

## 类风湿关节炎相关性肌少症的研究进展

张文典<sup>1</sup>, 徐云<sup>1</sup>, 刘中华<sup>1</sup>, 贺佐梅<sup>2</sup>, 邱风云<sup>3</sup>

1. 湘潭市第一人民医院, 湖南湘潭 411101; 2. 湖南省中西医结合医院 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南长沙 410006;

3. 湘潭市岳塘区书院路社区卫生服务中心, 湖南湘潭 411101

**[摘要]** 肌少症是一种与年龄增长相关的老年综合征, 主要特征包括肌肉力量与质量下降以及躯体功能障碍。该疾病可增加跌倒、骨折和残疾风险, 延长住院时间, 并增加术后并发症发生率。近年来, 肌少症在类风湿关节炎(RA)等自身免疫性疾病患者中愈发常见, 可能引发机体功能失代偿, 降低生活质量, 甚至危及生命。因此, 系统总结 RA 相关性肌少症的发病机制与治疗进展, 对改善 RA 临床诊疗具有重要意义。

**[关键词]** 类风湿关节炎; 肌少症; 自身免疫性疾病; 炎症

**[中图分类号]** R593.22

**[文献标识码]** A

### Research progress on rheumatoid arthritis-associated sarcopenia

ZHANG Wendian<sup>1</sup>, XU Yun<sup>1</sup>, LIU Zhonghua<sup>1</sup>, HE Zuomei<sup>2</sup>, QIU Fengyun<sup>3</sup>

1. The First People's Hospital of Xiangtan City, Xiangtan 411101, Hunan, China; 2. Hunan Provincial Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China; 3. Community Health Service Center, Shuyuan Road, Yuetang District, Xiangtan City, Xiangtan 411101, Hunan, China

**[ABSTRACT]** Sarcopenia is an age-related geriatric syndrome characterized by decreased muscle strength and mass, as well as physical dysfunction. This disease can increase the risk of falls, fractures, and disabilities, prolong hospitalization time, and increase the incidence of postoperative complications. In recent years, sarcopenia has become increasingly common in patients with autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis(RA), which may cause functional decompensation, reduce quality of life, and even endanger life. Therefore, summarizing the pathogenesis and treatment progress of RA related sarcopenia is of great significance for improving the clinical diagnosis and treatment of RA.

**[KEY WORDS]** rheumatoid arthritis; sarcopenia; autoimmune diseases; inflammation

肌少症,是指骨骼肌质量、肌肉力量和肌肉功能(如行走速度、握力等)全面下降的一种综合性病症。该疾病不仅仅是因为年龄增长导致的自然肌肉流失,更是一种疾病状态,会显著增加跌倒、骨折、失能甚至死亡的风险<sup>[1]</sup>。肌少症最初常见于老年人群,但近年来在患有自身免疫性疾病的年轻患者中也见报道。根据病因,肌少症可分为两类:病因不明且与增龄相关的“原发性肌少症”,以及由类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等明确疾病所引起的“继发性肌少症”<sup>[2]</sup>。RA等自身免疫性疾病患者易并发肌少症,其核心风险因素包括慢性炎症及免疫反应失调。

### 1 肌少症

肌少症的概念于1989年由Irwin Rosenberg首次提出并尝试定义;2010年欧洲老年肌少症工作组(European working group on sarcopenia in older people, EWGSOP)将其定义为一种以骨骼肌质量与力量进行性、全身性下降为特征,导致身体功能下降、死亡等不良后果的综合征<sup>[3]</sup>。2016年10月,肌少症被纳入《国际疾病分类第十次修订本》的疾病分类中<sup>[4]</sup>。2019年EWGSOP对其定义作出重要调整:以低肌肉力量为核心诊断指标,确诊需同时满足低肌肉力量和低肌肉质量条件,并按体能表现分

**[收稿日期]** 2025-05-18

**[修回日期]** 2025-08-18

**[基金项目]** 国家青年科学基金项目(82205227);湘潭市科学技术局科技计划创新项目(SF-ZDJH20231040);湘潭市科学技术局项目(ZZ-YFTR20244009)

**[作者简介]** 张文典,硕士,主治医师,研究方向为全科医学,E-mail为374087680@qq.com。通信作者徐云,硕士,主治医师,研究方向为中医筋伤与骨病防治的临床应用,E-mail为514323962@qq.com。

级和设定新临界值——低肌肉力量提示可能患病,合并低肌肉质量可确诊,若同时存在低肌肉力量、低肌肉质量和低体能则判定为严重肌少症<sup>[5]</sup>。亚洲肌少症工作组采纳类似定义,但因 EWGSOP 的临界值基于高加索人群数据,亚洲肌少症工作组据此制定了适用于亚洲人群的临界值<sup>[6]</sup>。

