

# 肌少性肥胖发病机制的研究进展

师燕<sup>1,2</sup>, 杨秋萍<sup>2</sup>

1. 昆明医科大学, 云南 昆明 650500;

2. 昆明医科大学第一附属医院全科医学科, 云南 昆明 650032

**摘要:** 肌少性肥胖是一组肌少症与肥胖共存的老年综合征。二者协同作用,影响老年人的生活质量,增加了老年人群的死亡风险。早期诊治可以预防或改善预后。明确肌少性肥胖的发病机制是制定预防策略及干预措施的前提。本文对近年来肌少性肥胖的发病机制进行综述,以提高对该病的认识。

**关键词:** 肌少症; 肥胖; 肌少性肥胖; 发病机制

**中图分类号:** R58 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)01-0156-05

## Research progress on the pathogenesis of sarcopenic obesity

SHI Yan\*, YANG Qiu-ping

\* Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China

Corresponding author: YANG Qiu-ping, E-mail: yqp22@aliyun.com

**Abstract:** Sarcopenic obesity is a group of geriatric syndromes in which sarcopenia coexists with obesity. The two act synergistically to affect the quality of life of the elderly and increase the risk of death in the elderly population. Early diagnosis and treatment can prevent or improve the prognosis. Defining the pathogenesis of sarcopenic obesity is a prerequisite for the development of preventive strategies and interventions. This article reviews the pathogenesis of sarcopenic obesity in recent years to improve the understanding of the disease.

**Keywords:** Sarcopenia; Obesity; Sarcopenic obesity; Pathogenesis

近年来,全球人口老龄化问题越来越严重,预计到2050年65岁以上人群将达到20亿,是全球增长最快的人口群体,随之而来的老年综合征问题亟需去研究解决。人口老龄化加上生活方式、饮食结构的改变,使得肌少性肥胖(sarcopenic obesity, SO)的患病率在老年人口中逐渐增多<sup>[1]</sup>。据估计,在未来35年,全球范围内将有1~2亿人受到SO的影响<sup>[2]</sup>。SO指同一个体同时存在肌少症和肥胖的情况。两者同时存在时,不是简单的叠加,而是协同作用造成多种不良健康结局<sup>[3]</sup>。有研究表明,SO增加患者衰弱、残疾、抑郁、认知功能障碍、住院、慢性病的死亡风险,是患者功能状态差及存活时间短的独立预测因子<sup>[4-8]</sup>。通过早期有效的干预措施,可以预防、治疗、有时甚至逆转SO<sup>[9]</sup>。现有研究表明,高游离脂肪酸水平、炎症、胰岛素抵抗在SO的发生发展过程中发挥着重要作用,同时,体外研究提示肥胖通过不同的信号通路引起病理性肌肉损伤。本文对SO发病机制的研究进展作一综述。

### 1 SO的定义

SO的概念是2000年由Baumgartner<sup>[10]</sup>提出的,指同时存

在肌少症和肥胖情况的一组老年综合征。目前肌少症的诊断包括了对肌肉质量(skeletal muscle mass, SMM)、肌肉力量和躯体功能指标的评估<sup>[9]</sup>。

### 2 SO的诊断标准

SO的诊断基于肌少症和肥胖的诊断。患者在肥胖的基础上,同时存在肌肉含量的减少就可以诊断。要准确诊断SO,需要进行身体成分的精准测定,来获得SMM和脂肪含量(fat mass, FM)的定量评估。目前常用的评定方法有CT、MRI、双能X线吸收测定法(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)、生物电阻抗分析法(bioelectrical impedance analysis, BIA)及超声。CT和MRI的测定判定为金标准,但由于其成本高、CT辐射,在临床应用中受限<sup>[11]</sup>。DXA因其测量的准确性及对总体和局部SMM和FM的充分重现、经济、可重复,被强烈推荐用于身体成分的分析,但其缺点仍是辐射<sup>[12]</sup>。BIA使用简便、快速、便携、廉价,是DXA的替代方法,适用于大规模流行病学调查,目前在临床研究中应用最广,但该测量方法的影响因素较多,如饮水、体温、运动等<sup>[13]</sup>。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.01.033

