

慢性阻塞性肺疾病并肌少症相关的研究进展

杜丽萍¹, 李莉^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²榆林市第一医院呼吸及危重症科, 陕西 榆林

收稿日期: 2023年8月6日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月8日

摘要

慢性阻塞性肺疾病简称慢阻肺(COPD)是常见的慢性呼吸系统疾病之一,是一种复杂的、具有高度异质性的全身性疾病。肌少症是一种以骨骼肌质量下降和功能减退特点的退行性病变。慢性阻塞性肺疾病病人更易并发肌少症,能够加速慢阻肺疾病进程,增加致残率和死亡率。然而目前只能靠双能X线和BIA确诊,部分医院及社区不能普及,导致慢阻肺肌少症患者漏诊。因此,本文结合最新文献就慢性阻塞性肺疾病相关肌少症的流行病学、发病机制、筛查诊断予以综述。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 肌少症, 流行病学, 发病机制, 筛查诊断

Research Progress of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Sarcopenia

Liping Du¹, Li Li^{2*}

¹Medical School, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Respiratory Medicine and Critical Care, The First Hospital of Yulin, Yulin Shaanxi

Received: Aug. 6th, 2023; accepted: Sep. 1st, 2023; published: Sep. 8th, 2023

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the common chronic respiratory diseases. It is a complex systemic disease with high heterogeneity. Sarcopenia is a degenerative disease

*通讯作者。

characterized by a decline in skeletal muscle mass and function. Patients with chronic obstructive pulmonary disease are more susceptible to sarcopenia, which can accelerate the disease process and increase disability and all-cause mortality. However, at present, the diagnosis can only be made by dual-energy X-ray and BIA, which can not be popularized in some hospitals and communities, resulting in missed diagnosis of COPD patients with sarcopenia. Therefore, the epidemiology, pathogenesis, screening and diagnosis of sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease were reviewed in this paper.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Sarcopenia, Epidemiology, Pathogenesis, Screening and Diagnosis

Copyright © 2023 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

慢性阻塞性肺疾病简称慢阻肺, 是一种常见的、可以预防和治疗的疾病, 其特征是持续存在的呼吸系统症状和气流受限, 通常与显著暴露于有害颗粒或气体引起的气道和(或)肺泡异常有关。肺功能检查对确定气流受限有重要意义, 在吸入支气管扩张剂后, 第一秒用力呼气容积(FEV1)占用力肺活量(FVC)之比值(FEV1/FVC) < 70%表明存在持续气流受限[1]。肌肉减少症的当前定义是与年龄相关的骨骼肌数量或质量下降以及肌肉力量和(或)身体表现下降[2] [3]。是一种进行性和全身性骨骼肌疾病, 涉及肌肉质量和功能的加速丧失, 与不良结局增加有关, 其特征是肌肉数量和质量的进行性丧失, 导致跌倒, 骨折, 住院, 发病率、死亡率的风险增加, 并降低生活质量。它通常为老年人的年龄相关的疾病, 不仅受危险因素的影响, 还受到整个生命过程中的遗传和生活方式因素的影响[4]。COPD 是全世界慢性病和死亡的主要原因, 许多人过早死于这种疾病或其并发症。肌肉减少症是 COPD 的重要合并症, 与 COPD 的严重程度和预后有关[5]。慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者表现为老年相关性肌肉损失或肌肉减少症[6]。肌肉减少症在很大一部分 COPD 患者中普遍存在。Vitalii Poberezhets 等人发现 COPD 恶化在骨骼肌功能障碍的进展中起重要作用。由于频繁的恶化, 骨骼肌的耐力下降, 小腿围减少, 这表现为运动耐力降低。此外, 由于 COPD 更频繁恶化的患者身体活动限制的增加, 生活质量都有所下降[7]。COPD 是唯一在前肌减少症和肌肉减少症患者中更普遍的临床危险因素[8]。COPD 患者急性发作时会加剧肌肉障碍[9]。因此, 对慢性阻塞性肺疾病患者合并肌少症进行筛查及诊断的相关分析, 识别出 COPD 肌肉减少症高风险的老年人, 在慢阻肺管理中显得尤为重要。

