



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.022

慢性肾脏病骨骼肌消耗治疗研究进展

孙叶丽 李浩源 周萍

[摘要] 慢性肾脏病(CKD)是一种慢性分解代谢性疾病,通过氧化应激、线粒体损伤、胰岛素抵抗、肌生成抑制素、肌肉特异性泛素连接酶、微血管稀疏、代谢性酸中毒和蛋白质能量消耗等途径造成患者机体肌肉消耗/萎缩,与患者的病情进展和死亡风险相关。本文对激素疗法、Veverimer、 β -羟基- β -丁酸甲酯、肌生成抑制素抑制剂、过氧化物酶体增殖激活受体辅助活化因子-1 α 靶向治疗、微小 RNAs、促血管生成治疗、蛋白质能量消耗对症治疗及中医治疗对于 CKD 骨骼肌消耗的治疗效果进行综述。

[关键词] 慢性肾脏病; 骨骼肌消耗; 氧化应激; 蛋白质能量消耗

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A

目前,全世界超过 10% 的人口患有非透析依赖型慢性肾脏病(CKD),全球 CKD 患者约 6.97 亿,其中我国有 1.32 亿^[1-2]。CKD 患者大多存在骨骼肌消耗,其可导致患者各组织和器官损伤,不利于患者的治疗和预后^[3]。在严重的 CKD 患者中,泛素-蛋白酶体系统(UPS)上调而增加蛋白质分解代谢,导致骨骼肌萎缩^[4]。因此,治疗或预防 CKD 患者骨骼肌消耗,提高患者生活质量迫在眉睫。近年来,CKD 在治疗方面成果显著,本综述总结了 CKD 骨骼肌消耗治疗相关研究进展。

一、激素疗法

睾酮能增强肌肉力量和功能,然而由于其不良反应,使用时间应限制在 6 个月内。胰岛素/胰岛素样生长因子(IGF)-1 信号通路在 CKD 和糖尿病等分解代谢性疾病的肌肉蛋白合成和分解中发挥着关键作用^[5]。作用于该通路的药物如胰岛素样肽(GLP)-1R 激动剂和长效 GLP-1 类似物利拉鲁肽能够有效改善肌肉萎缩^[6-7]。此外,Oliveira 等^[5]的试验表明重组人生长激素(rhGH)可以改善营养生物标志物和肌肉组织含量并减轻全身炎症和肌肉分解代谢。Espinolol 是 $\beta 1$ 受体拮抗剂,部分 $\beta 2$ 受体激动剂具有 5-HT_{1a} 受体活性,已有动物实验证实其可显著增加肌肉质量^[8]。

二、Veverimer

Veverimer 是一种口服、非吸收、无反离子的胃酸黏合剂,Chen 等^[9]的研究结果发现其在胃肠道中选择性与盐酸结合,使血清碳酸氢盐增加,而不会导致低氯血症或增加 CKD 患者的整体钠负荷,是治疗慢性代谢性酸中毒的一种新选择。

基金项目:教育部“春晖计划”合作科研项目(HLJ2019023);哈尔滨医科大学附属第二医院中青年创新科学研究基金(CX2016-03)

作者单位:150086 哈尔滨,哈尔滨医科大学第二临床医学院(孙叶丽、李浩源);哈尔滨医科大学附属第二医院儿科(周萍)

通讯作者:周萍, E-mail: zhouping3698@aliyun.com

三、 β -羟基- β -丁酸甲酯(HMB)

HMB 是由亮氨酸及其酮酸-酮异己酸衍生而来的代谢物,过去 20 年的研究表明,HMB 是一种很有前途的药物,可促进肌肉蛋白质合成,用于增加肌肉的质量、增强肌肉力量,并提高其有氧性能和抗疲劳能力^[10]。黄飞等^[11]的实验结果显示,补充亮氨酸可稳定大鼠骨骼肌细胞膜,具有促进蛋白质合成并抑制其降解的作用。Oktaviana 等^[12]的研究结果表明,HMB 对肌肉萎缩的老年人具有改善或保持肌肉质量及功能的积极作用。Bennett 等^[13]的随机对照研究结果表明,亮氨酸在调节肌肉细胞的蛋白质合成和肌肉萎缩性疾病中有明确的作用。Lattanzi 等^[14]的研究表明,HMB 具有提高肌肉性能的潜力,并且无明显不良反应。

