

慢性肾脏病肌肉减少症研究现状

张龙梅¹ 陈 红¹ 常 青¹ 翁 敏^{2*}

1 昆明医科大学第一附属医院肾脏内科 云南昆明 650000

2 昆明医科大学第一附属医院临床营养科 云南昆明 650000

【摘要】肌少症是以骨骼肌质量减少、力量减低和相关功能下降为主要特征的退行性综合征。慢性肾脏病尤其是慢性尿毒症期可促进肌肉消耗，增加肌少症发生率。导致慢性肾脏病肌少症因素复杂，如运动减少、相关激素变化、蛋白质摄入减少、代谢性酸中毒等。慢性肾脏病肌少症发生率及死亡率高，因此需早期预防及诊治。

【关键词】慢性肾脏病；肌少症；发病机制；治疗

【中图分类号】R685

【文献标识码】A

【文章编号】2095-9753 (2019) 05-183-02

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)是一类由不同病因导致的不同程度的慢性肾损伤，并可能导致肾功能不全甚至终末期肾衰竭的慢性肾脏疾病的总称^[1]；其主要临床表现有血尿、蛋白尿、水肿、血压升高、肾功能损伤等^[1]；随着肾功能的恶化，CKD患者易并发以骨骼肌质量减少、力量减低和相关功能下降为主要特征的肌肉减少症(Sarcopenia, 简称肌少症)，其临床表现主要为疲劳、乏力，日常活动如站立、提重物等难以完成，严重者容易导致摔倒及出现平衡障碍^[2]。在CKD中尤以慢性尿毒症期患者并发该症最为常见。但由于减少症临床表现缺乏特异性，起病隐匿，常常被大家忽略，因此，早期干预治疗CKD导致的肌少症是至关重要的。本文综述CKD患者并发肌少症的流行病学、病因及发病机制，以提高对该症的重视，制定有效的预防和治疗措施。

1 流行病学

慢性肾脏病是严重危害人类健康和生命的常见疾病。全球一般人群CKD患病率高达14.3%^[3]，我国18岁以上成人CKD患病率为10.8%，患病人数估计1.195亿，但知晓率仅为12.5%^[4]。目前有关CKD并发肌少症报道较少，肌少症存在于多种疾病，据推测，目前全球约5千万人患肌少症，预计到2050年将高达5亿人患该症^[5]；在各类疾病中，尤以CKD并发肌少症常见，该症发生在CKD各阶段，肾功能越差，肌少症发病风险越高，De等^[6]研究发现CKD未透析患者肌少症发病率为28.7%，而Fahal等^[7]在透析患者中发现肌少症总体患病率约为50%。

2 病因及发病机制

CKD患者出现肌肉萎缩与原发肌肉减少症风险因素和机制相似，主要涉及运动减少、相关激素变化、蛋白质摄入减少、代谢性酸中毒、炎症及分解代谢增加等。

CKD病人常表现为肌肉无力和疲劳，据报道有以下几种机制与这些症状有关，如性激素失调、营养不良、ATP和糖原过度消耗、贫血导致的氧运输不足、代谢性酸中毒和电解质紊乱、生化方式改变等会引起肌纤维萎缩进而导致肌肉无力、疲劳等^[7]；这些机制大多数通过刺激ATP依赖的泛素-蛋白酶系统(UPS)来溶解蛋白进而增加骨骼肌降解，因此该途径是CKD患者最重要的肌肉损失形式之一^[8]。

尿毒症患者常有摄食减少，严重者可出现厌食症，进而

造成营养不良，影响肌肉蛋白的代谢^[7]；据相关文献报道导致食欲减退的主要原因是调节食欲的相关激素紊乱(例如瘦素和生长素释放肽)、区分味道的能力下降、与尿毒症相关的胃肠道反应、血流动力学不稳、腹膜透析时予降压药物或血液透析导致的饱腹感^[7]；尿毒症患者出现能量-蛋白质消耗的病因复杂，通常包括炎症、与分解代谢增加相关的疾病、通过透析液、代谢性酸中毒、胰岛素抵抗、生长激素异常变化等使循环中蛋白质减少、体重和肌肉质量下降等^[9]。

3 防治策略

3.1 运动疗法

一些研究报告证实对患有肌少症的CKD病人进行有氧运动(或耐力运动)或以运动为中心的综合训练之后，肌肉功能有显著提高^[10]。例如，在CKD病人进行血液透析(HD)时促进腿部循环不仅可以改善心肺健康和耐力，还可以改善肌肉力量^[10]。同样，在CKD3-4期患者中进行为期12周/24周的心血管和阻力训练后可提高身体机能和生活质量，此外，最近一项研究显示，即使常规中等强度的有氧运动也有可能成为CKD中有效的抗炎治疗，从而改善患者生活质量^[10]。

3.2 必需氨基酸的补充

必需氨基酸是蛋白质合成、维持和修复肌肉组织所必须的原料，由于CKD患者限制蛋白质的摄入进而导致氨基酸摄入不足^[11]。此外，在每次血液透析时可能会丢失6-8g氨基酸^[12]。相关研究表明，对于膳食蛋白摄入不足和低蛋白血症的CKD患者可予适量补充必需氨基酸，以防止肌肉减少症，进而改善预后^[11]。

3.3 维生素D补充剂

维生素D缺乏普遍存在于CKD患者中，并且增加了骨质疏松病的风险^[10]。相关研究证实维生素D相关的肌肉调节分子途径，并证明向成肌细胞中添加1,25-羟维生素D不仅可以增加维生素D受体的表达和核转位，还可以通过增加IGF-2和卵泡抑素的表达来促进肌源性分化，并降低肌肉生长抑制素的表达，缺乏维生素D可促进肌肉萎缩，因此可以考虑对CKD患者予以补充维生素来预防肌少症和改善身体活动^[10]。

