

肌少症和其共病的发病机制的研究

王蕴哲 张树波* 臧鹤然

河北省唐山市华北理工大学附属医院麻醉科 河北 唐山 063000

摘要:肌少症作为骨骼肌质量与功能进行性丧失的综合征,与很多慢性疾病存在密切关联,构成“疾病-肌少症”的恶性循环。本文系统解析其共性机制,为慢性疾病合并肌少症的精准防治提供理论依据。

关键词:肌少症;慢性疾病;炎症

肌少症(Sarcopenia)指肌肉质量与功能的进行性丧失^[1]。2010年六个共识将肌力与身体功能纳入诊断,2016年ICD-10将其列为独立疾病^[2]。临床认知仍然不足,易被忽视。当前定义强调肌肉质量降低伴功能衰退,显著增加跌倒、衰弱及死亡风险。欧洲工作组(EWGSOP)2019年更新EWGSOP2标准^[3],明确肌肉功能评估,提出阶梯式诊断流程(握力筛查→肌肉质量检测)。特别需要指出的是,肌少症存在急性发作和慢性进展两种模式:前者多继发于急性疾病或制动状态(如住院治疗期间),后者则表现为渐进性病程发展。

肌少症诊断EWGSOP2采用阶梯诊断法:先以握力筛查^[4],排除混杂因素;若异常则评估肌肉质量。目前公认双能X线吸收法(DXA)为瘦体重测量的金标准,而生物电阻抗分析(BIA)床旁便捷但准确性受限,CT/MRI多用于科研或肿瘤随访,超声因标准未统一未入指南^[5]。新兴d3-肌酸法(尿肌酸推算肌肉量)潜力显著,但DXA为主要诊断方法。

衰老通过多重机制驱动肌肉流失:细胞衰老导致衰老相关分泌表型(SASP)异常释放IL-6等促炎因子,抑制卫星细胞再生功能并加速肌纤维变薄;激素轴失衡(GH/IGF-1下降、肌肉生长抑制素上调)削弱蛋白质合成代谢。线粒体功能障碍伴随ROS累积破坏钙稳态,引发II型肌纤维选择性萎缩。慢性炎症通过TNF- α /IL-6激活NF- κ B通路,加剧泛素蛋白酶体介导的肌肉分解。脂代谢异常(如棕榈酸抑制Akt磷酸化)与高脂饮食诱导的脂毒性微环境协同促进胰岛素抵抗及肌萎缩,而 ω -3脂肪酸(EPA/DHA)通过抗炎和调控蛋白水解系统改善肌肉稳态。NLRP3炎性小体激活触发细胞焦亡^[6],释放IL-1 β 加重损伤。骨骼肌衰老表现为II

型肌纤维减少、脂肪浸润及代谢轴失调,形成“肌-脂代谢”恶性循环。

1 慢性心力衰竭与肌少症

慢性心力衰竭(CHF)与肌少症相互促进,形成恶性循环。CHF患者肌少症患病率显著升高,核心机制涉及代谢失衡与炎症激活:交感神经过度激活加速肌肉蛋白分解,胃肠淤血及药物毒性导致营养吸收障碍,瘦素抵抗扰乱能量代谢,形成“高消耗-低补充”状态^[7-11]。心衰导致运动耐量下降引发制动综合征,抑制mTORC1信号及氨基酸转运,同时慢性炎症(IL-6/TNF- α 升高)增强分解代谢优势。微循环障碍通过心输出量降低、血管舒张受损及缺血再灌注损伤,形成“缺氧-氧化损伤-肌萎缩”闭环。慢性炎症微环境中,TNF- α /IL-6激活泛素蛋白酶体系统(UPS),上调Atrogin-1/MuRF1表达,并刺激肌肉生长抑制素分泌,抑制卫星细胞功能。内脏脂肪内分泌失衡及肾素-血管紧张素系统(RAAS)过度激活进一步抑制IGF-1/Akt/mTOR通路,促进FoxO介导的肌纤维降解。

2 糖尿病与肌少症

2型糖尿病(T2DM)患者骨骼肌胰岛素抵抗导致葡萄糖摄取能力下降及蛋白质代谢紊乱:胰岛素受体下游PI3K/Akt/mTOR通路激活受阻,抑制肌原纤维合成,同时UPS功能失调加速肌蛋白分解^[12]。糖尿病并发症协同加重肌萎缩:周围神经病变引发神经肌肉接头信号异常,导致靶肌群失神经支配性萎缩;视网膜病变通过微循环共病机制加剧肌肉流失,可能涉及慢性缺氧诱导的线粒体功能障碍。慢性肾脏病通过尿毒症毒素蓄积、代谢性酸中毒及维生素D缺乏等多通路激活UPS并抑制mTOR通路,显著增加肌少症风险。肌内脂肪组织浸

润是 T2DM 特征性改变, 脂毒性微环境释放游离脂肪酸诱导胰岛素抵抗及巨噬细胞 M1 极化, 形成促炎网络; 脂质代谢产物上调 FOXO1 活性^[13], 增强 Atrogin-1/MuRF1 介导的肌原纤维降解; 脂肪细胞替代肌纤维直接降低肌力输出。

3 肝硬化与肌少症

肝硬化患者骨骼肌对氨的摄取增加, 高氨血症上调肌肉生长抑制素表达, 抑制蛋白质合成并增强自噬, 同时乙醇通过加剧氨代谢紊乱及直接损伤线粒体功能, 加重肌萎缩。高氨血症和乙醇都通过抑制电子传递链的组成部分、电子泄漏、自由基的产生和氧化组织损伤来损害线粒体氧化功能。肠道菌群失调及黏膜屏障破坏引发内毒素血症, 激活肌肉 Toll 样受体, 减少蛋白合成并促进分解。性激素代谢紊乱是另一关键机制: 肝脏功能减退导致雌激素蓄积, 雄激素向雌激素转化增强, 同时性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平升高降低游离睾酮生物利用度, 形成活性睾酮缺乏状态, 削弱其对肌肉生长抑制素的抑制作用^[14]。

