

· 综述 ·

肌少症的诊治研究新进展

尚健民, 欧汝威*

(四川大学华西医院神经内科, 成都 610041)

【摘要】 肌少症是一种进行性和全身性的骨骼肌疾病,会导致肌肉含量加速损失及躯体功能下降。据报道,全球范围内社区中肌少症的总体患病率约为 10%,而中国社区中肌少症的患病率约为 12%。肌少症与衰老、激素缺乏、慢性炎症、线粒体功能障碍、营养不足和缺乏身体活动等因素导致的运动神经元、卫星细胞数量减少和肌肉损失有关。肌少症的诊断是四肢骨骼肌含量减少和力量减弱,伴有或不伴有躯体功能降低。肌少症的治疗包括非药物和药物治疗。非药物治疗包括抗阻运动、血流限制性训练和营养补充等,而药物治疗缺乏证据。早期诊断和干预肌少症可减少不良结果的发生。本文从肌少症的流行病学、病理生理学、诊断和治疗等方面展开综述。

【关键词】 肌少症;骨骼肌;诊断;干预

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.08.134

Research progress in the diagnosis and treatment of sarcopenia

Shang Jianmin, Ou Ruwei*

(Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Sarcopenia is a progressive and generalized skeletal muscle disease that causes accelerated loss of skeletal muscle mass and function. The prevalence of sarcopenia in the community is about 10% globally but about 12% in China. Sarcopenia is associated with the decreased numbers of motor neurons and satellite cells, and muscle loss resulting from factors including aging, hormonal deficiencies, chronic inflammation, mitochondrial dysfunction, nutritional deficiencies, and physical inactivity. The diagnosis of sarcopenia is made based on the lower muscle mass and decreased muscle strength with or without reduced physical performance. Its treatment includes non-pharmaceutical and pharmaceutical options. The former includes resistance exercise, blood flow restriction training, and nutritional supplementation, but effects of medications lack evidence. Early diagnosis and intervention of sarcopenia can reduce the occurrence of adverse outcomes. This review focuses on the epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of sarcopenia.

【Key words】 sarcopenia; skeletal muscle; diagnosis; intervention

Corresponding author: Ou Ruwei, E-mail: ouruwei@aliyun.com

肌少症被定义为随着年龄的增长,骨骼肌含量减少和力量减弱的肌肉疾病^[1]。肌少症最初被认为是一种与年龄相关的老年人疾病,但最新的观点认为肌肉含量和力量的下降可始于 40 岁,甚至出现在更早的时期^[2]。肌少症不仅与年龄相关,而且还与一系列疾病有关^[2]。肌少症可增加跌倒、功能衰退、虚弱、认知障碍和死亡率的风险^[3],导致患者的生活质量下降,使经济负担及医疗保健成本显著增加^[4]。

老年人如果没有明显的渐进性肌肉减少的病因,则诊断为与年龄相关的(原发性)肌少症。继发性肌少症是由全身性疾病引起的,如癌症、心血管疾病、慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、代谢性疾病和神

经肌肉疾病等^[5]。继发性肌少症的常见潜在原因包括与营养相关的低蛋白与能量摄入、微量营养素缺乏、吸收不良和胃肠道疾病;长期卧床休息、不活动或久坐的生活方式;骨和关节疾病、包括慢性心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病在内的心肺疾病、代谢紊乱(特别是糖尿病)、内分泌疾病(特别是雄激素缺乏)、神经系统疾病、癌症和肝肾疾病等,这些潜在原因会导致继发性肌少症在早期阶段发生^[2]。

