

内分泌激素在慢性阻塞性肺疾病合并营养不良中作用的研究进展

李利红¹, 崔金霞^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘要

营养不良被认为是COPD患者死亡率的预测因子, 发病机制研究较多, 近年来发现, 激素代谢紊乱在COPD合并营养不良中发挥着重要作用。本综述将从GH、IGF-I、LP和ADPN来阐述COPD所致营养不良的内分泌激素水平的变化情况, 旨在介绍机体内分泌激素失衡在慢性阻塞性肺疾病合并营养不良患者的作用。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, 营养不良, 生长激素, 胰岛素样生长因子-I, 瘦素, 脂联素

Research Progress on the Role of Endocrine Hormones in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Malnutrition

Lihong Li¹, Jinxia Cui^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Respiratory Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

Abstract

Malnutrition is considered as a predictor of mortality in COPD patients, and there are many stu-
*通讯作者。

dies on its pathogenesis. In recent years, hormone metabolism disorder has been found to play an important role in COPD combined with malnutrition. This review will describe the changes of endocrine hormone levels in COPD induced malnutrition from the perspectives of GH, IGF-I, LP and ADPN, aiming to introduce the role of endocrine hormone imbalance in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with malnutrition.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Malnutrition, Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-I, Leptin, Adiponectin

Copyright © 2022 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)由于持续的呼吸症状和进行性气流阻塞常合并营养不良,已经成为全球第三大死因,25%~40%的COPD患者处于营养不良状态,低体重和低脂肪质量是COPD患者的不利预后因素,营养不良导致COPD患者肌肉萎缩,肌肉功能减弱,从而影响病人肺功能,导致胸闷、呼吸困难加重导致活动耐量下降,营养不良和COPD两者双向影响,互为因果[1]。COPD合并营养不良改变内分泌功能的机制尚不完全清楚,现COPD患者发生营养不良的原因主要集中在以下两个方面[2]:第一是能量摄入不足;第二是能量消耗。近年来体液因子、激素作为COPD患者营养不良的第三大原因研究已逐渐增多,内分泌激素紊乱可通过多种机制加重COPD,生长激素(Growth Hormone, GH)、胰岛素样生长因子(Insulin like Growth Factor, IGF-I)、瘦素(Leptin, LP)、脂联素(Adiponectin, ADPN)在内分泌紊乱中有重要作用。

2. IGF-1 与 COPD 营养关系

GH是脑垂体前叶嗜酸性细胞分泌的一种激素,其主要作用是促进生长发育和影响代谢。1957年Salmon和Dawhaday [3]在寻找GH活性介质时,发现GH促进生长发育大部分是通过IGF-I来实现的。IGF-I主要来源是肝脏分泌,其他组织如骨骼肌和脂肪组织也能够产生IGF-I亚型,其表达水平主要调节因子是GH和营养状况[4],饥饿、半饥饿、禁食时血清IGF-I浓度降低。当IGF-I浓度降低时也将导致GH分泌的增强,从而反馈调节使其增加[5]。但机体也存在一种不敏感的状态[6],原因不清,IGF-I的作用可以分为急性代谢作用和长期生长促进作用[7]。对碳水化合物和蛋白质代谢的重叠作用,以促进能量储存。包括抑制肝糖释出,增加葡萄糖摄取和转化,促进糖异生、糖酵解,改善胰岛素或胰岛素受体后敏感性从而降低血糖;抑制脂肪分解,减少游离脂肪酸和氨基酸的血液浓度,其长期作用是促进细胞增殖、分化和抗凋亡。

基于较多的研究成果,陈开琦[8]发现GH与BMI之间存在正性相关性,Pape GS [9]在体重严重低的COPD患者皮下注射重组甲硫酰基人生长激素(0.05 mg/lcg 每日)3周治疗研究中发现COPD患者出现正氮平衡、脂肪氧化增加、以及葡萄糖氧化减少,营养代谢有所改善,但体重、肌肉功能、肺功能无明显变化。Burdet [10]也做了类似研究发现,能增加体重,但不能改善肌肉力量或运动耐受性,部分严重的COPD患者出现呼吸困难增加、运动耐受性受损,给药高剂量rhGH可能对严重COPD患者有害,出现

