

## 慢性阻塞性肺疾病并发骨骼肌功能障碍的分子机制研究进展

田园园<sup>1</sup>, 范正媛<sup>1</sup>, 杨曙光<sup>1</sup>, 杨建雅<sup>2</sup>, 王明航<sup>2</sup>, 李素云<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450046; <sup>2</sup>河南中医药大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 郑州 450003

**[摘要]** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)简称慢阻肺, 是一种严重危害人类健康的慢性呼吸系统疾病, 具有高患病率、高致残率和高病死率的特点。骨骼肌功能障碍是COPD常见的肺外并发症, 可致临床急性加重, 使患者生活质量下降、病死率升高, 但目前COPD并发骨骼肌功能障碍的分子机制尚不明确。该文就近年来国内外对COPD并发骨骼肌功能障碍的分子机制研究进展进行综述, 以期为潜在的治疗及研究方向提供参考。

**[关键词]** 慢性阻塞性肺疾病; 骨骼肌功能障碍; 分子机制

**[中图分类号]** R563.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0577-7402(2021)04-0386-07

**[DOI]** 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.04.11

### Research progress on the mechanism of skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Tian Yuan-Yuan<sup>1</sup>, Fan Zheng-Yuan<sup>1</sup>, Yang Shu-Guang<sup>1</sup>, Yang Jian-Ya<sup>2</sup>, Wang Ming-Hang<sup>2</sup>, Li Su-Yun<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

\*Corresponding author, E-mail: lisuyun2000@126.com

This work was supported by the National Key Research and Development Program (2018YFC1704801), the Central Plains Thousand Talents Program (202101510002), and the Special Project of Traditional Chinese Medicine Scientific Research of Henan Province (2018JDZX102)

**[Abstract]** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease with high prevalence, high disability and high mortality, which endangers patients' health seriously. As a common extrapulmonary complication of COPD, skeletal muscle dysfunction leading to the decline of life quality, and increase of mortality, as well as the acute exacerbation of COPD. However, the molecular mechanism of skeletal muscle dysfunction is unclear. This article reviews the potential molecular mechanisms of skeletal muscle dysfunction caused by COPD to provide certain reference value for clinical diagnosis and treatment.

**[Key words]** chronic obstructive pulmonary disease; skeletal muscle dysfunction; molecular mechanism

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)简称慢阻肺, 是以持续存在的呼吸系统症状和气流受限为特征的慢性气道疾病, 临床表现为咳嗽、咳痰、呼吸困难等。2017年世界卫生组织统计报告显示, 全球COPD患者共3.84亿, 患病率约为11.7%, 每年死亡约350万例<sup>[1]</sup>。我国40岁以上人群COPD患病率为13.7%<sup>[2]</sup>, 目前居我国疾病死亡原因的第3位<sup>[3]</sup>, 疾病负担的第2位<sup>[4]</sup>。

骨骼肌功能障碍是COPD常见的并发症之一, 常伴有肌肉萎缩和运动耐力下降<sup>[5]</sup>, 且呈恶性循环。多达1/3的患者存在不同形式的骨骼肌功能受损, 表现为强度、耐力和力量减弱, 易疲劳性增加<sup>[6]</sup>。骨骼肌功能障碍常出现在疾病早期, 可加速疾病进展, 严重影响患者的预后<sup>[7]</sup>, 是导致COPD急性加重和死亡的重要原因, 也是导致患者死亡的独立危险因素。近年来, COPD并发骨骼肌功能障碍逐渐引起国内外学者的重视, 有研究表明其发生的分子机制可能与炎症反应、氧化应激、缺氧和(或)高碳酸血症等有关。

#### 1 炎症反应与骨骼肌功能障碍

吸烟、空气污染、职业环境等长期吸入有毒有

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2018YFC1704801); 中原千人计划(202101510002); 河南省中医药科学研究专项课题(2018JDZX102)

**[作者简介]** 田园园, 硕士研究生, 主要从事中医药防治呼吸系统疾病方面的研究

**[通信作者]** 李素云, E-mail: lisuyun2000@126.com

害气体或颗粒,可使气管上皮细胞受损,特异性免疫系统被激活而产生大量炎症因子及蛋白酶,诱发肺组织、气管发生炎症反应。目前,越来越多的研究发现,COPD不仅局限于肺脏,而是涉及全身慢性低度炎症和蛋白代谢改变的全身性疾病<sup>[8]</sup>。据报道,COPD患者外周血中多种循环性炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、可溶性TNF- $\alpha$ 受体、C反应蛋白(CRP)、白介素(IL)-1及IL-6水平均升高<sup>[9]</sup>。尽管并非所有COPD患者均存在全身性炎症,但相当一部分患者表现出与病死率增高相关的持续性全身性炎症<sup>[9]</sup>。有研究发现,全身性炎症、慢性肺部炎症及快速而短暂的肺部炎症均会影响全身循环和骨骼肌中的炎症信号传导,直接导致肌肉损失或肌肉功能障碍,对肌力、耐力以及肌纤维的横截面积、组成比例、数量等产生重要影响<sup>[7,10]</sup>。

