

· 综述 ·

慢性阻塞性肺疾病患者的骨骼肌功能障碍特点

潘录录 王小同

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的以持续气流受限为特征的疾病,除引起肺部疾病外,还可引起肺外器官的损害,如骨骼肌功能障碍。临床上除 COPD 外,先天性肺动脉高压、重症肌无力、肺癌等疾病均可引起骨骼肌功能障碍。临床研究和动物实验发现,COPD 可导致骨骼肌发生一定程度上的结构和功能改变^[1-2]。研究表明,骨骼肌异常会直接降低患者的生活质量,甚至缩短寿命^[3-4]。

骨骼肌功能障碍主要包括肌力和/或肌耐力受损^[5]。肌力即肌肉在短时间内产生最大力量的能力,主要与肌肉质量(肌纤维的大小和密度)、肌肉静息长度、收缩速率和运动单位的募集形式有关^[6]。肌耐力是指肌肉持续维持相对收缩力的能力,主要取决于氧的输送和摄取能力、I 型纤维比例、毛细血管密度及氧化酶活性等因素^[6]。临床研究显示,1/3 的 COPD 患者存在一定程度的肌力和肌耐力下降,导致其活动能力减低、生活质量下降、死亡率增高^[1,7-8]。本文就 COPD 患者的骨骼肌功能障碍特点综述如下。

COPD 患者的病程与骨骼肌功能障碍

骨骼肌功能障碍在 COPD 患者病程早期即可出现^[7]。在对 29 例轻度 COPD 患者和 15 例正常人的股四头肌进行肌肉活检后,发现 COPD 患者的股四头肌肌耐力较正常人显著下降,同时还伴随着 I 型肌纤维比例降低和 II 型肌纤维比例升高,提示患者在 COPD 早期即已存在骨骼肌功能障碍^[8]。有学者对重度 COPD 患者进行研究后,发现约半数的重度 COPD 患者未出现骨骼肌功能障碍,提示 COPD 患者骨骼肌功能障碍在病程中出现的时间与其通气受限程度无紧密关系^[9]。

导致 COPD 患者早期出现骨骼肌功能障碍的原因可能是系统性炎症,患者肺部局部炎症所产生的炎症因子随血液循环到全身,继而引起系统性炎症反应。研究表明,COPD 患者血清中 C 反应蛋白、纤维蛋白原、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等炎症标记物水平升高^[10]。上述细胞因子可以通过氧化应激反应增强局部蛋白的降解能力,从而导致骨骼肌功能障碍。

也有观点认为,COPD 患者早期出现骨骼肌障碍是因其长期不锻炼或废用所致。在 COPD 病程早期,静息状态下即可满足基本的通气要求,运动时,患者的通气负荷增加,促使患者倾向于选择相对静止的生活状态,同时,骨骼肌功能障碍后,患者的运动能力进一步下降,进而形成恶性循环^[11]。有研究对

