

· 综述 ·

肌少症的血清生物标志物

景海蓉^{1,2}, 陈雅雯^{1,3}, 付泓博¹, 张闻怡¹, 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;²四川省绵阳市三台县人民医院老年医学科,四川 三台 621100;³四川省德阳市人民医院内分泌代谢及老年病科,四川 德阳 618000)

【摘要】 肌少症是一种以肌肉量减少、伴有肌肉力量和(或)躯体功能减退为特征的老年综合征。近年来肌少症已成为老年医学研究的热点,对肌少症血清生物标志物的探索也取得了新进展。本文全面综述了肌少症的相关血清生物标志物,除传统的炎症相关生物标志物外,重点探讨了肌肉特异性生物标志物、氧化应激相关生物标志物、营养相关生物标志物、内分泌相关生物标志物、神经肌肉连接(NMJ)功能障碍相关生物标志物、小分子核糖核酸(MicroRNA)标志物等对诊断肌少症的潜在价值。鉴于肌少症的表型和致病机制复杂,难以通过单一生物标志物反映,整合多种生物标志物和其他临床特征的临床预测模型是未来研究的方向。

【关键词】 肌少症;生物标志物;骨骼肌减少症;肌肉衰减综合征

【中图分类号】 R685 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.08.133

Serum biomarkers for sarcopenia

JING Hai-Rong^{1,2}, CHEN Ya-Wen^{1,3}, FU Hong-Bo¹, ZHANG Wen-Yi¹, YANG Ming^{1,4,5*}

(¹Center of Gerontology and Geriatrics, ⁴National Clinical Research Center for Geriatrics, ⁵Precision Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; ²Department of Geriatrics, Santai People's Hospital of Mianyang City, Santai 621100, Sichuan Province, China; ³Department of Endocrine Metabolism and Geriatrics, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan Province, China)

【Abstract】 Sarcopenia is a geriatric syndrome characterized by reduced muscle mass combined with decreased muscle strength and/or decreased physical performance. In recent years, sarcopenia has become a hot topic in geriatric research, and new achievements have been made in the exploration of serum biomarkers for sarcopenia. In this article, we review the serum biomarkers associated with sarcopenia, and focus on muscle-specific biomarkers, oxidative stress-related biomarkers, nutrition-related biomarkers, endocrine-related biomarkers, neuromuscular junction (NMJ)-dysfunction-related biomarkers, and microRNA markers in addition to traditional inflammation-related biomarkers. The phenotype and pathogenic mechanisms of sarcopenia are complex, therefore, it is difficult to identify sarcopenia based on a single biomarker. Clinical prediction models based on integrating multiple biomarkers and other clinical features are the direction of future research.

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

This work was supported by the Key Research and Development Project of Sichuan Science and Technology Plan(2020YFS0573).

JING Hai-Rong and CHEN Ya-Wen are co-first authors who contributed equally to this work.

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

肌少症最初被认为是一种以肌肉量减少、伴有肌肉力量和(或)躯体功能减退为特征的老年综合征^[1]。肌少症在老年人群患病率高,系统评价显示按照欧洲肌少症工作组(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)标准,肌少症

在社区老人中的平均患病率为12.8%^[2]。按照亚洲肌少症工作组(Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS)标准,我国社区老年人中肌少症的平均患病率为14%^[3]。众多研究在不同人群中证实肌少症与不良健康结局相关,包括跌倒、骨折、失能、衰弱、住院

收稿日期:2021-08-27;接受日期:2021-11-19

基金项目:四川省科技计划重点研发项目(2020YFS0573)

景海蓉,陈雅雯,为共同第一作者

通信作者:杨茗, E-mail: yangmier@scu.edu.cn

时间延长、医疗费用和死亡风险增加等。因此,作为一个重要的公共卫生问题,肌少症已经引起世界各国的重视^[1,2]。

生物标志物是某种生理过程或疾病状态的可测量指标。生物标志物有助于对疾病生物学基础的理解,也可能提供潜在的干预靶点^[4]。生物标志物可在体液或组织样本中检测,肌少症生物标志物常通过血液和骨骼肌活检样本进行检测,但骨骼肌活检为有创检测,临床实用性差,因此肌少症的血清生物标志物研究备受关注。本文综述了肌少症血清生物标志物的最新研究进展。

