·综 述·

酒精性肝病肌肉减少症:发病机制与治疗进展

陈海亮,王琦*
(山西医科大学第二临床医学院消化内科,太原 030001)

【摘 要】 酒精性肝病(ALD)是酒精滥用最常见的临床后果,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化。骨骼肌损失或肌肉减少症是酒精性肝病的主要并发症。肌肉减少症会对临床结局造成不利影响,包括生存期、生活质量、肝脏疾病的其他并发症及移植预后。本文就酒精性肝病肌肉减少症的发病机制和治疗进展进行综述,为进一步研究该病的发病机制和治疗方案提供依据。

【关键词】 酒精性肝病;肌肉减少症;发病机制;治疗
【中图分类号】 R575.2+9 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.181

Pathogenesis and treatment for alcoholic liver disease with sarcopenia: a review

CHEN Hai-Liang, WANG Qi*
(Department of Gastroenterology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Alcoholic liver diseases (ALD), the most common clinical consequences of alcohol abuse, include alcoholic fatty liver, alcoholic hepatitis, liver fibrosis and cirrhosis. Skeletal muscle loss or sarcopenia is a major complication of alcoholic liver diseases. Decreased muscle mass adversely affects clinical outcomes, including survival, quality of life, development of other complications, and post-transplant outcomes. In this review, we summarized progress made in pathogenesis of and treatment for alcoholic liver diseases with sarcopenia in the view of providing basis for further studies.

【Key words】 alcoholic liver disease; sarcopenia; pathogenesis; treatment

Corresponding author: *WANG Qi*, *E-mail*: *wangqiqi72000@163.com*

酒是最常用的社会可接受的肝毒素[1]。酒精性肝病(alcoholic liver disease,ALD)是酒精滥用最常见的临床后果,包括酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝炎、肝纤维化和肝硬化。营养不良是酒精滥用最常见的并发症之一,发生在ALD的各个阶段。肌肉减少症亦称肌肉衰减综合征,是指以骨骼肌质量减少、肌力下降和肌功能减退为特征的综合征,是肝病营养不良的主要成分,是肝硬化最常见的并发症,也是轻度ALD患者的一种并发症[2]。最大的数据来自美国退伍军人医院对酒精性肝炎患者的经典研究,该研究结果表明,肌肉损失确实是ALD中营养不良的主要组成部分[3]。骨骼肌肉量减少或肌肉减少症是肝硬化的主要和常见并发症,可导致生存率下降、生活质量下降、肝硬化并发症的发生率更高、移植预后更差[4]。研究ALD肌肉减少症的发病机制和治疗措施可更好地纠正肌肉减少症,改善临床结局。现就ALD肌肉减少症的发病机制和治疗进展综述如下。

1 酒精性肝病患者肌肉减少症发生的机制

通常认为乙醇(ethyl alcohol,EtOH)代谢的主要器官是肝脏和大脑,但有证据表明,EtOH也在骨骼肌中代谢[5]。肝脏疾病和EtOH或其代谢产物的协同不良反应可能导致肌肉减少症。

1.1 EtOH或其代谢物的直接影响

1.1.1 EtOH与蛋白质合成 由于骨骼肌是体内蛋白质最大的储存库,蛋白质稳态是维持肌肉质量所必需的[6]。EtOH导致骨骼肌线粒体功能受损,受损的线粒体功能导致较低的ATP生成,其损害蛋白质合成,因为mRNA翻译是能量消耗最大的细胞过程[7]。EtOH暴露抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1,

收稿日期:2018-02-03;修回日期:2018-03-18
通信作者:王琦,E-mail:wangqiqi72000@163.com

mTORC1)及其信号靶标,伴随着蛋白质合成而减少。在酒精性肝硬化的人类患者中,全身蛋白质周转研究显示,在吸收后和餐后阶段蛋白质合成受损表现出"合成代谢抵抗"状态[8]。

1.1.2 EtOH与蛋白质水解 肌肉量减少不仅仅是因为蛋白质合成减少,同时也出现蛋白水解增加。泛素蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)被认为是骨骼肌蛋白水解的主要途径[9]。未激活经典泛素介导的肌肉蛋白水解可能是由于EtOH诱导的线粒体功能障碍和细胞ATP储存减少,其损害蛋白酶体活性[10]。

