

# 肌肉衰减综合征对老年人跌倒、骨质疏松症、骨折和全因死亡影响的前瞻性队列研究的 Meta 分析

崔敏 于康 李春微 李融融

**【摘要】** **目的** 探究肌肉衰减综合征与老年人跌倒、骨质疏松症、骨折及全因死亡风险间的相关性。**方法** 前瞻性队列研究的 Meta 分析。按纳入和排除标准系统检索自 1987 年 1 月至 2017 年 6 月 OVID/Medline、PubMed、EMBASE、Cochrane、中国知网 (CNKI) 和万方数据库老年人肌肉衰减综合征与跌倒、骨质疏松症、骨折、全因死亡和综合不良结局的相关性文献。采用 Cochrane 推荐风险偏倚评估工具评价量表评价文献质量。采用 RevMan 5.3、Stata12.1 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 项前瞻性队列研究, 包含 19 376 例研究对象和 3 190 例结局事件。肌肉衰减综合征老年患者综合不良结局发生风险是非患者的 1.64 倍 (95% CI=1.51~1.78,  $P<0.000\ 01$ )。与非肌肉衰减综合征患者相比, 肌肉衰减综合征患者发生跌倒、骨质疏松症、骨折和全因死亡的相对危险度 (RR) 分别为 1.60 (95% CI=1.42~1.81,  $P<0.000\ 01$ )、4.85 (95% CI=2.18~10.79,  $P=0.000\ 1$ )、1.59 (95% CI=1.40~1.80,  $P<0.000\ 01$ )、2.08 (95% CI=1.18~3.69,  $P=0.01$ )。**结论** 肌肉衰减综合征显著增高老年人跌倒、骨质疏松症、骨折、全因死亡及综合不良结局的发生风险, 提示肌肉衰减综合征可能是老年人发生不良临床结局的预测指标之一。

**【关键词】** 肌肉衰减综合征; 跌倒; 骨质疏松; 骨折; 死亡

**基金项目:** 首都临床特色应用研究项目 (Z161100000516153)

**Impact of sarcopenia on the risk of falls, osteoporosis, fractures, and all causes of death among elderly people: A Meta-analysis of prospective cohort studies** Cui Min, Yu Kang, Li Chunwei, Li Rongrong.

Department of Clinical Nutrition, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yu Kang, E-mail: yuk1997@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between sarcopenia and the risks of falls, osteoporosis, fractures and all-cause mortality among elderly people. **Methods** This was a meta-analysis of prospective cohort studies. Databases of OVID/Medline, PubMed, EMBASE, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Chinese WanFang Database were searched systematically according to the inclusion and exclusion criteria. The literatures related to the relationship between sarcopenia and falls, osteoporosis, fractures and all-cause mortality among elderly people from January 1987 to June 2017 were identified. The quality of the literature was evaluated by the risk assessment tool Newcastle-Ottawa Scale recommended by the Cochrane. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.3 and Stata 12.1 software. **Results** Totally 13 prospective cohort studies including 19 376 subjects and 3 190 outcome events were entered in meta-analysis. The relative risk (RR) for comprehensive adverse outcome events among subjects with sarcopenia was 1.64 times of non-sarcopenia subjects (95% CI=1.51-1.78,  $P<0.000\ 01$ ), and the RRs for fall, osteoporosis, fractures and all-cause mortality were 1.60 (95% CI=1.42-1.81,  $P<0.000\ 01$ ), 4.85 (95% CI=2.18-

10.79,  $P=0.0001$ ), 1.59 (95%  $CI=1.40-1.80$ ,  $P<0.00001$ ), 2.08 (95%  $CI=1.18-3.69$ ,  $P=0.01$ ) times of non-sarcopenia subjects respectively. **Conclusion** Sarcopenia increases the risk of falls, fractures, all-cause mortality and comprehensive adverse outcome significantly, suggesting that sarcopenia might be a predictor for adverse outcomes among elderly people.

**[Key words]** Sarcopenia; Falls; Osteoporosis; Fractures; Mortality

**Fund program:** Capital Clinic Characteristic Application Research Project (Z161100000516153)

肌肉衰减综合征是年龄相关的进行性疾病, 表现为肌肉数量减少、肌力减弱和机能减退, 可致衰弱、生活质量下降、身体残疾, 严重时导致死亡<sup>[1-2]</sup>。肌肉衰减综合征随年龄增高患病率呈增高趋势, 在老年人中较为普遍<sup>[3]</sup>。目前全球患病人数约 5 000 万, 到 2050 年预计达 5 亿<sup>[4]</sup>。自 Rosenberg<sup>[5]</sup>首次提出肌肉衰减概念以来, 相关研究已近 30 年, 对结局影响的研究愈发受到关注。但因不良结局在短期内的发生率相对较低, 导致肌肉衰减综合征和临床结局的相关研究证据较少, 且存在一定争议<sup>[1,2,6-10]</sup>。本研究旨在对前瞻性队列研究进行 Meta 分析, 探讨肌肉衰减综合征对老年人跌倒、骨质疏松症、骨折和死亡等综合不良临床结局发生风险的影响。

## 1 对象与方法

本 Meta 分析按“系统综述和 Meta 分析优先报告的条目 (preferred reporting items for systematic reviews and meta analyses, PRISMA)”<sup>[11]</sup>的指导准则分为检索、初筛、纳入和综合等 4 个过程。

### 1.1 检索策略

系统检索 Medline/Ovid、PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国知网 (CNKI) 和万方数据库中 1987 年 1 月至 2017 年 6 月与本研究主题相关的文献。英文检索词间采用布尔逻辑运算符“AND”和“OR”连接 (表 1)。另手动检索所有纳入文献的参考文献。

### 1.2 文献筛选及纳入和排除标准

首先经文题筛选队列研究和系统综述在内的文献, 然后经阅读题目和摘要排除和本文主旨无关文献, 最后根据纳入和排除标准, 通过阅读全文纳入符合要求的文献。纳入标准包括: (1) 高质量队列研究和系统综述; (2) 研究对象性别不限, 年龄  $\geq 65$  岁; (3) 研究对象符合以下肌肉衰减综合征协作组推荐的诊断标准之一: Baumgartner 1998 年提出标准, 老年人肌肉衰减综合征欧洲工作组 (European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP), 亚洲肌肉衰减综合征工作组 (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS), 国际肌肉衰减综合征工作组 (International Working Group on

