专家论坛

终末期肝病肌少症及其营养干预研究进展

李智鹏[1]，朱　姝[1]，罗秋敏[1]，许文雄[1]，张烨琼[1]，郑杏容[1]，谢　婵[1]，彭　亮[1,2]
1.中山大学附属第三医院 感染性疾病科（广州 510630）；2.广东省肝脏病重点实验室（广州 510630）

【摘　要】近几十年，肌少症一直是医学研究的热点。由于营养不良和肝-肌轴中多种代谢介质变化等因素，肌少症常见于终末期肝病患者，与肝硬化失代偿、死亡及移植后不良事件等结局相关。CT检查是评估终末期肝病患者肌肉含量减少的金标准。目前，运动训练及营养干预是肌少症的主要治疗措施。相比于运动训练，营养干预对晚期肝病患者更切实可行。因此，本文对肌少症的定义、机制、诊断以及营养干预进行评述，以期为终末期肝病患者肌少症营养干预提供借鉴和参考。

【关键词】终末期肝病；肌少症；营养干预
【中图分类号】R575　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.004

Sarcopenia and nutritional intervention in end-stage liver disease

LI Zhipeng[1], ZHU Shu[1], LUO Qiumin[1], XU Wenxiong[1], ZHANG Yeqiong[1], ZHENG Xingrong[1], XIE Chan[1], PENG Liang[1,2]
1.*Department of Infectious Diseases, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China*; 2. *Guangdong Provincial Key Laboratory of Liver Disease Research, Guangzhou 510630, China.*

【**Abstract**】In several decades, Sarcopenia has been a focus of medical disciplines. Due to malnutrition and mediators in the liver-muscle axis, sarcopenia is common in patients of end-stage liver disease and is associated with a wide spectrum of adverse outcomes including hepatic decompensation, death and adverse posttransplant outcomes..CT is considered to be a gold standard for assessing loss of muscle mass in patients with end-stage liver disease. Exercise and nutritional intervention prevail as mainstays of treatment. Compared with exercise training, nutrition interventions are targeted and tailored for patients of advanced liver disease. Therefore, this article reviewed the definition, mechanism, diagnosis and nutritional intervention of sarcopenia, in order to provide reference for nutritional intervention of sarcopenia in patients with end-stage liver disease.

【**Key words**】End-stage liver disease; Sarcopenia; Nutritional intervention



专家简介：彭亮，教授/主任医师，医学博士，博士研究生导师，广东省肝脏疾病研究重点实验室副主任，中山大学附属第三医院院长助理，中山大学附属第三医院医学伦理委员会主任委员，中山大学附属第三医院感染科专区主任。中华医学会医学病毒学分会委员，中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组副组长，中国医师协会感染科医师分会青年委员会副主任委员，中华医学会感染病学分会青年委员，中国解剖学会干细胞转化医学分会副主任委员。担任*Liver Research*编辑部副主任。发表论文80余篇，作为第一/共同第一作者或通信/共同通信作者在*Hepatology*，*Clin Microbiol Infect*，*Cell Death & Disease*等期刊发表SCI论文40余篇。主持国家自然科学基金5项，主持省、部级各项科研基金10余项。先后获得广东省科学技术奖一等奖（排名第2）及广东省预防医学会科学技术奖一等奖（排名第1）。

肌少症（sarcopenia）是指由衰老及各种急慢性疾病引起的的骨骼肌功能失调[1]。它最初在老年人中被认识，表现为乏力、虚弱、疲劳、行走困难和疼痛，并与跌倒、行动受限、骨折等不良结局相关。近几十年来，肌少症逐渐成为老年病、肝病、营养等领域的研究热点。终末期肝病（end-stage liver disease，ESLD）泛指各种肝病损害所致肝病晚期阶段，表现为肝功能衰竭或肝功能失代偿并发症，包括腹水、食管胃底静脉曲张破裂出血、肝性脑病等[2-3]。由于食欲减退、代谢异常、营养不良等多种因素，ESLD患者肌少症的流行率高达30% ~ 70%，与肝硬化患者失代偿、死亡以及肝移植后不良事件等肝病结局相关[4-5]。因此，肌少症的诊治对肝病患者具有重要意义。目前，CT是评估终末期肝病患者肌肉含量减少的金标准，主要的治疗措施包括营