通信作者: 杨秋萍, E-mail: yqp22@aliyun.com

出版日期: 2023-01-20

**2.1 肥胖的诊断** 肥胖指体脂过量和/或脂肪组织异常分布的一种复杂疾病。国际上对肥胖的诊断指标包括腰围、腰臀比、BMI、体脂率(body fat percentage, BFP)。BMI 诊断肥胖有一定的局限性,其正常并不一定代表是 SMM 和 FM 的正常。随着年龄的增长,FM 持续增加,但 SMM 和总体瘦体重(即人体去脂体重)随之下降,总体重可能保持正常或略微增加,这种现象定义为正常体重肥胖。研究表明,此时患者可能处于高度代谢失调状态,且与心脏代谢功能障碍及死亡率升高相关<sup>[14]</sup>。此时 BMI 不能有效诊断 SO,在临床研究中很少采用<sup>[15]</sup>。尤其是在老年患者中,内脏脂肪和去脂体重可能比体重指数更重要。推荐 BFP 男性>25%,女性>35%来诊断肥胖,或者以 BFP 超过同龄人群水平的 60%来诊断。两种方法对诊断 SO 有较好的一致性<sup>[16]</sup>。目前,尚无针对老年人群的特异性临界值。

**2.2 肌少症的诊断** 肌少症的最新定义指与年龄相关的骨骼肌质量减少、肌力下降、功能低下的一组综合征。诊断肌少症不但要有肌肉质量减少,同时还要存在肌肉力量和/或躯体功能的下降。目前广泛使用 2019 年欧洲老年肌少症工作组诊断标准(European Working Group for Sarcopenia in Older People 2, EWGSOP2),将肌力降低作为肌少症的关键特征,并认为肌力是目前最可靠的肌肉功能测量指标,将身体功能作为严重肌少症的指标<sup>[9]</sup>。三个指标中,(1) 低肌量;(2) 低肌力;(3) 低躯体功能,符合指标(1)为肌少症可疑患者;符合指标(1)、(2)可确诊肌少症;符合指标(1)、(2)、(3)诊断为严重肌少症。2014 年亚洲肌少症工作组(Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS)结合亚洲人数据提出了符合亚洲人的肌少症诊断切点:采用 DXA 测定的四肢肌肉量(appendicular skeletal muscle, ASM)切点,男性<7.0 kg/m<sup>2</sup>,女性<5.4 kg/m<sup>2</sup>;采用 BIA 法测定的 ASM 切点,男性<7.0 kg/m<sup>2</sup>,女性<5.7 kg/m<sup>2</sup><sup>[17]</sup>。握力:男性<26 kg,女性<18 kg。身体活动:6 m 步行速度<0.8 m/s。当然,全球不同的肌少症工作组对以上指标的临界点选择各不相同。

### 3 SO 的发病机制

SO 的发生是多因素作用的结果,主要的发病机制包括脂质沉积、线粒体功能障碍、激素变化、慢性低度炎症、肌肉萎缩<sup>[3,18]</sup>。衰老导致 SMM 和体力活动逐渐下降,低 SMM 可导致静息代谢率和总能量消耗降低,促进脂肪增加。肥胖是导致全身低度炎症的主要原因<sup>[19]</sup>。巨噬细胞等促炎细胞在老化的脂肪组织中积聚,形成炎症环境,从而诱导胰岛素抵抗。因此,衰老和肥胖会导致脂肪代谢发生重大变化,从而导致骨骼肌等非脂肪组织中的脂肪沉积增加。反过来,肌内脂质会引起骨骼肌的局部炎症,从而导致身体活动受损,并且是 SO 的主要诱因<sup>[20]</sup>。肥胖和肌少症通过涉及全身和细胞水平的多个信号通路相互作用、相互影响导致病理循环。

**3.1 脂质代谢障碍** 脂肪是由甘油和脂肪酸组成的三酰甘油,是机体能量的储存库。脂肪酸分为饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸、多不饱和脂肪酸三大类,其种类和长短各不相同,决

定了脂肪的性质和特点<sup>[21]</sup>。三酰甘油在循环中以极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)的形式转运,循环中过量的三酰甘油通过 VLDL 受体(VLDLR)在脂肪细胞和非脂肪细胞内增加脂肪沉积,所以过量的三酰甘油不仅储存在内脏脂肪组织中,还聚集在肝脏、心脏、胰腺或骨骼肌中。VLDLR 是肥胖发生的重要靶点<sup>[22]</sup>。

