

老年人肌少症与肠道微生物群关联性研究进展

董旭辉¹, 陈德凤², 彭婉琳¹, 李蓓¹

摘要: 通过对肠道微生物群与肌少症的关系、危险因素及干预措施进行综述, 指出医护人员应关注肌少症患者肠道微生物群情况, 对共同危险因素进行早期干预, 并积极探索运动、营养及联合干预方案, 以延缓肌肉萎缩, 改善功能障碍和肠道微生物群落丰富度。

关键词: 老年人; 肠道微生物群; 肌少症; 非药物干预; 运动; 营养; 联合干预; 综述文献

中图分类号: R47; D648.3 **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2024.04.126

Research progress on the association between gut microbiota and sarcopenia in older adults

Dong Xuhui, Chen Defeng, Peng Wanlin, Li Bei, School of Nursing, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China

Abstract: By summarizing the relationship between gut microbiota and sarcopenia, risk factors and intervention measures, it is pointed out that medical staff should pay attention to the gut microbiota of patients with sarcopenia, carry out early intervention for common risk factors, and actively explore exercise, nutrition and combined intervention programs, in an effort to delay muscle atrophy, improve dysfunction and gut microbiota richness.

Key words: older adults; gut microbiota; sarcopenia; non-drug interventions; exercise; nutrition; combined intervention; literature review

第七次全国人口普查结果显示,我国逐渐进入老龄化社会,其中60岁以上人口为2.64亿人,占总人口的18.7%,随着老龄化社会的到来,老年人的健康问题越来越受到重视^[1]。肌少症(Sarcopenia)是一种与年龄相关,以骨骼肌质量下降、肌肉数量减少为特征的进行性、全身性骨骼肌疾病,可致患者跌倒、骨折及再入院风险增加^[2]。肠道微生物群(Gut Microbiota)是人体最大的微生物库,聚集了数以百万计的微生物群落,包括细菌、真菌、病毒、古生菌等,是维持机体健康最重要的微生物群^[3]。老年人随着年龄增长,肠道通透性增加,肠道微生物群生态失调,内毒素和其他微生物产物进入血液循环,促进炎症信号传导和骨骼肌变化^[4]。肌少症患者合并肠道微生物群失调导致肌肉力量下降,步速减慢,增加行动障碍、跌倒甚至死亡等潜在风险^[5]。肌少症的发生也会加大患者及社会的经济负担^[6]。肠道微生物群与肌少症受某些共同危险因素影响,两者之间可能存在相互作用影响身体功能,目前国内对此研究仍处于探索阶段。本文对肠道微生物群与肌少症的关系、危险因素及干预措施进行综述,旨在为临床医护人员实施干预提供参考。

1 肠道微生物群与肌少症的关系

人体肠道微生物群有1500多种,约占微生物总

数90%,在维持肠道生理健康、促进机体新陈代谢等方面发挥重要作用,并影响骨骼生长发育过程^[7]。一项系统评价研究结果指出,肠道微生物群与肌少症的关系目前尚未明确,但越来越多证据表明,肠道微生物群参与肌肉萎缩疾病的病理生理过程,肠道微生物群不仅在调节肌肉表型中起着积极作用,还会因肠道微生物群落的缺乏导致肌肉质量减少。同时,肠道微生物群失调可能与肌肉质量降低和身体功能不良有关^[8]。此外,肠道微生物群通过其代谢物影响骨骼肌的功能稳态,在肠道与肌肉调节中存在重要联系^[9]。Gizard等^[10]研究表明,肠道微生物群代谢物如乙酸盐、丁酸盐,参与维持机体血糖水平、胰岛素功能及骨骼肌状态,其代谢物可通过靶向肠道和骨骼肌等多种方式影响肌肉代谢。值得注意的是,人体肠道微生物群的组成可能随年龄增长引起肌肉衰老而改变^[11]。Picca等^[12]对35名70岁以上的社区居民进行研究(18名有肌少症和17名无肌少症)发现,肠道微生物群丰富度改变与肌少症有关,同时短链氨基酸生成减少可能会引发胰岛素抵抗,导致肌肉内脂肪酸沉积增加,引起肌肉质量下降;另一方面,肠道微生物群的变化会促进慢性炎症的发生,从而导致肌肉萎缩^[12]。可见,肠道微生物群的变化影响骨骼肌功能,其与肌少症之间的关系仍需要大样本、高质量临床研究验证。

