

有关老年人肌少-骨质疏松症的研究进展

苗晓晓 李丹 黄炜*

华北理工大学

DOI:10.12238/bmtr.v4i5.5644

[摘要] 肌少症与骨质疏松是老年人常见的退化性疾病,两者之间相互影响。它们使老年人跌倒、骨折、住院、死亡的风险增高。研究肌少-骨质疏松症,对于提高老年人的生活质量有重要意义。基于此,本文就有关老年人的肌少-骨质疏松症的诊断与评估、发病机制、治疗及干预措施进行简要综述。

[关键词] 肌少症; 骨质疏松; 评估; 发病机制; 治疗

中图分类号: R242 文献标识码: A

Research Progress on the Osteosarcopenia in the Elderly

Xiaoxiao Miao Dan Li Wei Huang*

North China University of Science and Technology

[Abstract] Sarcopenia and osteoporosis are common degenerative diseases for the elderly, and the two affect each other. They have increased the risk of falls, fractures, hospitalization and death in the elderly. Studying osteosarcopenia is of great significance for improving the life quality of the elderly. Based on this, this article briefly summarizes the diagnosis and evaluation, pathogenesis, treatment and intervention measures of the osteosarcopenia in the elderly.

[Key words] sarcopenia; osteoporosis; evaluation; pathogenesis; treatment

引言

根据之前的研究,全球范围内对老年男性和女性肌少-骨质疏松症患病率的估计在3%到30%之间^[1]。随着我国老龄化进程加快,预计到2040年,65岁及以上老年人口占总人口的比例将超过20%,相应的与年龄有关的老年性疾病也会出现,而肌少症和骨质疏松是老年人常见的疾病,在老年人中非常普遍,并严重影响老年人行走、活动能力、卡路里摄入量、呼吸等^[2],甚至导致残疾、死亡。并且患者在患病后因为自理能力下降、活动能力受限而并发其他的疾病等,严重影响老年人的生活质量,加重家庭和社会经济负担。因此,对于老年人肌少症-骨质疏松的研究迫在眉睫,临床医师应对其提前干预和预防,减少不良事件的发生。

1 概述

1.1 定义

肌少症(sarcopenia)^[3]是与增龄相关的进行性、全身肌量减少和/或肌强度下降或肌肉生理功能减退等为主要特点的慢性综合征。骨质疏松(osteoporosis)^[4]是一种以骨量降低,骨组织微结构损坏、骨头强度降低,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。

1.2 流行病学

肌少-骨质疏松症是一个新的概念,目前这方面的流行病学

调查比较少。骨矿密度(BMD)、肌肉质量和肌肉力量的渐进性下降^[7]是衰老过程的关键特征。它们使老年人容易残疾、跌倒、骨折和虚弱,因此构成了重大的、日益严重的临床和公共卫生负担。现在有相当多的证据表明,肌肉和骨骼有共同的遗传、营养、生活方式和荷尔蒙决定因素。此外,肌肉和骨骼相互作用影响骨骼强度。老年人衰老过程伴随着骨矿密度(BMD)、肌肉质量和肌肉力量的逐渐下降。H. He^[5]等总共分析了17891名非裔美国人、高加索人和华裔的受试者。研究结果表明高肌力与BMD呈正相关:RASM的标准差(SD)每增加一次,骨量减少/骨质疏松的风险降低约37%。低肌肉质量和低握力的受试者发生骨量减少/骨质疏松的可能性是正常受试者的1.8倍^[6]。S. Verschueren 对社区679名平均年龄为59.6岁的男性进行了分析,与RASM正常者相比,男性和女性患者更容易发生骨质疏松,在中老年男性中,肌量减少与骨密度降低和骨质疏松有关^[7]。因此,做进一步的研究是必要的,以评估维持肌肉质量是否有助于预防骨质疏松症。

2 诊断标准

2.1 骨质疏松

骨质疏松症是一个相当大的公共卫生风险,双能X线吸收测定法(DXA)是筛查大于65岁的女性和大于70岁的男性骨质疏松症的主要诊断方法。对于年龄小于65岁的绝经后女性,骨折危险

