

结直肠癌相关肌肉减少症的研究进展

张莹¹, 孙淑凤², 朱永健²

(1 青岛大学护理学院, 山东 青岛 266071; 2 烟台毓璜顶医院)

[摘要] 目的 肌肉减少症(肌少症)是结直肠癌病人的并发症之一,与多种疾病不良结局密切相关。本文就结直肠癌病人肌少症的定义、发病机制、影响因素及干预措施进行综述,旨在为预防和干预结直肠癌并发肌少症提供借鉴。

[关键词] 肌减少症;结直肠肿瘤;综述

[中图分类号] R746.4;R735.34

[文献标志码] A

[文章编号] 2096-5532(2023)01-0151-04

doi:10.11712/jms.2096-5532.2023.59.026

[开放科学(资源服务)标识码(OSID)]



[网络出版] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/37.1517.R.20230303.0854.001.html>; 2023-03-03 15:41:41

RESEARCH ADVANCES IN SARCOPENIA IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER ZHANG Ying, SUN Shufeng, ZHU

Yongjian (School of Nursing, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] Sarcopenia is one of the complications in patients with colorectal cancer, and is closely associated with a variety of adverse outcomes. This paper reviews the definition, pathogenesis, influencing factors, and intervention measures of sarcopenia in patients with colorectal cancer, aiming to provide a reference for the prevention and intervention of sarcopenia in patients with colorectal cancer.

[KEY WORDS] sarcopenia; colorectal neoplasms; review

肌少症是以骨骼肌质量减少、力量和功能降低为主要特征的一种退行性综合征^[1]。因肿瘤病人常合并厌食、营养不良及全身炎症反应,机体蛋白质合成和降解失衡,使机体转变为高分解和低合成代谢状态,导致肌少症的发生。而结直肠癌病人由于消化吸收不良,较一般肿瘤更易发生肌少症。研究表明,结直肠癌病人肌少症的患病率为12%~71%^[2]。肌少症不仅会增加结直肠癌病人住院时间、术后感染发生率,还会降低病人的远期预后^[3-4]。本文主要对结直肠癌病人肌少症的定义、发病机制、影响因素及干预措施进行综述,从而为结直肠癌并发肌少症的防治提供依据。

1 肌少症的定义

肌少症于1989年由ROSENBERG首次提出,泛指与年龄相关的肌量损失和肌力下降^[5]。2010年欧洲老年人肌少症工作组(EWGSOP)进一步将肌少症定义为:一种进行性、广泛性的骨骼肌质量及力量下降,以及由此导致的身体残疾、生活质量下降及死亡等不良后果的综合征^[6]。

2 结直肠癌相关肌少症的发病机制

2.1 全身性炎症

肿瘤可导致全身性炎症反应的发生,当机体发生炎症反应时会释放促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏

死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等,这些促炎细胞因子过多地积累在骨骼肌中,就会发生肌肉萎缩,导致肌少症的发生^[7]。SCHEEDE-BERGDAHL等^[8]检测晚期癌症病人的C反应蛋白和促炎细胞因子(IL-6、IL-1 β 和TNF- α),结合癌症的不同临床特征,发现高水平的TNF- α 和IL-1 β 与肌少症的发生显著相关,肌少症的发生与IL-6水平呈正相关趋势。一项针对结直肠癌的研究发现,病人的炎症指标越高,患有肌少症的风险就越大^[9]。

2.2 蛋白质合成与分解失衡

身体能量的过度消耗是发生肌少症的重要因素。人体在肿瘤状态下,骨骼肌细胞内的蛋白质分解系统处于激活状态,这与泛素-蛋白酶体系统(UPS)和钙蛋白酶有密切关系。有研究显示,癌症病人肌肉中UPS的肌肉特异性E3泛素连接酶表达增加,致使肌肉蛋白质分解,促进肌肉的萎缩^[10]。钙蛋白酶依赖性的肌丝断裂是肌丝降解的第一步,在肌肉萎缩中起关键作用,有学者发现肿瘤病人肌肉中钙蛋白酶表达增加,促进肿瘤相关的肌肉丢失,并且发现抑制钙蛋白酶的活性可以减少肌肉丢失^[11]。