《中国肌肉减少症诊疗指南(2024版)》提出的诊断标准包括<sup>[7]</sup>:低肌量(以四肢骨骼肌质量指数为指标,双能 X 线吸收法测定男性 $<7.0 \text{ kg/m}^2$ ,女性 $<5.4 \text{ kg/m}^2$ ;多频生物电阻抗法测定男性 $<7.0 \text{ kg/m}^2$ 、女性 $<5.7 \text{ kg/m}^2$ )、低肌力(男性握力 $<28.0 \text{ kg}$ 、女性 $<18.0 \text{ kg}$ )、躯体功能障碍(符合以下任一条件,即日常步速 $<1 \text{ m/s}$ 、5 次起坐总时间 $\geq 12 \text{ s}$ ,或简易体能测试得分 $\leq 9$ 分),三项指标同时符合,可诊断为严重肌少症。

## 2 RA 相关性肌少症

RA 相关性肌少症是一种预后不良的临床综合征,以进行性、全身性骨骼肌质量及肌力下降为特征,可导致机体功能失代偿,降低生活质量甚至增加死亡风险<sup>[8]</sup>。

RA 是一种慢性自身免疫性疾病,以滑膜炎为主要病理改变,常表现为对称性、侵袭性关节炎,可导致关节畸形与功能丧失,并可累及关节外器官。研究表明,RA 患者中肌少症患病率显著高于普通人群<sup>[9]</sup>。

RA 与肌少症密切相关<sup>[10]</sup>:慢性炎症激活可促使促炎性细胞因子过度表达,超过阈值即触发蛋白水解反应,引起骨骼肌流失。同时,肌肉消耗与肌力下降会减少内源性肌生成抑制素的分泌。炎症因子亦与脂肪组织内分泌功能相关,脂肪组织可促进其合成与释放;而运动不足和营养不良也会增加 RA 患者发生肌少症的风险。在炎症环境中,破骨细胞异常增殖分化,过度抑制成骨细胞活性并增强骨吸收,加剧骨质流失,该过程与炎症细胞因子的激活密切相关。

RA 相关性肌少症的诊断标准需同时满足 RA 确诊和肌少症确诊依据<sup>[11]</sup>。诊断流程包括风险筛查、肌少症评估、诊断与鉴别诊断。

## 3 RA 相关性肌少症的发病机制

### 3.1 炎症细胞因子与蛋白代谢失衡

慢性炎症是 RA 患者发生肌少症的关键诱因。滑膜巨噬细胞活化后释放肿瘤坏死因子(tumor nec-

rosis factor, TNF)、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6 等炎症因子,通过抑制肌肉合成、增强蛋白降解,并激活核因子(nuclear factor, NF)- $\kappa$ B 及腺苷三磷酸-泛素通路,加速蛋白质分解;中和此类细胞因子可减轻肌肉消耗<sup>[12]</sup>。IL-6 抑制胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-1 介导的蛋白质合成,两者失衡会增加 RA 患者残疾和肌少症风险;TNF- $\alpha$  通过激活 NF- $\kappa$ B 相关通路,最终导致肌萎缩;IL-1 $\beta$  诱导丝裂原激活蛋白激酶活化从而加速蛋白降解,并与 TNF- $\alpha$  协同作用,进一步加剧肌肉损失。抗 TNF、IL-6 等生物类改善病情抗风湿药可阻断相关因子,抑制蛋白质分解<sup>[13]</sup>。

### 3.2 糖皮质激素的影响

尽管糖皮质激素(glucocorticoids, GC)可改善 RA 病情,但长期或大剂量使用会导致肌萎缩、骨密度降低及肌少症风险升高。Kangalgil 等<sup>[14]</sup>研究表明,GC 与成人 RA 相关性肌少症呈正相关。在分子层面上,GC 通过激活叉头框蛋白 O(Forkhead box protein O, FOXO)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,或上调肌生成抑制素,诱导肌萎缩和蛋白分解。

