

· 综述 ·

骨骼肌内脂肪沉积对肌肉功能及代谢的影响

于冬妮 郭立新

北京医院内分泌科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院 100730

通信作者:郭立新, Email: glx1218@163.com

【摘要】 肌肉内脂肪含量增加与肥胖、糖尿病等代谢性疾病、年龄增加、活动受限和创伤等密切相关。肌肉内游离脂肪酸可以使葡萄糖转运蛋白 4 易位,减少肌肉组织对葡萄糖的摄取和利用;肌肉内脂肪释放炎症因子,加重胰岛素抵抗。此外,肌肉内脂肪的增加还严重影响肌肉的收缩功能,减少肌力,与肌少症密切相关。饮食、运动和药物均可影响肌肉内脂肪含量。探索减少肌肉内脂肪含量的新方法,对改善胰岛素抵抗和提高肌肉功能有重要意义,有利于糖尿病和肥胖症的防治。

【关键词】 肌肉内脂肪;肌肉功能;胰岛素抵抗

基金项目:北京医院院内课题项目(BJ-2019-162)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201221-12060

Effect of intramuscular fat on muscle function and metabolism Yu Dongni, Guo Lixin. Department of Endocrinology, Beijing Hospital National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Guo Lixin, Email: glx1218@163.com

【Abstract】 Increased fat content in muscles is closely related to metabolic diseases such as obesity and diabetes, increasing age, restricted activity and trauma. Intramuscular free fatty acids can translocate glucose transporter 4, reducing the uptake and utilization of glucose by muscle tissue; intramuscular fat releases inflammatory factors and aggravates insulin resistance. In addition, the increase of intramuscular fat also seriously affects the contraction of muscles and reduces muscle strength, which is closely related to sarcopenia. Diet, exercise, and medications can all affect fat content in muscles. Exploring new ways to reduce fat content in muscles is of great significant to improve insulin resistance and muscle function, and is beneficial to the prevention and treatment of diabetes and obesity.

【Keywords】 Intramuscular fat; Muscle function; Insulin resistance

Fund program: Funded by Beijing Hospital(BJ-2019-162)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20201221-12060

随着经济水平的提高和人们生活方式的改变,肥胖症的患者越来越多,预计到 2025 年,全球肥胖症的患病率将达到男性 18%,女性 25%^[1]。当机体脂肪过量时,脂肪就会在肝脏、肾脏、心脏和肌肉等组织和脏器异位沉积。肌肉内脂肪(IMAT)组织过量浸润,会对肌肉和机体产生不利影响,需临床医师和研究者给予更多的关注。

1 IMAT 及脂肪浸润的定义、生理功能和分子机制

1.1 IMAT 的定义和生理功能 IMAT 的广义定义包括肌纤维之间的脂质(狭义的 IMAT)、肌肉群之间的脂肪(肌间脂肪)和肌肉平滑肌细胞内的脂质成分。

1.2 IMAT 产生的分子机制 当机体内脂肪含量过多时,脂肪酸过量流入骨骼肌。脂肪酸转运蛋白分为 3 类:脂肪酸结合蛋白(FABP)、脂肪酸转位酶(也称为簇分化 36, CD36)和脂肪酸转运蛋白。CD36是目前骨骼肌中最常研究的脂肪酸载体。它位于肌细胞的胞质中,并来回移动至质膜,以使脂肪酸从血浆移动到肌肉细胞。当机体存在高胰岛素血症时,CD36 可长期处于质膜,导致脂肪酸过量流入骨骼肌细胞。

2 IMAT 的评估方法

IMAT 传统的评估方法包括用油红 O 染色显示出中性脂质;用组织化学染色结合免疫荧光检测评

估 1 型和 2 型肌肉纤维中的单个脂滴;高分辨率共焦显微镜分析脂滴的数量和大小。常用的影像学检查方法为计算机断层扫描或磁共振成像,两者具有良好的一致性,均为较准确的评估 IMAT 的方法^[2]。

