

· 综 述 ·

最有前途的肌少症生化检查方法:D₃-肌酸稀释法

任燕¹,陈善萍²,周莉华²,王凌霄²,严雪丹¹,杨永学^{2*}

(¹川北医学院临床医学系,四川 南充 637000;²成都中医药大学附属第五人民医院老年医学科,成都 610000)

【摘 要】 肌少症是一种与增龄有关,进行性、全身性的骨骼肌疾病。目前肌少症相关研究几乎都是以测量瘦体质量或无脂肪体质量来替代骨骼肌质量,而不是真正的直接测量骨骼肌质量。生物阻抗分析(BIA)、双能X线吸收法(DXA)、计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)、超声检查等肌少症相关的常用骨骼肌测量方法各有缺陷,他们多数属于间接测量纯解剖骨骼肌质量的指标,少数属于直接测量纯解剖肌量指标。D₃-肌酸稀释法是目前最有前途的直接测量功能性肌量方法,该方法可以直接准确测量肌酸池大小和骨骼肌质量,反映骨骼肌功能,有望成为肌少症最有前途的生化检查方法,弥补目前常用方法存在的缺陷。

【关键词】 肌少症;D₃-肌酸稀释法;生化标志物;骨骼肌质量

【中图分类号】 R746.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.05.080

Most promising biochemical test for sarcopenia: D₃-creatine dilution

REN Yan¹, CHEN Shan-Ping², ZHOU Li-Hua², WANG Ling-Xiao², YAN Xue-Dan¹, YANG Yong-Xue^{2*}

(¹Faculty of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ²Department of Geriatrics, the Fifth People's Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China)

【Abstract】 Sarcopenia is an age-associated, progressive and generalised skeletal muscle disorder. However, almost every study about sarcopenia is concerning on measurement of lean body mass or fat-free mass rather than skeletal muscle mass. Bioelectrical impedance analysis (BIA), dual energy X-ray absorptiometry (DXA), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and ultrasound examination are all commonly used methods of skeletal muscle measurement for sarcopenia, but all of them are flawed. Most of them are indirect measurement of simple indexes for anatomical skeletal muscle mass, and a few are direct measurement of index as anatomical muscle mass. D₃-creatine dilution, however, is the most promising approach to directly measuring skeletal muscle mass. It provides a direct and accurate measurement of creatine pool size and skeletal muscle mass, and also can reflect skeletal muscle function. It is expected to be the most promising biochemical examination for sarcopenia, which can make up for the defects of the current common methods.

【Key words】 sarcopenia; D₃-creatine dilution; biochemical marker; skeletal muscle mass

This work was supported by the Project of Scientific Research of Sichuan Health and Family Planning Commission (17PJ434).

Corresponding author: YANG Yong-Xue, E-mail:yyxwj@126.com

肌少症是一种进行性、全身性的骨骼肌疾病,与发生跌倒、衰弱、失能和死亡等不良结果可能性增加有关^[1],损害患者的整体生活质量^[2],加重社会医疗负担^[3],其三个核心诊断标准是低肌肉数量和质量、低肌力和低体能^[1]。最新的肌少症诊断标准强调肌肉功能,而临床目前尚无直接测量功能性肌量的方法应用。目前临床常用的骨骼肌检查手段包括生物阻抗分析(bioelectrical impedance analysis,

BIA)、双能X线吸收法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查、超声检查^[1,4]。BIA、DXA都是通过间接评估纯解剖肌量来实现肌量的测定,准确性有限,而直接评估纯解剖肌肉质量的超声、MRI及CT影像学检查亦有其局限性。这5种临床常用的方法都是仪器检查,而生化检查在临床上还未得

收稿日期:2020-05-03;接受日期:2020-06-11

基金项目:四川省卫生与计划生育委员会科研课题(17PJ434)