1.1.3 EtOH与自噬 由于EtOH抑制泛素蛋白酶体组分[11],肌肉量的减少可能与蛋白水解的替代途径有关[12]。自噬是一个分解代谢过程,通过细胞应激和介导错误折叠蛋白及受损细胞器的降解,从而维持细胞稳态[13]。UPP的抑制在细胞应激条件下激活自噬过程[14]。EtOH导致骨骼肌线粒体功能受损,并因此产生活性氧,从而激活自噬[15]。自噬是EtOH暴露后骨骼肌中的主要蛋白水解机制。mTORC1抑制自噬,EtOH抑制mTORC1信号的机制是非常重要的,作为mTORC1上游调控因子的Akt/PKB1和AMPK均为EtOH诱导调控的潜在靶点[16]。乙醛可能通过多种机制刺激自噬,包括线粒体和微粒体膜脂质的改变和蛋白复合物的产生[17]。体外和动物模型中的短期EtOH暴露不能等同于长期存在的酒精性肝硬化,因为肌肉自噬不仅通过EtOH暴露增加,而且还被包括高氨血症在内的肝硬化的其他代谢产物刺激所增加[18]。需要进一步研究解剖增加自噬的分子机制及其对ALD患者骨骼肌反应的作用。

1.2 高氨血症

氨是由氨基酸分解代谢、嘌呤周转和肠微生物代谢产生的细胞毒性化合物。生理上,氨的处理是通过肝细胞的尿素合成作用完成。乙醛(一种细胞毒性的EtOH代谢物)损害鸟氨酸转氨甲酰酶,这是肝细胞中尿素合成的关键限速酶[19]。因此,对于ALD患者,即使没有严重的肝细胞功能障碍或门体分流,肝尿素生成仍可能受损。在肝硬化患者中,肝细胞功能障碍和门体分流协同导致氨水平升高。氨在骨骼肌中引起一系列分子和代谢紊乱,导致蛋白质合成抑制和肌肉减少症[20]。高氨血症增加p65NFκB的核易位,其转录上调肌生长抑制素,导致蛋白质合成受损。增加的肌肉生长抑制素会损害mTORC1,其是增加蛋白质合成并减少自噬的关键信号分子。非肝组织中的氨处理是通过与关键三羧酸(tricarboxylic acid,TCA)循环中间体α酮戊二酸(ketoglutaric acid,α-KG)反应形成谷氨酸并由谷氨酸脱氢酶催化[21]。谷氨酸与另一氨分子反应生成谷氨酰胺,然后通过交换剂SLC7A5[22]交换为亮氨酸(即进入肌肉)。这种氨处理过程导致α-KG损失,进而导致线粒体功能障碍。除了由于α-KG的过度消耗引起的线粒体功能障碍之外,高氨血症还导致来自线粒体内膜中电子传递链的复合物Ⅲ的电子泄漏,其所产生的活性氧增加引起细胞损伤并诱导自噬[23]。高氨血症还诱导细胞应激反应,其由eIF2α激酶(initiation factors in eukaryotes)、GCN2(general control nondepressed 2)介导,其在氨基酸缺乏期间被激活,伴随着mRNA翻译和蛋白质合成的减少[24]。

1.3 肝病因素

尽管高氨血症改变了蛋白质稳态,肝硬化中的其他代谢、激素和细胞因子紊乱也会导致蛋白质合成受损和自噬增加[25]。肝硬化是一种加速饥饿的状态,这表现为呼吸商减少,这也发生于酒精性肝硬化戒酒患者[26]。反复和频繁的禁食导致反复的蛋白水解,并且合成代谢抵抗导致蛋白质储存恢复不完全,最终导致肝硬化患者肌肉损失[27]。

由于睾丸激素是一种合成代谢激素,肝硬化和EtOH摄入对性腺功能减退的加和作用可能导致ALD患者出现更严重的肌肉损失,尤其是男性。肠道微生物组的改变可导致循环细胞因子和脂多糖的改变,这两者均可直接导致骨骼肌蛋白质平衡受损,并由此引起肌肉减少症[28]。慢性肝病患者常处于"促炎"状态,而炎症因子与肌肉减少症的发生密切相关[29]。

1.4 废用性萎缩

卧床休息引起的骨骼肌量丢失(称为废用性萎缩)归因于骨骼肌中蛋白质合成速率的变化。对营养物质诱导的蛋白质合成刺激的抵抗被称为"合成代谢抵抗",并且已在人类废用模型(卧床休息)中观察到[30]。负责降低废用性萎缩中蛋白质合成和合成代谢抵抗的机制目前尚不清楚,但是减弱mTORC1信号传导和抑制胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF-1)信号传导可能与之有关。在废用性萎缩模型中抑制IGF-1信号传导的可能机制包括肌肉生长抑制素表达的增加、p38MAPK信号传导途径的激活和促炎细胞因子表达上调[31]。

