



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015  
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(8):1121-1128.

· 文献综述 ·

## 胃癌合并肌少症的研究进展

肖海燕<sup>1,2</sup>, 刘婷<sup>2,3</sup>, 李岱<sup>1,2</sup>, 唐密密<sup>2,3</sup>

(中南大学湘雅医院 1. I期临床研究中心 2. 国家老年疾病临床医学研究中心 3. 药学部, 湖南长沙 410008)

### 摘要

肌少症是与年龄相关、由骨骼肌质量和功能丧失引起的临床综合征, 主要诱因包括运动缺乏、神经肌肉功能减弱、增龄相关激素变化以及炎症细胞因子水平升高等。胃癌是我国最常见的消化道肿瘤之一, 其发病率和病死率在癌症中分别位居第二、三位, 严重威胁人们的健康。多项研究表明, 胃癌合并肌少症可显著影响患者的术后状态及生存期, 在预测胃癌预后方面有重要意义。并且, 治疗胃癌的部分药物以及化疗会导致化疗相关性肌少症, 对胃癌患者治疗的结局产生负面影响。近年来, 肌少症对胃癌的影响日益受到关注。笔者就肌少症发病机制、化疗相关性肌少症、肌少症预测胃癌预后的意义、胃癌合并肌少症治疗和预防予以综述, 以期对胃癌患者精准治疗方案的制定提供新的思路。

### 关键词

胃肿瘤; 肌减少症; 老年医学; 预后; 综述

中图分类号: R735.2

## Research progress of gastric cancer with concomitant sarcopenia

XIAO Haiyan<sup>1,2</sup>, LIU Ting<sup>2,3</sup>, LI Dai<sup>1,2</sup>, TANG Mimi<sup>2,3</sup>

(1. Phase I Clinical Trial Center, 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, 3. Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### Abstract

Sarcopenia is an age-related clinical syndrome caused by loss of skeletal muscle mass and function. The main causes include lack of exercise, weakened neuromuscular function, age-related hormonal changes, and increased levels of inflammatory cytokines. Gastric cancer is one of the most common digestive tract tumors in China, and ranks the second in morbidity and the third in mortality among all cancers, which seriously threatens people's health. A number of studies have shown that gastric cancer with sarcopenia can significantly affect the postoperative state and survival of patients, which is of great significance in predicting the prognosis of gastric cancer. In addition, some drugs and chemotherapy for gastric cancer can lead to chemotherapy-related sarcopenia, which has a negative influence on the treatment outcome of gastric cancer patients. In recent years, the influence of sarcopenia on gastric cancer has attracted increasing attention. Here, the authors address the pathogenesis of sarcopenia, chemotherapy-related sarcopenia, the significance of sarcopenia in predicting the prognosis of gastric cancer, and the treatment and prevention of gastric cancer complicated with concomitant sarcopenia, so as to provide new avenues for development of precise treatment protocols for gastric cancer patients.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803233); 中国博士后科学基金第69批面上基金资助项目 (2021M693561)。

收稿日期: 2022-04-25; 修订日期: 2022-07-19。

作者简介: 肖海燕, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事临床营养学方面的研究。

通信作者: 李岱, Email: lid2002@163.com; 唐密密, Email: tangmimi1989@163.com

**Key words** Stomach Neoplasms; Sarcopenia; Geriatrics; Prognosis; Review

**CLC number:** R735.2

肌少症 (sarcopenia) 或称“肌肉减少症”，源于希腊语，“sarx”意为肌肉，“penia”意为减少，于1989年由Rosenberg首次命名，随后国际肌少症工作组将其定义为：“与增龄相关的进行性、全身肌量减少、肌强度下降或肌肉生理功能减退”，用于描述与年龄相关的骨骼肌质量与功能的丧失<sup>[1]</sup>。随着对肌少症研究的深入，学者们发现，除了衰老相关的原发性肌少症，很多疾病状态（如恶性肿瘤）也会导致肌少症的发生，即继发性肌少症。研究显示，继发性肌少症的发病率，尤其是消化道肿瘤伴肌少症发病率远高于原发性肌少症<sup>[2]</sup>。胃癌 (gastric cancer, GC) 作为我国最常见的消化道肿瘤之一，其发病率和病死率在癌症中分别居于第二、三位<sup>[3]</sup>，严重威胁人们的健康。O'Brien等<sup>[4]</sup>发现，在接受根治性切除的胃癌患者中，肌少症与总生存率下降和严重术后并发症之间具有相关性。术前肌少症与胃癌患者术后总体并发症、主要并发症、术后肺部并发症、术后心脏并发症、手术部位感染显著增高有关<sup>[5-6]</sup>。

