

# NLRP3 在运动与代谢综合征炎症反应中的研究进展



洪玉香<sup>1</sup>, 王卉<sup>2</sup>, 丁孝民<sup>2</sup>, 张崇林<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>江西师范大学体育学院, 江西南昌 330027

<sup>2</sup>井冈山大学体育学院, 江西吉安 343009

**摘要:** 腺苷酸活化蛋白激酶 (Amp-activated protein kinase, AMPK) 是细胞糖脂代谢的重要调节剂, 参与各种疾病的炎症和氧化应激, 与核苷酸结合的低聚结构域样受体家族密切相关。AMPK 信号通路的激活阻止了 NLRP3 炎症小体的组装与激活, 炎症小体是一系列蛋白质复合物, 介导下游炎症因子白细胞介素-18 (IL-18) 和白细胞介素 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 的成熟与释放, 导致细胞的凋亡, 引起一系列的炎症反应。AMPK 通过激活氧化和增加葡萄糖和脂肪酸的摄取来增强细胞对能量的利用; 因此, AMPK 活性的破坏可能导致细胞能量的破坏和代谢紊乱从而导致炎症。而炎症通过各种机制参与到代谢综合征 (metabolic syndromes, MS) 中, 炎症机制成为 MS 发病机制中一个重要的研究方向。运动已被证明在调节炎症方面发挥着重要作用, 但运动调节炎症小体激活的机制尚不清楚。因此, 研究运动对代谢综合征的影响是否是通过 AMPK-NLRP3 的转导机制来实现, 可以为炎症小体相关的代谢性疾病治疗提供科学的理论依据和新的治疗靶点。

**关键词:** 炎症; 代谢综合征; NLRP3 炎症小体; 运动; AMPK

**DOI:** [10.57237/j.mrf.2024.01.002](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2024.01.002)

## Advances in the Study of NLRP3 in the Inflammatory Response to Exercise and Metabolic Syndrome

Hong Yu-Xiang<sup>1</sup>, Wang Hui<sup>2</sup>, Ding Xiao-Min<sup>2</sup>, Zhang Chong-Lin<sup>1, 2,\*</sup>

<sup>1</sup>School of Physical Education, Jiangxi Normal University, Nanchang 330027, China

<sup>2</sup>School of Physical Education, Jinggangshan University, Ji'an 343009, China

**Abstract:** AMPK is an important regulator of cellular glycolipid metabolism and is involved in inflammation and oxidative stress in various diseases. AMPK is closely related to a family of nucleotide-binding oligomeric domain-like receptors, and activation of the AMPK signaling pathway prevents the assembly and activation of NLRP3 inflammatory vesicles, inflammatory vesicles are a series of protein complexes that mediate the maturation and release of the downstream inflammatory factors interleukin-18 (IL-18) and interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), leading to apoptosis and causing a series of inflammatory responses. AMPK enhances cellular utilization of energy by activating oxidation and increasing uptake of glucose and fatty acids; therefore, disruption of AMPK activity may lead to cellular energy destruction and metabolic disorders leading to inflammation, which is involved in metabolic syndromes (MS) through various

基金项目: 江西省教育厅科技计划项目 (项目编号: GJJ170627, GJJ180582).

\*通信作者: 张崇林, [cnuzel@163.com](mailto:cnuzel@163.com)

收稿日期: 2024-02-18; 接受日期: 2024-03-15; 在线出版日期: 2024-03-18

<http://www.medresfront.com>

mechanisms, and inflammatory mechanisms have become an important research direction in the pathogenesis of MS; exercise has been shown to play a key role in regulating inflammation, but the mechanisms by which exercise regulates inflammatory vesicle activation are largely un-known. Therefore, investigating whether the effects of exercise on metabolic syndrome are mediated through AMPK-NLRP3 transduction mechanisms could provide a scientific rationale and new therapeutic targets for the treatment of metabolic diseases associated with inflammatory vesicles.