**1.1 TNF- $\alpha$  炎症介质与肌肉萎缩和恶病质有关<sup>[11]</sup>**,尤其是TNF- $\alpha$ 在骨骼肌分解代谢中起主要作用。Byun等<sup>[12]</sup>发现,TNF- $\alpha$ 是骨骼肌肌肉减少的重要影响因素,与肌肉质量呈负相关。TNF- $\alpha$ 介导骨骼肌功能障碍的分子机制可能为:(1)直接刺激总肌肉蛋白,导致蛋白含量呈时间与浓度依赖性下降以及肌肉特异性蛋白[包括快速型肌球蛋白重链(MyHC)]损失<sup>[13-14]</sup>。(2)与TNF- $\alpha$ 受体相互作用引发细胞凋亡。TNF的细胞作用由两种细胞表面受体[TNF受体1(TNFR1)和TNF受体2(TNFR2)]介导,TNF的细胞毒性作用大多通过TNFR1的死亡结构域与TNFR相关的死亡结构域蛋白(TRADD)相互作用介导;TRADD与Fas相关的死亡域蛋白(FADD)相互作用而激活caspase-8,从而启动细胞凋亡途径<sup>[15]</sup>。(3)激活NF- $\kappa$ B信号通路,引发细胞凋亡或骨骼肌降解。TNFR相关因子2(TRAF2)和受体相互作用蛋白(RIP)通过TRADD间接与TNFR1结合或直接与TNFR2结合而激活NF- $\kappa$ B途径,使NF- $\kappa$ B易位至细胞核并激活转录,调节细胞凋亡<sup>[15-16]</sup>。同时TNF- $\alpha$ 可通过激活NF- $\kappa$ B信号通路增强骨骼肌细胞中多肽泛素的结合活性,激活泛素/26S-蛋白酶体系统(UPS),在该途径中,待降解的蛋白质被多肽泛素的至少4个部分标记,并在赖氨酸48残基处共价结合,这个过程被称为K48泛素结合,需要一系列特定酶如泛素激活酶E<sub>1</sub>、泛素结合酶E<sub>2</sub>及泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>的参与。K48泛素化蛋白被26S-蛋白酶体复合物识别并降解为短肽,这些短肽可进一步快速降解为胞质溶胶中的游离氨基酸;TNF- $\alpha$ 使骨骼肌中泛素基因表达升高及K48泛素结合速度加快<sup>[7]</sup>,从而降解肌肉蛋白。但部分研究未能重现上述结果<sup>[17]</sup>,可能与研究人群在疾病严重程度和身体组成方面存

在差异有关。因此,TNF- $\alpha$ 介导骨骼肌功能障碍的分子机制仍有待进一步研究。

**1.2 NF- $\kappa$ B信号通路** NF- $\kappa$ B是参与骨骼肌质量消耗的重要信号通路,炎症反应、氧化应激等均可激活NF- $\kappa$ B信号通路,进而激活蛋白酶水解系统,导致肌肉质量和功能损失<sup>[18]</sup>。在基础条件下,NF- $\kappa$ B以无活性状态存在于细胞质中并与其抑制蛋白I $\kappa$ Ba结合,炎症因子(如TNF- $\alpha$ )与肌纤维表面的同源受体结合即可激活NF- $\kappa$ B,使细胞内发生信号级联反应,导致I $\kappa$ B被I $\kappa$ B激酶磷酸化,I $\kappa$ Ba降解,NF- $\kappa$ B被释放并转运至细胞核中,从而调节各种炎症基因的转录,这是NF- $\kappa$ B激活的经典途径<sup>[18]</sup>。NF- $\kappa$ B激活后可作用于泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>,激活蛋白酶水解系统,导致特定肌肉蛋白降解,阻止成肌纤维再生,出现肌肉质量大量损失,最终导致骨骼肌功能障碍<sup>[19]</sup>。Mourkioti等<sup>[20]</sup>的遗传学研究发现,抑制NF- $\kappa$ B活性可促进骨骼肌再生。因此NF- $\kappa$ B可作为预防COPD骨骼肌损伤的重要分子靶标<sup>[19]</sup>。

**1.3 蛋白水解系统** 炎症反应和氧化应激可通过调控转录因子NF- $\kappa$ B或叉头转录因子(FoxO)的表达而调控蛋白水解系统,诱发蛋白降解,导致肌肉萎缩<sup>[21]</sup>。尽管多种蛋白水解系统参与了骨骼肌收缩蛋白的降解,但UPS是参与肌肉萎缩的主要限速蛋白水解系统<sup>[22]</sup>。泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>[Atrogin-1和RING指蛋白1(MuRF1)]是UPS依赖性蛋白降解的关键因素<sup>[23]</sup>。FoxO-1和FoxO-3通过上调Atrogin-1和MuRF1而调控UPS系统,最终导致肌肉蛋白降解<sup>[24]</sup>。在恶病质COPD患者的外周肌肉中发现FoxO-1、FoxO-3、泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>(肌肉Nedd4蛋白)以及Atrogin-1、MuRF1和总蛋白泛素化水平明显升高,提示泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>可能参与了对肌肉消耗的调控<sup>[21]</sup>。慢性炎症性疾病中蛋白质降解除可上调UPS系统外,还可激活溶酶体途径、Ca<sup>2+</sup>依赖性途径和半胱天冬酶途径等<sup>[7]</sup>。

