四川大学学报（医学版） 2026，57（4）：1000－1008
J Sichuan Univ（Med Sci）

在线全文

运动训练联合β-羟基-β-甲基丁酸补充对老年衰弱患者躯体功能的影响*

蒋彦星[1,2,3]，杨浩伦[1,2,3]，尹子文[1,2,3]，张黎明[1,2,3]，王任杰[1,2,3△]

1. 四川大学华西医院 康复医学中心（成都 610041）；2. 四川大学华西医院 康复医学研究所（成都 610041）；
3. 康复医学四川省重点实验室（成都 610041）

【摘要】 **目的** 评估在多组分运动训练基础上，联合β-羟基-β-甲基丁酸（β-hydroxy-β-methylbutyrate, HMB）补充对老年衰弱患者躯体功能、肌肉质量及营养状态的额外疗效。**方法** 采用随机、双盲、安慰剂对照试验设计，将2023年3月—2025年3月就诊于四川大学华西医院的136例老年衰弱患者按1∶1随机分为干预组（n=68）和对照组（n=68）。干预组在运动训练基础上联合HMB钙盐补充（3 g/d，口服），对照组在接受同等运动方案的基础上服用麦芽糊精安慰剂，干预周期12周。分别于基线、干预4周及12周评估各指标。主要结局指标为简易体能状况量表（the Short Physical Performance Battery, SPPB）评分，次要结局指标包括六分钟步行试验（the 6-minute walk test, 6 MWT）、握力、改良Barthel指数（modified Barthel index, MBI）、计时起立-行走测试（timed up-and-go test, TUGT）、四肢骨骼肌指数（appendicular skeletal muscle index, ASMI）及血清白蛋白水平。**结果** 广义估计方程显示，SPPB总分具有显著的时间效应（Wald χ^2=235.867，P<0.001）、组间效应（Wald χ^2=8.148，P=0.004）和交互效应（Wald χ^2=13.846，P<0.001），表明干预组整体躯体功能改善幅度明显优于对照组。干预4周时，干预组SPPB总分、平衡功能评分、6 MWT、MBI及血清白蛋白水平优于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）；干预12周时，上述指标组间差异进一步扩大，干预组仍优于对照组（P<0.05）。此外，干预12周时，干预组步态评分及ASMI亦优于对照组（P<0.05），TUGT在12周时干预组低于对照组（P<0.05），但广义估计方程整体分析组间效应差异无统计学意义（P>0.05）。两组椅子起立评分及握力在各时间点差异均无统计学意义（P>0.05）。**结论** 在常规多组分运动训练基础上，联合HMB补充（3 g/d，持续12周）可进一步改善老年衰弱患者的躯体功能、肌肉质量和营养状态，为老年衰弱的非药物干预提供了新的循证依据。

【关键词】 β-羟基-β-甲基丁酸 运动训练 老年人 衰弱 功能状态

Effects of Exercise Training Combined With β-Hydroxy-β-Methylbutyrate Supplementation on Physical Function in Older Adults With Frailty

Jiang Yanxing[1,2,3], *Yang Haolun*[1,2,3], *Yin Ziwen*[1,2,3], *Zhang Liming*[1,2,3], *Wang Renjie*[1,2,3△].

1. *Department of Rehabilitation Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 2. *Rehabilitation Medicine Research Institute, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*; 3. *Sichuan Provincial Key Laboratory of Rehabilitation Medicine, Chengdu 610041, China*

△ Corresponding author

This study was supported by the Science and Technology Department of Sichuan Province (No. 2024JDKP0099).

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the additional effects of β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) supplementation combined with multicomponent exercise training on physical function, muscle mass, and nutritional status in older adults with frailty. **Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted. A total of 136 older adults with frailty admitted to West China Hospital, Sichuan University between March 2023 and March 2025 were enrolled and randomly assigned at a ratio of 1∶1 to an intervention group (n = 68) and a control group (n = 68). Participants in the intervention group received oral calcium HMB supplementation at 3 g/d in addition to exercise training, while those in the control group received maltodextrin placebo on top of the same exercise program. The intervention lasted 12 weeks. Assessments were performed at baseline and after 4 and 12 weeks. The primary outcome measure was the Short Physical Performance Battery (SPPB) score. Secondary outcome measures included the 6-minute walk test (6 MWT), handgrip strength, modified Barthel index (MBI), timed up-and-go test (TUGT), appendicular skeletal muscle index (ASMI), and

* 四川省科技厅项目（No. 2024JDKP0099）资助

△ 通信作者

出版日期：2026-07-20

serum albumin level. **Results** Generalized estimating equation analysis showed that SPPB total score had significant time effect (Wald χ^2 = 235.867, P < 0.001), group effect (Wald χ^2 = 8.148, P = 0.004), and interaction effect (Wald χ^2 = 13.846, P < 0.001), indicating greater overall improvement in physical function in the intervention group than that in the control group. After 4 weeks, the intervention group showed significantly better total SPPB score, balance score, 6MWT performance, MBI score, and serum albumin level than the control group did (all P < 0.05). These between-group differences further increased after 12 weeks, with the intervention group continuing to outperform the control group (all P < 0.05). Additionally, at week 12, the intervention group showed significantly better results than the control group did in gait score and ASMI (P < 0.05). Although TUGT was lower in the intervention group than that in the control group at week 12 in the single-timepoint comparison (P < 0.05), the generalized estimating equation analysis showed no significant group effect (P > 0.05). No significant differences were found between the two groups in chair stand test score or handgrip strength at any time point (P > 0.05). **Conclusion** Among older adults with frailty, HMB supplementation (3 g/day for 12 weeks) in addition to conventional multicomponent exercise training further improves physical function, muscle mass, and nutritional status. The findings provide new evidence-based support for nonpharmacological intervention for frailty in older adults.

