

老年慢性阻塞性肺疾病合并肌少症干预治疗研究进展

Research progress on intervention therapy of chronic obstructive pulmonary disease complicated with sarcopenia in the elderly

陈薪竹¹, 龙怀聪^{2△}

CHEN Xin-zhu, LONG Huai-cong

1. 电子科技大学医学院, 四川 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)

老年重症监护室, 四川 成都 610072

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病是一种慢性气道炎症性疾病,是增龄相关性疾病;肌少症,即骨骼肌减少症,同样是一种增龄性疾病,是慢性阻塞性肺疾病常见合并症。两者病理机制间相互交叉导致疾病恶性循环,增加老年慢性阻塞性肺疾病患者死亡风险。目前对慢性阻塞性肺疾病及肌少症干预治疗已有大量研究但仍未见规范化治疗策略,因此本文对老年慢性阻塞性肺疾病合并肌少症患者干预治疗进行总结,为后续干预研究提供参考。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;骨骼肌减少症;干预治疗

【中图分类号】 R563.3

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2025)04-0201-05

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是我国常见的慢性疾病,也是世界第三大死因,同时是发病率和死亡率的主要原因之一^[1]。在老年群体中 COPD 发病率高达 27%^[2],常合并全身症状,增加患者住院次数,带来沉重的经济负担。肌少症是一种进行性全身骨骼肌疾病,也被称为老年综合征,可导致跌倒、骨折、身体残疾及死亡^[3]。1989 年 Reberg 首次提出肌少症的概念,指肌肉量减少和力量衰退^[4],2019 年更新定义为:骨骼肌功能的丧失特别是力量的丧失^[5]。COPD 与肌少症发病率均与年龄呈正相关,肌少症为 COPD 常见合并症,其患病率为 27.5%^[6]。骨骼肌的减少导致肌肉萎缩,呼吸功能恶化,运动耐量及生活质量下降,进而影响老年 COPD 患者住院次数及预后等^[7]。COPD 合并肌少症流行病学、发病机制及病理生理已有较多研究,但对个体化干预的研究较少^[8],故对老年 COPD 合并肌少症患者干预治疗进行总结,对 COPD 合并肌少症预防早期失能以及改善预后有非常重要的意义,同时为后续干预研究提供参考。

1 COPD 合并肌少症诊断标准

COPD 为不完全可逆进行性气流阻塞,2024 最新 GOLD 指南诊断标准延续既往诊断标准为结合患者症状并吸入支气管扩张剂后肺功能检查提示:FEV₁/FVC<70%时可诊断为 COPD^[1]。

2019 年 EWGSOP2 将肌少症的诊断标准进行改进,其诊断是以低肌力为基础,结合因骨骼肌衰退引起的临床表现,包括对骨骼肌质量、肌力及骨

骼肌功能的评判,①骨骼肌质量:四肢骨骼肌质量指数(ASMI)男性<7.0 kg/m²,女性<5.4 kg/m²;或生物电阻抗机体成分分析仪测定 ASMI,男性<7.0 kg/m²,女性<5.7 kg/m²。②骨骼肌力量:男性握力<28 kg,女性握力<18 kg。③骨骼肌功能:六米步行速度<0.8 m/s。符合肌量标准加上肌力/肌肉功能标准,可诊断肌少症,为早期识别肌少症,最新指南设立简单筛选法:男性腿围<34 cm,女性腿围<33 cm;SARC-F(肌少症筛查量表)≥4 或者 SARC-calF ≥11(肌少症评估量表,在 SARC-F 基础上添加了腿围的测量)。同时根据患者肌肉质量及有无临床表现将肌少症分为:肌少症前期、肌少症期、严重肌少症期^[5]。

2 COPD 合并肌少症病理生理机制

COPD 合并肌少症的病理机制复杂且繁多,各机制间相互协同,其中以体内长期存在慢性炎症及慢性缺氧为主^[9],还与氧化应激、线粒体功能障碍、能量代谢紊乱、肌肉用进废退有关^[10]。尽管机制间相互影响,但可将其总结为以肌肉蛋白质的合成减少、分解代谢增加为核心的病理机制。

3 COPD 合并肌少症干预治疗

目前 COPD 合并肌少症的治疗以运动及营养干预为核心,但就其长期效应与具体方案缺乏有力依据。预防肌肉萎缩或减少对改善肺功能有潜在益处,缺乏运动是 COPD 合并肌少症的主要危险因素。