**1.4 CRP** CRP是COPD研究中应用最广泛的炎症生物标志物。COPD患者循环中高CRP水平与股四头肌力量下降、最大和次最大运动能力降低,以及病死率增高有关<sup>[7]</sup>。CRP被认为是与人类骨骼肌无力和消瘦相关的重要急性期蛋白,虽然其介导骨骼肌功能障碍的分子机制尚未完全明确,但其水平升高可能通过刺激静息能量消耗的独立增加而损害肌肉功能<sup>[25]</sup>。故减少COPD急性加重次数及CRP的产生能够减轻骨骼肌耗损。

**1.5 其他** 有研究发现,COPD合并骨骼肌功能障碍患者血清IL-6水平随病情加重而进行性升高<sup>[26]</sup>。骨骼肌本身能够诱导性地产生促炎细胞因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6等,选择性地作用于骨骼肌中的肌球

蛋白并使其蛋白含量降低,这也是恶病质出现的标志<sup>[27]</sup>。反复的炎症反应及应激状态可激活交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统,使儿茶酚胺、糖皮质激素等升血糖激素分泌增多,出现胰岛素抵抗,导致营养不良,进而出现骨骼肌功能障碍<sup>[10]</sup>。目前炎症反应参与骨骼肌功能障碍的具体信号转导途径尚未完全阐明,但大量研究表明系统性炎症在骨骼肌功能障碍的发生发展中扮演着重要角色,应进一步加强相关研究。

## 2 氧化应激与骨骼肌功能障碍

COPD由于氧化-抗氧化失衡,氧化应激反应增强,导致骨骼肌消耗增加,肌纤维类型转换加快,同时降低了骨骼肌最大收缩力量,缩短了肌肉张力持续的时间<sup>[28]</sup>,终末期常合并骨骼肌萎缩,影响运动耐量和生活质量<sup>[29]</sup>。

### 2.1 活性氧化物 活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)主要由线粒体产生,前者是骨骼肌纤维适应运动或废用状态时参与的信号通路中的重要信使<sup>[30]</sup>。短时间(如数分钟)内骨骼肌ROS适度增多可激活信号传导途径,控制细胞对压力或损害的反应,保护细胞免受损害;相反,长时间(如数小时)内高水平的ROS可导致信号通路长期激活,从而促进蛋白水解和潜在的细胞死亡<sup>[31]</sup>。

#### 2.1.1 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)激活

MAPK家族是ROS与骨骼肌适应性之间的重要联系之一,可通过磷酸化调节蛋白的激活或失活对多种细胞信号转导通路进行控制<sup>[32]</sup>。MAPK家族包括3个典型亚家族:c-Jun氨基末端激酶(JNK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2),三者被ROS激活后可通过上调UPS系统使骨骼肌降解增加,且p38MAPK和ERK1/2的激活对于UPS的上调似乎更加重要<sup>[33]</sup>。

#### 2.1.2 NF- $\kappa$ B与FoxO激活

ROS与炎症因子可通过激活NF- $\kappa$ B转录因子<sup>[34]</sup>而上调MuRF1的表达,激活UPS途径,从而加快肌肉萎缩<sup>[7]</sup>;还可通过激活FoxO转录因子升高泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>(Atrogin-1和MuRF1)的表达水平,激活UPS途径,促进肌丝蛋白降解<sup>[35]</sup>,削弱肌肉力量,从而引发肌肉功能障碍<sup>[36]</sup>。

## 2.2 蛋白水解酶激活

氧化应激可通过激活一种或多种蛋白水解途径[如钙蛋白酶途径、半胱天冬酶3(caspase-3)途径或泛素-蛋白酶体途径]来促使肌肉萎缩<sup>[37]</sup>。

### 2.2.1 钙蛋白酶激活

钙蛋白酶是一类细胞蛋白酶,主要由于胞质内游离钙浓度增加而被激活,其

激活是使肌肉发生萎缩的初始和必需步骤<sup>[38]</sup>。高水平的ROS可抑制肌浆Ca<sup>2+</sup>-ATPase(即SERCA)的活性并阻止钙重吸收进入肌浆网中<sup>[39]</sup>,使胞内游离钙的浓度增加,导致钙蛋白酶激活,从而促进肌肉降解。

### 2.2.2 Caspase-3激活

半胱天冬酶是一个半胱氨酸蛋白酶家族,目前认为多种形式的细胞死亡最终取决于半胱天冬酶的活化<sup>[15]</sup>。ROS水平升高可激活多种类型细胞(如骨骼肌)中的caspase-3<sup>[40]</sup>。Caspase-3激活后能够促进完整的肌动蛋白-肌球蛋白复合物降解,而抑制其活性可延缓由于肌核细胞凋亡导致的肌肉萎缩和肌核丧失<sup>[41]</sup>。

