

高血压合并肌少症的发病机制及药物治疗的研究进展

张晓琼^{1*}, 左小芹^{2#}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘要

高血压是一种以体循环动脉血压增高为主要特征, 可伴发心、脑、肾等器官功能或器质性损害的临床综合性疾病, 也是老年人较为常见的慢性疾病之一, 肌少症是一种增龄性的老年综合征, 以全身性肌肉力量、质量下降和机体功能减退为主要表现, 与临床不良结局相关。两者常合并存在且相互影响。本文将对两者的发病机制及治疗进行综述, 旨在为临床诊疗提供科学依据。

关键词

高血压, 肌少症, 发病机制, 药物治疗

Research Progress on Pathogenesis and Drug Treatment of Hypertension Complicated with Sarcopenia

Xiaoqiong Zhang^{1*}, Xiaoqin Zuo^{2#}

¹Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gerontology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

High blood pressure is a kind of systemic arterial blood pressure as the main characteristics, with

*第一作者。

#通讯作者。

the heart, brain, kidney and other organs function or organic damage of clinical comprehensive disease, is one of the more common in the elderly with chronic disease, sarcopenia is a kind of senile syndrome, with systemic muscle strength, lower quality and reduced the body function as the main performance, is associated with poor clinical outcomes. The two often exist together and influence each other. This article will review the pathogenesis and treatment of the two diseases, in order to provide scientific basis for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Hypertension, Sarcopenia, Pathogenesis, Drug Therapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人口的老龄化,我国的高血压患病率呈现逐年上升趋势,60岁以上老年人达2.6亿,这部分人群的高血压的患病率高达50%~60% [1] [2],国外文献显示伊朗、印度、尼日利亚高血压的患病率分别为17.8%、43.0%、30.9% [3]。我国已进入老龄化社会,老年人常伴有各种老年综合征,其中肌少症已被公认为一种新疾病,引起了世界各国的广泛关注。肌少症将成为全球性健康问题之一。中国老年人肌肉减少症的总体患病率为14%,日本、韩国、西班牙肌肉减少症的患病率分别是11.5%、14.9%、21.1% [4],国外相关研究表明,肌少症与高血压有相关性,国内关于肌少症与老年高血压的相关性研究较少。目前,多项可能机制被提出,本文对二者可能存在的共同发病机、药物治疗的研究进展进行综述。

2. 发病机制

2.1. 炎症作用

高血压是一种慢性低级别炎症,慢性炎症一定程度下也可导致高血压发生,炎症与高血压互为因果关系[5],白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)在淋巴细胞和单核细胞分化过程中B细胞的最终分化中起积极作用。它主要分泌到血清中,并与IL-6受体 α (IL-6R- α)结合,以介导急性或慢性炎症过程中的转录炎症反应。作为促炎因子,高血压与IL-6水平升高之间存在相关性[6],IL-6的增加也与人类血管紧张素II输注的反应有关,血管紧张素II刺激人血管平滑肌细胞,导致IL-6的表达和释放增加。同时血管紧张素II可以升高外周阻力,增加血容量导致高血压的发生。单核细胞趋化蛋白1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)作为新型炎症生物标志物[7],血管内皮细胞通过介导炎症细胞因子IL-1、IL-4、IL-6和肿瘤坏死因子- α 来刺激MCP-1的表达。MCP-1是一种参与炎症发作的关键趋化因子,在心血管系统中发生的各种病理生理过程中发挥作用。血管内皮中MCP-1和IL-6水平升高可能表明细胞免疫过程的刺激,从而导致衰老和高血压的发展。据Afandy等人[8]研究表明,MCP-1与脂肪量较高、脂肪量指数、体脂百分比、腰围和躯干肢比(均 $p < 0.01$)显著相关。肌肉减少症的MCP-1水平明显高于非肌肉减少症($p = 0.046$),这表明促炎环境会对肌肉力量、表现和质量产生负面影响,这可能是由于胰岛素抵抗引起的肌肉合成代谢受损和加速肌肉分解代谢的综合作用。

