



程序性坏死在运动性骨骼肌损伤中的作用及调控机制*

柯志飞¹⁾ 宋文静²⁾ 董云峰³⁾ 尚画雨^{4)**}

(¹⁾ 四川大学体育学院, 成都 610065; (²⁾ 西华大学体育学院, 成都 610039;

(³⁾ 山西大同大学体育学院, 大同 037009; (⁴⁾ 成都体育学院运动医学与健康学院, 成都 610041)

摘要 运动性骨骼肌损伤 (exercise-induced muscle damage, EIMD) 是大强度或不习惯运动后常见的骨骼肌微损伤现象, 可导致肌肉酸痛、力量下降和功能恢复延迟, 进而影响运动表现、训练恢复和运动参与, 是竞技体育训练优化与大众科学健身实践中需关注的科学问题, 其发生机制尚未完全阐明。程序性坏死是由受体相互作用蛋白激酶 (receptor-interacting protein kinase, RIPK) 1/RIPK3/混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 通路精密调控的一种程序性细胞死亡形式, 近期研究表明其在组织损伤修复中发挥重要作用。然而, 程序性坏死在 EIMD 进程中究竟是驱动因素、损伤放大机制, 还是修复启动必需的适应性反应, 目前尚不明确。本文系统梳理程序性坏死在 EIMD 中的作用及其可能的调控机制, 提出其可能兼具损伤放大与协调修复的双重作用: 通过促进损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 释放及炎症信号放大, 参与 EIMD 后的继发性炎症反应及损伤进展; 可能通过影响坏死组织清除、免疫细胞募集及细胞外基质重塑, 间接塑造肌再生微环境, 影响损伤骨骼肌的修复与转归。本文为深入理解 EIMD 的发生机制及探索靶向干预策略提供理论依据。

关键词 运动性骨骼肌损伤, 程序性坏死, RIPK1/RIPK3/MLKL 通路, 炎症反应, 肌再生

中图分类号 G804.5, R685

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0072

CSTR: 32369.14.pibb.20260072

大负荷或不习惯的离心运动易诱发运动性骨骼肌损伤 (exercise-induced muscle damage, EIMD), 主要表现为骨骼肌超微结构破坏、线粒体功能异常、局部肌肉僵硬、肌力下降和延迟性肌肉酸痛 (delayed onset muscle soreness, DOMS) 等^[1]。EIMD 若长期累积, 可诱发慢性疼痛, 甚至进展为肌纤维化, 影响运动员的训练质量及全民健身的科学开展, 严重时会影响日常生活^[2]。因此, 阐明 EIMD 的发生机理及其防治手段具有重要意义。

EIMD 发生机制相对复杂, 涉及多因素、多阶段的交互作用, 目前其发生机制多被归纳为以下几个方面: a. “机械损伤学说”认为运动负荷与肌纤维力学的相互作用是诱发 EIMD 的关键因素, 在损伤早期发挥主导作用^[3]; b. “代谢紊乱学说”认为能量耗竭 (如三磷酸腺苷、肌糖原等)、氧化应激、酸中毒及钙稳态失衡等因素是推动损伤持续进展的重要环节^[4-5]; c. “细胞死亡学说”认为机械应力

和/或代谢应激协同诱导肌纤维发生凋亡、自噬 (线粒体自噬) 和程序性坏死等程序性死亡, 最终决定损伤的严重程度与修复结局^[6-8]。其中, 程序性坏死因其可控性及其在组织损伤与修复重塑中的潜在作用^[9], 近年在 EIMD 相关领域备受关注。

程序性坏死作为一种由受体相互作用蛋白激酶 (receptor-interacting protein kinase, RIPK) 1/RIPK3/混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL) 精密调控的程序性细胞死亡形式, 其特征为细胞膜完整性丧失、损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns,

* 国家自然科学基金 (31900842), 四川省自然科学基金 (2026NS-FSC0497) 和中央高校基本科研业务费 (2025自研-体育004, 2026自研-体育003) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 028-85090367, E-mail: santanasan@163.com

收稿日期: 2026-02-06, 接受日期: 2026-05-31

DAMPs) 释放以及炎症反应激活^[10-12]。其中, MLKL 的磷酸化 (人源 S358、鼠源 S345) 通常被视为判断程序性坏死活化的重要分子标志, 而高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1)、白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α) 等 DAMPs 的表达上调常作为辅助判定指标^[13-14]。近期研究表明, 程序性坏死在骨骼肌损伤修复中发挥关键作用^[9, 15]。Zhou 等^[9]采用心脏毒素 (cardiotoxin, CTX) 诱导小鼠急性骨骼肌损伤模型, 发现损伤后 3~5 d 骨骼肌病理改变明显, 表现为大面积肌纤维坏死和大量炎性细胞浸润, 程序性坏死相关蛋白 RIPK3、MLKL 和 p-MLKL S345 蛋白表达均显著升高, 7 d 恢复至基线。在急性骨骼肌损伤模型中亦观察到程序性坏死相关分子的激活。本课题组前期研究发现, 一次离心运动后大鼠比目鱼肌肌膜完整性在 0 h 开始受损, 12~24 h 加剧, 48 h 损伤最严重 (结构模糊、不连续), 72~120 h 逐渐恢复, 同时 p-MLKL S358、MLKL 和 HMGB1、IL-1 α 蛋白表达均在 48 h 达到峰值^[8], 提示程序性坏死可能在 EIMD 中发挥重要作用。然而, 既往研究主要聚焦凋亡、自噬 (线粒体自噬) 在 EIMD 中的作用机制, 而程序性坏死在 EIMD 中究竟表现为损伤驱动因素、继发性放大机制, 还是与修复相关的适应性反应? 目前尚未厘清。基于此, 本文综述程序性坏死的主要调控通路及其在 EIMD 中的可能作用, 旨在为 EIMD 的机理研究及其防治手段提供新的理论依据。

1 程序性坏死概述

根据形态学和分子调控特征, 细胞死亡可分为凋亡、自噬性细胞死亡、焦亡、程序性坏死、铁死亡和铜死亡等。其中, 程序性坏死虽具有细胞器肿胀、膜破裂和内容物释放等与传统坏死相似的形态学特征, 但其发生受机体基因的精细调控, 因此其属于调控性细胞死亡方式^[16]。

程序性坏死的概念于 2005 年由 Degterev 等^[17]正式提出, 并将其与不受调控的坏死区分, 同时发现坏死抑制剂 Necrostatin-1 (Nec-1) 可靶向抑制 RIPK1 而逐步与传统坏死相区分。此后, RIPK3 被鉴定为 RIPK1 下游效应分子, MLKL 被确认为 RIPK3 的底物及执行蛋白^[18]。2018 年, 全球细胞死亡委员会正式命名 “necroptosis”, 中文译为 “程序性坏死/坏死性凋亡”, 定义为一种由 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 等协同介导的调控性细胞死亡方

式^[19-20]。目前其定义已进一步深化: 在缺氧、氧化应激、病毒感染、衰老等内外源应激作用下, 机体通过 RIPK1、RIPK3、MLKL 等蛋白质的精细调控, 主动诱导细胞发生细胞死亡以维持组织稳态, 其典型特征包括细胞膜完整性丧失、胞内 DAMPs (如 HMGB1、IL-1 α) 释放及随之诱发的炎症反应^[8, 12]。这一认识为后续阐明程序性坏死在多种病理生理中的作用奠定了理论基础。

2 程序性坏死的调控机制

目前, 程序性坏死的调控机制主要分为 RIPK1/RIPK3 介导的经典途径, 以及 Toll 样受体 (Toll like receptors, TLRs)、Z-DNA 结合蛋白 1 (Z-DNA binding protein1, ZBP1) 和干扰素 (interferon, IFN) 介导的非经典途径 (图 1)。