2 肠道微生物群失调与肌少症的共同危险因素

2.1 药物 药物是影响肠道微生物群失调的重要因素^[13]。研究显示,服用抗菌药物能影响肠道微生物群丰富度、功能及代谢^[14]。一项随机对照试验指出,服用抗生素对肠道微生物群的影响可长达31周,虽肠道微生物群数量可在8~31周逐渐恢复,但其多样性和功能仍处于受损状态^[15]。同时,肠道微生物群

作者单位:1. 广西中医药大学护理学院(广西 南宁, 530001);

2. 广西壮族自治区人民医院胃肠·疝·肠瘘外科

董旭辉:女,硕士在读,护士,781362761@qq.com

通信作者:陈德凤,de_feng_chen@163.com

科研项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费项目

(Z20210646);广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费项目

(Z20210734)

收稿:2023-09-19;修回:2023-11-13

在骨骼肌中发挥着重要作用,参与调节肌肉萎缩、肌肉表型等过程,当微生物群失调时肌肉质量和功能会显著下降^[8]。由此可见,药物是肠道微生物群与肌少症患者的共同危险因素,临床工作者需关注由于药物因素引起的肠道微生物群失调及肌肉质量和功能的改变,同时向患者强调服药后监测身体指标的重要性。

2.2 衰老 衰老是骨骼肌退化、肠道微生物群失调的病理生理基础^[11]。人体从 40 岁开始肌肉质量逐渐下降,随年龄增加肌少症患病率为 10%~27%^[16]。研究指出,衰老会导致肠道微生物群丰富度减弱、短链氨基酸减少及厚壁菌门和拟杆菌门的重排,从而影响肌内信号传导,引起机体产生胰岛素抵抗及炎症反应,对骨骼肌大小、质量和功能产生影响^[17]。同时,与衰老相关的肠道微生物群变化可降低蛋白质的利用度和氨基酸的吸收,影响肌肉蛋白质合成代谢^[18]。因此,应对老年患者同时进行肠道微生物群落监测及肌肉质量、功能等评估。

2.3 疾病因素 疾病的发生与发展是肠道微生物群失调和肌少症患者的危险因素^[19]。研究指出,糖尿病与肠道微生物群、肌少症之间存在相互关系,肠道微生物群多样性减少及其产生的代谢产物可通过炎症反应、胰岛素抵抗、免疫紊乱等因素影响糖尿病的发生与发展,同时肌肉质量下降也可能导致葡萄糖处置改变及局部炎症增加,从而加重糖尿病病情,即两者之间可相互影响^[19-20]。同时,汪亚男等^[21]研究发现,糖尿病患者并发肌少症的患病率为 22.09%,且糖尿病危险因素越多,肌少症的发生率越高。由此可见,糖尿病是肠道微生物群与肌少症的共同因素。肠道微生物群可参与骨质疏松症的发生,原因可能是肠道微生物群失调引起胰岛素样生长因子-1 血清浓度降低,使机体产生骨重吸收升高、骨形成减少及骨炎症反应增加^[19]。与此同时,肠道微生物群介导的慢性疾病,如心血管疾病、癌症、慢性肝病以及慢性肾脏疾病等可能通过影响肠道-肌肉轴降低肌肉质量及功能^[3,8]。总体而言,疾病因素在肠道微生物群与肌少症患者中起着介导作用。

