

· 综 述 ·

增龄相关的肌肉数量减少及功能下降相关研究进展

栾千然,常晶*,王晓娟

(首都医科大学附属北京朝阳医院综合科,北京 100020)

【摘 要】 老年人多存在不同程度的肌肉数量减少和功能下降。增龄相关的肌肉数量减少和功能下降与患者的再住院率及总死亡率增加密切相关。本文将对增龄相关的肌肉数量减少和功能下降相关研究进行综述,重点阐述增龄过程中肌肉蛋白质合成和分解的测量、影响因素及分子调控机制。以期增进我们对老年人肌少症相关研究的了解,促进进一步研究的开展。

【关键词】 老年人;肌少症;肌肉;衰退

【中图分类号】 R592;R685 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.03.046

Research progress in age-related loss of skeletal muscle mass and function

LUAN Qian-Ran, CHANG Jing*, WANG Xiao-Juan

(Department of Internal Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Skeletal muscle mass and function mostly decrease with age in the elderly, and age-related loss of skeletal muscle mass and function is closely associated with increased readmissions and overall mortality. This review summarizes the research on age-related muscle loss and dysfunction, focusing on the measurement of muscle protein synthesis and decomposition, affecting factors and molecular regulatory mechanisms in the process of aging. It is aimed for an understanding of the research on sarcopenia in the elderly and promotion of its further research.

【Key words】 aged; sarcopenia; muscle; atrophy

This work was supported by Student Scientific Research Innovation Project of Capital Medical University (XSKY2018167) and Research and Cultivation Project of Beijing Municipal Hospital (PX2018014).

Corresponding author: CHANG Jing, E-mail: cj006006@126.com

医疗水平的不断提高和生活质量的改善使得世界人口平均寿命不断延长,伴随增龄,老年人常常出现肌肉质量、力量和功能下降,即肌少症^[2]。既往研究报道提示,75岁人群中,女性每年肌肉质量损失率0.67%~0.70%,男性为每年0.80%~0.98%。肌肉功能丢失更快,男性的肌肉强度每年下降3.0%~4.0%,女性为2.5%~3.0%^[3]。肌肉质量和功能下降会产生许多生理和心理影响:不能独立完成日常生活活动;增加跌倒风险;增加慢性疾病风险及总死亡率。肌少症备受关注的原因之一是骨骼肌在调节全身代谢健康中有着至关重要的作用。本文将对增龄相关的肌肉数量减少和功能下降的机制研究进行综述,以期为肌少症的进一步研究提供思路。

1 人体中肌肉蛋白质合成和分解的测量

为了通过人类肌肉蛋白质量的变化来描述老化对骨骼肌稳态的影响,需要灵敏的方法来测量肌肉蛋白质合成和分解。目前采用的方法为“追踪”稳定同位素标记的氨基酸从血液中进入组织和蛋白质的过程^[4],通过肌肉取样,提取示踪剂结合的蛋白质,测量与氨基酸相关的“标记”,从而确定肌肉蛋白质合成情况。通常示踪剂随着时间推移在血流/肌肉中富集^[5],或在氨基酸脱氨产物中富集。这就是所谓的“前体-生成物”关系,前体标记与生成物标记有关。相反,肌肉蛋白质分解主要通过组织、器官或肢体示踪剂的稀释来量化,通过跟踪示踪剂的富集和浓度变化进行^[6]。稳定状态下的净蛋白质平

收稿日期:2018-10-29;接受日期:2018-12-10

基金项目:首都医科大学学生科研创新项目(XSKY2018167);北京市属医院科研培育计划课题(PX2018014)

