

慢性阻塞性疾病与肌少症之间的相关性研究

谷蓉蓉, 姚阳阳, 白智远*

延安大学附属医院呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2024年7月21日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月26日

摘要

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一个全球性的公共卫生问题, 常由气道或者肺泡的异常所导致。COPD可累及多个系统, 其中骨骼肌肉系统就是之一, 可导致肌少症, 肌少症又可加速疾病的进程, 增加患者的住院率及死亡率。因此, 本文就慢性阻塞性肺疾病与肌少症之间的相关性展开综述。

关键词

慢阻肺, 肌少症, 慢阻肺合并肌少症, 治疗

Correlation Study between Chronic Obstructive Disease and Sarcopenia

Rongrong Gu, Yangyang Yao, Zhiyuan Bai*

Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 21st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 26th, 2024

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global public health problem, often caused by abnormalities in the airway or alveoli. COPD can involve multiple systems, of which the skeletal muscle system is one, can lead to sarcopenia, and sarcopenia can accelerate the process of the disease, increase the rate of hospitalization and mortality of patients. Therefore, this article reviews the correlation between chronic obstructive pulmonary disease and sarcopenia.

*通讯作者。

文章引用: 谷蓉蓉, 姚阳阳, 白智远. 慢性阻塞性疾病与肌少症之间的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1094-1098. DOI: 10.12677/acm.2024.1482325

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary, Sarcopenia, Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined with Sarcopenia, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), 根据 2023 指南定义, 是由于呼吸道异常和/或肺泡(肺气肿)引起(呼吸困难、咳嗽、咳痰)导致持续的、通常是进行性的气流阻塞。而肌少症由亚洲工作组提出是与年龄相关的肌肉质量损失, 加上低肌肉力量和/或低体能。为了更好地治疗 COPD 合并肌少症患者, 改善患者预后, 因此了解 COPD、肌少症以及 COPD 合并肌少症的发病机制尤为重要, 本文将综合国内外文献针对慢性阻塞性肺疾病相关性肌少症的发病机制展开综述。

2. 慢阻肺

COPD 是目前全球三大死亡原因之一, 常由气道或者肺泡的异常所导致, 其持续气流受限是不完全可逆的。是最常见的可预防和治疗的慢性呼吸疾病, 严重危害全球人类健康。其发病机制是基于对吸入有毒颗粒和气体的先天性和适应性炎症免疫反应[1]。其中包含 1) 炎症, 长期炎症因子的刺激使得气道周边平滑肌和成纤维细胞的增生, 导致气道重塑。2) 氧化应激, 外源性因素(烟草)使得氧化应激受损, 从而对肺实质细胞造成损失, 导致气流受限。3) 蛋白酶/抗蛋白酶系统, 外源性因素刺激机体产生 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞, 从而使得蛋白被水解, 蛋白碎片触发机体反应, 引发 COPD。

COPD 是一种全身性疾病, 与多个系统有关, 肌肉减少症常与慢性消耗性疾病一起发生。肌少症一词最早于 1989 年由国外提出, 合并肌少症的 COPD 患者更容易发生跌倒、骨折等不良后果从而加重病情, 增加患者的住院率及死亡率。因此我们需全面了解肌少症, 从而对其进行早发现早干预, 提高患者的生存率。

3. 肌少症

肌少症一词自从 1989 年被提出命名后, 成了研究的热点。肌肉减少最早来源于希腊, 意为肌肉的贫乏。肌少症被定义为肌肉质量的减少和或肌肉力量、功能的下降。是一种增龄性疾病[2]。肌少症分为原发性肌少症和继发性肌少症两类, 原发性肌少症是指患者自然衰老而发生的肌少症, 继发性是指与后天慢性消耗性疾病有关。肌少症成为老年人普遍存在的临床问题, 在社区老年人中患病率高达 33% [3]。肌少症会导致患者跌倒风险增加、日常活动受限、住院时间延长, 增加患者的经济负担[3]。临床研究显示 COPD 患者合并肌少症的患病率在 7.9%至 66.7%之间[4]。

