

维生素 D 对肌少症的影响及其作用

姜宇 宣文华 任天丽*

南京医科大学附属无锡市第二人民医院风湿科,江苏 无锡 214002

中图分类号: R685 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 09-1246-04

摘要: 肌少症作为一种在老年人中发病率较高的综合征,日益受到人们的广泛关注,但是目前它的发病机制及治疗措施尚未达成共识。本文围绕维生素 D 与肌少症的相关性入手,探讨维生素 D 对于肌肉系统的病理生理作用,维生素 D 与肌肉细胞生长与衰退的关系,维生素 D 对肌肉的信号调控及功能的影响。初步阐述了维生素 D 对于肌少症的影响和作用,对于肌少症的防治提供新的临床思路。

关键词: 维生素 D;肌肉信号;肌少症

The effect and influence of vitamin D on Sarcopenia

JIANG Yu, XUAN Wenhua, Ren Tianli*

Department of Orthopedics, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China

* Corresponding author: REN Tianli, Email: rentianliwx@qq.com

Abstract: Sarcopenia is a syndrome with high incidence in the elderly people. However, most of its pathogenesis and treatment have not been agreed. This paper focuses on correlation between vitamin D and sarcopenia. The discussion includes pathological and physiological role of vitamin D on bone muscle system, and the growth and degradation of muscle cells with related signal factor. The effect and influence of vitamin D on sarcopenia are discussed, providing a new clinical thinking for the prevention of sarcopenia.

Key words: vitamin D; muscle signal; sarcopenia

肌肉减少症是一种与年龄相关的骨骼肌肌肉质量与功能的下降,发病原因包括废用性萎缩、内分泌功能失调、慢性疾病、炎症、胰岛素抵抗和营养缺乏等等,在老年人中比较常见^[1]。近些年,肌少症逐渐被重视,因为它反复引起患者住院率增加、生活质量下降、生存时间减少等,因此如何预防和改善肌少症的发生发展,是目前临床亟待解决的问题。

众所周知,维生素 D 在骨骼的发育、损伤等过程中发挥着重要的作用,近些年,越来越多的研究发现,维生素 D 也参与了肌肉系统的重要病理生理过程。澳大利亚的一项研究,纳入约 686 例社区老年人,平均随访两年,结果表明血清维生素 D 水平较低者,骨骼肌肌肉强度及质量均显著降低,并且基线期血清维生素 D 水平可以独立预测后期骨骼肌质量变化^[1]。

同年在德国的一项研究纳入 1 705 名年龄大于 70 岁的老年男性,平均随访 2 年和 5 年,发现 2 年肌少症发生率为 3.9%,随访 5 年为 8.6%,并且与基线期低血清水平的维生素 D 密切相关^[2]。

目前已经有越来越多的研究证实,血清低水平的维生素 D 与肌少症的发生有直接关系。大多数研究表明当血清 25OHD 水平小于 50 nmol/L,即会引起一系列病理改变^[3]。然而维生素 D 是如何影响和作用肌少症,是摆在我们面前的问题,本文从其病理生理作用出发,围绕其其与肌肉和生长与衰退,信号通道及其功能影响等几方面进行阐述。

1 维生素 D 对肌肉系统的病理生理作用

人体的维生素 D 首先在肝脏羟化为 25OHD 随后在肾脏转化为 1,25(OH)₂D。其中 1,25(OH)₂D 是维生素 D 的活性形式,可以进入细胞,并与维生素 D 受体(Vitamin D Receptor)结合,从而发挥一系列生理作用。维生素 D 最主要的生理学作用是增

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81602864)

* 通信作者: 任天丽,Email: rentianliwx@qq.com

加肠钙的吸收,使血清钙浓度增加,从而影响体内代谢、信号传导及增加神经肌肉活性等^[4]。Nagpal 等^[5]研究发现 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 还可以通过与 VDR 结合上调多种基因表达包括骨钙蛋白、骨桥蛋白、钙结合蛋白、25 羟化蛋白等。

维生素 D 对骨骼肌的作用主要表现为维生素 D 可以增加肌肉内蛋白质的合成及肌质网内钙的吸收。日前很多研究证实血清低水平的维生素 D 浓度与骨骼肌质量减低、强度下降及肌少症发病率增加和跌倒风险增加均有密切关系^[6, 7]。在血清维生素 D 严重缺乏的情况下,肌肉组织常常会产生一些标志性的变化,Yoshikawa S 等^[8]发现,在软骨病中出现的肌纤维萎缩、坏死、内部核分裂和肌纤维网断裂等。并且有进一步的临床研究发现,血清维生素 D 水平与肌无力有关^[9],维生素 D 可以通过基因和非基因的途径,影响肌肉力量^[10]。此外大量体外研究发现在维生素 D 作用后,成肌细胞及肌细胞均存在相关信号的改变^[11, 12]。

