

## 肌少症筛查测试与老年心力衰竭的研究进展

董小久<sup>1</sup> 习玲<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院老年病科, 山西 太原 030000)

**【摘要】**近年来,对于肌少症的临床研究已在国际上迅速发展。肌少症主要表现为年龄增长性的骨骼肌质量、力量和功能降低,是老年心力衰竭患者的重要并发症,严重影响患者的预后,而心力衰竭又可能增加肌少症的患病率。因此,早期筛查肌少症对预防老年心力衰竭患者不良事件发生的风险及改善生活质量及预后至关重要。

**【关键词】**肌少症;筛查;老年人;慢性心力衰竭

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.017

## Screening Test of Sarcopenia and Heart Failure in the Elderly

DONG Xiaojia<sup>1</sup>, XI Ling<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Geriatrics, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China)

**【Abstract】** In recent years, the clinical research on sarcopenia has developed rapidly in the world. Sarcopenia is mainly manifested as age-related deterioration of skeletal muscle mass, strength and function. It is an important complication of elderly patients with heart failure, which seriously affects the prognosis of patients, and heart failure may increase the prevalence of sarcopenia. Therefore, early screening of sarcopenia is very important to prevent the risk of adverse events and improve the quality of life and prognosis of elderly patients with heart failure.

**【Key words】** Sarcopenia; Screening; The elderly; Chronic heart failure

随着中国老年人口比例的不断提高,肌少症的发病率也越来越高,主要表现为骨骼肌质量和功能的降低,是晚期心脏病的主要特征之一。既往有研究显示,慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者表现出的低握力、低股四头肌肌力、低6分钟步行距离、低左心室射血分数、低运动峰耗氧量与合并症肌少症的发生率呈独立相关<sup>[1]</sup>。同时也有越来越多的证据表明,CHF和肌少症可相互作用,导致老年患者生理功能下降,死亡率升高。由此可见,心力衰竭与肌少症有着密不可分的关联,因此早期在CHF患者中进行肌少症的筛查评估,可能有助于心力衰竭患者的危险分层,更好地指导临床。2019年亚洲肌少症最新共识已将肌少症的筛查测试纳入诊断标准,但目前中国针对肌少症筛查测试在心血管疾病中的研究尚处于起步阶段,现主要就肌少症的定义、筛查诊断、CHF并发肌少症的特点、机制及干预措施等方面进行综述。

### 1 肌少症

#### 1.1 肌少症定义

肌少症也称为肌肉减少症。欧洲老年人肌肉减少症工作组(EWGSOP)于2010年首次提出关于肌少症的临床定义:建议用骨骼肌肌量和功能(肌力或活动能力)同时下降来诊断肌少症<sup>[2]</sup>。随着亚洲专家对肌少症研究的深入,2014年亚洲肌少症工作组(AWGS)推出针对亚洲人群自身特征的专家共识,将肌少症定义为:与增龄相关的骨骼肌质量进行性减少和/或肌强度下降及肌肉生理功能减退的综合征<sup>[3]</sup>。2019年AWGS对于肌少症的最新修订仍保留这一定义<sup>[4]</sup>。

#### 1.2 肌少症的诊断方法

目前肌少症的诊断方法主要是测量肌量、肌力以及步速三个方面。EWGSOP发表了一份诊断肌少症的实用指南,该指南建议使用计算机断层扫描、磁共振成像、双能X线骨密度仪和生物电阻抗来评估肌肉质量<sup>[2]</sup>。虽然这些方法可精确评估肌肉质量,但诊断过程复杂且

花费昂贵,甚至可能是侵入性的,且需训练有素的专业人员,在临床实践中并非普遍可用。因此,为便于临床上快速简易地诊断肌少症,2019 年 AWGS 对肌少症做出的最新修订中引入“可能的肌少症”这一概念<sup>[4]</sup>,仅由低肌力或低体力表现定义,主要使用简易的评分量表进行筛查,包括:SARC-F 评分( $\geq 4$  分)或 SARC-CalF 评分( $\geq 11$  分),以便达到早期诊断肌少症的目的。

