

慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍研究进展

叶斌¹, 李福祥²

1. 西南医科大学附属医院呼吸内科, 四川 泸州 646000; 2. 成都军区总医院重症医学科, 四川 成都 610083

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 功能障碍, 骨骼肌; 营养不良; 炎症反应; 慢性缺氧; 氧化/抗氧化失衡; 蛋白合成/分解失衡; 线粒体功能障碍

中图分类号: R 563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)07-0995-04

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是危害人们健康的主要疾病之一。据统计,COPD 位居疾病死亡率第 4 位,且每年都在不断增加,到 2020 年,预计可能位居世界经济负担疾病中的第 5 位。其不仅影响肺部,也表现为肺外器官受累,如骨骼肌功能障碍,针对此,近年来进行了大量的研究工作,本文就此作一综述。

1 COPD 骨骼肌功能障碍的表现

人体骨骼肌主要为上下肢肌、膈肌、腹肌等,含有丰富的毛细血管,具收缩性、伸展性和弹性,维持机体正常的生理功能。其肌肉纤维分为易氧化耐疲劳的慢收缩 I 型纤维,易酵解易疲劳的快收缩 II 型纤维以及介于两者之间的混合型 II a、II x 纤维,各型纤维保持合理比例,使骨骼肌具有较强的抗疲劳能力,而 COPD 合并骨骼肌功能障碍的患者肌肉纤维减少、各型纤维比例失调,导致肌力下降、肌耐受性降低,肌易疲劳^[1]。研究发现,在 COPD 功能障碍的骨骼肌中,肌肉的质量及肌纤维的横切面积减少,肌强度降低,肌力下降^[2]。Gosker 等^[3]研究发现,COPD 患者股外侧肌中 I 型、II a 型纤维比例下降,II x 型纤维比例增加,且肌纤维线粒体的数目和氧化酶含量减少,在 60 岁左右的健康人,久坐、卧床生活方式的患者,同年龄的中、重度 COPD 患者 3 组中,股外侧肌中 I 型纤维比例分别为 60%~65%、40%~50%、23%,表明 COPD 患者的肌肉功能下降。

2 COPD 骨骼肌功能障碍发病原因

可能与营养不良、慢性缺氧、炎症反应、氧化/抗氧化失衡、蛋白合成/分解失衡、线粒体功能障碍等有关。

2.1 营养不良 COPD 患者常食欲减退,能量摄入减少,而基础新陈代谢率增加,致骨骼肌萎缩,全身营养不良、体重下降等。食欲减退导致蛋白质的摄入减少,肌肉 ATP 酶可用性降低,蛋白和氨基酸分解增多,引起肌肉萎缩与疲劳^[4]。研究表明,COPD 呼吸负荷增加、基础代谢升高,低食欲、低摄入与高

代谢矛盾导致营养不良、骨骼肌质量和功能下降、肌肉萎缩^[5]。

2.2 慢性缺氧 COPD 患者多存在慢性缺氧,由于氧输出量不足,血氧饱和度下降,肺通气和换气功能受损,肌肉内毛细血管血氧减少,导致机体和组织处于慢性缺氧状态,骨骼肌纤维数量减少,运动耐力下降及易疲劳^[6]。研究发现,COPD 大鼠股四头肌在缺氧刺激下骨骼肌横截面积减小,耐疲劳的 I 型及 II a 型肌纤维含量下降,易疲劳的 II b 型肌纤维比例增加^[7]。COPD 患者组织慢性缺氧能够抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的信号转导、基因转录、蛋白质翻译等多种生物学功能,破坏肌肉蛋白合成,引起骨骼肌功能障碍及消耗^[8]。

2.3 炎症反应 COPD 病理生理主要表现为炎症细胞及炎症因子侵犯气道、肺实质及血管、肌肉等器官组织,导致靶器官损害。增多的炎症细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞及上皮细胞等及激活的炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6 (interleukin, IL-6)、IL-8 等,由肺循环、体循环到达全身,引起全身性炎症反应,包括对骨骼肌的影响。

