

## 综述

## 肌少-骨质疏松症的研究进展

蔡苗苗, 高艳虹

上海交通大学医学院附属新华医院老年医学科, 上海 200092

**[摘要]** 肌少-骨质疏松症是骨质疏松症和肌少症并存的一种老年综合征, 在老年人群中广泛存在。骨质疏松症是以骨量降低、骨组织微结构破坏为特点的骨骼疾病; 肌少症是指全身肌量减少、肌强度下降或肌肉生理功能的减退。肌少症和骨质疏松症是与年龄相关的退行性疾病, 具有相似的病理生理基础, 包括机械因素、遗传学、脂肪浸润和内分泌因素等。研究肌少-骨质疏松症的发病机制对预防和治疗该疾病, 提高老年人生活质量和身心健康有重要的意义。该文就肌少-骨质疏松症的诊断、发病机制、干预及治疗进行综述。

**[关键词]** 肌少-骨质疏松症; 肌少症; 骨质疏松症; 发病机制; 治疗

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.05.020 **[中图分类号]** R589.5 **[文献标志码]** A

## Research progress of osteosarcopenia

CAI Miao-miao, GAO Yan-hong

Department of Geriatrics, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** Osteosarcopenia is a geriatric syndrome that describes the co-existence of osteoporosis and sarcopenia, which is widespread in the elderly. Osteoporosis is a condition of low bone mass and micro-architectural of bone, and sarcopenia, the loss of muscle mass, strength and muscle physiological functions. Sarcopenia and osteoporosis are age-related degenerative diseases with similar pathophysiology, including mechanical factors, genetics, fatty infiltration and endocrine factors. Studying the pathogenesis of sarcopenia-osteoporosis is of great significance in preventing and treating the disease, improving the quality of life and physical and mental health of the elderly. This review introduces the diagnosis, pathogenesis, intervention and treatment of osteosarcopenia.

**[Key words]** osteosarcopenia; sarcopenia; osteoporosis; pathogenesis; therapeutic

骨质疏松症 (osteoporosis) 和肌少症 (sarcopenia) 是老年群体常见的2种慢性肌肉骨骼系统疾病。随着全球人口老龄化的加剧, 骨质疏松症和肌少症的患病率逐年增加, 严重增加老年人跌倒、骨折、住院的风险。肌少症<sup>[1]</sup>指与增龄相关的进行性全身肌量减少和/或肌强度下降或肌肉生理功能减退。骨质疏松症<sup>[2]</sup>是以骨量降低、骨组织微结构破坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性代谢性骨骼疾病。全身肌肉含量减少和骨量降低是老年人的2个显著特点。

青年时期骨量和肌肉含量随年龄的增长而增加, 人体骨量在30~40岁达到峰值; 随后出现逐渐下降趋势, 至70岁骨量减少约30%。绝经后女性骨量下降的速度更快, 绝经后5~7年骨量减少高达20%。肌肉含量比骨量早5~10年达到峰值, 成年人25岁即达到高峰; 随后肌纤维的数量开始减少, 至50岁时肌纤维的数量减少5%, 之后每

年肌肉含量减少1%~2%, 至70岁时人体肌肉含量损失30%~40%; 50~60岁时肌肉强度每年下降1.5%, 之后每年下降约3%<sup>[3]</sup>。

肌肉和骨骼均起源于间充质干细胞, 发育的同源性使两者紧密相关。肌肉与骨骼不仅解剖位置相邻, 同时受共同的基因调控, 拥有共同的旁分泌、内分泌调节及相似的分子信号调节通路<sup>[4-5]</sup>。Binkley等<sup>[6]</sup>结合肌少症和骨质疏松症具有相同的病理生理基础, 对老年人的生理健康具有相同不良影响等情况, 提出肌少-骨质疏松症 (osteosarcopenia) 的概念。

研究肌肉和骨骼之间的相互关系并对肌肉减少及骨量减少进行一定的干预及治疗, 可以更有效地减少该疾病的致残率、致死率, 提高老年人的生活质量。目前国内有关肌少-骨质疏松症准确的诊断标志物仍不明确, 针对肌少-骨质疏松症共同靶点的治疗药物较少且临床疗

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81101360); 上海市科学技术委员会医学指导项目基金 (18411964500)。

**[作者简介]** 蔡苗苗 (1992—), 女, 硕士生; 电子信箱: 837712593@qq.com。

**[通信作者]** 高艳虹, 电子信箱: gaoyanhong@xinhamed.com.cn。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81101360); Medical Guidance Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (18411964500).

