



专家简介:邱蕾,北京医院保健医疗部副主任,内分泌代谢专业副主任医师;中华医学会老年医学分会青年委员,中国老年保健医学研究会保健管理分会委员会副主任委员兼秘书长,中国老年学和老年医学学会老年病学分会青年委员会常务委员,中国老年医学学会内分泌代谢分会委员会委员;《中华老年医学杂志》第九届编辑委员会委员。Email:qiulei17@163.com

肌少症的治疗进展

李悦芃,董娟,张任飞,陈璐,邱蕾

北京医院保健医疗部 国家老年医学研究中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730

[摘要] 肌少症是一种增龄相关性疾病,涉及肌肉质量下降和(或)肌肉功能衰退,极大地增加了老年人跌倒、骨折、衰弱甚至死亡风险。肌少症病因复杂,多种因素和发病机制参与其中。目前研究认为运动疗法、营养支持、药物治疗等均可改善肌肉质量和力量。该文主要对肌少症的治疗方法进行总结和探讨,以期为临床治疗肌少症提供参考依据。

[关键词] 肌减少症;生活质量;治疗;衰弱;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.03.006

Research progress in the treatment of sarcopenia

Li Yuepeng, Dong Juan, Zhang Renfei, Chen Lu, Qiu Lei

Department of Health Care, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Qiu Lei, Email: qiulei17@163.com

[Abstract] Sarcopenia is an age-related disease involving in the decrease of muscle mass and function which is associated with increasing adverse outcomes including falls, fractures, frailty and mortality. The pathophysiology of sarcopenia is multifactorial. Studies have found that functional exercise, nutrition support and drugs can improve muscle quality and strength. This article reviews the latest advances in the treatment of sarcopenia so as to provide references for the clinical practice.

[Keywords] Sarcopenia; Quality of life; Treatment; Frailty; Aged

1989年,美国学者 Rosenberg 首次提出“肌少症”(sarcopenia)一词,主要用来描述与衰老相关的骨骼肌质量减少^[1]。2010年,欧洲老年肌少症工作组(EWGSOP)认为肌少症是一种老年综合征,推荐

在诊断肌少症时应同时评估肌肉质量、肌肉力量和体能情况^[2]。此后,欧洲老年肌少症工作组、国际肌少症工作组、亚洲肌少症工作组、美国国家健康研究所基金会、中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分

基金项目:中央保健科研课题(2020YB07)

作者简介:李悦芃,住院医师,Email:liyyp5808@163.com

通信作者:邱蕾,副主任医师,Email:qiulei17@163.com

会等对肌少症的认识不断更新。

肌少症是一种增龄相关性疾病,是环境与遗传因素共同作用的复杂疾病。多种风险因素和发病机制参与其中,包括:遗传因素;增龄相关的运动能力下降;运动神经元数量减少致神经-肌肉功能减弱;增龄相关的激素水平变化,即胰岛素、雌激素、雄激素、生长激素、糖皮质激素等;促炎症反应细胞因子增高导致肌肉合成、蛋白分解代谢失衡;肌细胞凋亡增强;营养不良、蛋白质摄入不足等。

EWGSOP推荐的肌少症筛查流程包括F-A-C-S,即发现病例(find)—评估(access)—确认(confirm)—评估严重程度(severity)。可采用SARC-F问卷发现肌少症患者。后续的评估和确诊主要是针对肌肉力量和肌肉质量的测定,常用方法包括:握力和椅立测试评估肌肉力量;双能X线吸收测量仪(DXA)或生物电阻抗分析(BIA)测定肌肉质量。最后采用体能测试评估其严重程度,主要包括步速测定、简易躯体功能量表、400 m步行测试等。目前国内各个指南关于肌少症的诊断标准、肌肉评估手段尚不完全一致,亟待统一。

目前尚无指南明确提出肌少症的治疗方案,抗阻运动、营养支持、药物等治疗方法均可在一定程度上改善肌肉质量或功能。本文主要对肌少症的治疗方法进行总结和探讨,以期为临床治疗肌少症提供参考依据。

