

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.010

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.010

血清肌肉生长抑制素及超敏 C-反应蛋白与老年患者肌肉减少症的相关性

郑旭冬, 康冬梅

(安徽省立医院老年医学科, 合肥 230001)

[摘要] 目的: 测定老年骨骼肌肉减少症患者血清肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)、超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的水平, 探讨二者对老年患者肌肉减少症的临床意义。方法: 收集肌肉减少症患者血清40例, 对照组42例, 测定两组血清MSTN, hs-CRP水平, 并分析肌肉减少症组MSTN, hs-CRP的相关性。结果: 肌肉减少症组血清MSTN, hs-CRP水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。结论: 血清MSTN, hs-CRP水平均为诊断肌肉减少症的较为敏感、准确、可靠的指标, 在老年肌肉减少症患者的诊断、治疗、病情监测上有一定意义。

[关键词] 肌肉生长抑制素; 超敏C-反应蛋白; 老年; 肌肉减少症

Correlation of serum myostatin and hypersensitivity C-reactive protein with sarcopenia in elderly patients

ZHENG Xudong, KANG Dongmei

(Department of Geratology, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

Abstract **Objective:** To determine the level of serum myostatin (MSTN) and hypersensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with sarcopenia, and to explore the clinical significance of these two factors in elderly patients with sarcopenia. **Methods:** Serum samples from 40 patients with sarcopenia and 42 patients in the control group were collected. Serum levels of MSTN and hs-CRP were measured in two groups, and the correlation between MSTN and hs-CRP in sarcopenia group was analyzed. **Results:** Levels of serum MSTN and hs-CRP in the sarcopenia group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Levels of serum MSTN and hs-CRP are both sensitive and accurate indicators for the diagnosis of sarcopenia. Combined detection of them has certain significance in the diagnosis, treatment and disease monitoring of elderly patients with sarcopenia.

Keywords myostatin; hypersensitivity C-reactive protein; elderly patients; sarcopenia

收稿日期 (Date of reception): 2017-12-23

通信作者 (Corresponding author): 郑旭冬, Email: 1325284178@qq.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省自然科学基金 (1608085MH206)。This work was supported by Natural Science Foundation of Anhui Province, China (1608085MH206).

随我国经济高速增长,人口老年化进程日趋加快,多种增龄性疾病已引起人们广泛关注。世界卫生组织^[1]估算2050年全球65岁以上的老年人口数至少达到20亿。机体衰老导致的疾病是我国医疗体系亟需解决的重大问题,而肌肉减少症正是与肌肉、代谢及认知功能损害有关的老年综合症。肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)是最新发现的转换生长因子家族的新成员,对肌肉生长具有显著的负向调节作用。国外相关研究^[2]提示:高水平C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可使肌肉量和肌肉强度丢失风险增加,炎症反应细胞因子增高会引起肌肉组织合成代谢失衡,蛋白分解代谢增加。老年人炎症反应细胞因子长期增高是肌肉减少症的重要危险因素。因此通过对相关指标的分析有助于早期发现肌肉减少症的潜在危险因素,尽早开展疾病预防的干预措施,对老年患者生活质量、延长生命有重要意义。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 肌肉减少症组

选择2017年3月至9月安徽省立医院老年医学科收治住院的经骨密度仪检测符合Baumgartner^[3]的诊断标准而被确诊为肌肉减少症的老年患者40例,其中男29例,女性11例,年龄65~91(67.98±14.66)岁。排除标准:1)患有糖尿病,且血糖控制不达标;2)患有甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、风湿性关节炎等可引起继发性骨质疏松疾病;3)近3个月发生过急性心肌梗死及脑出血;4)合并肝肾系统疾病、免疫系统疾病、急性炎症应激状态;5)合并肿瘤等相关疾病;6)患者及其家属不愿意参加及配合本研究。本研究经安徽省立医院伦理审查委员会审核批准,所有患者已签署知情同意书。

1.1.2 对照组

选择同期安徽省立医院健康体检正常的老年人42例,其中男27例,女性15例,年龄65~85(66.59±13.46)岁。无心、肝、肾及重要脏器功能疾病,血常规、生化、骨密度等检查均在正常范围,两组年龄、性别均具有均衡性。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