基金项目：国家自然科学基金（82070611）；广东省自然科学基金（2020A1515010317）；广东省基础与应用基础研究基金（21202104030000608，2021A1515220029）；广州市科技计划项目（202102010204，2023B03J1287）；中山大学临床研究项目（2020007，2018009）；中山大学科技成果转化项目（82000-18843236）；中山大学附属第三医院“五个五计划”（K00006，P02421）
通信作者：彭　亮，E-mail: pliang@mail.sysu.edu.en
引用本文：李智鹏，朱姝，罗秋敏，等.终末期肝病肌少症及其营养干预研究进展[J].西南医科大学学报，2024，47（1）：15-19.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.004

养干预和运动训练[4-8]。由于无法耐受运动训练以及营养不良等因素，营养干预在终末期肝病患者肌少症的治疗中扮演着重要角色。本文结合现有文献及指南，对肌少症的定义，肝病相关机制，诊断及营养干预进行评述，以期为临床终末期肝病患者肌少症营养干预提供借鉴与参考。

1 肌少症的定义

1989年，IRWIN ROSENBERG首次将肌少症描述为老年人非自主的骨骼肌含量损失及相应的力量下降[9]。2010年，欧洲老年人肌少症工作组（European Working Group on Sarcopenia in Older People，EWGSOP）首先将肌肉功能引入肌少症的概念，从肌肉含量、肌肉力量以及身体机能3个方面来定义肌少症。2011年，国际肌少症工作组，肌少症、恶病质和消耗性疾病学会，建议从肌肉含量及身体机能来诊断肌少症[1]。2014年，美国国立研究院基金会建议采用肌肉含量和力量来诊断肌少症，将身体机能表现归为肌少症的结局之一[10]。同年，亚洲肌少症工作组（Asian Working Group for Sarcopenia，AWGS）给出了和EWGSOP相同的肌少症定义。2019年，EWGSOP及AWGS对肌少症的定义最新修订：肌力下降被定义为可能的肌少症，伴有肌肉含量下降可确诊肌少症，并以机体功能下降来评定为严重肌少症[6,11]。同年，我国终末期肝病临床营养指南指出肌少症作为营养不良的表现形式，包含肌量减少和肌肉功能减退。2021年，欧洲肝病协会和美国肝病协会提出骨骼肌功能障碍表现为肌少症和衰弱，将肌少症定义为渐进的全身性骨骼肌疾病，以“sarcopenia”这一术语特指肌肉含量损失；衰弱指生理机能储备减少，对健康应激源易感性增加的临床状态，是肌肉收缩功能受损的表现。综上，广义的肌少症概念应该被理解为骨骼肌衰竭或功能不全[12]。

2 肝病肌少症的潜在机制

营养不良、活动减少及各种急慢性疾病如炎症，肿瘤，慢性阻塞性肺病，慢性肾脏病均可以继发肌肉损耗[13]。肌肉的增减主要取决于机体的蛋白质稳态，正常情况下，骨骼肌蛋白的分解主要受泛素蛋白酶体途径及自噬激活调控[14]。疾病相关肌少症与磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase，PI3K）-AKT-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体（mammalian target of rapamycin，mTORC）信号通路活性以及核因子-κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、SMAD2、SMAD3等转录因子密切相关[13]。肌抑素通过以上多个途径调节骨骼肌分解与合成，是肝病患者肌量减少的关键因子[5,15-16]。ESLD患者存在多种因素协同导致肌少症，营养不良、肝-肌轴在其发生发展中扮演重要角色。

