

· 综述 ·

急性肌少症的研究进展

刘丹丹^{1,2}, 谭玲玲³, 杨茗^{1,4,5*}(四川大学华西医院:¹老年医学中心,⁴国家老年疾病临床医学研究中心,⁵精准医学研究中心,成都 610041;²合肥市第二人民医院老年医学科,合肥 230011;³成都市龙泉驿区第一人民医院综合科,成都 610199)

【摘要】 急性肌少症是指持续时间少于6个月的肌少症,常由急性应激事件(如急性疾病、手术、创伤等)诱发。作为一种新近被认识和定义的综合征,急性肌少症概念的提出不过数年,尚未引起学界广泛关注。急性肌少症与患者不良预后密切相关,增加重症监护室入住率,延长机械通气时间和住院时间,并增加死亡风险。其诊断标准是在肌少症诊断标准基础上联合诱因和发病时间。目前国内外对急性肌少症研究甚少,其发病机制尚不清楚,可能与炎症、卧床、营养不良、激素水平等相关。急性肌少症的干预措施主要包括运动锻炼、营养干预和神经肌肉电刺激,目前还没有成熟的治疗药物。

【关键词】 肌少症;骨骼肌衰老;肌肉衰减综合征;骨骼肌减少症

【中图分类号】 R592

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.01.014

Research progress of acute sarcopenia

LIU Dan-Dan^{1,2}, TAN Ling-Ling³, YANG Ming^{1,4,5*}(¹Center of Gerontology and Geriatrics, ⁴National Clinical Research Center for Geriatrics, ⁵Precision Medicine Research Center, Western China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Department of Geriatrics, Hefei Second People's Hospital, Hefei 230011, China; ³General Department, First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu 610199, China)

【Abstract】 Acute sarcopenia is defined as sarcopenia lasting less than 6 months and is usually a result of acute stresses (acute disease, surgery, trauma, etc.). The condition, a concept proposed only a few years ago, is a newly recognized and defined syndrome and has not yet received much attention in the research community. Acute sarcopenia is strongly associated with poor health-related prognoses, increasing intensive care unit admissions, prolonging mechanical ventilation and hospitalization, and increasing the risk of death. Its diagnosis is based on the diagnostic criteria of sarcopenia combined with acute stresses and the time of onset. To date, few studies focus on acute sarcopenia, and its pathogenesis remains unclear, which is probably related to inflammation, being bedridden, malnutrition, and hormonal levels. Potential interventions for acute sarcopenia include exercise, nutritional interventions, and neuromuscular electrical stimulation, but no therapeutic drugs are available.

【Key words】 sarcopenia; muscle aging; muscle wasting; myopenia

This work was supported by the Key Research and Development Program of Science and Technology Department of Sichuan Province (2020YFS0573).

Corresponding author: YANG Ming, E-mail: yangmier@scu.edu.cn

肌少症最初是指增龄相关的骨骼肌量减少,但后来研究发现骨骼肌功能对患者预后具有更好的预测价值,因此,2010年欧洲老年肌少症工作组(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)将肌少症定义为同时存在骨骼肌量下降和骨骼肌功能(包括肌力和躯体功能)下降的一种综合征。目前认为肌少症可能由增龄导致(原发性肌少症),也可能由其他急慢性疾病导致(继发性肌少症)^[1]。

研究发现在急性疾病或手术等应激情况下,患者容易出现急性骨骼肌丢失^[2]。Puthuchery等^[3]在一项前瞻性队列研究中发现危重症患者入院第1周即发生显著的骨骼肌丢失,这种情况在多器官衰竭患者中尤为显著。有研究显示这种急性骨骼肌减少和功能障碍与患者的不良临床结局相关,如增加患者术后并发症,降低患者生活质量,导致衰弱或失能,并增加患者死亡率^[2,4]。基于这些研究,2019年更新的欧洲肌少症共识(EWGSOP2)正式提

收稿日期:2022-03-04; 接受日期:2022-04-18

基金项目:四川省科技厅重点研发计划(2020YFS0573)

