



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.009

www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/201408807.pdf

重度COPD患者血中肌肉抑制素与BMI、动脉氧分压及二氧化碳分压的关系

文秀芳¹, 刘翩², 邬海桥¹, 周向东³

(1. 重庆市第三人民医院呼吸内科, 重庆 400014; 2. 重庆市江津中心医院, 重庆 402260;
3. 重庆医科大学第二临床学院呼吸内科, 重庆 400010)

[摘要]目的: 研究稳定期重度慢性阻塞性肺病(COPD)患者中肌肉抑制素、动脉氧分压及二氧化碳分压的情况及相关性, 并据BMI进行分层研究。方法: 选择稳定期重度COPD男性患者为研究组及年龄相仿的中度COPD男性为对照组, 肺功能仪器检测每位受试者的1s用力呼气容积(FEV1)及其预计值; 测定身高及体质量, 计算BMI, 用酶联免疫吸附法测定肌肉抑制素; 抽动脉血进行血气分析。研究组与对照组比较, 探讨肌肉抑制素与动脉氧分压及二氧化碳分压的相关性。结果: 根据BMI分组的重度COPD组患者血清中肌肉抑制素及二氧化碳分压水平较对照组均有升高, 而动脉氧分压明显下降; 研究组中BMI低者肌肉抑制素及二氧化碳分压水平升高更明显, 动脉氧分压下降更明显($P<0.05$)。BMI与肌肉抑制素呈负相关, FEV1/预计值与肌肉抑制素呈负相关; 肌肉抑制素与二氧化碳分压呈正相关, 与动脉氧分压呈负相关。结论: COPD患者肌肉抑制素水平越高, BMI越低, 患者缺氧及二氧化碳储留更突出, 病情越重, 预后越差。肌肉抑制素在COPD疾病有重要作用, 肌肉抑制素可能成为COPD患者的潜在治疗靶点。

[关键词] 重度慢性阻塞性肺病; 动脉氧分压; 动脉二氧化碳分压; 肌肉抑制素

Relation between serum myostatin with BMI and PaO₂/PaCO₂ in patients with chronic obstructive pulmonary disease

WEN Xiufang¹, LIU Pian², WU Haiqiao¹, ZHOU Xiangdong³

(1. Department of Respiratory Medicine, Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014; 2. Central Hospital of Jiangjin District, Chongqing 402260; 3. Department of Respiratory Medicine, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract

Objective: To determine the relation between serum myostatin with body mass index (BMI) and PaO₂/PaCO₂ in men with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

收稿日期(Date of reception): 2014-01-08

作者简介(Biography): 文秀芳, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事气道炎症发生机制及防治研究。

通信作者(Corresponding author): 邬海桥, Email: 20571380@qq.com

基金项目(Foundation item): 重庆市科委资助项目(cstc2013jcyjA1062)。This work was supported by Program from Department of Science and Technology of Chongqing (cstc2013jcyjA1062).

Methods: A cohort of outpatients with stable COPD was evaluated. We evaluated the myostatin, PaO₂/PaCO₂ and BMI, and the patients were stratified by BMI. The plasma level of myostatin and PaO₂/PaCO₂ was measured by high sensitivity ELISA or blood gas analysis.

Results: PaCO₂ and myostatin increased significantly compared with those in the control group ($P < 0.05$), but PaO₂ decreased significantly. There was positive correlation between myostatin and PaCO₂ ($P < 0.05$), and negative correlation between myostatin and BMI/FEV₁/pred value/PaO₂ ($P < 0.05$).

Conclusion: Patients with higher myostatin levels had a lower BMI, lower PaO₂ and higher PaCO₂, with poor pathogenetic condition and prognosis. Myostatin may be a potential treatment target in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words chronic obstructive pulmonary disease; PaO₂; PaCO₂; myostatin