首先，ESLD患者消化道症状及腹水等并发症常导致各种营养物质摄入不足。基于门脉高压相关胃肠道功能障碍，肠道菌群失调，脂肪性及胆汁淤积性肝病，晚期肝病患者消化吸收功能障碍。这些患者常存在维生素及微量元素的缺乏促使肌量及肌功能下降，尤其是维生素D和锌[5]。同时各种肝病因素，肝细胞坏死，细胞因子及内毒素释放等导致ESLD患者合成代谢抵抗[4]，机体糖原合成、储存减少以及分解增加，导致糖异生和脂质氧化。而慢加急性肝衰竭（acute-on-chronic liver failure，ACLF）患者，在炎症背景下这种代谢变化更为显著，糖酵解、磷酸戊糖途径及糖醛酸途径增强，葡萄糖优先快速激活先天免疫细胞产生ATP，线粒体氧化磷酸化途径被抑制[17]。此外，线粒体β氧化的减少导致外周器官脂肪能量供应减少，生酮氨基酸从骨骼肌中动员或三羧酸循环中间体中衍生出来作为能量代谢的底物[18]。总之，营养物质原料不足，代谢改变，蛋白合成障碍以及高分解代谢状态等因素可导致骨骼肌损耗。

其次，ESLD导致肝-肌轴中多种代谢介质变化，通过复杂、交互的信号通路抑制骨骼肌蛋白合成，激活蛋白分解，特别是氨代谢异常。有研究认为肌肉是和肝脏一样，是机体代谢氨的器官[19]。当氨代谢障碍时，骨骼肌中氨浓度显著升高，激活p65-NF-κB介导肌抑素上调，进而抑制mTORC途径的激活并促进自噬[5]。此外，高氨血症不仅减少三羧酸循环中α-酮戊二酸的生产，导致ATP合成减少引起蛋白合成下降；而且抑制脱氢酶，使乙酰辅酶A和琥珀酰辅酶A生成减少，导致线粒体功能障碍进而影响肌肉功能[15]。同时，mRNA翻译受损，核糖体功能障碍及自由基活化也是高氨血症参与肌少症发生的机制[4]。另外，睾酮、生长激素以及胰岛素样生长因子也是肝肌轴中的重要介质[14]，晚期肝病导致这些促进肌肉生长激素合成减少，进而加速肌肉萎缩。

3 终末期肝病患者肌少症的诊断标准

目前有多种方法可以评估肌肉功能及肌肉含量，肌肉功能测定方法有：握力、5次坐立试验、步行速度、平衡试验等；而评估肌肉含量的方法有：生物电阻抗测量分析法（bioelectrical impedance analysis，BIA）、双能X线吸收法（dual energy x-ray absorptiometry，DEXA）、CT、MR等[20]。BIA因其经济、便携等特点，在社区等初级医疗机构应用广泛。DEXA测定身体成分含量与质量，不仅是诊断骨质疏松的金标准，还常用于肌肉含量的评估。因此，BIA或DEXA是老年人肌肉含量减少的评估工具。EWGSOP及AWGS制定了适合老年人肌少症的筛查与诊断流程：首先，采用简易五项评分SARC-F量表进行筛查：当SARC-F＞4时，被认为存在

肌少症风险。其次，通过握力测试寻找可能的患者，根据四肢骨骼肌指数来确诊肌少症，以机体功能判断其严重程度[6]。亚洲人群的截值为：①握力下降，男性 < 28 kg，女性 < 18 kg；②肌肉含量下降，DEXA检测男性 < 7.0 kg/m^2、女性 < 5.4 kg/m^2，BIA检测男性 < 7.0 kg/m^2、女性 < 5.7 kg/m^2；③机体功能下降，步行速度 < 1 m/s、5次坐立试验 ≥ 12 s、简要体能状况量表（Short Physical Performance Battery，SPPB）评分 ≤ 9。

