

· 肝病的诊断与治疗 · 专家论坛 ·

肝硬化肌肉减少症的评估及临床管理

姜敏杰 孟庆华

首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤内科, 北京 100069

通信作者: 孟庆华, Email: meng_qh0805@ccmu.edu.cn

【摘要】 肝硬化时患者体内蛋白质及脂质氧化率高, 碳水化合物氧化率低, 这种体内供能方式发生改变使得肝硬化患者容易发生蛋白质-能量营养不良。肌肉减少症作为营养不良的重要组成部分, 在肝硬化患者中多见并且与患者预后不良相关。目前还没有肝硬化患者肌肉减少症诊断的统一标准, 关于肝硬化患者肌肉减少症的发生机制研究也较少。本文就该类患者的评估及临床管理加以阐述, 旨在为相关临床问题的研究提供参考。

【关键词】 肌减少症; 肝硬化; 发病机制; 诊断与治疗; 评估

基金项目: 国家自然科学基金(82170643)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221021-00222

Assessment and management of sarcopenia in liver cirrhosis

Jiang Minjie, Meng Qinghua

Department of Oncology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Meng Qinghua, Email: meng_qh0805@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Patients with liver cirrhosis have a high rate of protein and lipid oxidation and a low rate of carbohydrate oxidation. The altered energy supply makes cirrhotic patients vulnerable to protein-energy malnutrition. Sarcopenia, an important component of malnutrition, is common in patients with cirrhosis and is associated with poor prognosis. However, there is a lack of consensus regarding the criteria for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. And the mechanism of sarcopenia is also less studied in patients with cirrhosis. The assessment and clinical management in cirrhotic patients with sarcopenia are reviewed in this article to provide reference for clinical practice.

【Key words】 Sarcopenia; Liver cirrhosis; Mechanism; Diagnosis and treatment; Assessment

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82170643)

DOI: 10.3760/cma.j.cn331340-20221021-00222

肌肉减少症是以肌肉质量减低和肌肉功能减退为特征的全身性、进行性骨骼肌疾病^[1]。肌肉减少症最初被定义为与年龄增长相关的肌肉量减少, 即原发性肌肉减少症, 但其也可继发于全身性疾病、营养不良、活动缺乏等情况, 被称为继发性肌肉减少症。肝脏在能量代谢中起着关键作用, 而肌肉减少症作为营养不良的重要表现形式, 与肝硬化患者的预后密切相关^[2]。本文拟在总结肝硬化患者肌肉减少症的临床特点、潜在分子机制以及评估与治疗手段, 为早期发现肌肉减少症、改善患者结局提供帮助。

一、肌肉减少症的流行病学

肌肉减少症的诊断方法尚未统一, 根据不同诊断标准, 亚洲地区肌肉减少症的总体发病率在 9%~27% 不等^[3]。有报道显示, 成人肝硬化患者中肌肉减少症的发病率为 30%~70%^[4], 这种差异可能与肌肉的测量方法或肌肉减少症诊断切点值不同有关。一项包含 22 项原始研究的 Meta 分析发现肝硬化患者中肌肉减少症的总体患病率为 37.5%, 且肌肉减少症发病率随着疾病的进展而增加, Child-C 级患者肌肉减少症的发病率 (46.7%) 明显高于 Child-A 级 (28.3%) 和 Child-B 级 (37.9%) 患者^[5]。另外研究发现

男性患者肌肉减少症的发病率高于女性患者 (41.9% vs 28.7%), 且酒精相关性肝病患者肌肉减少症患病率也高于其他类型肝硬化^[5]。

二、肌肉减少症与肝硬化疾病结局的关系

目前大量研究发现肌肉减少症与肝硬化患者预后不良相关^[4]。肝硬化合并肌肉减少症患者 1、3、5 年累计生存率分别为 76.6%、64.3% 和 45.3%, 而非肌肉减少症患者的 1、3、5 年累计生存率分别为 93.4%、82.0% 和 74.2%, 肌肉减少症与 2 倍以上的死亡风险相关^[5]。合并肌肉减少症的肝硬化患者感染及肝性脑病发生率更高, 住院时间更长, 生活质量更差^[6-7]。对于等待肝移植的肝硬化患者, 肌肉减少症也是预测患者移植前后病死率的重要指标, 且移植后新发肌肉减少症患者的生存期明显短于移植后保持无肌肉减少状态的患者^[8-9]。肌肉减少症也可影响肝细胞癌患者的预后, 且肌肉减少症患者在肝细胞癌切除术后更易再发^[10]。鉴于肌肉质量和肝功能间的相关性较差, 在终末期肝病模型评分中增加肌肉减少症可以提高模型预测病死率的能力^[11]。

