

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.020

综述

老年糖尿病患者合并肌肉减少症发病机制及治疗研究进展

杨伟综述 王洁妤审校

基金项目:北京市属医院科研培育计划项目(PX2022032);首都卫生发展科研专项自主创新项目(2024-2-1033);
国家自然科学基金青年项目(81600927)
作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院老年医学科
通信作者:杨伟,E-mail:yangw_79@163.com



【摘要】 肌肉减少症是一种与年龄相关的疾病,其特征是骨骼肌质量减少和功能丧失,被认为是 2 型糖尿病(T2DM)老年患者的一种新并发症。T2DM 会加速肌肉质量和功能的下降,同时肌肉减少症会导致葡萄糖代谢紊乱、身体活动减少,增加糖尿病的风险。然而,T2DM 与肌肉减少症之间涉及的具体机制尚未得到彻底研究。因此,文章就肌肉减少症和糖尿病相关的病理生理学机制和治疗策略作一综述,以提高老年糖尿病患者的生活质量和减少相关并发症的发生。

【关键词】 2 型糖尿病;肌肉减少症;诊断;治疗;老年人

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A

Pathogenesis and treatment progress of sarcopenia in elderly diabetic patients Yang Wei, Wang Jieyu. Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Funding program: Beijing Hospital Authority Scientific Research and Training Project (PX2022032); Capital's Funds for Health Improvement and Research, CFH (2024-2-1033); National Natural Science Foundation of China (81600927)

Corresponding author: Wang Jieyu, E-mail: yangw_79@163.com

【Abstract】 Sarcopenia, an age related disease characterized by loss of skeletal muscle mass and function, is considered an emerging complication in older patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). T2DM accelerates the loss of muscle mass and function, while sarcopenia can lead to disrupted glucose metabolism, reduced physical activity, and an increased risk of diabetes. However, the specific mechanisms involved between T2DM and sarcopenia have not been thoroughly investigated. Therefore, this review aims to explore the pathophysiological mechanisms and treatment strategies associated with sarcopenia and diabetes in order to improve the quality of life and reduce the occurrence of related complications in elderly people with diabetes.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Sarcopenia; Diagnosis; Treatment; Elderly

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种由胰岛素分泌和/或利用障碍导致的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。流行病学研究显示,全球约有 3.87 亿成年人患有糖尿病,预计到 2045 年将增加到 6.93 亿,这对家庭和社会产生了巨大的负担^[1-2]。研究发现,无论男女,老年糖尿病患者的肌肉质量和肌力均较低,T2DM 患者患肌肉减少症的风险是非糖尿病人群的 1.5~2 倍^[3]。肌肉减少症已被认为是 T2DM 的一种新型并发症。亚洲肌肉减少症工作组(Asian Working Group on Sarcopenia, AWGS)2014 年发布的共识将肌肉减少症定义为“随年龄增长而导致的骨骼肌减少加上肌肉力量和/或体能下降”,指的是随年龄增长而进展的骨骼肌丧失,伴随肌肉力量和/或功能减退的综合征^[4]。该疾病是一种进展性和系统性的骨骼肌疾病,与年龄呈正相关,并与老年人的跌倒、骨折、身体残疾和死亡等严重后果相关。肌肉减少症不仅会导致老年群体生活

质量降低,还会增加身体残疾乃至死亡的风险。根据 2019 年 AWGS 的最新诊断标准,中国疑似肌肉减少症、肌肉减少症和重度肌肉减少症的患病率分别为 38.5%、18.6% 和 8.0%。随着人口老龄化的进展,代谢及骨骼肌相关疾病的发病率及患病率逐年上升,估计在未来 30 年内,肌肉减少症的患病率将显著增加,成为重大的公共卫生问题。肌肉减少症与 T2DM 之间存在双向关系,互相增加对方的风险,并加重患者的功能衰退和残疾^[5]。最近的研究表明^[6],同时患肌肉减少症的 T2DM 患者较无肌肉减少症的患者病死率更高。因此,研究两者的病理机制至关重要。本综述旨在探讨与肌肉减少症和糖尿病相关的病理生理学机制和治疗策略,并为未来的研究提供指导,以提高老年糖尿病患者的生活质量和减少相关并发症的发生。