3.4 性激素

性激素(包括雄激素和雌激素)是最重要的抗骨骼肌衰老药物之一，其中睾酮可促进肌肉合成，使肌肉力量得到改善，相关实验证实睾酮可剂量依赖的促进星状细胞数量增加，且是其功能的主要调控因子。一些干预研究提示雌激素可预

* 通讯作者：翁敏

防肌肉量的丢失,予雌激素替代治疗后肌肉强度增加,对于性激素缺乏的患者予以替代治疗可明显改善肌肉蛋白,对维护肌肉健康起着重要作用^[12]。

在治疗方面除上述常见治疗方法外,一些研究也表明黑皮素4受体拮抗剂、IL-6拮抗剂及生长激素释放肽等在防治该病过程中有一定作用,但其机制和疗效有待进一步论证^[13]。

4 讨论

肌少症是CKD常见并发症,随着病情进展,它不仅导致患者生活质量下降,而且还增加了心血管发病率和死亡率,促使医疗成本不断上升^[14]。目前慢性肾脏病肌肉减少症干预治疗方式主要有药物、营养和运动,其中药物是最主要的治疗方式,如肌肉生长抑制素的拮抗剂和选择性雄激素受体调节剂等几种药物,目前尚处于临床前和临床试验阶段,暂未发现可明显提升肌肉质量、增加肌肉强度的药物^[15]。因此亟待研究新型药物来改善这一现状。

参考文献:

- [1] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PLOS ONE, 2016, 11(7):e0158765.
- [2] Hernandez H J, Obamwonyi G, Harrislove M O. Physical Therapy Considerations for Chronic Kidney Disease and Secondary Sarcopenia[J]. Journal of Functional Morphology & Kinesiology, 2018, 3(1):5.
- [3] Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, Islam N, Bravo RF. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): a cross-sectional study. Lancet Glob Health, 2016. 4(5): e307-19.
- [4] 高翔,梅长林.上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.性肾脏病筛查、诊断及防治指南,2017. (01):33-39.
- [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.肌少症共识

[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(3):215-227.

[6] Souza, V.A., Oliveira, D., Barbosa, S. R., Corrêa J., Colugnati F., Mansur, H. N., Nmds, N., and Bastos, M. G., Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: Analysis of the prevalence and associated factors. PLoS One, 2017. 12(4): p. e0176230.

[7] Fahal, I. H. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014, 29(9):1655-1665.

[8] De S V A, Oliveira DÍlmerson de, Novais M H, et al. Sarcopenia in Chronic Kidney Disease[J]. Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2015, 37(1).

[9] Grodstein G P, Blumenkrantz M J, Kopple J D. Nutritional and metabolic response to catabolic stress in uremia[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1980, 33(7):1411-6.

[10] Stenvinkel P, Carrero J J, Von Walden F, et al. Muscle wasting in end-stage renal disease promulgates premature death: established, emerging and potential novel treatment strategies[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015:gfv122.

[11] Hirai K, Ookawara S, Morishita Y. Sarcopenia and Physical Inactivity in Patients With Chronic Kidney Disease[J]. Nephrourol Mon, 2016, 8(3):e37443.

[12] 程群, 郑丽丽, 章振林. 肌少症流行病学及发病机制[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(3):228-235.

[13] Kung T, Springer J, Doehner W, et al. Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2010, 19(4):579-585.

[14] Rymarz A, Gibińska Julia, Zajbt M, et al. Low lean tissue mass can be a predictor of one-year survival in hemodialysis patients[J]. Renal Failure, 2018, 40(1):231-237.

[15] Morley JE, Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. Calcif Tissue Int, 2016. 98(4): 319-33.

(上接第182页)

PON1和羧酸酯酶1(CES1)基因多态性可能与氯吡格雷抵抗有关。有关PON1基因多态性与氯吡格雷抵抗的研究较少,终点事件仅限于心血管疾病,且是有争议的^[5]。相关研究显示CES1A2-816C基因多态性与氯吡格雷治疗后的血小板活性有关。

3 讨论与展望

目前,缺血性脑卒中患者发生氯吡格雷抵抗的机制尚不明确,有关影响氯吡格雷抵抗的临床因素及遗传因素尚未得出一致的结论,且多数研究终点为心血管事件,有关脑血管事件方面的研究较为缺乏。有关缺血性脑卒中患者氯吡格雷抵抗防治策略多局限于增加氯吡格雷剂量、使用其他抗血小板药物等,但存在一定的不足。期望在日后的研究及指南中,将推荐氯吡格雷基因检测,合理、及时选用正确抗血小板药物,以避免患者出现缺血性卒中再发或因快代谢基因型而出现相关出血性事件。

参考文献:

- [1] 王世彬,程丽平,李冲,等.自拟化痰通络汤治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清VEGF-Ang-2水平的影响[J]. 中医药导报, 201521(6):100-103.
- [2] 梁雪茵,谭晓梅.我院基因监测技术应用与氯吡格雷合理使用的初步探索[J]. 医药前沿, 2013, 3(19): 102-103.
- [3] Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450C19 loss of function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects[J]. Blood, 2006, 108(7): 2244-2247.
- [4] 王雷,袁良津,唐向阳.CYP2C19基因多态性与急性脑梗死患者氯吡格雷治疗的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志, 2015, 28(2):103-104.
- [5] BOUMAN H J, SCHOMIG E, WERKUM J W, et al. Paraoxonase-I is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. Nat Med, 2011, 17(1): 110-116.