**Keywords:** Inflammation; Metabolic Syndrome; NLRP3 Inflammatory Vesicles; Exercise; AMPK

## 1 引言

AMPK 信号通路功能障碍可能正在全身水平上产生持续的有害影响并可能导致代谢综合征的发生。AMPK 的低激活状态与胰岛素抵抗, 肥胖和久坐不动相关的代谢紊乱之间存在很强的相关性[1]。研究发现[2], 炎症与 MS 的发生与发展具有明显的相关性; 在 MS 的发展过程中有大量的炎症因子参与其中, 炎症小体的异常激活是许多炎症性疾病的病理生理机制, 如糖尿病[3], 神经退化性疾病[4]等。有报道表明[5], AMPK 途径通过自噬、线粒体稳态、内质网应激等来调节 NLRP3 炎症小体的激活; 而 AMPK 可抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路的激活限制炎症的发展, NF- $\kappa$ B 作为先天免疫和炎症反应的关键调节因子能够配合其下游 NLRP3 炎症小体参与代谢性疾病的发展[6]。

探讨 AMPK 通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路能否调节 NLRP3 炎症小体的活化, 进一步表明 AMPK 是 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体信号通路的上游的调节因子。有学者认为[7], 运动对炎症反应的激活机制是治疗 MS 的新靶点; 而定期运动可增强肌肉力量, 调节血糖和血脂水平, 降低代谢性疾病的风。Gonzalo-Encabo P 研究表明[8], 长时间的耐力训练、阻力训练和高强度间歇训练会降低促炎细胞因子白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (CRP) 的循环浓度, 而阻力训练则会刺激抗炎细胞因子白细胞介素-10 (IL-10) 的增加。Tongjian You 的研究中有证据表明[9], 运动可以减少慢性炎症, 尤其是对接受长期干预的炎症生物标志物水平较高的肥胖者。运动减少慢性炎症的机制有多种, 包括对肌肉组织的影响、对脂肪组织的影响、改善缺氧状况、减少局部脂肪组织炎症等。然而, 运动对代谢综合征的影响可能通过 AMPK-NLRP3 的转导机制来实现, 探究运动介导炎症因子的调控作用, 探讨 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子为主引起的炎症疾病的深入认识有很大帮助,

也可以为相关疾病的鉴定、治疗、预后提供新的思路和方法。

## 2 NLRP3 炎症小体的概述

NLRP3 炎症小体属于由特殊的蛋白质组合而成的复合物, 其由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 以及半胱天冬肽酶-1 (Caspase-1) 三部分组成[10]。其中 NLRP3 蛋白的结构包括: 中间为核苷酸结合寡聚化结构域 (NACHT), 其功能是介导自身寡聚化; C 端是一个亮氨酸重复序列 (LRRs), 主要参与识别刺激; N 端是效应结构域, 由胱天蛋白酶招募区 (CARD) 和热蛋白结构域 (PYD) 两部分组成, 主要功能是介导下游蛋白间相互作用, NACHT 结构域是所有 NLR 家族成员唯一共同的结构域, 能够通过 ATP 依赖的寡聚化激活信号复合物[11]。ASC 是 NLRP3 炎症小体的接头蛋白, 由 CARD 和 PYD 两部分组成。ASC 主要分布与单核或巨噬细胞核, 应激时迅速转移至胞浆, 连接 NLRP3 和 pro-caspase-1, 促进 NLRP3 炎症小体的激活。Caspase-1 是一种细胞内半胱氨酸蛋白酶, 能够启动或执行细胞程序, 引发细胞因子诱导的炎症通路。

ASC 作为接头蛋白包含 PYD 和 CARD 结构域, NLRP3 作为受体蛋白含有包括 PYD 在内的三个结构域, Caspase-1 作为效应蛋白在未激活状态下含有 Caspase 和 CARD 结构域。ASC 的 PYD 结构域能跟 NLRP3 的 PYD 结构域相互作用, ASC 的 CARD 结构域能跟 Caspase-1 的 CARD 结构域相互作用, 所以 ASC 在这里类似桥梁, 连接受体蛋白 NLRP3 和效应蛋白 Caspase-1。NLRP3 炎症小体蛋白质结构可表示为: LRR-NACHT-PYD: PYD-CARD: CARD-Caspase [12]。

