

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.009

论著·临床

# 血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平与肝硬化患者肌肉减少症发生的关系

金燕,王雪,阎春英,段天娇,白改艳,张蓉



基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(2020JQ-944)

作者单位:710068 西安,陕西省人民医院消化内科

通信作者:张蓉,E-mail:zr4056@163.com

**【摘要】目的** 探究血清生长分化因子-8(GDF-8)、血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子21(FGF21)水平与肝硬化患者发生肌肉减少症(肌少症)的关系。**方法** 选取2022年1月—2024年3月陕西省人民医院消化内科诊治的肝硬化并发肌少症患者63例为观察组,根据肌少症分期将肝硬化并发肌少症患者分为肌少症前期亚组22例、肌少症期亚组25例、重度肌少症期亚组16例。另选取同期医院肝硬化患者60例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清GDF-8、VEGF、FGF21水平;Spearman相关性分析血清GDF-8、VEGF、FGF21水平与肝硬化并发肌少症患者肌少症分期的关系;多因素Logistic回归分析肝硬化患者并发肌少症的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清GDF-8、VEGF、FGF21水平对肝硬化患者并发肌少症的预测价值。**结果** 观察组血清GDF-8、FGF21水平高于对照组,血清VEGF水平低于对照组( $t=7.719、10.011、11.837, P$ 均 $<0.001$ );随着肌少症疾病分期进展,肝硬化并发肌少症患者血清GDF-8、FGF21水平逐渐升高,血清VEGF水平逐渐降低( $F=16.605、15.527、19.995, P$ 均 $<0.001$ );Spearman相关性分析结果显示,肝硬化并发肌少症患者血清GDF-8、FGF21水平与肌少症分期呈正相关( $r=0.760、0.525, P$ 均 $<0.01$ ),血清VEGF水平与肌少症分期呈负相关( $r=-0.546, P<0.01$ );多因素Logistic回归分析结果显示,糖尿病病史、GDF-8高、FGF21高是肝硬化患者并发肌少症的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=2.496(1.315\sim4.738)、2.115(1.377\sim3.249)、2.894(1.598\sim5.241)$ ],BMI高、RASM高、VEGF高是独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.618(0.461\sim0.828)、0.573(0.370\sim0.887)、0.469(0.307\sim0.718)$ ];血清GDF-8、VEGF、FGF21水平及三者联合预测肝硬化患者并发肌少症的曲线下面积(AUC)分别为0.836、0.912、0.921、0.980,三者联合的AUC大于血清GDF-8、VEGF、FGF21水平单独预测的AUC( $Z/P=3.878/<0.001、2.954/0.003、2.678/0.007$ )。**结论** 血清GDF-8、VEGF、FGF21水平与肝硬化患者发生肌少症密切相关,检测三者血清水平可能对肝硬化患者并发肌少症的预测有一定的临床价值。

**【关键词】** 肝硬化;肌肉减少症;生长分化因子-8;血管内皮生长因子;成纤维细胞生长因子21**【中图分类号】** R575.2;R446.11**【文献标识码】** A

**The relationship between serum GDF-8, VEGF, FGF21 expression levels and the occurrence of sarcopenia in patients with cirrhosis** Jin Yan, Wang Xue, Yan Chunying, Duan Tianjiao, Bai Gaiyan, Zhang Rong. Department of Gastroenterology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Shaanxi Province, Xi'an 710068, China

Funding program: Natural Science Basic Research Project of Shaanxi Province(2020JQ-944)

Corresponding author: Zhang Rong, E-mail: zr4056@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the expression levels of serum growth differentiation factor-8 (GDF-8), vascular endothelial growth factor (VEGF), and fibroblast growth factor 21 (FGF21) and the occurrence of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. **Methods** From January 2022 to March 2024, 63 patients with liver cirrhosis complicated with sarcopenia treated in our hospital were included as the sarcopenia group, and 60 patients with liver cirrhosis were included as the control group. The serum levels of GDF-8, VEGF, and FGF21 were compared. Spearman correlation was applied to analyze the relationship between serum GDF-8, VEGF, FGF21 levels and sarcopenia staging. Logistic regression was applied to analyze the factors affecting the occurrence of sarcopenia in patients with cirrhosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to analyze the predictive value of serum GDF-8, VEGF, and FGF21 levels for the development of sarcopenia in patients with cirrhosis. **Results** The levels of GDF-8 and FGF21 in the serum of patients with liver

