

肌肉骨骼减少症发病机制及其运动防治效果*

靳丹¹⁾ 代新宇¹⁾ 刘森¹⁾ 衣雪洁^{1,2)} 高海宁^{1)**}

(¹⁾ 沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110102; (²⁾ 沈阳体育学院运动与健康研究中心, 沈阳 110102)

摘要 肌肉骨骼减少症 (osteosarcopenia, OS) 是一种多因素、多病因的退行性代谢综合征, 其影响因素可能与衰老导致的机械、遗传、炎症因子、内分泌紊乱以及生活方式不规律相关。OS 患者具有更高跌倒、骨折、活动障碍和死亡的风险, 随着中国全球老龄化进程的加快, OS 已经成为不容忽视的公共健康问题。近年来, 国内外学者针对 OS 开展了大量的研究, 但其发病机制仍不清楚。了解与 OS 相关的信号通路对进一步研究其发病机制和寻找治疗的新靶点具有重要意义。而运动作为现有效果强、持续性好的非药物治疗方式, 能够增加老年人肌肉质量、提高骨密度、改善生活质量等, 从而有效地预防和改善 OS。本文主要就 OS 的流行病学、诊断标准、共同参与调节肌细胞与骨骼细胞代谢过程的相关信号通路 (PI3K/Akt 通路、Wnt/ β -catenin 通路、Notch 通路、NF- κ B 通路), 以及不同运动方式对 OS 的干预效果等方面进行综述, 以期临床治疗 OS 提供理论依据, 提高老年疾病的预防能力。

关键词 肌少症, 骨质疏松症, 肌肉骨骼减少症, 信号通路, 运动防治

中图分类号 R589.5, R681

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0327

随着中国人口老龄化的日益加剧, 许多老年慢性病的患病率逐年上涨, 老年人的健康问题备受社会关注。肌骨系统疾病在老年人群中普遍存在, 肌少症和骨质疏松症作为其中的代表性疾病极易导致老年人发生骨折, 从而给个人、家庭、社会带来沉重的经济负担。肌少症 (sarcopenia, SP) 是指与年龄相关的骨骼肌质量、力量和功能的下降^[1]。骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种全身性骨疾病, 其特征是骨量的减少和骨微结构破坏, 容易增加骨骼脆弱和骨折的风险^[2]。当 SP 和 OP 发生在同一个体时称为肌肉骨骼减少症 (osteosarcopenia, OS), 是一种与衰老相关的疾病, 其影响因素与衰老导致的机械、遗传、炎症因子、内分泌紊乱以及生活方式不规律等相关^[3-8]。患者表现为骨密度下降, 骨脆性增加, 肌量、肌力及骨骼肌功能的下降, 加大了跌倒、骨折、活动障碍及死亡的风险^[9]。越来越多的学者对 OS 的发病机制及其预防手段的关注度不断增加。有研究证实, 在去势联合地塞米松腹腔注射构建的 OS 大鼠模型中, OS 大鼠前肢抓力、全身及股骨骨密度显著降低, PI3K 和 Akt 的表达也明显降低, 说明抑制 PI3K/Akt 信号通

路的传导与 OS 的发生密切相关^[10]。Wnt/ β -catenin 信号通路在改善骨骼和肌肉质量方面也发挥重要作用, 对 OS 发病机制的研究具有重要意义^[11]。因此, 了解与 OS 相关的信号通路对进一步研究其发病机制具有重要意义。众所周知, 运动对身体机能和肌肉力量有很大的影响, 同时还能显著增加 OP 患者的骨密度。有氧运动通过刺激线粒体生物合成提高骨骼肌质量以及增加成骨相关基因表达; 高强度抗阻运动相比低强度抗阻运动改善肌肉和骨骼质量及功能效果明显; 振动训练在绝经后妇女和老年人中发挥相反的作用, 可能是由于运动强度和运动时间引起的, 具体机制还需进一步验证。本文对 OS 的流行病学、诊断标准、相关发病机制以及不同运动干预 OS 的可能机制的最新研究进展进行综述, 为后续研究及临床应用提供参考。

* 国家自然科学基金 (12072202) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 024-86930551, E-mail: 45208373@qq.com

收稿日期: 2023-08-13, 接受日期: 2023-10-30

1 流行病学

OS的概念于2009年由Binkley等^[12]首次提出, 目前为止其流行病学研究较为有限。Wang等^[13]调查研究316名65岁以上的老年人OS的患病率, 结果显示, 20.5%的老年人患有OS, 其中男性患病率10.4%、女性患病率15.1%。在一项横断面研究中, 对680名有跌倒史的老年人进行评估, 评估项目包括病史、体格检查、双能X射线吸收仪对骨密度及身体成分测量以及血液分析等, 发现OS的发病率为37% (平均年龄为 80.4 ± 7.0), 同时这些患者具有更高的骨折、抑郁和活动障碍的风险^[14]。国内的一项队列研究显示, 在2 000名年龄65岁以上的社区男性中, OS患者发生骨折的风险是单独患有OP或SP患者的3.5倍^[15]。值得注意的是, OS与死亡率的增加密切相关, 最近的一项研究报告, 324名年龄60岁以上的髌部骨折患者中, 有28.7%的患者诊断为OS, 这些患者一年内的死亡率为15.1%, 高于单独的OP患者(5.1%)和SP患者(10.3%)。OS的死亡率是非OS患者的1.8倍^[16]。因此, 在老龄化日益严重的今天, OS已成为中国主要的社会公共卫生问题之一。

2 诊断标准

关于OS还没有独特的诊断模型, 只是基于OP和SP的参考定义。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)^[17]发布的关于OP的诊断标准是基于X线骨密度测量仪(DXA)测量腰椎和股骨近端所得的T值((受检者BMD值-青年人BMD均值)/青年人BMD标准差)来判定受检者骨密度是正常、低骨量或OP。具体标准为: $T \geq -1.0$ 为正常, $-2.5 > T > -1.0$ 为低骨量, $T \leq -2.5$ 为OP。但是对于SP的诊断标准国内外还未达成统一共识。2009年欧洲老年SP工作组(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)^[18]首次提出了SP的操作定义, “肌少症是一种以骨骼肌质量和力量逐渐丧失为特征的一种综合征, 会导致身体残疾、生活质量下降和死亡等不良后果”, 并使用双能X线吸收测定法和生物电阻抗法(BIA)测量肌力、手握力评价肌量和每分钟的步伐

速评价身体机能等指标诊断SP。随后, 其他SP工作组也提出相应的诊断标准(表1)。2018年EWGSOP^[19]引入了SP最新共识, 该共识将低肌力作为SP的关键特征, 使用低肌肉数量和质量的检测确认SP的诊断, 并将不良的身体表现识别为严重的SP。另外, 亚洲SP工作组(Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS)^[20]在2019年更新了SP的诊断标准: a. 低肌力的定义为男性手握力 < 28 kg, 女性 < 18 kg; b. 低体能的标准为6 m步行速度 < 1.0 m/s, 简易体能状况量表 ≤ 9 分, 或5次椅子站立测试 ≥ 12 s; c. AWGS 2019保留了身高调整后肌肉质量的原始临界值, 双能量X射线吸收测量法, 男性 < 7.0 kg/m², 女性 < 5.4 kg/m², 生物阻抗, 男性 < 7.0 kg/m², 女性 < 5.7 kg/m²。OP和SP两者共存时可以诊断为OS, 但因为SP的诊断至今还没有统一的标准, 所以国内外对于OS的诊断还没有形成一致的共识。

此外, 骨骼和肌肉代谢的生物化学指标已被提出, 用于改善早期诊断、筛查和评估OS患者对治疗的反应。Fathi等^[21]在400名老年人中研究骨转换标志物如骨钙素(osteocalcin, OC)、I型胶原C末端肽(C-terminal cross-linked telopeptide, CTX)、抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP)、骨特异性碱性磷酸酶(alkaline phosphatase bone, BALP)和其他因素如维生素D、钙、磷与OS的关系。结果显示, 与对照组相比, OS患者血清OC、CTX和TRAP水平较高, BALP、维生素D、钙和磷在两组间无统计学差异。因此, OC和CTX与OS的发病率有关。Poggiogalle等^[22]对87名受试者(37名男性和50名女性)进行研究。结果显示, 患有OS的男性IGF1-标准偏差评分(SDS)值低于对照组男性, 而IGF1-SDS在女性中相似, 并且IGF1-SDS值与BMD、男性和女性的功能表现无关。老年人骨骼肌和骨骼中的IGF1敏感性可能因性别而异, 而且IGF1状态似乎并不影响身体机能, 找到OS的决定因素和特征以确定确切的诊断基准是非常重要的。到目前为止, 骨骼和肌肉的生物化学指标对于OS患者似乎起着次要的作用, 需要在这个领域开展进一步的研究。