2.2. 线粒体及氧化应激作用

线粒体是细胞能量代谢的主要调节者, 通过氧化磷酸化以三磷酸腺苷(Adenosine Triphosphate, ATP)的形式提供能量, 调节信号, 钙稳态, 自噬等功能[9]。ATP的合成依赖于电子通过线粒体呼吸链的转移, 再加上质子从基质转运到膜间空间, 形成二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)转化为ATP所需的质子动力。电子传递链的几个位点向氧“泄漏”电子, 产生超氧阴离子。线粒体超氧阴离子一旦产生, 可迅速被超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)转化为过氧化氢, 过氧化氢是一种中性分子, 很容易离开线粒体。然而, 线粒体的过度刺激会导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度产生和抗氧化系统的消耗, 导致氧化应激, 氧化应激通过血管收缩, 肾功能障碍和炎症导致高血压[10]。ROS的产生在多个器官中增加。在大脑中, ROS促进神经元放电, 增加交感神经流出。在肾脏中, ROS在多个部位起作用, 以促进钠再吸收和体积保留。在脉管系统中, ROS促进血管收缩和重塑, 增加全身血管阻力。有几种来源的ROS有助于高血压, 包括NADPH氧化酶, 未耦合的一氧化氮(NO)合酶和线粒体[11]。ROS过度产生导致氧化应激, 这就导致了高血压, 同时也促进了高血压中的靶器官损伤。线粒体除了通过氧化磷酸化提供细胞的大部分ATP供应外, 还参与调节细胞凋亡、维持细胞氧化还原状态和产生ROS。氧化还原失衡和ROS过度产生可导致线粒体功能障碍, ROS是细胞正常代谢的产物。ROS参与多种细胞信号转导过程, 可由活化的老年卫星细胞或增殖的老年成肌细胞积累[12]。ROS的不平衡, 由过多的ROS产生或有缺陷的ROS去除引起, 导致氧化应激或损伤, 加速骨骼肌损伤和退化, 老年人常出现线粒体功能障碍和ROS分泌过剩, 这是导致肌肉减少症的重要原因。最近的研究发现, 肌肉氧化损伤与兴奋-收缩耦合机制有关。肌少症肌肉中 Ca^{2+} 转运的不平衡可能是由于参与 Ca^{2+} 释放和吸收的那些成分氧化状态的改变。

2.3. 睾酮作用

大多数睾酮与性激素结合球蛋白(SHBG)紧密结合或与白蛋白弱结合, 游离睾酮被认为是睾酮生物活性的反映[13]。众所周知, 随着年龄的增长, SHBG上升, 而游离睾酮下降的速度比总睾酮更快。睾酮能够激活血管扩张剂和血管收缩剂途径, 但它主要是促高血压, 更可能诱导血管收缩, 钠潴留[14]。另一方面, 睾酮是一种合成代谢激素, 可促进肌肉质量、脂肪损失和胰岛素敏感性。在人体内, 血管和心肌细胞具有锁定睾丸激素的受体。睾酮水平随着年龄的增长而下降。与年龄相关的睾丸激素水平下降被认为是高血压风险增加的可能原因[15]。在细胞质中, 睾酮与雄激素受体结合, 并通过丝裂原活化蛋白激酶途径促进蛋白转录, 从而增加肌肉蛋白合成和肌肉质量[16]。随着年龄的增长, 与年龄相关的激素浓度下降, 包括生长激素、睾酮、甲状腺激素和胰岛素样生长因子, 导致肌肉质量和力量的丧失, 从而引起肌少症的发生。

2.4. 胰岛素生长因子的作用

胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)作为一种具有多样生物学功能的细胞因子, 通过与特异性受体结合, 参与机体的代谢过程[17]。研究发现IGF-1能通过有丝分裂原激活的蛋白激酶途径上调血管紧张素II 1型受体(AT1R)基因的表达, 增加体内血管的收缩及醛固酮的释放作用, 从而能够促进高血压。有学者在高血压大鼠的模型中发现, 其循环血中IGF-1水平增加, 且这些大鼠的心肌细胞中的IGF-1 mRNA及蛋白量均明显增加[18]。临床研究证实, 血IGF-1水平与动脉血压水平呈正相关, 心脏内IGF-1及受体的表达随血压增高而逐渐增加[19], 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活以及血管紧张素II和醛固酮升高有助于改变胰岛素/IGF-1信号通路和活性氧形成, 从而诱发内皮功能障碍和心血管疾病[20]。此外, 健康成人在60岁后, 血清胰岛素样生长因子1(IGF-1)水平也随着年龄的增长而下降。胰岛

