

· 学术探讨 ·

基于“脾主肌肉”理论探讨慢性阻塞性肺疾病合并肌少症的病因病机

王培屹¹ 张诗晓¹ 张晓虹¹ 刘媛¹ 孙杰²

摘要 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种慢性呼吸系统疾病, 伴有许多呼吸系统外并发症。肌少症是 COPD 的常见合并症, 是一种全身性疾病, 临床表现为肌力下降、耐力下降、肌肉萎缩等症状, 是 COPD 预后不良的独立危险因素。COPD 合并肌少症与中医学的痿证较为相似, 与肺、脾、肾、心等脏腑的虚损密切相关。基于中医学“脾主肌肉”理论, 结合中医文献及相关现代医学研究, 笔者通过论述 COPD 合并肌少症的中西医研究进展, 探讨 COPD 合并肌少症的病因病机。

关键词 脾主肌肉; 慢性阻塞性肺疾病; 肌少症; 病因病机

Exploring the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Sarcopenia Based on the Theory of "Pi Governing Muscles" WANG Pei-yi¹, ZHANG Shi-xiao¹, ZHANG Xiao-hong¹, LIU Yuan¹, and SUN Jie² 1 First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510000); 2 Cardiopulmonary Rehabilitation Department, First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou (510000)

ABSTRACT Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic respiratory disease with many extra-respiratory complications. As a common complication of COPD, sarcopenia is a systemic disease with clinical manifestations such as decreased muscle strength, decreased physical endurance, and muscle atrophy. It is an independent risk factor for poor prognosis of COPD. COPD complicated sarcopenia is very similar to the atrophy syndrome in Chinese medicine, and is closely related to the asthenic disease in organs such as the Fei, Pi, Shen, Xin, etc. Based on the theory of "Pi governing muscles" in Chinese medicine and reference to Chinese medicine literature and related modern medical research, the author discusses the pathogenesis of COPD complicated sarcopenia by discussing the research progress of Chinese and Western medicine in COPD complicated sarcopenia.

KEYWORDS Pi governing muscles; chronic obstructive pulmonary disease; sarcopenia; pathogenesis

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 简称慢阻肺, 以持续呼吸系统症状和气流受限为特征, 伴有气道高反应和慢性炎症, 多由大量接触有害颗粒或气体导致气道或肺泡异常引起, 并且受宿主因素的影响。本病呈进行性发展, 且气流受限不完全可逆^[1, 2]。肌少症是一种进行性、广

泛性的全身性骨骼肌疾病, 涉及骨骼肌质量下降和骨骼肌生理功能减退, 并与跌倒、身体残疾、死亡等不良事件相关^[3, 4], 临床分为原发性肌少症及继发性肌少症。原发性肌少症与年龄相关, 无其他具体致病原因; 继发性肌少症则有其他具体的致病原因, 如: 恶性肿瘤、器官衰竭、炎症反应、营养不良、肢体废用等^[4]。肌少症是 COPD 的一种常见合并症, 影响着患者呼吸肌和外周骨骼肌的功能, 限制 COPD 患者的运动^[5], 导致患者活动受限、耐力下降、机体衰弱, 增加住院率、呼吸衰竭率及病死率, 是 COPD 预后不良的独立危险因素。研究发现, COPD 患者的肌少症患病率为 31.1%, 正常健康者的肌少症患病率为 5.8%, COPD 患者较正常健康者更易患肌少症^[6]。相关研究报道, COPD 患者中肌少症前期患

基金项目: 广东省广州市科创委民生科技攻关项目 (No. 201803010053)

作者单位: 1. 广州中医药大学第一临床医学院 (广州 510000); 2. 广州中医药大学第一附属医院心肺康复科 (广州 510000)

通讯作者: 孙杰, Tel: 020-36487193, E-mail: 804917796qq.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20220509.053

者约占 20%~40%，肌少症期患者约占 10%~25%^[7]。COPD 合并肌少症和中医痿证的临床表现极为相似，与肺、脾、肾、心等多脏的虚损有关，但“脾主肌肉”，脾与肌肉关系最为密切。因此，笔者基于“脾主肌肉”理论，挖掘相关中医学古籍，结合现代医学研究成果，探讨 COPD 合并肌少症的中西医发病机制。