[Key words] β-hydroxy-β-methylbutyrate　Exercise training　Older adults　Frailty　Functional status

老年衰弱是一种以生理储备下降和多系统功能失调为特征的老年综合征，表现为对应激源的易感性增加及维持稳态能力降低[1]。随着全球人口老龄化加剧，衰弱已成为威胁老年人健康的主要公共卫生问题。流行病学数据显示，社区老年人衰弱患病率约为10%～15%，而住院老年患者可达30%以上[2]。衰弱不仅显著增加跌倒、骨折、失能、住院及死亡风险，还带来巨大的医疗经济负担[3]。目前，衰弱被认为是一种可逆的临床状态，早期识别和干预可有效延缓甚至逆转其进展[4]。然而，针对老年衰弱的有效干预手段仍较为有限，亟需探索安全、有效的非药物干预策略。

运动训练和营养补充是预防和改善老年衰弱的主要方式[5]。多组分运动，特别是包含抗阻、有氧和平衡训练的运动方案，已被证实可改善躯体功能和肌肉力量[6]。Yang等[7]2024年发表的荟萃分析结论证实≥12周的多组分运动可使老年衰弱患者的衰弱状态降低超过20%，并显著改善步态速度和肌肉力量。此外，一项大型随机对照试验已证实多组分运动干预可有效预防衰弱老年人发生移动性残疾[8]。然而，有研究发现，单纯运动干预对老年患者肌量增加的影响往往是有限的[9]。营养干预方面，蛋白质补充虽被广泛推荐，但老年人群常存在食欲减退、咀嚼功能障碍及消化吸收能力下降等问题，单纯增加膳食蛋白质摄入往往也难以达到理想效果[10]。

β-羟基-β-甲基丁酸（β-hydroxy-β-methylbutyrate，HMB）是亮氨酸的活性代谢产物，可抑制蛋白分解和促进蛋白合成，可能具有克服老年人群合成代谢抵抗的作用[11]。然而，目前关于在运动训练基础上联合HMB补充对老年衰弱患者的临床疗效及安全性，尤其在中国人群中的证据仍较为缺乏[12]。鉴于此，本研究将采用随机、双盲、安慰剂对照试验设计，旨在评估在多组分运动训练基础上，联合HMB补充对老年衰弱患者躯体功能、肌肉质量及营养状态的额外疗效。

1　资料与方法

1.1　研究对象

前瞻性选取2023年3月—2025年3月期间就诊于四川大学华西医院老年医学中心及康复医学中心，诊断为衰弱的老年患者。纳入标准：年龄≥65岁；符合Fried衰弱表型标准（具备3项及以上：不明原因体质量下降、握力下降、疲乏、步速减慢、低体力活动）；可独立或在辅助下行走≥50 m；近3个月未参与规律运动训练；自愿签署知情同意书。排除标准：严重心功能不全（纽约心脏协会心功能分级Ⅲ～Ⅳ级）、肝功能不全（Child-Pugh分级B级及以上）、肾功能不全〔估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）< 30 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}〕；未控制的糖尿病〔糖化血红蛋白（glycated hemoglobin, HbA1c）> 8.5%〕；近3个月内发生急性心血管事件；严重骨关节疾病影响运动训练；正在服用糖皮质激素；对HMB成分过敏。本研究在ClinicalTrials.gov平台进行注册（注册号：NCT04953936），并经四川大学华西医院生物医学伦理审查委员会批准（2021年审第771号），批件有效期为一年。

1.2　试验设计

本研究为前瞻性随机、双盲、安慰剂对照干预临床试验。基于广义估计方程分析（3个时间点：基线、干预后4周、干预后12周；考虑组间效应、时间效应及交互效应），根据简易体能状况量表（Short Physical Performance

Battery, SPPB)评分变化，预设效应量f= 0.40(依据Cohen[13]、Faul等[14]的通用Cohen's f分级标准，Cohen效应量f= 0.40为干预类研究大效应阈值；既往RCT研究因单一HMB营养干预手段对躯体功能改善幅度有限，仅选取中等效应f= 0.25[15]；而本研究为标准化多组分运动叠加HMB双重干预，预期干预获益更大，故设定大效应f= 0.40)，检验水准α= 0.05、检验效能80%，经G*Power估算每组需59例，考虑15%脱落率，最终纳入136例(每组68例)，本研究采用意向性治疗分析(intention-to-treat analysis, ITT)与符合方案集分析(per-protocol, PP)，因无脱落及方案偏离病例，ITT与PP分析集一致，均为每组68例。计算机生成随机序列按1∶1分配至干预组与对照组。

干预组在多组分运动训练基础上联合HMB钙盐补充(3 g/d, 口服)，对照组在接受同等运动方案的基础上服用麦芽糊精安慰剂。干预周期12周，分别于基线、干预后4周、干预后12周评估。试验过程中，受试者、评估者(不参与治疗实施)及干预实施者均不知晓分组情况。本研究在四川大学华西医院康复医学中心和老年医学中心进行，所有干预措施和评估均由经过培训的康复治疗师实施，以确保措施的规范性。研究流程见图1。

