

· 综 述 ·

肌少症的发病机制

朱亚琼, 彭楠*, 周明

(解放军总医院南楼康复医学科, 北京 100853)

【摘要】肌少症, 亦称骨骼肌减少症(sarcopenia)或者说是增龄性骨骼肌减少, 是以骨骼肌质量、力量以及功能的降低为主要特征的退行性综合征。肌少症的发生机制复杂多样, 包括运动量下降、神经-肌肉功能衰退及运动单位重组、蛋白质摄入与合成减少、激素水平变化、脂肪组织增加与慢性炎症反应、细胞凋亡、骨骼肌线粒体功能紊乱及基因与种族等。深入研究肌少症的发病机制对老年人肌少症的防治具有重要意义。

【关键词】肌少症; 老年人; 机制

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000147

Pathogenesis of sarcopenia

ZHU Ya-Qiong, PENG Nan*, ZHOU Ming

(Department of Geriatric Rehabilitation Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Sarcopenia, also known as age-related sarcopenia, is defined as a degenerative syndrome characterized by progressive and generalized loss of skeletal muscle mass, strength and function. Sarcopenia involves complex mechanisms, including exercise lacking, neuromuscular function decline and motor unit restructuring, declining in adequate protein intake and synthesis, changing in hormone levels, expansion of fat tissue and chronic inflammation, apoptosis, skeletal muscle mitochondrial dysfunction, and different genes and ethnics, *et al.* Further study on the mechanisms of sarcopenia is of great significance in the prevention and treatment of geriatric sarcopenia.

【Key words】 sarcopenia; elderly; mechanism

Corresponding author: PENG Nan, E-mail: pengnan301@163.com

肌少症, 亦称骨骼肌减少症(sarcopenia), 是与年龄相关的骨骼肌质量和力量或功能不同程度的丧失引起跌倒、残疾等不良事件为特征的“老年综合征”^[1]。根据欧洲老年肌少症工作组意见, 肌少症可能分为3期。肌少症前期(presarcopenia): 仅有肌容量减少; 肌少症期: 骨骼肌肌量、肌力或功能的减低; 重度肌少症期(severe sarcopenia): 骨骼肌肌量减少、肌力和功能减低^[2,3]。Bortz等报道, 人体骨骼肌肌量自30岁以后, 以每年1%~5%的速度流失^[4]。50岁以后, 女性尤以股四头肌肌力下降最为明显。70岁以后, 肌纤维数量、横截面积明显减小^[5]。肌少症还增加罹患糖尿病、骨关节炎、骨质疏松症、冠状动脉疾病等疾病的危险^[6], 因此, 深入研究并防治肌少症有重要意义。本文从肌少症的发病机制方面进行综述。

1 肌少症发生的可能机制

1.1 运动量下降与活性氧水平增高

老年人运动量下降, 自噬活性过度升高可能是骨骼肌发生肌少症的机制之一。活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)含量适当增加, 可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路和核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)通路等多条信号传导通路, 使体内抗氧化酶水平升高、活性增强, 从而抵抗ROS的过度增加, 因此, 规律且恰当的运动有助于防治肌少症^[7]。Fulle等研究认为, 在骨骼肌衰老的进程中会不断产生大量的ROS, 损伤骨骼肌细胞的结构与功能, 进一步影响Ca²⁺的转运^[8]。同时, 随着年龄的增长, 骨骼肌线粒体内蓄积大量具有氧化性的有害物质, 由此造成肌肉组织的损害。

1.2 神经-肌肉功能衰退

Hanzlikova等认为骨骼肌质量下降是废用和功能性失神经所致肌纤维代谢改变和运动神经元营养缺失引起的去神经样改变^[9]。在骨骼肌组织中,神经纤维的去神经支配,包括中枢神经系统中运动神经元的缺失和功能损伤、已保留神经元的功能失调和神经肌肉接头处轴突脱髓鞘等^[10]。