1 肌少症的相关流行病学研究

国外的一项系统回顾和 Meta 分析认为社区中老年人肌少症的总体患病率约为 10%,其中男性和女性患病率分别为 11% 和 9%;住院男性和女性分

别为 23% 和 24%; 疗养院男性和女性患病率分别为 51% 和 31%^[6]。最新的 Meta 分析发现, 严重肌少症的汇总患病率为 2.0%~9.0%^[7]。据报道, 非亚洲人群肌少症的患病率高于亚洲人群(男性: 11% 和 10%; 女性: 12% 和 9%)^[8]。亚洲和非亚洲老年人的体型、文化背景、种族特征、饮食等不同是导致其患病率差异的可能原因^[8]。然而, 国内一项纳入 58 项研究的 Meta 分析发现, 中国社区内老年男性和女性患病率分别为 12.9% 和 11.2%; 住院男性和女性的患病率分别为 29.7% 和 23.0%; 疗养院男性和女性的患病率为 26.3% 和 33.7%^[9]。国内另一项纳入 6 172 名 60~94 岁参与者的系统评价认为, 可能的肌少症、肌少症和重度肌少症的患病率分别为 38.5%、18.6% 和 8.0%, 提示中国存在大量的肌少症患者^[10]。

2 肌少症的发病机制

肌少症的发病机制可能与衰老、慢性炎症、激素水平减少、线粒体功能障碍、营养不足和缺乏身体活动等因素导致的运动神经元、卫星细胞数量减少和肌肉损失相关^[11]。衰老可直接导致肌纤维的丢失并伴随着运动神经元数量的减少和肌肉卫星细胞功能的丧失, 这是导致肌肉力量下降的主要因素^[12]。激素合成代谢信号的减少和通过促炎细胞因子介导的分解代谢信号的增加可共同造成肌肉损失^[13]。包括睾酮、生长激素、甲状腺激素和胰岛素样生长因子在内的这些激素均会参与调节肌肉中蛋白质的合成代谢和分解代谢过程, 衰老或其他因素导致激素水平的下降可造成肌肉合成代谢减少, 导致肌肉质量和力量的损失^[12]。此外, 衰老可引起慢性炎症中促炎细胞因子水平轻度升高, 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6), 白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和趋化因子等, 通过细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 促进炎症细胞的浸润, 使肌肉恶化。与健康的年轻人相比, 老年人血液中 TNF- α 和 IL-6 的水平增加了 2~4 倍。这些炎症细胞因子可导致线粒体功能障碍及活性氧的过量产生, 促进骨骼肌细胞凋亡, 导致肌肉蛋白降解增加, 从而减少肌肉含量, 降低肌力和躯体功能^[12]。受损线粒体的积累和线粒体自噬的减少导致线粒体损伤相关分子模式 (mitochondrial damage-related molecular patterns, mDAMPs) 的生成, 炎症和 mDAMPs 可协同促进肌少症^[14]。mDAMPs 可以激活 toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 通路, 触发 NF- κ B 信号通路, 从而增

加 IL-6 和 TNF- α 的表达。受损的线粒体可激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体, 增强炎症反应, 并可能导致焦亡, 进而导致肌少症^[15]。营养摄取不足导致营养不良, 影响蛋白质的合成, 也是导致肌少症的一个重要原因^[12]。此外, 缺乏运动也是肌少症的重要危险因素。研究表明, 与运动更活跃的患者相比, 久坐或卧床不起的患者肌纤维和力量的下降更为明显^[11]。