因素也会增加。骨密度是指单位体积或者单位面积所含的骨量,目前临床和科研上常用的测量方法包括DXA、定量电子计算机断层扫描、外周QCT和定量超声等,推荐使用简便的DXA。DXA测量的骨密度是目前通用的骨质疏松症的诊断指标,参照WHO推荐的诊断标准,骨密度通常用T-值表示, $T\text{-值} = (\text{实测值} - \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度}) / \text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差}$,骨密度值低于同性别、同种族健康成人的骨峰值1个标准差内属于正常,降低1-2.5个标准差为骨量低下;降低等于和超过2.5个标准差并合并脆性骨折为严重骨质疏松^[4]。

2. 2肌少症

关于确立肌少症的标准有很多,在2018年的定义中,EWGSOP2^[8]使用低肌力作为肌少症的主要参数;肌力是目前衡量肌肉功能的最可靠的指标。具体地说,当检测到肌肉力量不足时,可能会出现肌少症。肌少症的诊断是通过肌肉数量或质量的降低来确认的。当肌肉力量不足、肌肉数量/质量低和体能低下都被检测到时,就被认为是严重的肌少症;2014年亚洲肌少症工作组发布了第一个亚洲肌少症共识^[9],使用直接节段性多频生物电阻抗分析(BIA)测量肌肉质量。相对骨骼肌质量指数(ASM/HT2)定义为ASM除以身高(米)的平方。低肌量男性小于 $7.0\text{kg}/\text{m}^2$,女性小于 $5.7\text{kg}/\text{m}^2$ 。肌肉力量通过握力评估,使用测力计测量(GRIP-D)。参与者被要求用他们的优势手使出最大的力量两次,优势手的结果被用于分析。低握力男性定义为 $<26\text{kg}$,女性定义为 $<18\text{kg}$ 。

3 评估

肌量和肌力是诊断肌少症的关键,肌量下降同时肌力减少可以诊断为肌少症,肌少症的发病机制很复杂,通过评估,对肌少症进行筛查和检测,评估工具应该准确、安全、简易特点,在老年人里可以普遍开展。

3. 1肌量的评估

肌少-骨质疏松的原因还不清楚,但决定簇可能是遗传和环境因素的组合。EWGSOP^[10]推荐将DXA、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)和生物阻抗分析(BIA)用于石棺减少的研究。目前,DXA、CT和MRI的精确度已得到广泛认可,尽管CT和MRI都被认为是评估身体成分的金标准,但高昂的成本、CT产生的辐射暴露以及对社区筛查的不便限制了CT和MRI的应用。另一方面,DXA也被认为是区分脂肪、骨矿物质和瘦组织的一种合适的替代方法。目前,DXA可能是骨质疏松症研究中应用最广泛的肌肉质量测量方法。此外,Strasser等建议用肌肉骨骼超声测量肌肉厚度,特别是股内侧肌厚度,是一种可靠的估计骨量减少的方法,值得进一步研究在亚洲研究中的应用,还有廉价且易于提供的检测工具如测量小腿周长。

3. 2肌力的评估

由于成本、可获得性、易用性以及与腿部力量的关联,测量握力被认为是一种可行且方便的肌肉力量测量方法。当前肌肉强度测量结果最可靠、应用最广、信度最高的仪器之一是Jamar握力计。在泰国^[11],根据活动能力下降的结果定义了股四头肌力量的分界点。以男性 $<18\text{kg}$ 和女性 $<16\text{kg}$ 为界值,可以区分各种

肌少症相关变量的正常和异常。由于缺乏基于结果的临界值,AWGS建议在获得基于结果的数据之前,使用研究人群中较低的20%的握力作为低肌力的临界值。AWG建议将男性 $<26\text{kg}$,女性 $<18\text{kg}$ 定义为低握力。