2 维生素 D 与肌肉细胞生长的作用

2014 年 Garcia 等人研究了维生素 D 对成肌细胞增殖、分化为肌管的影响,结果发现维生素 D 作用于 C2C12 成肌细胞可以显著增加其 VDR 的表达和核移位,减少细胞增殖、并且降低胰岛素样生长因子(IGF-1)的表达等^[13]。这项研究确定了维生素 D 相关的肌肉调节关键分子途径,并且表明维生素 D 干预研究在肌肉功能障碍疾病中的重要作用。维生素 D 除了可以通过改变细胞周期发挥抗增殖作用之外,还可以通过对肌生成抑制素的抑制,导致 C2C12 肌管的大小加倍^[14]。相反的,Tanaka 等人发现如果敲除 C212 和 G8 细胞的 VDR、CYP27B1 基因肌细胞增殖能力将会增加并且分化能力受损、肌管成熟障碍^[15]。总的来说,这些研究均支持维生素 D 信号在肌肉系统中的重要作用。

大量研究表明维生素 D 可以在发育过程中调节肌肉细胞的大小,Krishnaveni 等^[16]通过观察研究了 568 名孕妇,在其妊娠 28-32 周时测定血清维生素 D 浓度,并且在其后代 5 岁和 9.5 岁时测定小孩手臂肌肉面积,发现孕妇维生素 D 缺乏与新生儿手臂肌肉区域面积减少及胰岛素抵抗有密切关系。Max 等^[17]通过在维生素 D 缺乏的母鼠来源的大鼠中,也得出相同的结论,该大鼠相比正常母鼠来源的大鼠具有较小的肌纤维,这种改变与参与蛋白分解代谢、分化等相关的基因表达发生改变有关。有研

究通过 VDR 基因敲除小鼠,发现小鼠出生第 35 天即可观察到 1 和 2 型肌纤维的广泛萎缩^[18]。在人类研究中,很多研究结果均表明在人体生长发育过程中维生素 D 可以被肌肉系统吸收和利用^[19]。

3 维生素 D 与肌肉细胞衰老退化的关系

年龄相关的肌肉衰老退化是一个相对复杂的过程,包括肌肉退化和脂肪浸润^[20]。随着年龄的增长肌肉内的 VDR 表达逐渐减少,从而使得老年人的肌肉骨骼系统更容易受低水平维生素 D 的影响^[21]。Bonaldo 等^[22, 23]通过大量研究发现血清维生素 D 的缺乏可以激活泛素蛋白酶、泛素连接酶(MAFBx 和 MuRF1)及 TGF- β 等信号传导从而增加肌肉细胞内蛋白质的丢失,最终导致肌肉的萎缩。相反的,有研究用 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 作用于肌细胞后,发现其可以通过影响 Akt/c-Jun N-terminal kinase (cJNK) 通路从而激活游离脂肪酸诱导的肌肉萎缩通路^[24]。

引起肌肉衰老退化的另一个因素是脂肪浸润^[25, 26]。肌肉细胞内外脂肪浸润影响肌肉系统的功能,Maja Redzic 等^[27]研究了 20 名 65-80 岁老年人,通过磁共振检查结果发现血清维生素 D 水平与腓肠肌细胞内脂肪含量有明显的相关性。在肌细胞中,低剂量的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (10^{-11} 和 10^{-13}M) 导致 PPAR γ 2 的上调和脂滴的形成,而较高剂量 (10^{-7} 和 10^{-9}M) 则抑制脂滴的转化^[28]。同时,血清维生素 D 和肌肉内 VDR 随着年龄的增长而下降,伴随着肌肉生理退化的发生。维生素 D 缺乏症的影响与老化重叠,引起肌肉内脂肪组织浸润,蛋白水解途径活化等。大量证据均表明肌肉衰老在细胞水平和人类临床研究中对维生素 D 有反应,从而为我们临床上预防和改善肌少症患者病情提供了一个新的方向。

4 维生素 D 对肌肉的信号调控

维生素 D 可以通过调节肌肉系统自身及周围组织分泌的各种因子,影响肌肉系统的生长发育过程。骨钙蛋白由成骨细胞产生,由维生素 D 调节,其基因含有一个成熟的 VDRE^[29]。众所周知骨钙蛋白是骨形成的主要标志物,Clemens 等^[30, 31]发现,骨钙蛋白不仅参与骨形成,还可以通过改变老年人对胰岛素的敏感性、肌肉细胞线粒体功能等从而影响骨骼肌功能。