通信作者:杨永学, E-mail:yyxwj@126.com

到应用。 D_3 -肌酸稀释法(D_3 -creatine dilution)是一种可以直接评估功能性肌量(可精确评估具有功能的肌细胞质量)的生化检查方法,检查者只需口服 D_3 -肌酸后通过测量尿中的 D_3 -肌酐等来评估具有功能的肌细胞质量,被认为是目前最有前途的骨骼肌测量方法^[4,5],有望成为肌少症最有前途的生化检查方法,可弥补BIA、DXA、CT、MRI、超声等方法存在的缺陷。

本文对肌少症目前常用的肌肉质量测定方法进行简要介绍,并重点对 D_3 -肌酸稀释法相关的文献研究进行回顾,为预测肌少症的发生、发展及辅助诊断提供一种无创、简单、易行、便宜的方法,以期对肌少症早期诊断、特异性诊断、严重性分级和靶向治疗等提供新的有效方法。

1 CT/MRI

两者都是临床常用的高分辨率影像学技术,可提供脂肪、肌肉的横断面测量。数个CT或MRI横断面的三维重建可以评估各个部位肌肉、脂肪、全身骨骼肌及脂肪浸润肌肉的程度^[5],是直接测量的纯解剖肌量的评估指标,可以精确评估单个肌肉群减少情况,准确性高,故CT/MRI检查常作为肌少症中骨骼肌质量研究的金标准来校准其他方法。受限于全身CT/MRI价格,一般临床不提供全身骨骼肌的整体评估,通常仅测量单个肌群,而全身测量只在特定的科研工作中才会使用。由于费用较高,场所固定,辐射暴露(CT)等限制了其在大规模社区筛查随访及大型临床流行病学调研的使用^[6-8],亦不适用于极度肥胖、不宜搬动、无法平躺及体内含有金属材料的受检者。

2 BIA

BIA是根据人体的导电性来间接估计肌量,根据不同组织的电导率差异来量化身体组织的成分^[1,5,6],该方法具有经济、可床旁使用、无辐射、易于携带、无创、操作简单及用时短等优点^[9]。但所有BIA评估的肌肉质量参数都依赖于其参考方法(常用的有MRI或DXA)的研究产生的方程,特定设备的BIA方程和截点只适用于特定人群和设备,缺乏标准化限制了BIA评估肌肉质量的准确性,不同人群,种族,年龄,非肌肉的软组织含量(脂肪、筋膜、结缔组织等),机体含水量变化(慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏疾病和癌症等慢性疾病患者),环境温度及体内电解质情况等均可影响其准确性,并且体内有金属或电子装置植入物者亦无法使用该方法^[1,8,10]。

3 DXA

DXA是临床常用的评估骨骼肌的方法,通过人体两种不同能量的X线衰减而直接测量脂肪和骨矿物质含量,然后通过减去骨量和脂肪两项确定瘦肉质量,作为替代直接肌肉质量测量的方法。本法主要是用于测量骨密度诊断骨质疏松症,并不专门用作评估肌肉质量,其测量的瘦质量包含了真正的肌肉质量,内脏器官(肝、肺和肠道等),筋膜,结缔组织,神经组织等非骨和非脂肪软组织,导致该方法常常高估实际肌肉质量^[11],在肌少症测量方面准确性仍欠佳,且作为大型设备,不适合社区临床流行病学调研,不适用于体内存在造影剂或放射性元素、过度肥胖及体内含水量过多者^[6,12,13]。

4 超 声

超声测定骨骼肌的原理是声波通过皮肤表面,然后反射到底层的骨骼肌和骨界面,通过超声探头捕获返回的声波或回波^[4,5,10]。MRI、CT和DXA这些大型设备不适合床旁使用,因此它们在身体衰弱无法移动的老年人中的使用受限,而超声可以实现该类患者的床旁检查^[14]。超声评估简单、安全、便携、无创、可评估各个部位的肌肉质量、适用于大型社区流行病学调查及所有人群,但超声评估肌少症目前还缺乏标准化的评估方案,易受到操作者的主观影响,不适用于过度肥胖者^[15]。