Table 1 Diagnostic criteria for osteosarcopenia

表1 肌肉骨骼减少症的诊断标准

骨质疏松的诊断标准 ^[17]			肌少症的诊断标准						
分类	T值	工作组	肌量测量				肌力测量		身体机能测量
			双能X射线吸收测定法		生物电阻测量法		男	女	
			男	女	男	女			
正常	$T \geq -1.0$	2009年欧洲老年人肌少症工作组 (EWGSOP1) ^[18]	$SMI \leq 7.23 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 5.67 \text{ kg/m}^2$			握力 < 30 kg	握力 < 20 kg	步速 < 0.8 m/s
低骨量	$-2.5 > T > -1.0$	2011年国际肌少症工作组 (IWGS) ^[23]	$SMI \leq 7.23 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 5.67 \text{ kg/m}^2$					步速 < 1 m/s
骨质疏松症	$T \leq -2.5$	2014年美国国立卫生院基金会 (FNIH) ^[24]	$SMI \leq 0.789 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 0.512 \text{ kg/m}^2$			握力 < 26 kg	握力 < 16 kg	步速 < 0.8 m/s
		2018年欧洲老年人肌少症工作组 (EWGSOP2) ^[19]	$SMI \leq 7.0 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 6.0 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 7.0 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 5.5 \text{ kg/m}^2$	握力 < 27 kg	握力 < 16 kg	步速 < 0.8 m/s
		2019年亚洲肌少症工作组 (AWGS) ^[20]	$SMI \leq 7.0 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 5.4 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 7.0 \text{ kg/m}^2$	$SMI \leq 5.7 \text{ kg/m}^2$	握力 < 28 kg	握力 < 18 kg	步速 < 1 m/s

SMI: 骨骼肌质量指数 (skeletal muscle mass index)。

3 肌肉骨骼减少症的发病机制

OS是SP和OP并存的一种退行性代谢综合征。OP主要发病机制是成骨细胞的功能下降,同时破骨细胞的骨吸收功能相对增强,导致骨吸收超过骨形成,从而导致骨量减少和骨强度下降。而SP主要是由于肌卫星细胞的增殖分化减少从而导致骨骼肌质量和力量的下降。现有研究表明,PI3K/Akt信号通路、Wnt/ β 连环蛋白(β -catenin)信号通路、Notch信号通路、NF- κ B信号通路均参与调控成骨细胞、破骨细胞以及骨骼肌细胞的增殖分化,从而可以更好地解释OS的发病机制(图1)。

3.1 PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt信号通路在调节骨代谢以及骨骼肌再生等方面发挥重要作用。成骨细胞的增殖分化是导致骨质疏松的原因之一。Chen等^[25]在对小鼠成骨前体MC3T3-E1细胞进行培养,再加入PI3K的抑制剂LY3023414后发现,碱性磷酸酶活性降低,AKT磷酸化受到抑制,说明PI3K/Akt信号通路在促进成骨细胞分化过程中发挥重要作用。同时PI3K/Akt信号通路也被证实参与骨形态发生蛋白2(BMP2)介导的成骨细胞分化^[26]。Zhang等^[27]发现,转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)可以通过PI3K/Akt/mTOR/S6K1信号

通路来促进成骨细胞的增殖、分化和迁移。破骨细胞过度的增殖和分化是导致骨质疏松的另一个重要原因。核因子 κ B受体激活因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)作为促进破骨细胞分化的重要因素^[28],可以诱导PI3K/Akt/NFATc1信号通路的激活,并且在调节破骨细胞的分化中起着重要的作用。研究证实,部分植物中所含的胞嘧啶可以抑制PI3K、Akt以及NFATc1的磷酸化,从而达到抑制破骨细胞分化的作用,而在使用Akt活化剂后拯救了这一局面,说明抑制PI3K/Akt/NFATc1信号通路可以抑制RANKL的部分作用^[29]。以上结果表明,成骨细胞和破骨细胞的增殖分化过程受PI3K/Akt信号通路的影响,从而可以有效预防骨质疏松的发生。

PI3K/Akt信号通路在骨骼肌再生中也发挥重要作用,在一项针对体外分离培养的多裂肌卫星细胞的研究^[30]中发现,电针干预组的PI3K、Akt、mTOR以及MyoD的表达水平均高于正常组。当应用PI3K抑制剂LY294002后,抑制剂组相应基因的表达显著降低。因此,电针可促进间充质干细胞的增殖,在细胞周期的G1/S期时,通过PI3K的磷酸化激活p-Akt,进一步促使mTOR的磷酸化,从而促进肌卫星细胞增殖和成肌分化。另有研究发现^[31],PI3K/Akt信号通路参与周期性张应力诱导

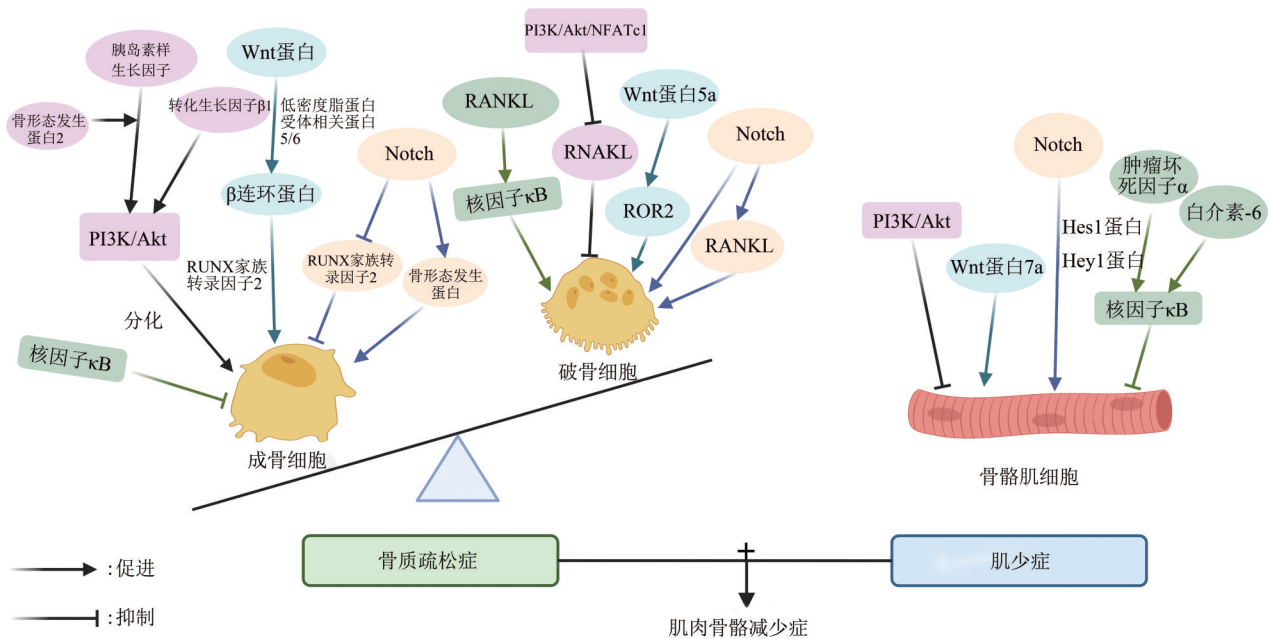


Fig. 1 Signaling pathways associated with osteosarcopenia

图1 调控肌肉骨骼减少症的相关信号通路

使用BioRender.com绘制。

的成肌细胞凋亡，实验使用PI3K/Akt信号通路抑制剂LY294002处理细胞，结果显示，在施加相同的周期性张应力时，抑制剂组中成肌细胞凋亡数量增加，即PI3K/Akt通路能够抑制成肌细胞凋亡。因此，可以通过促进PI3K/Akt信号通路的表达来影响骨代谢以及骨骼肌的再生，从而有效预防OS的发生。赵敏等^[10]的研究证实了上述结论，首先使用生物信息学分析预测出PI3K/Akt信号通路的下调与OS的发病有关，然后利用去势联合地塞米松腹腔注射构建OS大鼠模型，研究发现，OS大鼠前肢抓力、全身及股骨骨密度显著降低，PI3K和Akt的表达也明显降低，说明抑制PI3K/Akt信号通路的传导与OS的发生密切相关，以上结果为临床治疗OS提供新靶点。

3.2 Wnt/β-catenin信号通路

Wnt/β-catenin信号通路是可以同时调控骨骼和肌肉的信号通路之一。有研究已经证实，Wnt/β-catenin信号传导的失活抑制成骨细胞的活性，最终导致骨量的减少^[32]。Bennett等^[33]和Gaur等^[34]发现，Wnt配体与其受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6结合，使糖原合酶激酶3失活，稳定细胞质中的β-catenin，从而使Runx相关转录因子2(Runx2)表达升高，促进成骨细胞成熟，使骨形