脂质代谢障碍的患者,人体成分随年龄增长主要表现为 SMM 进行性下降,FM 逐渐增加,优先储存内脏脂肪,皮下脂肪减少,脏器内或脏器周围脂肪异位沉积<sup>[23]</sup>。因此,体重增加主要以脂肪含量增加为主而非肌肉质量增加。正常情况下,脂肪组织以惰性三酰甘油的形式储存游离脂肪酸等脂质。而在肥胖患者体内常规储存位置处于满负荷状态,此时便以中性脂肪酸的形式储存脂质<sup>[24]</sup>。游离不饱和脂肪酸能够作为信号分子与多种 G 蛋白偶联受体(GPR)结合;如与 GPR120 结合后能促进高血糖素样肽(GLP)-1 的分泌从而增加循环胰岛素的量,参与脂肪形成、食欲调节,通过多种途径控制机体的能量平衡<sup>[25]</sup>。过量的游离脂肪酸会使得肌肉、肝脏和胰腺中发生异位三酰甘油沉积。在胰岛细胞中,饱和棕榈酸蓄积可抑制细胞增殖,并导致胰岛素生成和分泌减少<sup>[26]</sup>。在骨骼肌细胞中,高水平的脂肪酸以三酰甘油或其衍生物的形式沉积,如二酰甘油、长链酰基 CoA 和神经酰胺。研究表明,这些分子与胰岛素信号通路中的不同靶点相互作用,继而发生胰岛素抵抗和血脂异常<sup>[27]</sup>。骨骼肌组织中增加的脂质沉积还会诱导脂毒性,其中饱和脂肪酸比不饱和脂肪酸毒性更大。脂毒性抑制卫星细胞(即肌肉干细胞)的再生,并促进它们分化为 MAD 细胞(mesenchymal adipocyte-like default cells, MAD)。MAD 的积累降低了肌肉组织的再生能力。MAD 细胞来源于异常分化的间充质细胞,由炎症因子、脂毒性以及年龄相关的变化激活细胞的应激反应都会导致 MAD 细胞的形成,致使脂肪在非脂肪组织蓄积<sup>[28]</sup>。有研究者提出,SO 应更名为肥胖性肌少症,以反映发病途径的主要方向,其发病起点主要源于脂肪组织代谢障碍和炎症的发生<sup>[20]</sup>。

**3.2 线粒体功能障碍** 有研究显示,肌细胞内脂质的过度沉积可导致线粒体功能障碍,而线粒体功能障碍是引起肌少症和胰岛素抵抗的重要原因<sup>[18,29-30]</sup>。线粒体是氧化供能的主要场所,足够的能量供应和蛋白质合成是肌肉功能正常的必备条件。但随着衰老和肌细胞内脂质的过度沉积,线粒体数量减少、功能受损。功能受损的线粒体增加活性氧的产生,损伤细胞 DNA、减少蛋白质合成,使线粒体外膜对多种存在于线粒体膜间隙中的蛋白的通透性增加,线粒体内的致死性蛋白进入细胞质基质,促进了细胞凋亡<sup>[18]</sup>。泛素-蛋白酶体系统(细胞内蛋白质降解的主要途径)的破坏以及线粒体自噬的抑制导致功能受损的线粒体清除失败,功能受损的线粒体蓄积,从而放大肌细胞凋亡信号,肌细胞破坏增加<sup>[31]</sup>。同时,线粒体功能受损导致脂肪酸氧化持续下降,游离脂肪酸增加,通过增强糖异生、增加脂肪合成、持续慢性炎症、损伤胰岛素信号通路、过度氧化应激和内质网应激等机制,触发胰岛素抵抗的发生。研究显示,肝脂肪酸积累与肝脏胰岛素抵抗呈正

相关<sup>[32]</sup>。di Meo等<sup>[33]</sup>的研究认为,活性氧可以通过胰岛素抵抗的不同途径建立破坏的正反馈,从而进一步增加活性氧的产生,形成恶性循环。进一步的研究表明,胰岛素抵抗也会影响线粒体的大小和线粒体基因的表达<sup>[34]</sup>。

线粒体自噬是目前最常见的线粒体质量控制的主要途径之一,它可以通过清除受损的线粒体,抑制巨噬细胞诱导的炎症反应,改善甚至恢复线粒体质量和功能,从而抑制胰岛素抵抗和脂肪变性<sup>[30]</sup>。去除功能失调或受损的线粒体,改善肌少症肌肉中健康线粒体质量和数量的干预措施将有望预防或逆转衰老引起的肌少症。