1 基于“脾主肌肉”理论探析 COPD 合并肌少症的病因病机

COPD 属中医学“咳嗽”“喘证”“肺胀”等范畴^[8]，初期病位多在肺，病久可影响脾、肾、心等多脏腑。肺病日久累及他脏，耗损人体气、血、津、液、精，故 COPD 临床可见肺气虚、肺脾气虚、肺肾气虚、肺肾气阴两虚等证候。多脏腑的虚损不仅会加重肺病，还为痿证的发生提供了病理基础，故临床上 COPD 患者可表现四肢痿软、形体消瘦，甚则大肉尽脱等痿证症状，这与现代医学的 COPD 合并肌少症相一致。COPD 合并肌少症和中医痿证相似，其病因病机离不开外邪、情志、饮食、劳欲等对肺、脾、肾、心、肝及气、血、津、液、精的损耗，导致脏腑功能减退、肌肉失于濡养。中医学素有“脾主肌肉”之说，脾与肌肉的关系最为密切，笔者认为 COPD 合并肌少症的核心病机为肺脾两虚。

《素问·痿论》载：“脾主身之肌肉”，最早提出“脾主肌肉”的观点。“脾主肌肉”主要有赖于脾的“气血生化之源”的作用。脾能运化水谷精微，而后将水谷精微散布至周身，以营养脏腑、肌肉、经络、筋脉，正如《太平圣惠方》^[9]所载：“脾胃者，水谷之精，化为气血，……润养身形，荣于肌肉也”。《素问·脏气法时论》载：“脾病者，身重善肌肉痿……”，指出脾脏病变会导致身体肌肉痿废不用。《脾胃论·脾胃胜衰论》^[10]载：“脾胃俱虚，则不能食而瘦，……脾虚则肌肉削……”，指出肌肉的功能、状态离不开脾的濡养，脾虚不能运化水谷可使肌肉萎缩、形体消瘦。《局方发挥》^[11]载：“脾伤则四肢不能为用，而诸痿之病作”，指出脾脏损伤会导致四肢肌肉痿废不用，进而多种痿病发作。可见，肌肉的功能及状态与脾的盛衰密切相关，且脾虚在痿证的发生中起着重要作用。脾健则气血充足，肌肉得以濡养，故肌肉健壮、有力、丰厚；反之，脾虚则运化不足、痰湿内生，气血的生成及运行受阻，肌肉失于濡养，故见肌肉无力、萎缩、消瘦。动物实验表明，脾虚证大鼠的骨骼肌存在结构损伤和能量代谢障碍，通过健脾治疗，大鼠的抓握力、骨骼肌质量均见升高，骨骼肌病变出现不同程度的减轻^[12]。因此，笔者认为肌肉无力、萎缩等症状，多

可责之于脾失所主。

肺脾乃子母关系，COPD 肺病日久，肺的通调水道、宣发肃降功能失常会引起津液输布失常而内生水湿，进而出现水湿困脾、脾失运化，故见纳差、乏力、消瘦、肌肉萎缩等症状，正所谓子盗母气；反之，肺病日久导致脾病，脾之运化功能失常则会使气血亏虚、痰湿内生、宗气亏虚，反致肺卫失养、痰浊阻肺、肺失宣降加重，导致咳嗽、气喘、乏力等症状加重，正所谓母病及子，正如《内外伤辨惑论·饮食劳倦论》^[13]所载：“脾胃一虚，肺气先绝”。可见，肺脾密切相关，肺虚与脾虚常相互为病或合而为病。《王乐亭指要》^[14]亦载：“久咳，痰气秽浊，脉来细数，肌肉消瘦。此肺脾两伤，胃家寒湿。宜培土生金……”，指出肺脾两虚会导致肌肉消瘦、久咳难愈，而培土生金法则是针对肺脾两虚证的佳法。研究发现，COPD 大鼠较正常大鼠存在明显的骨骼肌细胞凋亡，而运用补肺健脾方能显著改善 COPD 大鼠骨骼肌细胞的凋亡，增强骨骼肌张力与耐力，缓解运动疲劳^[15]。有研究表明，参苓白术散可提升 COPD 外周骨骼肌功能障碍患者的肌力^[16]。闫雪娇等^[17]通过研究 COPD 合并骨骼肌功能障碍患者的证型分布规律，发现肺脾气虚患者发生骨骼肌功能障碍约占 52.27%，肺肾气虚约占 36.37%，肺气虚约占 11.36%。可见，COPD 合并肌少症的病机多为肺脾两虚。综上，笔者认为 COPD 合并肌少症虽与多脏虚损有关，但其核心病机乃肺脾两虚。

