

出國報告（出國類別：會議）

# 黑素細胞刺激激素調節中樞酰基 Ghrelin 誘導的進食和結腸分泌的刺激

服務機關：臺北榮民總醫院急診部災難醫學科

姓名職稱：黃獻暉 主任

派赴國家：美國 邁阿密

出國期間：2018/02/27 -2018/03/05

報告日期：2018/04/03

## 摘要（含關鍵字）

**目的：**「2018 美國國際孱弱(Frailty)和肌少症(Sarcopenia)研討會」是國際營養與衰老學會主辦之年度最大的國際性醫學會議，研討會主題包括：老年人的營養需求、與衰老相關的病理的營養預防、營養和長壽、老化的營養和質量、營養不良和認知衰退。藉由投稿「黑素細胞刺激激素調節中樞酰基 Ghrelin 誘導的進食和結腸分泌的刺激」前往美國邁阿密壁報展示，發表黑皮質素受體（MCRs）促效劑會影響酰基 Ghrelin 增加的進食量和腸胃蠕動，同時了解國際上對孱弱的臨床定義和最近的研究發展，及可能相關的生物指標。

**過程：**“孱弱”評分標準：萎縮(Shrinking)、無力(Weakness)、耐力不足(Poor endurance)、緩慢(Slowness)、活動力低(Low activity)；分數 3 至 5 分就診斷為孱弱。孱弱症特點是體內平衡儲備減少，使個體的健康相關事件負面風險增加。身體脆弱和肌肉減少症是同一枚硬幣的兩面，虛弱的概念傾向於在臨床上應用，而肌肉減少症更多是基礎科學研究的對象。英文術語“Sarcopenia”表示伴隨衰老的肌肉量減少。老年人飲食蛋白質攝入後的肌肉蛋白質合成速率比年輕人少 3 倍。衰老與肌肉合成代謝不靈活的發展相關。老年人的肌肉不活動導致肌肉的減少也因性別的不同也有差別，女性老年人明顯的比男性老年人減少更多的肌肉。也發現握力虛弱的老年人約 50%會比沒有虛弱的老年人早死。每天走 20 分鐘約 2000 步或是 Omega-3 脂肪酸可以對抗肌肉不活動引起的肌肉減少。甚至還有人提出“認知孱弱”，就是同時存在身體孱弱和認知障礙，最佳的認知孱弱的預測模型是用步態緩慢+認知障礙。許多生物指標，包含 IL-6、Ghrelin、GLP-1、IGF-1、FFA、resistin、GH、Leptin 等相關指標都可能與孱弱或肌少症相關。IL-6 升高與孱弱更差的下降有獨立相關，且被破壞的 IL-6 延緩了老年小鼠的身體機能下降。25-羥基維生素 D 低下的人比較容易得肌少症。

**心得：**孱弱是人口老齡化問題最突出的表現，台灣已於 1996 年進入聯合國定義之老化社會，推估僅需 26 年，我國老年人口的比例便會倍增。一般罹患急性病的老年病患在現有的就醫環境中也容易僅專注於身體的疾病狀況，而未能針對整體功能狀況進

行評估與介入。過去研究顯示，老年症候群的患者多半具有「孱弱」的現象，其特徵在於與多器官系統的生理儲備和功能的年齡相關的下降，導致不良健康結果的孱弱性增加。

**建議事項：**北榮急診室平均每個月就有 2000 位大於 75 歲的老年人就診，其中每 2 位就有 1 位是榮民身分，建立急診老年病人的周全性評估，分析老年急診病人的生理功能和身體成分、認知功能和營養狀況。針對老年急診病人，早期偵測營養不良和肌肉減少症的老年急診孱弱病人，並探討與肌肉相關細胞激素和炎症相關細胞因子。

**關鍵字：**孱弱、肌少症、認知孱弱、IL-6、25-羥基維生素 D

## 目次

一、 目的.....	4
二、 過程.....	5
三、 心得.....	9
四、 建議事項.....	11
附錄 壁報摘要.....	12

## 一、目的：

2018 國際孱弱和肌少症研討會(International Conference on Frailty & Sarcopenia Research)

在美國邁阿密乃是國際營養與衰老學會主辦之年度最大的國際性醫學會議，會議旨在促進營養和年齡相關疾病的更好的理解和實施到臨床實踐。研討會主題包括：老年人的營養需求、與衰老相關的病理的營養預防、營養和長壽、老化的營養和質量、營養不良：原因和後果、經口和腸道內餵養、功能性食品及營養、認知衰退和阿爾茨海默病。今年在美國邁阿密舉辦的主題是著重在孱弱和肌少症的探討，而臺北榮總急診室服務大量的老年人，經常面對老年人的急性醫療連結亞急性病情，對於老年人孱弱和肌少症的問題是經常面對的難題。因為最近研究發現「黑素細胞刺激激素調節中樞酰基 Ghrelin 誘導的進食和結腸分泌的刺激」，與如何透過促進食慾和腸胃蠕動去改善老年人的營養不良相關，因此投稿這個美國邁阿密國際會議，且獲得錄取壁報展示。除了前往參加國際會議並發表研究內容，同時了解孱弱的臨床定義和最近的研究發展，可能相關的生物指標。