采用Baumgartner^[3]的诊断标准诊断肌肉减

少症,四肢骨骼肌量指数(appendicular lean mass index, ALMI)=四肢骨骼肌量[appendicular lean mass index, ALM=上肢肌肉量(arm LM)+下肢肌肉量(leg LM)/身高²](kg/m²)。健康成年人(18~40岁)标准参考值^[4]:男性(7.93±0.93) kg/m²,女性(6.04±0.62) kg/m²。男性1级和2级肌肉减少症诊断标准分别为:ALMI<7.01 kg/m², ALMI<6.08 kg/m²;女性分别为ALMI<5.42 kg/m²; ALMI<4.97 kg/m²。根据肌肉减少症的诊断标准将受试对象分为肌肉减少症组和健康对照组。

1.2.2 研究方案

患者均进行骨密度与身体组织成分及血清学检测,分析血清MSTN和超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)与肌肉减少症的相关性。

1.2.2.1 骨密度及身体组织成分检测

采用LUNAR-Prodigy机型双能X线吸收检测仪(美国GE公司)检测患者腰椎L1~4、左髌部(股骨头、股骨颈)骨密度,及全身肌肉和脂肪组织含量,留取上、下肢肌肉量数据,检测的变异系数(coefficient of variation, CV)分别为1.3%, 1.1%。

1.2.2.2 血清指标测定

血清标本抽取清晨空腹静脉血4 mL,静置30 min,于低温离心机离心10 min,分离血清注入试管中,于低温保温箱保存待测。MSTN:采用酶链免疫法检测,测定仪器为FAMIER-150型全自动酶标分析系统(瑞士Sunrise公司),采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,严格按照说明书操作。血清hs-CRP由安徽省立医院检验科检测。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Spearman秩相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组年龄、身高、BMI比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。肌肉减少症组的上肢肌肉含量、四肢骨骼肌量、四肢骨骼肌指数均小于对照组,差异有统计学意义($t=3.898, 2.645, 2.121, P<0.05$;表1)。

表1 一般资料的描述性统计学分析

Table 1 Descriptive statistics analysis of general data

组别	年龄/岁	身高/m	体质量/kg	BMI/(kg·m ⁻²)	上肢肌肉含量/kg	下肢肌肉含量/kg	四肢骨骼肌量/kg	四肢骨骼肌指数/(kg·m ⁻²)
肌肉减少症组	67.98 ± 14.66	1.64 ± 1.02	67.78 ± 9.08	25.78 ± 4.98	4.32 ± 1.03	14.01 ± 2.78	16.65 ± 3.55	6.55 ± 0.97
对照组	66.59 ± 13.46	1.62 ± 1.00	64.46 ± 8.99	25.35 ± 3.66	5.29 ± 1.19	14.09 ± 2.99	18.85 ± 3.88	7.01 ± 0.97
<i>t</i>	-0.442	-0.088	-1.643	-0.440	3.898	0.123	2.645	2.121
<i>P</i>	>0.05	>0.05	<0.1	>0.05	<0.001	>0.05	<0.01	<0.02

2.2 两组检测指标比较

肌肉减少症组血清MSTN, hs-CRP水平高于对照组, 差异有统计学意义($t=14.379$, 26.981 , $P<0.001$; 表2)。

表2 肌肉减少症组与对照组血清MSTN及hs-CRP水平比较

Table 2 Comparison of MSTN and hs-CRP between the sarcopenia group and control group

组别	<i>n</i>	MSTN/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	hs-CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)
肌肉减少症组	40	20.09 ± 4.58	1.90 ± 0.18
对照组	42	7.46 ± 1.20	0.68 ± 0.21
<i>t</i>		14.379	26.981
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 相关性分析

分析骨骼肌减少症患者血清中MSTN和hs-CRP, 两项指标未见明显相关性($r=0.28$, $P>0.05$; 图1)。

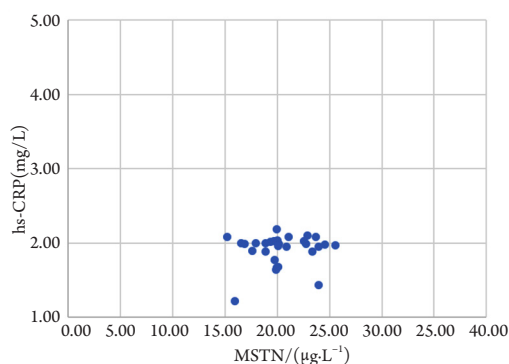


图1 肌肉减少症组血清MSTN, hs-CRP相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of serum MSTN and hs-crp in the sarcopenia group

