

· 综述 ·

慢性心力衰竭合并肌少症的诊疗进展

王越, 张丽晖*

(山西医科大学第三医院 · 山西白求恩医院 · 山西医学科学院 · 同济山西医院心血管内科, 太原 030032)

【摘要】 近年来,慢性心力衰竭(CHF)与肌少症的相关性研究已成为老年医学的热点话题。CHF 患者疾病早期即可出现外周骨骼肌组织减少,导致运动能力下降。有研究发现,CHF 患者肌少症患病率明显高于健康同龄人。CHF 可通过多种病理生理途径引发肌少症,如营养不良、炎症、激素改变、氧化应激以及细胞自噬与细胞凋亡等。同时,肌少症又严重影响着 CHF 患者的病情进展及预后。此外,由于肌少症的临床表现不明显,患者一旦出现症状,通常意味着肌肉质量和功能的明显衰退,因此,对 CHF 患者进行肌少症的早期筛查并及时干预显得尤为重要。本文将针对肌少症的筛查及 CHF 合并肌少症的治疗进展展开综述。

【关键词】 慢性心力衰竭;肌少症;筛查;治疗

【中图分类号】 R541

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.09.152

Progress in diagnosis and treatment of chronic heart failure complicated with sarcopenia

Wang Yue, Zhang Lihui*

(Department of Cardiology, Third Hospital of Shanxi Medical University · Shanxi Bethune Hospital · Shanxi Academy of Medical Sciences · Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan 030032, China)

【Abstract】 In recent years, the research on the correlation between chronic heart failure (CHF) and sarcopenia has become a hot topic in geriatrics. CHF patients can present loss of peripheral skeletal muscle in the early stage of the disease, resulting in a decline in physical activity. Evidence showed that CHF patients have significantly higher prevalence of sarcopenia than healthy age-matched individuals. CHF may cause sarcopenia through a variety of pathophysiological means, such as malnutrition, inflammation, hormone changes, oxidative stress and cell autophagy and apoptosis, etc. At the same time, sarcopenia exerts serious impact on the progression and prognosis of CHF. In addition, since the clinical manifestations of sarcopenia are not obvious, once patients experience symptoms, it usually indicates a significant decline in muscle mass and function. Therefore, it is essential for early screening for sarcopenia in CHF patients and then timely intervention. In this article, we focused on sarcopenia screening and reviewed the diagnosis and treatment of CHF complicated with sarcopenia.

【Key words】 chronic heart failure; sarcopenia; screening; treatment

This work was supported by the Preferred Fund for Science and Technology Activities for Returned Overseas Scholars of Shanxi Province (2017-1389), the Project of Applied Basic Research of Shanxi Province(201801D121202), and the Scientific Research Foundation for Returned Overseas Scholars of Shanxi Province (2020-179).

Corresponding author: Zhang Lihui, E-mail: 13485385229@163.com

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指由任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征,是各种心血管疾病发展的终末阶段,临床表现主要为呼吸困难、乏力及液体储留。肌少症是一种与年龄相关的老年综合征,亚洲肌少症工作组在共识中将肌少症定义为与年龄相关的肌肉质量减少,同时存在肌肉力量和

(或)躯体功能下降^[1]。近年来,针对 CHF 与肌少症的相关性研究不断增加,研究发现 CHF 患者疾病早期即可出现外周骨骼肌组织减少,并导致身体运动能力下降。而肌少症疾病早期发病隐匿,一经发现往往已出现明显运动功能减退。因此,对 CHF 患者尽早进行肌少症的筛查并及时干预,对患者的预后管理有着至关重要的作用。

收稿日期: 2022-12-01; 接受日期: 2023-01-19

基金项目: 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(2017-1389);山西省应用基础研究项目(201801D121202);山西省留学回国人员科研资助基金(2020-179)

