

综述

老年人共病和肌少症的研究进展*

夏文静 赵宇星 肖谦**

重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016

[摘要] 由于器官功能的退化及疾病易感性的增加, 多病共存的现象在老年人群中普遍存在。肌少症是一种进行性和全身性骨骼肌疾病, 与很多慢性疾病有共同的危险因素。共病和肌少症都是老年人常见问题, 两者相互影响, 共同导致老年人衰弱、失能和其他不良事件, 影响老年人的生活质量。现有的研究大多是单一疾病和肌少症之间的关系, 对于共病和肌少症之间的关系研究较少。本文对共病和肌少症之间的关系进行综述, 以找出该领域信息的局限性, 并提出未来研究的可能方向。

[关键词] 老年; 慢性疾病; 共病; 肌少症

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.016

Recent Advances in Understanding Multimorbidity and Sarcopenia in the Elderly

Xia Wenjing, Zhao Yuxing, Xiao Qian **

Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016

** Corresponding author: Xiao Qian, email: xiaoqian1956@126.com

[Abstract] The aged often have multimorbidity, which arises from the decline in organ functioning and heightened vulnerability to illnesses. Sarcopenia, an advancing and widespread skeletal muscle illness, has common risk factors with many chronic disorders that are common among this population. The simultaneous presence of many chronic conditions and age-related loss of muscle mass and strength, known as multimorbidity and sarcopenia respectively, often worsens physical weakness and functional impairment in older individuals, significantly compromising their overall well-being. While most current studies primarily focus on the connection between individual illnesses and sarcopenia, there is a lack of research that investigates the relationship between several health conditions and sarcopenia. This review examines the existing comprehension of the interaction between multimorbidity and sarcopenia, with the goal of identifying areas of limited information and proposing potential avenues for future research.

[Key words] Elderly; Chronic diseases; Multimorbidity; Sarcopenia

1 老年人共病

共病指同时合并 2 种或 2 种以上慢性疾病的状况, 可以是多种躯体疾病共存, 躯体-精神疾病共存, 也可以是多种精神心理疾病叠加或者疾病-老年综合征^[1]。共病与年龄密切相关, 尤其在 80 岁以上的老年人群中, 超过 80% 患有 2 种或 2 种以上的慢性病, 54% 的 ≥85 岁人群患有 4 种或更多慢性病^[2]。中国老年人 ≥60 岁以上人群共病患病率约为 49.64%^[3]。北京地区一项长达 13 年的老龄化纵向研究表明, 60 岁以上的人群共病的患病率呈逐年上升趋势^[4]。与单一慢性疾病相比, 共病患者住院时间更长、残疾风险更高、生活质量更差、死亡风险更高, 给医疗保健系统带来巨大负担^[2]。

2 老年人肌少症

肌少症是指与年龄相关的肌肉减少。2010 年欧洲老年人肌少症工作组 (European working group on sarcopenia in older people, EWGSOP) 定义肌少症是一种以骨骼肌质量和力量渐进和普遍丧失为特征的综合征, 建议使用低肌肉质量和低肌肉功能 (强度或性能) 进行诊断^[5]。2018 年 EWGSOP2 提出使用低肌肉力量作为诊断肌少症的主要参数。肌少症的主要特征是随着年龄的增长, 肌肉质量逐渐下降, 从 40 岁开始, 每 10 年下降 8%, 70 岁后每 10 年下降 15%^[6]。一项全球荟萃分析显示, 60 岁以下人群的肌少症患病率为 8%~36%, ≥60 岁的患病率为 10%~27%^[7]。中国老年人 65 岁以上肌少症患病率为 17.4%^[8]。随着我国老龄化程

* 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82101652); 重庆市自然科学基金面上项目 (cstc2021jcyj-msxmX0207)