通信作者:杨茗, E-mail: yangmier@scu.edu.cn

出了“急性肌少症”的概念^[1]。急性肌少症是一种尚未充分认识的急性骨骼肌萎缩伴功能不全^[5]。本文综述了急性肌少症的定义、诊断标准、发病机制和干预措施。

1 急性肌少症的定义和诊断

1.1 急性肌少症的定义

目前急性肌少症主要有两种定义。2018年, Welch等^[6]将急性肌少症定义为重大应激事件(如急性疾病、手术、创伤、烧伤等)导致患者在28 d内出现的骨骼肌量和骨骼肌功能下降。而 EWGSOP2 将持续时间少于6个月的肌少症定义为急性肌少症,并认为其通常与急性疾病或损伤有关^[1]。鉴于 EWGSOP2 的国际影响力,后者目前应用更为广泛^[1, 5, 7],本文也采用后一种定义。

1.2 急性肌少症的诊断

诊断急性肌少症主要基于骨骼肌量的快速丢失和骨骼肌功能的快速下降^[6]。急性肌少症的诊断标准与肌少症类似,可以采用 EWGSOP2 或亚洲肌少症共识(Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS 2019)^[8]。但急性肌少症的诊断须基于两个前提条件:(1)急性应激状态诱因(如急性疾病、手术、创伤、烧伤等);(2)骨骼肌量减少和骨骼肌功能下降需发生于6个月内。

CT和MRI是评估骨骼肌量的金标准,但由于费用高昂,CT还具有放射暴露的风险,因此单纯为测定骨骼肌量而行CT或MRI检查难以广泛应用。但是很多急性病患者(尤其是危重症患者)可能由于急性病本身需要行CT或MRI检查,这些CT或MRI影像可以被“再利用”,从而为评估骨骼肌量提供了契机。目前已经有成熟的免费软件(如ImageJ)和商业软件(如Slice-O-matic)可用于分割CT或MRI影像并测定骨骼肌量,但是缺乏目前统一的影像分割标准和公认的正常参考值。采用超声测定骨骼肌量(常用测量部位是股四头肌)可能更具临床可行性^[9],但也须尽快建立测量标准和参考值切点。双能X线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)和生物电阻抗分析(bioimpedance analysis, BIA)也能测量瘦体质量(fat-free mass, FFM),可用作骨骼肌量的替代指标,但是BIA容易受饮食和体内液体量的影响,对急性病患者FFM的测量准确性有待评估。

骨骼肌功能主要包括肌力和躯体功能。肌力常通过握力和股四头肌力来反映,握力最常用。躯体功能的测量指标包括步速、简易体能测试和起坐试

验等,步速最常用。然而,在急性病期间肌力和躯体功能易受衰弱、疲乏、情绪和疾病本身等因素影响,因此难以客观反映骨骼肌功能^[10]。因此,急性肌少症的诊断究竟是否应该包含骨骼肌功能评估?对于急性病患者而言何种骨骼肌功能评估方法最可靠?这些问题均有待进一步研究。

2 急性肌少症的发病机制

急性肌少症的发病机制尚未完全阐明,可能与炎症、卧床、营养状况、激素水平、药物等因素有关^[7]。

2.1 炎症

炎症在急性肌少症的发病过程中至关重要。研究表明,新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者罹患急性肌少症的风险升高,其中老年患者风险最高^[5]。在新型冠状病毒肺炎患者中,细胞因子风暴通过激活核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、肌萎缩素1(atrogin-1)、肌环指蛋白1(muscle ring-finger protein-1, MuRF1)等负性调节因子,诱导白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6等多种炎症因子表达,进而导致急性肌少症^[7]。在老年患者中,衰老所致的慢性低度炎症和新型冠状病毒导致的急性炎症可能协同导致内质网和线粒体内的半胱氨酸天冬酶激活,最终导致细胞凋亡诱导因子和核酸内切酶水平升高,诱发急性肌少症^[6, 7]。此外,肠道微生态改变也可能通过加重炎症反应,参与急性肌少症的发病^[11]。