### 2.2.3 上调UPS系统

ROS信号传导参与了UPS系统的调节。泛素结合酶E<sub>2</sub>和泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>可使泛素缀合到肌肉蛋白质上,E<sub>3</sub>和E<sub>2</sub>蛋白表达上调可促进泛素与肌肉蛋白结合,调节肌肉的分解代谢,而ROS可通过上调泛素结合系统,促进UPS系统上调,加速骨骼肌中的蛋白质分解代谢<sup>[42]</sup>。

## 3 缺氧和(或)高碳酸血症与骨骼肌功能障碍

长期慢性缺氧的COPD患者骨骼肌有氧代谢能力下降<sup>[43]</sup>,全身炎症反应及氧化应激增强,骨骼肌功能障碍加重<sup>[44]</sup>。

### 3.1 缺氧

COPD患者由于长期存在阻塞性通气功能障碍,易出现低氧血症。缺氧可能通过以下机制参与骨骼肌功能障碍:(1)慢性缺氧可通过激活ERK1/2及肌肉生长抑制素参与骨骼肌萎缩。ERK1/2及肌肉生长抑制素均是抑制骨骼肌合成的关键调节因子<sup>[45]</sup>。ERK1/2激活后,可通过调节激活蛋白1(AP-1)、c-Myc和抗凋亡蛋白Bcl-2的转录活性<sup>[46]</sup>,加速骨骼肌细胞凋亡、肌肉萎缩;肌肉生长抑制素可在活化素IIb型受体诱导下快速激活ERK1/2,协同诱发肌萎缩和肌无力<sup>[47]</sup>。(2)缺氧诱导因子(HIF)表达增加。组成HIF-1的亚基HIF-1 $\alpha$ (与O<sub>2</sub>调节相关)表达增加会限制肌肉再生<sup>[48]</sup>。HIF可上调糖酵解酶的表达增强糖酵解途径,下调氧化酶的表达使腺苷三磷酸产物减少、肌肉酸中毒等,从而导致骨骼肌有氧代谢能力下降,最终出现骨骼肌易疲劳和运动耐力下降;抗凋亡蛋白Bcl-2家族成员可通过与Beclin1形成抑制复合体(Bcl-2/Beclin1)增加凋亡耐受力,抑制自噬<sup>[49]</sup>,而HIF可激活促凋亡基因BNIP3和NIX(BNIP3L)的表达,抑制Bcl-2/Beclin1的功能,导致肌细胞凋亡、肌肉萎缩<sup>[50]</sup>。(3)上调DNA损伤反应调节基因-1(REDD-1)mRNA的表达。REDD-1能抑制调控细胞生长的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,加快肌蛋白分解并抑制其合成<sup>[51]</sup>。(4)COPD患者长期慢性缺氧

会通过激活TNF- $\alpha$ 系统等增强全身炎症反应、诱导ROS形成,从而增强氧化应激、诱导肌抑制素高表达等,最终加重对骨骼肌功能的损害<sup>[7,44]</sup>。(5)低氧通过抑制低糖类肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/mTOR途径来抑制肌源性分化<sup>[52]</sup>。(6)Bhlhe40(又称DEC1、STRA13、SHARP2和Bhlhe2)属于基本螺旋-环-螺旋家族,作为转录阻遏物,参与细胞增殖、凋亡、脂肪形成等,其过表达可抑制肌源性分化;作为一种低氧调节因子,低氧通过独立于HIF-1 $\alpha$ 的p53信号通路导致其过表达,从而降低MyoD的转录活性而抑制肌源性分化<sup>[53]</sup>。

**3.2 高碳酸血症** 肺气肿及阻塞性肺病的加重可引起高碳酸血症。在慢性高碳酸血症小鼠中观察到,单个比目鱼肌和趾长伸肌(EDL)肌肉的重量以及握力测试评分中的力量产生能力均有所降低;将体外培养的肌管暴露于高碳酸血症环境中2d,肌管横径最大直径随时间延长而减小,提示高碳酸血症对骨骼肌的影响可能集中在肌肉的大小而不是细胞代谢方面<sup>[54]</sup>。故临床应早期纠正COPD患者的缺氧及CO<sub>2</sub>潴留,以避免骨骼肌损害及呼吸衰竭的发生。

#### 4 营养不良与骨骼肌功能障碍

营养不良可直接导致肌肉体积缩小、肌肉消耗增加,从而出现肌无力<sup>[55]</sup>。COPD由于长期存在炎症反应、氧化应激、过度通气等导致机体出现高分解代谢状态,缺氧、膈肌下移等导致胃肠道淤血,抗生素、茶碱等药物使用引发的胃肠菌群失调,以及酸中毒、电解质紊乱等因素影响营养物质的消化吸收<sup>[56]</sup>,使机体逐渐出现负氮平衡,大量消耗脂肪及蛋白质,表现为体重下降和肌肉萎缩。这可以解释临床慢性呼吸系统疾病患者多表现为消瘦体形这一现象,且消瘦越明显肌力越弱。故COPD患者平时应注重优质蛋白等营养的摄入,以保证骨骼肌纤维来源,减少损耗。

