

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.22.014  
文章编号: 1005-8982 (2021) 22-0073-07

泌尿系统疾病专题·综述

## 慢性肾脏病诱导骨骼肌萎缩的临床研究进展\*

王淑涵, 朱琳, 周萍

(哈尔滨医科大学附属第二医院 儿科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

**摘要:** 慢性肾脏病(CKD)患者大多存在蛋白质能量消耗, 主要表现为骨骼肌萎缩。骨骼肌萎缩与CKD患者的生活质量及不良预后密切相关。但其发生机制尚不明确, 包括蛋白质摄入减少、泛素-蛋白酶体系统的激活、卫星细胞功能异常、RNA调控、代谢性酸中毒、炎症因子影响、激素紊乱等, 这些因素导致整个机体合成代谢减弱、分解代谢增加, 最终导致骨骼肌进行性消耗, 出现肌无力, 肌萎缩等症状。骨骼肌萎缩的干预措施有许多, 且因人而异。该综述主要对CKD导致骨骼肌萎缩的机制、表现及治疗进行整理, 介绍近年来国内外对CKD研究的治疗和预防新进展, 旨在帮助医师早期识别, 及时干预, 以及改善患者预后。

**关键词:** 慢性肾病; 蛋白; 能量代谢; 肌, 骨骼; 萎缩

**中图分类号:** R692

**文献标识码:** A

## Progress in clinical research on skeletal muscle atrophy induced by chronic kidney disease\*

Shu-han Wang, Lin Zhu, Ping Zhou

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150086, China)

**Abstract:** The protein-energy wasting (PEW) in most patients with chronic kidney disease (CKD) is mainly manifested as skeletal muscular dystrophy, which is closely related to the quality of life and adverse prognosis of these patients. The pathogenesis of skeletal muscular dystrophy is still not clear, though an inadequate intake of protein, the activation of ubiquitin-proteasome system (UPS), satellite cell dysfunction, RNA dysregulation, metabolic acidosis, inflammatory factors, and hormonal disorders are considered involved. These factors lead to the weakening of the anabolism and strengthening of catabolism, and eventually the progressive loss of skeletal muscle, presenting muscle weakness and atrophy. There are many interventions for skeletal muscle atrophy and they may vary from person to person. This review mainly summarizes the pathogenesis, manifestations and treatment of skeletal muscle atrophy induced by CKD, and introduces the advances in the treatment and prevention of CKD in recent years, aiming to facilitate the early identification and intervention of the disease to improve the prognosis.

**Keywords:** chronic kidney disease; protein-energy wasting; ubiquitin-proteasome system; skeletal muscle atrophy

全球慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率持续增长, 中国CKD发病率已达10.8%左右<sup>[1]</sup>。当前CKD患者的长期生存率大幅升高, 其待

解决的并发症也愈发突出。临床上, CKD患者通常表现为骨骼肌萎缩、运动耐受能力低下、身体机能低下, 最终会限制体力活动, 降低功能,

收稿日期: 2021-06-11

\* 基金项目: 黑龙江省自然科学基金(No: LC2017034); 哈尔滨医科大学附属第二医院中青年创新科学研究基金(No: CX2016-03)

[通信作者] 周萍, E-mail: zhouping3698@aliyun.com; Tel: 13796685307

并产生较高的相关护理费用,并增加发病率和病死率<sup>[2]</sup>。本文就CKD所致骨骼肌萎缩症的发病机制、表现及治疗等方面的临床进展作一综述。

## 1 CKD诱导骨骼肌萎缩的机制

CKD合并症常为肾性营养不良,尤其表现在终末期或行透析患者,被称为蛋白质-能量消耗(PEW)<sup>[3]</sup>。PEW主要以骨骼肌萎缩、体重下降、皮下脂肪减少等为表现,机制复杂,且因人而异。

### 1.1 蛋白质摄入减少

厌食是CKD患者常见的临床表现,肾功能退化时尤为明显。厌食症减少营养素的摄入,易发生PEW。另外,神经内分泌途径与其厌食症状相关<sup>[4]</sup>,导致的激素紊乱更易发生PEW。