2.2 卧床

急性病患者(尤其是重症住院患者)多数需要卧床。卧床10 d即可使健康老年人全身肌肉量平均下降1.5 kg,下肢肌肉量平均下降0.95 kg,骨骼肌细胞线粒体能量代谢也显著下降^[12, 13]。研究表明卧床可通过肌萎缩素-1/肌萎缩F框基因(muscle atrophy F-box, MaFbx)/MuRF1信号通路影响MuRF-1和MaFbx表达,减少骨骼肌蛋白合成,并加速蛋白质水解^[5],从而引起骨骼肌量减少^[14]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是骨骼肌增生的重要信号通路。研究发现,卧床也可通过负性调控IGF-1/Akt/mTOR通路引起骨骼肌萎缩^[7]。

2.3 营养状况

急性病患者常伴有食欲下降,导致营养摄入不足^[11],造成各种营养元素的缺乏,从而影响蛋白

质合成和体内氮平衡,导致骨骼肌萎缩^[5,7,11]。但是,蛋白质、碳水化合物、脂肪、维生素、微量元素等营养素在急性肌少症发病中的具体角色还有待进一步研究。

2.4 激素水平

肌抑素是转化生长因子- β 家族成员,其表达主要来自骨骼肌,对骨骼肌量具有负性调节作用。IGF-1 与肌抑素是两种相互拮抗的激素。肌抑素增加和 IGF-1 减少均与急性肌少症的发生有关。此外,睾酮可阻断肌抑素和活性氧的产生,抑制肌细胞凋亡,增强骨骼肌卫星细胞分化,促进骨骼肌 IGF-1 的表达,从而提高骨骼肌蛋白合成率和骨骼肌量。因此,睾酮水平下降也会导致骨骼肌量减少^[7]。

2.5 药物因素

治疗急性疾病的药物(如糖皮质激素)也可能参与急性肌少症发病。如地塞米松可延长重症 COVID-19 患者的生存期,但地塞米松也可导致 MuRF-1 和 MaFbx 的表达上调 10 倍,增加患者发生急性肌少症的风险^[7]。

3 急性肌少症的干预措施

急性肌少症可能增加急性病患者入住重症监护室的概率,延长机械通气时间和住院时间,甚至增加死亡风险,因此需要积极干预^[7]。但急性肌少症的干预研究目前较少,可能有效的干预措施包括体育锻炼、营养干预、神经肌肉电刺激等,目前还没有成熟的治疗药物。

3.1 运动锻炼

有充分证据表明抗阻力训练联合适度有氧运动能显著改善慢性肌少症患者的骨骼肌量和功能^[15],由此推测运动锻炼对防治急性肌少症也可能有益。Smeuninx 等^[16] 近期在一项研究中发现,短期卧床患者的肌纤维蛋白合成下降,在卧床前对患者进行预先的阻力训练能增加肌肉蛋白合成。此外,研究还发现,短期卧床后老年人的瘦组织量和力量下降,运动康复锻炼可使其恢复^[17]。然而,急性疾病期间运动锻炼的可行性严重受限。对卧床患者而言,床上踏车运动是一项临床常用的锻炼方式,它具有抗阻力运动和有氧运动优点。Hickmann 等^[18] 在一项随机对照研究中分析了早期进行床上踏车运动对脓毒性休克患者骨骼肌量的影响,结果显示干预 1 周后,对照组患者骨骼肌横截面积减少了 26%,而干预组患者的骨骼肌横截面积并没有明显减少。在另一项随机对照研究中,Nickels 等^[19] 将 72 例至少接受 48 h 机械通气的成人危重症患者随机分成 2 组,每