COPD 患者的上、下肢肌肉进行分析后,发现患者上肢骨骼肌的结构和功能水平较下肢好,认为这一结果是由于患者在静息状态下,上肢活动较下肢活动更为频繁所致^[5]。

COPD 患者的骨骼肌病理改变

COPD 患者的骨骼肌肌纤维由 I 型向 II 型转变,并伴有肌萎缩^[12-14]。一般情况下,成年哺乳动物的肌肉主要包括 4 种肌球蛋白重链 (myosin heavy chain, MyHC),其具体包括 1 种慢肌纤维类型 (MyHC I) 和 3 种快肌纤维类型 (MyHC II A, MyHC II X, MyHC II B)。I 型纤维的特点是缓慢收缩、依赖于氧化代谢、耐疲劳,II B 型纤维的特点是快速收缩、依赖于糖酵解代谢、易疲劳,II A、II X 型肌纤维则兼有 I 型与 II B 型肌纤维的特点^[15]。人体编码 II B 型肌纤维的 MyHC II B 基因只表达在眼外肌和喉肌,所以人体四肢骨骼肌的肌纤维类型共有 I 型、II A 和 II X 型。在大多数个体中,I 型和 II A 型纤维占有多数比例,II X 型相对较少。在人类骨骼肌中,I 型纤维所含的线粒体和氧化酶较多,II X 纤维内最少^[16]。在 COPD 的病程早期,肌纤维主要是由 I 型向 II A 型转变,当疾病进行到晚期的时候,II A 型则开始向 II X 型转变^[7,12]。这种转变易引起骨骼肌的氧化能力大幅下降,导致患者对运动的不耐受,此外,患者晚期骨骼肌纤维的横截面积缩小,尤其是 II X 型纤维的横截面积^[17-18]。其原因可能是 II X 型纤维中过氧化物酶体增殖物受体 γ 辅激活子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α) 的含量较 I 型纤维少,目前 PGC-1 α 已被证实能防止肌萎缩^[19-20]。将 COPD 患者的骨骼肌肌力进行标准化后,发现 COPD 患者单位质量或单位横截面的肌力较正常人并无差异,说明 COPD 患者肌力下降的原因可能是肌肉质量下降,而非肌肉功能异常,提示肌萎缩可能是导致 COPD 患者骨骼肌功能障碍的重要原因之一^[21]。

COPD 患者的骨骼肌代谢变化

随着病程进展,COPD 患者的肌纤维类型发生转变,其骨骼肌代谢类型从氧化型转变为糖酵解型,主要表现为 I 型纤维比例下降、PGC-1 α 和 MyHC-I 基因表达水平降低、氧化酶活性降低等,且骨骼肌在较低活动水平下就已出现乳酸堆积^[7,22]。研究发现,COPD 患者脑内细胞的能量代谢较正常人更加倾向于糖酵解型,提示骨骼肌内代谢变化不能单一归因于局部肌纤维类型的改变,其他全身性因素(如大脑相关因素)也可能参与其中^[23]。COPD 患者骨骼肌内会产生较多的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS),其氧化应激能力及超氧化物歧化酶活性增强,炎症因子水平升高,抗氧化酶体系活性下降,导致氧化还原反应体系失衡,损伤骨骼肌内线粒体 DNA 和蛋白,造成骨骼肌功能障碍和肌萎缩^[13,24-25]。值得注意的是,肌纤维在频繁收缩和长期废用状态下,均可产生过量的 ROS^[26]。频繁收缩

时,短时间内产生的 ROS 可以激活相应的信号通路,使骨骼肌产生适应性反应,同时做好准备应对即将到来的刺激;当骨骼肌长期废用时,长时间的高水平 ROS 会导致蛋白降解和细胞死亡^[27]。由此可推测,废用可能是 COPD 患者骨骼肌产生过量 ROS 的原因之一。研究表明,存在肌萎缩的 COPD 患者,其肌纤维类型由 I 型向 II 型转变,且 II 型肌纤维(尤其是 II X 型)过氧化物的产生和释放能力较其他类型纤维强,推测肌纤维由 I 型向 II 型转变也可能是引起 ROS 过量释放的原因之一^[28]。此外,低氧可能也是影响 ROS 的因素之一。研究表明,机体内低氧诱导因子的表达水平增加时,其肌纤维类型可由 I 型向 II 型转变,进而影响 ROS 水平^[29]。

COPD 患者骨骼肌多存在线粒体功能障碍,主要表现为有氧代谢转变为糖酵解代谢、氧化能力下降、ROS 产生增多等^[30-31]。轻中度 COPD 患者的股四头肌常有线粒体氧耗量及 ATP 产生减少的情况^[32]。研究发现,将 COPD 患者与正常人的线粒体密度标准化后,两者间的差异并无统计学意义($P > 0.05$),提示 COPD 患者单个线粒体的功能并无显著异常,分析认为其骨骼肌线粒体异常的原因是线粒体的密度降低^[33]。