1 衰老与糖尿病及肌肉减少症的关系

衰老是导致糖尿病和肌肉减少症的最主要风险之一。衰

老过程的一个显著生理标志是骨骼肌质量和功能的逐渐丧失,该过程大约在 30 岁时开始,在 80 岁时累积至 30% ~ 50% 的极度丧失。肌肉量降低、脂肪增多与包括 T2DM 在内的代谢性疾病的高发病率相关联^[6]。骨骼肌富含负责吸收葡萄糖的葡萄糖转运体 4 (glucose transporters, GLUT4), 是葡萄糖清除的重要器官,约占葡萄糖清除的 80%。随着年龄的增长,骨骼肌质量和功能的丧失导致葡萄糖利用率下降,增加了 T2DM 的易感性。衰老过程中肌肉蛋白的合成与分解途径之间的不平衡导致了骨骼肌的损失。骨骼肌微观结构变化包括肌纤维的缩小和减少,尤其是 II 型肌纤维。衰老还促进了卫星细胞的减少,以及肌纤维从 II 型向 I 型的转变。这种变化在肌纤维的功能改变中尤为重要,特别是 II b 型肌纤维,它们释放的某些蛋白和肌激素直接影响葡萄糖代谢。与此同时,脂肪持续地从皮下转移到内脏导致脂肪细胞在骨髓、肝脏以及骨骼肌等部位的异位积累,这一趋势增加了肌肉减少症和胰岛素抵抗的发生风险^[7]。由于保护机制减弱或其他因素,衰老还伴随着炎症标志物和氧化应激的增加,这两者都被认为是糖尿病和肌肉减少症中重要的病理生理变化,尤其是与衰老相关的线粒体功能障碍和高级糖基化终产物可能对肌肉质量和血糖水平产生不利影响^[8-9]。衰老过程中激素水平的变化促成了慢性炎症反应,如降低的睾酮水平可影响肌肉中卫星细胞的自我更新能力,而男性糖尿病患者血清睾酮水平的下降更加明显。因此,衰老导致的睾酮缺乏与老年糖尿病患者肌肉减少症之间有着密切的关联。随着年龄的增长,机体的能量需求和摄入均会减少,不可避免地导致体质量及肌肉减少,从而对力量和身体表现产生不良影响,进一步影响了葡萄糖代谢^[10]。在衰老过程中久坐不动的生活方式也是骨骼肌量减少和胰岛素敏感性下降的重要原因。因此,在衰老的过程中,肌肉减少症与 T2DM 的发生发展机制存在紧密连接,形成恶性循环,加速患者的疾病进展,加重功能损伤和残疾。

2 T2DM 与肌肉减少症的机制关联

2.1 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是 T2DM 的主要机制,不仅导致血糖控制不佳,并且会对肌少症的各个因素产生不利影响。骨骼肌是胰岛素作用及胰岛素抵抗的主要器官之一,骨骼肌中的胰岛素抵抗是加剧 T2DM 患者肌肉减少症的最重要因素。MrOS 研究发现,≥65 岁的非 T2DM 男性若其胰岛素抵抗位于最高四分位数,则该患者在约 5 年内丧失 ≥5% 瘦体质量 (fat-free mass) 的风险增加 2 倍^[11]。胰岛素作用受损可促进蛋白质降解、阻碍蛋白质合成,导致肌肉质量和力量下降。肌蛋白合成主要由 2 个因子调控:类胰岛素生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 和抑肌素。IGF1 的信号传递系统及一系列细胞内成分在骨骼肌增长的调控中扮演着至关重要的角色,阻断 IGF1-PI3K-Akt-mTOR 和 SC-Gαi2 路径可抑制蛋白质合成。肌肉中蛋白质主要的降解途径包括 ATP 依赖性泛素蛋白酶体途径、溶酶体自噬途径、半胱天冬酶水解途径和钙依赖性钙蛋白酶途径,受到 IL6/STAT、TNF&IL6/NFκB、肌肉抑制素/Smad2/3 和 FoxO1/3 信号途径调控^[12]。当发生胰岛素抵抗时,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin,