局部注射反应, 盐和水潴留, 以及糖代谢障碍等副作用。迄今为止未能证明外源性补充 rhGH 会带来更多益处。

关于 IGF-1 目前争议较多, Piehl-Aulin K [11]在研究发现轻度、中度和严重的 COPD 和健康人 IGF-1 水平相似。但其他较多研究 COPD 存在 IGF-1 信号异常。叶梅[12]也研究发现 COPD 患者 IGF-1 水平显著低于健康人, 且与稳定期 COPD 患者相比, AECOPD 患者 IGF-1 水平显著降低, C-反应蛋白水平显著升高。Kythreotis P [13]报道在急性加重期 COPD, 促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 水平升高, LP 水平升高, IGF-I 水平下降。与慢性支气管炎相比, 肺气肿患者的合成代谢因子 IGF-I 水平较低。生长激素轴在慢性疾病中受到抑制, 这可能是 IGF-I 水平低的部分原因。COPD 患者的营养不良和肌肉萎缩指标(体重、体重指数、大腿围和白蛋白)与 IGF-1 显著相关, 认为循环 IGF-1 可能有潜力作为 COPD 患者病情加重、营养不良和肌肉萎缩的指标[12]。

LP 与 COPD 营养关系

LP [14]是 1994 年首先由 Jeffrey M Friedman 在脂肪组织中发现, 分子量为 16 kD, 由肥胖基因(Obgene, Ob)编码, 广泛存在于哺乳类、两栖类、爬行类、鱼类等, 人体内除棕色脂肪分泌外, 骨骼肌, 胃粘膜, 胎盘及胎儿的心脏、骨、软骨组织等多个组织器官也可分泌。LP 在性别中有明显差异性, 成年女性每单位脂肪的 LP 浓度大约是成年男性的 3 倍, 但在青春期前的男孩和女孩之间, 每单位脂肪的血浆 LP 浓度没有显著差异, 随着青春期的进展, 女孩逐渐增加, 男孩逐渐减少, 可能是由于男女体脂肪分布的差异 [15]。此外, LP 水平还具有昼夜节律性, 从中午到下午三点左右为最低点, 午夜和清晨达到顶峰。已知瘦素受体(leptin receptor, LepR)有 LepRa、LepRb、LepRc、LepRd、LepRe、LepRf 六种亚型[16], 循环中的 LP 与 LP 受体结合作用中枢神经系统的下丘脑, 在能量稳态、神经内分泌功能和代谢中发挥有效作用, 主要控制饮食与能量平衡。LP 还在代谢、生殖系统、免疫功能等方面发挥多种作用。LP 的主要信号转导途径: AK-STAT 途径[17]。LP 与其受体结合激活 JAK2 激酶磷酸化并激活下丘脑的 STAT3 转录因子从而抑制弓状核 mRNA 表达神经肽 Y, 进一步抑制食欲, 使大脑产生饱感, 从而减少摄食。LP 的表达和分泌受多种因素的调控, 如炎症细胞因子、糖皮质激素和胰岛素[15]。胰岛素和糖皮质激素增加 LP mRNA 水平, 而儿茶酚胺降低 LP mRNA 水平, 并且在禁食期间也降低 LP 水平。许多最近的研究报道了瘦素与炎症和营养之间存在关系。在稳定期 COPD 患者中, 血清瘦素水平与 BMI 和脂肪量百分比呈正相关, 而在急性加重期时明显高于稳定期及健康对照组, 其原因可能为缺氧通过低氧诱导因子-1 诱导 LP 基因的表达, 促使 LP 合成分泌增加。LP 可直接抑制脂肪合成, 促进脂肪分解, 与脂肪质量相关, 从而调节营养[18]。LP 与 TNF- α 呈正相关, 说明瘦素还受到炎症系统调节, 感染参与 COPD 患者营养不良的病理机制, 该结果与国内外研究相一致, 也由此证明“细胞因子 - 瘦素”的联合作用[19], 可能造成 COPD 患者极度营养不良的原因。Lep 在 COPD 合并营养不良中的作用机制主要考虑以上两方面, 具体仍需进一步深入研究。此外, LP 是低 FFMI 最显著的预测因子[20]。