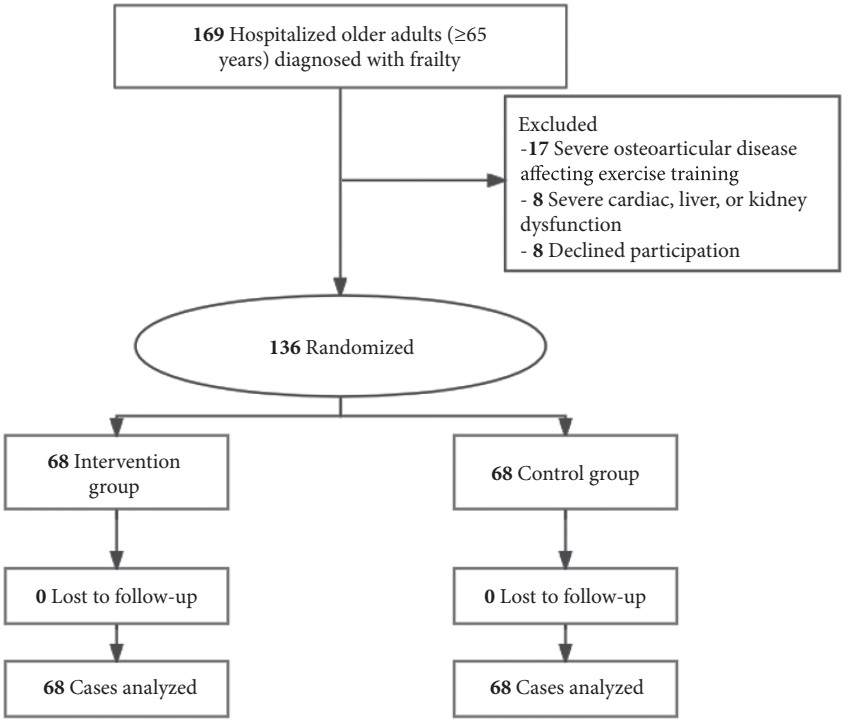


图 1 研究流程图

Fig 1 Study flowchart

1.3 干预方法

干预组：在多组分运动训练基础上联合HMB钙盐补充(3 g/d, 分3次随餐服用，每次1 g)。运动训练为多组分方案，每次40 min，每周3次，共12周，该运动处方依据《衰弱老年人运动干预临床实践指南(2025版)》[16]及FITT-VP原则制定：(1)抗阻训练20 min，占比最高(约44%)，符合指南关于“多组分运动应以抗阻训练为核心模块”的推荐；(2)有氧训练15 min处于指南建议的衰弱老年人单次有氧训练起步范围(10 ~ 20 min)，兼顾心肺功能刺激与运动耐受性。考虑到衰弱老年人运动耐受性有限，单次总时长设定为40 min，具体训练内容包括：(1)肌力训练(20 min)：弹力带抗阻训练〔60% ~ 70% 1RM(one repetition maximum)，10 ~ 15次/组，2 ~ 3组〕；(2)有氧训练(15 min)：快走或固定自行车(50% ~ 70%心率储备，Borg评分12 ~ 14分)；(3)平衡训练(5 min)：单腿站立、脚跟-脚尖行走。

对照组：在多组分运动训练基础上联合口服等剂量麦芽糊精胶囊(外观、包装与HMB完全一致)。运动方案与HMB组完全相同。

《老年患者家庭营养管理中国专家共识(2024版)》[17]已将HMB列为改善肌少症老年人肌肉质量、力量和功能的A级推荐(证据级别：1级)，推荐剂量为3 g/d。本研究采用的HMB钙盐剂量与该共识推荐一致，且干预周期(12周)处于国际推荐的有效干预时长范围内(12 ~ 24周)[18]。

1.4 观察指标

所有数据均在干预前(基线)和干预4周、12周后由经

过统一培训与认证的独立评估员采集。采用标准化操作程序(standard operating procedure, SOP)确保测量方法的一致性。对关键指标(如SPPB评分)实施双人背对背独立评分及随机抽样复核,以最大限度减少评估偏倚。

1.4.1　主要结局指标

主要结局指标为SPPB[19]。采用标准流程评估躯体功能,包括3个动作:个体双脚并拢、半前后位和前后位站立的能力,常规步速测试(一般4 m)所需时间以及从椅子上站起坐下反复5次需要时间,这3个动作分别反映其平衡能力、步态和下肢力量强度。每个动作0 ~ 4分,总分0 ~ 12分,分值越高功能越好。

1.4.2　次要结局指标

六分钟步行试验(6-minute walk test, 6 MWT):评估受试者6 min内以自身能耐受的最快速度步行的最大距离,反映机体有氧运动能力和耐力水平。测试在平坦直线走廊上进行,测量6 min内步行的总距离,单位为m,距离越长提示运动耐力越好。

握力测试:使用Jamar液压握力计测量上肢肌力。受试者取坐位,肩内收、中立位,肘关节屈曲90°,前臂中立位,腕关节保持0° ~ 30°伸展位。分别测量双侧握力,每侧测量3次,取最大值。单位为kg,握力越大提示上肢肌肉力量越强。

改良Barthel指数(modified Barthel index, MBI):评估日常生活活动能力,包括进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、如厕、床椅转移、平地行走及上下楼梯等10项内容。总分0 ~ 100分,评分≥60分通常认为具备“基本生活自理能力”,分值越高提示独立性越好。

计时起立-行走测试(timed up-and-go test, TUGT):评估受试者的平衡能力、转移能力和步行能力。受试者从有扶手的标准椅子上起身,向前行走3 m,转身返回并坐回椅子,记录完成全过程所需时间。测试进行3次,取平均值。完成时间< 12 s提示跌倒风险低,≥12 s提示跌倒风险增高。

四肢骨骼肌指数(appendicular skeletal muscle index, ASMI):体质量使用InBody 770多频生物电阻抗仪测量。受试者空腹8 h后赤足站立,手握电极保持静止约60 s获取数据。ASMI计算公式为四肢骨骼肌量(kg)除以身高平方(m^2),单位为kg/m^2。男性ASMI< 7.0 kg/m^2、女性ASMI< 5.4 kg/m^2提示肌肉量减少。

血清白蛋白:通过检测空腹静脉血血清白蛋白水平,评估营养状态和内脏蛋白储备。正常参考范围35 ~ 50 g/L, < 35 g/L提示低蛋白血症,数值越低提示蛋白质营养不良程度越重。

1.5　统计学方法

本研究使用SPSS 27.0进行统计学分析。计数资料以例数(%)表示,两组间比较采用χ^2检验;本研究计量资料经S-W检验均不服从正态分布,以中位数(四分位间距)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U检验;采用广义估计方程评估组间效应、时间效应及交互效应,P< 0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　研究对象及其基线特征

本研究于2023年3月—2025年3月期间共纳入136例老年衰弱患者,按1∶1随机分为干预组(n= 68)和对照组(n= 68)。所有受试者均完成12周干预及全部评估,无脱落病例,方案完成率为100%。