5 D_3 -肌酸稀释法

5.1 原理

D_3 -肌酸稀释法是一种简单、临床可行的新的全身肌肉质量直接评估方法^[7],其测量骨骼肌的原理如下。(1)全身95%的肌酸存在于骨骼肌,骨骼肌自身无法合成肌酸^[16,17],人体肌酸通过饮食直接摄取或体内肝脏和肾脏合成。(2)肌酸分为游离型肌酸和磷酸化型肌酸^[18],两者构成肌酸池。(3) D_3 -肌酸是一种生物利用度近乎100%的稳定同位素标记肌酸^[19],受检者口服给药 D_3 -肌酸30 mg^[20]后几乎全部被主动转运进入骨骼肌,并被骨骼肌内肌酸池中未标记的肌酸稀释(也存在部分人群口服 D_3 -肌酸后少量 D_3 -肌酸直接经尿液溢出)。(4)每天机体约2%的肌酸会通过不可逆的非酶反应转化为肌酐,且肌酐不在体内存储和使用^[17]。即口服给药后肌酸池内约2%的肌酸(包括一定量的 D_3 -肌酸和未标记的肌酸)不可逆地代谢为 D_3 -肌酐和未标记肌酐,然后他们经骨骼肌扩散到血浆和尿液中,最后

从尿液排出^[6,18]。(5)给药 48 h 后尿中 D₃-肌酐富集处于稳态,并保持稳定约 48 h^[20],故给药 48~96 h 后采用空腹单次尿液样本通过测定同位素标记的 D₃-肌酐与总的肌酐之比(即 D₃-肌酐富集比)可得到 D₃-肌酐对肌酸池中未标记的肌酸的稀释度,从而得出肌酸的总量^[13]。(6)已知肌酸在骨骼肌中的浓度恒定,约为 4.3 g/kg 肌重^[16],通过换算即可得出骨骼肌质量。

5.2 计算步骤和公式^[19-21]

(1)仪器测定尿液中的 D₃-肌酐、肌酐、溢出 D₃-肌酸含量,采用液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS)测定出尿液中 3 者的含量。(2)计算尿液总肌酐。尿液总肌酐=D₃-肌酐+尿液中未标记的肌酐。(3)计算尿液中 D₃-肌酐富集比,用过量摩尔百分比(mole percent excess, MPE)表示。MPE=尿液中 D₃-肌酐/尿液总肌酐×100%。(4)计算肌酸池大小。肌酸池(g)=(131.1/134.1)×[口服 D₃-肌酸(g)-溢出 D₃-肌酸(g)]/MPE。公式中 131.1/134.1 为未标记的肌酸分子量与 D₃-肌酸分子量之比。(5)计算全身骨骼肌质量(skeletal muscle mass, SMM)。骨骼肌质量(kg)=肌酸池大小(g)/4.3。在应用中 SMM 可使用体质量(SMM/体质量)调整其结果,校正体质量对其的影响。

5.3 影响因素

单位体积的骨骼肌肌酸含量在不同性别及有无锻炼的人群中无明显差别^[18],并且在相对稳定的慢性疾病中亦发现单位体积的骨骼肌肌酸含量亦无明显变化^[22](除非慢性疾病急剧恶化^[18]或原发性肌肉疾病如肌营养不良^[23])。骨骼肌肌酸含量主要影响因素来自于饮食差异或直接补充肌酸,如严格的素食者最高可降低 15%^[24],而高剂量肌酸补充者会增加高达 15%肌酸含量甚至更高^[25]。实际上大多数非极端饮食和肌酸补充的情况下机体会抑制或促进内源性肝脏或肾脏合成肌酸量以达到一个相对恒定状态,故大多数情况下单位骨骼肌体积内的肌酸量是恒定的,通过肌酐富集比得到的值稳定可靠。

5.4 目前应用和前景

1970 年 Kreisberg 等^[21]使用¹⁴C 同位素标记的肌酸对人体肌酸池总大小进行估算,并测量骨骼肌活检组织中同位素富集度以确定人类的肌酸池大小,但¹⁴C 具有放射性。2012~2014 年有学者基于类似原理使用 D₃-肌酸对小鼠^[19,26]和人类^[20]肌酸池总大小进行估算,后续该方法分别在运动员^[27]、老年人、充血性心力衰竭和慢性阻塞性肺疾病^[11]等方面验证了其有效性及准确性。我国 D₃-肌酸稀释

