·综 述·

β-羟基-β-甲基丁酸治疗肌少症的临床研究现状

刘雅茹,朱鸣雷,刘晓红*
(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院老年医学科,北京 100730)

【摘 要】 肌少症是一种常见的老年疾病,会增加老年人发生跌倒、衰弱的风险,增加全因死亡率。β-羟基-β-甲基丁酸(HMB)作为亮氨酸的代谢产物,已证实可以增加肌肉合成、减少肌肉分解,并且具有抗炎作用,是肌少症营养干预的方法之一,对于改善肌肉质量、肌肉力量和躯体功能具有一定作用。本文综述了近年来HMB治疗肌少症的临床研究进展。

【关键词】 β-羟基-β-甲基丁酸;肌少症;营养治疗
【中图分类号】 R685; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.068

β-hydroxy-β-methylbutyrate in treatment of sarcopenia in the elderly: clinical research update

LIU Ya-Ru, ZHU Ming-Lei, LIU Xiao-Hong*
(Department of Geriatrics, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Sarcopenia is a common disease in the elderly, which increases the risks of falls, disability, and all-causes mortality in them. β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB), as a metabolite of leucine, has been proven to increase muscle protein synthesis and decrease muscle breakdown, and shows anti-inflammatory effect. As a kind of nutritional supplement for sarcopenia, HMB has recently been reported to improve muscle mass, muscle strength and body function to some extent. This review summarized the recent clinical researches of HMB for sarcopenia.

【Key words】 β-hydroxy-β-methylbutyrate; sarcopenia; nutritional supplement
This work was supported by the Capital Special Project of Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z151100004015123).
Corresponding author: LIU Xiao-Hong, E-mail: xhliu41@163.com

肌少症(sarcopenia)1989年首次被提出[1],是指与增龄相关的、进行性全身骨骼肌质量减少,并伴有肌肉力量和/或肌肉功能下降的老年问题。肌少症的发生机制复杂多样,包括运动量下降、神经-肌肉功能衰退及运动单位重组蛋白质摄入与合成减少、激素水平变化、脂肪组织增加与慢性炎症反应、细胞凋亡、骨骼肌线粒体功能紊乱及基因与种族等[2]。肌少症会增加老年人跌倒、衰弱、失能风险,增加老年人全因死亡率[3]。肌少症是躯体衰弱的主要病理生理基础之一。根据亚洲不同国家的报道,肌少症的发病率为7.8%~35.3%[4],较西方人群低。

肌少症是重要的老年临床问题,2016年10月被正式纳入到国际疾病分类-10(international classification of diseases,ICD-10)中(M62.84)[5],近年来有关防治肌少症的研究得到重视。其中,β-羟基-β-甲基丁酸(β-hydroxy-β-methylbutyrate,HMB)在肌少症治疗中的作用引起了国内外的关注。HMB是支链氨基酸亮氨酸的代谢产物,具有促进肌肉蛋白合成、抑制肌肉蛋白分解、降低炎症反应、稳定细胞膜等作用[6]。HMB作为一种营养干预手段,早期研究多数在欧美社区人群或长期照护机构中相对健康、可自由活动的老年人中进行,结果显示HMB对这些人群有一定干预作用,可以不同程度增加肌肉质量、肌肉力量、提高肌肉功能,且HMB在改善老年人肌力和躯体功能方面,依赖于体内维生素D3的基础水平[7]。

但是,针对明确诊断为肌少症的老年人,如住院

收稿日期:2017-10-31;修回日期:2018-01-03
基金项目:北京市科委首都特色课题(Z151100004015123)
通信作者:刘晓红,E-mail:xhliu41@163.com

或慢性病导致的肌少症,HMB 的作用如何尚有待于研究。此外,由于经济条件、生活方式和身体组份的差异,亚洲人群的肌少症干预策略并不能完全参考欧美指标[8],所以针对亚洲以至中国大陆老年人的研究有待于进一步开展和总结。本文综述了 HMB 治疗肌少症的临床研究进展。

1 肌少症临床常用评估方法

常用肌少症的评估指标包括肌肉质量、肌肉力量和躯体功能。骨骼肌质量的测定通常采用双能 X 线吸收法(dual X-ray absorptiometry, DXA)、生物电阻测量法(bioelectrical impedance analysis, BIA)等,其中 DXA 方法是评估肌少症的金标准;肌力测定通常采用握力、膝关节的屈伸峰扭矩等;躯体功能评估包括简易机体功能评估法(short physical performance battery, SPPB)、起立行走试验(get up and go test, GUG)、正常步速测定等。目前均推荐使用握力和正常步速筛查肌少症,再测量肌肉质量进行诊断[9,10]。