4 发病机制

肌少症与骨质疏松是增龄有关的疾病,是环境、遗传因素的共同作用,多种危险因素和机制参与其发生,骨骼和肌肉有相同的病理学基础,可以包括八类主要影响因素,机械因素包括对间充质细胞构成的机械支架产生效应影响肌肉-骨骼系统^[12];肌肉和骨骼系统通过分泌化学物质影响成骨细胞及破骨细胞;遗传因素调控肌细胞增强因子2C与肌原调节蛋白激活特异性基因;甲基转移酶样蛋白21C和肌肉生长抑制素以及硬骨抑素作为多效应基因调控肌肉-骨骼系统;肌肉和骨骼在旁分泌和内分泌水平上的串扰、脂肪浸润因素导致肌力的下降和骨折发生率增加;慢性炎症反应、糖尿病、性激素的减少导致肌肉含量的丢失以及骨密度的下降;营养缺乏导致肌肉萎缩;个体运动量的减少和神经-肌肉功能减弱间接影响肌肉和骨骼的合成代谢。

5 干预措施

治疗干预的对象为肌肉含量降低并伴有骨密度降低的老年人,目前已知的运动营养、营养治疗等确实预防和减少疾病的发生,但目前没有确切的药物治疗。

5. 1运动营养治疗

运动给与骨骼肌刺激,并通过减轻肌肉功能的下降,保持肌肉蛋白质的分解和合成平衡,增加机体的肌量和肌肉力量。Nesion等^[13]研究了12个月的持续锻炼对于骨密度、肌肉质量和力量的影响,志愿者在经历一周两次的锻炼后,女性的腰椎BMD增加 $(0.9 \pm 4.5)\%$ 、股骨颈的BMD增加 $(1.0 \pm 3.6)\%$,而对照组没有锻炼的女性的BMD则腰椎和股骨颈分别出现 $(-2.5 \pm 3.8)\%$ 、 $(1.8 \pm 3.5)\%$ 的下降。相关研究发现,在抗阻训练中,及时补充蛋白质营养,两者的联合效果对延缓肌肉衰老有明显的改变。Kim等人证明了运动和氨基酸补充剂(一种富含亮氨酸的必需氨基酸混合物,每天两次,每次3克)一起补充,实际上可以有效地增强了肌力,并提高了肌肉量减少的女性的行走速度。但具体抗阻运动的运动方式和运动的频率没有统一标准,还需要研究人员再进一步核实。

5. 2维生素D治疗

维生素D是一种脂溶性维生素,在钙水平平稳和维持正常人体骨的代谢产生极为重要的影响。与衰老相关的骨骼肌组织学改变被证明与体内维生素D缺乏有关,维生素D缺乏加快肌肉细胞内蛋白质的降解,最终导致肌肉萎缩,因此老年人要补充足够的维生素D预防肌少-骨质疏松症的发生。

5. 3雄性激素治疗

随着男性的年龄,它们经历了血清睾酮浓度降低,骨密度(BMD)降低,骨折风险增加。睾酮水平较低的老年男性接受睾酮治疗后,他们的vBMD和估计的骨强度显著增加,且脊柱比髌部更明显,小梁骨比皮质丰富的外周骨更明显,另一项研究显示,接

受睾酮治疗的男性脊柱和髌部骨密度显著增加,但使用的是超生理剂量的睾酮。超剂量的睾酮是否对人体有什么不良反应,需要我们进一步做实验论证。

5.4 细胞因子治疗

5.4.1 NF- κ B治疗: NF- κ B是一种多效性、氧化还原敏感的核转录因子,它调节大量基因的表达,多项研究表明NF- κ B靶向疗法可以消除肌肉萎缩。就针对NF- κ B信号天然化合物的天然化合物而言,姜黄素(姜黄素的主要成分)具有抗NF- κ B的特性。用姜黄素治疗MDX小鼠后,肌肉力量增强,肌膜完整性增强,炎症标志物下调。以NF- κ B信号为靶点的一系列肌肉病理中靶向肌肉萎缩的可能性是一个有吸引力的命题。然而,目前绝大多数的成功都是在动物模型上取得的,在人类身上的证据有限。因此,仍有必要更好地了解NF- κ B调节疗法的确切影响和潜在的长期影响。

