

尿毒症肌少症的研究进展

李琼香, 郭艾灵(综述), 翁敏(审校)

作者单位: 650000 云南,昆明医科大学第一附属医院肾内科(李琼香,郭艾灵),临床营养科(翁敏)

作者简介: 李琼香(1991-),女,在读硕士研究生,研究方向:终末期肾病患者生活质量的研究。E-mail:2237913416@qq.com

通讯作者: 翁敏(1965-),女,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:终末期肾病患者生活质量及营养状况研究。E-mail:1442745711@qq.com

[摘要] 肌肉减少症(简称肌少症)是指与增龄相关的进行性的肌量减少和(或)肌强度下降或肌肉生理功能减退。慢性肾脏病患者由于食欲降低、蛋白摄入减少、慢性炎症、代谢性酸中毒、蛋白质-能量消耗等,继而出现肌肉力量降低、选择性肌肉结构改变和明显的肌肉萎缩,称之为尿毒症肌少症。肌少症严重降低透析患者的生活质量,增加致残率及病死率等。及早发现、诊断及防治肌少症对提高尿毒症患者的生存质量至关重要。该文就尿毒症肌少症的研究进展进行综述。

[关键词] 尿毒症; 肌少症; 慢性肾脏病

[中图分类号] R 692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0693-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.31

Research progress of uraemic sarcopenia LI Qiong-xiang, GUO Ai-ling, WENG Min. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650000, China

[Abstract] Sarcopenia is a progressive disease, associated with physiological aging process and defined by the reduction of the muscle mass, strength and/or function. Patients with chronic kidney disease secondarily appear decreased muscle strength, selective muscle structure changes and significant muscle atrophy due to decreased appetite, low protein intake, chronic inflammation, metabolic acidosis and protein-energy wasting are diagnosed with uraemic sarcopenia. Sarcopenia severely reduces the quality of life of dialysis patients, and increases the patients' disability rate and death rate. Early detection, diagnosis, prevention and treatment of sarcopenia are essential for improving the quality of life of uraemic patients. The research progress of uraemic sarcopenia is reviewed in this paper.

[Key words] Uremia; Sarcopenia; Chronic kidney disease

近年来,随着血液净化、腹膜透析等肾脏替代治疗技术的发展,尿毒症患者的生存期越来越长,随之也出现了一些相关并发症,如肌肉减少症(简称肌少症)等。肌少症是指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^[1]。肌少症主要见于老年人、长期卧床者及慢性疾病患者,在尿毒症中有更高的发病率。尿毒症肌少症患者有很高的发病率,是住院率及病死率的预测指标^[2,3],对尿毒症患者进行肌肉消耗的干预及治疗十分重要。本文就尿毒症肌少症的研究进展作一综述。

1 定义及临床表现

尿症患者由于食欲减退、蛋白摄入减少、慢性炎症等原因导致的肌肉力量降低、选择性肌肉改变

和明显肌肉萎缩,称之为尿毒症肌少症。临床主要表现为肌力及肌肉功能减退、生理及心理功能较差、行走及站立困难、平衡力下降、易摔倒、易致残、易疲劳和抑郁等,增加了患者及社会的医疗卫生费用,给医学及社会带来巨大的挑战^[4-7]。

2 诊断

肌少症目前没有统一的检测方法,诊断依靠于肌量、肌力、肌肉功能等检查。国际肌少症工作组^[1](International Working Group on Sarcopenia, IWGS)、欧洲老年肌少症工作组^[8](European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)及亚洲肌少症工作组^[9](Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS)提出了各自的诊断及标准。见表1。

表 1 各肌少症工作组关于肌少症的诊断

工作组名称	诊断标准		
	肌量	握力	步速
IWGS	ASM/height ² ; 男 < 7.23 kg/m ² 女 < 5.67 kg/m ²		< 1.0 m/s
EWGSOP	SMI; 男 < 10.76 kg/m ² 女 < 6.76 kg/m ²	男 < 30 kg 或 女 < 20 kg	< 0.8 m/s
AWGS	ASM/height ² ; 男 < 7.0 kg/m ² 女 < 5.4 kg/m ² (DXA) < 5.7 kg/m ² (BIA)	男 < 26 kg 女 < 18 kg	< 0.8 m/s