肌生成抑制蛋白是 TGF- β 超家族成员,是肌细胞产生的重要因子^[32]。肌生成抑制蛋白可以通过对 Smad 家族和泛素-蛋白酶系统的影响从而对

肌肉质量变化产生负调节作用^[33]。在体外培养肌细胞时,发现维生素 D 对肌细胞内肌生成抑制素表达具有长久的抑制作用^[34]。

目前有大量研究表明,老年人体内慢性低度炎症可能引起骨骼肌质量和肌力的损伤^[35]。血清中维生素 D 的状态,可以影响骨骼肌内炎症信号通路。补充维生素 D 可以改善肌肉功能、抑制 C 反应蛋白、IL-6、TNF- α 等的表达,而这些炎症因子均可以引起肌肉细胞内蛋白质的合成减少^[36],从而引起肌肉功能的下降。

5 维生素 D 对肌肉功能的影响

Muir 和 Montero-Odasso 在荟萃分析中报告说,每天维生素 D 补充 800 ~ 1000 IU 可以改善 60 岁以上的人群的肌肉力量和平衡能力^[37]。在另一篇综述中阐明,维生素 D 剂量范围从 4000IU 到 60,000IU/周可以显著改善上肢和下肢的肌肉力量^[38]。这些发现表明补充维生素 D 可能会减少肌营养不良的发生。

在一项 13 周 RCT 研究中,Bauer 等^[39]报道通过口服补充富含维生素 D 和亮氨酸的乳清蛋白制剂,可以改善肌少症患者的肌肉成分和肌肉功能下降。据报道,在老年人中,补充维生素 D 有助于改善运动后能量恢复,肌肉功能和身体运动^[40]。

由于肌肉系统对维生素 D 具有 U 形曲线的依赖性^[41,42]。与中等水平(60 - 70 nmol /L)相比,具有高和低血清维生素 D 水平的个体出现肌肉力量下降的风险最高。每日大剂量(500,000 IU)补充维生素 D 会增加骨折和跌倒的风险,较低剂量的每日补充则对老年人的肌肉纤维大小具有有利影响^[43,44]。具有较低钙化能力的 1,25(OH)₂D 类似物艾地骨化醇可以改善下肢肌力,这些发现可能是由于肌肉中 VDR 的特异性活化引起的。总之,大量的研究得出结论,对 50 岁以上人群,每天补充维生素 D 800-1000IU,足以维持体内生理需要。

维生素 D 对骨骼肌的作用主要表现为其可以增加肌肉内蛋白质的合成及肌质网内钙的吸收。它的机制可能作用于 C2C12 成肌细胞可以显著增加其 VDR 的表达和核移位,减少细胞增殖、并且降低胰岛素样生长因子(IGF-1)的表达等,同时其缺乏可以激活泛素蛋白酶、泛素连接酶(MAFBx 和 MuRF1)及 TGF- β 等信号传导从而增加肌肉细胞内蛋白质的丢失,最终导致肌肉的萎缩。维生素 D 可以通过相关炎症因子和骨钙蛋白进行调控,而补

充低剂量的维生素 D 对于肌少症的改善大有裨益。

【参 考 文 献】

- [1] Scott D. 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): 581-7.
- [2] Hirani V. 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.
- [3] Ross AC. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1): 53-8.
- [4] Lips P. Vitamin D physiology[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2006, 92(1): 4-8.
- [5] Nagpal S S. Na and R. Rathnachalam, Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands[J]. Endocr Rev, 2005, 26(5): 662-87.
- [6] Annweiler C. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review[J]. J Nutr Health Aging, 2009, 13(10): 893-8.
- [7] Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function[J]. Endocr Rev, 1986, 7(4): 434-48.
- [8] Yoshikawa S. Osteomalacic myopathy[J]. Endocrinol Jpn, 1979, 26(Suppl): 65-72.
- [9] Buitrago C, V C Pardo, R Boland. Role of VDR in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013, 136: 125-30.
- [10] Annweiler C. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects[J]. J Neuroeng Rehabil, 2010, 7: 50.
- [11] Szulc P. Endocrine and clinical correlates of myostatin serum concentration in men-the STRAMBO study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(10): 3700-8.
- [12] Pike J W. Closing in on Vitamin D Action in Skeletal Muscle: Early Activity in Muscle Stem Cells[J]? Endocrinology, 2016, 157(1): 48-51.
- [13] Garcia LA. 1, 25 (OH)₂vitamin D₃ stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells[J]. Endocrinology, 2011, 152(8): 2976-86.
- [14] Girgis CM. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells[J]. Endocrinology, 2014, 155(2): 347-57.
- [15] Tanaka M. Vitamin D receptor gene silencing effects on differentiation of myogenic cell lines[J]. Muscle Nerve, 2014, 49(5): 700-8.
- [16] Krishnaveni GV. Maternal vitamin D status during pregnancy and body composition and cardiovascular risk markers in Indian children: the Mysore Parthenon Study[J]. Am J Clin Nutr,

