

· 综述 ·

## 肌少症生物标志物的研究进展

王湾湾, 马清\*

(首都医科大学附属北京友谊医院医疗保健中心, 北京 100050)

**【摘要】** 肌少症是一种由衰老引起的进行性骨骼肌肉量、肌肉力量和功能下降的老年综合征。肌少症十分常见,但经常被忽视且未得到合适的治疗。有效的生物标志物可促进肌少症的早期诊断和预后,为此本文结合文献综述了近年有关肌少症生物标志物的研究进展。

**【关键词】** 肌, 骨骼; 肌疾病; 肌少症

**【中图分类号】** R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.11.183

## Research progress on biomarkers of sarcopenia

WANG Wan-Wan, MA Qing\*

(Center of Medical Care and Health, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**【Abstract】** Sarcopenia is a geriatric syndrome of progressive decline in skeletal muscle mass, muscle strength and muscle function due to aging. Sarcopenia is very common but frequently overlooked and undertreated. Effective biomarker can enhance its early diagnosis and prognosis. For that purpose, this paper reviews progress in biomarkers for sarcopenia in recent years.

**【Key words】** muscle, skeletal; muscular diseases; sarcopenia

Corresponding author: MA Qing, E-mail: maqing3@163.com

老龄化的主要问题之一是骨骼肌肉量、肌肉力量和(或)功能逐渐丧失,即与年龄有关的肌少症(sarcopenia),它由 Rosenberg 于 1997 年第一次提出<sup>[1]</sup>,并在 2016 年国际疾病分类第 10 次临床修订(ICD-10-CM)中被列为 M62.84<sup>[2]</sup>。目前许多技术可用于评估骨骼肌肉量,包括核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、双能 X 射线吸收测定扫描(dual energy X-ray absorption measurement scan, DXA)和生物电阻抗分析(bioelectrical impedance analysis, BIA)。利用 MRI 和 CT 测量肌肉量被认为是量化肌肉质量的金标准,但这两种方法花费高、检查地点受限,CT 也有辐射<sup>[3]</sup>,因此未普及。DXA 由于花费和辐射低于 MRI 和 CT<sup>[4]</sup>,在临床被广泛使用。但是 DXA 无法衡量非常高和肥胖者的肌肉量,患者伴心力衰竭和肾功能衰竭等也会影响测量结果。BIA 简单易行,但易受年龄、种族、性别、仪器本身等各种因素影响。总之,目前诊断肌少症的方法应用前景都不好,而确定有效生物标志物对肌少症的

早期诊断和预后则至关重要<sup>[5]</sup>,为此,本文结合文献综述了近年有关肌少症生物标志物的研究进展。

### 1 炎症相关生物标志物

随着年龄增长体内会发生低水平的全身慢性炎症反应,衰老过程中体内血清促炎症因子水平可增加 2~4 倍,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。年龄相关的全身低度炎症反应在肌少症发生发展中起一定作用,原因可能是骨骼肌本身是炎症介质(如 IL-6)的重要来源。IL-6 的作用机制可能是肌肉组织含有较多的蛋白质,IL-6 可通过抑制蛋白质合成和促进分解而导致肌肉量减少。Rong 等<sup>[6]</sup>研究结果表明患肌少症老年人(61~90 岁)血清 IL-6 水平增高。而纳入 1 121 名欧洲健康老年人(65~79 岁)的多中心研究结果则表明,评估骨骼肌肉量的四肢体质量指数和骨骼肌质量指数(skeletal muscle mass index, SMI)与 IL-6 无相关性<sup>[7]</sup>。关于肌少症和 IL-6 关系