成增加。有研究报道，Wnt5a通过受体ROR2蛋白激活非经典的Wnt信号传导，从而增强破骨细胞的形成^[35]。同时，Wnt家族可以调控胚胎肌源性祖细胞中Pax3/7、MyoD1以及Myf5的表达^[36]，这些都是参与肌生成的关键转录因子^[37-38]。骨骼肌来源的干细胞被称为卫星细胞，在成人骨骼肌损伤再生中发挥重要作用^[39]。SP发生的一个显著原因是卫星细胞通过Wnt信号传导，增加Myf5和MyoD的mRNA表达，从而促进卫星细胞的分化和骨骼肌的增殖。随着年龄的增长，卫星细胞数量下降，导致老化骨骼肌的再生能力受损^[40]。Wnt配体还能诱导肌肉调节因子的特异性表达，Wnt1/3a/4/6/7a/10b/11的表达对骨骼肌的生成和肌细胞的分化发挥着重要的作用^[11, 38, 41-44]。部分卫星细胞可以高表达Wnt受体卷曲蛋白7，Wnt7a信号通过平面细胞极性途径控制肌卫星干细胞的稳态水平，从而调节肌肉的再生潜能^[41]。有研究报道，肌肉因子与机械应力相互作用可以通过激活Wnt/β-catenin信号通路来保持骨细胞的活力，因此Wnt信号传导在肌肉和骨骼交互作用(crosstalk)中发挥重要作用^[45]。OS是OP和SP并存的一种疾病，Wnt/β-catenin信号通路可以调控成骨细胞和肌细胞相关基因表达上调，从而增加成骨细胞活性及骨骼肌再生能力，对

于OS的防治具有重要的参考价值。

3.3 Notch信号通路

Notch 信号通路是一种进化上非常保守的通路, 可以调节胚胎发育、细胞增殖分化和体内平衡的关键过程, 同时该通路在肌肉再生以及骨骼的发育和代谢中发挥着重要的作用^[46-47]。有研究报道, 在小鼠细胞系的研究中, 证实活化的 Notch1 在 C2C12 成肌细胞、ST-2 基质细胞和成骨细胞 MC-3T3 细胞中抑制成骨分化^[48-49]。Notch1 在 ST-2 细胞中过度表达, 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导而不是骨形成蛋白来抑制成骨细胞的分化^[50]。王贵玲等^[51]证明, miR-34a-5p 可以通过抑制 Notch1 通路促进成骨分化。而 Notch1 还可以通过直接抑制 Runx2 功能来抑制成骨细胞的分化^[52]。也有研究人员持相反的观点, Notch 的瞬时激活可以增强骨形成蛋白和成骨细胞的形成^[53]。除此之外, 多项研究证实, Notch 通路还可以抑制破骨细胞的形成。Bai 等^[54]进行了体外病毒转染实验, Notch1 的激活在 RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子诱导的破骨细胞的增殖分化中起抑制作用。但是也有相反的观点认为, Notch2 可以通过促进 RANKL 的分泌来促进破骨细胞的生成^[55]。不同的研究人员对 Notch 与骨代谢的关系有不同的见解, 后续需要有更深入的研究来阐明他们之间的关系。

Notch 信号传导对肌再生具有重要的作用。有研究报道, Notch1 受体与 Delta 配体相互作用, 移位到细胞核并上调转录因子 Hes1 和 Hey1 的表达, 导致成肌细胞增殖^[56]。而老年活化的卫星细胞中 Notch1 受体和 Delta1 配体的存在少于年轻活化的卫星细胞, Notch 活化不足导致老年肌肉再生能力下降^[57]。有研究人员从老年男性 (60~75 岁) 中采集骨骼肌与年轻男性 (18~25 岁) 的骨骼肌相比, 肌肉活检结果显示 Notch1、Jagged1、Delta-like1 以及 Numb 表达下调, 说明随着年龄的增长 Notch 信号传导对肌肉质量的调控有一定的影响^[58]。值得注意的是, Notch 通路与其他通路之间的关系尤为密切, 可以通过促进 RANKL 以及抑制 Wnt/ β -catenin 信号传导来调控骨代谢。而 miR-RNA 作为当下研究热点可以通过靶向 Notch 信号通路来调节骨骼的衰老。Notch 信号传导对于骨骼和肌肉的调控作用为今后临床防治 OS 提供参考价值, 但是不同的研究人员对这种调控作用持有相反的观点, 后续需要进一步研究去完善和验证。

3.4 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一个转录因子家族, 在多种生理病理过程中发挥着重要作用。NF- κ B 家族有 5 个成员, P65 (RelA)、RelB、c-REL、p105/p50 和 p100/p52, 它们都有一个共同的氨基端 REL 同源区 (RHD)。经典的 NF- κ B 途径被激活时, RelA 和 p50 二聚体负责靶基因的转录, 而 RelB 和 p52 则在非经典的 NF- κ B 途径中形成异二聚体。NF- κ B 信号通路的作用机制是, 经典 NF- κ B 活化主要是 IKK 对 I κ B 分子的信号诱导磷酸化, 促使 p65、p50 从细胞质移位至细胞核, 在细胞核中调控相关基因的表达参与细胞炎症、增殖以及分化等过程^[59], 非经典 NF- κ B 信号通路则是由肿瘤坏死因子 (TNF) 受体家族激活, 使细胞质中的 RelB 和 p52 结合成二聚体进入细胞核, 进而调控相关靶基因参与多种生物学反应^[60]。

NF- κ B 是一种转录因子, 在调节骨形成和骨吸收方面发挥重要作用。NF- κ B 的激活需要 IKK2 对 I κ B 进行磷酸化和降解, 在使用人、小鼠和大鼠间充质干细胞的研究中, 通过小分子抑制剂或基因缺失抑制 IKK2 的表达, 可以增加在肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-7 存在时的成骨分化能力。这项研究表明, NF- κ B 信号传导通过 β -catenin 降解来抑制间充质干细胞的成骨分化^[61]。有研究人员证明, 抑制成骨细胞中的 NF- κ B 活性可以增加年轻 (2~4 周龄) 小鼠的脊柱骨质量和骨密度, 但是不影响破骨细胞的功能。此外, 抑制 NF- κ B 活性还可以通过维持成骨细胞的成骨能力来防止卵巢切除引起的成年小鼠骨丢失^[62-63]。当 TNF- α 、RANKL 等刺激细胞后, 可以激活 NF- κ B 信号通路, 从而上调破骨细胞相关特异性基因 (*NEATc1*、*c-Fos*、*CTSK*) 的表达, 促进破骨细胞的分化^[64-65]。同时 NF- κ B 通路是肌肉中重要的信号通路之一, 其激活是介导肌肉萎缩整个过程的关键, 有学者认为 NF- κ B 导致肌肉萎缩可能与相关炎症因子的表达有关^[66], 当 TNF- α 、白介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 表达增加时, 活性氧生成增加, 从而激活 NF- κ B 通路使得蛋白质分解增加, 合成减少, 最终导致骨骼肌质量减少。因而, 阻断 NF- κ B 通路可能会成为治疗 OS 的策略。

4 不同运动方式对肌肉骨骼减少症的干预

运动在骨骼和肌肉中的重要作用已被广泛认可, 并成为 SP 或 OP 治疗中不可或缺的一部分, 同

时也是OS必要的干预措施。关于运动对于OS影响的普遍共识是：a. 运动对身体机能和肌肉力量有很大的影响，同时还能显著增加OP患者的骨密度^[67-68]；b. 运动以肌肉的牵拉形式引起骨骼形式和功能的变化，间接性提高骨骼质量，而骨强度的变化也可以改变肌肉的数量、形状以及功能^[3]。不同运动方式的作用机制不同，在实施干预中运动时间、运动强度、治疗效果等方面有所差异（图2）。