表 1 检索策略示例

Table 1 The search strategy

1	Sarcopenia/co, dh, dt, me, mo, nu, pc, px, rh, th [Complications, Diet Therapy, Drug Therapy, Metabolism, Mortality, Nursing, Prevention & Control, Psychology, Rehabilitation, Therapy]
2	Fracture Fixation, Internal/ or Fracture Fixation/ or fracture. mp.
3	Fractures, Spontaneous/ or Fractures, Bone/
4	2 or 3
5	fall. mp. or Accidental Falls/
6	Osteoporosis/
7	osteopenia. mp. or Bone Diseases, Metabolic/
8	Bone Density/
9	6 or 7 or 8 or
10	death. mp. or Death/
11	mortality. mp.
12	10 or 11
13	4 or 5 or 9 or 12
14	1 and 13

注: Medline/Ovid 检索策略同样适应于其他数据库

Sarcopenia, IWGS), 美国国立卫生研究院基金会等; (4) 结局指标分为跌倒、骨质疏松症、骨折或全因死亡发生率等次要结局指标和总不良结局指标。本次 Meta 分析定义总不良结局发生率为暴露组和非暴露组中跌倒、骨质疏松症、骨折和全因死亡等不良结局事件之和分别与暴露组和非暴露组总人数之比; (5) 中英文文献。排除标准包括: (1) 横断面研究、病例对照研究和病例报告等; (2) 研究对象年龄 < 65 岁; (3) 研究对象不符合以上协作组推荐的肌肉衰减综合征诊断标准; (4) 研究对象伴有其他影响跌倒、骨质疏松症、骨折和死亡的因素, 如帕金森病、阿尔茨海默病、恶性肿瘤、脑卒中、脏器功能衰竭等; (5) 非中文或英文文献。

### 1.3 文献质量评价

采用 Cochrane 协作网推荐的非随机对照研究的文献质量和风险偏倚评估工具 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 对所纳入文献进行质量评价。

### 1.4 数据提取

对纳入文献根据标准化数据提取表进行必要数据的描述和提取, 主要包括: (1) 作者、国家或地区、期刊名称、期刊影响因子和出版年份; (2) 研究目的; (3) 研究对象基线特征, 即年龄、性别和健康状态等; (4) 肌肉衰减综合征的诊断标准、样本量、随访时间和不良事件发生率等; (5) 研究分析时校正的因素及效应量。

### 1.5 数据综合及 Meta 分析

采用 Cochrane 协作网推荐软件 RevMan 5.3、Stata12.1 进行 Meta 分析。队列研究二分类结局变量采用相对危险度 (relative risk, RR) 及 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 合并效应量。必要时根据研究报告的数据或图形计算所需数据。因不良结局发生率相对较低, 若文献只给出比值比 (odds ratio, OR) 或风险比 (hazard ratio, HR), 且不能经计算获得所需数据, 则近似为 RR 值。为探究肌肉衰减综合征对各种不良结局影响大小, 将主要结局指标分为综合不良结局指标 (跌倒、骨质疏松症、骨折和死亡事件发生之和) 和次要结局指标 (跌倒、骨质疏松症、骨折和死亡) 分别进行 Meta 分析。为探讨异质性的来源, 根据研究对象性别、种族、肌肉衰减综合征诊断标准等特征事先设定亚组分析和 Meta 回归分析。采用  $\chi^2$  检验分析各结果间的统计学异质性, 异质性指标  $I^2 < 50\%$  使用

固定效应模型执行 Meta 分析; 异质性指标  $I^2 \geq 50\%$  时探讨异质性来源以确定是否采用随机效应模型进行 Meta 分析。采用 Begg 法和 Egger 法进行发表偏倚检验, 绘制 Begg 漏斗图。对所纳入文献进行敏感性分析探讨 Meta 分析结果的稳健性。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选、质量评价及数据收集

初步检索 909 篇文章, 依据纳入及排除标准, 最终纳入 13 项前瞻性队列研究或亚研究<sup>[12-22]</sup> (图 1), 包含 19 376 例研究对象, 3 190 例结局事件, 暴露组 1 933 例, 非暴露组 17 443 例, 样本量 141 ~ 6 658 例, 随访观察时间 1 ~ 11.3 年 (表 2)。文献质量评价 NOS 评分 5 ~ 9 分, 显示偏倚风险适中, 适合下一步分析 (表 2)。5 项研究<sup>[12-16]</sup> 分析肌肉衰减综合征对跌倒风险的影响; 1 项研究<sup>[16]</sup> 分析对骨质疏松症发生风险的影响; 5 项研究<sup>[16-20]</sup> 分析对骨折发生风险的影响; 2 项研究<sup>[21-22]</sup> 分析对全因死亡风险的影响。依据研究对象性别特征分组, 3 项研究受试对象仅为女性, 1 项仅为男性, 其余 9 项研究对象男女均有; 依据研究对象种族特征分组, 9 项研究集中于北美及欧洲等高加索人所在地, 其余 4 项分布在香港和日本等亚洲黄种人地区; 7 项研究提供了校正后的比值比 OR 或危险比 HR, 校正因素包括性别、年龄、文化程度、体力活动、体质量指数和特征疾病等。

### 2.2 主要结局指标和次要结局指标的 Meta 分析

13 项研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 42\%$ ), 采用固定效应模型合并效应量, Meta 分析提示伴肌肉衰减综合征老年患者较非肌肉衰减综合征老年患者出现不良结局 RR 值为 1.64 (95% CI = 1.51 ~ 1.78,  $P < 0.000 01$ ) (图 2)。

5 项研究<sup>[12-16]</sup> 探讨肌肉衰减综合征对老年人跌倒风险的影响, 各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 12\%$ ), 采用固定效应模型。结果显示肌肉衰减综合征老年患者较非患者的跌倒风险 RR 值为 1.60 (95% CI = 1.42 ~ 1.81,  $P < 0.000 01$ ) (图 3); 一项研究<sup>[16]</sup> 分析肌肉衰减综合征对骨质疏松症的作用, 结果显示肌肉衰减综合征老年患者发生骨质疏松症的风险 RR = 4.85 (95% CI = 2.18 ~ 10.79,  $P = 0.000 1$ ) (图 3); 5 项研究<sup>[16-20]</sup> 探索对骨折风险的影响, 各研究间无统计学异质性 ( $I^2 = 17\%$ ),