的研究目前大部分为横断面类型,样本量相对较小且肌少症诊断标准不同,因此 IL-6 能否作为一种肌少症生物标志物,仍需大量临床前瞻性研究证实。

## 2 激素相关生物标志物

### 2.1 胰岛素样生长因子 1

胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 又称促生长因子,它是肌肉生长和再生的重要介质<sup>[8]</sup>。IGF-1 信号传导通路包括磷脂酰肌醇-3 激酶和 Akt (或蛋白激酶 B) 通路,它不仅通过激活蛋白质合成途径促使肌肉肥大,而且通过抑制叉头转录因子 O (forkhead transcription factor O, FoxO) 阻止肌肉萎缩<sup>[9]</sup>。国外一项纳入 1 292 名社区老年人的前瞻性研究显示,老年人 IGF-1 水平越低,握力越小,身体活动能力越差<sup>[10]</sup>。国内多中心前瞻性研究表明,IGF-1 水平与肢体肌肉质量 ( $r=0.360$ ) 和肌力 ( $r=0.362$ ) 显著正相关 ( $P<0.001$ )<sup>[11]</sup>。

### 2.2 肌肉生长抑制素

肌肉生长抑制素 (myostatin, Mstn) 是一种肌肉来源的蛋白质,它可促进骨骼肌中蛋白质水解,并抑制其合成,负向调节骨骼肌代谢<sup>[11]</sup>。研究表明 Mstn 抗体 (LY2495655) 治疗 24 周可增加骨骼肌肉量和改善骨骼肌功能<sup>[13]</sup>。然而,一项对 463 名台湾健康社区老年人的研究表明,Mstn 低水平与男性骨骼肌质量降低有关,而与女性骨骼肌质量降低无关<sup>[14]</sup>。另有研究还表明 Mstn 水平和身体活动能力正相关,运动干预可使男性血清 Mstn 水平升高<sup>[15]</sup>。这种性别差异可能是由于雄激素对 Mstn 表达的刺激所致。目前 Mstn 与肌肉量及功能的关系仍存在争议,但它作为肌少症的一种潜在生物标志物值得进一步研究。

## 3 循环介质相关生物标志物

### 3.1 III型前胶原氨基端原肽

III型前胶原氨基端原肽 (type III procollagen amino terminal propeptide, P III NP) 是 III型前胶原肽裂解产生 III型胶原的过程中生成的一种片段,随着骨骼肌重塑,P III NP 释放增加。既往研究已证实它可作为运动训练<sup>[16]</sup>和药物干预<sup>[17]</sup>导致肌肉重塑的一种标志物。然而有研究表明,P III NP 只与老年女性的肌肉量有关 ( $P=0.003$ )<sup>[18]</sup>,因此它可能只能作为老年女性肌肉质量的一种生物标志物。

### 3.2 循环骨骼肌特异性肌钙蛋白 T

研究表明,循环骨骼肌特异性肌钙蛋白 T (serum levels of skeletal muscle-specific troponin T,

sTnT) 可作为肌节功能障碍和肌肉丢失的标志物<sup>[19]</sup>。sTnT 参与肌肉收缩,生理情况下血液中只有微量 sTnT,但在骨骼肌损伤、肌营养不良、神经肌肉疾病情况下,血液 sTnT 水平升高<sup>[20]</sup>。一项老年社区人群 (64~94 岁) 的研究结果显示,10 周的力量训练可使老年人血清 sTnT 水平下降 56%,肌肉强度得到改善 (握力增加 1.8 kg)<sup>[19]</sup>,提示 sTnT 可作为评估体育锻炼对肌肉功能影响的指标<sup>[21]</sup>。

### 3.3 循环 C-末端聚集蛋白片段

研究表明,循环 C-末端聚集蛋白片段 (C-terminal agrin fragment, CAF) 可作为骨骼肌质量和功能的一种潜在标志物<sup>[22]</sup>。聚集蛋白是运动神经元来源的蛋白多糖,与神经肌肉接头 (neuromuscular junction, NMJ) 的组成和稳定密切相关,在 NMJ 中被神经胰蛋白酶降解<sup>[23]</sup>。啮齿类动物实验表明,过多聚集蛋白裂解将导致 NMJ 破坏、肌纤维失神经支配和肌少症早期发展<sup>[24]</sup>。Marzetti 等<sup>[25]</sup>的研究表明,社区老年人和老年髋部骨折患者中,肌少症患者血清 CAF 水平明显高于非肌少症患者 [ $(172.2 \pm 47.5)$  和  $(93.1 \pm 44.0)$  pmol/L;  $P<0.001$ ]。Scherbakov 等<sup>[26]</sup>的研究表明,相比健康对照组,急性脑卒中患者血清 CAF 水平更高,且其水平与肌肉强度和身体功能负相关,由此可推测 CAF 可能是 NMJ 功能障碍所致肌少症的生物标志物<sup>[27]</sup>。