2 基于“脾主肌肉”理论探析 COPD 合并肌少症的现代医学机制

健康成人的骨骼肌质量约占体重的 45%。骨骼肌不仅参与人体运动，还能分泌多种细胞因子^[18]，对人体有着重要作用，而肌少症则会对人体造成不良影响，如肌肉萎缩、骨骼肌功能障碍、心肺功能下降。COPD 合并肌少症的核心病机为肺脾两虚，其内在现代医学机制涉及多种病因及通路。炎症反应、代谢紊乱、肢体废用、营养不良等因素可致 COPD 患者发生骨骼肌蛋白合成与分解失衡、氧化应激、线粒体功能紊乱、离子通道异常、肌纤维分化异常等病理改变，进而使骨骼肌出现肌力下降、肌肉疲劳、肌量下降、肌肉萎缩等肌少症表现。

2.1 肺脾两虚可导致骨骼肌线粒体异常 线粒体是机体各项生命活动的重要能量核心，线粒体的功能与骨骼肌的功能密切相关。“脾主运化”的功能可使脾能为其他脏腑提供水谷精微，这与线粒体参与能量代谢的作用有相似之处。COPD 肺脾两虚可能会导

致骨骼肌线粒体含量及功能异常,进而导致 COPD 患者肌力、耐力下降。刘文俊等^[19]发现脾气虚证大鼠的股四头肌中存在线粒体自噬通路激活、ATP 水平下降,并发现腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) /UNC-51 样激酶 1 (unc51 like kinase 1, ULK1) 自噬通路的激活可能与“脾虚四肢不用”相关。胡齐等^[20]研究发现,脾虚大鼠的骨骼肌细胞存在线粒体 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶及 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性下降,这可能会导致骨骼肌细胞能量代谢障碍。勇入琳等^[21]研究发现,脾虚证大鼠骨骼肌组织中 ATP 含量下降,骨骼肌中线粒体融合蛋白 Opa1 及分裂蛋白 Drp1 的相关蛋白和 mRNA 表达均有下降,证明脾虚时骨骼肌细胞线粒体分裂和融合受到抑制,进而导致骨骼肌能量代谢障碍。王萌萌等^[22]研究发现, Parkin 依赖性线粒体自噬在 COPD 发病中有一定作用,其机制可能是细胞通过线粒体自噬途径选择性清除细胞内受损的线粒体。骨骼肌线粒体含量及功能异常可能是 COPD 合并肌少症的机制之一,相关生物标志物未来有望成为治疗 COPD 合并肌少症的重要靶标。

2.2 肺脾两虚与骨骼肌 Ca^{2+} 通路失常相关 钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 是细胞内的 Ca^{2+} 受体,可与 Ca^{2+} 结合,进而激活下游 Ca^{2+} -CaM 依赖的蛋白激酶-钙调蛋白激酶 (CaMK II) 及肌球蛋白轻链激酶 (Myosin light-chain kinase, MLCK),并在细胞各种生理过程中发挥重要作用(如:肌肉的收缩、肌细胞的分化)^[23, 24]。段永强等^[25]研究表明,脾虚证组大鼠骨骼肌组织 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 的浓度及 CaM、CaMK II 和 p-CaMK II 的蛋白表达较正常组小鼠显著降低;与脾虚证组比较,红芪提取物和四君子汤组大鼠骨骼肌组织 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 浓度升高, CaM、CaMK II 蛋白表达量显著升高。成映霞等^[26]研究表明,脾气虚证大鼠骨骼肌组织中 CaM 信号通路的 CaM、CaMK II 基因表现为低表达水平。脾虚可导致 Ca^{2+} -CaM-CaMK II 信号通路受到负调控,进而负调控骨骼肌的兴奋-收缩-偶联、肌丝滑行等过程,造成肌力下降,但 COPD 肺脾两虚是否可通过该机制诱导肌少症发生还有待实验探究。