NLRP3 炎症小体活化后, 通过活化的 Caspase-1 持续的将 Pro-IL-1 $\beta$  和 Pro-IL-18 剪切为成熟的 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 激活相对应的信号转导通路, 释放大量的炎性

物质, 参与到各种炎症性疾病的发生发展[13]。

### 3 NLRP3 与 MS 炎症

炎症小体是一种在炎症过程中起着重要作用的蛋白复合物, 其中 NLRP3 炎症小体是研究最广泛的一种。在研究炎症的发病机制时[14], 发现炎症小体的多蛋白低聚物在炎症反应中发挥着重要作用, 可以检测病原体或损伤相关的分子模式并激活炎症反应, 且在感知到危险后, NLRP3 炎症小体被组装并激活以触发促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放, 随后参与炎症反应的启动和扩增。炎症小体含有接应蛋白 ASC, 促 Caspase-1 和激活其形成的受体, 活性 Caspase-1 将 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的蛋白水解裂解转化为其活性形式, 这些细胞因子被排出到细胞外培养基中, 并在细胞外培养基中促进炎症[15]。

虽然, 所有炎症小体都执行相同的功能, 但由于其独特的结构, 它们被不同的激动剂激活[16]。NLRP3 炎症小体已被证明具有丰富的激活剂, 并且 NLRP3 是研究最多的炎症小体, 一般情况下处于未激活的状态, 而激活 NLRP3 炎症小体需要两步机制: (1)内源性细胞因子与细胞膜受体结合以激活 NF- $\kappa$ B, 增加 NLRP3 和 PRO-IL-1 $\beta$  的表达水平; (2)病原体相关分子模式 (PAMPs) 或损伤相关分子模式 (DAMPs) 触发激活信号, 招募 ASC 和 Caspase-1 形成炎小体复合物, 反过来又驱动 Caspase-1 自裂解和激活。活化的 Caspase-1 诱导促成亲 IL-1 $\beta$  和原 IL-18 裂解以产生 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 而激活的 NLRP3 炎症小体经过促进 Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 等下游细胞因子的产生与分泌, 增强炎症反应。

研究表明[17], NLRP3 通路在代谢综合征相关炎症中扮演重要角色。NLRP3 通路的活化能够引发炎症反应, 导致炎症因子的释放, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ; 这些炎症因子的过度产生可能导致组织炎症损伤和进一步的代谢紊乱。一些研究发现[18], NLRP3 的激活可能与胰岛素抵抗密切相关。NLRP3 激活引发的炎症反应会干扰胰岛素信号传导通路, 进而抑制胰岛素的正常功能, 导致胰岛素抵抗的发展; 这可能是 NLRP3 通路参与代谢综合征炎症和胰岛素抵抗的机制之一。研究发现[19], 脂肪组织炎症是代谢综合征的一个重要特征; NLRP3 通路的激活可以促进脂肪组织的炎症反应。NLRP3 的激活引发的炎症反应导致脂肪细胞功能紊乱、激素分泌异常和进一步的代谢紊乱。这些研究结果表明, NLRP3 通路在代谢综合征炎症中发挥重要作用。调控 NLRP3 通路的激活可能有助于抑制炎症反应、改

善胰岛素抵抗、减轻脂肪组织炎症等, 从而对代谢综合征的治疗和预防提供新的策略。然而, 还需进一步的研究 NLRP3 与代谢综合征炎症之间的关系, 并探索相关的治疗干预手段。

### 4 MS 炎症与 AMPK

炎症的发生和发展与细胞能量代谢密切相关。AMPK 是一种重要的能量传感器和调节器, AMPK 在炎症反应中具有极其重要的调节功能[20]。研究结果表明[21], 4 周的游泳训练能减轻异丙肾上腺素 (ISO) 诱导的 WT 小鼠心脏纤维化和氧化应激, 但不能减轻 AMPK $\alpha 2/-$ 小鼠的心脏纤维化和氧化应激。因此, 研究运动训练是否能通过激活 AMPK 来抑制心脏中 NLRP3 炎症小体的过度激活, 从而减轻急性交感神经应激诱导的心脏炎症具有重要意义。