### 3.4 血浆细胞外热休克蛋白 72

血浆细胞外热休克蛋白 72 (plasma heat shock protein 72, eHsp72) 为一种分子伴侣保护蛋白质,它能识别受损的蛋白质,并使其修复或水解。血浆中 eHsp72 浓度升高表示细胞处于持续应激状态,可致肌肉量丢失,已被提议作为肌少症的一种生物标志物<sup>[28]</sup>。Perreault 等<sup>[29]</sup>研究表明,老年男性肌少症患者经过 16 周的抗阻训练后,eHsp72 水平下降 ( $P=0.04$ ),骨骼肌肉量增加 ( $P<0.035$ );血浆 eHsp72 水平与肌肉质量 ( $OR=2.72, P<0.01$ )、握力 ( $OR=2.60, P<0.01$ ) 和步速 ( $OR=1.82, P<0.01$ ) 负相关。

### 3.5 骨黏连蛋白或富含半胱氨酸的酸性蛋白

骨黏连蛋白或富含半胱氨酸的酸性蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 是一种细胞外酸性基质糖蛋白,由大多数组织分泌,在骨质矿化和细胞基质相互作用中具有一定意义。SPARC 在各种类型肌肉疾病患者中高度表达,包括 Duchenne 型肌营养不良症 (duchenne muscular dystrophy, DMD)、先天性肌营养不良症和包涵体肌炎。小鼠骨骼肌 SPARC 缺乏可导致肌纤维萎缩,提

示衰老肌肉中 SPARC 水平降低可能与肌少症有关<sup>[30]</sup>。有研究表明年老久坐小鼠 SPARC 水平升高,但终身跑步小鼠其水平与年轻小鼠一致<sup>[31]</sup>。老年人肌肉中 SRARC 水平降低可能与肌细胞减少有关<sup>[32]</sup>。目前尚无肌少症与 SPARC 的临床研究, SPARC 作为一种生物标志物还需大量临床数据支持。

#### 4 其他生物标志物

Kashani 等<sup>[33]</sup>开发了肌肉减少症指数(sarcopenia index, SI), 计算公式: SI = 血清肌酐/血清胱抑素 C。肌酐和胱抑素 C 常用于评估肾小球滤过率, 血清肌酐是磷酸肌酸的衍生物, 既反映肾功能, 又反映肌肉量。胱抑素 C 是所有有核细胞产生的一种小分子蛋白质, 不受性别、年龄、肌肉量影响, 因此评估肾小球滤过率时, 无需担心肌肉量和营养状况。肾功能正常人群中 SI 可用于估计骨骼肌质量。Yang 等<sup>[34]</sup>纳入 417 例接受结直肠癌根治性手术患者的研究结果显示, SI 与骨骼肌肉量密切相关 ( $r=0.537$ ,  $P<0.001$ ), 并与术后短期并发症有关。肺移植受者中 SI 与 CT 测量的 L2 和 L3 椎体水平肌肉表面积显著相关<sup>[35]</sup>。一项针对日本社区老年人的研究结果证实, SI 与肌肉量和身体功能正相关<sup>[36]</sup>。

综上所述, 年龄增长常伴老年综合征, 肌少症是一种重要的老年综合征, 可引起一系列负性临床事件, 早期识别和干预肌少症可改善老年人生活质量和降低医疗费用。由于肌少症的定义和病理生理学机制未完全明确, 诊断仍较困难。目前临床常用 DXA 评估骨骼肌肉量, 但肌少症的诊断不仅涉及骨骼肌肉量, 还涉及肌肉力量和功能。尽管潜在生物标志物可用于评估骨骼肌肉量、肌肉力量和功能中的某方面, 对识别肌少症有帮助, 但仍没有用于临床, 后期需大量研究证实。

#### 【参考文献】

[1] Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance[J]. J Nutr, 1997, 127(Suppl 5): S990-S991. DOI: 10.1093/jn/127.5.990S.