1 肌肉特异性生物标志物

理想情况下,肌肉特异性生物标志物应该能够反映肌肉量减少和力量下降。目前有证据的肌肉特异性生物标志物包括:Ⅲ型前胶原 N 端肽 (procollagen type Ⅲ N-terminal peptide, P3NP)、3-甲基组氨酸 (3-methylhistidine, 3MH)、Ⅵ型胶原 N 端球状结构域表位 (type Ⅵ collagen N-terminal globular domain epitope, IC6)、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 生成的胶原蛋白 6 降解片段 (MMP-generated degradation fragment of collagen 6, C6M)、 β -氨基异丁酸 (dl-3-aminoisobutyric acid, BAIBA)、肌生长抑制素、生长分化因子-15 (growth and differentiation factor 15, GDF-15) 等。

P3NP 是肌肉中胶原合成过程中通过蛋白水解释放的片段,是反映骨骼肌重塑的标志物。证据表明血清 P3NP 浓度与老年人的肌肉量和肌力密切相关^[5],而力量训练也可显著提高老年女性血清 P3NP 水平^[6]。然而,P3NP 水平改变并非仅与肌少症相关,某些自身免疫性疾病(如银屑病、银屑病关节炎和类风湿关节炎)也会导致 P3NP 水平改变。

3MH 由肌动蛋白和肌球蛋白的组氨酸残基甲基化产生,可诱导肌原纤维蛋白水解。证据表明 3MH 可能与肌少症的病理生理学有关,但 3MH 容易受到饮食习惯的影响^[7]。

C6M 是由 MMP-2/-9 介导的 Ⅵ 型胶原蛋白水解产生的 C 端肽。IC6 是 Ⅵ 型胶原蛋白 N 端球状结构域的内部氨基酸序列,而不仅是从 MMP 裂解中释放出来的片段。一项小样本研究显示 IC6 和 C6M 在年轻人中均与肌肉量显著相关,这提示 IC6 和 C6M 或可作为潜在的肌少症生物标志物,但该研究在老年人群并未观察到类似现象^[8]。

BAIBA 是近年来发现的一种肌肉在运动过程中产生的小分子肌因子,可能是潜在的肌少症生物标志

物^[9]。新近研究发现在小鼠饮用水中添加的 BAIBA 可预防肌肉功能丧失,但这种保护作用随着小鼠月龄增长而逐渐消失^[9]。BAIBA 与肌少症的关系尚无直接证据。

作为转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族成员,生长分化因子-8 (growth differentiation factor 8, GDF-8) 负向调控肌肉生长^[10]。研究发现血清肌肉生长抑制素水平与肌肉量成正比,但血清肌肉生长抑制素水平还受多种因素影响,包括生理因素(如年龄、性别和身体活动)和各种疾病(如心力衰竭、代谢综合征、肾衰竭等),因此不宜单独作为肌少症生物标志物^[10]。

GDF-15 是 TGF- β 超家族的另一位成员,已知在骨骼肌细胞中表达。老年小鼠的血清 GDF-15 水平升高,与肌肉量减少和肌肉功能下降有关。无论是男性还是女性,GDF-15 水平也随着年龄增长而增加,并与肌肉量低呈正相关^[11]。这些研究结果支持 GDF-15 作为潜在的肌少症生物标志物。但新近也有研究显示在老年人中血清 GDF-15 水平与肌少症无关^[12],因此尚待进一步研究。

