

· 综述 ·

肌骨共病视阈下肌骨共减综合症的生物学机制探究

徐帅¹ 余锋¹ 徐道明^{2*} 赵春竹³ 吴文忠²

1. 淮阴师范学院体育学院, 江苏 淮安 223300

2. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029

3. 青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0446-07

摘要: 肌少症和骨质疏松症为常见的衰老性疾病, 肌骨共病为肌骨共减综合症提供新的研究基础。肌肉分泌 IGF-1、MSTN、OG、OCN、FAM5C、Irisin、FGF-2、IL-6、IL-7、IL-15 和 MMP-2 调节肌骨共减综合症视阈下骨骼质量; 骨骼分泌 IGF-1、SOST、VEGF、OCN、MGF 和 HGF 调节肌骨共减综合症视阈下肌肉质量。本文将通过探析和梳理肌少症、骨质疏松症的流行病学和生理功能特点, 为共病视阈下肌骨共减综合症提供新的导向。

关键词: 共病; 肌少症; 骨质疏松症; 肌骨共减综合症

Study on the biological mechanism of musculoskeletal comorbidities with subthreshold osteosarcopeniaXU Shuai¹, YU Feng¹, XU Daoming^{2*}, ZHAO Chunzhu³, WU Wenzhong²

1. Institute of Physical Education, Huaiyin Normal University, Huaian 223300, Jiangsu, China

2. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China

3. The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China

* Corresponding author: XU Daoming, E-mail: xudaoming@126.com

Abstract: Sarcopenia and osteoporosis become common aging diseases. Musculoskeletal comorbidities provide a basis for the study of osteosarcopenia. IGF-1, MSTN, OG, OCN, FAM5C, Irisin, FGF-2, IL-6, IL-7, IL-15, and MMP-2 secreted by the muscle regulate the bone mass under the visual threshold of osteosarcopenia. IGF-1, SOST, VEGF, OCN, MGF, and HGF secreted by bone regulate the muscle under the visual threshold of osteosarcopenia. This article will provide a new guide for the osteosarcopenia by the analysis and combination of sarcopenia and osteoporosis epidemiological and physiological functions.

Key words: comorbidity; sarcopenia; osteoporosis; osteosarcopenia

肌肉 (muscle) 与骨骼 (skeleton) 相毗邻, 是机体不可分割的两个重要部分, 共同组成肌骨系统 (musculoskeletal system) 以完成机体行进、站立和运动功能, 以及机体免疫、内分泌、神经调节和营养等。《健康中国行动 (2019—2030 年)》指出, 截至 2018 年底, 我国 60 岁及以上老年人约 2.49 亿, 65 岁及以上约 1.67 亿。老龄化的快速发展, 使得老年人机

体退化受到重视。其中, 肌肉退化引发的肌少症 (sarcopenia), 骨骼衰减引发的骨质疏松症 (osteoporosis)^[1], 严重威胁老年人生命健康安全。随之, 肌骨交互机制深入探析, 肌肉和骨骼可通过分泌性因子进行互相调节。双能 X 线吸收测试仪 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 亦验证了肌肉和骨骼之间的相关性, 这也为研究肌少症和骨质疏松症共发病提供了研究导向。在肌骨共病的相关论述中, 2016 年肌少症和骨质疏松症相伴病证, 被统称为“活动障碍综合征” (dysmobility syndrome)^[2], 2019 年又引出了“肌骨共减综合症” (osteosarcopenia) 相关论述^[1], 亦说明肌骨共减综合症受到学术持久的关注, 肌少症和骨质疏松症串扰 (crosstalk) 为肌骨共病机制提供了新的研究靶向。

基金项目: 江苏省教育科学“十三五”规划重点课题 (T-a/2020/04); 江苏省卫生健康委员会 (H2019093); 江苏省中医院院级课题 (Y2019CX09、Y2019CX30); 省级中医康复示范 (江苏) 中心建设项目 (K2017ykf18); 江苏省卫生健康委干部保健局 (BJ16019); 教育部人文社会科学研究青年基金 (19YJC890056)