mTOR) 合成途径被抑制,同时高血糖水平可降低 E3 泛素连接酶 WWP1 的表达,WWP1 的降低会导致 KLF15 降解减慢,从而使 KLF15 的细胞丰度增加。KLF15 可促进骨骼肌质量下降,引起肌肉萎缩。当骨骼肌量减少时,胰岛素抵抗导致脂解增加,释放脂肪组织中的游离脂肪酸,抑制促进骨骼肌中蛋白质合成的生长激素一类胰岛素生长因子轴,同时胰岛素抵抗的增加导致异位脂肪积累并促进了抑制肌肉生成和增强肌肉分解的促炎因子的产生^[13]。因此,胰岛素抵抗的发生可通过抑制骨骼肌的合成,加速肌肉萎缩,诱导脂代谢紊乱和促进炎症反应等多种机制促进肌肉减少症的发生发展。

2.2 慢性炎症反应 T2DM 以慢性炎症反应为特点,炎症反应可加速肌肉质量和功能的衰退。在 T2DM 患者中,炎症反应标志物如白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平升高,激活 NF-κB 促进炎症反应细胞的渗透,通过 PI3K-Akt 途径下调蛋白质合成代谢,同时通过 FoxO 家族蛋白及其下游 E3 泛素连接酶上调蛋白质分解代谢。研究表明,IL-6、TNF-α 和 CRP 等促炎因子的增加对肌肉质量和功能产生负面影响^[12]。IL-6 能够增强肌肉的分解作用,长期低水平的 IL-6 通过负反馈机制控制信号转导和转录激活因子 3 的磷酸化,通过 JAK/STAT 和 NF-κB 依赖性途径导致肌肉中的蛋白质分解。在动物实验中,将低浓度的 IL-6 注入小鼠肌肉,接触 IL-6 的肌肉随后由于蛋白质的分解而发生萎缩。在弗雷明汉心脏研究 (Framingham heart study) 中,IL-6 水平与女性 2 年内的瘦体质量减少水平具有正相关性。在老年人中,IL-6 和 CRP 浓度处于最高三分之一的个体,5 年间其四肢瘦体质量的损失均超过 4 倍^[14]。因此,T2DM 导致的慢性炎症反应会促进肌肉减少症的发生发展。

2.3 氧化应激和线粒体损伤 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加和抗氧化作用减少导致的氧化应激,是衰老和疾病发生发展的重要促进因素,也是 T2DM 的重要病理特征。T2DM 中的高血糖触发了 ROS 的增加,ROS 的积累可损害糖尿病大鼠的肌肉修复、卫星细胞分化和 DNA。此外,氧化应激可抑制 Akt/mTOR 途径及其下游靶点,进而抑制蛋白质合成并促进肌肉萎缩。氧化应激还可导致 Ca²⁺ 平衡的失调,激活非溶酶体的 Ca²⁺ 调节性钙蛋白酶。异常激活的钙蛋白酶可激活泛素-蛋白酶体路径,加速肌肉蛋白的降解,抑制 Akt 路径从而抑制肌肉蛋白的合成,导致肌肉萎缩。线粒体功能障碍与年龄和 T2DM 密切相关,线粒体作为细胞内的能量工厂,负责产生绝大部分的 ATP,是细胞代谢活动的核心。线粒体功能障碍可能导致能量代谢异常,进而影响细胞和组织的正常功能。线粒体功能障碍是胰岛 β 细胞凋亡和胰岛素分泌缺陷的重要原因之一。高血糖环境下,线粒体产生的 ROS 增多,导致氧化应激,这可能损伤 β 细胞,减少胰岛素的分泌。线粒体在调节葡萄糖摄取和利用中扮演着关键角色,功能障碍可能导致肌肉和其他组织对胰岛素的敏感性下降,加剧胰岛素抵抗。在肌少症患者中,线粒体功能障碍可能导致肌肉细胞的能量供应不足,影响肌肉收缩和维护。由于线粒体是肌肉细胞产生能量的主要场所,其功能障碍可能导致肌肉力量下降和耐力减少。研究表明,线粒体功

