

· 基础研究 ·

肺气肿对大鼠外周骨骼肌功能异常的影响

张晓雷 迟永辉 侯晓丽 庞宝森

【摘要】目的 观察肺气肿对大鼠外周骨骼肌生物力学、病理形态学及氧化代谢功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 20 只 SD 大鼠分为肺气肿组及对照组。通过向气管内滴注猪胰弹性蛋白酶将肺气肿组大鼠制作肺气肿动物模型, 对照组大鼠则于相同时间点向气管内滴注生理盐水。于滴药后第 20 周时行大鼠原位腓肠肌生物力学测定, 并检测肌纤维组分构成、毛细血管密度、肌细胞内脂褐素包涵体含量(LI/F)、一氧化氮合酶(NOS)在腓肠肌中的表达及肌肉组织匀浆中氧化代谢酶活性变化。**结果** 肺气肿组大鼠腓肠肌抗疲劳耐力降低, 肌力半数恢复时间[(145.0 ± 55.4)s]较对照组[(55.2 ± 29.3)s]延长($P < 0.05$), I型肌纤维比例[(16.0 ± 5.0)%]较对照组[(30.7 ± 4.1)%]降低($P < 0.05$), II b/x 型肌纤维比例[(27.3 ± 4.8)%]较对照组[(11.0 ± 3.2)%]增高($P < 0.05$); 毛细血管密度[(513.9 ± 71.1)n/mm²]较对照组[(578.6 ± 59.9)n/mm²]降低($P < 0.05$); 腓肠肌脂褐素包涵体含量(3.3 ± 0.5)较对照组(1.7 ± 0.4)增高($P < 0.05$); 腓肠肌组织中内皮细胞型 NOS(eNOS)表达(1.9 ± 0.5)较对照组(3.4 ± 0.6)降低($P < 0.05$), 神经元型 NOS(nNOS)表达与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 诱导型 NOS(iNOS)在 2 组大鼠腓肠肌中均未见发现。**结论** 肺气肿可导致大鼠外周骨骼肌生物力学、病理形态学及氧化代谢功能发生异常改变。

【关键词】 肺气肿; 外周骨骼肌; 病理形态学; 生物力学; 氧化代谢

Peripheral skeletal muscle dysfunction in rats with emphysema ZHANG Xiao-lei*, CHI Yong-hui, HOU Xiao-li, PANG Bao-shen. * Cardiology Department of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: CHI Yong-hui, Email: yutian728@sina.com

[Abstract] **Objective** To study the effects of emphysema on peripheral skeletal muscle biomechanics, pathomorphology and oxidative metabolism in rats. **Methods** Twenty Sprague-Dawley rats were used and randomized equally into a control group and an emphysema group. A dose of 40 U/100 g body weight of porcine pancreatic elastase was instilled into the trachea of the animals of the emphysema group to model emphysema, while the same volume of saline was instilled into those of the control group. Twenty weeks after instillation, in situ mechanical properties of gastrocnemius were evaluated. Gastrocnemius fiber type composition and capillary density (CD) were assessed by using ATPase staining. Lipofuscin accumulation (LI/F) was determined with the ferric-ferricyanide reduction test technique. Immunohistochemistry was used for the detection of nitric oxide synthases (NOS) in gastrocnemius. The muscle biopsy homogenate was used to measure the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), NOS, total antioxidant capacity (T-AOC) and the content of nitric oxide (NO). **Results** Emphysema increased fatigability and decreased the recovery rate of gastrocnemius muscle [(145.0 ± 55.4)s vs (55.2 ± 29.3)s, $P < 0.05$]. Compared to control, the gastrocnemius muscle in rats with emphysema had a lower CD [(513.9 ± 71.1)n/mm² vs (578.6 ± 59.9)n/mm², $P < 0.05$] and a decreased proportion of type I fibers [(16.0 ± 5.0)% vs (30.7 ± 4.1)% , $P < 0.05$], with a reciprocal increase in type II b/x fibers [(27.3 ± 4.8)% vs (11.0 ± 3.2)% , $P < 0.05$]. LI/F was higher (3.3 ± 0.5 vs 1.7 ± 0.4, $P < 0.05$) and the activity of SOD, CAT and T-AOC was increased in emphysema group. Compared with control, rats with emphysema demonstrated a lower expression of endothelial NOS (eNOS) (1.9 ± 0.5 vs 3.4 ± 0.6, $P < 0.05$), and an equivalent expression of neuronal NOS (nNOS) (4.7 ± 1.0 vs 5.1 ± 0.8, $P > 0.05$) in the gastrocnemius muscle. The inducible NOS (iNOS) was not found in both groups. **Conclusions** Emphysema could induce biomechanical, pathomorphological and oxidative metabolic changes in peripheral skeletal muscle.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.08.003

