

中国骨骼肌衰老标志物专家共识 (2024) 计划书



李代萍¹, 黄宁¹, 葛美玲¹, 刘晓蕾¹, 张勇², 田旭³, 尹鹏滨⁴, 刘勇⁵, 杨钟力¹,
岳冀蓉¹, 董碧蓉¹

1. 国家老年疾病临床医学研究中心/四川大学华西医院老年医学中心(成都 610041)
2. 疑难重症及罕见病全国重点实验室, 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院(北京 100101)
3. 广州生物岛实验室(广州 510005)
4. 解放军总医院第四医学中心骨科医学部, 国家骨科与运动康复临床医学研究中心(北京 100048)
5. 武汉大学生命科学院(武汉 430072)

【摘要】 随着我国人口老龄化的不断加剧, 老年人群的骨骼肌衰老严重影响国民健康并对公共卫生体系构成严峻挑战。及早发现骨骼肌衰老, 及早预警、预防和治疗骨骼肌衰老, 对实现健康老龄化具有重要意义。为筛选出一系列具有临床可操作性骨骼肌衰老生物标志物, 进一步规范骨骼肌衰老的早期识别和精准诊断, 多学科团队注册并撰写了本专家共识计划书, 以期规范共识制订, 提高共识制订透明化。

【关键词】 骨骼肌衰老; 生物标志物; 专家共识; 老龄化; 计划书

Chinese expert consensus on skeletal muscle aging biomarkers (2024): a protocol

LI Daiping¹, HUANG Ning¹, GE Meiling¹, LIU Xiaolei¹, ZHANG Yong², TIAN Xu³, YIN Pengbin⁴,
LIU Yong⁵, YANG Zhongli¹, YUE Jirong¹, DONG Birong¹

1. Department of Geriatrics and National Clinical Research Center for Geriatrics, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China
 2. State Key Laboratory for Complex, Severe, and Rare Diseases, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and School of Basic Medicine, Peking Union Medical College, Beijing 100005, P. R. China
 3. Guangzhou Bioland Laboratory, Guangzhou 510005, P. R. China
 4. Senior Department of Orthopedics, the Fourth Medical Center of PLA General Hospital, National Clinical Research Center for Orthopedics, Sports Medicine & Rehabilitation, Beijing 100048, P. R. China
 5. College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, P. R. China
- Corresponding author: YUE Jirong, Email: yuejirong11@hotmail.com; DONG Birong, Email: birongdong123@outlook.com

【Abstract】 With the continuous aging of the population in China, the aging of skeletal muscle in the elderly has seriously affected national health and poses a severe challenge to the public health system. Early detection of skeletal muscle aging, and early warning, prevention, and treatment are of great significance for achieving healthy aging. In order to select a series of clinically operable biomarkers for skeletal muscle aging, and to further standardize the early identification and precise diagnosis of skeletal muscle aging, a multidisciplinary team of experts has registered and written this protocol to provide a detailed introduction to the planning process for the development of the consensus.

【Key words】 Skeletal muscle aging; Biomarkers; Expert consensus; Aging; Protocol

1 专家共识制订背景

随着我国人口老龄化的不断加剧, 60 岁以上的

老年人口已达到 2.97 亿, 其中老年人群的肌少症患者病率为 6.8% ~ 18.5%, 在养老机构中高达 28.8%^[1]。肌少症及其相关肌肉功能的减退, 显著增加了老年人跌倒和死亡的风险, 严重影响其生活质量, 并可能导致全身多器官系统功能性衰退。因此, 及早发现骨骼肌衰老, 及早预警、预防和治疗骨骼肌衰老, 对实现健康老龄化具有重要意义。

DOI: 10.7507/1672-2531.202404140

基金项目: 四川省中央引导地方科技发展专项(编号: 2023ZYD0173)