3 IMAT 浸润的危害

IMAT 的含量占机体脂肪总量的 1% ~ 2%, 通常在 2 ~ 10 mmol/kg 湿重之间, 约有 0.2 kg (7.8 MJ 或 1 850 kcal)。年龄增加、活动受限、肌肉受创伤后、肥胖、疾病(糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、神经系统疾病等)等均可升高 IMAT。随着年龄的增加, IMAT 每年可增加 9 ~ 70 g, 老年时可能增加到机体脂肪总量的 11%。性别、年龄匹配后, 糖尿病患者的 IMAT 约为非糖尿病患者的 2.2 倍^[3]。

3.1 IMAT 浸润对肌肉功能的影响 肌肉的结构是影响肌肉功能的重要因素。老年人虽然握力和肌肉组织均随年龄增长而下降, 但是握力的下降程度比瘦组织的下降更大^[4], 因为 IMAT 增加也会引起肌肉功能下降。有学者研究发现, 2 型糖尿病患者的近端腿部肌肉力量降低与肌肉体积减少和糖尿病周围神经病变有关, 而远端腿部肌肉力量减少是因为有更多的 IMAT 堆积^[5]。日本的一项横断面调查研究结果也显示, IMAT 对肌肉功能的影响甚至大于肌肉质量对肌肉功能的影响^[6]。

此外, IMAT 增加也会引起肌肉质量降低。有学者研发了包含收缩纤维的复合生物材料的腓肠肌模型, 发现脂肪含量多的腓肠肌模型产生的力量低于瘦组织多的腓肠肌模型。因为, 比起肌肉纤维, 脂肪具有更硬的材料特性。当 IMAT 含量增多时, 会使生物材料的硬度增加, 减少了纤维应力, 且脂肪包裹后使肌纤维变形, 影响其与肌腱腱膜的相互作用, 降低了肌肉的质量和力量。此外, 腱膜的顺应性也会发生适应性改变, 僵硬的腱膜会伸展更多, 使肌肉纤维旋转到更大的角度, 缩短到较短的长度, 从而改变了肌肉的几何结构, 这也是肌力下降的一个重要原因^[7]。

3.2 IMAT 浸润与肌少症 肌少症是肌肉质量逐步下降的结果, 同时伴随着骨骼肌强度和功能的下降。随着年龄的增长, 肌少症的患病率明显增加。IMAT 的增加及其脂毒性作用是导致肌肉力量和肌肉质量下降的重要原因之一。脂肪渗入骨骼肌会改

变肌纤维的固定方向, 使肌肉产生力的能力下降。IMAT 的代谢活性成分可像内脏脂肪组织一样, 分泌炎性细胞因子, 引起肌肉和全身的炎性反应, 引起肌肉萎缩并减弱肌肉力量的产生。此外, IMAT 还可以影响肌肉的活动能力。有国外研究结果显示, 老年人 IMAT 含量是肌肉活动能力的独立影响因素, IMAT 会影响肌肉力量的 32% ~ 36%^[8]。国外一项研究表明, 股四头肌的 IMAT 对老年人 6 m 步速、上楼梯、下楼梯、定时走这 4 项运动功能的影响达 8% ~ 15%^[9]。

3.3 IMAT 浸润加剧或伴发炎症状态 脂肪组织不仅有成熟的脂肪细胞, 还含有少量的血管基质成分。脂肪组织能产生多种促炎和抗炎因子, 如瘦素、抵抗素、脂联素及肿瘤坏死因子- α 等。Vella 等^[10]发现, 随着 IMAT 的面积和密度增加, 炎症标志物呈线性增加 ($P < 0.01$); 腹部的 IMAT 面积增加 1 个标准差 (SD) 可使白细胞介素-6、瘦素和 C 反应蛋白分别升高 21%、36% 和 20%, 脂联素降低 19% ($P < 0.001$)。炎症因子的增加可能也是 IMAT 引起肌肉运动功能下降的机制之一。