通信作者: 张丽晖, E-mail: 13485385229@163.com

1 CHF 与肌少症的联系

研究表明,CHF 患者中肌少症的患病率较同龄健康人群升高约 20%左右^[2]。截至 2020 年 7 月,心力衰竭合并肌少症的全球患病率已达到 34%^[3]。CHF 患者的心输出量减少及全身充血状态不仅会导致食物摄入量下降和运动能力减退,还会促使全身炎症因子释放、增加交感神经兴奋性,进而影响与肌肉相关的激素分泌。以上因素在肌肉组织中共同作用,会导致骨骼肌生长因子的减低和氧化损伤的增加,从而增强泛素-蛋白酶体系统的活性,诱导骨骼肌细胞的自噬和凋亡,引起肌肉蛋白质的合成和降解失衡,造成骨骼肌萎缩,最终诱发肌少症。除此之外,肌少症和 CHF 所引发的骨骼肌功能障碍也存在共同的分子特征。在肌少症患者中可观察到从 II 型到 I 型的肌肉纤维类型转换,而在 CHF 患者中所观察到的肌肉萎缩类型恰为 I 型肌肉纤维。CHF 与肌少症之间的相互联系仍需进一步探究,但可以明确的是 CHF 合并肌少症的患病率高,且低肌肉质量已被证明与 CHF 患者较高的死亡率有关^[4],该合并症的发生将直接影响 CHF 患者的预后恢复。

2 肌少症的早期筛查

目前,肌少症的诊断方法主要依赖计算机断层扫描、磁共振成像、超声、双能 X 射线吸收测定法和生物电阻抗分析仪等。这些方法成本高、辐射大且操作复杂,难以在疾病早期的筛查中大规模使用。问卷调查作为一种相对简单且廉价的筛查方法,目前被广泛推崇应用于肌少症的流行病学调查,尤其是社区筛查。肌少症的筛查工具种类繁多,主要包括简易五项评估问卷即力量、步行辅助、从椅子上起身、爬楼梯、跌倒(strength, assistance in walking, rise from a chair, climb stairs, falls, SARC-F)及其变体、迷你肌少症风险评估问卷(mini-sarcopenia risk assessment,MSRA)、Ishii 评分等。因此,选择灵敏度、特异度高的筛查问卷,对肌少症的早期诊断有着重要的意义。

2.1 SARC-F 量表及其变体

SARC-F 量表包括力量、行走、起身、爬楼梯、跌倒五项评估内容,该量表自问世以来,广泛用于肌少症的筛查。SARC-F 量表虽然特异性高,但其预测肌少症的灵敏度却很低,导致许多肌少症患者被遗漏。由此衍生出 SARC-CalF(SARC-F combined with calf circumference, SARC-CalF)量表,即在 SARC-F 基础上增加小腿周长(calf circumference, CC)的测量。SARC-CalF 提高了 SARC-F 筛查的灵敏度,同时保持了较高的特异度^[5]。但值得注意的是,临床

上 CHF 患者常合并小腿水肿,这会导致单纯 CC 测量的准确性大幅度降低。鉴于臂围(arm circumference, AC)不会因下肢水肿而变形,由此衍生出 SARC-CalF+AC、SARC-F+AC 两个变体量表。Zhou 等^[6]对 SARC-F 及其 3 种变体量表(SARC-CalF、SARC-F+AC 和 SARC-CalF+AC)展开横向评估,发现 4 者中 SARC-CalF+AC 的准确性最高,这也是首次评估 AC 联合 SARC-F 及 SARC-CalF 用于筛查肌少症诊断效果的研究。此外,Kurita 等^[7]还在 SARC-F 基础上设计了“SARC-F 结合年龄和体质量指数问卷(SARC-F adding elderly and body mass index information, SARC-F + EBM)”。有研究对 SARC-F、SARC-CalF 及 SARC-F+EBM 进行横向比较,发现 3 者中 SARC-CalF 的筛查准确性最高^[8]。综上,针对 SARC-F 量表及其变体,SARC-CalF+AC 可作为目前肌少症筛查最为理想的问卷,未来仍需在大规模人群中将 SARC-F 及其 4 种变体进行横向比较,以进一步验证其准确性。

