI3K 信号[57]。终末主导通路的突出表现为:① 在衰老过程中,肌肉对合成代谢刺激的敏感性会逐渐降低,如运动和蛋白质营养,这种与年龄相关的现象,即合成抵抗[6]。p16-RB 轴介导的合成代谢抵抗是核心环节,其中, RB (视网膜母细胞瘤蛋白, Retinoblastoma Protein)因 p16 在衰老细胞中表达升高而失活,使细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (Cyclin-Dependent Kinase 4/6, CDK4/6)失活,导致磷酸化视网膜母细胞瘤蛋白(Retinoblastoma Protein, RB)的积累,从而停止对 E2F 转录因子的调控,促使细胞周期停滞或衰老,削弱再生能力,并促进肌肉萎缩[56]。② SASP 因子直接促进泛素-蛋白酶体降解和 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型(11 β HSD1)介导的皮质醇生成,增强分解代谢:衰老细胞分泌的 SASP 因子分泌促炎因子,如 IL-6 和 TNF- α ,这些促炎因子直接促进肌肉分解代谢和衰弱发展[53][54]。研究证实,IL-6 可通过肌细胞内的泛素-蛋白酶体降解途径发挥促肌萎缩作用[58]。炎症介导肌萎缩的另一机制在于,其可促进组织中皮质醇生成以增强分解代谢,这一过程由 11 β HSD1 酶介导——该酶能催化肌肉、骨骼等组织中的非活性可的松转化为活性形式[59]。随着年龄增长,在 TNF- α 、IL-6 等细胞因子的诱导下,11 β HSD1 的活性会增强;同时,系统性炎症的加剧通过诱导 11 β HSD1 的表达,也会间接抑制肌肉生成[60]。③ 微血管衰竭是另一关键特征,在衰老的骨骼肌中,供血管数量、毛细血管数量以及线粒体体积密度均会减少。此外,衰老会降低一氧化氮的生物利用度,并减弱内皮依赖性血管舒张,进而导致血管张力调节能力下降[61]。微血管的减少限制了营养物质和氧气的供应,进一步加剧了肌肉萎缩。综上,增龄性累积损伤与慢性低度炎症通过诱导 IRS-1 功能障碍和 p16-RB 轴激活,进而引发合成代谢抵抗、再生-分解失衡及微血管衰竭或为衰老性肌萎缩发生发展的主导机制。

4. 讨论

本研究探讨了不同肌萎缩类型在共同病理枢纽(PI3K/Akt 抑制)背景下,其分子病理级联反应(包括上

游驱动因素、关键分子事件与终末主导通路)可能存在的差异。这不仅有助于深入理解各类肌萎缩的独特进展机制,也为后续开发特异性靶向药物、寻找预测疾病进程的生物标志物以及解析复杂病例的病理叠加效应提供了可能的理论依据和研究方向。

4.1. 炎症、自噬与氧化应激的网络交互

本框架所归纳的终末主导通路并非线性独立运行,而是借由多重反馈构成动态交互网络。在神经源性肌萎缩中, TDP-43 异常聚集激活 NLRP3 炎症小体, 释放 IL-1 β 以增强 NF- κ B 转录活性, 同时诱导线粒体损伤并促进 ROS 生成; ROS 继而通过 JNK 途径促使 FoxO3 去磷酸化并入核, 与 NF- κ B 协同上调 MuRF1 和 Atrogin-1 的转录, 由此形成“神经炎症-氧化应激-蛋白水解”正反馈环路[25][26][62]。废用性肌萎缩中, REDD1 介导的 mTORC1 抑制解除了对 ULK1 的压制, 启动自噬程序; HIF-1 α 累积则过度激活线粒体自噬, 导致线粒体数量减少及功能受损。ATP 合成不足激活 AMPK, 再度抑制 mTORC1 并进一步强化自噬流。与此同时, 线粒体源性 ROS 激活 NF- κ B 诱发局部低度炎症, 而炎症因子 TNF- α 可负反馈抑制 Akt 活性, 从而构建出“机械卸载-自噬-线粒体 ROS-炎症”的交互网络[30][34][38]。高血糖诱发的肌萎缩中, PKC β /Nox4 轴持续产生 ROS, 直接造成肌蛋白氧化损伤, 并通过 NF- κ B 促进 IL-6 和 TNF- α 分泌; Akt 活性受抑后, FoxO3 入核激活自噬相关基因, 而自噬异常增强导致的抗氧化酶降解进一步加剧氧化应激, 形成“高血糖-氧化应激-炎症-自噬”的恶性循环[45][50][51]。衰老性肌萎缩中, SASP 因子(IL-6、TNF- α 等)经 STAT3-SOCS3 轴抑制 Akt-mTOR 信号, 并通过 11 β HSD1 增强局部皮质醇生成以强化分解代谢; 增龄相关的线粒体功能障碍导致 ROS 释放增加, 既强化 SASP 表型, 又通过氧化应激等机制降低 NO 生物利用度, 加速微血管内皮衰老与组织缺氧, 最终编织出“细胞衰老-炎症-氧化应激-微血管障碍”的多层次病理网络[53][57][61]。上述各通路间广泛的串扰与交叉对话提示, 仅针对单一节点的干预往往易被网络代偿机制所抵消, 因而有必要从系统层面设计调控策略。

