

· 综 述 ·

包涵体肌炎的运动干预及其作用机制研究进展

李珂¹, 石强^{2*}

(解放军总医院:¹第二医学中心神经内科,²第一医学中心神经内科,北京 100853)

【摘 要】 包涵体肌炎是老年人最常见的炎性肌肉疾病,其对激素或免疫调节治疗的反应均较差。目前,运动训练是包涵体肌炎治疗的重要组成部分。本文综述了运动训练治疗在包涵体肌炎临床治疗中的应用,以及运动训练的作用机制的研究进展。

【关键词】 包涵体肌炎;运动训练;作用机制

【中图分类号】 R746

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.035

Progress on intervention efficacy and mechanism of exercise for inclusion body myositis

LI Ke¹, SHI Qiang^{2*}

(¹Department of Neurology, Second Medical Center, ²Department of Neurology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Inclusion body myositis (IBM) is the most common inflammatory muscular disease in the elderly, but it has poor response to hormone or immune regulation therapy. Currently, exercise training intervention has taken an important role among the therapies of IBM. This paper summarizes the application of exercise training intervention in treatment of inclusion body myositis, and the progress of mechanism involved in the intervention.

【Key words】 inclusion body myositis; exercise training; mechanism

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81601086, 81771358).

Corresponding author: SHI Qiang, E-mail: shiq301@163.com

包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM)是一种炎性肌肉疾病,占炎性肌肉疾病的15%~28%,好发于中、老年人,与年龄密切相关,是50岁以上人群最常见的肌肉疾病。IBM病程进展缓慢,主要表现为进行性四肢无力,以屈指、屈腕及伸膝力弱最为显著^[1,2]。IBM病理特点为单核细胞浸润非坏死肌纤维,变性肌纤维可出现镶边空泡(rimmed vacuoles, RV),常位于肌细胞膜下或肌纤维中央,呈圆形、多角形或不规则形态,直径为2~25 μm,HE染色呈紫蓝色颗粒(颗粒状嗜碱性物质沉积)或Gomori染色呈红色。IBM对传统免疫抑制或免疫调节治疗反应较差,迄今尚无有效的治疗方法。目前,IBM治疗的研究重点主要集中于症状改善和延缓疾病进展。研究表明,运动干预对老年人肌肉力量、肌肉质量和代

谢功能具有积极的影响^[3]。运动干预也是IBM治疗的重要组成部分,不同的运动训练方案能够改善患者的功能、日常生活活动能力以及健康相关的生活质量^[4,5]。但相关研究仍然有限^[6,7]。本文拟对近年来IBM的运动训练治疗及其作用机制的研究进展作一综述。

1 运动训练在IBM临床治疗中的应用

运动训练包括抗阻训练、耐力训练及灵活性训练等,能够改善IBM患者肌肉力量、功能和有氧能力,改善患者的生活质量,并且安全、没有增加肌肉炎症的迹象^[5,8,9]。建议在康复体疗师的监督下,以低强度的运动训练开始,定期随访,随着时间的推移训练强度逐渐增加^[10]。

收稿日期:2019-06-21;接受日期:2019-09-26

基金项目:国家自然科学基金(81601086,81771358)

通信作者:石强, E-mail: shiq301@163.com

1.1 抗阻训练

抗阻训练能够改善炎性肌肉疾病患者的肌力和最大摄氧量^[11],包括向心收缩抗阻训练和离心收缩抗阻训练等^[12]。

1.1.1 向心收缩抗阻训练 Spector 等^[9]纳入了5例IBM患者,给予为期12周、3次/周的抗阻训练,包括双下肢的膝关节伸展和屈曲,以及肘关节和腕关节屈曲,结果表明,该项抗阻训练可使受累肌群力量得到显著改善;血清肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)水平不变;B细胞、NK细胞和T淋巴细胞亚群亦未发生变化;肌容积没有发生明显变化;复查肌活检,未发现肌纤维退化或炎性浸润数量和程度的变化。尽管从该项抗阻训练中获益的机制未明,但仍可表明这种治疗模式是IBM的一种安全的康复方法。