3.1 运动干预 运动训练在改善肺功能方面起重要作用,同时也是改善肌少症的主要方法之一^[11]。一定强度且规律的运动在促进蛋白质合成及改善肌肉萎缩有显著效应,同时还有抗氧化应激和逆转肌纤维改变的作用^[12]。运动除有氧运动(耐力训练)、抗阻运动外还包括平衡运动、其他锻炼灵活性

【基金项目】四川省干部保健科研项目(编号:川干研 ZH2021-201)

△通讯作者

的运动^[13]。其中有氧运动及抗阻运动是改善患者肌肉状态的最佳方法,增加肌肉力量的同时还可改善肌肉功能,但随着衰老平衡力也将逐渐下降,这导致老年人活动减少,因此平衡运动的训练也尤为重要。

3.1.1 抗阻运动 抗阻运动是一种肌肉主动对抗外来阻力的运动,是目前临床实践指南提倡治疗肌少症的一线治疗^[14]。抗阻运动主要由无氧代谢参与,有报道证实可增加肌肉蛋白质的合成速率及肌肉力量^[15],进而有效改善呼吸困难症状。研究报道 IGF-1 与肌肉质量和肌肉力量之间有较强的相关性,Ye 等研究表明:在 60 岁以上的受试者中,在任何时期进行抗阻运动均可使受试者的 IGF-1 显著增加^[16]。抗阻运动的训练强度建议根据患者情况进行渐进性抗阻运动,建议每周至少 2 次,每次从最大耐受阻力的 50%~60% 开始,随后逐渐增加强度和训练频次,建议每天 8~12 组,每组重复 12~15 次^[17],目前数据显示干预 12 周以上在改变及维持肌肉力量上有统计学意义。抗阻运动是一种相对简单且受益较大的主要干预方式,是预防骨骼肌减少的有效方法之一,对改善 COPD 患者预后起着重要作用,但目前未能提供一个完整循证医学的证据,仍需相关的干预研究^[14]。

3.1.2 有氧运动 有氧运动亦称耐力运动,是一种以有氧代谢参与的运动,如步行、慢跑、游泳等,其中以步行最为常见。有氧运动通过提高最大耗氧量、线粒体密度、胰岛素敏感性和能量消耗来改善肌少症^[18]。有氧运动训练不仅可以减少全身脂肪,还可增加肌肉纤维的横截面积、减轻慢性炎症,但对肌肉力量的影响较小^[18]。有氧运动建议每周 3~5 次,每次持续 20~60 min 的较高强度的运动,每周至少运动 150 min,持续 6~8 周能有效改善 COPD 症状和增加心血管耐力^[19]。步行、慢跑等有氧运动对于 COPD 合并肌少症者在生活中较易实行,长期来不仅对肺功能和肌少症有改善作用,还可降低心血管代谢疾病危险因素。

3.1.3 平衡力运动 平衡力分为静态平衡力、动态平衡力以及反应平衡力^[20]。随着年龄的增加平衡力逐渐下降,平衡力的下降会使活动能力越来越糟糕,最后即使是步行这种简单的有氧运动都很难进行^[13]。针对肌少症患者平衡力的运动训练主要以增加下肢肌肉力量为主,即静态平衡力和动态平衡力训练,静态训练一般采用站立训练,如双脚或单脚站立、脚尖或脚后跟站立、闭眼站立等;动态训练包括倒走、侧走、脚尖或脚后跟行走等。Chuatrakoon 等通过随机对照研究证实平衡运动训练可以改善

老年人的平衡能力进而提高老年人的整体功能^[21]。目前有研究建议训练频率最好每周 3 次以上,累计 90 min,但平衡训练的具体方式以及频率、强度等相关证据还不足,且运动的强度、频率因人而异。

3.2 营养干预 COPD 患者营养不良机制目前尚不清楚,其营养消耗是多方面的,可能涉及能量失衡(体重减轻)、蛋白质失衡(肌少症)和显著增加的炎症期(肺恶病质),从而增加营养损失,导致肺功能变差、运动能力下降和病情加重。目前数据表明口服营养补充提供的营养支持可克服能量和蛋白质失衡,从而改善营养状况和功能能力,特别适用于合并肌少症的 COPD 患者。