### 1.2 泛素-蛋白酶体系统的激活

泛素-蛋白酶体系统(UPS)的活性通过几个步骤进行调节,并通过标记要降解的蛋白质开始。例如,预定降解的蛋白质首先通过添加泛素来标记,此反应需要能量,由单个E1泛素激活酶引发,接下来与约20个可与E3泛素-连接酶相互作用的E2泛素-载体蛋白相互作用。在腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)存在下,活化的泛素被重复转移至赖氨酸,直至形成5链蛋白复合物,被26S蛋白酶体识别后,其标记的蛋白被降解。E3泛素连接酶的特定序列或结构负责这种识别和结合。有研究显示,E3连接酶肌萎缩Fbox-1(Atrogin-1)以及肌环指蛋白1(MuRF-1)高度活跃,特异性促进肌肉蛋白分解,为泛素-蛋白酶体活化的标志物<sup>[5]</sup>。

**1.2.1 胰岛素/胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号通路受损** 谷立杰等<sup>[6]</sup>试验共纳入240例CKD 1~5期且未经透析治疗的患者,测定血清IGF-1和IGF-1结合蛋白3(IGFBP-3),评估骨骼肌局部IGF-1和IGF-1受体(IGF-1R)的表达。发现成年CKD患者的血清IGFBP-3随着表皮生长因子受体的降低而增加。IGF-1水平似乎与肾功能无关,但IGFBP-3水平随着表皮生长因子受体的降低而增加,这可能导致骨骼肌中IGF-1与IGF-1R的亲合力低。IGF-1与IGF-1R的低亲合力以及IGF-1合成的减少可能导致IGF-1R磷酸化失调,从而导致骨骼肌萎缩。还有多种因素包括胃饥

饿素、维生素D等均可导致胰岛素/IGF-1信号受损,诱导骨骼肌发生萎缩<sup>[7]</sup>。

**1.2.2 叉头转录因子(FoxO)调控肌肉蛋白水解** 由于FoxO的去磷酸化调节了泛素-蛋白酶体蛋白的代谢,因此LIU等<sup>[8]</sup>测试了新型核磷酸酶(SCP4)是否调节FoxO的信号传导。在培养的小鼠成肌细胞中,SCP4过表达刺激了蛋白水解,而敲低SCP4阻止了炎症细胞因子刺激的蛋白水解。SCP4的过度表达导致FoxO1/FoxO3a的核积累,随后分解代谢因子(包括肌肉生长抑制素Atrogin-1和MuRF-1)的表达增加,并诱导溶酶体介导的蛋白水解。用促炎细胞因子治疗C2C12肌管,并以NF- $\kappa$ B依赖性方式刺激SCP4表达。在患有CKD的小鼠的骨骼肌中,SCP4的表达上调。因此,SCP4是FoxO转录因子的新型调节剂,并促进细胞蛋白水解。

**1.2.3 胱天蛋白酶3(Caspase-3)通路激活** 被分解代谢条件CKD激活的Caspase-3通过两种方式增加肌肉蛋白质的降解:①初步切割肌肉蛋白复杂结构的作用,从而产生了UPS的底物,进而通过信号途径促进骨骼肌分解;②刺激蛋白酶体的蛋白水解活性。这些特性会对骨骼肌产生“前馈”刺激<sup>[9]</sup>,促进其分解。

**1.2.4 肌肉生长抑制素信号活化** CKD患者骨骼肌中肌肉生长抑制素分化表达升高,与骨骼肌细胞膜上受体结合后,涉及以下效应:①肌肉中Smad2/Smad3激活后与Smad4结合转运至细胞核,引起MSC相关因子下调,抑制骨骼肌生长分化;②Akt的磷酸化减少,上调FoxO转录因子进入细胞核以增加E3的表达,减少蛋白质合成<sup>[10]</sup>。

**1.2.5 代谢性酸中毒与肌肉蛋白代谢** CKD病情加重的同时,肾功能逐渐减退,代谢性酸中毒的可能性也在增加。JARVIS等<sup>[11]</sup>在pH 7.4和pH 6.5的激光阱分析中通过肌球蛋白生成力微型集合的测量发现,pH的降低会减慢腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)释放,减少肌球蛋白与肌动蛋白的分离,增加非生产性肌球蛋白的结合,减少肌球蛋白对肌动蛋白的附着,使骨骼肌产生疲劳,发生萎缩。在对培养的肌肉细胞和分离的肌肉的研究中,代谢性酸中毒使蛋白酶体的泛素mRNA和亚基的表达增加,表明UPS中的蛋白水解被激活。代谢性酸中毒还会降低氮的利用率并增加糖皮质激素的产生,糖皮质激素增加和酸中毒的结合刺