1 运动疗法

运动是获得和保持肌肉质量和肌肉力量最有效的方法之一。目前各个指南或共识均将运动疗法作为肌少症治疗的首要手段。2项系统回顾性研究表明,对高龄肌少症患者实施运动干预,可显著增强肌肉质量、肌肉力量和平衡性^[3,4]。另一项系统回顾研究证实了运动疗法对于肌少症患者肥胖情况的显著改善效果^[5]。越来越多的研究证据表明抗阻运动是最有效的运动方式,可以提高骨骼肌质量和力量,有效防治肌少症^[6-7]。需要指出的是,3个月以上的运动干预,才可能达到提高肌力、肌量,改善身体相关监测指标的效果^[8]。选择运动方式需因人而异,可采用主动运动和被动运动、肌肉训练与康复锻炼结合的手段,以期改善运动能力和平衡能力^[9]。目前在临床实践中仍无针对肌少症患者特定的运动训练治疗方案,尚需进一步研究。

2 营养疗法

大多数老年人存在热量和蛋白质等营养物质摄

入不足,多个指南建议老年人在日常生活中要保持平衡膳食和充足营养。营养干预主要是指通过补充蛋白质、脂肪酸、肌酸等营养物质,从而达到防治肌少症的目的。骨骼肌肌量的维持主要依赖于肌蛋白合成代谢与分解代谢之间的动态平衡。补充蛋白质对提高肌肉质量和力量不可或缺。Millward等^[10]的最初研究发现老年肌少症患者每日至少摄入蛋白质0.7 g/kg,可维持肌肉功能状态。一项Meta分析建议每周食用肉类5次,每次113 g,其中包含30 g蛋白质,可提高蛋白质合成代谢,增加肌肉质量^[11]。有研究认为老年人每日摄入1.0~1.5 g/kg优质蛋白质,可减少肌少症的发生^[12]。总之,老年肌少症患者合适的蛋白质摄入量尚未达成一致。除此之外,还需考虑蛋白质来源。优质蛋白质主要包括动物蛋白、乳清蛋白等,其生物利用度较高、更易消化吸收,可提高肌蛋白合成效率。

3 药物治疗

目前尚无治疗肌少症的特效药物。已知的治疗药物主要包括维生素D、生长激素、雄激素/选择性雄激素受体调节剂、肌生长抑制素抗体、血管紧张素转化酶抑制剂、二甲双胍等。

3.1 维生素D 维生素D在骨骼的发育过程中发挥了重要作用。越来越多的研究表明维生素D参与了肌肉骨骼系统的病理生理过程。低水平的血清维生素D浓度与骨骼肌肌量减少、肌力下降、跌倒风险增加等密切相关^[13]。一项澳大利亚的前瞻性研究纳入了686例社区老年人,平均随访2年,发现低维生素D者肌肉强度、肌肉质量均显著降低^[14]。另一项纳入了1705名70岁以上老年男性的前瞻性研究发现基础维生素D水平与肌少症的发生密切相关^[15],平均随访2年和5年时肌少症发生率分别为3.9%和8.6%。

补充维生素D可在一定程度上减少肌少症发生,改善肌肉力量。一项荟萃分析表明,每日补充800~1000 IU维生素D可改善60岁以上人群的肌肉力量和平衡能力^[16]。另一项Meta分析表明,补充维生素D在4000 IU/d至60000 IU/周范围内,均可有效增加上肢和下肢的肌肉力量^[17]。目前多数研究认为,针对50岁以上人群,每日补充维生素D800~1000 IU,足以维持体内生理需要^[18]。

3.2 生长激素类药物 随着年龄增长,生长激素-类胰岛素样生长因子1(IGF-1)轴活性下降,导致人体瘦肉量下降、脂肪量增加。研究表明,生长激素会

增加老年人的瘦肉量,但并不增加肌肉强度^[19]。补充生长激素可激活内源性抗氧化酶,上调机体的抗氧化反应,防止对关键细胞结构的损伤。但是生长激素通过 IGF-1 发挥作用,增加氮滞留;并且使用生长激素可能导致关节疼痛、软组织水肿、腕管综合征、高血糖、男性乳腺发育等不良反应,这限制了其在肌少症中的应用,长期的治疗效果尚需进一步评估。

生长激素释放肽(ghrelin)能够增加摄食、刺激生长激素分泌,抑制炎症反应。研究者在小鼠模型体内发现,ghrelin 可增强肌肉质量、握力和整体生存率^[20]。卡莫瑞林为 ghrelin 受体激动剂,有研究募集了 395 名 65~84 岁的老年人进行了为期 1 年的随机双盲对照试验,提示卡莫瑞林可增加体重和肌肉质量,并且提高行走速度和爬楼梯能力^[21]。Nass 等^[22]在 65 名健康老年人中进行了随机双盲对照试验,结果显示,服用 ghrelin (MK-0677) 12 个月后生长激素分泌量增多,并显著增加无脂肪组织,大腿肌肉横截面积无明显增加,同时耐受性良好。