1.5 年龄

老年人的骨骼肌对氨基酸的合成代谢作用具有抗性。因此,与年轻人相比,老年人体内刺激肌肉蛋

白质合成所需的必需氨基酸或亮氨酸的浓度更大[32]。随着年龄的增长，营养不良会进一步加重，特别是膳食蛋白质。肌肉蛋白质合成对氨基酸诱导刺激的相对不敏感性可能因年龄相关的氨基酸吸收速率下降和随后的胰岛素分泌减少而进一步复杂化。炎症水平较低的老年鼠在餐后状态的蛋白质合成率高于高炎症组[33]。人类数据显示，老年人体内循环白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和IL-6受体的水平显著升高，IL-6水平是肌肉减少症的重要预测指标。

2 ALD肌肉减少症的治疗进展

营养不良导致ALD各个阶段均出现不良后果，尽管临床意义重大，但目前还没有公认的可有效预防或逆转肌肉减少症的有效疗法[34]。早期识别和干预是改善肌肉减少症患者预后的关键。

2.1 节制饮酒

EtOH摄入和ALD均为合成代谢抵抗状态。除了通过其他多种机制导致肝损伤，EtOH及其代谢物还通过抑制mTORC1信号传导而诱导合成代谢抵抗状态[35]。除了禁酒之外，没有其他有效的治疗方法可预防或逆转肝脏疾病，特别是ALD。因此，逆转酒精引起的靶器官损伤的最重要的干预措施是禁酒，然后进行有针对性的干预以逆转肌肉损失。

2.2 锻炼和身体活动

缺乏体力活动与失去肌肉力量和质量有关。因此，锻炼方案被认为是治疗肌肉减少症的基石。短期抵抗运动已被证明可提高骨骼肌合成蛋白质的能力[36]。肌肉的阻力训练和力量训练可成功预防和治疗肌肉减少症，这已在有干预措施的肌肉减少症的相关研究中得到证明。据报道，阻力训练可积极影响神经肌肉系统，同时增加激素浓度和蛋白质合成速率[37]。尽管耐力运动已被证明对肝硬化有益，但在运动过程中，较低的运动耐受和增加的肌肉氨化作用的后果可能减少了获益，而在肝脏尿素合成不减少的健康受试者中却并非如此[38]。对ALD患者的运动方式没有具体的建议，抵抗运动增加肌肉质量，但是又有增加门静脉压力的潜在风险，这是静脉曲张出血的一个危险因素，在给患者建议前应该考虑到这一点[39]。

2.3 降氨治疗

降低血氨目前已被批准用于人类，但尚未系统评估其对人体肝硬化中分子和代谢紊乱以及肌肉减少症的逆转。最近有研究报道大鼠高氨血症模型的长期降氨治疗可逆转受损的蛋白质合成、增加自噬及分子扰动，包括肌肉生长抑制素的增加、mTORC1信号传导受损和GCN2-eIF2α磷酸化的增加[40]。然而，必须强调的是，即使是最复杂的量化肌肉质量和功能的方法也是相对不敏感的，并且可能无法检测到微小的变化。亟需开展长期精心设计的人体研究确定降氨是否可有效逆转蛋白质稳态失衡和肌肉减少症[41]。

2.4 氨基酸补充

在高氨血症的细胞系统中，补充L-亮氨酸可逆转受损的蛋白质合成、GCN2活化和eIF2α磷酸化，这些数据是对富含L-亮氨酸的氨基酸混合物逆转肝硬化骨骼肌中分子和代谢紊乱的人体研究的补充[22]。在一小组患有ALD的患者中也报道了单剂量的富含亮氨酸的氨基酸混合物可逆转受损的mTORC1信号传导和eIF2α的磷酸化，并恢复蛋白质稳态失调的分子反应[35]。相应氨基酸混合物的蛋白质合成与健康对照相似。目前还不清楚这些益处是否能够长期替代。

2.5 激素替代

最近有研究对男性肝硬化患者使用合成代谢类固醇（包括睾酮）刺激蛋白质合成进行了评估，结果表明肌肉质量有所改善，但生存率无明显改善[42]。选择性雄激素受体调节剂（selective androgen receptor modulators，SARMs）因其组织选择性而受到特别关注。希望使用这些药物的雄激素信号传导可在不发生剂量限制性不良事件的前提下获得骨骼肌质量和力量的增加[43]。

2.6 新兴疗法

目前，FDA尚未批准用于治疗肌肉减少症的药物。正在开发的新的治疗策略包括靶向骨骼肌线粒体功能障碍和产生活性氧的物质、肌肉生长抑制素拮抗剂、自噬调节剂、提供细胞渗透性TCA循环中间体，特别是α-酮戊二酸以及抑制eIF2α磷酸化和信号传导等。

总之，肌肉减少症是酒精性肝病营养不良的主要组成部分，是其常见并发症，且预后不良。将来还需要更深入地研究ALD肌肉减少症的发病机制和治疗措施，更好地纠正肌肉减少症，改善临床结局。

【参考文献】

[1] McCullough AJ, O, Shea RS, Dasarathy S. Diagnosis and management of alcoholic liver disease[J]. J Digest Dis, 2011, 12(4): 257-262. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00470.x.