2. COPD 合并肌少症的流行病学

慢阻肺肌少症患病率报道不太一致。2019 年 Benz 等人一项荟萃分析报告, COPD 患者中肌肉减少症的患病率高于非 COPD 患者, COPD 患者中肌肉减少症的患病率范围为 7.9%至 66.7% [10]。2020 年荟萃分析报告称, COPD 患者中肌肉减少症的总患病率为 27.5%, 而在更严重的 COPD 阶段, 患病率会更高。COPD 患者患肌肉减少症的风险增加, 患病率估计为 15%~55% [11]。肌肉减少症患者 COPD 的患病率为 4.4%~86.55% [12]。

3. COPD 合并肌少症的发病机制

3.1. 炎症

炎症是慢性阻塞性肺疾病的主要特征。通常, COPD 患者的炎症反应不仅限于肺部, 还伴有全身性慢性炎症。全身性慢性炎症反应可导致 COPD 患者的肌肉减少症。与没有肌肉损失的患者相比, 肌肉损失的 COPD 患者的 TNF α 和 IL-6 水平显著增加, 并与握力(HGS)骨骼肌质量指数(SMMI)负相关[13] [14]。各种研究表明, 全身炎症引发的分解代谢、合成代谢失衡是导致骨骼肌萎缩和肌肉力量下降的主要因素。TNF- α 是影响肌肉萎缩和恶病质的主要炎症因素。一方面, TNF- α 激活 NF- κ B 信号通路, 该通路将 NF- κ B 从细胞质转移到细胞核, 促进肌细胞中泛素-蛋白酶体系统的活化, 并增加肌原纤维蛋白降解[15] [16]。响应 TNF- α , I κ B 激酶复合物磷酸化 I κ B, 导致泛素化和蛋白酶体降解。这导致 NF- κ B 的激活, NF- κ B 迅速进入细胞核以启动转录因子 FOXO 并上调 MuRF1 表达。另一方面, TNF- α 也可以通过 NF- κ B 途径抑制 MyoD 和其他肌肉分化生长因子的表达, 导致骨骼肌分化的破坏[16]。此外, TNF- α 通过引起肌肉细胞上的 DNA 破坏和(或)与 TNF- α 受体的相互作用来刺激细胞凋亡[17]。最后, 研究表明 TNF- α 也可以直接抑制肌纤维, 与蛋白质降解或合成的变化无关。人肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)是一种可溶性细胞因子跨膜蛋白, 表达于多种细胞类型, 包括炎症细胞, 如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、NK 细胞等。通过 TWEAK 高诱导受体, 如成纤维细胞生长因子诱导 14 (fibroblast growth factor inducible molecule 14, Fn14), 发挥多种功能, 调控多种细胞反应, 包括促炎活动、细胞生长、血管生成, 甚至细胞凋亡。通过研究 Fn14 信号通路对人支气管上皮细胞的影响提示 TWEAK 可有助于气道炎症的发生[18]。逻辑回归分析显示高浓度的 TWEAK 使肌少症的风险增加 14.3 倍[19]。

