

· 综述 ·

阿尔茨海默病和帕金森病与肌少症的研究进展

刘秋皖, 张康睿, 谈政, 吴竹青, 王小强, 张持, 吴君仓*

(合肥市第二人民医院·安徽医科大学附属合肥医院神经内科, 合肥 230011)

【摘要】 阿尔茨海默病 (AD) 与帕金森病 (PD) 是最常见的神经系统退行性疾病, 与肌少症都是老年性疾病。现有研究表明, AD、PD 与肌少症间密切相关, 肌少症在 AD 与 PD 患者中具有较高患病率, 但其发生肌少症的机制尚未阐明。本文全面综述了这两种疾病合并肌少症的流行病学特点、发病机制及防治措施, 以期提高临床工作者对二者共病的认识。

【关键词】 阿尔茨海默病; 帕金森病; 神经系统退行性疾病; 肌少症

【中图分类号】 R741; R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2025. 02. 032

Research progress in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and sarcopenia

Liu Qiuwan, Zhang Kangrui, Tan Zheng, Wu Zhuqing, Wang Xiaoqiang, Zhang Chi, Wu Juncang*

(Department of Neurology, Hefei Second People's Hospital, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230011, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) are the most common neurodegenerative diseases, and both of them and sarcopenia are senile disease. Existing studies show that PD, AD, and sarcopenia are closely related. Sarcopenia has a high prevalence in AD and PD patients, but the mechanism of the occurrence of sarcopenia in these patients has not been clarified. In this paper, we comprehensively reviewed the epidemiological characteristics, pathogenesis, and prevention measures of these two diseases with comorbid sarcopenia in order to improve the understanding of their comorbidity in the clinical professionals.

【Key words】 Alzheimer's disease; Parkinson's disease; neurodegenerative diseases; sarcopenia

This work was supported by Key Generic Technology Research and Development Projects in Hefei (GJ2022SM07).

Corresponding author: Wu Juncang, E-mail: wujuncang126@126.com

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是最常见的神经系统退行性疾病, 其特征是中枢神经系统中神经元的逐渐和选择性丧失, 常见于老年人群中。肌少症同样是威胁老年人健康的重要疾病之一。1989 年美国学者 Rosenberg 针对老年人中出现的肌肉衰老首次提出肌少症的概念, 2019 年亚洲肌少症工作组基于亚洲的数据及人种的差异, 推出最新共识^[1], 即肌少症是一种与年龄相关的以肌量减少、肌力减弱 (和) 或个体能力下降为特征的骨骼肌病变。尽管近年来关于 AD 及 PD 与肌少症之间的相关性研究不断增加, 这两种疾病合并肌少症的患病率明显高于一般人群^[2, 3], 然而其具体的发病机制仍不十分明确。因此, 本文综述了这两种疾病与肌少症之间的研究进展, 以期提高患者的预后管理。

1 AD 与肌少症的联系

1.1 AD 合并肌少症的流行病学特点

目前关于 AD 与肌少症之间的关系尚缺乏多中心、大规模的流行病学调查。Burns 等^[4]发现, 与非痴呆受试者相比, 尽管早期 AD 受试者的体质量指数、体质量和脂肪测量值没有变化, 但受试者的总瘦质量明显减少, 这与脑萎缩和认知能力下降相关。而步态速度缓慢和握力下降也发现与认知障碍有关^[5, 6], 这些研究提示肌少症与 AD 之间有密切关系。基于这些观察研究, Sugimoto 等^[7]发现 AD 患者中肌少症患病率达到 23.3%, 提示肌少症存在痴呆特异性风险。Ogawa 等^[8]进一步的研究显示, 早期的 AD 患者肌少症患病率高达 36%, 并且随着 AD 病情程度的增加, 肌少症患病率显著提高。在另一项 1 175 例的大型队列研究中发现, 基线时更严重

收稿日期: 2024-04-06; 接受日期: 2024-08-20

基金项目: 合肥市关键共性技术研发项目 (GJ2022SM07)