### 3.3 生长激素轴与 IGF-1 的作用

生长激素(growth hormone, GH)轴及 IGF-1 可能参与肌少症的发展,具体机制尚不明确。IGF-1 由肝脏和骨骼肌等组织分泌,在年轻人中含量较高。RA 疾病活动度高或使用大剂量 GC 时,肌肉 IGF-1 水平降低,导致蛋白质合成减少和肌细胞功能异常。研究表明,高表达环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2 伴随 IGF-1 减少,非甾体抗炎药可逆转 COX 激活并增加 IGF-1,提示 COX-2 可能通过影响 GH-IGF 轴导致炎性关节炎相关肌少症<sup>[15]</sup>。

### 3.4 缺乏运动

缺乏运动是肌少症的重要危险因素。运动可抑制肌萎缩相关凋亡因子表达、促进线粒体生物合成、增强代谢酶活性,有助于维持肌肉功能与收缩力;运动还具有抗炎作用,可通过增加肾上腺素、皮质醇等激素调节白细胞趋化与功能,降低内脏脂肪及瘦素、IL-18、单核细胞趋化蛋白等促炎性细胞因子水平,调控局部细胞因子环境,影响 CD4<sup>+</sup>T 细胞重塑并减少免疫细胞 Toll 样受体表达,从而改善或预防肌少症<sup>[16]</sup>。生理状态下,约从 50 岁起肌纤维数量逐渐减少,久坐人群更为明显。RA 患者随病程进展常出现残疾和功能受限,体育活动减少,进一步增加肌少症风险。

### 3.5 营养不足

RA 患者常伴维生素 D 缺乏,导致钙磷吸收减少、肌纤维萎缩和肌力下降,从而增加肌少症发生风险。Mondkar 等<sup>[17]</sup>报道,在 156 例女性 RA 患者中,维生素 D 水平与严重肌少症及肌肉质量、握力、步速降低相关。蛋白质是肌肉合成的关键底物,约 5.8%~10.7% 的 RA 患者因厌食或药物导致食欲减退,造成能量与蛋白质摄入不足; $\omega$ -3 脂肪酸具有抗炎作用,补充后可增加原发或继发性肌少症患者的肌肉质量,抑制肌肉分解<sup>[18]</sup>。肌少症患者蛋白质、脂质及钾、镁、维生素 K 等微量营养素摄入量均显著低于非肌少症人群<sup>[19]</sup>。

### 3.6 肌生成抑制素

RA 患者滑膜组织中的高表达肌生成抑制素可抑制骨骼肌生长发育。其主要机制包括直接激活 FOXO、抑制蛋白激酶 B/mTOR 信号轴,促进肌肉蛋白降解;在分子层面上,肌生成抑制素与激活素 2 型受体结合,进而下调成肌分化基因,损害肌肉再生能力<sup>[20]</sup>。

### 3.7 线粒体功能障碍

肌肉质量与功能的维持高度依赖线粒体活性和能量生成。研究发现,RA 患者滑膜成纤维细胞中 IL-17 可诱发线粒体形态改变、呼吸链功能障碍及线粒体自噬激活;此外,氧化应激与 RA 进展相关,氧化损伤可能进一步加重线粒体功能障碍,促进肌少症发展<sup>[21]</sup>。

## 4 RA 性肌少症的治疗

### 4.1 运动干预与饮食调整

运动可有效改善 RA 患者的肌少症。耐力运动能增强肌肉力量,有氧运动则有助于增加肌纤维并改善胰岛素敏感性<sup>[22]</sup>。阻力运动被推荐为一线方案,建议每周进行 2 次,结合上下肢训练,以较高强度完成 1~3 组、每组 6~12 次;日常简单锻炼(如深蹲)持续 6 个月可显著改善肌力和身体功能<sup>[23]</sup>。低体力活动会加速肌量与肌力下降,而有氧运动、渐进式阻力训练、低负重运动及慢速运动均对肌少症有益;但中断阻力训练会使获益消失,且对老年人群具有一定影响<sup>[24]</sup>。

充足营养是 RA 相关性肌少症干预的关键。老年人每日蛋白质摄入量需达 1.0~1.2 g/kg,肌酸和维生素 D 等营养素可能有助于改善肌肉状态<sup>[25]</sup>。例如,每日补充 20 g 乳清蛋白与 800 IU 维生素 D 可提高下肢力量。除严重肾衰竭者外,肌少症患者每日蛋白质摄入应超过 1.2 g/kg;亮氨酸、肌酸有利于