4.2. 精准干预策略在临床转化中面临的现实挑战及可能的解决方案

将本文所述的分层干预策略由理论构想转化为临床实践, 仍面临多重现实瓶颈。首要挑战在于靶点特异性的权衡。TDP-43、NF- κ B 及 Nox4 等分子在体内分布广泛且参与多种生理过程, 全身性抑制往往伴随难以耐受的脱靶毒性。对此, 潜在的破局思路是借助肌肉特异性启动子(如 MCK 或 MHCK7)调控 AAV 载体实现局部基因沉默, 或利用抗体偶联药物(ADC)技术提高肌细胞的靶向递送效率。然而, 患者的精准分型更为棘手。临床上的肌萎缩常表现为多病因交织(如老年糖尿病患者并存衰老与代谢紊乱), 单纯依据原发病因难以锁定主导的致病通路。未来或可构建基于无创液体活检的分层体系, 通过解析血液外泌体中肌肉特异性 miRNA(如 miR-1、miR-133a)、SASP 因子谱及代谢轮廓, 结合机器学习算法动态判别患者的分子亚型。此外, 治疗窗与长期安全性的博弈亦不容忽视。尽管系统性激活 Akt 能有效驱动合成代谢, 但其潜在的致癌风险构成了硬性约束。可行的折中方案包括开发 Akt 亚型选择性调节剂以优先恢复肌肉中 Akt1 活性、设计脉冲式给药方案降低持续暴露风险, 或直接干预下游底物(如选择性抑制 FoxO 转录活性)以绕过上游激酶的促增殖效应。最后, 临床试验的设计范式亟需革新。传统的“按病因入组”模式极易混淆分子机制迥异的患者群体, 导致疗效信号被稀释。建议采纳“篮子试验”设计理念, 依据 REDD1、p16 等分子标志物而非单纯临床诊断筛选受试者; 在终点指标设置上, 除肌纤维横截面积外, 应强制纳入肌力、躯体功能及患者报告结局(PROs)等具有明确临床意义的参数。

5. 小结

综上所述, 神经源性、废用性、高血糖诱发及衰老性肌萎缩虽共享 PI3K/Akt 通路抑制所致的合成-分解代谢失衡这一核心病理基础, 但在上游诱因、关键分子节点及终末效应通路的构建上存在显著的亚

型特异性。神经源性肌萎缩的核心特征表现为 TDP-43 异常聚集所驱动的神炎症轴，通过激活 NLRP3 炎症小体及 NF- κ B 信号，与 FoxO3 协同放大蛋白水解效应；废用性肌萎缩的主导机制则源于机械应力缺失诱发的 REDD1-TSC1/2 轴激活，导致 mTORC1 活性受抑及自噬 - 线粒体稳态失衡；高血糖诱发的肌萎缩主要由 PKC β /Nox4 轴介导的氧化应激 - 血管功能障碍恶性循环所驱动，并伴有自噬的异常激活；而衰老性肌萎缩则呈现出以 SASP 因子分泌、p16-RB 轴介导的合成代谢抵抗及微血管衰竭为特征的复杂网络。