1.1.2 离心收缩抗阻训练 离心收缩抗阻训练具有高张力输出和低有氧代谢需求的特性,常被用于肌少症、骨质疏松症和肌腱病变,尤其适用于训练不耐受和多种运动损伤的患者^[13,14]。IBM患者在经过1年的向心收缩抗阻训练后,下肢肌力增长达到了稳定平台期,此后,研究人员应用等速肌力测量仪对患者右膝伸肌进行了为期12周、3d/周的离心收缩抗阻训练,最终结果显示,离心收缩训练使右膝伸肌等距和等速峰值扭矩值增加了48.8%和52.6%;在整个训练过程中,患者肌肉疼痛未加重、CPK水平保持不变^[15]。

1.1.3 血流限制抗阻训练 血流限制训练能够进一步提升肌力和肌容积,改善与日常生活活动相关的客观生理指标,并被提出可作为慢性疾病人群替代运动训练的方案^[16]。Gualano 等^[17]对1例既往1年中接受了规律训练但肌无力仍持续发展的男性IBM患者采用了大腿血流限制抗阻训练(blood-flow restricted resistance training, BFRRT),训练方案为:12周、2次/周,以50%完全血流阻断压力对大腿加压,进行3组、每组15最大重复次数(repetition maximum, RM)负荷强度的腿部推举、伸膝和蹲起训练,结果显示,该患者大腿推举1RM力量提高了15.9%,功能测试起立行走试验改善了60%,大腿肌肉截面积增加了4.7%,36项简短健康调查问卷量表评分也有明显改善,提示该患者生理功能和生活质量得到了提高;分子分析提示,机械生长因子(mechano-growth factor, MGF) mRNA表达增加至3.97倍,而介导肌肉萎缩过程的基因atrogin-1 mRNA表达减少至62%。Santos 等^[18]进一步探索了上述研究的机制,结果显示,BFRRT削弱了IBM

患者肌肉生长抑制素(myostatin)基因的表达,并上调了myostatin内源性抑制基因卵泡抑素follistatin、follistatin-like 3和Smad-7的表达,这些可能是肌肉形态和功能改变的机制。

丹麦Jørgensen 等^[19]对IBM患者下肢进行了12周的低负荷BFRRT,分别在训练前、训练6及12周后对患者进行肌肉功能测试,结果显示训练后患者最大水平步速提高了19%,同时机械性肌肉功能(最大等长力量、力量增加速率和肌肉力量)提高了38%~92%。在上述研究基础上,该团队开展了一项随机对照研究^[20],评估了12周低负荷BFRRT对IBM患者客观生理功能及最大肌力的影响,研究将22例受试者随机分为训练组和非运动对照组,在训练前后,所有患者均进行了生理功能测试(2min步行测试、起立行走实验、30s椅子站立),完成了IBM功能评定量表评分和单侧膝关节伸肌肌力测试,结果显示训练组的伸膝肌力的变化与对照组相比有显著改善,表明BFRRT对肌肉力量和生理功能具有维持作用,提示该训练方案对与疾病相关的腿部肌肉力量下降具有预防作用,可能是能够解决IBM患者肌肉萎缩和肌力下降的一种新的非药物治疗方法。

1.2 个体化家庭功能训练

个体化家庭功能训练是指包括了抗阻训练、有氧运动等多种训练模式的个体化功能训练,按照患者个体化制定运动训练组合。研究显示,个体化家庭功能训练对稳定期炎性肌病患者是安全的,不增加疾病活性,并可改善肌肉功能^[5,21]。Johnson 等^[22]在一项开放研究中评估了家庭功能训练改善IBM患者肌肉力量和功能的有效性及其安全性,该项个体化家庭功能训练由为期16周的肌肉抗阻训练和功能训练组成,包括肱二头肌屈曲、肩部推举、手腕屈曲和伸展、小腿上提、股内侧肌等距锻炼和踝关节背屈,以及从坐到立的全身多关节联合运动,在详细评估患者执行各种功能运动的能力后,制定了每例患者个体化的运动训练组合,并根据患者适应情况调整,采用手持式肌力测量仪对10组肌肉进行肌力测定,结果表明,所有被测肌肉组等距力都有显著提高,其中屈腕肌、肘伸肌、膝屈肌和握力的改善最为显著;体能测试提示爬一段楼梯和步行30m所需的时间分别缩短了21%和17%;运动后血清CPK水平无明显变化,仅有2例患者报告肌肉酸痛短期增加。提示该锻炼方案耐受性良好。Johnson 等^[8]进一步评估了家庭功能训练联合有氧运动对IBM患者有氧能力、肌力等的影响,研究结果显示,IBM患