3 肌少症的诊断

目前肌少症的诊断尚未完全统一。本文主要介绍 2019 年亚洲肌少症工作组 (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) 颁布的识别和诊断老年人患有肌少症或可能肌少症风险的算法, 可用于医院和研究机构或基于社区的卫生保健和筛查的病例发现、评估和诊断^[16]。简易五项评分问卷是最常用的肌少症筛选工具, 但灵敏度较低。目前的研究致力于开发新的筛查手段以弥补其低灵敏度的不足, 但未来仍需要大量的研究以检测相关筛查工具的性能和可用性^[17]。AWGS 2019 引入了新概念“可能的肌少症”, 定义为肌肉力量减弱, 伴有或不伴有低躯体功能, 用于初级卫生保健和预防服务, 但不用于医院或研究机构^[16]。一项纳入 349 例患者的研究发现, 男性和女性中“可能的肌少症”对预测肌少症的灵敏度分别为 0.893 和 0.921, 特异度分别为 0.990 和 0.870, 表明“可能的肌少症”对最终肌少症具有良好的诊断准确性。同时该研究发现, 小腿围 (calf circumference, CC) 极度降低是肌肉含量和躯体功能下降的一个重要因素, 因此, 对于 CC 极度降低的患者, 应积极检查肌少症并进行早期干预, 可能有助于提高初级保健和社区对肌少症的检测灵敏度^[18]。对于医院和研究机构, 则需要确定患者是否合并有导致肌少症的病因, 并对其进行筛查, 再对肌肉力量、四肢骨骼肌含量和躯体功能进行检测。需要注意的是, 双能 X 线吸收测定 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 辐射量小, 成本低且操作简便, 常用于肌少症的诊断评估。但与 CT 和 MRI 相比, DXA 可能会低估肌肉含量减少的程度, 无法测量肌肉内脂肪含量, 且准确性也相对较差^[19]。

由于肌少症诊断方法的局限性, 目前临床对于肌少症的生物标志物日益关注, 但肌少症发病机制复杂, 尚未发现单一的生物标志物能可靠地反映肌少症的全部特征^[20]。研究热点已从寻求单一的生物标志物转向构建生物标志物模型。有研究通过

6种血清生物标志物(Ⅲ型前胶原氨基端原肽、C端集蛋白片段22、骨连接素、鸢尾素、脂肪酸结合蛋白3和巨噬细胞迁移抑制因子)构建累积风险积分,预测肌少症的曲线下面积(area under the curve, AUC)可达0.793^[21]。此外,有学者发现血浆神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)浓度与老年人的肌肉质量和力量显著相关,预测肌少症的AUC可达0.726,但还需要更多的研究来进一步阐明血浆NfL水平在肌少症评估中的诊断潜力^[22]。

4 肌少症的治疗干预措施

对于患有肌少症的老年人群,充分考虑各种因素,给予最适当的治疗及早期干预十分重要。对肌少症的干预措施主要包括抗阻训练、血流限制性训练、营养补充和药物治疗。目前,公认的治疗肌少症或减少其恶化最有效的干预措施是抗阻训练。抗阻训练可改善肌肉质量、力量和功能,增加老年人群的肌肉质量和握力,并减少住院时间^[23]。有研究认为应该对抗阻训练施行特异性的处方,包括训练频率、运动选择、运动强度、运动量和休息时间,提供2次/周,每次1~3组,6~12次重复的定期抗阻训练治疗计划,并为未来抗阻训练标准化干预提供参考^[24]。

由于老年人无法承受高强度的抗阻训练,因此低强度的血流限制性训练被作为一项训练替代。血流限制性训练是一种通过气压止血带减少流向肌肉的血液流量的方法。有研究认为血流限制性训练可以减轻老年患者肌少症的发生,并降低与年龄相关的残疾风险^[25]。但值得注意的是,低强度血流限制训练也应该在专业人员的监督下进行。

肌少症的另一主要治疗方案为营养干预,包括补充蛋白质、维生素D和亮氨酸等,通常与上述体育训练计划相结合。维生素D缺乏与肌少症密切相关。有研究发现,小鼠肌细胞中维生素D受体的减少直接影响肌肉的大小和力量,表明维生素D参与调节肌肉功能和大小^[26]。也有研究发现补充维生素D可以调节细胞周期基因表达、肌肉细胞分化和防止衰老,增加肌力和肌肉质量。然而,有助于改善肌肉质量和功能的剂量水平、频率和作用时间尚未明确^[27]。补充富含氨基酸的蛋白质补充剂可以维持肌肉质量,对预防肌少症具有重要作用。此外,研究发现单独补充亮氨酸可以显著改善患者的躯体功能(如步行时间),但不能改善老年人的肌肉质量和肌肉力量。维生素D与亮氨酸联合补充剂对老年人的肌肉力量和躯体功能(包括握力和步态速度)有显著益处,提示营养补充剂的组合将是改善