比较两组的基线资料(表1),结果显示两组基线资料差异均无统计学意义(P> 0.05)。

2.2　主要结局指标

结果见表2。基线时,干预组与对照组在SPPB总分及各维度评分方面差异均无统计学意义(P> 0.05)。

SPPB总分:广义估计方程显示,SPPB总分具有显著的时间效应(P< 0.001)、组间效应(P= 0.004)和交互效应

表 1　患者基线资料比较

Table 1　Comparison of baseline characteristics between the two groups

Variable	Control group (n = 68)	Intervention group (n = 68)	Z/χ^2	P
Sex/case (%)			χ^2 = 2.408	0.121
Male	26 (38.24)	35 (51.47)		
Female	42 (61.76)	33 (48.53)		
Age/yr., median (P_{25}, P_{75})	76.50 (69.00, 82.00)	76.00 (69.25, 82.00)	Z = 0.113	0.910
BMI/(kg/m^2), median (P_{25}, P_{75})	22.90 (20.53, 26.20)	25.50 (21.18, 27.68)	Z = 1.859	0.063
Number of comorbidities (median [P_{25}, P_{75}])	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 5.00)	Z = 0.872	0.383
Number of medications (median [P_{25}, P_{75}])	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (2.25, 5.00)	Z = 0.139	0.889
Fried frailty score (median [P_{25}, P_{75}])	4.00 (3.00, 5.00)	4.00 (3.00, 5.00)	Z = 0.712	0.476

BMI: body mass index. Between-group comparisons were performed using Mann-Whitney U test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables.

表 2 干预前后主要结局指标（SPPB）的比较

Table 2 Changes of primary outcome measures (SPPB) between the two groups

Variable	Group	*n*	Baseline	Week 4	Week 12
SPPB total score (median [P_{25}, P_{75}])	Control	68	7.00 (6.00, 8.00)	8.00 (7.00, 9.00)	9.00 (8.00, 9.75)
	Intervention	68	7.00 (6.00, 8.00)	8.50 (8.00, 9.00)	10.00 (9.00, 11.00)
	Z		0.232	2.675	4.385
	P		0.817	0.007	< 0.001
	Time effect			Wald χ^2 = 235.867, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 8.148, *P* = 0.004	
	Interaction			Wald χ^2 = 13.846, *P* < 0.001	
Balance score (median [P_{25}, P_{75}])	Control	68	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)
	Intervention	68	2.00 (2.00, 3.00)	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)
	Z		1.394	2.809	2.581
	P		0.163	0.005	0.010
	Time effect			Wald χ^2 = 50.708, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 8.771, *P* = 0.003	
	Interaction			Wald χ^2 = 7.101, *P* = 0.029	
Gait score (median [P_{25}, P_{75}])	Control	68	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)
	Intervention	68	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)	4.00 (3.00, 4.00)
	Z		0.031	0.567	3.062
	P		0.975	0.571	0.002
	Time effect			Wald χ^2 = 89.913, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 2.700, *P* = 0.100	
	Interaction			Wald χ^2 = 6.435, *P* = 0.040	
Chair stand score (median [P_{25}, P_{75}])	Control	68	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 3.00)	3.00 (3.00, 4.00)
	Intervention	68	2.00 (2.00, 3.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (3.00, 4.00)
	Z		1.215	1.176	1.437
	P		0.224	0.240	0.151
	Time effect			Wald χ^2 = 111.420, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 0.142, *P* = 0.706	
	Interaction			Wald χ^2 = 6.557, *P* = 0.038	

SPPB: Short Physical Performance Battery. Between-group comparisons at each time point were performed using Mann-Whitney *U* test. Longitudinal changes were analyzed using generalized estimating equations (GEE).

（*P*< 0.001），表明两组整体躯体功能均随时间改善，干预组整体躯体功能改善幅度明显优于对照组。干预4周时，干预组SPPB总分高于对照组（*P*= 0.007）；干预12周时，组间差异进一步扩大（*P*< 0.001）。

平衡功能：广义估计方程显示，平衡评分具有显著的时间效应（*P*< 0.001）、组间效应（*P*= 0.003）和交互效应（*P*= 0.029），表明两组平衡功能均随时间改善，且干预组改善幅度明显大于对照组。干预4周时，干预组平衡功能评分优于对照组（*P*= 0.005）；干预12周时，组间差异仍有统计学意义（*P*= 0.010）。

步态评分：广义估计方程显示，步态评分具有显著的时间效应（*P*< 0.001）和交互效应（*P*= 0.040），但组间效应不显著（*P*= 0.100）。交互效应显著表明两组步态功能的改善趋势不同，干预组在12周时改善更为明显。干预4周时，两组差异无统计学意义（*P*= 0.571）；干预12周时，干预组步态评分高于对照组（*P*= 0.002）。

椅子起立评分：广义估计方程显示，椅子起立评分具有显著的时间效应（*P*< 0.001）和交互效应（*P*= 0.038），但组间效应不明显（*P*= 0.706），表明两组椅子起立功能均随时间改善，但整体组间差异不明显。干预4周和12周时两组间差异均无统计学意义（*P*= 0.240，*P*= 0.151）。

2.3 次要结局指标

结果见表3、表4。基线时，干预组与对照组各次要结局指标差异均无统计学意义（*P*> 0.05）。

6 MWT：广义估计方程显示，6 MWT具有显著的时间效应（*P*< 0.001）、组间效应（*P*= 0.016）和交互效应（*P*< 0.001），表明干预组运动耐力改善幅度明显大于对照组。干预4周时，干预组优于对照组（*P*= 0.004）；干预12周时，组间差异进一步扩大（*P*= 0.001）。

握力：广义估计方程显示，握力具有显著的时间效应（*P*< 0.001）和交互效应（*P*< 0.001），但组间效应不明显（*P*= 0.707），表明两组握力均随时间改善，但整体组间差异不明显。干预4周和12周时两组握力差异均无统计学意义（*P*= 0.637，*P*= 0.082）。