诊断标准

2010 年, 欧洲老年人肌肉减少症工作组(EWGSOP)提出了肌肉减少症的诊断标准: 肌肉质量: 骨骼肌指数(ASM)小于 8.90 kg/m², 低肌肉力量(LMS): 男性握力小于 30 kg, 女性握力小于 20 kg, 低肌肉功能(LPP): 步态速度小于 0.8 m/s。符合肌肉质量的减少和(或)肌肉力量、肌肉功能的减少即诊断为肌少症。2018 EWGSOP 修改肌肉力量作为肌肉减少的主要参数[2]。考虑到西方人和亚洲人的人体测量、文化和

生活方式的不同,因此,亚洲肌肉减少症工作组(AWGS)于 2014 年明确定义了肌少症“与年龄相关的肌肉质量损失,加上低肌肉力量和/或低体能”并明确了截止值。肌肉质量的截止值(使用 DXA,男性 7.0 kg/m²,女性 5.4 kg/m²,使用 BIA,男性 7.0 kg/m²,女性 5.7 kg/m²),握力(男性小于 26 kg,女性握力小于 18 kg)和肌肉功能(正常步行速度 < 0.8 m/s)。2019 年 AWGS 保留了以前肌少症的定义,重新修订了算法、方案 and 标准。肌肉质量的截止值(使用 DXA,男性小于 7.0 kg/m²,女性小于 5.4 kg/m²,使用 BIA,男性小于 7.0 kg/m²,女性小于 5.7 kg/m²);握力(男性小于 28 kg,女性握力小于 18 kg);肌肉功能:6 米步行测试(速度 < 1.0m/s)或 5 次椅子站立实验(截止时间 ≥ 12 秒)。引入了“可能的肌肉减少症”:LMS 伴或不伴有身体机能下降。符合低 ASM 加 LMS 或 LPP 诊断为肌肉减少症。符合低 ASM 加 LMS 和 LPP 称为严重的肌肉减少症。建议社区选用小腿围或 SARC-F 或 SARC-CaIF 进行初步的肌肉减少症筛查[5]。

4. COPD 与肌少症

大多数 COPD 患者均处于营养不良的状态中,主要表现为体重下降,COPD 患者因进食容易导致呼吸困难造成食欲下降,而静息状态下和平常生活中因气流受限比正常人消耗能量多,从而入不敷出,体重处于下降状态。年龄超过 50 岁的 COPD 患者,每年存在 1%~2%的肌肉流失[6]。COPD 本质是炎症性疾病,炎症因子在体内的堆积会抑制脂肪及蛋白质的合成,促进他们的分解[7][8]。同时会进一步加重患者的厌食,造成营养不良体重下降肌肉减少的结果。肌肉减少又进一步加重呼吸困难,从而降低患者的体能,随着活动量耐量的减少,患者肺功能进一步下降,肌肉减少症还可影响呼吸肌和非呼吸肌从而进一步加重 COPD,最终进入 COPD 与肌少症双向恶化的恶性循环。因此,了解 COPD 合并肌少症的发病机制对患者改善预后提高生存率有极大的意义。

5. COPD 与肌少症的发病机制

5.1. 炎症

慢性阻塞性肺疾病是一种以炎症为特征的疾病。其炎症反应可累及全身。烟草、有害气体等外源性因素会对气道上皮细胞造成损害,并影响纤毛运动,造成气管重塑[9]。同时,激活特异性免疫系统,产生大量炎症细胞及炎症介质,如 WBC、CRP、IL-6、TNF- α 等。大量数据表明,炎症是导致骨骼肌萎缩的主要因素[10]。促炎因子 TNF- α 与受体结合,活化 NF- κ B 因子,导致靶基因的转录,激活泛素-蛋白酶体系统,引起蛋白水解并引发骨骼肌萎缩[8][10]。另外, TNF- α 可以通过 NF- κ B 通路抑制 Myo D 和其他肌肉分化生长因子的表达,从而中断骨骼肌的分化,最终抑制肌肉蛋白合成[11]。TNF- α 通过引起 DNA 破坏和/或其受体相互作用刺激细胞凋亡,导致肌肉减少[8]。

