

学科新探

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2022.2205032

中医药治疗肌少症的临床应用及治疗机制初探

张禹杰¹, 方淑蓓^{2*}, 岑俊³, 元唯安¹

1. 上海中医药大学附属曙光医院(上海 201203); 2. 上海市生物医药科技发展中心(上海 201203);

3. 上海建工医院(上海 200083)

【摘要】 肌少症被定义为老年人骨骼肌质量、力量和功能的进行性下降,伴随着身体虚弱、功能残疾、跌倒、住院和死亡,并且由于预期寿命的增加和全球老年人口的增长,本病正在成为一种主要的老年疾病。中医药疗法治疗肌少症具有独特优势。基于传统中医理论及国内外与肌少症相关的文献研究发现,采用中药、功法、针刺、推拿等治疗肌少症取得了一定的进展,但具体机制研究相对较少。总体而言,中医药对肌少症的研究还处于早期阶段,还需要开展高质量临床循证研究及基础研究,以提升中医药在肌少症防治中的作用。

【关键词】 肌少症;痿证;中医药疗法;临床应用;作用机制;研究进展

A preliminary investigation on clinical application and therapeutic mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of sarcopenia

ZHANG Yujie¹, FANG Shubei^{2*}, CEN Jun³, YUAN Wei'an¹

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. Shanghai Centre of Biomedicine Development, Shanghai 201203, China; 3. Shanghai Construction Group Hospital,

Shanghai 200083, China

Abstract: Sarcopenia is defined as a progressive decline in skeletal muscle mass, strength and function in the elderly, accompanied by an increased risk of physical frailty, functional disability, falls, hospitalization and death. With the global rise in life expectancy and the growth of the geriatric population, sarcopenia is becoming a major geriatric disorder. Based on the theory of Traditional Chinese Medicine (TCM) and original literature and reviews in the field, TCM has unique advantages for the treatment of sarcopenia which has made some progress from the aspects of traditional Chinese herbal medicine, traditional Chinese exercises, acupuncture, and Tuina. However, the specific mechanism needs further study. Overall, as the TCM research on sarcopenia is still at an early stage, high-quality clinical evidence-based research and fundamental research are needed to enhance the role of TCM in the prevention and treatment of sarcopenia.

Keywords: sarcopenia; flaccidity syndrome; traditional Chinese medicine therapy; clinical application; mechanism of action; research progress

肌少症(sarcopenia),又称肌肉减少症、少肌症,是一种与年龄相关的骨骼肌质量、肌肉力量损失和/或体

能下降为主要临床特征[1]的疾病。自2016年以来世界卫生组织(WHO)国际疾病分类(ICD)正式把肌少症列为一种疾病[代码为ICD-10-CM(M62.84)]。当前,我国正逐渐进入老龄化社会,肌少症患者的数量逐年增加。由于肌少症与老年人肢体功能障碍、生活自理能力降低以及骨折风险显著增加密切相关,带来了极大经济和社会负担。2019年,亚洲肌少症工作组(AWGS)针对亚洲国家肌少症的流行病学研究[2]发现,肌少症的患病率在5.5%至25.7%之间,其中男性患病率略高于女性(男性为5.1%~21.0%,女性为4.1%~16.3%)。一项针对中国肌少症流行病学的Meta分析[3]显示,中国老年人群患病率分别为社区11.0%、医院30.0%、养老院

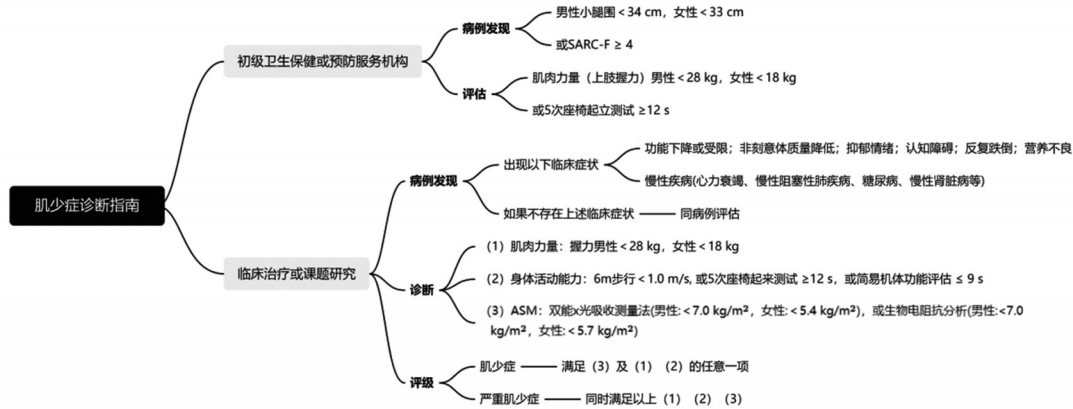
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81403414);上海市卫健委临床研究专项(201940063);上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S21902100);上海申康医院发展中心“市级医院医企协同临床试验管理项目”(20CR4003B);上海市卫计委“杏林新星”项目(ZYSNXD011-RC-XLXX-20130049);上海市教委中西医结合-中成药临床评价平台项目(A1-U21-205-0103)

