

生物标志物在肌少症中的研究进展*

赵艳姣^{1,2} 王红梅^{1**}

¹新疆维吾尔自治区人民医院综合保健内科二病区, 乌鲁木齐 830000; ²新疆医科大学研究生学院, 乌鲁木齐 830000

[摘要] 肌少症在老年人中常见, 其患病率随增龄而增加, 目前尚且缺乏有效治疗手段, 故早期诊断至关重要。高灵敏度、特异度的生物标志物检测可提高肌少症的早期诊断并改善预后。本文对炎症因子类、激素相关类、氧化应激反应类、循环介质类等生物标志物与肌少症相关性的研究新进展作一综述, 为肌少症的诊断、治疗及预后提供新思路、新方法。

[关键词] 肌少症; 生物标志物; 骨骼肌

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.03.019

New Findings Regarding Sarcopenia Biomarkers

Zhao Yanjiao^{1,2}, Wang Hongmei^{1**}

¹The Second Department of Cadre Health Care Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830000; ²Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000

** Corresponding author: Wang Hongmei, email: whmdoctor@163.com

[Abstract] Sarcopenia is prevalent among the elderly. The incidence of this condition rises with advancing age, posing danger and lacking effective therapeutic options. Hence, timely detection is crucial. Enhancing the ability to identify biomarkers with high sensitivity and specificity may enhance the early diagnosis and prognosis of sarcopenia. This article examines recent advancements in the investigation of the correlation between biomarkers, including inflammatory variables, hormones, oxidative stress, circulatory mediators, and sarcopenia. It offers novel concepts and techniques for the identification, management, and prediction of sarcopenia.

[Key words] Sarcopenia; Biomarkers; Skeletal muscle

银发浪潮汹涌而来, 预计到 2051 年, 中国老年人口将达到峰值 4.37 亿, 其规模将稳定在 3~4 亿^[1]。衰老过程常伴随着人体内多种成分的变化, 其中人体骨骼肌质量从 30 岁开始逐渐衰减, 65 岁后加剧, 同时伴随着肌肉力量的减少^[2]。肌少症是一种与增龄相关的, 进行性、广泛性全身骨骼肌质量和(或)力量减退, 进而导致肌肉功能下降、跌倒、丧失生活自理能力及生存质量降低等不良事件风险增加的临床综合征, 是老年人功能障碍的重要原因和表现之一^[3]。

目前可用于诊断和评估肌少症的主要参数为肌肉量、肌肉力量、肌肉质量和躯体功能^[4]。临床上通常使用生物电阻抗分析或双能 X 射线吸收法测量四肢骨骼肌量以及测量小腿围以评估肌肉量; 运用握力、5 次起坐试验评估肌肉力量; 科研上常用肌肉力量和肌肉量的比值, 超声评估局部肌肉结构和脂肪浸润程度, CT 以及核磁共振检测评估局部

肌肉超微结构和脂肪浸润程度来评价肌肉质量; 通过步速、简易体能状况量表、起立-行走计时等方法评估躯体功能。《中国老年人肌少症诊疗专家共识 2021》颁布了筛查、确诊肌少症的步骤和标准, 但较繁杂且需要特殊仪器的辅助。高灵敏度、特异度的生物标志物检测可提高肌少症的早期诊断、改善预后, 本文对该领域的研究进展作一综述。

1 炎症因子类生物标志物

炎症是对组织功能障碍或体内平衡失调的适应性反应, 是各种生理和病理过程的基础。随着年龄的增长, 身体的各器官功能及内环境逐渐衰退, 先天性和适应性免疫系统的变化会导致免疫系统失调和效率降低^[5]。若老年人的组织功能障碍持续存在, 其机体则处于慢性低度炎症状态, 是老年人群中普遍存在的无症状、非特异性、持续性、全身性的轻微炎症状态, 表现为血清非特异性的炎症标志物如肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α ,

* 国家自然科学基金 (82160276); 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (2021D01G162)