三、肝硬化肌肉减少症的发生机制

肌肉减少症作为营养不良的重要组成部分, 肝硬化患者营养不良的相关因素均可导致肌肉减少症的发生。肝硬化患者恶心、呕吐等消化道症状多发, 因肝性脑病开出的低蛋白饮食、因水钠潴留开出的低钠饮食、住院期间因等待检查频繁禁食等都会导致经口摄入减少^[4, 12]。门静脉高压可导致肠道充血而引起肠黏膜细胞功能障碍进而影响肠道营养物质的吸收^[13]。

肝硬化肌肉减少症的发生机制复杂, 蛋白质合成与分解失衡是肌肉减少症发生的主要因素。肝硬化时体内供能方式发生改变, 蛋白质及脂质氧化率高, 碳水化合物氧化率低, 使得肝病患者容易发生蛋白质-能量营养不良^[4]。蛋白质的合成是一个能量密集过程, 肝硬化时骨骼肌中氨的积累可以阻止三羧酸循环主要底物—— α -酮戊二酸的产生, 造成三羧酸循环受抑制、线粒体功能受损、三磷酸腺苷合成减少, 最终导致蛋白质合成减少^[15]。泛素-蛋白酶体系统在肌肉减少症的发生中起重要作用, 肝硬化

时体内增加的炎症因子会导致 E3 型泛素连接酶 Atrogin-1 和肌肉特异性环指蛋白 1 (MuRF-1) 的肌肉特异性表达增加进而使肌肉分解增加^[16]。研究显示肝病患者的肌肉自噬显著增加, 自噬可以为加速饥饿状态的肝硬化患者提供必要的营养, 但过度激活的自噬也会造成骨骼肌蛋白质分解进而造成肌肉质量改变, 且高氨血症引起线粒体功能障碍会导致肌细胞损伤并诱导自噬^[17]。肝硬化患者中增多的肌肉生长抑素也可激活泛素-蛋白酶体系统和自噬介导的蛋白水解, 进而造成骨骼肌蛋白质水解^[18]。但目前肌肉减少症机制的研究大多来自于原发性肌肉减少症或者肿瘤恶病质的各种体内外模型, 这些模型或许不能很好地反应肝硬化肌肉减少症的全部发病机制, 未来还需更深入的研究。

四、肝硬化肌肉减少症的评估与诊断

亚洲肌肉减少症工作组与欧洲肌肉减少症工作组均推荐从肌肉力量、肌肉质量、躯体功能 3 个方面评估诊断肌肉减少症^[1, 19]。然而, 大多数针对肝病患者的研究仅使用肌肉量来测定肌肉减少症, 因此国外主要的营养及肝病学会均将评估肌肉质量作为诊断的核心^[4, 20-21]。

1. 肌肉力量测定与躯体功能评估

非惯用手握力测定是肌肉力量评估最常用的方法, 欧洲肌肉减少症工作组认为握力男性 <27 kg, 女性 <16 kg 提示肌肉力量下降^[1]。亚洲肌肉减少症工作组指出亚洲人群中男性握力 <28 kg, 女性 <18 kg 为肌肉力量下降^[19]。躯体功能的评估方法主要包括简易机体功能评估 (short physical performance battery, SPPB)、日常步速评估法、6 min 步行测试、爬楼测试、计时起立行走测试以及椅子坐立测试。亚洲肌肉减少症工作组推荐 6 m 步行测试、椅子坐立测试以及 SPPB 来评估躯体功能^[19]。6 m 步行测试即受测者以日常步速步行 6 m 并计算所用时间, 步速 <1 m/s 判定为躯体功能下降。椅子坐立试验指让患者不借助双臂的情况下完成站立动作, 记录完成 5 次所需的时间, ≥ 12 s 提示躯体功能降低。SPPB 包括平衡测试、2.44 m 步行测试及椅子坐立测试, 每项测试计分 0~4 分, 三项分数之和为 SPPB 得分,