2.4 炎症反应 目前的研究证明炎症反应与肌少症、肠道微生物群存在一定关系。炎症反应在老年肌少症患者中较为常见^[22]。研究指出,肌少症患者促炎细胞因子循环水平显著升高,且肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、肌肉生长抑制素等炎性因子升高刺激巨噬细胞产生促炎细胞因子,诱导肠上皮细胞凋亡导致肠道通透性增加,从而引起肠道微生物群失调,同时也与蛋白质合成减少、骨骼肌组织蛋白质降解增加引起肌肉质量和功能下降有关^[22]。此外,Tuttle 等^[23]研究表明,炎症因子通过钝化肌肉合成代谢和能量稳态,促进肌肉萎缩从而引起或加重肌少症。而肠道微生物群作为维持免疫稳态的关键因素,能调节不同免疫细胞(如 T 细胞、B 细胞等),当肠道微生物群失调时引起机体免疫紊乱又可促进肌少症的发

生^[24]。

2.5 高脂肪饮食 高脂肪饮食可能与肠道微生物群失调、肌少症的发展存在联系^[25-26]。Malesza 等^[26]指出,高脂肪饮食后因肠系膜乳糜颗粒的积累可增加肠道压力,其对肠道微生物群的损害包括总体微生物群计数减少、细菌总体数量变化及肠道通透性增加,从而进一步破坏肠上皮屏障。同时,Kahleova 等^[27]研究强调了低脂饮食在肠道微生物群中的作用,该研究对 168 例患者展开为期 16 周的高脂肪饮食和低脂纯素饮食对患者肠道微生物群影响的试验,结果显示低脂纯素饮食患者拟杆菌数量增加、厚壁菌水平降低,两种菌落可通过保持比例平衡从而起到维持体质量和保持肠道微生物群稳态的作用。此外,一项系统评价表明,高脂肪饮食不仅诱导肠道微生物群数量减少,还介导肌肉支链氨基酸、肌酸等降解,通过影响肠道-肌肉轴引起肌肉质量、功能受损,最后导致患者发生肌少症^[8]。由此可见,高脂肪饮食是肠道微生物群和肌少症的共同危险因素,在临床工作中医护人员应指导患者平衡膳食,加强营养健康教育,告知并指导患者如何健康且合理饮食。

3 肠道微生物群与肌少症的干预方法

3.1 运动干预 运动锻炼作为肌少症最有效的非药物干预措施,对维持肌肉质量、保持神经肌肉接头功能稳定具有积极作用,目前推荐的运动干预方法主要包括抗阻运动、小组综合训练及全身振动训练^[28]。Zhu 等^[29]选取了 113 例肌少症患者,在指导下进行为期 12 周的抗阻训练,包括 2 次/周的 90 min 小组训练及 1 次/周的家庭训练,结果发现抗阻运动能够明显改善患者下肢肌肉力量。与此同时,运动锻炼也对肠道微生物群具有积极作用。研究表明,运动干预可引起患者肠道微生物群改变,与静坐少动组相比,体力活动组不仅心肺耐力明显增高,且运动可以优化肠道微生物群结构、抑制有害菌群^[30]。Marttinen 等^[31]指出,经常进行运动锻炼的人群,其胃肠道短链脂肪酸(SCFAs)的丰富度增加。与此一致的是,一项随机对照试验显示,运动锻炼可减少患者炎症反应并调节肠道微生物谱,主要表现在厚壁菌、拟杆菌比例降低,拟杆菌可减弱肠道微生物群释放炎症产物,且拟杆菌也是 SCFAs 的主要来源^[32]。因此,可推测运动引起肠道微生物群的改变可能与 SCFAs 有关。总体而言,运动干预对肌少症患者病情及肠道微生物群稳态有积极作用,但目前关于运动锻炼的时间、强度、方式等尚无特定标准,且缺乏相关指南。因此,临床护理人员应根据患者病情制定个体化运动方案。