4.1 有氧运动

有氧运动是指人体在氧气充分供应的情况下进行的体育锻炼。即在运动期间，人体吸入和消耗的氧气相等，达到生理平衡状态。一项临床试验^[69]招募23例65~82岁的长期久坐不动的老年人进行24周有氧运动，3 d/周，45 min/次，70%的心率储备，结果显示，肌肉质量和股四头肌的力量均有所改善，肌原纤维蛋白合成增加，峰值耗氧量增加，表明有氧运动能促进肌肉质量及呼吸能力的改善。长期的有氧运动可以增加AMP依赖的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）的活性，从而刺激线粒体生物合成并改善骨骼肌细胞的代谢能力^[70]。此外，有氧运动可以通过AMPK/PGC-1 α 信号通路来抑制细胞凋亡，减少蛋白质的降解，改善线粒体的功能，从而提高骨骼肌的质量和功能^[71]。王兵等^[72]对老年大鼠进行12周的跑台运动训练，长期有氧运动后大鼠股骨、L2~5段椎骨的骨密度、股骨的极限载荷和刚度得到明显增加，实时定量PCR结果显示老年大鼠股骨中Wnt1、Wnt3a、Lrp5、Axin2和ctnbl1的mRNA水平明显增加，因此长期有氧运动可以增强老年大鼠骨组织中Wnt/ β -catenin通路的活性，从而延缓老年大鼠的骨质流失。有研究报道，在去卵巢大鼠及斑马鱼中，有氧运动可以通过调控PI3K/Akt信号通路来增加成骨相关基因的表达，改善骨密度、骨微结构以及调整线粒体稳态以增加肌肉质量^[73-74]。综上所述可知，有氧运动可以通过刺激线粒体生物合成来提高骨骼肌的质量和增加成骨相关基因表达以及通过Wnt/ β -catenin和PI3K/Akt信号通路改善骨骼及肌肉的质量和力量，有效防治OS的发生。上述研究只是基于相关表型的研究，欠缺关于OS人群或动物模型的研究以及相关信号通路是否在OS人群或动物模型中发挥作用。

4.2 抗阻运动

抗阻运动又称力量训练，通过克服阻力提高肌肉力量和耐力的一种运动形式，对肌肉质量和力量

以及骨密度有一定的影响。邹魁等^[75]招募60例年龄在60~65岁的健康老年女性随机分成实验组和对照组，两组参与者的年龄、身高和体重相匹配，实验组进行16周的弹力带柔性抗阻训练，对照组保持原来的生活方式，不进行干预训练。结果显示，对照组握力、下肢蹲伸力、躯干屈伸力和手臂拉力均显著增加，同时还减小了跌倒的风险。董欣等^[76]通过抽样法选取某养老机构的60名患有SP的老年人作为研究对象，分实验组和对照组，对照组进行常规照顾，实验组进行12周的弹力带抗阻训练的研究结果是一致的，12周运动干预后实验组老年人的总肌肉量、骨骼肌指数、握力等指标显著增加。此外，有学者^[77]通过对22名年龄为71岁的健康老年男性进行24周的抗阻训练，结果表明，II型肌纤维大小、I型肌纤维和II型肌纤维的卫星细胞在运动干预后显著增加。因此，长期的抗阻运动可以增加肌肉质量，还可以提升肌力。Lasevicus等^[78]对30名男性分别进行12周的4种不同强度的阻力训练，即20%最大负重（one-repetition maximum, 1RM）、40% 1RM、60% 1RM和80% 1RM，运动干预后不同强度的阻力训练都可以增强肌肉力量和大小，但是80% 1RM阻力训练的股外侧肌和肘屈肌的肌肉横截面积大于20% 1RM阻力训练的肌肉横截面积，说明高强度抗阻训练对于增强骨骼肌功能发挥重要作用，但是患有OS的老年人因为肌肉质量和力量下降，骨密度下降，骨骼脆性增加，极易发生骨折，所以在选训练强度时应从小到大，循序渐进。

抗阻运动除了对骨骼肌产生一定的影响，同时也会对骨健康有一定影响。抗阻运动在一定程度上可以改善骨密度，减少骨质的流失，预防OP的发生。Stengel等^[79]将53名绝经后的女性分成两组，分别进行不同强度的抗阻训练，结果表明，高强度抗阻训练组脊柱腰段髋关节的骨密度都有所增加，其原因可能是抗阻训练增加了肌肉的力量和体积，促进骨密度的增加，进而预防骨质疏松患者的骨质流失。该结果与郭翔等^[80]对53位51~70岁的中老年人进行的不同阻力强度运动干预骨密度的研究结果一致，在对53位受试者进行为期24周4种不同阻力强度类型的训练后，高阻力组各部位的骨密度皆呈现增加的趋势，并且相比其他组来说更为显著。有研究报道，抗阻运动可以通过激活mTOR及其下游信号通路来增加肌肉生长抑制素的合成并改善骨骼肌质量，同时还可以维持骨密度^[81]。主要

原因一方面可能是运动对肌肉产生一定的牵拉效果, 形成骨骼的对抗、挤压方式, 间接性地提高骨骼质量, 另一方面是运动导致肌肉横截面积和肌纤维数量明显增加, 从而增加骨密度, 防止骨质的流失。

以上大量研究结果显示, 抗阻运动对于提高肌肉质量以及改善骨密度等有重要意义, 而且高强度抗阻训练效果显著, 但是需要注意一开始提供的阻力大小, 讲究循序渐进原则, 避免训练过程中产生运动疲劳以及对身体其他关节和肌肉造成运动损伤。

4.3 高强度间歇运动

高强度间歇训练 (high Intensity Interval Training, HIIT) 是指在短时间内进行高强度运动, 然后进行一段时间的低强度运动。HIIT对运动能力和骨骼肌代谢有着全面的影响。HIIT通过促进mTOR和rps6的大量磷酸化和诱导PGC-1 α 的表达来诱导肌肉的大幅增长, 防止骨骼肌萎缩, 并改善运动功能^[82-83]。动物研究已经证明, HIIT能显著提高老年小鼠的身体机能和肌肉质量^[84]。Holloway等^[85]在大鼠腓肠肌中发现, HIIT可以增加IIB纤维的比例和缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor1- α , HIF-1 α) 的表达, 进一步佐证了HIIT能够提升骨骼肌的氧化能力。Ballesta-Garcia等^[86]进行的随机对照试验结果表明, 与中等强度连续训练 (moderate intensity continuous training, MICT) 组相比, 进行HIIT的老年人肌肉质量和力量显著提高。作为高强度的运动模式, HIIT在身体虚弱以及SP群体中同样适用, 但需要根据患者的身体状况来确定合理的运动量, 以确保安全性和有效性。

在一项随机对照试验中, Aboarrage Junior等^[87]将25名年龄在65岁以上的绝经后妇女随机分成训练组和未训练组, 训练组接受为期24周的基于跳跃的水中高强度间歇运动, 结果表明, 训练组的绝经后妇女全身骨密度显著增加。实际上, 高强度的运动会致快肌纤维的活化, 加速骨骼的发育, 说明HIIT在骨骼和肌肉交互作用中发挥重要作用。静坐少动会对人体产生诸多不良影响, 特别是骨骼的健康, 静坐少动会导致骨质流失的速度加快^[88]。相关研究证实, HIIT显著提高了静坐少女大学生全身骨密度以及骨矿含量, 促进骨的合成、减少骨的分解^[89]。相对于低强度的训练, HIIT运动强度较大, 对于骨骼的冲击相对较大,

骨骼受到的刺激就会增加, 从而使得骨密度增加, 骨强度增高。此外, 高强度的运动会使血液循环加快、心脏泵血增加, 有助于改善骨的血液循环, 促进骨的健康以及新陈代谢。

综上所述, HIIT能够改善老年鼠的身体机能以及肌肉和骨骼质量、骨密度, 对于老年人群也同样发挥作用。因此, OS作为一种老年综合征, HIIT对于防治其发生发展具有重要意义。但是目前为止, 对于高强度间歇训练干预OS的研究相对较少, 大部分都是从单一肌肉和骨骼方面进行研究, 缺少HIIT在OS人群中的研究。

4.4 振动运动

全身振动训练 (WBV) 是通过一种放置于地面的振动台, 利用其产生的冲击性振动刺激肌群, 提高主动肌的激活程度并增加高阈值运动单位的活性, 从而引起参与运动单位高频率放电, 达到神经肌肉系统兴奋性提高的训练效果的方法。Zhu等^[90]选取90名85~101岁的男性SP患者进行全身振动训练, 频率为12~16 Hz, 40 min/次, 5 d/周, 共8周, 而对照组不进行运动干预, 运动8周后测量肌肉质量、握力、下肢力量、5次坐立 (FTSST) 时间、起立-行走 (TUGT) 时间以及平衡能力等, 结果表明, 8周后, 干预组的肌肉质量没有明显增加, 但是髂腰肌、股四头肌和胫骨前肌的肌力、握力出现明显增加, 5次坐立时间及起立-行走时间明显缩短。表明全身振动训练可以明显增加肌肉力量, 改善肌肉萎缩情况, 从而预防SP的发生。有研究证实, WBV可引起神经肌肉激活变化, 提高能量代谢, 从而改善肌肉耐力, 还可以提高血清睾酮和生长激素水平, 降低皮质醇水平^[91]。一项随机对照试验选取了43例绝经后骨密度低的女性, 每周进行2次全身振动训练, 连续24周, 结果表明全身振动训练改善了绝经后低骨密度女性的肌肉功能及腰椎、股骨的骨密度^[92]。Ma等^[93]对1 014例患者进行meta分析也表明, 低强度全身振动训练能显著改善绝经后女性脊柱腰段的骨质流失。但是也有相关研究得出不同结论, 对49名老年人进行为期11周、3次/周、振动频率为40 Hz的全身振动训练, 结果显示, 为期11周的短期全身振动训练干预并不足以引起骨无机盐含量或骨密度的变化, 只会对老年人的骨骼结构产生轻微的影响^[94]。到目前为止, 对OS应用振动训练进行干预的研究较少, 并且不同的研究人员对振动训练干预OS持有相反的观点, 可能是由于训练时长和强度

