·综　述·

慢性肾脏病相关肌少症发病机制研究进展

吴振中，王来亮，罗群

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.01.028
【中图分类号】 R692　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2026)01-0107-04

肌少症（sarcopenia）是一种进行性、全身性的骨骼肌疾病，表现为骨骼肌质量和功能逐步丧失[1]。在慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）中，肌少症的发病率高，严重降低患者生活质量，显著增加其死亡风险，已成为临床研究和公共卫生政策讨论的重点。CKD 患者肌少症的发病机制复杂，主要涉及代谢性酸中毒、尿毒症毒素、激素水平失衡、炎症因子、过量的血管紧张素 II（angiotensin II，Ang II）、泛素-蛋白酶体系统（ubiquitin-proteasome system，UPS）的激活、氧化应激和线粒体功能障碍、体力活动不足、肠道菌落失衡、高磷血症等因素。本文就目前关于 CKD 相关肌少症发病机制的最新研究进展进行综述。

1　发病机制

1.1　代谢性酸中毒　代谢性酸中毒是CKD常见的并发症，可通过激活 UPS 和半胱天冬酶-3（caspase-3）通路、干扰胰岛素信号传导、促进亮氨酸降解，促进肌肉蛋白质分解，同时损伤肌肉细胞线粒体功能，加剧萎缩。此外，有研究探讨了酸中毒是否通过改变肌肉细胞的 pH 值影响 UPS，但结果发现 pH 值依赖性的机制在酸中毒导致肌肉蛋白损失中未起到主导作用[2]。纠正酸中毒可减少 CKD 患者肌肉蛋白降解、增加合成，使用碳酸氢钠或维维莫尔干预对肌肉质量及身体功能具有积极临床意义[3]。维维莫尔能够选择性结合并清除胃肠道中的盐酸，提升血清血清碳酸氢盐水平，1 项随机对照试验显示其可显著改善酸中毒患者主客观身体功能指标，具有治疗潜力[4]。

1.2　尿毒症毒素　尿毒症毒素蓄积是引起CKD患者肌肉萎缩的关键因素。硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate，IS）为肠源性蛋白结合型毒素，难以透析清除，可经有机阴离子转运体进入肌细胞，激活芳烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AhR）等通路，产生活性氧（reactive oxygen species，ROS）从而促进肌生长抑制素和萎缩素-1 的表达，触发炎症反应、损伤线粒体功能，导致肌肉萎缩[5]。有研究发现 IS 抑制了肌肉前体细胞向成熟肌肉细胞的分化，影响肌肉的正常发育，还引起肌生成因子 6/肌肉调节因子 4 的下调，降低肌肉细胞的融合能力[6]。在治疗上，IS 吸附剂活性炭片 120 被证实可通过改善线粒体功能、减少氧化应激以保护肌细胞，以及降低肌生长抑制素的产生改善肌肉功能[7]。另一种重要的尿毒症毒素甲基乙二醛，通过促进肌组织局部炎症反应与纤维化、诱发成肌细胞氧化应激，以及通过干扰肌内能量代谢导致三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）短缺[8]，促进肌少症的发生。

1.3　激素　激素失衡是CKD患者肌少症进展的重要诱因，其核心涉及雄激素、维生素 D、甲状腺激素异常及胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）等。

1.3.1　雄激素　睾酮水平降低与 CKD 的进展密切相关，拟钙剂、血管紧张素转换酶抑制剂的使用及血液透析均会导致其下降[9]。透析患者常合并低促性腺激素性性腺功能减退，进一步抑制垂体-睾丸轴，加剧睾酮缺乏。低睾酮通过促进肌生长抑素表达增加及胰岛素样生长因子 1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）信号通路受损加剧肌肉衰退[10]，而睾酮替代治疗可逆转该效应。

基金项目：宁波市科技计划项目（2023Z177）；浙江省医药卫生科技计划项目（2024KY337）

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（吴振中）；宁波市第二医院（王来亮，罗群）
通信作者：罗群，Email：nbluoqun@163.com

1.3.2　维生素 D　维生素 D 缺乏是 CKD 常见的代谢紊乱，其通过结合肌肉细胞维生素 D 受体调控肌细胞增殖分化与蛋白合成，并经环腺苷酸通路调节钙转运以维持肌肉收缩功能[11]。维生素 D 不足会上调肌生长抑制素，降低肌肉氧化磷酸化及脂肪酸氧化能力，最终引发能量匮乏性肌肉萎缩[12]。维生素 D 治疗已实能影响成肌细胞的增殖、分化和肌管形成，但受到遗传因素和基线维生素 D 水平等因素的影响，单独补充维生素 D 对肌肉健康的益处需进一步研究[13]。

