



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.024

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.024

· 继续教育园地 ·

老年肌肉减少性肥胖与认知功能障碍相关性的研究进展

蔡钰莹 杨琳琳 张土明 罗金花 杨宇 冯德辉

【摘要】 肌肉减少性肥胖(SO)与认知功能障碍是老年人常见病,会随年龄增长影响人体健康。目前有研究发现二者关系密切,但具体发病机制尚不明确。本文重点阐述二者发病机制的研究进展,为后续深入研究提供参考。

【关键词】 肌肉减少性肥胖; 认知功能障碍; 老年; 研究进展

【中图分类号】 R589.2 【文献标识码】 A

肌肉减少性肥胖(SO)与认知功能障碍是老年人常见病,其患病率与增龄相关,可致使老年人身体机能下降,死亡风险增高,为家庭增加照护和医疗相关的经济负担。既往研究报道发现,SO与认知功能障碍关联密切,但具体发病机制仍不明

确^[1]。本文将从概述与相关发病机制两个方面对二者的相关性进行综述,为后续进一步深入研究提供参考。

一、认知功能障碍的概述

认知功能障碍指由多种原因导致的计算力、空间力、记忆力 and 语言执行能力等多种认知区域损害,可严重影响老年人晚年生活质量。其主要包含轻度认知功能障碍(MIC)和痴呆两大类。MCI是指正常认知功能进行性减退,逐渐转变为痴呆的过渡阶段。痴呆是指认知功能损害已导致患者日常生活能力明显下降的综合征。按病因可分为阿尔兹海默病(AD)、血管

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2022502);湛江市科技计划项目(2020B01166)

作者单位:524000 广东湛江,广东医科大学附属医院老年医学科

通讯作者:杨宇, E-mail: yangyu@gdmu.edu.cn;冯德辉, E-mail: fdh4866

@163.com

快手术治疗。

通过报道本例患者的诊治过程,旨在提高临床医生对于高钙危象的处理能力及疑难罕见 PHPT 病因的诊疗能力。对于可疑甲状旁腺来源的囊性纵隔占位,可通过超声引导下穿刺,抽取囊液进行 PTH 检测协助明确。对于定位不明确的 PHPT 患者,可采用联合不同的影像学检查手段提高定位的准确性。对于疑难危重高钙危象患者,应采取多学科协作的诊疗模式,提高救治的成功率。

参考文献

- [1] Gerber TS, Porubsky S. Benign lesions of the mediastinum[J]. Histopathology, 2024, 84(1):183-195.
- [2] Syred K, Weissferdt A. Non-Neoplastic Mediastinal Cysts[J]. Adv Anat Pathol, 2020, 27(5):294-302.
- [3] Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands[J]. Am J Surg, 2006, 191(3):418-423.
- [4] Roy M, Mazeh H, Chen H, et al. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients[J]. World J Surg, 2013, 37(1):102-106.
- [5] Zhu Y, Li NS, Lu L, et al. Hypercalcemic crisis due to a mediastinal parathyroid cyst diagnosed by ultrasound-guided fine needle aspiration[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(24):3731-3733.
- [6] Glynn N, Cunningham J, Tormey W, et al. Multiple functional parathyroid cysts[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(7):2641-2642.
- [7] Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: recent advances[J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(4):427-439.
- [8] Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with ^{99m}Tc-MIBI or ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(10):

1762-1771.