者训练后有氧能力显著提高,耗氧量峰值提高38%;爬楼梯所需时间下降21.7%,步行30 m时间减少31.4%;4组肌肉力量(髋外展肌、肩外展肌、髋屈肌和膝关节曲肌)有显著提高(10.5%~39.8%);运动训练后血清CK水平无明显变化。综上,个体化的家庭功能训练安全有效,可以显著提高肌肉力量、改善肌肉功能,对患者的日常生活能力有积极影响。

1.3 生物治疗与运动训练联合应用的探索

一项随机对照临床试验^[23]应用完全人源化单克隆抗体bimagrumab(可阻断激活素受体II、抑制肌肉生长抑制素myostatin)治疗IBM,8周后评估结果表明,患者的大腿肌容积和6 min步行距离(6-minute walking distance,6MWD)均显著提高。但后续的IIb/III期临床试验结果显示^[24],52周时的主要研究终点6MWD无显著改善。Mendell等^[25]采用卵泡抑素(follistatin)基因联合运动训练治疗可行走的轻至中度IBM患者,该项IBM基因治疗试验通过肌肉注射follistatin-腺相关病毒1型载体,联合运动训练治疗6例IBM,患者至少应进行3次/周、15 min/次的固定自行车骑行和膝关节抗阻训练,结果显示治疗后的6MWD显著改善。

2 运动训练治疗IBM的机制

抗阻训练在改善组织炎症反应和退化肌肉质量方面的益处正日益得到承认^[4,17]。然而,关于抗阻训练对IBM影响机制的研究还很有限。在氯喹(chloroquine,CQ)诱导的IBM大鼠模型中,比目鱼肌Beclin-1和p62蛋白表达水平上调,溶酶体膜蛋白-2(human lysosomal-associated membrane protein 2,LAMP-2)表达下调,导致自噬功能损伤,引起肌肉退化,而抗阻训练可以下调p62表达,提高自噬流、改善自噬功能,提高运动负荷承载能力,但抗阻训练对比目鱼肌质量及其与大鼠体质量的比值无影响^[26]。Jeong等^[27]也选用了CQ诱导的IBM大鼠模型,结果显示,比目鱼肌中自噬相关基因7(autophagy-related gene 7,Atg7)、微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein1 light chain3,LC3)等表达上调,而LAMP-2和组织蛋白酶-L(cathepsin-L)表达下调。自噬反应异常可导致镶边空泡生成和 β 淀粉样蛋白聚集增加;肌肉萎缩信号转导相关蛋白如肌萎缩蛋白(muscle atrophy F-box protein,Atrogin-1)等表达上调;肥大信号转导相关蛋白包括磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase,PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)、真核细胞翻译起始因子4E