2.1 经典途径

经典途径亦称肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 受体 (TNF receptor, TNFR) 途径, 是目前研究最深入的程序性坏死通路之一^[11]。此通路核心为 TNF- α 与膜受体 TNFR1 结合后, 依次形成复合物 I (complex I)、复合物 IIa (complex IIa) 及坏死小体 (necrosome), 最终启动程序性坏死^[21]。首先, TNF- α 与 TNFR1 结合后, 随即招募 RIPK1、TNFR 相关死亡结构域 (TNFR-associated death domain, TRADD)、TNFR 相关因子 2 (TNFR-associated factor 2, TRAF2) 及凋亡细胞抑制蛋白 1/2 (cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2, cIAP1/2), 这些分子进而通过 K63 泛素化修饰激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路启动促生存信号。之后, 当 cIAP 耗竭或去泛素化酶圆柱瘤蛋白 (cylindromatosis, CYLD) 活化时, RIPK1 从复合物解离并转位至胞质, 与 Fas 相关死亡结构域 (fas-associated death domain, FADD)、胱天蛋白酶 -8 (cysteine aspartic acid specific protease 8, caspase-8) 前体形成复合物 IIa^[11, 22]。当 caspase-8 活性增强时, 其可裂解 RIPK1 与 RIPK3, 从而抑制坏死小体形成; 当其活性被抑制时, RIPK1 发生自磷酸化 (S166 位点), 并通过 RIP 同型相互作用基序 (RIP homotypic interaction motifs, RHIM) 与 RIPK3 结合, 促进坏死小体组装^[23-24]。随后, RIPK3 磷酸化 MLKL 的 “T” 环, 促使 MLKL 从单体转变为多聚体。p-MLKL 与磷脂酰肌醇磷酸结合后易位至细胞膜, 通过 “打孔” 破坏膜完整性, 最终引起 DAMPs 释放和程序性

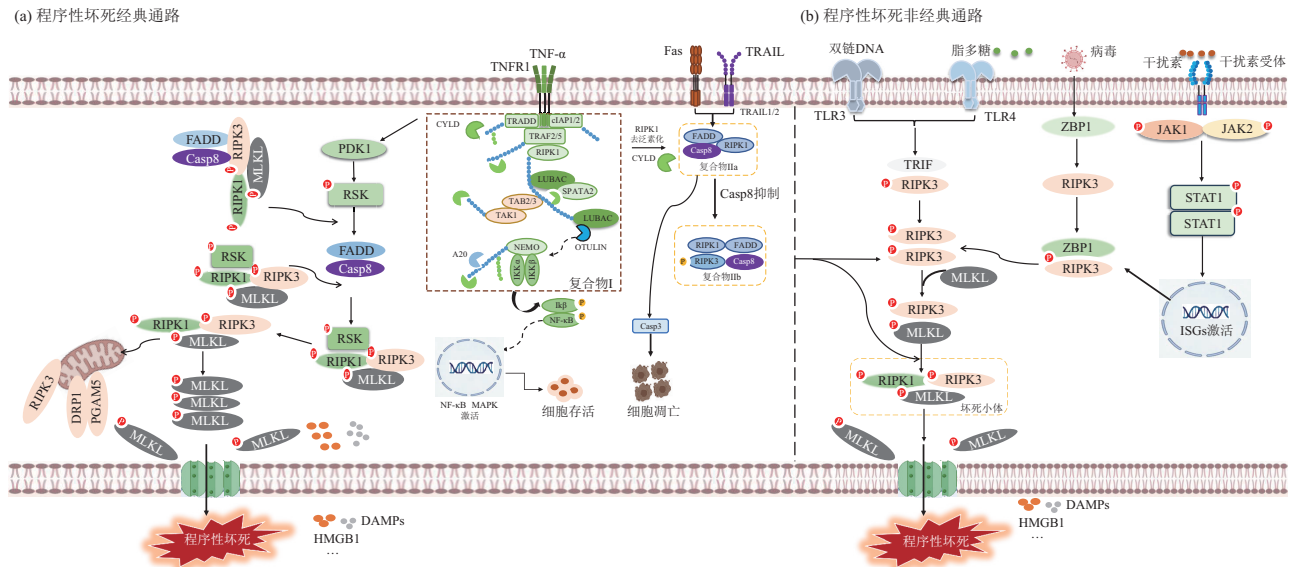


Fig. 1 Schematic diagram of the mechanism of necroptosis

图1 程序性坏死机制示意图

(a) 程序性坏死经典通路, (b) 程序性坏死非经典通路。TRAIL: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand); FasL: Fas配体 (Fas ligand); TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); TNFR1: 肿瘤坏死因子受体1 (tumor necrosis factor receptor 1); RIPK: 受体相互作用蛋白激酶 (receptor-interacting protein kinase); MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein); HMGB1: 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1); DAMPs: 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns); PGAM5: 磷酸甘油酸变位酶家族成员5 (phosphoglycerate mutase family member 5); Drp1: 动力蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1); PDK1: 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1); RSK: 核糖体S6激酶 (ribosomal S6 kinase); Casp8: 胱天蛋白酶-8 (cysteine aspartic acid specific protease 8); FADD: Fas相关死亡结构域 (Fas-associated death domain); TLR: Toll样受体 (Toll-like receptor); TRIF: TIR结构域的 β 干扰素诱导衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β); MyD88: 髓样分化初级反应蛋白88 (myeloid differentiation primary response protein 88); ZBP1: Z-DNA结合蛋白1 (Z-DNA binding protein 1); ISGs: 干扰素刺激基因 (interferon-stimulated genes); CYLD: 圆柱瘤蛋白 (cylindromatosis); TRADD: TNF受体相关死亡结构域蛋白 (TNF receptor-associated death domain protein); cIAP1/2: 细胞凋亡抑制蛋白1/2 (cellular inhibitor of apoptosis protein 1/2); TRAF2/5: TNF受体相关因子2/5 (TNF receptor-associated factor 2/5); LUBAC: 线性泛素链组装复合物 (linear ubiquitin chain assembly complex); SPATA2: 精子发生相关蛋白2 (spermatogenesis-associated protein 2); TAB2/3: TAK1结合蛋白2/3 (TAK1-binding protein 2/3); TAK1: 转化生长因子 β 激活激酶1 (transforming growth factor- β -activated kinase 1); NEMO: NF- κ B必需调节因子 (NF- κ B essential modulator); A20: 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3 (tumor necrosis factor- α -induced protein 3); IKK α / β : 核因子 κ B抑制蛋白激酶 α / β (inhibitor of nuclear factor κ B kinase subunit α / β); OTULIN: 线性泛素链特异性去泛素化酶 (ovarian tumor domain-containing deubiquitinase with linear linkage specificity)。

坏死^[11, 14, 25]。

此外, TNF- α 亦可通过两条途径正性调控程序性坏死。a. 线粒体途径: TNF- α 可诱导坏死小体转位至线粒体, RIPK3进一步磷酸化磷酸甘油酸变位酶家族成员5 (phosphoglycerate mutase family member 5, PGAM5), 进而激活动力蛋白相关蛋白1 (dynamin-related protein 1, Drp1), 诱导线粒体过度分裂与功能障碍, 从而促进程序性坏死^[18, 26-27]; b. 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)/核糖体S6激酶 (ribosomal S6 kinase,

RSK) 途径: PDK1激活RSK后, 后者被招募至坏死小体, 形成RIPK1-RIPK3-MLKL-RSK复合物, 通过抑制caspase-8介导的RIPK1降解并促进坏死小体组装及MLKL膜转位, 进一步放大程序性坏死信号^[28]。

2.2 非经典途径

非经典途径主要由TLR3/4、ZBP1和IFN介导, 其共同之处是不依赖RIPK1激酶活性的, 但通常仍需RIPK3和MLKL执行程序性坏死。

TLR3、TLR4均属于I型跨膜受体, 其胞外亮氨酸重复区 (leucine-rich repeats, LRRs) 识别病

原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)^[29], 其中, TLR3 识别病毒双链 RNA (double-stranded RNA, dsRNA), TLR4 识别脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)^[11, 30]。TLR3 激活后可直接通过招募含 TIR 结构域的衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β); TLR4 除可激活髓样分化初级反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88) 依赖性炎症通路外, 还可通过 TRIF 与 RIPK3 相互作用, 促进坏死小体形成并诱导程序性坏死^[31-32]。