3.2.1 热量与蛋白质 能量摄入是机体代谢平衡的主要决定因素,是 COPD 患者及肌少症患者整体疾病管理的重要组成部分^[13]。慢性阻塞性肺病患者体内存在慢性炎症,长期炎症刺激导致蛋白质分解,当摄入不足时因热量不足蛋白质分解成为能量来源,在慢性炎症刺激状态下适量的热量补充极为重要,充分的热量摄入能显著增加体重质量和肌肉力量,Collins 通过学习总结得出营养不良的 COPD 患者建议热量摄入为 45 Kal/(kg·d)^[22]。

蛋白质的摄入量与肌肉质量呈正相关,增加蛋白质的摄入不仅能改善肌肉的功能、提高肌肉质量,还可改善肺功能,蛋白质摄入最佳水平的共识现尚未确定,根据欧洲临床营养和代谢协会指南建议老年人每日摄入蛋白质为 1.0~1.2 g/kg,而在存在慢性或急性感染时蛋白质质量应增加,建议在 1.2~1.5 g/kg,在严重疾病或营养不良时需增加至 2.0 g/kg^[23],那么 COPD 合并肌少症患者因慢性炎症状态应>1.2 g/kg,严重肌少症时应增加至 2.0 g/kg,但详细及更具体的数据仍需大量研究总结。

3.2.2 氨基酸及其代谢产物 β-羟基乙基丁酸 氨基酸是蛋白质的组成成分,在低体重或肌肉质量减少的患者中血浆氨基酸含量减少,必须氨基酸已被证明可以刺激蛋白质合成,其中亮氨酸起着重要作用,可以减少蛋白质水解和增加蛋白质合成,同时通过刺激胰岛 β 细胞释放胰岛素,增加骨骼肌对葡萄糖的摄入进而增加肌肉的合成代谢信号,Martínez-Arna 等的一项随机对照研究证明补充亮氨酸后步行速度及呼吸肌参数有显著改变^[24]。研究显示每天 2 次补充 3 g 富含亮氨酸的必需氨基酸混合物可有效提高肌肉质量以及步行速度^[24]。β-羟基乙基丁酸是亮氨酸的代谢产物,现有研究证实 HMB 可以改善老年人肌肉减少症或肌肉质量,并保持肌肉力量和功能^[25]。

3.2.3 多不饱和脂肪酸 多不饱和脂肪酸 (PUFAs) 如 omega-3 PUFAs 参与调节全身炎症过程, 是一种抗炎物质, 能抑制促炎细胞因子的产生, 促进肌肉线粒体代谢, 并影响蛋白质合成^[26], 而 omega-6 PUFAs 作用却与之相反, 因此 omega-6/omega-3 的膳食比例为有一定重要性, Lalia 等通过对衰老大鼠、青年鼠进行 10 周每天 200、400 或 800 mg/kg 的鱼油或联合小麦寡肽补充后前后对照发现不同剂量的补充剂均能增加肌肉蛋白质的合成, 并增强老年人对运动的合成代谢反应, 但 400 mg/kg 鱼油+200 mg/kg 小麦寡肽是最佳干预组^[27]。补充 PUFA 对慢性阻塞性肺病患者运动能力的积极影响已被证实, 但增加 PUFA 以预防或治疗 COPD 肌少症目前需要更多临床试验证据。

3.2.4 维生素 COPD 合并肌少症患者由于活动能力受限导致阳光暴露减少, 同时食物摄入减少, 因此维生素 D 缺乏在 COPD 合并肌少症患者常见, Uluçoban 等通过研究发现维生素 D 缺乏与 FEV₁ 降低、COPD 严重程度以及慢阻肺急性加重住院率相关^[28], 维生素 D 被认为在肌肉代谢中发挥重要作用, 与肌肉质量及力量密切相关^[29], 这可能与维生素 D 缺乏时 II 型肌纤维萎缩有关。虽然目前研究显示补充维生素 D 可预防 COPD 的加重, 但研究仍存在争议, Rafiq 等通过随机对照研究得出维生素 D 的补充并不能降低 COPD 的严重程度同时也不影响骨骼肌力量^[30]。因此补充维生素 D 的确切益处仍不清楚, 高质量随机对照试验仍是必要的。抗氧化剂维生素 A、B、C、E 也与肺功能相关, 还可改善肌少症, 同时近期研究显示维生素 K 对肺气肿有良好的作用, 但基于目前有限的证据, 还不能明确其因果关系^[31]。Ahmadi 等 2020 年对 COPD 患者每天饮用含 685 mg 维生素 C 的加强乳清蛋白进行为期 8 周干预以探究其对肌肉质量的作用, 结果显示添加镁和维生素 C 的乳清饮料可以降低炎症因子水平, 改善骨骼肌力量, 最终提高中重度 COPD 患者的健康相关生活质量^[32]。