* 通信作者: 徐道明, Email: xudaoming@126.com

1 肌骨流行病学探析

机体成分大约在同一时段内会出现肌肉耗损和骨质流失现象。肌肉质量在 25 岁左右达到峰值,30 岁后即出现肌肉质量丢失,50 岁时肌肉纤维数量略微减少,60 岁后进入快速衰弱状态。2010 年欧洲老年人肌少症工作组 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) 将肌少症症状划分为:前肌少症(肌肉质量下降)、肌少症(肌肉质量下降、伴随肌力下降或身体功能丧失)和严重肌少症(肌肉质量下降、肌力下降、身体功能丧失)。与肌肉流失现象类似,机体骨量在 30 岁前为骨量上升期,在 30 岁左右达到峰值,随后进入骨量减少阶段,该现象在绝经妇女中表现的更为严重。研究表明,肌肉质量的增减与骨密度 (bone mineral density, BMD) 的增减呈正相关。

肌少症和骨质疏松症严重威胁老年人健康,已成为老年医学关注的研究重点。亚洲地区老年人肌少症的患病率为 4.1%~11.5%,我国大陆高龄农村男性肌少症患病率为 6.4%,女性肌少症患病率为 11.5%^[3],其中 70 岁以上男性肌少症患病率为 13.2%,女性肌少症患病率为 4.8%^[4]。预计到 2050 年全球罹患肌少症人数将高达 5 亿人。根据国家卫生健康委员会 2018 年公开发布的首个中国骨质疏松症流行病学调查结果分析指出,50 岁以上人群患病率为 19.2%,且中老年女性问题尤甚,50 岁以上女性患病率达 32.1%,远高于同龄男性的 6%,而 65 岁以上女性患病率更是达到了 51.6%,骨质疏松症已经成为我国 50 岁以上人群的重要健康问题。

2 肌少症和骨质疏松症的生物学机制探析

2.1 肌少症的生理功能特点

肌少症被视为老年人机体衰老过程,2018 年 EWGSOP 会议 (简称 EWGSOP2) 将肌少症重新定义为:一种进行性、广泛性,与跌倒、骨折、身体残疾和死亡等不良后果发生可能性增加的肌肉疾病。肌少症的肌肉质量指数是指女性 $< 5.67 \text{ kg/m}^2$ 、男性 $< 7.23 \text{ kg/m}^2$ 的特异性均值。肌少症的变化基于机能中营养、激素、代谢、免疫功能减弱,以及运动单元、肌纤维退化,肌肉质量和肌肉力量显著下降。肌少症中肌肉质量变化受到了更为深入的关注^[5]。除此以外,肌肉纤维丢失的肌肉量减少、或肌纤维萎缩也是造成肌少症的原因之一。

肌少症发生机制包括以下特征:激素导致的变化:类固醇激素 (corticosteroids)、生长激素 (growth hormone, GH) 和胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth hormone 1, IGF-1) 表达水平改变、甲状腺功能异常、胰岛素抵抗;年龄导致的变化:性激素水平下降、细胞凋亡、线粒体紊乱;废用性缺陷导致的变化:久坐不动、机体活动受限引发的机能退化;以及神经退行性疾病;营养不良;恶病质等^[6]。最新研究发现,肌肉质量下降会增加代谢综合症发生,而代谢综合症恶化又可进一步增加冠心病、高血压等心脑血管疾病的患病率。