天分别接受 30 min 的床上踏车运动和常规治疗,干预 10 d 后发现,与对照组比较,床上踏车运动并不能显著改善患者的急性骨骼肌萎缩。因此,运动锻炼对急性肌少症患者的疗效还有待证实。运动锻炼的具体方式、强度、频率、疗程都值得进一步研究。对急性肌少症患者的运动处方需要专业人员根据患者具体情况进行个性化定制。

3.2 营养干预

营养干预有助于改善肌少症患者的骨骼肌量和肌力,被认为是治疗慢性肌少症的基石之一。但是营养干预治疗急性肌少症的直接证据还相对较少。 β -羟基- β -甲基丁酸盐(beta-hydroxy-beta methyl butyrate, HMB)是亮氨酸代谢的中间产物,能促进骨骼肌蛋白质合成并减少其分解。一项小样本随机双盲安慰剂对照试验将健康老年人限制完全卧床休息 10 d,然后随机分为 2 组,试验组受试者接受 HMB 治疗(3 g/d),对照组受试者接受安慰剂粉末,结果发现 HMB 可在卧床休息期间维持骨骼肌质量稳定不下降,而对照组出现了显著的骨骼肌萎缩^[20]。另一项多中心随机双盲安慰剂对照试验还显示 HMB 可显著降低老年住院患者的 90 d 死亡率^[21]。基于这些间接证据,HMB 对于急性肌少症的预防和治疗作用值得进一步研究。

在急性疾病期间,患者对蛋白质需求量增加^[22],但急性病患者通过日常饮食摄入的蛋白质通常不足。研究发现,感染 COVID-19 合并急性肌少症的患者可从富含蛋白质的口服营养制剂中获益(每日至少提供 400 kCal 热量和 ≥ 30 g 蛋白质,至少持续 30 d)^[11]。目前尚无更多的证据支持营养干预用于急性肌少症。此外,对于慢性肌少症而言,目前认为营养干预联合运动锻炼是最有效的治疗方式^[23],这是否适用于急性肌少症也值得进一步研究。

3.3 神经肌肉电刺激

神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)可刺激骨骼肌蛋白质合成,改善骨骼肌萎缩,由于 NMES 无需患者的主观配合,对于卧床或重症患者具有较好的可行性。Dirks 等^[24] 在一项小样本随机对照研究中比较了 NMES 对重症昏迷患者骨骼肌的影响,结果显示对照组患者大腿 I 型和 II 型肌纤维均有明显萎缩,而 NMES 组患者无骨骼肌萎缩。此外,骨骼肌活检显示 NMES 使骨骼肌细胞的 mTOR 磷酸化水平增加了 19%,从而促进骨骼肌蛋白合成;而对照组并未观察到此现象。在 2 组患者中,与骨骼肌蛋白分解相关的关键基因

(FOXO1、MuRF1、MAFBx) mRNA 表达下降或保持不变^[24]。另一项随机对照试验纳入心外科术后危重患者,随机接受 NEMS 或假刺激,结果显示 NEMS 虽然未能改善股四头肌肌肉厚度,但 NEMS 组患者的肌肉力量恢复速度比对照组患者快 4.5 倍^[25]。这些间接证据提示 NEMS 是防治危重症患者骨骼肌萎缩的有效策略,NEMS 也是防治急性肌少症极具潜力的方法。

3.4 药物治疗

目前关于急性肌少症的药物治疗研究甚少,目前还没有成熟的治疗药物。选择性雄激素受体调节剂(selective androgen receptor modulator, SARM)是雄激素受体的配体,可选择性地结合雄激素受体从而促进骨骼肌蛋白合成^[26]。一项 II 期临床试验显示 SARM 可轻度改善恶病质患者的骨骼肌量,但 SARM 能否改善躯体功能和肌力尚不清楚^[27]。SARM 对于急性肌少症的疗效也未得到验证^[28]。