cirrhosis complicated with sarcopenia were greatly higher, while the level of VEGF was greatly lower ( $t=7.719, 10.011, 11.837$ , all  $P<0.001$ ). The levels of GDF-8 and FGF21 in serum gradually increased with the progression of sarcopenia, while the level of VEGF gradually decreased with the progression of sarcopenia ( $F=16.605, 15.527, 19.995$ , all  $P<0.001$ ). The levels of serum GDF-8 and FGF21 in patients were positively correlated with the stage of sarcopenia ( $r=0.760, 0.525, P<0.05$ ), while the level of VEGF was negatively correlated with the stage of sarcopenia ( $r=-0.546, P<0.05$ ). There were great differences between the control group and the sarcopenia group in BMI, the proportion of diabetes history, grip strength, walking speed, RASM, and high-density lipoprotein levels ( $P<0.05$ ). The history of diabetes ( $OR=2.496, 95\% CI 1.315-4.738$ ), the increase of serum GDF-8 ( $OR=2.115, 95\% CI 1.377-3.249$ ) and FGF21 ( $OR=2.894, 95\% CI 1.598-5.241$ ) levels were risk factors for sarcopenia in patients with cirrhosis ( $P<0.05$ ), and high BMI ( $OR=0.618, 95\% CI 0.461-0.828$ ), RASM ( $OR=0.573, 95\% CI 0.370-0.887$ ) and VEGF ( $OR=0.469, 95\% CI 0.307-0.718$ ) levels were protective factors ( $P<0.05$ ). The area under the curve (AUC) of serum GDF-8, VEGF, and FGF21 levels in predicting sarcopenia in patients with cirrhosis was 0.836, 0.912, and 0.921, respectively. The AUC of the combined detection of the three was 0.980, which was better than that of the individual detection ( $Z/P=3.878/ <0.001, 2.954/0.003, 2.678/0.007$ ). **Conclusion** The levels of serum GDF-8, VEGF, and FGF21 are closely related to the occurrence of sarcopenia in patients with cirrhosis. Detecting the levels of the three in serum may have certain clinical value for predicting the occurrence of sarcopenia in patients with cirrhosis.

**【Key words】** Cirrhosis; Sarcopenia; Growth differentiation factor-8; Vascular endothelial growth factor; Fibroblast growth factor 21

肝硬化是慢性肝病的终末期, 据统计每年约 100 万人死于肝硬化<sup>[1]</sup>。肌肉减少症(肌少症)是一种表现为肌肉力量和功能下降的骨骼肌疾病, 是肝硬化的一种常见并发症, 严重影响肝硬化患者的预后<sup>[2-3]</sup>。研究显示, 合并肌少症的肝硬化患者病死率是未合并患者的 2.6 倍<sup>[4]</sup>。然而目前对于肝硬化患者并发肌少症的诊断尚无统一标准, 有学者发现通过 CT 测量人体成分的方式可准确诊断肌少症的发生<sup>[5]</sup>, 但存在检测成本高、辐射暴露等局限性。因此需找出一种成本低、安全便捷且结果准确的检测方式, 早期诊断肝硬化并发肌少症的发生, 及早采取措施进行预防和治疗, 对于改善肝硬化患者结局有重要意义。生长分化因子-8 (growth differentiation factor-8, GDF-8) 主要存在于骨骼肌和心肌, 在机体肌肉发育过程中发挥重要的调控作用<sup>[6]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可通过对血管生成的调节影响机体的骨形成和吸收<sup>[7]</sup>。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种细胞因子, 研究证实其参与维持骨骼系统的稳态<sup>[8]</sup>。基于此, 本研究通过分析肝硬化并发肌少症患者血清中 GDF-8、VEGF、FGF21 水平, 以期预测肝硬化患者是否发生肌少症提供参考, 报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 3 月陕西省人民医院消化内科诊治的肝硬化并发肌少症患者 63 例为观察组, 根据《中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)》中的肌少症相关分期标准<sup>[9]</sup>, 将肝硬化并

发肌少症患者分为肌少症前期亚组 22 例、肌少症期亚组 25 例、重度肌少症期亚组 16 例。另选取同期医院肝硬化患者 60 例为对照组。观察组体质量指数 (BMI)、握力、步行速度、四肢骨骼肌指数 (RASM)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 低于对照组, 糖尿病病史比例高于对照组 ( $P<0.05$ ); 观察组与对照组性别、年龄、高血压病史比例、冠心病病史比例、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2021 伦审—045), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 对照组与观察组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group