**3.3 激素变化** 衰老带来多种激素变化,包括胰岛素、生长激素、类胰岛素生长因子1(IGF-1)、睾酮水平降低等。所有这些激素变化都会影响身体成分,引起SO<sup>[41]</sup>。胰岛素为代谢功能的调节因子并促进能量储存,其通路的失调会导致不同的代谢紊乱。胰岛素发挥作用时首先与靶细胞膜上的胰岛素受体结合,引起受体 $\alpha$ 亚单位构象改变,从而使三磷酸腺苷(ATP)能够结合于受体 $\beta$ 亚单位的胞内结构域,激活酪氨酸激酶,使胰岛素受体发生自磷酸化<sup>[34]</sup>。胰岛素信号通过磷酸化网络进一步级联传递并激活两条主要的信号通路,即磷脂酰肌-3-激酶(PI3K-AKT)通路和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路。PI3K-AKT通路主要负责代谢调控。MAPK通路激活失调已被证明会促进胰岛素抵抗的发展<sup>[35]</sup>。表现为胰岛素分泌增多,刺激摄食增多,同时抑制脂肪分解,因此引起脂肪组织堆积,体重增加。睾酮及生长激素可增加肌蛋白合成,增加骨骼肌质量。这些激素的水平随着年龄的增长而下降,并且受到营养和身体活动的影响<sup>[36]</sup>。睾酮和IGF-1的下降被证明对SMM和体脂分布产生负面影响,会增加老年人群的衰弱风险<sup>[37]</sup>。多项研究报告称,对性腺功能减退的老年男性进行短期睾酮或生长激素给药可提高骨骼肌蛋白的合成,促进IGF-1表达并增强SMM<sup>[38-39]</sup>。睾酮、生长激素和IGF-1在维持肌肉健康方面发挥着关键作用。但也有研究发现,在睾酮缺乏的老年衰弱男性中,补充睾酮对身体成分有积极改善,对肌肉强度和功能恢复无应答,研究者认为肌肉质量改善不会直接导致功能改善<sup>[40]</sup>。未来的研究应在骨骼肌质量降低或强度降低的患者中确定睾酮补充应答者,并评价睾酮治疗是否有助于SO患者体重减轻同时增加骨骼肌量及骨量。

**3.4 炎症** 肥胖过程中脂肪组织的体积、数量增加,导致了慢性低度炎症状态。慢性低度炎症是指机体在特定免疫原的长期、低剂量刺激下,呈现的一种非特异性的、可持续存在的低度炎症状态,可由局部扩展到全身多个器官。脂肪组织中,特别是内脏脂肪,本身就含有包括巨噬细胞在内的免疫细胞,而且还是活跃的内分泌器官,分泌多种促炎因子,如C反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6、IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等,参与影响多种免疫细胞的功能状态和局部以及系统性炎症反应。

研究发现,巨噬细胞在肥胖患者体内随年龄增加,可达所有脂肪组织的50%。以产生炎性效应的M1型巨噬细胞为

主,在老年肥胖患者脂肪组织中巨噬细胞M1/M2比例升高<sup>[41]</sup>。M1型巨噬细胞通过分泌促炎因子和趋化因子,促进炎症发生。堆积的脂肪组织分泌的炎症介质慢性蓄积,循环水平升高,可直接作用于骨骼肌,并通过炎症和氧化应激反应加速肌蛋白降解和肌细胞凋亡,促进肌肉分解代谢。促炎因子的分解代谢作用主要针对衰老和肥胖相关的肌肉减少<sup>[42]</sup>。根据最新研究,在SO患者中,CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平升高,被认为是肌少症最相关的促炎因子。Park等<sup>[43]</sup>在韩国的一项大规模横断面研究中发现,高水平的CRP与SO独立相关,其关联性在女性及年龄<60岁的人群中更强( $P<0.01$ )。Nascimento等<sup>[44]</sup>的研究也提出老年女性患者SO患病率与IL-6升高显著相关。有研究首次提出了SO与TNF- $\alpha$ -308G/A基因多态性呈正相关,提示了TNF- $\alpha$ 在SO发病中的重要意义<sup>[45]</sup>。老年肥胖群体M1型巨噬细胞和促炎因子分泌增多进一步加重机体的炎症状态,是导致老年群体脂肪组织炎症状态更为严重的重要原因,也是肥胖老年机体更容易发生肌肉减少的重要依据。控制慢性低度炎症有可能是预防、治疗或逆转SO的重要靶点。