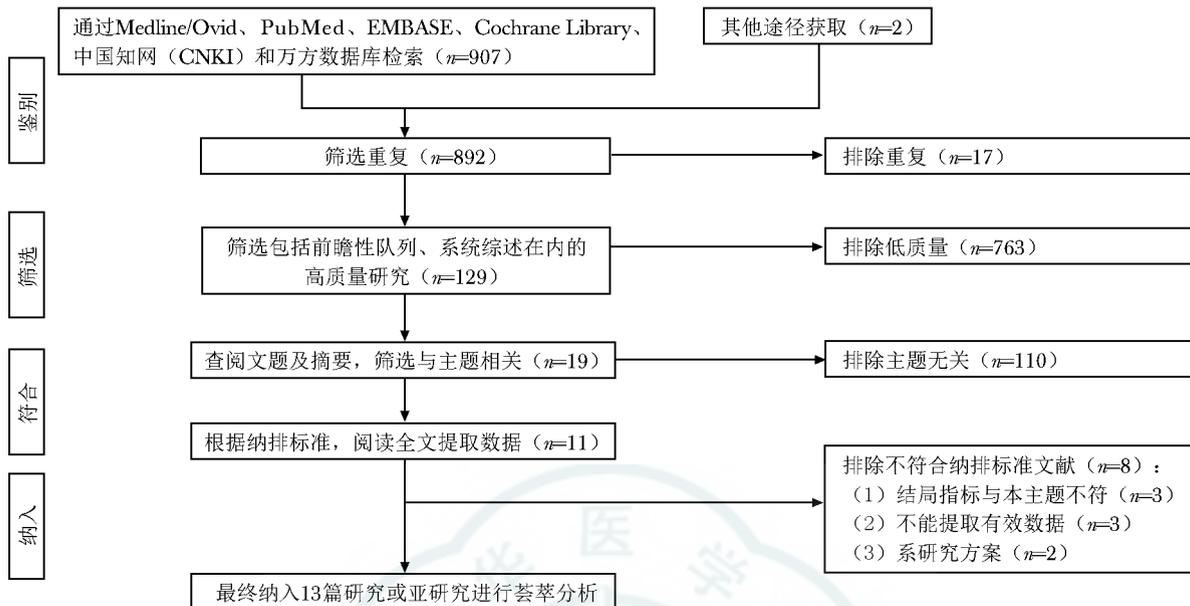


图1 文献检索流程图

Fig 1 Flow sheet of studies through the review process

采用固定效应模型, 结果提示伴肌肉衰减综合征患者骨折风险  $RR = 1.59$  ( $95\% CI = 1.40 \sim 1.80$ ,  $P < 0.000 01$ ) (图3); 2项研究<sup>[21-22]</sup>剖析与全因死亡的相关性, 各研究间有统计学异质性 ( $I^2 = 69\%$ ), 故采用随机效应模型合并效应量, Meta分析表明老年肌肉衰减综合征患者死亡风险  $RR$  值为  $2.08$  ( $95\% CI = 1.17 \sim 3.69$ ,  $P = 0.01$ ) (图3)。

### 2.3 亚组分析

采用随机效应模型评估合并效应量  $RR$  和  $95\% CI$  分析性别对综合性不良结局影响。其中4项研究为不同性别与结局间相关性数据, 3项研究对象仅为女性, 1项研究对象仅为男性。老年男性肌肉衰减综合征患者不良结局风险  $RR$  值为  $1.99$  ( $95\% CI: 1.68 \sim 2.36$ ,  $P < 0.000 01$ ), 老年女性  $RR$  值为  $1.39$  ( $95\% CI: 1.11 \sim 1.74$ ,  $P = 0.005$ ) (表3)。采用固定效应模型评估合并效应量  $RR$  值和  $95\% CI$  分析种族差异和肌肉衰减综合征诊断标准不同对不良结局影响, 结果提示高加索人肌肉衰减综合征患者发生综合不良结局风险  $RR$  值为  $1.85$  ( $95\% CI: 1.52 \sim 2.26$ ,  $P < 0.000 01$ ), 而黄种人  $RR$  值为  $1.60$  ( $95\% CI: 1.40 \sim 1.83$ ,  $P < 0.000 01$ ); 采用 EWGSOP 或 AWGSOP 诊断标准发生综合不良结局风险  $RR$  值为  $1.63$  ( $95\% CI: 1.50 \sim 1.78$ ,  $P < 0.000 01$ ), 而采用其他标准  $RR$  值为  $1.70$  ( $95\% CI: 1.24 \sim 2.32$ ,  $P = 0.0009$ ) (表3)。

### 2.4 Meta 回归分析

采用 REML 法, 分别建立  $RR$  值对单个协变量性别、种族和诊断标准的回归模型探讨性别、种族和诊断标准与异质性的关系, 结果提示性别、种族和诊断标准均与异质性无关 (表4)。

### 2.5 发表偏倚评价

采用 Begg 法和 Egger 法进行发表偏倚检验, 结果显示未见明显发表偏倚 (图4)。

### 2.6 敏感性分析

对所纳入文献进行敏感性分析探讨 Meta 分析结果的稳健性, 结果未发现明显影响合并效应量稳定性的研究 (图5)。

## 3 讨论

本研究通过对队列研究的 Meta 分析探讨肌肉衰减综合征对老年人不良结局、跌倒、骨质疏松症、骨折和全因死亡的影响, 纳入研究的要素异质性  $I^2 = 42\%$ , 为探讨异质性来源, 通过对性别、种族和诊断方式进行亚组分析和回归分析, 结果显示各研究间的性别、种族和诊断方式的差异均不是异质性来源且通过敏感性分析结果提示未发现明显影响合并效应量稳定性的研究, 因此本次 Meta 分析可提供较高强度的关于肌肉衰减综合征和跌倒、骨质疏松、骨折和全因死亡关系研究的证据。