2 炎症相关生物标志物

慢性低强度炎症是肌少症可能的发病机制之一。炎症相关生物标志物也是肌少症领域研究最早的生物标志物,目前证据显示与肌少症密切相关的炎症标志物包括白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、IL-2、IL-8、IL-10、IL-17、IL-18、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、热休克蛋白 72 (heat shock proteins 72, HSP72)、巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF)、P 选择素、 γ 干扰素 (interferon γ , IFN- γ)、可溶性肿瘤坏死因子受体 1 (soluble tumor necrosis factor receptor 1, sTNFR-1)、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导物 (TNF-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)、高温相关丝氨酸蛋白酶 A1 (high temperature requirement serine protease A1, HtrA1) 等^[5, 13, 14]。众多研究发现这些生物标志物水平可能与肌少症相关,也可预测体能和步速下降^[5, 13, 14]。但这些生物标志物的特异性较差,受体内多种因素(如应激或运动)和多种疾病(如感染或自身免疫性疾病)的影响。以研究最多的 IL-6 为例,在进行体育锻炼后 IL-6 血浆浓度可能会暂时增加至平时的 100 倍^[15]。因此,单一的炎症标志物可能难以作为肌少症生物标志物。

3 氧化应激相关生物标志物

氧化应激和活性氧积累随着增龄而增加,是肌少症的发病机制之一。如果抗氧化剂不能消除自由基,可能对肌肉细胞造成严重损伤。晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)是由DNA、蛋白质和脂类的非酶糖基化形成的生物活性化合物。研究发现在社区老年女性中血清AGEs水平升高与肌力受损有关^[5]。戊糖苷是一种AGEs,新近研究显示中老年男性糖尿病患者中,合并肌少症患者的血清戊糖苷水平显著高于对照组^[16]。另一项研究也发现老年女性中肌少症组血清戊糖苷水平显著高于对照组,而血清同型半胱氨酸(另一种AGEs)水平在组间并无显著差异^[17]。

4 营养相关生物标志物

肌少症与营养不良密切相关,研究表明某些血清营养标志物(如血红蛋白、白蛋白、硒、镁、维生素D、尿酸)也与肌少症相关,但这些标志物受影响因素较多,不适合单独作为肌少症生物标志物^[5]。此外,瘦素是脂肪组织分泌的一种激素,可通过调节脂肪分解和胰岛素敏感性来影响肌肉。Li等^[18]学者发现老年肌少症患者的血清瘦素水平显著高于对照组。我国台湾的Yang等^[19]在4 063例大样本研究中也证实血清瘦素水平与肌少症和肌少性肥胖风险增加有关。

5 内分泌相关生物标志物

肌少症也与老年人合成蛋白质能力下降相关。研究发现肌肉蛋白质合成/分解失衡可能与人体激素水平随增龄变化有关。尤其是雄激素(包括睾酮和硫酸脱氢表雄酮)水平随增龄而下降,在肌少症的发病中起重要作用^[20]。肌少症患者还常出现生长激素(growth hormone, GH)和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的下降^[21]。IGF-1是一种促进肌肉生长和再生的合成激素,与肌肉的许多合成代谢途径有关。此外,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养因子家族中的一员,骨骼肌细胞也可分泌BDNF,通过自分泌和(或)旁分泌的方式在肌肉修复、再生和分化中发挥重要作用。新近研究发现BDNF与接受血液透析患者的肌少症和衰弱相关^[22]。

6 神经肌肉连接功能障碍相关生物标志物

神经肌肉连接(neuromuscular junction, NMJ)功

能障碍是肌少症的重要发病机制之一。在健康肌肉中,NMJ功能维持依赖一种神经源性蛋白——集聚蛋白。在神经肌肉重塑过程中,集聚蛋白被神经胰蛋白酶切割成22 ku的C端集聚蛋白片段(C-terminal agrin fragment, CAF)。新近研究表明,神经胰蛋白酶将集聚蛋白过度切割成CAF会导致NMJ功能障碍,因此集聚蛋白和CAF均是潜在的肌少症生物标志物^[23]。如在社区老人中,血清CAF水平升高与肌肉减少症相关,与年龄、性别和其他人体测量学变量无关^[24]。

NMJ的结构特征与其他化学突触相似,许多参与NMJ形成的分子(如SNARE蛋白)在其维持过程中也起着至关重要的作用。SNARE蛋白是一个蛋白质家族,主要作用是介导囊泡与靶膜的融合(胞吐作用),其中SNARE核心突触体相关蛋白25 ku(synaptosomal-associated protein 25kDa, SNAP-25)可能与肌少症相关^[25]。