AMPK 的活化可以抑制多种炎症的反应, 在代谢综合征的炎症调节中起到重要作用。AMPK 的激活能够抑制炎症反应; 代谢综合征常伴随低度的慢性炎症状态, 而 AMPK 的活化可以抑制炎性细胞的活化和炎症因子的产生, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等的释放, 同时降低炎性细胞的浸润和活化; 这对于减轻代谢综合征相关组织的炎症损伤至关重要。胰岛素抵抗和脂肪组织炎症是代谢综合征的主要特征之一。研究显示[22], AMPK 的活化可以改善胰岛素抵抗和降低脂肪组织炎症水平。通过促进胰岛素信号传导的敏感性和抑制脂肪组织的炎症因子产生, AMPK 可以改善代谢综合征的炎症表型。MS 伴随着血管炎症和动脉粥样硬化的发生。AMPK 的活化可以抑制血管内皮细胞的炎症反应和粘附分子的表达, 减少动脉壁的炎症细胞浸润, 从而减轻动脉硬化的发生。

综合来看, AMPK 在代谢综合征炎症中发挥重要作用, 通过抑制炎症反应、改善胰岛素抵抗、降低脂肪组织炎症以及减轻血管炎症和动脉硬化等途径, 起到炎症调节和保护的作用。激活 AMPK 通路可能有助于预防和治疗代谢综合征炎症的相关的病理过程。

### 5 AMPK 与 NLRP3

核苷酸结合域、富含亮氨酸家族、含吡啶域-3 (NLRP3) 炎症小体介导 IL-1 $\beta$  的产生, 但需要一种代谢产物, 活性氧 (ROS) 来完全激活它。NLRP3 已被证明在新陈代谢中发挥下游作用, Caspase-1 是处理

pro-IL-1 $\beta$  到 IL-1 $\beta$  激活所必需的，肥胖/ob 小鼠施用 caspase-1 抑制剂也显示 FAO 增加[23]。AMPK 可以抑制诱导性一氧化氮合成酶的产生。作为减少炎症的一种方式[24]，AMPK 的抑制会阻止自噬增加线粒体 ROS 的产生，这是 NLRP3 炎症体激活的一个重要步骤。

一些分子被认为是 NLRP3 炎症小体激活机制的触发因素，如线粒体功能障碍、ROS 等，而高强度的运动可以激活 AMPK 通路，而激活的 AMPK 通过 ULK1 激活线粒体自噬过程，清除功能障碍的线粒体[28]。另一方面通过 PGC-1a 转录调控新的线粒体产生，促进新的功能性线粒体替换缺陷性的线粒体，炎症小体活化所需的 ROS 是与线粒体产生的活性氧物质与氧化应激有关。研究表明[25]，线粒体功能障碍产生炎症因子，激活炎症小体复合物。ROS 是氧化线粒体 DNA 的近端信号，从而激活 NLRP3 炎症小体。鉴于具有诱导 AMPK 潜力的抗氧化剂可以抑制 NLRP3 的激活[26]，通过 AMPK 调节的内源性抗氧化剂的生物合成可能是一个通过年龄依赖性线粒体 ROS 抑制成为保护的靶点。AMPK 的活化可以通过多种机制抑制 NLRP3 炎症小体的活化，但抗氧化剂抑制 NLRP3 炎症小体复合物的具体分子机制尚不清楚，有待进一步研究。