高低引发的。因此仍需要进一步的研究验证全身振动训练在改善肌肉和骨骼方面的作用，以及对OS发生发展的影响。

综上所述，不同运动方式对于防治OS的作用机制不同，在实施干预中运动时间、运动强度、治

疗效果等方面有所差异。运动过程中要遵循循序渐进原则，避免机体产生运动疲劳而引发关节和肌肉的运动损伤。现有研究的不足之处在于，对于不同运动方式对OS的影响只是从单一的肌肉或骨骼角度入手，缺少对于OS人群/动物模型的研究。

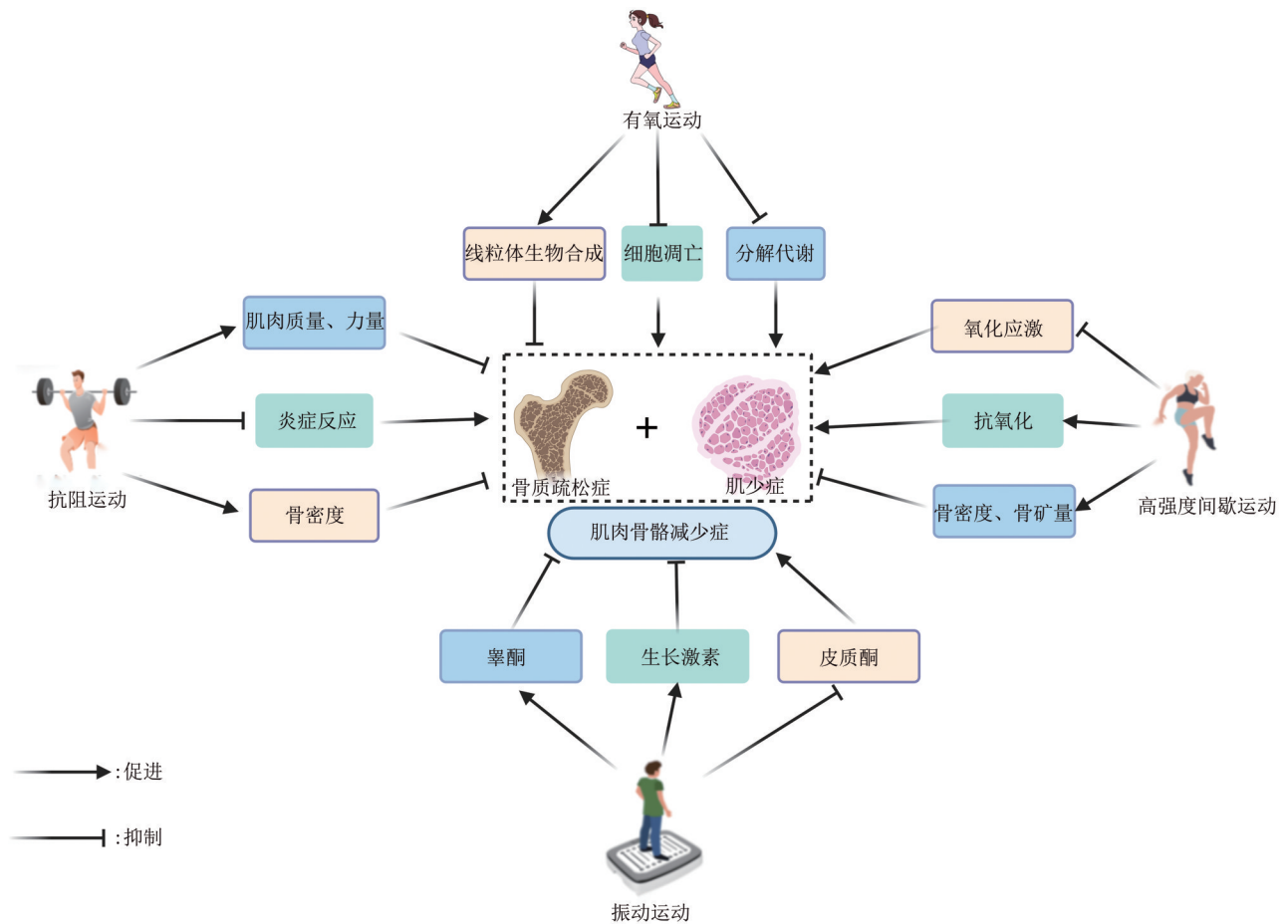


Fig. 2 Effectiveness of different exercise modalities in interventions for osteosarcopenia

图2 不同运动方式对肌肉骨骼减少症的干预效果

使用BioRender.com绘制。

除了运动干预外，营养支持也有利于OS的防治。营养摄入不足是OS的主要危险因素，蛋白质、维生素D和钙等营养元素的补充对于OS患者有重要意义。蛋白质可以使骨胶原蛋白增加，并促进肌肉蛋白质的合成，所以蛋白质的补充有助于骨骼和肌肉功能的改善。国际研究小组^[95]通过对老年人膳食需求进行评估，提出老年人蛋白质平均摄入量需达到1.0~1.2 g/(kg·d)，对于进行耐力和抗阻运动的人群蛋白质摄入需≥1.2 g/(kg·d)，患有急慢性疾病的老年人蛋白质摄入需达到1.2~1.5 g/(kg·d)。除饮食补充蛋白质外，适当添加乳清蛋白等口服剂

对改善肌少-OP也是有利的^[96]。维生素D主要是通过调节钙、磷代谢影响骨骼和肌肉的代谢。《中国居民膳食营养素参考摄入量》提出，中国成人维生素D摄入量为400 IU/d，65岁以上推荐摄入量为600 IU/d，可耐受最高摄入量为2 000 IU/d^[97]。2022版《肌少-骨质疏松症专家共识》中提出，OS患者膳食钙的摄入需达到1.2 g/d，单次补钙最佳剂量为500 mg^[98]。最新研究发现，肌酸的补充可以增加肌肉力量和改善骨密度^[99]，但是对于OS患者的作用机制有待进一步研究。

5 总结与展望

综上所述, OS 是一种以骨密度下降、骨脆性增加、肌力和肌量下降为特征的一种与衰老相关的综合征, 容易增加患者骨折、活动障碍以及死亡等风险。目前 OS 的诊断标准都是基于 OP 和 SP 的参考标准提出的, 主要包括测定肌肉质量和骨量以及评估肌力和身体功能, 对这些参考指标进行标准化有利于改善临床操作系统的诊断标准。而 OS 的发病机制与多条信号通路的传导密不可分。除了上述研究较多的信号通路外, 还存在如 MAPK/ERK 通路、RANKL 通路、GH/IGF-1 通路等信号通路, 都对 OS 的机制探究有重要意义。运动作为一种效果强、持续性好的非药物治疗手段, 能够改善骨代谢, 促进骨量、骨微结构以及肌细胞的增殖分化, 延缓衰老所导致的骨质丢失和肌肉萎缩, 并且高强度的运动在增强骨骼肌质量和骨密度方面效果显著, 这可能对 OS 的防治有重要意义。