肌蛋白合成平衡<sup>[26]</sup>;同时,运动期间应适当提高热量摄入以纠正营养缺乏。

### 4.2 药物治疗

男性使用睾酮可增加瘦体重和握力,但存在心血管风险;脱氢表雄酮对老年肌肉功能的改善效果尚存争议;GH 联合营养治疗可适度增加肌肉量,单用则功能改善有限且可能引起胰岛素抵抗<sup>[27]</sup>;补充维生素 D 可改善维生素 D 缺乏者下肢功能,且疗效呈剂量依赖性<sup>[28]</sup>;肌生长抑制素抗体在 II 期试验中显示增肌减脂作用;熊果酸在动物模型中可维持肌肉量<sup>[29]</sup>。

RA 治疗药物通过调控炎症影响肌少症:改善病情的抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD)包括生物制剂(如抗 TNF/IL-6 单克隆抗体)、靶向合成制剂(如 JAK 抑制剂)和传统合成制剂(如甲氨蝶呤)。其中,抗 IL-6 和抗 TNF 治疗较其他 DMARD 更易增加肌肉量,托珠单抗治疗 1 年可显著增加 RA 患者的骨骼肌量<sup>[30-31]</sup>。糖皮质激素虽能控制 RA 活动,但与低肌量和肌少症呈正相关,因此应小剂量、短疗程使用<sup>[32]</sup>。RA 相关性肌少症的治疗需采取综合策略,包括保证充足蛋白质与脂肪酸摄入、配合体育锻炼并使用免疫抑制药物减轻炎症。皮质类固醇可能减少骨骼肌质量与力量,而生物制剂(如抗 TNF- $\alpha$  或 IL-6 单克隆抗体)则可增加骨骼肌质量与力量,降低肌少症发生风险。目前虽无针对 RA 相关性肌少症的特效药物,但有效控制 RA 病情有助于肌少症的防治。

RA 患者易并发肌少症,其后果包括残疾、生活质量下降、跌倒风险增加、骨质疏松、血脂异常、心血管疾病风险升高、代谢综合征及免疫抑制等。目前,RA 相关性肌少症的发病机制尚未完全明确,涉及炎症反应、线粒体功能障碍、运动减少和营养摄入不足等多方面因素,各机制间相互关联、错综复杂。现有治疗手段如运动干预、饮食调整和药物疗法虽具有一定效果,但仍存在局限,尚未形成系统完善的治疗方案。未来需深入研究两种疾病之间的相互作用机制,例如炎症因子在疾病进展中的具体作用路径,以及各类治疗措施对患者预后的综合影响。同时,应积极探索安全、有效且可操作性强的治疗方法,如开发靶向药物、优化运动与营养干预策略,以有效延缓 RA 相关性肌少症患者的病情进展,改善其肌肉功能与生活质量。

