

治疗肌少症中药新药临床试验设计的关键问题

柴永利^{1*}, 张禹杰^{1#}, 岑俊², 詹云帆¹, 元唯安^{1*}

1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203

2. 上海建工医院, 上海 200083

摘要: 肌少症是老龄化社会背景下的重大疾病, 研发有效治疗新药是当前肌少症研究领域的热点问题, 但是截至目前还没有公认有效的治疗药物。近年来中医药在肌少症治疗领域打下较好的基础, 基于中医理论、临床人用经验及肌少症现代医学研究发掘有效中药复方、中药有效成分是极具潜力的方向。在综合国内外肌少症治疗研究指南基础上, 就中药治疗肌少症的临床定位、诊断标准、目标人群选择、疗效评价、干预及随访周期、对照组选择、质量控制等方面展开讨论, 以期提高并规范我国肌少症中药新药临床试验方案设计水平。

关键词: 肌少症; 临床试验; 方案设计; 中药新药; 质量控制

中图分类号: R286.7, R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 09-1739-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.006

Key issues in clinical trial design of new traditional Chinese medicine for treating sarcopenia

CHAI Yongli¹, ZHANG Yujie¹, CEN Jun², ZHAN Yunfan¹, YUAN Wei'an¹

1. Shuguang Hospital Affiliated Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Shanghai Jian Gong Hospital, Shanghai 200083, China

Abstract: Sarcopenia is a major disease in the context of aging society. The research and development of effective new drugs is a hot issue in the field of sarcopenia, but up to now, there is no recognized effective drug for the treatment of sarcopenia. In recent years, Chinese medicine has accumulated a good foundation in the field of treatment of sarcopenia, based on the theory of traditional Chinese medicine, clinical human experience, and modern medical research on sarcopenia, it is a promising direction to explore effective traditional Chinese medicine compounds and effective ingredients. Based on comprehensive domestic and international guidelines for the treatment of sarcopenia, this article will discuss the clinical orientation, diagnostic criteria, target population selection, efficacy evaluation, intervention and follow-up period, control group selection and quality control of traditional Chinese medicine in the treatment of sarcopenia, to improve the level and standardization of clinical trial scheme design of new Chinese medicine for sarcopenia in China.

Key words: sarcopenia; clinical trials; scheme design; new Chinese medicine; quality control

肌少症(sarcopenia)由Rosenberg^[1]在1989年首次提出,用于描述年龄相关的肌肉质量降低和功能减退现象。2010年欧洲肌少症工作组(European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP)发布了第1个专家共识,定义肌少症为与

增龄相关的以肌肉量减少、肌肉力量下降和(或)躯体功能减退的老年综合征^[2]。根据第7次全国人口普查数据,2021年5月11日中国65岁以上老年人占全国人口比例为13.5%,较2010年同比增长了52%^[3]。随着生育率降低,中国老年人口比例将会

收稿日期: 2022-06-30

基金项目: 上海市卫健委临床研究专项(201940063); 上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项(20S21902100); 上海市慢性筋骨病临床医学研究中心项目(20MC1920600); 上海申康医院发展中心“市级医院医企协同临床试验管理项目”(20CR4003B); 中西医结合-中成药临床评价平台(A1-U21-205-0103); 上海市中医药三年行动计划[ZY(2021-2023)-0211]

