



## 少肌症与乳清蛋白 营养干预的意义、机理和潜力

作者：Paul J. Cribb博士

澳大利亚维多利亚大学生物医学学院运动代谢组

审稿：Scott K. Reaves博士

加州州立工业大学副教授

少肌症是老年人的一种常见疾病，造成肌肉流失、肌肉力量和功能的下降。研究表明，这种疾病大约开始于40岁，到75岁以后有所好转。世界正面临着前所未有的人口老龄化趋势，这就使得保健行业和劳动力显得尤为重要。

美国退休人员协会预测，到2030年，欧盟、日本和美国总人口的20~25%将达到或超过65岁。而且，从60年代早期开始，这些国家男性的预期寿命已经增加了7~10年，女性的预期寿命增加了8~13年。工业化国家的政府认为65岁或65岁以上的人更多地参与工作是非常重要的。

这种发展重新定位了全球老龄化的观点，并要求仍具备贡献价值

潜能的个体在他们60到70岁的阶段依然是健康和独立的。因此，与年龄相关的疾病，如少肌症，引起了人们的重视，因为每五个老年人中就有一个受此病困扰。对少肌症了解的深入和改进促进健康的策略来对抗疾病具有很多好处，这些预防措施将显著影响保健成本。研究也表明少肌症的致病原因很多，包括启动神经元的丧失，肌肉蛋白质合成的退化，荷尔蒙水平的波动和久坐的生活方式。



这份报告提供了一些最新发现,包括通过生活方式的改变预防或治疗少肌症,以及无法解释的与年龄相关的肌肉流失所造成的对力量、功能和日常生活产生的负面影响。为了全面探知乳清蛋白(WP)在治疗少肌症方面的独特潜能,必须首先清楚的了解其生理和代谢反射。下面将针对少肌症的机理进行简要的讨论。

这份报告阐述了最近一些关于乳清蛋白补足物对蛋白质代谢的影响方面的研究结果,乳清蛋白所具有的预防和治理少肌症的独特特性也得到认可。虽然少肌症是一个多方面的现象,但是可以肯定的是只有两方面因素正面影响蛋白质的合成以促进维持或增加肌肉质。这些因素是阻力训练和摄入蛋白质。这份报告详述了通过膳食和训练干预来治疗和预防少肌症的最新研究进展。

## 少肌症的生理和代谢关联

除了关心运动表现和避免虚弱,希望更多的了解如何构建肌肉有许多其他重要的原因,尤其不能低估肌肉质在老化中的作用。少肌症是尚不能解释的,与年龄有关的肌肉质的减少,它对力量、功能以及日常生活都有负面影响(Nair 2005)。这一现象在表象健康的老年人中非常普遍。近期的预估表明,大约45%的65岁或65岁以上的美国人患有少肌症(Janssen et al., 2004),其中有20%已经出现功能性丧失(Manton 2001)。

越来越多的证据表明,少肌症与很多伴随着老化出现的问题相关,如骨质疏松症、糖尿病、不期望的体重增加、易患病、跌倒及其导致的受伤(Dutta 1997; Evans 1997; Doherty 2003)。美国每年用于与少肌症相关的直接治疗费用估计已高达185亿美元(Janssen et al., 2004)。

肌肉质的净损失量与功能性减退之间存在明显相关性(Frontera et al., 2001)。更引人关注的是,纵向的数据(历时10~12年)显示,在同一人群中腿部肌肉力量的减少程度要比通过代表性抽样分析方法得到的数据高60%(Hughes et al., 2001)。随年龄增长的肌肉质的减少速率具有相当的一致性;50岁以后每年大约减少1~2%(Sehl et al., 2001)。然而,肌肉质减少30%或更多将限制肌肉的正常功能(Bortz 2002)。一个主要的问题是维持健康和随着年龄增长的独立生活能力与需要最小肌肉量之间的关系仍然未知。

一些研究人员认为少肌症可能是可逆转的(至少在一定程度上)(Roubenoff 2003)。其他人则相信“明日”的老年人在今日就应该关注如何构建更大的瘦肉质(LBM)<sup>1</sup>“起始储备能力”,以防止在体质变弱和健康受损之前悄然发生的少肌症(Marcell 2003)。

与年龄相关的瘦肉质的减少也与肌体组成的不健康改变有关,这些改变对代谢反射造成严重影响。年龄在50到75岁的老年人的肌肉质明显减少(约25%),这会伴随肌体脂肪的显著增加。代表性抽样分析数据表明,在30岁到60岁的30年中,平均每年增加1磅脂肪,而流失0.5磅的肌肉质,也就是说总共流失15磅(6.8公斤)的肌肉质,增加30磅(13.6公斤)的脂肪(Baumgartner et al., 1995; Forbes 1999; Gallagher et al., 1997)。这些肌体组成上的变化会产生代谢反射。

<sup>1</sup> 肌肉组织大约是瘦肉质的60%。通常来说,这两个词可以通用,在指肌体组成的变化时尤其如此。



肌肉组织的ATP转化速率具有很大范围并且具有巨大的耗能潜力。由于它所占的比例,肌肉是非常重要的产能组织,同时也是基础代谢率(BMR,人体每日能量消耗的最大单一贡献者)的首要决定因素(Elia et al., 2003)。因此,肌肉组织不仅对维持健康的体重非常重要,而且由于其质量和线粒体含量,肌肉组织也是脂肪氧化的最大位点(Heilbronn et al., 2004)。肌肉也是进餐后葡萄糖代谢的主要位点(Perez-Martin et al., 2001)。训练后的肌肉可促进健康的葡萄糖代谢(Henriksen, 2002)。因此,维持肌肉组织的这一代谢活性(提高线粒体潜能)也可减少罹患II型糖尿病的几率。代表性抽样分析数据可以证实上述代谢假设,通常来说老年男性和女性的脂肪运动和氧化能力均会降低,基础代谢率也比年轻人低(Levadoux et al., 2001; Calles-Escandon et al., 1995; Nargy et al., 1996)。



除此之外,这一与年龄相关的基础代谢率和脂肪代谢的下降被认为与瘦肉质减少更为相关。(Levadoux et al., 2001; Calles-Escandon et al., 1995; Nargy et al., 1996)。事实上,在老化过程中肌肉质的保持可减缓基础代谢率的降低,也可能降低在老年人中常见的肌体脂肪积聚的程度(Evans 1997; Marcel 2003)。与有氧训练能力不同的是(Broeder et al., 1992),瘦肉质是基础代谢率的重要决定因素(Levadoux et al., 2001; Calles-Escandon et al., 1995; Nargy et al., 1996)。由于上述原因,保持瘦肉质被认为是成功减重的基石(Poehlman et al., 1998)。因此,基于维持肌肉质的生活方式和膳食策略将在很大程度上提高人口的健康状况并预防和减轻许多与年龄相关的疾病,也可显著降低社会保健系统的经济负担(Janssen et al., 2004)。

### 人体骨骼肌质大小的调控因子

少肌症的机理非常复杂,尚有待进一步全面阐释。本质上来说,少肌症是维持人体肌肉质大小的调控机制的紊乱所导致的最终结果。肌肉蛋白质的质和量主要是通过持续的肌肉重塑过程(蛋白净合成)而得以维持的,蛋白净合成包括蛋白连续合成与分解(Rasmussen & Phillips 2003)。蛋白质净合成的调控是多方面的,但这一过程基本上由蛋白质合成和降解的起始来控制(通过蛋白质水解途径)(Rennie et al., 2004)。肌肉蛋白质净合成的调控因子可以刺激(加速)或抑制蛋白质合成和降解,见图1。

例如(图1中红色部分所示), 胰岛素和类胰岛素生长因子(IGF-1)可防止收缩性蛋白降解(IGF-1通过泛素途径来抑制蛋白降解)。

泛素途径是细胞所依赖的用来排除细胞蛋白的一种重要的蛋白质降解途径。受损蛋白或细胞不再需要的蛋白会被“标记”为泛素蛋白, 这使标记蛋白形成更大的蛋白质复合体—蛋白质降解体, 以利于蛋白酶加以水解。受压力影响产生的激素皮质醇和肌肉生长抑制素被认为是蛋白质合成的抑制剂(Rennic et al., 2004)。皮质醇、细胞激酶(由细胞分泌的信号短肽)和泛素蛋白(绿色部分)激活蛋白质降解, 而胰岛素、氨基酸, 机械负载和合成激素如睾丸激素、生长激素(GH), IGF-1和机械生长因子(肌肉中产生的IGF-1的结合变体)则相反:

