

## · 综 述 ·

## 肌少-骨质疏松症的研究进展

许一帆,樊炳楷,黄金山,王艺超,刘晋闽

(浙江中医药大学第一临床医学院,浙江 杭州 310006)

**摘 要** 肌少-骨质疏松症,是在骨质疏松症的基础上合并骨骼肌量减少及活动能力减弱的一类疾病。该病肌量减少和骨质疏松同时存在,二者互相影响,可致患者步速减慢、平衡能力减弱,易发生跌倒而致骨折,严重影响患者的生活质量。随着人口老龄化的加剧,肌少-骨质疏松症的发病率必将呈上升趋势。为提高对该病的认识,本文从发病机制、诊断标准及预防与治疗 3 个方面对肌少-骨质疏松症的研究进展进行了综述。

**关键词** 骨质疏松;肌肉减少症;肌少-骨质疏松症;综述

随着老龄化社会的到来,老年病越来越得到社会及医务工作者的重视。肌肉、骨骼疾病约占老年疾病的 7.5%<sup>[1]</sup>。骨质疏松症是以骨量减少、骨强度降低、脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病<sup>[2]</sup>,是老年人常见病。肌肉减少症又称肌少症,2011 年国际肌少症工作组将其定义为与增龄相关的进行性、全身肌量减少和(或)肌强度下降或肌肉生理功能减退<sup>[3]</sup>。II 型肌肉纤维减少且运动神经元数量减少是肌少症的一个特征,这意味着患者的步速减慢、平衡能力减弱,行走时容易晃动,进而增加跌倒、骨折的风险<sup>[4]</sup>。骨质疏松症和肌少症关系密切,二者有着明显的相关性<sup>[5-8]</sup>。Binkley 等<sup>[9]</sup>将在骨质疏松症的基础上合并骨骼肌量减少及活动能力减弱的一类疾病命名为“肌少-骨质疏松症”。该病肌量减少和骨质疏松同时存在,二者互相影响,易发生骨折,严重影响患者的生活质量<sup>[3,10]</sup>。为提高对肌少-骨质疏松症的认识,本文从发病机制、诊断标准及预防与治疗 3 个方面对该病的研究进展进行综述。

## 1 发病机制

肌少症与骨质疏松症相互影响、紧密关联,肌少-骨质疏松症的发病机制较为复杂。骨骼肌与骨骼关系密切,两者的分子信号调节通路相近,旁分泌与内分泌机制也相似,可以通过机械及化学作用相互影响<sup>[11]</sup>。在人的生长发育过程中,肌肉生长发育的速度明显快于骨骼,肌肉的收缩刺激会促进骨骼的生长,也会影响骨骼的形态与密度<sup>[12]</sup>。Frost<sup>[13]</sup>提出了一种力学调控假说,即肌肉收缩对骨骼产生机械刺

激,能够促进骨生成,而老年人肌肉萎缩后无法产生足够的机械刺激,因而骨骼的代谢转化为废用模式。Qin 等<sup>[14]</sup>对脊髓损伤的患者进行电刺激诱导肌肉收缩,发现患者骨量增加,认为肌肉收缩能调控成骨和破骨细胞水平,使其向成骨方向发展。Colaizzi 等<sup>[15]</sup>认为肌肉运动后产生的鸢尾素也有上述功能。骨骼也具有调节肌肉的作用,成骨细胞或骨细胞分泌的因子均对肌肉有调节作用<sup>[16]</sup>。另外,骨钙素能够影响机体的糖类、脂类物质和能量的代谢,并刺激胰岛素分泌,对肌肉产生影响<sup>[17]</sup>。此外,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、GH/IGF-1/PI3K/Akt 信号通路也参与了肌肉与骨骼的合成代谢<sup>[18-19]</sup>。Urano 等<sup>[20]</sup>进行全基因组关联分析显示 myostatin、 $\alpha$ -actinin3、PGC-1 $\alpha$ 、MEF-2C、GLYT1 和 METTL21C 等编码基因与肌少-骨质疏松症密切相关。

## 2 诊断标准

**2.1 肌少症的诊断标准** 肌肉量、肌力和日常活动能力是诊断肌少症的 3 个因素。CT、MRI、双能 X 线吸收测定法(dualenergy X-ray absorptiometry, DXA)及生物电阻抗测定法均可用于肌肉量测量<sup>[21]</sup>。目前肌少症的诊断标准尚未统一,欧洲老年肌少症工作组建议用 DXA 或生物电阻抗法测定肌量,用步速、简易体能状况量表或起立行走实验测定日常活动功能,用简易五项评分问卷测定肌力,来综合评定肌少症<sup>[22]</sup>。亚洲肌少症工作组建议,DXA 测量的骨骼肌指数男性  $<7.0 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、女性  $<5.4 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  为肌肉减少,握力男性  $<26 \text{ kg}$ 、女性  $<18 \text{ kg}$  为肌力降低,步行速度  $<0.8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$  为日常活动功能减弱,满足三者则诊断为肌少症<sup>[23]</sup>。目前国内尚无针对国人的肌少症诊