*共同第一作者: 柴永利,男,硕士研究生,研究方向为肌少症中医临床评价。E-mail: 836804712@qq.com

张禹杰,男,硕士研究生,研究方向为肌少症中药干预机制研究。E-mail: yujiezhang923zyj@163.com

*通信作者: 元唯安,男,医学博士,主任医师,研究方向为中药新药临床评价。E-mail: weian_1980@163.com

继续增速,65岁以上老年人数量预计在2050年达到峰值约3.97亿^[4]。作为与增龄相关的老年综合征,随着老年人占人口比例的增加,其患病率也居高不下。根据EWGSOP 2018年专家共识(EWGSOP2)全球65岁老年人肌少症发病率在6%~12%^[5],亚洲肌少症工作组(Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS)2019年工作报告(AWGS2)显示亚洲老年人肌少症发病率为5.5%~25.7%,其中男性略高于女性^[6]。2021年《中国肌少症诊疗专家共识》^[7]数据显示中国社区老年人肌少症发病率为8.9%~38.8%,且随增龄而逐渐升高,80岁以上的老年人发病率可达60%以上。肌少症会诱发各种不良的临床结局,例如摔倒、住院、死亡等,在老龄化社会背景下,如此庞大的老年人群体,给家庭和社会带来了巨大的健康负担和经济负担。2016年世界卫生组织(WHO)《疾病和有关健康问题的国际统计分类》将肌少症列为一种独立的疾病(代码M62.84),针对肌少症的新药研发也全面展开,但是截至目前治疗肌少症的新药研发还未取得突破性进展^[8]。

中医学并无肌少症病名,但是根据其临床表现肌少症属于中医“痿证”范畴。中医学认为肌少症的发生与脾肾两脏关系密切,脾肾虚损,脏腑气血亏损,肌肉筋脉失养,是肌少症的主要病机。如《素问·大阴阳明论篇》“今脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气,气日以衰,脉道不利,筋骨肌肉,皆无气以生,故不用焉。”近年来采用健脾益肾中药治疗肌少症也取得一些进展。王琴等^[9]发现参苓白术散联合罗盖全、钙尔奇D600可以有效提高肌少症患者肌力,四肢骨骼肌指数(appendicular skeletal mass index, ASMI),以及血清腺苷酸活化蛋白激酶 α (AMPK- α)、血清沉默信息调节因子1(SIRT1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等利肌因子水平,并降低骨骼肌的负性调节物生长分化因子-8(GDF-8)水平。陈颖颖等^[10-11]发现补中益气汤联合基础干预治疗可以有效改善患者症状,提高肌力、肌量和肌质,并能降低白细胞介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子水平。因此,基于中医理论、临床人用经验及肌少症现代医学研究,发掘有效中药复方、中药有效成分是极具潜力的方向,也是我国肌少症新药研发的重要组成部分。

1 临床定位

根据2021年中华医学会老年医学分会与《中华

老年医学杂志》编辑委员会发布的《中国老年人肌少症诊疗专家共识》^[7],将肌少症定义为“一种增龄相关的肌肉量减少、肌肉力量下降和(或)躯体功能减退的老年综合征。”该定义与EWGSOP肌少症定义基本一致。因此理论上能够提高肌肉含量、提升肌肉力量、改善躯体功能的药物都可以降低肌少症导致的危害。意味着肌少症药物研发可以针对上述方向选择1个或几个方向为切入点。

需要特别强调的是,尽管肌肉含量是肌少症诊断的重点标准,也有影像学等较为客观的定量评价方法,但是国内外基本共识是“与肌肉含量相比较,肌肉力量下降、躯体功能减退与肌少症导致的危害相关性更大”^[12]。因此在开发肌少症新药时更应关注药物对肌肉力量下降、躯体功能减退的影响。同样中药新药临床定位也应以此为聚焦点。不同于化学药、生物制剂等,人用经验是中药新药研发中极具特色且具有优势之处,在确定拟开发中药新药临床定位时,可以充分挖掘中药处方治疗肌少症人用经验数据来确定其临床定位,如果前期人用经验数据不足时,建议开展小样本前瞻性人用经验研究来确定临床定位。

2 疾病诊断标准

如背景部分所述,与其他疾病相比,肌少症病名、诊断标准及相关研究历史不长,但是在老龄化社会大背景下,其带来危害更加突出,因此关于该病的全球工作组发展迅速,相应的诊断标准也进展较快。总体来说,肌少症与人种、营养状态等关系密切,因此在国内开展肌少症临床研究时,建议诊断标准首选《中国老年人肌少症诊疗专家共识》^[7]中的诊断标准。

(1)EWGSOP^[2]诊断标准:①步速(gait speed, GS) $\leq 0.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$,同时低肌量;②GS $> 0.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$,同时低肌力、低肌量二者满足其一即可诊断为肌少症。

(2)国际肌少症工作组(International Working Group on Sarcopenia, IWGS)^[13]认为,患者有自觉身体功能、肌力(本共识未给出具体推荐的肌力截止值)、健康状况有下降,或GS $< 1 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$,同时伴有低肌量,可考虑为肌少症。