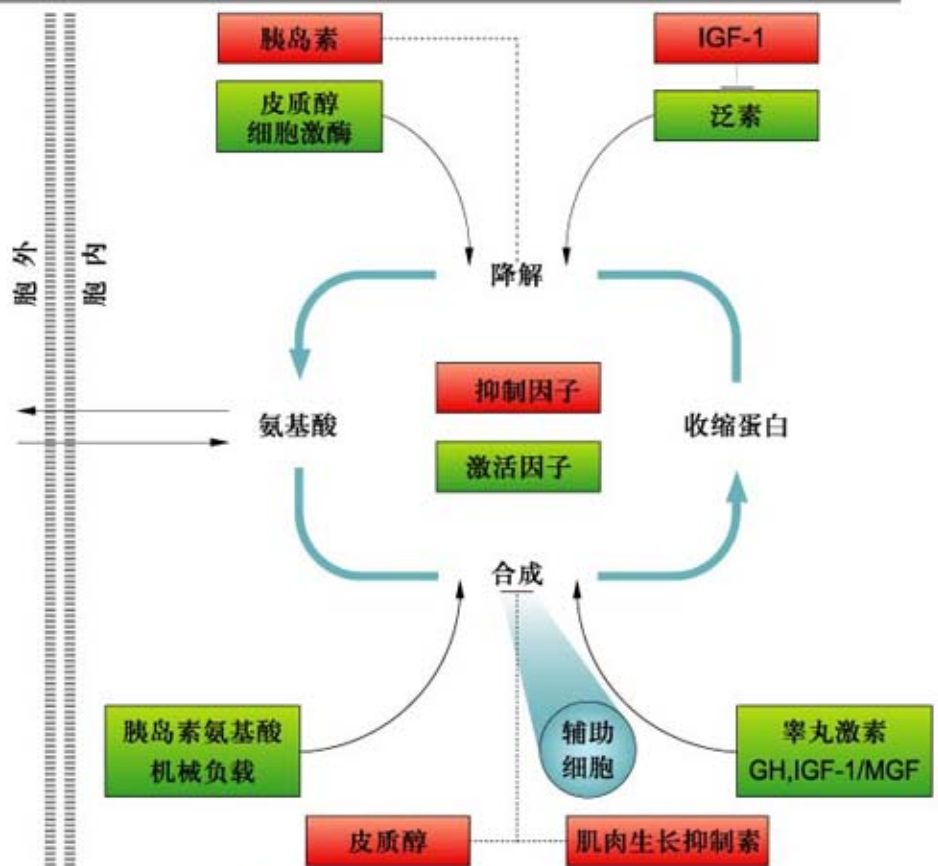
所有这些因素都在不同程度上刺激肌肉蛋白质合成(Florini et al., 1996; Bhasin 2003; Rennie et al., 2004)。这些调控因子之间相互平衡, 通过短暂调控决定肌肉的损失或获得; 然而上述的几个调控因子也受刺激物的影响, 如特定的营养素。

营养素影响肌肉合成与分解的最好例子可能就是营养素对代谢激素胰岛素的影响。胰岛素结合到细胞膜的受体上会激发信号级联放大, 包括蛋白质合成所需蛋白质的多种蛋白质的磷酸化/激活。细胞蛋白质的合成过程中的限速步骤之一是转译起始和转译复合物的装配。许多分子参与这一过程, 包括核糖体亚单元、tRNAs、mRNA和被称为延长启动因子(eIF)的各种蛋白因子。

另一个在转译启动阶段的信号途径中起重要作用的分子是mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白), 它是一种蛋白激酶, 可通过激活核糖体蛋白质S6激酶p70S6K而激活多种延长启动因子(eIF)和核糖体蛋白质S6(rpS6)。rpS6的激活与细胞中转译能力的增强有关。胰岛素信号途径激活mTOR, 从而增加活化rpS6和eIF的水平, 进而增加细胞转译蛋白质。对肌肉细胞来说, 主要结果是收缩蛋白的转译增加。而且支链氨基酸中的亮氨酸也是通过激活mTOR和eIF以实现强调控蛋白质合成的作用。描述膳食碳水化合物和亮氨酸对细胞蛋白质合成的调控作用的专门研究将在后续文章中论述。

图1 肌肉蛋白质的调控因子

许多调控因子(以红色和绿色标记)影响肌肉蛋白质的净合成。这最终会影响肌体瘦肉肉的大小。每个调控因子均通过刺激或抑制蛋白质的合成和降解来发挥作用。少肌症也许是由于部分或全部调控因子紊乱所造成的。



除了图1所示的肌肉质的调控因子外,通过对导致少肌症的过程的清楚了解发现,少肌症会随肌肉组织多层次的调控整个肌体的蛋白质代谢而恶化。除了其运动和代谢功能,肌肉组织是肌体内结合蛋白和非结合蛋白(氨基酸)(肌肉占肌体内所有蛋白质的50~75%)的最大储备库(Phillips et al., 2005)。然而通过定量估计,每日大约有1~2%的肌肉合成与分解,这意味着肌肉组织最多占整个肌体蛋白质净合成量的50% (Rennie & Tipton 2000)。这清楚的反映了肌肉组织在调控肌体氨基酸代谢中的重要作用。

肌肉是许多氨基酸的储备库和合成位点,这些氨基酸被用于满足各种生理需求。其中的一个例子就是谷氨酸,它是驱动多种免疫功能和细胞合成与分解的必须燃料(Curi et al., 2005)。

然而,当考虑到可能影响人体肌肉质大小的各方面因素时,必须谨记控制这一过程的调控网络并非特定的只存在肌肉内。

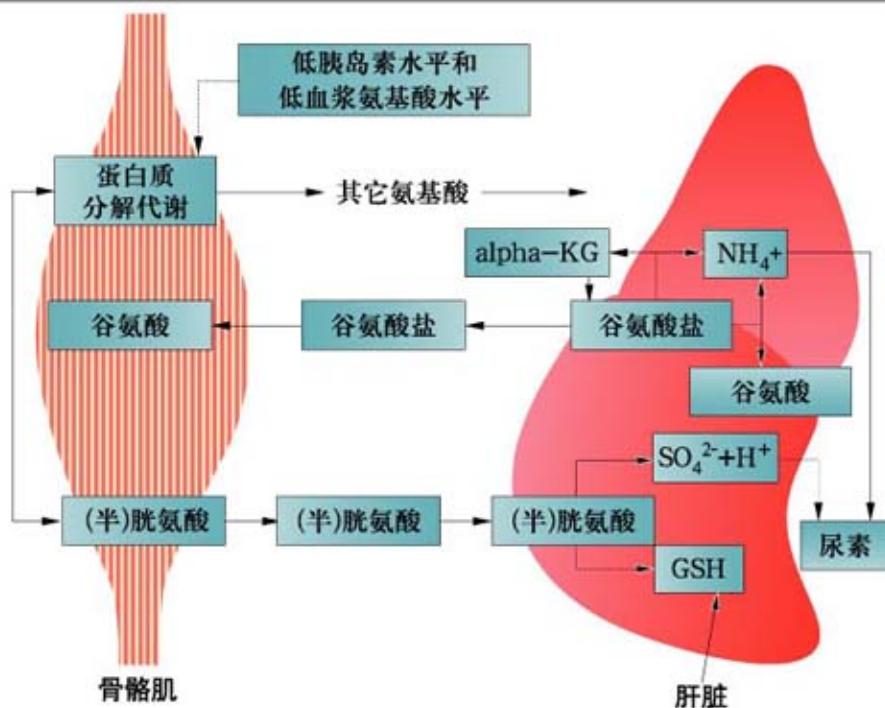
足够的证据表明,肌体的蛋白质代谢(和肌肉质的大小)的调控包括肌肉、血液(血浆)和肝脏中的氨基酸代谢的调控通路(见图2)。有人提出的一种调控机理是,在半胱氨酸水平和肌肉分解代谢之间存在一定联系。对28~70岁的人进行的纵向(Kinscherf et al., 1996; Hilderbrant et al., 2004)和横向研究表明,血浆中半胱氨酸的量是整个肌体蛋白质代谢的调控因子,它最终会影响肌体组成的变化(Hack et al., 1996; 1997; 1998; Holm et al., 1997)。血浆中这一“非必需”氨基酸的量调控整个肌体的蛋白质代谢,这一过程是通过肝分解代谢(半)胱氨酸(如半胱氨酸和其二硫化物,胱氨酸)形成硫

酸根( $\text{SO}_4^{2-}$ )和氢离子( $\text{H}^+$ )实现的,这是抑制肝脲产生(蛋白质分解的终产物)的限速步骤的重要过程,从而将肌体中的可利用氮用于谷氨酸的生物合成(氨基酸转化成葡萄糖的程度与肝脏中的铵离子转化成尿素或谷氨酸的比率有直接联系,因此,肝脏中半胱氨酸的分解代谢起到维持肌肉内氨基酸储备的目的。)

“受控的分解代谢”用于解释图2所示的调控通路(Hack et al., 1997)。这一调控流图的最重要的功能是确保受控的肌肉分解代谢会在尿素产生过多和血浆氨基酸含量过低时启动。这会导致(半)胱氨酸从肌肉中输出,血浆(半)胱氨酸水平上升,肝脏尿素产生的下调(保持瘦肉质)。

图2 肌肉、血液(血浆)和肝脏中氨基酸代谢的调控通路

整个肌体的蛋白质代谢(和肌肉质大小)的调控包括肌肉、血液(血浆)和肝脏中半胱氨酸代谢的调控通路。这一过程促进谷胱甘肽(GSH)的合成和尿素产生的下调,从而将整个肌体内的可利用氮用于保持肌肉。