2 HMB 治疗肌少症的相关临床研究进展

2.1 检索结果

利用 Pubmed 检索 2004 年至今 HMB 治疗肌少症的相关临床研究及荟萃分析。共检索出随机对照研究 12 篇,Meta 分析 1 篇,队列研究 1 篇。其中相对健康社区老年人的肌少症已有综述[7],本文不复赘述。

2.2 HMB 对于明确诊断为肌少症且合并营养不良老年人的作用

瘦体质量下降是营养不良定义中的一部分。营养不良和肌少症都增加老年人不良事件的风险[11],包括跌倒、失能、生活质量下降,并增加老年人死亡率。Cramer 等[11]进行的一项多中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),选取了 330 例欧洲和北美平均年龄为 77 岁的老年人,所有受试者主观营养评估(subjective global assessment, SGA)评分 B 级(轻 - 中度营养不良),DXA 测定肌肉质量下降符合肌少症标准,将患者随机平均分为 2 组:对照组补充含 14 g 蛋白、147 IU 维生素 D3 的口服营养液(2 次/d);干预组则补充含 20 g 蛋白、499 IU 维生素 D3 和 1.5 g CaHMB 的口服营养液(2 次/d)。定义干预开始前同时有握力下降(男性 < 30 kg,女性 <20 kg)和步速减低(<0.8 m/s)的患者为重度肌少症,只符合其中 1 项者为轻 - 中度肌少症。干预 12 周后,在轻 - 中度肌少症患者(握力正常)中,干预组下肢伸展 60°时的等动力峰力矩(isokinetic peak torque, PT)的改善程度明显好于对照组(P =0.032)。随访观察,轻 - 中度肌少症患者 24 周后的 PT 也有改善,但差异无统计学意义(P =0.06)。他们还发现躯体功能在干预 12 周时也有相似的改变。此项研究表明,口服含有 HMB 的补充液可改善肌力和肌肉功能,但肌少症的严重程度似乎影响这种作用的最终效果。

2.3 HMB对于合并其他慢性病的肌少症患者的作用

许多合并症会导致肌少症,如髋关节骨折的老年人因卧床和活动量明显减少会导致骨骼肌质量下降和功能减退[12],合并肿瘤、充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病和支气管扩张的患者往往因为营养摄入差导致瘦体质量下降[9]。所以,有研究者建议肌少症的定义范畴内应包含这些慢性病导致的肌少症表现[5]。研究表明,HMB 对这些慢性疾病导致的肌少症同样具有一定的治疗作用。

2.3.1 髋关节骨折 Malafarina 等[13]研究提示,HMB 可有效降低髋关节骨折老年人肌肉质量的下降,预防肌少症发生。研究选取西班牙≥65 岁的髋关节骨折老年患者,年龄(85.4 ± 6.3)岁,随机分为 HMB 组(n =49)和对照组(n =43)。对照组每天标准饮食,HMB 组则在标准饮食基础上添加 1.54 g CaHMB。30 d 后,HMB 组患者四肢瘦体质量(appendicular lean mass, ALM)稳定[(5.4 ± 1.1) *vs* (5.5 ± 1.2) kg],对照组患者 ALM 则显著下降[(5.4 ± 1.4) *vs* (5.1 ± 1.4) kg, P =0.02]。一项 RCT 研究将髋关节骨折术后合并营养不良的老年女性患者随机分为干预组(n = 38)和对照组(n =37),干预组每日补充 3 g CaHMB、1000 IU 维生素 D 和 36 g 蛋白;组间比较结果显示,30 d 后,干预组握力显著高于对照组[(8.63 ± 3.83) *vs* (6.40 ±3.86) kg, P =0.026];组内比较结果显示,干预组 30 d 后握力较干预前显著改善[(7.13 ±4.01) *vs* (8.63 ±3.83) kg, P =0.015][14]。

2.3.2 血液透析治疗 血液透析治疗患者常常合并骨骼肌质量减少,原因可能包括酸中毒、炎症、胰岛素抵抗、营养摄入不足及激素水平失衡等。但对于接受透析治疗患者的研究结果并未显示 HMB 可改善其肌力等肌少症指标[15]。在该项 RCT 中,受试者为至少透析 3 个月的患者。实验组(n =16,平均 57 岁)每日口服 3 g CaHMB,对照组(n =17,平均 53 岁)则口服安慰剂。6 个月后,实验组较对照组在瘦体质量、肌力和躯体功能(步速、起立 - 行走试验等)方面均无显著改善。