ZBP1 亦称 DAI 或 DLM-1, 其可被多种应激激活。在葡萄糖剥夺时, 胞质内线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 可被 ZBP1 识别, 并通过 NOXA 依赖方式激活 MLKL 介导的程序性坏死^[33]; 在病毒感染时, 胞质或核内累积的 Z-RNA 可激活 ZBP1, 随即招募并活化 RIPK3, 促进 MLKL 磷酸化及膜转位, 最终导致细胞膜破裂和程序性坏死^[13, 34]。值得注意的是, RIPK1 不仅可作为经典程序性坏死通路的上游激酶, 在某些情况下还可通过其 RHIM 结构域与 ZBP1 竞争性结合, 从而抑制 ZBP1/RIPK3 通路的过度激活^[35-36]。

IFN 与其受体结合后, 可激活 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 1/2-转导及转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 途径。活化的 STAT1 转位入核可诱导多种干扰素刺激基因 (interferon stimulated genes, ISGs) 转录, 其中部分 ISGs 可上调 ZBP1 或促进 ZBP1/RIPK3 途径介导的程序性坏死^[37]。因此, IFN 通路可能通过 JAK1/2-STAT1 轴增强 ZBP1 相关信号, 进而参与非经典程序性坏死调控。

3 程序性坏死在骨骼肌中的时序性特征、病理生理意义及其与 EIMD 的关联

骨骼肌具有高度可塑性, 可对运动、损伤、炎症及代谢改变等刺激作出动态反应^[38]。研究表明, 程序性坏死在骨骼肌中的作用可能并不限于作为一种调控性细胞死亡方式, 其还可能通过 DAMPs 释放、局部炎症放大及再生微环境重塑参与损伤修复和疾病进展^[39]。鉴于骨骼肌由成熟肌纤维、肌卫星细胞、间质细胞和免疫细胞等多种细胞组成, 程序性坏死在不同细胞类型中的激活可能产生不同的生物学后果, 提示其作用具有细胞类型特异性和时序性。

3.1 发育与成熟过程中骨骼肌对程序性坏死的敏感性的变化

已有证据表明, 骨骼肌对程序性坏死的敏感性可能随组织成熟而逐渐降低。C2C12 成肌细胞在分化过程中对 TNF 诱导的程序性坏死敏感性逐渐降低, RIPK1、RIPK3 和 MLKL 的表达同步下调; 成年小鼠骨骼肌上述关键分子表达也低于新生骨骼肌^[40]。此外, MLKL 敲除 (*Mkl^{-/-}*) 小鼠在基础状态下未见明显骨骼肌形态异常^[9]。上述结果提示, 程序性坏死可能并非正常骨骼肌发育所必需, 而在成熟肌纤维中可能处于低活性或受严格限制状态, 从而有助于维持组织结构和功能稳定。

3.2 病理与损伤状态下程序性坏死作用的异质性

在慢性病理与急性损伤状态下, 程序性坏死的激活水平、下游效应及生物学意义可能存在差异。在杜氏肌营养不良模型中, RIPK1、RIPK3 和 MLKL 在营养不良肌纤维中表达上调, 而 *Ripk3* 基因缺失可减轻肌纤维退变、炎症细胞浸润和纤维化, 并改善肌肉功能^[15]。在多发肌炎患者肌肉活检中, 坏死肌纤维可检测到 RIPK1、RIPK3、MLKL 及 p-MLKL 表达; 且在体外/体内模型中, 抑制程序性坏死可减少 HMGB1 等炎症分子的释放, 而应用 Nec-1s 或抗 HMGB1 抗体可改善肌炎相关的肌无力、肌纤维死亡和炎症^[41]。以上结果提示, 在慢性炎症性肌病中, 程序性坏死的持续激活主要与肌纤维退变和炎症放大相关。

与慢性疾病不同, 程序性坏死在急性损伤修复过程中的作用可能更为复杂。在 CTX 和氯化钡诱导的急性损伤模型中, 受损肌纤维发生程序性坏死后可释放腱蛋白 C (tenascin C, TNC), 并激活肌卫星细胞表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号, 促进其增殖与分化^[9]。这提示, 程序性坏死对骨骼肌的影响并非单向促损伤, 而可能在不同病理阶段发挥不同作用: 在慢性疾病状态下, 其持续激活多与肌纤维退变和炎症放大相关; 而在急性损伤修复过程中, 肌纤维程序性坏死则可能参与坏死组织清除和再生启动。

3.3 EIMD 中程序性坏死的时序激活与因果争议

EIMD 以机械牵拉导致的肌膜损伤和肌节紊乱为主要特征, 随后钙稳态失衡、氧化应激、炎症因子释放和免疫细胞浸润进一步放大继发性损伤^[42]。程序性坏死以细胞膜完整性丧失、DAMPs 释放和炎症放大为主要特征^[10-12], 故其在 EIMD 中可能并

非单纯表现为导致肌纤维死亡的终末事件,而更可能是连接初始机械损伤向继发性炎症放大及再生微环境重塑的重要调控环节。

3.3.1 EIMD后程序性坏死相关蛋白表达的时序性变化

近期多项研究提示EIMD进程中发生了程序性坏死^[8, 43-44](表1)。Shi等^[43]报道,大鼠经一次离心运动(16 m/min, -16°, 90 min)后腓肠肌不同时间点(0、12、24、48、72 h)程序性坏死特征蛋白p-MLKL S358、MLKL和HMGB1表达在0~72 h呈一过性升高,48 h达到峰值,此后逐步下降,72 h有所恢复,但未完全恢复至安静水平,其中MLKL蛋白表达分别在48 h和72 h显著升高($P<0.01$),而p-MLKL S358仅在48 h明显上调($P<0.01$),HMGB1表达在12、24、48 h均显著上升($P<0.05$),同时ZBP1、RIPK3、p-RIPK3 S232表达以及RIPK3与ZBP1、MLKL的共定位结果也呈一过性升高,于48 h达到峰值,均在24~72 h明显上升($P<0.05$),提示EIMD中后期(48 h)是程序性坏死现象发生的主要窗口,且ZBP1/RIPK3通路可能被活化。另一项EIMD研究显示,比目鱼肌膜完整性在运动后0 h开始受损,12~24 h加剧,48 h损伤最严重,72~120 h逐渐恢复,同时p-MLKL S358、MLKL和HMGB1、IL-1 α 以及RIPK1、RIPK3的表达均在48 h达到峰值,而p-RIPK1 S166、p-RIPK3 S232峰值则在72 h^[8]。以上研究提示,EIMD后48 h是程序性坏死的主要发生窗口。此外,为进一步探讨程序性坏死是否参与EIMD进程,柯志飞^[44]在运动前给予RIPK1抑制剂Nec-1,结果发现,骨骼肌超微结构损伤减轻,同时MLKL、p-MLKL S358和HMGB1、IL-1 α 以及RIPK1、p-RIPK1 S166、RIPK3表达下降。这一结果从药理学层面支持了程序性坏死与EIMD损伤之间存在关联,提示其作用可能并非单纯伴随现象。然而,鉴于Nec-1并非高度特异性的程序性坏死抑制剂,且组织损伤减轻本身亦可反过来影响相关分子表达,因此程序性坏死在EIMD中的因果地位及特异性机制仍待验证。

在CTX诱导的急性骨骼肌损伤模型中亦观察到相似现象。Zhou等^[9]以8周龄野生型小鼠和*Mlkl*^{-/-}小鼠为研究对象,采用CTX构建急性骨骼肌损伤模型,结果发现,与野生型小鼠相比,*Mlkl*^{-/-}小鼠胫骨前肌在损伤后3~5 d出现严重的病理改