1.3.3　甲状腺激素　CKD 患者常伴亚临床甲状腺功能减退及低三碘甲状腺原氨酸（T3）综合征，T3 作为核心功能激素，通过上调肌球蛋白重链 1/2/4 基因的表达，抑制 *Myh 7* 基因，调控肌纤维结构，并参与线粒体功能调节[10]。目前甲状腺激素对 CKD 肌少症的具体作用尚未明确，探索其水平变化及替代治疗价值对优化干预策略至关重要。

1.3.4　IR　CKD 患者早期阶段甚至在肾小球滤过率下降之前便可出现 IR。尿毒症毒素、慢性炎症、内皮功能障碍等在 IR 的发展中起着关键作用[14]。IR 与高胰岛素血症相关，长期高胰岛素血症通过激活 UPS 加速肌蛋白降解，还会诱发肌内脂肪酸蓄积及巨噬细胞浸润，通过炎症反应破坏肌组织。动物实验研究证实[15]，在 CKD 小鼠模型中，Toll 样受体 13（toll-like receptor 13，TLR13）高表达可促进 IR 并加剧肌肉萎缩。抑制 TLR13 表达后，可上调丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（protein kinase B，AKT）磷酸化水平，肌肉萎缩相关基因表达下降，增大肌纤维横截面积。这为改善 IR 来治疗肌少症提供了新方向。

1.4　炎症因子　CKD 的炎症因子如肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-alpha，TNF-α）、白介素（interleukin，IL）-6、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、IL-10 等常呈高表达，可促进肌少症的发生。TNF-α 在 CKD 患者中的表达增加，可通过多重机制促肌萎缩：（1）抑制 AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）途径增强肌肉分解，经线粒体的电子传递产生 ROS，诱发钙超载及钙蛋白酶，导致肌肉收缩蛋白的降低。（2）激活核因子κB（NF-κB）信号通路活化 UPS 系统，加速骨骼肌蛋白水解[16]。血液透析患者的 IL-6 水平显著升高，IL-6 可激活 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子（JAK/STAT）信号通路，上调肌肉生成抑制因子及相关萎缩基因表达，促进肌萎缩。CKD 肌少症中 CRP 明显升高，CRP 可通过抑制 AKT 磷酸化、增强腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化，减少肌细胞直径及肌蛋白合成[17]。IL-10 是一种抗炎细胞因子，虽然其可抑制促炎因子作用减轻炎症反应，但在老年肌少症患者中 IL-6/IL-10 比值升高与肌萎缩直接相关，提示这是炎症因子间的动态平衡紊乱而非单一因子异常，是驱动 CKD 患者肌少症发生的主要因素[18]。

1.5　Ang II　Ang II 通过多种机制干扰肌肉代谢导致肌少症的发生。（1）通过破坏 IGF-1 信号通路，减少骨骼肌中 IGF-1 及其结合蛋白的表达，抑制骨骼肌的合成代谢作用，局部 IGF-1 信号的缺失被认为是 Ang II 诱导肌肉萎缩的关键机制。（2）通过激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶增加 ROS 的生成，加速肌蛋白降解与细胞凋亡。（3）通过 Ang II 型受体（AT1R）直接作用于肌肉卫星细胞，抑制其增殖分化，削弱肌肉再生能力。（4）通过作用于下丘脑抑制食欲相关神经肽，减少营养摄入。（5）降低骨骼肌 ATP 水平并抑制 AMP 激酶（AMPK）活性，从而影响细胞的能量平衡，加重肌肉萎缩，而使用 AMPK 激活剂逆转这一效应[19]。有研究发现，给予 Ang II 诱导的肌萎缩小鼠补充支链氨基酸，能通过激活 mTOR 通路改善肌萎缩，提示补充支链氨基酸可预防 Ang Ⅱ诱导的骨骼肌萎缩[20]。

1.6　UPS 等系统的激活　CKD 患者通过 UPS、自噬溶酶体系统的激活以及诱导肌生长抑制素，协同抑制肌蛋白合成、加速降解，最终导致骨骼肌萎缩。UPS 引起肌肉特异性 E3 泛素连接酶肌环指蛋白 1（MuRF1）和肌萎缩 F-盒蛋白（MAFbx）的上调，促进肌肉蛋白的降解。FoxO 转录因子家族（如 FoxO3）通过调控上述基因表达，进一步放大分解效应。在 CKD 等分解代谢状态下，FoxO 的抑制被解除，进而激活碱性磷酸酶（Alkaline phosphatase，ALP）加速蛋白质降解。caspase-3 在 CKD 条件下被激活，不仅能够切割肌肉蛋白的复杂结构，将其转化为 UPS 的底物，还直接刺激蛋白酶体的活性，促进蛋白质降解。肌生长抑制素作为骨骼肌生长的负调控因子，通过激活 UPS、抑制卫星细胞功能并增强 MuRF1 和 MAFbx 的表达，协同促进肌肉萎缩[8]。

