综述

亮氨酸及HMB在肌肉衰减症配方食品中的作用研究进展

李楠[1,2],方海琴[1]
(1. 国家食品安全风险评估中心,北京 100022;2. 济南大学生物科学与技术学院,山东 济南 250022)

摘 要:肌肉衰减症是与年龄相关的退行性疾病,会增加老年人跌倒、失能及死亡风险。目前,营养补充是防治肌肉衰减症的主要措施之一。研究已证实,亮氨酸及其代谢产物β-羟基-β-甲基丁酸盐(HMB)具有促进肌肉蛋白产生、抑制肌肉蛋白降解的作用,是防治肌肉衰减症配方食品中的关键营养素,然而其最佳剂量反应关系尚不清楚。基于此,本文重点对亮氨酸及HMB对肌肉衰减症的关键作用及在肌肉衰减症配方食品中的应用现状进行综述。

关键词:亮氨酸;β-羟基-β-甲基丁酸盐;肌肉衰减症;配方食品;关键作用
中图分类号:R155 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-8456(2025)05-0488-06
DOI:10.13590/j.cjfh.2025.05.012

Research progress on the role of leucine and HMB in sarcopenia formula foods

LI Nan[1,2], FANG Haiqin[1]
(1. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; 2. School of Biological Science and Technology, University of Ji'nan, Shandong Ji'nan 250022, China)

Abstract: Sarcopenia is an age-related progressive disease that increases the risk of falls, disability and death in the elderly, and brings a heavy economic burden to families and society. At present, nutritional supplementation is the main prevention and treatment of sarcopenia. Studies have confirmed that leucine and its metabolite β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) can promote muscle protein production and inhibit muscle protein degradation, which is a key nutrient in sarcopenia formula foods. However, the optimal dose-response relationship is still unclear. This paper focuses on the key role of leucine and HMB in sarcopenia and its application in sarcopenia formula foods.

Key words: Leucine; β-hydroxy-β-methylbutyrate; sarcopenia; formula foods; key role

肌肉衰减症(简称肌少症,Sarcopenia)是一种与年龄相关的肌肉质量、力量及躯体功能下降的临床综合征[1]。这种进行性疾病会增加老年人跌倒、骨折、衰弱的风险[2],从而造成较大的社会经济负担。据欧洲老年人肌少症工作组报道,全球肌少症患病率为6%~12%,65岁及以上老年人患病率为14%~33%[3]。中国作为人口老龄化最严重的国家之一,相关数据显示肌少症在60岁及以上人群患病率为5.7%~23.9%,80岁以上人群肌少症患病率高达67.1%[4]。研究表明亮氨酸和β-羟基-β-甲基丁酸盐(β-hydroxy-β-methylbutyrate,HMB)是延缓肌肉衰减作用的关键营养素,目前关于亮氨酸及HMB的安全范围已有权威推荐,但其在肌肉衰减症配方食品中发挥的作用及最佳剂量反应关系还亟待研究。本文对亮氨酸及HMB对肌少症的作用和在肌肉衰减症配方食品中的应用现状进行综述,以期为肌少症的防治提供循证依据。

2 亮氨酸

2.1 亮氨酸概述

Proust于1819年首次从奶酪中分离获得亮氨酸(Leucine),之后Braconnot从肌肉与羊毛的酸水解物中分离得到其结晶并命名[5]。其化学式为$C_6H_{13}O_2N$,相对分子质量为131.18,化学名称是α-

收稿日期:2024-04-09
基金项目:特殊医学用途配方食品全链条标准体系研究项目(2022YFF1100605);优质蛋白质、亮氨酸和HMB在肌肉衰减症配方食品中适宜配比及关键作用研究项目(2022-F01);国家食品安全风险评估中心高层次人才队伍建设项目
作者简介:李楠 女 硕士生 研究方向为生物与医药 E-mail:1253199228@qq.com
通信作者:方海琴 女 研究员 研究方向为食品安全标准与应用营养 E-mail:fanghaiqin@cfsa.net.cn