通信作者:常晶, E-mail: cj006006@126.com

衡是肌肉蛋白质合成和分解之间平衡的结果,因此通过测量净蛋白质平衡,可以推测肌肉蛋白质分解的速率。

2 类衰老过程中的肌肉蛋白质合成和分解

肌肉质量是通过肌肉蛋白质合成和分解之间的动态平衡来调节,主要的影响因素包括食物摄入、身体活动以及合成代谢抗性。

2.1 膳食蛋白质和胰岛素对肌肉蛋白质的作用

膳食蛋白质的摄入可增强雷帕霉素靶蛋白质复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORc1)信号转导,从而刺激肌肉蛋白质合成^[7]。胰岛素增加可导致泛素-蛋白酶体途径合成代谢信号和酶量的改变,从而增加蛋白质的合成,抑制肌肉蛋白质分解^[8]。这一作用补充了在禁食状态下分解代谢过程中丢失的肌肉蛋白质^[9]。同时研究发现,足够蛋白饮食的老年人在随访1年后可出现体脂量减少及肌肉比例增加^[10]。所以,临床中对肌少症患者必须合理补充蛋白质。

2.2 氨基酸对肌肉蛋白质的作用

进食后引起肌肉蛋白质合成增加的主要驱动力是以氨基酸为主的营养素,这种刺激几乎完全由必需氨基酸特别是亮氨酸来驱动。膳食蛋白质的合成代谢反应是剂量依赖性和短暂性的。在年轻的个体中,最大的肌肉蛋白质合成应答需 ≥ 10 g 必需氨基酸,且运动能够延长该合成代谢反应的持续时间(超过2~3 h)^[11]。在1个昼夜周期中,肌肉蛋白质的合成等于分解,肌肉质量保持恒定。因此,对于肌少症患者,尤其是卧床者,补充必需氨基酸是治疗的重要步骤。

2.3 身体活动对肌肉蛋白质的作用

身体活动在调节肌肉质量中的重要性,可通过活动与完全静止时(如休息)的肌肉质量进行对比。研究发现,静止会使肌肉快速萎缩^[12]。与年龄相关肌肉萎缩的生理驱动因素是增龄造成的运动减少^[13]。研究表明,大部分肌肉损失发生在最初几天内^[14],且伴随合成代谢抑制^[15]。由此推断,年龄相关的肌肉萎缩是行为和生理共同作用的结果,不运动和抑制合成代谢会导致肌肉萎缩,反过来,由于萎缩性反应的加剧又导致老年人更加无法运动。同时,由于缺少运动而导致的老年人肥胖,可能会增加促炎性细胞因子,导致肌肉脂肪化,储备肌肉质量不足,从而影响正常的活动^[16]。所以对于老年人来说,进行适当的锻炼能够有效延缓肌肉数量减少和功能下降。

2.4 合成代谢抗性对肌肉蛋白质的作用

目前最新的同位素示踪技术可通过使用稳定同位素示踪剂氧化氘(D₂O)或“重水”测量数天、数周和数月内蛋白质的周转。口服示踪剂D₂O后,氘通过新生物合成期间的生物还原,以稳定的C-H位置并入不同基质中,如必需氨基酸,从而可测量骨骼肌蛋白质周转率。由于D₂O在组织间可快速平衡,加上骨骼肌蛋白质的缓慢周转,该技术非常适合测量每日、周和月的蛋白质转换,克服了传统示踪技术的限制^[17]。研究已经证明,随着年龄增长,胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号转导通路障碍会导致肌肉蛋白质产生合成代谢抗性,与年轻人相比,老年人单侧抗阻力锻炼6周后累计肌肉蛋白质合成(muscle protein synthesis, MPS)显著降低,并伴有体质量增加减缓^[18]。

3 人类衰老过程中肌肉蛋白质代谢的分子调控

最初的研究表明,老年人通过增加内脏氨基酸的摄取量可使膳食吸收受损,减少氨基酸向肌肉转移^[19]。然而,大剂量蛋白质或氨基酸引起的高氨基酸血症在老年人中的实际发生率更高且持续时间更长^[20],这表明氨基酸的消化/吸收受损并不是肌肉蛋白质合成的限制因素。

