

非药物干预方法对肝硬化患者肌少症改善效果的网状Meta分析

高莹, 张建荣, 田华, 曾芳, 叶丽芳, 张淑清 (东莞市厚街医院 消化内科, 广东 东莞 523945)

摘要: **目的** 采用Meta分析探讨非药物干预方法对肝硬化患者肌少症的改善效果。**方法** 检索PubMed、Embase、CINAHL、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据中公开发表的随机对照试验。根据纳入排除标准筛选文献并提取文献信息, 采用2023版乔安娜布里格斯研究所(Joanna Briggs Institute, JBI)循证卫生保健中心的评价工具对纳入的文献进行质量评价。通过STATA 14.0软件进行网状Meta分析并进行发表偏倚分析, 通过累积排序概率图下面积反映每种干预方法成为最佳干预的可能性。**结果** 本研究共纳入20篇文献, 共计900例肝硬化患者, 涉及10种非药物干预方法, 分别为低强度有氧运动、中强度有氧运动、抗阻力运动、有氧运动+抗阻力运动、拉伸运动、太极拳、口服支链氨基酸、中强度有氧运动+口服支链氨基酸、低强度有氧运动+抗阻力运动+口服支链氨基酸、神经肌肉电刺激。网状Meta分析表明中强度有氧运动+口服支链氨基酸($MD = 54.89$, $95\%CI: 51.21 \sim 58.58$, $P < 0.001$)、中强度有氧运动($MD = 52.69$, $95\%CI: 46.59 \sim 58.79$, $P < 0.001$)可有效改善肝硬化患者的骨骼肌指数; 口服支链氨基酸+有氧运动可有效改善肝硬化患者的体重指数($MD = 1.94$, $95\%CI: 0.24 \sim 3.64$, $P = 0.025$); 有氧运动+抗阻力运动可有效改善肝硬化患者的大腿围($MD = 1.8$, $95\%CI: 0.27 \sim 3.33$, $P = 0.021$); 口服支链氨基酸+有氧运动($MD = 3.8$, $95\%CI: 0.17 \sim 7.47$, $P = 0.04$)、中强度有氧运动($MD = 2.8$, $95\%CI: 1.64 \sim 3.92$, $P < 0.001$)、低强度有氧运动($MD = 2.8$, $95\%CI: 1.38 \sim 4.18$, $P < 0.001$)可有效改善肝硬化患者的中臂围; 中强度有氧运动($MD = 6.1$, $95\%CI: 2.93 \sim 9.27$, $P < 0.001$)、口服补充支链氨基酸+有氧运动($MD = 5.56$, $95\%CI: 1.61 \sim 9.52$, $P = 0.006$)可有效改善肝硬化患者手握力; 非药物干预方式对肝硬化患者6 min步行距离无改善效果(P 均 > 0.05)。**结论** 中强度有氧运动联合口服支链氨基酸、中强度有氧运动、抗阻力运动联合有氧运动可有效改善肝硬化患者的肌肉质量; 中强度有氧运动、中强度有氧运动联合口服支链氨基酸可有效改善肝硬化患者的肌肉力量。中强度有氧运动联合口服支链氨基酸对改善肝硬化肌少症效果最好, 可优先考虑应用。**关键词:** 肝硬化; 肌少症; 非药物干预; 肌肉质量; 肌肉力量; 网状Meta分析

Improvement effects of non-drug interventions on sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a mesh Meta-analysis

Gao Ying, Zhang Jianrong, Tian Hua, Zeng Fang, Ye Lifang, Zhang Shuqing (Department of Gastroenterology, Houjie Hospital of Dongguan, Guangdong Dongguan 523945, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the improvement effects of non-drug interventions on sarcopenia in patients with liver cirrhosis by Meta analysis. **Methods** The published randomized controlled trials in Pubmed, Embase, CINAHL, Cochrane Library, Web of Science, CNKI and Wanfang Data were searched. Literature were selected according to the inclusion and exclusion criteria and the information were extracted. The quality of literatures was evaluated by evaluation tool of Joanna Briggs Institute (JBI) evidence-based Health Care Center (version 2023). Mesh Meta analysis and publication bias analysis were

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.01.005

基金项目: 2023年东莞市社会发展科技项目(20231800936172)

通信作者: 张建荣 Email: 381276623@qq.com

performed by STATA 14.0 software. The probability of each intervention being the best intervention was presented by the area under the cumulative ranking probability graph.

Results A total of 20 literature were included in this study, involving 900 patients with liver cirrhosis and 10 non-drug intervention methods (low aerobic exercise, moderate aerobic exercise, resistance exercise, aerobic exercise + resistance exercise, stretching exercise, Tai Chi, oral administration of branched-chain amino acids, moderate aerobic exercise + oral administration of branched-chain amino acids, low aerobic exercise + resistance + oral administration of branched-chain amino acids and neuromuscular electrical stimulation). The results of mesh Meta-analysis showed that moderate aerobic exercise + oral administration of branched-chain amino acids ($MD = 54.89$, $95\%CI: 51.21 \sim 58.58$, $P < 0.001$) and moderate aerobic exercise ($MD = 52.69$, $95\%CI: 46.59 \sim 58.79$, $P < 0.001$) could effectively improve the skeletal muscle index of patients with liver cirrhosis. Oral administration of branched-chain amino acids + aerobic exercise could effectively improve the body mass index of patients with liver cirrhosis ($MD = 1.94$, $95\%CI: 0.24 \sim 3.64$, $P = 0.025$). Aerobic exercise + resistance could effectively improve the thigh circumference of patients with liver cirrhosis ($MD = 1.8$, $95\%CI: 0.27 \sim 3.33$, $P = 0.021$). Oral administration of branched-chain amino acids + aerobic exercise ($MD = 3.8$, $95\%CI: 0.17 \sim 7.47$, $P = 0.04$) and low aerobic exercise ($MD = 2.8$, $95\%CI: 1.38 \sim 4.18$, $P < 0.001$) could effectively improve the middle arm circumference of patients with liver cirrhosis. Moderate aerobic exercise ($MD = 6.1$, $95\%CI: 2.93 \sim 9.27$, $P < 0.001$) and oral administration of branched-chain amino acids + aerobic exercise ($MD = 5.56$, $95\%CI: 1.61 \sim 9.52$, $P = 0.006$) could effectively improve the grip strength of patients with liver cirrhosis. Non-drug intervention had no effects on the 6 min walking distance of patients with liver cirrhosis (all $P > 0.05$). **Conclusions** Moderate intensity aerobic exercise combined with oral administration branched-chain amino acids, moderate intensity aerobic exercise and resistance exercise combined with aerobic exercise could effectively improve the muscle mass of patients with liver cirrhosis. Moderate intensity aerobic exercise and moderate intensity aerobic exercise combined with oral administration branched-chain amino acids could effectively improve muscle strength in patients with liver cirrhosis. Moderate intensity aerobic exercise combined with oral administration branched-chain amino acid had the best effect on the improvement of cirrhosis of sarcopenia, which should be given priority.