** 通讯作者: 肖谦, 电子邮箱 xiaoqian1956@126.com

度的不断加剧, 肌少症也将成为未来我国老年人面临的重大健康问题。

3 共病和肌少症的相互影响

继发性肌少症是除与年龄相关的因素外, 由于活动减少、营养不良、疾病等因素引起的肌肉力量、质量及躯体功能的下降。老年人常见慢性疾病如慢性心力衰竭、糖尿病、骨质疏松、慢性肾脏病、慢性肺疾病、抑郁症、认知障碍等与肌少症患病风险增加有关。对于大多数老年人, 仅仅由于衰老导致原发性肌少症人数少, 更多的是因为慢性疾病等共病引起的继发性肌少症。英国一项针对 40 ~ 70 岁成年人的横断面研究发现, 与非共病人群相比, 共病人群的可能肌少症发生率几乎是前者的 2 倍^[9]。对于年龄 ≥ 65 岁的中低收入国家的老年人的横断面研究发现, 与无慢性疾病人群相比, ≥ 2 种疾病者的肌少症和严重肌少症的发生率分别高 1.49 倍和 2.52 倍^[10]。英国一项关于老年人长达 12 年的队列研究发现, 共病可增加肌少症的发生率^[11]。

肌少症也与各种慢性疾病的发生有关。韩国国家健康和营养调查的横断面研究发现, 与非肌少症组相比, 肌少症组糖尿病的患病率高 1.24 倍, 血脂异常的患病率高 1.12 倍^[12]。美国健康和营养调查的研究发现, 肌少症与非酒精性脂肪性肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 和 NAFLD 相关的晚期肝纤维化有关^[13]。对巴西老年绝经后女性的研究表明, 肌少症患者所有部位的骨密度值较低, 骨质疏松风险更高^[14]。与非肌少症人群相比, 肌少症患者更有可能出现新发的心血管疾病、慢性肺疾病、认知障碍和抑郁症状^[15-18]。这些研究都表明肌少症患者在可能共病数量、共病严重程度上都较非肌少症患者更多、更重。

握力下降可导致共病患病率升高。老年人肌肉力量较肌肉质量下降更快, 肌肉力量在肌少症的诊断中具有重要地位。在控制多种因素后, 老年女性较低的握力水平与较高的共病患病率相关, 握力每增加 1 kg, 共病的概率显著降低 5%, 但在老年男性中, 这种关联不显著^[19]。对于爱尔兰地区一项两年队列研究表明, 更高的握力和更快的步速与慢性疾病的发生风险降低有关^[20]。肌少症和共病之间相互影响, 特别是对于老年人, 造成许多临床不良后果。澳大利亚一项关于老年康复医院出院患者的队列研究发现, 与低共病和非肌少症的患者相比, 高共病和肌少症患者再次住院率增加, 死亡率更高^[21]。

综上所述, 当多病共存时, 许多危险因素相互叠加, 使得肌少症的患病率增加, 导致其他各种慢性疾病的出现, 形成恶性循环, 引起老年人衰弱、跌倒、失能、死亡等各种临床不良事件发生, 增加老年人住院率和医疗经济负担, 严重影

响老年人生活质量。

4 共病导致肌少症的机制

许多慢性疾病都会引起肌肉萎缩, 共病状态下慢性炎症、氧化应激、胰岛素抵抗、溶酶体自噬等问题共同导致肌少症的发生。蛋白质合成和降解失衡是维持骨骼肌质量和功能的重要环节之一。肌肉中的主要蛋白水解途径包括泛素-蛋白酶水解途径和溶酶体自噬途径等。其中涉及的信号转导通路包括有白细胞介素-6/酪氨酸激酶/信号传导及转录激活蛋白 (Interleukin-6/Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription, IL-6/JAK/STAT)、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6/核因子 κ B (Tumor necrosis factor alpha & Interleukin-6/Nuclear factor kappa-B, TNF- α &IL-6/NF- κ B)、肌抑素/转录因子 Smad2、Smad3/叉头框蛋白 O1、O3 (Myostatin/Smad2、Smad3/Forkhead box protein O1/O3, myostatin/Smad2/3/FoxO1/O3) 信号通路介导等。基于以上几条信号转导通路, 从以下几个方面探讨共病增加肌少症患病风险的机制。

