

炎症性肠病合并肌少症的研究进展

李寒寒^{1,2}, 梁兰玉³, 支杰华^{4*}

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225009; 2. 泰州市中医院内科, 江苏 泰州 225300; 3. 扬州大学附属医院老年医学科, 江苏 扬州 225001; 4. 扬州大学附属医院消化内科, 江苏 扬州 225001)

摘要: 炎症性肠病 (IBD) 是一种慢性、复发的非特异性肠道炎症疾病, 肌少症是 IBD 的并发症之一, 可降低患者的治疗效果和生活质量, 导致骨折、身体功能下降等不良结局。肌少症的发生、发展与 IBD 在进程上一致, 且两者相互影响、相互作用。肌少症在 IBD 患者中有较高的发病率, 但在临床上很容易被忽视, 且目前发病机制尚不明确。基于此, 现针对 IBD 合并肌少症的流行病学与诊断、发病机制、干预和治疗方法展开综述, 为临床预防 IBD 合并肌少症的发生提供有价值的理论参考。

关键词: 炎症性肠病; 肌少症; 研究进展

中图分类号: R574

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.02.0132.04

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 属于肠道炎症性疾病的一种, 主要包括两种易复发的免疫介导的慢性肠道疾病: 克罗恩病 (crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。IBD 曾被认为是一种“西方”疾病, 这可能与欧洲人群的生活方式、环境及易感基因有关, 但近年来, 随着生活方式的转变, 我国 IBD 的

发病率呈上升趋势^[1]。如今临床医师对 IBD 的肠外表现已有充分的认识, 但对 IBD 的共病仍然认识不足。然而, 早期识别这些共病和及早干预对 IBD 的管理至关重要^[2]。肌少症是 IBD 常见的并发症之一, 因此, 是否合并肌少症是 IBD 患者管理过程中需考虑的一个重要因素。基于此, 现对 IBD 合并肌少症的研究进展进行综述, 旨在为

作者简介: 李寒寒, 2017 级在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 内科学相关研究。

通信作者: 支杰华, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 消化系统疾病的诊治。E-mail: prettycloud2@126.com

血风险, 安全有效, 可推广临床应用。

参考文献

- [1] 张晋霞, 张志勇, 刘斌, 等. 尿激酶对急性脑梗死患者血清中 TNF- α 表达水平的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(11): 1022-1025.
- [2] 尚俊英, 李雪峰, 赵虹, 等. 急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓后出血性转化的相关因素分析 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(7): 1009-1012.
- [3] 马丹, 侯丽, 蔡媛媛. 全程优化急诊护理在急性脑梗死中的抢救效果分析 [J]. 护士进修杂志, 2016, 31(8): 756-758.
- [4] 余宗颐. 神经内科学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2003: 15-23.
- [5] 滕海英, 彭雪娟, 赵翠松, 等. 应用日常生活活动能力量表细化分级护理的实践 [J]. 中华护理杂志, 2015, 50(2): 145-147.
- [6] 谈颂, 常思远, 宋波, 等. 早期改良美国国立卫生研究院卒中量表评分对缺血性卒中预后的预测作用 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(3): 154-157.
- [7] 黄才英, 刘本德, 刘金平. 尿激酶溶栓治疗急性脑梗死后出血的临床效果分析 [J]. 重庆医学, 2016, 45(32): 4502-4504.
- [8] 刘信东, 张利娟, 杨乐, 等. 血栓通联合阿替普酶治疗对急性脑梗死患者神经功能的影响及机制研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 493-496.
- [9] 欧阳强. 阿加曲班联合阿替普酶对急性脑梗死患者血流动力学及血清脑钠肽、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平的影响 [J]. 广西医学, 2017, 39(5): 645-648.
- [10] 王勤, 闻小贵, 刘冬红. 急诊全程优化绿色通道在脑梗死患者治疗中的作用 [J]. 血栓与止血学, 2019, 25(2): 351-353.
- [11] 佟静, 刘宝戈. 急诊全程优化绿色通道在抢救急性脑梗死患者中的应用 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2016, 11(12): 1155-1158.
- [12] 张恒建, 王勇胜. 阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能、凝血功能及炎症应激反应的影响 [J]. 海南医学, 2018, 29(19): 2752-2754.
- [13] 章启东, 刘静, 时良玺. 阿替普酶急诊溶栓治疗超早期急性脑梗死的疗效观察 [J]. 西北药学杂志, 2018, 33(4): 545-548.
- [14] 孟佳雪, 贺帅, 谢惠芳, 等. 阿替普酶治疗急性脑梗死患者的出血不良反应影响因素分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(14): 1595-1597.
- [15] 纪芳, 李彬, 王晓娟, 等. 小剂量阿替普酶治疗急性脑梗死患者的临床疗效及安全性评价 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(18): 3592-3595, 3600.