3.2. 氧化应激

氧化应激是 COPD 发生发展的主要驱动机制之一。缺氧、慢性炎症、香烟烟雾、排泄物和呼吸频率增加都会导致肺部氧化应激增加。氧化应激是老年人这种疾病病因的主要参与者, 具体而言, 蛋白质羧基化被证明可以改变参与肌肉收缩性能的关键酶和结构蛋白的功能[20]。氧化应激相关因素的增加和呼吸肌力量的减少与 COPD 相关的肌肉减少症有关[21]。其机制包括一方面骨骼肌蛋白降解, 线粒体活性氧(ROS)通过激活 COPD 患者中的 NF- κ B、P38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和 FOXO 转录因子进一步激活下游泛素蛋白酶体系统[22]。自噬是真核细胞中溶酶体介导的蛋白质降解途径。在基础代谢或胁迫下, 自噬的适应性激活可引起蛋白质降解并产生氨基酸进行循环利用, 对骨骼肌质量的维持具有适应性保护作用。然而, 在 COPD 患者中, 自噬的异常增加导致肌肉蛋白质降解, 导致肌肉萎缩[23]。主要通过激活 AMPK, 抑制 Akt/mTORC1 信号传导(诱导自噬的启动)和钙蛋白酶, 半胱天冬酶-3 和其他蛋白水解系统的激活来加速骨骼肌蛋白质降解, 导致肌肉功能障碍[24]。另一方面是线粒体受损, 线粒体呼吸链是细胞中 ROS 生成的主要部位, 也是活性氧的主要靶标。线粒体 DNA 对氧化损伤高度敏感, 诱导线粒体介导的肌肉细胞凋亡: ROS 和 RNS 的过度增加诱导半胱天冬酶激活蛋白如细胞色素和细胞凋亡诱导因子的释放[25]。线粒体生物能量下降对肌肉衰老的影响是通过 ATP 合成、O₂ 之间存在相关性来证明骨骼肌线粒体能量与老年人的最大有氧能力和行走速度有关[26]。ATP 短缺对蛋白质合成的影响, 将线粒体功能障碍与肌肉减少症联系起来。这反映在衰老过程中全身生物能量和肌肉蛋白质合成代谢也减少[27]。

3.3. 骨骼肌废用性萎缩

随着气流阻塞加重, COPD 患者会出现过度充气和呼吸困难增加。这导致体力活动减少。骨骼肌废

用可导致多种适应性变化, 包括 I 型纤维和氧化酶容量降低、肌纤维萎缩和肌肉毛细血管减少。这些变化共同作用使肌肉耐力和力量降低。肌肉力量和耐力的丧失进一步限制了患者的活动能力, 形成了恶性循环。一项比较研究发现, 健康久坐受试者的股外侧肌中的 I 型纤维占 41%, 而健康活动受试者的股外侧肌中的 I 型纤维占 60%~65%。这表明不同肌肉利用会导致 I 型纤维的比例减少三分之一[28]。废用性骨骼肌萎缩是由于蛋白水解加速和合成减少而发生的。COPD 患者的体力活动减少可以诱导骨骼肌纤维中 ROS 的增加和 IGF-1/Akt 信号通路的减少来诱导 FOXO 和 NF- κ B 的转录激活, 从而激活蛋白水解系统。此外, PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肌肉不活动期间受到抑制, 导致蛋白质合成减少、肌肉萎缩[25]。

3.4. 低氧血症

COPD 患者常因进行性气流阻塞和肺泡-毛细血管交换表面破坏而出现慢性低氧血症。慢性缺氧通过炎症反应、氧化应激、对肌源分化、蛋白质合成和分解代谢以及肌纤维型转化的影响导致骨骼肌功能受损。在慢性缺氧中, I 型和 IIa 型纤维从氧化代谢转变为主要来自糖酵解的 IIb 型纤维被认为是身体对缺氧的适应。据报道, 与非缺氧患者相比, COPD 患者外周肌肉中 I 型纤维的比例显著降低[29]。

3.5. 药物 - 糖皮质激素

糖皮质激素(GC)诱导的肌肉萎缩是由蛋白质分解增加和蛋白质合成减少引起的。增加肌肉蛋白水解, 特别是通过激活泛素蛋白酶体和溶酶体系统, 在 GC 的分解代谢作用中起主要作用。GC 对肌肉蛋白质合成的抑制作用主要是由于抑制 mTOR/S6 激酶 1 途径。肌肉蛋白质代谢的变化可以通过两种生长因子的肌肉产生变化来解释, 即胰岛素样生长因子(IGF)-I (肌肉合成代谢生长因子)和肌肉生长抑制素(肌肉分解代谢生长因子) [30]。糖皮质激素(GC)因其抗炎特性而常用于 COPD 急性加重, 有时也用于终末期疾病的长期维持。GC 诱导的肌肉萎缩的特征是纤维横截面积减小和肌原纤维蛋白含量降低。GC 的长期影响通常会导致肌肉纤维收缩, 快速肌肉和糖酵解肌肉(II 型纤维)比氧化肌肉(I 型纤维)更容易受到 GC 的影响[29] [31]。GC 不仅抑制肌肉 IGF-I 的产生, 而且还抑制 EIF4E 结合蛋白 1 (4E-BP1)和核糖体蛋白 S6 激酶 1 (S6K1) 的 IGF-I 磷酸化, 从而抑制蛋白质合成[32]。