目前，肌少症与胃癌的相关研究主要集中在肌少症对胃癌的预后意义及肌少症干预在胃癌治疗中的应用前景。Kuwada等<sup>[7]</sup>研究发现肌少症是胃癌患者不良预后的独立预测因子，围手术期加强运动时间、强度和营养干预能有效改善肌少症，进一步改善胃癌患者的不良预后。值得注意的是，胃癌化疗过程中使用的部分药物会导致化疗相关性肌少症，这对胃癌的治疗产生了不利影响。替吉奥是一种氟尿嘧啶衍生物，由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西组成，是胃癌治疗中常用的化疗药物。研究<sup>[8]</sup>表明，服用替吉奥超过6个月会导致肌肉质量下降，是引发肌少症的独立因素。对于胃癌伴肌少症患者，研究化疗相关性肌少症并适当调整治疗方案可能对改善患者预后具有重要意义。

基于此，本文拟对肌少症发病机制、胃癌化疗与肌少症、胃癌预后与肌少症、胃癌肌少症治疗和预防作一综述，以期对胃癌患者制定精准治疗方案提供新思路。

## 1 肌少症发病机制

肌少症是与增龄相关、肌肉蛋白质质量损失和肌肉功能丧失的多因素临床综合征，遗传和环境因素都是肌少症的诱因<sup>[9]</sup>。

肌少症产生的机制主要包括以下几个方面：(1) 缺乏运动。在任何年龄阶段，缺乏运动都是导致肌肉质量和力量损失的重要因素<sup>[10]</sup>。Kortebein等<sup>[11]</sup>表明，老年人卧床休息10 d会导致骨骼肌大量减少。因此进行适当的体育活动有利于肌少症的治疗。(2) 神经-肌肉功能减弱。肌少症的神经机制是 $\alpha$ 运动神经元轴突缺失导致的，运动神经元支配再生纤维的能力下降引发肌少症<sup>[12]</sup>。(3) 增龄相关激素变化。激素在肌肉质量发展和肌肉力量调节中起着重要作用，增龄相关的激素（如睾酮、胰岛素、雌激素、生长激素等）变化与肌肉质量和功能有关<sup>[9]</sup>。睾酮是促进肌肉蛋白质合成、提高肌肉质量和功能的重要合成代谢激素，睾酮增加蛋白质合成的同时减少蛋白质分解，并增加I型和II型肌肉纤维<sup>[13]</sup>。随着年龄增长，睾酮水平逐步降低<sup>[14]</sup>，导致肌肉生长抑制素表达增加、胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 信号转导受损诱发肌少症<sup>[13]</sup>。有研究表明胰岛素敏感性随着年龄增长而下降<sup>[15]</sup>，产生胰岛素抵抗，导致血糖控制不佳，对肌肉稳态产生负面影响<sup>[16]</sup>。肌肉质量和肌肉力量的损失与老年女性绝经后雌激素水平降低有关<sup>[13]</sup>。年龄增长引起机体生长激素分泌减少，这些变化对肌肉质量也会产生负面影响<sup>[17]</sup>。(4) 高水平的促炎性反应细胞因子。Schaap等<sup>[18]</sup>研究发现，较高水平的血清白细胞介素6和C反应蛋白会增加肌肉力量丧失的风险。高水平的促炎细胞因子也可能通过促进泛素-蛋白酶途径激活和减少IGF-1产生导致骨骼肌质量损失<sup>[10]</sup>。(5) 肌细胞凋亡。肌细胞凋亡是肌少症的基本机制<sup>[19]</sup>。肌细胞凋亡和肌肉组织线粒体功能障碍与肌肉质量损失有关<sup>[10]</sup>。研究<sup>[20]</sup>表明，凋亡信号通路激活是增龄相关性肌少症的重要诱因。(6) 营养因素。均衡饮食对机体健康起着至关重要的作用。机体通过代谢为器官和肌肉活动提供能量，当营

养摄入不足时,脂肪和肌肉会被分解用于供能<sup>[21]</sup>。蛋白质的合成和分解是两个紧密耦合的机制,许多分子途径代偿性地调节合成和分解,以平衡机体蛋白质水平,蛋白质失衡会对肌肉质量和力量造成负面影响<sup>[22]</sup>。因此,蛋白质等营养物质摄入过少是导致肌少症的原因之一。(7)化疗药物。肿瘤患者通常会采用化疗手段进行治疗。研究<sup>[23]</sup>表明,化疗本身可能导致肌少症,肌少症患者化疗不良反应发生率高,肿瘤治疗依从性差,需要减少药物剂量或延长给药周期。因此,对于疾病状态(如肿瘤)导致的继发性肌少症也要引起重视。