断标准,临床主要参考亚洲肌少症工作组的标准。

**2.2 骨质疏松症的诊断标准** 世界卫生组织推荐的骨质疏松症诊断标准,是采用 DXA 测量骨密度,将测量结果与同性别、同种族峰值骨量进行比较,绝经后女性及 50 岁以上的男性 T 值  $\leq -2.5$  SD 可诊断为骨质疏松症。由于人种差异,国内学者也建议将 T 值  $\leq -2.0$  SD 或全身骨量降低 25% 作为诊断骨质疏松症的标准。但 DXA 也有其局限性,目前国内使用的 DXA 仪器,由于参数、生产厂家等原因,不同机器所计算出的 T 值也有差异。另外,DXA 测量的是单位面积下的骨密度,若被测部位椎体旋转或合并骨质增生、组织钙化等,则会影响测量结果<sup>[24]</sup>。定量 CT 骨密度检测可以测量椎体松质骨的骨密度,测量结果不受上述干扰因素的影响,较 DXA 有更高的骨质疏松症检出率<sup>[25]</sup>。但进行该项检查需要专用的校准体模与测量软件,实际应用较 DXA 复杂,且费用较高。

目前并没有权威机构或指南提出统一的肌少-骨质疏松症诊断标准。Binkley 等<sup>[9]</sup>认为绝经后妇女或 50 岁以上男性,骨密度 T 值  $< -2.5$  SD 且同时满足亚洲或欧洲肌少症诊断标准即可诊断为肌少-骨质疏松症。

### 3 预防与治疗

**3.1 预 防** 增强锻炼、加强营养管理有助于肌少-骨质疏松症的预防和老年人生活质量的提高。适当加强锻炼,特别是有氧运动和抗阻力力量锻炼有助于肌肉蛋白的合成,保持下肢肌量、肌力及功能<sup>[26-27]</sup>。老年人肌肉控制和协调平衡能力改善,可避免跌倒,预防骨折。合理地摄入蛋白质与热量有助于减少肌肉的流失,均衡的营养摄入结合体育锻炼能改善肌少症病情甚至逆转其病理过程<sup>[28]</sup>。维生素 D 能调节体内钙磷代谢,进而影响骨的代谢,在肌肉骨骼的合成方面都有重要的作用。维生素 D 缺乏可导致患者肌肉功能减退,行走、活动困难。Beaudart 等<sup>[29]</sup>发现补充维生素 D 能增强肌力,且年龄  $> 65$  岁者的效果更明显。每日摄入 800 ~ 1000 单位的维生素 D 可提高 60 岁以上老人的肌肉力量和平衡能力<sup>[30]</sup>。

**3.2 治 疗** 目前并没有直接针对肌少-骨质疏松症的治疗方法和药物,现有的治疗手段大多单纯针对肌少症或骨质疏松症。治疗肌少症的药物主要有同化激素(睾酮及合成类固醇激素)、维生素 D 和生长激素等<sup>[31]</sup>。睾酮能促进蛋白质的合成增加肌肉含

量,并减少脂肪干细胞<sup>[32]</sup>。合成类固醇激素能够增加肌纤维与肌肉含量,但不增强肌力<sup>[33]</sup>。生长激素能够增加老年人的肌肉含量。卡莫瑞林是一种胃饥饿素受体激动剂,用于肌少症可增加肌肉含量、提高步行速度<sup>[34]</sup>。治疗骨质疏松症常用的药物主要包括活性维生素 D 及双膦酸盐类、降钙素类、雌激素类、甲状旁腺激素、选择性雌激素受体调节剂和中药等,可联合用药,以抑制骨吸收、增加骨密度,降低骨折的风险。

### 4 小 结

肌少-骨质疏松症的发病机制复杂,诊断标准不明确。随着人口老龄化的加剧,肌少-骨质疏松症的发病率必将呈上升趋势。对绝经后女性和 50 岁以上男性常规进行 DXA 筛查骨质疏松症的同时评估肌肉含量,并指导患者进行握力、步速的自测自评,对于早期发现、预防肌少-骨质疏松症有帮助。另外,合理的营养摄入及适当的体育锻炼能够帮助老年人改善活动能力,预防跌倒与骨折。阐明发病机制、提出明确的诊断标准、制定预防策略和规范的治疗方案、开发靶点药物将是今后肌少-骨质疏松症研究的重点和热点。

