

肝硬化肌少症的发病机制与诊疗现状的研究进展

蔡剑平^{1*}, 杨金煜^{2#}

¹青海大学研究生院普通外科, 青海 西宁

²青海省人民医院普通外科(三病区), 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月16日; 发布日期: 2023年7月24日

摘要

随着肝硬化患者的营养状态受到越来越多国内外学者的重视, 而肌肉减少症是肝硬化患者营养不良的主要临床表现之一, 其发病机制和诊疗现状引起了人们的广泛关注。肌肉减少症是肝硬化患者失代偿期常见的并发症之一, 是影响肝硬化患者疾病进展和预后的独立危险因素, 目前发病率高达40%~70%。本文将通过查阅有关肝硬化肌肉减少症发病特点、发病机制、诊断方法和治疗干预等方面的最新文献对肌少症的进展作一综述, 以期为肝硬化肌少症提供研究和治疗的思路。

关键词

肝硬化, 肌少症, 营养不良

Current Research Progress of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Sarcopenia in Liver Cirrhosis

Jianping Cai^{1*}, Jinyu Yang^{2#}

¹Department of General Surgery, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of General Surgery (Ward 3), Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 21st, 2023; accepted: Jul. 16th, 2023; published: Jul. 24th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蔡剑平, 杨金煜. 肝硬化肌少症的发病机制与诊疗现状的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11664-11671. DOI: 10.12677/acm.2023.1371634

Abstract

With more and more attention being paid to the nutritional status of patients with cirrhosis, sarcopenia is one of the main clinical manifestations of malnutrition in patients with cirrhosis, and its pathogenesis and current diagnosis and treatment have attracted extensive attention. As one of the common complications of decompensation in patients with cirrhosis, sarcopenia is an independent risk factor affecting disease progression and prognosis in patients with cirrhosis, with a current incidence of 40%~70%. This paper reviews the progress of sarcopenia by referring to the latest literature on the pathogenesis, pathogenesis, diagnosis and therapeutic intervention of sarcopenia of cirrhosis, in order to provide ideas for the research and treatment of sarcopenia of cirrhosis.

Keywords

Liver Cirrhosis, Sarcopenia, Malnutrition

Copyright © 2023 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

肌肉减少症又简称肌少症, 在肝硬化患者特别是失代偿期普遍存在。根据欧洲老年工作组更新的共识, 肌少症是一组伴随肌肉力量下降, 肌肉含量减少和躯体活动能力减退的临床综合征, 最终导致患者机体失能、生活质量降低, 高危事件风险增加等不良后果[1]。肌少症发病机制复杂且相互影响; 营养不良、代谢异常、肌肉生长抑制素、高氨血症、激素水平失调等机制均参与了肌少症的发生。虽然当前有关肌少症的诊断方法多种多样, 治疗方面也取得了一定进展, 但缺乏统一的操作定义和标准化干预方案, 存在很多急需解决的问题, 如诊断标准一致性等。本文通过查阅有关肝硬化肌少症发病机制、治疗干预等方面的最新研究进展作一综述, 以期为临床预防、改善患者的营养状况从而改善患者预后, 提高生存质量, 延缓疾病进展等提供参考。

2. 肝硬化肌少症的概述

目前肌少症共识指出, 肌少症是一种随着年龄增加而出现的肌肉质量、力量和正常肌肉功能下降的骨骼肌疾病[2]。肌少症可分为原发性肌少症和继发性肌少症; 肌少症除与年龄、性别(男女比例约 2:1)、种族、生活方式相关, 还与运动缺乏、摄入不足所致营养不良、胃肠功能紊乱引起消化吸收功能障碍、炎症因子和/或内分泌疾病等因素有关。引发继发性肌少症的疾病一般为慢性消耗性疾病, 比如肝硬化、心力衰竭、糖尿病等疾病[1]。

2.1. 肝硬化肌少症的发病机制

多项研究发现肝硬化病人肌少症的发病率波动于 20%~70% [3]。有研究提示肝硬化患者因肌少症这一并发症显著增加进展为慢加急性肝硬化的危险性[4]。有一项纳入了 131 例肝硬化患者的研究结果发现肌少症与该研究组患者的死亡密切相关。并且, 肝硬化肌少症也是一个预测肝硬化患者进行肝移植病死率的重要指标之一[5], 在肝移植患者人群中发现患有肌少症的患者感染率高, 住院时间长, 肝性脑病的