**3.5 肌肉萎缩** 衰老伴随肌肉组织再生和退化之间的不平衡,导致骨骼肌质量进行性下降<sup>[45]</sup>。如前所述,脂质沉积和肌肉脂肪的增加通过干扰线粒体功能和促炎途径的激活加剧肌肉质量下降。此外,骨骼肌表达多种内分泌因子,称之为肌细胞因子,以自分泌、旁分泌或内分泌方式发挥作用,调节骨骼肌和其他组织的再生和退化过程<sup>[46]</sup>。到目前为止研究最多的肌细胞因子是肌肉素、肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)、IL-4、IL-6、IL-7、IL-15,其中MSTN以自分泌的方式负性调节肌生成<sup>[46]</sup>。MSTN是转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族的成员,由骨骼肌表达,在骨骼肌的生长发育中具有抑制作用。随着年龄增加,MSTN表达增加,尤其是肥胖人群血清MSTN水平显著高于体脂正常人群<sup>[47]</sup>。MSTN通过TGF- $\beta$ 信号传导激活Smad2和Smad3(Smads家族蛋白在将TGF- $\beta$ 信号从细胞表面受体传导至细胞核的过程中起到关键性作用),参与调节卫星细胞分化的基因表达、蛋白质合成和肌细胞分解<sup>[48]</sup>。此外,MSTN还可以通过配对盒蛋白-7抑制卫星细胞的增殖<sup>[49]</sup>。既往研究表明,阻断MSTN可增强骨骼肌功能,这与蛋白质合成增加和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)信号通路激活有关<sup>[50]</sup>。mTORC1信号通路感应营养物质变化,调控细胞自噬,维持细胞正常代谢和内环境稳态。在营养物质、能量、供养充足的条件下,mTORC1激活蛋白质合成和细胞生长。因此,蛋白质合成障碍会影响mTORC1的激活。

综上所述,代谢障碍和炎症间复杂的相互作用是SO的发病基础。目前对SO发病机制的研究涉及许多生物学途径,促炎细胞在堆积的脂肪组织中积聚,形成炎症环境,从而诱导胰岛素抵抗和线粒体功能障碍,增加氧化应激反应。炎症和氧化应激反应加速肌蛋白降解和肌细胞凋亡,促进肌肉分解代谢及再生障碍,受损的肌细胞加重身体活动受损,增加肥胖患病,从而形成病理循环。在制定SO的预防、干预措施过程中,

增加打破病理循环的因素是重要的突破点。目前,饮食联合运动的生活方式干预仍是治疗SO的基石。在控制热量的前提下,确保充分的蛋白质和微量营养素摄入,配合抗阻力及有氧运动,能够有效改善SO及其相关的慢性病<sup>[51]</sup>。其可能介导的生物学效应包括:改善激素环境、减少氧化应激、诱导线粒体合成并增加线粒体密度、增强胰岛素敏感性、增加骨骼肌毛细血管密度、刺激肌肉干细胞增殖和分化、减轻肌肉炎症并下调循环炎症生物标志物<sup>[52]</sup>。当然,目前还提出了合理补充激素的治疗方法,为SO的治疗带来了新的希望。从公共卫生的角度来看,肌少性肥胖引起衰弱老年患者的高度脆弱性,所以不管处于任何阶段,合理的干预都具有积极的临床意义。

