

克罗恩病患者肌肉衰减状况及影响因素研究

曾星¹, 叶向红², 徐金中², 刘云³, 王先瑜⁴, 孙琳⁵

摘要:目的 分析克罗恩病患者肌肉衰减症状况及影响因素,为临床有效干预提供参考。方法 采用多维疲乏问卷、营养不良风险筛查量表及国际体力活动短问卷等,对 188 例克罗恩病患者进行调查,同时采用人体成分分析仪等评估患者肌肉衰减状况。结果 正常患者 29.8%,准肌肉衰减症期占 31.9%,肌肉衰减症期占 16.5%,严重肌肉衰减症期占 21.8%。回归分析显示性别、体重指数、疲乏、疾病活动度及并发症是克罗恩病患者肌肉衰减的独立危险因素($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 克罗恩病患者肌肉衰减发生率较高,影响因素众多。应给予重视,尤其需要关注男性、体重指数偏低、疲乏水平高、活动期及并发症多的患者。

关键词: 克罗恩病; 肌肉衰减; 影响因素; 疲乏; 营养不良; 疾病活动度; 并发症; 体重指数

中图分类号: R473.5 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.13.019

Sarcopenia and its determinants in patients with Crohn's disease Zeng Xing, Ye Xianghong, Xu Jinzhong, Liu Yun, Wang Xianyu, Sun Lin. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract: **Objective** To investigate the status and determinants of sarcopenia in patients with Crohn's disease, and to provide reference for targeted intervention. **Methods** A total of 188 patients with Crohn's disease completed a battery of questionnaires including the Multidimensional Fatigue Inventory, Nutrition Risk Screening 2002 and International Physical Activity Questionnaire Short Form. Body composition analyzer was employed to assess sarcopenia. **Results** The proportion of normal participants and those with presarcopenia, sarcopenia and severe sarcopenia was 29.8%, 31.9%, 16.5%, and 21.8%, respectively. Regression analysis showed that gender, body mass index, fatigue, disease activity and complication were risk factors of sarcopenia in patients with Crohn's disease ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** The prevalence of sarcopenia was high in patient with Crohn's disease and affected by several factors. Attention should be paid to those who are male, who have low body mass index, who have severe fatigue, who are at active stage of disease and who have more complications.

Key words: Crohn's disease; sarcopenia; influencing factor; fatigue; malnutrition; disease activity; complication; body mass index

克罗恩病(Crohn's Disease, CD)是一种原因尚不清楚的全胃肠道节段性、全层、慢性、进行性、肉芽肿性炎症疾病,也是一种全身性疾病,属慢性炎症性肠病范畴^[1]。克罗恩病患者由于长期处于慢性炎症状态、营养不良及运动不足等,易出现肌肉衰减症。国外多项研究表明,肌肉衰减的出现严重影响克罗恩病患者的临床结局,与疾病活动性和临床预后密切相关,延长住院时间,其术后并发症发生率显著高于无肌肉衰减的患者^[2-4]。研究显示,炎症性肠病患者的肌肉衰减与疲乏感及生活质量下降有关^[5],但研究纳入分析的影响因素有限。目前国内对克罗恩病肌肉衰减症的流行病学、临床相关研究刚起步,有待于进一步深入研究^[6]。因此,本研究旨在了解国内克罗恩病患者的肌肉衰减状况及影响因素,以期为临床有针对性的干预提供依据,从而改善克罗恩病患者预后及生活质量。

作者单位:1. 贵州中医药大学护理学院(贵州 贵阳,550025);2. 东部战区总医院普外科;3. 东部战区总医院干部训练中心;4. 南京中医药大学;5. 东部战区总医院护理部

曾星:女,硕士在读,护师

通信作者:孙琳, sunlin5678@163.com

收稿:2020-02-04;修回:2020-03-30

1 对象与方法

1.1 对象 采用便利抽样方法,选择 2018 年 8 月至 2019 年 10 月在东部战区总医院住院的克罗恩病患者进行调查。纳入标准:明确诊断为克罗恩病^[7];年龄 18~69 岁;意识清楚,具有基本读写能力;知情同意,自愿参加。排除标准:无自理能力;合并恶性肿瘤;合并其他慢性病(如高血压、糖尿病等);存在精神障碍。采用横断面调查研究的样本量计算公式^[8]:

$$n = \frac{U_{1-\alpha/2}^2 P_0 (1 - P_0)}{d^2}$$

其中: n 代表样本含量; U 值表示置信水平下的 U 统计量, α 值通常取 0.05,置信度为 95% 时, $U_{1-\alpha/2} = 1.96$; P_0 代表目标总体的比例期望值,研究表明 50% 的克罗恩病患者存在肌肉衰减^[4],因此 $P_0 = 0.5$; d 代表置信区间的半宽,即调查误差,若规定误差 d 为 P_0 的 0.2 倍,则所需样本量为 96 例,若按 20% 的不应答率计算,则最后需调查的人数为 120 例。本次调查 188 例。