项目	对照组 (n=60)	观察组 (n=63)	$\chi^2/t$ 值	P 值
男 [例 (%)]	35 (58.33)	41 (65.08)	0.592	0.442
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	65.32 ± 4.14	66.95 ± 5.38	1.876	0.063
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	23.11 ± 2.45	20.02 ± 2.12	7.491	<0.001
糖尿病病史 [例 (%)]	26 (43.33)	43 (68.25)	7.749	0.005
高血压病史 [例 (%)]	28 (46.67)	31 (49.21)	0.079	0.778
冠心病病史 [例 (%)]	23 (38.33)	22 (34.92)	0.154	0.694
握力 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	26.48 ± 3.41	21.93 ± 3.15	7.692	<0.001
步行速度 ( $\bar{x} \pm s$ , m/s)	1.46 ± 0.29	0.78 ± 0.14	16.684	<0.001
RASM ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	8.18 ± 1.11	5.61 ± 0.79	14.849	<0.001
TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.05 ± 1.38	3.97 ± 1.31	0.330	0.742
TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.49 ± 0.30	1.40 ± 0.23	1.873	0.064
HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.38 ± 0.22	1.07 ± 0.19	8.376	<0.001
LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.74 ± 0.31	1.64 ± 0.25	1.964	0.052

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①观察组患者符合《中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)》中的肌少症诊断标准<sup>[9]</sup>; ②所有患者符合《肝硬化诊治指南》中的肝硬化诊断标准<sup>[10]</sup>; ③年龄 > 60 岁。(2) 排除标准: ①精神障碍、肢体障碍无法配合者; ②近期使用药物治疗者; ③重要器官严重损伤者; ④临床资料不全。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者性别、年龄、BMI、糖尿病病史、高血压病史、冠心病史等一般资料; Jamar 液压握力器(购于上海玉研科学仪器有限公司, 型号: 5030J1) 检测患者握力; 6 m 步行法测定患者步行速度; 双能 X 射线吸收仪(购于南京科悦医疗器械有限公司, 型号: KDX8000 +) 测定患者四肢骨骼肌质量, 并利用四肢骨骼肌质量除以患者身高的平方计算患者 RASM; 全自动生化分析仪(购于上海玉研科学仪器有限公司, 型号: Selectra ProM) 测定患者 TC、TG、HDL-C、LDL-C。

1.3.2 血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平检测: 于患者入院次日清晨采集空腹静脉血 5 ml, 离心分离血清后于 -80℃ 冰箱中冻存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 测定血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平, 严格按照人 GDF-8 ELISA 试剂盒(上海钦诚生物科技有限公司, 货号: QC13840-A)、人 VEGF ELISA 试剂盒(武汉天德生物科技有限公司, 货号: TD711056)、人 FGF21 ELISA 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司, 货号: SEKH-0176-48) 说明书操作, 使用酶标仪(上海聚慕医疗器械有限公司, 货号: b1005) 检测各样品吸光度。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或率(%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验; Spearman 相关性分析血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平与肝硬化并发肌少症患者肌少症分期的关系; 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者并发肌少症的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评价血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平对肝硬化患者并发肌少症的预测价值。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平比较 观察组血清 GDF-8、FGF21 水平高于对照组, 血清 VEGF 水平低于对照组(*P* < 0.01), 见表 2。

2.2 不同分期肝硬化并发肌少症患者血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平比较 随着肌少症疾病分期进展, 肝硬化并发肌少症患者血清 GDF-8、FGF21 水平逐渐

升高, 血清 VEGF 水平逐渐降低(*P* < 0.01), 见表 3。

表 2 对照组与观察组血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum GDF-8, VEGF, and FGF21 levels between the control group and the observation group

组别	例数	GDF-8(μg/L)	VEGF(ng/L)	FGF21(ng/L)
对照组	60	14.25 ± 2.61	230.75 ± 26.56	310.45 ± 38.69
观察组	63	19.12 ± 4.17	179.63 ± 21.15	386.48 ± 45.11
<i>t</i> 值		7.719	11.837	10.011
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同分期肝硬化并发肌少症患者血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum GDF-8, VEGF, and FGF21 levels in patients with different stages of liver cirrhosis complicated with sarcopenia