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)具有抗凋亡、抗氧化、抗炎、维护血管正常结构和功能等作用,还可刺激骨骼肌细胞的增殖和分化,因而具有治疗急性肌少症的潜力。Zhang 等^[29]将 141 例股骨骨折合并急性肌少症的患者随机分为 2 组,试验组术后接受 EPO 皮下注射(10000 IU/d,疗程 10 d),对照组接受生理盐水皮下注射,结果发现 EPO 可提高女性患者围手术期的肌力,并增加女性和男性患者的肌肉量,改善肌少症的症状,但不能逆转肌少症。

比玛卢单抗是一种激活素 II 型受体单克隆抗体。Rooks 等^[30]在一项随机双盲对照研究中纳入健康成人,采用石膏固定单侧下肢 2 周来诱导骨骼肌发生废用性萎缩,然后随机分为 2 组,分别单次静脉注射比玛卢单抗(30 mg/kg)或安慰剂,随访观察 12 周,治疗组受试者大腿骨骼肌量比基线水平增加 5.1%,而对照组骨骼肌量无增加,此外治疗组患者大腿的肌间脂肪显著低于对照组,但 2 组的肌力并无差异^[30]。比玛卢单抗对急性肌少症的治疗作用有待进一步验证。

4 小结

作为一种新近被认识和定义的综合征,急性肌少症概念的提出不过数年,尚未引起学界的广泛关注。EWGSOP2 将持续时间少于 6 个月的肌少症定义为急性肌少症,这一定义是基于专家共识,并无临床证据支持。当务之急是通过临床研究定义“急性”的时间切点(28 d 还是 6 个月,或者其他切点)。通过前瞻性队列研究考察急性病患

者(尤其是卧床或危重症患者)的骨骼肌量和骨骼肌功能的下降速率,并考察不同定义对患者预后的预测价值,这可能为急性肌少症的定义提供较为可靠的证据。

目前急性肌少症的诊断是在肌少症诊断标准基础上联合发病时间和诱因。但某些检测骨骼肌量(如 BIA)和骨骼肌功能(如握力和步速)的方法可能并不适用于急性肌少症患者。此外,急性肌少症在不同人群中的发病率和患病率尚不清楚,发病机制和干预措施也有待进一步研究。

总之,急性肌少症与患者的不良预后密切相关,相关研究方兴未艾,其“筛防治”各方面均有待深入研究。

【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] Huang, DD, Ji YB, Zhou DL, *et al.* Effect of surgery-induced acute muscle wasting on postoperative outcomes and quality of life[J]. *J Surg Res*, 2017, 218(10): 58-66. DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.045.
- [3] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, *et al.* Acute skeletal muscle wasting in critical illness[J]. *JAMA*, 2013, 310(15): 1591-1600. DOI: 10.1001/jama.2013.278481.
- [4] Rupert JE, Jengellej DHA, Zimmers TA. *In vitro*, *in vivo*, and *in silico* methods for assessment of muscle size and muscle growth regulation[J]. *Shock*, 2020, 53(5): 605-615. DOI: 10.1097/shk.0000000000001498.
- [5] Welch C, Greig C, Masud T, *et al.* COVID-19 and acute sarcopenia[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(6): 1345-1351. DOI: 10.14336/ad.2020.1014.
- [6] Welch C, Hassan-Smith ZK, Greig CA, *et al.* Acute sarcopenia secondary to hospitalisation — an emerging condition affecting older adults[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(1): 151-164. DOI: 10.14336/ad.2017.0315.
- [7] Aryana IGPS, Setiati S, Rini SS. Molecular mechanism of acute sarcopenia in elderly patient with COVID-19 [J]. *Acta Med Indones*, 2021, 53(4): 481-492.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [9] Wee TC, Tan YL. Should we be concerned about "acute sarcopenia" in the inpatient population? Is there a role for ultrasound evaluation? [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97(8): e74-e75. DOI: 10.1097/phm.0000000000000929.
- [10] Wnuk BR, Durmała J, Ziaja K, *et al.* A controlled trial of the