表 3　次要结局比较（6 MWT、握力和MBI）

Table 3　Comparison of secondary outcome measures between the two groups (6 MWT, handgrip, and MBI)

Variable	Group	*n*	Baseline	Week 4	Week 12
6 MWT/m, median (P_{25}, P_{75})	Control	68	250.80 (208.90, 288.23)	256.00 (217.35, 295.05)	262.20 (222.43, 300.60)
	Intervention	68	258.20 (206.43, 297.10)	285.20 (231.03, 321.53)	296.20 (242.55, 335.40)
	Z		0.847	2.853	3.360
	P		0.397	0.004	0.001
	Time effect			Wald χ^2 = 5 577.111, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 5.844, *P* = 0.016	
	Interaction			Wald χ^2 = 739.937, *P* < 0.001	
Handgrip/kg, median (P_{25}, P_{75})	Control	68	15.55 (11.65, 20.03)	18.70 (14.55, 22.90)	20.30 (15.93, 24.30)
	Intervention	68	15.30 (10.20, 20.68)	17.80 (13.65, 23.08)	21.40 (16.73, 26.75)
	Z		0.242	0.472	1.737
	P		0.809	0.637	0.082
	Time effect			Wald χ^2 = 1 280.063, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 0.141, *P* = 0.707	
	Interaction			Wald χ^2 = 104.628, *P* < 0.001	
MBI (median [P_{25}, P_{75}])	Control	68	73.00 (68.00, 79.75)	75.00 (68.00, 81.00)	77.00 (71.00, 84.75)
	Intervention	68	75.00 (69.00, 80.00)	78.00 (72.00, 84.75)	84.00 (79.25, 90.00)
	Z		1.314	2.764	5.047
	P		0.189	0.006	<0.001
	Time effect			Wald χ^2 = 989.834, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 12.401, *P* < 0.001	
	Interaction			Wald χ^2 = 149.894, *P* < 0.001	

6 MWT: 6-minute walk test; handgrip: handgrip strength; MBI: modified Barthel index. Between-group comparisons at each time point were performed using Mann-Whitney *U* test. Longitudinal changes were analyzed using generalized estimating equations (GEE).

表 4　次要结局比较（TUGT、ASMI和血清白蛋白）

Table 4　Comparison of secondary outcomes between two groups (TUGT, ASMI, and Albumin)

Variable	Group	*n*	Baseline	Week 4	Week 12
TUGT/s, median (P_{25}, P_{75})	Control	68	12.70 (10.13, 15.58)	12.00 (9.35, 14.93)	10.90 (8.75, 14.30)
	Intervention	68	13.75 (10.28, 15.68)	12.30 (9.08, 15.65)	9.75 (7.83, 12.83)
	Z		0.740	0.176	1.996
	P		0.459	0.860	0.046
	Time effect			Wald χ^2 = 291.428, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 0.164, *P* = 0.686	
	Interaction			Wald χ^2 = 23.675, *P* < 0.001	
ASMI/(kg/m^2), median (P_{25}, P_{75})	Control	68	5.57 (4.56, 6.79)	6.08 (4.88, 7.00)	6.29 (5.34, 7.34)
	Intervention	68	5.82 (4.76, 6.58)	6.14 (5.30, 7.58)	7.12 (6.18, 7.48)
	Z		0.302	1.382	2.191
	P		0.762	0.167	0.028
	Time effect			Wald χ^2 = 120.984, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 2.261, *P* = 0.133	
	Interaction			Wald χ^2 = 4.373, *P* = 0.112	
Albumin/(g/L), median (P_{25}, P_{75})	Control	68	35.75 (30.63, 39.98)	39.40 (33.60, 43.03)	42.90 (38.98, 47.70)
	Intervention	68	36.50 (34.10, 39.10)	40.30 (37.33, 43.28)	45.50 (42.20, 49.50)
	Z		1.001	2.009	2.792
	P		0.317	0.045	0.005
	Time effect			Wald χ^2 = 850.060, *P* < 0.001	
	Group effect			Wald χ^2 = 5.808, *P* = 0.016	
	Interaction			Wald χ^2 = 5.416, *P* = 0.067	

TUGT: timed up-and-go test; ASMI: appendicular skeletal muscle index. Between-group comparisons at each time point were performed using Mann-Whitney *U* test. Longitudinal changes were analyzed using generalized estimating equations (GEE).

MBI: 广义估计方程显示, MBI具有显著的时间效应（*P*< 0.001）、组间效应（*P*< 0.001）和交互效应（*P*< 0.001），表明干预组日常生活独立性改善明显优于对照组。干预4周时，干预组MBI评分高于对照组（*P*= 0.006）；干预12周时，组间差异进一步扩大（*P*< 0.001）。

TUGT: 广义估计方程结果显示, TUGT具有显著的时间效应（*P*< 0.001）和交互效应（*P*< 0.001），不存在组间效应（*P*= 0.686），交互效应显著表明两组TUGT的改善趋

势不同，干预组在12周时改善更为明显。干预4周时，两组TUGT差异无统计学意义（$P>0.05$）；干预12周时，干预组TUGT低于对照组（$P<0.05$）。

ASMI：广义估计方程显示，ASMI具有显著的时间效应（$P<0.001$），但无明显组间效应（$P=0.133$）和交互效应（$P=0.112$），表明两组肌肉量均随时间增加，但组间增长趋势差异不明显。干预4周时，两组ASMI差异无统计学意义（$P=0.167$）；干预12周时，干预组ASMI高于对照组（$P=0.028$）。

血清白蛋白：广义估计方程显示，白蛋白具有显著的时间效应（$P<0.001$）和组间效应（$P=0.016$），但交互效应不明显（$P=0.067$），表明干预组营养状态改善更优。干预4周时，干预组血清白蛋白水平高于对照组（$P=0.045$）；干预12周时，组间差异进一步扩大（$P=0.005$）。