[作者简介] 张禹杰,男,硕士研究生,主要进行中医药治疗骨伤疾病相关研究工作;*为共同第一作者

[通信作者] 元唯安,主任医师,硕士研究生导师;E-mail:weian_1980@163.com

31.0%。2019 年 AWGS 对肌少症原有诊断指南进行更新,使其可广泛用于医院、研究机构或社区的医疗保健和筛查,并且能够基于评分标准对患者肌少症的严重程度进行分级,进一步细分为可能的肌少症、肌少症和

严重肌少症。最新的《中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)》^[4]进一步明确了适合我国老年肌少症患者的诊疗规范,见图 1。



注:SARC-F为简易5项评分问卷;ASM为四肢骨骼肌量。

图1 中国老年肌少症患者诊断规范

截至目前肌少症的发病机制尚未完全明确,考虑到原发性肌少症是一种与年龄相关的疾病,研究者大多从衰老角度开展研究。衰老的根本性特征是细胞水平上的损伤,即基因组不稳定、端粒磨损、表观遗传改变、蛋白质平衡丢失;其对抗性特征是激素水平的失调(如类胰岛素生长因子-1和胰岛素)、线粒体功能障碍、细胞衰老;其综合性特征是肌肉干细胞(即卫星细胞)的衰竭和细胞间通信改变。三者共同形成肌肉衰老相关表型,表现为肌肉质量和力量的丧失,同时伴有年龄相关的肌肉成分和分子途径的改变。肌肉成分的改变体现在肌肉纤维特别是Ⅱ型肌纤维的降低以及骨骼肌运动神经元的数量减少,其主要的分子途径改变表现为蛋白稳态的失衡、线粒体功能障碍和炎症水平的提高^[5]。

目前肌少症的病因尚不完全清楚,现代医学根据其可能的分子机制提出了治疗方案并在研究中证明了可行性,主要包括运动疗法、营养疗法等^[6-7],可见目前仍缺乏对肌少症单一有效的治疗药物。阻抗运动是改善肌肉质量和功能的主要非药物疗法,但现实中老年患者对阻抗运动的依从性较差,营养支持治疗肌少症的临床效果目前还存在着证据不足的问题。因此探索有效的治疗手段是当前肌少症治疗研究领域的重要方向。中医药作为我国的传统医学因其独特的理论体系对于肌少症的发病有不同认识,在肌少症治疗方面已经积累了一定的临床实践经验。现探讨如下。

1 肌少症的中医认识

由于目前尚未出台肌少症的中医共识,肌少症作为一种新兴疾病没有一个明确的中医病名。中医将临

床表现为形体肌肉瘦削、痿弱无力的病证归纳为痿证,与肌少症以肌肉质量减少和肌肉力量下降、或躯体功能下降的临床表现相类似。由于肌少症与痿证二者有着高度重合的内涵,故而中医临床多将肌少症从痿证论治,且收效甚佳。值得注意的是肌少症并不等同于痿证,包括重症肌无力等在内的其他疾病也属于痿证但并不是肌少症。考虑到表现为肌肉萎缩或无力的神经骨骼肌疾病种类繁多,且大多归属于痿证的范畴,如何明确肌少症与痿证的关联关系成为研究的关注点。有学者^[8]认为从心电图角度探讨两者的联系具有可行性,在一项中医痿证的肌电图诊断中,研究人员发现归属于痿证的不同疾病的肌电图检查结果存在差异,大致可分为神经源性损伤和肌源性损伤两大类。虽然目前肌少症作为一种新型疾病尚未有明确的肌电图诊断共识,但是研究人员将肌电图作为肌少症的一种辅助评估模式收获一定成效。有研究^[9]从宏观角度采用肌电图评估了肌少症患者的吞咽功能,还有研究^[10]发现老年人和年轻人在运动时的肌肉电生理存在差异。另有研究^[11-12]从微观角度采用肌电图对肌少症的发病机制展开研究,发现肌少症患者大多存在神经肌肉接头功能障碍和运动单位的损耗。可见,基于肌电图检查,肌少症与痿证的临床表现以及发病机制都存在重合。

此外,2019年AWGS发布了最新修订的肌少症共识^[13],根据病变轻重首次提出了“肌少症可能”“严重肌少症”两个概念,扩充了肌少症的分型,并强调了肌少症早期诊断与干预的重要性。巧合的是,《难经》在评议损脉时提出了类似于肌少症初起至末期的病变表现:“一损损于皮毛……三损损于肌肉,肌肉消瘦,饮食

不能为肌肤;四损损于筋,筋缓不能自收持;五损损于骨,骨痿不能起于床。”《难经》的这一观点可能是中医学角度对肌少症从超早期至晚期的系统性概括,同时也为中医药早期干预肌少症提供了宝贵的参考依据。