### 1.2.1 SARC-F 量表

表 1 SARC-F 量表

问题	得分
您提起或搬运 5 kg 物品有多大困难?	①没有②有一些③很多或无法完成
您步行穿过一个房间(长约 20 m)有多大困难?	①没有②有一些③很多或无法完成
您从椅子或床边站起有多大困难?	①没有②有一些③很多或无法完成
您上 10 个台阶有多大困难?	①没有②有一些③很多或无法完成
您在过去的一年里跌倒了多少次?	①从没②1~3 次③ $\geq 4$ 次

SARC-F 量表是首个筛查肌少症的工具。Cao 等<sup>[7]</sup>在 2013 年运用 SARC-F 量表进行的横断面研究中,探讨了该量表在中国大陆老年人肌少症筛查中的应用。结果表明,SARC-F 是一种诊断身体功能受损的简易工具,也是预测老年人肌少症的有效工具。此外,通过对参与者过去两年住院情况进行的相关性分析发现,SARC-F 可作为住院治疗的独立预测因子。另外一项以国际肌少症工作组和 AWGS 作为参考标准的荟萃分析<sup>[8]</sup>也显示 SARC-F 量表是一种有效的筛查工具,可用于明确受试者是否应接受进一步肌少症检查。

虽然 SARC-F 量表得到许多研究的认可,但其涵盖的五个问题中,有四个涉及受试者的主观感受,而由于受试者对生活质量及其他社会因素的态度不同,对这些问题的回答也会有所不同,因此有研究对 SARC-F 量表的效度产生质疑。Kotlarczyk 等<sup>[9]</sup>基于 EWGSOP 的标准对 SARC-F 进行评估,结果显示其灵敏度为 18.2%~33.3%,特异度为 78.7%~81.1%,认为 SARC-F 虽可用于肌少症筛查,但灵敏度较低。同样,Rolland 等<sup>[10]</sup>使用美国国立卫生研究院基金会(FNIH)标准验证 SARC-F 时发现其灵敏度和特异度分别为 34% 和 85%,认为 SARC-F 筛查肌少症的有效性有限。这都表明,SARC-F 量表还需进一步的修改完善。

### 1.2.2 改良版 SARC-F 量表

鉴于上诉实证研究对 SARC-F 量表提出的质疑,有学者针对其不足之处进行了修改完善,提出改良版 SARC-F 即 SARC-CalF 量表。即在 SARC-F 的基础上,引入与肌肉质量具有相关性的指标——小腿围(calf circumference, CC),女性  $CC \leq 33$  cm 得 10 分,  $CC > 33$  cm 为 0 分;男性  $CC \leq 34$  cm 得 10 分,  $CC > 34$  cm 为

2013 年 Morley 开发出肌少症的快速筛查工具——老年肌少症筛查问卷(SARC-F)<sup>[5]</sup>,主要评分内容包括:肌肉力量、辅助行走、座椅起立、攀爬楼梯以及跌倒次数,总分 0~10 分,评分 $\geq 4$  分为可疑肌少症患者,<4 分为正常。该筛查问卷简便且价格低廉,已在不同种族人群中得到验证。中国学者王晓英<sup>[6]</sup>也对该问卷进行了跨文化调试(表 1),为中国老年人群肌少症筛查提供了可靠的工具。

0 分;总分 0~20 分,评分 $\geq 11$  分为可疑肌少症患者,<11 分为正常。

2016 年,Urzi 等<sup>[11]</sup>评估了 SARC-CalF 量表筛查肌少症的有效性,结果显示,根据 EWGSOP 标准评估的肌少症在样本中占 38.7%,而 SARC-CalF 筛查显示的肌少症患病率为 36.2%,同时样本中 SARC-CalF 筛查显示了良好的诊断能力,灵敏度为 77.4%,特异度为 89.8%。另一项研究显示,SARC-F 量表结合 CC 可将其筛查的灵敏度从 29.5% 提高到 60.7%,诊断准确性曲线下面积从 0.89 提高到 0.92,提示 SARC-F 量表结合 CC 可能更适合于临床快速筛查肌少症<sup>[12]</sup>。

综上所述,SARC-F 量表的灵敏度低,并不是一个完美的筛查工具,而 SARC-CalF 量表就很好地化解了上述实证研究的质疑与分歧,提高了前者的诊断准确性,更适合应用于临床实践。