1.7　氧化应激和线粒体功能障碍　线粒体功能受损是肌少症发生的关键因素。CKD 患者线粒体功能障碍伴抗氧化酶下调，导致 ROS 过量生成引发氧化应激的发生，不仅抑制 AKT/mTOR 信号通路及其下游靶点，减少蛋白质合成，还激活自噬途径和促进促炎细胞因子的合成与释放，双重加剧肌肉萎缩[21]。研究发现，CKD 患者的骨骼肌中，丙酮酸脱氢酶复合体（pyruvate dehydrogenase complex，PDHC）活性降低[22]，PDHC 的抑制使得三羧酸循环的效率降低，减少 ATP 的产生，从而导致骨骼肌能量供应不足，影响肌肉功能与运动能力。CKD 中核因子红细胞 2 相关因子（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）受损会破坏线粒体稳态与氧化防御。有研究表明，Nrf2 激活剂可改善骨骼肌的功能，为肌少症的治疗提供潜在方向[23]。

1.8　运动不足　运动不足是 CKD 患者肌萎缩的重要诱因。抗阻力训练通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，能够刺激肌蛋白合成，促进肌肉肥大。长期抗阻力训练激活 IGF-1 及其受体、AKT/FoxO3 信号通路以及激活 mTOR/ ULK1 信号轴调控自噬，减少骨骼肌的蛋白质降解。研究表明[24]，抗阻力训练能显著增加卫星细胞的数量，激活 II 型肌纤维卫星细胞，从而增大肌肉的横截面积，改善肌肉功能。长期耐力运动则可通过激活 AMPK 并上调过氧化物酶体增殖物激活受体-γ共激活因子 1α，增强线粒体功能和骨骼肌质量；通过 AMPK/FoxO3 等信号通路诱导自噬，清除受损的蛋白及细胞器以维持骨骼肌的代谢稳态。此外，耐力运动结合亚精胺治疗还可激活卫星细胞，促进肌适应与重塑。

1.9　肠道菌落失衡　CKD 通过肾功不全、尿毒症毒素蓄积等因素诱发肠道菌群失衡，形成肠-肾恶性循环[25]。肠道菌群失衡可通过肠-肌轴影响骨骼肌的质量和功能，并直接影响肌健康。肠道菌群失调可减少氨基酸合成、降低肌蛋白合成敏感性，并破坏肠屏障使内毒素进入血液，激活炎症反应加剧肌萎缩，进而引起短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFA）的减少，促进肌肉细胞 IR 的发生、抑制线粒体脂肪酸氧化导致肌内脂肪酸沉积，引起肌肉质量下降[26]。肠道菌群失调可能导致胆汁酸积累，抑制法尼酯 X 受体（farnesoid X receptor，FXR）信号通路，从而减少肌肉合成并引发肌肉萎缩[27]。通过补充益生菌/益生元、高纤维饮食及粪便微生物群移植，可调节肠道菌群平衡、促进 SCFA 的产生，从而改善肌损伤[28]。

1.10　高磷血症　在 CKD 患者中，随着肾功能的下降，磷酸盐的排泄减少，体内的磷酸盐调节因子水平升高，最终通过诱导炎症和氧化应激促进肌少症的发展。高磷酸盐水平可能通过下调肌球蛋白重链表达、上调肌生长抑素表达和提高 caspase-3 的活性导致肌蛋白代谢失衡。而特殊的是，高血清磷酸盐水平下，CKD 患者骨骼肌细胞的磷酸盐摄取可能减少，引起细胞内低磷酸盐水平，激活 AMP 脱氨酶（AMPD），诱发肌纤维分解、ATP 合成减少从而导致肌肉功能减退[29]。有研究发现[30]，限制磷酸盐摄入或使用磷酸盐黏合剂可有效改善老年小鼠的肌肉质量，这提示了降磷治疗具备肌少症干预潜力。

2　展望

CKD 相关肌少症发病机制复杂，涉及代谢性酸中毒、尿毒症毒素蓄积、激素失衡、炎症反应及高磷血症等多环节，给早期诊疗带来挑战，但治疗前景乐观。当前研究聚焦于降磷药物、抗炎药物及通路靶向药物，营养干预与运动疗法亦被证实为有效辅助手段。随着发病机制研究的深入，未来有望开发精准治疗策略，显著改善 CKD 患者肌肉健康与预后。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1] Kim D W, Song S H. Sarcopenia in chronic kidney disease: From bench to bedside[J]. Korean J Intern Med, 2023, 38(3): 303-321.

[2] Wang X H, Mitch W E. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(9): 504-516.

[3] Visser W J, van de Braak E E M, de Mik-van Egmond A M E, et al. Effects of correcting metabolic acidosis on muscle mass and functionality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(6): 2498-2508.