四、肌生成抑制素(MSTN)抑制剂

MSTN 主要在骨骼肌中表达,在肌肉发育的负调控中发挥重要作用。实验性尿毒症和 CKD 患者的骨骼肌中,MSTN 被炎症上调并驱动蛋白分解代谢。Verzola 等^[15]的研究结果表明,肌肉 MSTN 的上调是有炎症的 CKD 患者蛋白分解代谢的主要参与者。Bataille 等^[16]讨论了药物抑制 MSTN 通路的作用机制和疗效,这为横纹肌功能障碍提供了一种潜在的治疗方法。Ge 等^[17]的研究结果表明厚朴酚抑制了 MSTN 启动子及信号通路的活性,降低了 MSTN 的表达,或可有效缓解癌症恶病质引起的肌肉萎缩。

五、过氧化物酶体增殖激活受体辅助活化因子(PGC)-1 α 靶向治疗

肌肉中的 PGC-1 α 是通过靶向蛋白水解途径调控肌肉萎缩和肌肉功能恢复的关键分子。针对骨骼肌 PGC-1 α 的治疗方法,如亮氨酸、HMB、精氨酸、白藜芦醇、二甲双胍和联合疗法可通过共同的靶点,缓解肌肉萎缩,促进衰老过程中的肌肉恢复。亮氨酸是激活雷帕霉素复合物 1(mTORC1)的重要靶点,可以

刺激骨骼肌细胞的 SIRT1-AMPK α -PGC-1 α 信号轴,促进肌肉蛋白合成。HMB 是亮氨酸的活性代谢物,其可促进 PGC-1 α 的表达,增强肌力、增加肌肉质量和肌纤维横截面积(CSA),抑制凋亡信号通路以减少骨骼肌细胞的凋亡。精氨酸结合肌肉收缩可通过促进 PGC-1 α 表达、增强氧化磷酸化和降低糖酵解活性,减轻氧化应激导致的肌肉消耗。白藜芦醇是多酚类植物的抗毒素之一,可通过调节钙离子和 SIRT1-AMPK α 信号通路增加 PGC-1 α 的表达,改变肌肉氧化纤维类型。二甲双胍通过 AMPK α 增加骨骼肌 PGC-1 α 表达,预防啮齿类动物废用性萎缩并促进肌肉恢复。亮氨酸、HMB 或白藜芦醇结合二甲双胍或维生素 D 可提高治疗效果、实现协同效应,降低二甲双胍使用剂量并减少不良反应(主要是肠胃不适)。二甲双胍联合疗法可激动 SIRT1-AMPK α -PGC-1 α 信号,改善肌肉胰岛素敏感性和代谢功能障碍^[18]。

六、microRNAs(miR)

miR 是一类小片段、非编码 RNA,能够调节转录及转录后水平的基因表达^[19]。张瑾等^[20]研究发现 miR-26a-5p 改变了几个与胰岛素/IGF-1 级联密切相关的蛋白,miR-26a 激活蛋白激酶 B(AKT)可上调胰岛素/IGF-1 信号通路。在 CKD 应激条件下,骨骼肌萎缩与 miR-26a 的降低相关。将 miR-26a 与肌肉靶向包被的外泌体注入 CKD 小鼠的骨骼肌时,骨骼肌萎缩减弱。miR-26a 灭活叉头转录因子 1(FoxO1)和糖原合成激酶(GSK)-3 β 可降低胰岛素抵抗,减少肌肉萎缩。Wang 等^[21]利用下一代测序和 qPCR 发现 CKD 小鼠骨骼肌中 miR-26a 水平降低。肌肉中过表达 miR-26a 时,通过外泌体介导 miR-26a 转移可预防 CKD 诱导的肌肉萎缩。这些结果为使用 miR-26a 外泌体传递治疗 CKD 并发症提供了可能的治疗策略。