- 2011, 93(3): 628-35.
- [17] Max D. Maternal vitamin D deficiency causes smaller muscle fibers and altered transcript levels of genes involved in protein degradation, myogenesis, and cytoskeleton organization in the newborn rat[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(2): 343-52.
- [18] Endo I. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5138-44.
- [19] Breen M E. 25-hydroxyvitamin D, insulin-like growth factor-I, and bone mineral accretion during growth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): E89-98.
- [20] Visser M. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60(3): 324-33.
- [21] Montero-Odasso, M., G. Duque. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med*, 2005, 26(3): 203-19.
- [22] Bhat M. Vitamin D deficiency-induced muscle wasting occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats. *Endocrinology*[J], 2013, 154(11): 4018-29.
- [23] Bonaldo P, M Sandri. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy[J]. *Dis Model Mech*, 2013, 6(1): 25-39.
- [24] Zhou Q G. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(6): 459-64.
- [25] Tagliafico A S, Ameri P, Bovio M, et al. Relationship between fatty degeneration of thigh muscles and vitamin D status in the elderly: a preliminary MRI study. [J]. *Ajr American Journal of Roentgenology*, 2010, 194(3):728.
- [26] Shaw C S, Clark J, Wagenmakers A J M. The Effect of Exercise and Nutrition on Intramuscular Fat Metabolism and Insulin Sensitivity[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2010, 30(30):13.
- [27] Redzic M, Powell D K, Thomas D T. Vitamin D status is related to intramyocellular lipid in older adults. [J]. *Endocrine*, 2014, 47(3):854-61.
- [28] Ryan K J P, Daniel Z C T R, Craggs L J L, et al. Dose-dependent effects of vitamin D on transdifferentiation of skeletal muscle cells to adipose cells [J]. *Journal of Endocrinology*, 2013, 217(1):45-58.
- [29] Terpening C M, Haussler C A, Jurutka P W, et al. The vitamin D-responsive element in the rat bone Gla protein gene is an imperfect direct repeat that cooperates with other cis-elements in 1,25-dihydroxyvitamin D₃ - mediated transcriptional activation. [J]. *Molecular Endocrinology*, 1991, 5(3):373-85.
- [30] Clemens T L, Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis[J]. *Journal of Bone & Mineral Research the Official Journal of the American Society for Bone & Mineral Research*, 2011, 26(4):677.
- [31] Levinger I, Scott D, Nicholson G C, et al. Undercarboxylated osteocalcin, muscle strength and indices of bone health in older women. [J]. *Bone*, 2014, 64(7):8-12.
- [32] Szulc P, Schoppet M, Goettsch C, et al. Endocrine and clinical correlates of myostatin serum concentration in men - the STRAMBO study. [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10):3700-3708.
- [33] Bowser M, Herberg S, Arounleut P, et al. Effects of the activin A-myostatin-follistatin system on aging bone and muscle progenitor cells [J]. *Experimental Gerontology*, 2013, 48(2):290.
- [34] Elkasrawy M N, Hamrick M W. Myostatin (GDF-8) as a key factor linking muscle mass and bone structure. [J]. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 2010, 10(1):56.
- [35] Sanders K M, Scott D, Ebeling P R. Vitamin D Deficiency and its Role in Muscle-Bone Interactions in the Elderly[J]. *Current Osteoporosis Reports*, 2014, 12(1):74-81.
- [36] Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. [J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2006, 83(4):754-759.
- [37] Muir S W. Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength, Gait and Balance in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2011, 59(12):2291 - 2300.
- [38] Tomlinson P B, Joseph C, Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis [J]. *Journal of Science & Medicine in Sport*, 2015, 18(5):575.
- [39] Bauer J M, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2015, 16(9):740-747.
- [40] Bischoff-Ferrari H A. Relevance of vitamin D in muscle health [J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2012, 13(1):71-77.
- [41] Girgis C M, Cliftonbligh R J, Turner N, et al. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. [J]. *Clinical Endocrinology*, 2014, 80(2): 169-181.
- [42] Broe K E, Tai C C, Sed J W, et al. A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study[J]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007, 55(2):234.
- [43] Ceglia L, Niramitmahapanya S, Da S M M, et al. A randomized study on the effect of vitamin D supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(12):E1927.
- [44] Reid I R, Bolland M J, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. [J]. *Lancet*, 2014, 383(9912):146-55.

(收稿日期: 2018-02-23;修回日期: 2018-04-06)