(3)AWGS^[14]:首先测量肌力与步速,若有低肌力或低步速,再进行肌量测试,若低肌量则可诊断为肌少症。

(4)美国国立卫生研究基金会(FNIH)^[15]:低肌量同时伴低肌力或步速下降可诊断为肌少症,但其肌肉质量指数不同于前面使用身高的平方矫正,而

是用体质指数矫正。

(5)中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会^[16]所订立的诊断流程与 EWGSOP 的诊断标准基本相同。

(6)EWGSOP2^[5]提出了肌少症病情的3种状态。①肌少症前状态(可能会出现过肌少症):仅有肌力下降;②肌少症:低肌力同时伴有肌量或肌质降低,则可诊断为肌少症;③严重肌少症:低肌力同时伴有肌量或肌质降低,兼有身体功能下降,则可诊断为严重肌少症。

(7)AWGS2^[6]也将肌少症的诊断分为3种水平:小腿围低于正常值或肌肉减少症5条目(SARC-F)量表评分 ≥ 4 分、或肌肉减少症5条目联合小腿围(SARC-CalF)量表评分 ≥ 11 分、或有身体功能下降(反复跌倒、认知障碍、非主观体质量减轻等)、慢性疾病(心衰、糖尿病、慢性肾病等),以上4者满足1项,同时伴有肌力下降或身体功能下降即可确定为肌少症前状态。若肌力下降或身体功能下降同时伴有低肌量,则可诊断为肌少症;若肌力、身体功能、肌量皆低于正常水平则可诊断为重度肌少症。

(8)中华医学会老年医学分会与《中华老年医学杂志》发布的专家共识^[7]:诊断标准与 AWGS2 的算法与截止值基本相同,但是将 SARC-F 量表从初步筛查中移除。

为了能更加直观地了解相关进展,笔者列表总

结国内外现有的肌少症相关诊断参数(表1)。

3 目标人群选择

结合药物的临床定位,选择合适的目标人群是肌少症中药新药临床研究设计的关键问题。就国际上肌少症新药临床试验目标人群选择的最新进展进行介绍,以便为中药新药治疗肌少症目标人群选择提供参考。

3.1 纳入标准

3.1.1 年龄 肌少症定义为“一种增龄相关的肌肉量减少、肌肉力量下降和(或)躯体功能减退的老年综合征”,而且近期调查数据也证实肌少症的发病率也与年龄高度相关^[1],因此高龄因素是此类疾病的关键发病因素。尽管一般认为60岁被视为步入老年的起始点,综合国外肌少症新药研究推荐意见^[12],建议中药新药临床试验中纳入人群的年龄应与国外肌少症新药临床试验年龄一致为 ≥ 70 岁。随之而来的问题包括纳入人群年龄偏大带来的受试者安全性风险增加、合并疾病及用药多对基线影响等因素也需要在试验实施中进行关注。

3.1.2 肌肉力量及躯体功能 正如前文临床定位部分提到的,与肌肉含量相比较,肌肉力量下降、躯体功能减退与肌少症导致的危害相关性更大,因此在纳入标准中除了符合诊断标准的以 DXA 或 BIA 等方法测量的肌肉含量外[DXA,ASM/身高²(kg·m⁻²):男性 ≤ 7.0 ,女性 ≤ 5.4 ;BIA,ASM/身高²(kg·m⁻²):男