Schols [21]首次证实, 与健康人群相比, COPD 患者血浆 LP 水平升高。周琳等人检索 PubMed、Embase 等多个数据库进行 meta 分析[22], 稳定期 COPD 患者中, BMI、FM%和性别是循环 LP 水平的主要决定因素, 与稳定期相比, 急性加重期间 BMI 和瘦 LP 水平之间的相关性较弱。但在 AECOPD 患者中观察到 LP 水平和炎症标志物之间存在正相关, 而在稳定期 COPD 患者中这种相关性似乎没有统计学意义。但目前观并不一致, 而 Viranuj [23]在第三次美国健康和营养检查调查中进行了一项基础研究, 收集 6415 名空腹血 LP 并进行肺功能测定发现 COPD 的独立预测因素是年龄、BMI 和吸烟, 而不是血清 LP, 且没有发现 COPD 患者血清 LP 水平有任何显著差异, 不同严重程度 COPD 患者血清 LP 水平也无差异。Karakas [24]在研究认为 COPD 患者体重减轻的原因并不是循环 LP 增加。相反, LP 在 COPD 中保持调节, 在低

BMI 患者中进一步下降, 这可能是一种保持体脂肪含量的代偿机制。目前关于循环 LP 浓度增加与 COPD 临床结局之间关系的纵向研究尚缺乏。

3. 脂联素与 COPD 营养关系

ADPN [25]由染色体 3q27 的 apM1 基因编码, 是脂肪细胞分泌的一种内源性[25]多肽或蛋白质。分子量为 28 kDa 的蛋白质。骨骼肌、内皮细胞、心肌细胞也可分泌。ADPN 与补体 C1q 结构相似, 又称为 Arcp30、AdipoQ、apM1、GBP28, 与胶原 VIII 和 X、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)具有结构同源性, ADPN 在血浆中存三种类型的复合物: 低分子量(low molecular weight, LMW)中分子量(medium molecular weight, MMW)和高分子量(高分子量, high molecular weight, HMW), 其中 HMW 被认为是 APN 最常见和最活跃的形式。ADPN 与受体 AdipoR1 和 AdipoR2 结合激活腺苷一磷酸激活激酶(AMPK)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR-a)来激活其下游信号通路[26]。AdipoR1 受体通过 AMPK 通路起作用, 主要在肝脏中表达, 而 AdipoR2 通过 PPAR-a 信号通路起作用, 主要在肌肉中表达。此外还有 T-cadherin, 主要结合 APN 的低分子量和高分子量异构体, 这也是在肺内液中占主导地位的异构体。ADPN 作为一种 [26]超敏化激素[27] (An Insulin-sensitizing, Hormone), 可以增加促进[27]细胞的脂肪酸氧化和糖吸收, 明显加强胰岛素的抑制糖原异生作用, 抑制肝脏的糖生成, 是机体的脂质代谢和血糖稳态的调控网络中的重要调节因子, 多项研究表明脂联素具有抗感染、抗氧化、抗动脉粥样硬化和抗胰岛素抵抗等作用, 与肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、血脂异常、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压等密切相关。