亚洲肌肉减少症工作组认为 ≤ 9 分为躯体功能降低。

2. 肌肉质量测定

肌肉质量测定主要包括人体测量法、生物电阻抗分析法 (bioelectrical impedance analysis, BIA)、双能 X 射线吸收测定法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA)、横断面成像法等。人体测量法包括上臂肌围、中臂肌肉面积、肱三头肌皮褶厚度等, 这些方法操作简单、成本低, 且不受体液滞留的影响^[20]。但人体测量法在不同观察者间的异质性较大, 且无法对肌肉减少性肥胖患者的身体成分进行区分^[22]。BIA 可以评估人体的无脂肪质量, 已被证明与肝硬化患者的肌肉质量有一定的相关性, 但体液滞留会影响 BIA 评估的可靠性^[4]。DEXA 通过低剂量 X 射线可将人体非骨组织区分为肌肉组织和脂肪组织, 可用于测定全身肌肉质量。通过 BIA 及 DEXA 测定肌肉质量, 并计算骨骼肌指数可作为诊断肌肉减少症的标准, 亚洲肌肉减少症工作组对骨骼肌指数进行了标准化: DEXA 男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$, 女性 $< 5.4 \text{ kg/m}^2$ 或 BIA 男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$, 女性 $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ 可诊断为肌肉减少症^[9]。

CT 横断面图像的二次分析用于评估身体成分已经发展为诊断骨骼肌异常的金标准^[4, 23]。通过计算第 3 腰椎横断面中的骨骼肌总面积, 使用身高的平方 (m^2) 归一化后, 得到第三腰椎骨骼肌指数, 可以反映全身肌肉质量且不受水钠滞留的影响。但由于成本和辐射暴露, CT 成像应用于营养评估在临床实践中受到限制。CT 扫描常用于肝硬化患者的筛查与随访, 因此可作为肝硬化患者肌肉减少症的评估方法。目前, 美国肝病研究学会的指南认为男性患者第三腰椎骨骼肌指数 $< 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, 女性患者第三腰椎骨骼肌指数 $< 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 为肝硬化患者肌肉减少症的诊断标准^[4], 但该标准主要是在白种人群中建立的。日本肝病学会发布的关于肝病骨骼肌减少症的指南显示, 第三腰椎骨骼肌指数的临界值男性为 $42 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, 女性为 $38 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ^[24]。此前一项基于中国人群的研究表明, 第三腰椎骨骼肌指数的诊断截值男性为 $44.77 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, 女性为 $32.50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, 并且被

CT 诊断的肌肉减少症患者肝功能更差, 肝硬化相关并发症发生率较高^[25]。这些诊断截值仍需更多的研究来验证其应用价值。

3. 肌肉减少症的诊断

肌肉减少症目前仍缺乏统一的诊断标准。欧洲肌肉减少症 2019 年达成共识, 提出肌肉减少症的 F-A-C-S 的筛查流程 (Find-Assess-Confirm-Severity), 即发现、评估、确诊、严重程度分级^[1]。欧洲肌肉减少症工作组建议应用 SARC-F 问卷筛查肌少症, 该问卷包含肌肉力量、行走能力、椅子站立实验、爬楼梯和跌倒经历 5 项。亚洲肌肉减少症工作组和中国老年肌肉减少症工作组还建议应用小腿围或者小腿围联合 SARC-F 的 SARC-CalF 问卷筛查肌肉减少症^[9]: SARC-F 问卷 ≥ 4 分, 小腿围男性 $< 34 \text{ cm}$ 女性 $< 33 \text{ cm}$ 或 SARC-CalF 量表 ≥ 11 分为肌肉减少症高危人群。鉴于肌肉减少症与患者结局之间的关系, 建议所有肝硬化患者常规筛查肌肉减少症。对肌肉减少症高危人群应评估肌肉力量或者躯体功能, 存在异常时应怀疑存在肌肉减少症; 疑似肌肉减少症患者的确诊依赖肌肉质量的测量, 肌肉质量下降则可确诊肌肉减少症; 根据肌肉力量、肌肉质量和躯体功能对肌肉减少症进行分级, 肌肉质量和力量下降的同时合并躯体功能下降, 则为严重肌肉减少症。但目前大多数针对肝硬化患者的肌肉减少症筛查及诊断仅依靠肌肉质量, 常忽略肌肉力量及躯体功能, 由于肌肉力量与肝硬化患者预后存在密切的关系, 因此未来对于肝硬化肌肉减少症的筛查也应关注肌肉力量及躯体功能的改变。