[4] Chalupsky M, Goodson D A, Gamboa J L, et al. New insights into muscle function in chronic kidney disease and metabolic acidosis[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2021, 30(3): 369-376.

[5] Hung K C, Yao W C, Liu Y L, et al. The potential influence of uremic toxins on the homeostasis of bones and muscles in chronic kidney disease[J]. Biomedicines, 2023, 11(7): 2076.

[6] Bataille S, McKay N, Koppe L, et al. Indoxyl sulfate inhibits muscle cell differentiation via Myf6/MRF4 and MYH2 downregu-

lation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 39(1): 103-113.

[7] Lu C L, Zheng C M, Lu K C, et al. Indoxyl-sulfate-induced redox imbalance in chronic kidney disease[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(6): 936.

[8] Wang K X, Liu Q Y, Tang M Y, et al. Chronic kidney disease-induced muscle atrophy: Molecular mechanisms and promising therapies[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 208: 115407.

[9] Romejko K, Rymarz A, Sadownik H, et al. Testosterone deficiency as one of the major endocrine disorders in chronic kidney disease[J]. Nutrients, 2022, 14(16): 3438.

[10] Gungor O, Ulu S, Hasbal N B, et al. Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: Where are we now and what can we do?[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 1380-1392.

[11] 罗群,王来亮.慢性肾脏病维生素D缺乏与肌少症[J].现代实用医学,2017,29(12):1549-1550,1554.

[12] Salles J, Chanet A, Guillet C, et al. Vitamin D status modulates mitochondrial oxidative capacities in skeletal muscle: Role in sarcopenia[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 1288.

[13] Kuwabara A, Matsumoto M, Hatamoto Y, et al. Vitamin D and muscle health: Insights from recent studies[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2024, 27(6): 499-506.

[14] Parvathareddy V P, Wu J, Thomas S S. Insulin resistance and insulin handling in chronic kidney disease[J]. Compr Physiol, 2023, 13(4): 5069-5076.

[15] Gu L J, Wang Z F, Zhang Y Y, et al. TLR13 contributes to skeletal muscle atrophy by increasing insulin resistance in chronic kidney disease[J]. Cell Prolif, 2022, 55(3): e13181.

[16] Thoma A, Lightfoot A P. NF-kB and inflammatory cytokine signalling: Role in skeletal muscle atrophy[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1088: 267-279.

[17] Bakinowska E, Olejnik-Wojciechowska J, Kie? bowski K, et al. Pathogenesis of sarcopenia in chronic kidney disease-the role of inflammation, metabolic dysregulation, gut dysbiosis, and micro-RNA[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(15): 8474.

[18] Li C W, Yu K, Shyh-Chang N, et al. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(3): 586-600.

[19] Delafontaine P, Yoshida T. The renin-angiotensin system and the biology of skeletal muscle: Mechanisms of muscle wasting in chronic disease states[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2016, 127: 245-258.

[20] Yamanashi K, Kinugawa S, Fukushima A, et al. Branched-chain amino acid supplementation ameliorates angiotensin II-induced skeletal muscle atrophy[J]. Life Sci, 2020, 250: 117593.

[21] Zhang H, Qi G D, Wang K X, et al. Oxidative stress: Roles in skeletal muscle atrophy[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 214: 115664.

[22] Xu C Q, Kasimumali A, Guo X J, et al. Reduction of mitochondria and up regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 of skeletal muscle in patients with chronic kidney disease[J]. Nephrology (Carlton), 2020, 25(3): 230-238.

[23] Takemura K, Nishi H, Inagi R. Mitochondrial dysfunction in kidney disease and uremic sarcopenia[J]. Front Physiol, 2020, 11: 565023.

[24] Liang J L, Zeng Z Z, Zhang Y, et al. Regulatory role of exercise-induced autophagy for sarcopenia[J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110789.

[25] Tsuji K, Uchida N, Nakanoh H, et al. The gut-kidney axis in chronic kidney diseases[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 15(1): 21.

[26] Zheng G H, Cao J Y, Wang X H, et al. The gut microbiome, chronic kidney disease, and sarcopenia[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22 (1): 558.

[27] Yang W, Si S C, Wang W H, et al. Gut dysbiosis in primary sarcopenia: Potential mechanisms and implications for novel microbiome-based therapeutic strategies[J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1526764.

[28] Liu C R, Cheung W H, Li J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: A systematic review[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 1393-1407.

[29] Heitman K, Alexander M S, Faul C. Skeletal muscle injury in chronic kidney disease-from histologic changes to molecular mechanisms and to novel therapies[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(10): 5117.

[30] Alcalde-Estévez E, Sosa P, Asenjo-Bueno A, et al. Dietary phosphate restriction prevents the appearance of sarcopenia signs in old mice[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(2): 1060-1074.

收稿日期:2025-06-09

（本文编辑:方能）