素样生长因子 1 (IGF-1)是生长激素产生生理作用所必需的配体。生长激素和 IGF-1 水平降低可导致身体机能下降和肌肉减少症。与此同时, 血管紧张素 II 输注可通过改变 IGF-1 信号通路、增加细胞凋亡、促进肌肉蛋白分解和降低食欲来诱导肌肉萎缩[21]。

3. 治疗

目前对高血压合并肌少症的治疗研究较少, 有部分研究示, 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(ARB)是一类药物, 通过抑制血管紧张素 II 的产生或阻断血管紧张素 II 在 AT1 受体上的作用而起作用。它们对心血管生理学有许多有益作用, 包括改善内皮功能, 减少心肌纤维化, 左心室肥厚消退以及改善左心室收缩功能。使用这些药物可以改善各种心血管疾病的功能和预后, 包括心力衰竭、高血压、中风和缺血性心脏病[22]。有证据表明, 较低的血管紧张素转换酶(ACE)活性与 II 型基因型有关, 或者服用 ACEI 可以影响肌肉的功能, 一些研究的结果表明[23], 较低的 ACE 活性对负责耐久能力的 I 型纤维的横截面有有利影响。ACEI 和运动的组合促进大鼠 I 型纤维百分比的增加, 而耐力运动员的 ACEII 基因型通常与 ACE 活性较低有关而 ACEI 治疗可导致充血性心力衰竭患者肌纤维从 II 型肌纤维转变为 I 型肌纤维。与年龄相关的肌肉变化对 II 型纤维有更大的影响, 因此对肌肉力量和力量的影响更大。关于 ACEI 对肌肉力量的影响的数据尚无定论[24]。一项为期 3 年的观察性研究(患有高血压的老年女性)表明, ACEI 治疗可减缓与年龄相关的肌肉力量下降[25]。另一方面, 在 Witham [26]等人中研究表明, ACEI 治疗与健康老年人 4.4 年的随访期间握力下降无关。ACEI 是否可能通过肌肉收缩速度减缓肌肉功能的下降, 应该是更大一群老年人进一步前瞻性研究的主题。目前国外数据纳入的研究数量少, 研究的结局范围广泛, 以及缺乏长期结局数据, 所以需要更进一步的研究。

4. 结论与展望

总之, 高血压与肌少症发病之间关系密切, 炎症作用、线粒体及氧化应激作用、睾酮作用、胰岛素生长因子作用等上述病理生理机制共同参与、互相促进这两种疾病的发生和发展。但二者之间的因果关系尚未明确, 且国内外对两种疾病的治疗研究较少, 无明确治疗方案及措施, 未来需要更进一步的研究来阐述。

参考文献

- [1] 李苏宁, 陈祚, 王增武, 等. 我国老年人高血压现状分析[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(2): 140-148.
- [2] Xie, X., He, T., Kang, J., *et al.* (2018) Cost-Effectiveness Analysis of Intensive Hypertension Control in China. *Preventive Medicine*, **111**, 110-114. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2018.02.033>
- [3] Kitamura, A., Seino, S., Abe, T., *et al.* (2021) Sarcopenia: Prevalence, Associated Factors, and the Risk of Mortality and Disability in Japanese Older Adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **12**, 30-38. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12651>
- [4] Choo, Y.J. and Chang, M.C. (2021) Prevalence of Sarcopenia among the Elderly in Korea: A Meta-Analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, **54**, 96-102. <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.046>
- [5] 罗健, 张源明. 高血压: 一种慢性低级别炎症性疾病[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(4): 567-569.
- [6] Çoner, A., Gençtoý, G., Akinci, S., *et al.* (2019) Assessment of Vascular Inflammation and Subclinical Nephropathy in Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise Test. *Blood Pressure Monitoring*, **24**, 114-119. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000378>
- [7] Cortez, A. and Muxfeldt, E. (2022) Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Hypertension: An Overview. *Hipertensi3n y Riesgo Vascular*, **39**, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2021.11.003>
- [8] Afandy, N.O., Lock, H.S., Tay, L., *et al.* (2021) Association of Monocyte Chemotactic Protein-1 and Dickkopf-1 with Body Composition and Physical Performance in Community-Dwelling Older Adults in Singapore. *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls*, **6**, 25-31. <https://doi.org/10.22540/JFSF-06-025>
- [9] Dikalova, A., Mayorov, V., Xiao, L., *et al.* (2020) Mitochondrial Isolevuglandins Contribute to Vascular Oxidative