激肌肉蛋白水解, 但不影响蛋白质合成。

**1.2.6 炎症因子作用与肌肉蛋白代谢** 炎症因子是 CKD 的长期危险因素。WU 等<sup>[12]</sup>证实了炎症与 UPS 等肌肉中蛋白水解系统的激活相关, 白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 能促进神经支配引起的蛋白水解和骨骼肌消耗。此外, 炎症因子可以影响胞内胰岛素正常代谢, 改变糖代谢, 产生胰岛素抵抗, 导致骨骼肌中胰岛素介导的蛋白合成减少, 引起机体肌肉量的丧失<sup>[13]</sup>。

**1.2.7 激素紊乱与肌肉蛋白代谢** CKD 往往伴随着多种激素紊乱与异常。例如, 维生素 D 可通过非基因组效应与肌肉细胞中的维生素 D 受体相互作用, 涉及膜钙通道的快速调节, 表明维生素 D 在钙介导的肌肉功能中起作用, 导致胰岛素信号传导和肌肉底物代谢<sup>[14]</sup>。糖皮质激素引起脂质代谢中间体积聚, 诱发骨骼肌胰岛素抵抗; 通过促进 FoxO 表达, 激活 UPS 途径, 诱导 MuRF1 与 MAFbx 表达, 促进骨骼肌蛋白代谢<sup>[15]</sup>。SATO 等<sup>[16]</sup>确定了与萎缩相关的 E3 泛素连接酶是由过量糖皮质激素引起的骨骼和肌肉萎缩的潜在介质, 并指出 Notch 信号通路是预防糖皮质激素诱导的肌肉萎缩的治疗目标。

另外, CKD 患者血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 水平明显升高, 可增加骨骼肌能量消耗, 活化 UPS 系统, 促进肌肉蛋白降解。REZK 等<sup>[17]</sup>调查 Ang II 对 FVB 小鼠骨骼肌的影响, 发现引起明显的膈肌消瘦和纤维横截面积减少, E3 泛素连接酶 Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达和促凋亡因子 Bax 的表达增加, 提示肌肉蛋白质降解和凋亡增加。LIU 等<sup>[18]</sup>证明, Ang II 在培养的 C2C12 肌管中剂量依赖性地增加了 NLRP3 激活, C2C12 暴露于 Ang II 会增加线粒体活性氧 (mtROS) 的产生。针对线粒体的抗氧化剂不仅降低了 mtROS 和最大耐受剂量 (MtD), 且显著抑制了 NLRP3 炎性体的活化并恢复了骨骼肌萎缩, 表明 MtD/NLRP3 在 Ang II 引起的骨骼肌消瘦的发病机理中的潜在作用。

血清睾丸激素水平降低也是重要的机制。成纤维细胞生长因子 (FGF2) 是骨骼肌中卫星细胞的重要刺激调节剂。已有数据表明, 在性腺机能减退状态下, 骨骼肌中 FGF2 的表达显著降低, 而睾丸激素替代增加 FGF2 的表达, 使其恢复正常。因此, 睾丸激素可通过刺激 FGF2 表达参与肌肉生长<sup>[19]</sup>。GÜRLEK

等<sup>[20]</sup>评估稳定的男性肾脏移植受者的临床生化参数和血清睾丸激素水平, 分析身体成分, 用测力计分析握力, 估计肾小球滤过率, 发现血清睾丸激素水平与握力、C 反应蛋白等水平相关, 表明睾丸激素降低影响男性肾移植受者的骨骼肌质量。

### 1.3 卫星细胞功能异常

CKD 必然会导致机体的一系列损伤。为响应损伤, 卫星细胞本应退出静止状态后进行细胞增殖, 分化并与现有的肌纤维融合, 以提供新的肌核并替换或修复受损的细胞。但伴随着 CKD 导致的血清炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 浓度升高, 卫星细胞的成肌能力在衰老的过程中下降, 卫星细胞的再生功能可能会受到 TNF- $\alpha$  的影响, TNF- $\alpha$  通过核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 的转录激活减少成肌分化, 并降低 MyoD 的蛋白质稳定性<sup>[21]</sup>, 从而导致骨骼肌萎缩。