蛋白1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1,4EBP1)等磷酸化水平下降,进而出现肌萎缩。为期8周、3次/周的抗阻训练可改善上述自噬相关蛋白在比目鱼肌的异常表达,尤其是上调LAMP-2和cathepsin-L表达;可促进自噬体和溶酶体融合,减少比目鱼肌纤维RV产生和 β 淀粉样蛋白沉积;下调肌肉萎缩信号转导相关蛋白表达,但对磷酸化水平下降的肥大信号转导相关蛋白无影响;提高比目鱼肌的相对质量。以上结果说明,抗阻训练可改善CQ诱导的比目鱼肌自噬异常,而对肥大过程无影响。尽管CQ对拇长屈肌没有直接作用,但由于活动减少或炎症反应增加,拇长屈肌质量会下降。抗阻训练对CQ诱导的自噬和萎缩信号转导相关蛋白表达无影响,但可上调肥大信号转导相关蛋白的表达,间接导致自噬和萎缩减少。另有研究表明^[28],抗阻训练能够减少 β 淀粉样蛋白聚集、RV形成和线粒体介导的凋亡,其中 β 淀粉样蛋白聚集减少的可能机制如下:(1)提高线粒体功能;(2)自噬;(3)激活sirtuin3信号通路,上调超氧化物歧化酶-2、过氧化氢酶和柠檬酸合成酶,提高线粒体氧化应激能力,抑制比目鱼肌萎缩和损伤。

综上,阻力训练可促进自噬流、改善异常的自噬功能,抑制肌肉萎缩信号活化,改善线粒体质量控制和氧化应激能力,对CQ诱导的IBM具有保护作用。

3 展望

IBM是老年人最常见的炎性肌肉疾病,激素及免疫治疗效果均不佳。运动训练是IBM治疗的重要组成部分,前期的研究显示不同的训练方案和模式对IBM患者都是安全的,且对IBM患者肌力有改善。目前,IBM的运动干预研究均为小样本临床研究,改善肌肉力量和功能的最佳运动方案尚未建立,迫切需要在更大规模的多中心随机对照研究中探索更加优化的训练方案和模式。选择一套旨在改善肢体和全身功能的运动模式,包括多关节运动的联合运用及整合,可能是今后IBM患者运动训练治疗的探索方向。

【参考文献】

- [1] Dimachike MM, Barohn RJ. Inclusion body myositis[J]. Neurol Clin, 2014, 32(3): 629-646. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.001.
- [2] Li K, Pu CQ, Huang XS, et al. Clinicopathologic features of sporadic inclusion body myositis in China[J]. Neurol Neurochir Pol, 2015, 49(4): 245-250. DOI: 10.1016/j.pjnms.2015.06.004.
- [3] 王锋,吴雪萍.老年人肌肉衰减综合征运动干预方法的研究