7 小分子核糖核酸标志物

小分子核糖核酸(MicroRNA)是一类短的非编码RNA,参与信使RNA(messenger RNA, mRNA)的沉默和基因表达的转录后调控。循环中MicroRNA是一类新兴的生物标志物。近期一项系统评价显示血清中10种microRNAs(miR-10a-3p, miR-21, miR-92a-3p, miR-185-3p, miR-194-3p, miR-203a-3p, miR-326, MicroRNA-532-5p, miR-576-5p, miR-760)是潜在的肌少症生物标志物^[26]。值得注意的是,单个MicroRNA对肌少症的特异性有限,或可作为未来的潜在干预靶点,但对肌少症的筛查或诊断价值可能有限。

8 其他生物标志物

脂联素是人体表达最丰富的脂肪因子,主要由骨髓脂肪组织产生,它通过抑制IL-6、IL-18、TNF- α 的合成和阻断核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的激活介导炎症过程。最新研究显示脂联素通过与T钙黏蛋白结合促进肌肉再生,对肌肉萎缩具有保护作用^[27]。一项纳入7个原始研究的系统评价证实肌少症患者的脂联素水平显著高于对照组,因此脂联素也被认为是潜在的肌少症生物标志物^[28]。

鸢尾素是一种含112个氨基酸的多肽,由纤维连接蛋白III型结构域蛋白5(fibronectin type III domain-containing protein 5, FNDC5)水解而成。韩国一项研究显示社区老年人中血清鸢尾素水平降低是肌少症的独立危险因素^[29]。另有研究表明绝经

后妇女中血清鸢尾素水平与肌少症显著相关^[30]。肝硬化患者中肌少症组血清鸢尾素水平也显著低于对照组^[31]。这些研究结果均提示鸢尾素可作为潜在的肌少症生物标志物。

硬化蛋白是一种骨细胞分泌的循环蛋白,可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。无糖尿病的健康成人中,肌少症组的血清硬化蛋白水平显著高于对照组^[32]。另一项研究显示糖尿病血液透析患者血清中硬化蛋白浓度较高,且与肌肉量呈负相关^[33]。

此外,成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor 21, FGF-21)属于 FGF 超家族,参与调节细胞增殖、生长、分化以及细胞能量代谢。新近研究发现血清 FGF-21 水平升高与肌少症、握力下降和躯体功能下降密切相关^[34]。

9 小 结

本文综述了目前较为成熟的肌少症血清生物标志物。鉴于肌少症发病机制复杂,尚未发现单一的生物标志物能可靠地反映肌少症的全部特征。此外,合并症(如心血管疾病、慢性肾病、糖尿病和肿瘤)、环境因素和个体差异也可能影响单一生物标志物的结果。因此,研究热点已经从寻求单一生物标志物转向构建基于一组生物标志物的多变量/多维模型。如 Kawk 等^[35]筛选出血清 IL-6、骨连接素、MIF 和 IGF-1 并构建多元回归模型,预测肌少症的受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)可达 0.763。Qaisar 等^[36]通过 6 种血清生物标志物(P3NP、C 端集蛋白片段 22、骨连接素、鸢尾素、脂肪酸结合蛋白 3 和 MIF)构建累积风险积分,预测肌少症的 AUC 可达 0.793。

此外,近期有学者报道社区老年肌少症患者的唾液睾酮水平显著下降,或可作为潜在的肌少症生物标志物^[37]。鉴于唾液标本的易得性,肌少症唾液生物标志物极具开发潜力。肠道菌群作为新的肌少症生物标志物近年来也备受关注,作用于肠道菌群的益生菌、益生元和短链脂肪酸有望成为新的肌少症干预靶点^[38]。可以预见,基于多组学技术将筛选出更多潜在的肌少症生物标志物,融合临床指标、血清或其他体液生物标志物和影像学标志物,构建肌少症的临床预测模型将是未来研究的热点。

【参考文献】

[1] Vellas B, Fielding RA, Bens C, *et al.* Implications of ICD-10 for sarcopenia clinical practice and clinical trials: report by the interna-

tional conference on frailty and sarcopenia research task force[J]. *J Frailty Aging*, 2018, 7(1): 2-9. DOI: 10.14283/jfa.2017.30.