2.3.3 支气管扩张 一项RCT研究选取了30例18~80岁的支气管扩张患者,随机平均分为肺康复组和肺康复联合HMB组(每日添加1.5 g HMB)。12周后肺康复联合HMB组患者的平均瘦体质量[(44.9±9.2) *vs* (46±9.3)kg, $P<0.01$]和握力(30.0±11.9) *vs* (32.2±11.9)kg, $P<0.05$)均明显改善,单纯肺康复组瘦体质量[(42.1±10) *vs* (42.7±9.8)kg, $P>0.05$]和握力[(29.1±14.3) *vs* (30.4±15.0)kg, $P>0.05$]无明显改善[16]。

2.3.4 其他 台湾高雄的一项研究纳入了3家护理院共计84例管饲卧床老年人,干预组每天补充2 g HMB。干预2周后,干预组血尿素氮水平下降显著高于对照组($P=0.005$);干预4周后,干预组尿尿素氮水平下降30.69%,而对照组增加15.70%,该变化值差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示对于管饲卧床老年人添加HMB可减少其机体蛋白分解[17]。Wu等[18]在2015年发表了1篇包含6项RCT总计纳入287例老年人的Meta分析,其中49例患有进展期实体肿瘤,其余均为健康老年人。该分析表明,HMB干预组的老年人肌肉质量/去脂体质量较对照组显著改善,干预组肌肉质量的增长显著大于对照组(标准差=0.352 kg; 95% *CI* 0.11~0.59; *Z*值=2.85; $P=0.004$)。而HMB对于肌力和肌肉功能的影响,因为各研究的观察指标各不相同,无法进行荟萃分析。其中,一项研究表明,每天补充2 g CaHMB,12周后肌力(通过下肢伸展力量、握力评估)和躯体功能显著改善。另一项研究证实,经过24周单独补充CaHMB(2 g/d)或补充CaHMB结合抗阻运动,与对照组相比,均可显著改善肌力(膝关节等速伸展180°峰力距)和躯体功能(起立行走试验)(均$P<0.01$)。而纳入的其他研究未发现HMB的干预措施可以改善肌肉力量或躯体功能。所以,需进一步统一肌力和躯体功能的观察指标,方可进行高质量的荟萃分析。花超等[19]选取300例上海社区老年居民,年龄(72±7)岁,通过BIA筛选肌肉质量减少的受试者,通过微型营养评定简表(mini-nutritional assessment-short form, MNA-SF)评估营养状况。研究发现,营养不良的老年人($n=91$)四肢骨骼肌的质量指数(appendicular skeletal mass mass index, ASMI)显著低于正常营养组($n=67$)和营养不良风险组($n=142$)。将营养不良组患者($n=91$)随机分为营养干预组与对照组,营养干预组每日给予基柔1包(10 g含HMB 1.3 g),对照组则给予性状相似的葡萄糖粉末。在补充HMB前,营养干预组与对照组老年人四肢肌肉质量差异无统计学意义;90 d后,干预组老年男性四肢肌肉质量[(23.42±2.37)kg]和老年女性四肢肌肉质量[(22.84±4.35)kg]均显著高于对照组老年男性[(20.13±6.78)kg]与老年女性[(19.86±8.60)kg],差异均有统计学意义。

综上,现有研究证实HMB作为一种营养补充剂,对年龄相关的肌少症和一些合并症引起的肌肉质量和(或)肌力下降都具有一定的治疗作用,并可以通过运动干预加强对肌少症的疗效。但文中所列研究绝大多数来自美欧,缺乏亚洲人群的相关数据,且样本量不大,代表人群有限,后续应开展针对更广泛人群的临床研究。

【参考文献】

[1] Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, *et al*. Sarcopenia[J]. J Lab Clin Med, 2001, 137(4): 231-243. DOI: 10.1067/mlc.2001.113504.

[2] 朱亚琼, 彭楠, 周明. 肌少症的发病机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(8): 637-640. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000147.
Zhu YQ, Peng N, Zhou M. Pathogenesis of sarcopenia[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2014, 13(8): 637-640. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.000147.

[3] Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, *et al*. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women[J]. J Am Geriatr Soc, 2007, 55(5): 769-774. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x.

[4] von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2010, 1(2): 129-133. DOI: 10.1007/s13539-010-0014-2.

[5] Cao L, Morley JE. Sarcopenia is recognized as an independent condition by an international classification of disease, tenth revision, clinical modification (ICD-10-CM) code[J]. J Am Med Dir Assoc, 2016, 17(8): 675-677. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.06.001.

[6] Kovarik M, Muthny T, Sispera L, *et al*. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate treatment in different types of skeletal muscle of intact and septic rats[J]. J Physiol Biochem, 2010, 66(4): 311-319. DOI: 10.1007/s13105-010-0037-3.