综上所述，干预组对6 MWT、MBI及血清白蛋白的改善优势在4周即可显现并持续至12周，对TUGT和ASMI的提升优势则需更长的干预周期，至12周才出现明显的组间差异，而干预组对握力未产生明显影响。

3 讨论

目前，关于运动训练联合HMB补充对老年衰弱或肌少症患者的干预研究，国内外均处于探索阶段[15, 20-21]，且已有研究多聚焦于肌少症或衰弱前期人群，运动方案以单一抗阻训练为主，针对符合Fried衰弱表型标准的老年衰弱患者，采用多组分运动（抗阻+有氧+平衡）联合HMB干预的高质量随机对照试验在国内尚属少见。本研究目的为评估多组分运动训练联合HMB补充对老年衰弱患者躯体功能、肌肉质量及营养状态的额外疗效，是一项随机、双盲、安慰剂对照试验。核心发现表明，在同等运动训练基础上，联合HMB补充可在12周内显著改善老年衰弱患者躯体功能、运动耐力、日常生活独立性及营养状态，且对ASMI的促进作用需至少12周方可显现。这些结果提示，HMB营养补充可有效克服老年人群的合成代谢抵抗，进一步提高运动训练的功能获益。

3.1 HMB对躯体功能各维度的临床意义

SPPB是目前国际公认的老年衰弱及肌少症领域评估躯体功能的金标准，能全面反映衰弱老人下肢功能、移动能力和跌倒风险[22]。本研究发现多组分运动训练联合HMB补充对SPPB各维度的改善呈现明显的时间效应，干预12周时干预组SPPB总分较基线提高约3分，且较对照组提高约1分。既往研究表明，SPPB评分每提高1分，跌倒风险可降低约12%[23]，提示该差异具有明确的临床意义。

本研究结果显示，平衡功能在干预4周即出现明显组间差异，提示HMB可能通过快速优化神经肌肉控制、增强本体感觉敏感性及改善姿势稳定性而早期获益。这一发现与既往关于多组分运动可快速改善感觉-运动整合的研究方向一致[24]。步态评分未见明显分组主效应，但分组与时间存在显著交互效应，两组步态改善轨迹不同；时点分层比较显示，4周时两组无明显差异，12周干预组步态评分明显优于对照组，提示步态功能提升存在延迟效应，需要长期干预实现肌肉力量积累与神经肌肉协调重塑，短期干预难以观察到组间获益差异。

值得注意的是，椅子起立评分虽存在时间效应和交互效应，但无明显组间效应，无论是干预后4周还是12周，组间差异均无统计学意义。这一结果可能反映了该测试对下肢爆发性力量的高度依赖性，而本研究采用的弹力带抗阻训练（60% ~ 70% 1RM，10 ~ 15次/组）更侧重于肌肉耐力而非最大功率输出。既往研究表明，阻力训练联合平衡训练是改善肌少症患者坐-站转移功能最有效的干预措施之一，而本研究采用的弹力带训练可能因缺乏足够的爆发力训练成分或强度进阶不足，未能充分激活改善该功能所需的神经肌肉适应[25]。

3.2 肌肉质量与营养状态的协同改善

ASMI通过生物电阻抗法测定，是反映四肢骨骼肌质量的客观体成分指标。在12周时干预组明显高于对照组，证实了多组分运动训练联合HMB补充可显著促进肌肉肥大。这一发现符合HMB的药理机制：作为亮氨酸的关键活性代谢产物，HMB可通过抑制肌蛋白泛素-蛋白酶体途径分解、激活mTOR信号通路促进肌蛋白合成，并可能通过抑制炎症因子（如肿瘤坏死因子α、白细胞介素6）减轻衰老相关的慢性低度炎症[20]。由于肌肉组织的重塑周期通常需要8 ~ 12周，ASMI的显著改善出现在干预后12周符合生理学预期[26]。但是需注意：12周单时点ASMI组间比较仅为横断面时点分析，未校正纵向重复测量相关性；GEE纳入全部时间点纵向数据，反映全程整体干预效应，二者结论存在差异，应以GEE整体分析结果为主要推断依据，单一节点阳性结果存在Ⅰ类错误可能性。

血清白蛋白作为内脏蛋白储备和整体营养状态的实验室标志物，可敏感反映短期蛋白质营养干预的生化效应。监测白蛋白水平有助于从代谢层面解释HMB补充的早期作用机制，并为营养干预的及时性提供客观依据[27]。值得注意的是，在本研究中血清白蛋白的改善（4周即显现）早于肌肉量（ASMI）的显著变化（12周），这种时间差符合生理学逻辑，可能与血浆蛋白的合成响应通常快于肌肉组织的结构性重塑有关[28]。

3.3 运动能力与日常生活能力的获益

6 MWT是老年康复领域评估亚极量有氧运动耐力及

心肺功能储备的经典指标[18]。本研究结果显示, 6 MWT从4周起即显示干预组优势并持续至12周, 反映了运动耐力与移动能力的早期且持续改善。更为重要的是, 干预组MBI在4周时即明显高于对照组, 至12周时差异进一步扩大, 表明躯体功能的客观提升已转化为实际日常生活活动独立性的增强。MBI作为评估基本日常生活活动能力的金标准, 其评分变化直接反映患者是否真正实现了“生活自理”这一核心目标[29]。

本研究发现, TUGT在12周时干预组明显低于对照组, 但广义估计方程分析显示TUGT虽具有显著的时间效应和交互效应, 组间效应却无明显差异。提示两组TUGT均随时间改善, 但整体而言干预组未明显优于对照组。这一改善可能与下肢肌力增强及神经肌肉协调性提高有关[30], 对于衰弱老年人这一跌倒高危群体, TUGT不仅反映下肢肌力和神经肌肉协调性, 更直接关系到患者的安全预后, 具有独特的临床预警价值[31]。