能障碍与肌肉细胞的凋亡和自噬有关,这可能导致肌量减少,是肌少症发展的重要机制之一。此外,线粒体功能障碍还可能影响肌肉的代谢功能,如葡萄糖的摄取和利用,这可能进一步加剧胰岛素抵抗和糖尿病的症状。

2.4 晚期糖基化终产物(advanced glycosylation end product, AGEs)增加 AGEs 是葡萄糖与蛋白质、脂质和核酸中的氨基团之间的非酶促反应形成的代谢产物。随着年龄的增长,骨骼肌内 AGEs 的浓度会持续增加^[15],导致骨骼肌质量减少和功能损伤。皮肤自体荧光是 AGEs 的一种常见替代测量方法,在涉及 T2DM 和肌少症的日本成人横断面研究中,与非肌少症 T2DM 患者对照组相比,T2DM 合并肌少症患者皮肤自体荧光更高,且与低肌肉力量和全身瘦体质量相关^[16]。此外,在年龄 >60 岁的参与者中,皮肤自体荧光与握力以及髋关节屈曲和外展力量呈负相关。该研究表明,AGEs 的积累可导致骨骼肌萎缩和功能障碍。相关机制研究表明,AGEs 通过结合骨骼肌细胞膜上的 AGE 受体,诱发炎症反应并通过细胞内信号传导激活 NADPH 氧化酶,增加了 ROS 促进了氧化应激,损害骨骼肌的质量和功能。此外 AGEs 还通过引起电荷变化和增加肌内蛋白质交联干扰肌肉收缩能力。AGEs 测量是否可用于检测由高血糖和衰老引起的骨骼肌病理变化,仍需进一步研究^[17]。

2.5 肌间脂肪(intermuscular adipose tissue, IMAT)增加 IMAT 是一种异位脂肪沉积,异位脂肪沉积是糖尿病的标志性病理生理现象,与代谢不良或肌肉健康状况不佳密切相关。在糖尿病患者中,IMAT 含量的增加与胰岛素抵抗和代谢综合症的发展有关。高血糖状态可能导致脂肪代谢紊乱,增加 IMAT 的积累。IMAT 的增加影响肌肉对葡萄糖的摄取和利用,可能进一步加剧胰岛素抵抗,形成恶性循环,此外,IMAT 含量的增加与糖尿病患者的心血管并发症、肌肉力量下降和身体功能减退有关。脂肪积累促进脂联素分泌,激活炎症反应,导致骨骼肌中胰岛素信号传导和线粒体功能失调,脂质代谢障碍引起的线粒体形态异常导致膜硬化和 ROS 的增加,进而引起肌肉萎缩^[18]。此外,IMAT 由非收缩组织组成,渗透到肌肉中可严重影响骨骼肌的弹性。IMAT 的增加可能是肌少症发展的一个标志,因为随着肌肉质量的减少,脂肪组织在肌肉中所占比例可能上升。因此,在未来的干预研究中,IMAT 应被视为关键的结果测量指标^[19]。

2.6 肠道微生物失衡 肠道微生物失衡在胰岛素抵抗和 T2DM 的病理进展中扮演重要角色,T2DM 和糖尿病前期患者的肠道微生物组成和功能发生显著变化。肠道微生物失衡通过肠道通透性增加、低度内毒血症、短链脂肪酸或支链氨基酸代谢和胆酸代谢等多重机制参与 T2DM 的发生发展。近期研究显示,肠道微生物也可影响骨骼肌代谢。微生物产生的酚类结合物上调 GLUT4 和 PI3K,增加肌纤维中的葡萄糖吸收,诱导增加肌肉质量的合成代谢反应。通过摄入益生菌和益生元可调控肠道通透性和肠-肌轴,调节骨骼肌的质量和功能。因此,肠道微生物可能是肌肉减少症和糖尿病病理发生中的一个关键因素^[20]。