基金项目: 国家自然科学基金(811100032), 北京市自然科学基金(7113153)

作者单位: 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科(张晓雷、侯晓丽、庞宝森), 心内科(迟永辉)

通信作者: 迟永辉, Email: yutian728@sina.com

【Key words】 Emphysema; Peripheral skeletal muscle; Pathomorphology; Biomechanics; Oxidative metabolism

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是以持续性气流受限和肺功能丧失为主要特征,并可伴有诸多肺外效应的全身性疾病。目前临床多针对 COPD 患者肺部病变给予药物治疗,被认为可有效改善呼吸困难症状,但不能逆转肺功能加速下降。外周骨骼肌功能异常多见于 COPD 患者,是影响患者运动能力、生活质量及预后的重要因素^[1]。与 COPD 肺实质破坏及小气道纤维化不同,患者外周骨骼肌病变具有可逆性,因此近年来对 COPD 患者的康复治疗逐渐由传统的肺康复向骨骼肌功能康复转变,目前改善患者外周骨骼肌功能已成为 COPD 综合治疗中的重要组成部分^[2]。长期以来大量研究多集中于 COPD 肺部病变本身,而针对其外周骨骼肌功能异常的研究较少。基于上述背景,本研究以肺气肿大鼠为观察对象,从生物力学、病理形态学及氧化代谢三个方面探讨 COPD 对外周骨骼肌功能的影响及潜在作用机制。

材料与方法

一、实验材料

共选取雄性 Sprague-Dawley(SD) 大鼠 20 只,体重 180~200 g(由北京大学医学部实验动物科学部提供),每只大鼠均单笼饲养于规格为 290 mm×178 mm×158 mm 笼中。采用随机数字表法将大鼠分为肺气肿组及对照组,每组 10 只。参照文献[3]介绍的方法制备大鼠肺气肿模型,肺气肿组大鼠按每千克体重 400 U 向气道内一次性滴入猪胰弹性蛋白酶(E0127,美国 Sigma 公司)溶液 0.5 ml;对照组大鼠则于相同时点向气道内滴入 0.5 ml 生理盐水。2 组大鼠均在常温下常规饲养 20 周,期间大鼠正常摄食、饮水,给予正常周期日光照射。

二、检测方法

1. 肺气肿组织形态学观察:于制模后第 20 周时取 2 组大鼠肺组织进行石蜡包埋切片,采用常规苏木精-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色对其进行组织形态学观察,测量肺泡横截面积(cross sectional area, CSA)。

2. 胫肠肌生物力学检测:于制模后第 20 周末时进行大鼠原位胫肠肌生物力学检测。按每千克体重 5 ml 向腹腔注射 1.0% 戊巴比妥麻醉大鼠,于左后肢股后部至小腿跟腱处作一纵行皮肤切口,分离皮肤及皮下组织,再分离胫神经、腓肠肌及跟腱组织。将刺激电极搭在大鼠胫神经上,由 BL-420 型生物机能实验系统

输出刺激信号,并记录大鼠肌肉收缩产生的张力信号。通过单刺激(电压 25 V, 波宽 1 ms)诱发肌肉收缩,产生的张力为最大颤搐张力(maximal twitch tension, Ptmax);通过连串刺激(电压 25 V, 波宽 1 ms, 串长 250 ms, 频率 100 Hz)诱发肌肉持续强直收缩,产生的张力为最大强直收缩力(maximal tetanic tension, Pomax)。参照 Burke 等^[4]介绍的方法测定 2 组大鼠肌肉抗疲劳耐力,间隔 15 min 后再进行肌肉疲劳恢复测试,即肌肉经 40 s 持续强直收缩后使 Pomax 衰减到 0, 间隔 20 s 后再给予最大强直刺激,记录肌肉张力恢复情况,以肌张力恢复至 Pomax 一半时所需的时间为半数恢复时间(half-recovery time, 1/2RT)^[5]。待上述检测结束后,离断大鼠腓肠肌并制成标本,将其置于 37 ℃ 烤箱中烘烤 24 h,烘干后称取肌块重量(muscle weight, MW)。