TNF- α 可直接与骨骼肌细胞膜上的受体结合,增强炎症反应、促进蛋白质的分解代谢,还能引起肌肉特异性蛋白如肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)的降解^[9]。试验表明 COPD 伴有骨骼肌萎缩大鼠的血清中 TNF- α 浓度增高^[10]。IL-6 能引起骨骼肌肌力下降、运动耐力下降、肌肉易疲劳及肌肉功能障碍^[11]。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR)参与机体代谢的基因调控,是一种配体激活的转录因子,有 3 种亚型:PPAR- α 、PPAR- γ 和 PPAR- δ 。其中 PPAR- α 调控骨骼肌线粒体 β 氧化酶,增强线粒体的氧化功能,在骨骼肌含量高,研究表明:在 PPAR- α 基因敲除的小鼠骨骼肌线粒体 β 氧化能力下降,PPAR- α 蛋白浓度与骨骼肌氧化能力呈正相关。PPAR- δ 可增强 PPAR- α 的活性,提高小鼠骨骼肌中 I 型纤维的比例^[12-14]。Remels 等^[15-16]发现,低氧和全身炎症反应可导致 COPD 患者 PPAR- α 和 PPAR- δ 蛋白含量下降,PPAR- α mRNA 及 PPAR- δ mRNA 浓度下降, I 型纤维比率下降, II x 型纤维比率升高。PPAR- α 辅激活因子 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 alpha, PGC-1 α) 在调控细胞能量代谢起重要作用,主要参与线粒体增生、肌纤维类型的转化、葡萄糖代谢、脂肪酸氧

化。PGC-1 α 增强细胞核呼吸因子 1 (NRF 1) 和细胞核呼吸因子 2 (NRF 2) 的表达,改善线粒体电子传递链酶细胞色素 C、细胞色素 C 氧化酶、ATP 合成酶等的活性,影响呼吸链蛋白的控制过程,增强 mtDNA 复制和转录激活因子 (mitochondrial transcription factor A, mtTFA) 的表达,促进 mtDNA 的复制及转录。Remels 等^[15]发现在 PGC-1 α 高表达的小鼠骨骼肌中, I 型纤维增加, II 型肌纤维减少,低体重指数 COPD 患者的 mtTFA 蛋白和 PGC-1 α 的 mRNA 含量降低,且 PGC-1 α 与肌肉抗氧化能力呈正相关。

2.4 氧化/抗氧化失衡 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是一类氧的衍生分子,包括过氧化物、超氧化物、氢氧自由基、活性氮氧化物 (reactive nitrogen oxide species, RNOS) 等,可氧化巯基引起膜脂质过氧化,破坏细胞。正常情况下,由于机体的调控,体内的 ROS 不至过量产生,机体处于动态平衡。而 COPD 患者在遭受缺氧、炎症等有害刺激后,体内活性氧自由基、过氧化物产生增加,超过清除的速度,氧化和抗氧化系统失衡,蛋白、脂肪及核酸受到氧化损伤^[17]。ROS 不仅直接氧化蛋白质,还可硝化蛋白质中的酪氨酸、丝/苏氨酸,影响蛋白质的功能。ROS 和 RNOS 损伤质膜上的 Na⁺/K⁺ 泵和 Ca²⁺ 泵,导致肌细胞的兴奋和肌浆网释 Ca²⁺ 障碍,引起肌肉收缩障碍^[18]。ROS 与生物膜上的不饱和脂肪酸结合形成过氧自由基及脂氢过氧化物,释放过多的自由基,攻击其他双键,导致脂质过氧化损伤,损害生物膜的流动性,破坏细胞膜。ROS 与线粒体膜上心磷脂结合,降低呼吸链复合体 I、III、IV、腺苷酸转位酶、ATP 合成酶等活性,导致线粒体膜流动性下降,酶活性的减低,并对呼吸链产生一定影响。ROS 引起线粒体内膜非特异性通透孔道开放,细胞色素 C 释放,激活 caspase 的级联反应,导致肌细胞损害、凋亡,肌细胞数量减少,肌肉萎缩。ROS 还可引起线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 突变、异位、缺失,改变所编码的氧化酶的活性,导致肌肉氧化功能障碍。Picard 等^[19]发现,COPD 患者肌肉中的线粒体中过氧化物 H₂O₂ 含量增高。Barreiro 等^[20]发现:中、重度 COPD 患者股四头肌中蛋白羰基化(一种氧化应激的标志)明显增加,并与肌力呈负相关。COPD 患者外周骨骼肌细胞中 4-羟基-2-丙烯醛和脂褐质(为膜蛋白脂质过氧化物)增加,耐力运动后亚硝化应激明显上升^[21]。研究发现,COPD 大鼠腓肠肌至少 90% 存在脂褐素沉积,抗氧化酶活性、超氧化物歧化酶活性增强,损伤肌肉组织,腓肠肌耐力及抗疲劳性减退^[22]。