### 1.4 RNA 的调控作用

MicroRNA (miRNA) 是短的非编码 RNA 家族, 在骨骼肌同调的调控中起至关重要的作用, 在调节肌肉生长、再生和新陈代谢中起重要作用。在肌肉萎缩症的细胞模型和动物模型中, 已经很好地描述了疾病期间骨骼肌中 miRNA 的异常表达。近年来, 有证据表明 miRNA 参与骨骼肌与其他器官之间的有益串扰系统, 限制 CKD 的进程<sup>[22]</sup>。XU 等<sup>[23]</sup>实验证明 FoxO1 和 PTEN 是骨骼肌细胞中 miR-486 的靶标, miR-486 可通过抑制 FoxO1 抑制 Atrogin-1/MAFbx 和 MuRF-1 的表达。抑制肌生成的转录因子 Yin-Yang1 在患 CKD 动物肌肉中表达增加, 因为 miR-29 具有与 Yin-Yang1 mRNA 3'-非翻译区互补的序列, 所以 miR-29 的减少可能会增加 Yin-Yang1, 从而抑制肌生成。WANG 等<sup>[24]</sup>观察到患 CKD 小鼠肌肉中 miR-29a 和 miR-29b 下调。使用腺病毒介导的基因转移在 C2C12 成肌细胞中表达 miR-29, 并测量了其对 Yin-Yang1 和成肌细胞分化的影响。发现 miR-29 的增加降低了 Yin-Yang1 的丰度, 改善成肌细胞向肌管的分化。因此 CKD 抑制肌肉中的 miR-29, 从而导致转录因子 Yin-Yang1 更高表达, 从而抑制肌发生。

### 1.5 线粒体功能失衡导致肌肉蛋白流失

线粒体蛋白质合成的下降和关键线粒体酶的水平降低表明产生 ATP 的能力受到损害。由于肌肉线粒体的丰度, 减少产生 ATP 可能不会在静息肌中产

生很多功能性后果,却可能是持续肌肉收缩的限制因素。另外,肌球蛋白重链是负责将ATP水解为ADP的收缩蛋白,减低其合成速率,也可能影响骨骼肌强度。SU等<sup>[25]</sup>测试CKD小鼠肌肉的自噬,模拟抵抗性运动或针刺加低频电刺激(Acu/LFES)治疗,使跖肌超负荷。在CKD肌肉中自噬体溶酶体形成诱导,Acu/LFES抑制CKD诱导的自噬上调,却超负荷增加CKD肌肉中的自噬相关蛋白。来自尿毒症小鼠的血清诱导自噬形成,会降低线粒体的生物发生及ATP的产生。在CKD小鼠中,线粒体转录因子A(TFAM)和线粒体融合标记物丝裂霉素2(Mfn2)降低。肌肉超负荷和Acu/LFES均可增加线粒体,并逆转CKD诱导的过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1(PGC-1 $\alpha$ )、TFAM和Mfn2的减少,使CKD小鼠的肌肉中激活自噬。然而,肌原纤维蛋白不能通过自噬直接分解。相反,CKD诱导的自噬上调导致线粒体功能障碍和ATP生成减少,导致肌肉蛋白流失。

### 1.6 电解质紊乱激活自噬

CKD逐渐加重会引起各类电解质紊乱。ZHANG等<sup>[26]</sup>使永生化的大鼠L6肌管暴露于高浓度的磷酸盐中,通过相差显微镜检查肌管萎缩,使用实时定量聚合酶链反应和蛋白质印迹法测量微管相关蛋白1轻链3(LC3)和p62的表达来评估自噬活性。结果发现磷酸盐以剂量和时间依赖性方式诱导L6肌管细胞萎缩,增加LC3-II/LC3-I的比例,通过自噬的激活诱导肌肉细胞萎缩。

### 1.7 肠道菌群失衡

已有证据表明,CKD患者肠道菌群中有益菌属会减少<sup>[27]</sup>。硫酸吡啶酚等肠道尿毒症毒素的积累会损害肠屏障的功能,使得细菌片段通过肠壁移位<sup>[28]</sup>,后在微炎症状态、蛋白质-能量消耗和CKD的发生中起重要作用。释放到血液中的脂质多糖作为内毒素,与Toll样受体2(TLR2)结合,激活NF- $\kappa$ B和AP-1信号通路,促进细胞因子的释放<sup>[29]</sup>,引起炎症发生,诱导骨骼肌萎缩。另外,硫酸吡啶酚显著抑制C2C12成肌细胞的增殖和肌管形成,并增加C2C12细胞中的活性氧(ROS)和炎症细胞因子(TNF- $\alpha$ ,IL-6和TGF- $\beta_1$ )等与骨骼肌分解有关的因素。硫酸吡啶酚还增强肌肉萎缩相关基因,肌肉生长抑制素和Atrogin-1的产生,因此硫酸吡啶酚可显