1.2 方法

1.2.1 资料收集工具 ①一般资料调查表。自行设计,包括性别、年龄、身高、体质量、体重指数(BMI)、病程、居住地、婚姻状况、文化程度、职业等。②临床资料。记录患者并发症发生情况(肠梗阻、肠瘘、关节

疼痛、肠穿孔、脓肿、腹部包块、肛周病变、消化道出血等)及肠道手术史情况。③疾病活动度及炎症水平评估。采用简化克罗恩病活动指数(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)计算法^[7], 1~4分为缓解期, 5~8分为中度活动期, 9分以上为重度活动期。同时收集患者C反应蛋白(CRP), CRP \leq 8 mg/L为正常, $>$ 8 mg/L表明有炎症反应。④疲乏评估。采用中文版多维疲劳量表(Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20)^[9]进行评估。包括体力疲乏、脑力疲乏、动力下降、活动减少4个维度20个条目, 采用Likert 5点计分, 其中10个条目正向计分, 10个条目反向计分。总分20~100分, 得分越高表明疲乏程度越重。⑤营养风险评估。采用营养风险筛查量表(Nutrition Risk Screening, NRS-2002)评估患者营养风险, $<$ 3为低风险, \geq 3分为高风险^[10]。⑥肌肉量及功能评估。采用Inbody公司生产的生物电阻(Bioelectrical Impedance Analysis, BIA)进行肌肉量测量。握力采用CAMRY公司生产的EH101电子握力计测量。测量体位采用国际上常用的握力测试标准, 即端坐位、屈肘90°姿势下的握力测试标准^[11]。步速采用6 m步速法进行测量。肌肉衰减症的诊断参照2010年欧洲肌肉衰减症工作组(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)诊断标准^[12], 应用BIA进行肌量测定, 用握力代表肌力, 再结合步速进行诊断^[13]。分为正常、准肌肉衰减症期、肌肉衰减症期及严重肌肉衰减期。⑦体力活动水平评估。采用国际体力活动短问卷(International Physical Activity Questionnaire Short Form, IPAQ-S)^[14]进行评估。包括高强度体力活动、中等强度体力活动、步行、静坐4个方面, 研究对象根据过去1周的体力活动填写每日平均体力活动情况。参照IPAQ-S的分级计算方法将体力活动水平分为高、中、低3级^[15]。

1.2.2 资料收集方法 一般资料调查表、MFI-20、IPAQ-S由患者填写, 其余项目由研究者评估、测量。所有资料入院24 h内收集完毕。调查前, 对2名调查员进行培训, 讲解调查内容及注意事项。由调查员分发问卷, 采用统一的指导语, 向每例研究对象说明研究的目的、意义、需要的时间、数据保密和匿名化处理, 征得其同意, 以提高应答率和可靠性。阅读有困难者, 由调查员向其逐项口述问题, 并帮助研究对象填写。调查问卷当场回收并检查有无遗漏, 有遗漏者请其补填。共发放问卷188份, 回收有效问卷188份, 有效回收率100%。

1.2.3 统计学方法 原始资料经双人录入EpiData 2.0, 核对无误后, 采用SPSS 22.0软件进行处理。肌肉衰减单因素分析采用Mann-Whitney *U* 检验及Kruskal-Wallis *H* 检验, 肌肉衰减的预测因子分析采用有序多分类Logistic回归模型。检验水准 $\alpha =$

0.05。

2 结果

2.1 一般资料及临床资料 本研究共调查克罗恩病患者188例, 男115例, 女73例; 年龄18~69(39.7 \pm 12.8)岁; 身高140~191(167.0 \pm 8.3)cm; 体质量31.8~93.0(51.0 \pm 8.7)kg; 居住在城市113例, 农村75例; 有配偶134例, 无配偶54例; 学生13例, 农民12例, 有工作67例, 离退休20例, 无业76例; 初中以下文化程度56例, 高中及中专53例, 大专以上79例; 饮酒3例, 吸烟4例; 使用肠内营养支持治疗187例; 病程1~264个月, 中位数48个月; BMI 11.8~28.4(18.2 \pm 2.6)。伴有并发症178例(94.7%), 其中肠梗阻144例, 肠瘘68例, 腹腔脓肿49例, 肛周病变49例, 关节疼痛27例, 阿弗他溃疡19例, 膀胱瘘8例, 阴道瘘3例。同一患者伴多种并发症, 合计0~6种, 中位数2种。经历过肠道手术122例。

