

肌少症和危險因子-糖尿病及砷 Sarcopenia and Risk Factors- Diabetes and Arsenic

劉興華 台大醫學院毒理學研究所

骨骼肌質量和肌肉力量的過度喪失（肌少症 sarcopenia）是一種漸進的公共健康問題，與衰老和許多疾病（例如糖尿病，癌症和腎衰竭）有關。糖尿病性肌肉病變是一種研究較少的糖尿病併發症，其臨床特徵表現為肌肉量減少，肌肉無力，身體機能減弱。在衰老的人類骨骼肌中被證實出已知在糖尿病併發症中扮演重要角色的糖化終產物(advanced glycation end products; AGEs)的累積。然而，AGEs在糖尿病肌肉病變中的角色仍不清楚。我們研究了 AGEs 對體內和體外模式肌源性分化損傷和肌肉萎縮的影響。與正常人檢體相比，來自糖尿病患者的骨骼肌纖維萎縮及 AGEs、Atrogin-1（肌肉萎縮指標蛋白）和磷酸化 AMP 活化蛋白激酶（AMPK）表現的免疫反應活性皆顯著增加。在糖尿病小鼠模式也可發現血液 AGEs 增加、肌肉量減少、肌肉耐力降低、肌肉萎縮、再生能力差、以及肌肉 AGEs、AGE 受體（RAGE）、Atrogin-1 和磷酸化 AMPK 表現量增加，這些現象可因 AGEs 抑制劑 alagebrium chloride 的使用而顯著改善。AGEs 可能通過 RAGE 介導的 AMPK 訊息路徑負調控 Akt 途徑來誘導肌肉萎縮/肌生成受損。另一方面，砷是一種廣泛分佈的具毒性之類金屬，曾被發現與低出生體重嬰兒和飲用水中砷含量高的地區肌肉再生能力受損有關。肌肉萎縮也是三氧化二砷（ As_2O_3 ）用於急性前骨髓細胞白血病治療時的副作用之一。低濃度 As_2O_3 具劑量相關性地引發 C2C12 骨骼肌細胞分化之肌小管(myotube)萎縮並誘導肌肉萎縮蛋白 Atrogin1 和 MuRF1 的表現，並抑制其上游蛋白（Akt 和 FoxO1）的磷酸化，但 As_2O_3 會增加肌小管中 AMPK 磷酸化。低劑量 As_2O_3 暴露於小鼠會增強在去神經(denervation)小鼠對肌肉耐力和肌肉質量的抑制作用。這些結果顯示 As_2O_3 可能可以透過抑制 Akt 訊息傳遞途徑來誘導骨骼肌萎縮。另一方面，經細胞及動物模式試驗，發現骨質疏鬆症治療藥物雙磷酸鹽類的福善美(Alendronate)具有緩解肌肉萎縮之作用。