氨基异己酸（L-亮氨酸），亮氨酸纯品呈白色或结晶性粉末状，味微苦，无臭味，其分子结构式如图1。亮氨酸是支链氨基酸，是体内重要的生酮氨基酸，与骨骼肌的合成密切相关，约占骨骼肌蛋白质中必需氨基酸的35%[5]。因在机体不能合成而必须从外源营养物质中获得，因此被称为必需氨基酸，主要来源于蛋白质含量高的肉、豆类、奶制品及鱼等食物[6]。

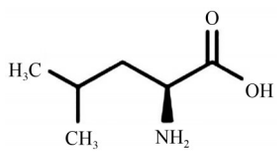

图1　亮氨酸结构式[5]

Figure 1　The structural formula of leucine

2.2　亮氨酸对肌肉蛋白质的调控作用

亮氨酸是骨骼肌发育中参与调节蛋白质代谢的重要氨基酸，具有促进骨骼肌组织发育，预防蛋白质过度降解的作用[5]。分子机制研究表明，亮氨酸作为肌肉蛋白质合成的刺激因子，可以活化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（Mammalian target of rapamycin，mTOR），mTOR主要有mTORC1和mTORC2两个复合体，其中mTORC1信号通路是调节肌肉蛋白质合成的主要信号通路，通过促进肌肉蛋白质翻译来促进肌肉蛋白质的合成[7]。亮氨酸可激活mTORC1，被激活的mTORC1对mRNA翻译起始因子4EBP1和S6K1磷酸化有促进作用[7]。4EBP1经磷酸化释放出eIF4E，形成eIF4G. eIF4E活性复合物，然后与mRNA结合启动蛋白质翻译过程，从而提高肌肉蛋白质的合成速率[7-8]。而S6K1被激活后可释放S6，S6参与到蛋白质翻译起始过程，进而促进蛋白质翻译，刺激蛋白质合成。此外，泛素化降解是骨骼肌蛋白减少的作用机制，主要通过泛素-蛋白酶体途径降解，蛋白酶体是由20S核心颗粒、19S调节颗粒以及11S调节颗粒构成的蛋白质复合物。亮氨酸可抑制肌肉蛋白酶体20S、19S及11S的表达，从而起到抑制肌肉蛋白泛素化降解的作用[8]。上述机制如图2所示。

机体中80%的亮氨酸参与蛋白质的合成，对肌肉蛋白发挥着积极的调控作用[9]。动物实验研究发现亮氨酸可以降低肌肉组织的减少，促进骨骼肌蛋白质的合成，且高剂量组比低剂量组效果更好[10]。此外，人体研究发现亮氨酸在人体肌肉蛋白质的合成中也发挥着相似作用。KATSANOS等[11]开展了不同剂量亮氨酸对青年和老年群体骨骼肌蛋白周转的作用研究，结果显示高剂量的亮氨酸可显著提高青年和老年人群骨骼肌蛋白质的周转速度。

