

活动障碍综合征的研究进展

朱国涛¹, 陈锦成¹, 刘洪文¹, 秦晓飞¹, 罗骏², 陈竑明¹, 陈彦丞³, 徐杰²

(1. 福建中医药大学中医学院, 福建 福州 350122; 2. 福建省立医院, 福建 福州 350001;
3. 福建医科大学, 福建 福州 350122)

摘要 肌少症和骨质疏松症的发生率均随年龄的增长而增加, 二者的发生关系密切, 二者相伴出现被称为活动障碍综合征。单独针对肌少症或骨质疏松症已有大量的实验研究和临床研究, 但目前针对活动障碍综合征的研究较少。本文从动物模型和治疗方法 2 个方面对活动障碍综合征的研究进展进行了综述。

关键词 骨质疏松; 肌少症; 模型; 动物; 治疗学; 综述

随着对肌少症和骨质疏松症研究的不断深入, 已有相当多的临床证据显示肌少症和骨质疏松症的关系密切, 二者相伴出现被称为活动障碍综合征。活动障碍综合征在老年人群特别是老年女性人群中尤为常见^[1-2], 严重影响了老年人的生活质量, 同时也给家庭和社会带来了巨大的经济负担^[3]。因此, 加大对这种疾病的研究具有重要价值。本文从动物模型和治疗方法 2 个方面对活动障碍综合征的研究进展进行了综述。

1 活动障碍综合征的动物模型研究

在医学研究中, 选用人作为研究对象, 会受到诸如伦理等多方面的限制, 困难重重, 因此绝大部分的实验研究都是从动物实验开始开展的。科学可靠的动物模型可以保证医学研究的顺利进行, 否则只会将医学研究引入歧途。

1.1 非人类灵长目动物 众所周知, 非人类灵长目动物是最适合骨与肌肉方面研究的模型动物。这类动物是人类的近属动物, 身体能够保持直立, 拥有和人类类似的组织结构和生理代谢, 骨生物力学特性和骨组织代谢与人极为相似, 更难得的是此类雌性动物也具有月经周期, 因此作为骨与肌肉方向研究的动物模型具有明显优势。在单独针对骨质疏松症的研究中, 就有研究者直接使用恒河猴进行研究^[4]。但利用此类动物研究的不利因素也较为明显, 如驯化困难、购置及饲养费用昂贵、实验操作困难、容易感染, 而且目前尚无采用此类动物进行肌少症研究的报道。

1.2 啮齿目动物 这类动物是我们最常用的实验模型动物, 廉价、易饲养, 而且容易得到特殊的基因品

种。其共同的缺点就是没有皮质骨的哈弗斯管骨重建现象, 不能用来观察骨皮质的变化。

1.2.1 大鼠 大鼠是最常用的模型动物, 其寿命为 2~3 年, 性成熟期为 2~3 个月。雌性大鼠 10 个月时就拥有和人类类似的相对稳定的骨生长静止期, 因此实验研究中多采用雌性大鼠。目前已有针对活动障碍综合征的研究中尝试采用失重和去卵巢的方式处理 SD 大鼠, 建立肌肉萎缩模型及骨质疏松模型^[5]。但该模型仍存在 SD 大鼠能否对应老年人年龄的问题, 而且早期研究表明卵巢切除术可影响萎缩性骨骼肌质量的恢复^[6]。因此, 如何利用大鼠建立活动障碍综合征模型还有待进一步研究。

1.2.2 小鼠 小鼠是动物实验中用途最广泛的动物之一, 但因其可采血量少、骨标本少等原因, 鲜有采用小鼠进行骨与肌肉方面研究的报道。目前有关骨质疏松症遗传学方面的研究比较活跃, 小鼠的基因可控性为基因敲除或转基因的实验方法提供便利。通过小鼠骨代谢遗传因素的研究可以观察骨骼的生理及病理变化, 为后续诊断和治疗提供了基础。文献显示, 衰老加速小鼠^[7] (senescence-accelerated mouse, SAM) 系列中, SAMR1 适合进行骨质疏松症的研究, SAMP8 可被同时用作肌少症和骨质疏松症的研究^[8]。Chen 等^[9]利用 SAMP8 小鼠研究了肌少症与线粒体功能障碍、炎症相关细胞因子的关系。但目前对于利用 SAMP8 小鼠进行活动障碍综合征的研究尚未形成共识。

1.3 兔形目动物 因更接近人类, 兔形目动物比啮齿目动物更受到骨质疏松症研究者的青睐。和非人类灵长目动物相比, 兔形目动物易于饲养、繁殖力强、价廉、实验方便, 更适合长期动态观察。同 SD 去势大