2.3 肺脾两虚与骨骼肌蛋白代谢失常相关 AKT/mTOR/FOXOs 信号通路是影响骨骼肌蛋白代谢的重要通路。研究表明,蛋白激酶 B (protein kinases B, PKB/AKT) 可激活或抑制下游靶蛋白,从而调控蛋白质合成^[27]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 及叉形

头转录蛋白因子-O 家族 (forkhead box proteins, FOXOs) 是 AKT 的重要下游靶分子。mTOR 的复合物 TORC1 可通过磷酸化使 p70S6 激酶活化,增强细胞 mRNA 翻译,促进蛋白质合成^[28]。与 mTOR 作用相反,FOXOs 通过增加肌肉萎缩盒 F 基因 (muscle atrophy F-box, MAFbx/Atrogin-1) 和肌肉环状指基因 1 (muscle ring finger 1, MuRF1) 的表达,正向调控泛素蛋白酶途径,造成蛋白降解和肌肉丢失^[29]。研究表明,补肺健脾方药能降低香烟提取物对 AKT 磷酸化的抑制作用,增强 AKT 对下游 FOXO3a 的抑制作用,进而减少肌细胞凋亡、蛋白降解^[30]。可见,AKT/mTOR/FOXOs 信号通路的失衡与 COPD 肺脾两虚有着密切的关系。目前,有关中医药、COPD 合并肌少症及蛋白代谢信号通路之间的相关性研究相对缺乏,进一步深入挖掘三者间的关系将有重要意义。

多种上游因子(炎症因子、内分泌调节因子)共同参与 AKT/mTOR/FOXOs 信号通路的调控,进而调节蛋白代谢平衡。Peters EL 等^[31]运用胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 处理肌管细胞后,肌管细胞出现体积增大及蛋白质降解减少。肌肉生长抑制素 (myostatin, MSTN) 可通过 AKT/FOXOs 通路诱导 MuRF1 的表达,进而对骨骼肌生长发挥负调节作用^[32]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可抑制 IGF-1/AKT/mTOR 信号通路,同时还可激活 NF- κ B, 促进 MuRF1 表达,加速蛋白降解,导致肌肉合成下降^[33, 34]。IL-8 通过 AKT/FOXOs 信号通路,降低 MuRF1 和 MAFbx 的表达,抑制肌肉萎缩^[35]。糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 可增强 MSTN 启动子的活性,进而增加 MSTN 的表达,使肌细胞 FOXOs 的活性增强,增加骨骼肌蛋白质降解^[36-38]。Cid-Díaz T 等^[39]研究表明,肥胖抑制素能促进 AKT/mTOR 途径合成蛋白质,同时还能促使 AKT 磷酸化 FOXO1, 使其泛素化降解,进而下调 MuRF1 及 MAFbx, 减少蛋白分解。生长激素释放肽可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路及 AMPK 通路减少缺氧、氧化对肌细胞的损伤凋亡^[40, 41]。Vinel C 等^[42]研究发现, Apelin 可通过 AKT/mTOR/FOXOs 通路促进蛋白合成、抑制蛋白分解,进而增加大鼠骨骼肌肌力。

2.4 肺脾两虚可能会影响骨骼肌肌纤维分化 肌纤维分慢收缩型 (I 型) 和快收缩型 (II 型)。I 型纤维表达肌球蛋白重链 I (myosin heavy chain I, MyHC-I), 内含肌红蛋白,主要进行有

氧代谢,耐疲劳。Ⅱ型肌纤维表达 MyHC - II, 不含肌红蛋白,主要进行无氧代谢,不耐疲劳。若肌肉中Ⅰ型肌纤维含量减少,而Ⅱ型肌纤维含量增多,则肌肉耐力下降、容易疲劳。大约有 40% 的 COPD 患者运动能力受限与肌肉类型改变有关。研究表明,年龄增大及 COPD 患者外周肌肉长期处于低负荷状态,可导致肌肉结构重塑及代谢异常,出现Ⅰ型肌纤维的含量及横截面积减少、Ⅱ型肌纤维的含量及横截面积增加,肌纤维类型的组成可能发生了所谓的“纤维交换”,进而导致肌少症的发生^[43, 44]。骨骼肌肌纤维分化异常是 COPD 合并肌少症的重要机制之一,其机制可能与 AMPK/PGC-1 α /SIRT1 通路的异常相关。