Keywords: Liver cirrhosis; Sarcopenia; Non-drug intervention; Muscle mass; Muscle strength; Mesh Meta-analysis

肝硬化肌少症是肝硬化患者常见且致命的并发症之一,可由肝硬化导致的营养不良、高氨血症、活动无耐力、内分泌异常所致^[1],在肝硬化患者中发生率高达40%~70%^[2]。肝硬化伴肌少症较肝硬化非肌少症患者生活质量更差,生存期更短,肝移植预后差^[3,4]。目前多项指南及权威系统综述已指出非药物干预(如运动干预、口服支链氨基酸支持等)可有效延缓、改善肝硬化患者的肌少症^[5,6]。目前非药物干预方法种类较多,如有氧运动、抗阻运动、有氧运动联合抗阻运动、太极拳、神经肌肉电刺激、口服补充支链氨基酸、中强度有氧运动联合口服支链氨基酸等,但各种干预方法的优劣尚无定论。本研究通过网状Meta分析比较不同干预方法对肝硬化患者肌少症的改善效果,旨在为临床医护实

施有效干预提供依据,延缓、改善肝硬化肌少症的发生及发展。

1 资料与方法

1.1 文献纳入及排除标准 纳入标准:①文献研究类型为随机对照试验;②文献研究对象为肝硬化患者,均有肝功能Child-Pugh分级相关信息,且18岁≤患者年龄≤80岁;③试验组干预措施为在常规肝硬化治疗、日常运动、日常营养的基础上采用非药物干预方法,如运动干预、口服支链氨基酸干预、运动+口服支链氨基酸干预、神经肌肉电刺激等,其中运动种类包括但不限于低强度有氧运动、中强度有氧运动、抗阻运动、拉伸运动、有氧运动+抗阻运动、太极拳等;对照组干预措施为常规肝硬化治疗、日常运动、日常营养干预或与试验组不同的

干预措施;④主要结局指标为肌肉质量和肌肉力量(2021年美国相关指南建议通过肌肉质量、肌肉力量两方面对肝硬化患者肌少症进行评估测量^[6]),肌肉质量指标包括:骨骼肌指数、体重指数、大腿围、中臂围;肌肉力量指标为手握力;次要结局指标为躯体功能评估,以6 min步行距离评价。排除标准:①结局指标数据无法进行合并或转换的文献;②经过2次邮件联系原作者仍无法获得所需数据的文献;③非英文及中文报道的文献;④会议摘要,无法获得全文的文献。

1.2 检索策略 采用计算机检索英文数据库(PubMed、CINAHL、EMbase、Web of Science、Cochrane library)和中文数据库(中国知网、万方数据)。检索时间为建库到2023年12月31日,采用主题词与自由词结合的方式。英文数据库(以PubMed为例)检索策略为:#1 cirrhosis [Title/Abstract] OR cirrhosis live disease [Title/Abstract] OR decompensated cirrhosis [Title/Abstract] OR hepatic cirrhosis [Title/Abstract] OR liver cirrhosis [Title/Abstract] OR liver Fibrosis; #2 sarcopeni*[Title/Abstract] OR muscular loss [Title/Abstract] OR muscular atrophy[Title/Abstract] OR skeletal muscleloss[Title/Abstract]; #3=#1 AND #2。中文数据库检索策略(以中国知网为例):(肌少症+少肌症+肌肉减少症+骨骼肌减少+骨骼肌丢失+肌肉萎缩)* (肝硬化+肝硬化失代偿+肝纤维化)。对拟定纳入文献的所有参考文献及引用文献进行二次文献检索,并纳入符合纳入排除标准的文献作为补充。

1.3 文献筛选及资料提取 使用Zotero 6.0软件及人工进行检索文献去重。去重后由2名接受过系统培训的循证护士(研究生学历)进行独立文献筛选。通过阅读标题及摘要进行文献初筛,通过初筛的文献全文阅读后最终确定是否纳入。当对是否纳入文献存在异议时,则研究小组开会讨论最终确定是否纳入。将提取的资料纳入Excel表,2名人员交叉核对提取资料是否无误。提取资料主要包括研究者、文献发表时间、国家、年龄、样本量、干预措施、干预时长、结局评价指标。

1.4 文献质量评价 2名研究者采用澳大利亚乔安娜布里格斯研究所(Joanna Briggs Institute, JBI)循证卫生保健中心的评价工具(2023版)对纳入的文献分别进行质量评价,如遇到意见不一致,则与第3名研究者讨论后确定。评价内容包括:①是否实施了真正的随机化,将参与者分配到治疗组;②是否实施了分配隐藏;③试验组基线是否相同;④是否对参与者实施了盲法;⑤是否对干预者实施了盲法;⑥是否对结局评价者实施了盲法;⑦除了要验

证的干预措施外,各组接受的其他措施是否相同;⑧是否描述了失访对象的结局并将其纳入分析;⑨是否所有随机入组患者的数据都纳入了分析;⑩试验组与对照组结局评价标准是否相同;⑪结局测量方法是否可信;⑫统计分析方法是否得当;⑬试验设计是否符合该主题并在分析中考虑了标准随机对照试验设计的偏差。

1.5 统计学处理 结局指标均为连续性变量,采用均数差(mean difference, MD)及其95%CI作为效应量指标。采用Stata 14.0软件进行网状Meta分析,首先进行不一致性检验,当证据网络存在闭环时,采用节点切割法进行一致性检验, $P > 0.05$ 提示直接比较与间接比较无显著不一致,则采用一致性模型进行网状Meta分析。采用漏斗图分析发表偏倚。采用累计概率图曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCRA)反映各干预措施成为最佳干预措施的可能性。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初步检索纳入文献1731篇,剔除重复文献后获得503篇,根据文献纳入排除标准进行筛选后最终获得文献20篇,流程图见图1。经文献检索,用于改善肝硬化患者肌少症状况的非药物干预方法主要包括口服支链氨基酸、运动干预、口服支链氨基酸+运动干预、神经肌肉电刺激。