著减轻骨骼肌重量<sup>[30]</sup>。

## 2 骨骼肌萎缩的表现

### 2.1 PEW引起骨骼肌萎缩的一般表现

PEW常会引起CKD病患的骨骼肌进行性消耗,常出现运动障碍、肌营养不良等症状,大幅降低生活品质,影响存活率,可能诱导并发症发生<sup>[31]</sup>。

### 2.2 骨骼肌萎缩诊断的相关指标

骨骼肌萎缩诊断的相关指标包括:血生化指标(白蛋白、肌酐、胆红素等),计算和评估的指标(改良定量主观整体评估、营养不良炎症评分<sup>[32]</sup>等),人体量度指标(中臀围、体重指数、身体脂肪百分比、肱三头肌皮褶厚度等),膳食摄入量(蛋白摄入量、能量摄入等)等<sup>[33]</sup>。上述指标可评价患者骨骼肌情况,但不是初期确诊的标志。另外,可以利用生物电阻抗人体成分分析、磁共振成像、肌肉活检等判断骨骼肌萎缩的严重程度。

## 3 CKD并发骨骼肌萎缩的干预与预后

### 3.1 补充营养

CKD患者需要通过增加蛋白质和能量的摄入来改善其营养状况和疾病预后,维持身体的基本代谢需求<sup>[34]</sup>。对于肾病透析患者来说,优质低蛋白饮食的价值在于为人体提供氨基酸,非优质蛋白质中的氨基酸多不能合成蛋白质,其代谢会加重肾脏的负担。优质低蛋白食品中的氨基酸组成接近人体所需,在补充人体蛋白质需求、减轻肾脏负担两方面发挥作用,而且,肌酐、磷酸根、钾、氢离子的产生率相应降低,帮助患者提高身体素质<sup>[35]</sup>。

### 3.2 加强运动

运动可通过多种因素促进肌肉的合成与代谢。ZHANG等<sup>[36]</sup>观察到有氧运动8周后,握力、CSA和MyHC蛋白表达得到改善,MDA显著降低,超氧化物歧化酶活性增强,ATP产量增多,线粒体构型改善,下调了促炎细胞因子和NLRP3的过表达,平衡了线粒体的生物发生和自噬溶酶体系统。说明有氧运动可通过改善尿毒症恶病质中的线粒体功能障碍、炎症和自噬溶酶体系统来改善CKD诱导的肌肉消瘦。Exercise增强透析患者试验证明了为期6个月的个性化家庭式步行锻炼计划与常规护理相比可提高步行能力和肌肉力量的有效性<sup>[37]</sup>。运动使肌肉显

著改善了力量和耐力, 且对肌肉存在剂量依赖性效应。在临床护理中若是将有氧运动作为一个必须项目必将提升 CKD 患者的生活质量。

### 3.3 纠正酸中毒

调节血浆碳酸氢盐浓度可调整 UPS 的活化转录, 影响肌肉蛋白的合成与分解。DUBEY 等<sup>[38]</sup>评估矫正代谢性酸中毒对身体成分和肾功能的影响, 发现 CKD 3 和 CKD 4 期患者补充碱并使静脉碳酸氢盐水平增加至 24 ~ 26 mEq/L, 以保护肾脏功能, 并维持肌肉蛋白含量。目前, 调整代谢性酸中毒除了补碱, 尚无其他有效调节措施。但是对容易引起水钠出溜的严重性 CKD 要谨慎补充碳酸氢盐。

### 3.4 激素作用调节骨骼肌分解

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是由肠内分泌 L 细胞合成和分泌的 30 个氨基酸的肽激素, 通过其受体具有多种生理作用。HONG 等<sup>[39]</sup>发现 Ex-4 抑制了 Dex 治疗的 C2C12 肌管中肌生长抑制素和肌肉萎缩因子的表达, 通过上调糖皮质激素受体复合物的蛋白来抑制其转运。在 Dex 诱发的肌肉萎缩模型中, Ex-4 通过抑制肌肉萎缩因子和增强肌源性因子 (MyoG 和 MyoD) 来改善肌肉萎缩, 从而导致肌肉质量和功能增加。在 CKD 肌肉萎缩模型中, Ex-4 还增加了肌肉质量、肌纤维大小和肌肉功能。说明激素可介导信号通路调节骨骼肌代谢, 也可以影响细胞因子维持肌肉蛋白水平。

雄激素性类固醇如睾酮的合成衍生物癸酸南多龙增加了健康成人和 CKD 患者的肌肉质量。MACDONALD 等<sup>[40]</sup>通过双能 X 线吸收法测定阑尾瘦体重, 液体超负荷 (无脂肪物质的水合作用) 和身体机能指标, 得到了癸酸诺龙增强肌肉治量的理想剂量。但是, 为了实现身体功能的改善, ND 的未来 III 期临床试验可能需要其他干预措施, 例如运动训练。