## 6 AMPK 与运动

### 6.1 AMPK 在运动中的能量代谢

AMPK 被认为是细胞能量平衡的传感器[27]，在能量下降时被激活，ATP/AMP 值的增加。AMPK 一旦被激活，通过促进 ATP 生成分解代谢途径来抑制能量消耗、提高葡萄糖和脂类代谢从而恢复能量平衡。研究发现[28]，AMPK 是合成线粒体的关键调节因子，活化的 AMPK 一方面通过 ULK1 激活线粒体自噬过程，清除功能障碍的线粒体；另一方面通过 PGC-1a 转录调控新的线粒体产生，促进新的功能性线粒体替换缺陷性的线粒体，因此 AMPK 在许多生理及病理过程中起到关键作用。人体内的 AMPK 活性呈现增龄性降低，导致机体出现能量代谢紊乱、衰老等症状产生[29]。而运动后出现的能量和葡萄糖减少能够激活 AMPK，AMPK 激活可以促进细胞自噬和线粒体自噬[30]，增加细胞的更新能力，促进糖和脂肪的消耗，激活一系列的抗氧化物。运动是激活 AMPK 的一种方法，尤其是高强度的运动被证明可以激活 AMPK 通路，同时 AMPK 可以提高运动表现。AMPK 和运动通过多种方式相互影响，

如一氧化氮激活 AMPK。

简而言之，AMPK 是运动时能量代谢的重要调节因子，AMPK 有助于在运动时调节能量的消耗；对 AMPK 进行深入研究了解其作用机制，能够更好的理解运动在预防和治疗疾病中的作用。通过定期运动，急性运动的抗炎作用将防止慢性全身低度炎症，但运动的急性作用和长期益处之间的联系尚未得到证实。

### 6.2 运动激活 AMPK 的机制

研究表明[31]，运动过程中，肌肉收缩是激活 AMPK 的最主要的触发机制。肌肉的收缩导致细胞内 ATP 水平下降，同时 AMP 和 AMP/ATP 比例增加，从而激活 AMPK。通过调节肌肉收缩的强度和持续时间，可以影响 AMPK 的活化程度。运动引起肌肉的能量消耗，使细胞内的 AMP/ADP 水平上升。这些小分子物质可以通过激活磷酸酶，促进 AMPK 的磷酸化和激活。此外，AMPK 的活化还受到 AMP/ADP 比例的调控，即细胞内 AMP 浓度相对于 ADP 浓度的比值。

运动引起肌肉的收缩，增加细胞内钙离子浓度。钙离子通过与 AMPK 相互作用，促进 AMPK 的激活。钙离子的上升可以在肌肉纤维中起到重要的调节作用，影响 AMPK 的活化。运动通过增加线粒体的代谢和呼吸链活动，可以影响 AMPK 的激活[32]。线粒体功能的改变和 ROS 信号的产生可以直接或间接地激活 AMPK。此外，通过促进线粒体的融合和分裂过程，运动也可以影响 AMPK 的活化。

AMPK 是细胞内能量状态的传感器，可以感知到细胞内 AMP/ATP 比例的变化。运动期间，ATP 水平的消耗导致 AMP/ATP 比例的升高，从而激活 AMPK [33]。AMPK 的激活通过调节能量代谢和葡萄糖代谢等过程，帮助细胞适应能量需求。总之，运动通过肌肉收缩、磷酸酶的调节、钙离子浓度的上升、线粒体功能和 ROS 信号以及 AMP/ATP 传感器等多个通路来激活 AMPK。这些通路相互作用，共同调控 AMPK 的激活水平，进而影响能量代谢、葡萄糖代谢、脂质代谢等细胞过程。

在 Mark 等人的研究中[34]，使用高强度耐力运动，与低强度运动相比会诱发更大的压力，并增强 AMPK 的磷酸化和激活。运动期间 AMPK 的激活对能量产生很重要，但 AMPK 信号通路似乎可以诱导运动对人体健康的几种有益影响。此外，许多激素可以刺激 AMPK 信号传导，可以抑制细胞中的 NF- $\kappa$ B 信号传导和炎症反应[35]。