本研究通过探讨上述差异，提出了基于分子分型的“上游调控 - 核心干预 - 下游阻断”分层策略。然而，自噬在不同亚型中的双向角色、PI3K/Akt 通路靶向潜在的促癌风险，以及多病因叠加导致的病理网络混杂，仍是制约精准干预的瓶颈。未来研究亟需借助单细胞多组学等技术，深入解析肌纤维、干细胞及免疫微环境在各亚型中的异质性演变规律，并结合化学遗传学手段对关键靶点进行因果验证，从而推动基于病理网络的个体化治疗策略从理论构想走向临床实践，这可能对于突破当前单一靶点干预所面临的生物学代偿瓶颈具有重要意义。

参考文献

- [1] Yin, L., Li, N., Jia, W., Wang, N., Liang, M., Yang, X., *et al.* (2021) Skeletal Muscle Atrophy: From Mechanisms to Treatments. *Pharmacological Research*, **172**, Article 105807. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105807>
- [2] 浦介麟, 周晓茜, 蔡英. 欧洲心律协会(EHRA)关于虚弱综合征心律失常管理的专家共识解读[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(1): 1-14.
- [3] Nunes, E.A., Stokes, T., McKendry, J., Currier, B.S. and Phillips, S.M. (2022) Disuse-Induced Skeletal Muscle Atrophy in Disease and Nondisease States in Humans: Mechanisms, Prevention, and Recovery Strategies. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **322**, C1068-C1084. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00425.2021>
- [4] Shen, Y., Li, M., Wang, K., Qi, G., Liu, H., Wang, W., *et al.* (2022) Diabetic Muscular Atrophy: Molecular Mechanisms and Promising Therapies. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 917113. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917113>
- [5] Wu, M., Liu, C. and Sun, D. (2024) Glucocorticoid-Induced Myopathy: Typology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Hormone and Metabolic Research*, **56**, 341-349. <https://doi.org/10.1055/a-2246-2900>
- [6] McKendry, J., Coletta, G., Nunes, E.A., Lim, C. and Phillips, S.M. (2024) Mitigating Disuse-Induced Skeletal Muscle Atrophy in Ageing: Resistance Exercise as a Critical Countermeasure. *Experimental Physiology*, **109**, 1650-1662. <https://doi.org/10.1113/ep091937>
- [7] Dai, Y., Lu, T., Li, L., Zhang, F., Xu, H., Li, H., *et al.* (2024) Electrospun Composite PLLA-PPSB Nanofiber Nerve Conduits for Peripheral Nerve Defects Repair and Regeneration. *Advanced Healthcare Materials*, **13**, E2303539. <https://doi.org/10.1002/adhm.202303539>
- [8] 郭孝静, 张博, 吴珊红, 等. PI3K/Akt 信号通路在周围神经损伤中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(11): 116-125.
- [9] Chen, S., Zhang, P., Duan, H., Wang, J., Qiu, Y., Cui, Z., *et al.* (2023) Gut Microbiota in Muscular Atrophy Development, Progression, and Treatment: New Therapeutic Targets and Opportunities. *The Innovation*, **4**, Article 100479. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2023.100479>
- [10] Cantley, L.C. (2002) The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Science*, **296**, 1655-1657. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>
- [11] Guo, N., Wang, X., Xu, M., Bai, J., Yu, H. and Le Zhang, (2024) PI3K/AKT Signaling Pathway: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential in Depression. *Pharmacological Research*, **206**, Article 107300. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107300>
- [12] Hanada, M., Feng, J. and Hemmings, B.A. (2004) Structure, Regulation and Function of PKB/Akt—A Major Therapeutic Target. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*, **1697**, 3-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2003.11.009>
- [13] Rai, S.N., Dilnashin, H., Birla, H., Singh, S.S., Zahra, W., Rathore, A.S., *et al.* (2019) The Role of PI3K/Akt and ERK in Neurodegenerative Disorders. *Neurotoxicity Research*, **35**, 775-795. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-0003-y>
- [14] Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I., Badoiu, S.C., Stefani, C. and Greabu, M. (2020) PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 173. <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>