#### 5 废用与骨骼肌功能障碍

COPD引起肌肉功能障碍的另一种解释可能与运动量减少有关。COPD患者常因呼吸困难导致运动受限,长期久坐久卧会出现肌肉废用性萎缩,以及各种原因导致的骨骼肌耗损而出现多种适应性变化,通常称为“肌肉骨骼退化”,主要包括I型纤维比例和氧化酶能力降低、骨骼肌纤维萎缩、肌毛细血管数量减少,以及肌肉的耐力和力量降低<sup>[57]</sup>。骨骼肌退化的严重程度很大程度上取决于肌肉之前的形态学和生化特性,以及目前废用的原因和持续时间。但骨骼肌具有显著的可塑性,在充分的体育锻炼后,废用引起的肌肉变化通常是可逆的<sup>[58]</sup>。

## 6 肌纤维类型转换与骨骼肌功能障碍

COPD患者常存在骨骼肌肌肉纤维成分由I型(氧化性,慢肌纤维,耐疲劳)转变为II型(糖酵解性,快肌纤维,不耐疲劳)<sup>[59]</sup>,这种肌纤维类型的变化可导致运动能力下降,且II型纤维通常更容易萎缩,加速肌肉消耗<sup>[60]</sup>。

### 7 其他机制与骨骼肌功能障碍

**7.1 肌核结构域** 近年来,有研究提出了骨骼肌“肌核结构域”的概念<sup>[7]</sup>。由于骨骼肌的多核性质,肌纤维的细胞质由多个核共享,每个核被认为可调节特定体积肌质(肌核结构域)蛋白质的表达。肌核结构域的大小相对恒定,通过肌核增生或凋亡可实现肌纤维的生长和萎缩<sup>[61]</sup>。慢性炎症相关疾病患者常出现肌核增生与凋亡的不平衡,从而导致肌肉萎缩。COPD患者无论体重是否减轻,均存在肌核凋亡<sup>[62]</sup>。

**7.2 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)/Akt信号途径** IGF-1/Akt信号级联反应是肌肉合成代谢和肥大的重要途径<sup>[23]</sup>。IGF-1与其受体结合可启动信号转导级联反应,从而促进mRNA翻译,增加蛋白质的合成<sup>[7]</sup>。研究发现,COPD恶病质患者肌肉IGF-1水平以及慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肌肉和血清IGF-1水平均降低<sup>[21]</sup>,与肌肉质量变化(降低)一致<sup>[63]</sup>,其分子机制可能为骨骼肌细胞与炎性细胞因子(TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ )共同诱导骨骼肌抵抗IGF-1,使受体附近的信号转导受损,从而导致蛋白质合成减少<sup>[7]</sup>,但具体分子机制尚待阐明。另有研究发现,COPD患者IGF-1 mRNA表达增加,但Akt磷酸化水平并未改变,提示IGF-1/Akt信号转导轴受损<sup>[60]</sup>。

**7.3 肌肉生长抑制素** 肌肉萎缩的COPD患者循环及下肢肌肉中肌肉生长抑制素水平升高,且与股四头肌质量、力量和耐力呈负相关<sup>[60,64]</sup>。肌肉生长抑制素可能通过抑制肌肉转录调节因子(MyoD)来抑制成肌细胞增殖,从而抑制肌肉合成;还可通过抑制IGF/Akt途径来抑制合成代谢信号,从而诱导肌肉萎缩<sup>[21]</sup>。

**7.4 自噬-溶酶体(autophagy-lysosome, AL)途径** AL途径是一种蛋白水解途径<sup>[65]</sup>,通过消除蛋白质聚集体和受损的细胞器而促使肌肉维持稳态<sup>[66]</sup>。在COPD患者的骨骼肌中,自噬增强并参与肌肉重塑,导致肌肉萎缩<sup>[67]</sup>。

## 8 总结与展望

骨骼肌功能障碍是COPD相关的肺外并发症之

一,起病隐匿,可对患者的预后造成显著影响,但既往研究未能给予足够的重视。近年来越来越多的研究表明COPD是一种全身性疾病,骨骼肌功能障碍应被视为系统性疾病的一种表现。

COPD患者骨骼肌消瘦主要包括两个方面:一是蛋白质水平,蛋白质合成与降解失衡可促进肌肉分解代谢;二是细胞水平,肌纤维中核凋亡与再生失衡可能导致骨骼肌质量的丧失。炎症反应和氧化应激主要通过激活转录因子NF- $\kappa$ B和FoxO来激活泛素蛋白连接酶E<sub>3</sub>(Atrogin-1和MuRF1)而上调UPS系统,导致骨骼肌降解,还可通过激活其他蛋白水解酶如钙蛋白酶及caspase-3来促使肌肉萎缩。氧化应激也可通过激活MAPK来上调UPS系统,参与骨骼肌降解。慢性缺氧主要通过增加HIF的表达,激活ERK1/2及肌肉生长抑制素,以及抑制mTOR信号通路等导致肌细胞凋亡、肌肉萎缩;同时通过增强全身炎症反应及氧化应激等加重对骨骼肌功能的损害。此外,各种病理因素导致肌肉生长抑制素水平升高、自噬溶酶体途径被激活及IGF-1/Akt信号途径抑制,从而介导细胞凋亡及骨骼肌蛋白水解。同时营养不良、废用及肌纤维类型转换等均参与了骨骼肌功能障碍的发生。尽管具体分子机制仍未阐明,但多项研究提示无论COPD患者肺部病变程度如何,均可通过干预上述分子机制改善骨骼肌功能障碍,达到缓解临床症状以及提高运动耐力和生活质量的效果。