- [9] Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands[J]. Semin Nucl Med, 2005, 35(4):266-276.
- [10] Quak E, Blanchard D, Houdu B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(4):658-666.
- [11] Mathey C, Keyzer C, Blocklet D, et al. ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT Is More Sensitive Than ¹¹C-Methionine PET/CT for the Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Tissue in Primary Hyperparathyroidism[J]. J Nucl Med, 2022, 63(5):785-791.
- [12] López-Mora DA, Sizova M, Estorch M, et al. Superior performance of ¹⁸F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(3):572-578.
- [13] Boudousq V, Guignard N, Gilly O, et al. Diagnostic Performance of Cervical Ultrasound, ^{99m}Tc-Sestamibi Scintigraphy, and Contrast-Enhanced ¹⁸F-Fluorocholine PET in Primary Hyperparathyroidism[J]. J Nucl Med, 2022, 63(7):1081-1086.
- [14] Daoud A, Ronen O. Parathyroid Cystic Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Endocr Pract, 2023, 29(1):2-10.
- [15] Mendoza V, Ramirez C, Espinoza AE, et al. Characteristics of ectopic parathyroid glands in 145 cases of primary hyperparathyroidism[J]. Endocr Pract, 2010, 16(6):977-981.
- [16] Johnson NA, Yip L, Tublin ME. Cystic parathyroid adenoma: sonographic features and correlation with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT findings[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(6):1385-1390.
- [17] Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism[J]. Lancet, 2018, 391(10116):168-178.
- [18] Bentata Y, El Maghraoui H, Benabdelhak M, et al. Management of hypercalcaemic crisis in adults: Current role of renal replacement therapy[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(6):1053-1056.

(收稿日期:2024-06-02)

(本文编辑:李丹青)

性痴呆 (VaD)、路易体痴呆 (DLB) 和其他类型痴呆,其中最常见的是 AD,约占 50% ~ 70%。AD 的病理学改变为大脑神经元外蛋白质片段 β -淀粉样蛋白沉积、神经元内异常形式的 Tau 蛋白缠结、神经元轴索与突触异常和胶质细胞增生^[2]。AD 的常见发病机制是 β -淀粉样蛋白级沉积和 Tau 蛋白高度磷酸化:即 β -淀粉样蛋白水平增加,干扰突触处两个神经元之间通信,损伤树突突触,导致神经元死亡^[3];IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 等炎症因子异常触发突触处的神经元之间的信号传导,促使 Tau 蛋白高度磷酸化,并以毒性形式聚集在神经元,导致神经元丧失和功能障碍^[4]。因此,加强对认知功能障碍危险因素的理解,有利于对其早期识别及干预,从而可降低该类疾病的发生,减轻全球医疗的经济负担。

二、SO 的概述

SO 被定义为肥胖与肌肉减少症共存,其特点是脂肪含量堆积和肌肉减少^[5]。肥胖是由体内脂肪堆积过多和(或)异常分布引起的一种病态表现,通常伴有体重增加。肌肉减少症是指与年龄增长相关的骨骼肌质量和肌肉力量下降或身体功能衰退的老年综合征^[6]。有研究表明,体内脂肪含量增加会释放炎症细胞因子引起肌肉炎症反应,使肌肉萎缩并减弱肌肉力量;CD36 脂肪酸渗入骨骼肌进而改变肌纤维的固定方向,降低骨骼肌质量和功能减退^[7]。此外,全身性炎症反应会使肌生长因子,如肌生长抑制素、鸢尾素、IL-6 和 TNF- α 含量异常^[8]。鸢尾素大部分由骨骼肌产生,其通过促进白色脂肪转化为棕色脂肪来增加脂肪消耗^[9]。由此可见,肥胖和肌肉减少症的相互效应,促进脂肪组织增加和肌肉流失,加剧了 SO 的发生。

随着社会的老龄化发展,预计未来 35 年内将有近 2 亿人患有 SO,更易影响老年人健康状态。据报道,与肥胖或肌肉减少症患者相比,SO 患者虚弱风险增加了 2 倍,日常生活能力残疾、跌倒、骨折风险增加了近 2 倍,且更易患心脏代谢疾病和认知功能障碍,并与更高的全因死亡率相关,成为公共卫生领域的重点关注对象^[10-11]。

三、SO 与认知功能障碍相关的可能机制

SO 与认知功能障碍之间的关系逐渐受到人们的关注。有研究学者认为,老年 SO 是肥胖与肌肉减少症叠加并交叉的临床表型,对认知功能障碍产生“协同作用”,给老年人造成“双重”不良影响^[12]。