握力作为Fried衰弱表型标准的五个维度之一, 被视为反映整体肌肉功能状态和全身营养状况的可靠替代指标, 其下降与死亡、住院及失能风险独立相关[32]。尽管多组分运动训练联合HMB补充显著改善了整体躯体功能和下肢功能, 但握力始终未显示组间差异。可能的解释包括: (1)干预方案以上肢肌耐力训练为主(弹力带训练), 而非握力特异性训练; (2)握力受遗传、性别、既往职业活动及神经驱动因素影响较大, 对短期营养补充的响应可能不如功能性指标敏感[33]。未来干预如需全面改善握力, 应增加握力特异性训练(如握力器渐进负荷)。

3.4　小结与局限性

综上, 本研究发现, 在常规多组分运动训练基础上, 联合HMB补充(3 g/d, 至少持续12周)可进一步改善老年衰弱患者的躯体功能、肌肉质量和营养状态, 为老年衰弱的非药物干预提供了新的循证依据。

本研究局限性包括: (1)12周的干预周期相对较短, 无法评估长期效果及停药后的效应维持。(2)虽采用双盲设计, 但HMB与安慰剂的口感或胃肠道耐受性差异理论上可能影响受试者的心理预期, 尽管本研究未观察到依从性差异。(3)未采用双能X线吸收法或CT测量肌肉质量, 生物电阻抗法的精确度可能受水合状态影响。(4)未系统监测日常膳食蛋白质摄入及炎症标志物, 无法完全排除背景营养状态或炎症水平对研究结果的混杂影响。(5)单中心设计可能限制结果的普遍适用性。未来研究需开展多中心、更长周期的随访, 并纳入硬终点指标(如跌倒发生率、住院率、死亡率)以进一步验证多组分运动训练联合HMB补充的长期临床价值。(6)本研究设计未包含无运动对照组, 因此无法直接评估运动训练本身的独立效应, 未来研究可设计2×2析因试验(运动×HMB), 以全面评估主效应及交互作用。(7)未来干预方式上可加入更多改善握力及爆发力的训练方式。(8)本研究在设计阶段未预先制定多重比较校正方案, 多次重复统计检验会提升 I 类错误发生风险, 故本研究仅作为探索性分析。

*　　*　　*

作者贡献声明　蒋彦星负责论文构思、数据审编、正式分析、研究方法、软件、可视化、初稿写作和审读与编辑写作, 杨浩伦和尹子文负责调查研究和研究项目管理, 张黎明负责提供资源和监督指导, 王任杰负责经费获取和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution　Jiang Yanxing is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, software, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. Yang Haolun and Yin Ziwen are responsible for investigation and project administration. Zhang Liming is responsible for resources and supervision. Wang Renjie is responsible for funding acquisition and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests　All authors declare no competing interests.

参　考　文　献

[1] Fried L P, Tangen C M, Walston J, *et al*. Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001, 56(3): M146. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.

[2] O'caoimh R, Sezgin D, O'donovan M R, *et al*. Prevalence of frailty in 62 countries across the world: a systematic review and meta-analysis of population-level studies[J]. Age Ageing, 2021, 50(1): 96. DOI: 10.1093/ageing/afaa219.

[3] Cruz-Jentoft A J, Sayer A A. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2636. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9.

[4] Kolle A T, Lewis K B, Lalonde M, *et al*. Reversing frailty in older adults: a scoping review[J/OL]. BMC Geriatr, 2023, 23(1): 636. https://link.springer.com/article/10.1186/s12877-023-04309-y.

[5] Park S H, Lee H. Effectiveness of combined exercise and nutrition interventions in preventing and improving sarcopenia in frail or healthy older adults: a systematic review[J]. Res Gerontol Nurs, 2023, 16(6): 263. DOI: 10.3928/19404921-20230817-03.

[6] Li Y, Gao Y, Hu S, *et al*. Effects of multicomponent exercise on the muscle strength, muscle endurance and balance of frail older adults: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. J Clin Nurs, 2023, 32(11/12): 2608. DOI: 10.1111/jocn.16196.

[7] Yang X, Li S, Xu L, *et al*. Effects of multicomponent exercise on frailty status and physical function in frail older adults: A meta-analysis and systematic review[J/OL]. Exp Gerontol, 2024, 197: 112604. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S053155652400250X?via%3Dihub. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112604.

[8] Alowaydh S, Weerasekara I, Walmsley S, *et al*. Physical exercise for healthy older adults and those with frailty: what exercise is best and is there a difference? A systematic review and meta-analyses[J/OL]. Curr Gerontol Geriatr Res, 2024, 2024: 5639004. https://doi.org/10.1155/2024/5639004.

[9] Nilsson M I, Xhuti D, De Maat N M, *et al*. Obesity and metabolic disease

impair the anabolic response to protein supplementation and resistance exercise: a retrospective analysis of a randomized clinical trial with implications for aging, sarcopenic obesity, and weight management [J/OL]. Nutrients, 2024, 16(24): 4407. https://doi.org/10.3390/nu16244407.

[10] Hetherington M M, Thomas J M, Mcleod C J. "I see it very much as an end-of-life food": barriers to oral nutritional supplement adherence, views from healthy older adults[J/OL]. Appetite, 2024, 197: 107327. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666324001284?via%3Dihub. DOI: 10.1016/j.appet.2024.107327.

[11] Rathmacher J A, Pitchford L M, Stout J R, *et al*. International society of sports nutrition position stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB)[J/OL]. J Int Soc Sports Nutr, 2025, 22(1): 2434734. https://doi.org/10.1080/15502783.2024.2434734.

[12] Bear D E, Langan A, Dimidi E, *et al*. β-Hydroxy-β-methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2019, 109(4): 1119. DOI: 10.1093/ajcn/nqy373.

[13] Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.) [M]. London: Routledge, 1988: 274.

[14] Faul F, Erdfelder E, Lang A G, *et al*. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences[J]. Behav Res Methods, 2007, 39(2): 175. DOI: 10.3758/bf03193146.