目前COPD并发骨骼肌功能障碍治疗方面的探索主要包括以下几个方面:(1)作为慢性呼吸系统疾病的一种干预手段,肺康复尤其是上下肢锻炼治疗受到了重视。有研究发现,运动训练可通过刺激骨骼肌机械敏感的信号通路而促进COPD骨骼肌肌原蛋白肥大,致使肌源性细胞与肌纤维融合<sup>[68]</sup>。全球慢性阻塞性肺疾病防治策略(2020版)指出,在药物治疗的基础上配合肺康复,可能对改善骨骼肌功能及缓解COPD患者的临床症状有利。(2)目前药物治疗骨骼肌功能障碍仍处于基础探索阶段。有研究发现,抗氧化剂抗坏血酸、3-甲基腺嘌呤(3-MA)自噬抑制剂可通过减轻氧化应激而治疗骨骼肌功能障碍<sup>[69]</sup>;有关合成代谢的药物如生长激素促分泌剂、促进肌肉收缩的钙敏化剂及磷酸二酯酶4(PDE-4)抑制剂等可抑制COPD恶病质患者的肌肉蛋白水解<sup>[70-71]</sup>。但药物治疗骨骼肌功能障碍的相关研究较少,证据不足,疗效未被确证,后期仍需要进行多中心大样本的临床研究深入探讨。

目前研究存在以下不足:(1)炎症反应、氧化应激、缺氧及蛋白水解系统等在骨骼肌功能障碍中起着重要作用,但具体分子机制尚未完全阐明,且

每一种理论都不足以完全解释骨骼肌功能障碍发生的分子机制;目前研究多为动物实验研究,缺乏临床研究。(2)大部分研究限于动物实验静态研究,缺乏动态观察。针对疾病不同阶段的骨骼肌功能障碍进行纵向动态追踪研究,探索疾病不同阶段与骨骼肌功能障碍严重程度的相关性,可为早期骨骼肌功能障碍的发现提供前瞻性依据。(3)骨骼肌功能障碍测评方式尚未统一,目前主要从超声、有创活检及运动耐力表现推测,缺乏科学依据,其客观无创、易于操作的测评方法尚未确定,对严重程度的划分标准缺乏指导意义。

综上所述,COPD合并骨骼肌功能障碍的现象普遍存在,严重影响患者的运动耐力及生活质量,与不良预后密切相关,但目前缺少有效的干预手段。COPD并发骨骼肌功能障碍是一个由多种病理因素诱发、多种分子机制通路参与的复杂过程,炎症、氧化应激、缺氧及高碳酸血症等诱发蛋白分解,加速细胞凋亡,任何一种单因素均不能完全解释其发生,未来仍需进一步探索COPD并发骨骼肌功能障碍的分子机制,寻求有效的防治方法,以提高患者运动耐力,提高生活质量并改善长期预后。

#### 【参考文献】

- [1] Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatiuc L, *et al.* Chronic airflow obstruction in a Black African population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria[J]. COPD, 2016, 13(1): 42-49.
- [2] Wang C, Xu J, Yang L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] Study): A national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] Yang G, Wang Y, Zeng Y, *et al.* Rapid health transition in China, 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2013, 381(9882): 1987-2015.
- [4] Yin P, Wang H, Vos T, *et al.* A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: Findings From the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Chest, 2016, 150(6): 1269-1280.
- [5] Corner E, Garrod R. Does the addition of non-invasive ventilation during pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease augment patient outcome in exercise tolerance? A literature review[J]. Physiother Res Int, 2010, 15(1): 5-15.
- [6] Marklund S, Bui KL, Nyberg A. Measuring and monitoring skeletal muscle function in COPD: current perspectives[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14: 1825-1838.
- [7] 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.
- [8] Huang YL, Min J, Li GH, *et al.* The clinical study of comorbidities and systemic inflammation in COPD[J]. J Sichuan Univer (Med Sci Ed), 2019, 50(1): 88-92. [黄亚玲, 闵婕, 李官