5.4.2 白细胞介素-6治疗: 白细胞介素-6(IL-6)是一种经典的促炎细胞因子,在影响新陈代谢方面具有辅助作用。20世纪90年代一项开创性研究,用IL-6受体抗体治疗表达IL-6的转基因小鼠,改善了该小鼠的肌肉萎缩。最近的证据显示依赖IL-6的肌肉萎缩是通过激活Avergin-1介导的。在进一步的啮齿动物研究中,据报道,IL-6通过下调A. thoma和A. P. LightFoot275核糖体S6激酶磷酸化而导致分解代谢状态的萎缩。临床上也有相关证据表明IL-6在肌肉萎缩中起着重要作用。多发性肌炎和皮肌炎患者循环中IL-6水平升高,与疾病严重程度相关。此外,在C反应蛋白诱导的小鼠肌炎模型中,使用抗IL-6单克隆抗体可以改善疾病进展。总体而言,有强有力的机制证据表明IL-6在肌肉萎缩中的作用。

6 总结

肌少-骨质疏松症有着共同的病理生理基础及复杂的患病机制,两者受到许多因素的调节,在我国进入了老龄化社会,而且肌少-骨质疏松症成为我国老年人常见的疾病,并且两者常常同时存在。肌量的下降和骨质的流失导致患者衰弱、摔倒、骨折的风险增加,严重影响老年人生活质量,增加病死率,加重家庭和社会经济负担,但目前,针对肌少-骨质疏松症的共同靶点药物研究还很少,没有统一的治疗药物及有效方式。更多的研究者应该加大此疾病的研究,发现肌少-骨质疏松的疗效确定的药物,帮助治疗肌少-骨质疏松,目前运动、营养治疗、维生素D、雄性激素、细胞因子治疗有望成为治疗肌少-骨质疏松症的方向,以此点为突破,开展更多大样本、高质量研究,以完善该病的诊断标准、筛查工具、干预措施、药物治疗,预防和减少此病的发生。

[参考文献]

[1] Masanes F, Culla A, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging* 2012; 16:184-7.

[2] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. *International*

Working Group on sarcopenia[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2011, 12(4):249-256.

[3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.肌少症共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2016, 9(3):215-227.

[4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5):413-443.

[5] Kanis JA, Melton LJ 3rd, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 9(8):1137-1141.

[6] H. He, Y. Liu. Relationship of sarcopenia and body composition with osteoporosis[J]. *Osteoporos Int*, 2015.

[7] Verschueren S, Gielen E, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013 Jan; 24(1):87-98.

[8] Cruz-Jentoft, Alfonso J et al. "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis." *Age and ageing* vol. 48,1 (2019):16-31.

[9] Han, Peipei et al. "Prevalence and Factors Associated With Sarcopenia in Suburb-dwelling Older Chinese Using the Asian Working Group for Sarcopenia Definition." *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* vol. 71,4 (2016):529-35.

[10] E Treviño-Aguirre, T López-Teros, L Gutiérrez-Robledo, et al. Availability and use of dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and bio-impedance analysis (BIA) for the evaluation of sarcopenia by Belgian and Latin American geriatricians[J]. *Journal of Cachexia Sarcopenia & Muscle*, 2014, 5(1).

[11] Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Association* 15.2(2014):95-101.

[12] 陈锦成, 朱国涛, 刘洪文, 等. "肌少-骨质疏松症"的共同发病机制[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(1):95-102.

[13] Hsien-Chun Chiu, et al. Preventing muscle wasting by osteoporosis drug alendronate in vitro and in myopathy models via sirtuin-3 down-regulation. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* (2018).

作者简介:

苗晓晓(1996--),女,汉族,河北省邯郸市人,研究生,研究方向: 老年人运动康复。

李丹(1996--),女,汉族,河北省石家庄市人,研究生,研究方向: 高血压。

通讯作者:

黄炜(1971--),女,河北省唐山市人,唐山市工人医院老年病二科,中医科主任,研究生导师,研究方向: 老年病。