## 2 胃癌化疗与肌少症

恶性肿瘤患者化疗时的不良反应如恶心、呕吐等会影响饮食摄入、身体活动,也会导致肌少症的发生。此外,部分化疗药物还可通过多种途径导致肌肉质量和功能损失,引起化疗相关性肌少症,导致患者生活质量下降(表1)。肌肉蛋白分解的分子途径包括:泛素-蛋白酶体途径参与肌原纤维蛋白的分解;自噬-溶酶体途径清除线粒体和其他细胞成分;IGF-1、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)和哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径干预肌肉蛋白的合成;某些靶向药物通过IGF-1、PI3-K、PKB和mTOR等机制导致化疗相关性肌少症<sup>[2]</sup>。肌肉蛋白分解后机体蛋白质水平失衡引起肌肉质量

损失,诱发肌少症。

胃癌治疗中常用的化疗药物如5-氟尿嘧啶(5-FU)、顺铂和伊立替康也会导致骨骼肌损失,引起化疗相关性肌少症。尽管临床研究结果显示5-FU会导致罹患肌少症风险增加,由于在临床试验中患者状态受多因素影响,5-FU诱导肌少症的相关机制目前尚不清楚。但在动物实验中,5-FU减少泛素连接酶 atrogin-1, atrogin-1能够刺激肌原纤维蛋白降解,导致蛋白质含量减少,因此减少 atrogin-1能降低蛋白质周转,并且5-FU还增加过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ), PGC-1 $\alpha$ 是线粒体生物合成的主要调节因子,能够促进线粒体DNA复制和转录,改善肌少症、减轻肿瘤负担,从而对抗化疗相关性肌少症<sup>[24]</sup>。针对临床试验和动物实验的相反结论,5-FU在诱导肌少症方面的作用还需进一步探究。蛋白激酶B和IGF-1是蛋白质合成的上游调节剂,胃癌一线化疗药物顺铂降低蛋白激酶B磷酸化水平、下调IGF-1基因的表达,使得蛋白质合成和降解失衡<sup>[25]</sup>。应用此类治疗药物时,应重点关注胃癌患者的营养状况、进行营养评估,必要时采用营养干预结合常规治疗的多模式干预措施,同时考虑更密切地进行随访,警惕肌少症发生。

肌少症与癌症患者化疗耐受性、治疗结果、生活质量和生存期等预后有关,因此了解化疗相关性肌少症的机制更有利于预防和治疗肌少症。

表1 引起化疗相关性肌少症的药物

Table 1 Drugs that cause chemotherapy-associated sarcopenia

药物	在胃癌治疗中的地位	机制
伊立替康 <sup>[24]</sup>	晚期胃癌二线 <sup>[26]</sup> 术后辅助化疗药	上调泛素-蛋白酶体途径促进肌原纤维蛋白降解,激活转录因子NF- $\kappa$ B,NF- $\kappa$ B是一种主要的促炎转录因子,不仅介导炎症细胞因子(如TNF- $\alpha$ )诱导的肌肉萎缩作用,还能够进一步增加其表达,引起肌少症 <sup>[24]</sup>
顺铂 <sup>[27]</sup>	胃癌一线 <sup>[28]</sup> 术后辅助化疗药	下调蛋白激酶B、mTOR干预肌肉蛋白合成的作用;诱导NF- $\kappa$ B通路激活,NF- $\kappa$ B促进炎症细胞因子表达,炎症细胞因子(如TNF- $\alpha$ )诱发肌肉萎缩;诱导肌肉生长抑制素上调,导致骨骼肌质量损失 <sup>[27]</sup>
阿霉素 <sup>[29]</sup>	胃癌姑息一线化疗药 <sup>[30]</sup>	高剂量时通过氧化应激引起骨骼肌的分解代谢反应,上调泛素-蛋白酶体途径引起肌原纤维蛋白降解,激活NF- $\kappa$ B增加炎症细胞因子(如TNF- $\alpha$ )表达,炎症细胞因子引起肌肉消耗 <sup>[29]</sup>
紫杉烷类 <sup>[2]</sup>	胃癌姑息一线化疗药 <sup>[30]</sup>	特殊毒性如肌痛和神经病变加剧肌肉损失 <sup>[2]</sup>
依托泊苷 <sup>[2]</sup>	IV型胃癌术前化疗药 <sup>[31]</sup>	激活NF- $\kappa$ B通路,增加炎症细胞因子表达,炎症细胞因子促进蛋白水解,导致肌肉损失 <sup>[2]</sup>

### 3 胃癌预后与肌少症

研究<sup>[32]</sup>表明肌少症是癌症患者不良预后的重要预测因素。癌症患者由于机体代谢水平增加、蛋白质大量消耗更易诱发肌少症。此外,在胃癌、结直肠癌等消化道相关的癌症中,营养缺乏、蛋白质失衡等情况更加明显,不良营养状态是引发肌少症的原因之一,肌少症作为独立危险因素,对消化道癌症患者的预后产生不良影响。研究<sup>[33]</sup>显示,肌少症是预测胃癌患者术后总生存期(overall survival, OS)和非病因特异性生存期(non cause-specific survival, non-CSS)的预测指标。