** 通讯作者: 王红梅, 电子邮箱 whmdoctor@163.com

TNF- α)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 等轻微升高。慢性低度炎症可通过信号转导影响肌肉蛋白质的合成和分解, 导致肌肉质量、力量和功能的减弱, 诱发肌少症^[6]。CRP 是临床常用的评估机体炎症状态的标志物。它由肝脏产生, 在感染、损伤或发生退行性改变时, 其水平显著增加。而超敏 C 反应蛋白 (Hypersensitive-C-reactive protein, hs-CRP) 的灵敏度和准确性更高, 且稳定性强, 更适用于疾病的早期监测。hs-CRP 的升高伴随着蛋白质羧基水平的提高, 这是骨骼肌中蛋白质氧化增加的迹象^[7]。血清中高水平的 CRP 和 hs-CRP 可导致肌肉力量低下^[8]。IL-6 是一种多效性细胞因子, 其肌肉来源的 IL-6 可调节肌肉生长的合成代谢, 但随着年龄增长, 老年人处于慢性低度炎症状态, 长期接触高水平 IL-6 会使肌肉萎缩, 也可能直接介导肌肉分解代谢, 导致肌肉力量减弱^[9]。TNF- α 水平的增加可加速衰弱的严重程度, 同时也是刺激骨吸收 (直至骨质疏松症) 和肌少症 (直至恶病质) 的关键细胞因子^[10]。骨骼肌中蛋白质合成速率与 CRP、IL-6 和 TNF- α 之间存在负相关^[11]。但有研究提示, CRP 在肌少症组中显著高于无肌少症组, 而 TNF- α 和 IL-6 的浓度在两组之间无显著差异^[12]。以上只是关于肌少症炎症标志物中常见的一部分, 但仍未在临床上应用, 需进一步研究。

2 激素相关类生物标志物

激素参与人体生长发育的始终, 在骨骼肌中, 多种激素调控物质合成与分解代谢的平衡、肌肉质量的维持和肌肉损伤后的修复, 包括生长激素 (Growth hormone, GH)、胰岛素样生长因子 1 (Insulin like growth factor-1, IGF-1)、雄激素和雌激素等^[13]。GH 和 IGF-1 在维持骨骼肌质量方面起着至关重要的作用, GH 是由腺垂体分泌的肽类激素, 刺激肝脏合成 IGF-1, 而 IGF-1 是肌肉质量的主要调节因素之一。IGF-1 的主要作用是影响磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-丝氨酸/苏氨酸激酶 (Serine/threonine kinase, Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target of rapamycin, mTOR) 细胞信号转导系统, 增加蛋白质合成, 并通过泛素-蛋白酶体系统减少肌肉蛋白质降解, 最终增加肌肉量^[14]。一项孟德尔随机化研究提示, 基因预测的高水平 IGF-1 与肌肉无力呈负相关, 与肌肉质量呈正相关。遗传预测的 IGF-1 水平每增加 1 个标准差, 肌肉质量增加 0.53 kg, 肌肉无力的比值比 < 1, 表明 IGF-1 对肌肉力量是保护性因素, 推断高 IGF-1 水平可能会降低肌肉无力和损失的风险^[15]。

此外, 肌细胞中存在大量雄激素和雌激素受体, 故雄激素和雌激素均可增加肌肉蛋白质的合成, 也可通过调节 GH-IGF-1 轴间接参与骨骼肌代谢。睾丸激素还可直接作用于肌肉细胞刺激 Ras 蛋白 (Rat sarcoma, Ras)-丝裂原活化蛋白激酶激酶 (Mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)-细胞外调节蛋白激酶 (Extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路, 从而抑制肌生长抑制素的表达, 使叉头盒 O 转录因子元件失活, 以抵消过氧化氢诱导的促凋亡基因的上调^[16]。从而降低肌肉蛋白的减少^[13]。接受雄激素剥夺治疗的前列腺癌患者, 其雄激素减少增加了蛋白质损失, 导致肌肉力量和功能的下降^[17]。同样, 雌激素水平和受体的下降会导致绝经后妇女肌肉功能的丧失和肌少症的发展^[18]。由此可见, IGF-1、雄激素和雌激素均可增加肌肉量, 减缓肌少症的进程。目前睾酮、雌孕激素替代治疗、选择性雌激素受体调节剂可增加人体肌肉量, 但用于肌少症的临床治疗证据不充分。

3 与氧化应激反应相关的生物标志物

根据衰老的自由基理论, 氧化应激可诱导细胞结构和功能的改变, 是与年龄相关疾病发作的关键因素。尽管抗氧化系统可抑制氧化作用, 但随着衰老, 机体抗氧化能力越来越低, 体内反应活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 因清除不彻底而增多, 引起氧化应激^[19]。ROS 的增加可使线粒体 DNA 出现氧化损伤, 进而导致线粒体功能障碍, 同时线粒体 ROS 通过减少真核细胞翻译过程的起始因子 4e 结合蛋白 1 的磷酸化和 mTOR 的装配, 抑制蛋白质合成, 激活磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)-叉头盒 O3 转录因子通路, 导致泛素-蛋白酶体系统、溶酶体-自噬系统表达增加, 增强蛋白质降解, 促进肌少症发生^[20]。肌少症模型小鼠与肌肉正常的小鼠相比, 在基础条件下, 线粒体 ROS 的产生增加了 2.9 倍^[21]。硫醇与二硫化物是肌少症氧化应激期间的生物标志物, 两者的稳态可以保护蛋白质免受氧化。其中谷胱甘肽是肌肉细胞中含量最丰富的分子量的硫醇, 可被自由基氧化为二硫化物, 即氧化型的谷胱甘肽, 从而使肌细胞其他含巯基的蛋白或者酶免于氧化损伤。若氧化应激持续存在, 则血清硫醇水平降低, 二硫化物/硫醇的比率增加。与非肌少症者相比, 肌少症者的血清氧化应激标志物氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽比值、丙二醛、4-羟基-2, 3-壬烯醛蛋白加合物显著增加^[22]。但在另一项研究中发现肌少症患者血清中的硫醇-二硫化物水平、二硫化物总量和天然硫醇比率与非肌少症者相似^[23]。因此, 需要进一步探索硫醇-