- efficacy of a training walking program in patients recovering from abdominal aortic aneurysm surgery[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(6): 1241-1371. DOI: 10.17219/acem/62239.
- [11] Piotrowicz K, Gałowski J, Michel JP, *et al.* Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(10): 2887-2898. DOI: 10.1007/s40520-021-01942-8.
- [12] Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, *et al.* Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults[J]. *JAMA*, 2007, 297(16): 1772-1774. DOI: 10.1001/jama.297.16.1772-b.
- [13] Standley RA, Distefano G, Trevino MB, *et al.* Skeletal muscle energetics and mitochondrial function are impaired following 10 days of bed rest in older adults[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2020, 75(9): 1744-1753. DOI: 10.1093/gerona/glaa001.
- [14] English KL, Paddon-Jones D. Protecting muscle mass and function in older adults during bed rest[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(1): 34-39. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328333aa66.
- [15] Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F, *et al.* Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed)[J]. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 2014, 11(3): 215-221.
- [16] Smeuninx B, Elhassan YS, Manolopoulos KN, *et al.* The effect of short-term exercise prehabilitation on skeletal muscle protein synthesis and atrophy during bed rest in older men[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(1): 52-69. DOI: 10.1002/jcsm.12661.
- [17] Tanner RE, Bruncker LB, Agergaard J, *et al.* Age-related differences in lean mass, protein synthesis and skeletal muscle markers of proteolysis after bed rest and exercise rehabilitation[J]. *J Physiol*, 2015, 593(18): 4259-4273. DOI: 10.1113/JP270699.
- [18] Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, *et al.* Impact of very early physical therapy during septic shock on skeletal muscle: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(9): 1436-1443. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003263.
- [19] Nickels MR, Aitken LM, Barnett AG, *et al.* Effect of in-bed cycling on acute muscle wasting in critically ill adults: a randomised clinical trial[J]. *J Crit Care*, 2020, 59(10): 86-93. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.05.008.
- [20] Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, *et al.* Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(5): 704-712. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.05.011.
- [21] Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, *et al.* Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: a randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(1): 18-26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010.
- [22] Bauer J, Biolo G, Cederholm T, *et al.* Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(8): 542-559. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.05.021.
- [23] Welch C, Majid Z, Greig C, *et al.* Interventions to ameliorate reductions in muscle quantity and function in hospitalised older adults: a systematic review towards acute sarcopenia treatment[J]. *Age Ageing*, 2021, 50(2): 394-404. DOI: 10.1093/ageing/afaa209.
- [24] Dirks ML, Hansen D, Van Assche A, *et al.* Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle wasting in critically ill comatose patients[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(6): 357-365. DOI: 10.1042/CS20140447.
- [25] Fischer A, Spiegl M, Altmann K, *et al.* Muscle mass, strength and functional outcomes in critically ill patients after cardiothoracic surgery: does neuromuscular electrical stimulation help? The Catastim 2 randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 30. DOI: 10.1186/s13054-016-1199-3.
- [26] Coss CC, Jones A, Hancock ML, *et al.* Selective androgen receptor modulators for the treatment of late onset male hypogonadism[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(2): 256-261. DOI: 10.4103/1008-682x.122339.
- [27] Fonseca GWP, Dworatzek E, Ebner N, *et al.* Selective androgen receptor modulators (SARMs) as pharmacological treatment for muscle wasting in ongoing clinical trials[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29(8): 881-891. DOI: 10.1080/13543784.2020.1777275.
- [28] Efimenko IV, Chertman W, Masterson TA, *et al.* Analysis of the growing public interest in selective androgen receptor modulators[J]. *Andrologia*, 2021, 53(11): e14238. DOI: 10.1111/and.14238.
- [29] Zhang Y, Chen L, Wu P, *et al.* Intervention with erythropoietin in sarcopenic patients with femoral intertrochanteric fracture and its potential effects on postoperative rehabilitation[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20(2): 150-155. DOI: 10.1111/ggi.13845.
- [30] Rooks DS, Laurent D, Praetstaard J, *et al.* Effect of bimagrumab on thigh muscle volume and composition in men with casting-induced atrophy[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(5): 727-734. DOI: 10.1002/jcsm.12205.