3.1 卫星细胞再生对肌肉蛋白质合成代谢的影响

骨骼肌含有大量静止的卫星细胞,肌肉受损后,卫星细胞即可被激活,他们是肌肉再生的主要来源。机体在衰老的同时伴有卫星细胞减少及功能降低,使得细胞再生和修复能力降低,从而导致肌肉萎缩^[21]。研究表明,老年鼠卫星细胞下降主要是由于进入增殖期延迟,以及增殖标志物增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)的表达减少^[22]。此外,随着年龄增长,肌肉生长抑制素表达增加,可直接损害卫星细胞再生。研究表明,生长激素通过释放肝源性IGF-1增加老年人肌肉质量,但不会增加肌肉力量,且可导致氮滞留增加,造成包括关节和肌肉疼痛、水肿、腕管综合征和高血糖等不良反应^[23]。

3.2 微血流对肌肉蛋白质合成代谢的影响

年龄增长可导致肢体血流减少^[24],餐后通往肌肉的微血管血流变少^[25],因此氨基酸传递途径的改变可能影响肌肉合成代谢。为了支持这一观点,研究表明,内皮依赖性血管舒张可以通过胰岛素刺激人类骨骼肌蛋白质合成^[26]。因此说明,减少微血管血流可损害肌肉合成代谢,增加微血管血流可增强

肌肉合成代谢。另有研究证实,血管紧张素转换酶抑制剂培哚普利可有效改善肌肉功能损伤老年患者的6 min 步行距离。

3.3 核糖体对肌肉蛋白质合成代谢的影响

有学者采用稳定同位素 D_2O 来定量检测核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)合成,结果表明, RNA 的合成在细胞生物合成过程中起着重要的作用,老年人核糖体生物合成能力和肌肉蛋白质合成能力受损可能是导致合成代谢抗性的关键因素^[27]。随着对 RNA 在调节肌肉生长中作用的深入了解,人们发现阿片类和治疗帕金森病的药物可以通过调节 miRNA 来治疗肌少症,这意味着结合磷酸化的反义 RNA 链来调节特异基因表达也将成为可能。

3.4 脂质沉积对肌肉蛋白质合成代谢的影响

肌少症不仅与肌肉质量减少有关,而且还与肌肉功能下降和肌细胞内外脂质沉积增加相关^[28]。细胞内脂质增加与胰岛素抵抗有关,反过来,可能影响肌肉蛋白质转化。已有报道:(1)在年轻人中,脂质诱导的胰岛素抵抗可导致对氨基酸反应的肌肉蛋白质合成减少,同时抑制 mTORc1 信号转导^[29]; (2)肥胖成年人在肌肉蛋白质合成中会表现出营养诱导的合成代谢抗性^[30]。脂质浸润不仅可以导致胰岛素抵抗,而且还与炎症的发展有关^[31]。

3.5 炎症对肌肉蛋白质分解代谢的影响

对大鼠动物模型的研究表明,控制老年大鼠低度炎症的发展以及恢复餐后状态下的肌肉蛋白质合成可显著减少肌肉质量损失^[32]。其机制可能是低度炎症导致肌肉蛋白质代谢对食物摄取敏感性降低。

3.6 氧化还原失衡对蛋白质分解代谢的影响

研究表明,氧化应激或由此产生的蛋白质水解大量增加可造成废用性萎缩。但是,蛋白质泛素化的小幅增加仅发生在早期(2 d),而在人类废用性萎缩的后期(14 d),泛素化或氧化修饰的蛋白质并不持续增加,提示这些途径在单纯废用性萎缩中没有发挥主要作用^[33]。

4 总结与展望

在人类衰老过程中,肌肉质量及肌肉功能的下降是不可避免的,但若发现其机制,或许可以减少肌少症的进程及患病率。因此,对增龄相关的肌肉数量减少及功能下降的相关研究具有十分重要的临床意义。但是,肌肉减少的机制十分复杂,可能是由于肌肉的代谢抵抗,也可能与分子调控有关,肌肉蛋白质减少的过程是生理、心理与环境共同作用的结果。