运动激活 AMPK 通路, 其影响程度取决于运动强度、持续时间、糖原可用性[36]。训练有素的个体在运动期间的 AMPK 激活可能受到较高肌糖原的限制, 因为肌肉糖原含量被认为是运动期间 AMPK 激活的潜在调节因子。根据 AMPK 对体内肌肉糖原含量缺乏重要性的研究表明, 耐力训练个体中较高的肌肉糖原可能不是运动期间 AMPK 活动增加的原因[37]。运动期间肌肉糖原含量的逐渐降低与 AMPK 活性的逐渐增加平行, 那么随着运动量的增加, 肌肉糖原含量与 AMPK 活化之间反比关系的机制是如何呈现的有待进一步研究。

## 7 运动可能通过激活 AMPK-NLRP3 通路调控 MS 炎症

运动对代谢综合征的影响可能通过 AMPK-NLRP3 的转导机制实现, 当身体进行运动时, 能量需求增加, 细胞内的 ATP 水平下降, 尤其是高强度的运动导致能量的缺乏从而刺激 AMPK 的活化。活化的 AMPK 参与激活线粒体自噬以及清除功能障碍的线粒体, 而 NLRP3 炎症小体活化所需的 ROS 与线粒体产生的活性氧物质与氧化应激有关。线粒体是 NLRP3 通过各种机制激活 NLRP3 炎症小体的常见细胞器, ROS 是氧化线粒体 DNA 的近端信号, 从而激活 NLRP3 炎症小体; 而激活的 NLRP3 炎症小体经过促进 Caspase-1、IL-1 $\beta$ 、IL-18 等下游细胞因子的产生与分泌, 增强炎症反应。AMPK 的活化可以用抑制炎症因子的产生, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的产生。这是通过抑制 NF- $\kappa$ B 等炎症信号通路活性的调节来实现的。这种抑制可以降低炎症因子的水平, 从而减轻代谢综合征炎症的程度。慢性低度炎症反应的发生是代谢综合征病理和生理学的核心机制[38]。有研究表明[39], 多种炎症标志物可以预测代谢综合征的发生, 但很少有研究比较各种炎症标志物的预测能力。

同样运动和 AMPK 也能够直接对代谢综合征产生相关的影响。运动可以直接通过单次运动或间接通过代谢改善(如脂质和葡萄糖)来调节抗炎作用。运动引起的 IL-6 急性升高, 通过抑制 TNF- $\alpha$  和刺激 IL-1ra, 从而限制 IL-1 $\beta$  信号转导, 发挥直接的抗炎作用从而抑制代谢综合征的发生发展[40]。

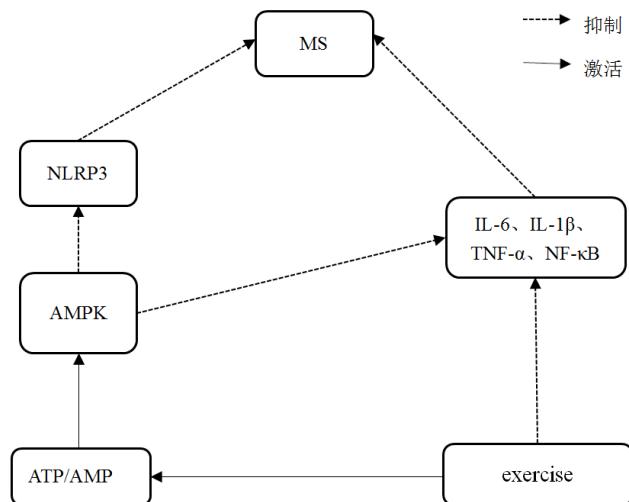


图 1 运动激活 AMPK—NLRP3 的关系图

## 8 总结和展望

在大多数炎症情况下, NLRP3 炎症小体是上调的, 而适当的运动可以减少炎症小体。运动可以降低炎症小体激活相关的炎症细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18。通常, 慢性中等强度耐力训练、阻力训练和高强度间歇训练可抑制 NLRP3 炎症小体对各种病理因素的激活, 相反, 急性运动会激活 NLRP3 炎症小体。运动通过激活 NLRP3 及 AMPK 的信号传导来影响炎症的发生发展。因此, 运动对 NLRP3 和 AMPK 的影响在预防代谢性疾病方面可能具有广阔的研究前景, 但目前运动对代谢综合征的影响可能通过 AMPK-NLRP3 的转导机制来实现的研究文献较少, 其机制也尚未明确。运动能调节 NLRP3 炎症小体但其调节 NLRP3 炎症小体的关键炎症因子的机制研究也较少。探讨关键炎症因子如何通过运动来抑制或激活 NLRP3 炎症小体, 以及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 和 TNF- $\alpha$  等关键炎症因子在 AMPK-NLRP3 的转导机制中如何起着主要作用将是后续的研究重点。