2.2 MSRA 问卷

MSRA 问卷有两个版本,即 MSRA-5 及 MSRA-7。与 MSRA-7 相比,MSRA-5 的灵敏度和特异度均更高,且 MSRA-5 和 SARC-F 显示出相似的诊断准确性^[9]。最近的一项研究对 SARC-F、SARC-CalF、MSRA-5 和 MSRA-7 问卷进行横向比较,结果显示 SARC-CalF 为 4 者中筛查肌少症的最佳选择(灵敏度 55.7%~64.4%,特异度 84.5%~86.5%),而 SARC-F 具有最高的特异度,MSRA-5 具有最高的灵敏度^[10]。参考前文,可进一步推测 SARC-CalF+AC 的整体性能优于 MSRA 问卷,但尚未发现将 2 者进行横向对比的临床研究。

2.3 Ishii 评分

Ishii 评分以男性 ≥ 105 分(灵敏度 64.94%、特异度 85.46%)、女性 ≥ 120 分(灵敏度 46.91%、特异度 93.22%)作为肌少症的诊断临界值,但鉴于该临界值灵敏度低,有研究对此提出异议。Chen 等^[11]研究提出将男性 > 95 分(灵敏度 70.65%、特异度 81.35%)和女性 > 102 分(灵敏度 75.31%、特异度 79.9%)设置为预测肌少症的诊断临界值更合适。在筛查准确性方面,有研究指出,Ishii 评分对肌少症的整体筛查能力优于 CC、SARC-F 和 SARC-CalF^[12]。目前,暂未发现将 SARC-CalF+AC 与 Ishii 评分进行横向对比的临床研究,未来仍需在老年群体中进行大规模的随机对照研究来明确 Ishii 评分的准确性和可靠的截点值。

2.4 CHF 合并肌少症的筛查

肌少症致使 CHF 患者预后不良、生存质量下

降。我国肌少症研究起步较晚,对 CHF 合并肌少症的研究也较为局限。Zhao 等^[13]研究对我国南京市某医院 CHF 患者 SARC-F、MRSa-7 和 MRSa-5 问卷的灵敏度及特异度进行研究,发现 SARC-F 的灵敏度为 52.5%,特异度为 96.2%;MRSa-7 的灵敏度为 92.4%,特异度为 51.6%;MRSa-5 的灵敏度为 93.9%,特异度为 57.3%。这是目前为止首次验证 CHF 患者中肌少症筛查工具准确性的研究。未来,需将上述几种筛查工具在我国 CHF 患者中进一步展开横向研究进行对比,以更好地指导患者预后。

3 CHF 合并肌少症的治疗

3.1 运动训练

运动训练能够改善心力衰竭患者的功能状态、运动耐力和生活质量。峰值耗氧量(maximal oxygen consumption, VO_{2max})被认为是心血管疾病生存率的最佳预测指标。研究表明^[14],与健康人群相比,CHF 患者的瘦体质量显著降低,且瘦体质量的 VO_{2max} 明显下降,而运动训练可以提高 VO_{2max} 及肌肉质量^[15],同时改善 CHF 合并肌少症患者的心脏和骨骼肌功能。有氧运动训练(aerobic exercise training, AET)是目前最受推崇的训练方式,以中等强度训练作为标准运动方式,包括中等强度持续训练与中等强度间歇训练(medium intensity interval training, MIIT)。近年来,在 CHF 患者中实施高强度间歇训练(high intensity interval training, HIIT)、阻力训练(resistance training, RT)或吸气肌训练(inspiratory muscle training, IMT)逐渐成为研究的热点话题。Hornikx 等^[16]的研究表明,与 MIIT 标准训练相比,接受 HIIT 联合 RT 训练的 CHF 患者 VO_{2max} 水平更高。类似的组合运动训练研究不在少数,均发现与单项运动训练相比,组合运动训练似乎更有助于 CHF 患者的肌肉功能和预后恢复^[17]。值得我们关注的是,Laoutaris 等^[18]提出 AET+RT+IMT 相结合的运动训练假说(即 aerobic resistance inspiratory muscle training,简称 ARIS 假说),并通过多中心随机试验发现,AET+RT+IMT 相结合的训练方式在患者心功能及运动能力改善等方面较其他训练方式均体现出了不同的优势,这也是首次评价 CHF 患者使用三重运动方式的多中心随机试验。但该研究样本量小,且女性患者占比较少,未来应开展时间跨度长、男女人口比例平衡的随机对照试验,来验证组合运动方式在 CHF 患者运动干预治疗的领先地位^[19]。