在电生理技术与运动单元数量测量技术的使用过程中发现,年龄相关的肌肉质量减少其主要原因可能是 α 运动神经元的缺失^[11]。

1.3 蛋白质摄入与合成减少

对骨骼肌中营养物质传感分子哺乳类西罗莫司(雷帕霉素)靶蛋白[mammalian target of sirolimus (Rapamycin), mTOR]的测定发现, mTOR可促进mRNA的翻译过程,但老年人mTOR的浓度、激活状态较低,合成蛋白质能力则降低。最近,对于大鼠的研究发现,在衰老进程中蛋白质的合成水平并不完全降低而是有所升高,但这种升高并不能阻止骨骼肌质量的下降^[12]。因此,对于不同的结论还需进一步深入研究。

1.4 激素水平变化

女性肌肉质量与雌激素水平有密切联系^[13]。雌激素浓度的下降可能与促炎性细胞因子的升高有关,如肿瘤坏死因子、白细胞介素-6等,它们都是导致肌少症的复杂因素之一^[14]。此外,骨骼肌细胞膜、细胞质以及核膜上含有雌激素- β 受体,则说明雌激素对肌肉质量减少可能发挥直接效应^[15]。

随着机体的衰老,男性体内的睾酮水平各不相同,有些研究结果显示睾酮升高肌肉质量相应升高;而有些研究并无此结论。因此,睾酮水平究竟是否是肌肉质量减少的影响因素,这需要进一步地研究女性中睾酮和肌肉质量的关系以及睾酮在患有骨骼肌减少症女性中的含量^[14]。

胰岛素可刺激细胞内钙的摄取,因此胰岛素抵抗将不利于肌肉的收缩。文献报道,胰岛素主要促进II型肌纤维而不是I型肌纤维的蛋白质合成,其机制主要是加速蛋白质合成的翻译过程^[16]。

维生素D可能影响肌肉质量、功能。调查发现,25[OH]D水平与男性少肌性肥胖患病率呈负相关^[17]。

促肾上腺皮质激素被证明具有运动神经营养作用^[16],防止神经肌肉功能衰退。

1.5 脂肪增加与慢性炎症反应

近年来发现随着年龄增长在骨骼肌肌量和力

量下降的同时,体脂肪和内脏脂肪却随之增加,而其他部位的皮下脂肪含量下降,称为少肌性肥胖。脂肪组织中,脂肪细胞和浸润的巨噬细胞可产生白细胞介素-6、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子,以及瘦素、脂联素、抵抗素等脂肪细胞因子,加剧炎症反应导致肌肉质量和肌肉力量的下降^[18]。

1.6 细胞凋亡与微环境改变

机体在衰老的同时伴有骨骼肌卫星细胞的减少及功能的降低,使得骨骼肌细胞再生和修复能力降低,从而导致肌肉萎缩。细胞凋亡诱导因子位于线粒体间膜的空间内,最近发现只要这些因子不被释放到细胞质中,它们就可以保护骨骼肌卫星细胞免于凋亡^[19]。Notch是调节卫星细胞增殖和自我更新的主要信号通路^[20]。随着年龄的增长,Notch信号作用的衰退,则卫星细胞功能下降。此外,转化生长因子 β 可抑制卫星细胞的分化。

现已发现许多体液因子对肌肉有营养作用,如胰岛素样生长因子通过促进卫星细胞的增殖、分化以及增加蛋白质的合成,对抗骨骼肌的衰减,该生长因子还能促进卫星细胞分化为肌纤维^[21]。成纤维细胞生长因子、表皮生长因子、睫状神经营养因子、血小板源性生长因子等也可营养肌肉,促进肌蛋白的合成。随着年龄的增长,上述因子在体内表达水平下降,这可能是导致骨骼肌萎缩并出现肌少症的原因之一。

1.7 骨骼肌自噬性程序性细胞死亡

自噬性程序性细胞死亡激活自噬(autophagy)的途径中包含FOXO3转录因子和NF- κ B核转录因子。在缺乏蛋白质合成刺激的情况下,FOXO3被转移到细胞核,同时NF- κ B转移到炎症表面。FOXO3已被证明是控制肌肉自噬的关键因子,并且许多自噬基因受其调控。在衰老的骨骼肌细胞中FOXO3介导的萎缩相关泛素连接酶atrogen1和MuRF1表达增加,且肌细胞降解增强,造成骨骼肌流失^[22]。