五、肌肉减少症的治疗进展

1. 肝病相关干预措施

高氨血症在肌肉减少症的发展中发挥重要作用, 因此降低血氨浓度或减少血氨产生在肌肉减少症治疗中有很强的理论基础。有研究显示在动物模型中降氨治疗可以改善肌肉质量和功能^[26]。但肝性脑病管理策略在预防和治疗肌肉减少症方面的数据仍然较少, 未来仍需要更多的临床研究来验证长期降氨治疗对肝硬化患者肌肉质量的实质获益。肝硬化患者中常见的腹水和水肿会导致早饱并限制

运动能力,因此应优化体液滞留的药物治疗,但也有研究显示利尿剂的使用与肌肉质量减少有关,因此治疗时需平衡体液滞留治疗与肌肉减少症之间的关系^[4]。门静脉高压患者行经颈静脉肝内门腔静脉分流术可以显著改善身体成分组成,增加无脂肪肌肉质量^[27-28]。但目前没有证据明确支持经颈静脉肝内门腔静脉分流术可以用来治疗肌肉减少症^[27]。两项包括对肝移植受者的独立研究显示,肝移植后肌肉质量的改善率在 25%~34%,但其中也有 26% 的患者在肝移植后出现了新发肌肉减少症^[29-30]。因此肝移植可能对改善肌肉减少症有间接益处,但不能专门用于治疗肌肉减少症。

2. 营养干预

肝硬化肌肉减少症患者的营养干预可遵循肝硬化患者营养干预的一般建议。欧洲肠内外营养学会指南推荐慢性肝病患者的能量消耗最好使用间接能量测定仪测定,建议每日的能量摄入是 1.3 倍静息能量消耗^[21]。但是在临床上间接能量测定难以开展,对于伴有营养不良和肌肉减少症的肝硬化患者膳食摄入的建议是热量为 30~35 千卡·kg⁻¹·d⁻¹,蛋白质为 1.2~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹^[31]。肝硬化患者处于加速饥饿状态,建议少食多餐及夜间加餐以改善全身蛋白质状况。研究表明睡前摄入富含碳水化合物的食物能够有效提高呼吸商以及葡萄糖氧化率、降低蛋白质与脂肪的氧化分解速率^[32]。肝功能障碍患者支链氨基酸缺乏可加速肌肉蛋白质的分解,降低白蛋白合成,并和高氨血症及肝性脑病的发生有关,支链氨基酸的补充能够刺激骨骼肌蛋白质合成,提高肝硬化患者的生存率^[33]。然而一项包含 16 项原始研究的 Meta 分析显示补充支链氨基酸对患者的死亡率、生活质量或营养参数的改变没有影响^[34]。因此除了强调蛋白质补充来源的多样化外,美国肝病研究学会指南不建议额外补充支链氨基酸^[4]。钠盐的限制会降低食物的适口性,有研究显示低钠饮食患者每日的热量摄入降低了 20%^[35]。在临床实践中指导患者低钠饮食时,应注意避免低钠影响食物的适口性,如果患者因适口性差而无法维持营养目标时,应考虑放宽对钠的限制。

3. 运动锻炼

肌肉减少症不仅涉及肌肉质量的减少,还包含肌肉功能及躯体活动能力的改变,因此运动锻炼是肌肉减少症治疗中非常重要的部分。美国肝病研究学会指南建议通过有氧运动和阻力运动相结合的运动干预来改善患者的肌肉质量和收缩功能^[4]。有氧训练可以改善肌肉耐力和心肺健康,而阻力训练可以改善肌肉力量和质量,有研究显示运动干预后肝硬化患者的短期预后得到改善^[36-37]。但目前关于肝硬化患者运动强度及频率的数据有限,美国肝病研究学会指南建议有氧运动每周 4~7 d,阻力运动每周 2~3 d,不过在开始运动锻炼前,患者还要筛查并治疗门静脉高压并发症(例如腹水控制、静脉曲张预防、肝性脑病的治疗),且应循序渐进并根据自身状态评估调整运动模式^[37]。