变,但出现大量新生肌纤维,同时RIPK3和MLKL蛋白表达及p-MLKL S345水平在损伤后3~5 d达到峰值,7 d恢复至基线水平。此外,细胞层面亦佐证了骨骼肌细胞程序性坏死的发生^[40, 45]。Peng等^[45]等采用坏死诱导剂TNF- α 和凋亡抑制剂z-VAD联合处理C2C12成肌细胞后,细胞数量及存活率显著下降,碘化丙啶(propidium iodide, PI)阳性细胞率及p-MLKL S358和MLKL表达显著升高($P<0.05$),而TNF- α 或z-VAD单独处理并未引起上述指标发生明显变化;进一步给予Nec-1可显著提高细胞存活率并下调p-MLKL S358及MLKL蛋白表达($P<0.05$);进一步利用CRISPR/Cas9构建*Mlkl*^{-/-}的C2C12细胞系,与对照组相比,*Mlkl*^{-/-}细胞存活率明显升高。Kim等^[40]对C2C12细胞施加TNF- α 、z-VAD和Smac模拟物BV6联合处理后亦得到相似的结果,而Nec-1或MLKL抑制剂GSK872可明显抑制程序性坏死。以上线索提示,骨骼肌细胞中存在可调控的程序性坏死机制。综上,EIMD中后期存在程序性坏死相关信号激活,48 h可能为其较为集中的时间点,但是否已构成程序性坏死及其具体因果作用仍需进一步验证。

3.3.2 程序性坏死在EIMD中的病理生理意义

正常生理状态下,程序性坏死活性相对稳定;而异常生理或病理条件下可被明显激活或抑制^[8]。研究表明,适度的程序性坏死可通过释放DAMPs激活免疫反应,清除受损细胞并启动修复性炎症反应^[46],而过度或持续激活则导致肌纤维DAMPs如HMGB1、IL-1 α 等大量释放,诱发持续性炎症与组织功能紊乱,甚至造成不可逆的组织损伤^[47-48]。因此,程序性坏死在骨骼肌病理生理进程中可能是一把“双刃剑”。

已有研究表明,细胞自噬^[1]、细胞凋亡^[6]和线粒体自噬^[49]在EIMD中主要发生于运动后12~24 h,而程序性坏死相关信号则主要在48 h达到峰值^[8, 43],这一时序性差异提示,程序性坏死可能在EIMD中承担不同于凋亡和自噬的损伤应答功能。然而,目前多数研究仍停留在相关性观察层面或药理学干预层面,难以判定程序性坏死究竟是损伤诱因、继发结果,还是适应性修复反应。未来应构建骨骼肌特异性基因敲除(如敲除*ripk1*、*ripk3*、*Mlkl*等基因)的体内或体外模型,观察靶向抑制程序性坏死能否改善EIMD进程,从而阐明其作用机制。

Table 1 Effects of different exercise modalities on necroptosis-related proteins
表1 不同运动方式对程序性坏死相关蛋白的影响

研究对象	研究组织	运动方式	主要研究结果	文献
8周龄雄性SD大鼠	腓肠肌	下坡跑 (16 m/s, -16°, 90 min)	p-MLKL S358、MLKL、HMGB1、ZBP1、RIPK3及p-RIPK3 S232表达均于48 h达峰, 此后逐步下降; 72 h有所恢复但未至基线。其中, MLKL表达在48 h/72 h ↑, p-MLKL S358仅48 h ↑, HMGB1于12~48 h ↑, ZBP1、RIPK3及p-RIPK3 S232于24~72 h ↑	[43]
8周龄雄性SD大鼠	比目鱼肌	下坡跑 (16 m/s, -16°, 90 min)	比目鱼肌肌膜完整性在0 h开始受损, 12~24 h加剧, 48 h损伤最严重 (结构模糊、不连续), 72~120 h逐渐恢复; p-MLKL S358、MLKL和HMGB1、IL-1α以及RIPK1、RIPK3、p-RIPK1 S166、p-RIPK3 S232的表达呈一过性升高, 均于48 h达到峰值, 而p-RIPK1 S166、p-RIPK3 S232表达峰值则在72 h	[8]
8周龄雄性SD大鼠	比目鱼肌	下坡跑 (16 m/s, -16°, 90 min)	MLKL ↓、p-MLKL S358 ↓、HMGB1 ↓、IL-1α ↓、RIPK1 ↓、p-RIPK1 S166 ↓、RIPK3 ↓	[44]
6周龄雄性Wistar大鼠	心肌	高强度间歇运动 (40 min/次, 25°, 3次/周, 8周)	RIPK1 ↓、RIPK3 ↓、MLKL ↓	[50]
8~10周龄雄性C57BL/6J小鼠	心肌	中等强度游泳 (60 min/d, 7次/周, 3周)	MLKL ↓、p-CaMKII ↓、CaMKII ↓、p-CaMKII/CaMKII ↓、RIPK3 ↓、p-RIPK3 ↓、p-RIPK3/RIPK3→、RIPK1→、p-RIPK1 ↓、p-RIPK1/RIPK1 ↓	[51]
7周龄雄性C57BL/6小鼠	脑	轮转运动 (8~16 r/min, 30 min/d, 5次/周, 4周)	MLKL ↓、p-RIPK3 ↓、p-RIPK1 ↓、α-syn ↓、p-α-syn ↓、pro-IL-1β ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、iNOS ↓、p-IκBα/t-IκBα ↓、MnSOD ↑、CAT ↑、NQO1 ↑、HO-1 ↑、p-AMPK ↑、Nrf2 ↑、SIRT3 ↑、FoxO3a ↑	[52]

ZBP1: Z-DNA结合蛋白1 (Z-DNA binding protein 1); RIPK: 受体相互作用蛋白激酶 (receptor-interacting protein kinase); MLKL: 混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like protein); HMGB1: 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1); IL: 白介素 (interleukin); CaMKII: Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II); TNF-α: 肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α); α-syn: α突触核蛋白 (α-synuclein); iNOS: 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase); IκBα: 核因子κB抑制蛋白α (inhibitor of nuclear factor kappa-B α); MnSOD: 锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase); CAT: 过氧化氢酶 (catalase); NQO1: NADPH: 醌氧化还原酶1 (NADPH: quinone oxidoreductase 1); HO-1: 血红素加氧酶1 (heme oxygenase-1); AMPK: AMP活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase); Nrf2: 核转录因子红系2相关因子2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); SIRT3: 去乙酰化酶3 (sirtuin 3); FOXO3a: 叉头框蛋白O亚族3a (forkhead box O3a)。↑表示上升, ↓表示下降, →表示不变。

4 程序性坏死在EIMD中的潜在调控机制：从损伤放大到再生微环境重塑

现有证据提示, 程序性坏死可能参与EIMD的发生发展, 但其作用不仅局限于细胞死亡本身, 而应放在EIMD后肌纤维损伤、炎症放大与再生重塑等整个过程中加以综合考量。就目前研究而言, 程序性坏死更可能是衔接初始机械损伤与继发性组织反应的重要环节, 其潜在作用可能主要体现在炎症反应和肌再生两方面 (图2)。

4.1 炎症反应

程序性坏死可能通过调控炎症反应参与EIMD的发生发展。炎症反应是EIMD由初始机械损伤向继发性组织损害演变的重要环节^[4]。离心运动导致的肌纤维结构破坏和膜损伤, 可诱导TNF-α、IL-6等炎症因子释放和免疫细胞浸润。适度炎症有