1. 肥胖与认知功能障碍

肥胖与认知功能障碍的发展相关。研究结果显示,高 BMI 的老年人患认知功能障碍风险更高^[13]。BMI 与 MCI 呈 U 形关系,BMI 偏离正常对认知有损害作用。但有些研究发现,BMI 可能在一定范围内是老年人认知功能的保护因素^[14],考虑可能是 BMI 不能反映身体脂肪组织位置及身体成分、不同研究对象年龄存在差异性。基于单纯使用 BMI 分析肥胖与认知功能障碍关系会有失准确性,李慧子等^[15]结合体脂率(PBF)、体脂肪量(BFM)等反映肥胖人体成分指标与认知功能进行研究,结果发现高 PBF、高 BFM 均存在较高的认知功能障碍风险,且与高 BMI 呈现一致性。综上可知,肥胖仍是认知功能障碍的危险

因素之一。

目前的研究观点认为,老年人高 BMI 可导致颞叶相关的纤维束长度缩短及髓磷脂缺失,进而截断大脑各个区域之间的神经传递和连接,使认知功能下降^[16]。肥胖使认知功能减退与炎症标志物的介导有关,体内脂肪堆积过量引发代谢综合征,包括全身性炎症反应、氧化应激和胰岛素抵抗,可使大脑出现海马体和前额叶皮质萎缩、小胶质细胞和星形胶质细胞变形、神经传导性降低、血脑屏障功能障碍等变化,进而损伤认知功能^[17]。

2. 肌肉减少症与认知功能障碍

肌肉减少症和认知功能障碍均与年龄增长相关,是影响老年人健康状态的两大重要疾病;大量研究表明,二者具有显著相关性。Lee 等^[18]研究指出,肌肉减少症与 MCI 显著相关,可能是认知功能障碍的决定因素。Ogawa 等^[19]研究证实,AD 每个阶段的肌肉减少症患者均高于认知功能正常人群,且 AD 患者性别不同在每个阶段肌肉功能和身体机能存在差异。Kim 等^[20]研究表明,认知功能障碍的老年男性患者发生肌肉减少症的风险更大。因此,肌肉减少症可增加认知功能障碍的风险,且二者可能双向关联。

但目前肌肉减少症与认知功能障碍之间存在关联的病理生理机制尚不完全清楚,仅有如下的合理假设:(1)肌肉活动量增大伴随着脑源性神经营养因子(BDNF)及胰岛素样生长因子(IGF)-1 含量增加,使新神经元和突触不断生长和分化,调节突触可塑性,从而改善认知功能^[21]。反之,由于老年人衰弱引起肌肉活动量不足进而减少 BDNF 和 IGF-1 的分泌,可能导致认知功能下降;(2)认知功能损伤可能出现运动神经元减少、运动单位缺失,进而转化为肌肉萎缩,导致肌肉质量和力量下降,最终发展为身体机能下降^[22];(3)两者可能受潜在的病理生理学过程影响,如伴随高龄出现的大脑控制运动和认知的功能区域存在重叠、 β -淀粉样蛋白沉积、脑白质高信号和动脉僵硬度增加、慢性炎症和氧化应激、胰岛素抵抗、激素水平改变、营养缺乏及肠道微生物群组成改变等^[23]。这表明肌肉减少症是认知功能障碍的危险因子,而认知功能障碍同样可导致肌肉减少症,两者互相影响,形成恶性循环。

3. SO 与认知功能障碍

SO 与认知功能降低显著相关,且比单纯性肥胖或肌肉减少症产生整体认知功能的表现更差。一项新加坡对社区居民的横断面研究发现,握力低和行走速度慢与即时记忆力减退有关,相比于单纯握力低、行走速度慢和肥胖,握力低和行走速度慢合并肥胖的居民发生认知功能受损的几率更大^[24]。另一项美国社区老年人研究数据证明,肌肉减少症未合并肥胖的患者仅在小范围的认知区域具有危险性,当合并肥胖后,患者出现认知功能降低的程度更深,涉及的认知区域范围更大^[25]。还有一项来自日本社区居民老年人研究结果显示,校正年龄、教育、营养状况和抑郁等混杂因素后,单纯肥胖组和肌肉减少症患者认知功能障碍风险没有明显差异,但 SO 组患者认知功能障碍风险增加了 2.5 倍^[26]。其病理生理机制可能受衰老过程中引发脂肪组织功能障碍、脂肪细胞因子、慢性炎症、氧化应激、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍和内皮功能障碍等负面因素