3. 腓肠肌病理标本制作:待生物力学检测结束后,迅速提取大鼠右后肢腓肠肌外侧头,切其远端 1/2 部分置于经液氮预冷的异戊烷(-20 ℃)中速冻保存,用于肌球蛋白 ATP 酶(myofibrillar adenosine triphosphatase, mATPase)组化检测;大鼠腓肠肌近端 1/2 部分则给予石蜡包埋切片,行脂褐素包涵体、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)免疫组化检测。

4. mATPase 组织化学检测:切取腓肠肌红色部分组织(约 5 mm 长)制成 12 μm 厚连续横断冰冻切片。按照 Armstrong 等^[6]报道的方法,分别使用 pH 值为 3.8、4.6 的预孵液进行 mATPase 组化染色。选取 3 个不同视野,分别计数 I 型、IIa 型及 IIb/x 型纤维细胞占整个视野的百分比,取其平均值。在 I 型、II 型肌纤维混合区域选取 3~6 个视野,采用交互式半自动分析系统测量单位面积内毛细血管密度(capillary density, CD)、单位面积内毛细血管数与肌纤维数比值(capillary/fiber, C/F)。

5. 脂褐素包涵体检测:参照文献[7]介绍的方法,采用高铁氯化物还原实验检测肌肉组织中脂褐素含量,以脂褐素包涵体数量与肌纤维的比值(lipofuscin inclusions/fiber ratio, LI/F)表示脂褐素含量。

6. NOS 免疫组化检测:采用链酶亲和素-生物素-过氧化物酶复合物法(streptavidin biotin-peroxidase complex method, SABC)检测 3 种 NOS[分别为神经元型 NOS(neuron nitric oxide synthase, nNOS)、内皮细胞型 NOS(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和诱导型 NOS(inducible nitric oxide synthase, iNOS)]在腓肠肌组织中的表达。2 组大鼠腓肠肌标本经常规脱蜡至

水、抗原修复后依次滴加免抗鼠 nNOS、eNOS 和 iNOS 多克隆抗体, 然后再滴入生物素化山羊抗兔 IgG 二抗和 SABC 工作液。经二氨基联苯胺显色后, 采用磷酸盐缓冲液替换一抗作阴性对照。根据显色反应强弱, 采用半定量法检测 3 种 NOS 在腓肠肌组织中的表达强度。

7. 腓肠肌氧化代谢指标检测: 取右后肢腓肠肌内侧头约 0.2 g 制成 10% 组织匀浆, 采用黄嘌呤氧化酶法检测样本中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 采用比色法检测总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC), 选用可见光法检测过氧化氢酶(catalase, CAT)及 NOS 活性, 采用硝酸还原法测定 NO 浓度。

三、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS 10.0 版软件包进行统计学分析, 计量资料比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、肺气肿大鼠肺组织病理形态学观察

通过观察各组大鼠肺组织病理形态发现, 肺气肿组大鼠肺泡结构紊乱, 肺泡壁变薄或断裂, 肺泡腔扩大, 呈囊状扩张, 其肺泡 CSA[($17\ 649 \pm 1266$) μm^2] 较对照组[(6384 ± 947) μm^2] 明显增大, 组间差异具有

统计学意义($P < 0.05$), 提示 COPD 模型大鼠制作成功。

二、2 组大鼠腓肠肌收缩特性分析

2 组大鼠腓肠肌 Ptmax 和 Pomax 组间差异均无统计学意义($P > 0.05$), 经肌块重量校正后, 2 组大鼠腓肠肌 Ptmax 和 Pomax 组间差异仍无统计学意义($P > 0.05$), 具体结果见表 1。通过 Burke 疲劳耐力实验发现, 肺气肿组大鼠腓肠肌肌力衰减程度在各观察时间点均显著高于对照组($P < 0.05$); 肌肉疲劳恢复实验显示, 肺气肿组大鼠腓肠肌肌力恢复程度在各相应时间点均显著低于对照组水平($P < 0.05$), 并且肺气肿组大鼠 $1/2\text{RT}$ [(145.0 ± 55.4) s] 也较对照组[(55.2 ± 29.3) s] 明显延长, 具体情况见图 1。