2.2 纳入文献基本特征及方法学质量评价 共纳入20篇文献^[7-26],共纳入患者900例,文献基本特征详见表1。其中英文文献16篇^[7-14,17-24],中文文献4篇^[15,16,23,25]。纳入的20篇文献均报道了试验组及对照组的基线情况及可比性。20篇文献中8篇文献质量评价为A级^[7-11,17,20,22],9篇为B级^[12-14,16,18,19,21,24,25],3篇为C级^[15,23,26],详见表2。

2.3 发表偏倚 以体重指数为结局指标的文献共12篇^[7-14,18,20-22,24],以手握力为结局指标的文献有8篇^[7,15,17-19,20,22,24],以6 min步行距离为结局指标的文献有11篇^[8-11,13-17,24,26],分别做漏斗图评价发表偏倚,得到的小样本研究结果大致分布在总体效应周围,围绕中心线对称排列,纳入文献分布较好,纳入文献的发表偏倚较小,数据分析结果受到发表偏倚的影响较小,见图2。

2.4 网状Meta分析结果

2.4.1 一致性检验 纳入文献涉及10种非药物干预方法,分别为低强度有氧运动、中强度有氧运动、抗阻力运动、有氧运动+抗阻力运动、拉伸运动、太极拳、口服支链氨基酸、中强度有氧运动+口服支链氨基酸、低强度有氧运动+抗阻力运动+口服支链氨基酸、神经肌肉电刺激。常规运动及营养—有氧

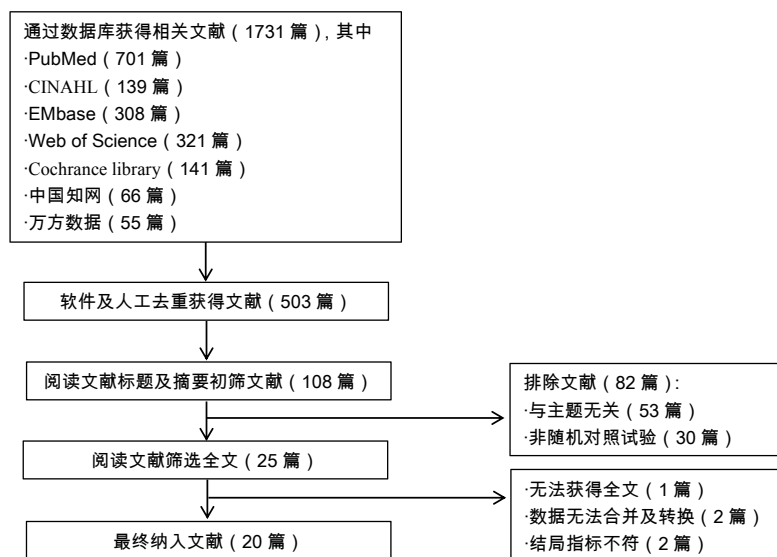


图1 文献筛选流程图

运动+抗阻力运动—口服支链氨基酸+有氧运动+抗阻力运动、低强度有氧运动—中强度有氧运动+口服支链氨基酸—口服支链氨基酸, 形成闭环, 采用节点切割法分析结果 ($F = 12.7$, $P = 0.91$), 表明直接比较与间接比较结果无明显不一致, 故本研究采用一致性模型分析数据。

2.4.2 对肝硬化肌少症肌肉质量的影响

2.4.2.1 骨骼肌指数 5篇文献^[9,12,17,20,26]报道了非药物干预对骨骼肌指数的影响, 网状Meta分析结果显示, 与对照组相比, 中强度有氧运动+口服支链氨基酸 ($MD = 54.89$, $95\%CI: 51.21 \sim 58.58$, $P < 0.001$)、中强度有氧运动 ($MD = 52.69$, $95\%CI: 46.59 \sim 58.79$, $P < 0.001$) 可有效改善肝硬化患者的骨骼肌指数, 见图3。SUCRA值从高到低依次为中强度有氧运动+口服支链氨基酸 (95.4%)、中强度有氧运动 (52.69%)、低强度有氧运动 (34.9%)、口服补充支链氨基酸 (20.9%)。

2.4.2.2 体重指数 12篇文献^[7-14,18,20-22,24]报道了非药物干预方法对体重指数的影响, 网状Meta分析结果显示, 与对照组相比, 口服支链氨基酸+有氧运动 ($MD = 1.94$, $95\%CI: 0.24 \sim 3.64$, $P = 0.025$) 可有效改善肝硬化患者的体重指数, 见图4。SUCRA值从高到低依次为中强度有氧运动+口服补充支链氨基酸 (83.5%)、口服支链氨基酸 (75.7%)、低强度有氧运动 (58.1%)、抗阻力运动 (37.8%)、中强度有氧运动 (35.5%)、拉伸运动 (35.5%)。

2.4.2.3 大腿围 5篇文献^[8,10,11,13,14]报道了非药物干预对大腿围的影响, 网状Meta分析结果显示, 与对照组相比, 有氧运动+抗阻力运动可有效改善肝硬化患者的大腿围 ($MD = 1.8$, $95\%CI: 0.27 \sim 3.33$,

$P = 0.021$), 见图5。SUCRA值从高到低依次为有氧运动+抗阻力运动 (74.5%)、中强度有运动 (62.8%)、抗阻力运动 (48.3%)。

2.4.2.4 中臂围 5篇文献^[14,18,19,21,23]报道了非药物干预对中臂围的影响, 网状Meta分析结果显示, 与对照组相比, 口服支链氨基酸+有氧运动 ($MD = 3.8$, $95\%CI: 0.17 \sim 7.47$, $P = 0.04$)、中强度有氧运动 ($MD = 2.8$, $95\%CI: 1.64 \sim 3.92$, $P < 0.001$)、低强度有氧运动 ($MD = 2.8$, $95\%CI: 1.38 \sim 4.18$, $P < 0.001$) 可有效改善肝硬化患者的中臂围, 见图6。SUCRA值从高到低依次为口服支链氨基酸+有氧运动 (83.2%)、低强度有氧运动 (70%)、中强度有氧运动 (69.5%)、口服支链氨基酸 (24.8%)。