通信作者: 吴君仓, E-mail: wujuncang126@126.com

的肌少症与晚年较高的 AD 患病率和轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 及更快的认知功能下降率相关^[2], 提示肌少症是晚年患有 AD 和 MCI 的危险因素。这些研究均表明肌少症与 AD 之间具有明确相关性, 肌少症可能是认知受损的独立危险因素。同时 meta 分析发现, 肌少症患者发生认知障碍的风险是无肌少症患者的 2.85 倍, 在矫正相关危险因素后, 其风险仍是其 2.25 倍, 这表明认知障碍与肌少症的关联性独立于研究人群、研究地域、肌少症测量方法以及诊断标准。因此, 肌少症是 AD 的危险因素, 也可以认为肌少症是 AD 发展过程中的一种表现, 肌少症与 AD 双相关系是可能的^[9]。

1.2 AD 合并肌少症的发病机制

1.2.1 大脑区域 研究发现, 管控运动功能与负责认知功能的大脑区域之间存在重叠, 比如额顶叶大脑皮质、海马、小脑和基底节区域^[10]。AD 的早期症状包括顶叶灰质的减少, 而 Hsu 等^[11]发现老年人的顶叶萎缩与肌少症有很大的联系, 肌少症可能是顶叶萎缩的独立危险因素。中度至重度顶叶萎缩、整体皮质萎缩和内侧颞叶萎缩在肌少症组均比非肌少症组更为常见。同年, 韩国的一项纵向研究显示肌少症加速灰质萎缩, 是顶叶灰质丢失的独立危险因素^[12]。此外, 神经化学物质的释放可能是肌少症相关脑萎缩的另一个因素。研究发现, 血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 浓度降低与海马体积降低有关, 而运动训练后 BDNF 水平升高与海马体积增加有关^[13]。

1.2.2 脑白质高信号 目前研究认为肌少症对 AD 的影响可能之一是由脑白质高信号 (white matter hyperintensities, WMH) 介导^[14]。研究发现, 与 MCI 和正常健康受试者相比, AD 患者的 WMH 与步态障碍高相关, 而局部脑区域 WMH 对特定的步态变化有不利影响^[15]。

1.2.3 β 淀粉样蛋白沉积和胆碱能神经支配的丧失 一项正电子发射断层扫描研究显示^[16], 在健康老年人和 MCI 受试者中, 大脑中的 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积与低步态速度之间存在关联。而壳核、枕叶皮质、楔前叶和前扣带的 A β 沉积则与 AD 患者缓慢的步态速度之间存在显著相关性, 为脑 A β 影响潜在的运动功能区域提供了额外的证据。有研究表明, AD 患者颞肌中 A β 42 的水平要高得多, 这表明外周组织中也存在 A β 前体及其代谢^[17]。而 A β 沉积物可能在胆碱能变性中起致病作用, 因为乙酰胆碱是神经肌肉连接处的主要神经递质。Torcinaro 等^[18]发现 AD 小鼠骨骼肌胆

碱能神经支配的丧失可能引起肌少症。

1.2.4 慢性炎症与氧化应激 慢性炎症可以通过多种病理生理途径加速肌肉蛋白分解和肌肉消耗, 在肌少症的发生发展中起重要作用^[19], 并已被证明可介导老年人的 AD^[20]。另一方面, 研究发现氧化应激与肌肉减少症^[21]和认知障碍^[22]有关。

1.2.5 缺乏运动及营养不良 缺乏运动^[23]和营养不良^[24]都与肌肉减少症和认知能力下降有关。一方面, AD 患者对周围环境的兴趣下降, 以及身体活动和运动能力下降, 可能导致肌少症的发展。另一方面, 肌少症患者由于身体活动不足, 其体内会减少对 BDNF 和胰岛素样生长因子 1 的分泌, 而这两种因子的减少是导致患者认知能力下降的重要原因^[24]。

2 PD 与肌少症的联系

2.1 PD 合并肌少症的流行病学特点

PD 是目前世界上发病仅次于阿尔茨海默病的第二大神经系统退行性疾病。既往研究发现, 与一般老年人群相比, PD 患者的肌少症患病率明显升高^[3]。使用不同的评估工具发现 PD 合并肌少症的流行病学数据差异较大^[25]。Cai 等^[26]通过 meta 分析发现 PD 患者肌少症的发生率为 6%~55.5%, 随机效应的总发生率为 29%。几项研究表明, 肌少症与 PD 的进展、运动症状的严重程度、Hoehn 和 Yahr 分期、跌倒的频率以及非运动症状的严重程度密切相关^[3, 27]。