3 糖尿病伴发肌肉减少症的治疗

3.1 药物治疗 大多数降糖药物对肌肉减少症的作用还不明确。二甲双胍可增加 AMP 激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinases, AMPK)活性,进而抑制肌肉生长中的关键因子—mTOR^[21]。然而,有研究表明,二甲双胍可能有助于 M2 型巨噬细胞的动员,在骨骼肌中发挥抗炎属性,可作为老年人阻力训练的辅助治疗药物^[22]。在 MrOS 研究中,相比于未使用胰岛素增敏剂和未治疗糖尿病的男性患者,使用二甲双胍或二甲双胍加噻唑烷二酮治疗的糖尿病男性患者的总瘦体质量和四肢瘦体质量的损失较轻^[11]。因此,目前尚不清楚二甲双胍对人类肌肉质量和力量的影响。胰岛素对年轻及非胰岛素抵抗糖尿病患者肌量和蛋白质代谢有促进作用;但对 T2DM 患者,胰岛素的效果尚未被明确。磺脲类药物在少部分患者中会导致肌肉萎缩,但是目前尚且缺乏控制条件下进行的临床试验对此进行深入探讨,格列奈类与磺脲类的作用机制相似,应避免使用^[23]。噻唑烷二酮类药物是广泛使用的胰岛素增敏剂,一些研究表明,噻唑烷二酮类药物对糖尿病患者的肌肉具有有益作用。吡格列酮能通过减少肌肉内脂肪含量和改善脂肪酸代谢增加骨骼肌的能量消耗,但会增加患者骨折和心力衰竭失代偿的风险^[24]。二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂对肌量和血糖控制有正面作用,该作用可能与增强胰高糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的作用或抑制 DPP-4 活性有关。DPP-4 抑制剂的不良反应较少,且低血糖的风险极低,这类药物可能是未来伴有肌肉减少症的 T2DM 患者的首选治疗方案^[25]。GLP-1 受体激动剂具有抗炎和氧化的特性,但其对骨骼肌的作用机制仍有争议。钠-葡萄糖协同转运 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)已成为治疗老年 T2DM 患者的有效治疗选择。在动物实验中,SGLT2i 不仅改善了高血糖,还改善了肌肉中的脂肪酸代谢,从而防止了肌肉萎缩^[26]。

目前还没有获得批准用于治疗肌肉减少症的药物。潜在的治疗手段包括激素治疗,如透皮睾酮凝胶和选择性雄激素受体调节剂(selective androgen receptor modulators, SARMs)。透皮睾酮凝胶能提高血清中的雄性激素浓度,对骨骼肌有明显的合成效应。然而,这些药物在前列腺腺体和精囊等区域有不良反应,在女性中有雌性化不良反应。因此,仅与骨骼肌雄激素受体结合的 SARMs 是一种更具前景的治疗选择。SARMs 在临床试验中展现出较强的疗效和安全性^[27]。其他正在临床试验中的肌肉减少症新型治疗包括活化素类型 II B 受体拮抗剂和肌肉生成抑制剂,这两类化合物均具有抑制肌肉生成素的作用。肌肉生成素是肌肉发生的负调控因子,抑制其活动可在多种动物模型中显著增加骨骼肌量。目前还需要进一步的研究来验证其安全性和有效性^[28]。

3.2 运动干预 即便未来批准了治疗肌肉减少症的药物,生活方式的调整可能仍是 T2DM 和肌肉减少症治疗的核心。运动是预防和治疗肌肉减少症最经济有效的生活方式干预措施。许多研究已表明,运动能通过减弱 NF- κ B 的活化来延缓肌肉丢失。有氧运动和阻力训练均能预防和治疗随着年龄增长而出

现的肌量和力量的减少。有氧运动能降低糖化血红蛋白、空腹血糖和胰岛素抵抗的水平,同时改善骨骼肌的质量。阻力运动能有效增强肌肉力量,同时改善 T2DM 患者的胰岛素抵抗、减少脂肪积累并保持线粒体功能^[29-30]。目前的临床试验已证明,短期中等强度的阻力训练是一种有效且安全的运动方式。对于老年人和/或患有神经疾病的患者,进行高强度运动存在较大的困难,血流限制训练可以作为传统运动的替代方案。