除此之外, 有关 OS 的研究仍存在许多空白点需要进一步的研究验证: a. 不同研究人员对 OS 的发病机制持有相反的观点, 需要在未来的实验中进一步验证; b. 需要结合运动干预, 在 OS 人群/动物模型中进一步验证其作用机制; c. 上述关于运动干预 OS 的研究主要集中在其表型上, 而运动干预是否可以通过相关信号通路来预防 OS 的研究相对较少, 未来应该从相关通路及肌肉和骨骼因子方面入手, 深入研究运动防治 OS 的分子机制, 以期为临床治疗 OS 的研究提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Yuan S, Larsson S C. Epidemiology of sarcopenia: prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*, 2023, **144**: 155533
- [2] Foessel I, Dimai H P, Obermayer-Pietsch B. Long-term and sequential treatment for osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, **19**(9): 520-533
- [3] Yu C, Du Y, Peng Z, *et al.* Research advances in crosstalk between muscle and bone in osteosarcopenia (Review). *Exp Ther Med*, 2023, **25**(4): 189
- [4] Paintin J, Cooper C, Dennison E. Osteosarcopenia. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2018, **79**(5): 253-258
- [5] Yang Y J, Kim D J. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(5): 2604
- [6] Polito A, Barnaba L, Ciarapica D, *et al.* Osteosarcopenia: a narrative review on clinical studies. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(10): 5591
- [7] Kirk B, Prokopidis K, Duque G. Nutrients to mitigate osteosarcopenia: the role of protein, vitamin D and calcium. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2021, **24**(1): 25-32
- [8] Clynes M A, Gregson C L, Bruyere O, *et al.* Osteosarcopenia: where osteoporosis and sarcopenia collide. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, **60**(2): 529-537
- [9] Roberto B, Sonia G G, Ida C, *et al.* Osteosarcopenia and pain: do we have a way out?. *Biomedicines*, 2023, **11**(5): 1285
- [10] 赵敏, 马江涛, 叶茂林, 等. PI3K/Akt 信号通路及肌少-骨质疏松症发病的相关性研究. *新中医*, 2021, **53**(23): 6-12
- [10] Zhao M, Ma J T, Ye M L, *et al.* New Chinese Medicine, 2021, **53**(23): 6-12
- [11] Rudnicki M A, Williams B O. Wnt signaling in bone and muscle. *Bone*, 2015, **80**: 60-66
- [12] Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". *J Clin Densitom*, 2009, **12**(4): 413-416
- [13] Wang Y J, Huang W, Liu Y K, *et al.* Sarco-osteoporosis: prevalence and association with frailty in Chinese community-dwelling older adults. *Int J Endocrinol*, 2015, **2015**: 482940
- [14] Huo Y R, Suriyaarachchi P, Gomez F, *et al.* Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, **16**(4): 290-295
- [15] Yu R, Leung J, Woo J. Incremental predictive value of sarcopenia for incident fracture in an elderly Chinese cohort: results from the osteoporotic fractures in men (MrOs) study. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, **15**(8): 551-558
- [16] Yoo J I, Kim H, Ha Y C, *et al.* Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. *J Korean Med Sci*, 2018, **33**(4): e27
- [17] Aibar-Almazan A, Voltes-Martinez A, Castellote-Caballero Y, *et al.* Current status of the diagnosis and management of osteoporosis. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(16): 9465
- [18] 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. *Age Ageing*, 2010, **39**(4): 412-423
- [19] Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019, **48**(4): 601
- [20] Chen L K, Woo J, Assantachai P, *et al.* Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, **21**(3): 300-307. e302
- [21] Fathi M, Heshmat R, Ebrahimi M, *et al.* Association between biomarkers of bone health and osteosarcopenia among Iranian older people: the Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Geriatr*, 2021, **21**(1): 654
- [22] Poggiogalle E, Cherry K E, Su L J, *et al.* Body composition, IGF1 status, and physical functionality in nonagenarians: implications for osteosarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, **20**(1): 70-75. e72
- [23] Fielding R A, Vellas B, Evans W J, *et al.* Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus

- definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 2011, **12**(4): 249-256
- [24] Studenski S A, Peters K W, Alley D E, *et al.* The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, **69**(5): 547-558
- [25] Chen X, Chen W, Aung Z M, *et al.* LY3023414 inhibits both osteogenesis and osteoclastogenesis through the PI3K/Akt/GSK3 signalling pathway. *Bone Joint Res*, 2021, **10**(4): 237-249
- [26] Gao S, Chen B, Zhu Z, *et al.* PI3K-Akt signaling regulates BMP2-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs): a transcriptomic landscape analysis. *Stem Cell Res*, 2023, **66**: 103010
- [27] Zhang Z, Zhang X, Zhao D, *et al.* TGF- β 1 promotes the osteoinduction of human osteoblasts *via* the PI3K/AKT/mTOR/S6K1 signalling pathway. *Mol Med Rep*, 2019, **19**(5): 3505-3518
- [28] 谢保平, 黄立慧, 钟佳宁. 组蛋白修饰在破骨细胞分化中的作用. *中国骨质疏松杂志*, 2021, **27**(5): 753-758
Xie B P, Huang L H, Zhong J N. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2021, **27**(5): 753-758
- [29] Qian Z, Zhong Z, Ni S, *et al.* Cytisine attenuates bone loss of ovariectomy mouse by preventing RANKL-induced osteoclastogenesis. *J Cell Mol Med*, 2020, **24**(17): 10112-10127
- [30] 刘通. 电针"委中"穴对腰多裂肌卫星细胞增殖及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016
Liu T. Effects of Electroacupuncture at Weizhong Point on Proliferation of Satellite Cells and PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway of Lumbar Polyfidus Muscle[D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2016
- [31] 王芳. PI3K/AKT 信号通路在周期性张应力诱导的成肌细胞凋亡中的作用及机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2017
Wang F. The Role of PI3K/Akt Signaling Pathway in Cyclic Stretch-induced Apoptosis of Myoblast and Its Regulating Mechanism[D]. Qingdao: Qingdao University, 2017
- [32] Li L, Li A, Zhu L, *et al.* Roxadustat promotes osteoblast differentiation and prevents estrogen deficiency-induced bone loss by stabilizing HIF-1 α and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *J Orthop Surg Res*, 2022, **17**(1): 286
- [33] Bennett C N, Longo K A, Wright W S, *et al.* Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(9): 3324-3329
- [34] Gaur T, Lengner C J, Hovhannisyann H, *et al.* Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem*, 2005, **280**(39): 33132-33140
- [35] Maeda K, Kobayashi Y, Udagawa N, *et al.* Wnt5a-Ror2 signaling between osteoblast-lineage cells and osteoclast precursors enhances osteoclastogenesis. *Nat Med*, 2012, **18**(3): 405-412
- [36] Girardi F, Le Grand F. Wnt signaling in skeletal muscle development and regeneration. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, **153**: 157-179
- [37] Otto A, Schmidt C, Patel K. Pax3 and Pax7 expression and regulation in the avian embryo. *Anat Embryol (Berl)*, 2006, **211**(4): 293-310
- [38] Tajbakhsh S, Borello U, Vivarelli E, *et al.* Differential activation of Myf5 and MyoD by different Wnts in explants of mouse paraxial mesoderm and the later activation of myogenesis in the absence of Myf5. *Development*, 1998, **125**(21): 4155-4162
- [39] Kuang S, Rudnicki M A. The emerging biology of satellite cells and their therapeutic potential. *Trends Mol Med*, 2008, **14**(2): 82-91
- [40] Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, *et al.* Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *J Biol Chem*, 2014, **289**(11): 7399-7412
- [41] Le Grand F, Jones A E, Seale V, *et al.* Wnt7a activates the planar cell polarity pathway to drive the symmetric expansion of satellite stem cells. *Cell Stem Cell*, 2009, **4**(6): 535-547
- [42] Kuroda K, Kuang S, Taketo M M, *et al.* Canonical Wnt signaling induces BMP-4 to specify slow myofibrogenesis of fetal myoblasts. *Skelet Muscle*, 2013, **3**(1): 5
- [43] Kamizaki K, Endo M, Minami Y, *et al.* Role of noncanonical Wnt ligands and Ror-family receptor tyrosine kinases in the development, regeneration, and diseases of the musculoskeletal system. *Dev Dyn*, 2021, **250**(1): 27-38
- [44] Vertino A M, Taylor-Jones J M, Longo K A, *et al.* Wnt10b deficiency promotes coexpression of myogenic and adipogenic programs in myoblasts. *Mol Biol Cell*, 2005, **16**(4): 2039-2048
- [45] Jahn K, Lara-Castillo N, Brotto L, *et al.* Skeletal muscle secreted factors prevent glucocorticoid-induced osteocyte apoptosis through activation of β -catenin. *Eur Cell Mater*, 2012, **24**: 197-210
- [46] Gerrard J C, Hay J P, Adams R N, *et al.* Current thoughts of Notch's role in myoblast regulation and muscle-associated disease. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, **18**(23): 12558
- [47] Gao Y, Fu Z, Guan J, *et al.* The role of Notch signaling pathway in metabolic bone diseases. *Biochem Pharmacol*, 2023, **207**: 115377
- [48] Strate I, Tessadori F, Bakkens J. Glypican4 promotes cardiac specification and differentiation by attenuating canonical Wnt and Bmp signaling. *Development*, 2015, **142**(10): 1767-1776
- [49] Sciaudone M, Gaggero E, Priest L, *et al.* Notch 1 impairs osteoblastic cell differentiation. *Endocrinology*, 2003, **144**(12): 5631-5639
- [50] Derogowski V, Gaggero E, Priest L, *et al.* Notch 1 overexpression inhibits osteoblastogenesis by suppressing Wnt/ β -catenin but not bone morphogenetic protein signaling. *J Biol Chem*, 2006, **281**(10): 6203-6210
- [51] 王贵玲, 杨谛, 郭佳杰, 等. MicroRNA 34a-5p 对成骨细胞炎症反应及分化的影响. *口腔医学研究*, 2017, **33**(11): 1139-1142
Wang G L, Yang D, Guo J J, *et al.* *Journal of Oral Science Research*, 2017, **33**(11): 1139-1142
- [52] Engin F, Yao Z, Yang T, *et al.* Dimorphic effects of Notch signaling in bone homeostasis. *Nat Med*, 2008, **14**(3): 299-305
- [53] Kohn A, Dong Y, Mirando A J, *et al.* Cartilage-specific RBPjk-dependent and independent Notch signals regulate cartilage and bone development. *Development*, 2012, **139**(6): 1198-1212