2.2 PD 合并肌少症的发病机制

2.2.1 慢性炎症 许多与年龄有关的疾病是由慢性低度炎症引起的。一些炎症标志物, 包括 C-反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等, 已被发现介导 PD 和肌少症患者的发生和进展^[19, 28]。

2.2.2 脑结构和脑网络的改变 Wu 等^[29]发现在 PD 患者中大腿核心肌肉的丧失, 与左侧颞上回和右侧钩回灰质体积较小、更长的病程和女性有关, 而默认模式网络体积的减小导致任务相关网络在执行任务时活动不足, 从而导致运动功能较差。Lee 等^[30]的研究表明, 在 PD 患者中, 与非肌少症患者相比, 肌少症组有更高的 UPDRS-III 评分, 在参与执行功能的区域表现出较低的各向异性, 且肌肉质量下降与这些区域白质的完整性较差相关。研究推测, 脑内执行网络的 WM 改变, 如额-纹状体-丘脑回路, 可能是 PD 患者发生肌少症的危险因素。

2.2.3 运动单位数量减少 Drey 等^[31]研究发现, UPDRS-III 评分与早期肌少症显著相关, 提示这两种疾病的临床前期阶段可能存在一个共同途径, 肌少

症可能是PD临床前期的标志物。Caviness等^[32]发现,与健康对照组相比,PD患者手部肌肉的运动单位数明显更低。而Drey等^[33]之前的研究发现,在患有肌少症的老年人中,其运动神经元的数量减少,提示神经退行性变在肌少症中发病中发挥了关键作用。Krenovsky等^[34]发现,与健康对照组及帕金森综合征患者相比,神经源性肌肉减少症仅在PD患者中表现明显,75%的PD患者伴有肌肉减少症,其病理运动单位数指数降低。

2.2.4 继发性营养不良和体力活动减少 消化不良、便秘、吞咽困难和抑郁是PD常见的非运动症状,可导致患者摄入减少。另一方面,PD患者的体力活动水平降低,这些都是导致肌肉减少症的危险因素。而体力活动不足、热量摄入低的女性PD患者则更容易出现骨骼肌质量下降^[35]。

3 AD及PD合并肌少症的防治

目前关于AD和PD合并肌少症预防及治疗方面的研究极少,结合两者之间的共同病理生理学基础以及恶性循环,及早开展对肌少症的干预对两者的预后显得尤为必要。总的来说,体育锻炼结合营养治疗是目前肌少症的主要防治方式。

3.1 运动疗法

运动训练是一种获得和保持肌肉量和肌力最为有效的手段之一,渐进性抗阻运动^[36]可显著增加老年慢性病的肌肉量、肌力、提高步行速度,日常活动能力及生活质量。

3.2 营养补充

Hu等^[37]发现营养状况调节肌少症与认知功能的关系,提高营养状况可减轻肌少症对认知功能障碍的有害影响。补充蛋白质和氨基酸(抗氧化剂、长链脂肪酸、维生素D和肌酸)是治疗肌少症的主要预防和策略。在中国老年人肌少症诊疗专家共识中^[38]指出,对于明确诊断的肌少症患者建议每日蛋白质摄入量达到 $1.2 \sim 1.5 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,而对合并严重营养不良的肌少症患者每日蛋白质则需要补充到 $1.5 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 以上,蛋白质摄入需平均分布于每日的3~5餐中。

3.3 药物治疗

目前,药物治疗肌少症的临床效果尚不清楚。实验研究表明雄激素、选择性雄激素受体调节剂、蛋白质合成代谢药物、肌生成抑素抑制素、胃饥饿素和胃饥饿素受体激动剂以及肾素血管紧张素转换酶抑制剂等对肌少症的防治可能有一定的作用,但仍需要大量的研究进一步证实。