3.3 营养干预 适量的能量和蛋白质摄入有助于预防肌量的减少。近期研究显示,支链氨基酸—缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸能够降低肌量减少的风险。其中,亮氨酸具有显著促进胰岛素分泌的特性,可提高葡萄糖的利用以帮助维持血糖平衡,且能增加肌肉蛋白合成所需的氨基酸可用性,减少肌肉蛋白的分解^[31]。因此,补充支链氨基酸、亮氨酸或富含亮氨酸的蛋白质是治疗老年人肌肉减少症最常见的干预措施之一。此外,摄入其他特定营养素,包括 Omega-3 脂肪酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)前体、维生素 D、含有抗炎和抗氧化剂的食物以及膳食纤维,可改善胰岛素敏感性、氧化应激和炎症反应,维持肌肉质量并改善血糖水平。其中,Omega-3 是多不饱和脂肪酸,主要来源于海洋鱼类,能增加健康老年人的肌肉质量和功能。Omega-3 可提高肌肉蛋白合成,同时减轻系统性炎症反应以保护肌肉。Omega-3 的补充,无论是单独使用还是与运动结合,都能显著改善代谢状态和肌肉健康^[32]。维生素 D 可以改善肌肉质量和功能,摄入足够的维生素 D 对老年糖尿病患者,尤其是患有肌肉减少症的患者具有积极的作用。但是目前,最佳剂量、给药频率及治疗持续时间尚未明确。在一项针对老年肌肉减少症患者的研究中,将锻炼与每日摄入乳清蛋白(22 g)、必需氨基酸(11 g,含 4 g 亮氨酸)及维生素 D(100 IU)结合,相较于单纯锻炼,可显著增加老年人群的瘦体质量,接受联合治疗的患者在手握力和 CRP 上改善显著。此外,研究表明,维生素 B₁ 和 B₁₂ 摄入不足会增加 T2DM 老年患者患肌肉减少症的风险,目前还需要进一步研究补充维生素 B₁ 和 B₁₂ 是否能改善代谢和肌肉健康状况^[33]。维生素 A 和 E 在不同研究中的效果仍有争议,需要进一步增加样本量。近期有研究报道低剂量的锂对 T2DM 和肌肉减少症可能有潜在益处,但具体机制还需进一步研究。

4 小结及展望

T2DM 与肌肉减少症之间有着多重双向联系,年龄增长、胰岛素抵抗、炎症反应、氧化应激、AGEs 积累、异位脂肪、维生素等因素显著影响肌肉健康,肌肉健康受损也可能导致 T2DM 的发展和恶化。对于同时患有这两种疾病的患者,目前可行干预的证据少,未来重要的研究方向包括深入探索两种疾病底层的细胞和分子路径及其相互作用、生物标志物的开发进展,以及在整个人生期的诊断准确性。

参考文献

[1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.

[2] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes compli-

cations [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390. DOI: 10.1038/s41581-020-0278-5.