Zou等<sup>[34]</sup>的研究同样证明肌少症是胃癌患者术后并发症的独立预测因素。研究<sup>[4, 34-37]</sup>表明,肌少症显著影响胃癌患者的术后并发症、OS、病因特异性生存期(cause-specific survival, CSS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS),预防和改善肌少症是治疗胃癌的关键措施。肌少症预测胃癌预后的作用,对于今后制定胃癌治疗策略至关重要。这表明胃癌治疗过程中不仅要考虑癌症本身的状态,还要结合其他临床因素,比如肌少症来调整治疗方案,并采取适当的干预措施改善肌少症对胃癌治疗的不利影响。表2汇总了关于肌少症预测胃癌预后的临床研究。

表2 肌少症与胃癌预后

Table 2 Prognosis of sarcopenia and gastric cancer

文献	年份	国家	样本量 (n)	诊断	治疗方式	终点	研究结果
O'Brien,等 <sup>[4]</sup>	2018	爱尔兰	56	CT	根治性胃腺癌手术	术后并发症和OS	在接受根治性胃癌切除术的患者中,肌少症与OS下降和严重术后并发症相关
Zou,等 <sup>[34]</sup>	2021	中国	135	CT	根治性胃切除术	6个月OS	肌少症是胃癌患者根治性胃切除术后6个月OS的独立危险因素
Sun,等 <sup>[38]</sup>	2021	中国	267	CT	根治性胃切除术	术后并发症	肌少症是胃癌患者根治性胃切除术后并发症的独立预测因素
Tamandl,等 <sup>[39]</sup>	2016	奥地利	200	CT	胃食管交界处癌手术	1,3,5年OS	肌少症与胃癌术后长期不良预后独立相关
Wu,等 <sup>[40]</sup>	2021	中国	648	CT	胃癌根治术	1,3,5年OS	肌少症是胃癌患者根治术后长期OS的独立危险因素
Lee,等 <sup>[41]</sup>	2018	韩国	140	CT	晚期胃癌姑息性化疗	3年OS	肌少症是晚期胃癌行姑息性化疗患者3年OS的独立预后因素
Kuwada,等 <sup>[42]</sup>	2018	日本	491	CT	胃切除术	5年OS、非胃癌相关死亡和术后并发症	肌少症是OS的不良预后预测因子,肌少症伴共病是非胃癌相关死亡的独立危险因素。但肌少症与术后并发症无显著相关性
Kim,等 <sup>[36]</sup>	2021	韩国	149	CT	PD-1抑制剂治疗的微卫星稳定胃癌	3年PFS	肌少症是采用PD-1抑制剂治疗的微卫星稳定胃癌患者3年PFS的独立预后因素
Chen,等 <sup>[43]</sup>	2019	中国	313	CT	腹腔镜根治性胃切除术	术后并发症	肌少症是胃癌患者行腹腔镜根治性胃切除术后并发症的独立预测因素
Sierzega,等 <sup>[44]</sup>	2019	波兰	138	CT	胃切除术	术后并发症和3年OS	肌少症与胃癌患者术后3年OS降低和严重术后并发症显著相关
Zhuang,等 <sup>[45]</sup>	2020	中国	883	CT	根治性胃切除术	3年OS和3年DFS	肌少症是根治性胃切除3年OS和3年DFS的独立危险因素
Zhou,等 <sup>[46]</sup>	2017	中国	240	CT	根治性胃切除术	术后并发症	肌少症是老年胃癌患者根治性胃切除术后并发症的独立危险因素
Zhuang,等 <sup>[47]</sup>	2022	中国	1 215	CT	根治性胃切除术	5年OS和5年DFS	肌少症是5年OS和5年DFS的独立预测因子
Nishigori,等 <sup>[48]</sup>	2016	日本	157	CT	腹腔镜全胃切除术	术后并发症	肌少性肥胖是患者行腹腔镜全胃切除术后导致手术部位感染的独立危险因素
Chen,等 <sup>[49]</sup>	2016	中国	158	CT	全胃切除术和D2淋巴结切除术	术后并发症	肌少症是胃癌患者行全胃切除术合并D2淋巴结切除术后并发症的独立预测因素
Kudou,等 <sup>[50]</sup>	2017	日本	148	CT	食管胃结合部癌或胃上部癌切除术	5年OS	肌少症是行食管胃结合部癌或胃上部癌切除术后5年OS的独立不良预后因素
Zheng,等 <sup>[51]</sup>	2017	中国	924	CT	根治性胃癌切除术	3年OS和3年RFS	肌少症可以预测胃癌根治性切除术后3年OS和3年RFS

注:DFS(无病生存期, disease free survival, DFS)

Notes: DFS (disease free survival, DFS)