然而,一些研究显示,在一些恶性疾病发生的情况下(如艾滋病和各种癌症会导致肌肉消耗),或者在老化过程中,这一调控过程可能受到干扰。也就是说,肌肉蛋白质不能正常维持,而且不正常的将大量氨基酸转化成葡萄糖,以尿素的形式释放出大量氮。血液中(半)胱氨酸的水平可以决定由哪些氨基酸转化成其他形式的化学能,从而反过来影响肌体组成(Hack et al., 1996; 1997; 1998; Kinscherf et al., 1996; Holm et al., 1997)。

对28~70岁成年人进行的氨基酸转化率的代表性抽样调查显示:

- 首先,目前在所有氨基酸中血浆半胱氨酸水平对年龄的依赖性最强(Hack et al., 1997; 1998; Holm et al., 1997; Kinscherf et al., 1996)。
- 其次,与年轻人相比,老年人(60岁和60岁以上)的谷氨酸转化率和谷氨酸/半胱氨酸比率显著降低(Hack et al., 1997; 1998)。
- 另外,在所有年龄组中均发现低谷氨酸/半胱氨酸比率与肌体脂肪增加高度显著相关( $P < 0.001$ ) (Hack et al., 1997)。

还有非常重要的一点是,以上研究数据表明随年龄增长,肝脏(半)胱氨酸调控尿素产生的功效逐渐下降(Hack et al., 1997)。也就是说,在同样的血浆半胱氨酸水平的情况下,与健康年轻人相比,老年人的肝脏将更少的氨基酸转化成谷氨酸。因此,随着年龄增长,对肌肉储备的依赖增加以满足代谢所需的谷氨酸。这些研究人员认为最终的结果就是在生命周期中进行着肌肉组织的稳步的具有侵略性的分解代谢(Hack et al., 1997; 1998)。

图2所示的调控通路会受到循环细胞激酶如白细胞素-6(IL-6)和 $\alpha$ -骨瘤因子(TNF- $\alpha$ )的干扰。高浓度的细胞激酶是导致肌肉消耗的标志

(Strassmann et al., 1992; Kotler 2000)。另外,老年人的细胞激酶的含量也比较高(Visser et al., 2002; Krabbe et al., 2004)。

随着细胞激酶的增加,谷氨酸和谷胱甘肽的需求也将随之增加。

谷胱甘肽(GSH)是所有细胞抗氧化防卫的中心,它可调控代谢的许多方面,如氧化还原水平、DNA和蛋白质的合成、细胞增殖和凋亡以及细胞激酶的产生(Townsend et al., 2003; Wu 2004)。半胱氨酸是谷胱甘肽合成的限制性氨基酸(Wu 2004)。与慢性炎症(细胞激酶过度产生)如癌症、艾滋病(HIV)以及与老化相关的因素,均会通过有限的肝脏(半)胱氨酸储备库对谷胱甘肽产生不利的竞争。这就使得氧化压力增加并加速肌肉组织的损失(Bounous & Molson 2003; Hack et al., 1997; Townsend et al., 2003)。

总体来说,这一研究强调了在老化过程中维持血液中足够的生物活性半胱氨酸的重要性。通过摄入

富含半胱氨酸的营养物质进行膳食介入可以提高血浆中的半胱氨酸浓度,提高谷胱甘肽的合成并改善肌体组成(Kinscherf et al., 1996; Lands et al., 1999; Hilderbrandt et al., 2004)。因此,半胱氨酸营养物的膳食介入也是影响老年人整个肌体蛋白质代谢的有效策略,从而弥补由老化导致的肌肉损失。这是个非常重要的课题,仍然受到科学界的广泛关注。

无论如何,少肌症的机理似乎是多方面、多层次的,它涉及到图1或图2所示的许多或所有调控因子。尽管少肌症非常复杂,还是有文献清楚的阐明了有两个因素正面影响蛋白质的合成与分解,从而促进肌肉的维持/增长。这两大因素是阻力训练(RE)和营养素的摄入,也就是蛋白质和碳水化合物的摄入。因此,本报告着重阐述营养素的摄入和训练对老年人蛋白质代谢和肌体组成的影响的最新研究结果,尤其是这两方面因素如何相互作用来积极影响肌肉的大小,从而对少肌症进行干预,使其影响最小化。



## 近期研究

### 训练对肌肉老化的影响

近期的研究证实,长期的训练计划确实能够提高抵抗氧化压力的水平,氧化压力会损伤细胞结构并导致组织和器官的老化(Rosa et al., 2005)。然而,对成年人来说,阻力训练被认为是增加和维持肌肉质的基础(Rasmussen & Phillips 2003)。这基于近期的两份研究报告。首先,阻力训练是机械负载的最有效的形式,因此可有效刺激肌肉蛋白质的合成速率(Phillips et al., 2005)。其次,对肌肉蛋白质合成(MPS)的刺激现已经被认为是肌肉质大小变化过程的推动因素(Rennie et al., 2004; Cuthbertson et al., 2005)。也就是说,对肌肉蛋白质合成的强刺激不仅是增加肌肉质所必须的(Baar Esser 1999),而且对在老化过程中保持肌肉质也是非常重要的(Rennie et al., 2004)。

常规的阻力训练通常涉及负重设备的控制移动,如杠铃、哑铃和杠杆机械(支点和堆片)。在常规阻力训练过程中,肌肉收缩、静止或拉伸以克服持续外力。训练强度因个体的向心收缩力不同而异。常规阻力训练通常涉及负重提升,每组1-12次。这种训练是一种安全而有效的干预,可以刺激肌肉蛋白质的合成,并促进老年人肌肉质的维持(Barry & Carson 2004; Hunter et al., 2004),包括虚弱的高龄老年人(90岁和90岁以上)(Fiatarone et al., 1994)。

老化过程中肌肉蛋白质合成速率,循环中的合成代谢激素量,肌肉力量和爆发力以及肌肉特异性基因的表达均有所下降(Short & Nair 2001; Yarasheski 2003)。然而,真正



另人兴奋的是阻力训练具有恢复(或至少改善)上述方面的能力(Yarasheski et al., 2001; Hunter et al., 2004; Hasten et al., 2000; Jubrias et al., 2001; Newton et al., 2002)。与上述研究结果相一致,另外的一些研究表明,老化在本质上不会减少在阻力训练期间增加肌肉质(Frontera et al 1988; Hikida et al., 2000)或获得肌肉质的能力(Frontera et al 1988; Binder et al., 2005)。而与年龄相关的肌肉质损失的主要原因是 $\alpha$ -启动神经元输入的缺失(Candow & Chilibeck 2005),研究还表明老年人对力量和爆发力的提高响应模式与年轻人相似(Hakkinen et al., 2001; Newton et al., 2002)。

正如上节所讨论的,一些证据表明与年龄相关的肌肉质减少也许与慢性炎症和细胞激酶水平升高(如TNF- $\alpha$ 和IL-6)有关(Visser et al., 2002; Krabbe et al., 2004; Toth et al., 2005)。然而阻力训练可以降低老年人肌肉中的细胞激酶水平(Greiwe et al., 2001)。另外,细胞激酶水平的

降低与肌肉蛋白质合成速率的增加相关。还有研究指出,阻力训练能促使老年人的单核细胞和淋巴细胞中的热休克蛋白(Hsp70)发生有利的变化,这些变化与增强力量和降低循环的细胞激酶有关(Bautmans et al., 2005)。热休克蛋白可以生物压力下保护细胞的完整性,如在产生过量的自由基(损伤细胞并引发疾病和感染)的情况下。Hsp70被认为在阻力训练期间的肌肉再生过程中起重要作用(Kilgore et al., 1998)。然而,该蛋白的产生随年龄增长以及细胞激酶水平上升而下降(Njemini et al., 2002)。不过,阻力训练可以使细胞激酶和热休克蛋白的产生发生积极的变化,从而降低与年龄相关的慢性炎症并促进肌肉质的维持(Greiwe et al., 2001; Bautmans et al., 2005)。尽管阻力训练对老年人有明显的益处,但直接比较年轻人(20-30岁)和老年人(60岁和60岁以上)对阻力训练的反应时,两者还是存在明显差异的。

