

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.031>

慢性阻塞性肺疾病骨骼肌萎缩的治疗现状

黄惠芝¹ 综述 胡瑞成² 审校

(1. 南华大学附属省马王堆医院呼吸内科, 长沙 410016; 2. 湖南省人民医院呼吸内科, 长沙 410016)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)不仅是一种局限于呼吸道和肺部的疾病, 还是一种可以累及肺外各器官的全身性疾病, 其肺外效应包括心血管疾病、焦虑和抑郁及骨骼肌萎缩等疾病, 其中骨骼肌萎缩严重影响患者的生活质量及预后, 造成巨大的社会和经济负担。然而, 肌肉组织固有的适应性为骨骼肌萎缩提供了治疗机会。适当的干预措施可逆转或延迟骨骼肌萎缩的发展进程。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 骨骼肌萎缩; 治疗

Actuality of treatment of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease

HUANG Huizhi¹, HU Ruicheng²

(1. Department of Respiratory, Hunan Mawangdui Hospital Affiliated to University of South China, Changsha 410016;

2. Department of Respiratory, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410016, China)

Abstract Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not only a disease limited to the airway and lung, but also a systemic disease involving extrapulmonary organs, the extrapulmonary effects including cardiovascular disease, anxiety and depression, skeletal muscle atrophy. Skeletal muscle atrophy seriously impact patients' life quality and prognosis, which cause huge social and economic burden. However, the inherent adaptability of muscle tissue offers therapeutic opportunities to tackle muscle atrophy. Appropriate interventions can reverse or delay the development process of skeletal muscle atrophy.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; skeletal muscle atrophy; treatment

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是目前全球第三大死亡原因, 骨骼肌萎缩被认为与COPD的高病死率以及预后密切相关^[1], COPD骨骼肌萎缩主要表现为肌肉质量及肌纤维横截面积减少, 运动耐力以及运

动强度下降。目前COPD骨骼肌萎缩的具体机制尚不明确, 营养不良、体力活动不足、氧化应激、全身系统性炎症、缺氧、糖皮质激素使用等原因均可使COPD患者出现骨骼肌萎缩^[2]。本文将从营养支持、运动训练、神经肌肉电刺激、炎症因子

收稿日期 (Date of reception): 2017-01-16

通信作者 (Corresponding author): 胡瑞成, Email: huruicheng@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省中医药管理局项目 (201197)。This work was supported by the Hunan Province Administration of Traditional Chinese Medicine, P. R. China (201197).

抑制剂、药物治疗5个方面来阐述COPD骨骼肌萎缩治疗方法。

1 营养支持

COPD患者常因呼吸困难和焦虑抑郁倾向导致食欲下降, 能量摄入减少, 呼吸负荷增加使机体新陈代谢升高, 低摄入与高代谢将导致全身营养不良、骨骼肌质量和功能下降以及骨骼肌萎缩^[3]。营养支持疗法已被证明能有效维持和改善COPD营养不良患者的肌肉力量和运动耐量^[4-5]。研究^[6]发现: 高脂肪、低碳水化合物饮食相比传统的高碳水化合物饮食, 能显著改善COPD患者肺功能。因为脂肪代谢过程中产生相对少的CO₂, 有助于改善COPD患者高碳酸血症, 缓解气促。蔬菜水果因富含抗氧化剂、矿物质、维生素、类黄酮和植物纤维也被发现有有益于COPD患者的恢复^[7]。营养补充剂必须氨基酸和支链氨基酸有助于蛋白质合成, 研究^[8]发现: COPD患者口服8周营养补充剂后体重、肌肉质量和肌力以及运动能力均得到增加。Gurgun等^[9]发现: 营养支持联合肺康复治疗可显著改善COPD患者运动能力, 增加股四头肌横截面积、提高生活质量以及改善患者焦虑状态。COPD患者普遍存在维生素D缺乏并与骨骼肌功能下降密切相关^[10], 补充营养因子维生素D也可能成为COPD骨骼肌萎缩的治疗方法。