发生率高, 且医疗费用增加[6]。

2.2. 营养不良、高代谢改变与肌少症

肝硬化患者营养不良的原因是多样的。美国肝病研究学会于 2021 年发布的指南指出营养不良是由于营养摄入的不均衡而对机体、功能和临床结果产生了不良影响[7]。肝硬化患者感染、饮酒等都会加重营养不良; 同时, 肝硬化患者门静脉高压导致胃肠动力受损降低患者食欲; 此外, 微量元素的摄入减少导致味觉和嗅觉下降也是患者食欲不振的原因之一[8]。随着肝硬化 Child-Pugh 评分(CTP score)的增加, 营养不良的发生率也就越高, CTP-C 的患者, 营养不良发生率为 95% [9]。除上述原因, 患者自身的高代谢状态: 蛋白质 - 能量营养不良也是肝硬化患者常见的营养不良原因之一。有研究表明, 即使是短期禁食, 肝硬化患者的饥饿和高代谢也会导致营养不良和肌肉减少[10]。综上, 营养不良、高代谢均加速了肝硬化病人肌少症营养不良的发生和发展。

2.3. 骨骼肌蛋白稳态失衡与肌少症

骨骼肌占人体质量的 40%, 是人体蛋白质的主要储存部位, 肌肉质量主要由蛋白质代谢调节。当肝硬化病人蛋白质合成无法替补骨骼肌的丢失, 即出现肌少症。肌肉生长抑制素(又称肌抑素)在肌少症患者萎缩的骨骼肌中高度表达, 通过促进蛋白质分解, 阻止蛋白质合成这一机制来抑制肌肉生长[11]。此外, 肌抑素还能通过抑制肌肉星状细胞(即肌源性干细胞)的激活来抑制肌细胞生成[12]。因此, 肌肉蛋白的合成途径受肌肉生长抑制素负性调控[13]。有研究显示肝硬化患者血清和肌肉活体组织中的肌抑素水平均明显高于对照组, 这一结果表明肌抑素水平的异常升高是肝硬化患者发生肌少症的重要机制[14]。并且一项预测酒精性肝硬化患者肌抑素水平与肝细胞癌风险的研究结果显示, 血清肌抑素水平可以作为 5 年内发展为肝细胞癌的独立危险因素[15]。一项纳入了 234 例肝细胞癌肝切除术后的患者的日本研究, 测定他们术前的血清肌抑素水平, 并将肝纤维化程度进行对比分析发现, 结果证实血清肌抑素水平会随着肝纤维化的进展而升高, 且与疾病预后相关; 同时, 此研究结果还证明了运动可以降低血清肌抑素水平[16]。因此, 肌抑素不仅与肌肉质量相关, 也被证实了与肝硬化患者疾病的预后和并发症的进展密切相关。

骨骼肌蛋白水解有 Caspase-3 介导的蛋白裂解系统、泛素 - 蛋白酶体系统、肌肉自噬等途径。由于肝硬化病人的长期高炎症反应状态, 可激活泛素 - 蛋白酶体途径, 导致泛素 - 蛋白酶体途径增加[14], 因而其是主要的蛋白质分解方式。有一项敲除小鼠肌细胞自噬基因的研究, 结果显示小鼠肌细胞直径增加, 这一结果提示肌肉自噬参与了肌少症的发展[17]。此外, 在肝衰竭期间, 骨骼肌需要利用支链氨基酸来生成氨和解毒所需的谷氨酸, 从而使用于蛋白合成和维持肌肉质量的支链氨基酸减少[18]。