- [3] Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: Prevalence and associated factors [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 183. DOI: 10.3390/nu13010183.
- [4] Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus report of the Asian Working Group for sarcopenia [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(2): 95-101. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.025.
- [5] 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.
- [6] Mesinovic J, Zengin A, De Courten B, et al. Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional relationship [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1057-1072. DOI: 10.2147/DMSO.S186600.
- [7] McCormick R, Vasilaki A. Age-related changes in skeletal muscle: Changes to life-style as a therapy [J]. *Biogerontology*, 2018, 19(6): 519-536. DOI: 10.1007/s10522-018-9775-3.
- [8] Zamboni M, Gattazzo S, Rossi AP. Myosteatosis: A relevant, yet poorly explored element of sarcopenia [J]. *Eur Geriatr Med*, 2019, 10(1): 5-6. DOI: 10.1007/s41999-018-0134-3.
- [9] Par A, Hegyi JP, Vancsa S, et al. Sarcopenia - 2021: Pathophysiology, diagnosis, therapy [J]. *Orv Hetil*, 2021, 162(1): 3-12. DOI: 10.1556/650.2021.32015.
- [10] Jang HC. Sarcopenia, frailty, and diabetes in older adults [J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(3): 182-189. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.3.182.
- [11] Long DE, Peck BD, Martz JL, et al. Metformin to augment strength training effective response in seniors (MASTERS): Study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 192. DOI: 10.1186/s13063-017-1932-5.
- [12] Giha HA, Alamin OAO, Sater MS. Diabetic sarcopenia: Metabolic and molecular appraisal [J]. *Acta Diabetol*, 2022, 59(8): 989-1000. DOI: 10.1007/s00592-022-01883-2.
- [13] McBride MJ, Foley KP, D' Souza DM, et al. The NLRP3 inflammasome contributes to sarcopenia and lower muscle glycolytic potential in old mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(2): E222-E232. DOI: 10.1152/ajpendo.00060.2017.
- [14] Purnamasari D, Tetraswi EN, Kartiko GJ, et al. Sarcopenia and chronic complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Rev Diabet Stud*, 2022, 18(3): 157-165. DOI: 10.1900/RDS.2022.18.157.
- [15] Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(5): 547-553. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.013.
- [16] Mulder DJ, Water TV, Lutgers HL, et al. Skin autofluorescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: An overview of current clinical studies, evidence, and limitations [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2006, 8(5): 523-535. DOI: 10.1089/dia.2006.8.523.
- [17] Chen H, Ma J, Liu A, et al. The association between sarcopenia and fracture in middle-aged and elderly people: A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Injury*, 2020, 51(4): 804-811. DOI: 10.1016/j.injury.2020.02.072.

- [18] Abbatecola AM, Paolisso G, Fattoretti P, et al. Discovering pathways of sarcopenia in older adults: A role for insulin resistance on mitochondria dysfunction [J]. J Nutr Health Aging, 2011, 15 (10) : 890-895. DOI: 10. 1007/s12603-011-0366-0.
- [19] Marcus RL, Addison O, Dibble LE, et al. Intramuscular adipose tissue, sarcopenia, and mobility function in older individuals [J]. J Aging Res, 2012. DOI: 10. 1155/2012/629637.
- [20] Utzschneider KM, Kratz M, Damman CJ, et al. Mechanisms linking the gut microbiome and glucose metabolism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (4) : 1445-1454. DOI: 10. 1210/jc. 2015-4251.
- [21] Van Krimpen SJ, Jansen FAC, Ottenheim VL, et al. The effects of pro-, pre-, and synbiotics on muscle wasting, a systematic review-gut permeability as potential treatment target [J]. Nutrients, 2021, 13 (4) : 1115. DOI: 10. 3390/nu13041115.
- [22] Musi N, Hirshman MF, Nygren J, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2002, 51 (7) : 2074-2081. DOI: 10. 2337/diabetes. 51. 7. 2074.
- [23] Fanzani A, Conraads VM, Penna F, et al. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: An update [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2012, 3 (3) : 163-179. DOI: 10. 1007/s13539-012-0074-6.
- [24] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (4) : 1754-1761. DOI: 10. 1210/jc. 2015-3754.
- [25] Cetrone M, Mele A, Tricarico D. Effects of the antidiabetic drugs on the age-related atrophy and sarcopenia associated with diabetes type II [J]. Curr Diabetes Rev, 2014, 10 (4) : 231-237. DOI: 10. 2174/1573399810666140918121022.
- [26] Sanz-Canovas J, Lopez-Sampalo A, Cobos-Palacios L, et al. Management of type 2 diabetes mellitus in elderly patients with frailty and/or sarcopenia [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19 (14) : 8677. DOI: 10. 3390/ijerph19148677.
- [27] Papanicolaou DA, Ather SN, Zhu H, et al. A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia [J]. J Nutr Health Aging, 2013, 17 (6) : 533-543. DOI: 10. 1007/s12603-013-0335-x.
- [28] Solomon ZJ, Mirabal JR, Mazur DJ, et al. Selective androgen receptor modulators: Current knowledge and clinical applications [J]. Sex Med Rev, 2019, 7 (1) : 84-94. DOI: 10. 1016/j. sxmr. 2018. 09. 006.
- [29] Burini RC, Anderson E, Durstine JL, et al. Inflammation, physical activity, and chronic disease: An evolutionary perspective [J]. Sports Med Health Sci, 2020, 2 (1) : 1-6. DOI: 10. 1016/j. smhs. 2020. 03. 004.
- [30] Liu HW, Chang SJ. Moderate exercise suppresses NF-kappaB Signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1alpha axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice [J]. Front Physiol, 2018, 9 : 636. DOI: 10. 3389/fphys. 2018. 00636.
- [31] Manders RJ, Little JP, Forbes SC, et al. Insulinotropic and muscle protein synthetic effects of branched-chain amino acids: Potential therapy for type 2 diabetes and sarcopenia [J]. Nutrients, 2012, 4 (11) : 1664-1678. DOI: 10. 3390/nu4111664.
- [32] Jayanama K, Theou O, Godin J, et al. Association of fatty acid consumption with frailty and mortality among middle-aged and older adults [J]. Nutrition, 2020, 70 : 110610. DOI: 10. 1016/j. nut. 2019. 110610.
- [33] Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and sarcopenia-what do we know? [J]. Nutrients, 2020, 12 (6) : 1755. DOI: 10. 3390/nu12061755.