组别	例数	GDF-8(μg/L)	VEGF(ng/L)	FGF21(ng/L)
肌少症前期亚组	22	16.85 ± 2.22	200.46 ± 25.71	350.17 ± 42.72
肌少症期亚组	25	19.01 ± 3.04	177.22 ± 20.42	389.41 ± 44.16
重度肌少症期亚组	16	22.43 ± 3.78	154.74 ± 19.19	431.82 ± 48.22
<i>F</i> 值		16.605	19.995	15.527
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平与肌少症分期的相关性 Spearman 相关性分析结果显示, 肝硬化并发肌少症患者血清 GDF-8、FGF21 水平与肌少症分期呈正相关(*r* = 0.760、0.525, *P* 均 < 0.01), 血清 VEGF 水平与肌少症分期呈负相关(*r* = -0.546, *P* < 0.01)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析肝硬化患者并发肌少症的影响因素 以肝硬化患者是否并发肌少症为因变量(否 = 0, 是 = 1), 以上述结果中 *P* < 0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 糖尿病病史、GDF-8 高、FGF21 高是肝硬化患者并发肌少症的独立危险因素, BMI 高、RASM 高、VEGF 高是独立保护因素(*P* < 0.05), 见表 4。

2.5 血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平对肝硬化患者并发肌少症的预测价值 绘制血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平单独与联合预测肝硬化患者并发肌少症的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示: 血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平及三者联合预测肝硬化患者并发肌少症的 AUC 分别为 0.836、0.912、0.921、0.980, 三者联合的 AUC 大于血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平单独预测的 AUC (*Z* = 3.878 / < 0.001, 2.954 / 0.003, 2.678 / 0.007), 见表 5、图 1。

表 4 影响肝硬化患者并发肌少症的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate logistic regression model affecting the occurrence of sarcopenia in patients with liver cirrhosis

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
BMI 高	-0.481	0.149	10.433	0.001	0.618	0.461 ~ 0.828
糖尿病病史	0.915	0.327	7.824	0.005	2.496	1.315 ~ 4.738
握力大	-0.351	0.426	0.679	0.410	0.704	0.305 ~ 1.623
步行速度快	-0.465	0.316	2.167	0.141	0.628	0.338 ~ 1.167
RASM 高	-0.557	0.223	6.236	0.013	0.573	0.370 ~ 0.887
HDL-C 高	0.311	0.208	2.238	0.135	1.365	0.908 ~ 2.052
GDF-8 高	0.749	0.219	11.699	0.001	2.115	1.377 ~ 3.249
VEGF 高	-0.757	0.217	12.174	<0.001	0.469	0.307 ~ 0.718
FGF21 高	1.063	0.303	12.299	<0.001	2.894	1.598 ~ 5.241

表 5 血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平对肝硬化患者并发肌少症的预测价值

Tab. 5 The predictive value of serum GDF-8, VEGF, and FGF21 levels for sarcopenia in patients with cirrhosis

指标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
GDF-8	17.33 $\mu\text{g/L}$	0.836	0.759 ~ 0.897	0.714	0.900	0.614
VEGF	195.29 $\text{ng/L}$	0.912	0.847 ~ 0.955	0.762	0.883	0.645
FGF21	337.87 $\text{ng/L}$	0.921	0.859 ~ 0.962	0.889	0.817	0.706
三者联合		0.980	0.937 ~ 0.997	0.921	0.933	0.854

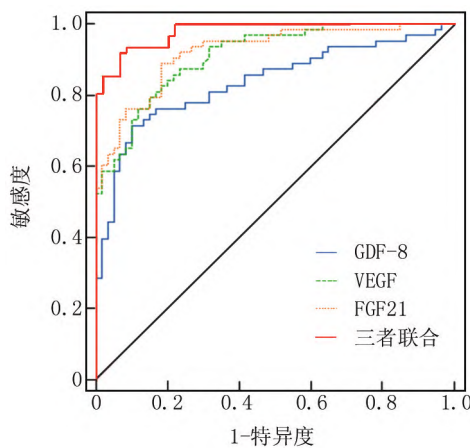


图 1 血清 GDF-8、VEGF、FGF21 水平预测肝硬化患者并发肌少症的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum GDF-8, VEGF, FGF21 levels predicting muscle wasting in patients with cirrhosis

### 3 讨论

研究表明,由于长期存在蛋白质合成和代谢的异常,30% ~ 70% 的肝硬化患者会并发肌少症,明显增加患者的死亡风险<sup>[11-12]</sup>。因此在临床上对肝硬化患者发生肌少症的早期筛查和治疗极为重要。