**[Corresponding Author]** GAO Yan-hong, E-mail: gaoyanhong@xinhamed.com.cn.



效不确切。本文即对骨质疏松-肌少症的诊断、发病机制、干预及治疗进行综述。

## 1 诊断标准

### 1.1 骨质疏松症的诊断标准

世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 发布的骨质疏松症诊断标准<sup>[7]</sup>基于双能X线吸收检测法 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 对骨密度的测定,通常用  $T$  值 ( $SD$ ) 表示 [ $T$  值 = (实测值 - 同种族同性别正常青年人峰值骨密度) / 同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差]。 $T$  值  $\geq -1.0 SD$  为骨密度正常,  $-2.5 SD < T < -1.0 SD$  为骨量减少,  $T$  值  $\leq -2.5 SD$  即可诊断为骨质疏松症。

### 1.2 肌少症的诊断标准

欧洲老年肌少症工作组 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) 于2018年更正了肌少症的共识<sup>[8]</sup>。该共识强调低肌力是肌少症的关键特征,肌肉含量是其诊断依据,身体机能是评估肌少症严重程度的指标。EWGSOP 建议用手握力或坐立实验 (chair stand test) 测量肌力,使用 DXA 或生物电阻抗法 (bioimpedance analysis, BIA) 测定肌量,用步速、简易体能状况量表 (Short Physical Performance Battery, SPPB)、起立-行走计时测试 (timed-up and go test, TUG) 或 400 m 步行测试测定肌肉功能。当患者肌力低下时考虑肌少症可能,低肌力合并肌肉含量低下诊断为肌少症,同时伴有身体机能低下诊断为严重肌少症。

国内目前尚无统一的肌少症诊断标准,参考国外的有关标准<sup>[1,9-10]</sup>建议筛查与评估步骤如下:先测量步速,若步速  $\leq 0.8$  m/s,则进一步检测肌量;若步速大于 0.8 m/s,则进一步检测优势手握力。若优势手握力正常 (男性握力  $> 25$  kg,女性握力  $> 18$  kg),则无肌少症;若优势手握力减低,则检测肌量。若肌量正常 (不低于青年健康人峰值的  $-2 SD$ ),则无肌少症;若肌量减低 (低于青年健康人峰值的  $-2 SD$ ),则诊断为肌少症。目前临床上常使用液体测压计测量优势手握力;肌量的检测首选 DXA,也可根据实际情况选择 BIA、计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 进行测量。最近研究<sup>[11]</sup>表明使用 D3 肌酐稀释法 (D3-creatinine dilution method) 对尿液中 D3 肌酐的浓度进行测量,可以准确计算人体肌肉含量,且由此方法计算的肌量与老年人跌倒、骨折和死亡

风险密切相关。

肌少症导致患者四肢纤细、行走困难、平衡功能欠佳及容易跌倒,骨质疏松症初期无明显的临床表现,严重骨质疏松症患者可出现骨痛、骨折、因椎体压缩出现身高变矮及驼背等临床表现,肌少症和骨质疏松症两者并存即可诊断为肌少-骨质疏松症。中国的一项横断面研究<sup>[12]</sup>表明,年龄  $> 65$  岁的老年男性和女性肌少-骨质疏松症的患病率分别为 10.4%、15.1%,肌少-骨质疏松症使老年人容易跌倒且跌倒后脆性骨折的风险明显增加,严重影响老年人的日常活动能力。

## 2 发病机制

### 2.1 全身因素的调节

**2.1.1 遗传因素** 肌肉和骨骼均起源于间充质干细胞,两者受共同遗传因素的调控。全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 表明<sup>[13]</sup>  $\alpha$ -辅肌动蛋白 3 ( $\alpha$ -actinin 3)、肌细胞增强因子 2C (myocyte enhancer factor 2C, *MEF-2C*)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅活化因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferative activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , *PGC-1 $\alpha$* ) 及甲基转移酶样蛋白 21C (methyltransferase-like 21C, *METTL21C*) 等基因同时与骨质流失和肌肉含量的减少密切相关<sup>[14]</sup>,研究肌肉和骨骼组织中重要的遗传变异将为肌肉和骨骼组织合成及分解代谢的病理生理机制提供新的见解。