(收稿日期: 2024 - 04 - 02)

(上接 1130 页)

- [33] 王腊, 江桂通, 王文佳, 等. 黄连解毒汤激活自噬减轻脓毒症大鼠急性肺损伤 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34 (9) : 2080-2083. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-0805. 2023. 09. 08.
- [34] 李广州, 邓娣, 刘强, 等. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期痰瘀阻肺证疗效研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23 (8) : 206-209. DOI: 10. 13194/j. issn. 1673-842x. 2021. 08. 043.
- [35] 葛春蕾, 张兴彩, 李珂珂. 单味中药及其提取物在肺纤维化治疗中的研究进展 [J]. 中医药学报, 2020, 48 (6) : 67-72. DOI: 10. 19664/j. cnki. 1002-2392. 200112.
- [36] 张骁, 马超亚, 廖锡庆. 活血化痰类中药及其提取物防治矽肺研究进展 [J]. 中国职业医学, 2023, 50 (2) : 223-229. DOI: 10. 20001/j. issn. 2095-2619. 20230420.
- [37] 张心月. 祛痰、化痰、补虚类中药对肺纤维化大鼠的作用机制探究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [38] Ma Q, Li PL, Hua YL, et al. Effects of Tao-Hong-Si-Wu decoction on acute blood stasis in rats based on a LC-Q/TOF-MS metabolomics and network approach [J]. Biomed Chromatogr, 2018, 32 (4) : bmc. 4144. DOI: 10. 1002/bmc. 4144.
- [39] 尤士军, 梁雪, 王春莲, 等. 人参五味子汤加减对肺炎支原体感染致大叶性肺炎 (肺脾气虚证) 患儿的疗效及炎症指标的影响 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39 (24) : 3281-3285. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2023. 24. 023.
- [40] 胡自然, 刘锋娟, 李璐, 等. 人参五味子汤治疗肺脾气虚证支气管哮喘患儿的疗效及其对气道炎症、免疫功能的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19 (4) : 800-804, 811. DOI: 10. 13935/j. cnki. sjzx. 240428.
- [41] 周燕萍, 邱明义, 胡作为, 等. 沙参麦冬汤对放射性肺炎大鼠血浆 IL-6, TNF- α , TGF- β_1 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 (16) : 165-168. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 2014160165.
- [42] 高东阳. 沙参麦冬汤对实验性肺纤维化的干预作用和机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [43] 杨忠光, 梁鑫, 赵远桥. 沙参麦冬汤联合化疗对气阴两虚型肺癌患者免疫功能及炎症反应的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23 (16) : 158-163. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 2017160158.
- [44] 林丽丽, 冯璐, 黄克, 等. 儿童病毒性肺炎分期防治的中医药研究进展及策略探析 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37 (6) : 949-957. DOI: 10. 14148/j. issn. 1672-0482. 2021. 0949.

(收稿日期: 2024 - 05 - 15)