## 4 胃癌肌少症治疗和预防

目前肌少症防治措施包括康复疗法、营养支持和药物治疗。预防和改善肌少症的目的是研究如何通过锻炼和制定营养策略抵消老年患者肌少症的负面影响,减少胃癌相关并发症、提高生存质量。(1) 康复治疗:康复治疗包括运动疗法和物理因子治疗。其中运动疗法包括有氧运动和阻抗运动,是预防和改善肌少症的关键干预手段。运动锻炼是维持肌肉力量和质量的有效方法,并且阻抗运动期间摄入蛋白质能产生协同作用,因此运动疗法与营养疗法相结合可以进一步改善肌少症<sup>[52]</sup>。除运动疗法外,也可采用水疗、功能性电刺激等多种物理因子疗法防治肌少症<sup>[9]</sup>。(2) 营养疗法:营养不良是老年肌少症的病因之一,针对营养不良的肌少症患者应该进行营养干预,干预方式包括肠内营养和肠外营养。肠内营养制剂中含有蛋白质、必需氨基酸、碳水化合物、脂肪、微量元素等成分,可以增加能量和营养,特别适用于院外肌少症患者<sup>[53]</sup>。其中必需氨基酸是蛋白质合成的主要刺激因素,而亮氨酸通过刺激哺乳动物雷帕霉素靶点在肌肉中产生合成代谢作用,是必需氨基酸中效力最强的<sup>[54]</sup>。研究<sup>[55]</sup>表明,根据

个体营养需求制定营养干预方案,并将干预措施与常规治疗相结合,这种多模式干预手段有利于提升肌肉质量,改善肌少症。(3) 药物治疗:临床尚无以肌少症为治疗适应证的药物,因此将以其其他疾病为治疗适应证并可以使肌肉获益的药物扩展到肌少症的治疗中。治疗肌少症的药物包括选择性雄激素受体调节剂如伊诺博松,同化激素如睾酮,维生素D,生长激素类药物,交感神经 $\beta 2$ 受体激动剂如克伦特罗,血管紧张素转化酶抑制剂,肌肉生长抑制素抗体<sup>[9]</sup>。

肌少症与胃癌患者接受化疗时产生的毒性也存在一定关联,部分患者由于化疗毒性导致早期停止化疗,使得药物疗效降低的同时产生不良预后<sup>[8]</sup>。对于癌症合并化疗相关性肌少症的患者可选择药物与非药物相结合的疗法(表3)。虽然某些靶向药物会引起化疗相关性肌少症,但部分药物却可以对其进行有效地预防或逆转。例如,伊马替尼是一种长期口服靶向治疗高危切除和晚期胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)的药物,Moryoussef等<sup>[56]</sup>研究发现,伊马替尼能逆转GIST患者的肌少症,改善实体瘤患者的治疗耐受性。

表3 化疗相关性肌少症患者获益方案

Table 3 Benefit plan for patients with chemotherapy-associated sarcopenia

药物疗法		非药物疗法	
药物	作用机制	方法	内容
司美替尼 <sup>[57]</sup>	减少E3连接酶,增强蛋白激酶B或雷帕霉素靶蛋白通路	营养干预	口服补充和肠内营养(如整蛋白型肠内营养剂、含维生素D的营养制剂等,制剂摄入量为400~600 kcal/d,在两餐间服用);肠外营养
伊马替尼 <sup>[58]</sup>	抑制酪氨酸激酶受体的信号传导	体育锻炼	阻抗运动(如举重);有氧运动(如步行、跑步、骑自行车或游泳)

## 5 总结

肌少症作为预测胃癌预后的重要因素,显著影响胃癌患者术后并发症、OS、PFS、1年病死率、CSS、术后非癌相关死亡等,因此研究肌少症与胃癌的关系对今后制定胃癌治疗临床策略具有重要意义。而胃癌治疗使用的某些靶向药物如5-FU、伊立替康、顺铂等可能会导致化疗相关性肌少症的发生。同时,化疗引起的恶心、呕吐、疲倦等不良反应也会影响饮食摄入和身体活动,从而诱发肌少症。所以应该重视化疗相关性肌少

症,研究其产生的作用机制,制定相应措施预防和治理化疗相关性肌少症。肌少症的防治措施包括康复疗法、营养支持和药物治疗,治疗过程中需要采用多模式管理策略,包括摄入充足的营养物质、进行体育锻炼和使用药物治疗,协同改善肌少症,可提高胃癌合并肌少症患者的生活质量,改善不良预后。

由于肌肉蛋白降解的分子途径涉及泛素-蛋白酶体、自噬-溶酶体、IGF-1、PI3-K、PKB和mTOR,未来对于肌少症的研究可以从这些途径着手,获得以肌少症为治疗适应证的药物。例如