3.2 营养治疗

CHF 患者常合并胃肠道水肿、肝充血及肠灌注

不足,从而引起厌食及消化不良。此外,一些治疗 CHF 的临床药物,也是引起患者厌食的潜在原因。厌食是 CHF 患者的常见症状,与肌肉质量和力量下降独立相关^[20]。CHF 患者静息能量消耗增加,会导致能量需求和消耗之间的负平衡状态,最终引起蛋白质-能量营养不良。而蛋白质能量代谢失衡也是肌少症的潜在发病机制之一,因此,补充蛋白质和(或)氨基酸对于 CHF 合并肌少症患者的预后具有重要意义。在几种骨骼肌形成所必需的氨基酸类型中,支链氨基酸所占比例最高,近年有研究推荐使用肌肉靶向口服营养补充剂(富含乳清蛋白、亮氨酸和维生素 D)作为肌少症的一线营养治疗方案^[21]。此外,亮氨酸可与维生素 D 协同作用,增强蛋白质的合成代谢,并降低心力衰竭患者的再入院率及死亡率。值得注意的是,最近的指南建议把低肌肉力量作为肌少症诊断的关键特征^[22],而不是瘦体质量和肌肉质量。某项荟萃分析表明^[23],补充蛋白质和(或)氨基酸并不能改善肌肉力量,但可能会增加 6 分钟步行距离、肌肉质量和生活质量,而运动训练以及蛋白质和(或)氨基酸的联合治疗可增强老年肌少症患者的肌肉力量^[24]。

3.3 药物干预

在 CHF 患者的一线治疗药物中,除血管紧张素 II 转换酶抑制剂及 β 受体阻滞剂外,近年来,血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)、他汀类药物、醛固酮受体拮抗剂、钙增敏剂及钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)等药物对肌少症的积极作用也日益凸显。既往研究表明,血管紧张素 II 转化酶抑制剂的抗氧化和抗炎功能对骨骼肌存在保护作用^[25],而 β 受体阻滞剂则通过减缓与交感神经激活增加的相关过程,抑制骨骼肌的消耗^[26]。Harada 等^[27]发现,与不使用治疗药物相比,ARB 与他汀类药物的联合应用与较高的骨骼肌指数有关,这也是首次有报道提出 ARB 与他汀类药物的联合应用可作为防治老年心血管病患者肌少症的候选药物。研究表明,醛固酮可通过刺激细胞内活性氧的产生来抑制体外肌生成。依普利酮作为一种新型选择性醛固酮受体拮抗剂,可阻断醛固酮诱导的氧化应激,并显著降低醛固酮对体外肌细胞生成的抑制作用^[28]。此外,左西孟旦作为一种钙增敏剂,临床多用于急性失代偿 CHF 患者的血流动力学稳定。Wang 等^[29]的研究结果表明,左西孟旦可通过多种作用途径提高 CHF 合并肌少症小鼠的运动能力。因此,左西孟旦可能是治疗 CHF 合并肌少症的潜在药物。Nambu 等^[30]研究了 SGLT2 抑制剂给药对心肌梗死诱导后心力衰竭小鼠模型中