通信作者: 岳冀蓉, Email: yuejirong11@hotmail.com; 董碧蓉, Email: birongdong123@outlook.com

骨骼肌衰老是一个复杂的生物学过程,涉及分子、细胞、器官、机体和群体等多维度、多层次的改变。骨骼肌衰老是指骨骼肌随增龄发生的结构和功能改变,主要表现为骨骼肌质量整体减少、肌纤维横截面积缩小、骨骼肌中脂肪沉积、骨骼肌纤维化增生、骨骼肌收缩功能受损、肌纤维类型比例变化、骨骼肌分泌功能减弱和骨骼肌代谢功能失调等^[2]。骨骼肌衰老标志物则是指能够准确预测“骨骼肌真实年龄”“骨骼肌结构”“骨骼肌功能”的标志物,可以用来判断骨骼肌衰老程度、评估抗衰老干预效果。寻找能够评估骨骼肌衰老程度的生物标志物,有助于精准判断骨骼肌的功能状态、预测骨骼肌衰老发生的风险。

目前已发表5份关于衰老标志物的专家共识,包括肝脏衰老标志物、血管衰老标志物、心脏衰老标志物、脑衰老标志物、骨骼衰老标志物^[3-7],但未有骨骼肌衰老标志物的相关专家共识发布。本专家共识旨在从骨骼肌功能、结构和体液三个维度,总结既往报道的骨骼肌衰老相关标志物,希望通过这些生物标志物能够精准判断骨骼肌衰老程度、评估抗衰老干预效果,以期为未来的研究提供重要的参考和指导,共同推动骨骼肌衰老相关疾病的预防、早期诊断和有效治疗策略的发展。

2 专家共识制订方法

本部专家共识严格遵循《世界卫生组织指南制订手册》^[8]、指南2.0清单^[9]和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[10]关于指南和共识的制订流程,采用欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)标准^[11]进行证据分级。参考指南研究与评价工具(appraisal of guidelines for research and evaluation II, AGREE II)^[12]和临床实践指南的科学性、透明性和适用性评价工具(scientificity, transparency, applicability, rankings, STAR)^[13]的具体要求,并按照卫生保健实践指南的报告规范(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[14]报告共识全文。专家共识制订流程见附件1,专家共识制订进度安排见附件2。

2.1 专家共识的制订机构

本专家共识由四川大学华西医院、生物岛实验室、武汉大学、中国科学院动物研究所和解放军总医院第四医学中心组织多学科专家共同制订。

2.2 专家共识工作组

根据参与临床实践工作组的具体要求^[15],设置

专家共识工作组,包括5个小组:指导委员会、秘书组、证据评价组、共识专家组和外审专家组。工作组的组成和主要职责详见附件3。

2.3 专家共识注册

本共识已在国际实践指南注册与透明化平台(international practice guidelines registry platform, IPGRP)进行双语注册,注册号为:PREPARE-2024CN552。

2.4 专家共识目的和范围

本共识拟定题目为《中国骨骼肌衰老标志物专家共识(2024)》,专家共识旨在为骨骼肌衰老评估提供一个多维度的生物标志物框架,从骨骼肌的功能、结构和体液三个关键维度出发,筛选出一系列具有临床可操作性的生物标志物,推动骨骼肌衰老相关疾病的预防、早期诊断和有效治疗策略的发展。本共识的目标人群为中国骨骼肌衰老患者。共识的使用人群为骨骼肌衰老领域基础研究人员、临床医生及其他医药卫生技术和管理人员。

2.5 利益冲突声明和基金资助

专家共识的工作组所有成员均需填写“中国骨骼肌衰老标志物专家共识(2024)利益冲突声明表”,提交指导委员会进行审核。报告利益冲突情况,无利益冲突者可参与共识制订全过程,若有利益冲突则由指导委员会根据利益冲突管理办法讨论后判定其参与程度。从以下4个方面规范管理利益冲突:确定利益声明人员、处理利益声明、评价利益冲突、报告利益冲突。共识制订过程中对所有成员进行利益冲突管理。

本共识未接受任何医药企业基金资助,由四川省中央引导地方科技发展专项(编号:2023ZYD0173)提供经费支持,经费主要用于专家咨询以及共识会议的召开。资助方不影响共识的制订过程、内容和发布。

2.6 临床问题的提出、收集与筛选

以访谈、问卷调查等形式收集临床医生和基础研究人员意见,按照P(population)、I(intervention)、C(comparison)、O(outcome)原则构建中国骨骼肌衰老相关标志物的临床问题和结局指标总条目。由共识指导委员会拟定初步骨骼肌衰老标志物的临床问题和结局指标。邀请共识专家组召开临床问题构建和结局指标遴选专项会议,对所有问题的重要程度进行评价。采用Likert 5级评分法进行重要性评分(5分制)。关键问题:平均分 ≥ 4 分,必须在共识中产生推荐意见;若平均分 ≤ 3 分,在本共识中不产生推荐意见;其余问题为一般重要问