肌少症的可行选择^[28]。因此,有研究评估了补充富含亮氨酸和维生素D的乳清蛋白营养配方,即以肌肉为靶向的口服营养补充剂(muscle-targeted oral nutritional supplementation, MT-ONS)对于肌少症的疗效,发现MT-ONS是治疗老年肌少症患者的有效疗法,有助于缩短康复时间,提高出院患者比例,不仅可以改善临床症状,还可以减少医疗资源消耗,可作为一线治疗方案提供。但无法确定干预的持续时间,长期大量使用会导致耐受,未来的研究应解决长期补充营养剂的功效和耐受性的相关问题^[29]。

目前尚无特定的药物被批准用于治疗肌少症^[2]。生长激素、肌生长抑制素抑制剂、血管紧张素抑制剂、血管紧张素转化酶抑制剂、选择性雄激素受体调节剂、快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂、二甲双胍和褪黑素等仍处于活跃研究状态,期待未来相关药物的成功研发以促进肌少症的标准化治疗^[30]。

5 小 结

随着人口的老齡化形势逐渐严峻,未来肌少症的患病率将会不断增加。目前,我国对肌少症的研究仍处于起步阶段,诊断方法与治疗方案尚不完善。现阶段,需要尽早识别肌少症的相关危险因素以预防肌少症及相关并发症的发生。未来的研究应侧重于改进肌少症的诊断方法和治疗方法,如开发用于早期筛查的生物标志物,融合临床指标、生物标志物和影像学标志物,构建肌少症的临床预测模型,完善对肌少症相关药物治疗的研究。

【参考文献】

- [1] Sanchez-Rodriguez D, Marco E, Cruz-Jentoft AJ. Defining sarcopenia: some caveats and challenges[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2020, 23(2): 127-132. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000621.
- [2] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2636-2646. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.
- [3] Chen X, Cao M, Liu M, *et al.* Association between sarcopenia and cognitive impairment in the older people: a meta-analysis[J]. Eur Geriatr Med, 2022, 13(4): 771-787. DOI:10.1007/s41999-022-00661-1.
- [4] Bruyère O, Beaudart C, Ethgen O, *et al.* The health economics burden of sarcopenia: a systematic review[J]. Maturitas, 2019, 119: 61-69. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.11.003.
- [5] Sasaki KI, Fukumoto Y. Sarcopenia as a comorbidity of cardiovascular disease[J]. J Cardiol, 2022, 79(5): 596-604. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.10.013.
- [6] Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, *et al.* Differences in the prevalence of sarcopenia in community-dwelling, nursing home and hospitalized individuals. A systematic review and Meta-analysis[J]. J