3.3 营养联合运动支持干预治疗 COPD 与肌少症的病理机制相互关联, 形成恶性循环, 因此对 COPD 合并肌少症患者进行单纯营养干预或运动支持对改善疾病预后似乎有局限性, 研究显示将营养与运动结合进行干预不仅增加了骨骼肌质量以及握力, 同时增加了胰岛素样生长因子 I, 提高了日常活动能力, 以及降低了 C-反应蛋白水平。目前大多数数据支持营养支持联合抗阻运动改善肺功能及肌少症较单纯营养或运动干预显著, 但也有研究显示单独的运动训练与运动训练结合营养均能使体

脂百分比显著降低, 两种干预措施在主要结果方面 (四肢骨骼肌质量指数、握力以及步速) 没有显著差异, 不同时间的干预对主要结果的影响无显著差异。并且 Wu 等经 Meta 分析得出单纯运动干预对步态速度及动态平衡的影响比单独营养、运动联合营养更大, 同时得出单纯运动对握力的影响也比单纯营养组大^[33]。

经上述研究结果可见由于研究条件限制以及不同研究中运动干预个体化方式不同、营养支持成分不同, 对单纯运动干预、单纯营养干预以及营养结合运动干预对骨骼肌质量、握力、步态速度以及人体成分的影响也存在不同结论, 但根据目前数据关于老年 COPD 合并肌少症患者干预治疗更倾向于营养结合运动。

3.4 激素类代谢药物 随着年龄的增长, 机体各器官衰退或对激素敏感度降低使 COPD、肌少症等增龄相关性疾病的发病率增加^[13]。睾酮是一种增加肌肉蛋白质合成的激素, 可以增加老年患者肌肉力量^[34], 但睾酮的使用受年龄、性别以及机体代谢环境等影响, 迄今为止没有用于治疗肌少症的药物^[35]。另一合成代谢激素为生长激素, 对调控骨骼肌有密切关系, 因此补充生长激素似乎对缓解肌肉减少有一定作用^[36], 可以增加 COPD 患者的体重、肌肉质量及呼吸肌肌力。肌骨素是一种抑制肌肉生长的激素, 是肌肉质量的负调节因子, 在 COPD 中发现其水平升高, 其抑制剂或受体拮抗剂被证明对肌少症有一定益处, Rooks 等通过随机临床试验证实了 Bimagrumab 能增加肌肉, 且耐受性及安全性好^[37]。目前对合成代谢激素研究类型繁多, 由于激素与年龄密切相关, 额外补充激素对肌少症的改善并不明显, 且存在一定安全隐患, 因此并未正式纳入 COPD 合并肌少症干预方式中。

另外二甲双胍具有抗炎及抗氧化作用, Tao 等通过对小鼠进行随机对照研究证实二甲双胍可通过减少 IL-8 的分泌和上调 Nrf2、HO-1、MRP1 和 HDAC2 表达等机制改善肺功能, 且其效应为剂量依赖型^[38]。二甲双胍对于非糖尿病 COPD 及肌少症患者的研究处于动物实验阶段, 目前暂未被推荐为临床治疗方式之一, 未来需进一步研究二甲双胍对 COPD 合并肌少症患者干预治疗的关系。

4 结论与展望

COPD 和肌少症均为增龄相关疾病, 早期诊断及治疗对老年患者有重要意义, 其干预治疗目前处于探究阶段仍需大量研究取得确切依据, 总结适用于临床的治疗方案。通过上述学习目前可明确抗阻运动以及能量、蛋白质的增加对 COPD 合并肌少

症患者的重要性,能量及蛋白质对改善肌少症以及肺功能的作用为剂量依赖,因此足量的能量及蛋白质摄入在 COPD 合并肌少症患者处于核心位置,抗阻运动及肺康复训练为基础。一些具有抗氧化作用的维生素对改善肺功能有一定意义,但部分效益仍存在争议如维生素 D 是否能改善骨骼肌萎缩需要实验继续探究。合成代谢类激素补充治疗或许能为 COPD 合并肌少症患者带来获益,但目前具体获益以及是否存在潜在危害尚不清楚。COPD 合并肌少症患者干预治疗需大量且深入研究,从而总结出适用于临床的治疗指南。