## 2 心力衰竭与肌少症的关系

### 2.1 心力衰竭并发肌少症的流行病学特点

肌少症作为老年人虚弱、残疾和死亡的强有力的预测因子,存在于 5%~13% 的 60~70 岁老人和 50% 的 80 岁老人中<sup>[13]</sup>。其中亚洲肌少症占老年人口的比例为 4.1%~11.5%<sup>[14]</sup>。在 SICA-HF 的研究中提到与健康的老年人相比,CHF 患者的肌少症患病率为 20%<sup>[1]</sup>。无独有偶,Bekfani 等<sup>[15]</sup>在对 117 例有症状的射血分数正常的心力衰竭患者进行的前瞻性研究中肌少症检出率为 19.7%。可见,肌肉萎缩不仅是老龄的问题,也是慢性病的后果,通常 CHF 伴有的骨骼肌异常,会使得问题进一步复杂化,10%~39% 的 CHF 患者会发展成心脏恶病质,这是一种由于肌肉消耗和脂肪组织死亡而导致体重下降的疾病<sup>[16]</sup>,对 CHF 患

者有着显著的预后影响,18 个月死亡率为 50%<sup>[17]</sup>。

肌少症是一种多因素综合征,被认为是 CHF 相关的一个显著的健康问题,在维持活动能力和生活质量中起着重要作用。Haykowsky 等<sup>[18]</sup>报道,与年龄相匹配的健康对照组相比,射血分数正常的老年 CHF 患者总瘦体重和腿瘦体重百分比、身体功能表现和峰值运动氧耗量显著降低。此外,反映肌肉质量的无脂肪质量指数的降低,似乎与 CHF 患者心脏健康结局风险增加有关<sup>[1]</sup>。同时,von Haehling 等<sup>[19]</sup>的研究数据显示,CHF 合并肌少症患者的死亡风险较未合并肌少症的参照组增加两倍,肌少症是 CHF 患者死亡的独立预测因子。这些数据都表明,CHF 与肌少症二者相互作用使老年心力衰竭患者的功能更加受限,生活质量降低,甚至可能出现残疾或死亡。因此,通过筛查量表对 CHF 合并肌少症的患者进行早期诊断干预可能有助于预防和推迟这些患者随后出现的不良事件。

## 2.2 CHF 并发肌少症的机制

CHF 并发肌少症的机制,目前尚不十分明确。一方面,可能是由于肌肉蛋白合成和降解稳态失衡的结果,CHF 患者表现出蛋白质合成途径活性较低,同时观察到蛋白质降解过度激活。这是由于体内合成代谢激素如生长激素、胰岛素样生长因子-1 和睾丸激素水平的下降<sup>[20-21]</sup>,合成降解介质包括血管紧张素 II、促炎细胞因子、肌生长抑素和糖皮质激素水平的升高<sup>[22]</sup>,这些表达变化导致细胞内信号通路活性的严重改变,使得肌肉运动能力和肌肉强度下降。此外,从组织病理学的角度来看,肌少症表现为肌纤维特别是 II a 型肌纤维的萎缩和死亡,线粒体等细胞器成分减少,同时伴随着肌纤维之间的脂肪组织沉积增加<sup>[23]</sup>。与骨骼肌一样,心肌同为横纹肌,故多种骨骼肌增龄性病变均可发生于心肌细胞中。此外最近的研究发现,在机体衰老过程中骨骼肌干细胞修复受损肌肉的增殖潜能和数量明显下降,使得骨骼肌分泌的心脏保护因子减少,从而减弱了其心脏的保护作用<sup>[24]</sup>。这可能是肌少症影响 CHF 病变的另一面。

## 2.3 CHF 并发肌少症的治疗

针对 CHF 并发肌少症,目前并无特别有效的方法来阻止其进展。然而,运动训练、营养补充和药物治疗相结合可能会抵消此类疾患的发展。

### 2.3.1 运动训练

运动训练被认为是一种有效的治疗方法,对 CHF 合并肌少症具有良好的预后好处。由于肌少症和 CHF 的潜在机制似乎是共同的,越来越多的证据表明,生活方式的改变特别是定期的运动训练,可能同时改善与 CHF 相关的心肌和骨骼肌功能<sup>[25]</sup>。Liguori