## 参考文献

- [1] Wang D, Yang L, Liu Y. Targeting AMPK Signaling in the Liver: Implications for Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. Curr Drug Targets. 2022; 23(11): 1057-1071.
- [2] Dubuisson N, Versele R, Davis-López de Carrizosa MA. Walking down Skeletal Muscle Lane: From Inflammasome to Disease. Cells. 2021; 10(11): 3023.

- [3] Ding S, Xu S, Ma Y, et al. Modulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasomes in Diabetes [J]. *Biomolecules*, 2019; 9(12): 850.
- [4] Noonin C, Thongboonkerd V. Exosome-inflammasome crosstalk and their roles in inflammatory responses. *Theranostics*, 2021; 11(09), 4436–4451.
- [5] Guo R, Gao S, Feng Y, et al. Ulinastatin attenuates spinal cord injury by targeting AMPK/NLRP3 signaling pathway [J]. *J Chem Neuroanat*, 2022; 125: 102145.
- [6] Ge Y, Zhou M. Role of AMPK mediated pathways in autophagy and aging. *Biochimie*, 2022; 195, 100–113.
- [7] Reddy P, Lent-Schochet D. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2019; 496, 35–44.
- [8] Gonzalo-Encabo P, Maldonado G. The Role of Exercise Training on Low-Grade Systemic Inflammation in Adults with Overweight and Obesity: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 2021; 18(24), 13258.
- [9] You T, Arsenis N C. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports medicine (Auckland, N. Z.)*, 2013; 43(04), 243–256.
- [10] Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases [J]. *Biomed pharmacotherapy*, 2020; 130, 110542.
- [11] Yong Z, Ruiqi W. Mangiferin Ameliorates HFD-Induced NAFLD through Regulation of the AMPK and NLRP3 Inflammasome Signal Pathways. *Journal of immunology research*, 2021; 4084566.
- [12] Lin S, Mei X. Role of NLRP3 Inflammasomes in Neuroinflammation Diseases. *European neurology*, 2020; 83(06), 576–580.
- [13] Coll R C, Schroder K. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases. *Trends in pharmacological sciences*, 2022; 43(08), 653–668.
- [14] Zhang C, Huang Y, Ouyang F. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells alleviate neuroinflammation and mechanical allodynia in interstitial cystitis rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *J Neuroinflammation*. 2022 Apr 6; 19(01): 80.
- [15] Broz P, Dixit V M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signaling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016; 16(07): 407-420.
- [16] Sharma BR, Kanneganti TD. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. *Nat Immunol*. 2021 May; 22(05): 550-559.
- [17] Feng Y S, Tan Z X, Wu L Y. The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of neurodegenerative diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2021; 138, 111428.
- [18] Américo-Da-Silva L, Aguilera J, Quinteros-Waltemath O. Activation of the NLRP3 Inflammasome Increases the IL-1 $\beta$  Level and Decreases GLUT4 Translocation in Skeletal Muscle during Insulin Resistance. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(19), 10212.
- [19] Javaid H M A, Sahar N E, ZhuGe D L. Exercise Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Obese Mice via the Anti-Inflammatory Effect of Meteorin-like. *Cells*, 2021; 10(12), 3480.
- [20] Son S, Guo R, Mehmood A. Liraglutide attenuate central nervous inflammation and demyelination through AMPK and pyroptosis-related NLRP3 pathway. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2022; 28(03), 422–434.
- [21] Zhang M, Alemany A, Zhao M. Exercise Training Attenuates Acute  $\beta$ -Adrenergic Receptor Activation-Induced Cardiac Inflammation via the Activation of AMP-Activated Protein Kinase. *International journal of molecular sciences*, 2023, 24(11), 9263.
- [22] Chen J, Xu L, Zhang X Q. Discovery of a natural small-molecule AMP-activated kinase activator that alleviates nonalcoholic steatohepatitis. *Marine life science & technology*, 2023; 5(02), 196–210.
- [23] Vandamme B, Youm Y H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Nat Med*, 2011; 17(02): 179–188.
- [24] Bai D, Du J, Bu X. ALDOA maintains NLRP3 inflammasome activation by controlling AMPK activation. *Autophagy*. 2022 Jul; 18(07): 1673-1693.
- [25] Torres S, Segalés P, García-Ruiz C. Mitochondria and the NLRP3 Inflammasome in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Cells*. 2022 Apr 27; 11(09): 1475.
- [26] Carapeto P V, Aguayo-Mazzucato C. Effects of exercise on cellular and tissue aging [J]. *Aging*, 2021; 13(10): 14522–14543.
- [27] Rasmus Kjøbsted, Nanna Munk-Hansen. Enhanced Muscle Insulin Sensitivity After Contraction/Exercise Is Mediated by AMPK. *Diabetes* 1 March 2017; 66(03): 598–612.
- [28] Gregory S R, David C. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019; 18(07): 527-551.