4 慢阻肺与肌少症

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 相关肌少症的核心机制为系统性炎症与氧化应激的恶性循环。COPD 患者循环促炎因子 (如 IL-6、TNF- α) 激活 (UPS) 促进肌蛋白降解, 同时抑制睾酮、IGF-1 等合成代谢激素水平。活性氧蓄积通过 NF- κ B/p38MAPK/FOXO 通路增强 E3 泛素连接酶表达, 慢性缺氧条件下进一步诱导成肌细胞向脂肪转分化。代谢层面, mTORC1 信号抑制与 AMPK 过度激活导致蛋白质合成-分解失衡, 烟草暴露及线粒体自噬障碍加重能量代谢紊乱^[15]。低氧血症驱动骨骼肌纤维表型转换, I 型氧化纤维减少而 IIb 型糖酵解纤维增多, 虽短期代偿供能但增加炎症易感性。炎症与氧化应激形成正反馈, 炎性介质抑制雄激素信号加剧氧化损伤,

线粒体功能障碍进一步促进炎性因子释放。

5 癌症与肌少症

癌症及化疗药物 (如顺铂、5-FU) 通过多重机制诱发肌少症。线粒体功能障碍是核心环节: 药物破坏线粒体融合与分裂蛋白 (如 OPA-1、DRP-1) 的动态平衡, 导致氧化磷酸化效率下降及 ATP 合成减少; 同时三羧酸循环和脂肪酸代谢受损加剧能量危机, 加速肌肉萎缩。肿瘤微环境释放 IL-6、TNF- α 等促炎因子, 化疗进一步加重全身炎症, 激活泛素蛋白酶体系统及凋亡通路, 促进肌肉分解。在合成与分解代谢失衡方面, Myostatin 上调抑制 Akt 信号并激活 Smad2/3 通路, C/EBP- β 与 FoxO 转录因子入核后上调 Atrogin-1 表达; 化疗药物还抑制 MyoD 和 myogenin 等关键肌生成因子, 阻碍卫星细胞再生能力^[16]。此外, 肿瘤通过竞争性消耗宿主葡萄糖和氨基酸, 迫使肌肉进入分解代谢状态, 化疗引发的脂肪分解、胰岛素抵抗及糖异生增强进一步加重能量耗竭。转移性肿瘤的高代谢需求及化疗相关厌食导致营养摄入不足, 限制蛋白合成原料供应。

肌少症作为一种与年龄相关的进行性骨骼肌疾病, 不仅影响个体的活动能力和生活质量, 还容易继发于多种慢性疾病或与之共病。这种肌少症发病机制更加复杂, 涉及炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、激素水平变化及营养代谢异常等多方面因素, 与肌少症相互促进, 预示着不良转归。

临床工作中早期识别诊断肌少症非常重要, 很多临床医生容易忽视肌少症的危害。了解其共病病理生理机制, 通过多学科合作, 结合营养支持、运动疗法和药物治疗, 肌少症的危害有望得到有效控制, 从而减缓肌少症和慢性疾病的相互作用, 为患者带来更好的临床结局。

参考文献:

[1]Cruz-Jentoft A J, Sayer A A. Sarcopenia[J]. The Lancet, 2019, 393(10191): 2636-2646.
[2]Anker S D, Morley J E, Von Haehling S. Welcome to the ICD - 10 code for sarcopenia[J]. Journal of Cachexia,

Sarcopenia and Muscle, 2016, 7(5): 512-514.

[3]Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age and Ageing, 2019, 48(1): 16-31.

[4]Roberts H C, Denison H J, Martin H J, et al. A

review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach[J]. *Age and Ageing*, 2011, 40(4): 423–429.

[5]Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2018, 9(2): 269–278.

[6]Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *Cellular and Molecular Immunology*, 2021, 18(9): 2114–2127.

[7]Poehlman E T. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure[J]. *Annals of internal medicine*, 1994, 121(11): 860.

[8]Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 42(7): 1218–1223.

[9]Ilhan B, Bahat G, Erdoğan T, et al. Anorexia is independently associated with decreased muscle mass and strength in community dwelling older adults[J]. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2019, 23(2): 202–206.

[10]Sandek A, Doehner W, Anker S D, et al. Nutrition in heart failure: an update[J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 2009, 12(4): 384–391.

[11]Hussain Z, Swindle J, Hauptman P J. Digoxin Use

and Digoxin Toxicity in the Post-DIG Trial Era[J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2006, 12(5): 343–346.

[12]Gonzalez-Freire M, De Cabo R, Studenski S A, et al. The neuromuscular junction (NMJ): aging at the crossroad between nerves and muscle[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014, 6.

[13]Csapo R, Malis V, Sinha U, et al. Age-associated differences in triceps surae muscle composition and strength – an MRI-based cross-sectional comparison of contractile, adipose and connective tissue[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2014, 15(1): 209.

[14]Ma K, Mallidis C, Artaza J, et al. Characterization of 5'-regulatory region of human myostatin gene: regulation by dexamethasone in vitro[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2001, 281(6): E1128–E1136.

[15]Nan Y, Zhou Y, Dai Z, et al. Role of nutrition in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and sarcopenia[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2023, 10: 1214684.

[16]Chen J, Splenser A, Guillory B, et al. Ghrelin prevents tumour - and cisplatin - induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2015, 6(2): 132–143.