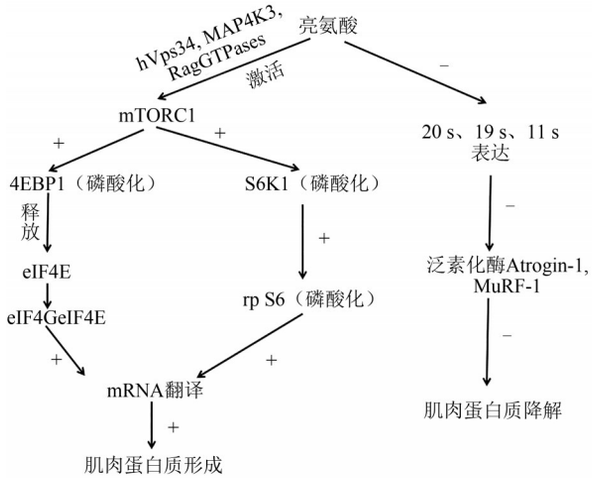

图2　亮氨酸调控肌肉蛋白质的分子机制

Figure 2　The molecular mechanism of leucine in regulating muscle protein

2.3　亮氨酸对肌肉衰减症的作用研究

必需氨基酸可作为评定一种蛋白质合成代谢潜力的重要指标，而其中的亮氨酸被认为是最有效的蛋白质合成刺激因子，在刺激肌肉蛋白合成的效果尤甚，目前亮氨酸已被认为一种增加肌肉质量和力量的营养补充剂，能促进肌肉合成，对肌少症具有积极效果。FRANCISCO等[12]对65岁及以上的老年人进行亮氨酸干预，发现亮氨酸不会对骨骼肌造成负面影响，能改善身体机能及呼吸肌功能，随后该团队又观察了亮氨酸对肌少症老年患者的干预效果，发现每天给予1.2~6 g的亮氨酸或富含亮氨酸的营养补充剂对肌少症非常有利；YOSHIHIRO等[13]对肌少症的脑卒中患者进行了为期8周的亮氨酸干预，结果显示其肌肉质量、力量及身体功能均显著提高；LIN等[14]研究发现亮氨酸不仅能增加老年群体的肌肉质量，还可改善其身体功能，且在75岁以下群体中的效果尤为明显。此外，还有大量研究有一致报道，均认为长期补充亮氨酸可改善肌肉功能，防止肌肉萎缩和促进伤口愈合，有利于肌肉质量和力量的提升。

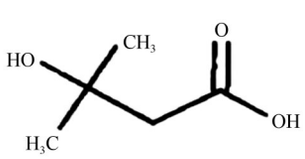

图3　HMB结构式[5]

Figure 3　The structural formula of HMB

3　HMB概述

3.1　HMB的定义及生成机制

HMB是亮氨酸在体内由其代谢产物α-酮异己酸（α-ketoisocaproic acid，KIC）产生的一种衍生物，

是亮氨酸发挥其生理功能的重要物质[9]，其结构式如图3。HMB的来源主要有外源性和内源性，外源性主要来源于日常膳食或含HMB的补充食品，内源性由亮氨酸代谢而来。亮氨酸首先与α-酮戊二酸（α-ketoglutarate，α-KG）在支链氨基酸转氨酶（Branched-chain amino-acid aminotransferase，BCAT）的催化作用下发生可逆的转氨基反应生成KIC[15]。因BCAT在肌肉组织中有较高表达，而在肝脏组织中无表达[15]，因此这一步反应发生在肝外组织。随后KIC在支链α-酮酸脱氢酶（Branched-chain α-keto acid dehydrogenase，BCKD）复合物催化下进行不可逆的氧化脱羧反应，因BCKD复合物活性在肝脏组织比在肌肉组织中高很多，所以这一步反应发生在肝脏组织，且主要分两种代谢途径进行。一条代谢途径发生在线粒体，KIC不可逆地被BCKD复合物氧化为异基辅酶A（Isoamyl acylcoenzyme A），再进一步分解代谢形成β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶A（β-hydroxy β-methyl glutaric acid acyl coenzyme A，HMG-CoA），参与细胞膜胆固醇的合成[9]。另一条代谢途径发生在细胞质，KIC在KIC二氧化酶催化下合成HMB，随后酯化成HMG-CoA，最终合成胆固醇，参与细胞膜的修复[9]，HMB在机体内的代谢途径如图4。因线粒体中KIC脱氢酶和细胞质中KIC二氧化酶的作用形式不同，达到相同反应常数所需底物浓度后者是前者的20倍，且线粒体中催化KIC的酶远高于细胞质，因此95% KIC的氧化发生在线粒体中，仅有5%的KIC在细胞质中合成HMB[9]。无论是外源性还是内源性的HMB都有10%~40%随尿液排出体外，剩下的经催化生成HMB-CoA。