AMPK/PGC-1 α /SIRT1 信号通路是影响骨骼肌肌纤维分化的重要通路。AMPK/ 过氧化物酶受体增殖激活受体 γ 共激活因子 -1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) / 沉默信息调节因子 1 (silent information regulation factor 1, SIRT1) 信号通路可能是抑制骨骼肌肌纤维转化的重要通路^[45]。临床研究发现,中/重度 COPD 患者的股四头肌中 PGC 亚型 (α 、 β 、 γ) mRNA 的表达水平均有下降^[46]。动物实验表明,小鼠骨骼肌转入 PGC-1 α 基因可增加小鼠的抗疲劳性,且可使Ⅱ型肌纤维向Ⅰ型肌纤维转化,而将骨骼肌 PGC-1 α 基因敲除则会促使肌纤维由氧化型 (Ⅰ、Ⅱ a 型) 向中间型 (Ⅱ x 型) 及酵解型 (Ⅱ b 型) 转化^[47]。可见,AMPK/PGC-1 α 通路有着促进肌纤维转化为氧化型肌纤维的作用,有利于增强肌肉耐力。AMPK 还可调节尼克酰胺磷酸核糖转移酶活性,使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) / 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 值升高,进而激活 SIRT1^[48]。SIRT1 活化后可抑制细胞凋亡、氧化和炎症因子释放,从而调节应激反应、炎症反应、细胞凋亡和细胞衰老^[49]。此外, SIRT1 的表达还可促使快肌纤维向慢肌纤维转化,其机制可能为 SIRT1 特异性地抑制肌细胞分化相关基因 MyoD 及 MEF2 的表达,使肌卫星细胞分化受抑制,最终使肌纤维类型发生改变^[50, 51]。

2.5 肺脾两虚可导致营养不良发生 营养不良是 COPD 预后不良的独立危险因素,约有 25%~71% 的 COPD 患者存在营养不良。COPD 患者营养摄入、吸收、消耗之间的失衡是造成 COPD 营养不良的重要因素。COPD 营养不良多表现为体重下降、消瘦等症状,可伴有上臂肌围、小腿围、骨骼肌质量指数等营养指标下降。杨维佳等^[52] 研究表明,脾虚患者存

在营养不良情况,且健脾益气养血法可改善患者营养不良情况。孔玉凤^[53] 研究发现, COPD 肺肾气虚证、肺气虚证和肺脾气虚证患者存在营养不良风险,其中肺脾肾虚证和肺脾气虚证患者存在营养不良。COPD 肺脾气虚因存在营养不良,可导致患者消瘦、肌肉功能障碍,可能是 COPD 肺脾两虚患者合并肌少症的机制之一,但 COPD 合并肌少症与营养不良的相关性还需深入探索。

3 结语

本文基于“脾主肌肉”理论,探析了 COPD 合并肌少症的中医病机及现代医学机制。COPD 合并肌少症的核心病机多为肺脾两虚,运用健脾补肺、培土生金、益肺健脾等治疗方法,或将能通过多种分子途径防治 COPD 合并肌少症。笔者及团队成员也将进一步从 COPD 合并肌少症的基因表达水平、细胞因子表达水平、蛋白质代谢平衡以及肌纤维分化等方面,深入探究 COPD 合并肌少症的发病机制,挖掘中医药干预 COPD 合并肌少症的机制,验证中医药干预 COPD 合并肌少症的临床疗效,为临床诊疗 COPD 合并肌少症提供更多科学依据。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44 (3): 170-205.
- [2] Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019[J]. Eur Respir J, 2019, 53 (5): 1900164.
- [3] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21 (3): 300-307.
- [4] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48 (1): 16-31.
- [5] Hwang JA, Kim YS, Leem AY, et al. Clinical implications of sarcopenia on decreased bone density in men with COPD[J]. Chest, 2017, 151 (5): 1018-1027.
- [6] van de Bommel C, Gosker HR, van den Borst B, et al.