利益冲突 无

### 参考文献

- [1] Pal R, Bhadada SK, Aggarwal A, et al. The prevalence of sarcopenic obesity in community-dwelling healthy Indian adults-The Sarcopenic Obesity-Chandigarh Urban Bone Epidemiological Study (SO-CUBES)[J]. *Osteoporos Sarcopenia*, 2021, 7(1): 24-29.
- [2] Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, et al. Sarcopenic obesity: epidemiologic evidence, pathophysiology, and therapeutic perspectives [J]. *Curr Obes Rep*, 2019, 8(4): 458-471.
- [3] Lynch GM, Murphy CH, Castro EM, et al. Inflammation and metabolism: the role of adiposity in sarcopenic obesity[J]. *Proc Nutr Soc*, 2020, 79(4): 435-447.
- [4] Batis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(9): 513-537.
- [5] Fábrega-Cuadros R, Cruz-Díaz D, Martínez-Amat A, et al. Associations of sleep and depression with obesity and sarcopenia in middle-aged and older adults[J]. *Maturitas*, 2020, 142: 1-7.
- [6] Silveira EA, da Silva Filho RR, Spexoto MCB, et al. The role of sarcopenic obesity in cancer and cardiovascular disease: a synthesis of the evidence on pathophysiological aspects and clinical implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4339.
- [7] Emhmed Ali S, Nguyen MH. Sarcopenic obesity in non-alcoholic fatty liver disease-the union of two culprits[J]. *Life(Basel)*, 2021, 11(2): 119.
- [8] Wang H, Hai S, Liu YX, et al. Associations between sarcopenic obesity and cognitive impairment in elderly Chinese community-dwelling individuals[J]. *J Nutr Health Aging*, 2019, 23(1): 14-20.
- [9] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1): 16-31.
- [10] Baumgartner RN. Body composition in healthy aging[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 904: 437-448.
- [11] Woodrow G. Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009, 12(1): 8-14.
- [12] Kendler DL, Borges JLC, Fielding RA, et al. The official positions of the international society for clinical densitometry: indications of use and reporting of DXA for body composition [J]. *J Clin Densitom*, 2013, 16(4): 496-507.
- [13] Bony-Westphal A, Jensen B, Braun W, et al. Quantification of whole-body and segmental skeletal muscle mass using phase-sensitive 8-electrode medical bioelectrical impedance devices [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(9): 1061-1067.
- [14] Oliveros E, Somers VK, Sochor O, et al. The concept of normal weight obesity[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014, 56(4): 426-433.
- [15] Donini LM, Pinto A, Giusti AM, et al. Obesity or BMI paradox? beneath the tip of the iceberg[J]. *Front Nutr*, 2020, 7: 53.
- [16] 任姗姗, 杨子艳, 汪明芳, 等. 三种诊断标准应用于老年肌少症性肥胖的比较[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(6): 672-674.
- [16] Ren SS, Yang ZY, Wang MF, et al. Comparison of three criteria for the diagnosis of sarcopenic obesity in the elderly[J]. *Chin J Clin*, 2021, 49(6): 672-674.
- [17] 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.
- [18] Lipina C, Hundal HS. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(2): 190-201.
- [19] 严开斌, 石巍. 肥胖糖尿病酮症酸中毒患者血清 IL-6、CRP 和 Hcy 变化及意义[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1533-1536.
- [19] Yan KB, Shi W. Changes and significance of serum IL-6, CRP and Hcy in obese patients with diabetic ketoacidosis [J]. *Chin J Clin Res*, 2020, 33(11): 1533-1536.
- [20] Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35: 200-221.
- [21] Kruger MC, Coetzee M, Haag M, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids: selected mechanisms of action on bone[J]. *Prog Lipid Res*, 2010, 49(4): 438-449.
- [22] Krzymińska-Siemaszko R, Deskur Śmielecka E, Kaluźniak-Szymanowska A, et al. Comparison of diagnostic performance of SARC-F and its two modified versions (SARC-CalF and SARC-F+EBM) in community-dwelling older adults from Poland [J]. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 583-594.
- [23] Stenholm S, Alley D, Bandinelli S, et al. The effect of obesity combined with low muscle strength on decline in mobility in older persons; results from the InCHIANTI study [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(6): 635-644.
- [24] Krahnert N, Farese RV Jr, Walther TC. Balancing the fat: lipid droplets and human disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(7): 973-983.
- [25] Ichimura A, Hirasawa A, Poulain-Godefroy O, et al. Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human [J]. *Nature*, 2012, 483(7389): 350-354.
- [26] Garris DR. Cytochemical analysis of pancreatic islet lipoapoptosis: hyperlipidemia-induced cytoinvolvement following expression of the diabetes (db/db) mutation [J]. *Pathobiology*, 2005, 72(3): 124-132.
- [27] Kob R, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Sarcopenic obesity: mo-