[7] 张可可, 刘晓红. β-羟基-β-甲基丁酸对肌少症的作用[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(10): 1135-1138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.10.027.
Zhang KK, Liu XH. Influence of β-hydroxy-β-methylbutyrate supplementation on sarcopenia in the elderly[J]. Chin J Geriatr, 2016, 35(10): 1135-1138. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.10.027.

[8] 王秋梅, 陈亮恭. 肌少症的亚洲诊断共识: 未来的发展与挑战[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(5): 461-462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.05.001.
Wang QM, Chen LG. Consencus report of sarcopenia diagnosis

from Asian Working Group for Sarcopenia: challenges and recommendations[J]. Chin J Geriatr, 2015, 34(5): 461 - 462. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.05.001.

[9] Olveira G, Olveira C, Gaspar I, *et al*. Fat-free mass depletion and inflammation in patients with bronchiectasis[J]. J Acad Nutr Diet, 2012, 112(12): 1999 - 2006. DOI: 10.1016/j.jand.2012.08.013.

[10] 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. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.

[11] Cramer JT, Cruz-Jentoft AJ, Landi F, *et al*. Impacts of high-protein oral nutritional supplements among malnourished men and women with sarcopenia: a multicenter, randomized, double-blinded, controlled trial[J]. J Am Med Dir Assoc, 2016, 17(11): 1044 - 1055. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.08.009.

[12] Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, *et al*. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture[J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(2): 413 - 420. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00918.x.

[13] Malafarina V, Uriz-Otano F, Malafarina C, *et al*. Effectiveness of nutritional supplementation on sarcopenia and recovery in hip fracture patients. A multi-centre randomized trial[J]. Maturitas, 2017, 101: 42 - 50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.04.010.

[14] Ekinci O, Yanik S, Terzioglu Bebitoglu B, *et al*. Effect of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (CaHMB), vitamin D, and protein supplementation on postoperative immobilization in malnourished older adult patients with hip fracture: a randomized controlled study[J]. Nutr Clin Pract, 2016, 31(6): 829 - 835. DOI: 10.1177/0884533616629628.

[15] Fitschen PJ, Biruete A, Jeong J, *et al*. Efficacy of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in maintenance hemodialysis patients[J]. Hemodial Int, 2017, 21(1): 107 - 116. DOI: 10.1111/hdi.12440.

[16] Olveira G, Olveira C, Dona E, *et al*. Oral supplement enriched in HMB combined with pulmonary rehabilitation improves body composition and health related quality of life in patients with bronchiectasis (prospective, randomised study)[J]. Clin Nutr, 2016, 35(5): 1015 - 1022. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.10.001.

[17] Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, *et al*. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2010, 19(2): 200 - 208.

[18] Wu H, Xia Y, Jiang J, *et al*. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2015, 61(2): 168 - 175. DOI: 10.1016/j.archger.2015.06.020.

[19] 花超, 陈格亮, 温晓丽, 等. HMB对社区营养不良老年人肌肉的影响[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017, 4(1): 72 - 77. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2017.01.015.
Hua C, Chen GL, Wen XL, *et al*. HMB intervention of muscle loss in community-dwelling elders with malnutrition[J]. Electron J Metab Nutr Cancer, 2017, 4(1): 72 - 77. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2017.01.015.

(编辑: 吕青远)

·消 息·

欢迎订阅《中华老年心脑血管病杂志》

本刊为中国医药卫生核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)及RCCSE中国核心学术期刊,并列入世界卫生组织医学索引收录期刊和美国《化学文摘》收录期刊。曾被评为全军优秀医学期刊并获优秀学术质量奖。本刊主要报道老年心脏疾病、脑部疾病、血管系统疾病的临床诊断及治疗等相关内容,包括临床研究、基础研究、影像学、遗传学、流行病学、临床生化检验与药物、手术和介入治疗以及有关预防、康复等。主要栏目:指南与共识、专家论坛、述评、临床研究、基础研究、循证医学荟萃、继续教育园地、综述、病例报告、短篇报道、经验交流、读者·作者·编者等。本刊是一本具有可读性和指导性的杂志。

本刊为月刊,大16开本,112页,铜版纸印刷,每期订价为18.00元,全年为216.00元。邮发代号:2-379,中国标准连续出版物号:CN 114468/R,ISSN 1009-0126。欲订本刊的单位及读者请到各地邮局订购或直接汇款至本刊编辑部。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年心脑血管病杂志》编辑部

电话: 010-66936463

传真: 010-68212494

E-mail: zhlnxnxg@sina.com

网址: http://www.lnxnxg.cbpt.cnki.net