机体内也存在抗氧化物,清除过量的 ROS,维持机体的正常生理功能。还原型谷胱甘肽可增强锰超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽 S-转移酶等活性,促进 ROS 降解,阻止体内 ROS 的过度产生或抑制它们对线粒体内膜的损伤。Rabinovich 等^[23]研究发现,低体重指数 COPD 患者运动后的谷胱甘肽水平下降,线粒体电子传递链异常,抗氧化能力减弱。N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 可阻断氧化应激,减轻氧化损伤。Couillard 等^[24]发现,运动诱导的氧化应激引起 COPD 患者的肌肉耐力下降,给予 N-乙酰半胱氨酸后,肌肉运动耐力可部分提高^[18]。解耦联蛋白 3 (UCP3) 的解耦联会引起 ROS 下调,Rabinovich 等^[23]发现,低体重指数 COPD 患

者股外侧肌中 UCP3 的 mRNA 表达减少,抗氧化力下降。

2.5 蛋白合成/分解平衡 人体骨骼肌的蛋白在受到缺氧、炎症等刺激时,会加速分解,出现蛋白合成和分解失衡,导致骨骼肌易疲劳及萎缩。骨骼肌蛋白分解主要为 ATP-泛素-蛋白酶体途径 (UPP),泛素在泛素激活酶、泛素偶联酶和泛素-蛋白连接酶等的作用下,与底物结合,随之在 26S 蛋白酶体的作用下将蛋白质水解为多肽。研究发现,COPD 骨骼肌功能障碍患者股四头肌中肌肉细胞特异性泛素蛋白连接酶 1 (muscle-specific RING finger protein 1, MuRF1) mRNA 的表达增加,p70S6K 水平降低,蛋白分解/合成代谢失衡与股四头肌的萎缩呈正相关^[25]。Doucet 等^[26]研究发现:低体重指数 COPD 患者中,atrogen-1 和 MuRF 两种特殊骨骼肌 E3 连接酶的 mRNA 表达上调,蛋白激酶 B (Akt) 可下调 MuRF1 活性,阻断肌蛋白分解。研究发现,COPD 大鼠骨骼肌泛素-蛋白酶体活性增强,肌纤维蛋白分解增加,肌力下降,抑制泛素-蛋白酶体活性可减轻 COPD 肌蛋白的高分解,减缓肌肉萎缩^[27],TNF- α 则可增强泛素蛋白酶体活性,促进 UPP 途径,加速肌肉萎缩^[28]。

在肌蛋白合成方面,胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与肌肉相应的受体结合,促进 mRNA 的转录表达,使肌肉蛋白的合成增加,蛋白质降解则受到抑制。Almendro 等^[29]研究表明:在 COPD 患者中,IGF-1 减少,同时伴有肌分化因子蛋白下降,其水平与肌力呈正相关。Puentemaestu 等^[30]发现与 11 例健康对照者对比,8 例肺气肿患者骨骼肌蛋白合成率下降,肌纤维蛋白降解增加。炎症反应可抑制 IGF-1 的产生,Lang 等^[31]在败血症大鼠中应用 TNF- α 和白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 使蛋白合成率下降,TNF- α 和 IL-1 β 拮抗剂能改善骨骼肌蛋白代谢合成。