运动耐力、骨骼肌线粒体功能以及脂肪酸氧化的影响,结果表明 SGLT2 抑制剂可作为通过改善骨骼肌中线粒体脂肪酸氧化来对抗心力衰竭运动耐力降低的新疗法。

3.4 激素干预

CHF 患者常合并多种激素紊乱,导致多激素代谢缺乏综合征,出现睾酮水平降低、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 缺乏、维生素 D 缺乏以及甲状腺激素水平下降等^[31]。而激素水平的变化同样参与肌少症的发生和发展,因此,激素药物可作为目前 CHF 合并肌少症治疗的新靶点。睾酮治疗对 CHF 患者的作用机制尚不明确。既往研究指出,睾酮治疗可改善 CHF 患者的运动能力和肌肉性能。Salzano 等^[32]的研究证明生长激素和睾酮的联合替代治疗对患有多种激素缺乏的心力衰竭患者具备安全性和有效性。但最近的研究表明,生理范围内的睾酮补充与 CHF 患者的运动能力、心功能及生活质量改善无显著相关性^[33],且睾酮替代治疗对激素缺乏 CHF 患者的病情改善及使用安全性也存在一定争议^[34]。胰岛素、生长激素及 IGF-1 均与骨骼肌中的众多合成代谢途径有关。IGF-1 是生长激素产生生理效应所必需的配体,研究表明,生长激素和 IGF-1 与老年人肌少症有关^[35]。而 CHF 患者常合并 2 型糖尿病和胰岛素抵抗,会导致 IGF-1 水平明显下降,从而引起 CHF 患者出现骨骼肌功能障碍。IGF-1 以不同的亚型存在,可能在骨骼肌中发挥不同的作用。Ascenzi 等^[36]研究了两种完整的前肽(IGF-1Ea、IGF-1Eb)在老龄化转基因小鼠骨骼肌中的作用,发现 IGF-1Ea 或 IGF-1Eb 的肌肉局部表达可抵消肌少症,且不会引起明显的副作用,也不会影响动物的寿命。Ghrelin 是一种产生于胃底区的多肽,其功能主要为增加食物摄入量、促进胃运动及释放生长激素。老年心力衰竭患者的 Ghrelin 水平通常较低,尤其是合并肌少症患者。数据显示,静脉补充 Ghrelin 或其类似物可改善心力衰竭患者的运动能力和肌肉性能^[37]。因此,Ghrelin 可能是心力衰竭合并肌少症患者一种治疗选择。研究表明,褪黑素的使用可逆转与 CHF 相关的主要病理过程,如氧化应激、心肌纤维化和心肌重塑等^[38]。Hoseini 等^[39]的研究表明,口服褪黑激素可降低氨基末端脑钠肽前体水平并改善射血分数降低型心力衰竭患者的生活质量。此外,褪黑激素具备良好的抗氧化和清除自由基能力,这也为其在肌少症治疗中的应用提供了可能^[43]。