- 对于单次阻力训练(同样的相对强度)来说,蛋白质合成的刺激在老年人身上持续时间较短(Sheffield-Moore et al., 2005)。这一响应伴随着更多的肌肉氨基酸的释放和血浆蛋白质(尤其是白蛋白)的更剧烈的急性阶段(免疫)响应。这些结果显示,与年轻人相比,老年人肝脏和肌肉蛋白质对阻力训练的响应是不同的(Sheffield-Moore et al., 2005)。
- 一些(Balagopal et al., 1997; Toth et al., 2005)但不是全部(Volpi et al., 2001)研究报告显示,老年人的基础(静态)肌肉蛋白质合成速率比年轻人低19~40%。无论年龄因素会不会影响基础蛋白质合成和分解速率,已经清楚的是大龄哺乳动物(包括人类)在响应合成代谢刺激物(如阻力训练)时合成新肌肉的能力比年轻的同类低(Always et al., 2005)。
- 这得到纵向阻力训练研究的支持,该研究直接比较了老年人和年轻人在慢性适应能力方面的差异(如肥大、力量和瘦肉质的获得)(Lemmer et al., 2001; Hakkinen et al., 1998)。例如,在Dionne et al., 2004中,对为期6个月阻力训练计划对非肥胖的19位年轻白人女性(18~35岁)和12位较老的白人女性(55~70岁)在瘦肉质、静态能量消耗值(REE)和葡萄糖代谢(胰岛素灵敏度)的影响进行了评估。对年轻女性来说,阻力训练使瘦肉质增加从而导致体重增加,也增加了静态能量消耗值(REE)和葡萄糖代谢。另一方面,老年女性的脂质减少,但获得瘦肉质的能力稍低。在老年女性组未发现胰岛素灵敏度或静态能量消耗值的提高。因此,从响应阻力训练的角度,年轻女性在肌体组成、静态能量消耗值和胰岛素灵敏度

这些方面比老年女性显示出更多的代谢变化(Dionne et al., 2004)。

- 除了对合成代谢刺激物的响应减弱外,其他与年龄相关的因素也会影响构建和或保持肌肉的能力,包括会延缓蛋白质合成速率的更高浓度的循环细胞激酶(Visser et al., 2002; Toth et al., 2005)、低浓度的循环合成代谢激素(Bhasin 2003; Kraemer & Ratamass 2005; Toth et al., 2005)和不同的响应训练的肌肉基因的表达(Welle et al., 2003)。
- 最后,虽然老化会降低构建和更新肌肉蛋白质的能力,目前尚未有研究测试这一过程在生命的哪个阶段发生,也不知道造成这些化学和物理变化的主要诱因。是个人的活动水平,还是营养状况?亦或这些方面对基因调节起了综合作用?另外,我们也不知道终身的阻力训练是否可以防止由老化引发的肌肉减少。这些都是不久的将来需要探索的重要课题,以便给老年人提出切实可行的干预少肌症的建议。

阻力训练之所以对于防止和对抗少肌症非常重要的主要原因在于它对蛋白质合成和分解有着显著的影响。单次阻力训练会急剧刺激肌肉蛋白质合成(比基础值高100%),它会在3~24小时内达到峰值,并在训练后的长达48小时内持续上升(速率逐渐降低)(Phillips et al., 2002; Kim et al., 2005)。但是,同时评估肌肉蛋白分解(MPB)和肌肉蛋白质合成(MPS)速率的研究表明,阻力训练后两个过程均得到加速,直到有外源的蛋白质补充才能维持净蛋白平衡(NPB)(Biolo et al., 1995; 1997)。含有蛋白质的膳食和阻力训练协同作用能够比单方面作用获得多得多的肌肉蛋白质的净增加。这就是在阻力训练期间进行富含蛋白质膳食的营养干预以维持或增长肌肉质的重要性的原因所在(Phillips et al., 2005)。将阻力训练和营养素摄入策略相结合被认为是年轻人和老年人增加肌肉蛋白质的唯一途径(Phillips et al., 2005; Esmark et al., 2001)。



## 营养素摄入对肌肉蛋白质代谢的影响

对健康的成年人来说，早期研究(采用同位素标记氨基酸和跟踪后肢交换法)认为餐后整个肌体蛋白质合成显著增加的主要原因是肌肉中蛋白质合成速率的变化。事实上，在摄食响应中，肌肉质占肌体蛋白质合成增加的一半以上(Rennie et al., 1982)。更近期的研究采用类似的方法得到以下结果：

- 1、餐后(蛋白质、碳水化合物和脂肪混合餐)促进肌肉蛋白质合成。这一合成代谢响应主要是由于膳食中的蛋白质(或氨基酸)(Svanberg et al., 1996; 1997; 1999; 2000)。
- 2、这一刺激作用大多要归因于必需氨基酸(Volpi et al., 2003)。在必需氨基酸中，支链氨基酸是最具潜能的(Anthony et al., 2002)。
- 3、进餐会通过促进肌肉蛋白质合成和抑制肌肉蛋白质分解来刺激肌肉的合成代谢。然而，进食后肌肉蛋白的净获得主要是由于肌肉蛋白质合成的显著增长，对肌肉蛋白质分解的抑制作用效果较小(Rennie et al., 2002)。
- 4、进餐后的合成代谢响应是短暂的。进餐后1~4小时肌肉蛋白质合成速率增加而分解速率下降。肌肉蛋白质分解速率增加发生在后吸收阶段(餐后4小时)，这时肌肉蛋白质合成速率下降。因此，经常摄入富含蛋白质的食物(整天)对于增加肌肉蛋白质是必需的。
- 5、推荐的膳食蛋白质摄入量对老年来说不足以维持骨骼肌质(Campbell et al., 2001)。一些在这一领域有名望的科学家认为高蛋白摄入量对构建肌肉不是必须的(Rennie et al., 2004)，他们认为蛋白质的质量才是关键因素(Rennie 2005)。其他专家提醒，维持氨基酸需求的潜在生物学可能远比简单的支持蛋白质代谢本身复杂得多。我们在这一领域的认识尚有很多不足，对氨基酸的各种功能在机理和定量水平上有更多的了解之前，那些现行的给健康人群和病人的膳食建议仍会停留在不令人满意的经验水平上(Reeds & Biolo 2002)。
- 6、近期的研究证实血液(血浆)中的必需氨基酸的浓度调控肌肉内蛋白质的合成速率(Bohe et al., 2003)，因此个体的蛋白质摄入习惯可能是影响肌肉质大小的一个重要因素。也就是说，当血浆必需氨基酸水平低的时候，肌肉蛋白质合成速率下降(Kobayashi et al., 2003)。相反，肌肉蛋白质的合成速率随可利用的必需氨基酸的增加而呈线性增长(Bohe et al., 2001)。因此，采用富含必需氨基酸的蛋白质膳食干预可以增加和维持血液中必需氨基酸的高浓度。这将激活保持肌肉质的关键机制，如肌肉蛋白质合成刺激。

补充膳食蛋白质对促进肌肉增长的重要作用已经被强调(Paddon-Jones et al., 2005a)。与正常饮食相比，含有15克必需氨基酸和30克葡萄糖的膳食补充具有显著的提高肌肉合成代谢的作用(提高净苯丙氨酸平衡)，尽管两者的必需氨基酸含量相似。而且，这一补足物并不影响3小时后正常的餐后合成代谢响应。这些发现表明蛋白质补足适用于正餐之间来促进更高的肌肉蛋白质合成速率和肌肉的合成代谢。其他的研究也已经表明每日补足蛋白质对合成代谢的作用是可以累积的，长期坚持会提供更多的肌肉质增长(Paddon-Jones et al., 2004b)。



## 老年人营养干预的最新进展

除了其他与年龄相关的因素以外,对合成代谢刺激物,如阻力训练或膳食补充的急剧响应减弱也是造成肌肉流失的原因之一。

- 例如,在对大龄大鼠和60~70岁老人进行的试验中,对蛋白质补足物的合成代谢响应均有所减少,这是由于肌肉内启动蛋白质合成的分子信号蛋白质活性降低(Cuthbertson et al., 2005; Guillet et al., 2004)。然而,对这一发现也是存在争议的。其他研究小组发现摄入15克必需氨基酸可以刺激肌肉蛋白质合成,这一效果对老年人和年轻人是相似的(Volpi et al., 1999; Paddon-Jones et al., 2004a)。虽然如此,对食物/补足物响应的年龄差异的确存在。
- 响应摄入蛋白质补足物的首次通过内脏抽提的氨基酸水平在老年人人体内更高,但是老年人和年轻人输送到肌肉中的氨基酸水平却是相同的(Volpi et al., 1999)。这一在肠道吸收上的差异也许是由于内脏组织随年龄增长在调控蛋白质合成和分解上的作用的重要性有所增加的缘故(Fukagawa & Young 1987)。
- 对年轻人来说,碳水化合物(以葡萄糖形式)和必需氨基酸对合成代谢响应的混合作用比单独摄入氨基酸补足物的响应要强得多(Miller et al., 2003)。然而,当被测试者是老年人时,合成代谢响应反而因为碳水化合物的加入而钝化(Volpi et al., 2000)。因此,对老年人来说,仅仅补足蛋白质就可以提供更为节约能量的刺激蛋白质合成的方法(Paddon Jones et al., 2004a)。