- 红, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并症及其炎症机制的临床研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2019, 50(1): 88-92.]
- [9] Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, *et al.* Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37483.
- [10] Dalle S, Koppo K. Is inflammatory signaling involved in disease-related muscle wasting? Evidence from osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease and type II diabetes[J]. Exp Gerontol, 2020, 137: 110964.
- [11] Wu GH. The mechanism of carcinogenic cachexia and its prevention and treatment[J]. Chin J Pract Surg, 2015, 35(1): 36-39. [吴国豪. 癌性恶病质发生机制及防治对策[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 36-39.]
- [12] Byun MK, Cho EN, Chang J, *et al.* Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 669-675.
- [13] Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID, *et al.* Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha[J]. FASEB J, 1998, 12(10): 871-880.
- [14] Smith BK, Conn CA, Kluger MJ. Experimental cachexia: Effects of MCA sarcoma in the Fischer rat[J]. Am J Physiol, 1993, 265(2 Pt 2): R376-R384.
- [15] Kuwano K, Hara N. Signal transduction pathways of apoptosis and inflammation induced by the tumor necrosis factor receptor family[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2000, 22(2): 147-149.
- [16] Hsu H, Huang J, Shu HB, *et al.* TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex[J]. Immunity, 1996, 4(4): 387-396.
- [17] Barreiro E, Schols AMWJ, Polkey MI, *et al.* Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD[J]. Thorax, 2008, 63(2): 100-107.
- [18] Thoma A, Lightfoot AP. NF-kB and inflammatory cytokine signalling: Role in skeletal muscle atrophy[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1088: 267-279.
- [19] Mao J, Li Y, Li SY, *et al.* Effects of Bufeijianpi Formula on skeletal muscular inflammation via TNF- $\alpha$ /TNFR/NF- $\kappa$ B pathway in rats with COPD[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 33(5): 1863-1867. [毛静, 李亚, 李素云, 等. 补肺健脾方调控TNF- $\alpha$ /TNFR/NF- $\kappa$ B通路对COPD大鼠骨骼肌炎症反应的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1863-1867.]
- [20] Mourkioti F, Kratsios P, Luedde T, *et al.* Targeted ablation of IKK2 improves skeletal muscle strength, maintains mass, and promotes regeneration[J]. J Clin Invest, 2006, 116(11): 2945-2954.
- [21] Remels AH, Gosker HR, Langen RC, *et al.* The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD[J]. J Appl Physiol (1985), 2013, 114(9): 1253-1262.
- [22] Luo L, Yang JP, Wang ST, *et al.* Advances of molecular mechanisms on obesity inducing muscle atrophy[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2017, 23(5): 553-557. [罗琳, 杨金鹏, 王松涛, 等. 肥胖性肌肉萎缩的分子机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(5): 553-557.]
- [23] Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(10): 1974-1984.
- [24] Plant PJ, Brooks D, Faughnan M, *et al.* Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 42(4): 461-471.
- [25] Broekhuizen R, Wouters EFM, Creutzberg EC, *et al.* Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD[J]. Thorax, 2006, 61(1): 17-22.
- [26] Wang QY, Xu DD, Guo XH. Correlation between exercise tolerance and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chin J Gerontol, 2016, 36(21): 5385-5386. [王秋颖, 徐丹丹, 郭晓慧. 慢性阻塞性肺疾病患者运动耐量与系统性炎症水平的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(21): 5385-5386.]
- [27] Bartoccioni E, Michaelis D, Hohlfield R. Constitutive and cytokine-induced production of interleukin-6 by human myoblasts[J]. Immunol Lett, 1994, 42(3): 135-138.
- [28] Garrod R, Ansley P, Canavan J, *et al.* Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-Does training confer anti-inflammatory properties in COPD?[J]. Med Hypotheses, 2007, 68(2): 291-298.
- [29] Rodriguez DA, 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.
- [30] Ábrigo J, Elorza AA, Riedel CA, *et al.* Role of oxidative stress as key regulator of muscle wasting during cachexia[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 2063179.
- [31] Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1067: 425-435.
- [32] Cuschieri J, Maier RV. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) [J]. Crit Care Med, 2005, 33(12 Suppl): S417-S419.
- [33] Liu Q, Xu WG, Luo Y, *et al.* Cigarette smoke-induced skeletal muscle atrophy is associated with up-regulation of USP-19 via p38 and ERK MAPKs[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(9): 2307-2316.
- [34] Dodd SL, Gagnon BJ, Senf SM, *et al.* Ros-mediated activation of NF-kappaB and Foxo during muscle disuse[J]. Muscle Nerve, 2010, 41(1): 110-113.
- [35] Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy[J]. Physiology (Bethesda), 2008, 23: 160-170.
- [36] Barreiro E. Protein carbonylation and muscle function in COPD and other conditions[J]. Mass Spectrom Rev, 2014, 33(3): 219-236.
- [37] Powers SK, Duarte J, Kavazis AN, *et al.* Reactive oxygen species are signalling molecules for skeletal muscle adaptation[J]. Exp Physiol, 2010, 95(1): 1-9.
- [38] Goll DE, Thompson VYE, Li H, *et al.* The calpain system[J]. Physiol Rev, 2003, 83(3): 731-801.
- [39] Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production[J]. Physiol Rev, 2008, 88(4): 1243-1276.
- [40] Primeau AJ, Adhithetty PJ, Hood DA. Apoptosis in heart and skeletal muscle[J]. Can J Appl Physiol, 2002, 27(4): 349-395.
