

· 综述 ·

老年人肌少症与心血管疾病共病研究进展

马铮¹, 杨新春^{1*}, 吴兴利^{2*}

(¹首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心及高血压重点实验室, 北京 100020; ²解放军总医院第一医学中心心血管内科, 北京 100853)

【摘要】 随着人口老龄化到来, 衰老相关性疾病已成为困扰各国政府的一个难题。心血管疾病作为代表性疾病, 发病率逐年攀升。运动是心血管疾病防治的重要手段。老年人群运动能力及运动量的减低与心血管事件发生存在相关性。肌少症是一种以肌肉含量减少和(或)功能减退为表现的疾病, 其与心血管疾病之间关系紧密。本文拟总结近年肌少症与心血管疾病的研究, 从疾病的病理生理、相互作用、潜在机制、临床表现及诊断标准、治疗等多层面进行介绍, 使上述疾病得到更为深入的理解。

【关键词】 老年人; 肌少症; 心血管疾病; 共病

【中图分类号】 R592 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.09.165

Progress in research of comorbidity of sarcopenia and cardiovascular diseases in the elderly

MA Zheng¹, YANG Xin-Chun^{1*}, WU Xing-Li^{2*}

(¹Heart Center and Beijing Key Laboratory of Hypertension, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China; ²Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 With population aging, age-related diseases have posed a great challenge for governments around the world. Typically age-related cardiovascular diseases increases year by year. Exercise is an important approach to the prevention of and rehabilitation from cardiovascular diseases, and the reduced exercise capacity and quantity are associated with their incidence in the elderly population. Sarcopenia, characterized by reduced muscle mass and/or reduced function, is closely related to cardiovascular diseases. This review summarizes the recent studies focusing on sarcopenia and cardiovascular diseases in the respects of pathophysiology, interaction, potential mechanism, clinical manifestation diagnostic criteria and treatment with a view of providing a clear insight into those diseases.

【Key words】 aged; sarcopenia; cardiovascular diseases; comorbidity

This work was supported by Fund for Clinical Research of PLA General Hospital (2015FC-TSY-S1003).

Corresponding author: WU Xing-Li, E-mail: WUAUZHOU@126.com; YANG Xin-Chun, E-mail: xinchunyang2019@sina.com

运动系统衰老和功能减退限制了老年人的运动量, 进而增加心血管疾病的发生风险。肌少症是一种老年人群中较为常见的导致运动能力减退的疾病, 与心血管疾病的发生密切相关^[1]。二者相互影响而加速疾病进程。探索两者间的作用机制, 可以为临床诊疗提供科学依据。

1 肌少症定义、人口统计学特点及诊断

机体衰老引发肌肉质量的减低, 进而导致肌肉功能减退^[2]。1989年首次提出肌少症一词来描述上述衰老相关的肌肉质量减少。肌少症同时被认定为老年综合征的一个重要组成部分。肌少症定义为

以骨骼肌进行性、全身性减少和肌力减退为特征, 并伴有产生不良预后(如躯体残疾、生活质量低下及死亡)的危险因素的临床综合征^[3]。

系统综述显示社区老年人群中的发病率为1%~29%, 长期护理机构中为14%~33%, 急症入院老年群体中为10%, 发病率随着年龄增长而增加, 且无显著性别差异^[4]。亚洲范围内, 泰国男女发病率分别为35.33%及34.74%; 日本分别为6.7%~11.3%及6.3%~11.7%; 韩国分别为6.3%~21.8%及4.1%~22.1%; 我国分别为12.3%及7.6%^[5]。发病率巨大差异源于诊断标准的不统一及病情评估方法的不同。

收稿日期: 2019-09-03; 接受日期: 2019-09-16

基金项目: 解放军总医院临床科研扶持基金(2015FC-TSY-S1003)

通信作者: 吴兴利, E-mail: WUAUZHOU@126.com; 杨新春, E-mail: xinchunyang2019@sina.com

欧洲老年肌少症工作组 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) 所制定的诊断标准目前得到世界范围的认可,其诊断标准包括:(1)肌力下降;(2)肌肉的质或量下降;(3)体能下降。当仅出现(1)时,应怀疑肌少症;当满足(1)和(2)时,可确诊为肌少症;当3条全部满足时,诊断严重肌少症^[3]。亚洲肌少症工作组参照EWGSOP的诊断标准,但在诊断界值上存在差别,这是基于种族、生活方式、体型、文化背景的差异并参照亚洲人群试验所制定的^[5]。肌力主要通过握力测量进行评估;肌肉质量推荐采用双能X线吸收法、生物电阻抗分析等方法进行测量;体能测试包括步速、体能量表、起立-行走计时测试等。目前主张在老年群体中对肌少症进行筛查,至少是对肌少症国际工作组 (International Working Group on Sarcopenia, IWGS) 认定的高危人群进行排查。

2 肌少症的发病机制

肌少症是一种多病因疾病,危险因素包括生活方式、激素及炎症因子变化或失衡、蛋白质合成与分解失衡、运动单位重构及发育和进化^[6]。肌少症往往与心血管疾病、肿瘤、慢性非阻塞性疾病、慢性肾病、内分泌疾病、风湿免疫疾病等合并存在。各种原因导致的骨骼肌细胞增殖信号通路的抑制及凋亡信号通路过度激活,可打破肌肉生成与破坏的动态平衡,最终引发疾病^[7]。目前肌少症基础研究聚焦于atrogin和MuRF两类调节蛋白上^[8]。

不良的生活方式、胰岛素抵抗、慢性炎症、动脉粥样硬化、激素水平变化同时参与心血管疾病与肌少症的发生。心力衰竭导致外周缺血缺氧,诱发骨骼肌细胞凋亡,甚至坏死,出现肌肉萎缩,运动能力下降;而肌少症所致的运动能力减低或丧失,导致肥胖、血脂异常、炎症反应、胰岛素抵抗,进而促发心血管疾病^[9]。

3 肌少症与心血管疾病

同属于衰老相关疾病的肌少症与心血管疾病之间密切相关,且两者从危险因素、发病机制等多方面具有相似之处。

3.1 肌少症与心力衰竭

老年心力衰竭患者中肌少症的发病率较高,同时肌少症还是心力衰竭预后的预测因子^[10]。心力衰竭因胃肠水肿及炎症因子作用出现营养不良,是骨骼肌萎缩的重要原因。

生长激素(growth hormone, GH)/胰岛素样生长

因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号通路的激活,可以诱发蛋白质合成,促进骨骼肌形成。在心力衰竭合并肌少症患者中, GH水平增高,而IGF-1水平明显减低,提示可能存在GH抵抗。心力衰竭背景下,参与调控蛋白质合成的PI3K/Akt/mTOR信号通路受到抑制,促进蛋白质分解的泛素-蛋白酶系统、自噬、凋亡的过度激活,骨骼肌生成与破坏的动态平衡被打破,进而出现肌肉萎缩^[11]。心力衰竭伴有线粒体功能障碍导致氧自由基增加,后者可诱导肌细胞凋亡^[12]。此外,交感神经过度激活诱导肌纤维中 β 肾上腺素能受体亚型比例改变,进而导致肌肉萎缩出现^[13]。心力衰竭时肌纤维与毛细血管分布出现不匹配,导致肌肉收缩功能障碍。反复心力衰竭出现的抑郁或恐惧情绪,同样限制运动量,导致肌肉废用性萎缩,增加肌少症发病风险。肌少症与心力衰竭之间复杂的相互作用及机制可见一斑。

3.2 肌少症与高血压

目前对于肌少症与高血压之间关系的研究较少。早期认为衰老导致的肌少症与高血压性视网膜病变和高血压肾脏损害发生率的增加有关。近期发现高血压的发生与肌细胞周围毛细血管数量减少具有相关性^[14]。推测血压导致的肌肉组织毛细血管网改变是老年患者肌少症发生的一项危险因素。

3.3 肌少症与动脉粥样硬化

肌少症患者外周血C反应蛋白水平偏高,具有更高的动脉粥样硬化风险^[15]。外周动脉疾病群体肌少症发病率高于普通人群,且合并肌少症时,运动能力显著降低^[16]。颅内动脉狭窄患者的肌肉质量低于无狭窄病变的受试者,表明肌肉减少是颅内血管病变的独立危险因素^[17]。可见炎症和氧化应激是肌少症和动脉粥样硬化的共同的发病机制。

3.4 肌少症与冠心病

肌肉质量和肌力与冠状动脉钙化积分的升高呈负相关,肌肉质量与冠状动脉舒张能力呈正相关,提示肌少症与亚临床冠状动脉粥样硬化具有相关性^[18]。肌肉质量减少与冠状动脉钙化存在相关性,是冠心病独立的危险因素。骨骼肌质量的减少还增加了冠心病患者的死亡风险^[19]。CT诊断的肌肉质量减少是接受经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者预后不良的有力预测因子^[20]。

4 肌少症与心血管疾病的共同干预

4.1 生活方式

4.1.1 运动 无论是对于心血管疾病还是肌少症,运动都是经济、安全、有效的干预手段。中长期

的阻抗训练、有氧运动等运动形式或混合运动,可以显著改善肌少症患者肌力,部分患者可增加肌肉质量,延缓心力衰竭进程的同时,还可以抑制骨骼肌的分解^[21]。

4.1.2 合理营养 地中海饮食是冠心病患者的理想饮食,营养丰富而均衡。地中海饮食还有助于延缓老年人肌肉萎缩,降低肌少症发病风险^[22]。和运动一样,合理膳食也需要长期坚持才可从中获益。目前对于补充维生素D预防及治疗肌肉萎缩仍存在争议。维生素D水平与肌肉质量之间相关性较差,却可轻度改善肌力。

4.1.3 戒烟与限酒 目前吸烟是心血管疾病的独立危险因素。在老年人人群中吸烟可降低肌力^[23]。尽管meta分析显示酒精消耗量并非肌少症的危险因素,但入选研究间诊断标准存在差异,降低了结果的可信性^[24]。

4.2 激素治疗

4.2.1 睾酮 睾酮降低会引发乏力、运动能力减弱,而补充睾酮可以增加肌力,改善运动能力^[25]。但应关注睾酮治疗中的副作用,如前列腺增生、前列腺癌、红细胞增多症、睡眠呼吸暂停综合征等,而肌肉注射相比口服治疗具有更高的安全性^[26]。

4.2.2 胃促生长素 胃促生长素(Ghrelin)通过调控骨骼肌细胞自噬、凋亡、胰岛素抵抗、炎症反应发挥肌肉保护作用^[27]。Ghrelin还可抑制动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、心室重构,改善心功能及内皮功能^[28]。因Ghrelin在肿瘤组织中高表达,其临床应用仍需审慎评估。

4.2.3 生长激素 生长激素(growth hormone, GH)是一种能促进器官组织生长、促进蛋白质合成、影响脂肪和矿物质代谢的重要内源性激素。GH主要通过胰岛素一号增长因子参与调控骨骼肌的生长^[29]。可以增加骨骼肌质量,但对肌力影响无明显影响。值得注意的是,GH可以增加液体潴留及胰岛素抵抗的发生风险,对心血管系统产生不利影响。

4.3 心血管系统疾病的治疗药物

4.3.1 血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂 血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockers, ARB)具有多样性的心血管保护作用,其抗炎、抗氧化作用对肌肉组织同样获益。早期研究发现,ACEI类药物可延缓肌肉质量的下降。但近期研究否认了其对于肌肉质量及肌力产生的影响^[30]。但ARB可有效改善血液透析患者肌力^[31]。

4.3.2 利尿剂 近期的研究发现袢利尿剂可以增加非透析的慢性肾脏病患者并发肌少症的风险^[32]。在心力衰竭患者中,安体舒通可以防止骨骼肌减少,改善肌力,可能归因于心功能的改善。

5 小结

综上所述,心血管疾病与肌少症在老年人中高发,具有共同的发病机制并相互作用。对其中任何一种疾病的有效治疗,可对另一种疾病产生积极影响。但部分药物在两种疾病治疗中发挥双刃剑作用。健康的生活方式、合理的药物治疗成为心血管疾病与肌少症防治的重要手段。未来仍需要更多高质量研究,为心血管疾病合并肌少症这类特殊患病人群获取最优化的治疗方案提供依据。

【参考文献】

- [1] Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017[J]. ESC Heart Fail, 2017, 4(4): 492-498. DOI: 10.1002/ehf2.12237.
- [2] Tieland M, Trouwborst I, Clark BC. Skeletal muscle performance and ageing[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(1): 3-19. DOI: 10.1002/jcsm.12238.
- [3] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(1): 16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- [4] Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, 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. DOI: 10.1093/ageing/afu115.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
- [6] Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and management of sarcopenia[J]. Clin Geriatr Med, 2017, 33(1): 17-26. DOI: 10.1016/j.cger.2016.08.002.
- [7] Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Molecular mechanism of sarcopenia and cachexia: recent research advances[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(5-6): 573-591. DOI: 10.1007/s00424-016-1933-3.
- [8] Liu HW, Chen YJ, Chang YC, et al. Oligonol, a low-molecular weight polyphenol derived from lychee, alleviates muscle loss in diabetes by suppressing atrogen-1 and MuRF1[J]. Nutrients, 2017, 9(9): e1040. DOI: 10.3390/nu9091040.
- [9] von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies[J]. Nat Rev Cardiol, 2017, 14(6): 323-341. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.51.

- [10] Porto CM, Silva VDL, da Luz JSB, *et al.* Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly: vitamin D deficiency and heart failure risk [J]. *Esc Heart Fail*, 2018, 5(1): 63–74. DOI: 10.1002/ehf2.12198.
- [11] Yoon MS. mTOR as a key regulator in maintaining skeletal muscle mass[J]. *Front Physiol*, 2017, 8(10): 788. DOI: 10.3389/fphys.2017.00788.
- [12] Alway SE, Mohamed JS, Myers MJ. Mitochondria initiates and regulates sarcopenia [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2017, 45(2): 58–69. DOI: 10.1249/JES.000000000000101.
- [13] Fonseca GWP da, Santos MRD, Souza FR de, *et al.* Sympathovagal imbalance is associated with sarcopenia in male patients with heart failure[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 112(6): 739–746. DOI: 10.5935/abc.20190061.
- [14] Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Meunier B, *et al.* Lower skeletal muscle capillarization in hypertensive elderly men [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 76(4): 80–88. DOI: 10.1016/j.exger.2016.01.013.
- [15] Hida T, Imagama S, Ando K, *et al.* Sarcopenia and physical function are associated with inflammation and arteriosclerosis in community-dwelling people: The Yakumo study [J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(2): 345–350. DOI: 10.1080/14397595.2017.1349058.
- [16] Addison O, Prior SJ, Kundi R, *et al.* Sarcopenia in peripheral arterial disease: prevalence and effect on functional status [J]. *Arch Phys Med Rehab*, 2018, 99(4): 623–628. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.10.017.
- [17] Jung HJ, Jung H, Lee T, *et al.* Decreased muscle mass in Korean subjects with intracranial arterial stenosis: The Kangbuk Samsung Health Study [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256(1): 89–93. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.003.
- [18] Campos AM, Moura FA, Santos SN, *et al.* Sarcopenia, but not excess weight or increased caloric intake, is associated with coronary subclinical atherosclerosis in the very elderly [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 258(3): 138–144. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.005.
- [19] Nichols S, O'Doherty AF, Taylor C, *et al.* Low skeletal muscle mass is associated with low aerobic capacity and increased mortality risk in patients with coronary heart disease — a CARE CR study [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2019, 39(1): 93–102. DOI: 10.1111/cpf.12539.
- [20] Kang DO, Park SY, Choi BG, *et al.* Prognostic impact of low skeletal muscle mass on major adverse cardiovascular events in coronary artery disease: a propensity score-matched analysis of a single center all-comer cohort [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): e712. DOI: 10.3390/jcm8050712.
- [21] Naseeb MA, Volpe SL. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging [J]. *Nutr Res*, 2017, 40(4): 1–20. DOI: 10.1016/j.nutres.2017.01.001.
- [22] Isanejad M, Sirola J, Mursu J, *et al.* Association of the Baltic Sea and Mediterranean diets with indices of sarcopenia in elderly women, OSPTRE-FPS study [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(4): 1435–1448. DOI: 10.1007/s00394-017-1422-2.
- [23] North TL, Palmer TM, Lewis SJ, *et al.* Effect of smoking on physical and cognitive capability in later life: a multicohort study using observational and genetic approaches [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(12): e008393. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008393.
- [24] Steffl M, Bohannon RW, Petr M, *et al.* Alcohol consumption as a risk factor for sarcopenia — a meta-analysis [J]. *BMC Geriatr*, 2016, 16(5): 99. DOI: 10.1186/s12877-016-0270-x.
- [25] Storer TW, Basaria S, Traustadottir T, *et al.* Effects of testosterone supplementation for 3 years on muscle performance and physical function in older men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 102(2): 583–593. DOI: 10.1210/jc.2016-2771.
- [26] Borst SE, Yarrow JF. Injection of testosterone may be safer and more effective than transdermal administration for combating loss of muscle and bone in older men [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(12): e1035–1042. DOI: 10.1152/ajpendo.00111.2015.
- [27] Ezquerro S, Frühbeck G, Rodríguez A. Ghrelin and autophagy [J]. *Curr Opin Clin Nutr*, 2017, 20(5): 402–408. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000390.
- [28] Lilleness BM, Frishman WH. Ghrelin and the cardiovascular system [J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24(6): 288–297. DOI: 10.1097/CRD.000000000000113.
- [29] Lozier NR, Kopchick JJ, de Laccalle S. Relative contributions of myostatin and the GH/IGF-1 axis in body composition and muscle strength [J]. *Front Physiol*, 2018, 9(11): 1418. DOI: 10.3389/fphys.2018.01418.
- [30] Spira D, Walston J, Buchmann N, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and parameters of sarcopenia: relation to muscle mass, strength and function: data from the Berlin Aging Study-II (BASE-II) [J]. *Drug Aging*, 2016, 33(11): 829–837. DOI: 10.1007/s40266-016-0396-8.
- [31] Lin YL, Chen SY, Lai YH, *et al.* Angiotensin II receptor blockade is associated with preserved muscle strength in chronic hemodialysis patients [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 54. DOI: 10.1186/s12882-019-1223-3.
- [32] Ishikawa S, Naito S, Iimori S, *et al.* Loop diuretics are associated with greater risk of sarcopenia in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0192990. DOI: 10.1371/journal.pone.0192990.