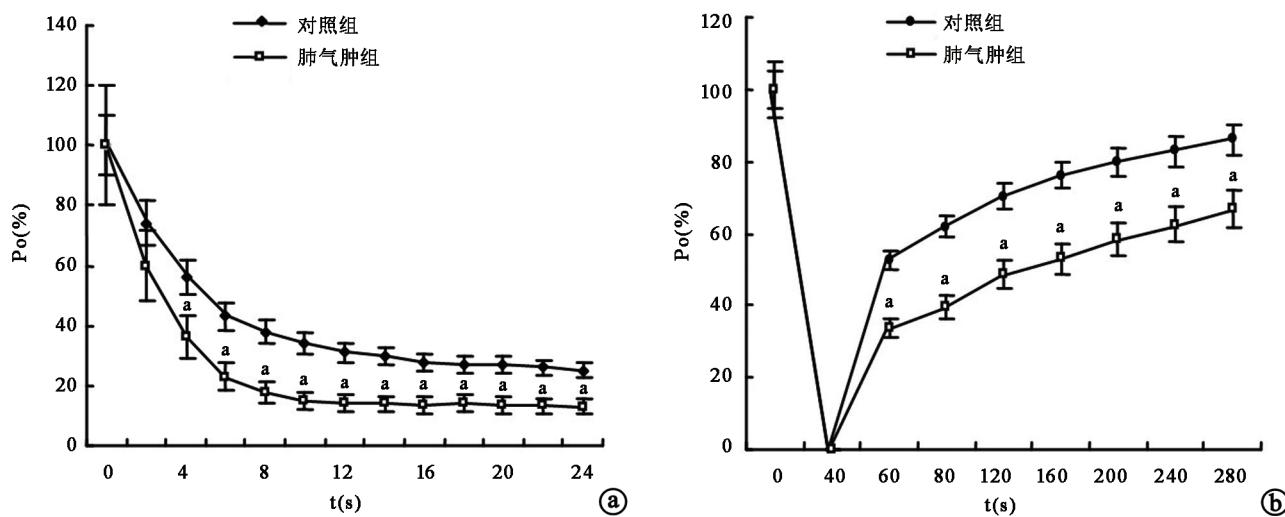
三、2 组大鼠腓肠肌纤维构型及毛细血管密度比较

通过观察经 pH 值为 3.8 的预孵液预孵的切片, 发现 2 组大鼠腓肠肌毛细血管均显示较好, 呈黑色点状; 通过观察经 pH 值为 4.6 的预孵液预孵的切片, 发现 2 组大鼠腓肠肌 I 型纤维深染, II b/x 型纤维染色较浅, II a 型纤维染色介于二者之间。与对照组比较, 肺气肿组大鼠腓肠肌 I 型纤维比例降低, II b/x 型纤维比例增高, 其 CD 及 C/F 值均显著低于对照组水平, 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 具体情况见图 2、表 2。

表 1 2 组大鼠腓肠肌收缩特性分析($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	MW (mg)	Ptmax (g)	Pomax (g)	Ptmax/MW (g/mg)	Pomax/MW (g/mg)	$1/2\text{RT}$ (s)
对照组	10	751.9 ± 37.4	307.9 ± 55.2	1062.2 ± 103.9	0.41 ± 0.12	1.54 ± 0.37	55.2 ± 29.3
肺气肿组	10	732.0 ± 42.7	296.9 ± 44.9	998.4 ± 76.6	0.39 ± 0.09	1.41 ± 0.30	145.0 ± 55.4^a