2.4. 肝 - 肌轴与肌少症

肝脏与骨骼肌之间相互影响, 两者之间的关系称为“肝 - 肌轴”。“肝 - 肌轴”的提出表明了肝脏和肌肉之间能够通过一些介质和代谢通路连接起来, 相互影响。

由于肝硬化患者的肝功能受损使解毒及代谢功能下降, 引起激素水平失调和高氨血症。Kumar 等[19]研究表明, 血氨可通过上调肌肉生长抑制素的产生来损害肌肉蛋白质合成, 肝硬化患者的高氨血症进一步促进骨骼肌中的肌肉生长抑制素表达增加, 导致肌肉重量的减少。因此, 高氨血症可以被认为是恶性循环的导火索: 一方面, 肌少症的结果导致了高氨血症的发生, 因为消耗的肌肉无法代谢血氨; 另一方面, 血氨浓度的持续增加导致机体进一步的肌肉消耗。此外, 高氨血症通过引起线粒体功能障碍、促进氧化应激来造成肌肉蛋白质合成障碍和脂质氧化损伤, 最终导致肌少症的发生[20]。此外, 多种生长因子如胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、睾酮和 IL-6 等因素也参与调节机体骨骼肌的合成和降解。通常情况下,

体内睾酮和 IGF-1 不仅能阻碍肌生成抑制素的产生, 还能促进肌肉蛋白质的合成。但肝硬化患者因自身睾酮和 IGF-1 水平下降[21], 将导致肌肉减少和蛋白质合成障碍。IGF-1 主要是由肝脏产生的, 且受到生长激素直接作用或间接调控, 来改善葡萄糖的敏感性, 刺激蛋白质的合成, 抑制蛋白质的分解[22]。因此, 研究肝硬化肌少症患者的体内生长激素与 IGF-1 浓度是非常有意义的[23]。肝硬化肌少症的发生与上述因素都有一定的关系。根据“肝-肌轴”和代谢通路的分析研究, 一些代谢产物影响肌肉的合成和分解, 并可提高肌肉质量, 减少肌少症的发生, 改善肝硬化患者的预后。

综上, 肝硬化肌少症患者营养不良的病因包括营养物质摄入减少, 肠道消化、吸收不良, 内环境稳态失衡等。同时, 免疫系统、神经系统等也会对肌少症造成影响。多种机制通过不同的途径共同发挥作用, 最终造成肌肉合成减少、分解增多共同导致了肌少症的发生。

3. 肝硬化肌少症的综合评定和临床诊断

亚洲肌少症工作组 2019 年版指南[24]给出了诊断流程, 适用于社区、医院和研究机构。根据亚洲肌少症指南的诊断流程, 对于慢性消耗性疾病的患者, 第一步可测量其握力, 第二步进行机体活动能力的测定, 最后一步即四肢骨骼肌质量的测定。符合诊断流程的患者, 则被诊断为肌少症。

肌肉力量常用评估方法包括握力测定和椅子站立试验。目前国际没有统一标准, 我国《肌少症共识》建议: 静息状态下, 握力男性 >25 kg, 女性 >18 kg 为正常, 可排除肌少症[2]。肌肉量可使用 CT、双能 X 线吸收法等多种工具直接测量。CT 因简便易行、可重复等优势, 目前是临床诊断肌少症最为广泛的方法。最近的欧洲共识声明已将 CT 扫描确定为诊断肌少症的金标准, 尤其是测量第 3 腰椎间盘(L3)层面的肌肉横截面积。临床上依据 CT 影像学计算 L3 骨骼肌指数(SMI), 即 CT 测量的第 3 腰椎 L3 水平的肌肉横截面积(cm^2)与患者身高的平方(m^2)的比, 是评价全身肌肉质量的可靠方法。目前, 国际上应用较多的是来自美国的一项基于等待肝移植患者的数据[25], 建议 L3 SMI: 女性 <39 cm^2/m^2 , 男性 <50 cm^2/m^2 作为诊断肌少症的参考值。在一项前瞻性研究中, 亚洲肝硬化患者接受了连续的握力测试和 L3-SMI 测量, 建议亚洲临界值为男性 L3-SMI <36.5 cm^2/m^2 和女性 L3-SMI <30.2 cm^2/m^2 [26]。亚洲人和白种人的身体成分差异使定义肌少症变得更加复杂, 亚洲人的腹部和内脏脂肪量明显更高, 肌肉量较少。因此未来的研究应以确定肝硬化患者不同种族的人群特异性握力和 SMI 临界值。

对肌少症的综合评定还包括肌肉质量以及身体活动能力。肌内脂肪组织含量越高代表肌肉质量也越低。对于肌肉质量的评估还需进一步研究。目前国内对肌少症的研究较少, 未来将进行大宗临床研究将肌少症诊断阈值标准化。