二硫化物稳态在肌少症发生过程中的机制。肌少症患者超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 活性显著增加, 虽然过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶的活性也升高, 但差异无统计学意义, 因此, SOD 可能是评估肌少症的更有意义的氧化应激标志物, 但考虑到多病种并存, 故仍需更多研究去证实^[24]。

4 循环介质类生物标志物

在肌少症的众多病理机制中, 神经肌肉接头 (Neuromuscular junction, NMJ) 的退化可能具有重要意义。NMJ 的集聚蛋白和能够水解该蛋白的神经胰蛋白酶的均衡性确保了其结构和功能的完整性。在神经肌肉重塑过程中, 集聚蛋白可被神经胰蛋白酶水解为分子量 22 kDa 的 C-末端集聚蛋白片段 (C-terminal agrin fragment, CAF), 血清 CAF 检测可以评估集聚蛋白水解程度, 若集聚蛋白被神经胰蛋白酶过度切割会导致 NMJ 功能丧失, 从而导致肌少症^[25]。与非肌少症患者相比, 肌少症患者血浆 CAF 浓度显著升高, 在调整年龄和体质质量指数后, 与非肌少症组相比, 握力低或四肢瘦体重 (Appendicular lean mass, ALM) 低的个体显示出更高的 CAF 水平, 但在女性中, 只有 ALM 低的女性 CAF 浓度显著升高^[26]。男性的 CAF 血清浓度和 ALM 之间表现出很强的相关性, 而女性则并非如此^[27]。说明 CAF 水平升高可能是评估肌少症的指标。此外, 在肌肉重塑过程中, 成肌细胞的排列和生成主要依赖于胶原蛋白组成的肌肉结构框架。Ⅲ型胶原蛋白由较大的前胶原蛋白Ⅲ分子通过 N 末端肽和 C 末端肽的切割而合成。在合成后期, N 末端肽被切割并释放到循环中。运动干预可增加循环 N 末端肽, 并与肌肉质量的增加呈正相关^[28]。一项前瞻性研究显示, 在身体功能正常的老年人中, 血浆 N 末端肽的升高与握力较弱和身体功能较低密切相关, 并且较高的 N 末端肽基线水平与步态速度呈负相关, 调整混杂因素后, 仍具有统计学意义^[29]。由此可见, 血浆 N 末端肽浓度的升高并不只代表对身体功能具有获利的一面。其水平的升高不仅仅提示正常的肌肉生长, 在与异常胶原形成相关的病理状况 (肌肉修复或纤维化) 下 N 末端肽也会升高^[30]。

5 小结与展望

早期识别和干预肌少症可改善老年人生活质量和降低死亡风险。本文概述了炎症因子、激素、氧化应激、循环介质相关生物标志物在评估骨骼肌质量、肌肉力量和功能中的作用, 此领域的研究虽取得了长足的进展, 但仍然存在局限性: 体液生物标志物与肌少症相关性仍需大量临床研究证实, 且其在诊断肌少症中的灵敏度、特异度缺乏基于本土资料的大数据验证, 尚不能满足肌少症早期诊断的需