临床提供理论依据。

1 IBD 合并肌少症的流行病学与诊断

1.1 IBD 合并肌少症的流行病学 肌少症是一种以增龄性、进展性、广泛性的全身骨骼肌量、肌力与功能丧失为特征的综合征，老年患者较为常见，最初被认为是老年综合征^[3]。然而，由于营养不良和慢性炎症性疾病的存在，肌少症的定义已经扩展到更多的年轻患者。2018年张艳等^[4]的一项研究指出，个人因素、慢性健康状况及生活方式皆是影响肌少症的危险因素。肌少症与跌倒、骨折、身体功能下降等不良结局，以及死亡率的增加有关，而上述因素均会对患者生活质量产生负面影响，并成为其他疾病的危险因素。2021年的一项研究共纳入了344例临床缓解的IBD患者，其中肌少症确诊的患者约占41.3%^[5]。以往研究认为IBD与体质量下降有关，但最新研究发现，很大一部分合并肌少症的IBD患者的体质量指数（BMI）正常，还有一部分可能超重或肥胖^[6-7]。肌少症患者的活动量减少，容易出现疲劳、骨质疏松及脂肪堆积，从而导致IBD患者在进行手术治疗时，其术后并发症增加，使生活质量降低。

1.2 IBD 合并肌少症的诊断 由于不同民族、地域、年龄及性别等因素的影响，目前肌少症的诊断尚无统一标准。世界各地组建了肌少症工作组，制定了各自的概念和诊断共识，包括欧洲老年人肌少症工作组、国际肌少症工作组、亚洲肌少症工作组。我国在2016年达成了肌少症专家共识，其建议肌少症的诊断和筛查标准如下：①先行步速测试，若步速 ≤ 0.8 m/s，则进一步测评肌量，若步速 >0.8 m/s，则进一步测评手部握力；②若静息情况下手部握力正常（男性握力 >25 kg，女性握力 >18 kg）则排除肌少症，若握力低于正常则要进一步测评肌量；③若肌量正常则排除肌少症，若肌量减低则确诊为肌少症^[8]。2018年初，欧洲老年人肌少症工作组再次召开会议，修正了诊断标准，将低肌力作为评价肌少症的首要参数^[9]。2019年亚洲肌少症工作组指出，判定为肌少症的诊断标准是使用双能X线扫描法或生物电阻抗法测定骨骼肌质量达到临界值标准，并同时满足男性握力 <28 kg、女性握力 <18 kg，或者6 m日常步行速度 <1.0 m/s^[10]。肌少症诊断主要涉及3个参数：肌量、肌力及体能，其中肌量的评定可采用双能X线扫描法、生物电阻抗法、计算机断层扫描、磁共振成像、超声骨密度仪等方法。目前IBD合并肌少症的诊断，大部分是通过计算机断层扫描计算出第三腰椎（L3）骨骼肌指数（SMI）来确定，即L3水平的骨骼肌截面积与身高平方的比值。如在GRILLOT等^[11]的研究中，是通过L3的SMI来评估肌少症，女性SMI <38.5 cm²/m²，男性SMI <52.4 cm²/m²即为肌少症。

2 IBD 合并肌少症的发病机制

肌肉质量受到肌肉蛋白合成和肌肉蛋白分解平衡的严格调控，在肌少症的背景下，肌肉蛋白供需不平衡的存在有利于分解蛋白质的新陈代谢。然而，IBD合并肌少症的发病机制尚不明确，是多种因素共同作用的结果，可能与慢性炎症、营养不良、活动能力下降、肥胖、肌肉生长抑制素、糖皮质激素及遗传因素等有关^[12]。其中，最重要的因素是慢性炎症与营养不良。IBD患者肠胃处于慢性炎症状态，营养素转运功能和上皮的完整性会受损，使机体有效吸收面积减少^[13]。糖皮质激素可用于IBD患者的治疗，会加快骨骼、肌肉等蛋白质的分解，造成负氮平衡，而大剂量的糖皮质激素会抑制肌肉蛋白的合成^[14]。另外，在病情发作期间，患者由于胃肠道不适，而不愿意进食，又由于住院时间较长，不恰当的饮食会导致食物摄入量不足，从而使患者营养功能降低^[15]。