表 2 纳入研究的基本信息

Table 2 General characteristics of included studies

研究作者, 发表年限	国家	平均年龄 (岁)	男性/女性, 总数	肌肉衰减综合征诊断标准	平均随访年限 (年)	不良临床结局	调整因素	合并效应量及置信区间 (95% CI)	NOS 评分
Bischoff-Ferrari 等 2015 <sup>[12]</sup>	美国	70.9	199/246	(Baumgartner <sup>1998</sup> 等) ALM/身高 <sup>2</sup> ; 男: 7.26, 女: 5.54	3.0	跌倒	无	RR=1.53 (1.08~2.17)	6
Tanimoto 等 2014 <sup>[13]</sup>	日本	74.4	372/738	(EWGSOP) ASMI 握力/步速	4.0	跌倒	无	RR=1.7 (1.3~2.2)	5
Landi 等 2012 <sup>[14]</sup>	意大利	85.2	83/177	(EWGSOP) MAMC; 男: 21.2, 女: 19.2 握力(kg); 男: 30, 女: 20 步速: 0.8 m/s	2.0	跌倒	年龄、性别、认知障碍、ADL 状态、体质量指数、抑郁、体力活动、胆固醇水平、基础疾病	HR=3.23 (1.25~8.29)	8
Yamada 等 2013 <sup>[15]</sup>	日本	74.9	568/1 314	(EWGSOP) ASMI; 男: 6.75, 女: 5.07 握力(kg); 男: 30, 女: 20 步速: 0.8 m/s	1.0	跌倒	无	-	5
Sjöblom 等 2013 <sup>[16]</sup>	芬兰	67.9	-/590, 590	(EWGSOP) RSMI; 女: 6.3 握力: 26.2 kPa 10 m 步速时间: 5.6 s	1.0	骨质疏松	年龄、体质量指数、体力活动、性激素、吸烟、酒精	OR=9.4 (2.1~41.4)	6
Sjöblom 等 2013 <sup>[16]</sup>	芬兰	67.9	-/590, 590	(EWGSOP) RSMI; 女: 6.3 握力: 26.2 kPa 10 m 步速时间: 5.6 s	1.0	跌倒	年龄、体质量指数、体力活动、性激素、吸烟、酒精	OR=2.5 (1.3~5.1)	6
Sjöblom 等 2013 <sup>[16]</sup>	芬兰	67.9	-/590, 590	(EWGSOP) RSMI; 女: 6.3 握力: 26.2 kPa 10 m 步速时间: 5.6 s	3.0	骨折	年龄、体质量指数、体力活动、性激素、吸烟、酒精	OR=3.3 (1.6~7.0)	6
Yu 等 2014 <sup>[17]</sup>	中国香港	72.4	2 000/-, 2 000	(AWGS) ASMI: 7.0 握力: 26 kg 步速: 0.8 m/s	11.3	骨折	年龄、教育水平、经济水平、髌部骨密度、基础疾病	HR=1.87 (1.26~2.79)	8
Hars 等 2016 <sup>[18]</sup>	瑞士日内瓦	65	184/729	(Baumgartner <sup>1998</sup> ) ASMI; 男: 7.26, 女: 5.45	3.0	骨折	年龄、性别、股骨颈骨密度	OR=2.32 (1.04~5.18)	7
Yu 等 2014 <sup>[19]</sup>	中国香港	72.5	2 000/2 000, 4 000	(AWGS) ASMI; 男: 7.0, 女: 5.4 握力(kg); 男: 26, 女: 18 步速: 0.8 m/s	10.2	骨折	年龄、股骨颈骨密度	男: HR=1.87 (1.30~2.68) 女: HR=0.80 (0.49~1.31)	7
Chalhoub 等 2015 <sup>[20]</sup>	美国	74.4	5 544/1 114	(EWGSOP) ALM~身高和体脂 握力 步速	男: 9.0 女: 8.0	骨折	年龄、种族、摔倒史、骨折史、吸烟、IADL 状态、体力活动	-	8
Landi 等 2013 <sup>[21]</sup>	意大利	82.2	66/131	(EWGSOP) MAMC; 男: 21.1, 女: 19.2 握力(kg); 男: 30, 女: 20 步速: 0.8 m/s	7	全因死亡	年龄、性别、教育水平、ADL 状态、体质量指数、疾病状态	HR=2.32 (1.01~5.43)	9
Yalcin 等 2017 <sup>[22]</sup>	土耳其	79.42	79/62	(EWGSOP) ASMI; 男: 8.87, 女: 6.42 握力(kg); 男: 30, 女: 20 步速: 0.8 m/s	2	全因死亡	无	HR=3.69 (1.85~7.33)	9

注: ALM: 四肢肌肉质量; ASMI/RSMI (ASM/身高<sup>2</sup>, kg/m<sup>2</sup>): 四肢骨骼肌质量指数; EWGSOP: 老年人肌肉衰减综合征欧洲工作组; MAMC: 上臂肌围; ADL: 日常生活活动能力; IADL: 工具性日常生活活动能力; ALM~height and fat mass: 四肢肌肉质量校正身高和体脂

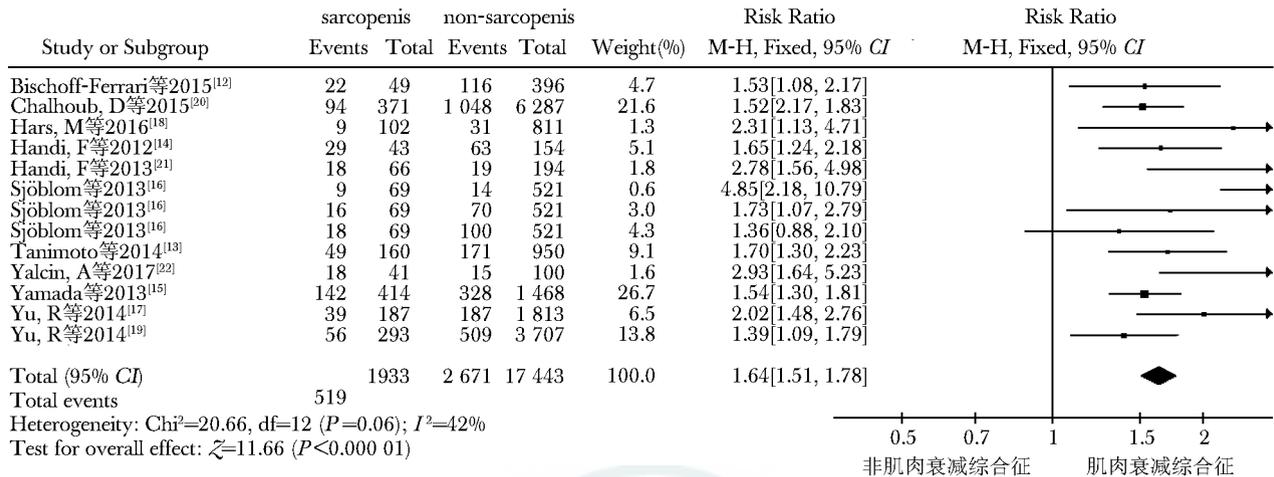


图 2 肌肉衰减综合征对综合性不良结局发生风险影响的森林图

Fig 2 Forest plots of effect of sarcopenia on the risk of comprehensive adverse outcomes