IGF-1、PI3-K、PKB 和 mTOR 参与肌肉蛋白的合成，而蛋白质合成减少是引发肌少症的诱因，因此可以通过干预上述途径增加肌肉蛋白合成改善肌少症。同时，胰岛素与 IGF-1 结构高度相似，两者分别与相应受体结合后细胞内的信号转导分子几乎相同<sup>[59]</sup>，那么胰岛素促进蛋白合成、抑制蛋白质分解的作用或许同样可以改善肌少症。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] 中华医学会老年医学分会老年康复学组, 肌肉衰减综合征专家共识撰写组. 肌肉衰减综合征中国专家共识(草案)[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(7): 711-718. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.07.001.  
Geriatric Rehabilitation Group of Society of Geriatrics of Chinese Medical Association, Sarcopenia expert consensus writing group. Expert consensus on the management of sarcopenia in China[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2017, 36(7): 711-718. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2017.07.001.
- [2] Bozzetti F. Chemotherapy-Induced Sarcopenia[J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(1):7. doi: 10.1007/s11864-019-0691-9.
- [3] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [4] O'Brien S, Twomey M, Moloney F, et al. Sarcopenia and post-operative morbidity and mortality in patients with gastric cancer[J]. J Gastric Cancer, 2018, 18(3):242-252. doi: 10.5230/jgc.2018.18.e25.
- [5] Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(1):10-22. doi: 10.1007/s10120-018-0882-2.
- [6] 江永强, 曹辉, 姜宝, 等. 腹腔镜辅助胃癌根治术后并发症的 Clavien-Dindo 分级以及危险因素的分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(10): 1312-1319. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.014.  
Jiang YQ, Cao H, Jiang B, et al. Analysis of Clavien-Dindo classification and risk factors for postoperative complications of laparoscopy-assisted radical gastrectomy for gastric cancer[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(10):1312-1319. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2018.10.014.
- [7] Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, et al. Clinical impact of sarcopenia on gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(5):2241-2249. doi: 10.21873/anticancer.13340.
- [8] Ongaro E, Buoro V, Cinausero M, et al. Sarcopenia in gastric cancer: when the loss costs too much[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(4):563-572. doi: 10.1007/s10120-017-0722-9.
- [9] 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.  
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Salt Diseases. Consensus on sarcopenia[J]. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2016, 9(3): 215-227. doi: 10.3969/j.issn.1674-2591.2016.03.001.
- [10] Rolland Y, Czerwinski S, van Kan GA, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives[J]. J Nutr Health Aging, 2008, 12(7): 433-450. doi: 10.1007/BF02982704.
- [11] Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults[J]. JAMA, 2007, 297(16):1772-1774. doi: 10.1001/jama.297.16.1772-b.
- [12] Edström E, Altun M, Bergman E, et al. Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging[J]. Physiol Behav, 2007, 92(1/2): 129-135. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.05.040.
- [13] Gungor O, Ulu S, Hasbal NB, et al. Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do? [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(6):1380-1392. doi: 10.1002/jcsm.12839.
- [14] Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ. Testosterone and sarcopenia[J]. World J Mens Health, 2018, 36(3):192-198. doi: 10.5534/wjmh.180001.
- [15] Rowe JW, Minaker KL, Pallotta JA, et al. Characterization of the insulin resistance of aging[J]. J Clin Invest, 1983, 71(6): 1581-1587. doi: 10.1172/jci110914.
- [16] 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.
- [17] Sattler FR. Growth hormone in the aging male[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2013, 27(4): 541-555. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.003.
- [18] Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength[J]. Am J Med, 2006, 119(6):526.e9-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.10.049.
- [19] Dupont-Versteegden EE. Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia[J]. Exp Gerontol, 2005, 40(6):473-481. doi: 10.1016/j.exger.2005.04.003.
- [20] Xie T, Qiao XH, Sun CX, et al. GAPDH S-nitrosation contributes to age-related sarcopenia through mediating apoptosis[J]. Nitric Oxide, 2022, 120:1-8. doi: 10.1016/j.niox.2021.12.006.