## 二、 過程：

### I. 孱弱(Frailty)的起源和診斷：

“孱弱”是從 1980 年開始被提出來，有文獻提出“孱弱”的定義是“多合併症、失能、依賴、年齡大於 80 或是 85 歲”。1998 年導致孱弱的循環假說被提出來，由總能量消耗減少、慢性營養不足、基礎代謝率下降等因素導致孱弱，孱弱再惡性循環導致。2001 年提出“孱弱”評分標準：萎縮(Shrinking)、無力(Weakness)、耐力不足(Poor endurance)、緩慢(Slowness)、活動力低(Low activity)；分數 3 至 5 分就診斷為孱弱。這個標準可以預測高風險的不良預後，孱弱可以被測量，可以用來篩檢，可以提供臨床的特異性去鑑定出風險。

“孱弱”包括一種常見且重要的老年病綜合徵，其特徵在於與多器官系統的生理儲備和功能的年齡相關的下降，導致不良健康結果的孱弱性增加。孱弱症特點是體內平衡儲備減少，使個體的健康相關事件負面風險增加。身體脆弱和肌肉減少症是同一枚硬幣的兩面，虛弱的概念傾向於在臨床上應用，而肌肉減少症更多是基礎科學研究的對象。英文術語“Sarcopenia”表示伴隨衰老的肌肉量減少。

### II. 肌少症(Sarcopenia)

#### 1. 老年人在不活動期間肌肉損失的機制及其後果：

- (1) 老年人在吸收後期(post-absorptive state)的肌肉蛋白質合成率和年輕人相比較是沒有顯著差異。但是老年人在餐後(post-prandial state)的肌肉蛋白質合成率比年輕人降低了 16%。老年人飲食蛋白質攝入後的肌肉蛋白質合成速率比年輕人少 3 倍。衰老與肌肉合成代謝不靈活的發展相關，代表了肌肉減少症的關鍵生理機制。
- (2) 肌肉蛋白質合成率在不能活動的病人有統計意義的降低。骨折的病人經石膏固定後，肌肉蛋白質合成率明顯減少。而且肌肉減少的速率和肌肉不活動的

時間成負相關，也就是前幾天肌肉的不活動對於肌肉減少的速率很快。

## 2. 治療干預和緩解流失和促進康復的策略：

- (1) 老年人的肌肉不活動導致肌肉的減少也因性別的不同也有差別，女性老年人明顯的比男性老年人減少更多的肌肉，就算都有做復健預防，女性老年人還是比男性老年人減少更多的肌肉。
- (2) 根據醫院裡的分析，提供的蛋白、碳水化合物和脂肪都明顯的比病人攝時的還要多。若是每餐提供 4 克的亮氨酸(Leucine 4 g/meal)，可以明顯的保護肌肉，維持住肌肉的耐力、有氧能力和肌肉力量。
- (3) 每天走 20 分鐘約 2000 步，約每分鐘 94 步的速率，可使心跳每分鐘約 102 次，持續 3 天的介入可以明顯的減少臥床 7 天老年人的肌肉減少。

## 3. 活動減少加速肌肉減少症並導致衰老代謝功能障礙：

- (1) 急性的身體缺乏活動會增加老年人的肌肉和力量損失，老年人 2 星期不活動減少的肌肉體積比年輕人多，而且經過 4 星期的復健也無法像年輕人一樣完全恢復原來的體積。
- (2) 急性的不活動會惡化老年人糖尿病前期的血糖控制。
- (3) Omega-3 脂肪酸可以對抗肌肉不活動引起的萎縮。

## 4. 在一個全國代表性的老年人樣本中，臨床肌無力與死亡率相關

- (1) 利用握力(grip strength)訂出男女的握力分割點。再利用分割點去預測未來的失能(disability)和早發的死亡率。發現虛弱的老年人約 50%會比沒有虛弱的老年早死。因此握力可以用來篩檢老年人的衰弱程度。