法应用相关文献报道很少,目前还仅限于动物实验。越来越多的研究表明肌肉质量减少与多种不良结果之间有很强的相关性,如在老年人、肌少型肥胖、癌症、心力衰竭及慢性肾功能衰竭患者中,肌肉质量减少与发病率、住院率和死亡率的增加有关^[28-30],故准确评估人体骨骼肌质量至关重要。D₃-肌酸稀释法提供了一种准确、无创、简单、不受机体水分影响、不受机体金属物质及电子植入物影响的功能性骨骼肌细胞质量评估方法。Clark 等^[11,19,20,27]研究显示 D₃-肌酸稀释法在骨骼肌测量上具有良好的准确性,偏差小于 DXA,甚至可与 MRI 媲美,能弥补 CT/MRI 全身扫描费用贵、辐射暴露(CT)、存在不适于检查者的缺陷,适用人群广泛(本检查方法依靠测 D₃肌酸达到稳态后的单次尿样本 D₃-肌酐富集比,不依赖于肌酐清除率或肾功能,推测肾功能受损者也可使用该方法^[20])。Duchowny 等^[13]研究表明 D₃-肌酸评估的肌肉质量比 DXA 更合适、更准确。作为 D₃-肌酸稀释法测量的一个重要参数,肌酸池与骨骼肌功能密切相关,肌节中肌酸和磷酸肌酸位于 Z 盘和 A 带附近^[31],与非收缩性成分无关,故该参数可以排除骨骼肌间浸润的脂肪和纤维组织等的干扰。脂肪和纤维组织都随年龄增长而增加,使 DXA 评估肌少症的准确性降低,而 D₃-肌酸稀释法应用在老年人及肥胖患者中比 DXA 的偏倚更小^[18,20],可直接评估在增龄、不活动、运动者、疾病者中的骨骼肌质量及其变化^[26,32]。DXA 评估的瘦体质量与老年生活质量及不良事件(低体能、跌倒、骨折、住院率等)的关系并不一致^[29],然而使用 D₃-肌酸稀释法评估却表现出低肌肉质量/体质量与体能、跌倒等不良事件有很好的相关性^[7,13]。D₃-肌酸稀释法不受体内水分变化、金属物质及电子装置等影响,比 BIA、DXA 更准确,适用于多种原因所致的恶病质患者的肌少症评估^[32],能更好地反映肌少症在增龄相关的功能丧失和慢性疾病病因中的相关作用^[6,18,20,22,27]。该方法的局限性是只能整体评估全身骨骼肌质量和功能情况,不能像 CT/MRI 等能反映肌肉横截面、单个肌群或全身骨骼肌分布情况。不同的评估方法将导致不同的肌肉减少症患病率,因此可能对预防或治疗策略产生重大影响^[33]。目前肌少症诊断中骨骼肌质量评估没有一种技术可以满足所有要求^[33],因此仅使用单一方法评估骨骼肌质量可能成为老年人失能和慢性疾病的一个强大的危险因素^[6],故需要多种方法^[18]联合使用来评估全身骨骼肌功能、骨骼肌肌群及脂肪等分布情况。

6 总 结

D₃-肌酸稀释法为临床应用提供了一种无创、简单、易操作、费用相对低、不受机体水分影响、可准确评估全身具有功能的肌细胞质量的生化检查方法,极有可能是肌少症目前最有前途的生化检查方法,为预测肌少症的发生、发展、严重程度分级、辅助诊断,甚至促进未来肌少症相关的靶向治疗提供新的方法。未来我们还需要更多的大样本的队列研究、临床随机对照试验等探讨其在肌少症诊断中的作用。本文重点对 D₃-肌酸稀释法相关的文献研究进行回顾,可知它不受水分、骨骼肌中的脂肪和纤维组织等非收缩成分的干扰,可以弥补 CT/MRI 检查的缺陷,可能在老年人、肥胖者中评估较 BIA、DXA 等方法更准确,可能更好地反映肌少症在增龄相关的功能丧失、慢性疾病等病因中的相关作用,可直接评估在增龄、不活动、运动者、疾病者中的骨骼肌质量及其变化,其在未来的研究及临床应用中都有独特优势。但该方法只是整体评估全身骨骼肌质量和功能情况。总的来说,目前肌少症诊断中骨骼肌质量的评估没有一种技术可以满足所有要求,未来肌少症中骨骼肌质量评估需联合使用包括 D₃-肌酸稀释法在内的骨骼肌测量方法,以更准确地反映骨骼肌功能、质量及各个部位骨骼肌分布情况,更准确地预测肌少症患者的发生、发展、预后等情况,以期早诊断、早干预和早治疗。