**2.1.2 内分泌调节** 同时影响肌肉和骨骼生长、发育的重要内分泌因子包括生长激素 (growth hormone, GH)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors 1, IGF-1)、维生素 D、糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 及性激素等。既往研究<sup>[15]</sup>表明,基因突变导致 GH/IGF 信号通路被破坏的小鼠表现为骨密度及肌肉含量的下降;Chen 等<sup>[16]</sup>对 1 839 名年龄大于 50 岁居民的研究表明,血清 IGF-1 的水平与肌肉含量及手握力呈正相关,同时血清 IGF-1 的水平越高,脊柱和股骨颈的骨密度越大。

维生素 D 属于脂溶性维生素,补充维生素 D 可以上调骨骼肌中维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 的水平、增加 VDR 活性,从而增强肌肉力量。此外,维生素 D 可以促进肠道钙的吸收,维生素 D 通过影响 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路刺激骨形成和骨矿化,因此补充维生素 D 对维持肌肉含量、肌肉功能及骨密度具有重要意义<sup>[17-18]</sup>。

GC 同样对骨骼和肌肉的代谢均有影响<sup>[19]</sup>。GC 通过直接影响成骨细胞、破骨细胞和肌细胞的功能,以及间

接影响性激素的产生和肠道钙的吸收,促进骨吸收、抑制骨形成和蛋白质的合成,从而导致骨质疏松症和肌少症。性激素也是影响骨骼、肌肉质量和功能的重要因素。雌激素维持骨形成和骨吸收的动态平衡,同时可影响骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化;绝经期妇女雌激素水平的急剧下降会加速骨骼年龄依赖性的退化。在内源性睾酮受到抑制的男性中,雄激素的缺乏导致体质量、肌肉含量和肌力的下降;雄激素可以调节人体骨骼肌的代谢功能及骨骼肌损伤后的修复<sup>[20]</sup>。

**2.1.3 年龄及其他因素** 增龄使人体免疫系统持续低度活化,且低度慢性炎症随着年龄的增长而增加,使老年人处于促炎症反应状态,血清促炎症反应细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)等升高,通过抑制骨形成、促进骨吸收以及抑制肌细胞的增殖和分化而加剧肌肉分解,增加骨质疏松症和肌少症的患病率<sup>[21]</sup>。人体内雄激素、雌激素及生长激素水平随着年龄的增长呈逐渐下降趋势,导致骨量和肌肉含量减少。衰老最明显的变化之一是身体成分及组织分布的变化,老年人基础代谢率下降5%~25%,且运动能力降低,导致体质量和体脂含量增加,皮下脂肪浸润至骨骼和肌肉组织内;内脏脂肪作为内分泌器官可分泌炎症因子,负性调控骨骼和肌肉组织的合成代谢。既往临床研究<sup>[22]</sup>表明,体脂百分比与全身骨密度及肌肉含量呈负相关。

此外,在机体的衰老过程中,营养需求也会发生变化。随着新陈代谢减慢、营养物质吸收下降,老年人群逐渐出现营养不良和蛋白质摄入不足,导致肌肉含量和骨量减少<sup>[23]</sup>。其他因素如某些慢性疾病同时影响肌肉和骨骼的代谢,如糖尿病患者体内晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)的堆积可以抑制成肌细胞中肌源性基因及骨钙素的表达,从而加剧肌肉和骨质流失<sup>[24]</sup>。

## 2.2 肌肉、骨骼之间的相互作用

肌肉与骨骼相互影响的机制较复杂,包括机械力学的调控、两者间复杂的内分泌及旁分泌调控。

**2.2.1 局部机械力学的调控** 既往研究<sup>[25]</sup>证实骨骼与肌肉之间存在机械力学关系。骨组织微结构与骨量主要由肌肉收缩所产生的机械负荷调节,这种机械负荷作用于骨骼产生的应变对成骨细胞具有重要的刺激作用,可促使成骨细胞不断在原位形成新骨,从而增加骨量;这种刺激一旦减弱,可抑制骨形成、促进骨吸收,导致骨质流失、骨量减少或骨质疏松症。因此,机械刺激对于

保持肌肉骨骼组织的正常功能至关重要,长期卧床或体力活动水平的下降会导致肌肉萎缩和骨质流失。

**2.2.2 旁分泌调控** 随着对肌肉骨骼系统越来越深入的研究,研究人员逐渐认识到骨骼和肌肉组织具有分泌功能,两者均可分泌多种生化因子,分别称为肌源性因子(myokines)和骨源性因子(osteokines),这些因子在肌肉、骨骼相互作用中扮演重要角色。