GDF-8 又被称为肌肉生长抑制素,研究显示其可通过与相关受体结合,磷酸化反应性 Smad 蛋白,促进

肌肉萎缩<sup>[13]</sup>。Culver 等<sup>[14]</sup> 研究证明,肝脏损伤后会检测出大量 GDF-8, GDF-8 的特异性失活可有效预防肝损伤引起的肌肉萎缩。Sung 等<sup>[15]</sup> 通过动物实验发现,抑制 GDF-8 的表达可明显增加小鼠的肌肉质量。在本研究中,并发肌少症的肝硬化患者血清中 GDF-8 水平明显高于未并发肌少症的肝硬化患者,其水平与患者肌少症的分期呈正相关,提示其可能通过促进肝硬化患者肌肉发生萎缩参与肌少症的疾病进展。VEGF 是一种促血管生成因子, Cannon 等<sup>[16]</sup> 报道 VEGF 可通过促进血管的生成,调节肌肉血流灌注,从而为骨骼肌输送养分。Guo 等<sup>[17]</sup> 同样报道了 VEGF 的缺乏可能会引起机体出现线粒体功能障碍,导致肌肉质量的明显减少。徐珍望等<sup>[18]</sup> 分析了 VEGF 在糖尿病并发肌少症患者血清中的表达,发现血清 VEGF 水平明显降低,其可能作为糖尿病患者并发肌少症的辅助诊断指标。本研究分析了肝硬化并发肌少症患者血清中 VEGF 水平,趋势与上述研究结果基本一致,肌少症患者血清中 VEGF 水平显著降低,且随着肌少症疾病分期升高进一步降低。以上均提示了 VEGF 可能参与肝硬化患者肌少症的发生发展。研究显示,骨骼肌代谢严重依赖线粒体功能, FGF21 是一种代谢调节因子,被证实可通过影响线粒体未折叠蛋白反应和线粒体自噬,破坏线粒体功能<sup>[19-20]</sup>。另有学者报道, FGF21 的异常表达能够影响肌肉的蛋白合成与分解,导致肌肉质量与力量的损失<sup>[21]</sup>。Jung 等<sup>[22]</sup> 的研究结果证实了 FGF21 表达水平与老人骨骼肌质量、肌肉质量和握力有关。李旻等<sup>[23]</sup> 研究结果显示,血清中高 FGF21 水平会增加患者并发肌少症的风险。本研究结果显示,肝硬化并发肌少症患者血清中 FGF21 水平显著升高,且与患者肌少症疾病分期呈正相关,均提示了肝硬化患者肌少症的发生同样可能与 FGF21 的高水平表达有关,推测与 FGF21 影响患者体内线粒体及蛋白质功能异常有关。

此外,本研究通过 Logistic 回归分析,显示糖尿病病史、血清 GDF-8 及 FGF21 水平升高是肝硬化患者并发肌少症的危险因素;高 BMI、RASM 和 VEGF 水平是肝硬化患者并发肌少症的保护因素,为及早预防和诊断肝硬化患者发生肌少症提供了有效的参考依据。同时结合 ROC 曲线分析结果,血清 GDF-8、VEGF 及 FGF21 水平能够对肝硬化患者是否会发生肌少症进行预测,且三者联合预测效果更好。当肝硬化患者血清中 GDF-8 水平超过 17.33  $\mu\text{g/L}$ 、VEGF 水平超过 195.29  $\text{ng/L}$  或 FGF21 水平超过 337.87  $\text{ng/L}$  时,应及时采取相应的措施预防肌少症的发展。

综上所述,血清 GDF-8、VEGF 及 FGF21 水平与肝硬化患者肌少症的发生密切相关,检测其血清水平可用于临床上对肝硬化患者发生肌少症的预测。但 GDF-8、VEGF 及 FGF21 参与肝硬化并发肌少症的机制还需进一步探究,为临床中肝硬化并发肌少症的诊疗提供参考依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

金燕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王雪、阎春英:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;段天娇、白改艳:进行统计学分析;张蓉:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