关于痿证的记述,现存文献中最早可追溯至《黄帝内经》时期的“痿谓痿弱,无力以运动”。痿证最直观的表象体现在筋骨肌肉质量的下降与功能的衰退,如《素问·玉机真藏论》记述的“大骨枯槁”“大肉陷下”“破胭脱肉”等体征。至于痿证的病因,《黄帝内经》认为有诸多因素,如《素问·痿论》所提出的五脏热病引起的各种痿证,以及《素问·四气调神大论》所言逆冬气“则伤肾,春为痿厥”等。究其病机,则无论何种痿证,总为阳明衰弱而引起“宗筋纵”,故而《素问·痿论》提出了治疗痿证的核心思想,即“治痿独取阳明”,阳明在此处指代脾胃系统及其经脉。《黄帝内经》认为脾胃与肌肉关联十分密切,《素问·阴阳应象大论》言“脾生肉”,《素问·痿论》谓“脾主身之肌肉”,《黄帝内经素问集注·五脏生成》曰“脾主运化水谷之精,以生养肌肉”等,体现了脾与肌肉的相关性。肌肉需要依靠脾脏运化水谷化生气血来濡养滋润,脾气健运,气血充盛,则肌肉丰满壮实。而《素问·痿论》云“五脏使人痿……脾主身之肌肉,脾气热,则胃热而渴,肌肉不仁,发为肉痿”,《素问·脏气法时论》言“脾病者,身重,善肌肉痿,足不收行”则表明了脾与肌肉萎缩之间的病理相关性。脾气虚衰,不能运化水谷化生为气血,肌肉失养,则会出现四肢无力,痿废不用,运动功能障碍。

中医理论亦认为,脾胃为土脏,而肌肉在五体中亦与土行相合。清代医家黄元御提出:“肌肉者,脾土之所生也,脾气盛则肌肉丰满而充实。”(《四圣心源》)现代中医学界对肌少症的认识多归于痿证的范畴,也有部分将之归于虚劳、体惰等,但无论归于何证,治疗原则均建立在调和脾胃的基础上^[14]。由中医学“脾主肌肉”的生理属性以及脾病直接导致肌失所养的病理特性可知,肌少症病变关键脏腑在“脾”,核心病机为“脾主肌肉失司”,从脾论治肌少症在中医理论上具有良好可行性。

2 肌少症的中医治疗方案

目前仍缺乏对肌少症单一有效的治疗药物,中医药在治疗肌少症方面已经积累了一定的临床实践经验,尤其是临床实践及相关研究已经表明中医药传统疗法对肌少症的疗效确切。

2.1 中药治疗 现有的循证医学证据支持健脾益气类中药对肌少症治疗的有效性,其中补中益气汤是中药治疗肌少症的临床研究热点。温春瑜等^[15]通过随机对照临床研究发现给予老年肌少症患者补中益气汤治疗

12周后,与常规干预相比较补中益气汤组肌少症患者的肌肉质量、肌肉力量、身体活动功能和日常生活能力均明显高于对照组($P<0.05$)。陈颖颖等^[16-17]通过随机对照临床研究发现服用补中益气汤2个月后,补中益气汤组老年肌少症患者肌肉质量、力量和机体功能升高均优于对照组,同时补中益气汤组患者炎症标志物白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)显著降低,与对照组有统计学差异($P<0.05$),提示慢性炎症的状态与肌少症发病高度相关。

其他健脾益气类中药对肌少症也有疗效。李瑶等^[18]通过随机对照临床试验发现给予老年慢性心力衰竭合并肌少症患者八珍汤后12周,与对照组强化营养治疗相比较,八珍汤组患者的骨骼肌质量指数、握力、步速、营养学指标、简易体能状况量表评分等均优于对照组($P<0.05$),而炎症细胞因子水平显著降低($P<0.05$)。王琴等^[19]采用随机对照临床试验发现给予肌少症患者参苓白术散(治疗组)12周后,与对照组相比,治疗组患者的握力、步行速度、四肢骨骼肌指数均出现明显升高($P<0.05$)。钟文^[20]通过参芪复方干预高脂饮食诱导的肥胖大鼠模型,发现参芪复方可显著改善大鼠的一般情况及肌肉萎缩,可以防治糖尿病性肌少症。

值得注意的是单味中药及其有效成分对于肌少症也有一定疗效。人参的活性成分人参皂苷Rb1能够延缓肌肉衰老,增强大鼠的握力^[21]。黄芪能够延缓胫前肌失神经肌萎缩^[22]。当归多糖可促进肌肉蛋白质合成,同时具有抗炎的效果,其还可促进肌管肥大,增加握力,改善骨骼肌萎缩^[23]。

2.2 功法治疗 阻抗运动是目前公认的肌少症非药物治疗法,但老年人对其依从性较差。新的运动形式,例如中医传统功法锻炼被作为改善或保持肌肉质量和功能的替代方法。中医功法以动静结合、内外兼修的方式,养气血、通经络、调脏腑,起到改善人体生理功能平衡的作用,对于疾病的防治具有重要意义。多项研究已表明功法治疗对机体脾胃功能的调节作用。有研究^[24]从中医脏腑、经络理论以及现代医学运动生理学、心理学角度探讨了功法对脾胃的影响,是目前较有信服力的研究。此外功法对脾虚证相关疾病具有一定的改善作用,与中医治疗肌少症“从脾论治”的治则不谋而合。功法单独或联合干预脾虚型失眠^[25-26]、脾虚型便秘^[27]、脾虚型多囊卵巢综合征^[28]等取得疗效的研究,可证明上述观点。