- [15] Yoshida, T. and Delafontaine, P. (2020) Mechanisms of Igf-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells*, **9**, Article 1970. <https://doi.org/10.3390/cells9091970>
- [16] 彭梦薇, 刘燕, 张艳, 等. 蛋白合成与降解信号参与肿瘤恶病质肌肉萎缩及中医药调节机制研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 123-129.
- [17] 郭源秩, 张锦萍, 马越娇, 等. 针灸对神经源性肌萎缩过氧化状态的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(10): 2194-2196.
- [18] Mattson, M.P., Maudsley, S. and Martin, B. (2004) A Neural Signaling Triumvirate That Influences Ageing and Age-Related Disease: Insulin/Igf-1, BDNF and Serotonin. *Ageing Research Reviews*, **3**, 445-464. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.08.001>
- [19] Sambashivan, S. and Freeman, M.R. (2021) SARM1 Signaling Mechanisms in the Injured Nervous System. *Current Opinion in Neurobiology*, **69**, 247-255. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2021.05.004>
- [20] Walker, A.K., Spiller, K.J., Ge, G., Zheng, A., Xu, Y., Zhou, M., *et al.* (2015) Functional Recovery in New Mouse Models of ALS/FTLD after Clearance of Pathological Cytoplasmic Tdp-43. *Acta Neuropathologica*, **130**, 643-660. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1460-x>
- [21] Djukic, S., Zhao, Z., Jørgensen, L.M.H., Bak, A.N., Jensen, D.B. and Meehan, C.F. (2025) TDP-43 Pathology Is Sufficient to Drive Axon Initial Segment Plasticity and Hyperexcitability of Spinal Motoneurons *in Vivo* in the TDP43- Δ NLS Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Acta Neuropathologica Communications*, **13**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-01934-z>
- [22] Wang, J., Wu, Y., Lin, R., Zhang, Y. and Li, L. (2023) TRAM Deletion Attenuates Monocyte Exhaustion and Alleviates Sepsis Severity. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1297329. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1297329>
- [23] Wang, Y., Liang, J., Xu, B., Yang, J., Wu, Z. and Cheng, L. (2024) TRKB/BDNF Signaling Pathway and Its Small Molecular Agonists in CNS Injury. *Life Sciences*, **336**, Article 122282. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122282>
- [24] Ates, N., Caglayan, A., Balcikanli, Z., Sertel, E., Beker, M.C., Dilsiz, P., *et al.* (2022) Phosphorylation of PI3K/Akt at Thr308, but Not Phosphorylation of MAPK Kinase, Mediates Lithium-Induced Neuroprotection against Cerebral Ischemia in Mice. *Experimental Neurology*, **351**, Article 113996. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.113996>
- [25] Zhao, W., Beers, D.R., Bell, S., Wang, J., Wen, S., Baloh, R.H., *et al.* (2015) TDP-43 Activates Microglia through NF- κ B and NLRP3 Inflammasome. *Experimental Neurology*, **273**, 24-35. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.07.019>
- [26] Thoma, A. and Lightfoot, A.P. (2018) NF- κ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer Singapore, 267-279. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_12
- [27] 刘震超, 王猛, 郭思晗, 等. 肌少症与废用性肌萎缩[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(8): 1219-1223.
- [28] Metz, H.E., Kargl, J., Busch, S.E., Kim, K., Kurland, B.F., Abberbock, S.R., *et al.* (2016) Insulin Receptor Substrate-1 Deficiency Drives a Proinflammatory Phenotype in *KRAS* Mutant Lung Adenocarcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **113**, 8795-8800. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601989113>
- [29] Nguyen, T., Conotte, S., Belayew, A., Declèves, A., Legrand, A. and Tassin, A. (2021) Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Muscular Dystrophies: Cause and Consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 7220. <https://doi.org/10.3390/ijms22137220>
- [30] Inoki, K., Li, Y., Xu, T. and Guan, K. (2003) RHEB GTPASE Is a Direct Target of TSC2 GAP Activity and Regulates mTOR Signaling. *Genes & Development*, **17**, 1829-1834. <https://doi.org/10.1101/gad.1110003>
- [31] Brugarolas, J., Lei, K., Hurley, R.L., Manning, B.D., Reiling, J.H., Hafen, E., *et al.* (2004) Regulation of mTOR Function in Response to Hypoxia by REDD1 and the TSC1/TSC2 Tumor Suppressor Complex. *Genes & Development*, **18**, 2893-2904. <https://doi.org/10.1101/gad.1256804>
- [32] Kilroe, S.P., Fulford, J., Jackman, S.R., van Loon, L.J.C. and Wall, B.T. (2020) Temporal Muscle-Specific Disuse Atrophy during One Week of Leg Immobilization. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **52**, 944-954. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002200>
- [33] 赵芳园, 杨懿涵, 周伊, 等. 蜈蚣败毒饮调控组织驻留记忆 t 细胞相关自噬通路 RHEB/mTOR 影响银屑病复发的机制[J]. 中国皮肤性病杂志, 2025, 39(7): 742-756.
- [34] 刘阿英, 张全兵, 周云, 等. 自噬在骨骼肌质量维持中的作用[J]. 中国骨伤, 2022, 35(4): 374-378.
- [35] Zhang, H., Bosch-Marce, M., Shimoda, L.A., Tan, Y.S., Baek, J.H., Wesley, J.B., *et al.* (2008) Mitochondrial Autophagy Is an Hif-1-Dependent Adaptive Metabolic Response to Hypoxia. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 10892-10903. <https://doi.org/10.1074/jbc.m800102200>
- [36] Kang, C., Goodman, C.A., Hornberger, T.A. and Ji, L.L. (2015) PGC-1 α Overexpression by *in Vivo* Transfection Attenuates Mitochondrial Deterioration of Skeletal Muscle Caused by Immobilization. *The FASEB Journal*, **29**, 4092-4106.