其他

细胞凋亡可能也是导致 COPD 患者骨骼肌功能障碍的原因之一。有动物实验发现,经过 4 周高浓度二氧化碳、低氧处理后的小鼠骨骼肌细胞明显萎缩,线粒体排列紊乱、肿胀,线粒体膜部分破坏,嵴不规则断裂,细胞凋亡指数显著升高,提示线粒体通路介导的细胞凋亡可能在肌萎缩中起到一定作用^[34]。有研究表明,骨骼肌卫星细胞与骨骼肌的再生能力密切相关,肌肉卫星细胞凋亡可能是引起废用性萎缩的原因之一^[35]。进一步研究后,发现 P38 和细胞外信号调节激酶(extracellular-signal regulated protein kinase, ERK)信号通路可能参与了骨骼肌的细胞凋亡^[36]。

此外,表观遗传调控、药物作用等在肌萎缩中可能也起到一定作用。研究表明,表观遗传调控(如 DNA 甲基化、组蛋白修饰,miRNAs 表达异常等)可能与骨骼肌功能障碍有关^[8,37]。用于 COPD 临床治疗的药物也可能对患者的骨骼肌有一定影响,如类固醇可导致急/慢性肌病,高剂量的抗胆碱能药物会减低肌肉收缩的反应时间等^[6]。

运动训练

COPD 患者骨骼肌功能障碍的防治是一项值得关注的问题,运动训练作为一项有效干预措施,其疗效表现为患者的通气要求降低、运动时血乳酸水平降低、可耐受的最大活动量提高、维持活动的时间延长^[38]。

COPD 患者的骨骼肌对运动的适应表现较正常人迟滞。6 周耐力训练后,COPD 患者的股外侧肌肌纤维缺乏适应性转变,微血管反应较正常人迟滞,其康复训练效果显著差于正常人^[39]。有研究对 COPD 患者和与年龄相仿的健康人进行 8 周的抗阻训练,发现 COPD 组患者在训练中的平均做功量较低,其分解代谢、合成代谢及转录因子蛋白表达水平的增加程度较健康人低,但其肌力增加率与健康人无异,说明 COPD 患者的骨骼肌基础功能水平虽然较差,但患者仍能从运动训练中受益,其

机制尚需进一步研究^[40]。

废用是导致 COPD 患者骨骼肌功能障碍的主要原因之一,提示在积极治疗原发病的基础上,患者可通过运动训练提高肌肉功能。运动训练的方式主要包括耐力运动和抗阻运动,有氧耐力运动能改善骨骼肌的氧化能力,促使肌纤维由 II X 型向 I 型转变,增加肌纤维的横截面积^[41]。抗阻运动能增加肌力,持续的抗阻运动可以减弱肌肉的炎症并刺激卫星细胞数量增多^[42]。对于通气明显受限的患者来说,抗阻运动可以帮助其在较低通气要求下进行较强的局部肌力训练^[43]。

单次、高强度的运动会诱发患者骨骼肌的氧化应激反应,分析认为这一变化可能是机体为适应运动所做出的相应反应^[44]。根据患者的个体情况,选择合适的运动方式、及早介入运动训练对于改善 COPD 患者的骨骼肌功能障碍非常有益。对于急性加重期 COPD 患者,可选择间歇性训练,运动时给予无创正压通气及药物治疗^[45-46]。

结语

综上所述,COPD 患者可在病程早期出现骨骼肌功能障碍,表现为肌纤维类型的转变、肌萎缩、线粒体功能损害等,主要与废用、系统性炎症反应、细胞凋亡、药物作用及表观遗传调控等因素有关,利用运动训练可有效改善患者的骨骼肌功能障碍,提高其生活质量。