1.8 骨骼肌线粒体功能紊乱

线粒体功能紊乱是驱使机体衰老的中心机制。线粒体DNA(mtDNA)与核DNA相比,自身修复效率低,并缺乏保护性组织蛋白,因此非常容易被氧化损伤^[23]。除此之外,线粒体基因组缺乏内含子,这使得每一种突变都会影响到基因的完整性和蛋白质的功能。mtDNA突变导致电子传递链成分合成不完全,降低氧化磷酸化,ATP生成减少,同时产生大量ROS,从而对骨骼肌产生影响^[23]。

在机体正常衰老的过程中,只有mtDNA的损伤达到十分严重的程度,才可能对骨骼肌线粒体产生负面作用,但其与电子传递链中氧化修饰蛋白的改变相比,后者可能会在短时间内造成更大的毒性反应(如降低氧化磷酸化,增加解偶联)^[24]。

1.9 基因与种族

基因和种族是重要的影响因子,也是我们今后寻求的研究方向。中国人肌少症发病率男性为12.3%,女性7.6%^[25]。日本老年男性骨骼肌质量下降较快而女性骨骼肌质量下降较慢^[26]。肌力的遗传率为29%~85%^[27],随性别、年龄、身体状况、力量评估方法以及数据的不同而变化。对双胞胎的研究发现,静力性收缩的遗传概率从青春期(0.52~0.82)到成年早期(0.50~0.70)再到老年期(0.49)只有轻微的下降^[28]。从大量研究中显示,性别是肌力遗传的主要影响因素,女性肌力的遗传率较男性低^[28]。

基因MSTN2739 A>G和基因FST-5003 SNPs与美国黑人的肌力相关,但与白种人无关;IL-15+7336 C>T和基因ATCN R577X与女性肌力相关,但与男性肌力不相关;基因CNTFR SNP只与某个特定年龄人群的肌力相关,但与大样本中混合年龄组成(20~90岁)人群不相关^[29]。美国黑人的膝伸肌肌力每年下降速率远快于美国白人;并发现美国黑人除了臀外旋肌肌力高于美国白人以外,上肢握力,下肢臀外展肌肌力,膝屈、伸肌肌力均低于美国白人^[30]。

肌力具有高遗传性,但机制极其复杂。单个基因对肌力的作用非常小,并且受多种因素的影响。当今的发现还不能充分地证明骨骼肌减少症是以遗传为基础,需要进一步探索。

2 小 结

衰老进程中会导致肌肉质量和力量不同程度的降低。肌少症是影响老年人生活质量及功能的重要临床问题之一,它与肥胖、骨质疏松及2型糖尿病等共病相联系,或许可以有力地暗示中老年人的死亡率(尤以肌力为主)^[31]。以生命周期的方式使我们认识到老年期肌肉质量和功能不仅能反映肌肉丢失的速率,而且能反映青年时期的峰值肌量和肌力。对肌少症进行深入的研究,可以使我们更加清晰地理解肌肉合成和分解代谢的分子机制,这将有助于我们发现高效的肌少症治疗手段,并给予患者一个较为优质的生活质量。

【参考文献】

- [1] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, *et al.* Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(1): 1-7.
- [2] Dufour AB, Hannan MT, Murabito JM, *et al.* Sarcopenia definitions considering body size and fat mass are associated with mobility limitations: The Framingham Study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(2): 168-174.
- [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.
- [4] Avers D, Brown M. White paper: strength training for the older adult[J]. *J Geriatr Phys Ther*, 2009, 32(4): 148-158.
- [5] Lexell J. Ageing and human muscle: observations from Sweden[J]. *Can J Appl Physiol*, 1993, 18(1): 2-18.
- [6] Urso ML, Fiatarone Singh MA, Ding W, *et al.* Exercise training effects on skeletal muscle plasticity and IGF-1 receptors in frail elders[J]. *Age (Dordr)*, 2005, 27(2): 117-125.
- [7] Ji LL. Antioxidant signaling in skeletal muscle: a brief review[J]. *Exper Gerontol*, 2007, 42(7): 582-593.
- [8] Dumont P, Royer V, Pascal T, *et al.* Growth kinetics rather than stress accelerate telomere shortening in cultures of human diploid fibroblasts in oxidative stress-induced premature senescence[J]. *FEBS Lett*, 2001, 502(3): 109-112.
- [9] Wen X, Wang M, Xu SQ. The advancing research of sarcopenia[J]. *Chin J Sports Med*, 2008, 27(5): 670-671. [温煦, 王梅, 许世全. 骨骼肌减少症研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2008, 27(5): 670-671.]
- [10] Chai RJ, Vukovic J, Dunlop S, *et al.* Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28090.
- [11] Oertel G. Changes in human skeletal muscles due to ageing: histological and histochemical observations on autopsy material[J]. *Acta Neuropathol*, 1986, 69(3-4): 309-313.
- [12] Kimball SR, O'Malley JP, Anthony JC, *et al.* Assessment of biomarkers of protein anabolism in skeletal muscle during the life span of the rat: sarcopenia despite elevated protein synthesis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(4): E772-E780.
- [13] Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002, 57(12): M772-M777.
- [14] Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process[J]? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003, 6(3):