助于坏死组织清除和修复启动, 而持续或过度炎症则可能扩大组织损伤并延缓恢复^[42, 53]。本课题组前期已在EIMD模型中观察到, 骨骼肌损伤的同时, p-MLKL S358、MLKL、RIPK1、p-RIPK1 S166、RIPK3、p-RIPK3 S232以及炎症因子HMGB1、IL-1α蛋白表达呈一过性升高^[8], Nec-1干预后, 骨骼肌超微结构损伤减轻, 且MLKL、p-MLKL S358、RIPK1、p-RIPK1 S166、RIPK3及HMGB1、IL-1α表达明显降低^[44]。以上结果提示, RIPK1相关信号可能参与EIMD后的炎症激活与损伤放大, 而程序性坏死是其中重点关注机制之一。

从机制上推测, 程序性坏死可能通过DAMPs释放及炎症信号放大参与EIMD后的炎症反应。程序性坏死导致细胞膜完整性丧失, 诱使HMGB1、IL-1α、三磷酸腺苷等DAMPs释放至胞外, 这些分子可被邻近肌纤维、浸润的免疫细胞表面的模式识

别受体识别,从而激活固有免疫应答^[54-56]。在其他损伤模型中,DAMPs与TLRs结合后可进一步激活NF- κ B和核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)/IL-1 β 通路,促进炎症因子的成熟和释放^[57]。此外,p-MLKL还可能影响线粒体稳态并促进mtDNA释放,进而激活环GMP-AMP合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)轴,诱导IFN- β 等炎症因子表达,进一步放大大局炎症应答^[58]。以上线索提示,程序性坏死可能通过促进DAMPs释放以及激活TLRs/NF- κ B、NLRP3/IL-1 β 及cGAS-STING等通路,参与EIMD后炎症放大。需指出的是,目前关于程序性坏死调控炎症反应的机制大多来源于缺血再灌注损伤、神经损伤或化学损伤等模型,在EIMD中是否具有相同的时序特征、作用强度及主导地位,仍缺乏直接证据。因此现阶段更合适的表述是:程序性坏死可能参与EIMD后的继发性炎症反应及损伤进展,但其是否为核心驱动因素仍待验证。未来可在EIMD模型下结合药理学抑制、骨骼肌特异性基因干预及时序分析,动态检测DAMPs释放、TLRs/NF- κ B、NLRP3和cGAS-STING等通路变化,并联合评估炎症细胞浸润、肌纤维膜修复和肌肉功能恢复等指标,以厘清程序性坏死调控EIMD炎症反应的阶段性作用及其因果机制。

4.2 肌再生

程序性坏死可能通过调控肌再生参与EIMD后的修复与转归。骨骼肌再生是EIMD后结构与功能恢复的重要基础,其依赖坏死组织清除、炎症适时消退、免疫细胞表型转换及细胞外基质重塑等多环节协同完成。肌卫星细胞作为肌再生主要效应细胞,其活化伴随配对盒基因7(paired box gene 7, Pax7)、成肌分化因子(myogenic differentiation factor, MyoD)和肌细胞生成素(myogenin, MyoG)等生肌调节因子的动态变化^[59]。研究表明,就时序而言,EIMD后肌再生信号的活化可能早于程序性坏死相关分子的高表达。离心运动后大鼠比目鱼肌MyoD蛋白表达于0 h达到峰值,随后12~72 h下降,MyoG蛋白表达在12~48 h显著增加,于24 h达到峰值^[60]。另一项EIMD研究亦显

示,大鼠腓肠肌MyoD表达峰值同样在0 h,并在0、6、48 h显著升高;MyoG则于0~12 h下降,24 h开始升高,72 h达到峰值后逐渐下降^[61]。相比之下,程序性坏死相关蛋白多在48 h达到峰值^[8, 43]。这一时序性特征提示,程序性坏死可能并非肌再生早期启动的主要驱动因素,而更可能参与中后期再生微环境重塑^[9]。

目前关于程序性坏死影响肌再生的证据主要来自CTX诱导的急性肌损伤模型。在CTX模型中发现骨骼肌程序性坏死活化的同时,坏死肌纤维释放的TNC可与肌卫星细胞表面EGFR结合,激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路,促进肌卫星细胞增殖与分化^[9, 62]。此外,程序性坏死释放的HMGB1等DAMPs是肌卫星细胞活化、募集及局部再生微环境重塑的重要调节因子^[47]。程序性坏死介导的HMGB1释放可以通过TLR4影响肌卫星细胞趋化能力,并调节局部免疫细胞的募集,从而影响再生微环境^[63-64]。基于以上结果,程序性坏死对肌再生的影响可能具有时序性和阶段性:早期适度激活益于损伤清除与修复启动,而持续或过度激活则可能通过放大炎症反应、破坏再生微环境而延缓修复。然而,这一结论目前仍主要建立在CTX等急性化学损伤模型基础上,其损伤方式和再生环境与EIMD并不完全一致。因此,相关机制尚不能简单外推至EIMD。综上,程序性坏死可能通过影响坏死组织清除、免疫细胞募集及细胞外基质重塑,间接塑造肌再生微环境,从而影响损伤骨骼肌的修复,但其具体作用阶段、细胞类型特异性及因果关系仍需离心运动模型中进一步验证。未来应结合EIMD模型、肌卫星细胞追踪及骨骼肌特异性基因干预,系统分析程序性坏死与肌再生之间的动态关系。

5 总结与展望

程序性坏死作为一种由RIPK1/RIPK3/MLKL等分子调控的程序性细胞死亡方式,近年来在组织损伤、炎症调控与修复重塑中的作用备受关注。目前证据提示,EIMD中存在程序性坏死相关信号激活,其病理生理意义可能并不限于细胞死亡本身,而是与损伤演变、炎症放大及再生微环境重塑等多个环节联系密切。总体而言,程序性坏死在EIMD中可能兼具损伤放大与协调修复的双重作用,其作