2.2 骨质疏松症的生理功能特点

肌少症患者的髌部骨折风险高,老年人臀肌体积增加有助于降低髌部骨折风险^[7]。即肌少症会引发骨微结构变化,骨质疏松是以低骨量为特征的骨骼疾病,易出现骨微结构退化和骨折风险。50~65 岁女性雌激素缺乏,可影响至绝经后 15~20 年之久,其中雌激素的缺乏与骨小梁吸收加快有关,使得骨稳态失衡,引起骨质疏松症发生;男性主要特征是骨皮质和骨小梁丢失^[8]。美国国家骨质疏松基金会 (The National Osteoporosis Foundation, NOF) 建议对 65 岁以上女性和 70 岁以上男性进行 BMD 检测^[9]。基于 BMD 的检测, BMD 值减 1 个标准差 (SD) 为正常,降低 (1~2.5) SD 为骨质减少,降低 2.5 SD 以上为骨质疏松症。

骨质疏松症根据其发病原因可分为两种,一原发性骨质疏松症,通常与年龄和性激素缺乏有关,使得骨小梁持续恶化。绝经女性与雌激素生成减少有关;老年男性与性激素结合球蛋白活性减弱有关。二继发性骨质疏松症,由合并症和/或药物引起,涉及钙、维生素、炎症反应和性激素失衡机制,男性过度饮酒,糖皮质激素和性腺功能减退易引起骨质疏松;女性高钙尿症、钙吸收不良、甲状旁腺功能亢进症、维生素 D 缺乏症、甲状腺功能亢进症等易引起骨质疏松^[10]。

3 肌骨共减综合症的生物学机制探析

肌少症和骨质疏松症的病理生理学揭示了机体重叠特征 (图 1)。针对 300 多例髌部骨折女性的研究,58% 患有肌少症^[11]。男性肌骨共减综合症患者骨折风险增加 3.5 倍^[12]。即机体患有肌少症/骨质疏松症后,在导致肌肉/骨骼质量下降的基础上,会引发骨骼/肌肉功能的代偿性衰减,最终引起并发性机体功能丧失,导致肌骨共减综合症的生成和进一

步恶化,引发机体残疾和骨折死亡率的风险显著提高。

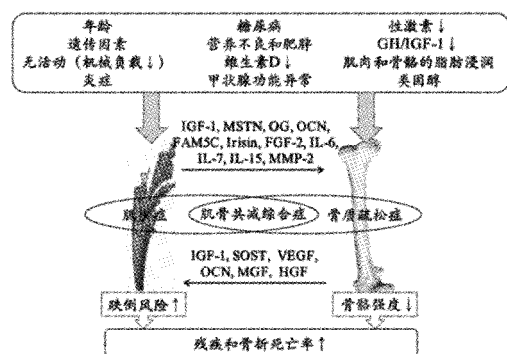


图1 肌骨共减综合症的生物学机制示意图^[11]

Fig.1 Schematic diagram of the biological mechanism of osteosarcopenia

在肌骨共减综合症的肌肉生理机制中,IGF-1可共同结合肌肉和骨骼合成代谢,具有成骨作用,促进成骨细胞存活,IGF-1通过PI3K/AKT/mTOR信号增强成骨细胞前体(osteoblast precursors cells, OBPC)增殖^[13]。与WT小鼠相比,IGF-1^{-/-}小鼠骨小梁减少;肌肉中IGF-1过表达会引起肌肉质量提高,引起骨量增加^[14]。肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)对肌肉生长具有负调节功能,可增强肌纤维化,并抑制骨骼修复,严重肌肉创伤和肌肉损伤可增加MSTN表达,损害骨骼愈合水平。骨诱导因子(osteoglycin, OG)抑制早熟成骨细胞分化。骨钙素(osteocalcin, OCN)属于细胞外非胶原骨基质糖蛋白,OCN^{-/-}小鼠出现骨质减少和骨矿物质含量降低现象。序列相似家族5成员C(family with sequence similarity 5 member C, FAM5C)在成骨细胞分化过程中表达增加^[14]。鸢尾素(Irisin)对骨骼具有合成代谢功能,对BMD和骨骼机械特性能够产生积极的影响^[15],有效改善后肢垂悬小鼠骨质疏松。在肌组织中成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)通过胞吐作用从细胞内输出,对骨形成有积极作用,促进新骨生成^[16]。白细胞介素(interleukin, IL)中IL-6、IL-7和IL-15参与肌骨共减综合症生理调节,IL-6属于骨骼前吸收细胞因子,促进骨形成,IL-6缺失会引起骨质疏松。IL-7处理的雌性小鼠中B淋巴细胞生成和骨量变化与年龄匹配的卵巢切除术小鼠相似。IL-15过度表达以及IL-15水平的全身升高会导致骨量增加^[17]。运动和机械负荷会增加肌肉细胞中基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)分泌水平,MMP-2缺陷