2.4.3 非药物干预对肝硬化患者肌肉力量的影响 8篇文献^[7,15,17-19,20,22,24]报道了非药物干预对手握力的影响, 网状Meta分析结果显示, 与对照组相比, 中强度有氧运动 ($MD = 6.1$, $95\%CI: 2.93 \sim 9.27$, $P < 0.001$)、口服补充支链氨基酸+有氧运动 ($MD = 5.56$, $95\%CI: 1.61 \sim 9.52$, $P = 0.006$) 可有效改善肝硬化患者手握力, 见图7。SUCRA值从高到低依次为中强度有氧运动 (89.3%)、口服补充支链氨基酸+有氧运动 (85.1%)、口服支链氨基酸+有氧运动+抗阻力运动 (51.9%)、有氧运动+抗阻力运动 (50.4%)、口服支链氨基酸 (34.9%)、低强度有氧运动 (25.3%)。

2.4.4 非药物干预对肝硬化患者躯体功能的影响 11篇文献^[8-11,13-17,24,26]报道了非药物干预对肝硬化患者6 min步行距离的影响, 试验组与对照组差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见图8。SUCRA值从

表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	发表年份	国家	年龄（岁） ^a		例数		干预措施		干预时长（周）	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Xiang等 ^[7]	2023	中国	55.78±9.01	56.29±9.88	41	41	低强度有氧运动：日常活动基础上加2000步/d	日常运动，肝病常规饮食	12	②⑤
Sirisunhirun等 ^[8]	2022	泰国	55.6±8.9	57.1±6.7	20	20	拉伸运动：5 min热身+30 min拉伸+5 min整理	日常运动，肝病常规饮食	14	③⑥
Chen等 ^[9]	2020	美国	55±7	54±11	9	8	低强度有氧运动：家庭运动，日常基础步数的基础上增加500步/d（每周或每2周，增加1次）	日常运动，肝病常规饮食	12	①②⑥
Aamann等 ^[10]	2020	丹麦	61.7±7.8	63±7.0	19	15	抗阻力运动：5 min热身+7次全身抗阻力训练	日常运动，肝病常规饮食	12	②③⑥
Kruger等 ^[11]	2018	加拿大	53.0±8.3	56.4±8.5	19	18	中强有氧运动 ^b ：原地脚踏车，3 d/周	日常运动，肝病常规饮食	8	②③⑥
Sirisunhirun等 ^[12]	2022	泰国	62.0±2.4	63.1±2.3	8	5	中强度有氧运动 ^b +抗阻力运动：10 min热身+初始脚踏车、跑步机10~15 min，逐渐增加20~30 min+弹力手柄抗阻力训练5 min+平衡协调伸展和放松运动5~10 min	日常运动，肝病常规饮食	12	②③
Zenith等 ^[13]	2014	加拿大	56.4±7.7	58.6±5.8	9	10	中强度有氧运动 ^b ：5 min热身+30 min脚踏车+5 min伸展，每周完成之后，每个阶段增加2.5 min	日常运动，肝病常规饮食	12	②③⑥
Román等 ^[14]	2014	西班牙	65.5（46，72）	61（43，75）	8	9	中强度有氧运动 ^b ：10 min热身+50 min步行（跑步机上）及力量自行车	日常运动，肝病常规饮食	12	②③④⑥
王勤等 ^[15]	2021	中国	69.55±5.98	69.38±5.21	47	47	中强度有氧运动 ^b ：准备活动15 min+快走、慢走、脚踏车、慢跑、跳绳30~60 min+整理活动10 min	日常运动，肝病常规饮食	24	⑤⑥
陈建敏等 ^[16]	2019	中国	55.4±7.6	57.6±5.7	10	10	中强度有氧运动 ^b +抗阻力运动：10 min热身+30 min有氧运动（脚踏车+跑步机步行）+10 min弹力带抗阻力练习+10 min放松练习	日常运动，肝病常规饮食	8	⑥
Molita等 ^[17]	2022	印度	42.26±10.07	40.83±9.80	30	30	抗阻力运动+有氧运动 ^b +口服支链氨基酸支持：每天45 min运动（包括抗阻力10~15 min+5 min平衡+15~30 min快走）+氨基酸6 g/d	居家运动（抗阻力运动+有氧运动）	24	①⑤⑥
Espina等 ^[18]	2022	西班牙	60.4±8.61	61.4±9.27	22	21	口服支链氨基酸支持：3.0 g/d	日常运动，肝病常规饮食	12	②④⑤
Singh等 ^[19]	2021	印度	43.69±15.50	48.02±13.02	52	54	口服支链氨基酸支持：2.4 g/d	日常运动，肝病常规饮食	12	④⑤
Hernández-Conde等 ^[20]	2021	西班牙	69±9.7	61±9.4	15	17	中强度有氧运动 ^b [30 min/d，每周150 min（5000~10 000步/d，逐渐增加，每天增加2000~2500步）]+补充支链氨基酸5.24 g/d	中强度有氧运动 ^b	12	①②
Román等 ^[21]	2016	西班牙	65.5±6.5	61±8	14	9	中强度有氧运动 ^b +口服支链氨基酸：支链氨基酸10 g/d+热身10 min+功率单车30 min	口服补充支链氨基酸支持：10 g/d	12	②③④
Siramolpiwat等 ^[22]	2023	泰国	64.9±10.3	66.1±9.6	25	25	口服支链氨基酸5.425 g/d	日常运动肝病常规饮食	16	②⑤
向谦等 ^[23]	2017	中国	47.26±5.15	46.50±5.18	18	17	低强度有氧运动：慢走及体操30 min，每周3次，每次30 min	日常运动肝病常规饮食	12	④
Lattanzi等 ^[24]	2021	意大利	59.2±8.4	56±4.6	14	10	口服支链氨基酸支持：每日3次	日常运动，肝病常规饮食	12	②⑤⑥
王勤等 ^[25]	2018	中国	56.47±10.15	56.34±8.76	47	47	24式太极拳，每天30 min，每周3次	日常运动，肝病常规饮食	24	⑤⑥
Youssef等 ^[26]	2022	埃及	-	-	30	30	神经肌肉电刺激：双下肢股四头肌使用4个电极进行神经肌肉电刺激，每次持续20 min，脉冲频率75 Hz，每周3次	抗阻力训练，每周3次，每次30 min	12	①

注：^a 年龄数据符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示，不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，^b 中强度有氧运动指运动心率为最大心率的60%~80%；①臀围；②手握力；③6分步行距离；其中①②③④⑤⑥为主要结局指标；“-”为无相关数据。