七、促血管生成治疗

微血管稀疏,定义为灌注微血管的丢失导致微血管密度的显著降低。CKD 动物模型中骨骼肌微血管密度降低 29%,是 CKD 患者发生严重器官功能障碍,特别是肾脏疾病进展的主要致病因素^[22]。脯氨酸羟化酶结构域蛋白介导氧依赖的缺氧诱导因子 1- α (HIF-1 α)亚基降解,抑制这些蛋白可促进小鼠血管生成。在实验动物中,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)具有血管生成作用。CKD 通过 NO66 介导的表观遗传机制抑制肌肉蛋白合成,阻断 NO66 可能是对抗 CKD 诱导的异常肌肉蛋白分解代谢的策略^[23]。

八、蛋白质能量消耗(PEW)对症治疗

PEW 是一种由慢性疾病引起的代谢和营养紊乱导致的病理状态。CKD 特别是终末期肾脏疾病(ESRD)的患者常出现肌肉萎缩、肌肉减少和恶病质,这些都是 PEW 的诱发因素^[24]。CKD 患者 PEW 的发生有多种机制:营养摄入不足、炎症、酸中毒和内分泌失调等,均可导致蛋白质和(或)脂肪净分解增加。

1. 有氧运动:体育活动对 CKD 患者有诸多益处,大量研究表明定期锻炼有利于促进肌肉营养因子的合成与释放,有利于骨骼肌功能的恢复和肌肉细胞的再生,可以缓解甚至逆转肌肉

萎缩。进行性阻力训练可促进骨骼肌生长,增加肌肉力量,并改善 CKD 患者的生活质量^[24]。Zhang 等^[25]的研究结果表明,有氧运动通过减轻线粒体功能障碍、调节炎症和自噬-溶酶体系统来改善 CKD 诱导的肌肉萎缩。有氧运动训练通过减少肌肉蛋白水解与刺激肌肉蛋白合成,抑制 CKD 诱导的肌肉消耗。Wilkinson 等^[26]的研究结果表明 CKD 不仅影响肌肉数量,也影响肌肉质量,导致机体灵活性下降和功能缺陷,均可通过运动等干预措施改善。Shen 等^[27]的研究结果表明运动训练特别是耐力运动可以刺激线粒体的生物发生,提高线粒体的活性,促进线粒体的生物合成,改善线粒体的呼吸功能,从而有助于维持肌肉细胞的稳定性^[28]。Beetham 等^[29]的研究结果证明高强度间歇训练(HIIT)对于 CKD 患者是一个可行和安全的选项,能够有效提高其运动能力并促进骨骼肌蛋白合成。

2. 营养支持治疗:饮食干预对 CKD 患者的健康至关重要,需要在保持瘦肌肉质量的同时提供足够的能量补充。IIIb ~ V 期 CKD 患者的推荐蛋白质摄入量为每日 0.6 ~ 0.8 g/kg,ESRD 患者的推荐蛋白质摄入量为每日 1.2 g/kg、卡路里摄入量为每日 30 ~ 35 kcal/kg^[25]。

九、中医治疗

中医学认为,CKD 归属水肿、慢肾风、尿血、腰痛等范畴,病机主要与脾、肾、肺有关。苦参碱能够改善小鼠骨骼肌萎缩,促进成肌细胞分化^[30]。当归多糖(ASP)可以通过减轻氧化应激、抑制凋亡、调节蛋白合成和分解来改善骨骼肌萎缩^[31]。毛蕊苷黄酮能够抗炎、抗氧化、抗自噬,从而改善 CKD 骨骼肌萎缩。四君子汤是益气健脾的代表方剂,许焯等^[32]的研究结果说明,四君子汤通过抑制骨骼肌细胞凋亡改善 CKD-PEW 小鼠骨骼肌萎缩。白术内酯 III(ATL-III)是白术的主要活性成分,曾被报道具有抗氧化的作用。Wang 等^[33]的实验结果证明白术内酯 III 通过缓解氧化应激和自噬,增加 CKD 大鼠骨骼肌中 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 的蛋白水平,从而改善 CKD 诱导的骨骼肌萎缩。