4. 肝硬化肌少症的临床干预

多种因素及机制参与肝硬化患者肌肉丢失增多和合成减少, 临床上建议进行少食多餐增加营养、运动锻炼和药物干预等综合治疗方式来缓解肝硬化的肌肉减少[27]。目前肌少症的治疗主要为非药物治疗, 主要包括营养支持和运动[28]。研究发现给予肝硬化患者增加摄入量、少食多餐等治疗后能明显降低肝硬化患者病人的再入院率[29]。单一食物摄入量减少这一因素也许并不能完整解释肝硬化患者的肌肉丢失增多和合成减少, 但对肝硬化肌少症患者主要给予高能量和蛋白质饮食治疗有助于保持患者自身氮平衡, 并且对减少患者肝性脑病等危险并发症的发生也有一定帮助[30]。目前越来越多的研究将运动与营养摄取相结合, 比单一的疗法更有效。因此, 为肝硬化肌少症患者制定多学科个体化营养方案显得尤为重要。

欧洲肝病学会有关临床实践指南[31]对肝硬化肌少症患者营养支持治疗建议患者每天标准蛋白质摄入量为 $1.2\sim 1.5$ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 日常每天能量摄入量为 $30\sim 35$ kcal/kg 。对于不耐受蛋白和/或不能达到每日进食标准蛋白摄入量目标的肝硬化患者可给予支链氨基酸 0.25 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗[32]。对肝硬化肌少症患者给予支链

氨基酸治疗对提高患者能量代谢、促进蛋白质合成和氨的代谢均有正向的促进作用。一项纳入 32 例肝硬化肌少症患者的临床研究, 17 例患者补充安慰剂, 15 例患者补充支链氨基酸, 12 周之后, 支链氨基酸组的患者肌肉质量明显增加[33]。有一前瞻性研究[34]证实, 肝硬化患者在经过 48 周的支链氨基酸治疗后可见患者的肌肉脂肪沉积明显减轻, 其肌肉质量也得到明显改善。

补充维生素 D 可以减轻增龄性肌少症临床症状, 对肝硬化患者其并发症的预防进展或许也有一定的防治效果, 这可能与成肌细胞的增殖和分化有关[35]。根据《中国老年患者营养支持专家共识-肌肉减少症营养支持》, 应该每日补充维生素 D700~1000 IU, 维持血清 25(OH)D > 50 nmol/L, 以改善骨骼肌功能, 降低老年人高危重症的风险。

此外, 改善饮食模式对与肝硬化患者的治疗也很重要, 能有效缓解患者并发症的发展。欧洲临床营养和代谢学会指南[36]建议, 以给予肝硬化患者 3~5 餐/天以及夜间小食等饮食模式来改善患者蛋白质的周转异常。有研究显示给予肝硬化患者夜间及清晨摄入蛋白质, 可促进患者机体蛋白质的吸收, 积极预防肌少症的发生[37]。

运动既可提高患者的肌肉量, 改善肌肉张力, 还可以提高骨骼肌性能, 有效减轻肝硬化肌少症患者的肌萎缩和提升患者生活质量。运动通过刺激 mTOR 信号、降低局部 TNF α 水平抑制肌肉细胞凋亡, 同时增强线粒体氧化功能、增加肌肉血流量进而改善肌少症[38]。有学者[39]为肝硬化患者针对肌少症的预防和治疗建议每天至少进行 30 min 的中等强度运动, 3~5 次/周。目前已进行的多项运动实验研究证实运动对 Child-A 级组的肝硬化患者可有效提高病人肌肉质量、力量及改善肌肉功能, 但对于 Child-B/C 级还无研究, 因此, 针对肝硬化病人的运动需要根据情况进行个体化指导[40]。

药物干预治疗

因肝硬化肌少症患者存在体内肌抑素水平的升高, 故用肌抑素阻滞剂治疗也许具有潜在临床价值。研究[41]表明, 在经过针对性肌抑素阻滞剂治疗后患者四肢肌肉量平均增加 0.43 kg, 并且其行走速度平均增加 0.05 m/s。目前的研究将进一步探究抗肌生长素抑制素抗体的疗效。