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见呼吸系统疾病,不可逆气流所限是主要特征,病情逐年加重,最终出现呼吸衰竭。肌肉萎缩,体质量下降、骨质疏松等是COPD患者的肺外全身表现。肌肉萎缩是COPD患者体质量下降的主要原因,BMI的变化可间接反应全身肌肉的萎缩程度,而肌肉萎缩与骨骼肌形成的负调节蛋白肌肉抑制素(myostatin)有关。研究^[1-2]发现COPD患者肌细胞中myostatin水平明显升高。肌肉抑制素是否与COPD患者肌肉萎缩及病情的严重程度有关且在其中扮演什么角色,目前国内还暂无相关研究。本研究通过测定中-重度肺功能损害的男性稳定期COPD患者静脉血清中肌肉抑制素水平与动脉血中氧分压、二氧化碳分压水平并进行比较,在重度肺功能损害的COPD患者中进行BMI分层研究,探究静脉血清中肌肉抑制素水平与COPD患者病情严重程度有无关系。

1 对象与方法

1.1 主要材料

德国耶格公司产的Master Screen肺功能仪器,中国无锡衡器厂生产的RG2-120-RT型体质量秤(重庆市第三人民医院及江津区人民医院肺功能室提供),myostatin的ELISA试剂盒(晶美生物工程有限公司)。血气分析仪(重庆市第三人民医院及江津区人民医院检验科提供)。

1.2 对象

研究组须符合下述条件者:1)2010年12月至2013年10月重庆市第三人民医院及重庆江津区人民医院收治的门诊临床缓解期中-重度COPD男性患

者,均符合2012年GOLD关于COPD诊断标准及缓解期标准;2)现行肺功能检查符合1 s用力呼气容积/用力肺活量(FEV₁/FVC) $< 70\%$, $30\% \leq FEV_1$ /预计值 $< 50\%$;3)患有其他呼吸系统疾病或慢性疾病患者,新近发生心肌梗死(< 4 个月)、不稳定心绞痛,非稳定期COPD,正使用机械通气等均排除。入选42例男性COPD患者(均接受相应的正规治疗)为研究组,其中年龄59~78(70 \pm 4.5)岁;其中FEV₁/预计值(41.7 \pm 9.1)%。对照组为33例稳定期中度COPD男性患者(符合上述条件1及3,但肺功能检查符合FEV₁/FVC $< 70\%$, $50\% \leq FEV_1$ /预计值 $\leq 80\%$),年龄56~82(69.2 \pm 6.0)岁,其中FEV₁/预计值为(67.1 \pm 10.7)%,亦接受相应的正规治疗。

1.3 方法

受试者均于清晨抽空腹肘静脉血4 mL,离心,取血清于20℃下冻存待测;采血后受试者均于清晨测体质量和身高;持续停止吸氧2 h后抽股动脉血1 mL,立即行血气分析。Myostatin测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),严格按说明书进行操作。

1.4 入选受试者的BMI计算及分组

BMI的计算: BMI=体质量/身高,按BMI分组,则研究组分为B1组: BMI ≥ 20 kg/m²(27人),年龄(70.3 \pm 7.1)岁, FEV₁/预计值(44.1 \pm 9.3)%; B2组: BMI < 20 kg/m²(15人),年龄(69.9 \pm 3.9)岁, FEV₁/预计值(40.9 \pm 8.9)%。

对照组分为D1组: BMI ≥ 20 kg/m²(20人),年龄(68.6 \pm 4.4)岁, FEV₁/预计值(67.8 \pm 11.1)%; D2组: BMI < 20 kg/m²(13人),年龄(69.8 \pm 6.2)岁, FEV₁/预计值(66.1 \pm 10.5)%。

1.5 统计学处理

用SPSS13.0软件包进行统计分析。所有计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)来表示, 组间比较均采用 t 检验; 两变量之间相关性采用Spearman相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组COPD患者中肌肉抑制素、动脉血中氧分压、二氧化碳分压的结果

研究组中B1, B2组患者血清肌肉抑制素、动脉二氧化碳分压水平较对照的D1, D2组均有升

高, 动脉血中氧分压明显下降, 动脉血中二氧化碳分压升高明显($P<0.05$), 显示与肺功能严重程度有关, 肺功能越差, 肌肉抑制素水平及动脉血中二氧化碳分压越高, 动脉血中氧分压越低。对照组中D1, D2组血清中肌肉抑制素差异有统计学意义($P<0.05$), 但动脉二氧化碳分压、氧分压水平差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组中B2组较B1组的肌肉抑制素及二氧化碳分压均有升高, 动脉血中氧分压有明显下降($P<0.01$)。在肺功能损害轻的患者中没有出现呼吸衰竭, 在肺功能损害重的患者中部分并发呼吸衰竭, 且BMI越低, 并发呼吸衰竭的患者越多(表1)。