4 小结与展望

综上,AD和PD与肌少症之间密切相关,然而目前对于其之间的关系及相关机制认识尚需进一步的临床试验及试验支持探索。对于这两类神经系统退行性疾病的患者,早期筛查出肌少症患者,及早进行综合干预,可有效延缓疾病进展,对提高患者的生活质量具有重大的意义。

【参考文献】

- [1] Chen LK, Woo J, Assantachai P, *et al.* Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(3): 300–307. e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [2] Beeri MS, Leurgans SE, Delbono O, *et al.* Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline[J]. J Am Geriatr Soc, 2021, 69(7): 1826–1835. DOI: 10.1111/jgs.17206.
- [3] Peball M, Mählkecht P, Werkmann M, *et al.* Prevalence and associated factors of sarcopenia and frailty in Parkinson's disease: a cross-sectional study[J]. Gerontology, 2019, 65(3): 216–228. DOI: 10.1159/000492572.
- [4] Burns JM, Johnson DK, Watts A, *et al.* Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy[J]. Arch Neurol, 2010, 67(4): 428–433. DOI: 10.1001/archneurol.2010.38.
- [5] Abellan van Kan G, Rolland Y, Gillette-Guyonnet S, *et al.* Gait speed, body composition, and dementia. The EPIDOS-Toulouse cohort[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2012, 67(4): 425–432. DOI: 10.1093/gerona/glr177.
- [6] Hooghiemstra AM, Ramakers IHGB, Sistermans N, *et al.* Gait speed and grip strength reflect cognitive impairment and are modestly related to incident cognitive decline in memory clinic patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: findings from the 4C study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(6): 846–854. DOI: 10.1093/gerona/glx003.
- [7] Sugimoto T, Ono R, Murata S, *et al.* Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2016, 13(6): 718–726. DOI: 10.2174/1567205013666160211124828.
- [8] Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, *et al.* Sarcopenia and muscle functions at various stages of Alzheimer disease[J]. Front Neurol, 2018, 9: 710. DOI: 10.3389/fneur.2018.00710.
- [9] Peng TC, Chen WL, Wu LW, *et al.* Sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Nutr, 2020, 39(9): 2695–2701. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.12.014.
- [10] Belghali M, Chastan N, Cignetti F, *et al.* Loss of gait control assessed by cognitive-motor dual-tasks: pros and cons in detecting people at risk of developing Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Geroscience, 2017, 39(3): 305–329. DOI: 10.1007/s11357-017-9977-7.
- [11] Hsu YH, Liang CK, Chou MY, *et al.* Sarcopenia is independently associated with parietal atrophy in older adults[J]. Exp Gerontol,