给予肌少症患者雄激素治疗能增加其肌肉质量和促进蛋白质的合成, 且能有效抑制泛素连接酶的表达。目前已研发出选择性雄激素受体调节剂以避免前列腺和心血管事件等严重的不良反应, 调节剂如 MK-0773 和 GTx-024 目前已经进行临床 II 期试验[42]。一项小型的非对照试验[43]显示, 局部应用睾酮治疗后, 肝硬化肌少症男性患者手握力由 34.0 kg 提升至 39.2 kg, 显示出良好的效果。

一项研究[19]表明, 降氨治疗显著增加肌少症患者肌肉质量, 提高患者握力。降血氨药物如利福昔明和 L-鸟氨酸-L-门冬氨酸能显著降低血氨浓度, 但临床研究数据较少, 均需大量临床研究证实其对肌少症的治疗效果[44]。血管紧张素转化酶抑制剂[45]改善线粒体功能, 提高 IGF-1 水平, 促进骨骼肌对葡萄糖的摄取对促进骨骼肌的合成有重要作用。需要进一步研究探究血管紧张素转化酶抑制剂的疗效。有研究证实肠道菌群通过影响肠道营养吸收参与骨骼肌的代谢, 最终影响骨骼肌功能[46]。肠道微生态可通过影响患者消化、吸收功能等多种途径参与骨骼肌的合成, 对肠道菌群的微调也许对肌少症治疗有着良好的促进作用。对肌少症患者给予基因重组治疗可改善衰老细胞的生理特征, 如剔除炎症因子 NLRP3 基因能逆转肌少症, 但基因重组长远影响尚不明确, 需进一步研究探索其安全性和伦理学效应。

5. 总结和展望

肌少症是肝硬化患者常见并发症之一, 发病率较高, 与肝硬化患者并发症的进展以及后期的临床诊治有密切相关。虽目前的临床研究让临床工作者对肝硬化肌少症的发病机制有了一定的认识, 但我国甚至国际上仍缺乏肝硬化患者肌少症的统一公认的诊断金标准和标准化干预方案。目前我国急需研究的重

要领域包括提高对分子机制的理解、诊断标准一致性问题以及加快中国肌少症数据库建设。肝硬化肌少症的防治是通过患者具体的临床表现、影像学检查如 CT 以及肌力、肌肉质量测量等方面诊断肌少症, 对患者进行积极诊治原发疾病、少食多餐优化营养、体力锻炼、靶向药物等多方位的综合治疗, 在未来应进行更多的临床研究去探讨肌少症机制及诊治等方面的研究, 并且着重以肌肉质量这一指标评价、研究干预方式的有效防治作用。