3.3 雄激素/选择性雄激素受体调节剂(SARM) 雄激素可通过 Wnt 信号通路,增加肌肉质量、肌肉蛋白质合成,并降低泛素连接酶的表达,减少脂肪生成。30 岁后人体睾酮水平以每年 1% 的速率下降,肌肉质量及肌肉强度也同时降低^[23]。补充低剂量睾酮可增加老年人肌肉强度,而给予大剂量补充时,可同时改善肌肉质量和肌力。睾酮可增加虚弱老年人和心力衰竭患者的肌肉力量和步行距离^[24],如联合补充蛋白质可减少老年患者住院天数^[25]。研究表明,对大于 60 岁低睾酮水平的老年人每日补充 7.5 g 睾酮激素治疗 3 年,其肌肉质量、肌肉力量及爬楼梯能力较对照组明显改善^[26]。自 20 世纪 40 年代以来,睾酮被应用于临床治疗,但一直因其存在包括液体滞留、心血管风险等不良反应而被限制应用。

睾酮的不良反应使得人们不断探索安全性更高的治疗药物。SARM 是一类可注射使用的合成代谢类固醇类药物。3 项对髌部骨折患者的研究表明,诺龙(nandrolone)可增加肌纤维面积和肌肉质量,但并未明显改善肌肉力量,同时并未发现其对整体功能状态的影响^[27]。MK-0773(TFM-4AS-1)是一种具有雄激素基因选择性的 4-aza 甾体类药物。对女性而言,可增加 IGF-1 水平、改善爬楼梯力量以及步行速度。整体耐受性尚可,未出现雄性化表现。已进

行的 II 期临床试验将 170 名 65 岁以上的肌少症女性患者随机分为治疗组和对照组,给予 MK-0773 50 mg 每日 2 次治疗 6 个月,结果显示其肌肉质量增加,但肌肉力量及整体功能情况无明显改善^[28]。LGD-4033 是一种新型非甾体口服的活性 SARMs, I 期临床试验显示其可增加肌肉质量,但对脂肪量无影响^[29]。在另一项 120 名健康老年男性和绝经后女性的双盲研究试验中,GTx-024 可增加肌肉质量和躯体功能,并且整体耐受性良好^[30]。

3.4 肌生长抑制素(MSTN)抗体 MSTN 或称生长分化因子-8,主要由骨骼肌产生,在心肌、乳腺、脂肪等多个组织中表达。MSTN 作为骨骼肌负调节因子,可影响骨骼肌合成,抑制骨骼肌生长发育和卫星细胞产生,诱发肌萎缩^[31]。肌生长抑制素单克隆抗体可使小鼠肌量增加。在肌萎缩患者中,肌生长抑制素抗体(MYO-029)可增强肌肉质量,但使用剂量不同时,治疗效果各异。如给予 10 mg/kg,肌肉纤维直径增加;而给予大剂量药物时,会增加荨麻疹、无菌性脑膜炎等不良反应风险^[32]。另一项在 365 例低握力和低肌肉功能的老年患者中进行的 II 期临床试验研究表明,肌生长抑制素抗体 LY2495655 可增加肌肉质量,改善爬楼梯和坐起能力,并提高步行速度^[33]。拜马单抗(Bimagrab)是一种抗肌生长抑制素激活素 II 受体(ActR II B)抗体,II 期临床试验研究表明其可增加肌少症患者的肌肉质量和肌肉力量,改善肌肉躯体功能^[34]。

3.5 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI) ACEI 是一类广泛使用的降压药物。研究表明,ACEI 可改善线粒体功能,提高 IGF-1 水平,促进骨骼肌摄取葡萄糖,并抑制促炎症细胞因子水平,在骨骼肌功能中发挥重要作用。这使得 ACEI 可能成为肌少症的治疗药物。有研究募集了 130 例无心力衰竭或仅存在左室收缩功能异常的老年患者,发现培哌普利可增加其步行距离,提高健康生活质量,但对于肌肉功能改善有限^[35]。另一项随机双盲对照试验研究发现,培哌普利可提高老年患者的整体身体功能,尤其是改善 6 min 步行距离,并可减少髌部骨折发生率^[36]。而也有研究并未发现 ACEI 对肌少症患者有肯定的治疗效果^[37],同时 ACEI 治疗肌少症的作用机制、目标人群等尚不明确,仍需进一步研究。