- [21] Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, et al. Nutrition, frailty, and sarcopenia[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2017, 29(1): 43-48. doi: 10.1007/s40520-016-0709-0.
- [22] Cannataro R, Carbone L, Petro JL, et al. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18):9724. doi: 10.3390/ijms22189724.
- [23] Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9):2107-2118. doi: 10.1093/annonc/mdx271.
- [24] Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy[J]. *Ann Palliat Med*, 2019, 8(1):86-101. doi: 10.21037/apm.2018.08.02.
- [25] Hain BA, Xu HF, Waning DL. Loss of REDD1 prevents chemotherapy-induced muscle atrophy and weakness in mice[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 1597-1612. doi: 10.1002/jcsm.12795.
- [26] Song Y, Li N, Li Q, et al. HX008, an anti-PD1 antibody, plus irinotecan as second-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a multicenter, single-arm phase II trial[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2):e001279. doi: 10.1136/jitc-2020-001279.
- [27] Chen J, Splenser A, Guillory B, et al. Ghrelin prevents tumour-and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2015, 6(2):132-143. doi: 10.1002/jcsm.12023.
- [28] Sun GL, Li Z, He ZY, et al. Circular RNA MCTP2 inhibits cisplatin resistance in gastric cancer by miR-99a-5p-mediated induction of MTMR3 expression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 246. doi: 10.1186/s13046-020-01758-w.
- [29] Nissinen TA, Degerman J, Räsänen M, et al. Systemic blockade of ACVR2B ligands prevents chemotherapy-induced muscle wasting by restoring muscle protein synthesis without affecting oxidative capacity or atrogenes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32695. doi: 10.1038/srep32695.
- [30] 刘天舒. 胃癌发展过程中各阶段化疗药物及方案的选择[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(2): 118-120. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.02.006.
- Liu TS. Chemotherapy selection through the process of gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012, 15(2): 118-120. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.02.006.
- [31] Xiang XS, Su Y, Li GL, et al. Phase II study of preoperative intra-arterial epirubicin, etoposide, and oxaliplatin combined with oral S-1 chemotherapy for the treatment of borrmann type 4 gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2020, 20(4): 395-407. doi: 10.5230/jgc.2020.20.e40.
- [32] 曹勤, 丁佑铭, 汪斌, 等. 合并肌少症肝细胞癌患者的临床病理特征及预后分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(7):895-901. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.013.
- Cao Q, Ding YM, Wang B, et al. Analysis of clinicopathologic profiles and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma and concomitant sarcopenia[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(7): 895-901. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.013.
- [33] Watanabe J, Osaki T, Ueyama T, et al. The combination of preoperative skeletal muscle quantity and quality is an important indicator of survival in elderly patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer[J]. *World J Surg*, 2021, 45(9):2868-2877. doi: 10.1007/s00268-021-06204-2.
- [34] Zou HB, Yan XL, Dong WX, et al. Sarcopenia is a predictive factor of poor quality of life and prognosis in patients after radical gastrectomy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(8): 1976-1984. doi: 10.1016/j.ejso.2021.03.004.
- [35] Kawamura T, Makuuchi R, Tokunaga M, et al. Long-term outcomes of gastric cancer patients with preoperative sarcopenia[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(6): 1625-1632. doi: 10.1245/s10434-018-6452-3.
- [36] Kim YY, Lee J, Jeong WK, et al. Prognostic significance of sarcopenia in microsatellite-stable gastric cancer patients treated with programmed death-1 inhibitors[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(2): 457-466. doi: 10.1007/s10120-020-01124-x.
- [37] 马雕龙, 狐鸣, 苏阿德, 等. 机器人辅助胃癌根治术后腹腔感染的危险因素及预后分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(4):497-506. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.012.
- Ma DL, Hu M, Su AD, et al. Analysis of risk factors and prognosis of intra-abdominal infection after robotic-assisted radical gastric cancer resection[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2022, 31(4):497-506. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.04.012.
- [38] Sun XW, Xu JF, Chen XD, et al. Sarcopenia in patients with normal body mass index is an independent predictor for postoperative complication and long-term survival in gastric cancer[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(3):837-846. doi: 10.1111/cts.12940.
- [39] Tamandl D, Paireder M, Asari R, et al. Markers of sarcopenia quantified by computed tomography predict adverse long-term outcome in patients with resected oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(5): 1359-1367. doi: 10.1007/s00330-015-3963-1.
- [40] Wu WY, Dong JJ, Huang XC, et al. AWGS2019 vs EWGSOP2 for diagnosing sarcopenia to predict long-term prognosis in Chinese patients with gastric cancer after radical gastrectomy[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(18): 4668-4680. doi: 10.12998/wjcc.v9.i18.4668.