2.2 疾病活动度及炎症水平 简化CDAI评分0~9分, 中位数3分。缓解期163例, 中度活动期21例, 重度活动期4例。CRP 0.1~214.0 mg/L, 中位数5.7 mg/L。正常109例, 有炎症反应79例。

2.3 克罗恩病患者疲乏、营养及体力活动水平 克罗恩病患者MFI-20总分为27~88(60.8 \pm 11.4)分。NRS-2002评分为0~4(2.3 \pm 1.2)分; 低风险78例(41.5%), 高风险110例(58.5%)。高等强度体力活动水平11例, 中等116例, 低等61例。

2.4 克罗恩病患者肌肉衰减情况 188例克罗恩病患者中正常56例(29.8%), 处于准肌肉衰减症期60例(31.9%), 肌肉衰减症期31例(16.5%), 严重肌肉衰减症期41例(21.8%)。

2.5 克罗恩病患者肌肉衰减单因素分析 将性别、年龄、BMI等与肌肉衰减程度进行单因素分析, 结果不同性别、婚姻状态、BMI、营养不良风险、疾病活动度、疲乏水平、并发症在肌肉衰减程度上有显著差异, 见表1。

2.6 克罗恩病患者肌肉衰减的多因素分析 以肌肉衰减程度作为因变量(正常=1, 准肌肉衰减症期=2, 肌肉衰减症期=3, 严重肌肉衰减症期=4), 以单因素分析中有统计学意义的因素及疲乏为自变量行回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$), 肌肉衰减程度建模中平行线检验 $P=0.054$, 说明适用于有序多分类Logistic回归模型。结果显示性别(赋值: 女=0, 男=1)、BMI($\geq 18.5=0, < 18.5=1$)、疲乏(原始值)、疾病活动度(缓解期=0, 活动期=1)及并发症(≤ 2 种=0, ≥ 3 种=1)是克罗恩病患者肌肉衰减的独立危险因素, 见表2。

3 讨论

3.1 克罗恩病患肌肉衰减发生率高 本研究显示, 70.2%患者存在不同程度肌肉衰减, 其中准肌肉衰减

症期 31.9%，肌肉衰减症期 16.5%，严重肌肉衰减症期 21.8%。以往研究发现克罗恩病患者肌肉衰减发生率为 45.4%~68%^[4,6,8]。造成不同研究存在差异的原因可能在于收集病例的人种学特征及评估方法不同，且以往研究仅报道了克罗恩病患者肌肉衰减症的发病率，并未对不同分期进行报道。Melikoglu 等^[16]研究表明仅肌肉量减少与慢性骨关节炎患者的

残疾有关，克罗恩病患者不同程度肌肉衰减对患者预后的危害，还有待进一步研究。以往研究认为肌肉衰减在老年人群中高发，目前研究表明它与年轻人群的几种疾病也有关，如克罗恩病^[17]。肌肉衰减在克罗恩病患者中很常见，此外，它与术后重大并发症的风险增加有关^[18]。提示需关注克罗恩病患者肌肉情况，识别危险因素。

表 1 克罗恩病患者肌肉衰减的单因素分析

项目	例数	严重肌肉衰减症期	肌肉衰减症期	准肌肉衰减症期	正常	Z	P	
性别	女	73	14	6	1	52	6.247	0.000
	男	115	27	25	59	4		
婚姻状态	有配偶	132	24	21	42	45	-2.298	0.022
	无配偶	56	17	10	18	11		
BMI	<18.5	102	35	21	27	19	-5.283	0.000
	≥18.5	86	6	10	33	37		
疾病活动度	缓解期	163	31	25	53	54	-3.166	0.002
	活动期	25	10	6	7	2		
并发症(种)	≤2	139	23	20	49	47	-3.342	0.001
	≥3	49	18	11	11	9		
营养不良风险	低风险	78	7	9	27	35	-4.732	0.000
	高风险	110	34	22	33	21		