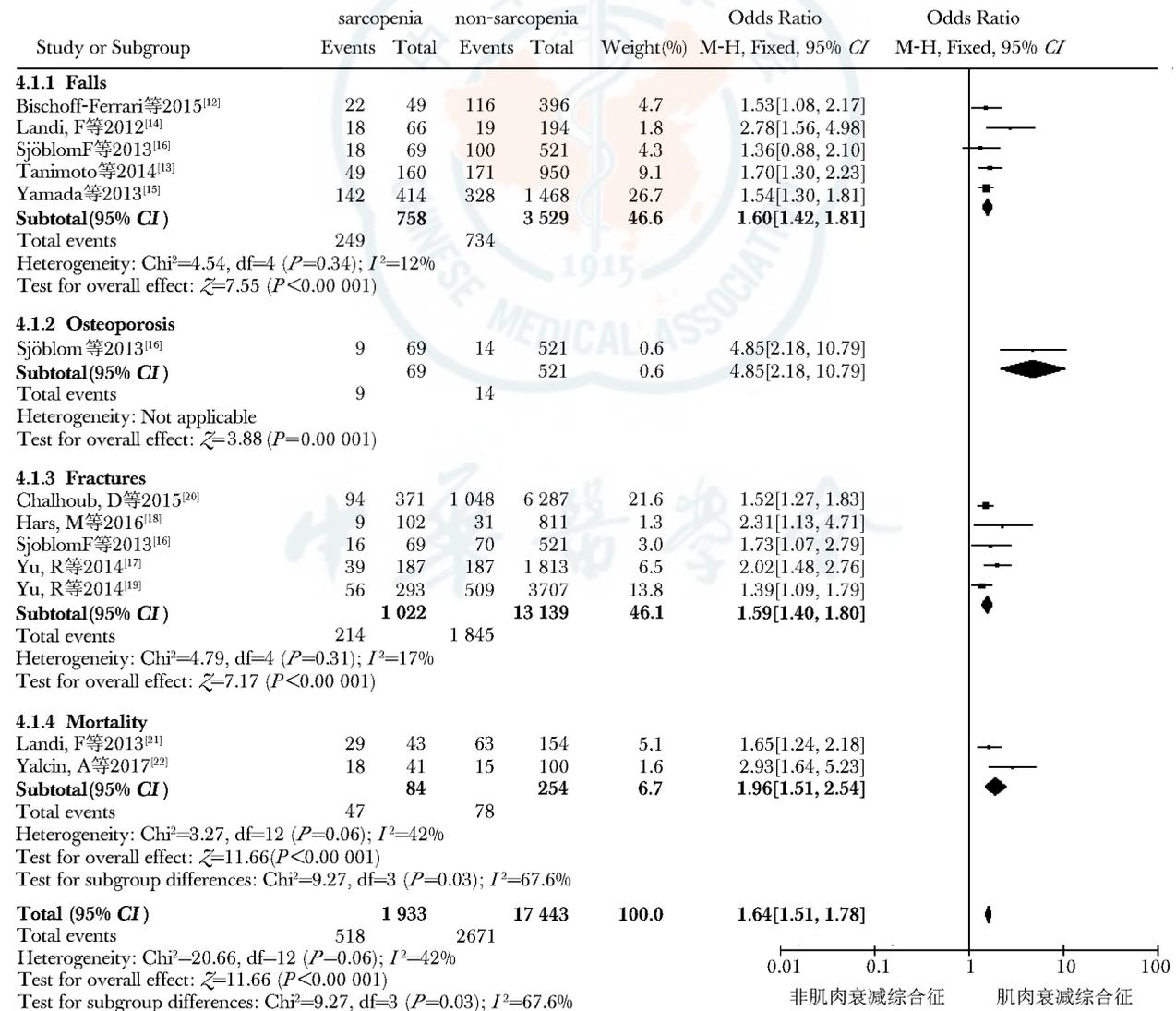


图 3 肌肉衰减综合征对综合性不良结局、跌倒、骨质疏松症、骨折、全因死亡发生风险影响的森林图

Fig 3 Forest plots of effect of sarcopenia on the risk of falls, osteoporosis, fractures and mortality

表 3 不同性别、种族和诊断方法间肌肉衰减综合征对综合性不良结局的影响分析

Table 3 Analysis of the effect of in comprehensive adverse outcomes between sarcopenia and non-sarcopenia by gender, race and diagnostic criteria

亚组分析	肌肉衰减综合征		非肌肉衰减综合征		异质性 $I^2$ (%)	相对 危险度	95%置信 区间下限 (LCI)	95%置信 区间上限 (UCI)	P 值	
	Events	Total	Events	Total						
性别	男性	151	552	1 130	7 932	30	1.99	1.64	2.40	<0.000 01
	女性	233	893	1 110	6 043	63	1.39	1.11	1.74	0.005
种族	高加索人	233	879	1 476	9 505	51	1.85	1.52	2.26	<0.000 01
	黄种人	286	1 054	1 195	7 938	22	1.60	1.40	1.83	<0.000 01
诊断方法	EWGSOP 或 AWGS	488	1 782	2 524	16 236	49	1.63	1.5	1.78	<0.000 01
	Baumgartner 等	31	151	147	1 207	5	1.70	1.24	2.32	<0.000 01

注：EWGSOP：老年人肌肉衰减综合征欧洲工作组；AWGS：亚洲肌肉衰减综合征工作组

表 4 性别、种族和诊断标准 Meta 回归分析

Table 4 Meta regression analysis of gender, race and diagnosis criteria

协变量	Exp (b)	Std. Err.	T	P>  T	95% CI 置信区间	
					区间下限	区间上限
性别	0.79	0.18	-1.08	0.30	0.48	1.28
种族	0.84	0.26	-0.55	0.59	0.42	1.67
诊断标准	1.00	0.42	0.02	0.98	0.40	2.54