鼠的处理方法相同,应用该方法也可以建立兔骨质疏松症模型,造模周期约为 6 个月,且各项指标都符合要求^[10]。家兔骨骼肌失神经支配后肌萎缩及卫星细胞增殖方向的研究也取得了相应的成果^[11]。虽然没有文献明确显示兔形目动物可作为活动障碍综合征的实验模型动物,但在解决年龄上与老年人对应的问题及模拟肌肉萎缩的问题后,兔形目动物将会是活动障碍综合征动物模型的一个不错的选择。

1.4 食肉目和偶蹄目动物 食肉目动物中用于实验研究的最具代表性的动物就是比格犬^[12]。和上面几类动物相比,比格犬具有抗病力强、胃肠系统及钙磷代谢和人类相似、皮质骨和松质骨的比例与人类相似以及可以多次活检等优势,制备的骨质疏松症模型非常可靠。但其缺点也很明显,如激素对于其骨组织生长和代谢的影响较小,卵巢和子宫切除不足以引起骨丢失。医学研究中比较常用的偶蹄目动物包括小型猪、绵羊和山羊。目前有关骨质疏松症的实验研究中,使用小型猪、山羊和绵羊作为模型动物的研究较少,而且目前尚无文献资料显示其被用于肌少症的研究。偶蹄目动物作为模型动物的优点和其动物特性相关,在某些方面同样具有与人相似的研究条件,未来或有望被作为活动障碍综合征的实验动物。

2 活动障碍综合征的治疗方法研究

肌少症和骨质疏松症均为可防、可治的疾病,主要的防治方法包括运动疗法、营养疗法和药物疗法。

2.1 运动疗法 目前已经有相当多的研究表明,运动对于活动障碍综合征有良好的治疗作用^[13]。这可能与骨骼和肌肉之间的生物力学作用或内分泌方面的互相影响有关^[14]。运动可以提高肌量、肌力和骨量,此外采用抗阻力和力量训练可以维持或改善骨质疏松人群的骨密度^[15]。全身振动训练也被认为是一种可靠的方法,但是需要借助器械,并在专业人员指导下进行^[16]。

2.2 营养疗法 随着年龄的增长,人体的胃肠吸收功能逐渐下降^[17],因此必须重视营养物质的摄入。蛋白质的摄入对于肌少症患者非常重要,老年患者合理补充蛋白质可以预防肌少症的发生,甚至可以逆转肌少症^[18]。维生素 D 在肌少症发病中的作用是调节肌肉细胞生长和衰退以及对肌肉信号进行调控^[19],这也为防治此类疾病提供了一个新的思路。胃肠菌群的状态也是目前研究的热点,已有相关的研究证实

其与肌少症具有高度的相关性^[20]。

2.3 药物疗法 骨质疏松症药物治疗的最终目标是提高骨量和骨质量,降低骨折风险。最常用的抗骨松药物包括双膦酸盐类^[21]、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类、活性维生素 D 及其类似物、锶盐、植物雌激素等。目前尚无针对肌少症的专用药物。但一些治疗其他疾病的药物具备延缓肌少症进展、改善肌肉功能的作用,如同化激素、活性维生素 D、交感神经 P2 受体兴奋剂、血管紧张素转化酶抑制剂、生长激素等。目前已有针对 lncRNAs 与肌肉萎缩的研究^[22],这是一个新兴的研究方向,值得我们进行探索与验证。

3 小 结

目前针对活动障碍综合征研究的模型动物主要以啮齿目动物为主,其中去势 SD 大鼠及 SAMP8 小鼠均已在研究中采用,但这并不意味着其他动物不适合作为此类疾病的模型动物。同时,现有的治疗方法都是单独针对骨质疏松症或肌少症的。但基于骨骼和肌肉的密切联系,有文献提出寻找骨骼和肌肉的共同生理病理特点,将骨骼-肌肉作为一个共同靶点进行治理,如雌激素受体^[23]、线粒体系统、端粒-端粒酶系统^[24],这还需要我们进一步研究。需要注意的是,老年人的三大骨科疾病——骨质疏松症、骨关节炎及肌少症之间已被发现存在联系^[25-26],或许其在模型动物选择及治疗方面都存在共同之处。活动障碍综合征已经成为一个影响老年人健康的公共问题,针对这一疾病的特点,选择合适的模型动物探讨其发病机制、寻求有效的治疗措施将是今后研究的方向。

参考文献

- [1] REISS J, IGLSEDER B, ALZNER R, et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients [J]. Z Gerontol Geriatr, 2019, 52(7): 688-693.
- [2] LAURENT M R, DEDEYNE L, DUPONT J, et al. Age-related bone loss and sarcopenia in men [J]. Maturitas, 2019, 122: 51-56.
- [3] LANDI F, CRUZ-JENTOFT A J, LIPEROTI R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study [J]. Age and ageing, 2013, 42(2): 203-209.
- [4] YANG S, ZHANG W, CAI M. Suppression of bone resorption by mir-141 in aged rhesus monkeys [J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(10): 1799-1812.