2.6 线粒体功能障碍和细胞凋亡 人体骨骼肌通过机械的、神经的、代谢的、激素等感知营养状况、疾病状态等外界环境的变化,改变肌肉块的质量,纤维类型的组成和其氧化能力及肌细胞内特殊的基因转录或表达^[32]。其中,线粒体处于能量代谢的中心位置,调节 ROS 的产生,调控细胞凋亡及脂类代谢能力,产生能量,延缓疲劳。线粒体的大小和数量及单个线粒体的呼吸功能决定肌肉组织的氧化能力。COPD 患者股外侧肌中线粒体的体积密度减少,多种氧化酶的活性也明显下降,氧摄入量随之减少,骨骼肌功能减退。Rabinovich 等^[23]研究表明 COPD 患者电子传递链异常,反映线粒体复合物耦合的功能状态的受体控制比 (acceptor control ratio, ACR) 降低,线粒体呼吸功能障碍,且与动脉血氧分压密切相关。线粒体功能障碍常常会引起肌细胞凋亡的发生,且低体重指数 COPD 及重度 COPD 患者的表现更为明显。Almendro 等^[29]在败血症大鼠中发现 TNF- α 引起线粒体功能障碍,加速骨骼肌细胞的凋亡,而 TNF- α 拮抗剂可阻断细胞凋亡。

3 治疗及展望

目前,针对 COPD 肌肉功能障碍的治疗方法,主要为非药物及药物治疗,非药物治疗包括运动锻炼、氧疗等。运动锻炼可提高肌肉质量、力量和耐力,改善 COPD 患者的生活质量^[33]。运动增加线粒体氧气供应量,改善线粒体功能,包括

增加 CS、SOD2 活性,提高 PGC-1 α 的 mRNA、UCP3 蛋白水平^[34]。研究发现,运动训练在 COPD 患者与健康受试者相比,骨骼肌的 COX15 及 COX11 的 mRNA 的水平提高了 1.61 和 1.43 倍,PGC-1 α 的 mRNA 提高了 2 倍^[35]。氧疗可减轻肌肉的慢性缺氧状态,减少肌肉氧化应激,改善肌肉功能^[36]。戒烟可部分逆转淋巴细胞线粒体呼吸功能障碍^[37]。抗氧化物 N-乙酰半胱氨酸证明可减轻肌肉氧化应激,改善肌肉耐力^[38]。广谱抗炎药物(如 NF- κ B 抑制剂、p38 MAPK 抑制剂等)和炎症介质拮抗剂(如细胞因子抑制剂)等正在研发中^[39]。PPAR 在 COPD 及 COPD 伴有骨骼肌功能障碍的治疗也有研究,疗效尚不明确^[40]

综上所述,COPD 骨骼肌功能障碍的发病机制是多因素相互作用的结果,随着研究的进一步深入,其机制可逐渐明朗,也会对治疗带来更好的思路,从而改善患者的生活质量,降低病死率。