4. 药物治疗

一项随机对照研究显示睾酮治疗可以改善肝硬化患者的肌肉质量^[38]。睾酮对肌肉的合成代谢作用可能与抑制肌肉细胞凋亡和肌肉生长抑制素的产生有关^[39]。然而,外源性睾酮也与肝癌和血栓形成的风险增加有关。睾酮治疗可能适用于某些男性肝硬化患者,但风险与收益情况必须因人而异。生长激素替代治疗可以通过增加血清中胰岛素样生长因子 1 水平以及激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 信号通路来改善肌肉质量,动物实验证明补充胰岛素样生长因子 1 可以增加小鼠肌肉质量^[40],但尚无临床研究证明其对肝硬化患者的作用。左旋肉碱可以通过抗炎和抗氧化作用来防止肌肉损伤,还可以通过降低血氨水平发挥对肌肉的保护作用^[41]。有研究显示长期服用左旋肉碱可以预防肝硬化患者的肌肉丢失并改善患者预后^[42]。但这些药物在肝硬化肌肉减少症中的应用还需要更大样本、多中心的前瞻性研究进一步验证。

六、小结与展望

肌肉减少症作为肝硬化的常见并发症,与患者的预后不良相关。目前针对肝硬化患者的研究大多仅使用肌肉质量测量来调查肌肉减少症,而肌肉力量和身体活动能力与日常活动密切相关,在肝硬化

人群中需要提高对肌肉力量和躯体活动能力的重视。另外,关于肝硬化患者肌肉减少症的机制研究仍然较少,限制了针对性治疗措施的提出。针对肝硬化肌肉减少症诊断及治疗上存在的问题,未来还需深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1): 16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
- [2] Ebadi M, Montano-Loza AJ. Clinical relevance of skeletal muscle abnormalities in patients with cirrhosis[J]. *Dig Liver Dis*, 2019, 51(11): 1493-1499. DOI: 10.1016/j.dld.2019.05.034.
- [3] Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 86-99. DOI: 10.1002/jcsm.12783.
- [4] Lai JC, Tandon P, Bernal W, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1611-1644. DOI: 10.1002/hep.32049.
- [5] Tantai X, Liu Y, Yeo YH, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 588-599. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.006.
- [6] Bhanji RA, Moctezuma-Velazquez C, Duarte-Rojo A, et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis[J]. *Hepatol Int*, 2018, 12(4): 377-386. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9.
- [7] van Vugt J, Buettner S, Alferink L, et al. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs in patients with cirrhosis listed for liver transplantation—a retrospective study [J]. *Transpl Int*, 2018, 31(2): 165-174. DOI: 10.1111/tri.13048.
- [8] DiMartini A, Cruz RJ Jr, Dew MA, et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation[J]. *Liver Transpl*, 2013, 19(11): 1172-1180. DOI: 10.1002/lt.23724.
- [9] Jeon JY, Wang HJ, Ock SY, et al. Newly developed sarcopenia as a prognostic factor for survival in patients who underwent liver transplantation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143966. DOI: 10.1371/journal.pone.0143966.
- [10] Ha Y, Kim D, Han S, et al. Sarcopenia predicts prognosis in patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma, independent of tumor stage and liver function[J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(3): 843-851. DOI: 10.4143/crt.2017.232.
- [11] Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of sarcopenia within MELD (MELD-Sarcopenia) and the prediction of mortality in patients with cirrhosis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015, 6(7): e102. DOI: 10.1038/ctg.2015.31.
- [12] Lindqvist C, Slinde F, Majeed A, et al. Nutrition impact symptoms are related to malnutrition and quality of life-A cross-sectional study of patients with chronic liver disease[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(6): 1840-1848. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.07.024.
- [13] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis[J]. *Nature*, 2014, 513(7516):59-64. DOI: 10.1038/nature13568.
- [14] Meng QH, Wang JH, Yu HW, et al. Resting energy expenditure and substrate metabolism in Chinese patients with acute or chronic hepatitis B or liver cirrhosis[J]. *Intern Med*, 2010, 49(19): 2085-2091. DOI: 10.2169/internalmedicine.49.3967.
- [15] Dasarathy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(6): 1232-1244. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
- [16] Zhang J, Yu Y, Wang J. Protein nutritional support: the classical and potential new mechanisms in the prevention and therapy of sarcopenia[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(14): 4098-4108. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00688.
- [17] Thapaliya S, Runkana A, McMullen MR, et al. Alcohol-induced autophagy contributes to loss in skeletal muscle mass[J]. *Autophagy*, 2014, 10(4): 677-690. DOI: 10.4161/auto.27918.
- [18] Merli M, Giusto M, Molino A, et al. MuRF-1 and p-GSK3 β expression in muscle atrophy of cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2013, 33(5): 714-721. DOI: 10.1111/liv.12128.
- [19] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2020, 21(3): 300-307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [20] EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 172-193. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.024.
- [21] Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2):485-521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
- [22] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Reliability of anthropometric measurements in the WHO multicentre growth reference study[J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2006, 450: 38-46. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02374.x.
- [23] Barazzoni R, Jensen GL, Correia M, et al. Guidance for assessment of the muscle mass phenotypic criterion for the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) diagnosis of malnutrition[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(6): 1425-1433. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.001.
- [24] Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, et al. Japan society of hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(10): 951-963. DOI: 10.1111/hepr.12774.
- [25] Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: a multicentre study in China[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 1948-1958. DOI: 10.1002/jcsm.12797.
- [26] Kumar A, Davuluri G, Silva R, et al. Ammonia lowering reverses

- sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis[J]. *Hepatology*, 2017, 65(6): 2045-2058. DOI: 10.1002/hep.29107.
- [27] Praktijnjo M, Book M, Luetkens J, et al. Fat-free muscle mass in magnetic resonance imaging predicts acute-on-chronic liver failure and survival in decompensated cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 1014-1026. DOI: 10.1002/hep.29602.
- [28] Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, et al. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(1): 85-93. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328359a759.
- [29] Tsien C, Garber A, Narayanan A, et al. Post-liver transplantation sarcopenia in cirrhosis: a prospective evaluation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(6): 1250-1257. DOI: 10.1111/jgh.12524.
- [30] Bergerson JT, Lee JG, Furlan A, et al. Liver transplantation arrests and reverses muscle wasting[J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(3): 216-221. DOI: 10.1111/ctr.12506.
- [31] Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study[J]. *J Hepatol*, 2004, 41(1): 38-43. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.03.023.
- [32] Hou W, Li J, Lu J, et al. Effect of a carbohydrate-containing late-evening snack on energy metabolism and fasting substrate utilization in adults with acute-on-chronic liver failure due to Hepatitis B[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(12): 1251-1256. DOI: 10.1038/ejcn.2013.163.
- [33] Carroll B, Korolchuk VI, Sarkar S. Amino acids and autophagy: cross-talk and co-operation to control cellular homeostasis[J]. *Amino Acids*, 2015, 47(10): 2065-2088. DOI: 10.1007/s00726-014-1775-2.
- [34] Hamed A, Hamed A, Lambert K. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy[J]. *Am Fam Physician*, 2020, 101(1): Online.
- [35] Morando F, Rosi S, Gola E, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study[J]. *Liver Int*, 2015, 35(5): 1508-1515. DOI: 10.1111/liv.12583.
- [36] Aamann L, Dam G, Borre M, et al. Resistance training increases muscle strength and muscle size in patients with liver cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(5): 1179-1187.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.058.
- [37] Bellar A, Welch N, Dasarathy S. Exercise and physical activity in cirrhosis: opportunities or perils[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2020, 128(6): 1547-1567. DOI: 10.1152/jappphysiol.00798.2019.
- [38] Campos F, Abrigo J, Aguirre F, et al. Sarcopenia in a mice model of chronic liver disease: role of the ubiquitin-proteasome system and oxidative stress[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(10): 1503-1519. DOI: 10.1007/s00424-018-2167-3.
- [39] Kovacheva EL, Hikim AP, Shen R, et al. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(2): 628-638. DOI: 10.1210/en.2009-1177.
- [40] Brioché T, Kireev RA, Cuesta S, et al. Growth hormone replacement therapy prevents sarcopenia by a dual mechanism: improvement of protein balance and of antioxidant defenses[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(10): 1186-1198. DOI: 10.1093/gerona/glt187.
- [41] Hanai T, Shiraki M, Imai K, et al. Usefulness of carnitine supplementation for the complications of liver cirrhosis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1915. DOI: 10.3390/nu12071915.
- [42] Ohashi K, Ishikawa T, Hoshii A, et al. Effect of levocarnitine administration in patients with chronic liver disease[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(5): 94. DOI: 10.3892/etm.2020.9222.

(收稿日期:2022-10-21)