题,是否产生推荐意见取决于推荐意见共识会议情况。

本共识纳入的临床问题见附件4。由共识指导委员会拟定初步的结局指标。对结局指标的重要性按照建议、评估、发展和评价的分级(grading of recommendations, assessment, development and evaluations, GRADE)工作组推荐方法^[16]进行评分。最终确定的结局指标见附件5。

2.7 证据的检索与筛选

检索数据库范围:PubMed、MEDLINE、Cochrane Library、Embase、WanFang Data、CNKI、CBM和VIP数据库及国际指南联盟、英国国家临床医学研究所、ACP Journal Club。同时补充检索临床试验注册平台和追溯纳入文献的参考文献,检索时间:从建库至2024年3月30日,语言:中、英文,以主题词和自由词形式进行检索。中、英文检索词、纳入排除标准及文献筛选流程见附件7。

证据评价组每2人一组进行独立检索,筛选文献,提取文献信息,记录检索所获文献以及最终纳入文献的数量。2名证据评价组成员根据纳排标准对文献进行筛选,并交叉核对;意见不一致时,通过讨论或由第3名评价员协助解决。

2.8 证据质量评价

临床实践指南质量评价采用AGREE II。系统评价偏倚风险评估采用偏倚风险评价工具(a measurement tool to assess systematic reviews, AMSTAR 2)量表^[17]。原始研究的偏倚风险评估根据不同研究类型分别采用以下评估工具:随机对照试验采用Cochrane偏倚风险评价工具(risk of bias 2, ROB 2.0)^[18],非随机对照试验采用非随机干预研究偏倚风险评价工具(risk of bias in non-randomized studies-of interventions, ROBINS-I)^[19],诊断性研究采用诊断准确性研究质量评价工具(quality assessment of diagnostic accuracy studies quality of evidence, QUADAS-2)^[20],队列研究和病例-对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)^[21],横断面研究和患病率研究采用美国卫生保健研究与质量管理处推荐的评价量表(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)^[22]。

2.9 证据质量及推荐强度分级

采用ESC方法(附件6)进行证据质量评价和等级划分,证据级别分为:A级、B级、C级。证据评价小组负责进行证据评价并在共识会议上进行报告。

2.10 形成推荐意见并达成共识

根据证据质量结合临床经验和利弊平衡等形成可能的推荐意见,并将推荐意见强度分为:I级、II a级、II b级、III级(附件7)。共识专家组成员通过德尔菲法对推荐意见达成共识(70%及以上),详细记录专家意见、处理情况及共识过程,最终以附件的形式呈现。推荐意见强度判定方法见附件8。

推荐意见达成共识后,交由指导委员会审定通过。指导委员会原则上不能对推荐意见进行增减或做较大的变更。

2.11 专家共识的撰写与外审

共识专家组的推荐意见完成后,由秘书组和证据评价组参照指南研究与评价工具AGREE II和临床实践指南的科学性、透明性和适用性评价工具STAR的具体要求,按照国际实践指南报告规范RIGHT规范化撰写共识全文的初稿。由外审专家组从赞同程度、表达清晰度和可行性3个方面进行意见反馈。收集外审专家组反馈意见后,指导委员会对反馈意见进行评审,指导秘书组和证据评价组修改初稿,形成终版专家共识。

2.12 专家共识的批准与发布

专家共识全文由指导委员会审定通过后发布。共识全文预计于2025年在相关领域期刊上发表。

2.13 专家共识的传播

发表后,工作组将通过以下几种方式对共识进行推广:①在国内外骨骼肌和衰老等相关领域的学术会议上进行报告,例如:中国衰老科学大会、全国骨骼肌生物学大会等;②举办骨骼肌衰老精准诊断学习班,组织临床医生、骨骼肌衰老领域基础研究人员等学习;③通过微信公众号等平台进行科普、简化版宣传;④在国内外知名医学期刊、网站、公众号上发表共识解读。后续将开展相关研究,了解共识传播情况,评价共识实施后对骨骼肌衰老诊断与临床实践的影响。