- 2021, 151:111402. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111402.
- [12] Yu JH, Kim REY, Jung JM, *et al.* Sarcopenia is associated with decreased gray matter volume in the parietal lobe: a longitudinal cohort study[J]. BMC Geriatrics, 2021, 21(1): 622. DOI: 10.1186/s12877-021-02581-4.
- [13] Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(7): 3017–3022. DOI: 10.1073/pnas.1015950108.
- [14] Zhang K, Zhang K, Liu Q, *et al.* The relationship between sarcopenia, cognitive impairment, and cerebral white matter hyperintensity in the elderly[J]. Clin Interv Aging, 2023, 18: 547–555. DOI: 10.2147/CIA.S404734.
- [15] Ogama N, Endo H, Satake S, *et al.* Impact of regional white matter hyperintensities on specific gait function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6): 2045–2055. DOI: 10.1002/jcsm.12807.
- [16] Del Campo N, Payoux P, Djilali A, *et al.* Relationship of regional brain β -amyloid to gait speed[J]. Neurology, 2016, 86(1): 36–43. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002235.
- [17] Kuo YM, Kokjohn TA, Watson MD, *et al.* Elevated abeta42 in skeletal muscle of Alzheimer disease patients suggests peripheral alterations of A β PP metabolism[J]. Am J Pathol, 2000, 156(3): 797–805. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64947-4.
- [18] Torcinaro A, Ricci V, Strimpakos G, *et al.* Peripheral nerve impairment in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Brain Sci, 2021, 11(9): 1245. DOI: 10.3390/brainsci11091245.
- [19] Pan L, Xie W, Fu X, *et al.* Inflammation and sarcopenia: a focus on circulating inflammatory cytokines[J]. Exp Gerontol, 2021, 154:111544. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111544.
- [20] Kimura N, Aso Y, Yabuuchi K, *et al.* Modifiable lifestyle factors and cognitive function in older people: a cross-sectional observational study[J]. Front Neurol, 2019, 10: 401. DOI: 10.3389/fneur.2019.00401.
- [21] Gonzalez A, Simon F, Achiardi O, *et al.* The critical role of oxidative stress in sarcopenic obesity[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1–14. DOI: 10.1155/2021/4493817.
- [22] Franzoni F, Scarfò G, Guidotti S, *et al.* Oxidative stress and cognitive decline: the neuroprotective role of natural antioxidants[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 729757. DOI: 10.3389/fnins.2021.729757.
- [23] Sui SX, Williams LJ, Holloway-Kew KL, *et al.* Skeletal muscle health and cognitive function: a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 255. DOI: 10.3390/ijms22010255.
- [24] 杨文丽, 蒋倩雯, 李菲卡, 等. 肌少症与认知障碍的共同生物标志物研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2022, 21(6): 460–463. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.06.099.
- [25] Vetrano DL, Pisciotta MS, Laudisio A, *et al.* Sarcopenia in Parkinson disease: comparison of different criteria and association with disease severity[J]. J Am Med Dir Assoc, 2018, 19(6): 523–527. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.12.005.
- [26] Cai Y, Feng F, Wei Q, *et al.* Sarcopenia in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12: 598035. DOI: 10.3389/fneur.2021.598035.
- [27] Lima DP, De Almeida SB, Bonfadini JDC, *et al.* Clinical correlates of sarcopenia and falls in Parkinson's disease[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0227238. DOI: 10.1371/journal.pone.0227238.
- [28] Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, *et al.* Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(11): 657–673. DOI: 10.1038/s41577-022-00684-6.
- [29] Wu YN, Chen MH, Chiang PL, *et al.* Associations between brain structural damage and core muscle loss in patients with Parkinson's disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(1): 239. DOI: 10.3390/jcm9010239.
- [30] Lee CY, Chen HL, Chen PC, *et al.* Correlation between executive network integrity and sarcopenia in patients with Parkinson's disease[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(24): 4884. DOI: 10.3390/ijerph16244884.
- [31] Drey M, Hasmann SE, Krenovsky JP, *et al.* Associations between early markers of Parkinson's disease and sarcopenia[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 53. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00053.
- [32] Caviness JN, Smith BE, Clarke Stevens J, *et al.* Motor unit number estimates in idiopathic Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2002, 8(3): 161–164. DOI: 10.1016/s1353-8020(01)00007-4.
- [33] Drey M, Krieger B, Sieber CC, *et al.* Motoneuron loss is associated with sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2014, 15(6): 435–439. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.02.002.
- [34] Krenovsky JP, Bötzel K, Ceballos-Baumann A, *et al.* Interrelation between sarcopenia and the number of motor neurons in patients with Parkinsonian syndromes[J]. Gerontology, 2020, 66(4): 409–415. DOI: 10.1159/000505590.
- [35] Rivadeneyra J, Verhagen O, Bartulos M, *et al.* The impact of dietary intake and physical activity on body composition in Parkinson's disease[J]. Mov Disord Clin Pract, 2021, 8(6): 896–903. DOI: 10.1002/mdc3.13263.
- [36] 邵伟华, 高丽霞, 王素星, 等. 维生素 D 联合阻抗训练对老年肌少症患者骨骼肌质量、日常生活活动能力及血清学指标的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(9): 656–660.
- [37] Hu F, Liu H, Liu X, *et al.* Nutritional status mediates the relationship between sarcopenia and cognitive impairment: findings from the WCHAT study[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(12): 3215–3222. DOI: 10.1007/s40520-021-01883-2.
- [38] 刘娟, 丁清清, 周白瑜, 等. 中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, (8): 943–952. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.08.001.

(编辑: 温玲玲)