注: ASM: appendicular skeletal mass, 四肢骨骼肌质量; height: 身高; SMI: skeletal mass index, 骨骼肌质量指数 = 骨骼肌质量/身高²; DXA: dual energy X-ray absorptiometry, 双能 X 线扫描法; BIA: bioelectrical impedance analysis, 生物电阻抗法

2.1 肌肉质量的测定 肌肉质量可以通过多种方法测量,常用的方法有人体测量学、双能 X 线扫描法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、生物电阻抗法 (bioelectrical impedance analysis, BIA)、CT、MRI、超声、尿中代谢物等^[10,11]。人体测量学具有无创和简单等优点,但测量人员需经过专业培训,测试准确度受年龄、性别等影响,有研究^[12,13]显示用人体生物学数据评估肌肉质量更适用于男性。DXA 因低辐射、扫描时间短、多信息等广泛应用于肌少症的研究及临床实践中,但由于设备运行、维护成本较高及非便携性,使其应用受到限制^[14~16]。BIA 具有

便携、价格相对便宜、操作简单等优点,可作为 DXA 的替代方法^[8]。CT、MRI 对肌肉的测量更加敏感,但由于 CT 辐射大、MRI 昂贵、测量耗时等,一般不用作肌少症的筛查工具。肌肉超声也是无创的,通过测量肌肉厚度、横截面积等来推算肌肉质量,但目前的文献中未提出结论性的建议,可能尚需更多的研究来进一步验证其作用^[17,18]。

2.2 肌肉力量的测量 握力测量由于成本低、有效、易使用,被认为是一种测量肌肉力量可行而方便的方法。握力还与腿部力量有关,低握力是运动能力低的临床标志,比低肌肉质量更能预测临床结局^[8]。屈膝试验也用于肌力的检测,但需要特殊仪器及经专业训练的测量人员^[19]。

2.3 肌肉功能的测定 评估肌肉功能的方法有日常步速评估法 (gait speed)、简易机体功能评估法 (SPPB)、站起步行试验 (TGUG)、爬楼试验 (SCPT) 等^[8,20]。SPPB 是肌肉功能的综合性测量,是一种研究及临床实践的标准性测量;日常步速评估法是 SPPB 中的一部分,也能用作研究及临床实践的单一参数;TGUG 一般用于老年人,也能评估肌肉功能;SCPT 可能比较适用于研究。

3 发病率

肌少症发病率因所用标准及测量方法的不同而不同。见表 2。

表 2 各种诊断标准下的肌少症发病率

作者	对象	诊断标准	肌肉质量测量方法	发病率
Ren 等 ^[21]	131 例 MHD (49.40 ± 11.70) 岁	EWGSOP	BIA	13.70%; 60 岁以上为 33.30%
Lamarca 等 ^[22]	102 例 MHD (70.70 ± 7.00) 岁	不同切点的肌量及肌力下降	DXA、BIA、人体测量	4.00% ~ 63.00%
Isoyama 等 ^[23]	330 例 MHD (53.00 ± 13.00) 岁	EWGSOP	DXA	20.00%
Bataille 等 ^[24]	111 例 MHD 70.80 ~ 84.80 岁	EWGSOP	BIA	31.50%
Kim 等 ^[25]	95 例 MHD 患者 (63.90 ± 10.00) 岁	EWGSOP	BIA	男 37.00% 女 29.30%
黄丽娅等 ^[26]	131 例 MHD 患者 (45.65 ± 15.01) 岁	EWGSOP	BIA	41.22%

注: MHD: maintenance hemodialysis, 维持性血液透析

4 发病机制

4.1 肌肉蛋白质的消耗 尿毒症肌少症的病因及发病机制为多因素的,包括持续性肌肉蛋白消耗、炎症、代谢性酸中毒、食欲下降、活动与锻炼减少、胰岛素抵抗、肌抑素及血管紧张素-II 过度表达、性别及性激素的影响等。与慢性肾脏病 (chronic kidney

disease, CKD) 相关并发症相关,如代谢性酸中毒、胰岛素抵抗、炎症、血管紧张素-II 水平的增加、饮食调节的异常、受损的微小 RNA 应答等激活了致蛋白质消耗的代谢旁路,包括泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system UPS)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、溶酶体、肌抑素 (一种骨骼肌生长的负调节因子) 等