[2] Cruz-Jentoft AJ, Saye AA. Sarcopenia[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2636-2646. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31138-9.

[3] Xin C, Sun X, Lu L, *et al.* Prevalence of sarcopenia in older Chinese adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(8): e041879. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041879.

[4] Rivero-Segura NA, Bello-Chavolla OY, Barrera-Vázquez OS, *et al.* Promising biomarkers of human aging: in search of a multi-omics panel to understand the aging process from a multidimensional perspective[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64(9): 101164. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101164.

[5] Casati M, Costa AS, Capitanio D, *et al.* The biological foundations of sarcopenia: established and promising markers[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6(1): 184. DOI: 10.3389/fmed.2019.00184.

[6] Fragala MS, Jajtner AR, Beyer KS, *et al.* Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(2): 139-148. DOI: 10.1007/s13539-013-0120-z.

[7] Kochlik B, Gerbracht C, Grune T, *et al.* The influence of dietary habits and meat consumption on plasma 3-methylhistidine — a potential marker for muscle protein turnover[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(9): e1701062. DOI: 10.1002/mnfr.201701062.

[8] Nedergaard A, Sun S, Karsdal MA, *et al.* Type VI collagen turnover-related peptides — novel serological biomarkers of muscle mass and anabolic response to loading in young men[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2013, 4(4): 267-275. DOI: 10.1007/s13539-013-0114-x.

[9] Kitase Y, Vallejo JA, Gutheil W, *et al.* β -aminoisobutyric acid, L-BAIBA, is a muscle-derived osteocyte survival factor[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(6): 1531-1544. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.01.041.

[10] Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a biomarker of muscle wasting and other pathologies — state of the art and knowledge gaps[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2401. DOI: 10.3390/nu12082401.

[11] Kim H, Kim KM, Kang MJ, *et al.* Growth differentiation factor-15 as a biomarker for sarcopenia in aging humans and mice[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 142(10): 111115. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111115.

[12] Nga HT, Jang IY, Kim DA, *et al.* Serum GDF15 level is independent of sarcopenia in older Asian adults [J]. *Gerontology*, 2021, 67(5): 525-531. DOI: 10.1159/000513600.

[13] Chen YY, Chiu YL, Kao TW, *et al.* Cross-sectional associations among P3NP, HtrA, Hsp70, Apelin and sarcopenia in Taiwanese population[J]. *BMC Geriatrics*, 2021, 21(1): 192. DOI: 10.1186/s12877-021-02146-5.

[14] Calvani R, Picca A, Marini F, *et al.* The "BIOmarkers associated with Sarcopenia and PPhysical frailty in EldeRly pErsons" (BIO-SPHERE) study: rationale, design and methods [J]. *Eur J Intern Med*, 2018, 56(10): 19-25. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.05.001.

[15] Catoire M, Kersten S. The search for exercise factors in humans[J].