- 据报道,对老年人来说,少量的蛋白质摄入(约7克)不会刺激肌肉蛋白质合成代谢的响应(Katsanos et al., 2005)。这不仅证实了老年人对蛋白膳食的合成代谢敏感性下降,而且也表明老年人需要摄入更多的蛋白质(15克或更多)以确保获得餐后的合成代谢响应。
- 近期的研究表明,高亮氨酸含量的强化7克必需氨基酸的混合物可以提高老年人的蛋白质合成水平。相比之下,对年轻人强化亮氨酸摄入并不会增强肌肉蛋白质的合成。这一研究结果表明,即使在必需氨基酸的消耗量相对较少的情况下,亮氨酸对老年人的蛋白质合成具有独特的、至关重要的作用(Katsanos et al., 2006)。
- 另一个重要的发现是,对老年人来说,蛋白餐对蛋白质降解的抑制效果较低(Boirie et al., 2001)。蛋白餐对整个肌体蛋白质分解的抑制效果的年龄差异已经被最近的研究证实。对大龄老鼠(22个月)和幼龄老鼠(8个月)进行的研究证实,对大龄老鼠来说,正常喂食后肌肉蛋白质的分解代谢的减少明显低得多。然而,但给大龄老鼠饲喂含有亮氨酸的补足膳食时,膳食方法阻断蛋白分解的能力得到恢复(Combaret et al., 2005)。虽然一些矛盾是显而易见的,但近期的研究通常都证实了年龄因素会“钝化”正常的对膳食的合成代谢响应。

胰岛素是调控整个肌体蛋白质代谢的关键激素。然而,随着年龄增长,胰岛素在调控肌肉蛋白质方面的作用是非常复杂的,且并未得到全面的阐明(Wolf & Volpi 2001)。年龄因素对胰岛素的敏感性和 $\beta$ -细胞功能的影响也是有争议的。一些研究人员认为胰岛素敏感性随年龄增长而下降(DeFronzo 1979),也有研究人员认为对于葡萄糖耐性个体来说,胰岛素的敏感性维持不变而 $\beta$ -细胞功能随年龄增长而被削弱(Chiu et al., 2000)。胰岛素似乎只有在氨基酸存在时才会刺激肌肉蛋白质的合成,而且它的需求量很小(Kimball et al., 2002)。胰岛素对蛋白质代谢的主要作用在于它可以减少许多组织中的蛋白质分解代谢,包括肌肉组织(Bennet et al., 1990; O' Brien & Grannner 1996; Wolfe 2000)。关于老化所造成的影响,最近的研究(Paddon Jones et al., 2004a)表明,虽然摄入15克必需氨基酸可以刺激肌肉合成代谢,但却不能刺激老年人的胰岛素分泌(不像年轻人)。这可能是老年人对氨基酸吸收缓慢的原因之一。总的来说,胰岛素在调控肌肉蛋白质合成代谢中的作用并不是约束性的,它在蛋白质代谢中的主要作用与营养素的输送有关,也具有降低组织中蛋白质分解的能力。



## 支链氨基酸和蛋白质代谢

- 支链氨基酸亮氨酸是全身和骨骼肌蛋白质代谢的调控因子(Nair et al., 1992)。亮氨酸补足物可以依赖胰岛素依赖性或非依赖性机制,通过激活(磷酸化)涉及到肌肉蛋白合成调控的重要蛋白质来实现刺激肌肉蛋白的合成。这已经在大鼠试验(Anthony 2000; 2002)和人体骨骼肌试验(Karlsson et al., 2004; Lui et al., 2002)中得到证实。而且,正如前面提到的,亮氨酸的存在也具有降低蛋白质分解的作用(Combaret et al., 2005)。
- 富含支链氨基酸尤其是亮氨酸的膳食被认为可有效治疗许多老龄化疾病,如肥胖症、II型糖尿病和代谢性综合征X(Layman et al., 2006)以及少肌症(Rennie 2005)。

支链氨基酸在肌肉代谢中通过以下途径起重要作用:

- 首先,支链氨基酸是谷氨酸合成的直接前体物质(Holecck 2002),谷氨酸是供给许多免疫功能和细胞合成与分解的必须燃料(Curi et al., 2005)。
- 其次,支链氨基酸尤其是亮氨酸被认为是通过激活(磷酸化)几种转译起始因子(eIFs)从而激活肌肉蛋白质合成的主要物质。(Anthony et al., 2002)。
- 另外,亮氨酸通过葡萄糖-丙氨酸循环刺激葡萄糖的再循环从而调控肌肉对葡萄糖的氧化利用(Layman et al., 2006)。这会促进蛋白质的储备,并在能量短缺期间以较低的胰岛素响应提供稳定的葡萄糖水平(Layman et al., 2006)。

基于以上原因,许多一线研究人员认为富含必需氨基酸的膳食在防止和治疗许多老龄化疾病,如肥胖症、II型糖尿病以及少肌症方面发挥着重要作用(Layman 2006; Rennie 2005)。

这些研究告诉我们,在营养干预对抗少肌症方面,摄入蛋白质的质量是非常重要的。也有一些研究已经阐明,不同的膳食蛋白质来源对肌体的蛋白质合成代谢和增长的作用也不同(Boirie et al., 1997; Dangin et al., 2003; Bos et al., 2003),因此,它们具有影响肌肉变化的潜质。关于亮氨酸的近期研究表明,蛋白质的亮氨酸含量是蛋白质质量的决定因素。即使是一些相对保守的科学家现在也认为摄入富含亮氨酸的蛋白质或许是帮助防止和降低少肌症发生的重要手段(Rennie 2005)。



## 乳清蛋白对肌肉蛋白质代谢影响的最新研究

- 按照接近于阻力训练的水平摄入营养素可以提供正的净蛋白平衡(Levenhagen et al., 2002; Miller et al., 2003; Rasmussen et al., 2000),

并促进老年人获得肌肉(Esmarck et al., 2001)。近期的研究(Koopman et al., 2005)试图进一步探讨在(乳清)蛋白和碳水化合物混合补足物中额外添加亮氨酸是否会进一步促进蛋白质的合成代谢。

让参加阻力训练测试的健康年轻男性多次摄入乳清蛋白与碳水化合物的混合补足物(每小时每公斤体重摄入0.02克乳清),一组额外添加亮氨酸(每公斤体重0.1克),一组不添加亮氨酸,连续5小时(Koopman et al., 2005)。在这项研究中,同时评估整个肌体蛋白质合成与分解,以及肌肉内各级合成速率(通过标记苯丙氨酸)。结果表明,额外添加亮氨酸能显著增加整个肌体的净蛋白平衡,并在肌肉内产生更强的合成代谢响应。然而,必须指出的是,在本试验中亮氨酸摄入总量的差异是非常大的。每小时每公斤体重仅仅补充乳清蛋白和碳水化合物的混合补足物0.02克(对一个80公斤的个体来说每小时的剂量是1.6克),远低于每小时每公斤体重补充0.12克的富含亮氨酸的补足物(对于80公斤体重的个体来说是每小时9.6克)。

- 另一个近期研究(Paddon-Jones et al., 2005b)量化了健康老年个体(65~79岁)在摄入乳清蛋白(15克)或必需氨基酸(15克)后的肌肉蛋白质净合成。结果表明,两种补足物都显著刺激了老年人的肌肉蛋白质合成。这也从另一个角度证实了以前关于摄入全乳蛋白(20克)(酪蛋白或乳清蛋白)与摄入游离氨基酸相比较可同样促进年轻人肌肉蛋白质合成的研究结果(Tipton et al., 2004)。由这一研究(Paddon-Jones et al., 2005b)得出结论,与等热量的乳清蛋白相比,必需氨基酸能更有效的刺激肌肉蛋白质的合成。然而,这是



因为必需氨基酸补足物含有的比乳清蛋白多两倍多的必需氨基酸。

然而，腿部吸收的苯丙氨酸的比例与每份补足物中必需氨基酸的相对比例一致。因此，相对于每份补足物中的必需氨基酸含量，乳清蛋白确实是对促进肌肉合成代谢最有效的。

- 乳清蛋白促进肌肉蛋白合成和促进肌肉合成代谢的能力已经在分子水平上得到证实(Farnfield et al., 2005)。在这份研究中，在阻力训练后补足乳清分离蛋白(25克)可以在转译起始复合物阶段激活关键蛋白质，从而促进肌肉蛋白质的合成(Farnfield et al., 2005)。年轻人训练后摄入补足物可使力量显著增强(比安慰剂的效果高25%)，但对老年人并未如此。然而，与补充安慰剂的对照组相比，补充乳清蛋白的老年受测者在进行为期12周的阻力训练后，转译蛋白激酶p70S6K1的磷酸化(激活)活性较高。这一结果在年轻人组中并未发现。同时，老年人摄入乳清蛋白后Pax7基因(肌肉生长激活的标示)增加了17.3倍，而安慰剂对照组仅增加2.6倍。这些发现为在阻力训练后补充乳清蛋白能提高肌肉蛋白质的合成提供了分子水平的证据。

## 乳清蛋白对少肌症的独特作用

在考虑采用营养干预防止和治疗少肌症时，应该知道乳清蛋白可以提供以下独特益处：

- 乳清蛋白是生物活性(半)胱氨酸的丰富、稀有来源。大多数乳清蛋白(乳清浓缩蛋白WPC80和乳清分离蛋白)的半胱氨酸浓度至少比其他蛋白质来源(包括酪蛋白和大豆蛋白)高3~4倍(Bucci & Unlu 2000)。正如前面所述，半胱氨酸在谷胱甘肽的合成和整个肌体内蛋白质代谢调控方面发挥重要作用，从而改善肌体组成。