2 运动训练

COPD患者由于肺功能下降, 活动后易出现呼吸困难而经常处于半卧床状态, 体力活动不足导致骨骼肌缺乏肌肉功能的锻炼, 进而引起废用性萎缩。肺康复干预是基于个体化定制, 旨在改善COPD患者的运动能力和健康状况, 运动训练作为肺康复计划的基础, 能显著增加骨骼肌耐力及强度, 常用的训练模式包括耐力(有氧训练)和阻力(力量训练), 耐力训练通常通过固定自行车或步行活动, 阻力训练如重复规定重量物的举重。研究^[11]发现15名COPD患者经过10周, 每周3次高强度运动训练后发现骨骼肌纤维横截面积增加, 股外侧肌中胰岛素样生长因子(IGF-1)的表达增加促进蛋白质合成以及成肌分化因子D(Myod)表达增加促使骨骼肌细胞分化。Vogiatis等^[12]发现运动训练可使骨骼肌中慢肌纤维(氧化型I型肌纤维)比例增加而快肌纤维(酵解型II型肌纤维)比例下降, 肌肉氧化能力增强。研究^[13]发现运动训练可通过上调

雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的信号转导、基因转录、蛋白质翻译等多种生物学功能, 促进肌肉蛋白合成使骨骼肌质量增加。以上研究提示运动训练可以诱导骨骼肌肌肉出现适应性改变以及调节骨骼肌肥大和再生因子。因此, 运动训练可增加COPD患者运动强度、运动耐力以及肌肉质量从而改善骨骼肌萎缩。

3 神经肌肉电刺激

神经肌肉电刺激疗法是指通过外部的低频脉冲电流刺激引起肌肉被动收缩, 以恢复其运动功能的方法。对于运动困难的患者, 如卧床或者急性加重期的患者, 电刺激疗法对于骨骼肌功能的维持具有重要的意义。临床实验证明: 神经肌肉电刺激疗法不仅可提高肌肉的大小和功能、运动耐力^[14]、还能改善肺功能和减少呼吸困难^[15]。Sillen等^[16]将120名COPD患者随机分配为3组后分别进行8周的高频(75 Hz)电刺激、低频(15 Hz)电刺激以及运动训练后发现: 3组肌肉耐力、运动能力以及去脂肪体重和呼吸困难均得到改善, 提示电刺激疗法和运动训练一样是有效的, 而高频电刺激对于肌力以及耐力的提高明显优于低频电刺激。

除了改善肌肉的大小和功能外, 电刺激在肌肉结构和生化水平也能产生作用, 研究发现COPD患者经过电刺激疗法治疗后发现慢肌纤维增多, 并出现快肌纤维向慢肌纤维转变的现象^[17], 在骨骼肌中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α)的活性增加能够提高慢肌纤维的比例^[18]。Tang等^[19]在小鼠的COPD模型中观察到PGC-1 α 的mRNA含量降低, 这提示在COPD慢肌纤维减少与PGC-1 α 的表达水平下降有关。我们大胆推测电刺激通过上升PGC-1 α 的转录水平来促进COPD骨骼肌快肌纤维的增加, 但还需要我们更进一步的实验证实。Vivodtzev等^[20]的研究表明电刺激治疗COPD患者后发现股四头肌肌纤维增粗, 肌肉的体积和重量增加, 这可能与电刺激能减少肌肉萎缩相关因子肌萎缩素-1(Atrogin-1)的表达以及增加肌肉肥大相关因子磷酸化核糖体S6蛋白激酶(phosphorylation ribosome S6 protein kinase, p70s6k)有关。电刺激疗法可减少骨骼肌中蛋白质羟基化、脂质过氧化^[17]及TNF- α ^[15]的表达, 这提示电刺激可通过降低氧化应激水平以及炎症因子水平对骨骼肌功能产生影响。然而为了明确最佳强度电刺激以及持续时间对COPD患者骨骼肌萎缩的