参考文献

- [1] Gea J, Casadevall C, Pascual S, et al. Respiratory diseases and muscle dysfunction[J]. Expert Rev Respir Med, 2012, 6(1): 75-90. DOI: 10.1586/ers.11.81.
- [2] 陈荣昌, 巨春蓉. 慢性阻塞性肺疾病与骨骼肌功能异常[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(4): 251-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2011.04.007.
- [3] Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax, 2007, 62(2): 115-120.
- [4] Manguera NM, Viegas IL, Manguera Mde A, et al. Correlation between clinical parameters and health-related quality of life in women with COPD[J]. J Bras Pneumol, 2009, 35(3): 248-255. DOI: 10.1590/S1806-37132009000300009.
- [5] Gea J, Orozco-Levi M, Barreiro E, et al. Structural and functional changes in the skeletal muscles of COPD patients: the "compartments" theory[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2001, 56(3): 214-224.
- [6] Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD[J]. J Appl Physiol, 2013, 114(9): 1222-1234. DOI: 10.1152/jappphysiol.00981.2012.
- [7] van den Borst B, Slot IG, Hellwig VA, et al. Loss of quadriceps muscle oxidative phenotype and decreased endurance in patients with mild-to-moderate COPD[J]. J Appl Physiol, 2013, 114(9): 1319-1328. DOI: 10.1152/jappphysiol.00508.2012.
- [8] Lewis A, Riddoch-Contreras J, Natanek SA, et al. Downregulation of the serum response factor/miR-1 axis in the quadriceps of patients with COPD[J]. Thorax, 2012, 67(1): 26-34. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200309.
- [9] Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity

- ty[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(1):81-88. DOI:10.1183/09031936.00104909.
- [10] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Thorax*, 2004, 59(7):574-580.
- [11] Bossenbroek L, de Greef MH, Wempe JB, et al. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review[J]. *COPD*, 2011, 8(4):306-319. DOI:10.3109/15412555.2011.578601.
- [12] Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, et al. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2007, 62(11):944-949.
- [13] Fermoselle C, Rabinovich R, Ausin P, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4):851-862.
- [14] Doucet M, Dubé A, Joannis DR, et al. Atrophy and hypertrophy signalling of the quadriceps and diaphragm in COPD[J]. *Thorax*, 2010, 65(11):963-970. DOI:10.1136/thx.2009.133827.
- [15] Schiaffino S, Reggiani C. Molecular diversity of myofibrillar proteins: gene regulation and functional significance[J]. *Physiol Rev*, 1996, 76(2):371-423.
- [16] Schiaffino S. Fibre types in skeletal muscle: a personal account[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2010, 199(4):451-463. DOI:10.1111/j.1748-1716.2010.02130.x.
- [17] Whittom F, Jobin J, Simard PM, et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1998, 30(10):1467-1474.
- [18] Gosker HR, Kubat B, Schaart G, et al. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(2):280-285.
- [19] Falduto MT, Czerwinski SM, Hickson RC. Glucocorticoid-induced muscle atrophy prevention by exercise in fast-twitch fibers[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1990, 69(3):1058-1062.
- [20] Ciciliot S, Rossi AC, Dyar KA, et al. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10):2191-2199. DOI:10.1016/j.biocel.2013.05.016.
- [21] Hussain SN, Sandri M. Role of autophagy in COPD skeletal muscle dysfunction[J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114(9):1273-1281. DOI:10.1152/jappphysiol.00893.2012.
- [22] Maltais F, Simard AA, Simard C, et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 153(1):288-293. DOI:10.1164/ajrccm.153.1.8542131.
- [23] Mathur R, Cox IJ, Oatridge A, et al. Cerebral bioenergetics in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(6):1994-1999. DOI:10.1164/ajrccm.160.6.9810069.
- [24] Rodriguez A, Kalko S, Puig-Vilanova E, et al. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(1):88-94. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.022.
- [25] Picard M, Hepple RT, Burelle Y. Mitochondrial functional specialization in glycolytic and oxidative muscle fibers: tailoring the organelle for optimal function[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(4):629-641. DOI:10.1152/ajpcell.00368.2011.
- [26] Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(4):1243-1276. DOI:10.1152/physrev.00031.2007.
- [27] Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1067(1):425-435. DOI:10.1196/annals.1354.061.
- [28] Anderson EJ, Neufer PD. Type II skeletal myofibers possess unique properties that potentiate mitochondrial H₂O₂ generation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(3):844-851.
- [29] Lunde IG, Anton SL, Bruusgaard JC, et al. Hypoxia inducible factor 1 links fast-patterned muscle activity and fast muscle phenotype in rats[J]. *J Physiol*, 2011, 589(6):1443-1454. DOI:10.1113/jphysiol.2010.202762.
- [30] 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.
- [31] Puente-Maestu L, Lázaro A, Humanes B. Metabolic derangements in COPD muscle dysfunction[J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114(9):1282-1290. DOI:10.1152/jappphysiol.00815.2012.
- [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. DOI:10.1183/09031936.00112408.
- [33] 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. DOI:10.1164/rccm.200807-1005OC.
- [34] 戴震宇, 包绍智, 黄汉津, 等. 凋亡在慢性低氧高二氧化碳小鼠骨骼肌萎缩中的作用[J]. *中国临床神经科学*, 2009, 17(4):361-364. DOI:10.3969/j.issn.1008-0678.2009.04.006.
- [35] Guo BS, Cheung KK, Yeung SS, et al. Electrical stimulation influences satellite cell proliferation and apoptosis in unloading-induced muscle atrophy in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1):30348. DOI:10.1371/journal.pone.0030348.
- [36] 宋菁, 李军, 闵晶晶, 等. P38 与 ERK 在慢性低氧高二氧化碳小鼠骨骼肌凋亡中的作用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2013, (04):432-436.
- [37] Choi MC, Cohen TJ, Barrientos T, et al. A direct HDAC4-MAP kinase crosstalk activates muscle atrophy program[J]. *Mol Cell*, 2012, 47(1):122-132. DOI:10.1016/j.molcel.2012.04.025.
- [38] Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, et al. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 155(5):1541-1551. DOI:10.1164/ajrccm.155.5.9154855.
- [39] Gouzi F, Préfaut C, Abdellaoui A, et al. Blunted muscle angiogenic training-response in COPD patients versus sedentary controls[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(4):806-814. DOI:10.1183/09031936.00053512.
- [40] Constantin D, Menon MK, Houchen-Wolloff L, et al. Skeletal muscle molecular responses to resistance training and dietary supplementation in COPD[J]. *Thorax*, 2013, 68(7):625-633. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202764.
- [41] Vogiatzis I, Simoes DC, Stratakis G, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on muscle remodelling in cachectic patients with COPD[J].