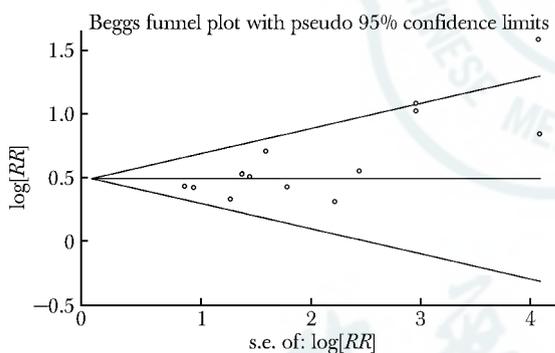


图 4 Begg 漏斗图

Fig 4 Begg's funnel plot

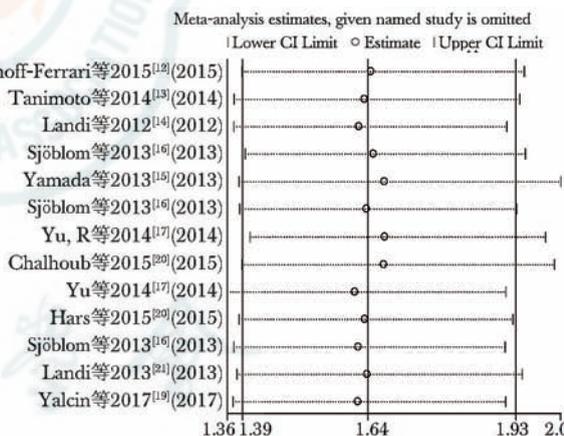


图 5 敏感性分析图

Fig 5 Figure of sensitivity analysis

本研究结果表明，肌肉衰减综合征老年患者显著增加综合不良结局发生风险，这与以往研究结果相一致<sup>[15,23]</sup>。50 岁后骨骼肌量年均减少 1%~2%，60 岁后平均丢失 30%，80 岁以上丢失量可达 50% 以上<sup>[24-26]</sup>。当肌肉量降低 30% 以上时，会对肌肉功能产生不利影响<sup>[27]</sup>。同时，随着肌肉流失，体脂肪量逐渐增加，尤其是腹部脂肪<sup>[28-29]</sup>。此外，按研究对象性别、种族特征及肌肉衰减综合征诊断标准亚组分析显示，性别、种族不同均会对综合性不良结局产生影响。男性肌肉衰减综合征患者较女性更易发生综合不良结局。研究显示，尽管肌肉力量和质量基线水平男性比女性更强壮，但绝对肌肉力量

( $\Delta$ leg torque) 下降速度是女性的两倍，肌肉质量每 10 年降低速度男性 (1.9 kg/decade) 约为女性的两倍 (1.1 kg/decade)<sup>[30-31]</sup>。因此，肌肉衰减综合征对男性综合不良结局发生风险的影响更为突出。北美欧洲等高加索人肌肉衰减综合征患者综合性不良结局的发生风险高于中国香港和日本等亚洲地区。横断面研究显示尽管高加索人在每个年龄段的肌肉质量表现比亚洲人更好，但其肌肉质量下降速度同样也高于亚洲人<sup>[32]</sup>。增龄相关变化将导致机体平衡性失调，运动能力和生活自理能力下降，抵抗力降

低, 易致虚弱、跌倒、骨折、失能, 甚至死亡。

本研究结果表明, 肌肉衰减综合征可显著增加老年人跌倒风险。肌肉衰减综合征的主要特征是 II 型肌肉纤维丢失和运动神经元数量减少, 导致肌肉力量减退、肌肉协调性下降, 显著影响下肢功能, 从而导致跌倒风险增加<sup>[23, 33-35]</sup>。笔者的研究也表明肌肉衰减综合征是跌倒的独立危险因素, 也有研究表明四肢肌肉力量越少, 特别是下肢肌肉质量下降与老年人跌倒次数呈线性关系<sup>[24, 36]</sup>。Szulc 等<sup>[37]</sup>报道四肢肌肉质量下降与老年男性骨骼变窄和皮质变薄相关, 低 RASM 导致躯体的弯曲强度降低, 使机体平衡受损, 跌倒风险增加。值得注意的是, 在是否害怕跌倒的恐惧性心理测试中, 肌肉衰减综合征患者有更明显害怕跌倒的倾向, 尽管研究对象本身并不知情自己是否存在肌肉衰减问题<sup>[1-2, 15]</sup>。

本研究仅 1 篇符合标准的研究表明肌肉衰减综合征增加老年女性骨质疏松症风险。探讨肌肉衰减综合征与骨质疏松症之间相关性的研究存在争议。一项采用 Baumgartner 推荐的肌肉衰减综合征诊断标准的横断面研究提示, 肌肉衰减综合征患者更可能患有骨质疏松症; 同样针对年龄在 40~79 岁 670 例中老年男性的多中心研究发现, 按照 Baumgartner 等肌肉衰减综合征诊断标准, 在调整年龄和地域等混杂因素后, 患骨质疏松症的风险是非肌肉衰减综合征者的 3 倍 ( $OR = 3.0$ ,  $95\% CI = 1.6 \sim 5.8$ )。然而, 采用 EWGSOP 诊断标准定义同一研究人群时, 这种关系并未出现<sup>[38-39]</sup>。此外, 最近一项使用 AWGS 推荐的肌肉衰减综合征诊断标准的队列研究提示, 骨质疏松症可能会在短期内增加肌肉衰减综合征的发病风险 ( $RR = 2.99$ ,  $95\% CI = 1.42 \sim 6.12$ ), 但相反的关系并未观察到 ( $OR = 2.11$ ,  $95\% CI = 0.59 \sim 7.59$ )<sup>[35]</sup>。出现这种争议结果的原因之一可能是由于这些研究采用了不一致的诊断标准。相对来说, EWGSOP 和 AWGSOP 关于肌肉衰减综合征诊断的定义更为全面, 包括肌肉质量、肌肉力量和机体活动能力的改变。本次亚组分析结果表明, 采用 EWGSOP 或 AWGSOP 推荐的诊断标准, 相比于其他诊断标准, 前者所定义的肌肉衰减综合征患者与不良临床结局的相关性相对更加保守。另一原因也可能由于研究类型不一致, 横断面研究不能很好分析肌肉衰减综合征和骨质疏松症间的因果关系, 而前瞻性研究能更好地消除多种混杂因素的干扰, 更加科学地探讨肌肉衰减综合征与骨