一方面，ESLD患者常伴液体潴留，BIA及DEXA不能准确评估其肌量；另一方面，ESLD常需要行腹部CT检查以筛查肝癌或进行肝移植术前评估。因此，CT是评估ESLD患者肌肉含量的金标准，常用指标是第三腰椎骨骼肌指数（L3-SMI）[21]。美国及欧洲肝病协会与全球领导人营养不良倡议（Global Leadership Initiative on Malnutrition，GLIM）对营养不良诊断标准的观点一致，将肌少症视为营养不良的一种表型[22]。推荐对ESLD患者进行营养不良风险筛查，对营养不良风险的患者进行营养评定及必要的营养干预。肌少症是营养评定中的一项重要内容[2,5]。国际上尚没有统一的诊断肌少症的L3-SMI截断值，欧美人群常用的L3-SMI临界值为男性 < 50 cm^2/m^2、女性 < 39 cm^2/m^2[21]，而日本学者NISHIKAWA等定义的L3-SMI截断值为男性 < 42 cm^2/m^2、女性 < 38 cm^2/m^2[23]。我国1项大样本的研究定义北部人群的L3-SMI截断值为男性 < 40.2 cm^2/m^2、女性 < 31.6 cm^2/m^2[24]。对于无液体潴留的稳定肝病患者，可考虑用BIA或DEXA评估肌少症。另外，肝病学者还开发了更适用于ESLD患者肌肉功能的评估工具：肝脏衰弱指数（liver frailty index，LFI），当LFI ≥ 4.4被定义为衰弱[25]。

4 终末期肝病患者肌少症的营养干预

除跌倒、行动受限、外伤及骨折等不良结局外，ESLD患者肌少症还与肝硬化失代偿，医疗费用增加，生活质量下降，死亡以及肝移植后不良事件相关。遗憾的是，肌少症尚无公认有效的治疗药物。SINCLAIR等[26]发现睾酮可以提高低睾酮水平的男性肝硬化患者肌肉含量。但长期应用睾酮对心血管事件及促前列腺癌风险的作用仍不清楚[27]。有研究表明，肝硬化患者经颈静脉肝内门体静脉分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt，TIPS）术后腰大肌指数及L3-SMI显著增加[28-29]。TIPS除改善腹水及门脉高压等并发症外，潜在的机制还有TIPS可能通过降低肌肉中的氨浓度而减轻由其介导的肌肉损耗。然而，TIPS并不能使那些术前存在肌少症的患者得到改善。目前，营养干预及运动是改善肌肉含量及功能的主要干预手段，提倡两者联合的治疗模式[8,30-32]。但是，大多数ESLD患者无法耐受运动训练[33]，而最新的研究证实了营养支持可提高有营养风险的患者的生存率[34]。综上，营养干预在治疗ESLD肌少症中非常重要。

然而，对ESLD患者进行营养干预是临床的难点。高质量的营养干预通常需要多学科团队合作进行规范的营养评定和密切的营养监测。营养评定的内容包括人体学测量、实验室检查、能量代谢测定、膳食摄入评定。能量代谢测定：通过测量静息能量消耗（resting energy expenditure，REE）计算机体的总能量消耗。公式法不能精准评估肝硬化患者REE，有条件者应采用间接测热法[35-36]。膳食摄入评定：常采用24小时膳食回顾法评估患者目前的总能量及各种营养物质摄入情况。临床医师应从肝病病因、应激程度、炎症反应等多维度，依据能量代谢需求和膳食摄入，制定个体化的营养干预计划。ESLD肌少症营养干预的目的是在保护患者肝功能前提下，补充足够的葡萄糖、脂肪、维生素和微量元素，改善能量代谢；为机体提供足够的蛋白质或氨基酸，尽可能改善相关的蛋白质合成和分解障碍，避免不良结局。