的影响,具体包括:(1)基于内脏肥胖过多增加了胰岛素抵抗,破坏骨骼肌保护所必需的肌肉蛋白的合成代谢,同时改变脂质代谢,增加全身炎症反应,破坏内皮层功能,影响血栓前状态和动脉粥样硬化,进而导致脑血管损伤并发认知功能障碍。此外,胰岛素降解酶可能在胰岛素与 β -淀粉样蛋白代谢之间起介导作用,而脑中 β -淀粉样蛋白与认知功能下降、神经变性和突触功能障碍有关^[3];(2)在 SO 状态下,炎症细胞因子增加,诱导小胶质细胞激活,破坏血脑屏障,影响突触功能和认知功能^[27];(3)由于肥胖、肌肉减少和衰老等多种病理因素使包含 BDNF、鸢尾素和组织蛋白酶 B (CTSB)在内的肌因子分泌水平降低。而 BDNF、鸢尾素和 CTSB 可通过激活能量代谢相关的蛋白激酶 B (Akt)和细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 信号传导来促进神经元的发育、存活和功能,有助于增强认知功能^[28]。

近期有研究学者提出,肠道-微生物群-脑轴和肌肉-肌运动-脑轴是 SO 与认知功能障碍的新介质^[29]。随着年龄增长,与衰老相关的炎症反应可能诱发微生物改变,受病原体、营养不良和生活质量降低的影响,肠黏膜通透性变差,这将引发肠道微生物组成改变(生态失调),增加包含 IL-6 和 TNF- α 在内的促炎细胞因子水平升高,进而增加海马炎症反应,使认知功能下降^[30]。此外,肠道菌群失调可能分别通过肌生长抑制素和肌萎缩 F-box-1 蛋白(atrogin-1)表达以及肠道神经系统和大脑之间的功能失调信号传导促进肌肉减少症和肥胖的发生,对肌肉质量和食欲产生负面影响,再通过全身炎症反应、胰岛素抵抗、氧化应激、激素失调等途径与几种肌肠脑信号通路相互作用,最终损伤大脑神经传导性,导致认知功能障碍^[29]。

四、总结与展望

SO 和认知功能障碍在老年人群中发病率及死亡率高,严重影响老年人生活水平。目前多数研究认为,SO 对老年人的认知功能障碍有协同作用,由于 SO 尚处于初步探索阶段,二者之间的病理生理机制仍处于推测阶段。未来研究可从分子或遗传途径上探讨 SO 与认知功能障碍之间的因果关系和生物学机制,提出有效措施,以有效地防止或延缓认知功能障碍发生。

参 考 文 献

- [1] Chen X, Cao M, Liu M, et al. Association between sarcopenia and cognitive impairment in the older people: a meta-analysis [J]. Eur Geriatr Med, 2022, 13 (4): 771-787.
- [2] 苏霄,赵世刚,赵婷婷,等.阿尔兹海默病发病机制的新进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2021,15(3):224-228.
- [3] 翟雅莉,王晓明.阿尔茨海默病的发病机制研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2023,22(2):139-142.
- [4] Scheiblich H, Trombly M, Ramirez A, et al. Neuroimmune Connections in Aging and Neurodegenerative Diseases [J]. Trends Immunol, 2020, 41 (4): 300-312.
- [5] Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement [J]. Obes Facts, 2022, 15 (3): 321-335.
- [6] 崔华,王朝晖,吴剑卿,等.老年人肌少症防控干预中国专家共识(2023)[J].中华老年医学杂志,2023,42(2):144-153.
- [7] 于冬妮,郭立新.骨骼肌内脂肪沉积对肌肉功能及代谢的影响[J].国际内分泌代谢杂志,2022,42(2):134-137.
- [8] 师燕,杨秋萍.肌少性肥胖发病机制的研究进展[J].中国临床研究,2023,36(1):156-160.