- [5] 孙凯,魏戊,朱立国,等. 病证结合模式下骨质疏松症实验动物模型的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1340-1344.
- [6] SITNICK M, FOLEY A M, BROWN M. Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass[J]. J Appl Physiol (1985), 2006, 100(1):286-293.
- [7] GUO A Y, LEUNG K S, QIN J H, et al. Effect of low-magnitude, high-frequency vibration treatment on retardation of sarcopenia: senescence-accelerated mouse-P8 model [J]. Rejuvenation Res, 2016, 19(4):293-302.
- [8] COSÍN-TOMÁS M, ÁLVAREZ-LÓPEZ M J, COMPANYS-ALEMANY J, et al. Temporal integrative analysis of mrna and micromas expression profiles and epigenetic alterations in female samp8, a model of age-related cognitive decline [J]. Front Genet, 2018(9):596.
- [9] CHEN L H, HUANG S Y, HUANG K C, et al. Lactobacillus paracasei PS23 decelerated age-related muscle loss by ensuring mitochondrial function in SAMP8 mice [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(2):756-770.
- [10] PERMUY M, LÓPEZ-PEÑA M, MUÑOZ F, et al. Rabbit as model for osteoporosis research [J]. J Bone Miner Metab, 2019, 37(4):573-583.
- [11] 刘永斌,唐莉,刘坤祥. 兔失神经骨骼肌萎缩模型的建立及意义[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(2):129-132.
- [12] NAKAMURA T, NAGAI Y, YAMATO H, et al. Regulation of bone turnover and prevention of bone atrophy in ovariectomized beagle dogs by the administration of 24R, 25(OH) 2D3 [J]. Calcif Tissue Int, 1992, 50(3):221-227.
- [13] 陈恒亭,马信龙,马剑雄,等. 肌肉减少症运动疗法[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(6):582-588.
- [14] BONEWALD L F, KIEL D P, CLEMENS T L, et al. Forum on bone and skeletal muscle interactions: summary of the proceedings of an asbmr workshop [J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(9):1857-1865.
- [15] TRAJANOSKA K, RIVADENEIRA F, KIEL D P, et al. Genetics of bone and muscle interactions in humans [J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(2):86-95.
- [16] CAMACHO-CARDENOSA M, CAMACHO-CARDENOSA A, BRAZO-SAYAVERA J, et al. Evaluation of 18-week whole-body vibration training in normobaric hypoxia on lower extremity muscle strength in an elderly population [J]. High Alt Med Biol, 2019, 20(2):157-164.
- [17] LANDI F, CALVANI R, CESARI M, et al. Sarcopenia as the biological substrate of physical frailty [J]. Clin Geriatr Med, 2015, 31(3):367-374.
- [18] ABIRI B, VAFAM. The role of nutrition in attenuating age-related skeletal muscle atrophy [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1260:297-318.
- [19] 姜宇,宣文华,任天丽. 维生素 D 对肌少症的影响及其作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(9):1246-1249.
- [20] 李姝敏,徐哲荣. 肠道微生态改变在肌少症发病机制中的作用 [J]. 中华老年病研究电子杂志, 2018, 5(1):13-16.
- [21] LEBLANC A, MATSUMOTO T, JONES J, et al. Bisphosphonates as a supplement to exercise to protect bone during long-duration spaceflight [J]. Osteoporos Int, 2013, 24(7):2105-2114.
- [22] BUTCHART LC, TERRILL J R, ROSSETTI G, et al. Expression patterns of regulatory RNAs, including lncRNAs and tRNAs, during postnatal growth of normal and dystrophic (mdx) mouse muscles, and their response to taurine treatment [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 99:52-63.
- [23] WANG H, ALENCAR A, LIN M, et al. Activation of GPR30 improves exercise capacity and skeletal muscle strength in senescent female fischer344 × brown norway rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 475(1):81-86.
- [24] LIU J, WANG L, WANG Z, et al. Roles of telomere biology in cell senescence, replicative and chronological ageing [J]. Cells, 2019, 8(1):E54.
- [25] VRTAČNIK P, ZUPAN J, MLAKAR V, et al. Epigenetic enzymes influenced by oxidative stress and hypoxia mimetic in osteoblasts are differentially expressed in patients with osteoporosis and osteoarthritis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):16215.
- [26] HORIKAWA A, MIYAKOSHI N, SHIMADA Y, et al. The relationship between osteoporosis and osteoarthritis of the knee: a report of 2 cases with suspected osteonecrosis [J]. Case Rep Orthop, 2014 [2019-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090430>.

(收稿日期:2020-01-05 本文编辑:李晓乐)