3.4 IMAT 浸润增加胰岛素抵抗 IMAT 与胰岛素敏感性密切相关。IMAT 升高的人群罹患 2 型糖尿病的风险明显增加。但是对于长期进行耐力训练的运动员, IMAT 升高而肌肉的胰岛素敏感性未受影响, 这种现象称为“运动员悖论”。Savage 等^[11]进行了 IMAT 的含量和成分的分析, 认为 IMAT 中饱和脂肪酸的含量而非 IMAT 的总量与胰岛素抵抗相关。IMAT 中两种最常见的与胰岛素抵抗有关的有害脂质中间体是神经酰胺和二酰基甘油。

4 饮食、运动和药物对 IMAT 的影响

4.1 饮食对 IMAT 的影响 不同的饮食模式会影响 IMAT 的含量和成分。常见的饮食干预措施包括采用脂肪、碳水化合物和蛋白质的不同比例的饮食结构以及低热量/饥饿的饮食模式。大量的研究表明, 高脂饮食与 IMAT 水平升高有关。高脂饮食模式(脂肪占供能比的 38% ~ 85%, 蛋白质占 15%, 对照组的脂肪占 25% ~ 30%)时, 股外侧肌、比目鱼肌 (30% ↑) 和胫前肌 (20% ↑) 的 IMAT 会增加^[12]。格林等学者的研究评估了高蛋白、低碳水化合物饮食是否会影响 IMAT 的含量, 实验组饮食中蛋白质

占能比为 65%, 而对照组的饮食中蛋白质占能比为 15%, 研究发现, 两组的 IMAT 的比例没有显著差异。当给予高碳水化合物模式(碳水化合物占供能比的 75%)时, 外侧腓肠肌的 IMAT 含量则降低, 而高果糖饮食则会增加 IMAT^[13]。

目前, 低热量饮食模式对 IMAT 的影响研究结果并不完全一致^[14]。有研究表明, 限制饮食热量的干预措施可以减少 IMAT, 还可以改善胰岛素敏感性。而有学者对健康受试者进行短期(8 d)的低能量(890 kcal/d)饮食控制时, 发现 IMAT 没有区别。有学者对健康的受试者进行短期饥饿模式(65 h 内仅提供水), 结果发现 IMAT 反而是增加的^[15]。

4.2 运动对 IMAT 的影响 运动对 IMAT 的影响的研究结果并不完全一致。目前公认的观点是, IMAT 在运动中被 β -氧化, 并作为运动中三羧酸循环中腺苷的重要来源, 为肌肉的运动提供能量, 尤其是进行空腹运动时。van Loon 等人的研究发现, 进行 2 h 最大耗氧量 60% 的自行车运动后, 1 型肌纤维中的 IMAT 含量降低约 60%。也有多个研究证明, 持续进行 2~3 h 的耐力运动, 可使 IMAT 下降 50%~70%。进行耐力运动后 1 型肌纤维中肌肉内甘油三酯(IMTG)的含量显著下降, 其原因是 1 型肌纤维中 IMAT 的储存量大且脂肪酸氧化强。运动可通过激活脂解因子和脂肪酶, 降低 IMAT 体积^[16]。

脂肪的利用率受多个因素影响, 包括饮食、运动强度、运动时间和是否有健身习惯等。中等强度运动时, 脂肪氧化速率最大, 且甘油三酯来源的脂肪酸占脂肪氧化的 50%。在较高的强度下锻炼, 脂肪的氧化率反而降低。进行中低强度的 2~7 h 运动后, IMAT 的含量较运动前有所下降, 但是 IMAT 的显著下降仅局限于运动的前几个小时。Watt 等人发现, 中等强度运动 2 h 后 IMTG 显著下降, 但未观察到运动 4 h 后 IMTG 的进一步下降。所以, 较长时间的运动反而可能会抑制 IMAT 组织的分解和利用。不同生活方式和不同健康状态的人群, 脂肪酸氧化的能力也不一样。久坐的人群、肥胖患者和肥胖的 2 型糖尿病患者的 IMAT 氧化能力较低。长期进行运动锻炼可增加骨骼肌的脂蛋白酶活性, 使 IMAT 的分解利用率更高, 长链脂酰辅酶 A 分子减少, 二酰基甘油和神经酰胺浓度下降, 提高胰岛素敏感性。不