2.3 自噬

自噬是细胞分解不必要或功能失调的细胞器的正常生理过程。在癌症病人中,肿瘤细胞可利用自噬作用使自身在营养缺乏的环境中得以存活^[12]。自噬在肌肉的动态平衡中起着重要的作用。FOXO转录因子家族通过多种不同的信号转导途径参与细胞周期停滞、细胞凋亡等免疫相关调节,诱导增加肌肉自噬降解的基因表达,从而导致肌少症的发生^[13]。有研究发现,癌症小鼠的肌肉自噬会加剧肌肉萎缩,这被认为与激活有丝分裂和线粒体功能受损有关^[14]。

[收稿日期] 2022-02-24; **[修订日期]** 2022-11-28

[基金项目] 烟台市科技计划项目(2019MSGY131)

[第一作者] 张莹(1998-),女,硕士研究生。

[通信作者] 朱永健(1971-),女,硕士,主任护师。E-mail: yty-hdzyj@126.com。

2.4 肠道菌群及其代谢物

有研究结果显示,在结直肠癌病人的肿瘤组织中可以检测出较高含量的核梭菌、大肠埃希菌和消化链球菌菌种,而所谓的保护性菌属包括罗氏菌、梭菌和双歧杆菌在内的细菌数量明显减少^[15]。乳酸双歧杆菌参与肠道内蛋白质分解为氨基酸的过程,产生短链脂肪酸(SCFAs)用于能量生产,刺激胰岛素生长因子-1(IGF1)/mTOR 通路,促进肌肉蛋白合成相关基因的表达,而极小链球菌和瘤胃球菌的增加会导致肌肉损伤^[16]。VARIAN 等^[17]研究显示,通过上调 Forkhead Box N1 (FoxN1)转录因子,给癌症小鼠模型注射罗伊乳杆菌可以抑制肌少症的发生。

3 结直肠癌病人发生肌少症的危险因素

3.1 年龄

肌少症泛指一种与年龄相关的肌肉质量和肌肉功能减退的综合征。随着年龄的增加,肌肉质量和功能都会有不同程度的衰减。BROUGHMAN 等^[18]调查了老年结直肠癌病人肌少症的患病状况,结果显示有 57.5% 的病人并发肌少症,这表明肌少症在老年结直肠癌病人中较为普遍。结直肠癌会引起全身炎症反应,引发厌食、新陈代谢、神经内分泌系统的一系列改变,从而激活肌肉蛋白质分解,导致肌少症的发生;而老年人体内的促炎细胞因子较正常水平高,所以会加速肌肉蛋白质分解,成为肌少症发生的诱因。

3.2 性别

有研究发现,性别与肌少症之间也存在着一定的关联。XIAO 等^[19]对 3 262 例结直肠癌病人调查显示,与男性病人相比,女性病人发生肌少症的可能性低。另有研究利用双能 X 线吸收法测定(DXA)对 493 例癌症病人进行肌少症的诊断,结果显示肌少症的患病率为 11.2%,其中男性为 30.1%,女性为 0.6%^[20]。提示男性人群可能更易患肌少症。

3.3 病理分期

结直肠癌的病理分期在一定程度上影响肌少症的发生与发展。XIAO 等^[19]调查结直肠癌病人的医学和人口学特征与肌少症的关系,发现与 I 期病人相比,II、III 期结直肠癌病人发生肌少症的可能性更高。因此,需要对肿瘤病理分期较晚的结直肠癌病人尽早进行营养以及运动的干预,从而延缓肌少症的发生与发展。

3.4 营养状况

结直肠癌病人由于疾病本身的特点,蛋白质的摄入量减少、消耗增多,增加了肌少症的发生率。一些膳食中蛋白质来源的化合物已被证明在肌肉的合成代谢中具有特定的作用,例如支链氨基酸能够增加蛋白质合成和净平衡,而补充亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸可促进肌肉蛋白质合成,减缓肌肉损失^[21]。GILLIS 等^[22]研究显示,乳清蛋白营养支持可显著改善结直肠癌围手术期病人的步行能力和机体的恢复。体质指数(BMI)是评价成人团体营养状况的常用指标。VASHI 等^[23]研究显示,并发肌少症的结直肠癌病人 BMI 普遍低于未并发肌少症的病人。SOUZA 等^[24]对结直肠癌

病人发生肌少症的影响因素进行分析发现,在控制潜在混杂因素的多因素模型中,BMI 是肌少症的独立预测因子。另有研究显示,维生素 D 可通过稳定血钙、血磷水平间接作用于骨骼肌,从而保持其正常的肌肉功能^[25]。我国抗癌协会肿瘤营养治疗指南将补充维生素 D 作为肌少症联合治疗措施的 A 类推荐^[26]。