参考文献

- [1] Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., *et al.* (2019) Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age Ageing*, **48**, 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 肌少症共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(3): 215-227.
- [3] Ponziani, F.R. and Gasbarrini, A. (2018) Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease. *Current Protein & Peptide Science*, **19**, 681-691. <https://doi.org/10.2174/1389203718666170428121647>
- [4] Mauro, E., Crespo, G., Martinez-Garmendia, A., *et al.* (2020) Cystatin C and Sarcopenia Predict Acute on Chronic Liver Failure Development and Mortality in Patients on the Liver Transplant Waiting List. *Transplantation*, **104**, e188-e198. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003222>
- [5] Kamo, N., Kaido, T., Hamaguchi, Y., *et al.* (2019) Impact of Sarcopenic Obesity on Outcomes in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. *Clinical Nutrition*, **38**, 2202-2209. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.019>
- [6] van Vugt, J.L.A., Buettner, S., Alferink, L.J.M., *et al.* (2018) Low Skeletal Muscle Mass Is Associated with Increased Hospital Costs in Patients with Cirrhosis Listed for Liver Transplantation—A Retrospective Study. *Transplant International*, **31**, 165-174. <https://doi.org/10.1111/tri.13048>
- [7] Lai, J.C., Tandon, P., Bernal, W., *et al.* (2021) Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients with Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **74**, 1611-1644. <https://doi.org/10.1002/hep.32049>
- [8] Traub, J., Reiss, L., Aliwa, B. and Stadlbauer, V. (2021) Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*, **13**, Article 540. <https://doi.org/10.3390/nu13020540>
- [9] Palmer, L.B., Kufnec, G., Pearlman, M. and Green, C.H. (2019) Nutrition in Cirrhosis. *Current Gastroenterology Reports*, **21**, Article No. 38 <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0706-5>
- [10] Nishikawa, H., Enomoto, H., Nishiguchi, S. and Iijima, H. (2020) Liver Cirrhosis and Sarcopenia from the Viewpoint of Dysbiosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 5254. <https://doi.org/10.3390/ijms21155254>
- [11] Lee, J.H. and Jun, H.S. (2019) Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 42. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00042>
- [12] Nishikawa, H., Enomoto, H., Ishii, A., *et al.* (2017) Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **8**, 915-925. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12212>
- [13] Dasarathy, S. and Merli, M. (2016) Sarcopenia from Mechanism to Diagnosis and Treatment in Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **65**, 1232-1244. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.040>
- [14] Sinclair, M., Gow, P.J., Grossmann, M. and Angus, P.W. (2016) Review Article: Sarcopenia in Cirrhosis—Aetiology, Implications and Potential Therapeutic Interventions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **43**, 765-777. <https://doi.org/10.1111/apt.13549>
- [15] Kim, J.H., Kang, S.H., Lee, M., *et al.* (2020) Serum Myostatin Predicts the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Cirrhosis: A Multicenter Study. *Cancers*, **12**, Article 3347. <https://doi.org/10.3390/cancers12113347>
- [16] Yoshio, S., Shimagaki, T., Hashida, R., *et al.* (2021) Myostatin as a Fibroblast Activating Factor Impacts on Postoperative Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **51**, 803-812. <https://doi.org/10.1111/hepr.13667>
- [17] Thapaliya, S., Runkana, A., McMullen, M.R., *et al.* (2014) Alcohol-Induced Autophagy Contributes to Loss in Skeletal Muscle Mass. *Autophagy*, **10**, 677-690. <https://doi.org/10.4161/auto.27918>
- [18] Montgomery, J. and Englesbe, M. (2019) Sarcopenia in Liver Transplantation. *Current Transplantation Reports*, **6**, 7-15. <https://doi.org/10.1007/s40472-019-0223-3>
- [19] Kumar, A., Davuluri, G., Silva, R.N.E., *et al.* (2017) Ammonia Lowering Reverses Sarcopenia of Cirrhosis by Restoring Skeletal Muscle Proteostasis. *Hepatology*, **65**, 2045-2058. <https://doi.org/10.1002/hep.29107>