表1 国内外相关的肌少症诊断参数

Table 1 Relevant diagnostic parameters of sarcopenia at home and abroad

机构名称	肌肉量指数与测量方法	肌肉力量/kg	躯体功能
EWGSOP	DXAASM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 <7.26 ,女性 <5.5 BIAASM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 <8.87 ,女性 <6.42	握力:男性 <30 ,女性 <20	步速 ≤ 0.8 m·s ⁻¹
IWGS	DXAALM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 ≤ 7.23 ,女性 ≤ 5.67	未明确	步速 <1.0 m·s ⁻¹
AWGS	ASM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 ≤ 7.0 ,女性 ≤ 5.4 BIAASM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 ≤ 7.0 ,女性 ≤ 5.7	握力:男性 <26 ,女性 <18	步速 ≤ 0.8 m·s ⁻¹
FNIH	DXAASM/体质指数(kg·kg ⁻¹ ·m ⁻²):男性 <0.789 ,女性 <0.512 ALM/kg:男性 <19.75 ,女性 <15.02	握力:男性 <26 ,女性 <16	步速 <0.8 m·s ⁻¹
中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会	未明确测量方法	握力:男性 <25 ,女性 <18	步速 <0.8 m·s ⁻¹
EWGSOP2	ASM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 <7.0 ,女性 <6.0	握力:男性 <27 ,女性 <16	步速 ≤ 0.8 m·s ⁻¹
AWGS2/中国老年人肌少症诊疗专家共识(2021)	人体测量 小腿围/cm:男性 <34 ,女性 <33 DXAASM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 ≤ 7.0 ,女性 ≤ 5.4 BIAASM/身高 ² (kg·m ⁻²):男性 ≤ 7.0 ,女性 ≤ 5.7	握力:男性 <28 ,女性 <18	步速 <1.0 m·s ⁻¹ 5次坐起 ≥ 12 s SPPB ≤ 9 分

DXA-双能X线吸收法;BIA-生物电阻抗分析法;ASM/ALM-四肢骨骼肌量;SPPB-简易体能状况量表

DXA-dual energy X-ray absorption; BIA-bioelectrical impedance analysis; ASM/ALM-Appendicular skeletal muscle mass/Appendicular lean mass; SPPB-short physical performance battery

性 ≤ 7.0 , 女性 ≤ 5.7], 纳入标准中还应明确界定肌肉力量及躯体功能的最低值, 当然定位于提高肌肉含量的药物可以制定肌肉含量的最低界值。

关于肌肉力量下降的纳入标准。测量工具及方法: 一般可以选择检测合格医用液压手持式握力计等设备, 取同一只手3次测量的最大值^[17]; 肌肉力量下降界值: 男性 $< 27 \text{ kg}$ 、女性 $< 16 \text{ kg}$ ^[18]。

关于躯体功能减退的纳入标准。测量工具及方法: 起坐试验、简易体能状况量表(SPPB)、起立-行走计时测试(TUG)、步速都可以用来评价躯体功能。研究发现步速能够较好预测肌少症相关不良预后^[19]。SPPB ≤ 9 分对发现老年人身体衰弱的敏感性高达93%^[20]。TUG能有效预测老年人反复发生跌倒风险^[21]。一般根据实际研究条件选择其中1个即可, 考虑到尽量降低受试者不必要评价以及实际操作实施的难度, 不建议在同一个试验中同时选择多个同类指标。关于躯体功能减退指标的界值: 5次起坐试验 $> 15 \text{ s}$ ^[22], SPPB ≤ 8 分^[23], 步速(4 m) $\leq 0.8 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ ^[24], TUG $\geq 20 \text{ s}$ ^[25]。需要关注的是, 国外最新肌少症药物研发临床研究指南^[12]推荐“400 m长距离步行”指标对全面评估肌少症患者的躯体功能、运动状态具有重要价值。400 m长距离步行要求测量患者在不休息或者无人辅助的情况下以最快速度完成400 m步行所需要的时间, 此指标对测试场地、受试者体能都有较高要求, 可能并不适合高龄或特别衰弱的受试者。

3.2 排除标准

临床试验中的排除标准是指排除可能影响研究药物疗效、安全性及增加受试者风险的疾病或合并疾病、治疗以及根据具体研究特点确立的特殊情况。因此在肌少症临床试验中除了常规临床试验排除标准外, 还需要特别关注如下特殊排除情况。

严重营养不良者需被排除。严重的营养不良不仅会直接影响肌肉含量, 还有可能给受试者带来较大风险, 有研究发现极度营养不良的受试者在短期内死亡率较高^[26]。

可能对肌肉含量造成影响的其他疾病也应该被排除。急性丧失活动能力患者, 如各种骨折导致活动能力降低, 尤其是髋部骨折后等。慢性消耗性疾病晚期患者, 如恶性肿瘤晚期、慢性阻塞性肺病(COPD)、严重慢性肾病(人表皮生长因子受体 < 30 及以上)、严重糖尿病, 上述消耗性疾病本身就可以造成继发性肌少症, 不是研究的目标人群。严重肥胖也可以导致肌少症, 同样不是研究的目标人