重要提示：与其他蛋白质来源(如酪蛋白或大豆蛋白)不同，乳清蛋白补足物可以促进蛋白质代谢，提高谷胱甘肽合成和改善肌体组成(更多的肌肉质和更少的脂质)。这已经在啮齿动物试验(Bouthegeourd et al., 2002; Belobrojdic et al., 2004; Mariotti et al., 2004)和人体试验(Lands et al., 1999; Bounous & Molson 2003; Middleton et al., 2004; Moreno et al., 2005; Cribb et al., 2006)中得到证实。

- 乳清蛋白提供全部正确氨基酸(蛋白质合成基石)，其比例与骨骼肌中的氨基酸比例相近(Ha & Zemel 2003)。

重要提示：肌肉内蛋白质合成是一个连续过程，不仅需要亮氨酸而且需要二十种不同氨基酸的平衡供应(Rennic et al., 2004)。

- 乳清蛋白总的来说也比其他蛋白质来源含有更多的必需氨基酸(Bucci & Unlu 2000)，并且具有快速吸收动力机制(Dangin et al., 2001; 2003)。与其他蛋白质来源相比，如酪蛋白和大豆蛋白，乳清蛋白补足物可提高血液氨基酸峰值并刺激蛋白质合成(Bos et al., 2003; Dangin et al., 2003)。当乳清蛋白与其他营养素一起被摄入时，乳清蛋白独特的吸收动力学(和刺激肌肉蛋白质合成的能力)不会受到影响(Dangin et al., 2003)。实际上，当乳清蛋白与其他营养素一起被摄入时，它们可通过刺激蛋白质合成和抑制蛋白质分解来提供更强的合成代谢效果(Dangin et al., 2003)。



重要提示: 血液(血浆)中必需氨基酸的浓度被许多人认为是肌肉蛋白质合成速率的重要调控因子(Bohe et al, 2003), 它会促进肌肉质大小的改变(Cuthbertson et al, 2005)。近期的研究已经证实, 与游离必需氨基酸相比, 单一剂量的乳清蛋白(15~20克)可刺激肌肉蛋白质的合成(Tipton et al, 2004; Paddon-Jones et al, 2005b)。因此, 膳食中补充乳清蛋白可形成或维持血液中必需氨基酸的高浓度, 并促进保持肌肉质的重要机制。

- 乳清蛋白是已知的支链氨基酸的最丰富来源, 支链氨基酸在乳清蛋白的氨基酸中占30%(Bucci & Unlu 2000)。尤其是乳清浓缩蛋白WPC80和乳清分离蛋白, 每100克可提供14克的亮氨酸。

重要提示: 支链氨基酸具有多方面功能, 这一点尤为重要。膳食中补充乳清蛋白不仅可以提供谷氨酸合成的重要前体物质, 也提供了所需的氨基酸, 以激活蛋白质合成并防止过多的蛋白质分解以及促进稳定的血糖浓度/胰岛素代谢, 这些均有利于减少脂质。

- 最后, 必须牢记的重要一点是, 与其他蛋白质来源不同, 乳清(天然的或是水解的)可以调控许多免疫功能, 促进免疫应答和维持免疫力(详见《乳清蛋白与免疫力》专题)。

总之, 少肌症随年龄增长而加剧, 从而导致肌肉流失和肌肉力量下降。许多因素是不可控的, 治疗并减缓少肌症的方法包括阻力训练和摄入乳清蛋白(不包括从正餐中获得的蛋白质)。乳清蛋白不仅在生物化学上可被用于保持肌肉质和维持免疫力, 而且现有证据表明乳清蛋白在蛋白质代谢方面具有有益的作用, 可以促进蛋白质代谢机制从而维持肌肉质和改善肌体组成。因此, 在膳食中补充乳清蛋白, 尤其是与运动相结合, 如阻力训练, 是一种在老龄化过程中容易并入生活方式中的用以维持肌肉质保持健康的有科学依据的非药物的策略。

## REFERENCES

- Alway SE, Siu PM, Murlasits Z and Butler DC. Muscle hypertrophy models: applications for research on aging. *Can J Appl Physiol* 30(5):591-624, 2005.
- Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Vary TC and Jefferson LS. Orally administered leucine stimulates protein synthesis in skeletal muscle of post absorptive rats in association with increased eIF4F formation. *J Nutr* 130:139-145, 2000.
- Anthony JC, Reiter AK, Anthony TG, Crozier SJ, Lang CH, MacLean DA, Kimball SR and Jefferson LS. Orally administered leucine enhances protein synthesis in skeletal muscle of diabetic rats in the absence of increases in 4E-BP1 or S6K1 phosphorylation. *Diabetes* 51:928-936, 2002.
- Baar K and Esser K. Phosphorylation of the p70<sup>S6K</sup> correlates with increased skeletal muscle mass following resistance exercise. *Am J Physiol Cell Physiol* 276:C120-C127, 1999.
- Balagopal P, Rooyackers OE, Adey DB, Ades PA and Nair KS. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *Am J Physiol* 273: E790-800, 1997.
- Barry BK and Carson RG. The consequences of resistance training for movement control in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 59(7): 730-754, 2004.
- Baumgartner RN, Stauber PM, McHugh D, Koehler KM and Garry PJ. Cross-sectional age differences in body composition in persons 60+ years of age. *J Gerontol Med Sci* 50A:M307-M316, 1995.
- Bautmans I, Njemini R, Vasseur S, Chabert H, Moens L, Demanet C and Mets T. Biochemical changes in response to intensive resistance exercise training in the elderly. *Gerontology* 51(4):253-265, 2005.
- Bennet WM, Connacher AA, Scrimgeour CM, Jung RT and Rennie MJ. Euglycemic hyperinsulinemia augments amino acid uptake by human leg tissue during hyperaminoacidemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 259:E185-E194, 1990.
- Belobrajdic DP, McIntosh GH and Owens JA. A high-whey-protein diet reduces body weight gain and alters insulin sensitivity relative to red meat in wistar rats. *J Nutr* 134(6):1454-1458, 2004.
- Bhasin S. Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol* 58(11):1002-1008, 2003.
- Binder EF, Yarasheski KE, Steger-May K, Sinacore DR, Brown M, Schechtman KB and Holloszy JO. Effects of progressive resistance training on body composition in frail older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60(11): 1425-1431, 2005.
- Biolo G, Maggi SP, Williams BD, Tipton KD and Wolfe RR. Increased rates of muscle protein turnover and amino acid transport after resistance exercise in humans. *Am J Physiol* 268:E514-E520, 1995.
- Biolo G, Tipton KD, Klein S and Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Physiol* 273:E122-E129, 1997.
- Bohe J, Low A, Wolfe RR and Rennie MJ. Human muscle protein synthesis is modulated by extracellular, not intramuscular amino acid availability: a dose-response study. *J Physiol* 552: 315-324, 2003.
- Bohe J, Low JF, Wolfe RR and Rennie MJ. Latency and duration of stimulation of human muscle protein synthesis during continuous infusion of amino acids. *J Physiol* 532:575-579, 2001.
- Boirie Y, Gachon P, Cordat N, Ritz P and Beaufrere B. Differential insulin sensitivities of glucose, amino acid, and albumin metabolism in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 86:638-644, 2001.
- Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL and Beaufrere B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 23;94:14930-14935, 1997.
- Bortz WM, II. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol Med Sci* 57A:M283-M288, 2002.
- Bos C, Metges CC, Gaudichon C, et al. Postprandial kinetics of dietary amino acids are the main determinant of their metabolism after soy or milk protein ingestion in humans. *J Nutr* 133(5): 1308-1315, 2003.
- Bounous G and Molson JH. The antioxidant system. *Anticancer Res* 1411-1415, 2003.
- Bouthegourd JC, Roseau SM, Makarios-Lahham L, Leruyet PM, Tome DG and Even PC. A preexercise alpha-lactalbumin-enriched whey protein meal preserves lipid oxidation and decreases adiposity in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283(3): E565-E572, 2002.
- Broeder CE, Burrhus KA, Svanevik LS and Wilmore JH. The effects of aerobic fitness on resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr* 55(4):795-801, 1992.
- Bucci L and Unlu L. Proteins and amino acid supplements in exercise and sport. In: *Energy-Yielding Macronutrients and Energy Metabolism in Sports Nutrition*. Driskell J, Wolinsky I eds. CRC Press Boca Raton, FL, 191-212, 2000.
- Calles-Escandon J, Arciero PJ and Gardner AW. Basal fat oxidation decreases with aging in women. *J Appl Physiol* 78(1):266-271, 1995.
- Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR and Evans WJ. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56(6): M373-M380, 2001.
- Candow DG and Chilibeck PD. Differences in size, strength, and power of upper and lower body muscle groups in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60(2):148-156, 2005.
- Chiu KC, Lee NP, Cohan P and Chuang LM. Beta cell function declines with age in glucose tolerant Caucasians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:569-575, 2000.