胃激素治疗可改善 CKD 引起的肌肉萎缩。TAMAKI 等<sup>[41]</sup>给小鼠腹腔内施用酰化的生长素释放肽, 分别使用测力计和跑步机测量肌肉力量和运动耐力, 通过定量 PCR 确定线粒体 DNA 拷贝数, 发现注射 Ghrelin 可有效抑制 5/6 肾切除术小鼠的体力下降, 并通过肌肉中 PGC-1 $\alpha$  启动子区的甲基化增加线粒体含量, 从而改善骨骼肌萎缩。

### 3.5 改善信号通路

WANG 等<sup>[42]</sup>发现 miR-26a 的外源应用增加肌肉的横截面积, 且与抑制胰岛素抵抗有关。发现其改变了与胰岛素/IGF-1 级联密切相关的几种蛋白质, 对 Akt 的激活上调了胰岛素/IGF-1 信号通路。miR-26a 使 FoxO1 和 GSK-3 $\beta$  失活, 降低胰岛素抵抗。在肌肉中的过度表达可通过外泌体介导的 miR-26a 转移, 阻止 CKD 诱导的肌肉萎缩, 表明使用 miR-26a 外泌体递送治疗 CKD 并发症的可能治疗策略。

已有研究发现, 低频电刺激 (LFES) 是一种针灸技术, 通过诱导肌肉收缩来模拟抵抗运动, 通过促进 IGF-1 信号通路抑制 CKD 诱导的骨骼肌萎缩, 从而改善蛋白质代谢。MCGREGOR 等<sup>[43]</sup>研究发现透析内 LFES 可以改善肌肉力量, 而且对于不能或不愿意在透析过程中循环的患者是一种可行的选择。SCHARDONG 等<sup>[44]</sup>通过测功和坐立试验评估下肢肌肉力量, 经超声检查的肌肉结构, 并通过肱动脉血流介导的扩张技术获得内皮功能, 证明神经肌肉电刺激可以增加血液透析慢性肾脏衰竭患者的下肢肌肉强度, 并具有保护作用。

现在有多种方式可以改善信号通路, 比如抑制 Myostatin 活性等, 还存在广阔的研究空间及研究价值。Myostatin 是影响肌肉生长的负调节因子, 在 CKD 患者体内表达增加, 抑制其水平可以改善肌萎缩。ZHANG 等<sup>[45]</sup>通过向 CKD 小鼠皮下注射抗肌生长抑制素肽体, 抑制药理作用, 逆转体重和肌肉重量减轻, 降低了蛋白质降解率, 增加指趾伸肌的蛋白质合成, 明显增强卫星细胞功能, 并改善了 IGF-1 细胞内信号传导, 抑制骨骼肌萎缩。

### 3.6 调控肠道菌群

中药制剂可在肠道菌群调控中起积极作用。有研究发现, 黄葵可以抑制 CKD 大鼠尿中硫酸吡啶酚的累积, 降低其循环浓度, 且不影响宿主细胞尿毒素的正常代谢途径<sup>[46]</sup>。现代治疗方法中, 微生物制剂可调整肠道菌群。益生菌可改善炎症状态从而调节人体代谢。JIA 等<sup>[47]</sup>使用益生菌治疗 CKD 成人至少持续 4 周, 发现补充益生菌可以降低 PCS 的水平并提高白细胞介素 6 的水平, 从而保护 CKD 患者的肠上皮屏障。此外, 接受益生菌的患者保留了残余的肾功能。菊粉等不可消化的益生元也可被肠道菌利用而促进有益菌群生长, 对肠道状态进行调控。

### 3.7 中药制剂对骨骼肌合成的促进作用

白藜芦醇是多种植物中存在的天然多酚, 具有广泛的健康益处。SUN 等<sup>[48]</sup>实验显示白藜芦醇可阻止 CKD 体内模型中 MuRF1 表达的增加, 减弱肌肉萎缩, 同时抑制 NF- $\kappa$ B 的磷酸化。地塞米松诱导的 C2C12 肌管中的白藜芦醇在体外显著减弱了地塞米松诱导的 MuRF1 上调, 但是对 NF- $\kappa$ B 的敲除, 消除了对 C2C12 肌管的这种作用, 表明白藜芦醇的有益作用是 NF- $\kappa$ B 依赖性的。

苍术内酯 III 是苍术根状茎的主要活性成分, WANG 等<sup>[49]</sup>的实验结果表明其通过激活氧化应激介导的 PI3K/Akt/mTOR 途径, 抑制氧化应激, 减轻 CKD 大鼠的肌肉萎缩, 为肌肉萎缩的潜在保护性药物。