群。神经肌肉疾病(如帕金森病), 其他各种非增龄因素可引起的肌肉减少的疾病。

4 疗效评价

在患者为中心的新药研发大背景下, 要求更加关注患者参与对疾病疗效的评价。国外最新肌少症新药临床试验专家共识推荐以患者报告结局(patient reported outcome, PRO)与躯体功能评价指标联合作为主要疗效指标^[12]。

关于主要疗效指标中的PRO, 目前国际上主要采用肌肉衰减症专用生活质量量表(sarcopenia quality of life, SarQoL[®])。该量表是由比利时学者Beaudart^[27]于2015年完成并发表, 并被欧洲老年人肌肉衰减症工作组(EWGSOP)纳入了2019年肌少症诊疗共识^[6]。SarQoL[®]量表共设置了46个肌肉功能条目, 其中涉及频率和强度的问题均以4~5级Likert评分法来进行评定, 各领域还可单独计分, 总分0~100分, 分数越低生活质量越差, 整份量表做完大约需要10 min。大量研究已经证实了SarQoL[®]对评价肌少症患者的生活质量具有较好的区分度、信度、效度和反应度。尤其难能可贵的是在工作网站 Sarcopenia and Quality of Life (<https://www.sarqol.org/>)提供了中文版SarQoL[®], 同时也有国内学者完成了中文版SarQoL[®]信度效度研究工作^[28]。为了保证主要疗效指标的数据质量, 控制研究质量建议对SarQoL[®]量表采用电子患者报告结局(ePRO)工具, 对ePRO等电子工具的价值, 笔者前期已经进行了论述^[29]。

关于主要疗效指标中的躯体功能。国外相关共识中认为“400 m长距离步行”对全面评估肌少症导致的患者躯体功能、运动状态具有重要价值, 但是正如前所述, 这对测试场地、受试者体能都带来较高要求, 可能并不适合高龄或特别衰弱的受试者。笔者建议只要质量控制良好用于躯体功能的指标, 起坐试验、简易体能状况量表(SPPB)、TUG、步速也可以做作为评价躯体功能的可靠指标, 因为关于上述指标在评价躯体功能方面的有效性及可靠性已经被大量研究所证明, 根据实际需要选择其中之一使用, 但是作为主要疗效指标要做好相关指标的质量控制工作, 比如事先制定上述指标测量的标准操作规程(SOP), 并保存测量视频记录作为原始记录等。

另外跟传统直观认识不一致的是肌力并未被推荐作为主要疗效指标, 给出的原因是“测量设备多样化无统一标准, 缺乏可用于持续观测的阈

值”^[12]。但是笔者认为如果选用被药监部门批准的肌力测量医疗设备且制定完善质控措施的情况下,可以考虑将肌力作为主要疗效指标。

几乎所有指南及共识中没有把肌肉含量推荐为主要疗效指标。综合考虑主要原因是:(1)肌肉含量作为疗效指标的反应度较弱,也就是药物干预肌肉含量短期内很难出现变化。(2)肌肉含量检测设备成熟度、计算方法可靠性问题。尽管有基于双能X线吸收法(DXA)、生物电阻抗分析法(BIA)等技术的肌肉含量测量设备,但是这些设备本身的可靠性、肌肉含量的计算方式等都还未达成共识。(3)与肌肉含量相比较,肌肉力量下降、躯体功能减退与肌少症导致的危害相关性更大。

至于次要疗效指标,除主要疗效指标之外用于评价肌肉含量、肌肉力量及躯体功能、肌肉代谢标志物、肌肉-骨骼相互作用生物标志物以及中医证候指标都可以作为次要疗效指标,以全面反映药物的其他临床治疗特点。