3 讨论

骨骼肌减少症是1989年由Rosenberg^[5]首次提出的临床概念, 是指在增龄的过程中, 与其他器官相比, 骨骼肌的体积下降和功能衰退程度最为严重, 这一时期肌肉减少症被定义为增龄相关的骨骼肌容积丢失, 并可导致患者力量和有氧运动能力下降, 从而导致其躯体功能下降^[6]。国外研究^[7]显示: 骨骼肌减少症是预测老年人全因病死率的独立危险因素。

MSTN是一种对骨骼肌生长具有负调控作用的细胞因子, 其突变和缺失会导致肌细胞的增生和肌纤维的肥大^[4]。MSTN通过转化生长因子- β 超家族信号蛋白(Smad3)介导抑制Myf-5, myogenin和p21的表达水平, 进而抑制肌分化^[8-9]。Thomas等^[10]在研究MSTN与成肌细胞细胞周期的关系时, 发现MSTN可能通过控制成肌细胞从G₁期到S期和从G₂期到M期的转变来实现它的功能。MSTN主要在骨骼肌中表达, 其功能缺失会引起肌肉肥厚、肌肉功能和骨量增加, MSTN的敲除对抑制破骨细胞的分化有促进作用^[11]。肌肉不仅可通过力学, 还可通过旁分泌或内分泌机制作用于成骨(前体细胞)、破骨细胞或骨细胞, 促进成骨和/或抑制破骨, 从而影响骨骼发育及骨转换, 但其作用究竟是直接作用还是通过影响肌力产生的间接作用, 仍需进一步研究。研究^[12]发现: 老年人肌肉抑制素的水平增加是骨骼肌疾病的危险因素。Mendias等^[13]在老年老鼠实验中发现: 抑制MSTN的表达对肌肉质量的丢失有保护作用。本文通过对比老年肌肉减少症及对照组血清中MSTN水平, 进一步提示MSTN水平与老年患者肌肉减少症风险呈正相关, 与Wen等^[14]的研究结果一致。

临床上通常把范围在0~8 mg/L的CRP称作为hs-CRP。相关研究^[15]发现: 血清中促炎性反应

细胞因子如CRP, IL-6, TNF- α 等都是导致肌肉减少症的复杂因素, 并参与老年人肌肉减少症的发病。研究^[16]发现: 血CRP水平与肌肉量、肌肉强度相关。荷兰老年人群的研究^[17]提示: 高水平CRP可使肌肉量和肌肉强度丢失风险增加。这些炎性反应细胞因子增高会引起肌肉组织合成代谢失衡, 蛋白分解代谢增加。过多的细胞因子可促进骨骼肌纤维及蛋白含量的退化, 并破坏患者肌力和肌肉对疲劳的耐受力^[18]。Schaap等^[19]研究表明: 高水平的CRP与肌力下降相关, 但与肌量无相关性。本研究提示: 老年肌肉减少症患者hs-CRP水平明显升高。相关研究^[20]表明: 老年肌肉减少症患者同时合并炎症性疾病时, 应积极治疗其原发病, 减弱炎症反应可使患者肌肉质量和力量增加。

伴随老龄化进程, 老年人群体成分改变、肌肉量流失不可避免。但由于检测手段不统一, 数据截点不一致, 各国统计的肌肉减少症患病率存在一定差异, 且诊断与治疗缺乏明确的判定标准。目前我国的肌肉减少症的相关临床研究^[21-23]基本与国外同步, 临床及科研中常用来检测、诊断肌肉减少症的3种方法分别是双能X线骨密度测量法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、CT或MRI, 生物电阻抗分析法(bioelectrical impedance analysis, BIA), 但后种检测方法费用昂贵, 使用不便, 不适合于社区筛查和推广。