- lecular clues to a better understanding of its pathogenesis? [J]. *BioGerontology*, 2015, 16(1): 15-29.
- [28] Lee EJ, Jan AT, Baig MH, et al. Fibromodulin and regulation of the intricate balance between myoblast differentiation to myocytes or adipocyte-like cells[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 768-781.
- [29] Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, et al. Mitochondrial oxidative capacity and NAD<sup>+</sup> biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5808.
- [30] Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A, et al. A possible link between hepatic mitochondrial dysfunction and diet-induced insulin resistance [J]. *Eur J Nutr*, 2016, 55(1): 1-6.
- [31] Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10): 895-907.
- [32] Pereira S, Park E, Mori Y, et al. FFA-induced hepatic insulin resistance *in vivo* is mediated by PKC $\delta$ , NADPH oxidase, and oxidative stress [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(1): E34-E46.
- [33] di Meo S, Iossa S, Venditti P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(1): R15-R42.
- [34] Scapin G, Dandey VP, Zhang ZN, et al. Structure of the insulin receptor-insulin complex by single-particle cryo-EM analysis [J]. *Nature*, 2018, 556(7699): 122-125.
- [35] Banks AS, McAllister FE, Camporez JPG, et al. An ERK/Cdk5 axis controls the diabetogenic actions of PPAR $\gamma$  [J]. *Nature*, 2015, 517(7534): 391-395.
- [36] Ipsa E, Cruzat VF, Kagize JN, et al. Growth hormone and insulin-like growth factor action in reproductive tissues [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 777.
- [37] Yeap BB. Are declining testosterone levels a major risk factor for ill-health in aging men? [J]. *Int J Impot Res*, 2009, 21(1): 24-36.
- [38] Halmos T, Suba I. The physiological role of growth hormone and insulin-like growth factors [J]. *Orv Hetil*, 2019, 160(45): 1774-1783.
- [39] Gharahdaghi N, Rudrappa S, Brook MS, et al. Testosterone therapy induces molecular programming augmenting physiological adaptations to resistance exercise in older men [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2019, 10(6): 1276-1294.
- [40] Schroeder ET, He JX, Yarasheski KE, et al. Value of measuring muscle performance to assess changes in lean mass with testosterone and growth hormone supplementation [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(3): 1123-1131.
- [41] Baek KW, Lee DI, Jeong MJ, et al. Effects of lifelong spontaneous exercise on the M1/M2 macrophage polarization ratio and gene expression in adipose tissue of super-aged mice [J]. *Exp Gerontol*, 2020, 141: 111091.
- [42] Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, et al. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 586.
- [43] Park CH, Do JG, Lee YT, et al. Sarcopenic obesity associated with high-sensitivity C-reactive protein in age and sex comparison: a two-center study in South Korea [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e021232.
- [44] Nascimento D, Oliveira S, Vieira DCL, et al. The impact of sarcopenic obesity on inflammation, lean body mass, and muscle strength in elderly women [J]. *Int J Gen Med*, 2018, 11: 443-449.
- [45] Henze H, Jung MJ, Ahrens HE, et al. Skeletal muscle aging-Stem cells in the spotlight [J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 189: 111283.
- [46] Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(4): 594-609.
- [47] Amor M, Itariu BK, Moreno-Viedma V, et al. Serum myostatin is upregulated in obesity and correlates with insulin resistance in humans [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(8): 550-556.
- [48] Lessard SJ, MacDonald TL, Pathak P, et al. JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3030.
- [49] McFarlane C, Henneby A, Thomas M, et al. Myostatin signals through Pax7 to regulate satellite cell self-renewal [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(2): 317-329.
- [50] 方晨, 赵彦光, 赵素梅. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1自噬信号通路的营养感应 [J]. *动物营养学报*, 2019, 31(10): 4502-4508.
- Fang C, Zhao YG, Zhao SM. Nutrient sensing of mammalian target of rapamycin complex 1 autophagy signaling pathway [J]. *Chin J Animal Nutr*, 2019, 31(10): 4502-4508.
- [51] 赵旭冉, 高金娥, 娜日松, 等. 肌少症性肥胖与老年高血压的相关性临床研究 [J]. *中华全科医学*, 2022, 20(11): 1874-1877.
- Zhao XR, Gao JE, Na RS, et al. Clinical study on the correlation between sarcopenic obesity and hypertension in elderly subjects [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2022, 20(11): 1874-1877.
- [52] Lee DC, Shook RP, Drenowatz C, et al. Physical activity and sarcopenic obesity: definition, assessment, prevalence and mechanism [J]. *Future Sci OA*, 2016, 2(3): FSO127.

收稿日期:2022-05-06 修回日期:2022-06-15 编辑:王娜娜