等<sup>[26]</sup>研究表明,抗阻运动是治疗和预防肌少症的一线治疗策略。同时,Suzuki 等<sup>[27]</sup>的研究也支持运动训练作为 CHF 的重要治疗工具。由此可见,制定适当的运动方案可改善 CHF 患者的肌肉萎缩。

### 2.3.2 营养补充

除运动以外,提供足量的蛋白质和其他一些营养物质有助于保持老年人的肌肉内稳态。其中蛋白质是老年人合成代谢平衡中最重要的成分,不仅能增强肌肉质量,还能增强肌肉功能<sup>[28]</sup>。最近的研究表明, $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸具有抗炎作用,也可降低胰岛素抵抗,可能成为治疗肌少症的替代药物<sup>[29]</sup>。这些证据都表明,特定的饮食方案或营养补充可为合并肌少症的 CHF 患者提供治疗收益。

### 2.3.3 药物治疗

**2.3.3.1 心血管药物治疗** 血管紧张素转化酶抑制剂不仅能缓解心力衰竭的临床症状,减轻心室重塑,同时也被证明可通过多种生物途径对肌少症发挥有益作用,如改善骨骼肌线粒体功能、提高胰岛素样生长因子-1 水平和增强胰岛素敏感性等<sup>[30]</sup>。值得一提的是,在一项评估培哚普利对老年受试者 6 分钟步行距离影响的双盲随机对照试验中,培哚普利提高了运动能力,其改善程度与 6 个月运动训练后报告的改善程度相当<sup>[31]</sup>。然而,Zhou 等<sup>[32]</sup>的研究并未证实上述观点,认为血管紧张素转化酶抑制剂不能显著改善临床试验中老年受试者的步行距离或与年龄相关的肌肉力量下降。

**2.3.3.2 激素药物治疗** 随着对肌少症发生机制的认识,睾酮、生长激素、胃饥饿素以及肌生长抑素等一些激素药物也投入研究。(1)睾酮:最近 Dos Santos 等<sup>[21]</sup>的研究认为生理范围给药剂量的睾酮可能通过其合成代谢作用对 CHF 患者的肌少症有直接的有益作用。然而,人们担心它的各种副作用,包括增加前列腺增生和心血管事件的风险。(2)生长激素:生长激素替代治疗可通过改善蛋白质平衡和抗氧化防御双重机制预防骨骼肌减少<sup>[33]</sup>,但对于 CHF 患者,其临床疗效尚未得到证实。(3)胃饥饿素:被证明对恶病质患者的脂肪量和食物摄入量有显著影响,但遗憾的是对肌肉力量无影响<sup>[34]</sup>。(4)肌生长抑素:最近一项研究发现使用靶向肌生成抑制蛋白如 Bimagrumab 治疗超过 16 周的患有肌少症的老年人,肌肉质量和力量显著增加,并可改善步行速度较慢的患者的活动能力<sup>[35]</sup>。遗憾的是,这些激素药物都未经过足够规模的前瞻性随机对照试验的测试,治疗效果尚不明确,尚需更多的试验来确定其有效性和安全性。

此外,一些前沿的治疗策略如神经肌肉电刺激或使用干细胞修复骨骼肌等,也是目前 CHF 合并肌少症

治疗方案研究的热点,但尚缺乏大量的临床试验证明。

### 3 小结

尽管中国目前对 CHF 合并肌少症方面的研究仍处于探索阶段,对其相关机制尚不明确,仍需继续深入探讨二者之间关系,但可肯定的是 CHF 和肌少症相互影响使得患有这两种综合征的患者要承受双重负担,病情进一步加重。因此,通过 SARC-CalF 量表对 CHF 合并肌少症患者进行早期筛查诊断,及时给予适合的干预措施,建立早期评估方法和综合治疗策略,改善肌肉质量,可有效延缓 CHF 骨骼肌减少症的进展,提高患者的生活质量。