4.1 营养干预原则

以个体的实际能量和蛋白质需求为目标，根据膳食摄入情况，选择合适的干预方式，逐步达到营养目标。

4.2 营养干预目标

能量：每日1.3倍REE或30 ~ 35 kcal·kg^{-1}·d^{-1}，蛋白质：1.2 ~ 1.5 g·kg^{-1}·d^{-1}[2,4-5]。

4.3 营养干预策略

营养补充途径首选经口补充，包括饮食及口服营养补充剂（oral nutritional supplements，ONS）。对于能经口进食的患者均应接受饮食指导，建议患者调整饮食结构，以碳水化合物为主，适量摄入蛋白质。建议患者少吃多餐，4 ~ 6次/天，特别是睡前加餐。一项随机对照研究发现，对肝衰竭患者进行夜间加餐，可以改善其呼吸商及营养状态[37]。而充足的蛋白质供应是促进骨骼肌蛋白合成的关键，特别是支链氨基酸（branched-chain amino acids，BCAA）。TSIEN等[38]通过对酒精性肝病患者及健康人的肌肉活检发现，补充BCAA抑制肌抑素表达，逆转骨骼肌分解的致病机制。此外，研究还显示BCAA可改善肝性脑病症状，同时还可改善患者的肌肉功能及肌肉含量[39-40]。因此，BCAA有望成为治疗肌少症的药物，是目前肝病肌少症临床研究中最受关注的营养物质[41]。但BCAA在改善肝癌患者病死率及促进肿瘤复发等作用并不确切[2]。肝病营养指南均建议对无法达到蛋白质目标及蛋白不耐受者补充BCAA，剂量为：0.25 g·kg^{-1}·d^{-1} [2,4-5]。欧洲临床营养与代谢学会（European Society for Clinical Nutrition and Meatbolism，ESPEN）于2020年发布的肝病临床营养指南[42]推荐：晚期肝硬化患者应长期服用BCAA，以提高

生活质量及生存率。对于膳食摄入不足的患者，应常规补充各种维生素及微量元素，特别是维生素D和锌。同时，口服营养干预时，需注意监测胃肠道不耐受症状，如恶心、呕吐、腹胀、腹泻等。

肝硬化患者普遍存在经口摄入不足，经口补充方式无法满足所有患者的能量需求。对不宜经口进食或无法达到60%营养目标的患者，应予以肠内营养（enteral nutrition，EN）。肠内营养具有符合生理、利于维持肠道功能、并发症少且价格低廉等优点。肠内营养途径可选鼻胃管、鼻空肠或十二指肠管，不推荐经皮内镜下胃或空肠造口术。初期应选择低能量密度、低容量的营养制剂，低滴速的方式开始肠内营养。肝硬化患者可使用富含BCAA的EN配方，急性肝功能衰竭患者建议给予低剂量（滋养型）EN治疗[43]，肠道功能衰竭患者可使用短肽型EN配方以10 ~ 20 mL/h的初始速度慢滴[44]。EN治疗期间应监测患者EN的不耐受症状及胃肠道功能（可使用急性胃肠道评分评估），重症患者可考虑监测胃残留量和腹内压，并注意预防误吸。

对不宜肠内营养或5 ~ 7天内仍无法达到60%营养目标的患者，可予肠外营养（parenteral nutrition，PN）。ESLD患者合并肠功能衰竭、腹腔间隔室综合征、感染性休克或消化道出血等情况建议使用PN，途径首选经外周置入中心静脉导管。对于重症终末期肝病患者建议给予院内配制的个体化PN处方。ESEPN指南建议急性肝衰竭PN处方：葡萄糖2 ~ 3 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，脂肪0.8 ~ 1.2 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，氨基酸0.8 ~ 1.2 $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，葡萄糖供能在非蛋白能量中占比不低于50% ~ 60%[45]。对于全肠外营养者，PN处方应添加常规剂量的维生素、微量元素及电解质，脂肪乳剂应选用对肝功能影响较小的结构脂肪乳或中/长链脂肪乳[43]。规范的操作及护理可以显著减少导管感染相关并发症。PN治疗期间应更密切监测体温、血糖、电解质及肝肾功能，预防高氨血症及高甘油三酯血症等代谢并发症。

5 小结

终末期肝病患者普遍存在肌少症与营养不良，它们都是肝病预后的独立危险因素。肌少症不仅是营养不良的表现形式，也是重要的肝病并发症。因此，肝病科室临床工作者应提高对肌少症的认识，重视肌少症的评估、诊断及治疗，减少和避免相关不良结局。