4.1 慢性炎症和氧化应激

慢性低度炎症是一种非特异性、慢性、持续的炎症状态, 在肌少症的发生和发展中起着主导作用^[22]。慢性心力衰竭、慢性肾脏病、慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、骨质疏松等多种慢性病都是慢性低度炎症疾病。共病患者体内 IL-6、TNF- α 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等促炎细胞因子升高, 使反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的产生增加, 激活泛素-蛋白酶体系统 (Ubiquitin-proteasome system, UPS) 导致线粒体功能障碍, 加速骨骼肌损伤^[23]。IL-6 升高激活 JAK/STAT3 通路引起蛋白质分解代谢增加。NF- κ B 是骨骼肌萎缩的关键转录因子, 在缺氧相关疾病中, NF- κ B 导致 IL-6、TNF- α 、CRP 等促炎细胞因子的表达, 这些细胞因子通过正反馈机制进一步激活 NF- κ B, 导致肌肉萎缩^[24]。胰岛素样生长因子-1/磷脂酶肌醇/蛋白酶 B/雷帕霉素靶蛋白 (Insulin-like growth factor 1/Phosphatidylinositol 3-kinase/Protein kinase B/Mammalian target of rapamycin, IGF-1/PI3K/Akt/mTOR) 是骨骼肌蛋白质合成的重要信号通路。各种促炎因子的增加增强抑制 IGF-1, 使 PI3K/Akt 活性下降, 促进 FoxO1、肌肉萎缩盒 F 基因 (Muscle atrophy F-box, MAFbx) 和肌肉环状指基因 1 (Muscle ring-finger 1, MuRF1) 的蛋白质表达^[25]。慢性低度炎症状态使体内肌肉蛋白质合成减少, 分解增加, 导致肌少症的发生。

氧化应激也是肌少症的发病机制之一, 其特征是 ROS、反应活性氮 (Reactive nitrogen species, RNS) 的积累和细胞损伤^[26]。慢性疾病患者增加的 ROS 激活 UPS, 使线粒体功能障碍, 加速肌肉蛋白质的降解, 同时氧化应激抑制了 Akt/mTOR 通路及其下游目标, 抑制蛋白质合成并促进肌肉萎缩^[27]。

4.2 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 是 2 型糖尿病、心血管疾病等多种慢性疾病的病因。IR 抑制细胞中的 IGF-1 信号传导, 导致 PI3K-Akt 通路的下调, 同时 IGF-1 表达下降也促进 FoxO1 的磷酸化, 磷酸化的 FoxO1 刺激 E3-泛素连接酶的表达, 目标蛋白质泛素化, 使骨骼肌蛋白质发生降解, 加速骨骼肌质量丧失和功能退化, 增加肌肉蛋白溶解^[27-29]。IR 引起的高胰岛素血症还会增加肌抑素表达, 激活 Smad2/Smad3 和抑制 Akt 磷酸化, 促进 FoxO1、MAFbx 和 MuRF1 的表达, 诱导肌肉蛋白泛素化和蛋白酶体降解, 导致肌少症。

4.3 溶酶体自噬

自噬是指细胞内衰老、受损或死亡的细胞器输送到溶酶体降解以应对缺氧、病原体入侵等的过程。自噬能力随着年龄的增长而下降, 同时自噬与多种慢性疾病有关^[30]。尤其是老年共病患者, 体内自噬功能障碍破坏了细胞内稳态, 使线粒体功能障碍, 加剧了氧化应激, 加速了细胞衰老, 损害骨骼肌卫星细胞的再生能力。骨骼肌卫星细胞减少和 (或) 功能障碍使体内肌肉再生受损, 最终导致肌肉减少^[31]。

4.4 活动减少

老年患者因慢性疾病导致长期卧床及久坐的生活方式, 会引起肌肉失用性萎缩, 也会导致能量消耗下降, 肌肉蛋白质合成减少, 分解代谢加强, 导致肌肉质量和力量下降。活动减少还会导致一些激素水平的改变, 如胰岛素、生长激素, 这些都对肌肉的生长和维持具有重要影响。同时, 活动减少引起内脏脂肪积累使 IL-6、TNF- α 、CRP 等促炎因子增加。骨骼肌 ROS 的增加和 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活的减少, 从而诱导 FoxO1 和 NF- κ B 的转录激活, 使蛋白合成减少、分解加速, 导致肌肉萎缩^[32]。