### [参考文献]

[1] NI H J, HSU T F, CHEN L K, et al. Effects of exercise programs

- in older adults with muscle wasting: a systematic review and meta-analysis; effects of exercise programs in muscle wasting[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2022, 99: 104605.
- [2] 张文典. 炎症性肠病与肌肉减少症[J]. *生物医学转化*, 2022, 3(2): 75-81.
- [3] 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.
- [4] SAYER A A, CRUZ-JENTOFT A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing [J]. *Age Ageing*, 2022, 51(10): afac220.
- [5] OLIVEIRA V H F, BORSARI A L, CÁRDENAS J D G, et al. Low agreement between initial and revised European consensus on definition and diagnosis of sarcopenia applied to people living with HIV [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2021, 86(4): e106-e113.
- [6] MATSUNAGA T, DETO T, YAMADA T, et al. Limitations of the L3 skeletal muscle index and the Asian working group for sarcopenia 2019 consensus diagnostic criteria for sarcopenia evaluation in a case of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(6): e5949.
- [7] 中华医学会老年医学分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院). 中国肌肉减少症诊疗指南(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2025, 105(3): 181-203.
- [8] 张文典. COVID-19 相关性肌肉减少症发生机制及防治的研究进展[J]. *老年医学研究*, 2023, 4(1): 62-66.
- [9] MOCHIZUKI T, NASU Y, YANO K, et al. Foot and ankle functions and deformities focus on posterior tibial tendon dysfunction using magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2022, 32(5): 885-890.
- [10] CANO-GARCÍA L, MANRIQUE-ARIJA S, DOMÍNGUEZ-QUE-SADA C, et al. Sarcopenia and nutrition in elderly rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study to determine prevalence and risk factors [J]. *Nutrients*, 2023, 15(11): 2440.
- [11] NAKAYAMA M, FURUYA T, INOUE E, et al. Factors associated with sarcopenia in Japanese patients with rheumatoid arthritis: results from the IORRA cohort study [J]. *Clin Rheumatol*, 2024, 43(1): 521-526.
- [12] MAHMOUD O, GRANELL R, PERALTA G P, et al. Early-life and health behaviour influences on lung function in early adulthood [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(3): 2001316.
- [13] RAHMANI J, MONTESANTO A, GIOVANNUCCI E, et al. Association between IGF-1 levels ranges and all-cause mortality: a meta-analysis [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(2): e13540.
- [14] KANGALGIL M, ULUSOY H, AYAZ S. Acute skeletal muscle wasting is associated with prolonged hospital stay in critical illness with brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2024, 41(3): 916-924.
- [15] MARTÍN A I, PRIEGO T, MORENO-RUPEREZ Á, et al. IGF-1 and IGFBP-3 in inflammatory cachexia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9469.
- [16] GOLDSMITH C D, DONOVAN T, VLAHOVICH N, et al. Unlocking the role of exercise on CD4<sup>+</sup> T cell plasticity [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 729366.
- [17] MONDKAR S, OZA C, DANGE N, et al. Assessment of vitamin D status, its determinants and relationship with bone health in Indian children and young adults with type-1 diabetes [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2024, 28(4): 405-412.
- [18] APPLETON K M, SALLIS H M, PERRY R, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(11): CD004692.
- [19] 杨晓德, 蒋兰兰, 谢晓竞. 血红蛋白水平对 2 型糖尿病患者肌少症的影响 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(3): 398-401.
- [20] BENNETT J L, PRATT A G, DODDS R, et al. Rheumatoid sarcopenia: loss of skeletal muscle strength and mass in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(4): 239-251.
- [21] WANG H. A review of the effects of collagen treatment in clinical studies [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(22): 3868.
- [22] MO Y H, YANG C, SU Y D, et al. Prevalence and diagnostic agreement of sarcopenic obesity with different definitions among Chinese community-dwelling older adults [J]. *Age Ageing*, 2022, 51(1): afab272.
- [23] SHEN Y, SHI Q, NONG K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(3): 1199-1211.
- [24] 王颖, 颜轶隼, 刘蕾, 等. 抗阻力运动联合营养干预对老年 2 型糖尿病合并肌少症患者血糖稳定性影响的临床研究 [J]. *中国全科医学*, 2025, 28(21): 2604-2610.
- [25] KAKEHI S, WAKABAYASHI H, INUMA H, et al. Rehabilitation nutrition and exercise therapy for sarcopenia [J]. *World J Mens Health*, 2022, 40(1): 1-10.
- [26] MARQUES D L, NEIVA H P, MARINHO D A, et al. Manipulating the resistance training volume in middle-aged and older adults: a systematic review with meta-analysis of the effects on muscle strength and size, muscle quality, and functional capacity [J]. *Sports Medicine*, 2023, 53(2): 503-518.
- [27] SCHAFFLER-SCHADEN D, MITTERMAIR C, BITTNER F, et al. Effects of sarcopenia and myosteatosis are alleviated in reduced port surgery for diverticulitis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2023, 38(1): 202.
- [28] AGONCILLO M, YU J, GUNTON J E. The role of vitamin D in skeletal muscle repair and regeneration in animal models and humans: a systematic review [J]. *Nutrients*, 2023, 15(20): 4377.
- [29] XIONG L, DORUS S, RAMALINGAM L. Role of fish oil in preventing paternal obesity and improving offspring skeletal muscle health [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3120.
- [30] SMOLEN J S, LANDEWÉ R B M, BERGSTRA S A, et al. EU-LAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(1): 3-18.
- [31] HEIN T R, PETERSON L, BARTIKOSKI B J, et al. Response to comment on “the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs on skeletal muscle mass in rheumatoid arthritis patients: a systematic review with meta-analysis” [J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 246.
- [32] CHO W J, LEE J M, BAE H W, et al. Baseline intraocular pressure: an independent risk factor in severe steroid-induced ocular hypertension after intravitreal dexamethasone implant [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 262(4): 1231-1243.