5.2. 氧化应激

正常情况下,人体的氧化与抗氧化系统维持着稳定的动态平衡,内、外源性物质刺激机体,导致机体组织或细胞内 ROS 增多,当超过自身的抗氧化系统清除能力,打破氧化与抗氧化平衡,引起生物应激反应,即为氧化应激[12]。COPD 患者由于病情加重和吸烟导致机体抗氧化能力下降,随着内源性活性氧物质 ROS 的持续产生,发生氧化应激。COPD 的一个显著特征是,当停止暴露于香烟烟雾时,它无法消退,氧化应激还可以持续很长时间[13]。氧化应激还可以刺激机体产生炎症因子,加重 COPD。氧化应激是触发骨骼肌萎缩的关键因素。过量的 ROS 可以激活促炎信号通路核因子 κ B (NF- κ B)信号通路,并且促进炎症中性粒细胞浸润,从而诱导肌肉萎缩[14]。COPD 患者体内产生细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6 和 CRP),细胞因子诱导的炎症环境和炎症细胞浸润到肌肉组织中促进氧化应激[15]。COPD 在氧化应激过程中,ROS 可上调炎症因子 IL-6、转录因子 NF- κ B 和下游萎缩相关基因,促进骨骼肌萎缩和纤维化的发展[15]。

5.3. 缺氧

COPD 患者由于进行性气流阻塞发生慢性低氧血症。体内长期处于缺氧状态,慢性缺氧可以使得体内发生炎症、氧化应激,从而进一步通过炎症因子、氧化应激等机制影响骨骼肌的状态(详见 5.1 炎症 5.2 氧化应激)。肌肉纤维可分为I型、II型纤维,慢性缺氧时,需氧的I型和IIa 型纤维向以糖酵解为主的IIb 型纤维转化,IIb 型纤维受炎症和缺氧影响更容易萎缩,导致骨骼肌损失[7] [8] [16]。

5.4. 激素代谢的异常

COPD 患者由于年龄的增加,体内许多激素水平代谢紊乱。研究表明睾酮、生长激素、胰岛素样生长因子-1 等激素水平降低也是 COPD 患者发生肌少症的重要机制[17]。糖皮质激素(GC)通常用于 COPD 患者的急性加重期。并且有时可持续用于 COPD 患者的长期维持。GC 同时存在许多诸多系统的不良反应,骨骼肌系统的破坏就是其中之一。糖皮质激素水平升高和胰岛素信号转导受损共同可激活肌肉蛋白质的降解,进而造成肌肉萎缩[18]。GC 的长期作用往往导致肌纤维收缩,快肌和糖酵解肌(II型纤维)比氧化肌(I型纤维)更易受 GC 影响[8]。

5.5. 吸烟与线粒体功能障碍

COPD 的主要原因之一是处于主动吸烟或被动吸烟,从而暴露于香烟烟雾(CS)之中。研究表明,在雄性小鼠中,吸烟可激活慢性芳香烃受体(AHR),AHR 的激活是吸烟者肌肉氧化能力下降的原因之一[19]。线粒体是细胞内氧化剂的主要来源,也是氧化应激的主要目标。线粒体 DNA 由于接近氧化剂的来源,没有组蛋白和内含子,以及与核 DNA 相比没有那么强大的修复系统,因此固有地容易受到氧化损伤[20]。根据著名的线粒体衰老自由基理论(MFRTA),线粒体氧化损伤引起的线粒体功能障碍会引发恶性循环,导致 ATP 产生减少,进而产生活性氧自由基(ROS) [21]。香烟烟雾提取物诱导的线粒体活性氧产生引起肌管萎缩改变,伴随着 ROS 产生的增加,线粒体 ROS 的增加通过激活 MURF-1 介导的 MHC 降解导致肌管萎缩[22]。

5.6. 其他

COPD 患者的肌肉功能状态还与其年龄、营养变化、和一些药物(如类固醇)有关。COPD 患者基础代谢率增加,加之老龄化与药物的影响,进食减少,食欲下降,导致能量摄入不足,蛋白质分解增加,肌肉减少。患者的运动耐量进一步降低,导致合并失用性肌萎缩。严重影响了患者的生活质量。

6. COPD 合并肌少症的治疗

肌少症是老年慢阻肺最常见的并发症之一,治疗上首先是戒烟,有证据表明吸烟不仅可造成肺组织和肺功能损伤,也影响肌肉线粒体功能和肌肉质量[4]。还可进行一些肺康复训练,抗阻力运动等,也可以改善患者的营养饮食以及一些药物(支气管扩张剂)适当的干预。