[2] Cao L, Morley JE. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an international classification of disease, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM) code[J]. J Am Med Dir Assoc, 2016, 17(8): 675-677. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.06.001.

[3] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on sarcopenia in older people[J]. Age Ageing, 2010, 39(4): 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.

[4] Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, et al. The role of DXA in

sarcopenia[J]. Aging Clin Exp Res, 2016, 28(6): 1047-1060. DOI: 10.1007/s40520-016-0589-3.

[5] Scharf G, Heineke J. Finding good biomarkers for sarcopenia[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2012, 3(3): 145-148. DOI: 10.1007/s13539-012-0081-7.

[6] Rong YD, Bian AL, Hu HY, et al. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10[J]. BMC Geriatr, 2018, 18(1): 308. DOI: 10.1186/s12877-018-1007-9.

[7] Santoro A, Guidarelli G, Ostan R, et al. Gender-specific association of body composition with inflammatory and adipose-related markers in healthy elderly Europeans from the NU-AGE study[J]. Eur Radiol, 2019, 29(9): 4968-4979. DOI: 10.1007/s00330-018-5973-2.

[8] Goldspink G. Loss of muscle strength during aging studied at the gene level[J]. Rejuvenation Res, 2007, 10(3): 397-405. DOI: 10.1089/rej.2007.0597.

[9] Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al. The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors[J]. Mol Cell, 2004, 14(3): 395-403.

[10] van Nieuwpoort IC, Vlot MC, Schaap LA, et al. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(2): 73-84. DOI: 10.1530/EJE-18-0076.

[11] Li CW, 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. DOI: 10.1002/jcsm.12417.

[12] Rodgers BD, Garikipati DK. Clinical, agricultural, and evolutionary biology of myostatin: a comparative review[J]. Endocr Rev, 2008, 29(5): 513-534. DOI: 10.1210/er.2008-0003.

[13] Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(12): 948-957. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00298-3.

[14] Peng LN, Lee WJ, Liu LK, et al. Healthy community-living older men differ from women in associations between myostatin levels and skeletal muscle mass[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(4): 635-642. DOI: 10.1002/jcsm.12302.

[15] Arrieta H, Hervas G, Rezola-Pardo C, et al. Serum myostatin levels are higher in fitter, more active, and non-frail long-term nursing home residents and increase after a physical exercise intervention[J]. Gerontology, 2019, 65(3): 229-239. DOI: 10.1159/000494137.

[16] Fragala MS, Jajtner AR, Beyer KS, et al. Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2014, 5(2): 139-148. DOI: 10.1007/s13539-013-0120-z.

[17] Chen F, Lam R, Shaywitz D, et al. Evaluation of early biomarkers of muscle anabolic response to testosterone[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2011, 2(1): 45-56. DOI: 10.1007/s13539-011-0021-y.

[18] Berry SD, Ramachandran VS, Cawthon PM, et al. Procollagen type III N-terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross-sectional study[J]. J Frailty Aging, 2013, 2(3): 129-134.