5 试验周期

根据肌量、肌力、躯体功能等相关指标的年下降率^[19,30],欧洲骨质疏松症和骨关节炎的临床和经济方面的协会(the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO)建议新药II期临床试验至少进行6个月的治疗。而III期临床试验因为需要更多关于药物安全性方面的资料,以对其进行风险评估,欧洲监管机构认为安全性问题应进行至少1年的随访,但是持续时间较长的研究往往会伴随更高的脱落率,对于肌少症患者这样的老年群体患者依从性可能带来较大挑战。综合国内外指南,为了平衡对于药物安全性和受试者脱落率之间的关系,对中药新药一般建议进行不低于6个月的给药干预,整个研究周期不少于1年(即6个月给药结束后应进行至少6个月的随访),且每3个月至少进行1次主要终点评估,以便与国内外同类研究之间进行比较。当然,给药周期的确定还需要结合前期毒理学研究进行支持。

6 对照组设计

肌少症是一种慢性疾病,在充分考虑伦理学前提下,综合国内外相关治疗及研究指南,建议在肌少症常规基础干预(营养或运动疗法)的基础上使用安慰剂作为对照,以客观评价试验药物的临床疗效。截至目前,肌少症还没有公认的有效药物^[8],因此笔者不主张选择未明确疗效的所谓阳性对照药

进行对照研究。同时从科学性考虑,主要疗效指标使用SarQoL[®]量表等非客观指标,使用安慰剂客观评价研究的整体质量,控制研究偏倚。

但是需要特别强调的是,中药安慰剂尤其是中药颗粒剂的安慰剂制作难度较高,考虑到中药特殊的颜色、味道、气味,需要在试验实施前开展安慰剂制作方面的研究及技术攻关^[31]。如果中药颗粒剂中还有特殊气味或颜色的药物非常难以模拟,可以考虑使用极低剂量全处方或某个特殊单味试验药物进行模拟,但是需要在研究总结报告中声明。

7 质量控制

年龄、性别、体质量指数(BMI)、营养状况、体力活动水平、饮食模式、基础疾病及基础合并药物的使用是需要考虑的混杂因素,应保持这些混杂因素在各治疗组之间水平相同。

营养不良是肌少症病因之一,严重营养不良也是试验的排除标准,所以不论是在受试者招募阶段,还是在每3个月的主要终点的评估阶段,都应重新评估患者的营养状态。在有条件的情况下,建议在试验期间记录摄入饮食的种类及热量等信息,因为营养干预也是目前被公认的基础干预手段之一。

体力活动对于肌肉健康的有利影响是公认的,同样也是肌少症基础干预手段,大量研究^[32-35]报告了规律运动干预之后握力、步速、身体功能状态都有明显改善。因此检测纳入人群的体力活动水平是1个重要的混杂因素,建议有条件的试验中使用全天候运动检测设备来记录体力活动;若无法实现,至少应在主要疗效指标评估节点评估受试者体力活动水平,可以考虑使用老年人人体力活动问卷[如明尼苏达量表^[36]、国际老年人人体力活动量表(IPAQ-E)、老年人身体活动量表(PASE)^[37]等]。

考虑到肌少症临床试验纳入人群为老年人,多伴有基础疾病、且长期服药,因此需要在招募受试者时应严格执行排除标准,入组时应仔细记录受试者基础疾病及合并用药情况。还需要在临床试验各访视点仔细评估受试者基础疾病状态和记录用药情况。ESECO^[12]还建议使用查尔森共病指数或累积疾病评定量表(CIRS-g)来评估患者共病状态,还建议将免疫疾病、认知障碍和虚弱列为潜在混杂因素,并加以记录。