影响, 未来需进行更大样本量的临床研究。

4 炎症因子抑制剂

炎症因子与骨骼肌萎缩发生密切相关, 研究^[21-22]发现大量的炎性细胞因子, 包括TNF- α 和IL-6可在动物模型和健康的志愿者中引起肌肉萎缩。Yende等^[23]证实在COPD患者中炎症因子TNF- α , IL-6升高与骨骼肌消耗有关。TNF- α 水平升高可使泛素蛋白酶体途径上调增加肌肉蛋白降解^[24]和NF- κ B信号通路抑制Myod表达降低骨骼肌细胞分化^[25], 导致肌萎缩发生。IL-6水平升高可降低COPD患者的食欲导致蛋白摄入减少引起骨骼肌质量下降。Lin等^[26]研究发现COPD营养不良模型大鼠骨骼肌组织中的TNF- α 含量明显增加, 且与体重、膈肌、伸趾长肌重量呈负相关, 使用非甾体抗炎药吲哚美辛干预后, 可降低COPD营养不良大鼠血清中TNF- α 水平及骨骼肌蛋白分解代谢, 从而部分改善COPD营养不良大鼠的骨骼肌萎缩。有趣的是, Churg等^[27]的动物实验研究发现TNF- α 基因敲除的吸烟大鼠可显著减少肺部炎症反应以及肺气肿, 然而在临床实验中使用时TNF- α 拮抗剂英夫利昔(infliximab)后发现并不能有效改善COPD患者运动能力、呼吸困难以及健康状况^[28]。虽然未见IL-6抑制剂治疗COPD骨骼肌萎缩相关报道, 但有研究^[29]发现使用IL-6拮抗剂tocilizumab可改善肺癌大鼠模型恶病质状态, 促进食欲以及增加体重。因此IL-6拮抗剂也可能成为治疗COPD骨骼肌萎缩的治疗方法, 未来需要进行更进一步的动物及临床实验来验证。

5 药物治疗

近年来越来越多的药物在治疗骨骼肌萎缩方面取得了很大的进展, 研究发现白藜芦醇通过抑制叉形头转录蛋白因子-O(fork head transcription factor protein O, FOXO)的表达减少蛋白质分解从而缓解因糖皮质激素^[30]以及炎症因子TNF- α ^[31]所导致的骨骼肌萎缩。贺佳林等^[32]的研究表明: 用中药红景天苷干预后能降低COPD大鼠模型中骨骼肌炎症因子IL-6和TNF- α 的表达, 以及通过降低骨骼肌组织中Atrogin-1和肌肉环状脂蛋白(MuRF-1)蛋白及mRNA含量, 减少蛋白质的分解, 表明红景天苷具有一定的改善骨骼肌萎缩的效用。Lu等^[33]证实黄芪多糖可通过上调mTOR的表达促进蛋白质合成, 延缓骨骼肌萎缩, 这些发现提示红景天苷、黄芪多糖、白藜芦醇有可能成为

减缓COPD骨骼肌萎缩的药物, 然而目前对这些药物的研究目前还只是停留在动物实验中, 未来仍需要更进一步的临床试验来确定它们的疗效。

6 结语

目前营养支持、运动训练以及神经肌肉电刺激已经证实可改善COPD骨骼肌萎缩, 而炎症因子抑制剂以及药物治疗尚需更进一步的临床试验来证实。COPD患者骨骼肌萎缩的发生是多因素共同作用的结果, 包括体力活动不足, 全身炎症反应, 食欲下降, 氧化应激等因素。因此, 单一的治疗方法并不能有效的解决COPD骨骼肌萎缩复杂的发病机制。Gurgun等^[9]的研究发现营养支持联合运动训练比单一治疗具有更好的改善骨骼肌萎缩的效果, 因此未来运动训练联合药物治疗或者炎症因子抑制剂这种联合治疗在改善COPD骨骼肌萎缩可能会取得更好的效果, 从而改善COPD患者生活质量以及预后, 减轻社会经济负担。

参考文献

1. Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chron Respir Dis*, 2016, 13(3): 297-311.
2. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(9): e15-e62.
3. Rawal G, Yadav S. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. *J Transl Int Med*, 2015, 3(4): 151-154.
4. Berthon BS, Wood LG. Nutrition and respiratory health--feature review[J]. *Nutrients*, 2015, 7(3): 1618-1643.
5. Ferreira IM, Brooks D, White J, et al. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12: CD000998.
6. Cai B, Zhu Y, Ma Yi, et al. Effect of supplementing a high-fat, low-carbohydrate enteral formula in COPD patients[J]. *Nutrition*, 2003, 19(3): 229-232.
7. Shaheen SO, Jameson KA, Syddall HE, et al. The relationship of dietary patterns with adult lung function and COPD[J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(2): 277-284.
8. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, et al. Efficacy of nutritional supplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nutrition*, 2003, 19(2): 120-127.