表 2 纳入文献质量评价

文献	是否实施了真正的随机化	是否实施了分配隐藏	试验组与对照组的基线是否相同	是否对参与者实施了盲法	是否对干预者实施了盲法	是否对结局评价者实施了盲法	除了要验证的干预措施外，各组接受的其他措施是否相同	是否描述了失访对象，并将其纳入分析	是否所有随机化患者的数据都纳入了分析	试验组与对照组结局评价标准是否相同	结局测量方法是否可信	统计分析方法是否得当	试验设计是否符合该主题	文献质量评价等级
Xiang等 ^[7] , 2023	否	否	是	否	否	否	是	是	是	是	是	是	是	A
Sirisunhirun等 ^[8] , 2022	是	是	是	不清楚	不清楚	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	A
Chen等 ^[9] , 2020	是	是	是	否	否	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	A
Aamann等 ^[10] , 2020	是	是	是	是	是	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	A
Kruger等 ^[11] , 2018	是	是	是	是	是	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	A
Sirisunhirun等 ^[12] , 2022	是	不清楚	是	否	否	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	B
Zenith等 ^[13] , 2014	否	不清楚	是	否	否	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	B
Román等 ^[14] , 2014	是	否	是	否	否	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	B
王勤等 ^[15] , 2021	否	否	是	否	否	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	C
陈建敏等 ^[16] , 2019	是	否	是	否	否	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	B
Mohta等 ^[17] , 2022	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	A
Espina等 ^[18] , 2022	是	是	是	是	是	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	B
Singh等 ^[19] , 2021	是	否	是	否	否	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	B
Hernández-Conde等 ^[20] , 2021	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	A
Román等 ^[21] , 2016	是	不清楚	是	否	否	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	B
Siramolpiwat等 ^[22] , 2023	是	不清楚	是	否	否	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	A
向谦等 ^[23] , 2017	否	否	是	否	否	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	C
Lattanzi等 ^[24] , 2021	否	不清楚	是	否	否	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	B
王勤等 ^[25] , 2018	是	不清楚	是	否	否	不清楚	是	是	是	是	是	是	是	B
Youssef等 ^[26] , 2022	是	否	不清楚	否	否	不清楚	是	否	否	是	是	是	是	C

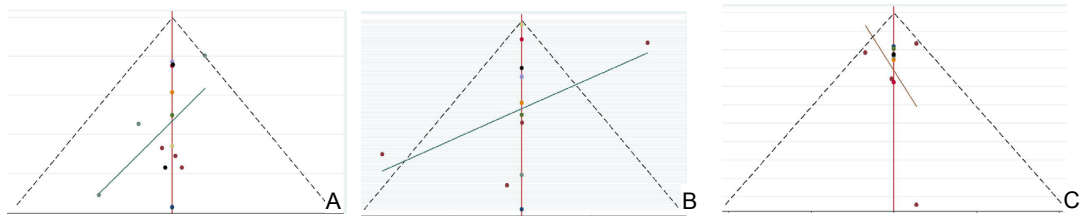


图 2 以体重指数（A）、手握力（B）、6 min 步行距离（C）为结局指标文献的漏斗图

高到低依次为口服支链氨基酸+有氧运动+抗阻力运动（83.7%）、有氧运动+抗阻力运动（69.9%）、中强度有氧运动（59.6%）、口服补充支链氨基酸（54.3%）、抗阻力运动（48.5%）、拉伸运动（47.5%）、神经肌肉电刺激（45.8%）、低强度有氧运动（14.6%）。

2.4.5 不同干预效果的亚组分析 考虑干预时长对结局指标的影响，本研究根据干预持续时长分为 ≤ 12 周组和 > 12 周组进行亚组分析。由于干预时长 > 12 周的研究纳入结局指标主要为手握力、6 min步行距离，所以仅对纳入该2项结局指标的文献进行亚组分析。

2.4.5.1 肌肉力量（手握力） 3项研究^[7,18,24]干预时长 ≤ 12 周，与对照组相比，中强度有氧运动+口服支链氨基酸支持（ $MD = 6.93$, 95% CI : 4.21~9.67, $P < 0.001$ ）改善了肝硬化患者的肌肉力量。5项研究^[15,17,19,22,25]干预时长 > 12 周，与对照组相比，中强度有氧运动（ $MD = 6.1$, 95% CI : 4.31~7.89, $P < 0.001$ ）可有效改善肝硬化患者的肌肉力量。

2.4.5.2 躯体功能（6 min步距离） 8项研究^[9-11,13,14,16,24,26]干预时长 ≤ 12 周，试验组与对照组差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）；4项研究^[8,15,17,25]干预时长 > 12 周，试验组与对照组差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

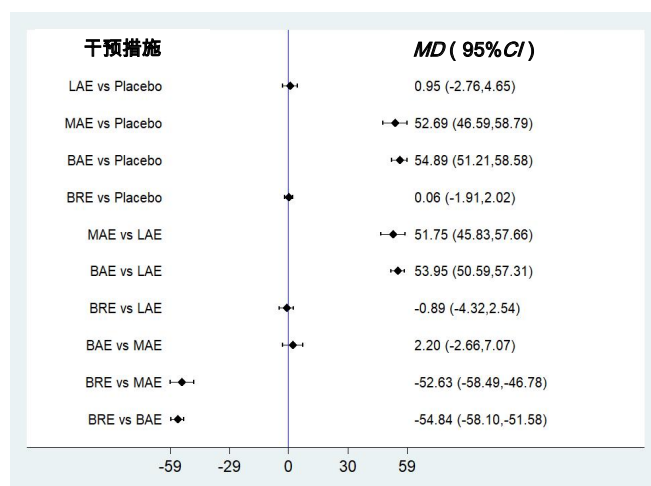


图3 非药物干预对骨骼肌指数影响的 Meta 分析

注: placebo 为日常活动及正常饮食; LAE 为低强度有氧运动; MAE 为中强度有氧运动; BAE 为口服支链氨基酸 + 有氧运动; BRE 为口服支链氨基酸 + 抗阻力运动。