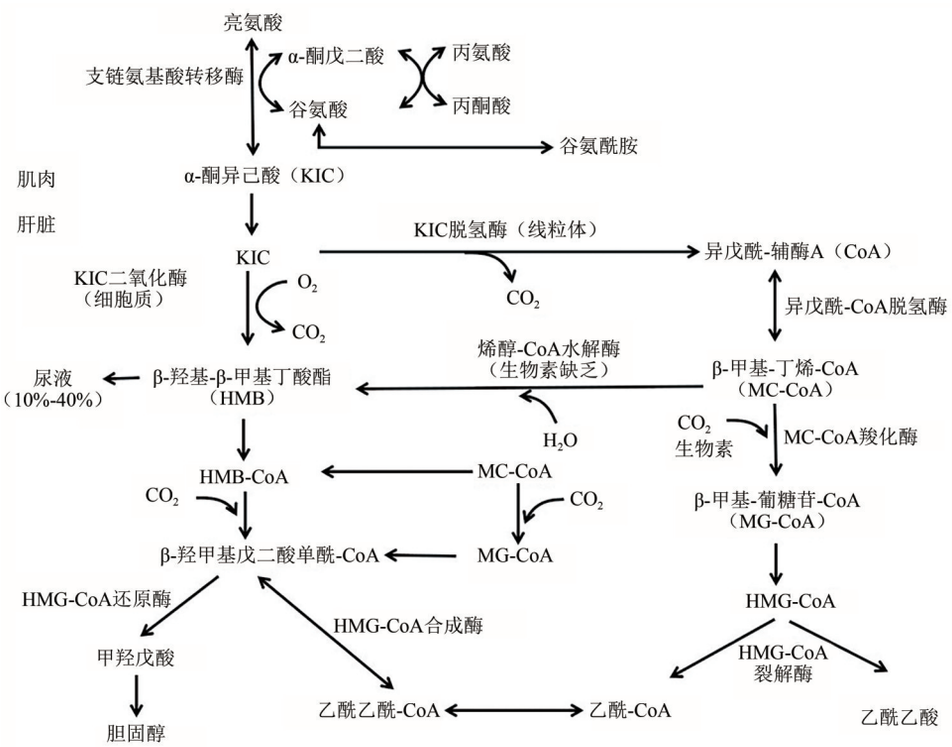

图4 HMB在机体内的代谢途径[9]

Figure 4 The metabolic pathway of HMB in the body[9]

3.2 HMB对肌肉蛋白质的调控作用

HMB作为亮氨酸的代谢物，具有与亮氨酸相似的作用，对肌肉蛋白的调控作用主要体现在可正向调节合成代谢信号通路来促进肌肉蛋白合成，负向调节降解代谢信号来抑制肌肉蛋白降解。目前多项研究从蛋白质合成和分解两方面分析了HMB调控肌肉代谢的可能机制。发现HMB促进肌肉蛋白质合成的可能机制有：（1）HMB通过增加生长激素和胰岛素生长因子-1 mRNA的表达，诱导成肌因子的激活，从而促进肌肉蛋白质的合成[16]；（2）HMB通过激活mTOR信号通路刺激蛋白合成，mTOR信号通路被激活后，提高了真核翻译起始因子4E-BP1和p70S6K的磷酸化水平，进而促进肌肉蛋白质的合成[7]；（3）HMB通过激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶和P1-3K/AKt通路，促进肌肉蛋白的合成[17]；（4）HMB通过上调卫星细胞增殖及成肌分化调节因子的表达，促进肌细胞增殖和分化[17]。HMB抑制蛋白质分解的作用机制可能有：（1）HMB可能通过降低负调节泛素-蛋白酶体通路及半胱天冬酶的活性来抑制蛋白质