【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] Tsekoura M, Kastrinis A, Katsoulaki M, *et al.* Sarcopenia and its impact on quality of life[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 987: 213–218. DOI: 10.1007/978-3-319-57379-3_19.
- [3] Mijnders DM, Luiking YC, Halfens RJG, *et al.* Muscle, health and costs: a glance at their relationship[J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22(7): 766–773. DOI: 10.1007/s12603-018-1058-9.
- [4] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2636–2646. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31138-9.
- [5] Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, *et al.* Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(4): 355–366. DOI: 10.1017/s0029665115000129.
- [6] Evans WJ, Hellerstein M, Orwoll E, *et al.* D₃-creatine dilution and the importance of accuracy in the assessment of skeletal muscle mass[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(1): 14–21. DOI: 10.1002/jcsm.12390.
- [7] Cawthon PM, Orwoll ES, Peters KE, *et al.* Strong relation between muscle mass determined by D₃-creatine dilution, physical performance, and incidence of falls and mobility limitations in a prospective cohort of older men[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(6): 844–852. DOI: 10.1093/gerona/gly129.
- [8] Guglielmi G, Ponti F, Agostini M, *et al.* The role of DXA in sarcopenia[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(6): 1047–1060. DOI: 10.1007/s40520-016-0589-3.
- [9] Sergi G, De Rui M, Veronese N, *et al.* Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(4): 667–673. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.07.010.
- [10] Stringer HJ, Wilson D. The role of ultrasound as a diagnostic tool for sarcopenia[J]. *J Frailty Aging*, 2018, 7(4): 258–261. DOI: 10.14283/jfa.2018.24.
- [11] Clark RV, Walker AC, Miller RR, *et al.* Creatine(methyl-d₃) dilution in urine for estimation of total body skeletal muscle mass: accuracy and variability *vs.* MRI and DXA[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2018, 124(1): 1–9. DOI: 10.1152/jappphysiol.00455.2016.
- [12] Schaap LA. D₃-creatine dilution to assess muscle mass[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(6): 842–843. DOI: 10.1093/gerona/gly180.
- [13] Duchowny KA, Peters KE, Cummings SR, *et al.* Association of change in muscle mass assessed by D₃-creatine dilution with changes in grip strength and walking speed[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(1): 55–61. DOI: 10.1002/jcsm.12494.
- [14] Abe T, Loenneke JP, Thibaud RS. Morphological and functional relationships with ultrasound measured muscle thickness of the lower extremity: a brief review[J]. *Ultrasound*, 2015, 23(3): 166–173. DOI: 10.1177/1742271x15587599.
- [15] Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, *et al.* The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(5): 702–712. DOI: 10.1002/jcsm.12210.
- [16] Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation[J]. *Sports Med*, 1994, 18(4): 268–280. DOI: 10.2165/00007256-199418040-00005.
- [17] Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(3): 1107–1213. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.3.1107.
- [18] Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation[J]. *Sports Med*, 1994, 18(4): 268–280. DOI: 10.2165/00007256-199418040-00005.
- [19] Stimpson SA, Turner SM, Clifton LG, *et al.* Total-body creatine pool size and skeletal muscle mass determination by creatine-(methyl-D₃) dilution in rats[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2012, 112(11): 1940–1948. DOI: 10.1152/jappphysiol.00122.2012.
- [20] Clark RV, Walker AC, O'Connor-Semmes RL, *et al.* Total body skeletal muscle mass: estimation by creatine(methyl-d₃) dilution in humans[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2014, 116(12): 1605–1613. DOI: 10.1152/jappphysiol.00045.2014.
- [21] Kreisberg RA, Bowdoin B, Meador CK. Measurement of muscle