注: 与对照组比较, $^a P < 0.05$



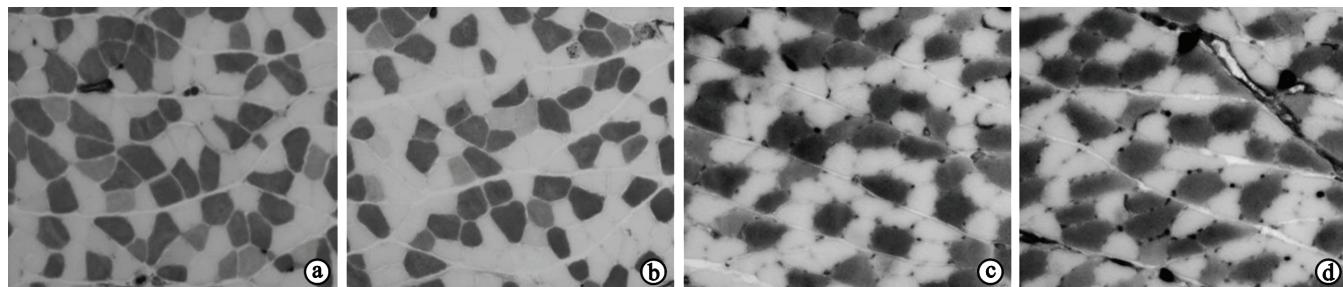
注: a 为 2 组大鼠腓肠肌肌力衰减比较; b 为 2 组大鼠腓肠肌肌力恢复比较

图 1 2 组大鼠腓肠肌疲劳耐力实验结果比较

表 2 2 组大鼠腓肠肌纤维构型及毛细血管密度比较($\bar{x} \pm s$)

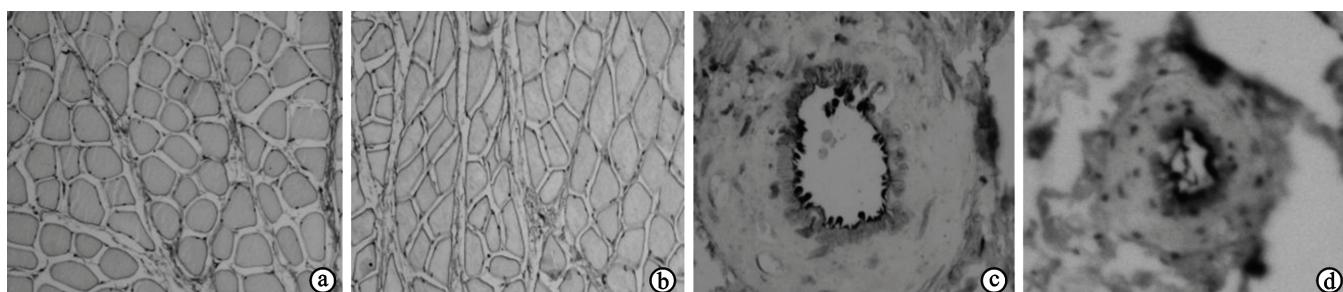
组别	只数	I 型纤维比例 (%)	II a 型纤维比例 (%)	II b/x 型纤维比例 (%)	CD(n/mm ²)	C/F
对照组	10	30.7 ± 4.1	58.3 ± 5.4	11.0 ± 3.2	578.6 ± 59.9	1.59 ± 0.10
肺气肿组	10	16.0 ± 5.0 ^a	56.7 ± 7.7	27.3 ± 4.8 ^a	513.9 ± 71.1 ^a	1.50 ± 0.09 ^a

注:与对照组比较,^aP < 0.05



注:a 为对照组(经 pH 值 4.6 预孵液孵育);b 为肺气肿组(经 pH 值 4.6 预孵液孵育);c 为对照组(经 pH 值 3.8 预孵液孵育);d 为肺气肿组(经 pH 值 3.8 预孵液孵育)

图 2 2 组大鼠腓肠肌纤维构型及毛细血管密度比较(组织化学染色, ×100)



注:a 为对照组(nNOS);b 为肺气肿组(nNOS);c 为对照组(eNOS);d 为肺气肿组(eNOS)

图 3 2 组大鼠腓肠肌中 nNOS 及 eNOS 表达比较(免疫组化染色, ×400)