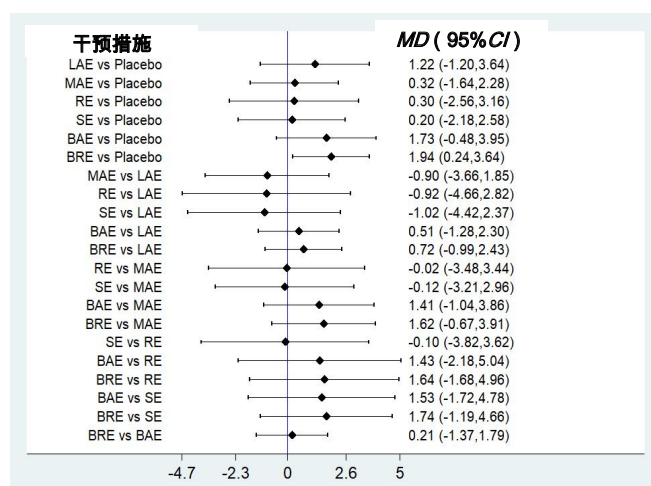


图4 非药物干预对 BMI 影响的 Meta 分析

注: placebo 为日常活动及正常饮食; LAE 为低强度有氧运动; MAE 为中强度有氧运动; RE 为抗阻力运动; SE 为拉伸运动; BAE 为口服支链氨基酸 + 有氧运动, BRE 为口服支链氨基酸 + 抗阻力运动。

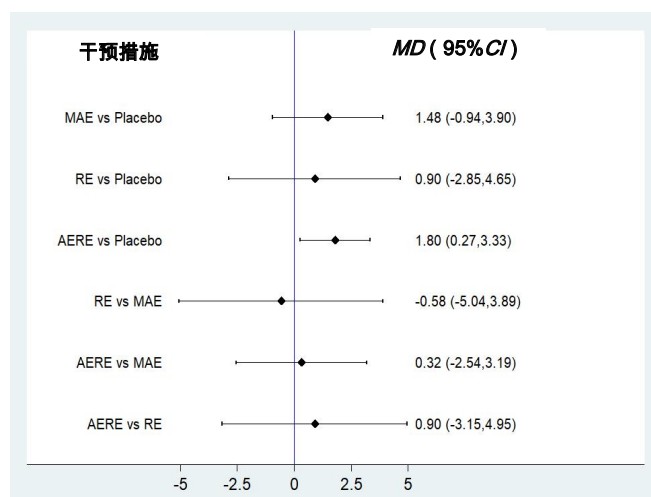


图5 非药物干预对大腿围影响的 Meta 分析

注: placebo 为日常活动及正常饮食; MAE 为中强度有氧运动; RE 为抗阻力运动; AERE 为有氧运动 + 抗阻力运动。

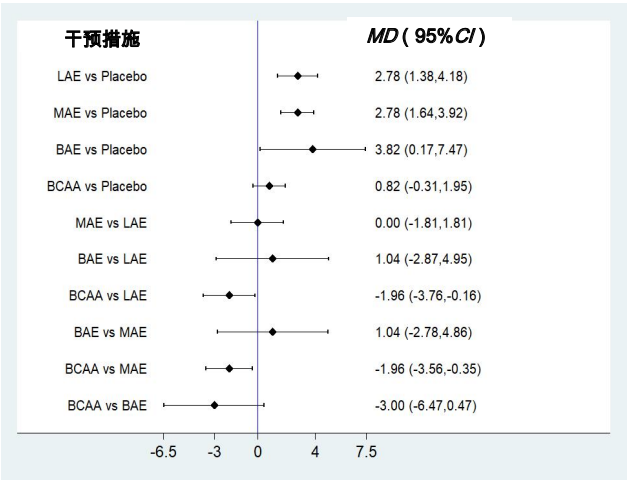


图6 非药物干预对中臂围影响的 Meta 分析

注: placebo 为日常活动及正常饮食; LAE 为低强度有氧运动; MAE 为中强度有氧运动; BAE 为口服支链氨基酸 + 有氧运动; BCAA 为口服支链氨基酸。

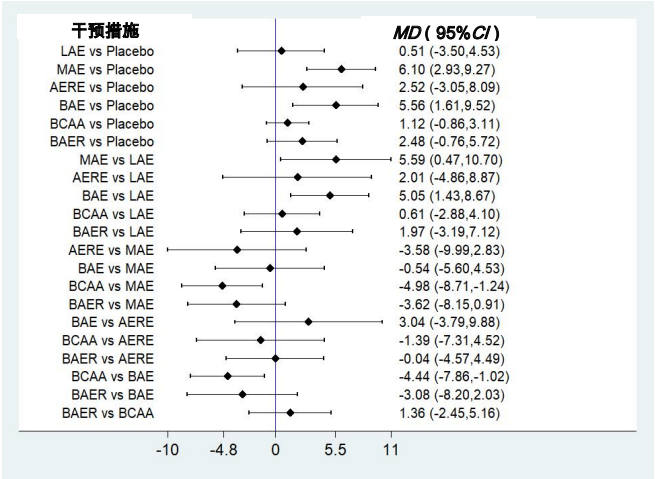


图7 非药物干预对手握力影响的 Meta 分析

注: placebo 为日常活动及正常饮食; LAE 为低强度有氧运动; MAE 为中强度有氧运动; AERE 为有氧运动 + 抗阻力运动; BAE 为口服支链氨基酸 + 有氧运动; BCAA 为口服支链氨基酸; BAER 为口服支链氨基酸 + 有氧运动 + 抗阻力运动。

3 讨论

3.1 中强度有氧运动联合口服支链氨基酸对改善肝硬化患者肌肉质量效果更佳 人体测量法可为肝硬化患者肌肉质量的变化提供较为客观的依据, 如体重指数、上臂围、大腿围等^[6]。但由于肝硬化患者常伴有腹水, 而腹水变化可影响患者体重指数评估的准确性, 因纳入的研究并未报道测量体重指数的体质量是否为干体质量, 因此本研究纳入分析的数据采用两组患者干预前后体质量的差值, 可有效规避腹水变化对体质量的影响, 更能真实客观地反映肝硬化患者肌肉质量的变化。计算机断层成像 (computed tomography, CT) 评估骨骼肌指数被推荐为量化肝硬化患者肌肉质量的金标准^[6], 但可能由于CT费用较高且具有放射性, 在20项研究

中仅有6项研究选择该指标评估肝硬化患者肌肉质量的变化。在本研究中, 无论采用人体测量方法还是骨骼肌指数作为反映肌肉质量的指标, 结果均表明中强度有氧运动联合口服支链氨基酸支持对改善肝硬化患者的肌肉质量效果更佳。分析原因可能为: 相较于低强度有氧运动和抗阻力运动等, 中强度有氧运动可更有效通过 $\beta 2$ 肾上腺素受体激活雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 降低局部免疫系统产生的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 从而抑制肌肉细胞凋亡、刺激线粒体氧化能力和增加肌肉血流, 提高肝硬化患者的肌肉质量^[27]。肝硬化患者常出现食欲减退、恶心、厌食等现象, 导致其长期摄入不足; 加之肝功能异常引起的高氨血症