值得注意的是,由于功法锻炼需要学习特定的动作,这能够提高老年人群的认知功能;此外有规律的体育活动与降低体内炎症水平和消除多余活性氧有关,而炎症导致的肌肉衰老表型与线粒体功能障碍、活性氧增多是肌少症的重要发病机制^[29]。

太极拳是具有代表性的中医功法,它是一种缓慢而有节奏的全身运动,能改善肌肉平衡、本体感觉、力量和耐力。已有研究^[30-31]将太极拳作为一种可广泛用于解决健康问题的干预手段,特别适用于锻炼肢体平衡以及防治肌肉骨骼疾病。有研究^[32-33]发现太极拳可改善高龄人群的髂腰肌、股四头肌、胫前肌肌力,从而提高其步速、行走能力、平衡能力以及改善虚弱、焦虑、抑郁状况,其 Barthel 指数也显著提高,可用于防治高龄人群肌少症。赵媛等^[34]的一项 Meta 分析显示太极拳能够显著改善老年人的平衡功能,预防跌倒,减少起立行走时间,增加功能性伸展距离。还有研究^[29]表明太极拳训练可通过改变机体免疫机能和体能,改善细胞因子相关的凋亡机制,从而显著减轻肌少症的症状。

2.3 针刺治疗 目前国内外针刺治疗肌少症的报道甚少,遍寻诸刊,仅有一篇文献。该文献^[35]中研究者招募了 53 名肌少症患者给予针刺治疗 24 次,以握力、功能测试以及 IL-6、IL-10 和 TNF- α 等炎症因子作为评估指标,结果发现干预组和对照组之间的各项数据均无明显统计学差异($P>0.05$)。究其原因,此结果可能与所取腧穴、定位是否准确以及行针手法等存在一定关系;且所研究的患者为外国人群,不同人种间的个体差异仍有待考证。因此针刺以及协同其他疗法对于肌少症的疗效仍需进一步探索,尤其是对于针刺疗法是否能改善肌肉萎缩及其起效的可能机制,仍然有许多研究工作需要进行。

如前文所述,肌少症属于中医学中痿证的范畴。文献检索发现针刺治疗痿证有较多的记载且其显示取得较好的临床疗效。这些研究多以“治痿独取阳明”为基本治疗原则,“各补其荣而通其俞”为选穴原则。综合以上两点,现代中医针灸医家推荐足阳明经或足太阴经穴为针刺主穴,可选足三里、阴陵泉、三阴交、血海,针用提插补法;同时可依据个体辨证采用不同配穴,如脾胃虚弱者加用太白、中脘,肝肾亏损配膏肓、太溪^[36]。

临床研究及动物研究发现,针刺对痿证有一定疗效,这对原发性肌少症的治疗具有一定的借鉴意义。赵瑾等^[37]采用脏腑和经络辨证,选用右侧鱼际、合谷、太渊,双侧足三里、阴陵泉治疗尺神经损伤导致的肌肉萎缩,取得较好的临床疗效。王中鹏等^[38]认为针刺治疗失神经肌萎缩的机制在于通过调节交感神经活动、改善微循环形态与血流动力学,改善针刺局部与远隔部位的血流动力学。陈家泽等^[39]对坐骨神经损伤诱导的大鼠肌肉萎缩模型进行针刺和电针干预,发现电针疗法可显著延缓腓肠肌萎缩。宋福^[40]对后肢悬吊诱导的小鼠肌肉萎缩模型进行针刺干预,认为针刺可缓解废用性的肌萎缩,而其主要机制与抑制骨骼肌细胞自

噬、促进蛋白合成相关通路的表达有关。

2.4 推拿治疗 推拿是中医的传统医疗方式之一,以柔软、轻和之力,循经络、按穴位,施术于人体,通过经络的传导来调节全身,借以调和营卫气血,不断将营养物质输送到各脏腑组织,使骨骼肌受到水谷精微濡养而强壮有力。

现代研究^[41]发现,推拿可产生机械压力,增加肌肉顺应性,同时机械压力有助于增加摩擦引起的肌肉温度来增加血流量。杨静等^[42]的临床研究中,治疗组 30 例老年肌少症患者采用经筋推拿治疗(选取阳明经穴辅以背俞穴施以手法)16 周后,结果显示治疗组的步行速度、下肢肌力较干预前明显改善,较对照组也明显改善($P<0.05$)。徐俊等^[43]的研究也得出相似的观点。还有研究^[44]观察不同强度机械力(模拟推拿手法)作用下骨骼肌细胞生物力学效应的变化,发现机械力刺激可以促进骨骼肌细胞分泌成肌因子,认为推拿手法治疗肌少症的可能机制在于细胞感受机械力刺激并转换为生物信号传导。此外,推拿疗法通常在骨骼肌的物理康复过程中使用,以减轻疼痛并促进损伤的恢复^[45]。