促进了肌肉蛋白质的消耗,血液透析过程刺激了蛋白降解,蛋白质合成减少,即使很小的蛋白合成与降解不平衡的存在,也会造成持续性的蛋白损失^[27]。胰岛素抵抗抑制胰岛素释放,减少糖原利用,增加肝糖原的产生,肝脏、骨骼肌糖原摄取减少,细胞内葡萄糖代谢受损等。

4.2 激素的影响 肌抑素、卵泡抑素、性激素及生长激素也会影响肌肉的分解代谢。肌抑素及卵泡抑素是转化生长因子 β (TGF- β)的家族成员,在尿毒症恶质中,肌抑素表达增加,对肌肉质量及生长起负性调节作用,导致肌肉萎缩^[28]。卵泡抑素,传统认为是FSH-抑制蛋白,目前认为它可能是肌抑素拮抗剂,其过度表达可能会显著改善肌肉质量^[29],但具体机制尚不清楚。睾酮能够增加肌肉质量及力量,睾酮不足会导致肌肉质量减少。CKD男性患者中,睾酮缺乏很常见^[30]。雌激素能影响肌肉力量,而CKD女性患者在早期即有雌激素的缺乏及月经稀少。CKD患者还存在生长激素抵抗,这被认为是蛋白质分解代谢及肌肉消耗增加的潜在原因。这个可以由胰岛素样生长因子1(IGF-1)合成代谢激素对骨骼肌中蛋白质转换的抵抗以及终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)中IGF生物活性的降低来解释,这将导致与肾衰竭程度成比例的游离IGF-1的减少^[31]。

4.3 摄入减少 尿毒症患者由于尿毒症相关的胃肠道症状、识别气味能力下降、抑郁、调节食欲的相关激素(如瘦素、胃饥饿素)紊乱等导致食欲下降,蛋白质摄入不足,影响肌肉的合成代谢。维生素D水平与肌肉力量、功能表现等有关,在一些代谢途径中,如免疫调节、胰岛素抵抗、炎症、骨骼肌细胞增殖与分化等起重要作用。肾功能正常,而维生素D不足的CKD患者,肌肉收缩的舒张期延长,补充维生素D能够改善肌肉功能,降低摔倒率,且它可能影响老年人的肌纤维组成和形态。

5 预防及治疗

5.1 营养支持 尿毒症患者由于食欲下降等原因导致蛋白质和能量摄入不足,营养支持能够在一定程度上改善其营养状态,有研究显示给予血液透析患者一定的口服营养补充能够提高血清白蛋白及前白蛋白等^[32],并能够改善肌少症相关的不良结局^[33]。

5.2 运动 运动锻炼对生理功能的维持有着积极作用,运动能够改善肌少症患者的肌肉质量及功能。Olvera-Soto等^[34]研究显示每周至少2次的阻抗运动是安全的,能提高血液透析患者的肌肉质量和力

量,包括营养不良患者。

5.3 药物治疗 性激素、维生素D、炎症等均与肌少症发生有关。应用不同的措施对肌少症进行干预治疗,如应用性激素(睾酮、雌激素等)或生长激素、应用雄激素或生长激素受体调节剂、补充维生素D、预防及治疗代谢性酸中毒、抗炎等,均能够改善肌肉功能。

6 结语

肌少症在尿毒症患者中发生率较高,且与患者的致残率、功能衰竭、病死率等不良临床结局有关。但其在临床工作中常常被忽略,如何更好地对透析患者行肌少症的筛查尚有待深入研究,所以提高对本病的认识很重要,应制定合适的诊断标准,做到早发现、早诊断、早治疗,对提高患者的生活质量,降低病死率等至关重要。

参考文献

- Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, 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.
- Giglio J, Kamimura MA, Lamarca F, et al. Association of Sarcopenia With Nutritional Parameters, Quality of Life, Hospitalization, and Mortality Rates of Elderly Patients on Hemodialysis [J]. J Ren Nutr, 2018, 28(3): 197-207.
- Kang SH, Cho KH, Park JW, et al. Low appendicular muscle mass is associated with mortality in peritoneal dialysis patients: a single-center cohort study [J]. Eur J Clin Nutr, 2017, 71(12): 1405-1410.
- Greco A, Paroni G, Seripa D, et al. Frailty, disability and physical exercise in the aging process and in chronic kidney disease [J]. Kidney Blood Press Res, 2014, 39(2-3): 164-168.
- Beaudart C, Rizzoli R, Bruyère O, et al. Sarcopenia: burden and challenges for public health [J]. Arch Public Health, 2014, 72(1): 45.
- Beaudart C, Reginster JY, Petermans J, et al. Quality of life and physical components linked to sarcopenia; The SarcoPhAge study [J]. Exp Gerontol, 2015, 69: 103-110.
- Alston H, Burns A, Davenport A. Loss of appendicular muscle mass in haemodialysis patients is associated with increased self-reported depression, anxiety and lower general health scores [J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(6): 546-551.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, 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.
- Chen LK, Liu LK, 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.
- Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, et al. Skeletal muscle mass