2.1 慢性炎症 研究表明，炎症介质如干扰素- γ （IFN- γ ）、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素-6（IL-6）及白细胞介素-1（IL-1）等对慢性炎症患者的影响较大，IBD与肌少症患者会长期处于慢性炎症状态，使机体内的炎症细胞因子不断增加，参与细胞生长的几种细胞通路被解除、控制，从而激活核因子- κ B（NF- κ B）和泛素-蛋白酶体系统，导致肌少症的发生^[16]。此外，促炎细胞因子还可以降低血浆和肌肉中胰岛素样生长因子-1（IGF-1）的水平。IGF-1浓度显著下降会诱导下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）通路，从而活化泛素配体并激活蛋白质，降解相关酶的表达。随后肌肉生长抑制素产生，对肌肉的生长有负调节作用，可以与活化素受体蛋白IIB型（ActRIIB）结合，激活Smad蛋白，从而抑制蛋白质的合成。同时，也可以通过泛素-蛋白酶体系统加速蛋白质水解，抑制肌肉细胞合成。

2.2 营养不良 营养不良是导致肌肉质量和功能逐渐丧失的前兆，同时也是IBD患者发生肌少症的重要原因之一。据报道，IBD患者发生营养不良，其原因是多方面的，比如IBD患者容易出现食欲下降、消化不良，使肠内营养流失，同时治疗过程中不恰当的饮食控制和药物治疗亦可导致营养不良^[17]。参与肌肉生长的最重要的途径是生长激素（GH）/IGF-1系统，而营养不良会产生GH抵抗，其特征是血清GH分泌增加，IGF-1浓度降低，进而导致肌少症。另外营养物质摄入减少、蛋白质合成及降解不平衡容易引起线粒体结构和功能被破坏、氧化应激增强及快肌纤维去神经支配，从而导致IBD患者出现肌少症。多种因素会导致IBD患者营养吸收不良，而营养吸收不良通常是黏膜改变的直接后果，例如受损的上皮运输和上皮完整性的丧失^[18]。活动性肠道炎症释放炎症介质，其

会增加肠黏膜的渗透性并引起局部或全身炎症反应,炎症会增加胃肠道的运输,减少营养物质与肠道表面的接触时间,从而导致营养吸收不良并降低氨基酸的吸收。而氨基酸是肌肉的主要合成代谢原料,因此营养吸收不良也会加剧肌少症的发生。

3 IBD 合并肌少症的干预与治疗措施

3.1 运动干预 运动是治疗肌少症最安全、最经济、最可行的方法。研究表明,运动可通过不同的机制,激活 mTORc1,从而降低促炎介质的表达,减轻氧化应激反应,促进线粒体的合成,增加组织对胰岛素的反应性^[19]。运动是改善心血管健康、肌肉质量及肌肉强度的公认方法。运动的方式有很多,如有氧运动、抗阻运动、柔韧性运动、骨质增强型运动等。有氧运动可以重塑肌纤维并增加肌肉力量;抗阻运动可以增强肌肉 IGF-1 和肌肉 IGF 系统的其他组成部分,以及改善肌源性调节因子的表达,使肌肉质量得到提高。SARDELI 等^[20]的分析发现,抗阻运动可以显著降低机体内血清 C-反应蛋白(CRP)、IL-6 水平,由此大胆推测,炎症因子的减少可能是由于肌肉质量的增加。然而,运动疗法对一些活动不便的 IBD 患者有一定的局限性。因此,张海霞等^[21]提出了其他干预措施,如全身振动和全身肌肉电刺激等,作为潜在的新兴疗法,能够满足更多患者的需求。