用并非固定表现为单纯的“致损”或“促修复”, 而可能具有明显时序性和强度依赖性: 早期适度激活可能有助于坏死组织清除和修复启动, 而持续或

过度激活则可能加剧炎症反应、扰乱再生微环境并延缓功能修复 (图2)。

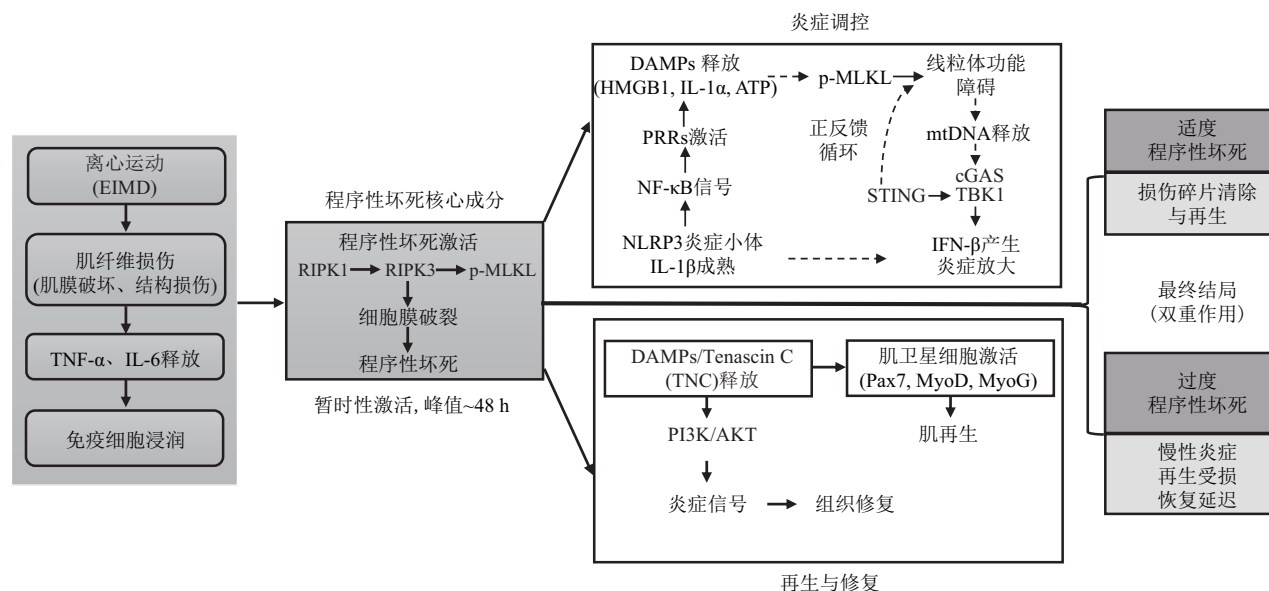


Fig. 2 Potential regulatory mechanisms of necroptosis in EIMD

图2 程序性坏死在EIMD中的潜在调控机制

EIMD: 运动性骨骼肌损伤 (exercise-induced muscle damage); TNF- α : 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); IL: 白介素 (interleukin); RIPK: 受体相互作用蛋白激酶 (receptor-interacting protein kinase); p-MLKL: 磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白 (phosphorylated mixed lineage kinase domain-like protein); DAMPs: 损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns); HMGB1: 高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1); ATP: 三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate); PRRs: 模式识别受体 (pattern recognition receptors); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor kappa B); NLRP3: 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3); mtDNA: 线粒体DNA (mitochondrial DNA); cGAS: 环GMP-AMP合酶 (cyclic GMP-AMP synthase); STING: 干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes); TBK1: TANK结合激酶1 (TANK-binding kinase 1); IFN- β : β 干扰素 (interferon- β); TNC: 腱蛋白C (tenascin-C); Pax7: 配对盒基因7 (paired box 7); MyoD: 成肌分化因子1 (myogenic differentiation 1); MyoG: 肌细胞生成素 (myogenin); PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B)。

尽管本文对程序性坏死在EIMD中的潜在作用作了较系统的阐述, 但仍有以下问题尚待进一步厘清。a. 目前关于程序性坏死上游调控机制的研究尚少。近期研究表明, 能量代谢分子开关AMP活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 可能与程序性坏死调控有关, 但其在EIMD中的具体作用及机制尚不清楚, 未来可结合基因敲除小鼠与药理学干预进一步佐证。b. 程序性坏死与凋亡、自噬 (线粒体自噬) 及焦亡等其他细胞死亡方式在EIMD中的时序关系及相互作用尚未厘清; 其是否在特定条件下 (如凋

亡被抑制时) 构成某种补偿性或替代性死亡途径, 仍需深入研究。c. 程序性坏死的激活是否受运动强度 (低、中、大强度) 以及运动类型 (耐力、抗阻、同期训练) 及训练模式影响? 目前尚缺乏系统性比较研究。未来应在不同运动模式下动态分析程序性坏死信号的应答特征, 以明确其在运动适应与损伤平衡中的作用。d. 基于程序性坏死机制的EIMD防治策略具有一定应用前景。未来可在动物模型中进一步评估靶向RIPK1/RIPK3/MLKL通路的干预手段对运动后骨骼肌损伤、炎症反应及修复转归的影响, 并综合考察其安全性、时相性及对训练适应的潜在影响。厘清上述问题, 不仅有助于深

化对EIMD发生机制的认识,也有望为EIMD精准防治策略的制定提供理论依据和潜在干预靶点。

参 考 文 献

- [1] 张欣,尚画雨,王瑞元. Omi/HtrA2介导的细胞自噬在运动性骨骼肌损伤中的作用. 西安体育学院学报, 2022, **39**(1): 104-111
Zhang X, Shang H Y, Wang R Y. J Xi'an Inst Phys Educ, 2022, **39**(1): 104-111
- [2] Therdyothin A, Phipphothasane N. The effect of omega-3 on mitigating exercise-induced muscle damage. Cureus, 2025, **17**(4): e81559
- [3] Zhao Q, Liu P, Zhang X. Re-examining the mechanism of eccentric exercise-induced skeletal muscle damage from the role of the third filament, titin (Review). Biomed Rep, 2024, **20**(1): 14
- [4] Peng T, Zhang Z, Wei J, *et al.* Systemic integrative mechanisms and intervention strategies in exercise-induced skeletal muscle damage: evidence from animal, clinical, and multi-omics studies. Int J Mol Sci, 2026, **27**(5): 2451
- [5] Schwiete C, Mester J, Wahl P, *et al.* Metabolic contributions to hamstring muscle damage during maximal, high-speed eccentric exercise in males. Physiol Rep, 2025, **13**(13): e70441
- [6] 赵晓琴,游佳琪,刘晓然,等. 大负荷运动诱导大鼠骨骼肌细胞凋亡的作用及线粒体凋亡机制. 中国应用生理学杂志, 2022, **38**(5): 569-576
Zhao X Q, You J Q, Liu X R, *et al.* Chin J Appl Physiol, 2022, **38**(5): 569-576
- [7] Shang H, Ma R, Chen S, *et al.* Downhill running induced mitophagy in rat soleus muscle *via* the AMPK pathway. J Physiol Biochem, 2025, **81**(3): 673-685
- [8] 柯志飞,曹春霞,尚画雨,等. RIPK1/RIPK3介导的程序性坏死在离心运动骨骼肌损伤及修复中的作用. 中国体育科技, 2024, **60**(4): 54-63
Ke Z F, Cao C X, Shang H Y, *et al.* China Sport Sci Technol, 2024, **60**(4): 54-63
- [9] Zhou S A, Zhang W, Cai G, *et al.* Myofiber necroptosis promotes muscle stem cell proliferation *via* releasing Tenascin-C during regeneration. Cell Res, 2020, **30**(12): 1063-1077
- [10] Ai Y, Meng Y, Yan B, *et al.* The biochemical pathways of apoptotic, necroptotic, pyroptotic, and ferroptotic cell death. Mol Cell, 2024, **84**(1): 170-179
- [11] Wang L, Cao Y, Wu Y, *et al.* Necroptosis in sepsis: mechanisms and therapeutic potential. Cytokine Growth Factor Rev, 2025, **84**: 74-86
- [12] Kelepouras K, Saggau J, Bonasera D, *et al.* STING induces ZBP1-mediated necroptosis independently of TNFR1 and FADD. Nature, 2025, **647**(8090): 735-746
- [13] Jiao H, Wachsmuth L, Kumari S, *et al.* Z-nucleic-acid sensing triggers ZBP1-dependent necroptosis and inflammation. Nature, 2020, **580**(7803): 391-395
- [14] Lawlor K E, Murphy J M, Vince J E. Gasdermin and MLKL necrotic cell death effectors: signaling and diseases. Immunity, 2024, **57**(3): 429-445
- [15] Morgan J E, Prola A, Mariot V, *et al.* Necroptosis mediates myofibre death in dystrophin-deficient mice. Nat Commun, 2018, **9**(1): 3655
- [16] Chen J, Kos R, Garssen J, *et al.* Molecular insights into the mechanism of necroptosis: the necrosome as a potential therapeutic target. Cells, 2019, **8**(12): 1486
- [17] Degterev A, Huang Z, Boyce M, *et al.* Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol, 2005, **1**(2): 112-119
- [18] Sun L, Wang H, Wang Z, *et al.* Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase. Cell, 2012, **148**(1/2): 213-227
- [19] Galluzzi L, Kepp O, Chan F K, *et al.* Necroptosis: mechanisms and relevance to disease. Annu Rev Pathol, 2017, **12**: 103-130
- [20] Xia X, Lei L, Wang S, *et al.* Necroptosis and its role in infectious diseases. Apoptosis, 2020, **25**(3/4): 169-178
- [21] Xu W, Huang Y. Regulation of inflammatory cell death by phosphorylation. Front Immunol, 2022, **13**: 851169
- [22] Amin P, Florez M, Najafov A, *et al.* Regulation of a distinct activated RIPK1 intermediate bridging complex I and complex II in TNF α -mediated apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, **115**(26): E5944-E5953
- [23] Correction for Maet *al.*, Intercellular propagation of RIPK1/RIPK3 amyloid fibrils. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, **122**(46): e2530468122
- [24] Seo J, Kim M W, Bae K H, *et al.* The roles of ubiquitination in extrinsic cell death pathways and its implications for therapeutics. Biochem Pharmacol, 2019, **162**: 21-40
- [25] Yao K, Shi Z, Zhao F, *et al.* RIPK1 in necroptosis and recent progress in related pharmaceuticals. Front Immunol, 2025, **16**: 1480027
- [26] Yu B, Ma J, Li J, *et al.* Mitochondrial phosphatase PGAM5 modulates cellular senescence by regulating mitochondrial dynamics. Nat Commun, 2020, **11**(1): 2549
- [27] Wang Z, Jiang H, Chen S, *et al.* The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways. Cell, 2012, **148**(1/2): 228-243
- [28] Yang Z H, Wu X N, He P, *et al.* A non-canonical PDK1-RSK signal diminishes pro-caspase-8-mediated necroptosis blockade. Mol Cell, 2020, **80**(2): 296-310.e6
- [29] Su J. Toll-like receptor signaling in teleosts. Sci China Life Sci, 2025, **68**(7): 1889-1911
- [30] Tummers B, Green D R. Mechanisms of TNF-independent RIPK3-mediated cell death. Biochem J, 2022, **479**(19): 2049-2062
- [31] Li S, Li H, Zhou Z, *et al.* A viral necrosome mediates direct RIPK3 activation to promote inflammatory necroptosis. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, **122**(22): e2420245122
- [32] Jadhav V S, Khatri D K. Understanding the influence of TLR-mediated immune system on necroptosis-induced neurodegeneration in Parkinson's disease. Ageing Res Rev, 2025, **112**: 102872
- [33] Baik J Y, Liu Z, Jiao D, *et al.* ZBP1 not RIPK1 mediates tumor necroptosis in breast cancer. Nat Commun, 2021, **12**(1): 2666