小鼠骨质减少和骨折愈合延迟^[18]。

在肌骨共减综合症的骨骼生理机制中,IGF-1参与到肌肉调节过程,局部输注IGF-1导致肌肉肥大^[19]。骨硬化素(sclerostin, SOST)属于骨骼积聚负性调节物,通过阻断低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density-lipoprotein receptor-related protein, 如LRP5和LRP6)来抑制经典Wnt信号^[20],骨髓间充质基质细胞分泌的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可刺激成肌细胞增殖^[11]。OCN可间接调控肌肉糖脂代谢,发展肌肉耐力,诱导肌肉代谢,提高葡萄糖摄取和线粒体生成,OCN^{-/-}小鼠会出现β细胞增殖、葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗等现象^[21]。机械负荷增加骨细胞MLO-Y4细胞中IGF-1、力生长因子(mechanogrowth factor, MGF)、VEGF和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)分泌水平^[22]。研究发现,发生肌肉损伤时MGF可先于卫星细胞激活发生,促进卫星细胞增殖,骨源性HGF可促进功能性肌肉重塑,增强肌肉再生^[23]。

综上所述,肌骨共减综合症被认为是肌少症和骨质疏松症共病的肌骨机能状态^[24]。针对肌骨共减综合症的预防或缓解中,除医疗手段以外,运动干预肌少症中抗阻运动(resistance exercise, RE)是肌蛋白合成的刺激因素,也是提高老年人肌肉力量和身体素质的有效方法^[25];骨质疏松症采用直接应力刺激,能够有效改善骨骼质量,缓解骨质流失。由此在肌骨共减综合症治疗中,正视运动干预手段,形成有效“体医融合”过程,将肌肉刺激骨骼,骨骼刺激肌肉相结合,可有效延缓老年人肌骨共减综合症。

4 总结与展望

肌少症和骨质疏松症是与年龄相关的全身性、进行性疾病。肌肉和骨骼作为机体运动器官,不仅存在网络通信作用,共同承担机体运动、免疫、内分泌、营养等交互功能,同时二者发生发展过程受到彼此间的相互调节。伴随整合医学和交叉机制逐步延伸,关于肌骨系统学说相关论述报道一直稳定增长,为应对肌少症和骨质疏松症提供了新的研究机制,以此进一步了解其生理病理作用。而旨在将肌骨共减综合症延伸贯通,更深入靶向的研究^[26],需要引入更广泛的干预机制或手段:其一,引入体育科学研究机制,推进体医学融合,引入美国运动医学会“运动是良医”理念,做好运动处方在肌骨共减综合症的介导和干预;其二,引入营养学研究机制,增加维

生素 D、食物摄取等营养干预,可有效抑制或缓解肌骨共减综合症的发生或恶化;其三,引入整合医学研究机制,在探析肌骨共减综合症过程中,需要将肌肉和骨骼相关联,作为有机整体,探索共通靶因子。以上手段的探索将为进一步改善肌骨共减综合症提供新的着力点和应对策略。