3 中医治疗肌少症的作用机制

3.1 中药治疗肌少症的作用机制 关于中药治疗肌少症的可能机制前文已涉及一些论述,但具体机制仍有待阐明。相关研究^[46-76]总体认为其与调节激素水平、维持蛋白稳态、降低炎症水平、改善线粒体功能有关。下面总结了中药治疗肌少症机制研究的相关研究结果,汇总情况见表 1。

表 1 中药治疗肌少症的作用机制

干预因素	作用机制	参考文献
中药复方	补中益气汤	调节激素水平,维持蛋白稳态,降低炎症水平,改善线粒体功能 [16-17][52-53][61][74]
	四君子汤	调节激素水平,调节线粒体功能 [54][71-73]
	八珍汤	调节激素水平 [51]
	参芪复方	调节激素水平,维持蛋白稳态,降低炎症水平 [20][55]
	参苓白术散	调节线粒体功能 [75]
单味中药	血府逐瘀汤	维持蛋白稳态 [62]
	黄芪	调节激素水平,维持蛋白稳态 [56-57][65]
	人参	调节激素水平,维持蛋白稳态,降低炎症水平 [58][66][69]
	当归	维持蛋白稳态,降低炎症水平 [23-24]
	杜仲	维持蛋白稳态 [64]

3.1.1 调节激素水平 骨骼肌是葡萄糖摄取和储存的主要部位之一,在维持血糖稳态中起着重要的调节作用^[46]。胰岛素刺激骨骼肌摄取葡萄糖,其可促进肌内蛋白质合成,减少蛋白的降解^[47]。衰老相关的胰岛素抵抗与老年人糖尿病、肥胖等代谢性疾病的风险增加有关,并且可通过介导糖尿病型肌少症和肥胖肌少症参与肌肉萎缩的过程^[48-49]。中药治疗对改善激素水平具有作用。目前的研究已在证实中药治疗改善胰岛素抵抗、保护胰岛β细胞功能等方面取得初步成果^[50]。例如,健脾益气类中药复方八珍汤^[51]、补中益气汤^[52-53]、四君子汤^[54]、参芪复方^[55]等增加胰岛素分泌、降低血糖、调节糖代谢紊乱的功效确切。此外针对单味中药黄芪^[56-57]、人参^[58]的研究也得出了类似的结论。就分子机制而言,中药上调的类胰岛素生长因子-1可通过与受体的结合激活蛋白调控经典通路磷脂酰肌醇-3-激酶(P13K)/蛋白激酶B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,促进骨骼肌蛋白质合成,改善肌萎缩^[23]。

3.1.2 维持蛋白稳态 骨骼肌是人体最大的蛋白库,蛋白稳态的失衡是导致骨骼肌萎缩的主要原因^[59]。具体而言,可能是由于蛋白质合成减少、降解增加或两者兼而有之^[60]。蛋白稳态的调节涉及到几种信号通路的协同作用。其中,Akt/mTOR 信号通路已被证明是调节稳态的主要靶点,在通路中占据关键位置。Akt通过激活 mTORC1 进一步促进 S6 蛋白激酶 1(S6K1)的磷酸化,抑制下游靶点 4E-BP1 从而促进蛋白的合成,以及通过抑制 FoxO 转录因子阻断下游靶点 MAFbx 和 MuRF1 的激活限制蛋白的降解,从而改善肌萎缩。常见中药复方如补中益气汤^[61]、参芪复方^[20]、血府逐瘀汤^[62]及单味中药如枸杞^[63]、杜仲^[64]、黄芪^[56,65]、人参^[66]、当归^[23]均可参与调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抑制蛋白降解基因的表达,增加蛋白合成基因的表达,这可能是中药保持骨骼肌肌量、防治肌少症的潜在机制。

3.1.3 降低炎症水平 炎症是肌少症发病的重要诱因。伴随着机体衰老程度的日益加重,将会导致一种全身低度的炎症状态,以血清中促炎细胞因子的水平升高为主要特征,与老年人慢性病包括肌少症的发病密切相关^[67]。一项炎症与肌少症的 Meta 分析报告称,高水平的全身炎症标志物 IL-6、TNF-α 和 C 反应蛋白与肌肉力量、质量下降有关^[68]。补中益气汤^[16-17]、参芪复方^[15]、人参^[69]、当归^[23]可有效降低血清炎症因子水平,保护肌细胞。

3.1.4 改善线粒体功能 线粒体在细胞内具有关键功能,包括能量产生、活性氧信号传递、调节细胞增殖和凋亡^[70]。因此,保存功能良好的线粒体对于维持细胞内稳态至关重要。骨骼肌细胞的生理功能有赖于线粒体保持功能稳态和结构的完整性。当线粒体结构和功

能的完整性遭到破坏时,将可能导致肌肉萎缩。四君子汤可修复线粒体形态^[71],提高线粒体含量^[72],抑制线粒体自噬^[73]。补中益气汤可调节线粒体 ATP 合成酶的活性^[74]。参苓白术散可调节线粒体自噬,改善线粒体功能,对肌细胞具有保护作用^[75]。