3.6 二甲双胍 二甲双胍是经典的糖尿病治疗药物。其作用机制广泛,包括降低胰岛素及 IGF-1 水平、减少内源性线粒体复合物 1 和 ROS、减少 DNA

损伤等。这些机制与肌少症密切相关。二甲双胍对肌肉质量有保护作用,主要通过减少脂肪含量而改善瘦肉组织/脂肪含量比值,但并未能改善肌肉功能^[38]。

综上所述,肌少症作为一种渐进性肌肉骨骼疾病,不仅涉及肌肉质量减少,而且同时伴有肌肉功能的减退。肌少症除了与遗传、年龄等因素相关外,还与一系列长期慢性疾病相关,病因复杂并且影响因素繁多。过去数年间,针对肌少症的研究逐渐深入。肌少症的防治需要从运动训练、营养支持和药物治疗等方面综合进行。特别是在药物治疗方面,目前尚无以肌少症为适应证的防治药物。随着生物学研究的进步,一些针对骨骼肌的新型药物治疗靶点将被逐渐揭示,为药物的研制开发提供广阔前景。

参考文献

- [1] ROSENBERG I H. Sarcopenia: origins and clinical relevance[J]. *J Nutr*, 1997, 127 (Suppl 5): 990-991.
- [2] CRUZ-JENTOFT A J, BAEYENS J P, BAUER J M, 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.
- [3] VLIETSTRA L, HENDRICKX W, WATERS D L. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia; a systematic review and meta-analysis [J]. *Australas J Ageing*, 2018, 37(3): 169-183.
- [4] LOZANO-MONTOYA I, CORREA-PÉREZ A, ABRAHA I, et al. Nonpharmacological interventions to treat physical frailty and sarcopenia in older patients: a systematic overview - the senator project on top series[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 721-740.
- [5] HITTA-CONTRERAS F, BUENO-NOTIVOL J, MARTÍNEZ-AMAT A, et al. Effect of exercise alone or combined with dietary supplements on anthropometric and physical performance measures in community-dwelling elderly people with sarcopenic obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Maturitas*, 2018, 116: 24-35.
- [6] PETERSON M D, RHEA M R, SEN A, et al. Resistance exercise for muscular strength in older adults; a meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2010, 9(3): 226-237.
- [7] PETERSON M D, SEN A, GORDON P M. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults; a meta-analysis[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(2): 249-258.
- [8] CRUZ-JENTOFT A J, LANDI F, SCHNEIDER S M, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults; a systematic review. report of the international sarcopenia initiative (EWG-SOP and IWGS)[J]. *Age Ageing*, 2014, 43(6): 748-759.
- [9] 夏维波,付勤,王鸥,等. 肌少症治疗进展与趋势[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2016, 9(3): 251-256.
- [10] MILLWARD D J, FEREDAY A, GIBSON N, et al. Aging, protein requirements, and protein turnover[J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66(4): 774-786.
- [11] RONDANELLI M, RIGON C, PERNA S, et al. Novel insights on intake of fish and prevention of sarcopenia; all reasons for an adequate consumption[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 307.
- [12] CALVANI R, MICCHELI A, LANDI F, et al. Current nutritional recommendations and novel dietary strategies to manage sarcopenia[J]. *J Frailty Aging*, 2013, 2(1): 38-53.
- [13] MITHAL A, WAHL D A, BONJOUR J P, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D[J]. *Osteoporos Int*, 2009, 20(11): 1807-1820.
- [14] SCOTT D, BLIZZARD L, FELL J, et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy-vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults[J]. *Clin Endocrinol (OXF)*, 2010, 73(5): 581-587.
- [15] HIRANI V, CUMMING R G, NAGANATHAN V, et al. Longitudinal associations between vitamin D metabolites and sarcopenia in older Australian men; the concord health and aging in men project [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 73(1): 131-138.
- [16] MUIR S W, MONTERO-ODASSO M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(12): 2291-2300.
- [17] ERANKI A, WILSON-SMITH A, FLYNN C, et al. Mid term freedom from atrial fibrillation following hybrid ablation, a systematic review and meta analysis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2023, 18(1): 155.
- [18] HIRANI V, CUMMING R G, NAGANATHAN V, et al. Longitudinal associations between vitamin d metabolites and sarcopenia in older australian men; the concord health and aging in men project [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 73(1): 131-138.
- [19] RUDMAN D, FELLER A G, NAGRAJ H S, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(1): 1-6.
- [20] TAMAKI M, HAGIWARA A, MIYASHITA K, et al. Improvement of physical decline through combined effects of muscle enhancement and mitochondrial activation by a gastric hormone ghrelin in male 5/6Nx CKD model mice[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(10): 3638-3648.
- [21] WHITE H K, PETRIE C D, LANDSCHULZ W, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(4): 1198-1206.
- [22] NASS R, PEZZOLI S S, OLIVERI M C, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults; a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(9): 601-611.
- [23] MORLEY J E, KAISER F E, PERRY H M 3RD, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men[J]. *Metabolism*, 1997, 46(4): 410-413.