6 参考文献

[1] CRUZ-JENTOFT A J，SAYER A A. Sarcopenia[J]. Lancet，2019，393(10191)：2636-2646.
[2] 中华医学会肝病学分会，中华医学会消化病学分会. 终末期肝病临床营养指南[J]. 实用肝脏病杂志，2019，22(5)：624-635.
[3] SANCHEZ W，TALWALKAR J A. Palliative care for patients with end-stage liver disease ineligible for liver transplantation[J]. Gastroenterology Clinics of North America，2006，35(1)：201-219.
[4] TANDON P，MONTANO-LOZA A J，LAI J C，*et al*. Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis[J]. Journal of Hepatology，2021，75(Suppl 1)：S147-S162.
[5] LAI J C，TANDON P，BERNAL W，*et al*. Malnutrition，frailty，and sarcopenia in patients with cirrhosis：2021 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. Hepatology，2021，74(3)：1611-1644.
[6] CHEN L K，WOO J，ASSANTACHAI P，*et al*. Asian working group for sarcopenia：2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. Journal of the American Medical Directors Association，2020，21(3)：300-307.e2.
[7] 崔华，王朝晖，吴剑卿，等. 老年人肌少症防控干预中国专家共识(2023)[J]. 中华老年医学杂志，2023，42(2)：144-153.
[8] BERNABEI R，LANDI F，CALVANI R，*et al*. Multicomponent intervention to prevent mobility disability in frail older adults：randomised controlled trial（SPRINTT project）[J]. BMJ，2022，377：e068788.
[9] ROSENBERG I H. Sarcopenia：origins and clinical relevance[J]. Clinics in Geriatric Medicine，2011，27(3)：337-339.
[10] CORREA-DE-ARAUJO R，HADLEY E. Skeletal muscle function deficit：a new terminology to embrace the evolving concepts of sarcopenia and age-related muscle dysfunction[J]. The Journals of Gerontology，2014，69(5)：591-594.
[11] CRUZ-JENTOFT A J，BAHAT G，BAUER J，*et al*. Sarcopenia：revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age and Ageing，2019，48(1)：16-31.
[12] CRUZ-JENTOFT A J. Sarcopenia，the last organ insufficiency[J]. European Geriatric Medicine，2016，7(3)：195-196.
[13] COHEN S，NATHAN J A，GOLDBERG A L. Muscle wasting in disease：molecular mechanisms and promising therapies[J]. Nature Reviews Drug Discovery，2015，14(1)：58-74.
[14] CHALERMRAT B，RAJENDER R K. Review article：malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics，2020，51(1)：64-77.
[15] DASARATHY S，MERLI M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease[J]. Journal of Hepatology，2016，65(6)：1232-1244.
[16] 蔺宁，孔明. 肝病肌肉减少症发病机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志，2022，25(2)：301-304.
[17] MOREAU R，CLÀRIA J，AGUILAR F，*et al*. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF[J]. Journal of Hepatology，2020，72(4)：688-701.
[18] ZACCHERINI G，AGUILAR F，CARACENI P，*et al*. Assessing the role of amino acids in systemic inflammation and organ failure in patients with ACLF[J]. Journal of Hepatology，2021，74(5)：1117-1131.
[19] 李侗曾，孔明，陈煜. 终末期肝病与肌少症的关系[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(3)：693-696.
[20] 李佳蔚，周子一，于普林，等. 肌少症诊断标准及其相关参数的研究进展[J]. 中华老年医学杂志，2022，41(7)：867-871.
[21] CAREY E J，LAI J C，SONNENDAY C，*et al*. A North American expert opinion statement on sarcopenia in liver transplantation[J]. Hepatology，2019，70(5)：1816-1829.
[22] CEDERHOLM T，JENSEN G L，CORREIA M I T D，*et al*. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community[J]. Clinical Nutrition，2019：38(1)：1-9.
[23] NISHIKAWA H，SHIRAKI M，HIRAMATSU A，*et al*. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease（1st edition）：recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria[J]. Hepatology Research，2016，46(10)：951-963.