### 5 参考文献

- [1] DAWSON A, DENNISON E. Measuring the musculoskeletal aging phenotype[J]. Maturitas, 2016, 93: 13 - 17.
- [2] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541 - 1567.
- [3] FIELDING R A, VELLAS B, EVANS W J, et al. Sarcopenia; an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2011, 12(4): 249 - 256.
- [4] SZULC P, FEYT C, CHAPURLAT R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture—the STRAMBO study[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2016, 7(3): 299 - 311.
- [5] 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(1): 78 - 88.
- [6] GO S W, CHA Y H, LEE J A, et al. Association between sarcopenia, bone density, and health-related quality of life in Korean men[J]. Korean J Fam Med, 2013, 34(4): 281 - 288.

- [7] YOSHIMURA N, MURAKI S, OKA H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four – year observations between the second and third ROAD study surveys[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(1): 189 – 199.
- [8] PEREIRA F B, LEITE A F, DE PAULA A P. Relationship between pre – sarcopenia, sarcopenia and bone mineral density in elderly men [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59(1): 59 – 65.
- [9] BINKLEY N, BUEHRING B. Beyond FRAX; it’s time to consider “sarco – osteopenia” [J]. *J Clin Densitom*, 2009, 12(4): 413 – 416.
- [10] BINKLEY N, KRUEGER D, BUEHRING B. What’s in a name revisited; should osteoporosis and sarcopenia be considered components of “dysmobility syndrome?” [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(12): 2955 – 2959.
- [11] GIRGIS C M. Integrated therapies for osteoporosis and sarcopenia; from signaling pathways to clinical trials [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96(3): 243 – 255.
- [12] BONEWALD L F, KIEL D, CLEMENS T, et al. Forum on bone and skeletal muscle interactions; summary of the proceedings of an ASBMR workshop [J]. *J Bone Mine Res*, 2013, 28(9): 1857 – 1865.
- [13] FROST H M. Bone’s mechanostat; A 2003 update [J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2003, 275A(2): 1081 – 1101.
- [14] QIN W P, SUN L, CAO J, et al. The central nervous system (CNS) – independent anti-bone-resorptive activity of muscle contraction and the underlying molecular and cellular signatures [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(19): 13511 – 13521.
- [15] COLAIANNI G, CUSCITO C, MONGELLI T A, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(39): 12157 – 12162.
- [16] 马剑雄, 匡明杰, 何伟伟, 等. 肌肉减少症与骨质疏松的相关性: 研究与应用 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(32): 5222 – 5227.
- [17] KARSENTY G, OLSON E N. Bone and muscle endocrine functions; unexpected paradigms of inter – organ communication [J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1248 – 1256.
- [18] WANNENES F, PAPA V, GRECO E A, et al. Abdominal fat and sarcopenia in women significantly alter osteoblasts homeostasis in vitro by a WNT/ $\beta$  – catenin dependent mechanism [J]. *Int J Endocrinol*, 2014; 278316
- [19] YANG S Y, HOY M, FULLER B, et al. Pretreatment with insulin – like growth factor I protects skeletal muscle cells against oxidative damage via PI3K/Akt and ERK1/2 MAPK pathways [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(3): 391 – 401.
- [20] URANO T, INOUE S. Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity [J]. *Endocr J*, 2015, 62(6): 475 – 484.
- [21] 薛瑜, 王鸥, 邢小平. 肌少症筛查工具 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(5): 483 – 490.
- [22] CRUZ – JENTOFT A J, BAHAT G, BAUER J, et al. Sarcopenia; revised European consensus on definition and diagnosis [J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1): 16 – 31.
- [23] CHEN L K, LIU L K, WOO J, et al. Sarcopenia in Asia; consensus report of the Asian working group for sarcopenia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(2): 95 – 101.
- [24] 张智海, 刘忠厚, 李娜, 等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第三稿 · 2014 版) [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1007 – 1010.
- [25] MA X H, ZHANG W, WANG Y, et al. Comparison of the spine and hip bmd assessments derived from quantitative computed tomography [J]. *Int J Endocrinol*, 2015; 675340.
- [26] 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 (EWGSOP and IWGS) [J]. *Age Ageing*, 2014, 43(6): 748 – 759.
- [27] PAHOR M, GURALNIK J M, AMBROSIUS W T, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults the life study randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(23): 2387 – 2396.
- [28] MORLEY J E, ARGILES J M, EVANS W J, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2010, 11(6): 391 – 396.
- [29] BEAUDART C, BUCKINX F, RABENDA V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power; a systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 4336 – 4345.
- [30] 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.
- [31] MORLEY J E. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia [J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(4): 319 – 333.
- [32] KOVACHEVA E L, HIKIM A P, SHEN R, et al. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c – Jun NH2 – terminal kinase,

Notch, and Akt signaling pathways [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(2): 628 – 638.