- [41] Lee JS, Kim YS, Kim EY, et al. Prognostic significance of CT-determined sarcopenia in patients with advanced gastric cancer[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0202700. doi: [10.1371/journal.pone.0202700](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202700).
- [42] Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, et al. Sarcopenia and Comorbidity in Gastric Cancer Surgery as a Useful Combined Factor to Predict Eventual Death from Other Causes[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(5):1160–1166. doi: [10.1245/s10434-018-6354-4](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6354-4).
- [43] Chen XY, Li B, Ma BW, et al. Sarcopenia is an effective prognostic indicator of postoperative outcomes in laparoscopic-assisted gastrectomy[J]. Eur J Surg Oncol, 2019, 45(6): 1092–1098. doi: [10.1016/j.ejso.2018.09.030](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.09.030).
- [44] Sierzega M, Chrzan R, Wiktorowicz M, et al. Prognostic and predictive implications of sarcopenia in Western patients undergoing gastric resections for carcinoma of the stomach[J]. J Surg Oncol, 2019, 120(3):473–482. doi: [10.1002/jso.25509](https://doi.org/10.1002/jso.25509).
- [45] Zhuang CL, Shen X, Zou HB, et al. EWGSOP2 versus EWGSOP1 for sarcopenia to predict prognosis in patients with gastric cancer after radical gastrectomy: analysis from a large-scale prospective study[J]. Clin Nutr, 2020, 39(7): 2301–2310. doi: [10.1016/j.clnu.2019.10.024](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.024).
- [46] Zhou CJ, Zhang FM, Zhang FY, et al. Sarcopenia: a new predictor of postoperative complications for elderly gastric cancer patients who underwent radical gastrectomy[J]. J Surg Res, 2017, 211:137–146. doi: [10.1016/j.jss.2016.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.12.014).
- [47] Zhuang CL, Dong QT, Shi HP, et al. Cachexia Versus Sarcopenia in Clinical Characteristics and Prognostic Value After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer: A Large-Scale Prospective Study[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(4): 2348–2358. doi: [10.1245/s10434-021-11084-w](https://doi.org/10.1245/s10434-021-11084-w).
- [48] Nishigori T, Tsunoda S, Okabe H, et al. Impact of sarcopenic obesity on surgical site infection after laparoscopic total gastrectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(4): 524–531. doi: [10.1245/s10434-016-5385-y](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5385-y).
- [49] Chen FF, Zhang FY, Zhou XY, et al. Role of frailty and nutritional status in predicting complications following total gastrectomy with D2 lymphadenectomy in patients with gastric cancer: a prospective study[J]. Langenbecks Arch Surg, 2016, 401(6): 813–822. doi: [10.1007/s00423-016-1490-4](https://doi.org/10.1007/s00423-016-1490-4).
- [50] Kudou K, Saeki H, Nakashima Y, et al. Prognostic significance of sarcopenia in patients with esophagogastric junction cancer or upper gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(7): 1804–1810. doi: [10.1245/s10434-017-5811-9](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5811-9).
- [51] Zheng ZF, Lu J, Zheng CH, et al. A novel prognostic scoring system based on preoperative sarcopenia predicts the long-term outcome for patients after R0 resection for gastric cancer: experiences of a high-volume center[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(7):1795–1803. doi: [10.1245/s10434-017-5813-7](https://doi.org/10.1245/s10434-017-5813-7).
- [52] Phillips SM. Nutritional supplements in support of resistance exercise to counter age-related sarcopenia[J]. Adv Nutr, 2015, 6(4): 452–460. doi: [10.3945/an.115.008367](https://doi.org/10.3945/an.115.008367).
- [53] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人肌少症口服营养补充中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(11): 1193–1197. doi: [10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.001). Society of Geriatrics of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Geriatrics. Chinese expert consensus on oral nutrition supplementation for sarcopenia of the elderly (2019)[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2019, 38(11): 1193–1197. doi: [10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.11.001).
- [54] Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2010, 11(6):391–396. doi: [10.1016/j.jamda.2010.04.014](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.014).
- [55] Orsso CE, Montes-Ibarra M, Findlay M, et al. Mapping ongoing nutrition intervention trials in muscle, sarcopenia, and cachexia: a scoping review of future research[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(3):1442–1459. doi: [10.1002/jcsm.12954](https://doi.org/10.1002/jcsm.12954).
- [56] Moryoussef F, Dhooge M, Volet J, et al. Reversible sarcopenia in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with imatinib[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2015, 6(4): 343–350. doi: [10.1002/jcsm.12047](https://doi.org/10.1002/jcsm.12047).
- [57] Yang QJ, Huo Y, Han YL, et al. Selumetinib attenuates skeletal muscle wasting in murine Cachexia model through ERK inhibition and AKT activation[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(2): 334–343. doi: [10.1158/1535-7163.MCT-16-0324](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0324).
- [58] Ito T, Ogawa R, Uezumi A, et al. Imatinib attenuates severe mouse dystrophy and inhibits proliferation and fibrosis-marker expression in muscle mesenchymal progenitors[J]. Neuromuscul Disord, 2013, 23(4):349–356. doi: [10.1016/j.nmd.2012.10.025](https://doi.org/10.1016/j.nmd.2012.10.025).
- [59] Bhardwaj G, Penniman CM, Jena J, et al. Insulin and IGF-1 receptors regulate complex I-dependent mitochondrial bioenergetics and super complexes via FoxOs in muscle[J]. J Clin Invest, 2021, 131(18):e146415. doi: [10.1172/JCI146415](https://doi.org/10.1172/JCI146415).

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式:肖海燕,刘婷,李岱,等.胃癌合并肌少症的研究进展[J].中国普通外科杂志,2022,31(8):1121–1128. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015)

Cite this article as: Xiao HY, Liu T, Li D, et al. Research progress of gastric cancer with concomitant sarcopenia[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(8):1121–1128. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.08.015)