- [24] STOUT M, TEW G A, DOLL H, et al. Testosterone therapy during exercise rehabilitation in male patients with chronic heart failure who have low testosterone status; a double-blind randomized controlled feasibility study[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(6):893-901.
- [25] MURALEEDHARAN V, MARSH H, KAPOOR D, et al. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(6):725-733.
- [26] STORER T W, BASARIA S, TRAUSTADOTTIR T, et al. Effects of testosterone supplementation for 3 years on muscle performance and physical function in older men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(2):583-593.
- [27] FAROOQI V, VAN DEN BERG M E, CAMERON I D, et al. Anabolic steroids for rehabilitation after hip fracture in older people[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(10):CD008887. DOI:10.1002/14651858. CD008887.
- [28] PAPANICOLAOU D A, ATHER S N, ZHU H, et al. A phase iia randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia[J]. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17(6):533-543.
- [29] LACHEREZ P, WOOD J M, ANSTEY K J, et al. Sensorimotor and postural control factors associated with driving safety in a community-dwelling older driver population[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(2):240-244.
- [30] MARZETTI E, CALVANI R, LANDI F, et al. Innovative medicines initiative; the sprintt project [J]. *J Frailty Aging*, 2015, 4(4):207-208.
- [31] ELKINA Y, VON HAEHLING S, ANKER S D, et al. The role of myostatin in muscle wasting; an overview[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2(3):143-151.
- [32] WAGNER K R, FLECKENSTEIN J L, AMATO A A, et al. A phase i/ii trial of myo-029 in adult subjects with muscular dystrophy[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(5):561-571.
- [33] BECKER C, LORD S R, STUDENSKI S A, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers; a proof-of-concept, randomized, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(12):948-957.
- [34] ROOKS D, PRAESTGAARD J, HARIRY S, et al. Treatment of sarcopenia with bimagrumab; results from a phase II, randomized, controlled, proof-of-concept study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(9):1988-1995.
- [35] SCHELLENBAUM G D, SMITH N L, HECKBERT S R, et al. Weight loss, muscle strength, and angiotensin-converting enzyme inhibitors in older adults with congestive heart failure or hypertension[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(11):1996-2000.
- [36] SUMUKADAS D, WITHAM M D, STRUTHERS A D, et al. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment; a randomized controlled trial [J]. *CMAJ*, 2007, 177(8):867-874.
- [37] LACE STUDY GROUP, ACHISON M, ADAMSON S, et al. Effect of perindopril or leucine on physical performance in older people with sarcopenia; the lace randomized controlled trial [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(2):858-871.
- [38] CHEN F, XU S, WANG Y, et al. Risk factors for sarcopenia in the elderly with type 2 diabetes mellitus and the effect of metformin [J]. *J Diabetes Res*, 2020:3950404.

(收稿日期:2023-03-10)

关注《中国临床保健杂志》官方微信 免费浏览期刊内容

杂志官方微信的开通,给杂志的读者、作者、编者增加了一个互动交流的平台。杂志的优秀论文、专题征稿活动、出刊情况、会议通知等在杂志网站上发布的同时会在微信平台上即时推送,读者可以通过微信平台免费阅读本刊内容。

关注我们:(1)打开微信,点击下方“发现”,再点击“扫一扫”,扫描本刊二维码关注即可。(2)打开微信,点击右上角“+”按钮,点击“添加朋友”,输入本刊微信公众号,搜索后关注即可。

《中国临床保健杂志》微信公众号:ZGLCBJZZ

《中国临床保健杂志》微信公众号二维码:

