

下丘脑-垂体-靶腺激素与肌肉减少症相关性研究进展

王一可, 阳洪波, 王林杰, 段 炼, 龚凤英, 朱惠娟, 潘 慧*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科 卫生部内分泌重点实验室, 北京 100730)

摘要:随着中国社会人口老龄化的加剧,肌肉减少症已经成为公共卫生领域的重要问题之一。肌肉减少症(简称肌少症)是一种在高龄人口、尤其是长期卧床老人中发病率较高的综合征,该疾病的主要特点包括肌量减少、肌力下降和肌功能减退。老年人罹患肌少症后将直接导致跌倒风险上升、独立性下降以及住院治疗事件增加。肌少症病因尚未明确,目前存在许多潜在发病机制的研究。

关键词:肌肉减少症;下丘脑-垂体-靶腺激素;肌肉总量;肌肉力量;肌肉功能

中图分类号:R584.2 文献标志码:A

Research progress on the correlation between hypothalamic-pituitary-target gland axis hormone and sarcopenia

WANG Yi-ke, YANG Hong-bo, WANG Lin-jie, DUAN Lian, GONG Feng-ying, ZHU Hui-juan, PAN Hui*

(Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Key Laboratory of
Endocrinology of the Ministry of Health, Beijing 100730, China)

Abstract: With the aging of population in China, sarcopenia has become one of the important problems of public health. Sarcopenia (sarcopenia for short) is a syndrome with a high incidence in the elderly, especially in the long-bedridden elderly. The disease is characterized by decreased muscle mass, decreased muscle strength and decreased muscle function. Sarcopenia in the elderly leads to an increased risk of falls, decreased independence, and increased hospitalizations. The etiology of sarcopenia has not been identified, and its potential mechanisms need to be studied.

Key words: muscular dystrophy; hypothalamic-pituitary-target gland axis; total muscle mass; muscular strength; muscle function

衰老(senescence)是一种自然过程,其特征在于生理功能的逐渐丧失,导致疾病和死亡率的风险增加。身体功能随着年龄的增长而下降,不良健康结果的风险增加,例如跌倒、骨折、残疾、丧失独立性、生活质量下降、住院和死亡。这种以骨骼肌质量和功能丧失为特征的病症称为肌肉减少症(sarcopenia)^[1]。肌肉减少症(简称肌少症)与身体成分的变化有关^[2]。35岁之后,肌肉质量的生理性下降以

1%~2%的年增长率发生,每年减少1.5%的力量,60岁之后加速至3%,男性肌肉组织的损失大于女性^[2],身体成分中这种改变经常被不断增加脂肪量所增加的体质量掩盖。肌少症的典型病理特征是II型肌肉纤维萎缩、运动单位丧失以及肌肉被脂肪和结缔组织替代。此外,在骨骼肌老化过程中可以观察到肌肉再生的缺陷。肌少症的病理生理学机制是复杂和多因素的,涉及炎症反应过程、肌肉再生和蛋

白质合成等诸多方面,内分泌系统亦不能免受衰老的不利影响^[3]。本综述的目的是描述衰老对肌少症发展中经典内分泌系统的作用。

1 下丘脑-垂体-生长激素轴

随着年龄的增长,由于下丘脑-垂体轴的进行性功能丧失所致,生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的水平逐渐降低。30 岁后 GH 每日生成的 GH 每 10 年下降 14%, IGF-1 分泌亦平行下降。因为 GH 和 IGF-1 都是细胞增殖的有效刺激物,可能这是通过降低癌风险延长寿命的适应性现象。另一方面, GH/IGF-1 系统的下降导致了几种衰老的有害表型。实际上,特别是在女性中, GH/IGF-I 轴代表重要的合成代谢激素轴^[4-5]。

生长激素能增加老年人的氮潴留和蛋白质合成(图 1)。这可能是由于 IGF-1 的直接作用,它促进了磷酸肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)合成,从而激活 mTOR 途径,最终导致蛋白质合成增加^[18-19]。然而在临床实际应用生长激素时,其产生的水钠潴留、糖耐量异常、甲状腺功能减退、肿瘤等不良反应,都需要进一步关注^[11]。

IGF-1 是肌肉修复和生长的主要介质(图 1),它通过刺激卫星细胞增殖和肌肉蛋白质合成,抑制蛋白质水解、抵抗炎性反应和纤维化^[6-7]。在使用来自 InCHIANTI 研究的 730 名受试者的数据分析中,较低的血清 IGF-1 水平、较低的生物可利用的睾酮和较高的教育程度与发生肌少症的风险独立相关。在这项研究中,肌少症是根据欧洲老年人肌少症工

作组的标准,使用生物阻抗分析进行肌肉质量评估^[8]。在一群社区居住、功能独立的老年人中,血清 IGF-1 在女性骨骼肌减少症患者中显著降低,即 IGF-1 对骨骼肌少症具有明显的保护作用^[9]。在最近一项招募中老年男性的前瞻性研究中,低基线血清 IGF-1 水平与年龄≥70 岁的男性步态速度下降幅度相关,40~79 岁男性的四肢纤细重减少相关^[13]。尽管对于 GH 缺乏的青少年和成人补充 GH 有明显的积极作用,但长期 GH 治疗是否有助于预防和治疗与年龄相关的 GH/IGF-1 水平低的老年人的肌少症仍不清楚。

2 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能障碍导致肾上腺皮质中糖皮质激素的释放增加^[3],该过程似乎是另一种与肌少症发病有关、与年龄相关的内分泌反应。在骨骼肌中,糖皮质激素抑制蛋白质合成并刺激蛋白水解,产生与胰岛素相反的分解代谢作用^[11]。众所周知,如库欣综合征,败血症和癌恶病质患者所述,糖皮质激素的慢性过量通过肌肉萎缩和功能障碍的组合诱导肌肉量的减少^[11-12]。

年龄相关的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍在肌少症的发病机制中的潜在作用,与正常受试者相比,肌少症老年人的皮质醇产量增加。这一效应同样被糖皮质激素水平在肌肉骨骼组织的局部代谢伴随年龄相关的变化所佐证。局部糖皮质激素暴露受 11β-羟基类固醇脱氢酶 1 型酶的调节,将无活性的糖皮质激素转化为其活性形式(人体内可的松至皮质醇)。最近报道,11β-羟基类固醇脱氢酶 1 型的骨

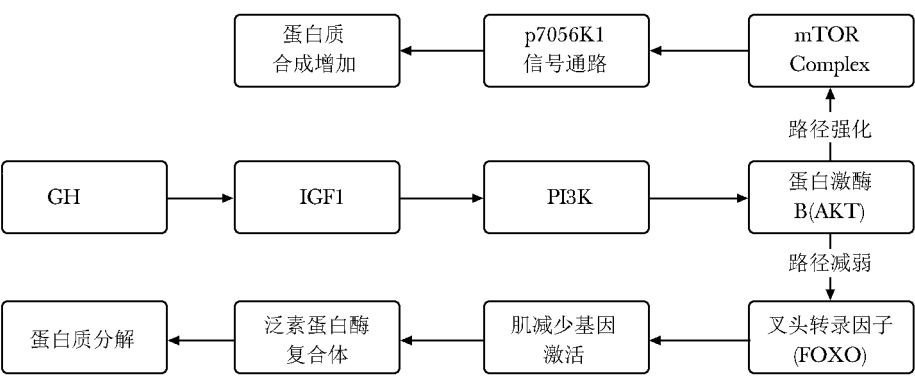


图 1 GH/IGF-1 对肌肉的作用
Fig 1 Effects of GH/IGF-1 on muscles

骨骼肌表达随健康女性的年龄而增加,并且与两性的握力降低有关^[13]。可以推测,衰老期间糖皮质激素的系统性过量产生与骨骼肌中可的松向活性皮质醇的转化增加相关,可能导致肌少症的发展。这开启了通过选择性抑制 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型酶来治疗肌少症的新策略。

3 下丘脑-垂体-甲状腺轴

随着衰老与肌少症的进展,三碘甲状腺原氨酸(T3)呈下降趋势,同时肝脏中的 5-脱碘酶减少。甲状腺激素在骨骼肌收缩功能和肌肉再生中起着关键作用^[14]。三碘甲状腺原氨酸诱导激活生肌决定因子 1(MYOD 1),促进休眠的肌肉卫星细胞发育,并通过多种肌球蛋白增加肌肉收缩速率。从结果来看 T3 在增加肌肉 ATP 消耗的同时,又增加了 ATP 的生成。因此,甲状腺激素在肌肉修复和功能维持中起着重要的作用。伴随着人体的衰老,血液中 T3 浓度的改变可能在肌少症发生发展中起一定作用^[15]。

4 下丘脑-垂体-性腺轴

4.1 催产素(oxytocin)

是一种神经肽,在视上核和室旁核的大细胞神经元中合成,并由垂体后叶释放。催产素作为激素释放到血流中,并参与下丘脑-垂体-肾上腺轴的分娩、泌乳和调节。催产素在两性的社会结合和有性生殖中也起作用^[16-17],并且它被称为抗氧化剂,对骨骼肌的缺血/再灌注损伤具有保护作用^[18-19]。动物和人类的一些研究为年龄相关的氧合作用活性降低提供了证据^[20]。最近的一篇文章表明催产素在肌少症的发病机制中的作用减少。在小鼠中,肌肉干细胞中催产素和受体的循环水

平随着衰老而显著降低。催产素是骨骼肌组织再生和稳态维持所必需的,催产素的遗传缺乏导致过早的肌少症。有趣的是,催产素暴露通过改善老年肌肉中的干细胞功能有利于老年小鼠的肌肉再生,而选择性拮抗剂的催产素信号传导的药理学减弱改变了年轻小鼠的肌肉再生^[21]。因此,靶向催产素受体可能代表一种新的治疗策略,以延缓衰老过程中骨骼肌的衰退。

4.2 睾酮(testosterone)

在 30 岁以后,男性睾酮水平以每年 0.5% 至 1% 的速度下降。睾酮水平会随着抗阻运动而增加,但老年男性的睾酮水平相比年轻男性增加程度较少。流行病学研究表明,睾酮的下降与肌肉总量和肌力的下降呈密切相关。睾酮替代物一直被证明能增加肌肉质量,降低脂肪质量。这可能与睾酮增加蛋白质合成并减少蛋白质分解有关。对男性使用黄体生成素释放激素类似物降低睾酮水平后,如果每周给予 200 至 300 mg 剂量的睾酮将显著增加肌肉力量,这是由于卫星细胞的增加。睾酮产生的雄激素效应在一定程度上是由于 β -连环蛋白(β -catenin)的直接刺激(图 2)。 β -catenin 促进卫星细胞的自体更新,维持成人骨骼肌的干细胞池^[22]。此外,睾酮改变蛋白质平衡以促进肌肉生长。睾酮水平降低会增加蛋白质分解,而通过药物增加睾酮浓度后,蛋白质合成增加。睾酮增加钠元素偶联中性氨基酸转运蛋白以及 L 型氨基酸转运蛋白 2 通道,从而提高必需氨基酸的利用率。而这也激活了雷帕霉素受体蛋白通路(mTOR),从而增加了蛋白质的合成^[23-24]。睾酮还能增加胰岛素样生长因子-1(IGF-1),然后激活胞内磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶通路(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,BPI3K-AKT),进而增加 mTOR。睾酮还可阻断 SMAD 蛋白

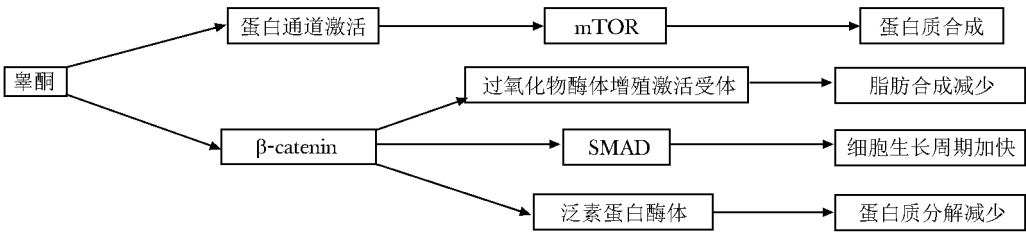


图 2 睾酮对肌肉的作用
Fig 2 Effects of testosterone on muscles

肌萎缩基因通路,抑制泛素-蛋白酶体途径减少蛋白质分解。

4.3 雌激素 (estrogen)

老年女性绝经后雌激素的缺失会导致肌肉总量以及肌肉功能的下降。绝经后接受雌激素替代治疗的妇女比没有接受治疗的妇女有更大的肌力。男性在进行短期雌二醇补充治疗后,可减少中性粒细胞浸润,并增加骨骼肌的脂质代谢。雌二醇可直接增加肌肉转录调节因子(Myod),该因子是激活骨骼肌细胞中静止肌卫星细胞的关键因素之一^[25]。雌激素在维持骨量方面也起着重要作用,而骨骼强度与肌肉功能的维持密切相关。总的来说雌激素水平的下降,与肌少症的发生发展存在一定的联系。

4.4 脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA)

DHEA 水平随着年龄的增加而下降,这种下降与肌肉总量和肌肉力量的下降有关。较高的 DHEA 水平也跟肌肉总量与肌肉力量下降的减少有关^[26]。DHEA 已被证明对肌肉总量有影响,但在老年时对肌肉功能的影响很小。

5 问题与展望

肌少症是公认的常见病,如图 3 所示,大多数与年龄相关的激素和代谢改变对骨骼肌有不利影响,对

老年人的功能独立性和生活质量构成了巨大威胁。越来越多的证据表明,年龄相关的生长激素(GH),胰岛素样生长因子(IGF)-1 下降以及雄激素和雌激素的下降在肌少症的发病机制中起重要作用。使用激素补充治疗或预防肌少症的想法很有吸引力。长期使用生长激素和 IGF-1 替代治疗的安全性也不明确。在发育不良的儿童中使用生长激素补充剂是公认的,不会导致不良反应。有许多研究报道了生长激素来补充成年患者在幸福感、身体组成、脂质分布和骨骼构建方面得到改善。生长激素也已被用于治疗处于高分解代谢状态的患者,例如败血症、烧伤、肾衰竭和短肠综合征。在某些情况下,治疗与减少氮耗(减少肌肉衰竭的替代指标),改善伤口愈合和改善呼吸肌功能有关。但是,在一项大型的芬兰和欧洲平行研究中,使用生长激素治疗重症患者,院内病死率几乎翻了一番。这是由于免疫系统调节和感染风险增加的结果。因此,用生长激素治疗重症患者的热情下降了。在老年人中,生长激素的补充已导致腕管受压,女性乳房发育、水肿和关节痛。尽管已报道补充 GH 可增加老年人的体质量,但不良反应的高发生率和很高的费用限制了这种治疗形式的适用性。目前正在评估另一种通过使用释放 GH 的激素和其他促分泌激素来增强 GH/IGF-1 轴的方法,并显示出一定的希望。