3.2 其他中医特色疗法治疗肌少症的作用机制 宋福^[40]从自噬和线粒体角度探究针刺治疗肌萎缩的机制,取得初步进展。有研究^[76]发现,电针可通过抑制神经生长因子(NGF)mRNA 的表达改善失神经肌萎缩。推拿可通过上调骨骼肌自噬相关基因,延缓骨骼肌蛋白降解,促进肌卫星细胞增殖,防治肌萎缩^[77-78]。此外,穴位敷贴^[79]和中医特色药膳^[80]可通过抑制细胞凋亡、减轻氧化损伤等机制对肌少症的防治发挥作用。

4 小结

伴随着年龄增大的肌肉数量和质量的丢失被称为原发性肌少症,本病在老年人群中具有较高的发病率,并且伴随着世界老龄化的进程日益加重,已成为一种主要的老年疾病受到广泛关注。中医药疗法因其独特的理论体系对于肌少症的诊疗具有优势,大量文献记载、临床研究、动物研究已表明中医药特色疗法可以有效预防及治疗肌少症。然而目前多数研究仅从临床作用效果出发进行研究探讨,且绝大多数研究集中于中药复方治疗,相对而言针刺、推拿、功法等疗法涉及较少。仅少数研究对中医治疗肌少症的作用机制进行探索。值得注意的是,虽然中医治疗肌少症的治法多、疗效好,但也存在疗效评价不清晰,不同治法尤其是中医内治法和外治法疗效差异不明确的问题。目前的研究大多将肌力、肌量、肌肉质量作为主要的评价指标,有其合理性。但是由于存在测量这些指标的设备多样化、无统一行业标准、缺乏可用于持续观测的阈值等问题,我们认为在疗效评价方面要根据以患者为中心的新药研发和治疗肌少症中药的临床定位来确定主要疗效指标,所以应采用患者自我报告结局测量(PROM)和身体功能指标(400 m 步行测试)相结合作为共同主要疗效指标,其他疗效指标如肌力、肌量、中医证候评分等可以作为次要疗效指标进行观测。肌质、肌肉代谢标志物、肌肉-骨骼相互作用生物标志物等亦可作为三期实验的次要结局,以支持作用于相关靶点的药物的研发。今后也应在明确疗效评价的基础上,多注重不同治法间的疗效差异,并且通过高质量的临床研究及基础研究,为中医药治疗肌少症提供高质量循证医学证据,以提升中医药在肌少症防治中的作用。

参考文献:

- [1] DENT E, MORLEY J E, CRUZ-JENTOFT A J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): screening,