表1 各组肌肉抑制素及动脉中氧分压、二氧化碳分压的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of myostatin, PaO₂ and PaCO₂ in different groups ($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | Myostatin/(pg/mL) | 动脉氧分压 /mmHg | 动脉二氧化碳分压 /mmHg | II型呼吸衰竭人数 | |
|-----|----------|-------------------|----------------|----------------|--------------|----|
| 对照组 | D1组 | 20 | 9.03±3.03* | 77.3±9.1* | 40.7±4.1* | 0 |
| | D2组 | 13 | 10.31±2.88*†† | 75.1±10.2* | 42.6±3.6* | 0 |
| 研究组 | B1组 | 27 | 12.27±2.63* | 60.0±7.5* | 49.1±5.3* | 3 |
| | B2组 | 15 | 15.31±2.26*††† | 46.0±11.9*††† | 56.9±7.9*††† | 12 |

与对照组比较, * $P<0.05$; 与D1组比较, † $P<0.05$; 与B1组比较, †† $P<0.01$

2.2 相关性分析

所有COPD患者的BMI与肌肉抑制素经Spearman相关性分析发现, BMI与肌肉抑制素水平压负相关($r_s=-0.227, P<0.05$)。

稳定期COPD患者中FEV1/预计值水平与肌肉抑制素水平负相关($r_s=-0.307, P<0.05$); 肌肉抑制素水平与动脉中氧分压负相关($r_s=-0.354, P<0.05$); 动脉二氧化碳分压与肌肉抑制素水平正相关($r_s=0.311, P<0.05$)。

3 讨论

Myostatin为各物种间极保守的转化生长因子—— β 超家族新成员, 具有特异性地抑制肌肉发生的作用。在骨骼肌、心肌细胞、脂肪细胞等中均有表达, 血液中大多数是以潜在肌肉抑制素复合体(latent myostatin complex)的形式存在的。已知的肌肉抑制素信号转导途径: myostatin/ActR II B活化/ActR I磷酸化/激活ALK4, ALK5/Smads活化, 进入细胞核, 结合转录因子, 并调控靶基因^[3]。Myostatin是骨骼肌特异性细胞因子, 骨骼肌形成的负调节蛋白, myostatin抑制肌纤维的细胞周期和减低生肌调节因子, 从而在肌形成的发育中抑制成肌细胞增殖

分化^[4]。研究发现: 肌肉抑制素基因敲除小鼠^[5]以及肌肉抑制素基因突变牛^[6]的骨骼肌组织发生肥大与增生, 从而导致其骨骼肌重量增加2~3倍。

近年肌肉抑制素在COPD疾病中肌肉萎缩的作用越来越引起重视。首先, 肌肉抑制素在COPD患者肌肉萎缩中扮演重要角色。在COPD患者膈肌细胞质及细胞核中myostatin水平明显升高^[1], 具有肌肉萎缩的COPD患者的股外侧肌中肌肉抑制素表达明显增强^[2]。本研究发现肌肉抑制素与中-重度男性COPD患者BMI呈负相关性, Ju等^[7]也发现在男性COPD患者中肌肉生长抑制因子与骨骼肌总量、BMI负相关, 故可认为肌肉抑制素增多将导致COPD患者肌肉萎缩。其次, 肌肉抑制素水平与COPD患者并发营养不良密切相关^[8]。再次, 肌肉抑制素水平与COPD患者病情严重程度有关, 研究组中肺功能更差的患者血中肌肉抑制素水平更高, 并发现FEV1/预计值与myostatin水平呈明显负相关, 发现肌肉抑制素与动脉氧分压呈负相关, 肌肉抑制素与动脉二氧化碳分压呈正相关, 表明肺功能损害程度相似的患者, 血中肌肉抑制素水平越高, BMI越低, 出现呼吸衰竭的人数增加。COPD患者病情越重肌肉抑制素水平越高原因可能为: 1)肺功能损害重患者往往正规使用糖皮质激素量更大, 而研究表明糖