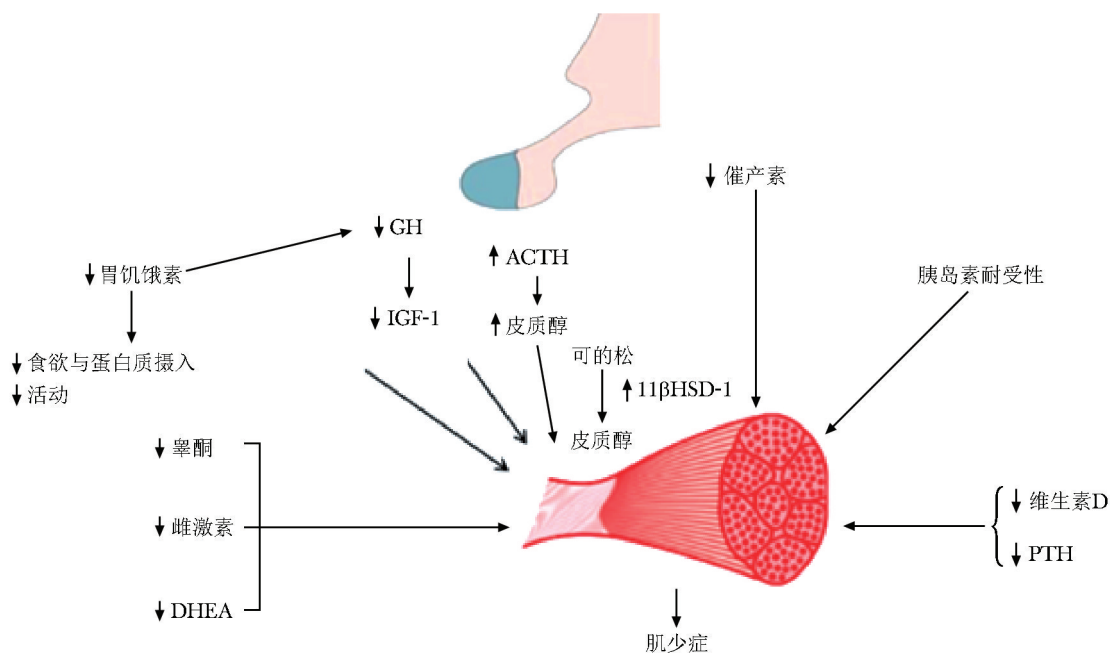


图 3 垂体各靶腺激素与肌少症的关系

Fig 3 Relationship between target hormones of pituitary and sarcopenia

激素替代治疗方面,最有希望的激素是睾丸激素。越来越多的证据表明睾丸激素替代疗法会增加性腺功能减退的老年男性的肌肉质量和力量,并减少体内脂肪,但尚未针对更多医学和社会上切实可行的终点(例如降低跌倒风险、增加日常活动的独立性、更少的需求)对该效果进行测试。而且正常男性和女性补充后达到超生理水平可能会产生不利后果。睾丸激素的一些不良反应包括心脏猝死,血细胞比容升高,前列腺特异性抗原水平升高和脂质状况恶化。为了增加肌肉质量而以增加的冠状动脉疾病,前列腺癌或高黏度综合征(由于血细胞比容增加)为代价。这些意外作用是否与剂量有关,以及对老年人肌肉的有益作用所需的最小剂量,需要长期的随机对照试验,以便能够更好地定义这种治疗形式的风险获益比。当前的许多游离睾丸激素检测方法缺乏足够的灵敏

度,无法准确测定绝经后妇女,尤其是雄激素缺乏者的游离激素水平低。老年妇女补充睾丸激素值需进一步研究。当前可用的数据不足以决定雌激素替代疗法在肌少症治疗中的作用。

随着年龄的增长,肌肉质量的丧失是一个缓慢而渐进的过程,并带来不良后果。肌少症与特定肌肉蛋白的合成速率降低,线粒体功能障碍,营养不良,合成代谢激素水平降低,灌注缺陷,神经支配改变和体育活动减少均具有关联,但是明确的原果关系尚未建立。了解肌肉基因表达的变化,蛋白质产量的变化以及随着年龄的增长而发生的翻译后修饰的变化对于进一步确定治疗策略至关重要。评估大量基因表达模式的基因阵列技术和蛋白质组学研究等技术刚刚开始在开展重点明确的研究以了解人类与年龄相关的肌少症的病理生理学方面变得有用。

参考文献:

- [1] 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, 39:412-423.
- [2] Landi F, Calvani R, Cesari M, *et al.* Sarcopenia as the biological substrate of physical frailty[J]. *Clin Geriatr Med*, 2015, 31:367-374.
- [3] Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9:228-240.
- [4] Vitale G, Bruggs MP, Ogliaresi G, *et al.* Low circulating IGF-I bioactivity is associated with human longevity: findings in centenarians' offspring[J]. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4:580-589.
- [5] Jones CM, Boelaert K. The endocrinology of ageing: a mini-review[J]. *Gerontology*, 2015, 61:291-300.
- [6] Hu Z, Ai N, Chen W, *et al.* Loss of growth hormone gene (gh1) in zebrafish arrests folliculogenesis in females and delays spermatogenesis in males [J]. *Endocrinology*, 2019, 160:568-586.
- [7] Sattler FR. Growth hormone in the aging male[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27:541-555.
- [8] Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, *et al.* Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69:438-446.
- [9] Tay L, Ding YY, Leung BP, *et al.* Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults[J]. *Age (Dordr)*, 2015, 37: 121. doi:10.1007/s11357-015-9860-3.
- [10] Gielen E, O'Neill TW, Pye SR, *et al.* Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015, 6:242-252.
- [11] Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and skeletal muscle[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 872:145-872:176.
- [12] Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173:M33-38.
- [13] Hassan-Smith ZK, Morgan SA, Sherlock M, *et al.* Gender-specific differences in skeletal muscle 11beta-HSD1 expression across healthy aging[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100:2673-2681.
- [14] Leal AL, Albuquerque JP, Matos MS, *et al.* Thyroid hormones regulate skeletal muscle regeneration after acute in-