[2] Dasarathy S. Nutrition and alcoholic liver disease: effects of alcoholism on nutrition, effects of nutrition on alcoholic liver disease, and nutritional therapies for alcoholic liver disease[J]. Clin Liver

Dis, 2016, 20(3): 535 – 550. DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.010.

[3] Peng S, Plank LD, Mccall JL, *et al*. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(5): 1257 – 1266.

[4] Bhanji RA, Carey EJ, Yang L, *et al*. The long winding road to transplant: how sarcopenia and debility impact morbidity and mortality on the waitlist [J]. Clin Gastroenterol Hepato, 2017, 15: 1492 – 1497. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.004.

[5] 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.

[6] Anthony TG. Mechanisms of protein balance in skeletal muscle [J]. Domest Animl Endocrinol, 2016, 56: S23 – S32. DOI: 10.1016/j.domaniend.2016.02.012.

[7] Roux PP, Topisirovic I. Regulation of mRNA translation by signaling pathways [J]. Cold Spring Harbor Perspect Biol, 2012, 4(11): 843 – 853. DOI: 10.1101/cshperspect.a012252.

[8] Steiner JL, Lang CH. Alcohol impairs skeletal muscle protein synthesis and mTOR signaling in a time-dependent manner following electrically stimulated muscle contraction [J]. J Appl Physiol, 2014, 117(10): 1170 – 1179. DOI: 10.1152/japplphysiol.00180.2014.

[9] Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, *et al*. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression [J]. FASEB J, 2004, 18(1): 39 – 51. DOI: 10.1096/fj.03-0610com.

[10] Peth A, Uchiki T, Goldberg AL. ATP-dependent steps in the binding of ubiquitin conjugates to the 26S proteasome that commit to degradation [J]. Molecul Cell, 2010, 40(4): 671 – 681. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.11.002.

[11] Bousquetdubouch MP, Nguen S, Bouyssié D, *et al*. Chronic ethanol feeding affects prosteasome interacting proteins [J]. Proteomics, 2009, 9(13): 3609 – 3622. DOI: 10.1002/pmic.200800959.

[12] Madaro L, Marrocco V, Carnio S, *et al*. Intracellular signaling in ER stress-induced autophagy in skeletal muscle cells [J]. FASEB J, 2013, 27(5): 1990 – 2000. DOI: 10.1096/fj.12-215475.

[13] Li SY, Ren J. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates chronic ethanol ingestion-induced myocardial dysfunction and hypertrophy: role of insulin signaling and ER stress [J]. J Molecul Cellul Cardiol, 2008, 44(6): 992 – 1001. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.02.276.

[14] Thomes PG, Trambly CS, Thiele GM, *et al*. Proteasome activity and autophagosome content in liver are reciprocally regulated by ethanol treatment [J]. Biochem Biophys Res Communicat, 2012, 417(1): 262 – 267. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.11.097.

[15] Bonetponce L, Saezatienzar S, Da CC, *et al*. On the mechanism underlying ethanol-induced mitochondrial dynamic disruption and autophagy response [J]. Biochim Biophys Acta (BBA) — Mol Basis Dis, 2015, 1852(7): 1400 – 1409. DOI: 10.1016/j.bbadis.2015.03.006.

[16] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. Cell, 2012, 149(2): 274 – 293. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017.

[17] Koll M, Ahmed S, Mantle D, *et al*. Effect of acute and chronic alcohol treatment and their superimposition on lysosomal, cytoplasmic, and proteosomal protease activities in rat skeletal muscle *in vivo* [J]. Metab Clin Exp, 2002, 51(1): 97 – 104.

[18] Qiu J, Tsien C, Thapalaya S, *et al*. Hyperammonemia-mediated autophagy in skeletal muscle contributes to sarcopenia of cirrhosis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 303(8): E983 – E993. DOI: 10.1152/ajpendo.00183.2012.

[19] Holmuhamedov EL, Czerny C, Beeson CC, *et al*. Ethanol suppresses ureagenesis in rat hepatocytes: role of acetaldehyde [J]. J Biol Chem, 2012, 287(10): 7692 – 7700. DOI: 10.1074/jbc.M111.293399.