人们一直在寻找一种化合物或干预措施用以对抗与年龄相关的肌萎缩,但尚需更多的研究关注肌肉维持的环境诱因与稳态调节之间的关系。

【参考文献】

- [1] Coresh J, Astor BC, Greene T, *et al.* Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(1): 1-12. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50007.
- [2] Mitchell W, William J, Atherton P, *et al.* Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review[J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 260. DOI: 10.3389/fphys.2012.00260.
- [3] Arango-Lopera VE, Arroyo P, Gutiérrez-Robledo LM, *et al.* Mortality as an adverse outcome of sarcopenia[J]. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17(3): 259-262. DOI: 10.1007/s12603-012-0434-0.
- [4] Wilkinson DJ. Historical and contemporary stable isotope tracer approaches to studying mammalian protein metabolism[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2018, 37(1): 57-80. DOI: 10.1002/mas.21507.
- [5] Wilkinson DJ, Bukhari SSI, Phillips BE, *et al.* Effects of leucine-enriched essential amino acid and whey protein bolus dosing upon skeletal muscle protein synthesis at rest and after exercise in older women[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6): 2011-2021. DOI: 10.1016/j.cinu.2017.09.008.
- [6] Biolo G, Maggi SP, Williams BD, *et al.* Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans[J]. *Am J Physiol*, 1995, 268(3): E514-E520. DOI: 10.1152/ajpendo.1995.268.3.E514.
- [7] Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, *et al.* Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5): 1080-1088. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29819.
- [8] Greenhaff PL, Karagounis LG, Peirce N, *et al.* Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(3): E595-E604. DOI: 10.1152/ajpendo.90411.2008.
- [9] Phillips BE, Atherton PJ, Varadhan K, *et al.* Acute cocoa flavanol supplementation improves muscle macro- and micro-vascular but not anabolic responses to amino acids in older men[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2016, 41(5): 548-556. DOI: 10.1139/apnm-2015-0543.
- [10] 朱亚琼, 周明, 彭楠, 等. 高龄男性肌少症患者的活动能力与下肢肌肉质量和肌力的相关性研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(2): 127-130. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.030.
- Zhu YQ, Zhou M, Peng N, *et al.* Correlation of functional activities and muscle mass with lower limb muscle strength in aged sarcopenic men[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2016, 15(2): 127-130. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.030.