9. Gurgun A, Deniz S, Argin M, et al. Effects of nutritional supplementation combined with conventional pulmonary rehabilitation in muscle-wasted chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, randomized and controlled study[J]. *Respirology*, 2013, 18(3): 495-500.
10. Cielen N, Heulens N, Maes K, et al. Vitamin D deficiency impairs skeletal muscle function in a smoking mouse model[J]. *J Endocrinol*, 2016, 229(2): 97-108.
11. Vogiatzis I, Stratakos G, Simoes DC, et al. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF α , IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD[J]. *Thorax*, 2007, 62(11): 950-956.
12. Vogiatzis I, Terzis G, Stratakos G, et al. Effect of pulmonary rehabilitation on peripheral muscle fiber remodeling in patients with COPD in GOLD stages II to IV[J]. *Chest*, 2011, 140(3): 744-752.
13. Walker D K, Dickinson J M, Timmerman K L, et al. Exercise, amino acids, and aging in the control of human muscle protein synthesis[J]. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2011, 43(12): 2249-2258.
14. Maddocks M, Nolan CM, Man WD, et al. Neuromuscular electrical stimulation to improve exercise capacity in patients with severe COPD: a randomised double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(1): 27-36.
15. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G Jr, et al. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients[J]. *Respir Med*, 2014, 108(4): 609-620.
16. Sillen MJ, Franssen FM, Delbressine JM, et al. Efficacy of lower-limb muscle training modalities in severely dyspnoeic individuals with COPD and quadriceps muscle weakness: results from the DICES trial[J]. *Thorax*, 2014, 69(6): 525-531.
17. Abdellaoui A, Préfaut C, Gouzi F, et al. Skeletal muscle effects of electrostimulation after COPD exacerbation: a pilot study[J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(4): 781-788.
18. Lin J, Wu H, Tarr PT, et al. Transcriptional co-activator PGC-1 α drives the formation of slow-twitch muscle fibres[J]. *Nature*, 2002, 418(6899): 797-801.
19. Tang K, Wagner PD, Breen EC. TNF- α -mediated reduction in PGC-1 α may impair skeletal muscle function after cigarette smoke exposure[J]. *J Cell Physiol*, 2010, 222(2): 320-327.
20. Vivodtzev I, Debigaré R, Gagnon P, et al. Functional and muscular effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with severe COPD: a randomized clinical trial[J]. *Chest*, 2012, 141(3): 716-725.
21. Zhou J, Liu B, Liang C, et al. Cytokine signaling in skeletal muscle wasting[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(5): 335-347.
22. Bach E, Nielsen RR, Vendelbo MH, et al. Direct effects of TNF- α on local fuel metabolism and cytokine levels in the placebo-controlled, bilaterally infused human leg: increased insulin sensitivity, increased net protein breakdown, and increased IL-6 release[J]. *Diabetes*, 2013, 62(12): 4023-4029.
23. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects[J]. *Thorax*, 2006, 61(1): 10-16.
24. Llovera M, García-Martínez C, Agell N, et al. TNF can directly induce the expression of ubiquitin-dependent proteolytic system in rat soleus muscles[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 230(2): 238-241.
25. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, et al. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor- κ B[J]. *FASEB J*, 2001, 15(7): 1169-1180.
26. 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.
27. Churg A, Wang RD, Tai H, et al. Tumor necrosis factor- α drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170(5): 492-498.
28. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(9): 926-934.
29. Ando K, Takahashi F, Kato M, et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102436.
30. Liu J, Peng Y, Wang X, et al. Mitochondrial dysfunction launches dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy via AMPK/FOXO3 signaling[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(1): 73-84.
31. Wang DT, Yin Y, Yang YJ, et al. Resveratrol prevents TNF- α -induced muscle atrophy via regulation of Akt/mTOR/FoxO1 signaling in C2C12 myotubes[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 206-213.
32. 贺佳林. 红景天苷对COPD大鼠模型骨骼肌萎缩的保护作用[D]. 衡阳: 南华大学, 2015.
HE Jialin. Protective effect of salidroside on skeletal muscle atrophy in COPD rat caused by smoked cigarettes[D]. Hengyang: University of South China, 2015.
33. Lu L, Huang YF, Chen DX, et al. Astragalus polysaccharides decrease muscle wasting through Akt/mTOR, ubiquitin proteasome and autophagy signalling in 5/6 nephrectomised rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 125-135.

本文引用: 黄惠芝, 胡瑞成. 慢性阻塞性肺疾病骨骼肌萎缩的治疗现状[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(4): 831-834. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.031

Cite this article as: HUANG Huizhi, HU Ruicheng. Actuality of treatment of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(4): 831-834. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.04.031