- Nutr Health Aging, 2020, 24(1): 83–90. DOI: 10.1007/s12603-019-1267-x.
- [7] Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, *et al.* Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(1): 86–99. DOI: 10.1002/jcsm.12783.
- [8] Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, *et al.* Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies[J]. J Diabetes Metab Disord, 2017, 16: 21. DOI: 10.1186/s40200-017-0302-x.
- [9] Chen Z, Li WY, Ho M, *et al.* The prevalence of sarcopenia in Chinese older adults: Meta-analysis and Meta-regression [J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1441. DOI: 10.3390/nu13051441.
- [10] Wu X, Li X, Xu M, *et al.* Sarcopenia prevalence and associated factors among older Chinese population: findings from the China health and retirement longitudinal study[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e247617. DOI: 10.1371/journal.pone.0247617.
- [11] Cannataro R, Carbone L, Petro JL, *et al.* Sarcopenia: etiology, nutritional approaches, and miRNAs [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9724. DOI: 10.3390/ijms22189724.
- [12] Nishikawa H, Fukunishi S, Asai A, *et al.* Pathophysiology and mechanisms of primary sarcopenia (review) [J]. Int J Mol Med, 2021, 48(2): 156. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4989.
- [13] Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia[J]. Clin Geriatr Med, 2017, 33(1): 17–26. DOI: 10.1016/j.cger.2016.08.002.
- [14] Irazoki A, Martinez-Vicente M, Aparicio P, *et al.* Coordination of mitochondrial and lysosomal homeostasis mitigates inflammation and muscle atrophy during aging[J]. Aging Cell, 2022, 21(4): e13583. DOI: 10.1111/ace1.13583.
- [15] Jimenez-Gutierrez GE, Martínez-Gómez LE, Martínez-Armenta C, *et al.* Molecular mechanisms of inflammation in sarcopenia: diagnosis and therapeutic update[J]. Cells, 2022, 11(15): 2359. DOI: 10.3390/cells11152359.
- [16] 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.
- [17] Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S, *et al.* Screening tools for sarcopenia[J]. In Vivo, 2021, 35(6): 3001–3009. DOI: 10.21873/in vivo.12595.
- [18] Ueshima J, Maeda K, Shimizu A, *et al.* Diagnostic accuracy of sarcopenia by “possible sarcopenia” premiered by the Asian Working Group for Sarcopenia 2019 definition[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2021, 97: 104484. DOI: 10.1016/j.archger.2021.104484.
- [19] Tagliafico AS, Bignotti B, Torri L, *et al.* Sarcopenia: how to measure, when and why[J]. Radiol Med, 2022, 127(3): 228–237. DOI: 10.1007/s11547-022-01450-3.
- [20] Calvani R, Marini F, Cesari M, *et al.* Biomarkers for physical frailty and sarcopenia[J]. Aging Clin Exp Res, 2017, 29(1): 29–34. DOI: 10.1007/s40520-016-0708-1.
- [21] Qaisar R, Karim A, Muhammad T, *et al.* Prediction of sarcopenia using a battery of circulating biomarkers[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 8632. DOI: 10.1038/s41598-021-87974-6.
- [22] Pratt J, De Vito G, Segurado R, *et al.* Plasma neurofilament light levels associate with muscle mass and strength in middle-aged and older adults: findings from GenoFit [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(3): 1811–1820. DOI: 10.1002/jcsm.12979.
- [23] Papadopoulou SK, Papadimitriou K, Voulgaridou G, *et al.* Exercise and nutrition impact on osteoporosis and sarcopenia — the incidence of osteosarcopenia: a narrative review[J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4499. DOI: 10.3390/nu13124499.
- [24] Hurst C, Robinson SM, Witham MD, *et al.* Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery [J]. Age Ageing, 2022, 51(2): afac003. DOI: 10.1093/ageing/afac003.
- [25] Lopes KG, Bottino DA, Farinatti P, *et al.* Strength training with blood flow restriction — a novel therapeutic approach for older adults with sarcopenia? A case report [J]. Clin Interv Aging, 2019, 14: 1461–1469. DOI: 10.2147/CIA.S206522.
- [26] Girgis CM, Cha KM, So B, *et al.* Mice with myocyte deletion of vitamin D receptor have sarcopenia and impaired muscle function[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(6): 1228–1240. DOI: 10.1002/jcsm.12460.
- [27] Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3189. DOI: 10.3390/nu12103189.
- [28] Guo Y, Fu X, Hu Q, *et al.* The effect of leucine supplementation on sarcopenia-related measures in older adults: a systematic review and Meta-analysis of 17 randomized controlled trials [J]. Front Nutr, 2022, 9: 929891. DOI: 10.3389/fnut.2022.929891.
- [29] Cereda E, Pisati R, Rondonelli M, *et al.* Whey protein, leucine- and vitamin-D-enriched oral nutritional supplementation for the treatment of sarcopenia [J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1524. DOI: 10.3390/nu14071524.
- [30] Feike Y, Zhijie L, Wei C. Advances in research on pharmacotherapy of sarcopenia[J]. Aging Med (Milton), 2021, 4(3): 221–233. DOI: 10.1002/agm2.12168.

(编辑: 郑真真)