3.6. 营养不良

COPD 患者食欲下降, 年龄和药物相关厌食, 导致能量摄入不足和蛋白质分解增加, 导致骨骼肌萎缩, 运动耐量降低, 生活质量下降。根据 GLIM 标准, 近四分之一的 COPD 受试者营养不良[33]。因此, 营养状况在肌肉减少症的发展中也起着重要作用。当营养物质缺乏时, AMPK 感知低营养和能量状态, 使 mTORC1 失活, 并直接磷酸化 ULK1, 增强 ULK1 活性, 促进 ULK1-ATG13-FIP200 复合物的形成, 从而启动自噬体的形成。一些研究发现, 禁食 48 小时可以显著改善 FOXO 的表达, 并诱导泛素系统的表达, 包括泛素连接酶(Atrogin1 和 MuRF1)和自噬相关基因[34]。从而激活蛋白质降解。

3.7. 其他

在慢性阻塞性肺病中, 睾酮、维生素 D 缺乏和暴露于香烟烟雾也通过多种机制导致肌肉减少症。睾酮与呼吸参数呈正相关, 例如睾酮通过阻止 NRF1 衍生的 NF- κ B 信号传导来减轻 COPD 模型雄性大鼠的肺上皮炎症, 并且可以通过激活卫星细胞来增加肌肉质量。因此, 睾酮缺乏会促进肌肉减少症的发展。香烟烟雾暴露不仅导致肌纤维类型从缓慢到快速转化和整体肌肉纤维的减小, 而且还会增强肺部氧化应激, 抑制卫星细胞的活化并增强泛素蛋白酶体系统, 导致肌肉减少症[35]。维生素 D 被认为在肌肉代谢中起着重要作用, 当维生素 D 缺乏时, 证实 II 型肌纤维萎缩[36]。