- 进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(5): 347-350. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.077.
- Wang F, Wu XP. Research progress on physical exercise intervention for sarcopenia in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(5): 347-350. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.077.
- [4] Alexanderson H. Exercise in inflammatory myopathies, including inclusion body myositis[J]. Curr Rheumatol Rep, 2012, 14(3): 244-251. DOI: 10.1007/s11926-012-0248-4.
- [5] Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, et al. Sporadic inclusion body myositis; pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction[J]. J Rehabil Med, 2003, 35(1): 31-35. DOI: 10.1080/16501970306110.
- [6] Habers GE, Takken T. Safety and efficacy of exercise training in patients with an idiopathic inflammatory myopathy: a systematic review[J]. Rheumatology, 2011, 50(11): 2113-2124. DOI: 10.1093/rheumatology/ker292.
- [7] Van Thillo A, Vulsteke JB, Van Asseche D, et al. Physical therapy in adult inflammatory myopathy patients: a systematic review[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(8): 2039-2051. DOI: 10.1007/s10067-019-04571-9.
- [8] Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ, et al. Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis[J]. J Clin Neuromuscul Dis, 2009, 10(4): 178-184. DOI: 10.1097/CND.0b013e3181a23c86.
- [9] Spector SA, Lemmer JT, Koffman BM, et al. Safety and efficacy of strength training in patients with sporadic inclusion body myositis[J]. Muscle Nerve, 1997, 20(10): 1242-1248. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199710)20:10<1242::aid-mus6>3.0.co;2-c.
- [10] Alexanderson H. Exercise in myositis[J]. Curr Treatm Opt Rheumatol, 2018, 4(4): 289-298. DOI: 10.1007/s40674-018-0113-3.
- [11] Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H, et al. A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis[J]. Mol Med, 2010, 16(11-12): 455-464. DOI: 10.2119/molmed.2010.00016.
- [12] Papa EV, Dong X, Hassan M. Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review[J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 955-961. DOI: 10.2147/CIA.S104674.
- [13] Hessel AL, Lindstedt SL, Nishikawa KC. Physiological mechanisms of eccentric contraction and its applications: a role for the giant titin protein[J]. Front Physiol, 2017, 8: 70. DOI: 10.3389/fphys.2017.00070.
- [14] Hoppeler H. Moderate load eccentric exercise; a distinct novel training modality[J]. Front Physiol, 2016, 7: 483. DOI: 10.3389/fphys.2016.00483.
- [15] Harris-Love MO. Safety and efficacy of submaximal eccentric strength training for a subject with polymyositis[J]. Arthritis Rheum, 2005, 53(3): 471-474. DOI: 10.1002/art.21185.
- [16] Clarkson MJ, May AK, Warmingtton SA. Chronic blood flow restriction exercise improves objective physical function: a systematic review[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1058. DOI: 10.3389/fphys.2019.01058.
- [17] Gualano B, Neves M Jr, Lima FR, et al. Resistance training with vascular occlusion in inclusion body myositis: a case study[J]. Med Sci Sports Exerc, 2010, 42(2): 250-254. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3181b18fb8.
- [18] Santos AR, Neves MT Jr, Gualano B, et al. Blood flow restricted resistance training attenuates myostatin gene expression in a patient with inclusion body myositis[J]. Biol Sport, 2014, 31(2): 121-124. DOI: 10.5604/20831862.1097479.
- [19] Jørgensen AN, Aagaard P, Nielsen JL, et al. Effects of blood-flow-restricted resistance training on muscle function in a 74-year-old male with sporadic inclusion body myositis: a case report[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2016, 36(6): 504-509. DOI: 10.1111/cpf.12259.
- [20] Jørgensen AN, Aagaard P, Frandsen, et al. Blood-flow restricted resistance training in patients with sporadic inclusion body myositis: a randomized controlled trial[J]. Scand J Rheumatol, 2018, 47(5): 400-409. DOI: 10.1080/03009742.2017.1423109.
- [21] Alexanderson H, Stenström CH, Lundberg I. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis[J]. Rheumatology (Oxford), 1999, 38(7): 608-611. DOI: 10.1093/rheumatology/38.7.608.
- [22] Johnson GL, Edwards DJ, Walters S, et al. The effectiveness of an individualized, home-based functional exercise program for patients with sporadic inclusion body myositis[J]. Clin Neuromuscul Dis, 2007, 8(4): 187-194. DOI: 10.1097/cnd.0b013e318123-7291.
- [23] Amato AA, Sivakumar K, Goyal N, et al. Treatment of sporadic inclusion body myositis with bimagrumab[J]. Neurology, 2014, 83(24): 2239-2246. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001070.
- [24] Amato AA, Badrising U, Benveniste O, et al. RESILIENT: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of bimagrumab in patients with sporadic inclusion body myositis[J]. Neurology, 2017, 88(Suppl 16): P1-P111.
- [25] Mendell JR, Sahenk Z, Al-Zaidy S, et al. Follistatin gene therapy for sporadic inclusion body myositis improves functional outcome[J]. Mol Ther, 2017, 25(4): 870-879. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.02.015.
- [26] Kwon I, Lee Y, Cosio-Lima LM, et al. Effects of long-term resistance exercise training on autophagy in rat skeletal muscle of chloroquine-induced sporadic inclusion body myositis[J]. J Exerc Nutr Biochem, 2015, 19(3): 225-234. DOI: 10.5717/jenb.2015.15090710.
- [27] Jeong JH, Yang DS, Koo JH, et al. Effect of resistance exercise on muscle metabolism and autophagy in sIBM[J]. Med Sci Sports Exerc, 2017, 49(8): 1562-1571. DOI: 10.1249/MSS.0000-0000-00001286.
- [28] Koo JH, Kang EB, Cho JY. Resistance exercise improves mitochondrial quality control in a rat model of sporadic inclusion body myositis[J]. Gerontology, 2019, 65(3): 240-252. DOI: 10.1159/000494723.

(编辑: 吕青远)