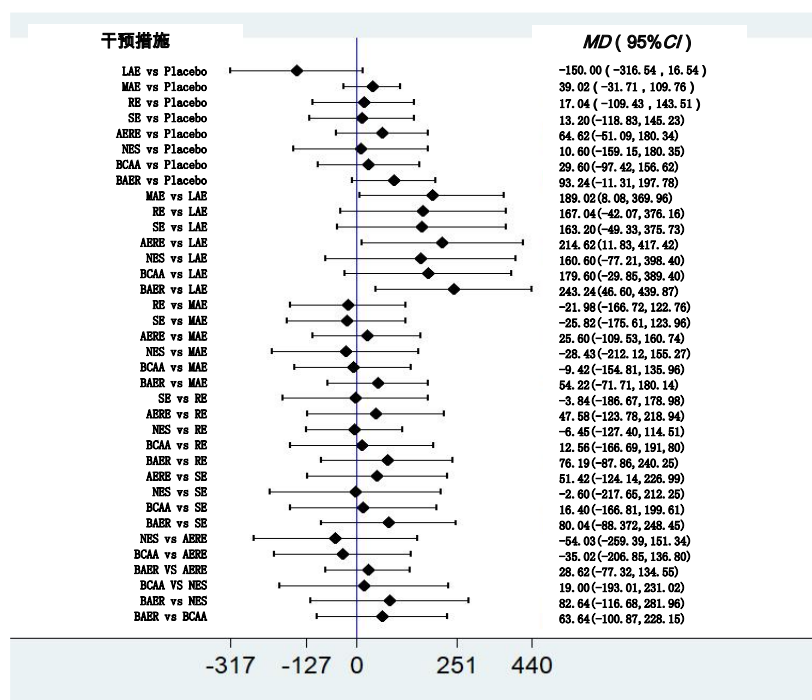


图8 非药物干预对6 min步行距离影响的Meta分析

注: placebo 为日常活动及正常饮食; LAE 为低强度有氧运动; MAE 为中强度有氧运动; RE 为抗阻力运动; SE 为拉伸运动; AERE 为有氧运动 + 抗阻力运动; NES 为神经肌肉电刺激; BCAA 为口服支链氨基酸; BAER 为口服支链氨基酸 + 有氧运动 + 抗阻力运动。

状态, 又进一步导致肌肉中支链氨基酸水平降低, 而支链氨基酸是刺激机体产生胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 促进肌肉生长的主要能量来源^[28]。综上, 中强度有氧运动联合口服补充支链氨基酸在抑制肌细胞凋亡的同时促进肌肉生长, 以一种“节流开源”的方式相较其他干预方式更有效改善肝硬化患者的肌肉质量。

3.2 短期内中强度有氧运动联合口服支链氨基酸对改善肝硬化患者肌肉力量效果更佳 握力可反映全身肌肉力量的变化, 握力下降是全身肌肉减退的表现^[29], 且由于握力测试经济、便捷、安全性高, 因此在临床中被广泛应用于肌少症患者肌肉力量的评估。本研究显示中强度有氧运动联合口服补充支链氨基酸对改善肝硬化患者肌肉力量效果最佳, 其次为中强度有氧运动; 而亚组分析结果显示在短期内 (≤ 12 周) 中强度有氧运动+口服支链氨基酸支持对改善肝硬化患者肌肉力量效果最佳, 长期 (> 12 周) 中轻度有氧运动对改善肝硬化患者肌肉力量效果最佳。分析其中原因可能为: 短期内中强度有氧运动+口服支链氨基酸补充以“节流开源”的方式快速促进肌肉生长, 从而改变肌肉力量; 而当肝硬化患者体内储存的支链氨基酸达到一定阈值后, 再补充支链氨基酸也无法刺激机体产生更多的IGF-1, 从而无法加快肌肉生长改变肌肉力量, 而此时持续的中强度有氧运动作用仍能够维持 β_2 肾上腺素受体水平,

持续激活mTOR通路, 抑制肌肉细胞凋亡、维持肌肉质量, 改善肌肉力量。但干预时长 > 12 周的5项研究中, 最长干预时长也仅为24周, 当不再口服补充支链氨基酸, 肝硬化患者机体存储的支链氨基酸水平下降, 是否中强度有氧运动仍为最佳的改善肌肉力量的方式则需更进一步的观察研究。

3.3 中强度有氧运动联合口服支链氨基酸对改善肝硬化肌少症效果最佳 肌少症源自老年医学, 老年医学将肌少症定义为一种综合征, 是老年患者伴随肌肉质量、力量、躯体功能下降导致的不良结局, 老年肌少症的最佳运动干预方式为抗阻力运动^[30,31]。肝硬化肌少症是由肝硬化疾病导致的营养不良、高氨血症、活动无耐力、内分泌异常等诱发的一种高致命性并发症^[27], 2021年美国指南首次将肝硬化肌少症定义为肝硬化患者肌肉质量及肌肉力量的下降, 不包括躯体功能的改变^[6]。目前关于肌少症的随机对照研究和Meta分析研究关注的人群多为老年肌少症患者, 而肝硬化肌少症无论从病理生理过程还是症状表现都与老年肌少症不同, 无法借鉴老年肌少症的研究结果。因此本研究对肝硬化患者肌少症的非药物干预方法进行汇总, 通过STATA 14.0展现各研究间的网状关系并进行发表偏倚分析, 通过SUCRA值呈现每个干预方法成为最佳干预的可能性。本研究表明中强度有氧运动联合口服支链氨基酸在改善肝硬化患者

肌肉质量和肌肉力量方面效果均最佳,在临床实施时可优先考虑应用。

由于支链氨基酸(L-缬氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸)属于蛋白质水解产物,在食物中亦可获得,因此本研究将口服支链氨基酸干预纳入非药物干预方法。纳入的20项研究涉及10种非药物干预方法,网状Meta分析结果显示中强度有氧运动联合口服支链氨基酸补充为目前肝硬化肌少症最佳的干预方法,临床应用时肝硬化患者需在专业物理治疗师的指导下进行中等强度有氧运动,如原地脚踏车、跑步机快走等。太极拳运动、拉伸运动、神经肌肉电刺激干预的原始研究数量较少,研究结果的可靠性有待进一步验证。