求, 需要进一步开展相关研究。

参考文献

- [1] 项鑫, 王乙. 中国人口老龄化现状、特点、原因及对策 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41 (18): 4149-4152.
Xiang X, Wang Y. The present situation, characteristics, causes and countermeasures of population aging in China [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41 (18): 4149-4152.
- [2] Liguori I, Russo G, Aran L, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 913-927.
- [3] Xu HQ, Shi JP, Shen C, et al. Sarcopenia-related features and factors associated with low muscle mass, weak muscle strength, and reduced function in Chinese rural residents: a cross-sectional study [J]. *Arch Osteoporos*, 2018, 14 (1): 2.
- [4] 刘娟, 丁清清, 周白瑜, 等. 中国老年人肌少症诊疗专家共识 (2021) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40 (8): 943-952.
Liu J, Ding QQ, Zhou BY, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with sarcopenia (2021) [J]. *Chin J Geriatr*, 2021, 40 (8): 943-952.
- [5] Budde J, Skloot G. Aging and susceptibility to pulmonary disease [J]. *Compr Physiol*, 2022, 12 (3): 3509-3522.
- [6] Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1045.
- [7] Draganidis D, Jamurtas AZ, Chondrogianni N, et al. Low-grade systemic inflammation interferes with anabolic and catabolic characteristics of the aged human skeletal muscle [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8376915.
- [8] Shokri-Mashhadi N, Moradi S, Heidari Z, et al. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 150: 111330.
- [9] Pan L, Xie W, Fu X, et al. Inflammation and sarcopenia: a focus on circulating inflammatory cytokines [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 154: 111544.
- [10] Hagihara K, Nunomura K, Lin B, et al. Gosha-jinki-Gan (GJG) shows anti-aging effects through suppression of TNF- α production by Chikusetsusaponin V [J]. *Gene*, 2022, 815: 146178.
- [11] Rong YD, Bian AL, Hu HY, et al. Study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory cy-

- tokine IL - 6, anti - inflammatory cytokine IL - 10 [J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18 (1): 308.
- [12] Morawin B, Tylutka A, Bielewicz F, et al. Diagnostics of inflammaging in relation to sarcopenia [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1162385.
- [13] Martín AI, Priego T, López - Calderón A. Hormones and muscle atrophy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1088: 207 - 233.
- [14] Morley JE, Malmstrom TK. Frailty, sarcopenia, and hormones [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42 (2): 391 - 405.
- [15] Yuan S, Larsson SC. Genetically predicted insulin - like growth factor - I in relation to muscle mass and strength [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95 (5): 800 - 805.
- [16] Pronsato L, Milanese L, Vasconsuelo A, et al. Testosterone modulates FoxO3a and p53 - related genes to protect C2C12 skeletal muscle cells against apoptosis [J]. *Steroids*, 2017, 124: 35 - 45.
- [17] Lam T, McLean M, Hayden A, et al. A potent liver - mediated mechanism for loss of muscle mass during androgen deprivation therapy [J]. *Endocr Connect*, 2019, 8 (5): 605 - 615.
- [18] Buckinx F, Aubertin - Leheudre M. Sarcopenia in menopausal women: current perspectives [J]. *Int J Women's Health*, 2022, 14: 805 - 819.
- [19] Fougere B, van Kan GA, Vellas B, et al. Redox systems, antioxidants and sarcopenia [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19 (7): 643 - 648.
- [20] Coen PM, Musci RV, Hinkley JM, et al. Mitochondria as a target for mitigating sarcopenia [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1883.
- [21] Su Y, Ahn B, Macpherson P, et al. Transgenic expression of SOD1 specifically in neurons of Sod1 deficient mice prevents defects in muscle mitochondrial function and calcium handling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 299 - 311.
- [22] Bellanti F, Romano AD, Lo Buglio A, et al. Oxidative stress is increased in sarcopenia and associated with cardiovascular disease risk in sarcopenic obesity [J]. *Maturitas*, 2018, 109: 6 - 12.
- [23] Özsürekli C, Şengül Ayçiçek G, Çalışkan H, et al. Thiol - disulfide homeostasis and ischemia - modified albumin as a marker of oxidative stress in patients with sarcopenia [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2021, 21 (7): 584 - 589.
- [24] Bernabeu - Wittel M, Gómez - Díaz R, González - Molina Á, et al. Oxidative stress, telomere shortening, and apoptosis associated to sarcopenia and frailty in patients with multimorbidity [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (8): 2669.
- [25] Bolliger MF, Zurlinden A, Lüscher D, et al. Specific proteolytic cleavage of agrin regulates maturation of the neuromuscular junction [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123 (Pt 22): 3944 - 3955.
- [26] Pratt J, De Vito G, Narici M, et al. Plasma C - terminal agrin fragment as an early biomarker for sarcopenia: results from the genofit study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76 (12): 2090 - 2096.
- [27] Drey M, Sieber CC, Bauer JM, et al. C - terminal agrin fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48 (1): 76 - 80.
- [28] Fragala MS, Jajtner AR, Beyer KS, et al. Biomarkers of muscle quality: N - terminal propeptide of type III procollagen and C - terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5 (2): 139 - 148.
- [29] Santanasto AJ, Cvejkus RK, Wojczynski MK, et al. Circulating procollagen type III N - terminal peptide and physical function in adults from the long life family study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76 (7): 1273 - 1279.
- [30] Berry SD, Ramachandran VS, Cawthon PM, et al. Procollagen type III N - terminal peptide (P3NP) and lean mass: a cross - sectional study [J]. *J Frailty Aging*, 2013, 2 (3): 129 - 134.