- [20] Abrigo, J., Elorza, A.A., Riedel, C.A., *et al.* (2018) Role of Oxidative Stress as Key Regulator of Muscle Wasting during Cachexia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 2063179. <https://doi.org/10.1155/2018/2063179>
- [21] Merli, M. (2020) Nutrition in Cirrhosis: Dos and Don'ts. *Journal of Hepatology*, **73**, 1563-1565. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.019>
- [22] Takahashi, Y. (2017) The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1447. <https://doi.org/10.3390/ijms>
- [23] Adamek, A. and Kasprzak, A. (2018) Insulin-Like Growth Factor (IGF) System in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1308. <https://doi.org/10.3390/ijms19051308>
- [24] Chen, L.K., Woo, J., Assantachai, P., *et al.* (2020) Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Association*, **21**, 300-307.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
- [25] Vellas, B., Fielding, R.A., Bens, C., *et al.* (2018) Implications of ICD-10 for Sarcopenia Clinical Practice and Clinical Trials: Report by the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Task Force. *The Journal of Frailty & Aging*, **7**, 2-9. <https://doi.org/10.14283/jfa.2017.30>
- [26] Stegenga, H., Haines, A., Jones, K., *et al.* (2014) Identification, Assessment, and Management of Overweight and Obesity: Summary of Updated NICE Guidance. *The BMJ*, **349**, g6608. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6608>
- [27] Dichi, J.B., Dichi, L., Maior, R., *et al.* (2001) Whole-Body Protein Turnover in Malnourished Patients with Child Class B and C Cirrhosis on Diets Low to High in Protein Energy. *Nutrition*, **17**, 239-242. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00567-0](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00567-0)
- [28] Hardee, J.P. and Lynch, G.S. (2019) Current Pharmacotherapies for Sarcopenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 1645-1657. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1622093>
- [29] Hanai, T., Shiraki, M., Nishimura, K., *et al.* (2015) Sarcopenia Impairs Prognosis of Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrition*, **31**, 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.005>
- [30] European Association for the Study of the Liver (2019) EASL Clinical Practice Guidelines on Nutrition in Chronic Liver Disease. *Journal of Hepatology*, **70**, 172-193. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.024>
- [31] Schiaffino, S., Dyar, K.A., Ciciliot, S., Blaauw, B. and Sandri, M. (2013) Mechanisms Regulating Skeletal Muscle Growth and Atrophy. *FEBS Journal*, **280**, 4294-4314. <https://doi.org/10.1111/febs.12253>
- [32] Plauth, M., Bernal, W., Dasarthy, S., *et al.* (2019) ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in Liver Disease. *Clinical Nutrition*, **38**, 485-521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
- [33] Hernández-Conde, M., Llop, E., Gómez-Pimpollo, L., *et al.* (2021) Adding Branched-Chain Amino Acids to an Enhanced Standard-of-Care Treatment Improves Muscle Mass of Cirrhotic Patients with Sarcopenia: A Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Gastroenterology*, **116**, 2241-2249. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001301>
- [34] Kitajima, Y., Takahashi, H., Akiyama, T., *et al.* (2018) Supplementation with Branched-Chain Amino Acids Ameliorates Hypoalbuminemia, Prevents Sarcopenia, and Reduces Fat Accumulation in the Skeletal Muscles of Patients with Liver Cirrhosis. *Journal of Gastroenterology*, **53**, 427-437. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1370-x>
- [35] Malaguarnera, M., Vacante, M., Giordano, M., *et al.* (2011) Oral acetyl-L-Carnitine Therapy Reduces Fatigue in overt Hepatic Encephalopathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **93**, 799-808. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007393>
- [36] Bischoff, S.C., Bernal, W., Dasarthy, S., *et al.* (2020) ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Liver Disease. *Clinical Nutrition*, **39**, 3533-3562. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.001>
- [37] 中华医学会肝病学会, 中华医学会消化病学分会. 终末期肝病临床营养指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(5): 330-342.
- [38] Tandon, P., Ismond, K.P., Riess, K., *et al.* (2018) Exercise in Cirrhosis: Translating Evidence and Experience to Practice. *Journal of Hepatology*, **69**, 1164-1177. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.017>
- [39] Duarte-Rojo, A., Ruiz-Margain, A., Montano-Loza, J., *et al.* (2018) Exercise and Physical Activity for Patients with End-Stage Liver Disease: Improving Functional Status and Sarcopenia While on the Transplant Waiting List. *Liver Transplant*, **24**, 122-139. <https://doi.org/10.1002/lt.24958>
- [40] 肖慧娟, 韩涛. 肝硬化患者营养不良、肌肉减少症及骨质疏松的防治[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 26-30.
- [41] Becker, C., Lord, S.R., Studenski, S.A., *et al.* (2015) Myostatin Antibody (LY2495655) in Older Weak Fallers: A Proof-of-Concept, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **3**, 948-957. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00298-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00298-3)
- [42] Rooks, D. and Roubenoff, R. (2019) Development of Pharmacotherapies for the Treatment of Sarcopenia. *The Journal*

-
- of Frailty & Aging*, **8**, 120-130. <https://doi.org/10.14283/jfa.2019.11>
- [43] Yurci, A., Yucesoy, M., Unluhizarci, K., *et al.* (2011) Effects of Testosterone Gel Treatment in Hypogonadal Men with Liver Cirrhosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **35**, 845-854. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.09.005>
- [44] Tandon, P., Montano-Loza, A.J., Lai, J.C., Dasarathy, S. and Merli, M. (2021) Sarcopenia and Frailty in Decompensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **75**, S147-S162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.025>
- [45] Aguirre, F., Abrigo, J., Gonzalez, F., *et al.* (2020) Protective Effect of Angiotensin 1-7 on Sarcopenia Induced by Chronic Liver Disease in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3891. <https://doi.org/10.3390/ijms21113891>
- [46] 刘晓蕾, 岳冀蓉, 乔闰娟, 等. 肠道菌群在肌少症发病机制中的作用[J]. 实用老年医学, 2019, 33(9): 840-843.