过长期的高强度运动会刺激甘油三酯合成酶的表达与活化, 提高 IMAT 的合成, 即“运动悖论”, 在运动员中, IMAT 的含量高但其氧化能力强, 目的是为了起到最佳的运动期间脂质燃料功能的作用。所以, IMTG 的含量与运动的关系呈“U”形曲线。

运动中和运动后的进食是维持人体血糖水平和保持碳水化合物氧化供能的重要措施。运动后不同的饮食模式也会影响 IMAT 的含量。运动后, 如摄入正常饮食(脂肪占能比 35%), 22~48 h 内 IMAT 的储存量会恢复到运动前水平。如果摄入富含碳水化合物的饮食限制脂肪摄入(脂肪占能比 10%~24%), IMAT 含量可低于运动前水平, 直到运动后 72 h。所以, 运动后应选择合理的膳食模式才能更好的保持运动的效果。

4.3 药物对 IMAT 的影响 值得关注的是, 目前关于药物对 IMAT 影响的研究结果都来自于动物和细胞实验。用异丙嗪可明显抑制血小板衍生生长因子受体 α 间充质祖细胞依赖的骨骼肌异位脂肪生成, 且这种依赖呈剂量依赖性, 而且无细胞毒性^[17]。由于 IMAT 和肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病密切相关, 所以有研究观察了降糖药物对 IMAT 的影响。动物实验显示, 二甲双胍可以延缓肥胖小鼠的体重增加, 改善胰岛素敏感性并减少肌肉内脂质蓄积。在 C2C12 细胞中, 二甲双胍可抑制脂质蓄积, 刺激脂肪酸氧化并减少甘油三酯的合成。高脂喂养后的 Wistar 小鼠用二甲双胍可以降低肌肉内二酰基甘油和神经酰胺的含量及其合成的速率^[18]。过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂也是常用的一种胰岛素增敏剂, 它可增加肌肉中肌膜的脂肪酸移位酶(FAT)/CD36 和膜脂肪酸结合蛋白(FABPpm)表达, 减低肌肉内脂肪酸饱和状态, 降低二酰基甘油。胰高血糖素样肽-1 之一利拉鲁肽已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗肥胖症。雄性 Wistar 和 Goto-Kakizaki 大鼠应用利拉鲁肽 12 周后, 内脏脂肪减少, 皮下脂肪含量增加, 且骨骼肌中脂肪酸的氧化利用率增加, 并且效果与药物剂量相关^[19]。此外, 体外实验还发现胰高血糖素样肽-1 受体激动剂可能通过蛋白激酶 B(Akt)信号通路调节 3T3-L1 前体脂肪细胞的分化, 生成体积较小的脂肪细胞, 可能对胰岛素抵抗和肥胖有积极作用; 通过蛋白激酶 A(PKA)途径诱导