总之, 肌肉萎缩的相关决定因素(包括废用性萎缩、低氧血症、营养不良、炎症和糖皮质激素)与 COPD

相关因素一致, 使 COPD 患者肌少症患病率提高。这些因素对管理慢性阻塞性肺疾病患者在肌肉萎缩方面的研究取得了显著进展[37]。

4. COPD 合并肌少症的粗筛、诊断

SARC-F 是一个相对简单, 易于访问的五项问卷, 是目前四种现有肌肉减少症筛查工具中一种廉价且方便的肌肉减少症风险筛查方法。EWGSOP2 还推荐将其作为社区卫生保健和其他临床环境中可能的肌肉减少症的筛查工具。凭借其低敏感性但高特异性, SARC-F 最有可能发现严重病例而不是低风险患者[38] [39]。为了提高其灵敏度, Barbosa-Silva 等人在 SARC-F 问卷中增加了小腿周长, 从而产生了 SARC-CalF 筛查工具[40]。最近的一项比较研究发现, SARC-CalF 是筛查社区居民老年人肌肉减少症的最佳选择。根据最近的文献, 亚洲肌肉减少症工作组(AWGS) 2019 建议在其筛查方案中使用 SARC-CalF [41]。AWGS 2019 保留了先前对肌肉减少症的定义, 但修改了诊断算法, 协议和一些标准: 低肌肉力量定义为男性的握力 < 28 公斤, 女性 < 18 公斤, 低身体性能的标准是 6 米步行 < 1.0 米/秒, 简易躯体功能量表得分 ≤ 9 , 或 5 次椅子站立测试 ≥ 12 秒。AWGS 2019 保留了调整后肌肉质量的原始截断值: 双能 X 射线吸收测定法, < 7.0 kg/m² (男性)和 < 5.4 公斤/米² (女性); 或生物阻抗, < 7.0 公斤/米² (男性)和 < 5.7 公斤/米² (女性)。此外, AWGS 2019 更新为社区和医院环境提出了预测方法, 这两种方法都从筛查小腿周长(男性 < 34 厘米, 女性 < 33 厘米), SARC-F (≥ 4)或 SARC-CalF (≥ 11)开始, 以促进早期识别有肌肉减少症风险的人。虽然骨骼肌力量和质量仍然被认为是明确临床诊断的基础, 但 AWGS 2019 还引入了“可能的肌肉减少症”, 其定义是低肌肉力量或低体能, 专门用于初级卫生保健或基于社区的健康促进, 以实现早期生活方式干预[42]。肌肉减少症(肌肉质量和功能丧失)意味着预后较差。然而, 其诊断很复杂, 不能在常规临床中进行。目前用于监测骨骼肌含量的方法多为双能 X 线吸收法(DXA)、生物电阻抗法(BIA)以及 CT 和 MRI 等影像学方法测量肌肉横截面积(CSA)估算法估算肌肉质量来确诊肌少症。这一系列方法都存在放射性、监测连贯性、经济实用性等问题。现已经提出了一种生物标志物作为骨骼肌质量的替代因子, 即肌肉减少症指数([血清肌酐/胱抑素 C] $\times 100$), 是估计肌肉质量的潜在客观指标, 是无创的、便宜, 与各种疾病的预后特征相关, 包括稳定型慢性阻塞性肺病(COPD)患者[43]。Cr 是骨骼肌中磷酸肌酸的代谢产物, 能自由滤过肾小球, 其血清浓度受身体骨骼肌含量影响。它是由所有的有核细胞分泌的小分子量非离子蛋白, 也能经肾小球自由滤过, 但是 CysC 血清浓度受骨骼肌量的影响显著低于 Cr。因此, Cr/CysC 即 SI, 排除了肾功能的影响, 而与骨骼肌量的多少直接相关[44]。且 Cr 反映肌肉质量而 CysC 不反映, 因此 Cr/CysC 比已被提议作为肌肉减少症的替代标志物。Cr/CysC 比值与肌肉质量的相关性和慢性阻塞性肺病相关不良结局已经得到证明。平井等人证明 Cr/CysC 可作为 COPD 中肌肉减少症的替代标志物, 并且具有严重急性 COPD 恶化的高风险[45]。血清 Cr 和 CysC 在临床实践中可以很容易地测定, 与双能 X 射线吸收法、生物阻抗分析、CT 等传统检测方法相比, Cr/CysC 比值检测仅涉及血液采样, 便于分析, 患者不需要承担高昂的检测成本。外此, Cr/CysC 比值结果直观且易于理解, 更容易被接受。因此, 临床医生使用 Cr/CysC 比值评估骨骼肌质量, 根据 AWGS 2019 诊断标准确诊 COPD 肌少症在基层及无双能 X 射线吸收法、无生物阻抗分析、无 CT 等传统检测的医院中得以推广使用, 从而降低慢阻肺肌少症患病率。

5. 小结

肌少肉减少症作为 COPD 病人的一种严重并发症, 二者形成了一个恶性循环, 加速了 COPD 的进展。因此, 早期识别 COPD 患者的肌肉减少症, 特别是 COPD 急性加重(AECOPD), 在临床实践中至关重要。肌肉减少指数有望作为肌肉质量的替代指标, 需要大量研究支持。