皮质激素可通过骨骼肌增量表达肌肉抑制素而导致肌肉萎缩^[9]。相反肌肉抑制素基因的缺失保护了糖皮质激素诱导的肌肉萎缩^[10]。2)缺氧的COPD患者肌肉中肌肉抑制素表达增加^[11], 本研究也发现缺氧越明显的低BMI组的肌肉抑制素水平更高。3)肺功能损害重的患者炎症因子水平更高, 而炎症因子如肿瘤坏死因子、IL-6^[12]等通过炎症/NF- κ B信号途径均诱导肌肉萎缩^[13-14]。肌肉抑制素与COPD病情相互作用, 导致病情进行性加重。

综上所述, 肌肉抑制素不仅在COPD患者肌肉萎缩中扮演重要角色, 而且在COPD疾病的演变中扮演负面角色, 认识肌肉抑制素并寻找下调其在COPD患者中的表达, 积极干预其导致的肌肉萎缩, 改善肌肉收缩功能及增加肌纤维数量及质量, 增强患者的排痰能力, 改善患者呼吸肌功能、肺通气 and 因呼吸肌衰竭所致的呼吸“泵衰竭”, 延缓疾病的进展等具有重要意义。笔者认为: 肌肉抑制素可能成为COPD患者尤其是低BMI患者的潜在治疗靶点, 从而开辟新的治疗思路。

参考文献

1. Testelmans D, Crul T, Maes K, et al. Atrophy and hypertrophy signaling in the diaphragm of patients with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(3): 549-556.
2. Plant PJ, Brooks D, Faughnan M, et al. Cellular markers of muscle atrophy in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(4): 461-471.
3. Rebbapragada A, Benchabane H, Wranaj L, et al. Myostatin signals through a transforming growth factor beta-like signaling pathway to block adipogenesis [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(20): 7230-7242.
4. Yang W, Zhang Y, Li Y et al. Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 β pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1 [J]. *Biol Chem*, 2007, 282(6): 3799-3808.
5. Szabó G1, Dallmann G, Müller G. A deletion in the myostatin gene causes the compact (Cmpt) hypermuscular mutation in mice [J]. *Mamm Genome*, 1998, 9(8): 671-672.
6. Kambadur R1, Sharma M, Smith TP. Mutations in myostatin (GDF8) in double-muscling Belgian Blue and Piedmontese cattle [J]. *Genome Res*, 1997, 7(9): 910-916.
7. Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2012, 106(1): 102-108.
8. 巨春蓉, 陈荣昌. 肌抑制素与慢性阻塞性肺疾病患者的营养不良 [J]. *中华内科杂志*, 2011, 50(6): 465-468.
JU Chunrong, CHEN Rongchang. Serum myostatin levels and malnutrition in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2011, 50(6): 465-468.
9. Hasselgren PO. Glucocorticoids and muscle catabolism [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1999, 2(3): 201-205.
10. Gilson H, Schakman O, Combaret L, et al. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(1): 452-460.
11. Hayot M, Rodriguez J, Vernus B, et al. Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 332(1/2): 38-47.
12. Zhang L, Du J, Hu Z, et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting [J]. *Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 604-612.
13. Yamaki T, Wu CL, Gustin M, et al. Rel A/p65 is required for cytokine-induced myotube atrophy [J]. *Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(2): C135-142.
14. Lokireddy S, Wijesoma IW, Bonala S, et al. Myostatin is a novel tumoral factor that induces cancer cachexia [J]. *Biochem*, 2012, 446(1): 23-36.

(本文编辑 彭敏宁)

本文引用: 文秀芳, 刘翩, 邬海桥, 周向东. 重度 COPD 患者血中肌肉抑制素与 BMI、动脉氧分压及二氧化碳分压的关系 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2014, 39(8): 807-810. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.009

Cite this article as: WEN Xiufang, LIU Pian, WU Haiqiao, ZHOU Xiangdong. Relation between serum myostatin with BMI and PaO₂/PaCO₂ in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2014, 39(8): 807-810. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2014.08.009