骨组织中的细胞可以分泌多种骨源性因子,包括骨钙素(osteocalcin, OCN)、前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)、成纤维细胞生长因子-23 (fibroblast growth factor-23, FGF23)、核因子 $\kappa$ B受体激活蛋白配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)、骨硬化蛋白(sclerostin, SOST)等。骨钙素由成骨细胞合成和分泌,与G蛋白偶联受体C家族6组A(G protein-coupled receptor C family 6 group A, GPRC6A)结合,通过GPRC6A/AMPK/mTOR/S6激酶途径增加肌肉含量并调节肌肉功能。*Grpc6a*基因敲除的小鼠肌肉含量下降,而胚胎干细胞磷酸酶(embryonic stem phosphatase, *Esp*) (抑制骨钙素)基因敲除的小鼠肌肉量增加,均说明骨钙素对肌肉含量和肌肉功能有一定的促进作用<sup>[26]</sup>。骨细胞分泌的PGE2是肌肉细胞分泌的PGE2的1 000倍,骨细胞中过量的PGE2与受损的肌肉相互作用,有助于肌肉的再生和修复<sup>[27]</sup>。FGF23是由成骨细胞和骨细胞分泌的内分泌因子,血清中高水平的FGF23负向调控1,25-二羟维生素D [1,25-dihydroxy-vitamin D, 1,25 (OH) D]的合成<sup>[28]</sup>,并引起心血管疾病,与虚弱、残疾及多种不良后果有关。一项对社区老年人的研究<sup>[29]</sup>表明,血清较高水平的FGF23水平与老年人虚弱状态及死亡风险独立相关,但FGF23对骨骼肌的调节作用尚需进一步研究。

肌源性因子包括肌生成抑制蛋白(myostatin)、IL-6、鸢尾素、IGF-1、FGF2、IL-15等。肌生成抑制蛋白属于转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ )家族,被激活后作用于生肌决定因子(myogenic determining factor, MyoD)靶基因的调控区域,通过抑制生肌细胞的增殖而抑制肌肉生长。相关研究<sup>[30]</sup>表明肌生成抑制蛋白基因敲除的小鼠骨密度值和骨矿物质含量均增加,但其对骨骼是直接还是间接起作用尚不明确。血清IL-6参与肌肉-骨骼的相互作用。Park等<sup>[31]</sup>对38名绝经后骨量减少的妇女给予口服双磷酸盐联合骨化三醇治疗,研究结果显示治疗前血清IL-6水平与左手握力和腰椎骨密度均呈显著负相关,治疗6个月后血清IL-6水平下降,腰椎骨密度和左手握力均增加,提示IL-6水平与骨密度和肌强度呈负相关。肌细胞分泌的其他生长因子,尤其是IGF-1和FGF2



对肌肉和骨骼都具有促进细胞合成代谢的作用,体内和体外模型表明 IGF-1 和 FGF2 局限在骨膜中,刺激成骨细胞生成和骨重塑<sup>[32]</sup>。鸢尾素同样可以增加骨骼的合成代谢。相关研究<sup>[33]</sup>表明体育活动可以增加鸢尾素的分泌,运动后产生的鸢尾素可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进成骨细胞分化、通过 RANKL/RANK 信号通路抑制破骨细胞形成,从而增加骨量。使用小剂量鸢尾素治疗 4 周可以改善小鼠的骨密度、稳定骨小梁结构、维持骨骼的几何形状,类似于运动对骨骼形成的机械负荷的作用<sup>[34]</sup>。

### 2.3 骨骼和肌肉共同的信号通路调节

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ -B, NF- $\kappa$ B) 信号通路等共同参与调节肌细胞与骨骼细胞的代谢过程。

**2.3.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路** Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是同时调控骨骼和肌肉代谢的信号通路之一。Wnt 配体与细胞表面的低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein receptor-related protein 5/6, Lrp5/6) 受体结合后, Lrp5/6 羧基末端被磷酸化,阻止  $\beta$ -联蛋白 ( $\beta$ -catenin) 降解,大量的  $\beta$ -catenin 在细胞质及细胞核内聚集,激活成骨细胞相关基因的表达,调控成骨细胞活性。胚胎期骨骼肌的发育受周围组织信号的调控, Wnt1/3a/4/6/7a/11 的表达对骨骼肌生成的诱导、启动和进展至关重要;位于肌纤维基板下的卫星细胞是骨骼肌生长和再生所必需的,一部分卫星干细胞可表达高水平的 Wnt 受体卷曲蛋白 7 (frizzled, Fzd7),并通过 Wnt7a/Fzd7 通路发出信号,加速和增强肌肉再生。因此, Wnt 信号可调控成骨细胞活性、胚胎时期肌肉生成及再生<sup>[35]</sup>。