**参考文献**

- [1] Xiao S, Xie W, Zhang Y, et al. Changing epidemiology of cirrhosis from 2010 to 2019: Results from the Global Burden Disease study 2019 [J]. *Ann Med*, 2023, 55 (2): 2252326. DOI: 10. 1080/07853890. 2023. 2252326.
- [2] Damluji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N, et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases [J]. *Circulation*, 2023, 147 (20): 1534-1553. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 123. 064071.
- [3] Zeng X, Shi ZW, Yu JJ, et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: A multicentre study in China [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12 (6): 1948-1958. DOI: 10. 1002/jcsm. 12797.
- [4] Tantai X, Liu Y, Yeo YH, et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2022, 76 (3): 588-599. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2021. 11. 006.
- [5] 王涛, 杨红兵, 刘小琨. CT 定量测量用于肝硬化患者肌少症的诊断价值 [J]. *山西医药杂志*, 2024, 53 (12): 894-898.
- [6] 赵拴平, 金海, 徐磊, 等. GDF8 基因研究进展 [J]. *中国草食动物科学*, 2022, 42 (4): 52-55. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-3887. 2022. 04. 011.
- [7] 李文茜, 田亮玉, 张瑾, 等. 基于 VEGF/PI3K/Akt 通路基因表达探讨骨坏死康复丸对激素性股骨头坏死大鼠血管新生的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41 (8): 2127-2135. DOI: 10. 13359/j. cnki. gzxbtcm. 2024. 08. 028.
- [8] Sun H, Sherrier M, Li H. Skeletal muscle and bone-emerging targets of fibroblast growth factor-21 [J]. *Front Physiol*, 2021, 12 (1): 1-14. DOI: 10. 3389/fphys. 2021. 625287.
- [9] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2021. 08. 001.
- [10] 中华医学会肝病学会. 肝硬化诊治指南 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27 (11): 846-865. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2019. 11. 006
- [11] 时莉莉, 郝娜, 杨嫒, 等. 肝硬化患者肌少症的管理研究进展 [J]. *河南医学研究*, 2024, 33 (13): 2493-2496. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-437X. 2024. 13. 048.
- [12] 杨静仪, 勾熙, 毛小荣, 等. 肌肉减少症对终末期肝病临床结局和预后影响的研究进展 [J]. *肝脏*, 2022, 27 (2): 245-247. DOI: 10. 14000/j. cnki. issn. 1008-1704. 2022. 02. 013.
- [13] 李慧, 陈尚君. 生长分化因子 8 在心力衰竭和心肌梗死中的研究进展 [J]. *国际心血管病杂志*, 2023, 50 (4): 193-196.
- [14] Culver A, Hamang M, Wang Y, et al. GDF8 contributes to liver fibrogenesis and concomitant skeletal muscle wasting [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (7): 1909. DOI: 10. 3390/biomedicines11071909.
- [15] Sung DK, Kim H, Park SE, et al. A new method of myostatin inhibition in mice via oral administration of lactobacillus casei expressing modified myostatin protein, BLS-M22 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (16): 9059. DOI: 10. 3390/ijms23169059.
- [16] Cannon DT, Rodewohl L, Adams V, et al. Skeletal myofiber VEGF deficiency leads to mitochondrial, structural, and contractile alterations in mouse diaphragm [J]. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 2019, 127 (5): 1360-1369. DOI: 10. 1152/jappphysiol. 00779. 2018.
- [17] Guo DQ, Wang QY, Li C, et al. VEGF stimulated the angiogenesis by promoting the mitochondrial functions [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (44): 77020-77027. DOI: 10. 18632/oncotarget. 20331.
- [18] 徐珍望, 刘佳. 高频超声与血清 VEGF 和 bFGF 水平检测联合对糖尿病患者肌肉减少症的诊断价值分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37 (4): 75-80.
- [19] Scarpulla RC, Vega RB, Kelly DP. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23 (9): 459-66. DOI: 10. 1016/j. tem. 2012. 06. 006.
- [20] 王静, 白秀平. 成纤维细胞生长因子 21 与糖脂代谢的研究进展 [J]. *中国医药*, 2021, 16 (3): 470-472.
- [21] Oost LJ, Kustermann M, Armani A, et al. Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10 (3): 630-642. DOI: 10. 1002/jcsm. 12409.
- [22] Jung HW, Park JH, Kim DA, et al. Association between serum FGF21 level and sarcopenia in older adults [J]. *Bone*, 2021, 145: 115877. DOI: 10. 1016/j. bone. 2021. 115877.
- [23] 李旻, 张培, 王彬, 等. 血液透析患者血清成纤维细胞生长因子 21 与肌少症的关系及相关机制 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39 (3): 188-199. DOI: 10. 3760/cma. j. cn441217-20220606-00607.

(收稿日期: 2024-09-02)