【参考文献】

- [1] 2024 GOLD Report [EB/OL]//Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease-GOLD. [2023-11-13]. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
- [2] 李薇,杨汀,王辰.中国慢性阻塞性肺疾病防治现状及进展[J]. 中国研究型医院,2020,7(5):15.
- [3] Sayer AA, Cruz-Jentoft A. Sarcopenia definition, diagnosis and treatment: consensus is growing[J]. Age and Ageing, 2022, 51(10): afac220.
- [4] Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance[J]. The Journal of nutrition, 1997, 127(5 Suppl):990S-991S.
- [5] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment[J]. Journal of the American Medical Directors Association, 2020, 21(3): 300-307.
- [6] Sepulveda-Loyola W, Osadnik C, Phu S, et al. Diagnosis, prevalence, and clinical impact of sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2020, 11(5): 1164-1176.
- [7] Choi YJ, Kim T, Park HJ, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Sarcopenia[J]. Life, 2023, 13(8): 1628.
- [8] Nan Y, Zhou Y, Dai Z, et al. Role of nutrition in patients with co-existing chronic obstructive pulmonary disease and sarcopenia[J]. Frontiers in Nutrition, 2023, 10: 1214684.
- [9] Ma K, Huang F, Qiao R, et al. Pathogenesis of sarcopenia in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 850964.
- [10] Qaisar R, Ustrana S, Muhammad T, et al. Sarcopenia in pulmonary diseases is associated with elevated sarcoplasmic reticulum stress and myonuclear disorganization[J]. Histochemistry and Cell Biology, 2022, 157(1): 93-105.
- [11] Wouters EF, Posthuma R, Koopman M, et al. An update on pulmonary rehabilitation techniques for patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Review of Respiratory Medicine, 2020, 14(2): 149-161.
- [12] Ma Y, Chen Y, Zhang N, et al. Efficacy and safety of pulmonary rehabilitation training on lung function, quality of life, and T cell immune function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. Annals of Palliative Medicine, 2022, 11(5): 1774-1785.
- [13] Kim SH, Shin MJ, Shin Y B, et al. Sarcopenia Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. Journal of Bone Metabolism, 2019, 26(2): 65.
- [14] Hurst C, Robinson SM, Witham MD, et al. Resistance exercise as a treatment for sarcopenia: prescription and delivery[J]. Age and Ageing, 2022, 51(2): afac003.
- [15] Angulo J, El Assar M, Álvarez-Bustos A, et al. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty[J]. Redox Biology, 2020, 35: 101513.
- [16] Ye G, Xiao Z, Luo Z, et al. Resistance training effect on serum insulin-like growth factor 1 in the serum: a meta-analysis[J]. The Aging Male, 2020, 23(5): 1471-1479.
- [17] Rodrigues F, Domingos C, Monteiro D, et al. A Review on Aging, Sarcopenia, Falls, and Resistance Training in Community-Dwelling Older Adults[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(2): 874.
- [18] Zeng Y, Jiang F, Chen Y, et al. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review[J]. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2018, 13: 2013-2023.
- [19] Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour[J]. British Journal of Sports Medicine, 2020, 54(24): 1451-1462.
- [20] Wu H, Wei Y, Miao X, et al. Characteristics of balance performance in the Chinese elderly by age and gender[J]. BMC Geriatrics, 2021, 21(1): 596.
- [21] Chuatrakoon B, Uthairakun S, Ngai SP, et al. The effectiveness of home-based balance and pulmonary rehabilitation program in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2022, 58(3): 478-486.
- [22] Collins PF, Yang IA, Chang YC, et al. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence update[J]. Journal of Thoracic Disease, 2019, 11(S17): S2230-S2237.
- [23] Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition and hydration in geriatrics[J]. Clinical Nutrition, 2022, 41(4): 958-989.
- [24] Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Buigues C, et al. Effects of Leucine Administration in Sarcopenia: A Randomized and Placebo-controlled Clinical Trial[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 932.
- [25] Bear DE, Langan A, Dimidi E, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2019, 109(4): 1119-1132.
- [26] Zúñiga-Hernández J, Sambra V, Echeverría F, et al. N-3 PUFAs and their specialized pro-resolving lipid mediators on airway inflammatory response: beneficial effects in the prevention and treatment of respiratory diseases[J]. Food & Function, 2022, 13(8): 4260-4272.
- [27] Pan D, Yang L, Yang X, et al. Potential nutritional strategies to prevent and reverse sarcopenia in aging process: Role of fish oil-derived ω -3 polyunsaturated fatty acids, wheat oligopeptide and their combined intervention[J]. Journal of Advanced Research, 2024, 57: 77-91.