3.5 体力活动缺乏

体力活动减少是肌少症的影响因素。结直肠癌病人由于肿瘤的消耗作用,其体力活动明显低于正常人。FOONG 等^[27]用原始加速度计对老年人的活动强度进行分析,结果显示体力活动与瘦肉质量百分比和下肢力量呈正相关关系,表明较强的体力活动可以增加肌肉质量。抗阻运动是一种能够显著提高肌肉质量和力量的运动方式,BINDER 等^[28]研究显示,渐进式抗阻训练可以有效提高老年人的肌肉质量和力量。

3.6 其他因素

GABAT 等^[29]对 164 例病人研究发现,吸烟和饮酒均为肌少症的重要预测因素。DERKSEN 等^[30]对 300 例结直肠癌病人研究显示,吸烟的结直肠癌病人的骨骼肌指数明显低于不吸烟者。还有研究显示,性激素在维持骨骼肌肉稳态方面起着重要的作用,肌少症在男性中比较常见,而性腺功能低下是男性发生肌少症的一个重要因素^[31]。睾酮是一种有效的合成代谢因子,通过雄激素受体信号促进蛋白质合成和肌肉再生^[32]。

4 肌少症对结直肠癌的影响

肌少症对结直肠癌病人术后的结局有很大的影响。师立鹏^[33]研究显示,399 例结直肠癌病人中有 284 例合并肌少症,肌少症组病人术后并发症的发生率明显高于非肌少症组(39.3% vs 28.7%)。LIEFFERS 等^[33]同样发现,结直肠癌并发肌少症的病人住院时间长,术后感染发生率高,术后康复治疗需求大,且上述差异在 65 岁以上人群更显著。

SUEDA 等^[34]随访了 211 例结直肠癌病人,发现肌少症会影响病人的特异性生存期、总生存期和无病生存期;此外,与非肌少症组相比,肌少症组 III 期结直肠癌病人的 5 年无病生存期显著缩短。因此,预防和改善肌少症是治疗结直肠癌的关键。

5 治疗

5.1 营养干预

营养干预能够在一定程度上提高结直肠癌病人的生活质量,因此,很多研究者认为营养干预,特别是增加病人机体蛋白质和氨基酸的摄入,对肌少症的预防甚至治疗有一定的作用^[35]。ZDZIEBLIK 等^[36]研究显示,给予结直肠癌病人营养干预(15 g/d 胶原肽),可以使病人的肌肉力量得到明显的提升。TAN 等^[37]调查口服营养制剂对结直肠癌术后有营养风险病人的影响,结果显示使用营养制剂的结直肠癌病人(试验组)的骨骼肌肌肉指数明显高于正常饮食的病人(对照

组),且试验组肌少症的发生率明显低于对照组。

5.2 运动干预

运动干预可以明显提高病人的肌肉力量和质量。运动干预包括有氧运动和抗阻运动。

有氧运动可以提高心肺耐力,改善心血管和肺的功能。已有研究证实,有氧运动可以维持肌肉质量^[38-39]。MOUG等^[40]对44例直肠癌病人进行随机分组,试验组给予13~17周电话引导步行计划,结果显示有65%的病人肌肉质量得到了明显提高;而只进行常规护理的病人(对照组)有67%肌肉质量大大下降。另有研究显示,有氧训练对肿瘤病人有利,尤其是对体质量超标的病人,可减少多余的脂肪,但是在增加肌肉质量和力量方面不如抗阻训练^[39]。

抗阻运动是肌肉克服外来阻力时进行的一种主动运动,因为外部的阻力可以造成肌肉收缩,所以训练后可以增长肌肉密度、强度和持久度。抗阻运动可以有效延缓肌少症的发展。DOLIN等^[41]以100例结直肠癌病人为研究对象进行随机分组对照研究,结果显示,给予术前和术后阻力锻炼计划12周后病人的肌肉力量得到了明显的提升。

5.3 营养与运动联合干预

癌症病人营养指南建议对肌少症病人进行营养与运动联合干预^[42]。LI等^[43]研究显示,给予结直肠癌术后病人营养和运动联合干预,可以有效延缓肌少症的发展。澳大利亚临床肿瘤学会关于癌症相关营养不良和肌肉减少的立场声明提到,所有与癌症相关的肌少症病人均应进行营养治疗、有针对性的运动和体力活动,为了使营养治疗达到最佳效果,需要与运动干预同时进行^[44]。