分解[18]；(2)HMB可能通过降低溶酶体系统诱导的自噬过程来抑制肌肉蛋白的降解[18]；(3)核因子κB(Nuclear factor kappa B，NF-κB)能引起肌细胞内各种蛋白的降解，而HMB能抑制NF-κB的通路减缓肌肉衰减[18]。HMB可能的作用机制如图5所示。

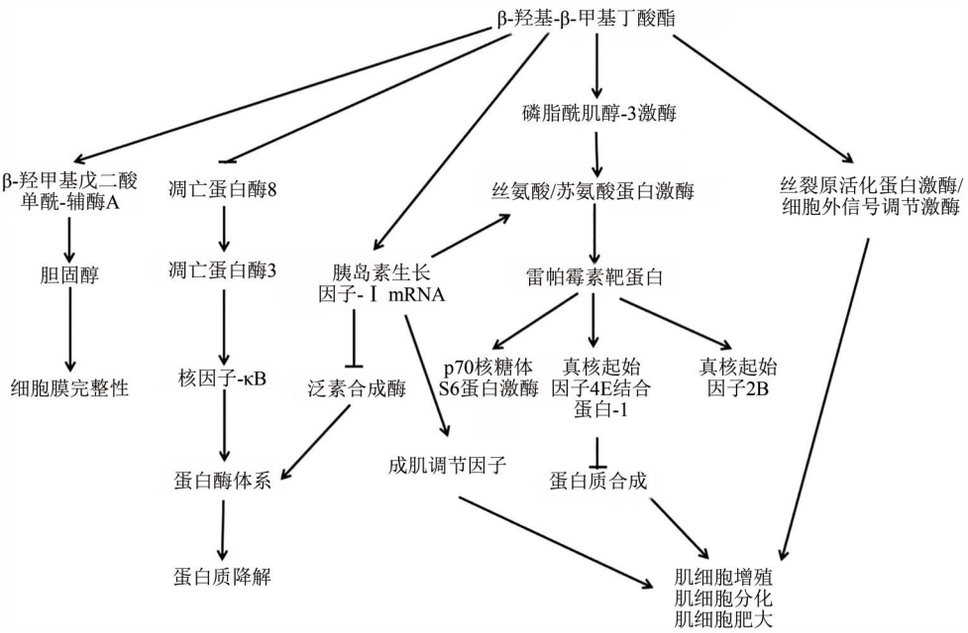

图5 HMB可能的作用机制

Figure 5 The possible mechanism of action of HMB

3.3 HMB对肌肉衰减症的作用研究

近年来，HMB在肌少症的治疗中得到国际医学界的高度重视，国内外大量动物和临床试验证明HMB对肌少症的防治起到促进肌肉蛋白质合成、抑制蛋白质分解从而抑制肌肉降解、降低骨骼肌脂肪含量、维持瘦体重、增加氧代谢、刺激卫星细胞从而增加肌肉再生等作用[19]。有综述[9,20]报道每天补充1.5 g或3 g HMB可提高肌肉质量、力量和躯体功能，多项Meta分析[21-22]显示每天补充1.5 g或3 g HMB可提高肌肉质量和力量。此外，有多项研究报道了HMB对肌肉质量、力量和躯体功能的影响。BAIER等[23]对104名老年人进行研究发现HMB组瘦体质量显著增加，蛋白质合成速率显著提高。STOUT等[24]研究显示HMB对瘦体质量、肌肉力量和功能均有正向影响。OKTAVIANA等[25]进行系统综述发现HMB可以改善肌少症或身体虚弱老年患者的躯体功能。然而，并非所有的研究都观察到了这种有益的效果，如有研究发现补充HMB联合运动对改善50~80岁成年人的肌肉力量没有影响或影响相当低，补充HMB联合运动疗法对改善肌肉质量的效果并不明显[26-27]。造成这些结果的影响可能是老年人基础代谢率较低，肌肉组织的代谢修复功能较弱，而运动可能在短时间内诱导肌肉蛋白水解进而造成骨骼肌损伤，这就会在一定程度上影响HMB对肌肉的有益效果。这也提示我们应开展更大规模的研究论证补充HMB与运动相结合对老年人肌肉质量的影响。