8 结语

肌少症是老龄化社会大背景下的重大疾病,其导致的老年人摔倒、住院、死亡等事故给家庭和社会带来了巨大的健康负担和经济负担,尤其是近10

年来对肌少症的关注度越来越高,其治疗需求逐渐增多。治疗肌少症的新药研发也是相关领域内的热点研究方向,但是截至目前肌少症还没有公认的有效药物。尽管中医并无肌少症病名,但是根据该病临床表现,属于中医“痿证”范畴,中医药在肌少症临床治疗方面已经积累了较多实践,近5年来也开展了中药治疗肌少症的随机对照临床试验。因此基于中医理论、临床人用经验及肌少症现代医学研究,发掘有效中药复方、中药有效成分是极具潜力的新药研发方向。在综合国内外肌少症治疗研究指南基础上,围绕中医药治疗肌少症临床试验设计的关键环节,包括临床定位、诊断标准、目标人群选择、疗效评价、干预及随访周期、对照组选择、质量控制等方面开展讨论,对提高我国肌少症中药新药临床试验方案设计水平及规范性具有重要的理论与实践价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rosenberg I H. Sarcopenia: Origins and clinical relevance [J]. J Nutr, 1997, 127(5 Suppl): 990S-991S.
- [2] Cruz-Jentoft A J, Baeyens J P, Bauer J M, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. 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.
- [3] 国家统计局. 中国统计年鉴2021 [EB/OL]. (2021-10-09) [2021-12-01]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2021/indexch.htm>.
National Bureau of Statistics. China Statistical Yearbook 2021 [EB/OL]. (2021-10-09) [2021-12-01]. <http://www.stats.gov.cn/tjsj/ndsj/2021/indexch.htm>.
- [4] 世界卫生组织. 老龄化与健康 [EB/OL]. (2021-10-04) [2021-12-01]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
World Health Organization. Ageing and health [EB/OL]. (2021-10-04) [2021-12-01]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- [5] Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis [J]. Age Ageing, 2019, 48(1): 16-31.
- [6] Chen L K, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment [J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(3): 300-307.
- [7] 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.
Liu J, Ding Q Q, Zhou B Y, et al. Chinese Society of Geriatrics, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics. Expert consensus on the diagnosis and treatment of myasthenia gravis in the elderly in China (2021) [J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(8): 943-952.
- [8] Kilsby A J, Sayer A A, Witham M D. Selecting Potential Pharmacological Interventions in Sarcopenia [J]. Drugs Aging, 2017, 34(4): 233-240.
- [9] 王琴, 张彬, 林萍, 等. 参苓白术散治疗肌少症患者的临床疗效观察 [J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(8): 994-998.
Wang Q, Zhang B, Lin P, et al. Clinical efficacy of Ginkgo Baijusan in the treatment of patients with myasthenia gravis [J]. Chin Crit Care Emerg Med, 2021, 33(8): 994-998.
- [10] 陈颖颖, 温春瑜, 焦其芸. 补中益气汤加减对老年肌少症患者炎症因子的影响 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(16): 13-16.
Chen Y Y, Wen C Y, Jiao Q H. Effect of Buzhong Yiqi Tang with addition and subtraction on inflammatory factors in elderly patients with myasthenia gravis [J]. China Pharm Sci, 2021, 11(16): 13-16.
- [11] 陈颖颖. 补中益气汤治疗老年肌少症的临床疗效及对C反应蛋白的影响 [J]. 中国实用医药, 2020, 15(14): 166-168.
Chen Y Y. Clinical efficacy of Buzhong Yiqi Tang in the treatment of senile myasthenia gravis and the effect on C-reactive protein [J]. China Pract Med, 2020, 15(14): 166-168.
- [12] Reginster J Y, Beaudart C, Al-Daghri N, et al. Update on the ESCO recommendation for the conduct of clinical trials for drugs aiming at the treatment of sarcopenia in older adults [J]. Aging Clin Exp Res, 2021, 33(1): 3-17.
- [13] Fielding R A, Vellas B, Evans W J, et al. Sarcopenia: An undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: Prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia [J]. J Am Med Dir Assoc, 2011, 12(4): 249-56.
- [14] Chen L K, Liu L K, 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.
- [15] Studenski S A, Peters K W, Alley D E, et al. The FNIH sarcopenia project: Rationale, study description, conference recommendations, and final estimates [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(5): 547-58.
- [16] 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.
Consensus on sarcopenia [J]. Chin J Osteop Bone Min Disord, 2016, 9(3): 215-227.
- [17] Schaap L A, Fox B, Henwood T, et al. Grip strength measurement: Towards a standardized approach in