- FASEB J, 2015, 29(5): 1615–1628. DOI: 10.1096/fj.14-263699.
- [16] Zhang X, Liu J, Zhang Q, *et al.* Elevated serum pentosidine is independently associated with the high prevalence of sarcopenia in Chinese middle-aged and elderly men with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(11): 2054–2061. DOI: 10.1111/jdi.13581.
- [17] Eguchi Y, Toyoguchi T, Inage K, *et al.* Advanced glycation end products are associated with sarcopenia in older women: aging marker dynamics[J]. *J Women Aging*, 2021, 33(3): 328–340. DOI: 10.1080/08952841.2019.1697161.
- [18] Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, *et al.* Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(3): 586–600. DOI: 10.1002/jcsm.12417.
- [19] Yang ZY, Chen WL. Examining the association between serum leptin and sarcopenic obesity[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(7): 3481–3487. DOI: 10.2147/jir.s320445.
- [20] Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function[J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 127362. DOI: 10.1155/2012/127362.
- [21] 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.
- [22] Miyazaki S, Iino N, Koda R, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is associated with sarcopenia and frailty in Japanese hemodialysis patients[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2021, 21(1): 27–33. DOI: 10.1111/ggi.14089.
- [23] Pratt J, Vito GD, Narici M, *et al.* Plasma C-terminal agrin fragment as an early biomarker for sarcopenia: results from the GenoFit study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(12): 2090–2096. DOI: 10.1093/gerona/glab139.
- [24] Landi F, Calvani R, Lorenzi M, *et al.* Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: results from the iSIRENTE study[J]. *Exp Gerontol*, 2016, 79(1): 31–36. DOI: 10.1016/j.exger.2016.03.012.
- [25] Agostini S, Mancuso R, Costa AS, *et al.* Sarcopenia associates with SNAP-25 SNPs and a miRNAs profile which is modulated by structured rehabilitation treatment[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 315. DOI: 10.1186/s12967-021-02989-x.
- [26] Yanai K, Kaneko S, Ishii H, *et al.* MicroRNAs in sarcopenia: a systematic review[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7(5): 180. DOI: 10.3389/fmed.2020.00180.
- [27] Inoue A, Cheng XW, Huang Z, *et al.* Exercise restores muscle stem cell mobilization, regenerative capacity and muscle metabolic alterations *via* adiponectin/AdipoR1 activation in SAMP10 mice[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(3): 370–385. DOI: 10.1002/jcsm.12166.
- [28] Komici K, Dello Iacono A, De Luca A, *et al.* Adiponectin and sarcopenia: a systematic review with Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2021, 12(329): 576619. DOI: 10.3389/fendo.2021.576619.
- [29] Chang JS, Kim TH, Nguyen TT, *et al.* Circulating irisin levels as a predictive biomarker for sarcopenia: a cross-sectional community-based study[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(11): 2266–2273. DOI: 10.1111/ggi.13030.
- [30] Park HS, Kim HC, Zhang D, *et al.* The novel myokine irisin: clinical implications and potential role as a biomarker for sarcopenia in postmenopausal women[J]. *Endocrine*, 2019, 64(2): 341–348. DOI: 10.1007/s12020-018-1814-y.
- [31] Zhao M, Zhou X, Yuan C, *et al.* Association between serum irisin concentrations and sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16093. DOI: 10.1038/s41598-020-73176-z.
- [32] Kim JA, Roh E, Hong SH, *et al.* Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) [J]. *Bone*, 2019, 128(11): 115053. DOI: 10.1016/j.bone.2019.115053.
- [33] Medeiros M, Rocha N, Bandeira E, *et al.* Serum sclerostin, body composition, and sarcopenia in hemodialysis patients with diabetes[J]. *Int J Nephrol*, 2020, 20(10): 4596920–4596922. DOI: 10.1155/2020/4596920.
- [34] Jung HW, Park JH, Kim DA, *et al.* Association between serum FGF21 level and sarcopenia in older adults [J]. *Bone*, 2021, 145(1): 115877. DOI: 10.1016/j.bone.2021.115877.
- [35] Kwak JY, Hwang H, Kim SK, *et al.* Prediction of sarcopenia using a combination of multiple serum biomarkers[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8574. DOI: 10.1038/s41598-018-26617-9.
- [36] Qaisar R, Karim A, Muhammad T, *et al.* Prediction of sarcopenia using a battery of circulating biomarkers [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 8632. DOI: 10.1038/s41598-021-87974-6.
- [37] Diago-Galmés A, Guillamón-Escudero C, Tenías-Burillo JM, *et al.* Salivary testosterone and cortisol as biomarkers for the diagnosis of sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults[J]. *Biology(Basel)*, 2021, 10(2): 93. DOI: 10.3390/biology10020093.
- [38] Liu C, Cheung WH, Li J, *et al.* Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 1393–1407. DOI: 10.1002/jcsm.12784.