- [33] 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.

- [34] 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.

(收稿日期: 2019-03-10 本文编辑: 杨雅)

(上接第 21 页)

Constant – Murley 肩关节评分量表具有良好的信度和效度。我们对于量表的检测也存在一些不足。首先, 纳入检测的患者均为单侧病变, 该量表对于双肩疼痛或功能障碍患者的适用性可能存在一定疑问。其次, 由于涉及到治疗的有效性、病因和疾病的严重程度等多种因素, 我们没有对量表进行敏感性分析。第三, 由于缺少其他合适的关于肩关节疼痛和活动障碍的中文版量表, 我们没有检测该量表与其他肩关节相关量表的相关性。

总体而言, 我们研制的中文版 Constant – Murley 肩关节评分量表具有良好的信度和效度, 适合以汉语为母语的临床医生和科研工作者使用。中文版 Constant – Murley 肩关节评分量表的敏感性及其量表与其他肩部量表相关性的评价是我们后期研究的方向。

## 5 参考文献

- [1] BODIN J, HA C, SERAZIN C, et al. Effects of individual and work – related factors on incidence of shoulder pain in a large working population [J]. *J Occup Health*, 2012, 54(4): 278 – 288.
- [2] GREVING K, DORRESTIJN O, WINTERS J C, et al. Incidence, prevalence, and consultation rates of shoulder complaints in general practice [J]. *Scand J Rheumatol*, 2012, 41(2): 150 – 155.
- [3] MYKLEBUST G, HASSLAN L, BAHR R, et al. High prevalence of shoulder pain among elite Norwegian female handball players [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2013, 23(3): 288 – 294.
- [4] YUE P, LIU F, LI L. Neck/shoulder pain and low back pain among school teachers in China, prevalence and risk factors [J]. *BMC Public Health*, 2012, 12: 789.
- [5] CONSTANT C R, GERBER C, EMERY R J, et al. A review of the constant score: modifications and guidelines for its use [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2008, 17(2): 355 – 361.
- [6] MOELLER A D, THORSEN R R, TORABI T P, et al. The Danish version of the modified Constant – Murley shoulder

score: reliability, agreement, and construct validity [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2014, 44(5): 336 – 340.

- [7] BARRETO R P, BARBOSA M L, BALBINOTTI M A, et al. The Brazilian version of the Constant – Murley Score (CMS – BR): convergent and construct validity, internal consistency, and unidimensionality [J]. *Rev Bras Ortop*, 2016, 51(5): 515 – 520.
- [8] HERNÁNDEZ FERNÁNDEZ A, ROCHE ALBERO A, GÓMEZ BLASCO A M, et al. Quantitative assessment of the loss of functionality associated with the appearance of complications in osteosynthesis of proximal humerus fractures [J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2019, 76(1): 19 – 25.
- [9] 方凯彬, 许双塔, 郑煜晖, 等. 胸腔镜辅助复位与传统手法复位经皮髓内钉内固定治疗锁骨中段骨折的疗效比较 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019, 33(3): 323 – 327.
- [10] YAO M, YANG L, CAO Z, et al. Chinese version of the Constant – Murley questionnaire for shoulder pain and disability: a reliability and validation study [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2017, 15(1): 178.
- [11] 李小虎. 血府逐瘀汤加减联合肋骨带外固定对单纯性肋骨骨折患者视觉模拟评分及骨折愈合时间的影响 [J]. *中国民间疗法*, 2019, 27(4): 41 – 42.
- [12] CHIAROTTO A, MAXWELL L J, OSTELO R W, et al. Measurement properties of visual analogue scale, numeric rating scale, and pain severity subscale of the brief pain inventory in patients with low back pain: a systematic review [J]. *J Pain*, 2019, 20(3): 245 – 263.
- [13] 赵艳芳, 姚英, 钱治军, 等. SF – 36 量表用于海勤人员健康生命质量评价 [J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(12): 1385 – 1389.
- [14] 曹文君, 化前珍, 王庸晋, 等. SF – 36 量表在中国老年人群中应用的心理学特征测评 [J]. *现代预防医学*, 2014, 41(6): 964 – 967.
- [15] YANG Z, LI W, TU X, et al. Validation and psychometric properties of Chinese version of SF – 36 in patients with hypertension, coronary heart diseases, chronic gastritis and peptic ulcer [J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(10): 991 – 998.

(收稿日期: 2019-01-24 本文编辑: 李晓乐)