- [34] Zhang T, Yin C, Boyd D F, *et al.* Influenza virus Z-RNAs induce ZBP1-mediated necroptosis. *Cell*, 2020, **180**(6): 1115-1129.e13
- [35] Lin J, Kumari S, Kim C, *et al.* RIPK1 counteracts ZBP1-mediated necroptosis to inhibit inflammation. *Nature*, 2016, **540**(7631): 124-128
- [36] Newton K, Wickliffe K E, Maltzman A, *et al.* RIPK1 inhibits ZBP1-driven necroptosis during development. *Nature*, 2016, **540**(7631): 129-133
- [37] Ivashkiv L B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, 2018, **18**(9): 545-558
- [38] Satija S, Mitchell T W, Anthony R, *et al.* From strain to repair: a targeted review of lipid mediators driving the inflammatory cascade following exercise. *Phys Med*, 2026, **56**(1): 81-95
- [39] Bencze M. Mechanisms of myofibre death in muscular dystrophies: the emergence of the regulated forms of necrosis in myology. *Int J Mol Sci*, 2022, **24**(1): 362
- [40] Kim T Y, Kang J H, Lee S B, *et al.* Down-regulation of pro-necroptotic molecules blunts necroptosis during myogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, **557**: 33-39
- [41] Kamiya M, Mizoguchi F, Kawahata K, *et al.* Targeting necroptosis in muscle fibers ameliorates inflammatory myopathies. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 166
- [42] Stožer A, Vodopivec P, Križančič Bombek L. Pathophysiology of exercise-induced muscle damage and its structural, functional, metabolic, and clinical consequences. *Physiol Res*, 2020, **69**(4): 565-598
- [43] Shi K, Wang X, Ke Z, *et al.* The role of ZBP1 in eccentric exercise-induced skeletal muscle necroptosis. *J Muscle Res Cell Motil*, 2023, **44**(4): 311-323
- [44] 柯志飞. 大负荷离心运动诱导骨骼肌程序性坏死机理及针刺干预作用研究[D]. 北京: 北京体育大学, 2023
- Ke Z F. Mechanisms of Skeletal Muscle Necroptosis Induced by High-Load Eccentric Exercise and The Interventional Effects of Acupuncture[D]. Beijing: Beijing Sport University, 2023
- [45] Peng Q L, Zhang Y M, Liu Y C, *et al.* Contribution of necroptosis to myofiber death in idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheumatol*, 2022, **74**(6): 1048-1058
- [46] Yu X, Yuan J, Shi L, *et al.* Necroptosis in bacterial infections. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1394857
- [47] Qaisar R. The emerging roles of necroptosis in skeletal muscle health and disease. *Pflugers Arch*, 2024, **476**(11): 1645-1651
- [48] Ye K, Chen Z, Xu Y. The double-edged functions of necroptosis. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(2): 163
- [49] 尚画雨, 张荷, 夏志, 等. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬在运动性骨骼肌损伤中的作用. 上海体育学院学报, 2018, **42**(3): 103-110
- Shang H Y, Zhang H, Xia Z, *et al.* *J Shanghai Univ Sport*, 2018, **42**(3): 103-110
- [50] Ghardashi Afousi A, Gaeini A, Rakhshan K, *et al.* Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodelling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Cell Commun Signal*, 2019, **13**(2): 255-267
- [51] Fu Y, Jiang T, Sun H, *et al.* Necroptosis is required for atrial fibrillation and involved in aerobic exercise-conferred cardioprotection. *J Cell Mol Med*, 2021, **25**(17): 8363-8375
- [52] Leem Y H, Park J S, Park J E, *et al.* Creatine supplementation with exercise reduces α -synuclein oligomerization and necroptosis in Parkinson's disease mouse model. *J Nutr Biochem*, 2024, **126**: 109586
- [53] Owens D J, Twist C, Cobley J N, *et al.* Exercise-induced muscle damage: what is it, what causes it and what are the nutritional solutions?. *Eur J Sport Sci*, 2019, **19**(1): 71-85
- [54] Khoury M K, Gupta K, Franco S R, *et al.* Necroptosis in the pathophysiology of disease. *Am J Pathol*, 2020, **190**(2): 272-285
- [55] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, **18**(5): 1106-1121
- [56] Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*, 2015, **517**(7534): 311-320
- [57] Robinson N, Ganesan R, Hegedüs C, *et al.* Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos. *Redox Biol*, 2019, **26**: 101239
- [58] Ding Z, Wang R, Li Y, *et al.* MLKL activates the cGAS-STING pathway by releasing mitochondrial DNA upon necroptosis induction. *Mol Cell*, 2025, **85**(13): 2610-2625.e5
- [59] Kaczmarek A, Kaczmarek M, Ciałowicz M, *et al.* The role of satellite cells in skeletal muscle regeneration-the effect of exercise and age. *Biology*, 2021, **10**(10): 1056
- [60] 王祯. 微管蛋白乙酰化调节自噬体降解在骨骼肌运动损伤修复中的作用机制及针刺干预研究[D]. 北京: 北京体育大学, 2022
- Wang Z. Mechanism of Protein Acetylation-Mediated Regulation of Autophagosome Degradation in The Repair of Skeletal Muscle Exercise Injury and Acupuncture Intervention Study[D]. Beijing: Beijing Sport University, 2022
- [61] 林雪薇. miR-133a 及其相关调节因子在大鼠运动性骨骼肌损伤修复过程中的表达变化[D]. 上海: 上海体育学院, 2019
- Lin X W. Expression Changes of miR-133a and Its Related Regulatory Factors During the Repair Process of Exercise-Induced Skeletal Muscle Injury in Rats[D]. Shanghai: Shanghai University of Sport, 2019
- [62] Zhang H, Zhou L, Wang H, *et al.* Tenascin-C-EGFR activation induces functional human satellite cell proliferation and promotes wound-healing of skeletal muscles *via* oleanic acid. *Dev Biol*, 2023, **504**: 86-97
- [63] Ren W, Zhao L, Sun Y, *et al.* HMGB1 and Toll-like receptors: potential therapeutic targets in autoimmune diseases. *Mol Med*, 2023, **29**(1): 117
- [64] Villanueva M T. Rebalancing HMGB1 promotes muscle regeneration. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(7): 507