- diagnosis and management[J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22(10): 1148-1161.
- [2] CHEN L K, 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.
- [3] 江涛,王新航,张露艺,等. 中国老年人肌少症患病率的 Meta 分析[J]. *海南医学*, 2022, 33(1): 116-123.
- [4] 刘娟,丁清清,周白瑜,等. 中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(8): 943-952.
- [5] JAYAWARDENA T U, KIM S Y, JEON Y J. Sarcopenia; functional concerns, molecular mechanisms involved, and seafood as a nutritional intervention-review article[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021[2022-03-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34459311/>.
- [6] STEFFL M, BOHANNON R W, SONTAKOVA L, et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12:835-845.
- [7] NOCE A, MARRONE G, OTTAVIANI E, et al. Uremic sarcopenia and its possible nutritional approach[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1):147.
- [8] 白芹,白旭. 中医痿证的肌电图诊断[J]. *江西中医学院学报*, 2001, 13(4): 148-149.
- [9] YEATES E M, STEELE C M, PELLETIER C A. Tongue pressure and submental surface electromyography measures during noneffortful and effortful saliva swallows in healthy women [J]. *Am J Speech Lang Pathol*, 2010, 19(3):274-281.
- [10] MARSHALL R N, MORGAN P T, MARTINEZ-VALDES E, et al. Quadriceps muscle electromyography activity during physical activities and resistance exercise modes in younger and older adults [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 136:110965.
- [11] PADILLA C J, HARRIGAN M E, HARRIS H, et al. Profiling age-related muscle weakness and wasting: neuromuscular junction transmission as a driver of age-related physical decline [J]. *Geroscience*, 2021, 43(3):1265-1281.
- [12] GILMORE K J, MORAT T, DOHERTY T J, et al. Motor unit number estimation and neuromuscular fidelity in 3 stages of sarcopenia [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55(5):676-684.
- [13] 程蕊,王晶,张克英,等. 2019 亚洲肌少症诊断共识下肌少症相关危险因素评估[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(12): 1421-1425.
- [14] 毛智慧,刘晓亭,孙晓婷,等. 刘晓亭运用“脾主肌肉四肢”理论治疗老年肌肉衰减综合征思路浅析[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(7): 1407-1409.
- [15] 温春瑜,陈颖颖,彭鹏,等. 补中益气汤加减辅助治疗老年肌少症的临床疗效观察[J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(7): 72-73.
- [16] 陈颖颖,温春瑜,焦其荟. 补中益气汤加减对老年肌少症患者炎症因子的影响[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(16): 13-16.
- [17] 陈颖颖. 补中益气汤治疗老年肌少症的临床疗效及对 C 反应蛋白的影响[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(14): 166-168.
- [18] 李瑶,钟萍. 八珍汤配合强化营养及抗阻运动训练治疗老年慢性心力衰竭合并肌肉减少症疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(3): 268-273.
- [19] 王琴,张彬,林萍,等. 参苓白术散治疗肌少症患者的临床疗效观察[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(8): 994-998.
- [20] 钟文. 参芪复方防治糖尿病相关性肌少症的作用及机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [21] TAN S, ZHOU F, LI N, et al. Anti-fatigue effect of ginsenoside Rb1 on postoperative fatigue syndrome induced by major small intestinal resection in rat[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(10): 1634-1639.
- [22] 周岚,梅晓云. 黄芪对大鼠胫前肌失神经肌萎缩的防治研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(6): 1083-1087.
- [23] YEH T S, HSU C C, YANG S C, et al. Angelica Sinensis promotes myotube hypertrophy through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 144.
- [24] 胡振飞. 健身气功锻炼对大学生脾胃病症状的干预研究[D]. 曲阜:曲阜师范大学, 2021.
- [25] 朱浩. 内功推拿结合功法锻炼治疗心脾两虚型失眠的临床研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [26] 任静怡. 八段锦在针刺治疗心脾两虚型失眠中的应用效果[D]. 长春:长春中医药大学, 2018.
- [27] 李艳萍. 推拿结合八段锦治疗脾虚气弱型功能性便秘的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2021.
- [28] 冯姜. 八段锦治疗脾虚痰湿型多囊卵巢综合征临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [29] MORAWIN B, TYLUTKA A, CHMIELOWIEC J, et al. Circulating mediators of apoptosis and inflammation in aging; physical exercise intervention[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(6): 3165.
- [30] TSANG W W, GAO K L, CHAN K M, et al. Sitting tai chi improves the balance control and muscle strength of community-dwelling persons with spinal cord injuries: a pilot study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 523852.
- [31] KURAMOTO A M. Therapeutic benefits of Tai Chi exercise: research review[J]. *WMJ*, 2006, 105(7): 42-46.
- [32] 朱亚琼,彭楠,周明. 太极拳对老年人下肢肌力及功能的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(1): 49-53.
- [33] 朱亚琼. 太极拳、全身振动治疗对高龄老人的临床随机对照研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2016.
- [34] 赵媛,王燕,徐旭东,等. 太极拳运动对老年人平衡功能和跌倒预防效果的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(3): 339-345.
- [35] SOARES MENDES DAMASCENO G, TEIXEIRA T H M M, DE SOUZA V C, et al. Acupuncture treatment in elderly people with sarcopenia: effects on the strength and inflammatory mediators [J]. *J Aaging Res*, 2019, 2019: 8483576.
- [36] 刘小露,张建立. 从“治痿独取阳明”论针刺治疗重症肌无力[J]. *山东中医杂志*, 2012, 31(12): 908-909.
- [37] 赵瑾,李金坡. 针刺治疗痿证[J]. *吉林中医药*, 2013, 33(12): 1274-1276.
- [38] 王中鹏,孙佳璐,孙忠人,等. 针刺治疗失神经肌萎缩的机制及研究展望[J]. *针灸临床杂志*, 2012, 28(9): 73-75.
- [39] 陈家泽,陈传伟,孙锋. 针刺对大鼠坐骨神经损伤后腓肠肌萎缩的影响[J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(8): 1313-1315.
- [40] 宋福. 针刺对治疗胫骨前肌和腓肠肌肌萎缩分子机制的初步研究[D]. 天津:天津体育学院, 2014.
- [41] WEERAPONG P, HUME P A, KOLT G S. The mechanisms of massage and effects on performance, muscle recovery and injury prevention[J]. *Sports Med*, 2005, 35(3): 235-256.
- [42] 杨静,陈鹏. 经筋推拿改善老年肌少症患者下肢肌肉力量与质量临床观察[J]. *浙江中医杂志*, 2016, 51(10): 753.
- [43] 张宏,徐俊,严隽陶,等. 推拿对骨骼肌减少症患者伸膝速度和肌电的干预作用[J]. *上海中医药大学学报*, 2005, 19(2): 40-41.
- [44] 卢群文. 模拟推拿机械力刺激干预大鼠骨骼肌细胞生物力学效应