**2.3.2 NF- $\kappa$ B 通路** NF- $\kappa$ B 属于转录因子 Rel 家族,通常所指的 NF- $\kappa$ B 是 p50/p65 复合物,与其抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合存在于细胞质中。当细胞受到刺激时, p50/p65 复合物从 I $\kappa$ B 中解离出来, NF- $\kappa$ B 进入细胞核并结合到 DNA 结合位点调节特定基因表达<sup>[36]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路是肌肉中最重要的信号通路之一,其激活导致骨骼肌萎缩,有学者<sup>[37]</sup>认为 NF- $\kappa$ B 导致肌肉萎缩可能与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子的表达有关,阻断此通路可能成为治疗肌肉萎缩的重要手段。在骨骼组织中, NF- $\kappa$ B 信号通路参与皮质激素诱导的骨细胞凋亡,同时介导 RANKL 诱导的破骨细胞形成、分化和成熟。

这些全身及局部的因素直接或间接影响肌肉骨骼单元,形成肌少-骨质疏松症,肌少-骨质疏松症显著增加跌倒及骨折风险,所以早期有效的预防及治疗非常重要。

## 3 干预及治疗

肌少-骨质疏松症的防治对象包括所有的肌肉含量和/或功能低下伴有骨密度下降的人群。目前有充分的证据表明抗阻运动、补充营养(维生素 D 和钙等)可以预防肌少-骨质疏松症,但还没有单一的已批准的药物治疗该疾病,迄今为止的几种药物疗效有限。

### 3.1 运动及营养支持治疗

运动是保持肌量和肌力最有效的干预手段之一,可以改善肌肉张力和身体平衡,防止跌倒及骨质流失。抗阻运动是有效预防肌少-骨质疏松症的方法,在增加肌肉质量和力量方面非常有效,常规锻炼每周至少 3 次,每次 30 min,持续至少 6 个月,运动后 60 min 补充蛋白质可以更有效地促进肌肉生长<sup>[38]</sup>。营养缺乏在老年人中非常普遍,因此运动需与营养补充(维生素 D、钙、蛋白质)相结合。营养是提供骨基质和矿物质以及肌肉增生所必需的物质,建议老年人日常生活中保持平衡膳食和充足营养。

### 3.2 肌生成抑制蛋白抗体治疗

骨骼肌分泌的肌生成抑制蛋白可以刺激激活素 II B 型受体,启动细胞内一系列信号转导过程,从而抑制肌肉生长和骨矿物质的增加,因此肌生成抑制蛋白抗体 (anti-myostatin antibody) 有望成为治疗肌少-骨质疏松症的新型药物。一项 II 期临床随机对照研究<sup>[39]</sup>表明,肌生成抑制蛋白抗体 (LY2495655) 可以增加瘦体质量,并改善躯体的活动功能,但目前仍需要更多研究证实这些结果。

### 3.3 重组人生长激素治疗

GH 和 IGF-1 水平的下降与人体的衰老有关,许多的临床随机试验已经证明了 GH 可以有效治疗肌少-骨质疏松症。Rudman<sup>[40]</sup>等对 12 名老年男性使用重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗 6 个月,发现 rhGH 可以增加老年人的瘦体质量和腰椎骨密度。然而,使用 rhGH 治疗的患者出现关节炎、水肿、腕管综合征和糖尿病等不良反应的风险明显增加,因此,需要进行更大规模和更长期的临床研究来确定其效果和风险<sup>[41]</sup>。

### 3.4 抗 RANKL 单克隆抗体治疗

狄诺塞麦 (denosumab) 是人源性抗 RANKL 单克隆抗体,通过抑制 RANKL 与破骨细胞表面的 RANK 结合抑

制破骨细胞分化,进而抑制骨吸收、提高骨密度。一项对绝经后妇女进行的为期3年的研究<sup>[42]</sup>表明,与服用双磷酸盐类药物组比较,接受狄诺塞麦治疗的患者手握力及瘦体质量明显增加,2组患者的腰椎骨密度较治疗前均显著提高。另有研究<sup>[43]</sup>表明服用狄诺塞麦可以提高老年人的平衡功能和身体机能,减少跌倒的风险。目前尚需要进一步双盲随机对照研究证明其效果。