Necroptosis in Exercise-induced Skeletal Muscle Damage: Roles and Regulatory Mechanisms*

KE Zhi-Fei¹⁾, SONG Wen-Jing²⁾, DONG Yun-Feng³⁾, SHANG Hua-Yu^{4)**}

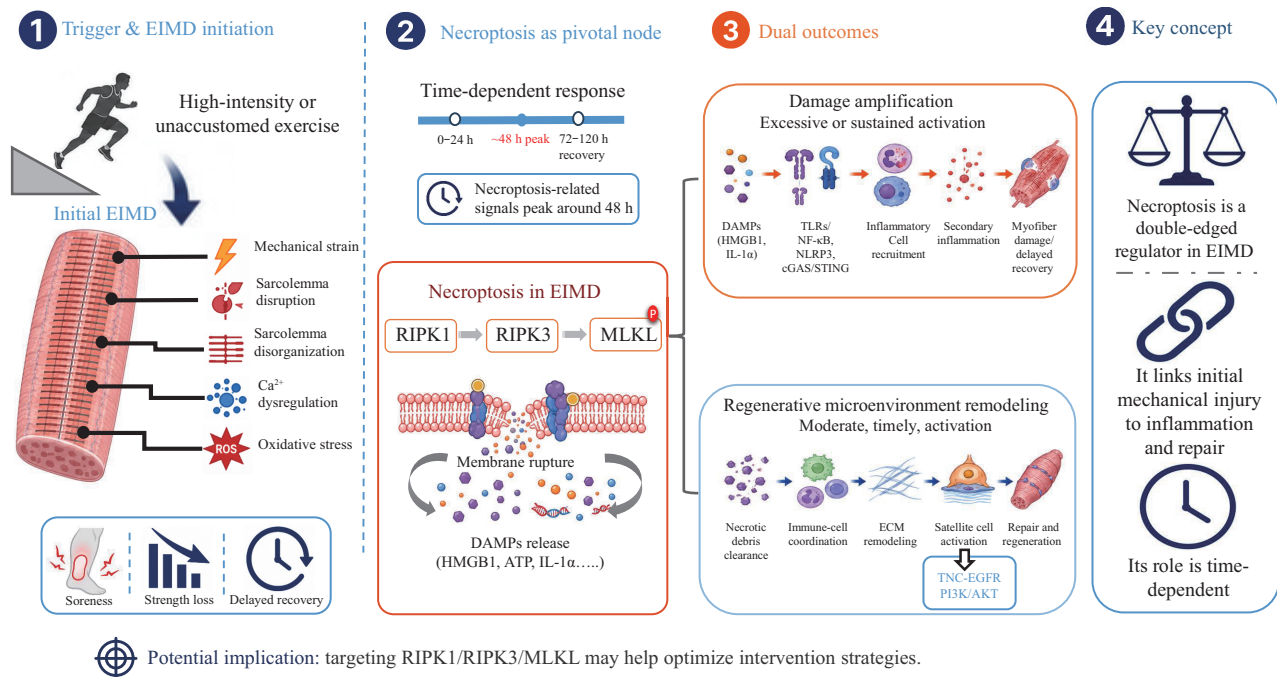
¹⁾School of Physical Education, Sichuan University, Chengdu 610065, China;

²⁾School of Physical Education, Xihua University, Chengdu 610039, China;

³⁾School of Physical Education, Shanxi Datong University, Datong 037009, China;

⁴⁾School of Sports Medicine and Health, Chengdu Sport University, Chengdu 610041, China)

Graphical abstract



Abstract Exercise-induced muscle damage (EIMD) is a frequent form of skeletal muscle microdamage that occurs after high-intensity, prolonged, or unaccustomed exercise, especially exercise dominated by eccentric contractions. It is commonly characterized by delayed-onset muscle soreness, transient loss of muscle strength, local inflammation, structural disruption of myofibers, and delayed functional recovery. Although mild EIMD may serve as a stimulus for training adaptation, excessive or insufficiently recovered muscle damage can impair exercise performance, disturb training continuity, and reduce participation in physical activity. Therefore,

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31900842), Sichuan Natural Science Foundation (2026NSFSC0497), and Fundamental Research Funds for the Central Universities (2025 Self-Research-Sports 004, 2026 Self-Research-Sports 003).

** Corresponding author.

Tel: 86-28-85090367, E-mail: santanasan@163.com

Received: February 6, 2026 Accepted: May 31, 2026

clarifying the molecular mechanisms that underlie the initiation, amplification, and resolution of EIMD is important for optimizing athletic training, improving post-exercise recovery, and guiding evidence-based public fitness practice. Necroptosis is a regulated form of programmed cell death mediated primarily by the receptor-interacting protein kinase (RIPK) 1/RIPK3/mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL) signaling axis. Recent studies have shown that necroptosis is closely involved in tissue injury, sterile inflammation, and repair remodeling. However, whether necroptosis acts as an initiating driver, a secondary damage amplifier, or an adaptive signal required for repair after EIMD remains unclear. This review aimed to summarize the potential role of necroptosis in EIMD and to establish a mechanistic framework linking regulated cell death, inflammatory amplification, immune regulation, and skeletal muscle repair. Relevant studies concerning EIMD, necroptosis, RIPK1/RIPK3/MLKL signaling, damage-associated molecular patterns (DAMPs), inflammatory responses, immune cell recruitment, extracellular matrix remodeling, and muscle regeneration were reviewed and integrated. On this basis, the possible temporal and functional involvement of necroptosis in different phases of EIMD was analyzed. The main evidence summarized in this review suggests that EIMD is not merely a consequence of primary mechanical disruption. Instead, it develops through a dynamic sequence that includes sarcolemmal instability, calcium overload, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammatory mediator production, immune cell infiltration, necrotic tissue clearance, and regeneration-associated remodeling. Necroptosis may participate in this process through at least two interconnected mechanisms. First, in the early or progressive phase of EIMD, activation of the RIPK1/RIPK3/MLKL signaling axis may promote MLKL phosphorylation and plasma membrane permeabilization, leading to the release of DAMPs such as high-mobility group box 1, ATP, mitochondrial DNA, and other intracellular components. These signals may activate innate immune pathways, amplify inflammatory cytokine production, and enhance the recruitment of neutrophils and macrophages, thereby aggravating secondary inflammation and extending muscle fiber injury. Second, during the resolution and repair phases, necroptosis-related signaling may also contribute indirectly to the formation of a regenerative microenvironment. By influencing the clearance of necrotic debris, the recruitment and phenotypic transition of immune cells, and the remodeling of extracellular matrix components, necroptosis may affect satellite cell activation, myogenic repair, and the eventual structural and functional recovery of injured skeletal muscle. Thus, the biological effect of necroptosis in EIMD may be context dependent rather than uniformly harmful. Its outcome may depend on exercise intensity, the extent of tissue damage, the timing of pathway activation, the involved cell types, inflammatory status, training background, age, and metabolic condition. In conclusion, necroptosis may represent an important molecular link between skeletal muscle injury, sterile inflammation, and tissue repair after damaging exercise. It may exert a dual role in EIMD by amplifying secondary damage while also contributing to repair coordination under appropriate temporal and microenvironmental conditions. Future studies should determine the activation pattern of RIPK1/RIPK3/MLKL signaling after different exercise protocols, identify the major cell populations undergoing necroptosis in injured skeletal muscle, and examine whether targeted modulation of necroptosis can reduce excessive inflammation without impairing necessary regenerative responses. This review provides a theoretical basis for understanding the pathogenesis of EIMD and for developing targeted strategies to improve skeletal muscle recovery after exercise-induced injury.

Key words exercise-induced muscle damage, necroptosis, RIPK1/RIPK3/MLKL pathway, inflammatory response, muscle regeneration

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0072

CSTR: 32369.14.pibb.20260072