3T3-L1 细胞(脂肪前体细胞)脂联素表达;可减少 3T3-L1 细胞表达炎性脂肪因子(白细胞介素-6、单核细胞趋化蛋白-1)。

积极探索减少 IMAT 含量的新方法,对改善胰岛素抵抗和提高肌肉功能有重要意义,有利于糖尿病、肥胖症、老年衰弱综合征等慢性病的防治,有利于提高患者的生活质量,减轻患者个人和社会经济负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014; a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants[J]. Lancet, 2016, 387 (10026): 1377-1396. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X.
- [2] Klopstein BJ, Kim MS, Krisky CM, et al. Comparison of 3 T MRI and CT for the measurement of visceral and subcutaneous adipose tissue in humans[J]. Br J Radiol, 2012, 85 (1018): e826-830. DOI:10.1259/bjr/57987644.
- [3] Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, et al. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68 (1): 53-63. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.597.
- [4] Moaddel R, Fabbri E, Khadeer MA, et al. Plasma Biomarkers of poor muscle quality in older men and women from the Baltimore Longitudinal Study of Aging[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71 (10): 1266-1272. DOI:10.1093/gerona/glw046.
- [5] Almurthi MM, Reeves ND, Bowling FL, et al. Reduced lower-limb muscle strength and volume in patients with type 2 diabetes in relation to neuropathy, intramuscular fat, and vitamin D levels[J]. Diabetes Care, 2016, 39 (3): 441-447. DOI:10.2337/dc15-0995.
- [6] Akazawa N, Okawa N, Hino T, et al. Dysphagia is more strongly associated with increased intramuscular adipose tissue of the quadriceps than with loss of muscle mass in older inpatients[J]. Nutr Res, 2019, 65: 71-78. DOI:10.1016/j.nutres.2019.02.006.
- [7] Rahemi H, Nigam N, Wakeling JM. The effect of intramuscular fat on skeletal muscle mechanics: implications for the elderly and obese[J]. J R Soc Interface, 2015, 12 (109): 20150365. DOI: 10.1098/rsif.2015.0365.
- [8] Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study [J]. J Appl Physiol (1985), 2001, 90 (6): 2157-2165. DOI:10.1152/jappl.2001.90.6.2157.
- [9] Marcus RL, Addison O, Dibble LE, et al. Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals[J]. J Aging Res, 2012, 2012: 629637. DOI:10.1155/2012/629637.
- [10] Vella CA, Allison MA. Associations of abdominal intermuscular adipose tissue and inflammation; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Obes Res Clin Pract, 2018, 12 (6): 534-540. DOI: 10.1016/j.orcp.2018.08.002.
- [11] Savage DB, Watson L, Carr K, et al. Accumulation of saturated intramyocellular lipid is associated with insulin resistance[J]. J Lipid Res, 2019, 60 (7): 1323-1332. DOI: 10.1194/jlr.M091942.
- [12] Sakurai Y, Tamura Y, Takeno K, et al. Determinants of intramyocellular lipid accumulation after dietary fat loading in non-obese men[J]. J Diabetes Investig, 2011, 2 (4): 310-317. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2010.00091.x.
- [13] Ngo Sock ET, Lê KA, Ith M, et al. Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males[J]. Br J Nutr, 2010, 103 (7): 939-943. DOI:10.1017/S0007114509992819.
- [14] Johnson NA, Stannard SR, Rowlands DS, et al. Effect of short-term starvation versus high-fat diet on intramyocellular triglyceride accumulation and insulin resistance in physically fit men[J]. Exp Physiol, 2006, 91 (4): 693-703. DOI:10.1113/expphysiol.2006.033399.
- [15] Ahmed S, Singh D, Khattab S, et al. The effects of diet on the proportion of intramuscular fat in human muscle; a systematic review and meta-analysis[J]. Front Nutr, 2018, 5: 7. DOI: 10.3389/fnut.2018.00007.
- [16] Ko K, Woo J, Bae JY, et al. Exercise training improves intramuscular triglyceride lipolysis sensitivity in high-fat diet induced obese mice[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17 (1): 81. DOI: 10.1186/s12944-018-0730-8.
- [17] Kasai T, Nakatani M, Ishiguro N, et al. Promethazine hydrochloride inhibits ectopic fat cell formation in skeletal muscle[J]. Am J Pathol, 2017, 187 (12): 2627-2634. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.008.
- [18] Zabielski P, Chacinska M, Charkiewicz K, et al. Effect of metformin on bioactive lipid metabolism in insulin-resistant muscle[J]. J Endocrinol, 2017, 233 (3): 329-340. DOI:10.1530/JOE-16-0381.
- [19] Zhao L, Zhu C, Lu M, et al. The key role of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in body fat redistribution[J]. J Endocrinol, 2019, 240 (2): 271-286. DOI:10.1530/JOE-18-0374.

(收稿日期:2020-12-21)