3.4 HMB的安全性

HMB的安全性是其作为膳食营养补充剂的前提，近年来，大量毒理学研究及临床研究均未发现HMB的相关不良反应。日本食品研究室通过开展细菌回复突变试验、体外哺乳类细胞染色体畸变试验、哺乳动物红细胞微核试验评估CaHMB的遗传毒性，结果均为阴性[28]；BAXTER等[29]进行90天经口毒性试验，结果表明CaHMB安全性较高。多位学者对HMB的安全性进行人体临床研究也发现HMB是安全的。KREIDER等[30]给抗阻力训练的机体补充糖、蛋白质、脂肪的同时，分别按0、3、6 g/d的剂量给予HMB补充，28天后临床化学分析显示31项血液和代谢指标均无显著影响。BAIER等[23]研究表明，HMB补充不会对机体的肝酶功能、脂质、肾功能或免疫系统造成不利影响。

HMB于1995年通过了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration)的一般公认安全评估(Generally Recognized as Safe，GRAS)，被批准为医用营养食品和特殊膳食，随后于2005年，CaHMB被确定为GRAS物质，并被批准可用于特殊医学用途配方食品(Food for special medical purpose，FSMP)和常规食品。欧盟和日本也分别于1997年和2009年将其纳入食品原料。2011年，我国原卫生部也将

CaHMB批准为新资源食品,可用于运动营养食品及FSMP,推荐量为每天不超过3 g,后于2017年将其使用范围扩大至饮料、乳及乳制品、可可制品、巧克力及巧克力制品、糖果、烘焙食品、运动营养食品和FSMP。由此可见,HMB的安全性是可以被肯定的。

4 亮氨酸、HMB在肌少症配方食品中的应用现状

近10年,国内外关于肌少症的各大指南和权威共识陆续公布。2010年,EWGSOP发布了肌少症诊疗指南;2011年,IWGS也公布了肌少症新共识;2014年AWGS发布了筛查诊断亚洲专家共识。我国也先后有“肌肉衰减综合征营养与运动干预中国专家共识(2015)”“老年人肌少症口服营养补充中国专家共识(2019)”等发布,各指南及权威共识普遍认为营养干预可提高肌肉蛋白的合成,改善肌肉力量和身体功能,预防和治疗肌少症。研究证实亮氨酸和HMB对肌少症具有积极影响,根据营养摄入和代谢的损耗比例计算,通常认为每日至少消耗2~3 g HMB可促进肌肉蛋白质合成[31]。但人体内仅有5%的亮氨酸能代谢成HMB,一个体质量70 kg的成年人一天只能产生0.2~0.4 g HMB[9],要想达到推荐剂量,约需消耗40~60 g的亮氨酸,通过食物摄入40~60 g的亮氨酸显然是难以实现的,所以额外补充亮氨酸和HMB尤为重要。国外已有用于增加肌肉蛋白合成的特医食品,如美国雅培的“EAS MUSCLE ARMOR”,其宣传为“减少肌肉细胞凋亡,增加蛋白质合成”,其配方中每30 g含有CaHMB 1.5 g。