四、2 组大鼠腓肠肌组织中 NOS 及脂褐素包涵体含量比较

nNOS 在 2 组大鼠腓肠肌细胞膜部位均呈阳性表达,eNOS 在 2 组大鼠腓肠肌血管内皮细胞中呈弱阳性表达(图 3);iNOS 在 2 组大鼠腓肠肌组织中均未见表达。通过 NOS 蛋白半定量分析发现,肺气肿组大鼠腓肠肌组织中 eNOS 蛋白含量明显低于对照组($P < 0.05$);2 组大鼠腓肠肌组织中 nNOS 蛋白含量组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组大鼠腓肠肌细胞中脂褐素包涵体几乎平均分布于肌膜下区,呈蓝染颗粒;并且肺气肿组大鼠腓肠肌 LI/F 值明显高于对照组水平,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 3。

表 3 2 组大鼠腓肠肌中 NOS 蛋白表达及脂褐素包涵体含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	nNOS	eNOS	LI/F
对照组	10	5.1 ± 0.8	3.4 ± 0.6	1.7 ± 0.4
肺气肿组	10	4.7 ± 1.0	1.9 ± 0.5 ^a	3.3 ± 0.5 ^a

注:与对照组比较,^aP < 0.05

五、2 组大鼠腓肠肌组织氧化代谢指标分析

肺气肿组大鼠腓肠肌组织中 SOD、CAT 及 T-AOC 均显著高于对照组水平($P < 0.05$),总 NOS 及 NO 则明显低于对照组水平($P < 0.05$),具体数据见表 4。

讨 论

外周骨骼肌功能异常作为 COPD 这一多元性疾病

表 4 2 组大鼠腓肠肌组织抗氧化酶活性、NOS 及 NO 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	SOD(U/mg)	CAT(U/mg)	T-AOC(nmol/mg)	NOS(U/mg)	NO(nmol/mg)
对照组	10	35.1 ± 12.9	6.3 ± 2.6	44.1 ± 11.2	0.18 ± 0.04	2.1 ± 0.5
肺气肿组	10	55.3 ± 16.2 ^a	9.4 ± 3.6 ^a	62.1 ± 13.4 ^a	0.13 ± 0.04 ^a	1.6 ± 0.4 ^a

注:与对照组比较,^aP < 0.05

的重要肺外表现,其发病机制至今仍未明确。肌肉废用、糖皮质激素应用、营养不良等通常被认为是其最主要原因,而近年来研究显示 COPD 患者自身的异常病理机制即可能造成其外周肌肉病变^[8]。目前关于 COPD 外周骨骼肌的研究多以 COPD 患者为研究对象,由于患者病史较长,通常合并有其它肺外器官疾病,且多有较复杂用药史,另外对患者日常生活活动及肌肉收缩功能的评价方法亦缺乏客观性,导致研究结果的可靠性容易受到质疑^[9-10]。本研究通过制作大鼠肺气肿模型以模拟 COPD 病理生理过程,应用电刺激手段评价在体肌肉收缩功能,结果表明肺气肿本身即可造成大鼠外周骨骼肌结构、功能及生化代谢发生改变,从而提示外周骨骼肌病变是 COPD 全身病理生理过程的一部分,其中氧化应激在 COPD 外周骨骼肌病变中具有重要作用。

肌肉性能主要表现在两个方面,分别是产生最大收缩的能力(即肌力)和维持一定力量的能力(即耐力)。与肌力比较,耐力因素在外周骨骼肌正常生理功能维持方面发挥更重要作用^[11]。本研究结果显示肺气肿大鼠腓肠肌抗疲劳耐力降低,这可以解释尽管通气功能异常是 COPD 患者运动受限的主要原因,但临床观察发现有相当一部分患者是因腿部疲劳而被迫终止运动。肌肉的收缩性能主要取决于肌纤维组分构成、局部灌注、肌块大小和肌细胞能量代谢等因素。本研究中肺气肿大鼠腓肠肌 I 型纤维比例降低,II b/x 型纤维比例增加。I 型纤维为慢肌纤维,收缩力小,氧化能力强,抗疲劳;而 II 型纤维,尤其是 II b/x 型纤维为快肌纤维,收缩力大,主要依靠无氧糖酵解获取能量,易疲劳。本研究还发现肺气肿大鼠腓肠肌毛细血管密度降低,而肌肉毛细血管密度不仅决定局部组织灌注,同时也是影响肌肉氧化能力的重要因素。此外有研究报道 COPD 患者外周骨骼肌线粒体氧化酶系活性降低,而糖酵解酶系活性升高^[12];应用磁共振扫描检测细胞能量代谢状态,也证实 COPD 患者外周骨骼肌能量代谢方式由有氧代谢向无氧代谢转变^[13]。上述诸因素共同导致了 COPD 患者在运动时外周骨骼肌乳酸释放量增加,代谢性酸中毒提前出现,而肌肉局部酸性代谢产物堆积即可造成肌肉疲劳,从而影响肢体运动功能。