参考文献

- [1] Labaki, W.W. and Rosenberg, S.R. (2020) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of Internal Medicine*, **173**, Itc17-Itc32. <https://doi.org/10.7326/AITC202008040>
- [2] Cruz-Jentoft, A.J. and Sayer, A.A. (2019) Sarcopenia. *The Lancet*, **393**, 2636-2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
- [3] Sayer, A.A. and Cruz-Jentoft, A. (2022) Sarcopenia Definition, Diagnosis and Treatment: Consensus Is Growing. *Age and Ageing*, **51**, Article ID: Afac220. <https://doi.org/10.1093/ageing/afac220>
- [4] Tournadre, A., Vial, G., Capel, F., Soubrier, M. and Boirie, Y. (2019) Sarcopenia. *Joint Bone Spine*, **86**, 309-314. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.08.001>
- [5] Zhang, L. and Sun, Y. (2021) Muscle-Bone Crosstalk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 724911. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.724911>
- [6] Bone, A.E., Hepgul, N., Kon, S. and Maddocks, M. (2017) Sarcopenia and Frailty in Chronic Respiratory Disease: Lessons from Gerontology. *Chronic Respiratory Disease*, **14**, 85-99. <https://doi.org/10.1177/1479972316679664>
- [7] Poberezhets, V., Mostovoy, Y. and Demchuk, H. (2019) Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases as a Risk Factor of the Skeletal Muscle Dysfunction. *Lung India*, **36**, 188-192.
- [8] Trajanoska, K., Schoufour, J.D., Darweesh, S.K., Benz, E., Medina-Gomez, C., Alferink, L.J., Lahousse, L., Brusselle, G., Stricker, B., Darwish Murad, S., et al. (2018) Sarcopenia and Its Clinical Correlates in the General Population: The Rotterdam Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 1209-1218. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3416>
- [9] Espíndola de Araújo, B., Teixeira, P.P., Valduga, K., da Silva Fink, J. and Silva, F.M. (2021) Prevalence, Associated Factors, and Prognostic Value of Sarcopenia in Patients with Acute Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Cohort Study. *Clinical Nutrition ESPEN*, **42**, 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.01.042>
- [10] Benz, E., Trajanoska, K., Lahousse, L., Schoufour, J.D., Terzikhan, N., De, Roos, E., de, Jonge, G.B., Williams, R., Franco, O.H., Brusselle, G., et al. (2019) Sarcopenia in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190049. <https://doi.org/10.1183/16000617.0049-2019>
- [11] Sepúlveda-Loyola, W., Osadnik, C., Phu, S., Morita, A.A., Duque, G. and Probst, V.S. (2020) Diagnosis, Prevalence, and Clinical Impact of Sarcopenia in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **11**, 1164-1176. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12600>
- [12] Tsekoura, M., Tsepis, E., Billis, E. and Gliatis, J. (2020) Sarcopenia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Study of Prevalence and Associated Factors in Western Greek Population. *Lung India*, **37**, 479-484. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_143_20
- [13] 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. <https://doi.org/10.2147/COPD.S130790>
- [14] Can, B., Kara, O., Kizilarlanoglu, M.C., Arik, G., Aycicek, G.S., Sumer, F., Civelek, R., Demirtas, C. and Ulger, Z. (2017) Serum Markers of Inflammation and Oxidative Stress in Sarcopenia. *Ageing Clinical and Experimental Research*, **29**, 745-752. <https://doi.org/10.1007/s40520-016-0626-2>
- [15] Li, H., Malhotra, S. and Kumar, A. (2008) Nuclear Factor-Kappa B Signaling in Skeletal Muscle Atrophy. *Journal of Molecular Medicine*, **86**, 1113-1126. <https://doi.org/10.1007/s00109-008-0373-8>
- [16] Reid, M.B. and Li, Y.P. (2001) Tumor Necrosis Factor-Alpha and Muscle Wasting: A Cellular Perspective. *Respiratory Research*, **2**, 269-272.
- [17] Kuwano, K. and Hara, N. (2000) Signal Transduction Pathways of Apoptosis and Inflammation Induced by the Tumor Necrosis Factor Receptor Family. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **22**, 147-149. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.22.2.f178>
- [18] Anany, M.A., Kreckel, J., Füllsack, S., Rosenthal, A., Otto, C., Siegmund, D. and Wajant, H. (2018) Soluble TNF-Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) Enhances Poly(I:C)-Induced RIPK1-Mediated Necroptosis. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 1084. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1137-1>
- [19] Li, C.-W., Yu, K., Shyh-Chang, N., Li, G.-X., Jiang, L.-J., Yu, S.-L., Xu, L.-Y., Liu, R.-J., Guo, Z.-J., Xie, H.-Y., et al. (2019) Circulating Factors Associated with Sarcopenia During Ageing and After Intensive Lifestyle Intervention. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **10**, 586-600. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12417>
- [20] Barreiro, E. (2016) Role of Protein Carbonylation in Skeletal Muscle Mass Loss Associated with Chronic Conditions. *Proteomes*, **4**, Article No. 18. <https://doi.org/10.3390/proteomes4020018>
- [21] Sepúlveda-Loyola, W., de Castro, L.A., Matsumoto, A.K., Camillo, C.A., Barbosa, D.S., Galvan, C.C.R. and Probst, V.S. (2021) NOVEL Antioxidant and Oxidant Biomarkers Related to Sarcopenia in COPD. *Heart & Lung*, **50**,