[15] Yang C, Song Y, Li T, *et al*. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on older adults with sarcopenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. J Nutr Health Aging, 2023, 27(5): 329. DOI: 10.1007/s12603-023-1911-1.

[16] 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 中国老年护理联盟, 等. 衰弱老年人运动干预临床实践指南(2025版)[J]. 中华现代护理杂志, 2025, 31(36): 4901. DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20250418-02030.
National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine of Chinese Academy of Medical Sciences, China Gerontological Nursing Alliance, *et al*. Clinical practice guideline for exercise intervention in older adults with frailty (2025 edition)[J]. Chinese Journal of Modern Nursing, 2025, 31(36): 4901. DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20250418-02030.

[17] 中国老年医学学会营养与食品安全分会, 中国医师协会营养医师专业委员会, 四川大学华西医院临床营养科, 等. 老年患者家庭营养管理中国专家共识(2024版)[J]. 中国循证医学杂志, 2025, 25(1): 1. DOI: 10.7507/1672-2531.202409193.
Nutrition and Food Safety Branch of Chinese Geriatrics Society, Nutritional Physician Committee of Chinese Physicians Association, Department of Clinical Nutrition, West China Hospital, Sichuan University, *et al*. Chinese expert consensus on home nutrition administration for the elderly (2024 edition). Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2025, 25(1): 1. DOI: 10.7507/1672-2531.202409193.

[18] Boxer R, Kleppinger A, Ahmed T, *et al*. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure[J]. Congest Heart Fail, 2010, 16(5): 208. DOI: 10.1111/j.1751-7133.2010.00151.x.

[19] Jung H, 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. DOI: 10.1093/gerona/glab087.

[20] Peng L N, Cheng Y C, Yu P C, *et al*. Oral nutritional supplement with β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) improves nutrition, physical performance and ameliorates intramuscular adiposity in pre-frail older adults: a randomized controlled trial[J]. J Nutr Health Aging, 2021, 25(6): 767. DOI: 10.1007/s12603-021-1621-7.

[21] 刘雅茹, 朱鸣雷, 刘晓红, 等. β-羟基-β-甲基丁酸治疗肌少症的临床研究现状[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(4): 309. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.068.
Liu Y R, Zhu M L, Liu X H, *et al*. β-hydroxy-β-methylbutyrate in treatment of sarcopenia in the elderly: clinical research update[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2018, 17(4): 309. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.04.068.

[22] Goncalves R S S A, Ribeiro K M O B, Fernandes S G G, *et al*. Diagnostic accuracy of the Short Physical Performance Battery in detecting frailty and prefrailty in community-dwelling older adults: results from the PRO-EVA study[J/OL]. J Geriatr Phys Ther, 2023, 46(4): E127. https://www.ovid.com/jnls/jgpt/abstract/10.1519/jpt.0000000000000352~diagnostic-accuracy-of-the-short-physical-performance?redirectionsource=fulltextview.

[23] Amini R, Counseller Q, Taylor R, *et al*. Short physical performance battery and mediation of the effect of mild cognitive impairment on falls by community-dwelling older adults[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2022, 35(1): 59. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.21050145.

[24] Flores-Bello C, Correa-Muñoz E, Sánchez-Rodríguez M A, *et al*. Effect of exercise programs on physical performance in community-dwelling older adults with and without frailty: systematic review and meta-analysis [J/OL]. Geriatrics (Basel), 2024, 9(1): 8. https://doi.org/10.3390/geriatrics9010008.

[25] Shen Y, Shi Q, Nong K, *et al*. Exercise for sarcopenia in older people: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2023, 14(3): 1199. DOI: 10.1002/jcsm.13225.

[26] Chen L K, Hsiao F Y, Akishita M, *et al*. A focus shift from sarcopenia to muscle health in the Asian Working Group for Sarcopenia 2025 Consensus Update[J]. Nat Aging, 2025, 5(11): 2164. DOI: 10.1038/s43587-025-01004-y.

[27] Mailliez A, Guilbaud A, Puisieux F, *et al*. Circulating biomarkers characterizing physical frailty: CRP, hemoglobin, albumin, 25OHD and free testosterone as best biomarkers: results of a meta-analysis[J/OL]. Exp Gerontol, 2020, 139: 111014. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556520303624?via%3Dihub. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111014

[28] Trommelen J, Van Lieshout G A A, Nyakayiru J, *et al*. The anabolic response to protein ingestion during recovery from exercise has no upper limit in magnitude and duration *in vivo* in humans[J/OL]. Cell Rep Med, 2023, 4(12): 101324. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101324.

[29] Lee S Y, Kim D Y, Sohn M K, *et al*. Determining the cut-off score for the Modified Barthel Index and the Modified Rankin Scale for assessment of functional independence and residual disability after stroke[J/OL]. PLoS One, 2020, 15(1): e0226324. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226324.

[30] Rong W, Geok S K, Samsudin S, *et al*. Effects of strength training on neuromuscular adaptations in the development of maximal strength: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Sci Rep, 2025, 15(1): 19315. https://www.nature.com/articles/s41598-025-03070-z. DOI: 10.1038/s41598-025-03070-z.

[31] Long J W, Cai T P, Huang X Y, *et al*. Reference value for the TUGT in healthy older people: a systematic review and meta-analysis[J]. Geriatr Nurs, 2020, 41(3): 325. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2019.11.012.

[32] Hsieh M F, Wang S I, Hsieh H F, *et al*. Low muscle strength and mortality: key risk factors in the nationally representative dataset[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2025, 104(43): e45284. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12537101/. DOI: 10.1097/MD.0000000000045284.

[33] Quattrocchi A, Garufi G, Gugliandolo G, *et al*. Handgrip strength in health applications: a review of the measurement methodologies and influencing factors[J/OL]. Sensors (Basel), 2024, 24(16): 5100. https://doi.org/10.3390/s24165100.

(2026 – 03 – 31收稿, 2026 – 06 – 19修回)

编辑 余 琳

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*