- jury[J]. *Endocrine*, 2015, 48:233-240.
- [15] Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, *et al.* Thyroid hormones and skeletal muscle—new insights and potential implications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10:206-214.
- [16] Leng G, Pineda R, Sabatier N, *et al.* 60 years of neuro-endocrinology: the posterior pituitary, from Geoffrey Harris to our present understanding [J]. *J Endocrinol*, 2015, 226:T173-185.
- [17] Macdonald K, Macdonald TM. The peptide that binds: a systematic review of oxytocin and its prosocial effects in humans[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2010, 18:1-21.
- [18] Costa A, Rossi E, Scicchitano BM, *et al.* Neurohypophyseal hormones: novel actors of striated muscle development and homeostasis [J]. *Eur J Transl Myol*, 2014, 24:3790.
- [19] Erkanli K, Erkanli Senturk G, Aydin U, *et al.* Oxytocin protects rat skeletal muscle against ischemia/reperfusion injury[J]. *Ann Vasc Surg*, 2013, 27:662-670.
- [20] Huffmeijer R, van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. Ageing and oxytocin: a call for extending human oxytocin research to ageing populations—a mini-review [J]. *Gerontology*, 2013, 59:32-39.
- [21] Elabd C, Cousin W, Upadhyayula P, *et al.* Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration[J]. *Nat Commun*, 2014, 54082. doi:10.1007/s11357-015-9860-3.
- [22] Haren MT, Siddiqui AM, Armbrrecht HJ, *et al.* Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle [J]. *Int J Androl*, 2011, 34:55-68.
- [23] Borst SE, Yarrow JF, Conover CF, *et al.* Musculoskeletal and prostate effects of combined testosterone and finasteride administration in older hypogonadal men: a randomized, controlled trial[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306:E433-442.
- [24] Hemmings BA, Restuccia DF. The PI3K-PKB/Akt pathway[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7. doi:10.1101/cshperspect.a026609.
- [25] MacNeil LG, Baker SK, Stevic I, *et al.* 17beta-estradiol attenuates exercise-induced neutrophil infiltration in men [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300:R1443-1451.
- [26] Sato K, Iemitsu M. The role of dehydroepiandrosterone (DHEA) in skeletal muscle [J]. *Vitam Horm*, 2018, 108205-108221.

新闻点击

维生素 D 不会有助于预防 2 型糖尿病

2019-06-07《新英格兰医学杂志》上发表的一项新研究发现,维生素 D 补充剂似乎不能预防那些患病风险最高的人患 2 型糖尿病。

一些研究表明,低水平维生素 D 可能会增加患糖尿病的可能性,而提高其水平可能会减少可能性,但如今的发现与这些假设不符。

在由美国国立卫生研究院(NIH)资助的这项研究中,有超过 2 400 名年龄在 30 岁及以上美国人。研究人员随机分配其中一半人每天服用 4 000 单位维生素 D,另一半服用安慰剂。3 年后,服用维生素 D 的人中有 24.2%患有糖尿病,服用安慰剂的人中有 26.7%患有糖尿病。研究人员认为,这种差异没有统计学意义。

主要作者 Anastassios Pittas 博士说:“除研究规模外,其主要优势之一是参与者的多样性,这使我们能够检查维生素 D 对多种人群的影响,当研究结束时,考虑年龄、性别、种族或民族等因素,两组之间没有任何差异。”

刘晓荻 译

薛惠文 编