6 小结与展望

结直肠癌与肌少症关系密切,肌少症会影响结直肠癌病人的治疗效果,将肌少症纳入结直肠癌病人治疗前的临床评估具有重要意义。目前,许多研究在发病机制、干预措施方面存在着异质性,未来需要更多的研究去解决这些问题,减少结直肠癌病人肌少症的发生,改善预后。

[参考文献]

- [1] 严淑,陆亚华,汪良芝. 老年肌少症的诊治和研究新进展[J]. 中国老年学杂志, 2018,38(22):5610-5613.
- [2] 余静,周福祥. 肌肉减少症在胃肠道肿瘤中的临床意义[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017,4(4):483-488.
- [3] LIEFFERS J R, BATHE O F, FASSBENDER K, et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery[J]. British Journal of Cancer, 2012,107(6):931-936.
- [4] MALIETZIS G, CURRIE A C, ATHANASIOU T, et al. Influence of body composition profile on outcomes following colorectal cancer surgery[J]. The British Journal of Surgery, 2016,103(5):572-580.
- [5] NG S C, WONG S H. Colorectal cancer screening in Asia[J]. British Medical Bulletin, 2013,105(1):29-42.
- [6] DUFOUR A B, HANNAN M T, MURABITO J M, et al. Sarcopenia definitions considering body size and fat mass are associated with mobility limitations; the Framingham Study [J]. The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2013,68(2):168-174.
- [7] ARGILÉS J M, BUSQUETS S, FELIPE A, et al. Molecular mechanisms involved in muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2005,37(5):1084-1104.
- [8] SCHEEDE-BERGDAHL C, WATT H L, TRUTSCHNIGG B, et al. Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia[J]? Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), 2012,31(1):85-88.
- [9] COSTAMAGNA D, DUELEN R, PENNA F, et al. Interleukin-4 administration improves muscle function, adult myogenesis, and lifespan of colon carcinoma-bearing mice[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2020,11(3):783-801.
- [10] YUAN L, HAN J, MENG Q Y, et al. Muscle-specific E3 ubiquitin ligases are involved in muscle atrophy of cancer cachexia: an in vitro and in vivo study[J]. Oncology Reports, 2015,33(5):2261-2268.
- [11] ZENG X L, CHEN P, ZHAO L, et al. Acylated and unacylated ghrelin relieve cancer cachexia in mice through multiple mechanisms[J]. The Chinese Journal of Physiology, 2020,63(5):195-203.
- [12] 高雅,邢皓,于爱鸣. 自噬与肿瘤[J]. 中国科技信息, 2012(14):115-136.
- [13] MAMMUCARI C, MILAN G, ROMANELLO V, et al. FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle in vivo[J]. Cell Metabolism, 2007,6(6):458-471.
- [14] PENNA F, BALLARÒ R, MARTINEZ-CRISTOBAL P, et al. Autophagy exacerbates muscle wasting in cancer Cachexia and impairs mitochondrial function[J]. Journal of Molecular Biology, 2019,431(15):2674-2686.
- [15] JANNEY A, POWRIE F, MANN E H. Host-microbiota maladaptation in colorectal cancer[J]. Nature, 2020,585(7826):509-517.
- [16] NI LOCHLAINN M, BOWYER R C E, STEVES C J. Dietary protein and muscle in aging people: the potential role of the gut microbiome[J]. Nutrients, 2018,10(7):929.
- [17] VARIAN B J, GOURISHETTI S, POUTAHIDIS T, et al. Beneficial bacteria inhibit cachexia[J]. Oncotarget, 2016,7(11):11803-11816.
- [18] BROUGHMAN J R, WILLIAMS G R, DEAL A M, et al. Prevalence of sarcopenia in older patients with colorectal cancer [J]. Journal of Geriatric Oncology, 2015,6(6):442-445.
- [19] XIAO J J, CAAN B J, CESPEDES FELICIANO E M, et al. The association of medical and demographic characteristics with sarcopenia and low muscle radiodensity in patients with nonmetastatic colorectal cancer[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2019,109(3):615-625.