# III. 認知孱弱 (Cognitive frailty)

## 1. 認知孱弱

- (1) 認知孱弱的定義：就是同時存在身體孱弱和認知障礙，當然需排除阿爾茨海默氏病和癡呆。而且孱弱和認知障礙已經可以作為死亡率的預測因素，老年

人同時有孱弱和認知障礙的死亡率最高，甚至孱弱會比認知障礙對老年人有更強烈的死亡率預測指標。而且根據長期的研究發現孱弱通常會比認知障礙還要早一點出現。

- (2) 孱弱可以預測認知功能低下的發生，例如臨床診斷為癡呆、阿爾茨海默氏病和血管性癡呆。
- (3) 認知孱弱可能體現出兩種不同的表現，即步態緩慢和認知低下，共同的基本機制。所以最佳的認知孱弱的預測模型是用步態緩慢+認知障礙。同時用步態緩慢+認知障礙已經被證實可以預測癡呆。
- (4) 認知孱弱的最大挑戰是盛行率低，而且可能認知低下是可逆的。
- (5) 移動型孱弱就是步態緩慢+無力，已經證實比非移動型孱弱有較高的死亡率。

#### IV. 多重生理系統失調可能和孱弱相關：

很多生理系統都被認為可能和孱弱相關，包含了肌肉減少、荷爾蒙(性腺、IGF-1、DHEA-S、胰島素抵抗)、營養(蛋白、攝入能量、維生素 D、E、B12 和葉酸)、發炎(細胞激素增加、炎性介質(CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ )、免疫激活)、凝血功能改變、自律神經系統改變(心率變異度降低)、和潛在性的貧血。

1. 未來有潛力和孱弱相關的生物指標：包含 IL-6、Ghrelin、GLP-1、IGF-1、FFA、resistin、GH、Leptin 等目前都有相關研究在發展。

##### 2. IL-6 在孱弱的研究

- (1) 在老年人，慢性發炎經常伴隨孱弱和增加死亡率。IL-6 升高與孱弱更差的下降有獨立相關。
- (2) 在孱弱小鼠模型中，IL-6 的破壞延緩了老年動物身體機能的下降。證實 IL-6 的破壞會增加能量需求和線粒體中的 ATP 水平，並降低了孱弱小鼠的線粒體損傷。

3. 老年人血中 25-羥基維生素 D 和肌肉減少症關係



- (1) 25-羥基維生素 D 在血液中濃度 $<50$ 、 $50-75$  和 $>75$  的年齡是沒有差別，但是與女性、黑人、冬季、體脂率、每周走路大於 150 分鐘、使用綜合維生素和維生素 D 的比例均有相關性。
- (2) 25-羥基維生素 D $<50$  會得到肌少症(Sarcopenia)的機率是 $>75$  的 1.94 倍。

### 三、心得：

這次出國開會，對於目前孱弱(Frailty)的不同定義和研究發展有更進一步的瞭解。孱弱(Frailty)是人口老齡化問題最突出的表現，全球人口從 2004 年的 65 歲以上的 4.61 億人增加到 2050 年的估計 20 億人。台灣已於 1996 年進入聯合國定義之老化社會，推估僅需 26 年，我國老年人口的比例便會倍增。如此快速老化的人口結構相當令人憂心，尤其是隨著人口老化後所衍生的各種健康照護議題更是我國衛生照護體系的一大挑戰。老年人的健康議題與傳統的急性醫療模式有著根本的不同，除了必須更全面與全人的照顧之外，急性醫療連結亞急性醫療與長期照護更是極為重要的使命。除了醫療模式的改進之外，照顧老年人也無可避免的要面臨老年人特殊的健康議題，其中一個最大的特色便是「老年症候群」(geriatric syndrome)，其特點是體內平衡儲備減少，使個體的健康相關事件負面風險增加。傳統上，老年症候群的個案容易被醫療體系所忽略，因為其並未出現任何明顯急性病症。目前老年孱弱的發展已經有人開始注意到急診面臨老年孱弱的研究，對於勢必老年化的臺灣社會環境，是一個可以深入研究的議題。

一般罹患急性病的老年病患在現有的就醫環境中也容易僅專注於身體的疾病狀況，而未能針對整體功能狀況進行評估與介入。過去研究顯示，老年症候群的患者多半具有「孱弱」的現象，其特徵在於與多器官系統的生理儲備和功能的年齡相關的下降，導致不良健康結果的孱弱性增加。身體脆弱和肌肉減少症是同一枚硬幣的兩面，孱弱的概念傾向於在臨床上應用，而肌肉減少症(Sarcopenia)更多是基礎科學研究的對象。英文術語“Sarcopenia”表示伴隨衰老的肌肉量減少。而此一現象又與生理上的營養不良、分解代謝狀態及慢性發炎狀態有關，這些徵候都可能與細胞激素(cytokines)有密切關聯。