表 2 克罗恩病患者肌肉衰减影响因素的回归分析

变量	β	SE	Waldχ ²	P	OR	OR95%CI
常数						
截距 1	3.900	1.127	11.981	0.001	-	-
截距 2	6.018	1.182	25.937	0.000	-	-
截距 3	7.042	1.210	33.858	0.000	-	-
疲乏总分	0.035	0.013	6.875	0.009	1.036	1.009~1.062
性别	2.471	0.349	50.244	0.000	11.834	5.977~23.430
并发症	1.018	0.342	8.87	0.003	2.768	1.416~5.403
BMI	1.816	0.641	8.024	0.005	6.147	1.749~21.585
疾病活动度	1.260	0.437	8.293	0.004	3.525	1.495~8.306

3.2 克罗恩病患者肌肉衰减的独立危险因素

3.2.1 男性克罗恩病患者肌肉衰减风险高于女性，年龄有待研究 本研究提示男性肌肉衰减程度高一个等级的风险是女性的 11.834 倍，与有关研究结果^[2]一致。人体成分存在性别差异，与女性相比，男性具有瘦体组织较多，脂肪组织较少的特点，尽管男性四肢骨骼肌明显比女性发达，但随着年龄的增长，骨骼肌萎缩速率比女性快，肌肉衰减发病率高于女性^[19]。研究表明，年龄是肌肉衰减的独立危险因素，且随着年龄的增长，男性肌肉衰减几乎是女性的 2 倍^[20]。但本研究结果显示年龄对克罗恩病患者肌肉衰减无显著影响，有关年龄与克罗恩病患者肌肉衰减的关系需要进一步关注。

3.2.2 BMI 低的克罗恩病患者肌肉衰减风险高 本研究表明 BMI<18.5 的患者肌肉衰减高一个等级的风险是 BMI≥18.5 患者的 6.147 倍。首先，BMI 低于正常值的患者营养不良风险高，伴有多种并发症的可能性高，本研究单因素分析表明营养不良风险高的患者

肌肉衰减程度更高。中国肥胖问题工作组^[21]将 BMI 低于 18.5 归为营养不良。本研究发现 BMI 18.5 以下的患者占 56.9%。由于克罗恩病病因不明，患者往往害怕进食而加重疾病，导致食物摄入减少，肌肉蛋白质主要来源于食物，食物摄入减少肌肉蛋白合成减少。其次 BMI 低可能会导致克罗恩病患者活动水平下降，从而导致肌肉量及功能下降。研究发现 BMI 低于 21 是克罗恩病患者低体力活动水平的独立危险因素^[22]。然而 Ngeuleu 等^[23]发现类风湿关节炎的肌肉衰减与高 BMI 呈正相关，与本研究存在不同，原因可能是克罗恩病患者营养不良发生率高，高 BMI 患者较少，因此对于克罗恩病患者来说正常或稍高的 BMI 可能是一个保护性因素。但不排除高 BMI 不是克罗恩病患者肌肉衰减的危险因素，在未来研究中还有待考证。

3.2.3 疲乏水平高的患者肌肉衰减风险高 本研究表明疲乏评分每增加 1 分，其肌肉衰减程度高一个等级的风险增加 1.036 倍。疲乏是克罗恩病患者最常见的症状之一，具有发生率高、持续时间长且不能通过休息缓解等特点。研究显示 29%~77% 的克罗恩病患者有疲乏症状^[24]。Vogelaar 等^[25]发现存在疲乏症状的 IBD 患者体适能和肌力显著低于无疲乏症状者。赵媛媛等^[26]研究表明，67% 的 IBD 患者认为疲乏是限制活动的主要原因。疲乏的评估包含体力疲乏和活动减少，体力活动是保持肌肉整体功能最有效的方法。本研究克罗恩病患者活动水平普遍较低，活动水平下降势必会导致患者疲乏水平增加，肌肉质量

及肌肉力量下降。运动干预可以改善克罗恩病患者疲乏症状,提高肌肉及蛋白质含量^[27]。因此应注意评估克罗恩病患者的疲乏水平,对疲乏水平高的患者,应进一步评估其体力活动水平,进而采取针对性的干预措施。