综上所述, CKD5 期患者主要通过血液透析疗法来延长生命, 但是 CKD 同时会产生多种并发症, 其中骨骼肌萎缩依旧是研究及干预的重点。近年来国内外对其机制、治疗和预防的研究有了新的进展, 但还需要更多的研究来预防骨骼肌萎缩的发生, 缓解骨骼肌萎缩带来的肌无力等临床症状, 在保证患者生存的前提下, 提高患者的生活质量。

#### 参 考 文 献 :

[1] 周晓燕, 赵琦, 王娜, 等. 上海市松江区某社区成年人慢性肾病流行现状调查[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(12): 1555-1559.

[2] WATSON E L, BAKER L A, WILKINSON T J, et al. Reductions in skeletal muscle mitochondrial mass are not restored following exercise training in patients with chronic kidney disease[J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 1755-1767.

[3] 程东生, 汪年松. 糖尿病肾病患者蛋白质-能量消耗诊治进展[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(11): 941-944.

[4] 冯玲, 谭桂军. 慢性肾脏疾病患者的营养不良[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2018, 5(4): 436-439.

[5] AOYAMA S, KOJIMA S, SASAKI K, et al. Day-night oscillation of atrogin1 and timing-dependent preventive effect of weight-bearing on muscle atrophy[J]. *E Bio Medicine*, 2018, 37: 499-508.

[6] 谷立杰, 张月月, 王玲, 等. 慢性肾脏病中胰岛素样生长因子 1 轴的变化及其在骨骼肌萎缩中的作用[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(10): 749-754.

[7] 彭容. CKD 蛋白能量消耗发生机制及干预进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(3): 471-474.

[8] LIU X Y, YU R Z, SUN L J, et al. The nuclear phosphatase SCP4 regulates FoxO transcription factors during muscle wasting in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(2): 336-348.

[9] THOMAS S S, MITCH W E. Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-

proteasome system and myostatin[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(2): 174-182.

[10] 刘雨晴. CKD 患者蛋白能量消耗发生机制的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(1): 162-165.

[11] JARVIS K, WOODWARD M, DEBOLD E P, et al. Acidosis affects muscle contraction by slowing the rates myosin attaches to and detaches from actin[J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2018, 39(3/4): 135-147.

[12] WU C Y, TANG L H, NI X J, et al. Salidroside attenuates denervation-induced skeletal muscle atrophy through negative regulation of pro-inflammatory cytokine[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 665.

[13] 吴朦朦, 吴红赤. CKD 患者蛋白质能量消耗病因及诊治研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(5): 514-517.

[14] MOLINA P, CARRERO J J, BOVER J, et al. Vitamin D, a modulator of musculoskeletal health in chronic kidney disease[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(5): 686-701.

[15] 首健, 陈佩杰, 肖卫华. 糖皮质激素对骨骼肌代谢的调控及其机制[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 602-606.

[16] SATO A Y, RICHARDSON D, CREGOR M, et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of e3 ubiquitin ligases[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(3): 664-677.

[17] REZK B M, YOSHIDA T, SEMPRUN-PRIETO L, et al. Angiotensin II infusion induces marked diaphragmatic skeletal muscle atrophy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30276.

[18] LIU Y Q, BI X, ZHANG Y M, et al. Mitochondrial dysfunction/NLRP3 inflammasome axis contributes to angiotensin II-induced skeletal muscle wasting via PPAR- $\gamma$ [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(5): 712-726.

[19] GHANIM H, DHINDSA S, BATRA M, et al. Effect of testosterone on FGF2, MRF4, and myostatin in hypogonadotropic hypogonadism: relevance to muscle growth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2094-2102.

[20] GÜRLEK D B, SEZER S, TUTAL E, et al. Hand-grip strength is associated with serum testosterone and albumin levels in male kidney transplant recipients[J]. *Exp Clin Transplant*, 2018, 16(Suppl 1): 75-79.

[21] WANG Y, WELC S S, WEHLING-HENRICKS M, et al. Myeloid cell-derived tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes sarcopenia and regulates muscle cell fusion with aging muscle fibers[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(6): e12828.

[22] ROBINSON K A, BAKER L A, GRAHAM-BROWN M P M, et al. Skeletal muscle wasting in chronic kidney disease: the emerging role of microRNAs[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(9): 1469-1478.

[23] XU J, LI R, WORKENEH B, et al. Transcription factor FoxO1, the dominant mediator of muscle wasting in chronic kidney disease, is inhibited by microRNA-486[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(4): 401-411.