- [41] Du J, Wang X, Miereles C, *et al.* Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions[J]. J Clin Invest, 2004, 113(1): 115-123.
- [42] Li YP, Chen Y, Li AS, *et al.* Hydrogen peroxide stimulates ubiquitin-conjugating activity and expression of genes for specific E2 and E3 proteins in skeletal muscle myotubes[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 285(4): C806-C812.
- [43] 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.
- [44] Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 114(9): 1291-1299.
- [45] Walker RG, Angerman EB, Kattamuri C, *et al.* Alternative binding modes identified for growth and differentiation factor-associated serum protein (GASP) family antagonism of myostatin[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(12): 7506-7516.
- [46] Qi M, Elion EA. MAP kinase pathways[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 16): 3569-3572.
- [47] Debigaré R, Marquis K, Côté CH, *et al.* Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD[J]. *Chest*, 2003, 124(1): 83-89.
- [48] Stroka DM, Burkhardt T, Desbaillets I, *et al.* HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia[J]. *FASEB J*, 2001, 15(13): 2445-2453.
- [49] Guo X, Yang J. The molecular mechanism of Beclin1 in regulating autophagy, apoptosis and inflammatory response[J]. *Chin J Gerontol*, 2014, 34(18): 5289-5291. [郭鑫, 杨俊. Beclin1调控自噬、凋亡与炎症反应的分子机制[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(18): 5289-5291.]
- [50] Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, *et al.* Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L *via* their BH3 domains[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(10): 2570-2581.
- [51] 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.
- [52] Chaillou T, Lanner JT. Regulation of myogenesis and skeletal muscle regeneration: effects of oxygen levels on satellite cell activity[J]. *FASEB J*, 2016, 30(12): 3929-3941.
- [53] Wang C, Liu W, Liu Z, *et al.* Hypoxia inhibits myogenic differentiation through p53 protein-dependent induction of Bhlhe40 protein[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(50): 29707-29716.
- [54] Balnis J, Lee CG, Elias JA, *et al.* Hypercapnia-driven skeletal muscle dysfunction in an animal model of pulmonary emphysema suggests a complex phenotype[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 600290.
- [55] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5): 1165-1185.
- [56] Huang PW, Wen H, Zhang P. Correlation of lung function and CAT score to nutritional status of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Pulmonary Med*, 2015, 20(8): 1398-1400. [黄潘文, 文红, 张平. 慢性阻塞性肺疾病肺功能、CAT评分等与营养状况的相关性[J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(8): 1398-1400.]
- [57] Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases[J]. *Clin Nutr*, 2002, 21(1): 1-14.
- [58] Mujika I, Padilla S. Muscular characteristics of detraining in humans[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2001, 33(8): 1297-1303.
- [59] Li Y, Tian YG, Li SY. Research progress of diaphragm fatigue in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chin J Gerontol*, 2014, 34(1): 263-265. [李亚, 田燕歌, 李素云. 膈肌疲劳在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(1): 263-265.]
- [60] Langen RCJ, Gosker HR, Remels AHV, *et al.* Triggers and mechanisms of skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10): 2245-2256.
- [61] Allen DL, Roy RR, Edgerton VR. Myonuclear domains in muscle adaptation and disease[J]. *Muscle Nerve*, 1999, 22(10): 1350-1360.
- [62] Agustí AGN, Sauleda J, Miralles C, *et al.* Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(4): 485-489.
- [63] Allen RG, Tresini M. Oxidative stress and gene regulation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28(3): 463-499.
- [64] Pomiès P, Rodriguez J, Blaquièrre M, *et al.* Reduced myotube diameter, atrophic signalling and elevated oxidative stress in cultured satellite cells from COPD patients[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(1): 175-186.
- [65] Shao L, Zhu XP. Research progress of involvement of autophagy-lysosomal system in skeletal muscle and diaphragm atrophy[J]. *Fudan Univer J Med Sci*, 2017, 44(1): 99-104. [邵蕾, 朱晓萍. 自噬-溶酶体途径与骨骼肌和膈肌萎缩的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2017, 44(1): 99-104.]
- [66] Rahman M, Mofarrahi M, Kristof AS, *et al.* Reactive oxygen species regulation of autophagy in skeletal muscles[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 443-459.
- [67] Hussain SNA, Sandri M. Role of autophagy in COPD skeletal muscle dysfunction[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 114(9): 1273-1281.
- [68] Simoes DCM, Vogiatzis I. Can muscle protein metabolism be specifically targeted by exercise training in COPD?[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 12): S1367-S1376.
- [69] Gouzi F, Blaquièrre M, Catteau M, *et al.* Oxidative stress regulates autophagy in cultured muscle cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9629-9639.
- [70] Gea J, Martínez-Llorens J. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: Latest developments[J]. *Arch Bronconeumol*, 2019, 55(5): 237-238.
- [71] Barreiro E, Puig-Vilanova E, Salazar-Degracia A, *et al.* The phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast reverts proteolysis in skeletal muscle cells of patients with COPD cachexia[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2018, 125(2): 287-303.

(收稿日期: 2020-12-11; 修回日期: 2021-03-13)

(责任编辑: 纪方方)