4 小结

肌少症的筛查工具种类繁多,且不同筛查工具

的准确性也存在差异,仍需要大规模的随机对照试验对各种筛查工具进行横向对比,采取适当的早期筛查及干预措施,以最大程度降低疾病不良后果。针对 CHF 合并肌少症的治疗,在 CHF 常规临床治疗的基础性上辅以营养补充结合运动治疗,可在一定程度上改善 CHF 患者的肌肉质量及肌肉力量。此外,药物和激素干预的积极作用也日益凸显,几种治疗方式的联合干预或许有助于更好地指导 CHF 合并肌少症的治疗,但有效性和安全性仍需进一步验证。总之,未来需要进一步建立 CHF 合并肌少症的早期评估方法和综合治疗策略,以延缓 CHF 患者肌少症的进展,提高患者的生活质量和远期生存率。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, *et al.* Impaired exercise tolerance in heart failure: role of skeletal muscle morphology and function[J]. Curr Heart Fail Rep, 2018, 15(6): 323-331. DOI: 10.1007/s11897-018-0408-6.
- [3] Zhang Y, Zhang J, Ni W, *et al.* Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(2): 1007-1017. DOI: 10.1002/ehf2.13255.
- [4] Konishi M, Akiyama E, Matsuzawa Y, *et al.* Prognostic impact of muscle and fat mass in patients with heart failure[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(3): 568-576. DOI: 10.1002/jcsm.12702.
- [5] Mo YH, Zhong J, Dong X, *et al.* Comparison of three screening methods for sarcopenia in community-dwelling older persons[J]. J Am Med Dir Assoc, 2021, 22(4): 746-750. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.05.041.
- [6] Zhou J, Li T, Chen X, *et al.* Comparison of the diagnostic value of SARC-F and its three modified versions for screening sarcopenia in Chinese community-dwelling older adults[J]. J Nutr Health Aging, 2022, 26(1): 77-83. DOI: 10.1007/s12603-021-1718-z.
- [7] Kurita N, Wakita T, Kamitani T, *et al.* SARC-F validation and SARC-F+EBM derivation in musculoskeletal disease: the SPSS-OK study[J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(8): 732-738. DOI: 10.1007/s12603-019-1222-x.
- [8] Krzymińska-Siemaszkó R, Deskur-Śmielecka E, Kaluźniak-Szymanowska A, *et al.* Comparison of diagnostic performance of SARC-F and its two modified versions (SARC-CalF and SARC-F+EBM) in community-dwelling older adults from Poland[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15: 583-594. DOI: 10.2147/CIA.S250508.
- [9] Yang M, Hu X, Xie L, *et al.* Comparing mini-sarcopenia risk assessment with SARC-F for screening sarcopenia in community-dwelling older adults[J]. J Am Med Dir Assoc, 2019, 20(1): 53-57. DOI: 10.1016/j.jamda.2018.04.012.
- [10] Yang M, Lu J, Jiang J, *et al.* Comparison of four sarcopenia screening tools in nursing home residents[J]. Aging Clin Exp Res, 2019, 31(10): 1481-1489. DOI: 10.1007/s40520-018-1083-x.
- [11] Chen X, Hou L, Zhang Y, *et al.* The accuracy of the Ishii score chart in predicting sarcopenia in the elderly community in Chengdu[J].