- 184-191. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2020.06.001>
- [22] Powers, S.K., Duarte, J., Kavazis, A.N. and Talbert, E.E. (2010) Reactive Oxygen Species Are Signalling Molecules for Skeletal Muscle Adaptation. *Experimental Physiology*, **95**, 1-9. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.050526>
- [23] Fan, J., Kou, X., Jia, S., Yang, X., Yang, Y. and Chen, N. (2016) Autophagy as a Potential Target for Sarcopenia. *Journal of Cellular Physiology*, **231**, 1450-1459. <https://doi.org/10.1002/jcp.25260>
- [24] Powers, S.K., Morton, A.B., Ahn, B. and Smuder, A.J. (2016) Redox Control of Skeletal Muscle Atrophy. *Free Radical Biology & Medicine*, **98**, 208-217. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.021>
- [25] Hyatt, H., Deminice, R., Yoshihara, T. and Powers, S.K. (2019) Mitochondrial Dysfunction Induces Muscle Atrophy during Prolonged Inactivity: A Review of the Causes and Effects. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **662**, 49-60. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.11.005>
- [26] Coen, P.M., Jubrias, S.A., Distefano, G., Amati, F., Mackey, D.C., Glynn, N.W., Manini, T.M., Wohlgenuth, S.E., Leeuwenburgh, C., Cummings, S.R., et al. (2013) Skeletal Muscle Mitochondrial Energetics Are Associated with Maximal Aerobic Capacity and Walking Speed in Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **68**, 447-455. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls196>
- [27] Short, K.R., Vittone, J.L., Bigelow, M.L., Proctor, D.N. and Nair, K.S. (2004) AGE and Aerobic Exercise Training Effects on Whole Body and Muscle Protein Metabolism. *American Journal of physiology Endocrinology and Metabolism*, **286**, E92-E101. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00366.2003>
- [28] Evans, W.J. and Lexell, J. (1995) Human Aging, Muscle Mass, and Fiber Type Composition. *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **50**, 11-16. https://doi.org/10.1093/gerona/50A.Special_Issue.11
- [29] Kalyani, R.R., Corriere, M. and Ferrucci, L. (2014) Age-Related and Disease-Related Muscle Loss: The Effect of Diabetes, Obesity, and Other Diseases. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2**, 819-829. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70034-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70034-8)
- [30] Schakman, O., Kalista, S., Barbé, C., Loumaye, A. and Thissen, J.P. (2013) Glucocorticoid-Induced Skeletal Muscle Atrophy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **45**, 2163-2172. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.036>
- [31] Bodine, S.C. and Furlow, J.D. (2015) Glucocorticoids and Skeletal Muscle. In: Wang, J.-C. and Harris, C., Eds., *Glucocorticoid Signaling. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 872, Springer, New York, 145-176. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_7
- [32] Shah, O.J., Kimball, S.R. and Jefferson, L.S. (2000) Among Translational Effectors, p70s6K Is Uniquely Sensitive to Inhibition by Glucocorticoids. *The Biochemical Journal*, **347**, 389-397. <https://doi.org/10.1042/bj3470389>
- [33] Kaluźniak-Szymanowska, A., Krzyżmińska-Siemaszko, R., Deskur-Śmielecka, E., Lewandowicz, M., Kaczmarek, B. and Wieczorowska-Tobis, K. (2021) Malnutrition, Sarcopenia, and Malnutrition-Sarcopenia Syndrome in Older Adults with COPD. *Nutrients*, **14**, Article No. 44. <https://doi.org/10.3390/nu14010044>