- Combarete L, Dardevet D, Rieu I, Pouch MN, Bechet D, Taillandier D, Grizard J and Attaix D. A leucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. *J Physiol* 569:489-499, 2005.
- Cribb PJ, Williams AD, Hayes A and Carey MF. The effect of whey isolate on strength, body composition and plasma glutamine. In *J Sports Nutr Exerc Metab*, in press 2006.
- Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC, Corless M, Newsholme P. Molecular mechanisms of glutamine action. *J Cell Physiol* 204(2): 392-401, 2005.
- Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, Wackerhage H, Taylor PM and Rennie MJ. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 19: 422-424, 2005.
- Dangin M, Guillet C, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Bouteloup-Demange C, Reiffers-Magnani, Fauquant J, Ballèvre O and Beaufrière B. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol* 549.2:635-644, 2003.
- Dangin M, Boirie Y, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Fauquant J, Callier P, Ballèvre O and Beaufrière B. The digestion rate of protein is an independent regulating factor of postprandial protein retention. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E340-E348, 2001.
- DeFronzo RA. Glucose intolerance and aging: evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 28:1095-1101, 1979.
- Dionne IJ, Melancon MO, Brochu M, Ades PA and Poehlman ET. Age-related differences in metabolic adaptations following resistance training in women. *Exp Gerontol* 39(1):133-138, 2004.
- Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 95: 1717-1727, 2003.
- Dutta C. Significance of Sarcopenia in the Elderly. *J Nutr* 127(5):992-992, 2001.
- Eliu M, Stratton R and Stubbs J. Techniques for the study of energy balance in man. *Proc Nutr Soc* 62: 529-537, 2003.
- Esmarck B, Anderson JL, Olsen S, Richter EA, Mizuno M and Kjaer M. Timing of post-exercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol* 535:301-311, 2001.
- Evans W. Functional and Metabolic Consequences of Sarcopenia. *J Nutr* 127:998S-1003S, 1997.
- Farnfield MM, Carey KA and Cameron-Smith D. Whey protein supplementation and resistance training to enhance muscle growth in young and older adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 14 Suppl:S69, 2005.
- Florini JR, Ewton DZ and Coolican SA. Growth hormone and the insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocrine Rev* 17:481-517, 1996.
- Forslund AH, Hambræus L, Olsson RM, El-Khoury AE, Yu YM and Young VR. The 24-h whole body leucine and urea kinetics at normal and high protein intakes with exercise in healthy adults. *Am J Physiol* 275:E310-E320, 1998.
- Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG and Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 64(3):1038-1044, 1988.
- Frontera WR, Hughes VA, Krivickas LS and Roubenoff R. Contractile properties of aging skeletal muscle. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 11: S16-S20, 2001.
- Forbes GB. Longitudinal changes in adult fat-free mass: influence of body weight. *Am J Clin Nutr* 70: 1025-1031, 1999.
- Fukagawa NK and Young VR. Protein and amino acid metabolism and requirements in older persons. *Clin Geriatr Med* 3(2):329-341, 1987.
- Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 83: 229-239, 1997.
- Greenhaff PL, Peirce N, Simpson E, Hazell M, Babraj J, Waddell T, Smith K and Rennie M (2004). *J Physiol* 558P, C10.
- Greife JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE and Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor (alpha) in frail elderly humans. *FASEB J* 15:475-482 2001.
- Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, Grizard J and Boirie Y. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J* 18:1586-1587, 2004.
- Hack V et al. Elevated venous glutamate levels in (pre)catabolic conditions result at least partly from a decrease glutamate transport activity. *J Mol Med* 74:337-343 1996.
- Hack V, Schmid D, Breikreutz R, Stahl-Henning C, Drings P, Kinscherf R, Taut F, Holm E and Droge W. Cystine levels, cystine flux, and protein catabolism in cancer cachexia, HIV/SIV infection and senescence. *FASEB J* 11:84-92, 1997.
- Hack V, Breikreutz R, Kinscherf R, Rohrer H, Bartsch P, Taut F, Benner A and Droge W. The redox state as a correlate of senescence and wasting and as a target for therapeutic intervention. *Blood* 92(1):59-67, 1998.
- Hakkinen K, Newton RU, Gordon SE, et al. Changes in muscle morphology, electromyographic activity, and force production characteristics during progressive strength training in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 53:B415-B423, 1998.
- Hakkinen K, Kraemer WJ, Newton RU and Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women. *Acta Physiol Scand* 171(1): 51-62, 2001.
- Hasten DL, Pak-Loduca J, Obert KA and Yarasheski KE. Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78-84 and 23-32 yr olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278:E620-E626, 2000.
- Heilbronn L, Smith SR and Ravussin E. Failure of fat cell Proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28 Suppl 4: S12-S21, 2004.
- Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 93:788-796, 2002.
- Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, Walsh S, Kaiser E, Shell S and Hervey S. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleocytoplasmic relationships. *J Gerontol A Biol Med Sci* 55(7): B347-B354, 2000.
- Hildebrandt W, Hamann A, Krakowski-Roosen H, Kinscherf R, Dugi K, Sauer R, Lacher S, Nobel N, Bodens A, Bellou V, Edler L, Nawroth P and Droge W. Effect of thiol antioxidant on body fat and insulin reactivity. *J Mol Med* 82:336-344, 2004.
- Holm E, Hack V, Tokus M, Breikreutz R, Babylon A and Droge W. Linkage between post absorptive amino acid release and glutamate uptake in skeletal muscle tissue of healthy young subjects, cancer patients, and the elderly. *J Mol Med* 75(6): 454-461, 1997.
- Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition* 18(2): 130-133, 2002.
- Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in the elderly: influence of health, Physical activity and body composition. *J Gerontol* 56A: B209-217, 2001.
- Hunter GR, McCarthy JP and Bamman MM. Effects of resistance training on older adults. *Sports Med* 34(5): 329-348, 2004.
- Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT and Roubenoff R. The cost of sarcopenia in the United States. *J American Geriatrics Society* 52(1): 80-85, 2004.
- Jubrias SA, Esselman PC, Price LB, Cress ME and Conley KE. Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. *J Appl Physiol* 90(5): 1663-1670, 2001.
- Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A and Wolfe RR. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins following ingestion of a small bolus of amino acids. *Am J Clin Nutr* 82:1065-73, 2005.
- Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A and Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006 Feb 28[Epub ahead of print]

Kraemer WJ and Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 35:339-361, 2005.

Karlssohn HK, Nilsson PA, Nilsson J, Chibalin AV, Zierath JR and Blomstrand E. Branched-chain amino acids increase p70<sup>S6K</sup> phosphorylation in human skeletal muscle after resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287:E1-E7, 2004.

Kinscherf R, Hack V, Fischbach T, Friedmann B, Weiss C, Edler L, Bartsch P and Droge W. Low plasma glutamine in combination with high glutamate levels indicate risk for loss of body cell mass in healthy individuals: the effect of N-acetylcysteine. *J Mol Med* 74(7):393-400, 1996.

Kim PL, Staron RS and Phillips SM. Fasted-state skeletal muscle protein synthesis after resistance exercise is altered with training. *J Physiol* 568: 283-290, 2005.

Kimball SR, Farrell PA and Jefferson LS. Role of insulin in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by amino acids or exercise. *J Appl Physiol* 93(3):1168-1180, 2002.

Kobayashi H, Borsheim E, Anthony TG, Traber DL, Badalamenti J, et al. Reduced amino acid availability inhibits muscle protein synthesis and decreases activity of initiation factor eIF2B. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E48898, 2003.

Koopman R, Wagenmakers AJ, Manders RJ, Zorenc AH, Senden JM, Gorselink M, Keizer HA and van Loon LJ. Combined ingestion of protein and free leucine with carbohydrate increases post exercise muscle protein synthesis in vivo in male subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(4): E645-E653, 2005.

Krabbe KS, Pedersen M and Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol* 39(5):687-699, 2004.

Kilgore JL, Musch TI and Ross CR. Physical activity, muscle, and the HSP70 response. *Can J Appl Physiol* 23(3):245-260, 1998.

Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 133:622-634, 2000.

Lands LC, Grey VL and Smountas AA. Effect of supplementation with a cysteine donor on muscular performance. *J Appl Physiol* 87:1381-1385, 1999.

Layman DK. Protein quantity and quality at levels above the RDA improves adult weight loss. *J Am Coll Nutr* 23:631S-636S, 2004.

Layman DK and Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr* 136(1):319S-323S, 2006.

Lemmer JT, Ivey FM, Ryan AS, Martel GF, Hurlbut DE, Metter JE, Fozard JL, Fleg JL and Hurley BF. Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons. *Med Sci Sports Exerc* 33(4):532-541, 2001.

Levadoux E, Morio B, Montaurier C, et al. Reduced whole-body fat oxidation in women and in the elderly. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(1):39-44, 2001.

Levenhagen DK, Carr C, Carlson MG, Maron DJ, Bore MJ and Flakoll PJ. Postexercise protein intake enhances whole body and leg protein accretion in humans. *Med Sci Sports Exerc* 34:828-837, 2002.

Liu Z, Jahn LA, Long W, Fryburg DA, Wei L and Barrett EJ. Branched chain amino acids activate messenger ribonucleic acid translation regulatory proteins in human skeletal muscle, and glucocorticoids blunt this action. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2136-2143, 2001.