- Stress and Mitochondria-Targeted Scavenger of Isolevuglandins Reduces Mitochondrial Dysfunction and Hypertension. *Hypertension*, **76**, 1980-1991. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15236>
- [10] Griendling, K.K., Camargo, L.L., Rios, F.J., *et al.* (2021) Oxidative Stress and Hypertension. *Circulation Research*, **128**, 993-1020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>
- [11] Dikalov, S.I. and Dikalova, A.E. (2019) Crosstalk between Mitochondrial Hyperacetylation and Oxidative Stress in Vascular Dysfunction and Hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling*, **31**, 710-721. <https://doi.org/10.1089/ars.2018.7632>
- [12] Semba, R.D., Moaddel, R., Zhang, P., *et al.* (2019) Tetra-Linoleoyl Cardioliipin Depletion Plays a Major Role in the Pathogenesis of Sarcopenia. *Medical Hypotheses*, **127**, 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.04.015>
- [13] Jiang, Y., Ye, J., Zhao, M., *et al.* (2018) Cross-Sectional and Longitudinal Associations between Serum Testosterone Concentrations and Hypertension: Results from the Fangchenggang Area Male Health and Examination Survey in China. *Clinica Chimica Acta*, **487**, 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.027>
- [14] Feldman, H.A., Longcope, C., Derby, C.A., *et al.* (2002) Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 589-598. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8201>
- [15] Sarkar, M., VanWagner, L.B., Terry, J.G., *et al.* (2019) Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Young Men Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife. *The American Journal of Gastroenterology*, **114**, 758-763. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000138>
- [16] 詹莹莹, 陈锐, 刘琳妍, 等. 肌少症与慢性心力衰竭的相关研究进展[J]. 实用老年医学, 2021, 35(7): 758-761.
- [17] 区大刚, 张栋武, 解绪红, 等. 胰岛素样生长因子 1 及 25 羟维生素 D 与女性原发性高血压病的再研究[J]. 中国医学创新, 2018, 15(20): 15-19.
- [18] Horio, T., Kamide, K., Kawano, Y., *et al.* (2010) Association of Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor Gene Polymorphisms with Left Ventricular Mass and Geometry in Essential Hypertension. *Journal of Human Hypertension*, **24**, 320-326. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.73>
- [19] Vecchione, C., Colella, S., Fratta, L., *et al.* (2001) Impaired Insulin-Like Growth Factor I Vasorelaxant Effects in Hypertension. *Hypertension*, **37**, 1480-1485. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.37.6.1480>
- [20] Cooper, S.A., Whaley-Connell, A., Habibi, J., Wei, Y.Z., *et al.* (2007) Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Oxidative Stress in Cardiovascular Insulin Resistance. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **293**, H2009-H2023. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00522.2007>
- [21] Jarmusch, S., Baber, L., Bidlingmaier, M., *et al.* (2021) Influence of IGF-I Serum Concentration on Muscular Regeneration Capacity in Patients with Sarcopenia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **22**, Article No. 807. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04699-3>
- [22] Caulfield, L., Heslop, P., Walesby, K.E., *et al.* (2021) Effect of Angiotensin System Inhibitors on Physical Performance in Older People—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, **22**, 1215-1221. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.07.012>
- [23] Sumukadas, D., Witham, M.D., Struthers, A.D., *et al.* (2007) Effect of Perindopril on Physical Function in Elderly People with Functional Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Canadian Medical Association Journal*, **177**, 867-874. <https://doi.org/10.1503/cmaj.061339>
- [24] Composition, S., *et al.* (1998) Improved Exercise Tolerance After Losartan and Enalapril in Heart Failure. *Fine Japanese Prints*, **98**, 1742-1749. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.17.1742>
- [25] Onder, G., Penninx, B.W., Balkrishnan, R., Fried, L.P., *et al.* (2002) Relation between Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Muscle Strength and Physical Function in Older Women: An Observational Study. *The Lancet*, **359**, 926-930. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08024-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08024-8)
- [26] Witham, M.D., Syddall, H.E., Dennison, E., *et al.* (2014) ACE Inhibitors, Statins and Thiazides: No Association with Change in Grip Strength among Community Dwelling Older Men and Women from the Hertfordshire Cohort Study. *Age Ageing*, **43**, 661-666. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu008>