3.2 营养干预 目前普遍认为,蛋白质、氨基酸及膳食纤维在维持肌肉稳定、肠道微生物群稳态起到关键作用^[33-34]。研究指出,每天补充 1.2~1.5 g/kg 蛋白质可增加肌肉质量和力量,从而延缓肌少症发生与发展^[33]。蛋白质作为人体必需营养物质,也可参与肠道微生物群的组成。Sergeev 等^[35]研究显示,高蛋白饮食能明显增加双歧杆菌和乳酸菌等菌落丰富度。

同时,必需氨基酸能刺激肌少症患者蛋白质合成并帮助机体克服蛋白质抵抗,增加肌肉质量及改善机体性能,并建议选择富含亮氨酸的氨基酸补充剂^[36]。此外,膳食纤维除了能影响患者肌肉功能外,还能参与肠道微生物群的组成及代谢^[8,34]。研究指出,高膳食纤维可促进肠道微生物群有益菌生长和提高机体免疫力,有利于保持健康肠道微生态^[34]。Montiel-Rojas等^[37]发现,高膳食纤维饮食可通过增加肠道微生物群丰富度和循环游离脂肪酸浓度,减弱代谢紊乱对肌肉质量调节的不良影响。此外,益生菌、益生元等营养补充剂,可能会参与影响蛋白质合成、脂质代谢等过程,从而有效增强肌肉质量和身体功能^[8]。益生菌包括许多种属,其中双歧杆菌、乳酸菌作为最常见的益生菌之一,对机体起着维持稳态的作用,如双歧杆菌能调节革兰氏阴性杆菌,使其维持正常数量的同时也能减少毒素的吸收,乳酸菌可增加蛋白质、钙等物质的吸收,同时还可降低肠道pH值,以及促进肠道蠕动和吸收^[38]。益生元的摄入能通过调节产生细菌的SCFAs,改善机体胃肠功能及肌肉质量。有研究指出,菊粉加低聚果糖组成的益生菌补充剂可能对健康微生物群有积极作用,同时患者手部力量与耐力也有所增加^[39]。总之,营养干预对患者具有重要意义,临床护理人员应积极关注患者营养状况并定期进行营养评估,通过口头教育或制作宣传册等方式指导患者平衡膳食,强调营养干预在疾病中的重要性。

3.3 运动和营养联合干预 有学者指出,运动联合营养干预对肌少症患者干预效果较好。Li等^[40]将乳清蛋白、鱼油及维生素D补充剂联合有氧运动和抗阻运动对241例肌少症患者进行为期12周的干预,结果表明营养补充剂改善了肌少症患者肌肉功能和脂肪量,而有氧运动结合阻力运动改善了患者肌肉力量。此外,运动联合营养干预方式对维持肠道微生物群稳态具有重要作用^[41]。通过对50名中年人进行为期10周的抗阻运动联合不同剂量(15 g/d或30 g/d)蛋白质进行干预研究,结果显示运动联合营养干预后肠道伊格尔兹氏菌(Eggerthellaceae)数量增加,Eggerthellaceae菌株不仅能参与胆汁盐代谢、调节高蛋白及高脂肪,还能够维持有益菌保持稳态,同时受试者上半身及下半身肌肉力量有所增加^[42]。尽管上述研究表明,运动联合营养干预对肌肉功能及肠道微生物群有治疗效果,但影响机制尚未明确,在未来研究中仍需要临床试验探讨其效果。临床医护人员、营养师及康复治疗师应根据患者具体情况,制定合适且可持续的运动营养干预方案。

4 小结

现阶段,尽管有越来越多的研究论证肠道微生物群与肌少症的相关性,但两者之间的病因机制与干预研究仍较少。此外,关于肠道-肌肉轴的作用机制尚未明确,衰老、疾病等因素是如何对肌少症与肠道微生物群产生影响,尚未有统一说法,营养物质的补充同样也缺乏大样本随机对照研究,通过对肠道-肌肉