当体内活性氧自由基(ROS)、活性氮氧化合物(reactive nitrogen or oxygen species, RNOS)的产生及清除失衡时容易造成氧化应激,导致生物大分子损伤。本研究采用脂褐素作为评价机体累计氧化损伤的标志,发现肺气肿大鼠腓肠肌组织脂褐素含量明显高于对照组,表明氧化应激不仅存在于 COPD 肺部病变本身,其在外周骨骼肌功能异常中也可能发挥重要作用。肌肉的氧化还原状态不仅受 ROS 影响,同时与 NO 也具有

密切联系。NO 是体内一种低分子量信号转导分子,是 NOS 在体内表达调控的产物。目前已确定的 NOS 亚型共有三种,分别为 nNOS、eNOS 和 iNOS。相关研究指出,生理水平的 NO 对调控葡萄糖代谢、钙离子转运及血管舒缩等骨骼肌正常生理功能具有重要作用,但在病理状态下,由 iNOS 催化生成的 NO 明显增加,可与超氧阴离子结合生成毒性更强的 RNOS。Agusti 等^[14]报道 COPD 患者股侧肌核转录因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)激活增强,iNOS 表达上调。而本研究与 Barreiro 等^[15]观察结果相类似,即肺气肿大鼠腓肠肌中未见 iNOS 表达。需要指出的是,Agusti 等研究的对象为伴有营养不良的重度气道阻塞患者,而 Barreiro 等研究的 COPD 患者病情相对较轻。因此推测 COPD 外周骨骼肌 iNOS 激活与否很可能取决于病情严重程度,该观点还有待进一步证实。本研究通过免疫组化检测发现,eNOS 主要定位于血管内皮细胞中,与 Young 等^[16]研究结果基本一致;同时还发现肺气肿大鼠腓肠肌内 eNOS 表达降低,同时伴有 NO 含量减少。NO 是一种重要的血管舒张因子,其水平降低可造成局部组织缺血及功能障碍。本研究肺气肿大鼠外周骨骼肌中 eNOS 及 NO 降低的原因可能与骨骼肌局部毛细血管密度下降有关;此外 NO 本身可作为 ROS 的清除剂,氧化应激时过量产生的游离基可导致 NO 大量消耗。