我国肌肉衰减症配方食品尚在研发过程中,针对亮氨酸,年轻人推荐的最低摄入量是55 mg/kg/d[32],老年人尚且没有研究数据。其他证据表明食物中的亮氨酸含量与蛋白质的消化吸收速率共同决定了血浆亮氨酸峰值,其是肌肉蛋白合成的重要决定因素。然而血浆氨浓度升高会增加大脑氨浓度,这可能造成神经系统不良后果等,所以出于对亮氨酸的安全性考虑,目前最高量不应超过500 mg/kg/d[33]。此外,国内外多个临床研究提示,HMB补充对预防和改善肌少症效果显著,为保证个体安全,我国HMB的推荐量为≤3 g/d。但美国FDA在2009年已批准HMB使用量可增加到6 g/d,也有动物实验发现每日100 g的摄入量未出现显著副作用,人体试验发现即使服用高达6 g/d剂量的HMB 1个月对人体也无任何副作用[17]。因此亮氨酸和HMB在我国肌肉衰减症配方食品中的含量及最佳剂量反应关系亟待研究。

5 结论

肌少症已成为影响老年人健康的重要因素,营养补充是肌少症防治的主要措施。本文探讨了亮氨酸、HMB对肌少症的关键作用及在肌肉衰减症配方食品中的应用现状,发现亮氨酸及HMB对促进肌肉蛋白质的合成、抑制肌肉蛋白质的降解具有积极影响,是肌肉衰减症配方食品发挥作用的关键营养素。然而国内外肌肉衰减症配方食品还在研发中,亮氨酸及HMB的最佳剂量反应关系还有待研究。因此,开展亮氨酸和HMB在肌肉衰减症配方食品中适宜配比研究,促进适合我国人群肌肉衰减症配方食品的研发,制定针对肌肉衰减症配方食品的法规标准将是未来的研究重点。

参考文献

[1] ROUBENOFF R. Origins and clinical relevance of sarcopenia[J]. Canadian Journal of Applied Physiology, 2001, 26(1): 78-89.

[2] DELMONICO M J, HARRIS T B, LEE J S, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women[J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2007, 55(5): 769-774.

[3] CRUZ-JENTOFT A J, GLISTAN B, JRGEN B, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age and Ageing, 2019(4): 4

[4] 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 expert consensus on diagnosis and treatment for elderly with sarcopenia (2021)[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2021, 40(8): 943-952.

[5] NIE C X, HE T, ZHANG W J, et al. Branched chain amino acids: beyond nutrition metabolism[J]. International Journal Of Molecular Sciences, 2018, 19(4): 954-954.

[6] ZHANG L, LI F, GUO Q, et al. Leucine supplementation: a novel strategy for modulating lipid metabolism and energy homeostasis[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1299-1299.

[7] KIMBALL S R, JEFFERSON L S. Regulation of global and specific mRNA translation by oral administration of branched-chain amino acids[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004, 313(2): 423-427.

[8] 刘洁, 许红霞. 肌肉减少症的蛋白质补充[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2014, 1(3): 10-13.
LIU J, XU H X. Protein supplementation for sarcopenia[J]. Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer, 2014, 1(3): 10-13.

[9] MOLFINO A, GIOIA G, ROSSI F F, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in health and disease: a systematic review of randomized trials[J]. Amino Acids, 2013, 45: 1273-92.

[10] PETERS S J, VAN H A, KEGLER D, et al. Dose-dependent efTects of leucine supplementation on preservation of muscle mass incancer cachectic mice[J]. Oncology Reports, 2011: 26(1): 247-254.

[11] KATSANOS C S, KOBAYASHI H, SHEFFIELD M M, et al. A high proportion of leucine isrequired for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential aminoacids in the elderly[J]. American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism, 2006, 291(2): E381-387.

[12] FRANCISCO M M, ROSA F, OMAR C. Beneficial effeels of leucinesupplementation on criteria for sarcopenia; a systematic review[J]. Nutrienis, 2019, 11(10): 2504.

[13] YOSHIHIRO Y, TAKAHIRO B, SAYURI S, et al. Effects of a leucine -enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and physical function in post - stroke patients with sarcopenia; arandomized controlled trial[J]. Nutrition, 2018, 58: 1-6.