综上所述, 临床检测血清MSTN, hs-CRP水平简单易行, 更易被行动不便的老年患者接受。高水平的MSTN, hs-CRP是老年人罹患肌肉减少症的危险因素, 降低血清中MSTN, hs-CRP水平能否改善老年人肌肉流失、骨密度降低风险, 减少不良结局的发生; 血清MSTN, hs-CRP能否成为早期诊断肌肉减少症的灵敏指标, 这些疑问仍待进一步研究证实。临床检测血清MSTN, hs-CRP水平也为肌肉减少症、骨质疏松症、代谢综合征等老年相关性疾病的诊治开拓新思路, 且MSTN的深入研究可能会为肌肉减少症的临床治疗提供一种新的手段。MSTN单克隆抗体是较有前景的治疗药物, 目前已完成II期临床研究^[24-29], 或对肌肉减少症的防治具有重要意义。

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 Old People[J]. *Age Ageing*, 2010, 39(4): 412-423.
2. Stenholm S, Maggio M, Lauretani F, et al. Anabolic and catabolic biomarkers as predictors of muscle strength decline: The InCHIANTI study[J]. *Rejuvenation Res*, 2010, 13(1): 3-11.
3. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico[J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 147(8): 755-763.
4. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member[J]. *Nature*, 1997, 387(6628): 83-90.
5. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance[J]. *J Nutr*, 1997, 127(5 Suppl): 990S-991S.
6. Hurley BF. Age, gender, and muscular strength[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995, 50: 41-44.
7. Cosquéric G, Sebag A, Ducolombier C, et al. Sarcopenia is predictive of nosocomial infection in care of the elderly[J]. *Br J Nutr*, 2006, 96(5): 895-901.
8. Batonnet S, Leibovitch MP, Tintignac L, et al. Critical role for lysine 133 in the nuclear ubiquitin-mediated degradation of MyoD[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(7): 5413-5420.
9. McFarlane C, Plummer E, Thomas M, et al. Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism[J]. *J Cell Physiol*, 2006, 209(2): 501-514.
10. Thomas M, Langley B, Berry C, et al. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(51): 40235-40243.
11. Dankbar B, Fennen M, Brunert D, et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice[J]. *Nat Med*, 2015, 21(9): 1085-1090.
12. Kwan P. Sarcopenia, a neurogenic syndrome?[J]. *J Aging Res*, 2013, 2013: 791679.
13. Mendias CL, Bakhurin KI, Gumucio JP, et al. Haploinsufficiency of myostatin protects against aging-related declines in muscle function and enhances the longevity of mice[J]. *Aging Cell*, 2015, 14(4): 704-706.
14. Wen X, Wang M, Jiang CM, et al. Are current definitions of sarcopenia applicable for older Chinese adults?[J]. *J Nutr Health Aging*, 2011, 15(10): 847-851.
15. Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process?[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003, 6(3): 295-299.
16. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(2): 428-434.

17. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002, 57(5): M326-M332.
18. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(4): C834-C843.
19. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength[J]. *Am J Med*, 2006, 119(6): 526.
20. Ali S, Garcia JM. Sarcopenia, cachexia and aging : diagnosis, mechanisms and therapeutic options—a mini-review[J]. *Gerontology*, 2014, 60(4): 294-305.
21. Guo Y, Niu K, Okazaki T, et al. Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 50: 1-8.
22. Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, et al. Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 143-152.
23. Sacco A, Doyonnas R, Kraft P, et al. Self-renewal and expansion of single transplanted muscle stem cells[J]. *Nature*, 2008, 456(7221): 502-506.
24. Morley JE. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia[J]. *Calcif Tissue Int*, 2016, 98(4): 319-333.
25. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, et al. Sex steroid actions in male bone[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(6): 906-960.
26. Zhang X, Sui Z. Deciphering the selective androgen receptor modulators paradigm[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2013, 8(2): 191-218.
27. Brioché T, Kireev RA, Cuesta S, et al. Growth hormone replacement therapy prevents sarcopenia by a dual mechanism: improvement of protein balance and of antioxidant defenses[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(10): 1186-1198.
28. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2008, 149(9): 601-611.
29. Padhi D, Higano CS, Shore ND, et al. Pharmacological inhibition of myostatin and changes in lean body mass and lower extremity muscle size in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10): E1967-E1975.

本文引用: 郑旭冬, 康冬梅. 血清肌肉生长抑制素及超敏C-反应蛋白与老年患者肌肉减少症的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(3): 520-524. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.010

Cite this article as: ZHENG Xudong, KANG Dongmei. Correlation of serum myostatin and hypersensitivity C-reactive protein with sarcopenia in elderly patients[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(3): 520-524. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.03.010