7. 总结与展望

COPD 是一种全身炎症性疾病,对营养状态及其骨骼肌(尤其是下肢骨骼肌)的影响都是巨大的,对患者生存和预后有很大的影响,对医疗系统构成了巨大的经济负担,通过了解 COPD、肌少症以及 COPD 与肌肉减少症之间的相关机制,从而更好地、及早地进行干预,改善患者预后、提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Hogg, J.C. and Timens, W. (2009) The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual Review of Pa-*

- thology: *Mechanisms of Disease*, **4**, 435-459. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>
- [2] Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., *et al.* (2019) Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age and Ageing*, **48**, 16-31.
- [3] 盛安琪, 唐红梅. 老年肌少症患者非药物干预的研究进展[J]. 护士进修杂志, 2023, 38(5): 411-416.
- [4] 武柳君, 王宸, 王水利, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并肌少症研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2024, 29(4): 605-608.
- [5] Chen, L., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T., Chou, M., Iijima, K., *et al.* (2020) Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, **21**, 300-307.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
- [6] 廉洁. 慢阻肺并发肌肉减少症相关危险因素及骨代谢异常分析[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2018.
- [7] 许园. 稳定期 COPD 合并肌少症患者外周血 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 水平及相关临床意义[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2023.
- [8] Ma, K., Huang, F., Qiao, R. and Miao, L. (2022) Pathogenesis of Sarcopenia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 850964. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.850964>
- [9] Byun, M.K., Cho, E.N., Chang, J., Ahn, C.M. and Kim, H.J. (2017) Sarcopenia Correlates with Systemic Inflammation in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 669-675.
- [10] Ji, Y., Li, M., Chang, M., Liu, R., Qiu, J., Wang, K., *et al.* (2022) Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Antioxidants*, **11**, Article 1686. <https://doi.org/10.3390/antiox11091686>
- [11] Reid, M.B. and Li, Y. (2001) Tumor Necrosis Factor- α and Muscle Wasting: A Cellular Perspective. *Respiratory Research*, **2**, Article No. 269. <https://doi.org/10.1186/rr67>
- [12] 杨亚辉, 李健, 李培君, 等. 氧化应激在慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍的作用及运动干预的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2021, 36(5): 620-625.
- [13] Kirkham, P.A. and Barnes, P.J. (2013) Oxidative Stress in COPD. *Chest*, **144**, 266-273. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2664>
- [14] Tidball, J.G. (2005) Inflammatory Processes in Muscle Injury and Repair. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **288**, R345-R353. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00454.2004>
- [15] Zhang, H., Qi, G., Wang, K., Yang, J., Shen, Y., Yang, X., *et al.* (2023) Oxidative Stress: Roles in Skeletal Muscle Atrophy. *Biochemical Pharmacology*, **214**, Article ID: 115664. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115664>
- [16] 唐饶. 重庆社区慢性阻塞性肺疾病合并肌少症患病率调查及相关因素分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
- [17] 肖善文, 李泉, 羽洁静, 等. 第三腰椎骨骼肌指数在腰椎退行性疾病合并肌少症的应用研究[C]//第六届全国康复与临床药学学术交流会议论文集(一). 南京: 医药卫生科技, 2023: 6.
- [18] Hu, Z., Wang, H., Lee, I.H., Du, J. and Mitch, W.E. (2009) Endogenous Glucocorticoids and Impaired Insulin Signaling Are Both Required to Stimulate Muscle Wasting under Pathophysiological Conditions in Mice. *J Clin Invest*, **119**, 3059-3069. <https://doi.org/10.1172/JCI38770>
- [19] Fitzgerald, L.F., Lackey, J., Moussa, A., Shah, S.V., Castellanos, A.M., Khan, S., *et al.* (2024) Chronic Aryl Hydrocarbon Receptor Activity Impairs Muscle Mitochondrial Function with Tobacco Smoking. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **15**, 646-659. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13439>
- [20] 汪晶美. 老年住院患者肌少症与肺功能的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [21] Rocha, E.M., De Miranda, B. and Sanders, L.H. (2018) Alpha-Synuclein: Pathology, Mitochondrial Dysfunction and Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Neurobiology of Disease*, **109**, 249-257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.04.004>
- [22] Ito, A., Hashimoto, M., Tanihata, J., Matsubayashi, S., Sasaki, R., Fujimoto, S., *et al.* (2022) Involvement of Parkin-mediated Mitophagy in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease-related Sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **13**, 1864-1882. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12988>