- <https://doi.org/10.1096/fj.14-266619>
- [37] Kang, C. and Ji, L.L. (2016) PGC-1 α Overexpression via Local Transfection Attenuates Mitophagy Pathway in Muscle Disuse Atrophy. *Free Radical Biology and Medicine*, **93**, 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.032>
- [38] Kubat, G.B., Bouhamida, E., Ulger, O., Turkel, I., Pedriali, G., Ramaccini, D., et al. (2023) Mitochondrial Dysfunction and Skeletal Muscle Atrophy: Causes, Mechanisms, and Treatment Strategies. *Mitochondrion*, **72**, 33-58. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2023.07.003>
- [39] 许欣竹, 段志园, 董涵宇, 等. 益气健脾汤联合二甲双胍激活 PI3K/Akt/mTOR 通路调控自噬对抗糖尿病肌萎缩[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(2): 547-556.
- [40] 陈艳艳, 周洁, 卢作维, 等. 糖尿病心肌病发病机制及治疗研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(8): 957-964.
- [41] Kroder, G., Bossenmaier, B., Kellerer, M., Capp, E., Stoyanov, B., Mühlhöfer, A., et al. (1996) Tumor Necrosis Factor-Alpha- and Hyperglycemia-Induced Insulin Resistance. Evidence for Different Mechanisms and Different Effects on Insulin Signaling. *Journal of Clinical Investigation*, **97**, 1471-1477. <https://doi.org/10.1172/jci118569>
- [42] Rai, A.K., Jaiswal, N., Maurya, C.K., Sharma, A., Ahmad, I., Ahmad, S., et al. (2019) Fructose-Induced Ages-Rage Signaling in Skeletal Muscle Contributes to Impairment of Glucose Homeostasis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **71**, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.05.016>
- [43] Rabani, R., Cossette, C., Graham, F. and Powell, W.S. (2020) Protein Kinase C Activates NAD Kinase in Human Neutrophils. *Free Radical Biology and Medicine*, **161**, 50-59. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.022>
- [44] Nie, X., Chen, H., Zhang, J., Zhang, Y., Yang, J., Pan, H., et al. (2016) Rutaecarpine Ameliorates Hyperlipidemia and Hyperglycemia in Fat-Fed, Streptozotocin-Treated Rats via Regulating the IRS-1/PI3K/Akt and AMPK/ACC2 Signaling Pathways. *Acta Pharmacologica Sinica*, **37**, 483-496. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.167>
- [45] Yin, L., Chen, X., Li, N., Jia, W., Wang, N., Hou, B., et al. (2021) Puerarin Ameliorates Skeletal Muscle Wasting and Fiber Type Transformation in STZ-Induced Type 1 Diabetic Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article 110977. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110977>
- [46] Yu, X., Chen, X., Wu, W., Tang, H., Su, Y., Lian, G., et al. (2025) Zinc Alleviates Diabetic Muscle Atrophy via Modulation of the Sirt1/Foxo1 Autophagy Pathway through Gpr39. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **16**, E13771. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13771>
- [47] Vargas-Soria, M., García-Alloza, M. and Corraliza-Gómez, M. (2023) Effects of Diabetes on Microglial Physiology: A Systematic Review of *in Vitro*, Preclinical and Clinical Studies. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02740-x>
- [48] 成秀梅, 王晓松, 戎士玲, 等. 糖尿病模型大鼠骨骼肌 VEGF、bFGF、NGF 的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30 (6): 796-798.
- [49] Bonner, J.S., Lantier, L., Hasenour, C.M., James, F.D., Bracy, D.P. and Wasserman, D.H. (2013) Muscle-Specific Vascular Endothelial Growth Factor Deletion Induces Muscle Capillary Rarefaction Creating Muscle Insulin Resistance. *Diabetes*, **62**, 572-580. <https://doi.org/10.2337/db12-0354>
- [50] Boonpraman, N. and Yi, S.S. (2023) NADPH Oxidase 4 (NOX4) as a Biomarker and Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases. *Neural Regeneration Research*, **19**, 1961-1966. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.390973>
- [51] 李梅, 侯敢, 黄迪南, 等. 肌肉萎缩与氧化应激[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2009, 25(5): 415-420.
- [52] Poveda, L., Dash, S., Madrid, D., Devane, K., Lenchik, L., Tooze, J., et al. (2025) Thoracolumbar Spine Muscle Size and Composition Changes in Long-Duration Space Missions. *Life Sciences in Space Research*, **44**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2024.11.003>
- [53] Coppé, J., Patil, C.K., Rodier, F., Sun, Y., Muñoz, D.P., Goldstein, J., et al. (2008) Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the P53 Tumor Suppressor. *PLOS Biology*, **6**, e301. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>
- [54] Antuña, E., Cachán-Vega, C., Bermejo-Millo, J.C., Potes, Y., Caballero, B., Vega-Naredo, I., et al. (2022) Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15039. <https://doi.org/10.3390/ijms232315039>
- [55] Aguirre, V., Werner, E.D., Giraud, J., Lee, Y.H., Shoelson, S.E. and White, M.F. (2002) Phosphorylation of Ser307 in Insulin Receptor Substrate-1 Blocks Interactions with the Insulin Receptor and Inhibits Insulin Action. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 1531-1537. <https://doi.org/10.1074/jbc.m101521200>
- [56] Fang, C., Liu, B. and Wan, M. (2023) "Bone-SASP" in Skeletal Aging. *Calcified Tissue International*, **113**, 68-82. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01100-4>
- [57] Kim, J., Kim, J.E., Liu, H., Cao, W. and Chen, J. (2008) Regulation of Interleukin-6-Induced Hepatic Insulin Resistance by Mammalian Target of Rapamycin through the STAT3-SOCS3 Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 708-