- mass in humans by isotopic dilution of creatine-¹⁴C[J]. J Appl Physiol, 1970, 28(3): 264–267. DOI: 10.1152/jappl.1970.28.3.264.
- [22] Weber MA, Krakowski-Roosen H, Schröder L, *et al.* Morphology, metabolism, microcirculation, and strength of skeletal muscles in cancer-related cachexia[J]. Acta Oncol, 2009, 48(1): 116–124. DOI: 10.1080/02841860802130001.
- [23] Fitch CD, Sinton DW. A study of creatine metabolism in diseases causing muscle wasting[J]. J Clin Invest, 1964, 43(3): 444–452. DOI: 10.1172/jci104929.
- [24] Wang Z, Zhu S, Wang J, *et al.* Whole-body skeletal muscle mass: development and validation of total-body potassium prediction models[J]. Am J Clin Nutr, 2003, 77(1): 76–82. DOI: 10.1093/ajcn/77.1.76.
- [25] Safdar A, Yardley NJ, Snow R, *et al.* Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation[J]. Physiol Genomics, 2008, 32(2): 219–228. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00157.2007.
- [26] Stimpson SA, Leonard MS, Clifton LG, *et al.* Longitudinal changes in total body creatine pool size and skeletal muscle mass using the D₃-creatine dilution method[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2013, 4(3): 217–223. DOI: 10.1007/s13539-013-0110-1.
- [27] Morris-Paterson TE, Stimpson SA, Miller RR, *et al.* Total body skeletal muscle mass estimated by magnetic resonance imaging and creatine(methyl-d₃) dilution in athletes[J]. Scand J Med Sci Sports, 2020, 30(3): 421–428. DOI: 10.1111/sms.13585.
- [28] McCabe N, Butler J, Dunbar SB, *et al.* Six-minute walk distance predicts 30-day readmission after acute heart failure hospitalization[J]. Heart lung, 2017, 46(4): 287–292. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.04.001.
- [29] Cawthon PM, Fox KM, Gandra SR, *et al.* Do muscle mass, muscle density, strength, and physical function similarly influence risk of hospitalization in older adults? [J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(8): 1411–1419. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02366.x.
- [30] Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, *et al.* Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study[J]. Lancet Oncol, 2008, 9(7): 629–635. DOI: 10.1016/s1470-2045(08)70153-0.
- [31] Hill DK. The location of creatine phosphate in frog's striated muscle[J]. J Physiol, 1962, 164(1): 31–50. DOI: 10.1113/jphysiol.1962.sp007000.
- [32] Ebner N, Anker SD, von Haehling S. Recent developments in the field of cachexia, sarcopenia, and muscle wasting: highlights from the 11th Cachexia Conference[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(1): 218–225. DOI: 10.1002/jcsm.12408.
- [33] Buckinx F, Landi F, Cesari M, *et al.* Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(2): 269–278. DOI: 10.1002/jcsm.12268.

(编辑: 连学飞)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》调整文末参考文献著录格式

自 2017 年 1 月起, 本刊调整录用稿件的文末参考文献著录格式: (1) 中文参考文献采用中英文双语著录, 中文在前, 英文在后; (2) 参考文献如有“数字对象唯一标识符(DOI)”编码, 应著录, 列于末尾。

示例:

- [1] Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, *et al.* Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(24): 2673–2682. DOI: 10.1001/jama.2016.7050.
- [2] 李葳, 邓雅丽, 卓琳, 等. 阿司匹林对于心血管疾病一级预防的效果及安全性的系统综述及 meta 分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(12): 896–901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.
- Li W, Deng YL, Zhuo L, *et al.* Effect and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(12): 896–901. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.12.215.

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: zhlnldqg@mode301.cn