- 295–299.
- [15] Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging[J]. *Adv Physiol Educ*, 2008, 32(2): 120–126.
- [16] Rajhans R, Nair HB, Nair SS, *et al.* Modulation of *in situ* estrogen synthesis by proline-, glutamic acid-, and leucine-rich protein-1: potential estrogen receptor autocrine signaling loop in breast cancer cells[J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22(3): 649–664.
- [17] Kim TN, Park MS, Lim KI, *et al.* Relationships between sarcopenic obesity and insulin resistance, inflammation, and vitamin D status: the Korean Sarcopenic Obesity Study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(4): 525–532.
- [18] Liu XG, Tan LJ, Lei SF, *et al.* Genome-wide association and replication studies identified TBHR as an important gene for lean body mass[J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(3): 418–423.
- [19] Armand AS, Laziz I, Djeghloul D, *et al.* Apoptosis-inducing factor regulates skeletal muscle progenitor cell number and muscle phenotype[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27283.
- [20] Carlson ME, Conboy MJ, Hsu M, *et al.* Relative roles of TGF- β 1 and Wnt in the systemic regulation and aging of satellite cell responses[J]. *Aging Cell*, 2009, 8(6): 676–689.
- [21] Scicchitano BM, Rizzuto E, Musaro A. Counteracting muscle wasting in aging and neuromuscular diseases: the critical role of IGF-1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1(5): 451–457.
- [22] Suzuki N, Motohashi N, Uezumi A, *et al.* NO production results in suspension-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal NOS[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9): 2468–2476.
- [23] Calvani R, Joseph AM, Adihetty PJ, *et al.* Mitochondrial pathways in sarcopenia of aging and disuse muscle atrophy[J]. *Biol Chem*, 2013, 394(3): 393–414.
- [24] Arthur PG, Grounds MD, Shavlakadze T. Oxidative stress as a therapeutic target during muscle wasting: considering the complex interactions[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11(4): 408–416.
- [25] Lau EM, Lynn HS, Woo JW, *et al.* Prevalence of and risk factors for sarcopenia in elderly Chinese men and women[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(2): 213–216.
- [26] Shimokata H, Ando F, Yuki A, *et al.* Age-related changes in skeletal muscle mass among community-dwelling Japanese: a 12-year longitudinal study[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14(Suppl 1): 85–92.
- [27] Tiainen K, Pajala S, Sipilä S, *et al.* Genetic effects in common on maximal walking speed and muscle performance in older women[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2007, 17(3): 274–280.
- [28] Thomis MA, Aerssens J. Genetic variation in human muscle strength-opportunities for therapeutic interventions[J]? *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(3): 355–362.
- [29] Lee J, Jung I, Kim J, *et al.* Influences of genetic variation of endothelin-1 gene on effects of 16-week combined exercise on clinical and physical parameters in middle-aged women[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2013, 49(4): 170–176.
- [30] Trudelle-Jackson E, Ferro E, Morrow JR Jr. Clinical implications for muscle strength differences in women of different age and racial groups: The WIN Study[J]. *J Womens Health Phys Ther*, 2011, 35(1): 11–18.
- [31] Cooper R, Kuh D, Hardy R, *et al.* Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4467.

(编辑: 周宇红)