机体氧化应激的发生及氧化损伤程度除取决于 ROS 和 RNOS 以外,同时还与组织细胞的抗氧化能力密切相关。本研究显示静息状态下肺气肿大鼠腓肠肌总抗氧化能力增强,抗氧化酶活性提高,推测这可能是机体对氧化应激的一种适应性反应。有研究发现,力竭运动可诱发 COPD 患者和正常人氧化应激反应,但与正常人比较,COPD 患者在进行相对较低负荷运动时,其血浆中脂质过氧化物及丙二醛水平即较正常人明显升高^[17]。提示尽管稳定期 COPD 患者会通过各种代偿机制保持静息时机体氧化还原稳态,但由于其抗氧化潜能减弱,即使在进行低强度活动时,机体氧化、还原平衡即被打破,并诱发氧化应激损伤。本研究中肺气肿大鼠腓肠肌内脂褐素含量增高即是累计氧化损伤的标志。近年来抗氧化治疗已逐渐成为 COPD 研究热点之一。有研究初步表明,COPD 患者给予外源性抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸治疗,虽不能逆转肺功能下降,但可减轻肺过度充气程度^[18]。此外 Koechlin 等^[19]研究结果显示,应用短期、大剂量 N-乙酰半胱氨酸治疗 COPD 患者,可改善其股四头肌收缩耐力;但目前抗氧化治疗对 COPD 这一全身性疾病的潜在治疗价值仍未明确,还有待于进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187:347-365.
- [2] No authors listed. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: S1-40.
- [3] Gamze K, Mehmet HM, Deveci F, et al. Effect of bosentan on the production of proinflammatory cytokines in a rat model of emphysema. *Exp Mol Med*, 2007, 39:614-620.
- [4] Burke RE, Levine DN, Tsairis P, et al. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. *J Physiol*, 1973, 234:723-748.
- [5] Mattson JP, Martin JC. Emphysema-induced reductions in locomotor skeletal muscle contractile function. *Exp Physiol*, 2005, 90:519-525.
- [6] Armstrong RB, Phelps RO. Muscle fiber type composition of the rat hindlimb. *Am J Anat*, 1984, 171:259-272.
- [7] Hütter E, Skovbro M, Lener B, et al. Oxidative stress and mitochondrial impairment can be separated from lipofuscin accumulation in aged human skeletal muscle. *Aging Cell*, 2007, 6:245-256.
- [8] Breunung L, Roberts M. Peripheral muscle dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Hosp Med*, 2011, 72:17-21.
- [9] Gosselink R, Troosters T, Ecramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153:976-980.
- [10] Serres I, Gautier V, Varay A, et al. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest*, 1998, 113:900-905.
- [11] Robles PG, Mathur S, Janaudis-Fereira T, et al. Measurement of peripheral muscle strength in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93:11-24.
- [12] Picard M, Godin R, Sinnreich M, et al. The mitochondrial phenotype of peripheral muscle in chronic obstructive pulmonary disease: disuse or dysfunction? *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178:1040-1047.
- [13] Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, et al. 31P-NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis*, 1992, 146:1019-1024.
- [14] Agustí A, Morla M, Sauleta J. NF-κB activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax*, 2004, 59:483-487.
- [15] Barreiro E, Gea J, Corominas JM, et al. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 29: 771-778.
- [16] Young HM, O'Brien AJ, Furness JB. Relationships between NADPH diaphorase staining and neuronal, endothelial, and inducible nitric oxide synthase and cytochrome P450 reductase immunoreactivities in guinea-pig tissues. *Histochem Cell Biol*, 1997, 107:19-29.
- [17] Heunks LM, Vina J, van Herwaarden CL. Xanthine oxidase is involved in exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol*, 1999, 277:1697-1704.
- [18] Agustí AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med*, 2005, 99:670-682. Koechlin C, Couillard A, Simar D. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169:1022-1027.

(修回日期:2013-07-02)

(本文编辑:易 浩)

· 外刊摘要 ·

Cardiac benefits of lifestyle changes for diabetics

BACKGROUND AND OBJECTIVE The recommendation for weight loss for overweight patients with type II diabetes is based on short-term studies demonstrating numerous benefits. However, it is unknown whether weight loss reduces the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type II diabetes. This study was designed to determine whether an intensive lifestyle intervention designed to achieve weight loss through calorie restriction and activity enhancement reduces cardiovascular morbidity and mortality among patients with type II diabetes.

METHODS This study included 5,104 overweight or obese patients with type II diabetes. The subjects were randomized to an intervention group or to a control group. The intervention group underwent individual counseling sessions, with a goal of 1200 to 1800 kcal per day, and at least 175 minutes of moderate-intensity physical activity per week. The control group received diabetes support and education. The primary endpoint was the first occurrence of a composite cardiovascular outcome, including death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction or non-fatal stroke, during the 13.5-year follow-up period.

RESULTS The average age of the subjects was 58.7 years, with a mean body mass index of 36, with 60% women. The median duration of diabetes was five years, with 14% of the patients reporting a history of cardiovascular disease. The study was stopped at 9.6 years after the interim analysis revealed no significant, between-group difference in the composite primary outcome and no significant between-group differences in the secondary outcomes.

CONCLUSION This study of patients with type II diabetes found that intensive lifestyle intervention focusing on weight loss and increased exercise does not reduce the rate of cardiovascular events.

[摘自:Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 368: 145-154.]