[20] Chen HW, Dunn MA. Muscle at risk: the multiple impacts of ammonia on sarcopenia and frailty in cirrhosis [J]. Clin Translat Gastroenterol, 2016, 7(5): e170. DOI: 10.1038/ctg.2016.33.

[21] Holecek M. Branched-chain amino acid supplementation in treatment of liver cirrhosis: updated views on how to attenuate their harmful effects on cataplerosis and ammonia formation [J]. Nutrition, 2017, 41: 80 – 85. DOI: 10.1016/j.nut.2017.04.003.

[22] Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, *et al*. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of L-leucine in cirrhosis [J]. J Hepatol, 2016, 65(5): 929 – 937. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.004.

[23] Davuluri G, Allawy A, Thapaliya S, *et al*. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplerosis and oxidative stress [J]. J Physiol, 2016, 594(24): 7341 – 7360. DOI: 10.1113/JP272796.

[24] Anda S, Zach R, Grallert B. Activation of Gcn2 in response to different stresses [J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182143. DOI: 10.1371/journal.pone.0182143.

[25] 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.

[26] Glass C, Hipskind P, Tsien C, *et al*. Sarcopenia and a physiologically low respiratory quotient in patients with cirrhosis: a prospective controlled study [J]. J Appl Physiol, 2013, 114(5): 559 – 565. DOI: 10.1152/japplphysiol.01042.2012.

[27] Tsien CD, Mccullough AJ, Dasarathy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(3): 430 – 441. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06951.x.

[28] Gordon BS, Kelleher AR, Kimball SR. Regulation of muscle protein synthesis and the effects of catabolic states [J]. Intern J Biochem Cell Biol, 2013, 45(10): 2147 – 2157. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.05.039.

[29] Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia [J]. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care, 2012, 15(1): 12 – 22. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834dd297.

[30] Drummond MJ, Dickinson JM, Fry CS, *et al*. Bed rest impairs skeletal muscle amino acid transporter expression, mTORC1 signaling, and protein synthesis in response to essential amino acids in older adults [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(9): E1113 – E1122. DOI: 10.1152/ajpendo.00603.2011.

[31] Zhang L, Rajan V, Lin E, *et al*. Pharmacological inhibition of

myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease[J]. FASEB J, 2011, 25(5): 1653-1663. DOI: 10.1096/fj.10-176917.

[32] Rasmussen BB, Volpi E. Muscle Biology and mTORC1 Signaling in Aging[M]. Sarcopenia: John Wiley & Sons, Ltd, 2012: 20-40.

[33] Balage M, Averous J, Rémond D, *et al*. Presence of low-grade inflammation impaired postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats[J]. J Nutr Biochem, 2010, 21(4): 325-331. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2009.01.005.

[34] Dasarathy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis[J]. J Cachex Sarcop Muscle, 2012, 3(4): 225-237. DOI: 10.1007/s13539-012-0069-3.

[35] Tsien C, Davuluri G, Singh D, *et al*. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis[J]. Hepatology, 2015, 61(6): 2018-2029. DOI: 10.1002/hep.27717.

[36] Yarasheski KE. Exercise, aging, and muscle protein metabolism[J]. J Gerontol, 2003, 58(10): M918.

[37] Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia[J]. J Nutr Health Aging, 2000, 4(3): 143-155.

[38] Didsbury M, Mcgee RG, Tong A, *et al*. Exercise training in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. Transplantation, 2013, 95(5): 679-687. DOI: 10.1097/TP.0b013e31827a3d3e.

[39] Dasarathy J, Mccullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in alcoholic liver disease: clinical and molecular advances[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2017, 41(8), 1419-1431. DOI: 10.1111/acer.13425.

[40] Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, *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.

[41] Dasarathy S, Hatzoglou M. Hyperammonemia and proteostasis in cirrhosis[J]. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care, 2017: 1. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000426.

[42] Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, *et al*. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: a randomised controlled trial[J]. J Hepatol, 2016, 65(5): 906-913. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.007.

[43] Lynch GS. Emerging drugs for sarcopenia: age-related muscle wasting[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2004, 13(4): 345-361.

（编辑：兆瑞臻）

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期，提高学术成果的传播和利用价值，争取科研成果的首发权，《中华老年多器官疾病杂志》已启用优先数字出版（online first）平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时，印刷版一经确定卷、期、页码，将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的，请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址，以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者，请投稿时特别说明。

地址：100853 北京市复兴路28号，《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话：010-66936756

网址：www.mode301.cn

E-mail：zhlndqg@mode301.cn