### 参考文献

- [1] Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF) [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(7):512-519.
- [2] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People [J]. *Age Aging*, 2010, 39(4):412-423.
- [3] Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(2):95-101.
- [4] 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.
- [5] Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(8):531-532.
- [6] 王晓英. 老年肌少症问卷的汉化及运动疗法对肌少症治疗效果的 meta 分析 [D]. 河北医科大学, 2018.
- [7] Cao L, Chen S, Zou C, et al. A pilot study of the SARC-F scale on screening sarcopenia and physical disability in the Chinese older people [J]. *J Nutr Health Aging*, 2014, 18(3):277-283.
- [8] Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, 7(1):28-36.
- [9] Kotlarczyk MP, Perera S, Nace DA, et al. Identifying sarcopenia in female long-term care residents: a comparison of current guidelines [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2018, 66(2):316-320.
- [10] Rolland Y, Dupuy C, Abellan Van Kan G, et al. Sarcopenia screened by the SARC-F questionnaire and physical performances of elderly women: a cross-sectional study [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(10):848-852.
- [11] Urzi F, Šimunić B, Buzan E. Basis for sarcopenia screening with the SARC-CalF in nursing homes [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(11):991.e5-991.e10.
- [12] Barbosa-Silva TG, Menezes AM, Bielemann RM, et al. Enhancing SARC-F: improving sarcopenia screening in the clinical practice [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(12):1136-1141.
- [13] Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology—update 2014 [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(4):253-259.
- [14] Chen LK, Lee WJ, Peng LN, et al. Recent Advances in Sarcopenia Research in Asia: 2016 Update From the Asian Working Group for Sarcopenia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(8):767.e1-e7.
- [15] Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:41-46.
- [16] Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac cachexia revisited: the role of wasting in heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2020, 16(1):61-69.
- [17] Azhar G, Wei JY. New approaches to treating cardiac cachexia in the older patient [J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2013, 7(6):480-484.
- [18] Haykowsky MJ, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Impaired aerobic capacity and physical functional performance in older heart failure patients with preserved ejection fraction: role of lean body mass [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(8):968-975.
- [19] von Haehling S, Garfias Macedo T, Valentova M, et al. Muscle wasting as an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(5):1242-1249.
- [20] Saitoh M, Ishida J, Doehner W, et al. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: review update 2016 [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 238:5-11.
- [21] Dos Santos MR, Sayegh AL, Bacurau AV, et al. Effect of exercise training and testosterone replacement on skeletal muscle wasting in patients with heart failure with testosterone deficiency [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(5):575-586.
- [22] von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(6):323-341.
- [23] 王永春, 蒲荣喜, 杨忠. 增龄性骨骼肌减少症的细胞及分子机制研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(11):2799-2802.
- [24] Mankhong S, Kim S, Moon S, et al. Experimental models of sarcopenia: bridging molecular mechanism and therapeutic strategy [J]. *Cells*, 2020, 9(6):1385.
- [25] Adams V, Linke A. Impact of exercise training on cardiovascular disease and risk [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4):728-734.
- [26] Liguori I, Russo G, Aran L, et al. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13:913-927.
- [27] Suzuki T, Palus S, Springer J, et al. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(6):1099-1107.
- [28] Naseeb MA, Volpe SL. Protein and exercise in the prevention of sarcopenia and aging [J]. *Nutr Res*, 2017, 40:1-20.
- [29] Pasiakos SM, McClung HL, McClung JP, et al. Leucine-enriched essential amino acid supplementation during moderate steady state exercise enhances postexercise muscle protein synthesis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(3):809-818.
- [30] Dupont J, Dedeyne L, Dalle S, et al. The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(6):825-836.
- [31] Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, et al. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial [J]. *CMAJ*, 2007, 177(8):867-874.
- [32] Zhou LS, Xu LJ, Wang XQ, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on physical function in elderly subjects: a systematic review and meta-analysis [J]. *Drugs Aging*, 2015, 32(9):727-735.
- [33] 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.
- [34] Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4):519-531.
- [35] Rooks D, Praetgaard J, Hariry S, et al. Treatment of sarcopenia with bimagrumab: results from a phase II, randomized, controlled, proof-of-concept study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(9):1988-1995.

收稿日期:2020-09-27