【 参 考 文 献 】

- [1] 徐帅,徐道明,吴文忠,等.肌少症和骨质疏松症关联调控的运动干预[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):413-420.
- [2] 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.
- [3] 程群,郑丽丽,章振林.肌少症流行病学及发病机制[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2016,9(3):228-235.
- [4] Cheng Q, Zhu X, Zhang X, et al. A cross-sectional study of loss of muscle mass corresponding to sarcopenia in healthy Chinese men and women; reference values, prevalence, and association with bone mass[J].J Bone Miner Metab,2014,32:78-88.
- [5] Kara M, Ayse MA, Kaymak B, et al. Muscle strength and function rather than muscle mass in sarcopenia[J]. Eur J Appl Physiol,2019,119(7):1671-1672.
- [6] Cruz-Jentoft AJ, Pierre BJ, Bauer Jürgen M, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis [J]. Ageing, 2010,39:412-423.
- [7] Turkmen I, Ozcan C. Osteosarcopenia increases hip fracture risk: A case-controlled study in the elderly[J]. J Back Musculoskeletal Rehabil,2019,32(4):613-618.
- [8] Mattera M, Reginelli A, Bartollino S, et al. Imaging of metabolic bone disease[J]. Acta Biomed,2018,89(1S):197-207.
- [9] Aggarwal I, Masuda C. Osteoporosis: A quick update[J]. J Fam Practice,2018,67(2):59-65.
- [10] Tu KN, Lie JD, Wan CKV, et al. Osteoporosis: A review of treatment options[J].PT,2018,43(2):92-104.
- [11] Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide[J]. Osteoporos Int, 2017,28(6):2871-2890.
- [12] Drey M, Sieber CC, Bertsch T, et al. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone[J].Aging Clin Exp Res, 2016,28(5):895-899.
- [13] Bakker AD, Jaspers RT. IL-6 and IGF-1 signaling within and between muscle and bone: How important is the mTOR pathway for bone metabolism? [J].Curr Osteoporos Rep, 2015,13(3):131-139.
- [14] Camille T, Yohann W, Marie J, et al. Muscle and bone, two interconnected tissues[J].Ageing Res Rev, 2015,21:55-70.
- [15] Bettis T, Kim BJ, Hamrick MW. Impact of muscle atrophy on bone metabolism and bone strength: implications for muscle-bone crosstalk with aging and disuse[J]. Osteoporosis Int,2018,29(8):1713-1720.
- [16] Lee SH, Park YB, Moon HS, et al. The role of rh FGF-2soaked polymer membrane for enhancement of guided bone regeneration [J]. J Biomater Sci Polym Ed,2018,29(7-9):825-843.
- [17] Kaji H. Effects of myokines on bone[J].Bonekey Rep,2016,5:826.
- [18] Lieu S, Hansen E, Dedini R, et al. Impaired remodeling phase of fracture repair in the absence of matrix metalloproteinase-2[J]. Dis Model Mech,2011,4(2):203-211.
- [19] Adams GR, McCue SA. Localized infusion of IGF-I results in skeletal, muscle hypertrophy in rats[J].J Appl Physiol,1998,84(5):1716-1722.
- [20] Morse A, McDonald MM, Kelly NH, et al. Mechanical Load Increases in Bone Formation via a Sclerostin-Independent Pathway[J].J Bone Miner Res,2014,29(11):2456-2467.
- [21] Clemmensen C, Smajilovic S, Wellendorph P, et al. The GPCR, class C, group 6, subtype A (GPRC6A) receptor: From cloning to physiological function[J]. Br J Pharmacol, 2014,171(5):1129-1141.
- [22] Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism[J].J Cell Biochem,2015,116(5):687-695.
- [23] 宗博艺,李世昌,孙朋,等.骨骼源性因子对肌骨“Crosstalk”作用机制的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(1):118-123.
- [24] Jesse Z, Gustavo D. Osteosarcopenia: the path beyond controversy[J].Curr Osteoporos Rep, 2020,18(2):81-84.
- [25] Palop Montoro MV, Párraga Montilla JA, Lozano Aguilera E, et al. Sarcopenia intervention with progressive resistance training and protein nutritional supplements [J]. Nutr Hosp, 2015, 31(4):1481-1490.
- [26] 陈群群,黄宏兴.“肌少-骨质疏松症”的研究现状与进展[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(10):1346-1352.

(收稿日期:2020-04-23;修回日期:2020-06-23)