质疏松症的相关性。有研究将肌肉衰减综合征和骨质疏松症统称为“运动障碍综合征”, 二者相互影响, 共同增加老年人肌肉骨骼性疾病的发病率和死亡率<sup>[40]</sup>。总之, 需更多高质量流行病学调查进一步探究肌肉衰减综合征与骨质疏松症的相关性。

本研究结果提示, 肌肉衰减综合征显著增加老年人脆性骨折发生风险。这与 Zhang 等<sup>[30]</sup>以社区老人为背景分析肌肉衰减综合征和骨折关系的研究结果一致, 但此研究通过性别亚组分析发现这种关系仅表现在老年男性患者中。研究表明老年人骨折风险与骨量下降、肌力降低和跌倒史密切相关<sup>[41]</sup>。日本的一项横断面研究表明, 肌肉衰减、高龄和骨密度降低等因素均与髌部骨折有关<sup>[42]</sup>。之后的两项研究进一步指出, 小腿肌肉量下降和肌肉衰减综合征是骨质疏松性椎体骨折风险增高的独立危险因素<sup>[43-44]</sup>。肌肉衰减综合征可增加跌倒风险, 跌倒可提高骨折风险, 骨折又会加速肌肉衰减综合征的发生和发展。所以, “肌肉衰减综合征-跌倒-脆性骨折”被称为中老年人的“灾难三重奏”<sup>[45]</sup>。

肌肉衰减综合征和身体机能减退及卧床、残疾事件有关, 而机体功能衰退和残疾卧床等会增加老年人过早死亡的风险, 但是关于肌肉衰减综合征与死亡的相关性研究有限, 本次 Meta 分析表明, 肌肉衰减综合征显著增加老年人死亡风险。本研究推论肌肉衰减综合征老年患者死亡风险要高于非肌肉衰减综合征患者。一些流行病学研究通过身体成分分析来评估老年人骨骼肌量, 探究肌量丢失速度和死亡率 ( $\Delta g/\text{年}$ ) 的关系, 但这些研究的结论并不一致<sup>[46-47]</sup>。对 715 例老年男性随访追踪 7.5 年, 发现四肢骨骼肌年丢失量 ( $\Delta g/\text{年}$ ) 与全因死亡率呈正相关。按研究对象骨骼肌量丢失速度三分位数, 调整年龄, 体质量指数等混杂因素后, 四肢骨骼肌年丢失量最多的前 1/3 (丢失量  $\Delta > 246 g/y$ ) 老年人较年丢失量后 1/3 (丢失量  $\Delta < 114 g/y$ ) 相比, 发生死亡风险的风险比  $HR$  为 2.27 ( $99\% CI = 1.19 \sim 4.33$ )<sup>[47]</sup>。以美国第 3 次全国健康及营养状况调查 (NHANES III) 人群为背景, 对其中 4 652 例 60 岁及以上的老年人追踪随访 12.5~16.1 年的研究发现, 肌肉衰减综合征可增加老年女性全因死亡风险, 但在老年男性群体中尚未发现这种关系<sup>[48]</sup>。提示需要高质量前瞻性队列研究来进一步证实肌肉衰减综合征和全因死亡间的关系。

局限性: 由于本研究对文献的纳入和排除标准

及质量评价较为严格,以致最后纳入 Meta 分析的符合质量要求的文献相对较少,尤其是针对肌肉衰减综合征和骨质疏松症关系的研究仅 1 项,且对象为绝经后女性,可能会因性别等因素使结果存在偏倚。各研究间的诊断标准、临界值和测量方式有一定差异,也可能影响研究结果及质量。另外,本次 Meta 分析结局指标较为全面,虽已进行性别、种族及诊断标准在主要不良结局指标间的亚组分析,但由于篇幅限制,并未进行性别、种族及诊断标准在跌倒、骨折、骨质疏松和全因死亡等次要结局指标间的亚组分析,可能会错失一些结果信息。

综上,本次 Meta 分析提示肌肉衰减综合征是综合性不良结局的危险因素,特别是与跌倒、骨折和全因死亡等密切相关。早期预防、准确识别并针对性采取积极措施阻止或减缓肌肉衰减,是降低老年人跌倒、骨折和全因死亡的关键性措施。

### 参 考 文 献

[1] 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.

[2] Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis; Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People [J]. *Age Ageing*, 2010, 39(4): 412-423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.

[3] Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, et al. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study[J]. *Am J Prev Med*, 2003, 25(3): 226-231. DOI: org/10.1016/S0749-3797(03)00197-1.

[4] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 肌少症共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2016, 9(3): 215-227. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2016.03.001.

[5] Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance[J]. *Clin Geriatr Med*, 2011, 27(3): 337-339. DOI: 10.1016/j.cger.2011.03.003.

[6] Kim H, Hirano H, Edahiro A, et al. Sarcopenia: prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community-dwelling older adults[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(Suppl 1): 110-122. DOI: 10.1111/ggi.12723.

[7] Cawthon PM, Blackwell TL, Cauley J, et al. Evaluation of the usefulness of consensus definitions of sarcopenia in older men: Results from the observational osteoporotic fractures in men cohort study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(11): 2247-2259. DOI: 10.1111/jgs.13788.

[8] Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(5): 769-774. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01140.x.

[9] Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition; prev-

alence, etiology, and consequences [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2011, 12(4): 249-256. DOI: 10.1016/j.jamda.2011.01.003.

[10] Miller MD, Crotty M, Giles LC, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(7): 1272-1277. DOI: 10.1016/j.archger.2010.02.002.

[11] Vrabel M. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2015, 42(5): 552-554. DOI: 10.1188/15.onf.552-554.

[12] Bischoff-Ferrari HA, Orav JE, Kanis JA, et al. Comparative performance of current definitions of sarcopenia against the prospective incidence of falls among community-dwelling seniors age 65 and older[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(12): 2793-2802. DOI: 10.1007/s00198-015-3194-y.

[13] Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, et al. Sarcopenia and falls in community-dwelling elderly subjects in Japan: defining sarcopenia according to criteria of the European Working Group on sarcopenia in older people[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 59(2): 295-299. DOI: 10.1016/j.archger.2014.04.016.