4.5 维生素 D

许多慢性疾病会导致维生素 D 的缺乏^[33]。血清维生素 D 水平与肌肉质量损失和肌肉力量下降独立相关。维生素 D 可以刺激骨骼肌纤维的增殖和分化, 保持和改善肌肉力量和身体表现^[34]。肌抑素抑制细胞周期进展, 降低肌源性调节因素的水平, 限制肌肉生长并促进蛋白质分解, 维生素 D 可以抑制肌抑素的表达^[35]。防止肌肉退化, 改善肌肉力量。维生素 D 缺乏增加了骨骼肌中 FoxO1、MAFbx 和 MuRF1 的蛋白质表达, 加速肌肉萎缩^[25]。

4.6 其他

脑源性神经营养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是中枢神经系统中最具特征的神经营养因子之一, 它通过结合和激活酪氨酸激酶受体 B (Tyrosine kinase receptor B, TrkB) 参与正常大脑功能发育和维护调节, 神经系统疾病患者血清 BDNF 的表达较低, 促进神经元生存、分化

和神经肌肉连接处突触能力减弱, 影响肌肉发育和代谢^[36]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 的抑制剂具有降低血糖、减少尿蛋白、降低心血管事件发生等多种作用的同时, 也可能诱导骨骼肌的蛋白质溶解^[37]。多种疾病引起的疼痛与不适当引起患者失眠, 睡眠时间减少、睡眠质量下降, 人体生物钟紊乱, 也与肌少症的发病机制有关^[38]。

5 小结

随着老年人口的不断增加, 除了与年龄相关的原发性肌少症, 更应该关注因各种慢性疾病、营养不良、活动下降等问题引起的继发性肌少症。目前国内外对于共病和肌少症的研究相对较少, 缺乏适用于我国老年共病疾病谱的共病指数及全面、个体化的共病管理。未来应进行更多研究, 探索共病与肌少症之间的关系, 减少临床不良事件的发生, 提高老年人生活质量。

参考文献

- [1] Johnston M C, Crilly M, Black C, et al. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews [J]. Eur J Public Health, 2019, 29 (1): 182 - 189.
- [2] Skou S T, Mair F S, Fortin M, et al. Multimorbidity [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8 (1): 48.
- [3] Guo X R, Zhao B H, Chen T M, et al. Multimorbidity in the elderly in China based on the China health and retirement longitudinal study [J]. PLoS One, 2021, 16 (8): e0255908.
- [4] Zhang L, Sun F, Li Y, et al. Multimorbidity in community-dwelling older adults in Beijing: prevalence and trends, 2004-2017 [J]. J Nutr Health Aging, 2021, 25 (1): 116 - 119.
- [5] 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.
- [6] Kim T N, Choi K M. Sarcopenia: definition, epidemiology, and pathophysiology [J]. J Bone Metab, 2013, 20 (1): 1 - 10.
- [7] Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray S R, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13 (1): 86 - 99.
- [8] Ren X, Zhang X, He Q, et al. Prevalence of sarcopenia in Chinese community-dwelling elderly: a systematic review [J]. BMC Public Health, 2022, 22 (1): 1702.
- [9] Dodds R M, Granic A, Robinson S M, et al. Sarcopenia, long-term conditions, and multimorbidity: findings from UK Biobank participants [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2020, 11 (1): 62 - 68.
- [10] Smith L, Shin J I, López Sánchez G F, et al. Physical multimorbidity and sarcopenia among adults aged ≥ 65 years in low-and middle-income countries [J]. Gerontol