肌肉減少症，肌肉和功能的喪失是衰老的共同特徵，並且由多種病因學因素（例如去神經支配，改變的荷爾蒙狀態，肌肉再生障礙，蛋白質周轉改變，促炎細胞因子水平增加，氧化損傷）。骨骼肌細胞凋亡的年齡依賴性加速可能參與了肌肉減少症的

發病機制。幾種凋亡途徑可能與年齡相關的肌肉萎縮有關。由腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )觸發的死亡受體介導的細胞凋亡途徑在老鼠的骨骼肌中被激活，表明在年齡相關的肌肉損失中起作用。TNF- $\alpha$  信號傳導與肌肉萎縮的相關性通過其促進骨骼肌細胞蛋白質分解的能力進一步突出。已知白介素 (IL) 6 在這種急性炎症反應中是核心作用，並且是肝細胞急性期反應的主要起始者。較高的 IL-6 循環水平可以預測老年人的殘疾發病率和死亡率。

#### 四、 建議事項（包括改進作法）

臺北榮民總醫院長期照顧退除役官兵，北榮急診室平均每個月就有 2000 位大於 75 歲的老年人就診，其中每 2 位就有 1 位是榮民身分。發展北榮急診對於老年人孱弱的研究是可行的。建立急診老年病人的周全性評估，分析老年急診病人的生理功能和身體成分、認知功能和營養狀況。針對老年急診病人，早期偵測營養不良和肌肉減少症的老年急診孱弱病人，並探討與肌肉相關細胞激素和炎症相關細胞因子（IL-6 和 TNF- $\alpha$ ）。目前北榮急診已經獲得退輔會專案計畫針對老年急診孱弱病人全面性周全性評估，顏鴻章主任和我共同執行這個計畫，期望未來將研究成果發表，推廣台北榮總對於老年孱弱的重視。

附錄：

## 壁報摘要（含關鍵字）

**簡介：**惡病質的特徵是體重減輕，脂肪和肌肉組織萎縮，心理困擾和低生活質量。據報導黑皮質素受體（MCRs）在癌症惡病質中過度活躍，與配對餵養的對照相比，和血漿酰基 Ghrelin 水平已被證明是代償性的，但在荷瘤大鼠中血漿水平不足。酰基 Ghrelin 和黑皮質素受體之間的相互影響，可能可以成為人類在負向能量平衡條件下的厭食症和便秘提供新的治療途徑。

**方法：**我們研究了 $\alpha$ -黑素細胞刺激素（ $\alpha$ -MSH）和酰基 Ghrelin 透過慢性植入側腦室（ICV）導管注射去影響清醒大鼠對食物的攝取、結腸運動和分泌大便的影響。

**結果：**經 ICV 注射 *O*-*n*-octanoylated ghrelin (0.1 nmol / rat) 可顯著增加老鼠 1 小時 (P <0.001)、2 小時 (P <0.01)、4 小時 (P <0.001) 和 8 小時 (P <0.01) 的累積攝食量，加速結腸通過時間 (P <0.05)、增加排出糞便顆粒 (P <0.01)、增加糞便總重量 (P <0.01) 和增加排出糞便乾重 (P <0.05)。透過 ICV 注射低劑量 $\alpha$ -MSH (1.0 nmol /大鼠) 預先治療，可以減少酰基 Ghrelin 誘導在 1 小時、2 小時、4 小時和 8 小時 (P <0.05) 的攝食量，減少排出糞便顆粒 (P <0.05)，減少排出糞便總重量 (P <0.01) 和排出糞便乾重 (P <0.05)。透過 ICV 注射高劑量 $\alpha$ -MSH (2.0 nmol /大鼠) 預先治療，可以減少酰基 Ghrelin 誘導在 1 小時 (P <0.001)、2 小時 (P <0.05)、4 小時 (P <0.05)、8 小時 (P <0.05) 和 12 小時 (P <0.01) 的攝食量，減少排出糞便顆粒 (P <0.05)，排出糞便總重量 (P <0.01)，有降低排出糞便乾重的趨勢 (P = 0.071)。然而，不同劑量的 $\alpha$ -MSH(1.0 和 2.0 nmol /大鼠) 都不會減弱酰基 Ghrelin 刺激引起加速結腸通過的時間。

**結論：** $\alpha$ -MSH 參與中樞酰基 Ghrelin 誘導的進食，排出糞便顆粒和排出糞便重量。

$\alpha$ -MSH 不能減弱中樞酰基 Ghrelin 誘導加速結腸通過的時間，但會減少排出糞便顆粒和排出糞便總量。這些結果表明，中樞酰基 Ghrelin 誘導的遠端結腸運動和結腸分泌的增強至少部分是透過大腦中的 MCR。

**關鍵字：**酰基 Ghrelin、 $\alpha$ -黑素細胞刺激素、攝食量、糞便顆粒、糞便總重量、結腸通過時間