### 3.5 雄激素治疗

人体内血清睾酮的浓度随年龄的增长而下降是导致骨强度和肌肉功能降低的原因之一。睾酮通过雌二醇增加骨矿化和骨强度,通过增加肌肉蛋白质的合成增加肌肉含量和肌力;低剂量睾酮可增加肌量和减少脂肪量,而大剂量睾酮同时增加肌量和肌力。既往研究<sup>[44]</sup>表明血清睾酮水平较低的老年男性接受睾酮治疗后,患者的体积骨密度和骨强度显著增加。由于担心睾酮对心血管的不良影响,睾

酮一直被限制使用,目前仍需要进一步的临床研究确定其对肌少-骨质疏松症的效果及心血管不良反应。

## 4 总结与展望

综上所述,肌少-骨质疏松症是一种常见的老年综合征,骨骼和肌肉通过各种复杂精细的联系,在生理上互相协助,在病理上互相影响。D3肌酸稀释法可以准确地计算人体肌肉含量,但仍需要相关研究进行佐证,此方法有望成为检测肌肉含量的金标准。抗阻运动和饮食中蛋白质、维生素D及钙的补充是预防肌少-骨质疏松症的有效措施。但目前还缺少针对肌肉和骨骼共同作用靶点的临床疗效确定的新型药物。目前一些药物已进行临床实验,期待为肌少-骨质疏松症的药物治疗提供新选择。此外,迫切需要发现肌少-骨质疏松症的生物标志物,以帮助诊断、进行风险分层评估和治疗该疾病。

## 参·考·文·献

- [1] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International Working Group on sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2011, 12(4): 249-256.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-444.
- [3] Paintin J, Cooper C, Dennison E. Osteosarcopenia[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2018, 79(5): 253-258.
- [4] Kirk B, Al Saeedi A, Duque G. Osteosarcopenia: a case of geroscience[J]. Aging Med (Milton), 2019, 2(3): 147-156.
- [5] di Monaco M, Castiglioni C, Bardesono F, et al. Sarcopenia, osteoporosis and the burden of prevalent vertebral fractures: a cross-sectional study of 350 women with hip fracture[J]. Eur J Phys Rehabilitation Med, 2020, 56(2): 184-190.
- [6] Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarcopenia"[J]. J Clin Densitom, 2009, 12(4): 413-416.
- [7] Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report[J]. Osteoporos Int, 1994, 4(6): 368-381.
- [8] 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.
- [9] Chen LK, Liu LK, 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.
- [10] 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(4): 412-423.
- [11] Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, et al. Strong relation between muscle mass determined by D3-creatine dilution, physical performance, and incidence of falls and mobility limitations in a prospective cohort of older men[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, 74(6): 844-852.
- [12] Wang YJ, Wang Y, Zhan JK, et al. Sarco-osteoporosis: prevalence and association with frailty in Chinese community-dwelling older adults[J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 482940.
- [13] Urano T, Inoue S. Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity[J]. Endocr J, 2015, 62(6): 475-484.
- [14] Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide[J]. Osteoporos Int, 2017, 28(10): 2781-2790.
- [15] Yang SY, Hoy M, Fuller B, et al. Pretreatment with insulin-like growth factor I protects skeletal muscle cells against oxidative damage via PI3K/Akt and ERK1/2 MAPK pathways[J]. Lab Invest, 2010, 90(3): 391-401.
- [16] Chen LY, Wu YH, Liu LK, et al. Association among serum insulin-like growth factor-I, frailty, muscle mass, bone mineral density, and physical performance among community-dwelling middle-aged and older adults in Taiwan[J]. Rejuvenation Res, 2018, 21(3): 270-277.
- [17] Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 370(9588): 657-666.
- [18] Scimeca M, Centofanti F, Celi M, et al. Vitamin D receptor in muscle atrophy of elderly patients: a key element of osteoporosis-sarcopenia connection[J]. Aging Dis, 2018, 9(6): 952-964.
- [19] Carson JA, Manolagas SC. Effects of sex steroids on bones and muscles: similarities, parallels, and putative interactions in health and disease[J]. Bone, 2015, 80: 67-78.
- [20] Klein GL. The effect of glucocorticoids on bone and muscle[J]. Osteoporos Sarcopenia, 2015, 1(1): 39-45.
- [21] Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, et al. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease[J]. Hormones (Athens), 2018, 17(1): 33-43.
- [22] Meex RCR, Blaak EE, van Loon LJC. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes[J]. Obes Rev, 2019, 20(9): 1205-1217.
- [23] JafariNasabian P, Inglis JE, Reilly W, et al. Aging human body: changes in bone, muscle and body fat with consequent changes in nutrient intake[J]. J Endocrinol, 2017, 234(1): R37-R51.
- [24] Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, et al. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(9): 937-948.
- [25] Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update[J]. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2003, 275(2): 1081-1101.
- [26] Mera P, Laue K, Ferron M, et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise[J]. Cell Metab, 2017, 25(1): 218.
- [27] Bonewald L. Use it or lose it to age: a review of bone and muscle communication[J]. Bone, 2019, 120: 212-218.
- [28] Spichtig D, Zhang HB, Mohebbi N, et al. Renal expression of FGF23 and peripheral resistance to elevated FGF23 in rodent models of polycystic kidney disease[J]. Kidney Int, 2014, 85(6): 1340-1350.
- [29] Beben T, Ix JH, Shlipak MG, et al. Fibroblast growth factor-23 and frailty in