Nair KS, Schwartz RG and Welle S. Leucine as a regulator of whole body and skeletal muscle protein metabolism in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 263:E928-E934, 1992.

Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr* 81(5):953-963, 2005.

Nagy TR, Goran MI, Weinsier RL, Tith MJ, et al. Determinants of basal fat oxidation in healthy Caucasians. *J Appl Physiol* 80(5):1743-1748, 1996.

Newton RU, Hakkinen K, Hakkinen A, McCormick M, Volek J and Kraemer WJ. Mixed-methods resistance training increases power and strength of young and older men. *Med Sci Sports Exerc* 34(8):1367-1375, 2002.

Njemini R, Abele MV, Demanet C, Lambert M, Vandebosch S and Mets T. Age-related decrease in the inducibility of heat-shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Immunol* 22(4):195-205, 2002.

Manton KG and Gu X. Changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and non-black population above age 65 from 1982 to 1999. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6354-6359.

Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58:M911-M916, 2003.

Mariotti F, Simbelie KL, Makarios-Lahham L, Huneau J, Laplaize B, Tome D and Even P. Acute ingestion of dietary proteins improves post-exercise liver glutathione in rats in a dose-dependent relationship with their cysteine content. *J Nutr* 134:128-131, 2004.

Miller SL, Tipton KD, Chinkes DL, Wolf SE and Wolfe RR. Independent and combined effects of amino acids and glucose after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 35:449-455, 2003.

Middleton N, Jelen P and Bell G. Whole blood and mononuclear cell glutathione response to dietary whey protein supplementation in sedentary and trained male human subjects. *Inter J Food Sci Nutr* 55;2:131-141, 2004.

Moreno YF, Sgarbieri VC, da Silva MN, Toro A and Vilela MM. Features of Whey Protein Concentrate in Children with Rapidly Progressive HIV Infection. *J Trop Pediatr* 13, 2005.

O'Brien RM and Granner DK. Regulation of gene expression by insulin. *Physiol Rev* 76:1109-1161, 1996.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Creson DL, Sanford AP, Wolf SE, Wolfe RR and Ferrando AA. Hypercortisolemia alters muscle protein anabolism following ingestion of essential amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E946-E953, 2003.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, Volpi E, Wolf SE, Aarsland A, Ferrando AA and Wolfe RR. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E321-E328, 2004a.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR and Ferrando AA. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4351-4358, 2004b.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR and Ferrando AA. Exogenous amino acids stimulate human muscle anabolism without interfering with the response to mixed meal ingestion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288:E761-E767, 2005a.

Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, Zhang XJ and Wolfe RR. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol* Nov 22, 2005b.

Perez-Martin A, Raynaud E and Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obes Rev* 7:47-59, 2001.

Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE and Wolfe RR. Mixed muscle protein synthesis breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 273:E99-E107, 1997.

Phillips SM, Parise G, Roy BD, et al. Roy BD, et al. Resistance-training-induced adaptations in skeletal muscle protein turnover in the fed state. *Can J Physiol Pharmacol* 80:1045-1053, 2002.

Phillips SM, Hartman JW and Wilkinson SB. Dietary protein to support anabolism with resistance exercise in young men. *J Am Coll Nutr* 24:134S-139S, 2005.

Poehlman ET and Melby C. Resistance training and energy balance. *Int J Sport Nutr* 8(2):143-159, 1998.

Rasmussen BB and Phillips SM. Contractile and nutritional regulation of human muscle growth. *Exerc Sport Sci Rev* 31(3):127-131, 2003.

Rasmussen BB, Tipton KD, Miller SL, Wolf SE and Wolfe RR. An oral essential amino acid-carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistance exercise. *J Appl Physiol* 88:386-392, 2000.

Reeds PJ and Biolo G. Non-protein roles of amino acids: an emerging aspect of nutrient requirements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 5:43-45, 2002.

Rennie MJ, Edwards RH, Halliday D, Matthews DE, Wolman SL and Millward DJ. Muscle protein synthesis measured by stable isotope techniques in man: the effects of feeding and fasting. *Clin Sci* 63: 519-523, 1982.

Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE and Booth FW. Control of the size of the human muscle mass. *Annu Rev Physiol* 66:799-828, 2004.

Rennie MJ and Tipton KD. Protein and amino acid metabolism during and after exercise and the effects of nutrition. *Annu Rev Nutr* 20:457-483, 2000.

Rennie MJ, Bohe J and Wolfe RR. Latency, duration and dose response relationships of amino acid effects on human muscle protein synthesis. *J Nutr* 132(10):3225S-3227S, 2002.

Rennie MJ. A role for leucine in rejuvenating the anabolic effects of food in old rats. *J Physiol* 1; 569:357,2005.

Rosa EF, Silva AC, Ihara SS, Mora OA, Abouafia J and Nouailhetas VL. Habitual exercise program protects murine intestinal, skeletal, and cardiac muscles against aging. *J Appl Physiol* 99(4):1569-1575, 2005.

Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58(11):1012-1017, 2003.

Roy BD, Tarnopolsky MA, Macdougall JD, Fowles J and Yarasheski KE. Effect of glucose supplement timing on protein metabolism after resistance training. *J Appl Physiol* 82:1882-1888, 1997.

Sehl ME and Yates FE. Kinetics of human aging: I. Rates of senescence between ages 30 and 70 years in healthy people. *J Gerontol Biol Sci* 56: B198-B208, 2001.

Shek PN and Shephard RJ. Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Can J Physiol Pharmacol* 76(5):589-597, 1998.

Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Sanford AP, Rosenblatt JI, Matlock AG, Cree MG and Wolfe RR. Mixed muscle and hepatic derived plasma protein metabolism is differentially regulated in older and younger men following resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(5):E922-E929, 2005.

Short KR and Nair KS. Muscle protein metabolism and the sarcopenia of aging. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 11 Suppl:S119-S127, 2001.

Singh MA, Ding W, Manfredi TJ, Solares GS, O'Neill EF, Clements KM, Ryan ND, Kehayias JJ, Fielding RA and Evans WJ. Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weightlifting exercise in frail elders. *Am J Physiol* 277:E135-E143, 1999.

Strassmann G, Fong M, Kenney JS and Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 89(5):1681-1684, 1992.

Svanberg E, Ennion S, Isgaard J and Goldspink G. Postprandial resynthesis of myofibrillar proteins is translationally rather than transcriptionally regulated in human skeletal muscle. *Nutr* 16(1):42-46, 2000.

Svanberg E, Moller-Loswick AC, Matthews DE, Korner U, Andersson M and Lundholm K. Effects of amino acids on synthesis and degradation of skeletal muscle proteins in humans. *Am J Physiol*: E718-E724, 1996.

Svanberg E, Moller-Loswick AC, Matthews DE, Korner U, Andersson M and Lundholm K. The role of glucose, long-chain triglycerides and amino acids for promotion of amino acid balance across peripheral tissues in man. *Clin Physiol* 19(4):311-320, 1999.

Svanberg E, Jefferson LS, Lundholm K and Kimball SR. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis is independent of changes in insulin. *Am J Physiol* 272:E841-E847, 1997.

Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Wolf SE, Sanford AP and Wolfe RR. Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 36:2073-2081, 2004.

Toth MJ, Matthews DE, Tracy RP and Previs MJ. Age-related differences in skeletal muscle protein synthesis: relation to markers of immune activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(5):E883-E891, 2005.

Townsend DM, Tew KD and Tapiero H. The importance of glutathione in human disease. *Biomedicine & Pharmacology* 573-4:145-155, 2003.

Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women. The Health ABC study. *J Gerontol Med Sci* 57A:M326-M332, 2002.

Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE and Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol* 277:E513-E520, 1999.

Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB and Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4481-4490, 2000.

Volpi E, Sheffield-Moore M, Rasmussen BB and Wolfe RR. Basal muscle amino acid kinetics and protein synthesis in healthy young and older men. *JAMA* 286:1206-1212, 2001.

Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B and Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 78(2):250-8, 2003.

Welle S, Brooks AI, Delehanty JM, Needler N and Thornton CA. Gene expression profile of aging in human muscle. *Physiol Genomics* 7;14(2):149-159, 2003.

Wolfe RR and Volpi E. Insulin and protein metabolism. In: *Handbook of Physiology*, edited by Jefferson L and Cherrington A. New York: Oxford Univ Press, 2001, sect. 7, vol.2, p. 735-757.

Wolfe RR. Effects of insulin on muscle tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3:67-71, 2000.

Wu G, Fang Y, Yang S, Lupton JR and Turner ND. Glutathione Metabolism and Its Implications for Health. *J Nutr* 134:489-492, 2004.

Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, Obert KA, Brown MB and Sinacore DR. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men >76 yr old. *Am J Physiol* 277:E118-E125, 2001.

Yarasheski KE, Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58:M918-M922, 2003.

Zhang XJ, Chinkes DL and Wolfe RR. Leucine supplementation stimulates net protein synthesis in skin wound and muscle. *Experimental Biology Meeting A572.2*, 2003.