轴的干预是否能够延缓肌肉萎缩,改善功能障碍和肠道微生物群落丰富度,未来仍需进一步考究。目前,关于肠道微生物群与肌少症的研究主要局限于文献综述或小样本研究,建议可选取不同地区、年龄、人群、饮食习惯的患者进行大样本临床试验,对营养、运动干预措施进行循证研究,以期提供更有指导意义的研究方案。同时,医护人员需要早期识别与筛查患者肠道微生物群与肌肉质量和肌肉功能改变,及时发现潜在危险,关注肠道微生物群丰富度,并采用有效的健康教育方式提高干预效果及患者家属对疾病的认知。应深入研究并确定合适的干预方案,探索联合干预方式在疾病中的作用,提高患者生活质量。

参考文献:

- [1] 国家统计局,国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 第七次全国人口普查公报(第五号):人口年龄构成情况[J]. 中国统计,2021(5):10-11.
- [2] 甄志龙,赵建民,孙逊,等. 肌少症的诊疗共识解读与研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究,2023,20(1):71-75.
- [3] Hou K, Wu Z X, Chen X Y, et al. Microbiota in health and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):135.
- [4] Grosicki G J, Fielding R A, Lustgarten M S. Gut microbiota contribute to age-related changes in skeletal muscle size, composition, and function: biological basis for a gut-muscle axis[J]. Calcif Tissue Int,2018,102(4):433-442.
- [5] Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: a focus on physical frailty and sarcopenia[J]. Nutrients,2019,11(7):1633.
- [6] Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing,2019,48(1):16-31.
- [7] Gomma E Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review[J]. Antonie Van Leeuwenhoek,2020,113(12):2019-2040.
- [8] Liu C, Cheung W H, Li J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle,2021,12(6):1393-1407.
- [9] Casati M, Ferri E, Azzolino D, et al. Gut microbiota and physical frailty through the mediation of sarcopenia[J]. Exp Gerontol,2019,124:110639.
- [10] Gizard F, Fernandez A, De Vadder F. Interactions between gut microbiota and skeletal muscle[J]. Nutr Metab Insights,2020,13:1178638820980490.
- [11] Dao T, Green A E, Kim Y A, et al. Sarcopenia and muscle aging: a brief overview[J]. Endocrinol Metab (Seoul),2020,35(4):716-732.
- [12] Picca A, Ponziani F R, Calvani R, et al. Gut microbial, inflammatory and metabolic signatures in older people with physical frailty and sarcopenia: results from the BIOSPHERE study[J]. Nutrients,2019,12(1):8946.
- [13] Schwartz D J, Langdon A E, Dantas G. Understanding the impact of antibiotic perturbation on the human microbiome[J]. Genome Med,2020,12(1):82.