- [34] Milan, G., Romanello, V., Pescatore, F., Armani, A., Paik, J.-H., Frasson, L., Seydel, A., Zhao, J., Abraham, R., Goldberg, A.L., et al. (2015) Regulation of Autophagy and the Ubiquitin-Proteasome System by the FoxO Transcriptional Network during Muscle Atrophy. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6670. <https://doi.org/10.1038/ncomms7670>
- [35] Wang, X., Huang, L., Jiang, S., Cheng, K., Wang, D., Luo, Q., Wu, X. and Zhu, L. (2021) Testosterone Attenuates Pulmonary Epithelial Inflammation in Male Rats of COPD Model through Preventing NRF1-Derived Nf-κB Signaling. *Journal of Molecular Cell Biology*, **13**, 128-140. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa079>
- [36] Boland, R. (1986) Role of Vitamin D in Skeletal Muscle Function. *Endocrine Reviews*, **7**, 434-448. <https://doi.org/10.1210/edrv-7-4-434>
- [37] Langen, R.C.J., Gosker, H.R., Remels, A.H.V. and Schols, A.M.W.J. (2013) Triggers and Mechanisms of Skeletal Muscle Wasting in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **45**, 2245-2256. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.015>
- [38] Cruz-Jentoft, A.J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A.A., et al. (2019) Sarcopenia: Revised European Consensus on Definition and Diagnosis. *Age and Ageing*, **48**, 16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- [39] 梁丽, 刘双玉, 熊萍. 生物电阻抗法与简易五项问卷诊断社区老年人肌少症的一致性分析[J]. 广西医学, 2022, 44(3): 270-273+278.
- [40] Barbosa-Silva, T.G., Menezes, A.M., Bielemann, R.M., Malmstrom, T.K. and Gonzalez, M.C. (2016) Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *Journal of the American Medical Directors Association*, **17**, 1136-1141. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.08.004>
- [41] Warnken-Miralles, M.D., López-García, F., Zamora-Molina, L., Soler-Sempere, M.J., Padilla-Navas, I. and García-Pachón,

-
- E. (2021) Sarcopenia Index in Hospitalized Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Medicina*, **81**, 323-328.
- [42] Chen, L.-K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T.W., Chou, M.Y., Iijima, K., Jang, H.C., Kang, L., Kim, M., Kim, S., *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. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>
- [43] Kashani, K.B., Frazee, E.N., Kukrlová, L., Sarvottam, K., Herasevich, V., Young, P.M., Kashyap, R. and Lieske, J.C. (2017) Evaluating Muscle Mass by Using Markers of Kidney Function: Development of the Sarcopenia Index. *Critical Care Medicine*, **45**, e23-e29. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002013>
- [44] van Bakel, S.I.J., Gosker, H.R., Langen, R.C. and Schols, A. (2021) Towards Personalized Management of Sarcopenia in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **16**, 25-40. <https://doi.org/10.2147/COPD.S280540>
- [45] Hirai, K., Tanaka, A., Homma, T., Goto, Y., Akimoto, K., Uno, T., Yoshitaka, U., Miyata, Y., Inoue, H., Ohta, S., *et al.* (2021) Serum Creatinine/Cystatin C Ratio as a Surrogate Marker for Sarcopenia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Nutrition*, **40**, 1274-1280. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.010>