- BMC Geriatr, 2021, 21(1): 296. DOI: 10.1186/s12877-021-02244-4.
- [12] Lin X, Li M, Li Z, *et al.* Evaluation of four methods for the assessment of sarcopenia in older adults in nursing homes[J]. J Nutr Health Aging, 2021, 25(9): 1119–1123. DOI: 10.1007/s12603-021-1680-9.
- [13] Zhao W, Lu M, Wang X, *et al.* The role of sarcopenia questionnaires in hospitalized patients with chronic heart failure[J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(2): 339–344. DOI: 10.1007/s40520-020-01561-9.
- [14] 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. DOI: 10.1093/gerona/glt011.
- [15] Cho J, Choi Y, Sajgalik P, *et al.* Exercise as a therapeutic strategy for sarcopenia in heart failure: insights into underlying mechanisms[J]. Cells, 2020, 9(10): 2284. DOI: 10.3390/cells9102284.
- [16] Hornikx M, Buys R, Cornelissen V, *et al.* Effectiveness of high intensity interval training supplemented with peripheral and inspiratory resistance training in chronic heart failure: a pilot study[J]. Acta Cardiol, 2020, 75(4): 339–347. DOI: 10.1080/00015385.2019.1591676.
- [17] Jesus IC, Menezes Junior FJ, Bento PCB, *et al.* Effect of combined interval training on the cardiorespiratory fitness in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Braz J Phys Ther, 2020, 24(1): 8–19. DOI: 10.1016/j.bjpt.2019.04.001.
- [18] Laoutaris ID, Piotrowicz E, Kallistratos MS, *et al.* Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the ‘optimum’ exercise programme for patients with chronic heart failure; ARISTOS-HF randomized clinical trial[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(15): 1626–1635. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa091.
- [19] Davos CH. Is ARIS(aerobic/resistance/inspiratory muscle training) the optimal exercise training programme for chronic heart failure patients? [J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(15): 1636–1638. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab031.
- [20] İlhan B, Bahat G, Erdoğan T, *et al.* Anorexia is independently associated with decreased muscle mass and strength in community dwelling older adults[J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(2): 202–206. DOI: 10.1007/s12603-018-1119-0.
- [21] Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, *et al.* Whey protein, leucine- and vitamin-D-enriched oral nutritional supplementation for the treatment of sarcopenia[J]. Nutrients, 2022, 14(7): 1524. DOI: 10.3390/nu14071524.
- [22] 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.
- [23] Nichols S, McGregor G, Al-Mohammad A, *et al.* The effect of protein and essential amino acid supplementation on muscle strength and performance in patients with chronic heart failure: a systematic review[J]. Eur J Nutr, 2020, 59(5): 1785–1801. DOI: 10.1007/s00394-019-02108-z.
- [24] Gielen E, Beckwée D, Delaere A, *et al.* Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. Nutr Rev, 2021, 9(2): 121–147. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa011.
- [25] Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, *et al.* ACE inhibitors as a therapy for sarcopenia — evidence and possible mechanisms[J]. J Nutr Health Aging, 2008, 12(7): 480–485. DOI: 10.1007/BF02982709.
- [26] Clark AL, Coats AJS, Krum H, *et al.* Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(4): 549–556. DOI: 10.1002/jcsm.12191.
- [27] Harada H, Nishiyama Y, Niiyama H, *et al.* Angiotensin II receptor blocker and statin combination therapy associated with higher skeletal muscle index in patients with cardiovascular disease: a retrospective study[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(1): 89–96. DOI: 10.1111/jcpt.13540.
- [28] Lee JY, Kim DA, Choi E, *et al.* Aldosterone inhibits *in vitro* myogenesis by increasing intracellular oxidative stress *via* mineralocorticoid receptor[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2021, 36(4): 865–874. DOI: 10.3803/EnM.2021.1108.
- [29] Wang D, Song M, Shen LF, *et al.* Exercise capacity is improved by levosimendan in heart failure and sarcopenia *via* alleviation of apoptosis of skeletal muscle [J]. Front Physiol, 2022, 12: 786895. DOI: 10.3389/fphys.2021.786895.
- [30] Nambu H, Takada S, Fukushima A, *et al.* Empagliflozin restores lowered exercise endurance capacity *via* the activation of skeletal muscle fatty acid oxidation in a murine model of heart failure[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 866: 172810. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172810.
- [31] Cittadini A, Salzano A, Iacoviello M, *et al.* Multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome predicts outcome in heart failure: the T.O.S.C.A. Registry[J]. Eur J Prev Cardiol, 2021, 28(15): 1691–1700. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab020.
- [32] Salzano A, Marra AM, Arcopinto M, *et al.* Combined effects of growth hormone and testosterone replacement treatment in heart failure[J]. ESC Heart Fail, 2019, 6(6): 1216–1221. DOI: 10.1002/ehf2.12520.
- [33] Tao J, Liu X, Bai W. Testosterone supplementation in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 110. DOI: 10.3389/fendo.2020.00110.
- [34] Gagliano-Jucá T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(9): 555–574. DOI: 10.1038/s41569-019-0211-4.
- [35] Bian A, Ma Y, Zhou X, *et al.* Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1): 214. DOI: 10.1186/s12891-020-03236-y.
- [36] Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, *et al.* Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia[J]. Aging Cell, 2019, 18(3): e12954. DOI: 10.1111/accel.12954.
- [37] Saitoh M, Ebner N, von Haehling S, *et al.* Therapeutic considerations of sarcopenia in heart failure patients[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2018, 16(2): 133–142. DOI: 10.1080/14779072.2018.1424542.
- [38] Sadeghi M, Khosrawi S, Heshmat-Ghahdarjani K, *et al.* Effect of melatonin on heart failure: design for a double-blinded randomized clinical trial[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5): 3142–3150. DOI: 10.1002/ehf2.12829.
- [39] Hoseini SG, Heshmat-Ghahdarjani K, Khosrawi S, *et al.* Melatonin supplementation improves N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results from MeHR trial, a randomized clinical trial[J]. Clin Cardiol, 2022, 45(4): 417–426. DOI: 10.1002/clc.23796.
- [40] Salucci S, Taurone S, Burattini S, *et al.* Melatonin role in skeletal muscle disorders[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(2): 1024–1033. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24672.