[14] Landi F, Liperoti R, Russo A, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iSIRENTE study [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(5): 652-658. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.02.007.

[15] Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(12): 911-915. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.08.015.

[16] Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, et al. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia[J]. *Maturitas*, 2013, 75(2): 175-180. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.03.016.

[17] Yu R, Leung J, Woo J. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(8): 551-558. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.02.005.

[18] Hars M, Biver E, Chevalley T, et al. Low lean mass predicts incident fractures independently from FRAX: a prospective cohort study of recent retirees[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(11): 2048-2056. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.02.005.

[19] Yu R, Leung J, Woo J. Sarcopenia combined with FRAX probabilities improves fracture risk prediction in older Chinese men [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(12): 918-923. DOI: 10.1016/j.jamda.2014.07.011.

[20] Chalhoub D, Cawthon PM, Ensrud KE, et al. Risk of nonspine fractures in older adults with sarcopenia, low bone mass, or both [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(9): 1733-1740. DOI: 10.1111/jgs.13605.

[21] Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from iSIRENTE study[J]. *Age Ageing*, 2013, 42(2): 203-209. DOI: 10.1093/ageing/afs194.

[22] Yalcin A, Aras S, Atmis V, et al. Sarcopenia and mortality in older people living in a nursing home in Turkey [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(7): 1118-1124. DOI: 10.1111/ggi.12840.

[23] Szulc P, Feyt C, Chapurlat R. High risk of fall, poor physical

- function, and low grip strength in men with fracture—the STRAMBO study[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, 7(3): 299-311. DOI: 10.1002/jcsm.12066.
- [24] Visser M, Schaap LA. Consequences of sarcopenia [J]. *Clin Geriatr Med*, 2011, 27(3): 387-399. DOI:10.1016/j.cger.2011.03.006.
- [25] Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2000, 88(4): 1321-1326. DOI: 10.1152/jappl.2000.88.4.1321.
- [26] Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico[J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 147(8): 755-763. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.
- [27] Ferrucci L, Guralnik JM, Buchner D, et al. Departures from linearity in the relationship between measures of muscular strength and physical performance of the lower extremities: the Women's Health and Aging Study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1997, 52(5): M275-285. DOI: 10.1093/gerona/52A.5.M275.
- [28] Chung JY, Kang HT, Lee DC, et al. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: a focus on sarcopenic obesity[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2013, 56(1): 270-278. DOI: 10.1016/j.archger.2012.09.007.
- [29] Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, et al. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1995, 50(6): M307-M316. DOI: 10.1093/gerona/50A.6.M307.
- [30] Zhang Y, Hao Q, Ge M, et al. Association of sarcopenia and fractures in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(6): 1253-1262. DOI: 10.1007/s00198-018-4429-5.
- [31] Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2000, 89(1): 81-88. DOI: 10.1152/jappl.2000.89.1.81.
- [32] Marzetti E, Hwang AC, Tosato M, et al. Age-related changes of skeletal muscle mass and strength among Italian and Taiwanese older people: results from the Milan EXPO 2015 survey and the I-Lan Longitudinal Aging Study [J]. *Exp Gerontol*, 2018, 102: 76-80. DOI: 10.1016/j.exger.2017.12.008.
- [33] Lexell J, Taylor CC, Sjostrom M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men[J]. *J Neuro Sci*, 1988, 84(2-3): 275-294. DOI: 10.1016/0022-510X(88)90132-3.
- [34] Porter MM, Vandervoort AA, Lexell J. Aging of human muscle: structure, function and adaptability[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 1995, 5(3): 129-142. DOI: 10.1111/j.1600-0838.1995.tb00026.x.
- [35] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys[J]. *Osteoporosis International*, 2017, 28(1): 189-199. DOI: 10.1007/s00198-016-3823-0.
- [36] 崔敏,于康,李春微,等. 老年人肌肉衰减症和跌倒发生率及营养和运动干预相关研究进展的系统综述[J]. *中华临床营养杂志*, 2017, 25(5): 278-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2017.05.004.
- [37] Szulc P, Beck TJ, Marchand F, et al. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men—the MINOS study[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(5): 721-729. DOI: 10.1359/jbmr.041230.
- [38] Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 87-98. DOI: 10.1007/s00198-012-2057-z.
- [39] Michel JP, Dreux C, Vacheron A. Healthy ageing: evidence that improvement is possible at every age[J]. *Eur Geriatr Med*, 2016, 7(4): 298-305. DOI: 10.1016/j.eurger.2016.04.014.
- [40] Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome"? [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(12): 2955-2959. DOI: 10.1007/s00198-013-2427-1.
- [41] Lang T, Cauley JA, Tylavsky F, et al. Computed tomographic measurements of thigh muscle cross-sectional area and attenuation coefficient predict hip fracture: the health, aging, and body composition study[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(3): 513-519. DOI: 10.1359/jbmr.090807.
- [42] Hida T, Ishiguro N, Shimokata H, et al. High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2013, 13(2): 413-420. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00918.x.
- [43] Hida T, Harada A, Imagama S, et al. Managing sarcopenia and its related-fractures to improve quality of life in geriatric populations[J]. *Aging Dis*, 2014, 5(4): 226-237. DOI: 10.14336/ad.2014.0500226.
- [44] Hida T, Shimokata H, Sakai Y, et al. Sarcopenia and sarcopenic leg as potential risk factors for acute osteoporotic vertebral fracture among older women[J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(11): 3424-3431. DOI: 10.1007/s00586-015-3805-5.
- [45] 施慧鹏. 老年人肌肉减少症与脆性骨折[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(11): 1167-1169. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.11.005.
- [46] Newman AB, Kupelian V, Visser M, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(1): 72-77. DOI: 10.1093/gerona/61.1.72.
- [47] Szulc P, Munoz F, Marchand F, et al. Rapid loss of appendicular skeletal muscle mass is associated with higher all-cause mortality in older men: the prospective MINOS study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(5): 1227-1236. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28256.
- [48] Batsis JA, Mackenzie TA, Barre LK, et al. Sarcopenia, sarcopenic obesity and mortality in older adults: results from the national health and nutrition examination survey III [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(9): 1001-1007. DOI: 10.1038/ejcn.2014.117.

(收稿日期:2018-04-02)