[24] KONG M, GENG N, ZHOU Y, *et al*. Defining reference values for low skeletal muscle index at the L3 vertebra level based on computed tomography in healthy adults: a multicentre study[J]. Clinical Nutrition, 2022, 41(2): 396-404.
[25] LAI J C, COVINSKY K E, DODGE J L, *et al*. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease[J]. Hepatology, 2017, 66(2): 564-574.
[26] 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]. Journal of Hepatology, 2016, 65(5): 906-913.
[27] RODRIGUES DOS SANTOS M, BHASIN S. Benefits and risks of testosterone treatment in men with age-related decline in testosterone[J]. Annual Review of Medicine, 2021, 72: 75-91.
[28] FLORENT A, XAVIER M, MUSTAPHA A, *et al*. Consequences of TIPSS placement on the body composition of patients with cirrhosis and severe portal hypertension: a large retrospective CT-based surveillance[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2020, 52(9): 1516-1526.
[29] AMINE B, DAVIDE R, FRANCESCO A, *et al*. Sarcopenia does not worsen survival in patients with cirrhosis undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites[J]. The American journal of Gastroenterology, 2020, 115(11): 1911-1914.
[30] TAHER J, TAAJ R, GABRIEL B, *et al*. Outcomes of exercise interventions in patients with advanced liver disease: a systematic review of randomized clinical trials[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2022, 117(10): 1614-1620.
[31] 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]. Nutrition Reviews, 2021, 79(2): 121-147.
[32] LI Z, CUI M, YU K, *et al*. Effects of nutrition supplementation and physical exercise on muscle mass, muscle strength and fat mass among sarcopenic elderly: a randomized controlled trial[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2021, 46(5): 494-500.
[33] ANDRÉS D R, ASTRID R M, MONTAÑO-LOZA ALDO J, *et al*. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list[J]. Liver Transplantation, 2018, 24(1): 122-139.
[34] SCHUETZ P, FEHR R, BAECHLI V, *et al*. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial[J]. Lancet, 2019, 393(10188): 2312-2321.
[35] LIMON-MIRO A T, JACKSON C D, Eslamparast T, *et al*. Predicted estimates of resting energy expenditure have limited clinical utility in patients with cirrhosis[J]. Journal of Hepatology, 2022, 77(1): 98-107.
[36] 曾欣, 鲁益婷. 肝硬化患者的营养评估与干预[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(4): 257-261.
[37] HOU W, LI J, LU J, *et al*. Effect of a carbohydrate-containing late-evening snack on energy metabolism and fasting substrate utilization in adults with acute-on-chronic liver failure due to Hepatitis B[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2013, 67(12): 1251-1256.
[38] 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.
[39] HERNÁNDEZ-CONDE M, LLOP E, GÓMEZ-PIMPOLLO L, *et al*. Adding branched-chain amino acids to an enhanced standard-of-care treatment improves muscle mass of cirrhotic patients with sarcopenia: a placebo-controlled trial[J]. The American Journal of Gastroenterology, 2021, 116(11): 2241-2249.
[40] MAHARSHI S, SHARMA B C, SACHDEVA S, *et al*. Efficacy of nutritional therapy for patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy in a randomized trial[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2016, 14(3): 454-460, e3.
[41] ORSSO C E, MONTES-IBARRA M, FINDLAY M, *et al*. Mapping ongoing nutrition intervention trials in muscle, sarcopenia, and cachexia: a scoping review of future research[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2022, 13(3): 1442-1459.
[42] BISCHOFF S C, BERNAL W, DASARATHY S, *et al*. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in liver disease[J]. Clinical Nutrition, 2020, 39(12): 3533-3562.
[43] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(13): 946-974.
[44] 亚洲急危重症协会中国腹腔重症协作组. 重症病人胃肠功能障碍肠内营养专家共识(2021版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(11): 1123-1136.
[45] PLAUTH M, CABRÉ E, CAMPILLO B, *et al*. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: hepatology[J]. Clinical Nutrition, 2009, 28(4): 436-444.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-10-17;修回日期:2023-11-08)