- [20] KIM E Y, KIM K, KIM Y S, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia in Korean cancer survivors: based on data obtained by the Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2008—2011[J]. *Nutrition and Cancer*, 2017, 69(3):394-401.
- [21] BORACK M S, VOLPI E. Efficacy and safety of leucine supplementation in the elderly[J]. *The Journal of Nutrition*, 2016, 146(12):2625S-2629S.
- [22] GILLIS C, LOISELLE S E, FIORE J F Jr, et al. Prehabilitation with whey protein supplementation on perioperative functional exercise capacity in patients undergoing colorectal resection for cancer: a pilot double-blinded randomized placebo-controlled trial[J]. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 2016, 116(5):802-812.
- [23] VASHI P G, GORSUCH K, WAN L, et al. Sarcopenia supersedes subjective global assessment as a predictor of survival in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0218761.
- [24] SOUZA B U, SOUZA N C S, MARTUCCI R B, et al. Factors associated with sarcopenia in patients with colorectal cancer[J]. *Nutrition and Cancer*, 2018, 70(2):176-183.
- [25] CARLBERG C, HAQ A. The concept of the personal vitamin D response index[J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2018, 175:12-17.
- [26] 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会. 肌肉减少症营养治疗指南[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2015, 2(3):32-36.
- [27] FOONG Y C, CHHERAWALA N, AITKEN D, et al. Accelerometer-determined physical activity, muscle mass, and leg strength in community-dwelling older adults[J]. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2016, 7(3):275-283.
- [28] BINDER E F, YARASHESKI K E, STEGER-MAY K, et al. Effects of progressive resistance training on body composition in frail older adults: results of a randomized, controlled trial[J]. *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2005, 60(11):1425-1431.
- [29] GABAT J A L, FALTADO A L Jr, SEDURANTE M B, et al. Association of obesity and sarcopenia among adult Filipinos[J]. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 2018, 4(3):109-113.
- [30] DERKSEN J W G, KURK S A, OSKAM M J, et al. Factors contributing to cancer-related muscle wasting during first-line systemic treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *JNCI Cancer Spectrum*, 2019, 3(2):pkz014.
- [31] GREISING S M, BALTGALVIS K A, LOWE D A, et al. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis[J]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2009, 64A(10):1071-1081.
- [32] ANDERSON L J, LIU H M, GARCIA J M. Sex differences in muscle wasting[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2017, 1043:153-197.
- [33] 师立鹏. 肌肉减少症对结直肠癌外科临床结局的影响[D]. 青岛:青岛大学, 2017.
- [34] SUEDA T, TAKAHASHI H, NISHIMURA J, et al. Impact of low muscularity and myosteatosis on long-term outcome after curative colorectal cancer surgery: a propensity score-matched analysis[J]. *Diseases of the Colon and Rectum*, 2018, 61(3):364-374.
- [35] IRITANI S, IMAI K, TAKAI K, et al. Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Gastroenterology*, 2015, 50(3):323-332.
- [36] ZDZIEBLIK D, OESSER S, BAUMSTARK M W, et al. Collagen peptide supplementation in combination with resistance training improves body composition and increases muscle strength in elderly sarcopenic men: a randomised controlled trial[J]. *The British Journal of Nutrition*, 2015, 114(8):1237-1245.
- [37] TAN S J, MENG Q Y, JIANG Y, et al. Impact of oral nutritional supplements in post-discharge patients at nutritional risk following colorectal cancer surgery: a randomised clinical trial[J]. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2021, 40(1):47-53.
- [38] 付素华. 老年肌少症患者护理干预策略[J]. *当代护士(上旬刊)*, 2018, 25(4):9-12.
- [39] SHORT K R, VITTONI J L, BIGELOW M L, et al. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2004, 286(1): E92-E101.
- [40] MOUG S J, BARRY S J E, MAGUIRE S, et al. Does prehabilitation modify muscle mass in patients with rectal cancer undergoing neoadjuvant therapy? A subanalysis from the REX randomised controlled trial[J]. *Techniques in Coloproctology*, 2020, 24(9):959-964.
- [41] DOLIN T G, MIKKELSEN M, JAKOBSEN H L, et al. Geriatric assessment and intervention in older vulnerable patients undergoing surgery for colorectal cancer: a protocol for a randomised controlled trial (GEPOC trial)[J]. *BMC Geriatrics*, 2021, 21(1):88.
- [42] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clinical Nutrition*, 2017, 36(1):11-48.
- [43] LI C, CARLI F, LEE L, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study[J]. *Surgical Endoscopy*, 2013, 27(4):1072-1082.
- [44] KISS N, LOELIGER J, FINDLAY M, et al. Clinical Oncology Society of Australia: position statement on cancer-related malnutrition and sarcopenia[J]. *Nutrition & Dietetics: the Journal of the Dietitians Association of Australia*, 2020, 77(4):416-425.