参考文献

- [1] Rutten EP, Franssen FM, Engelen MP, et al. Greater whole-body myofibrillar protein break down in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(4): 829-834.
- [2] Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(2): 629-634.
- [3] Gosker HR, Hesselink MK, Duimel H, et al. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(1): 73-79.
- [4] MacIntyre NR. Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease[J]. *Respir Care*, 2008, 53(9): 1177-1184.
- [5] Paslani E, Aquilani R, Dioguardi FS, et al. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effect of nutritional supplements with amino acids[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(11A): 11E-15E.
- [6] Amann M, Regan Ms, Kobitary M, et al. Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(1): R314-R324.
- [7] Jatta K, Eliason G, Portela-Gomes GM, et al. Overexpression of von Hippel-Lindau protein in skeletal muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(1): 70-76.
- [8] Favier FB, Costes F, Defour A, et al. Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(6): R1659-R1666.
- [9] Lin H, Sun SH, Gao J, et al. The influence of indomethacin on TNF α and skeletal muscle protein catabolism in chronic obstructive pulmonary disease rat model[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2010, 49(9): 776-780.
- [10] Tang K, Wagner PD, Breen EC. TNF-alpha-mediated reduction in PGC-1alpha may impair skeletal muscle function after cigarette smoke exposure[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(2): 320-327.
- [11] Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den Bergh A, et al. Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats[J]. *Circulation*, 2005, 111(8): 996-1005.
- [12] Minnich A, Tian N, Byan L, et al. A potent PPAR alpha agonist stimulates mitochondrial fatty acid beta-oxidation in liver and skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(2): E270-E279.
- [13] Muoio DM, Maclean PS, Lang DB, et al. Fatty acid homeostasis and induction of lipid regulatory genes in skeletal muscle of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha knock-out mice. Evidence for compensatory regulation by PPAR delta[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29): 26089-26097.
- [14] Luquet S, Lopez-Soriano J, Holst D, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor delta controls muscle development and oxidative capability[J]. *FASEB J*, 2003, 17(15): 2299-2301.
- [15] Remels AH, Schrauwen P, Broekhuizen R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor expression is reduced in skeletal muscle in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(2): 245-252.
- [16] Krämer DK, Ahlsén M, Norrbohm J, et al. Human skeletal muscle fibre type variation correlate with PPAR alpha, PPAR delta and PGC-1 alpha mRNA[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2006, 188(3/4): 207-216.
- [17] Gea J, Barreiro E. Update on the mechanisms of muscle dysfunction in COPD[J]. *Arch Bronconeumol*, 2008, 44(6): 328-337.
- [18] Couillard A, Prefaut C. From muscle disuse to myopathy in COPD; potential contribution of oxidative stress[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(4): 703-719.
- [19] Picard M, Godin R, Sinnreich M, et al. The mitochondrial phenotype of peripheral muscle in chronic obstructive pulmonary disease, disuse or dysfunction? [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(10): 1040-1047.
- [20] Barreiro E, Schiols AM, Polkey MI, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD [J]. *Thorax*, 2008, 63(2): 100-107.
- [21] Barreiro E, Rabinovich R, Marin-Corral J, et al. Chronic endurance exercise induces quadriceps nitrosative stress in patients with severe COPD[J]. *Thorax*, 2009, 64(1): 13-19.
- [22] Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2005, 60(4): 293-300.
- [23] Rabinovich RA, Bastons R, Ardite E, et al. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(4): 643-650.
- [24] Couillard A, Maltais F, Saey D, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(12): 1664-1669.
- [25] Doucet M, Dubé A, Joannis DR, et al. Atrophy and hypertrophy signaling of the quadriceps and diaphragm in COPD[J]. *Thorax*, 2010, 65(11): 969-970.
- [26] Doucet M, Russell AP, Léger B, et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(3): 261-269

- [27] Debigaré R, Côté CH, Maltais F. Ubiquitination and proteolysis in limb and respiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2010, 7(1):84-90.
- [28] Remels AH, Gosker HR, van der Velden J, et al. Systemic inflammation and skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art and novel insights in regulation of muscle plasticity[J]. *Clin Chest Med*, 2007, 28(3):537-552.
- [29] Almendro V, Carbó N, Busquets S, et al. Sepsis induces DNA fragmentation in rat skeletal muscle[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2003, 14(4):256-259.
- [30] Puente-Maestu L, Lázaro A, Tejedor A, et al. Effects of exercise on mitochondrial DNA content in skeletal muscle of patients with COPD[J]. *Thorax*, 2011, 66(2):121-127.
- [31] Lang CH, Frost RA, Naim AC, et al. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(2):E336-347.
- [32] Puente-Maestu L, Pérez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):1045-1052.
- [33] Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, et al. Effects of whole-body exercise training on body composition and functional capacity in normal-weight patients with COPD[J]. *Chest*, 2004, 125(6):2021-2028.
- [34] Puente-Maestu L, Lázaro A, Tejedor A, et al. Effects of exercise on mitochondrial DNA content in skeletal muscle of patients with COPD[J]. *Thorax*, 2011, 66(2):121-127.
- [35] Radom-Aizik S, Kaminski N, Hayek S, et al. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene Expression in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2007, 102(5):1976-1984.
- [36] MacIntyre NR. Oxygen therapy and exercise response in lung disease[J]. *Respir Care*, 2000, 45(2):194-200.
- [37] Cardellach F, Alonso JR, López S, et al. Effect of smoking cessation on mitochondrial respiratory chain function[J]. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2003, 41(3):223-228.
- [38] Koechlin C, Couillard A, Simar D, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(9):1022-1027.
- [39] Barnes PJ. Emerging pharmacotherapies for COPD[J]. *Chest*, 2008, 134(6):1278-1286.
- [40] Belvisi MG, Hele DJ. Peroxisome proliferator-activated receptors as novel targets in lung disease[J]. *Chest*, 2008, 134(1):152-157.

收稿日期:2016-04-21 修回日期:2016-05-13 编辑:周永彬