- 研究[D]. 成都:成都中医药大学,2019.
- [45] CRANE J D, OGBORN D I, CUPIDO C, et al. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(119): 119ra13.
- [46] FERRANNINI E, SIMONSON D C, KATZ L D, et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes [J]. *Metabolism*, 1988, 37(1): 79-85.
- [47] ANDERSON L J, TAMAYOSE J M, GARCIA J M. Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 464: 65-74.
- [48] SACERDOTE A, DAVE P, LOKSHIN V, et al. Type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, and Vitamin D [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 101.
- [49] WU H, BALLATYNE C M. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1549-1564.
- [50] 赵进喜,王世东,黄为钧. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评[J]. *世界中医药*, 2017, 12(1): 10-15.
- [51] 李智佩. 八珍汤治疗糖尿病气血亏虚效果分析[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(8): 45.
- [52] 廖新妹. 补中益气汤加味对糖尿病患者血糖水平的影响[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(27): 43-44.
- [53] 黄娟,施家希,刘海涛,等. 补中益气汤不同配伍对脾虚大鼠血清淀粉酶、H⁺, K⁺-ATPase 及糖代谢酶活性的影响[J]. *中药材*, 2017, 40(9): 2191-2194.
- [54] 段秀俊,刘培,王科,等. 四君子汤调节 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱的药效学研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(1): 62-64.
- [55] 张翕宇,晁俊,王鹤亭,等. 参芪复方对 2 型糖尿病 GK 大鼠生理节律的影响[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(7): 874-879.
- [56] 刘利娟,周德生,童东昌,等. 基于网络药理学探讨黄芪在卒中相关性肌少症中的作用机制[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(7): 1250-1258.
- [57] 王树海,王文健,汪雪峰,等. 黄芪多糖和小檗碱对 3T3-L1 脂肪细胞糖代谢及细胞分化的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(10): 926-928.
- [58] 同心. 人参对大鼠小肠葡萄糖吸收及平滑肌收缩的影响[J]. *国外医学(中医中药分册)*, 1999, 15(2): 35.
- [59] GONZALEZ-FREIRE M, SEMBA R D, UBAIDA-MOHIEN C, et al. The Human Skeletal Muscle Proteome Project: a reappraisal of the current literature [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(1): 5-18.
- [60] TAN K T, ANG S J, TSAI S Y. Sarcopenia: tilting the balance of protein homeostasis[J]. *Proteomics*, 2020, 20(5-6): e1800411.
- [61] 钱梦. 补中益气汤(方)与脾虚肌无力(证)方证关联的生物学基础[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [62] 张淑,袁明,吴士文. 血府逐瘀胶囊对模拟失重下骨骼肌萎缩的防护作用[J]. *中华灾害救援医学*, 2016, 4(11): 618-623.
- [63] 孟繁博. 运动联合枸杞多糖延缓衰老小鼠骨骼肌萎缩的机制研究[D]. 武汉:武汉体育学院,2020.
- [64] 张梦. 杜仲提取物提取工艺研究及对肌少症模型小鼠的治疗作用和机制研究[D]. 成都:西华大学,2021.
- [65] YEH T S, LEI T H, LIU J F, et al. *Astragalus membranaceus* enhances myotube hypertrophy through PI3K-mediated Akt/mTOR signaling phosphorylation[J]. *Nutrients*, 2022, 14(8): 1670.
- [66] HAN M J, SHIN J E, PARK S J, et al. Synergetic effect of soluble whey protein hydrolysate and Panax ginseng berry extract on muscle atrophy in hindlimb-immobilized C57BL/6 mice [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(2): 283-289.
- [67] WANG T. Searching for the link between inflammaging and sarcopenia [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101611.
- [68] TUTTL C S L, THANG L A N, MAIER A B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101185.
- [69] OH H J, JIN H, NAH S Y, et al. Gintonin-enriched fraction improves sarcopenia by maintaining immune homeostasis in 20- to 24-month-old C57BL/6J mice[J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(6): 744-753.
- [70] YUN J, FINKEL T. Mitohormesis [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 757-766.
- [71] 宋雅芳,王晓燕,刘友章,等. 健脾益气中药对脾虚大鼠骨骼肌、胃黏膜线粒体超微结构的影响[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(2): 6-8.
- [72] 刘友章,王昌俊,刘静,等. 四君子汤对脾虚大鼠肝、心肌、胃黏膜和骨骼肌细胞线粒体损伤的修复作用[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(39): 170-173, 193.
- [73] 段志园,许欣竹,谢鑫,等. 四君子汤对脾气虚证模型大鼠股四头肌线粒体自噬和细胞凋亡水平的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(11): 3900-3905.
- [74] 张雨璇,胡金鸿,陈谦峰. 补中益气汤对荷 MFC 胃癌小鼠骨骼肌 ATP 生成、线粒体耗氧量及 ATP 合成酶表达的影响[J]. *江西中医药*, 2021, 52(8): 65-68.
- [75] 周晓芸,宋雨鸿,薛丹,等. 基于线粒体自噬探讨参苓白术散对 COPD 骨骼肌损伤细胞的保护作用机制[J]. *广东药科大学学报*, 2020, 36(3): 369-374.
- [76] 陈家泽. 电针对坐骨神经损伤后模型大鼠腓肠肌萎缩及 NGF mRNA 表达的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2008.
- [77] 张涛,林万隆,高佳佳,等. 推拿预防周围神经损伤后骨骼肌失神经萎缩的机制研究进展[J]. *河北中医*, 2021, 43(8): 1397-1400.
- [78] 安荟羽. 推拿对失神经骨骼肌萎缩大鼠自噬相关因子的影响[D]. 重庆:重庆医科大学,2019.
- [79] 孙晓婷,李魏,于睿,等. 穴位贴敷对衰老大鼠 Caspase-3 和 Caspase-8 因子表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(15): 3754-3756.
- [80] 李魏,刘晓亭. 药膳干预对衰老大鼠骨骼肌抗氧化能力的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(16): 3985-3987.

编辑:黄博韬

收稿日期:2022-05-11