[19] Abreu EL, Cheng AL, Kelly PJ, et al. Skeletal muscle troponin as a novel biomarker to enhance assessment of the impact of

- strength training on fall prevention in the older adults[J]. *Nurs Res*, 2014, 63(2): 75-82. DOI: 10.1097/NNR.000000000000018.
- [20] Huxley AF, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres[J]. *Nature*, 1954, 173(4412): 971-973. DOI: 10.1038/173971a0.
- [21] Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia; the search for emerging biomarkers[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 22: 58-71. DOI: 10.1016/j.arr.2015.05.001.
- [22] Landi F, Calvani R, Lorenzi M, *et al.* Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: results from the iSIRENTE study[J]. *Exp Gerontol*, 2016, 79: 31-36. DOI: 10.1016/j.exger.2016.03.012.
- [23] Stephan A, Mateos JM, Kozlov SV, *et al.* Neurotysin cleaves agrin locally at the synapse[J]. *FASEB J*, 2008, 22(6): 1861-1873. DOI: 10.1096/fj.07-100008.
- [24] Butikofer L, Zurlinden A, Bolliger MF, *et al.* Destabilization of the neuromuscular junction by proteolytic cleavage of agrin results in precocious sarcopenia[J]. *FASEB J*, 2011, 25(12): 4378-4393. DOI: 10.1096/fj.11-191262.
- [25] Marzetti E, Calvani R, Lorenzi M, *et al.* Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older hip fractured patients[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 60: 79-82. DOI: 10.1016/j.exger.2014.10.003.
- [26] Scherbakov N, Knops M, Ebner N, *et al.* Evaluation of C-terminal agrin fragment as a marker of muscle wasting in patients after acute stroke during early rehabilitation [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, 7(1): 60-67. DOI: 10.1002/jcsm.12068.
- [27] Gagliano-Juca T, Storer TW, Pencina KM, *et al.* Testosterone does not affect agrin cleavage in mobility-limited older men despite improvement in physical function[J]. *Andrology*, 2018, 6(1): 29-36. DOI: 10.1111/andr.12424.
- [28] Ogawa K, Kim HK, Shimizu T, *et al.* Plasma heat shock protein 72 as a biomarker of sarcopenia in elderly people[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2012, 17(3): 349-359. DOI: 10.1007/s12192-011-0310-6.
- [29] Perreault K, Courchesne-Loyer A, Fortier M, *et al.* Sixteen weeks of resistance training decrease plasma heat shock protein 72 (eHSP72) and increase muscle mass without affecting high sensitivity inflammatory markers' levels in sarcopenic men[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(2): 207-214. DOI: 10.1007/s40520-015-0411-7.
- [30] Nakamura K, Nakano S, Miyoshi T, *et al.* Loss of SPARC in mouse skeletal muscle causes myofiber atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(5): 791-799. DOI: 10.1002/mus.23822.
- [31] Nilsson MI, Bourgeois JM, Nederveen JP, *et al.* Lifelong aerobic exercise protects against inflammaging and cancer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): e210863. DOI: 10.1371/journal.pone.0210863.
- [32] Nakamura K, Yamanouchi K, Nishihara M. Transdisciplinary approach for sarcopenia. Molecular mechanism of sarcopenia; the role of skeletal muscle niche component SPARC in the regulation of myogenesis and adipogenesis and its alteration with age[J]. *Clin Calcium*, 2014, 24(10): 1471-1478. DOI: 10.1007/s12192-014-0411-7.
- [33] Kashani KB, Frazee EN, Kukralova L, *et al.* Evaluating muscle mass by using markers of kidney function: development of the sarcopenia index[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(1): e23-e29. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002013.
- [34] Yang J, Zhang T, Feng D, *et al.* A new diagnostic index for sarcopenia and its association with short-term postoperative complications in patients undergoing surgery for colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*, 2019, 21(5): 538-547. DOI: 10.1111/codi.14558.
- [35] Kashani K, Sarvottam K, Pereira NL, *et al.* The sarcopenia index: a novel measure of muscle mass in lung transplant candidates[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(3): e13182. DOI: 10.1111/ctr.13182.
- [36] Kusunoki H, Tsuji S, Wada Y, *et al.* Relationship between sarcopenia and the serum creatinine/cystatin C ratio in Japanese rural community-dwelling older adults[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 3(1): e57. DOI: 10.17987/jcsm-cr.v3i1.57.

(编辑: 王彩霞)

## · 消 息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路 28 号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhlnldq@mode301.cn