715. <https://doi.org/10.1074/jbc.m708568200>
- [58] Musci, R.V., Andrie, K.M., Walsh, M.A., Valenti, Z.J., Linden, M.A., Afzali, M.F., *et al.* (2022) Phytochemical Compound PB125 Attenuates Skeletal Muscle Mitochondrial Dysfunction and Impaired Proteostasis in a Model of Musculoskeletal Decline. *The Journal of Physiology*, **601**, 2189-2216. <https://doi.org/10.1113/jp282273>
- [59] Perazza, L.R., Brown-Borg, H.M. and Thompson, L.V. (2022) Physiological Systems in Promoting Frailty. *Comprehensive Physiology*, **12**, 3575-3620. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2022.tb00224.x>
- [60] 李超楠, 纪雪莹, 黄一沁, 等. 炎症因子影响老年肌少症及衰弱发生发展的研究进展[J]. 老年医学与保健, 2025, 31(2): 578-582.
- [61] Copp, S.W., Ferreira, L.F., Herspring, K.F., Musch, T.I. and Poole, D.C. (2009) The Effects of Aging on Capillary Hemodynamics in Contracting Rat Spinotrapezius Muscle. *Microvascular Research*, **77**, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2008.11.001>
- [62] Yu, C., Davidson, S., Harapas, C.R., Hilton, J.B., Mlodzianoski, M.J., Laohamonthonkul, P., *et al.* (2020) TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via mPTP to Activate cGAS/Sting in Als. *Cell*, **183**, 636-649.E18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.020>