参考文献

- [1] RAN S, YAO J, LIU B. The association between sarcopenia and cirrhosis: a Mendelian randomization analysis[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*,2023,12(2):291-293.
- [2] AAMANN L, DAM G, RINNOV A R, et al. Physical exercise for people with cirrhosis[J]. *Cochrane Database of Syst Rev*,2018,12(12):CD012678.
- [3] 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.
- [4] YOSHIJI H, NAGOSHI S, AKAHANE T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021,56(7):593-619.
- [5] GUO Y, REN Y, ZHU L, et al. Association between sarcopenia and clinical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):934.
- [6] LAIJ C, TANDON P, BERNAL W, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*,2021,74(3):1611-1644.
- [7] XIANG Q, XIONG J, ZHAO Z J, et al. Walking exercise through smartphone application plus branched-chain amino acid supplementation benefits skeletal muscle mass and strength in liver cirrhosis: a prospective control trial[J]. *Z Gastroenterol*,2024,62(2):183-192.
- [8] SIRISUNHIRUN P, BANDIDNIYAMANON W, JRERATAKON Y, et al. Effect of a 12-week home-based exercise training program on aerobic capacity, muscle mass, liver and spleen stiffness, and quality of life in cirrhotic patients: a randomized controlled clinical trial[J]. *BMC Gastroenterology*,2022,22(1):66.
- [9] CHEN H W, FERRANDO A, WHITE M G, et al. Home-based physical activity and diet intervention to improve physical function in advanced liver disease: a randomized pilot trial[J]. *Dig Dis Sci*,2020,65(11):3350-3359.
- [10] AAMANN L, DAM G, BORRE M, et al. Resistance training increases muscle strength and muscle size in patients with liver cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2020,18(5):1179-1187.e6.
- [11] KRUGER C, MCNEELY M L, BAILEY R J, et al. Home exercise training improves exercise capacity in cirrhosis patients: role of exercise adherence[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):99.
- [12] SIRISUNHIRUN P, CHOTIYAPUTTA W, CHAINUVATI S P, et al. The effects of 12-week home-based exercise training on aerobic capacity, muscle mass and quality of life in patients with liver cirrhosis: preliminary results of randomized clinical trial[J]. *Gastroenterology*,2020,158(6):S1281.
- [13] ZENITH L, MEENA N, RAMADI A, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2014,12(11):1920-1926.e2.
- [14] ROMÁN E, TORRADES M T, NADAL M J, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*,2014,59(8):1966-1975.
- [15] 王勤,王光霞,高莉萍.有氧运动干预对肝硬化肌少症患者运动功能的影响[J]. *河南医学研究*,2021,30(29):5517-5519.
- [16] 陈建敏,张楠楠,王志勇.运动训练对肝硬化患者运动功能的疗效观察[J]. *中国康复*,2019,34(1):30-33.
- [17] MOHTA S, ANAND A, SHARMA S, et al. Randomised clinical trial: effect of adding branched chain amino acids to exercise and standard-of-care on muscle mass in cirrhotic patients with sarcopenia[J]. *Hepatology*,2022,16(3):680-690.
- [18] ESPINA S, SANZ-PARIS A, GONZALEZ-IRAZABAL Y, et al. Randomized clinical trial: Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate (Hmb) -enriched vs. Hmb-free oral nutritional supplementation in malnourished cirrhotic patients[J]. *Nutrients*,2022,14(11):2344.
- [19] SINGH TEJAVATH A, MATHUR A, NATHIYA D, et al. Impact of branched chain amino acid on muscle mass, muscle strength, physical performance, combined survival, and maintenance of liver function changes in laboratory and prognostic markers on sarcopenic patients with liver cirrhosis (BCAAS study): a randomized clinical trial[J]. *Front Nutr*,2021,22(8):715795.
- [20] HERNÁNDEZ-CONDE M, LLOP E, GÓMEZ-PIMPOLLO L, et al. Adding branched-chain amino acids to an enhanced standard-of-care treatment improves muscle mass of cirrhotic patients with sarcopenia: a placebo-controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*,2021,116(11):2241-2249.
- [21] ROMÁN E, GARCÍA-GALCERÁN C, TORRADES T, et al. Effects of an exercise programme on functional capacity, body composition and risk of falls in patients with cirrhosis: a randomized clinical trial[J]. *PLoS One*,2016,11(3):e0151652.
- [22] SIRAMOLPIWAT S, LIMTHANETKUL N, PORNTHISARN B, et al. Branched-chain amino acids supplementation improves liver frailty index in frail compensated cirrhotic patients: a randomized controlled trial[J]. *BMC gastroenterology*,2023,23(1):154.
- [23] 向谦,陈霞,谭光秀,等.肝硬化患者低强度运动临床观察[J]. *华西医学*,2017,32(9):1370-1374.
- [24] LATTANZI B, BRUNI A, DI COLA S, et al. The effects of 12-week beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in patients with liver cirrhosis: results from a randomized controlled single-blind pilot study[J]. *Nutrients*,2021,13(7):2296.
- [25] 王勤.太极拳运动干预对肝硬化合并肌少症患者运动功能和生活质量的影响[D]. 郑州: 郑州大学,2022.
- [26] YOUSSEF M. Neuromuscular electrical stimulation and exercises effect on functional exercise performance and quality of life in cases of liver cirrhosis[J]. *Physiother Quart*,2022,30(3):1-6.
- [27] EBADI M, BHANJI R A, MAZURAK V C, et al. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions[J]. *J Gastroenterol*, 2019,54(10):845-859.
- [28] HOLECEK M, KANDAR R, SISPERA L, et al. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: different sensitivity of red and white muscle[J]. *Amino Acids*,2011,40(2):575-584.
- [29] 段方方,杨松.重视酒精性肝病的基础与临床研究[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2021,13(4):1-4.
- [30] 伍静薇,张莉,杨平.肝硬化伴肌少症病人运动干预研究进展[J]. *护理研究*,2020,34(23):4221-4225.
- [31] 于普林,高超,周白瑜,等.预防老年人肌少症核心信息中国专家共识(2021)[J]. *中华老年医学杂志*,2021,40(8):953-954.
- [32] 王丽丽,田丽雅,牛琪,等.11种运动对老年肌少症患者身体功能改善效果的网状Meta分析[J]. *中华护理杂志*,2022,57(21):2652-2660.

收稿日期: 2024-04-22

高莹,张建荣,田华,等.非药物干预方法对肝硬化患者肌少症改善效果的网状Meta分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(1): 25-34.