2.14 专家共识的更新

专家共识发布后将推荐意见相关证据信息进行及时跟进,后续根据证据情况决定是否启动更新。该共识预计每3~5年更新,共识更新满足以下几点:①出现新的重要高质量研究证据;②有新的高质量证据不支持共识现有的推荐意见,建议修改更新;③有新的高质量证据表明现有的推荐意见的安全性、适用人群、注意事项等发生变化。

3 专家共识的意义与价值

中国骨骼肌衰老标志物专家共识的制订具有

重要意义与价值, 不仅为预测和降低老年人骨骼肌衰老相关疾病风险提供了科学依据, 还为临床实践和研究工作提供了全面的指导。通过推荐一系列生物标志物, 本专家共识助力早期识别和监测肌肉质量和功能的变化, 使医生能够更精确地评估老年人的骨骼肌健康状况, 并及时采取预防和治疗措施, 从而有效延缓肌少症的进展。

共识综合了最新的科研成果和临床实践经验, 全面评估了涉及功能、结构和体液等多方面的衰老标志物, 并提出了一个系统性的框架, 将这些标志物分为三个维度, 以促进对衰老过程的系统理解和评估。此外, 共识还强调了跨学科合作的重要性, 鼓励生物学、老年医学、循证医学和营养学等领域的专家学者共同参与骨骼肌衰老的研究, 以整合不同领域的知识和技术, 推动创新性研究成果的产生。

最后, 专家共识的发布为政策制定和健康教育提供了科学依据。政府和卫生部门可以根据专家共识的建议, 有针对性地制定公共卫生政策, 提高公众对骨骼肌衰老及其健康影响的认识, 促进老年人群的健康维护和疾病预防, 为实现健康老龄化目标做出贡献。

参考文献

- Yang LJ, Wu GH, Yang YL, *et al.* Nutrition, physical exercise, and the prevalence of sarcopenia in elderly residents in nursing homes in China. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 4390-4399.
- Jing Y, Zuo Y, Yu Y, *et al.* Single-nucleus profiling unveils a geroprotective role of the FOXO3 in primate skeletal muscle aging. *Protein Cell*, 2023, 14(7): 497-512.
- Ding H, Chen S, Pan X, *et al.* Transferrin receptor 1 ablation in satellite cells impedes skeletal muscle regeneration through activation of ferroptosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(3): 746-768.
- Aging Biomarker Consortium, Zhang L, Guo J, *et al.* A framework of biomarkers for vascular aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium. *Life Med*, 2023, 2(4): 3.
- Aging Biomarker Consortium, Zhang WW, Che Y, *et al.* A biomarker framework for cardiac aging: the Aging Biomarker Consortium consensus statement. *Life Med*, 2023, 2(5): 3.
- Aging Biomarker Consortium, Jia YJ, Wang J, *et al.* A framework of biomarkers for brain aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium. *Life Med*, 2023, 2(3): 5.
- Aging Biomarker Consortium, Suo JL, Gan YB, *et al.* A framework of biomarkers for skeletal aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium. *Life Med*, 2023, 2(6): 1.
- WHO. WHO handbook for guideline development, 2nd ed. Vienna: World Health Organization, 2014: 1-167.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, *等.* 指南 2.0: 为成功制订指南而系统研发的全面清单. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(9): 1135-1149.
- 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, *等.* 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版). *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703.
- Sousa-Uva M, Head SJ, Thielmann M, *et al.* Methodology manual for European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) clinical guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(6): 809-816.
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, *et al.* The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*, 2016, 354: i4852.
- 杨楠, 赵巍, 潘畅, *等.* 针对临床实践指南科学性、透明性和适用性的评级工具研发. *中华医学杂志*, 2022, 102(30): 2329-2337.
- Chen Y, Yang K, Marušić A, *et al.* A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2): 128-132.
- 陈耀龙, 马艳芳, 周奇, *等.* 谁应该参与临床实践指南的制订. *协和医学杂志*, 2019, 10(5): 524-530.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 2016, 355: i4919.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, *et al.* QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8): 529-536.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- Rostom A, Dubé C, Cranney A, *et al.* Appendix D. Quality assessment forms. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2004.

收稿日期: 2024-04-25 修回日期: 2024-07-16

本文编辑: 熊鹰