- [29] Ericsson M, Steneberg P, Nyren R, et al. AMPK activator O304 improves metabolic and cardiac function, and exercise capacity in aged mice [J]. *Commun Biol*, 2021; 4(01): 1036.
- [30] Guan Y, Drake J C, Yan Z. Exercise-induced mitophagy in skeletal muscle and heart. *Exercise and sport sciences reviews*, 2019; 47(03): 151-156.
- [31] Spaulding H R, Yan Z. AMPK and the Adaptation to Exercise. *Annu Rev Physiol*. 2022 Feb 10; 84: 209-227.
- [32] Goenawan H, Kiasati S, Sylviana N. Exercise-Induced Autophagy Ameliorates Motor Symptoms Progressivity in Parkinson's Disease Through Alpha-Synuclein Degradation: A Review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2023, 19, 1253-1262.
- [33] Lin J Y, Kuo WW, Baskaran R. Swimming exercise stimulates IGF1/PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1 $\alpha$ survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 22; 12(08): 6852-6864.
- [34] Hearris M A, Owens D J. Graded reductions in pre-exercise glycogen concentration do not augment exercise-induced nuclear AMPK and PGC-1 $\alpha$  protein content in human muscle. *Experimental physiology*, 2020; 105(11), 1882–1894.
- [35] Salminen A, Hyttinen JM, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase inhibits NF- $\kappa$ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med (Berl)*. 2011 Jul; 89(07): 667-76.
- [36] Morales-Alamo D, Calbet J A L. AMPK signaling in skeletal muscle during exercise: Role of reactive oxygen and nitrogen species [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016; 98: 68-77.
- [37] McConell GK, Wadley GD, Le Plastrier K. Skeletal muscle AMPK is not activated during 2 h of moderate intensity exercise at~65% in endurance trained men. *J Physiol*. 2020; 598(18): 3859-3870.
- [38] Catrysse L, van Loo G. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF- $\kappa$ B. *Trends in cell biology*, 2017; 27(06), 417-429.
- [39] de F Rocha A R, de S Morais N. Inflammatory Biomarkers and Components of Metabolic Syndrome in Adolescents: a Systematic Review. *Inflammation*, 2022; 45(01), 14–30.
- [40] Karstoft K, Pedersen B K. Exercise and type2 diabetes: focus on metabolism and inflammation [J]. *Immunol Cell Biol*, 2016; 94(02): 146-150.

## 作者简介

**洪玉香**

1997 年生, 硕士研究生. 研究方向为运动与慢性病防治.

E-mail: 2935848750@qq.com

**张崇林**

1976 年生, 副教授, 博士. 研究方向为运动与慢性病防治.

E-mail: ccnuzcl@163.com