- [11] Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, *et al.* Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle[J]. *FASEB J*, 2005, 19(3): 422-444. DOI: 10.1096/fj.04-2640fje.
- [12] de Boer MD, Maganaris CN, Seynnes OR, *et al.* Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men [J]. *J Physiol*, 2007, 583(3): 1079-1091. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.135392.
- [13] McPhee JS, French DP, Jackson D, *et al.* Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty[J]. *Biogerontology*, 2016, 17(3): 567-580. DOI: 10.1007/s10522-016-9641-0.
- [14] Wall BT, Dirks ML, Snijders T, *et al.* Substantial skeletal muscle loss occurs during only 5 days of disuse[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 210(3): 600-611. DOI: 10.1111/apha.12190.
- [15] Breen L, Stokes KA, Churchward-Venne TA, *et al.* Two weeks of reduced activity decreases leg lean mass and induces “anabolic resistance” of myofibrillar protein synthesis in healthy elderly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2604-2612. DOI: 10.1210/jc.2013-1502.
- [16] 刘陪沛, 杨雪, 彭楠, 等. 老年人患慢性病的数量与脂肪、肌肉等体成分的相关性研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(12): 910-914. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.12.212.
Liu PP, Yang X, Peng N, *et al.* Correlation of number of chronic disease with body composition of fat and muscle in the elderly population[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2017, 16(12): 910-914. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.12.212.
- [17] Brook MS, Wilkinson DJ, Mitchell WK, *et al.* Skeletal muscle hypertrophy adaptations predominate in the early stages of resistance exercise training, matching deuterium oxide-derived measures of muscle protein synthesis and mechanistic target of rapamycin complex 1 signaling[J]. *FASEB J*, 2015, 29(11): 4485-4496. DOI: 10.1096/fj.15-273755.
- [18] Timmer LT, Hoogaars WMH. *Muscle Atrophy*[M]. Singapore: Springer Nature Singapore Pte Ltd, 2018: 109-137.
- [19] Boirie Y, Gachon P, Beaufrère B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men[J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65(2): 489-495. DOI: 10.1093/ajcn/65.2.489.
- [20] Koopman R, Walrand S, Beelen M, *et al.* Dietary protein digestion and absorption rates and the subsequent postprandial muscle protein synthetic response do not differ between young and elderly men[J]. *J Nutr*, 2009, 139(9): 1707-1713. DOI: 10.3945/jn.109.109173.
- [21] 朱亚琼, 彭楠, 周明, 等. 肌少症的发病机制[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13(8): 637-640. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000147.
Zhu YQ, Peng N, Zhou M, *et al.* Pathogenesis of sarcopenia[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2014, 13(8): 637-640. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000147.
- [22] Barberi L, Scicchitano BM, De Rossi M, *et al.* Age-dependent alteration in muscle regeneration: the critical role of tissue niche[J]. *Biogerontology*, 2013, 14(3): 273-292. DOI: 10.1007/s10522-013-9429-4.
- [23] Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(4): 319-333. DOI: 10.1007/s00223-015-0022-5.
- [24] Skilton MR, Lai NT, Griffiths KA, *et al.* Meal-related increases in vascular reactivity are impaired in older and diabetic adults: insights into roles of aging and insulin in vascular flow[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(3): H1404-H1410. DOI: 10.1152/ajpheart.00484.2004.
- [25] Mitchell WK, Phillips BE, Williams JP, *et al.* Development of a new Sonovue™ contrast-enhanced ultrasound approach reveals temporal and age-related features of muscle microvascular responses to feeding[J]. *Physiol Rep*, 2013, 1(5): e00119. DOI: 10.1002/phy2.119.
- [26] Timmerman KL, Lee JL, Dreyer HC, *et al.* Insulin stimulates human skeletal muscle protein synthesis *via* an indirect mechanism involving endothelial dependent vasodilation and mammalian target of rapamycin complex 1 signaling[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8): 3848-3857. DOI: 10.1210/jc.2009-2696.
- [27] Brook MS, Wilkinson DJ, Mitchell WK, *et al.* A novel D₂O tracer method to quantify RNA turnover as a biomarker of de novo ribosomal biogenesis, *in vitro*, in animal models, and in human skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(6): E681-E689. DOI: 10.1152/ajpendo.00157.2017.
- [28] Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, *et al.* Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(6): 1579-1585. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28047.
- [29] Stephens FB, Chee C, Wall BT, *et al.* Lipid-induced insulin resistance is associated with an impaired skeletal muscle protein synthetic response to amino acid ingestion in healthy young men[J]. *Diabetes*, 2015, 64(5): 1615-1620. DOI: 10.2337/db14-0961.
- [30] Murton AJ, Marimuthu K, Mallinson JE, *et al.* Obesity appears to be associated with altered muscle protein synthetic and breakdown responses to increased nutrient delivery in older men, but not reduced muscle mass or contractile function[J]. *Diabetes*, 2015, 64(9): 3160-3171. DOI: 10.2337/db15-0021.
- [31] Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35: 200-221. DOI: 10.1016/j.arr.2016.09.008.
- [32] Rieu I, Magne H, Savary-Auzeloux I, *et al.* Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats[J]. *J Physiol*, 2009, 587(22): 5483-5492. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.178319.
- [33] Glover EI, Yasuda N, Tamopolsky MA, *et al.* Little change in markers of protein breakdown and oxidative stress in humans in immobilization induced skeletal muscle atrophy[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2010, 35(2): 125-133. DOI: 10.1139/H09-137.