[14] LIN C C, SHIH M H, CHEN C D, et al. Effects of adequate dietary protein with whey protein, leucine, and vitamin D supplementation on sarcopenia in older adults: An open-label, parallel-group study[J]. Clinical Nutrition, 2021, 40: 1323-1329.

[15] SU Y, LAM T K, HE W, et al. Hypothalamic leucine metabolism regulates liver glucose production[J]. Diabetes, 2012, 61(1): 85-93.

[16] KORNASIO R, RIEDERER I, BUTLER B G, et al. Beta-hydroxy-beta methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(5): 755-763.

[17] FITSCHEN P J, WILSON G J, WILSON J M, et al. Efficacy of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations[J]. Nutrition, 2013, 29(1): 29-36.

[18] KARIN M. Role for IKK2 in muscle: waste not, want not[J]. Journal Of Clinical Investigation, 2006, 116(11): 2866-2868.

[19] HOLECEK M, MUTHNY T, KOVARIK M, et al. Effect of betahydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on protein metabolism in whole body and in selected tissues[J]. Food And Chemical Toxicology, 2009, 47: 255-259.

[20] LATER G J, JENKINS D. β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) supplementation and the promotion of muscle growth and strength [J]. Sports Medicine,2000,30(2): 105-116.

[21] WU H M, XIA Y, JIANG J, et al. Effect of beta - hydroxy - beta - methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2015, 61: 168-75.

[22] LIN Z R, ZHAO A Q, HE J G. Effect of β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) on the muscle strength in the elderly population: a meta-analysis[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9914866-914866.

[23] BAIER S, JOHANNSEN D, ABUMRAD N, et al. Year-long changes in protein metabolism1nelderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysinel[J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2009, 33(1): 71-82.

[24] STOUT J R, SMITH-RYAN A E, FUKUDA D H, et al. Effect of calcium βhydroxy-β-methylbutyrate (CaHMB) with and without resistance training in men and women 65 + yrs: a randomized, double-blind pilot trial[J]. Experimental Gerontology, 2013, 48 (11): 1303-1310.

[25] J O, J Z, S V, et al. The Effect of β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB) on sarcopenia and functional frailty in older persons: a systematic review[J]. The Journal of Nutrition, Health Aging, 2019, 23(2): 145-150.

[26] COUREL I J, VETROVSKY T, DADOVA K, et al. Health benefits of β-hydroxy-β-methylbutyrate (hmb) supplementation in addition to physical exercise in older adults: a systematic review with meta-analysis[J]. Nutrients, 2019, 11(9): 2082-2082.

[27] LIN Z, ZHAO Y, CHEN Q. Effects of oral administration of β-hydroxy β-methylbutyrate on lean body mass in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. European Geriatric Medicine, 2020, 12(2): 1-13.

[28] PITCHFORD L M, FULLER J J, RATHMACHER J A. Genotoxicity assessment of calcium β-hydroxy-β-methyl butyrate[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2018, 100: 68-71.

[29] BAXTER J H, CARLOS J L, THURMOND J, et al. Dietary toxicity of calcium β-hydroxy-β-methyl butyrate (CaHMB)[J]. Food And Chemical Toxicology, 2005, 43(12): 1731-1741.

[30] KREIDER R B, FERREIRA M, GREENWOOD M, et al. Effects of Calcium β-HMB supplementation during training on markers of body composition, strength, and sprint performance [J]. Journal of Exercise Physiology-online, 2000, 3: 48-59.

[31] YAN A. Nutrition for sarcopenia[J]. Journal of Clinical Medicine Research, 2015, 7(12): 926.

[32] DEUTZ N E, BAUER J M, BARAZZONI R, et al. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group[J]. Clinical Nutrition, 2014, 33 (6): 929-936.

[33] B P P, RAJAVEL E, O R B. Determination of the tolerable upper intake level of leucine in adult men[J]. The Journal of Nutrition, 2012, 142(12): 2220S-2224S.