- sarcopenia research and practice [J]. *Eur Geriatr Med*, 2016, 7(3): 247-255.
- [18] Dodds R M, Syddall H E, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: Normative data from twelve British studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e113637.
- [19] Anton S D, Woods A J, Ashizawa T, et al. Successful aging: Advancing the science of physical independence in older adults [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 24(PtB): 304-327.
- [20] Jung H W, Baek J Y, Jang I Y, et al. Short Physical performance battery as a crosswalk between frailty phenotype and deficit accumulation frailty index [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(12): 2249-2255.
- [21] Kang L, Han P, Wang J, et al. Timed up and go test can predict recurrent falls: A longitudinal study of the community-dwelling elderly in China [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 2009-2016.
- [22] Cesari M, Kritchevsky S B, Newman A B, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: Results from the health, aging and body composition study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(2): 251-259.
- [23] Pavasini R, Guralnik J, Brown J C, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: Systematic review and Meta-analysis [J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 215.
- [24] Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults [J]. *JAMA*, 2011, 305(1): 50-58.
- [25] Bischoff H A, Stähelin H B, Monsch A U, et al. Identifying a cut-off point for normal mobility: A comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women [J]. *Age Ageing*, 2003, 32(3): 315-320.
- [26] Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Schott A M, et al. Malnutrition according to ESPEN definition predicts long-term mortality in general older population: Findings from the EPIDOS study-toulouse cohort [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(6): 2652-2658.
- [27] Beaudart C, Biver E, Reginster J Y, et al. Development of a self-administrated quality of life questionnaire for sarcopenia in elderly subjects: The SarQoL [J]. *Age Ageing*, 2015, 44(6): 960-966.
- [28] Le X, Wei Y, Hao D, et al. Psychometric Properties of the Chinese version of the sarcopenia and quality of life, a quality of life questionnaire specific for sarcopenia [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(4): 415-422.
- [29] 李小贤, 赵 烨, 林 峰, 等. 电子化患者报告结局在新药临床试验疗效评价中的应用 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(5): 909-916.
- Li S X, Zhao Y, Lin F, et al. Application of electronic patient-reported outcomes in the evaluation of efficacy of new drug clinical trials [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(5): 909-916.
- [30] Auyeung T W, Lee S W, Leung J, et al. Age-associated decline of muscle mass, grip strength and gait speed: A 4-year longitudinal study of 3018 community-dwelling older Chinese [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14(Suppl 1): 76-84.
- [31] 史万忠, 元唯安. 安慰剂对中药新药临床试验的影响及相关建议 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(5): 817-821.
- Shi W Z, Yuan W A. Impact of placebo on clinical trials of new Chinese medicines and related suggestions [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(5): 817-821.
- [32] 吴 茜, 刘泽萍, 郭德久. 八段锦运动对血液透析并发肌少症患者的干预效果分析 [J]. *中外医学研究*, 2021, 19(36): 97-101.
- Wu X, Liu Z P, Guo D J. Analysis of the intervention effect of Ba Duan Jin exercise on patients with hemodialysis complicating myasthenia gravis [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2021, 19(36): 97-101.
- [33] 汪亚男, 宋红玲, 顾艳茹, 等. 弹力带抗阻运动对老年2型糖尿病合并肌少症干预效果 [J]. *社区医学杂志*, 2019, 17(10): 610-614.
- Wang Y N, Song H L, Gu Y H, et al. Effect of elastic band resistance exercise on the intervention of elderly type 2 diabetes mellitus combined with sarcopenia [J]. *J Comm Med*, 2019, 17(10): 610-614.
- [34] Vikberg S, Sörlén N, Brandén L, et al. Effects of resistance training on functional strength and muscle mass in 70-year-old individuals with pre-sarcopenia: A randomized controlled trial [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, 20(1): 28-34.
- [35] Nambi G, Abdelbasset W K, Alrawaili S M, et al. Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial [J]. *Clin Rehab*, 2022, 36(1): 59-68.
- [36] Taylor H L, Jacobs D R, Schucker B, et al. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities [J]. *J Chronic Dis*, 1978, 31(12): 741-755.
- [37] Logan S L, Gottlieb B H, Maitland S B, et al. The physical activity scale for the elderly (PASE) questionnaire; does it predict physical health? [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(9): 3967-3986.

[责任编辑 李红珠]