十、总结

综上所述,CKD 患者特别是 ESRD 患者常常存在骨骼肌萎缩现象,造成其运动能力下降,且与患者死亡率和疾病进展密切相关。补充氨基酸、有氧运动、纠正代谢性酸中毒和抗氧化应激、限制胰岛素抵抗等均可改善 CKD 患者骨骼肌萎缩,而 MSTN 抑制剂、PGC-1 α 靶向治疗等仍需进一步研究以确定其临床效果,以便临床对 CKD 患者骨骼肌萎缩制订更好的治疗和预防方法,为改善 CKD 患者预后及生存质量奠定基础。

参 考 文 献

- [1] Post A, Tsikas D, Bakker SJL. Creatine is a Conditionally Essential Nutrient in Chronic Kidney Disease: A Hypothesis and Narrative Literature Review[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1044.
- [2] 邓晓清, 李治荣. 慢性肾脏病伴继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展[J]. *中国医药*, 2022, 17(5): 784-788.
- [3] 张树泽, 吴国豪. 骨骼肌消耗和蛋白质代谢的研究现状[J]. *肠外与肠内营养*, 2018, 25(6): 374-377.
- [4] Sabatino A, D' alessandro C, Regolisti G, et al. Muscle mass assessment in renal disease: the role of imaging techniques[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(8): 1672-1686.
- [5] Oliveira EA, Zheng R, Carter CE, et al. Cachexia/Protein energy wasting syndrome in CKD: Causation and treatment[J]. *Semin Dial*, 2019, 32(6): 493-499.

[6] Hong Y, Lee JH, Jeong KW, et al. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(4):903-918.

[7] Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents [J]. *Metabolism*, 2020, 103:154044.

[8] 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.

[9] Chen W, Abramowitz MK. Advances in management of chronic metabolic acidosis in chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2019, 28(5):409-416.

[10] Holeček M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(4):529-541.

[11] 黄飞. 亮氨酸对抗阻运动引起的骨骼肌损伤和疼痛的保护作用 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(1):396-403.

[12] Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, et al. The Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review [J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23(2):145-150.

[13] Bennett BT, Mohamed JS, Always SE. The Effects of Calcium- β -Hydroxy- β -Methylbutyrate on Aging-Associated Apoptotic Signaling and Muscle Mass and Function in Unloaded but Nonatrophied Extensor Digitorum Longus Muscles of Aged Rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:3938672.

[14] Lattanzi B, Giusto M, Albanese C, et al. The Effect of 12 Weeks of β -Hydroxy- β -Methyl-Butyrate Supplementation after Liver Transplantation: A Pilot Randomized Controlled Study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9):2259.

[15] Verzola D, Barisione C, Picciotto D, et al. Emerging role of myostatin and its inhibition in the setting of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(3):506-517.

[16] Bataille S, Chauveau P, Fouque D, et al. Myostatin and muscle atrophy during chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(11):1986-1993.

[17] Ge Z, Liu D, Shang Y, et al. Magnolol inhibits myotube atrophy induced by cancer cachexia through myostatin signaling pathway in vitro [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(4):741-749.

[18] Petrocelli JJ, Drummond MJ. PGC-1 α -Targeted Therapeutic Approaches to Enhance Muscle Recovery in Aging [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22):8650.

[19] 布海霞, 徐可, 王树龙. 慢性肾脏病患者血清微小 RNA-210 表达水平及其与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(3):174-177.

[20] 张瑾, 史仍飞. microRNAs 在衰老性骨骼肌萎缩中的作用 [J]. *生命的化学*, 2019, 39(6):1120-1126.