- [54] Bai S, Kopan R, Zou W, *et al.* NOTCH1 regulates osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblast lineage cells. *J Biol Chem*, 2008, **283**(10): 6509-6518
- [55] Fukushima H, Nakao A, Okamoto F, *et al.* The association of Notch2 and NF- κ B accelerates RANKL-induced osteoclastogenesis. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(20): 6402-6412
- [56] Arthur S T, Cooley I D. The effect of physiological stimuli on sarcopenia; impact of Notch and Wnt signaling on impaired aged skeletal muscle repair. *Int J Biol Sci*, 2012, **8**(5): 731-760
- [57] Conboy I M, Conboy M J, Wagers A J, *et al.* Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature*, 2005, **433**(7027): 760-764
- [58] Carey K A, Farnfield M M, Tarquinio S D, *et al.* Impaired expression of Notch signaling genes in aged human skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, **62**(1): 9-17
- [59] Yu H, Lin L, Zhang Z, *et al.* Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, **5**(1): 209
- [60] Sun S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2017, **17**(9): 545-558
- [61] Chang J, Liu F, Lee M, *et al.* NF- κ B inhibits osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by promoting β -catenin degradation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(23): 9469-9474
- [62] Lin T H, Pajarinen J, Lu L, *et al.* NF- κ B as a therapeutic target in inflammatory-associated bone diseases. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2017, **107**: 117-154
- [63] Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, **123**: 14-21
- [64] Tian H, Chen F, Wang Y, *et al.* Nur77 prevents osteoporosis by inhibiting the NF- κ B signalling pathway and osteoclast differentiation. *J Cell Mol Med*, 2022, **26**(8): 2163-2176
- [65] Wang S, Suh J H, Zheng X, *et al.* Identification and quantification of potential anti-inflammatory hydroxycinnamic acid amides from wolfberry. *J Agric Food Chem*, 2017, **65**(2): 364-372
- [66] Thoma A, Lightfoot A P. NF- κ B and inflammatory cytokine signalling: role in skeletal muscle atrophy. *Adv Exp Med Biol*, 2018, **1088**: 267-279
- [67] Escriche-Escuder A, Fuentes-Abolafio I J, Roldan-Jimenez C, *et al.* Effects of exercise on muscle mass, strength, and physical performance in older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis according to the EWGSOP criteria. *Exp Gerontol*, 2021, **151**: 111420
- [68] Kitsuda Y, Wada T, Noma H, *et al.* Impact of high-load resistance training on bone mineral density in osteoporosis and osteopenia: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab*, 2021, **39**(5): 787-803
- [69] Brightwell C R, Markofski M M, Moro T, *et al.* Moderate-intensity aerobic exercise improves skeletal muscle quality in older adults. *Transl Sports Med*, 2019, **2**(3): 109-119
- [70] Ziaaldini M M, Marzetti E, Picca A, *et al.* Biochemical pathways of sarcopenia and their modulation by physical exercise: a narrative review. *Front Med (Lausanne)*, 2017, **4**: 167
- [71] Liang J, Zhang H, Zeng Z, *et al.* Lifelong aerobic exercise alleviates sarcopenia by activating autophagy and inhibiting protein degradation via the AMPK/PGC-1 α signaling pathway. *Metabolites*, 2021, **11**(5): 323
- [72] 王兵, 段富贵. 长期有氧运动上调老年大鼠骨组织中 Wnt/ β -catenin 通路. *西南师范大学学报(自然科学版)*, 2017, **42**(4): 132-136
- Wang B, Duan F G. *Journal of Southwest China Normal University (Natural Science Edition)*, 2017, **42**(4): 132-136
- [73] Gao L, Li Y, Yang Y J, *et al.* The effect of moderate-intensity treadmill exercise on bone mass and the transcription of peripheral blood mononuclear cells in ovariectomized rats. *Front Physiol*, 2021, **12**: 729910
- [74] Chen Z L, Guo C, Zou Y Y, *et al.* Aerobic exercise enhances mitochondrial homeostasis to counteract D-galactose-induced sarcopenia in zebrafish. *Exp Gerontol*, 2023, **180**: 112265
- [75] 邹魁, 程亮. 弹力带柔性抗阻训练对老年女性关节肌力和平衡能力的影响. *中国老年学杂志*, 2017, **37**(18): 4611-4612
- Zou K, Chen L. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, **37**(18): 4611-4612
- [76] 董欣, 莫懿晗, 王秀华, 等. 抗阻运动对老年肌少症危险人群肌肉量、肌力和活动能力的影响. *中国护理管理*, 2021, **21**(8): 1190-1195
- Dong X, Mo Y H, Wang X H, *et al.* *Chinese Nursing Management*, 2021, **21**(8): 1190-1195
- [77] Snijders T, Nederveen J P, Joannisse S, *et al.* Muscle fibre capillarization is a critical factor in muscle fibre hypertrophy during resistance exercise training in older men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, **8**(2): 267-276
- [78] Lasevicus T, Ugrinowitsch C, Schoenfeld B J, *et al.* Effects of different intensities of resistance training with equated volume load on muscle strength and hypertrophy. *Eur J Sport Sci*, 2018, **18**(6): 772-780
- [79] Stengel S V, Kemmler W, Pintag R, *et al.* Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *J Appl Physiol* (1985), 2005, **99**(1): 181-188
- [80] 郭翔, 夏慈忠. 不同类型运动对中老年人肌力、骨密度影响研究. *中国骨质疏松杂志*, 2017, **23**(5): 599-605
- Guo X, Xia C Z. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2017, **23**(5): 599-605
- [81] Zeng Z, Liang J, Wu L, *et al.* Exercise-induced autophagy suppresses sarcopenia through Akt/mTOR and Akt/FoxO3a signal pathways and AMPK-mediated mitochondrial quality control. *Front Physiol*, 2020, **11**: 583478
- [82] Liu Y, Guo C, Liu S, *et al.* Eight weeks of high-intensity interval static strength training improves skeletal muscle atrophy and motor function in aged rats via the PGC-1 α /FNDC5/UCP1 pathway. *Clin Interv Aging*, 2021, **16**: 811-821
- [83] Fyfe J J, Bishop D J, Zacharewicz E, *et al.* Concurrent exercise incorporating high-intensity interval or continuous training