- tology, 2023, 69 (4): 406–415.
- [11] Veronese N, Smith L, Cereda E, et al. Multimorbidity increases the risk for sarcopenia onset; longitudinal analyses from the English longitudinal study of ageing [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 156: 111624.
- [12] Lim H S, Park Y H, Suh K, et al. Association between sarcopenia, sarcopenic obesity, and chronic disease in Korean elderly [J]. *J Bone Metab*, 2018, 25 (3): 187–193.
- [13] Wijarnpreecha K, Panjawan P, Thongprayoon C, et al. Sarcopenia and risk of nonalcoholic fatty liver disease; a meta-analysis [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24 (1): 12–17.
- [14] Lima R M, de Oliveira R J, Raposo R, et al. Stages of sarcopenia, bone mineral density, and the prevalence of osteoporosis in older women [J]. *Arch Osteoporos*, 2019, 14 (1): 38.
- [15] Gao K, Cao L F, Ma W Z, et al. Association between sarcopenia and cardiovascular disease among middle-aged and older adults; findings from the China health and retirement longitudinal study [J]. *E Clin Med*, 2022, 44: 101264.
- [16] Wang H X, Qiu H B, Gu X, et al. The association between sarcopenia and incident chronic lung disease in the general population; a longitudinal study based on CHARLS data [J]. *Exp Gerontol*, 2023, 180: 112257.
- [17] Hu Y S, Peng W J, Ren R, et al. Sarcopenia and mild cognitive impairment among elderly adults; the first longitudinal evidence from CHARLS [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13 (6): 2944–2952.
- [18] Gao K, Ma W Z, Huck S, et al. Association between sarcopenia and depressive symptoms in Chinese older adults; evidence from the China health and retirement longitudinal study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 755705.
- [19] Volaklis K A, Halle M, Thorand B, et al. Handgrip strength is inversely and independently associated with multimorbidity among older women: results from the KORA-Age study [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 31: 35–40.
- [20] Ryan A, Murphy C, Boland F, et al. What is the impact of physical activity and physical function on the development of multimorbidity in older adults over time? A population-based cohort study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73 (11): 1538–1544.
- [21] Pacifico J, Reijnierse E M, Lim W K, et al. The association between sarcopenia as a comorbid disease and incidence of institutionalization and mortality in geriatric rehabilitation inpatients; REStORing health of acutely unwell adults (RESORT) [J]. *Gerontology*, 2022, 68 (5): 498–508.
- [22] Pan L Y, Xie W Q, Fu X, et al. Inflammation and sarcopenia; a focus on circulating inflammatory cytokines [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 154: 111544.
- [23] Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus; a bidirectional relationship [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1057–1072.
- [24] Di Girolamo F G, Fiotti N, Sisto U G, et al. Skeletal muscle in hypoxia and inflammation; insights on the COVID-19 pandemic [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 865402.
- [25] Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia; potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (10): 3189.
- [26] Gonzalez A, Simon F, Achiardi O, et al. The critical role of oxidative stress in sarcopenic obesity [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 4493817.
- [27] Chen H L, Huang X J, Dong M Y, et al. The association between sarcopenia and diabetes; from pathophysiology mechanism to therapeutic strategy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 1541–1554.
- [28] Pacifico J, Geerlings M, Reijnierse E M, et al. Prevalence of sarcopenia as a comorbid disease; a systematic review and meta-analysis [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 131: 110801.
- [29] Sasaki K I, Fukumoto Y. Sarcopenia as a comorbidity of cardiovascular disease [J]. *J Cardiol*, 2022, 79 (5): 596–604.
- [30] Klionsky D J, Petroni G, Amaravadi R K, et al. Autophagy in major human diseases [J]. *EMBO J*, 2021, 40 (19): e108863.
- [31] Xie G Y, Jin H F, Mikhail H, et al. Autophagy in sarcopenia; possible mechanisms and novel therapies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115147.
- [32] Burini R C, Anderson E, Durstine J L, et al. Inflammation, physical activity, and chronic disease; an evolutionary perspective [J]. *Sports Med Health Sci*, 2020, 2 (1): 1–6.
- [33] Holick M F. The vitamin D deficiency pandemic; approaches for diagnosis, treatment and prevention [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18 (2): 153–165.
- [34] Remelli F, Vitali A, Zurlo A, et al. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12): 2861.
- [35] Esposito P, Picciotto D, Battaglia Y, et al. Myostatin; basic biology to clinical application [J]. *Adv Clin Chem*, 2022, 106: 181–234.
- [36] Pasco J A, Williams L J, Jacka F N, et al. Sarcopenia and the common mental disorders; a potential regulatory role of skeletal muscle on brain function? [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13 (5): 351–357.
- [37] Sasaki T. Sarcopenia, frailty circle and treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10 (2): 193–195.
- [38] Vitale J A, Bonato M, La Torre A, et al. The role of the molecular clock in promoting skeletal muscle growth and protecting against sarcopenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (17): 4318.