[21] Wang B, Zhang A, Wang H, et al. miR-26a Limits Muscle Wasting and Cardiac Fibrosis through Exosome-Mediated microRNA Transfer in Chronic Kidney Disease [J]. *Theranostics*, 2019, 9(7):1864-1877.

[22] Querfeld U, Mak RH, Pries AR. Microvascular disease in chronic kidney disease: the base of the iceberg in cardiovascular comorbidity [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(12):1333-1356.

[23] Zhang L, Chen Q, Chen Z, et al. Mechanisms Regulating Muscle Protein Synthesis in CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(11):2573-2587.

[24] Hanna RM, Ghobry L, Wassef O, et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. *Blood Purif*, 2020, 49(1-2):202-211.

[25] Zhang Y, Liu Y, Bi X, et al. Therapeutic Approaches in Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, and Autophagy in Uremic Cachexia: Role of Aerobic Exercise. [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:2789014.

[26] Wilkinson TJ, Gould DW, Nixon DGD, et al. Quality over quantity? Association of skeletal muscle myosteatosis and myofibrosis on physical function in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(8):1344-1353.

[27] Shen L, Meng X, Zhang Z, et al. Physical Exercise for Muscle Atrophy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1088:529-545.

[28] He N, Ye H. Exercise and Muscle Atrophy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1228:255-267.

[29] Beetham KS, Howden EJ, Fassett RG, et al. High-intensity interval training in chronic kidney disease: A randomized pilot study [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2019, 29(8):1197-1204.

[30] Chen L, Chen L, Wan L, et al. Matrine improves skeletal muscle atrophy by inhibiting E3 ubiquitin ligases and activating the Akt/mTOR/FoxO3 α signaling pathway in C2C12 myotubes and mice [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2):479-494.

[31] 伍晓辉. 当归多糖改善 TNF- α 诱导的 C2C12 骨骼肌细胞损伤的作用及机制研究 [D]. 广州:南方医科大学, 2020.

[32] 许焯, 远方, 李志明. 四君子汤对慢性肾脏病模型小鼠骨骼肌萎缩影响及其作用机制 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(4):27-31.

[33] Wang M, Hu R, Wang Y, et al. Atractylenolide III Attenuates Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease via the Oxidative Stress-Mediated PI3K/AKT/mTOR Pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:1875471.

(收稿日期:2022-06-03)
(本文编辑:李昊阳)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.023
<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.023>

• 继续教育园地 •

肥胖对代谢相关脂肪性肝病血清学影响的研究进展

何腾飞 闫婉玉 刘凯歌

[摘要] 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)在全球范围内已逐渐成为最常见的肝病之一,尤其是与肥胖相关的代谢综合征人群。目前诊断 MAFLD 的金标准是肝活检,但存在诸多弊端,我们需要高准确性的血清学方法和评分模型来识别及评估早期肝脏病变。我国的肥胖人群以腹型肥胖为主,而肥胖会影响 MAFLD 人群血清标志物及评分模型,本文着重论述血清学标志物、评分模型在肥胖 MAFLD 人群中的影响。

[关键词] 代谢相关脂肪性肝病; 肥胖; 血清学; 差异

[中图分类号] R575.1 **[文献标识码]** A

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是基于肝组织活检、影像

基金项目:陕西省科技厅科研资助项目(2016SF-327);西安医学院博士科研启动基金(2020DOC07)

作者单位:710004 西安,西安医学院第一附属医院消化内科(何腾飞、刘凯歌);宁夏医科大学总医院消化内科(闫婉玉)

通讯作者:刘凯歌, E-mail:kaigeliu007@163.com

学、血清学标志物均提示存在脂肪肝,且同时满足以下三项条件之一:超重/肥胖、2型糖尿病(T2DM)、代谢功能障碍,并明确提出 MAFLD 可与病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤或自身免疫性肝炎等其他肝病共存^[1-2]。2020年初,以 Eslam 等^[3]学者倡议将 NAFLD 的疾病命名更改为 MAFLD。NAFLD 作为排他性诊断,定义中“非酒精性”的含义是指无过量饮酒史且无