[24] WANG X H, HU Z, KLEIN J D, et al. Decreased miR-29

- suppresses myogenesis in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(11): 2068-2076.
- [25] SU Z, KLEIN J D, DU J, et al. Chronic kidney disease induces autophagy leading to dysfunction of mitochondria in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(6): F1128-F1140.
- [26] ZHANG Y Y, YANG M, BAO J F, et al. Phosphate stimulates myotube atrophy through autophagy activation: evidence of hyperphosphatemia contributing to skeletal muscle wasting in chronic kidney disease[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 45.
- [27] 孙钰, 刘锋, 李娜, 等. CKD患者营养不良与肠道菌群紊乱之间关系的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(2): 362-364.
- [28] 王小琪, 李忠心. 肠道微生物菌群与CKD的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(9): 646-649.
- [29] 王屹豪, 郁胜强. CKD与肠道微生态的相互影响[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(9): 700-705.
- [30] YUKI E, HIROSHI W, RIHO A, et al. Indoxyl sulfate potentiates skeletal muscle atrophy by inducing the oxidative stress-mediated expression of myostatin and Atrogin-1[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32084.
- [31] 殷俊, 袁伟杰. 终末期肾脏病蛋白能量消耗致肌萎缩的诊断方法及价值[J]. *中国血液净化*, 2012, 11(8): 450-452.
- [32] 封蕾, 李云姝, 李萍, 等. 比较MQSGA及MIS对老年维持性血液透析患者营养状况的评估研究[J]. *中国血液净化*, 2018, 17(8): 519-522.
- [33] 陈孟华. 腹膜透析患者蛋白质能量消耗的危害与防治[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2016, 25(3): 251-252.
- [34] 王玲, 袁伟杰. CKD患者蛋白-能量消耗发生机制及干预的研究进展[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2014, 3(4): 214-218.
- [35] 李春敏. CKD患者临床营养评估及膳食的结构特点[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(4): 222-224.
- [36] ZHANG Y M, LIU Y Q, 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.
- [37] ROSHANRAVAN B, GAMBOA J, WILUND K. Exercise and CKD: skeletal muscle dysfunction and practical application of exercise to prevent and treat physical impairments in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 837-852.
- [38] DUBEY A K, SAHOO J, VAIRAPPAN B, et al. Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: a randomized controlled trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(1): 121-129.
- [39] HONG Y, LEE J H, JEONG K W, 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.
- [40] MACDONALD J H, MARCORA S M, JIBANI M M, et al. Nandrolone decanoate as anabolic therapy in chronic kidney disease: a randomized phase II dose-finding study[J]. *Nephron Clin Pract*, 2007, 106(3): c125-c135.
- [41] TAMAKI M, MIYASHITA K, HAGIWARA A, et al. Ghrelin treatment improves physical decline in sarcopenia model mice through muscular enhancement and mitochondrial activation[J]. *Endocr J*, 2017, 64(Suppl.): S47-S51.
- [42] WANG B, ZHANG A Q, WANG H D, 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.
- [43] MCGREGOR G, ENNIS S, POWELL R, et al. Feasibility and effects of intra-dialytic low-frequency electrical muscle stimulation and cycle training: a pilot randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0200354.
- [44] SCHARDONG J, DIPP T, BOZZETO C B, et al. Effects of intradialytic neuromuscular electrical stimulation on strength and muscle architecture in patients with chronic kidney failure: randomized clinical trial[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(11): 1049-1058.
- [45] ZHANG L, RAJAN V, LIN E, et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease[J]. *FASEB J*, 2011, 25(5): 1653-1663.
- [46] 王颖昇, 李建萍, 陆静波, 等. 黄葵减轻慢性肾病模型大鼠体内尿毒素蓄积的作用及机制研究[J]. *药学学报*, 2019, 54(12): 2267-2276.
- [47] JIA L P, JIA Q, YANG J Y, et al. Efficacy of probiotics supplementation on chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(5): 1623-1635.
- [48] SUN L J, SUN Y N, CHEN S J, et al. Resveratrol attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic kidney disease via MuRF1 signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(1): 83-89.
- [49] WANG M Q, HU R, WANG Y J, 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.

(李科 编辑)

**本文引用格式:** 王淑涵, 朱琳, 周萍. 慢性肾脏病诱导骨骼肌萎缩的临床研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(22): 73-79.

**Cite this article as:** WANG S H, ZHU L, ZHOU P. Progress in clinical research on skeletal muscle atrophy induced by chronic kidney disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(22): 73-79.