- elderly community-dwelling individuals: the cardiovascular health study[J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(2): 270-276.
- [30] Hamrick MW. Increased bone mineral density in the femora of GDF8 knockout mice[J]. Anat Rec Part A: Discov Mol Cell Evol Biol, 2003, 272A(1): 388-391.
- [31] Park JH, Park KH, Cho S, et al. Concomitant increase in muscle strength and bone mineral density with decreasing IL-6 levels after combination therapy with alendronate and calcitriol in postmenopausal women[J]. Menopause N Y N Y, 2013, 20(7): 747-753.
- [32] Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism[J]. J Cell Biochem, 2015, 116(5): 687-695.
- [33] Colaianni G, Mongelli T, Colucci S, et al. Crosstalk between muscle and bone via the muscle-myokine irisin[J]. Curr Osteoporos Rep, 2016, 14(4): 132-137.
- [34] Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2811.
- [35] Rudnicki MA, Williams BO. Wnt signaling in bone and muscle[J]. Bone, 2015, 80: 60-66.
- [36] 陈小香, 邓伟民, 魏秋实, 等. 从GH/IGF-1轴与PI3K/Akt通路探讨老年骨质疏松症的发病机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1412-1415.
- [37] Guttridge DC. Signaling pathways weigh in on decisions to make or break skeletal muscle[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2004, 7(4): 443-450.
- [38] Thoma A, Lightfoot AP. NF- $\kappa$ B and inflammatory cytokine signalling: role in skeletal muscle atrophy[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1088: 267-279.
- [39] Becker C, Lord SR, Studenski SA, et al. Myostatin antibody (LY2495655) in older weak fallers: a proof-of-concept, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(12): 948-957.
- [40] Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old[J]. N Engl J Med, 1990, 323(1): 1-6.
- [41] Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2019, 11: 1759720X19867009.
- [42] Bonnet N, Bourgoin L, Biver E, et al. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 3329.
- [43] Phu S, Bani Hassan E, Vogrin S, et al. Effect of denosumab on falls, muscle strength, and function in community-dwelling older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(12): 2660-2661.
- [44] Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone: a controlled clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(4): 471-479.

[收稿日期] 2020-06-16

[本文编辑] 徐敏

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心专家发表评述

近日, 中国工程院外籍院士、美国圣述德儿童研究医院肿瘤科主任、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤中心首席顾问裴正康教授和国家卫健委儿童血液肿瘤重点实验室主任、上海儿童医学中心血液肿瘤科学科顾问汤静燕教授在 *JAMA Oncology* 上联合发表专家评述 “The international collaboration to save children with cancer”。文章开门见山指出: 建议采取多层策略, 组建一个或多个癌症中心、吸引慈善人士和慈善组织加入, 并通过政府部门的政策扶持来解决超越医学范畴的问题。以美国圣述德儿童研究医院和上海儿童医学中心自20世纪90年代起开展国际合作救助贫困白血病患者、完善治疗方案和开展多中心协作提高中国儿童急性淋巴细胞白血病患者生存率为例, 验证了该策略的可行性和良好成效。