Eur Respir J, 2010, 36 (2): 301-310. DOI: 10. 1183/09031936. 00112909.

- [42] Menon MK, Houchen L, Singh SJ, et al. Inflammatory and satellite cells in the quadriceps of patients with COPD and response to resistance training[J]. Chest, 2012, 142(5): 1134-1142.
- [43] Vogiatzis I. Strategies of muscle training in very severe COPD patients [J]. Eur Respir J, 2011, 38(4): 971-975. DOI: 10.1183/09031936. 00075011.
- [44] 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. DOI: 10. 1164/rccm. 200209-1028OC.

- [45] 王金祥. 慢性阻塞性肺疾病的家庭无创通气治疗[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(22): 10248-10250. DOI: 10.3877/ema. j.issn.1674-0785.2013.22.097.
- [46] Ribeiro F, Thériault ME, Debigaré R, et al. Should all patients with COPD be exercise trained[J]. J Appl Physiol, 2013, 114(9): 1300-1308. DOI: 10.1152/jappphysiol.01124.2012.

(修回日期: 2016-02-13)

(本文编辑: 凌 琛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益, 现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处, 但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿, 应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表, 除非文种不同, 否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿, 则表明稿件仍在处理中, 作者欲投他刊, 应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者, 同时立即进行退稿处理, 在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时, 应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实, 期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告; 对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿, 中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表; 并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社