- [14] Sun L, Zhang X, Zhang Y, et al. Antibiotic-induced disruption of gut microbiota alters local metabolomes and immune responses [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019,9:99.
- [15] Haak B W, Lankelma J M, Hugenholtz F, et al. Long-term impact of oral vancomycin, ciprofloxacin and metronidazole on the gut microbiota in healthy humans[J]. *J Antimicrob Chemother*,2019,74(3):782-786.
- [16] Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray S R, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*,2022,13(1):86-99.
- [17] Watson M D, Cross B L, Grosicki G J. Evidence for the contribution of gut microbiota to age-related anabolic resistance[J]. *Nutrients*,2021,13(2):706.
- [18] Pellanda P, Ghosh T S, O'toole P W. Understanding the impact of age-related changes in the gut microbiome on chronic diseases and the prospect of elderly-specific dietary interventions[J]. *Curr Opin Biotechnol*,2021,70:48-55.
- [19] Shimizu Y. Gut microbiota in common elderly diseases affecting activities of daily living[J]. *World J Gastroenterol*,2018,24(42):4750-4758.
- [20] Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus; a bidirectional relationship [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*,2019,12:1057-1072.
- [21] 汪亚男,宋红玲,顾艳茹,等.老年2型糖尿病患者合并肌少症影响因素分析[J]. *预防医学*,2019,31(6):582-585.
- [22] Nardone O M, De Sire R, Petito V, et al. Inflammatory bowel diseases and sarcopenia; the role of inflammation and gut microbiota in the development of muscle failure [J]. *Front Immunol*,2021,12:694217.
- [23] Tuttle C, Thang L, Maier A B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass;a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*,2020,64:101185.
- [24] Yang W, Cong Y. Gut microbiota-derived metabolites in the regulation of host immune responses and immune-related inflammatory diseases [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021,18(4):866-877.
- [25] Colleluori G, Villareal D T. Aging, obesity, sarcopenia and the effect of diet and exercise intervention[J]. *Exp Gerontol*,2021,155:111561.
- [26] Malesza I J, Malesza M, Walkowiak J, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota; a narrative review[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3146.
- [27] Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, et al. Effects of a low-fat vegan diet on gut microbiota in overweight individuals and relationships with body weight, body composition, and insulin sensitivity. A randomized clinical trial[J]. *Nutrients*,2020,12(10):2917.
- [28] 王丽丽,田丽雅,牛琪,等.11种运动对老年肌少症患者身体功能改善效果的网状Meta分析[J]. *中华护理杂志*,2022,57(21):2652-2660.
- [29] Zhu L Y, Chan R, Kwok T, et al. Effects of exercise and nutrition supplementation in community-dwelling older Chinese people with sarcopenia; a randomized controlled trial[J]. *Age Ageing*,2019,48(2):220-228.
- [30] 贺莹莹,王艺蕊,何辉,等.不同体力活动水平对女性肠道菌群的影响[J]. *航天医学与医学工程*,2019,32(5):420-425.
- [31] Marttinen M, Ala-Jaakkola R, Laitila A, et al. Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals[J]. *Nutrients*,2020,12(10):2936.
- [32] Motiani K K, Collado M C, Eskelinen J J, et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia[J]. *Med Sci Sports Exerc*,2020,52(1):94-104.
- [33] Lin C C, Shih M H, Chen C D, et al. Effects of adequate dietary protein with whey protein, leucine, and vitamin D supplementation on sarcopenia in older adults; an open-label, parallel-group study[J]. *Clin Nutr*,2021,40(3):1323-1329.
- [34] Kiewiet M, Elderman M E, El Aidy S, et al. Flexibility of gut microbiota in ageing individuals during dietary fiber long-chain inulin intake [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021,65(4):e2000390.
- [35] Sergeev I N, Aljutaily T, Walton G, et al. Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity [J]. *Nutrients*, 2020,12(1):222.
- [36] Yoshimura Y, Bise T, Shimazu S, et al. Effects of a leucine-enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and physical function in post-stroke patients with sarcopenia;a randomized controlled trial[J]. *Nutrition*,2019,58:1-6.
- [37] Montiel-Rojas D, Nilsson A, Santoro A, et al. Dietary fibre may mitigate sarcopenia risk; findings from the NU-AGE cohort of older European adults[J]. *Nutrients*,2020,12(4):1075.
- [38] 潘杰,刘来浩,牟建伟.肠道菌群与人类健康研究进展[J]. *山东师范大学学报(自然科学版)*,2021,36(4):337-365.
- [39] Daily J W, Park S. Sarcopenia is a cause and consequence of metabolic dysregulation in aging humans: effects of gut dysbiosis, glucose dysregulation, diet and lifestyle [J]. *Cells*,2022,11(3):338.
- [40] Li Z, Cui M, Yu K, et al. Effects of nutrition supplementation and physical exercise on muscle mass, muscle strength and fat mass among sarcopenic elderly; a randomized controlled trial[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2021,46(5):494-500.
- [41] Hughes R L, Holscher H D. Fueling gut microbes: a review of the interaction between diet, exercise, and the gut microbiota in athletes[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(6): 2190-2215.
- [42] McKenna C F, Salvador A F, Hughes R L, et al. Higher protein intake during resistance training does not potentiate strength, but modulates gut microbiota, in middle-aged adults; a randomized control trial [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2021,320(5):E900-E913.