- [9] Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling [J]. Diabetes, 2014, 63 (2): 514-525.
- [10] Gandham A, Mesinovic J, Jansons P, et al. Falls, fractures, and areal bone mineral density in older adults with sarcopenic obesity: A systematic review and meta-analysis [J]. Obes Rev, 2021, 22 (5): e13187.
- [11] Evans K, Abdelhafiz D, Abdelhafiz AH. Sarcopenic obesity as a determinant of cardiovascular disease risk in older people: a systematic review [J]. Postgrad Med, 2021, 133 (8): 831-842.
- [12] 朱欢,王双,汤惠宇,等.老年肥胖性肌少症的临床研究进展[J].实用老年医学,2021(4):419-422.
- [13] Wang G, Tang HD, Zhuang JP, et al. Risk factors for cognitive decline in elderly people: findings from the two-year follow-up study in a Shanghai urban community [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 39 (4): 891-897.
- [14] 赵晨昭,李娇娇,张茗,等.老年人体质量指数与轻度认知功能障碍的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(10):1058-1062.
- [15] 李惠子,王磊,杨永向,等.老年人体质量指数和体成分与认知功能的相关性[J].中华老年多器官疾病杂志,2022,21(10):760-765.
- [16] Bolzenius JD, Laidlaw DH, Cabeen RP, et al. Impact of body mass index on neuronal fiber bundle lengths among healthy older adults [J]. Brain Imaging Behav, 2013, 7 (3): 300-306.
- [17] 吴永君,张维森,周柏靖,等.广州中老年人肌肉质量和内脏脂肪与代谢综合征的相关性研究[J].中国慢性病预防与控制,2022,30(6):452-456.
- [18] Lee I, Cho J, Hong H, et al. Sarcopenia Is Associated with Cognitive Impairment and Depression in Elderly Korean Women [J]. Iran J Public Health, 2018, 47 (3): 327-334.
- [19] Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, et al. Sarcopenia and Muscle Functions at Various Stages of Alzheimer Disease [J]. Front Neurol, 2018, 9: 710.
- [20] Kim M, Won CW. Sarcopenia Is Associated with Cognitive Impairment Mainly Due to Slow Gait Speed: Results from the Korean Frailty and Aging Cohort Study (KFACS) [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16 (9): 1491.
- [21] Beeri MS, Sonnen J. Brain BDNF expression as a biomarker for cognitive reserve against Alzheimer disease progression [J]. Neurology, 2016, 86 (8): 702-703.
- [22] Tolea MI, Galvin JE. Sarcopenia and impairment in cognitive and physical performance [J]. Clin Interv Aging, 2015, 10: 663-671.
- [23] 陈菲,李维辛.肌少症与认知障碍相关性的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2020,15(11):641-644,651.
- [24] Tou NX, Wee SL, Pang B, et al. Associations of fat mass and muscle function but not lean mass with cognitive impairment: The Yishun Study [J]. PLoS One, 2021, 16 (8): e0256702.
- [25] Tolea MI, Chrisphonte S, Galvin JE. Sarcopenic obesity and cognitive performance [J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1111-1119.
- [26] Wang H, Hai S, Liu YX, et al. Associations between Sarcopenic Obesity and Cognitive Impairment in Elderly Chinese Community-Dwelling Individuals [J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23 (1): 14-20.
- [27] Valcarcel-Ares MN, Tucsek Z, Kiss T, et al. Obesity in Aging Exacerbates Neuroinflammation, Dysregulating Synaptic Function-Related Genes and Altering Eicosanoid Synthesis in the Mouse Hippocampus: Potential Role in Impaired Synaptic Plasticity and Cognitive Decline [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, 74 (3): 290-298.
- [28] Severinsen M, Pedersen BK. Muscle-Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines [J]. Endocr Rev, 2020, 41 (4): 594-609.
- [29] Jung CH, Mok JO. Recent Updates on Associations among Various Obesity Metrics and Cognitive Impairment: from Body Mass Index to Sarcopenic Obesity [J]. J Obes Metab Syndr, 2022, 31 (4): 287-295.
- [30] Qi Y, Goel R, Kim S, et al. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging [J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18 (9): 810. e1-810. e4.

(收稿日期:2023-05-06)

(本文编辑:李昊阳)