3.2.4 活动期及并发症多的患者肌肉衰减风险更高

本研究结果表明处于活动期患者肌肉衰减程度高一个等级的风险是缓解期患者的 3.525 倍,并发症≥3 种患者肌肉衰减程度高一个等级的风险是≤2 种的 2.768 倍。活动期患者往往伴有多种并发症,并发症越多,疾病活动度评分越高。活动期患者体内炎症因子水平相应升高,包括 CRP、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、 γ 干扰素等。其中后三者可以直接诱导肌肉萎缩^[28]。在长期慢性炎症状态下,肌肉生长激素、胰岛素样生长因子等肌肉生长正向调节因子明显降低^[29]。其次,活动期及伴有并发症患者肠道功能下降,克罗恩病并发症以肠梗阻最常见,主要发生于小肠,可能与小肠的解剖学特点及反复慢性炎症造成的组织纤维化有关,小肠组织纤维化可导致营养摄入不足。此外,处于活动期的克罗恩病患者由于肠道炎症及肠梗阻往往不能正常进食,导致营养摄入不足,肌肉蛋白合成减少。因此,处于活动期和/或伴有并发症的克罗恩病患者,应注意控制炎症水平,加强营养支持治疗,尤其是肠内营养支持治疗。由于并发症对克罗恩病患者肌肉衰减具有影响,未来可探索不同的并发症对克罗恩病患者肌肉衰减的影响程度。

4 小结

克罗恩病患者肌肉衰减发生率较高,病因复杂,影响因素众多。应重视克罗恩病患者肌肉衰减情况,尤其需要关注男性、BMI 低、疲乏水平高、处于活动期及并发症多的患者。不同的研究包含不同的变量,影响克罗恩病肌肉衰减的因素存在差异,既反映其病程发展存在不一致性,也反映各研究病例选择的差异;此外,本研究为单中心横断面调查,样本量不大,存在一定局限性,因此分析克罗恩病患者肌肉衰减的危险因素需更大规模的多中心研究。

参考文献:

[1] 黎介寿. 认识克罗恩病的特性[J]. 中国实用外科杂志, 2013,33(7):535-537.

[2] Adams D W, Gurwara S, Silver H J, et al. Sarcopenia is common in overweight patients with inflammatory bowel disease and may predict need for surgery[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017,23(7):1182-1186.

[3] Zhang T, Ding C, Xie T, et al. Skeletal muscle depletion correlates with disease activity in ulcerative colitis and is reversed after colectomy[J]. *Clin Nutr*, 2016, 36(6):1586-1592.

[4] Holt D Q, Strauss B J, Lau K K, et al. Body composition analysis using abdominal scans from routine clinical care in patients with Crohn's Disease[J]. *Scand J Gastroenterol*,

2016,51(7):842-847.

[5] Pizzoferrato M, Sire R D, Ingravalle F, et al. Characterization of sarcopenia in an IBD population attending an Italian gastroenterology tertiary center[J]. *Nutrients*, 2019,11(10):1-10.

[6] 卞冬生,施咏梅. 炎症性肠病中的营养不良与少肌症[J]. *肠外与肠内营养*, 2018,25(1):56-61.

[7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中华炎症性肠病杂志*, 2018,2(3):173-187.

[8] 万霞,刘建平. 临床研究中的样本量估算:(2)观察性研究[J]. *中医杂志*, 2007,48(7):599-601.

[9] 苗雨. 多维疲劳量表中文版的修订及在军队基层医护人员中的应用研究[D]. 上海:第二军医大学, 2008.

[10] Kondrup J, Rasmussen H H, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. *Clin Nutr*, 2003,22(3):321-336.

[11] 焦伟国,瓮长水,朱才兴,等. 两种标准化的握力测试方式对健康青年握力测试结果的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2008,14(3):266-267.

[12] Cruz-Jentoft A J, Baeyens J P, Bauer J M, 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.

[13] Ian J, Baumgartner R N, Robert R, et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(4):413-421.

[14] 屈宁宁,李可基. 国际体力活动问卷中文版的信度和效度研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2004,25(3):265-268.

[15] 樊萌语,吕筠,何平平. 国际体力活动问卷中体力活动水平的计算方法[J]. *中华流行病学杂志*, 2014,35(8):961-964.

[16] Melikoglu A. Presarcopenia and its impact on disability in female patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arch Rheumatol*, 2017,32(1):53-59.

[17] Shigeki B, Masaya S, Azusa T, et al. Sarcopenia is a predictive factor for intestinal resection in admitted patients with Crohn's Disease[J]. *PLoS One*, 2017,12(6):180036.

[18] Eanna R, Daniel M, Ben C, et al. Sarcopenia and inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019,25(1):67-73.

[19] 陈敏,林轶凡,孙建琴,等. 老年人随年龄增加肌肉衰减变化特点研究[J]. *肠外与肠内营养*, 2012,19(5):13-16.

[20] Gallagher D, Visser M, De Meersman R E, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity[J]. *J Appl Physiol*, 1997,83(1):229-239.

[21] 中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组. 我国成人体重指数和腰围对相关疾病危险因素异常的预测价值:适宜体重指数和腰围切点的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2002,23(1):10-15.