- Muscle quality is more impaired in sarcopenic patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17 (5): 415–420.
- [7] Byun MK, Cho EN, Chang J, et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 20 (12): 669–675.
- [8] 李建生, 李素云, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 (2011 版) [J]. *中医杂志*, 2012, 53 (1): 80–84.
- [9] 宋·王怀隐等编. 太平圣惠方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 115.
- [10] 金·李东垣著. 脾胃论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 6.
- [11] 元·朱震亨著. 局方发挥 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 6.
- [12] 张广霞, 刘碧原, 张媛凤, 等. 脾虚证大鼠骨骼肌变化及中医补脾类方的作用比较 [J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39 (9): 739–743.
- [13] 金·李东垣著. 内外伤辨惑论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 16.
- [14] 清·王乐亭撰. 王乐亭指要 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 149.
- [15] 李亚, 毛静, 董玉琼, 等. 补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠骨骼肌 Fas/FasL/Caspase-3 的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32 (3): 1238–1241.
- [16] 温敏勇, 曾远峰, 夏欣田, 等. 培土生金法联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期外周骨骼肌功能障碍效果观察 [J]. *新中医*, 2018, 50 (7): 94–97.
- [17] 闫雪娇, 李风森, 徐丹, 等. 不同脏腑虚损慢性阻塞性肺疾病稳定期患者骨骼肌含量的研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2018, 20 (2): 215–218.
- [18] 郑莉芳, 陈佩杰, 肖卫华. 骨骼肌质量控制信号通路 [J]. *生理学报*, 2019, 71 (4): 671–679.
- [19] 刘文俊, 李振钰, 许欣竹, 等. 脾气虚证大鼠股四头肌线粒体自噬水平及 AMPK/ULK1 途径变化的研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42 (9): 760–765.
- [20] 胡齐, 孙莹, 宋雅芳, 等. 四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35 (8): 1972–1976.
- [21] 勇入琳, 董佳梓, 张立德, 等. 电针“足三里”对脾气虚大鼠骨骼肌组织超微结构及线粒体动力学的影响 [J]. *针刺研究*, 2020, 45 (1): 15–20.
- [22] 王萌萌, 韩锋锋. Parkin 依赖的线粒体自噬在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15 (6): 628–631.
- [23] Dexter JP, Biddle JW, Gunawardena J, et al. Model discrimination for Ca^{2+} -dependent regulation of myosin light chain kinase in smooth muscle contraction[J]. *FEBS Letters*, 2018, 592 (16): 2811–2821.
- [24] 潘伟. C2C12 细胞成肌分化过程中 CaMK II 对 MEF2C 的调控作用及对分化的影响 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2016.
- [25] 段永强, 成映霞, 梁玉杰, 等. 益气健脾中药对脾虚大鼠骨骼肌组织中 Ca^{2+} /CaMK II 通路关键分子的干预作用 [J]. *中药材*, 2015, 38 (3): 562–566.
- [26] 成映霞, 段云燕, 段永强, 等. 脾气虚大鼠骨骼肌组织钙调蛋白信号通路中 CaM 及 CaMK II 基因表达变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (13): 3489–3492.
- [27] Gao Y, Arfat Y, Wang H, et al. Muscle atrophy induced by mechanical unloading: mechanisms and potential countermeasures[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 235.
- [28] Adegoke OA, Abdullahi A, Tavajohi-Fini P. mTORC1 and the regulation of skeletal muscle anabolism and mass[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2012, 37 (3): 395–406.
- [29] Reed SA, Sandesara PB, Senf SM, et al. Inhibition of FoxO transcriptional activity prevents muscle fiber atrophy during cachexia and induces hypertrophy[J]. *FASEB J*, 2012, 26 (3): 987–1000.
- [30] 户元元, 李亚, 毛静, 等. 补肺健脾方对香烟烟雾提取物诱导大鼠成肌细胞 AKT/FOXO3a/Bim 信号通路的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35 (3): 1160–1164.
- [31] Peters EL, van der Linde SM, Vogel ISP, et al. IGF-1 attenuates hypoxia-induced atrophy but inhibits myoglobin expression in C2C12 skeletal muscle myotube[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (9): 1889.
- [32] Saneyasu T, Honda K, Kamisoyama H. Myostatin increases Smad2p phosphorylation and Atrogin-1 expression in chick embryonic myotubes[J]. *J Poult Sci*, 2019, 56 (3): 224–230.
- [33] Passey SL, Hansen MJ, Bozinovski S, et al. Emerging therapies for the treatment of skeletal

- muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 166: 56–70.
- [34] Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy[J]. *FEBS J*, 2013, 280 (17): 4294–4314.
- [35] Milewska M, Domoradzki T, Majewska A, et al. Interleukin-8 enhances myocilin expression, AKT-FoxO3 signaling and myogenic differentiation in rat skeletal muscle cells [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (11): 19675–19690.
- [36] 首健, 陈佩杰, 肖卫华. 糖皮质激素对骨骼肌代谢的调控及其机制 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35 (5): 602–606.
- [37] Allen DL, Loh AS. Posttranscriptional mechanisms involving microRNA-27a and b contribute to fast-specific and glucocorticoid-mediated myostatin expression in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300 (1): C124–C137.
- [38] Hammers DW, Hart CC, Patsalos A, et al. Glucocorticoids counteract hypertrophic effects of myostatin inhibition in dystrophic muscle[J]. *JCI Insight*, 2020, 5 (1): e133276.
- [39] Cid-Díaz T, Santos-Zas I, González-Sánchez J, et al. Obestatin controls the ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome systems in glucocorticoid-induced muscle cell atrophy[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 86 (6): 974–990.
- [40] Wang LF, Lu YJ, Liu X, et al. Ghrelin protected neonatal rat cardiomyocyte against hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting apoptosis through Akt-mTOR signal[J]. *J Mol Biol Rep*, 2017, 442(2): 219–226.
- [41] Chen YB, Wang HG, Zhang Y, et al. Pretreatment of ghrelin protects H9c2 cells against hypoxia/reoxygenation induced cell death via PI3K/AKT and AMPK pathways[J]. *J Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47 (1): 2179–2187.
- [42] Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, et al. The exerkin apelin reverses age-associated sarcopenia[J]. *Nat Med*, 2018, 24 (9): 1360–1371.
- [43] Gosker HR, van Mameren H, van Dijk PJ, et al. Skeletal muscle fibre-type shifting and metabolic profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir*, 2002, 19 (4): 617–625.
- [44] 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.
- [45] 郭秋平, 文超越, 王文龙, 等. 肌纤维类型转化的分子信号通路及其营养调控进展 [J]. *动物营养学报*, 2017, 29 (6): 1836–1842.
- [46] Donaldson AV, Maddocks M, Martolini D, et al. Muscle function in COPD: a complex interplay[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 523–535.
- [47] Arany Z, Lebrasseur N, Morris C, et al. The transcriptional coactivator PGC-1 β drives the formation of oxidative type II X fibers in skeletal muscle[J]. *Cell Meta*, 2007, 5 (1): 35–46.
- [48] Cantó C, Jiang LQ, Deshmukh AS, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle[J]. *Cell Meta*, 2010, 11 (3): 213–219.
- [49] Kang X, Yang W, Wang R, et al. Sirtuin-2 (sirt1) stimulates growth-plate chondrogenesis by attenuating the perkeif-2 α -chop pathway in the unfolded protein response[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293 (22): 8614–8625.
- [50] Chalkiadaki A, Igarashi M, Nasamu AS, et al. Muscle-specific SIRT1 gain-of-function increases slow-twitch fibers and ameliorates pathophysiology in a mouse model of duchenne muscular dystrophy[J]. *PLoS Genetics*, 2014, 10 (7): e1004490.
- [51] 刘蓓蓓, 卢健. SIRT1 对肌卫星细胞和骨骼肌再生的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2013, 32 (3): 274–280.
- [52] 杨维佳, 姚惠, 郑培奋, 等. 健脾益气养血法对老年营养不良患者小分子代谢物质的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21 (12): 1378–1383.
- [53] 孔玉凤. 慢阻肺急性加重期中医证候与营养状况的相关性研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

(收稿: 2020-09-29 在线: 2022-06-13)

责任编辑: 白 霞