- and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015,74(4):355-366.
- 11 Tosato M, Marzetti E, Cesari M, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017,29(1):19-27.
 - 12 Wen X, Wang M, Jiang CM, et al. Anthropometric equation for estimation of appendicular skeletal muscle mass in Chinese adults[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2011,20(4):551-556.
 - 13 Al-Gindan YY, Hankey C, Govan L, et al. Derivation and validation of simple equations to predict total muscle mass from simple anthropometric and demographic data[J]. *Am J Clin Nutr*, 2014,100(4):1041-1051.
 - 14 Pateyjohns IR, Brinkworth GD, Buckley JD, et al. Comparison of three bioelectrical impedance methods with DXA in overweight and obese men[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2006,14(11):2064-2070.
 - 15 Salamat MR, Shanei A, Khoshhali M, et al. Use of conventional regional DXA scans for estimating whole body composition[J]. *Arch Iran Med*, 2014,17(10):674-678.
 - 16 Buckinx F, Reginster JY, Dardenne N, et al. Concordance between muscle mass assessed by bioelectrical impedance analysis and by dual energy X-ray absorptiometry: a cross-sectional study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015,16:60.
 - 17 Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, et al. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017,18(4):290-300.
 - 18 Mourtzakis M, Parry S, Connolly B, et al. Skeletal Muscle Ultrasound in Critical Care: A Tool in Need of Translation[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2017,14(10):1495-1503.
 - 19 张艳,黄一沁,保志军. 肌肉减少症筛查新进展[J]. *老年医学与保健*, 2015,21(6):427-431.
 - 20 Bijlsma AY, Meskers CG, van den Eshof N, et al. Diagnostic criteria for sarcopenia and physical performance[J]. *Age (Dordr)*, 2014,36(1):275-285.
 - 21 Ren H, Gong D, Jia F, et al. Sarcopenia in patients undergoing maintenance hemodialysis: incidence rate, risk factors and its effect on survival risk[J]. *Ren Fail*, 2016,38(3):364-371.
 - 22 Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JC, et al. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients; the impact of different diagnostic criteria[J]. *J Nutr Health Aging*, 2014,18(7):710-717.
 - 23 Ioyama N, Qureshi AR, Avesani CM, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014,9(10):1720-1728.
 - 24 Bataille S, Serveaux M, Carreno E, et al. The diagnosis of sarcopenia is mainly driven by muscle mass in hemodialysis patients[J]. *Clin Nutr*, 2017,36(6):1654-1660.
 - 25 Kim JK, Choi SR, Choi MJ, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in elderly patients with end-stage renal disease[J]. *Clin Nutr*, 2014,33(1):64-68.
 - 26 黄丽娅,李少华,翁敏. 维持性血液透析病人骨骼肌减少症发生率和危险因素研究[J]. *肠外与肠内营养*, 2017,24(2):78-81,85.
 - 27 Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014,10(9):504-516.
 - 28 Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014,29(9):1655-1665.
 - 29 Haidet AM, Rizo L, Handy C, et al. Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008,105(11):4318-4322.
 - 30 Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011,26(1):184-190.
 - 31 Souza VA, Oliveira Dd, Mansur HN, et al. Sarcopenia in chronic kidney disease[J]. *J Bras Nefrol*, 2015,37(1):98-105.
 - 32 Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, et al. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2002,62(3):1054-1059.
 - 33 Martone AM, Marzetti E, Calvani R, et al. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia[J]. *Biomed Res Int*, 2017,2017:2672435.
 - 34 Olvera-Soto MG, Valdez-Ortiz R, López Alvarenga JC, et al. Effect of resistance exercises on the indicators of muscle reserves and hand-grip strength in adult patients on hemodialysis[J]. *J Ren Nutr*, 2016,26(1):53-60.
- [收稿日期 2018-10-16][本文编辑 潘洪平 韦颖]