3.2 营养支持 营养不良是 IBD 患者的常见临床表现,可对病情变化产生不良影响。而营养支持可以改善患者营养状况、提高机体抵抗力、提高药物及手术治疗效果,因此 IBD 患者应适当予以营养支持。同时有报道指出,肌少症在获得足够的营养支持的情况下可能是可逆的^[22]。所以营养支持对肌少症患者同样重要。营养摄入不足在 IBD 和肌少症中较为常见。氨基酸促进肌肉蛋白质的合成,亮氨酸与缬氨酸等支链氨基酸不仅可以作为骨骼肌蛋白质合成的原料,在信号传导和基因转录调控中可发挥细胞信号分子的作用,影响合成代谢。因此补充氨基酸可作为一种有效治疗方法。此外,适量补充维生素 D 对肌纤维萎缩与肌力下降具有明显的改善作用^[23]。蛋白质是骨骼肌的重要组分,体内蛋白质含量和骨骼肌质量密切相关。IBD 合并肌少症患者由于消化功能减退、饮食摄入减少、机体合成蛋白质能力下降,常导致蛋白质缺乏,补充蛋白质对增强氨基酸 mTORc1 信号转导是很有必要的,可促进肌肉合成。通常建议 IBD 患者在疾病活动期摄入较高的蛋白质,含量为 1.2~1.5 g/(kg·d),以防止肌肉丢失。也可以通过量身定制的饮食建议来达到更高水平的蛋白质摄入,其中包括口服营养补品和食品强化^[24]。

3.3 药物治疗 药物治疗不推荐为肌少症的一线治疗方法,且至今尚无治疗肌少症的专属药物。目前研发的药

物包括雄激素、生长激素、生长激素释放激素、IGF-1 等,其有效性和安全性需要大量临床试验证实。生物制剂如抗 TNF- α 药物、更新的抗白细胞介素和抗整合素药物在 IBD 的治疗方面取得了一些进展,这些药物也可以抵抗炎症、减少肌肉的分解代谢,进而改善肌少症。此外,有研究报道了一种肌少症的新型治疗方法:干细胞移植^[25]。干细胞被定义为具有无限复制能力并且能够分化为成熟体细胞的细胞,如神经元细胞和肌肉细胞。因此,鉴于肌少症的病因,干细胞移植可能是一种潜在的治疗策略^[26]。但是,关于干细胞的类型、使用的安全性和效率、制药生产过程的质控,以及保存的方法等问题,还有待于进一步研究。

4 小结与展望

IBD 和肌少症是两种独立的慢性疾病,但它们相互影响,在两者共存的情况下,患者承担着双重负担。然而,目前 IBD 合并肌少症在临床工作中尚未得到足够的重视,而控制炎症、纠正营养不良、运动锻炼等相结合可使患者受益。因此,早期识别 IBD 患者的肌少症并及时干预对于预防不良结局非常重要。但是现有的研究大部分是回顾性的、样本量小,而且对肌少症的定义存在相当大的分界点异质性,难以通过不同的研究确定 IBD 中肌少症的确切患病率。尽管 IBD 合并肌少症的研究取得了一定进展,但其发病机制和药物治疗等相关研究仍处于初级阶段,期待未来开展更深入、更高质量的基础和临床研究,为各项治疗手段提供循证医学证据,以期提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] 刘占举,方蕾蕾.炎症性肠病基因学研究进展和应用价值[J].胃肠病学,2019,24(1):1-4.
- [2] ARGOLLO M, GILARDI D, PEYRIN-BIROULET C, et al. Comorbidities in inflammatory bowel disease: a call for action[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(8): 643-654.
- [3] 钟文,任燕怡,张宏,等.肌少症诊断与治疗新进展[J].中华老年医学杂志,2015,34(5):467-471.
- [4] 张艳,谈玉婷,黄夕夏,等.上海市社区老年人肌少症患病率及相关危险因素分析[J].老年医学与保健,2018,24(6):608-613.
- [5] NALAN G G, NEVIN O, TOMEY O, et al. Malnutrition and sarcopenia are prevalent among inflammatory bowel disease patients with clinical remission[J]. Eur J Gastroen Hepat, 2021, 33(11): 1367-1375.
- [6] 楼能.肌少症与肥胖及超重胃癌患者术后并发症的相关性分析[D].温州:温州医科大学,2017.
- [7] 肖潇,胡松,季晓云,等.80岁及以上住院患者肌肉减少症与营