- modulates mTORC1 signaling and microRNA expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, **310**(11): R1297-R1311
- [84] Seldeen K L, Lasky G, Leiker M M, *et al.* High intensity interval training improves physical performance and frailty in aged mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, **73**(4): 429-437
- [85] Holloway T M, Bloemberg D, Da Silva M L, *et al.* High-intensity interval and endurance training are associated with divergent skeletal muscle adaptations in a rodent model of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, **308**(11): R927-R934
- [86] Ballesta-Garcia I, Martinez-Gonzalez-Moro I, Rubio-Arias J A, *et al.* High-intensity interval circuit training versus moderate-intensity continuous training on functional ability and body mass index in middle-aged and older women: a randomized controlled trial. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, **16**(21): 4205
- [87] Aboarrage Junior A M, Teixeira C V S, Dos Santos R N, *et al.* A high-intensity jump-based aquatic exercise program improves bone mineral density and functional fitness in postmenopausal women. *Rejuvenation Res*, 2018, **21**(6): 535-540
- [88] Koedijk J B, Van Rijswijk J, Oranje W A, *et al.* Sedentary behaviour and bone health in children, adolescents and young adults: a systematic review-supplementary presentation. *Osteoporos Int*, 2017, **28**(10): 3075-3076
- [89] 李明星. 高强度间歇训练对静坐少动女大学生骨密度和骨代谢的影响[D]. 北京:北京体育大学, 2018
- Li M X. The Effects of High Intensity Interval Training on the Bone Density and Bone Metabolism of Sedentary Female College Students[D]. Beijing: Beijing Sport University, 2018
- [90] Zhu Y Q, Peng N, Zhou M, *et al.* Tai Chi and whole-body vibrating therapy in sarcopenic men in advanced old age: a clinical randomized controlled trial. *Eur J Ageing*, 2019, **16**(3): 273-282
- [91] Bosco C, Iacovelli M, Tarpela O, *et al.* Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol*, 2000, **81**(6): 449-454
- [92] Eldeeb A M, Abdel-Aziem A A. Effect of whole-body vibration exercise on power profile and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther*, 2020, **43**(4): 384-393
- [93] Ma C, Liu A, Sun M, *et al.* Effect of whole-body vibration on reduction of bone loss and fall prevention in postmenopausal women: a meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res*, 2016, **11**: 24
- [94] Gomez-Cabello A, Gonzalez-Aguero A, Morales S, *et al.* Effects of a short-term whole body vibration intervention on bone mass and structure in elderly people. *J Sci Med Sport*, 2014, **17**(2): 160-164
- [95] Bauer J, Biolo G, Cederholm T, *et al.* Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, **14**(8): 542-559
- [96] Kemmler W, Kohl M, Jakob F, *et al.* Effects of high intensity dynamic resistance exercise and whey protein supplements on osteosarcopenia in older men with low bone and muscle mass. Final r of the Randomized Controlled FrOST Study. *Nutrients*, 2020, **12**(8): 2341
- [97] 中国营养学会骨营养与健康分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症患者的营养和运动管理专家共识. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, **13**(5): 396-410
- Bone Nutrition and Health Branch of the Chinese Nutrition Society, Osteoporosis and Bone Mineral Salt Diseases Branch of the Chinese Medical Association. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2020, **13**(5): 396-410
- [98] 黄宏兴, 史晓林, 李盛华, 等. 肌少-骨质疏松症专家共识. *中国骨质疏松杂志*, 2022, **28**(11): 1561-1570
- Huang H X, Shi X L, Li S H, *et al.* *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2022, **28**(11): 1561-1570
- [99] Candow D G, Chilibeck P D, Gordon J J, *et al.* Efficacy of creatine supplementation and resistance training on area and density of bone and muscle in older adults. *Med Sci Sports Exerc*, 2021, **53**(11): 2388-2395

Mechanism of Osteosarcopenia and Its Control by Exercise*

JIN Dan¹⁾, DAI Xin-Yu¹⁾, LIU Miao¹⁾, YI Xue-Jie^{1,2)}, GAO Hai-Ning^{1)**}

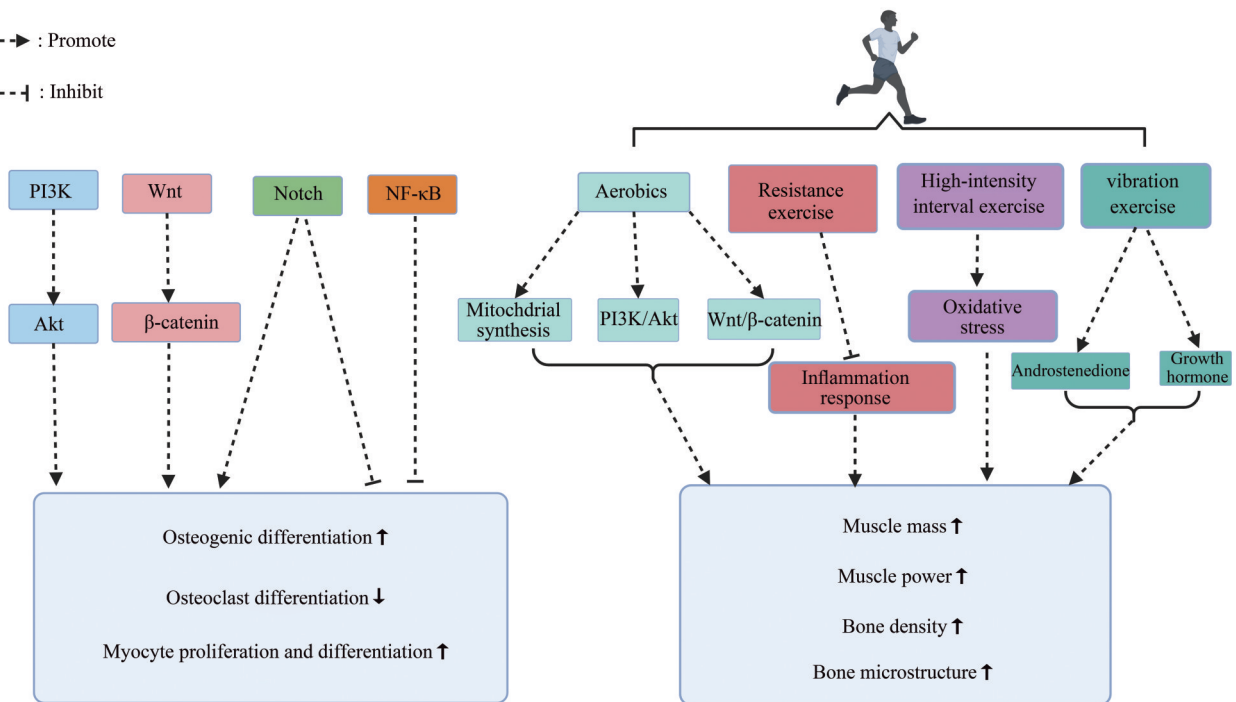
¹⁾School of Sports Health, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China;

²⁾Exercise and Health Research Center, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China)

Graphical abstract

-----▶ : Promote

-----┘ : Inhibit



Abstract Osteosarcopenia (OS) is a multifactorial, multiaetiologic degenerative metabolic syndrome in which sarcopenia coexists with osteoporosis, and its influences are related to aging-induced mechanics, genetics, inflammatory factors, endocrine disorders, and irregular lifestyles. With the accelerated aging process in our country, osteosarcopenia has become a public health problem that cannot be ignored, with a higher risk of falls, fractures, impaired mobility and death. In recent years, scholars at home and abroad have conducted a lot of research on osteosarcopenia, but their pathogenesis is still unclear. Understanding the signaling pathways associated with osteosarcopenia is of great significance for further research on the pathogenesis of these disorders and for finding new targets for treatment. Studies have shown that activation of the PI3K/Akt signaling pathway promotes osteoblast differentiation as well as skeletal muscle regeneration, indicating that inhibition of the

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (12072202).

** Corresponding author.

Tel: 86-24-86930551, E-mail: 45208373@qq.com

Received: August 13, 2023 Accepted: October 30, 2023

PI3K/Akt signaling pathway is closely related to the development of osteosarcopenia. Muscle factor-mechanical stress interactions can maintain osteoblast viability by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway, suggesting that Wnt signaling is important in muscle and bone crosstalk. The Notch signaling pathway also plays an important role in improving bone and muscle mass and function, but different researchers hold different views, which need to be further validated and refined in subsequent studies. Exercise, as an existing non-pharmacological treatment with strong and sustained effects on physical function and muscle strength, also significantly increases bone density in osteoporosis patients, which may be mainly due to the fact that exercise induces changes in the form and function of bones, in the form of muscular pulling and indirectly improves the bone mass, and changes in the bone strength can also change the number, shape as well as the function of the muscles. At the same time, the mechanism of different exercise modalities focuses on different aspects, and there are differences in exercise time, exercise intensity, and therapeutic effects in the implementation of interventions. Aerobic exercise can improve the quality of skeletal muscle and increase the expression of osteogenesis-related genes by stimulating mitochondrial biosynthesis, as well as improve the quality and strength of bones and muscles through the Wnt/ β -catenin and PI3K/Akt signaling pathways, effectively preventing and controlling the occurrence of musculoskeletal disorders. High-intensity resistance exercise has a significant effect on improving the quality of muscles and bone mineral density, but older people with osteosarcopenia suffer from a decline in muscle quality and strength, and a decline in bone mineral density, which makes them very susceptible to fracture, so they should select the intensity of the training in a gradual and orderly manner, from small to large. What kind of exercise intensity and exercise modalities are most effective in improving the occurrence and development of osteosarcopenia needs to be further investigated. Therefore, this paper mainly reviews the epidemiology of osteosarcopenia, diagnostic criteria, the related signaling pathways (PI3K/Akt pathway, Wnt/ β -catenin pathway, Notch pathway, NF- κ B pathway) that jointly regulate the metabolic process of myocytes and skeletal cells, as well as the interventional effects of different exercise modes on osteosarcopenia, with the aim of providing theoretical bases for the clinical treatment of osteosarcopenia, as well as enhancing the preventive capacity of the disease in old age.

Key words sarcopenia, osteoporosis, osteosarcopenia, pathway, exercise intervention

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0327