个体化营养对妊娠期糖尿病孕产妇孕期与哺乳期影响的研究进展

邬 华，梁旭霞*

(广西壮族自治区人民医院产科，广西 南宁 530012)

摘要：妊娠期糖尿病（GDM）是指妊娠期间首次发生糖代谢异常而引发的疾病，因其会对母婴健康产生一定的不良影响，需开展对该疾病的预防与干预。个体化营养治疗（IMNT）是保证母婴健康非药物治疗的重要措施，相对于传统的药物治疗，其优势更为明显，在提高治疗效果的同时，还具有较高的安全性。现就 GDM 与 IMNT 的内容、联系等方面进行综述，分析其对孕产妇孕期和哺乳期的影响，以期改善 GDM 患者的预后提供依据。

关键词：妊娠期糖尿病；个体化营养；孕期；哺乳期

中图分类号：R714.14+7

文献标识码：A

文章编号：2096-3718.2022.02.0135.04

作者简介：邬华，硕士研究生，副主任医师，研究方向：妊娠期糖尿病。

通信作者：梁旭霞，大学本科，主任医师，研究方向：高危妊娠的诊治。E-mail: 1345067634@qq.com

- 养状况的相关性分析[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(6): 654-657.
- [8] 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.
- [9] 于宝海, 吴文娟. 2018 欧洲肌少症共识解读[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(4): 373-379, 384.
- [10] 姜珊, 康琳, 刘晓红. 2019 亚洲肌少症诊断及治疗共识解读[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(4): 373-376.
- [11] GRILLOT J, D' EENGRMONT C, PARMENTIER A L, et al. Sarcopenia and visceral obesity assessed by computed tomography are associated with adverse outcomes in patients with Crohn's disease[J]. Top Clin Nutr, 2020, 39(10): 3024-3030.
- [12] 赵茹茜, 张自妍, 黄一沁, 等. 炎症性肠病中的肌少症[J]. 胃肠病学, 2020, 25(6): 363-366.
- [13] 吴榕, 王英德, 毛靖伟. 炎症性肠病并发常见机会性病毒感染患者的临床特点及处理策略[J]. 中国全科医学, 2021, 24(15): 1853-1860.
- [14] 毛佳燕, 李岭, 庞智. 新型生物制剂治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 692-695.
- [15] 赵艳莉, 岳冀蓉. 营养代谢与肌少症的关系及研究进展[J]. 实用老年医学, 2019, 33(9): 854-857.
- [16] SCALDAFERRI F, PIZZOFERRATO M, LOPETUSO L, et al. Nutrition and IBD: malnutrition and/or sarcopenia A practical guide[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 10(11): 1-11.
- [17] 施咏梅. 炎症性肠病的营养支持治疗与饮食管理[J]. 内科理论与实践, 2017, 12(3): 171-175.
- [18] BALESTRIERI P, RIBOLSI M, GUARINO M P L, et al. Nutritional aspects in inflammatory bowel diseases[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 372.
- [19] 梁计陵, 谢金凤, 王岑依, 等. 运动诱导细胞自噬在老年肌少症康复中的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(3): 334-337.
- [20] SARDELI A V, TOMELERI C M, CYRINO E S, et al. Effect of resistance training on inflammatory markers of older adults: A meta-analysis[J]. Exp Gerontol, 2018, 111(7): 188-196.
- [21] 张海霞, 褚付成, 马玉宝. 全身振动训练在老年肌少症应用的研究进展[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(4): 101-105.
- [22] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中华医学会肠外与肠内营养学分会胃肠病与营养协作组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识[J]. 中华炎症肠病杂志, 2018, 2(3): 154-172.
- [23] 梁清月, 王仲, 刘戎, 等. 加减八珍汤联合营养支持治疗老年骨骼肌减少症疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(7): 821-825.
- [24] 任姗姗, 杨子艳, 汪明芳, 等. 老年少肌性肥胖患者肌肉质量评价及与膳食摄入的相关分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 605-608.
- [25] KELECIC D L, LELAS A, KARAS I, et al. Sarcopenia among patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and the impact of chronic graft-versus-host disease[J]. J Cancer Res Clin, 2020, 146(11): 2967-2978.
- [26] 叶玲娜, 曹倩. 干细胞移植治疗 IBD: 国外主流观点与最新研究[J]. 现代实用医学, 2019, 31(11): 1425-1426.