COPD 患者营养研究开展较早, 近年也有较多探索, 彭春[28]在 40 例稳定期 COPD 患者及健康人对比中发现稳定期 COPD ADPN 水平低于正常, 孙璐瑶[29]在《慢性阻塞性肺疾病脂质代谢异常的临床探讨》中发现 COPD 稳定期患者血清 ADPN 水平升高且与血脂指标呈显著负相关, 考虑是 COPD 时上调全身和肺部 ADPN 的表达, COPD 患者 ADPN 的变化与 IL8、IL-17 有关, 宋艳红[30]在不同分期的 COPD 患者中发现, ADPN 浓度急性加重期组高于稳定期组, 与 hs-CRP 浓度的秩均值平行, 但无线性相关, 提示 ADPN 可能是 COPD 全身性炎症的新指标。从炎症角度有很多报道证明 ADPN 通过炎症通路导致营养障碍, 但是目前并没有研究直接探索 COPD 患者 ADPN 炎症与营养作用通路, 也有人发现 COPD 患者血清 ADPN 水平与 BMI 正相关, 血清抵抗素水平与 BMI 负相关, 血清 ADPN 除了炎症途径外, 可能通过影响 COPD 患者血糖、血脂代谢参与了患者营养不良的发生。通过与更多的炎症因子及激素对比来看, LP、甲状腺素、ADPN 都参与 COPD 的营养不良, 但具体途径不清, 至今关系尚未得到证实。在一项关于 72 例稳定期 COPD 患者和 30 例健康老年人研究中[31], 发现 COPD 患者并发骨质疏松发病率为 44.4%。血清 ADPN、LP 水平随骨密度降低而升高, 具有统计学意义($p < 0.05$)。血清脂 ADPN、LP 水平与腰椎、左髌部、左前臂 BMD 均呈明显负相关, 差异均有统计学意义($p < 0.05$)。在中海拔(西宁市 2260 米 COPD 患者 86 例)、高海拔(海南州 3200 米 COPD 患者 57 例)中血清 ADPN 水平低于对照组($p < 0.001$), 中、高海拔之间无显著性($p > 0.05$), 中海拔 COPD 急性加重期组、稳定期组和对照组血清 APN 水平与 TNF- α 水平呈负相关($r = -0.612, p < 0.001$); 高海拔 COPD 急性加重期组、稳定期组和对照组血清 APN 水平与 TNF- α 水平呈负相关($r = -0.697, p < 0.001$), 故 COPD 患者中血清 ADPN 与 TNF- α 相互作用并参与炎症反应[32]。

4. 结论与展望

COPD 营养不良与体内内分泌激素的研究不断增多, 外源性补充激素治疗也有少量样本的报道, 但由于样本量、研究设计和研究持续时间的差异, 具体作用机制也不清楚, 但体内内分泌激素失衡应该是富有前景的研究。相信随着研究的不断深入, 在不久的将来, 可能将进入一个新时代。

作者贡献声明

崔金霞: 提供论文设想, 修改稿件;

李利红: 撰写初稿, 修改稿件。

参考文献

- [1] Collins, P.F., Yang, I.A., Chang, Y.C. and Vaughan, A. (2019) Nutritional Support in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Evidence Update. *The Journal of Thoracic Disease*, **11**, S2230-S2237. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.10.41>
- [2] Itoh, M., Tsuji, T., Nemoto, K., Nakamura, H. and Aoshiba, K. (2013) Undernutrition in Patients with COPD and Its Treatment. *Nutrients*, **5**, 1316-1335. <https://doi.org/10.3390/nu5041316>
- [3] Salmon, W.D. and Daughaday, W.H. (1957) A Hormonally Controlled Serum Factor Which Stimulates Sulfate Incorporation by Cartilage *in Vitro*. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **49**, 825-836.
- [4] Nurwidya, F. andarini, S., Takahashi, F., Syahrudin, E. and Takahashi, K. (2016) Implications of Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Activation in Lung Cancer. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, **23**, 9-21.
- [5] Arafat, A.M., Weickert, M.O., Frystyk, J., *et al.* (2009) The Role of Insulin-Like Growth Factor (IGF) Binding Protein-2 in the Insulin-Mediated Decrease in IGF-I Bioactivity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **94**, 5093-5101. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0875>
- [6] Fazeli, P.K., Lawson, E., Prabhakaran, R., *et al.* (2010) Effects of Recombinant Human Growth Hormone in Anorexia Nervosa: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 4889-4897. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0493>
- [7] Livingstone, C. (2013) Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) and Clinical Nutrition. *Clinical Science (London)*, **125**, 265-280. <https://doi.org/10.1042/CS20120663>
- [8] 陈开琦. 生长激素和生长激素释放肽水平对慢性阻塞性肺疾病患者营养状态的影响[J]. 中国处方药, 2016, 14(9): 132-133.
- [9] Pape, G.S., Friedman, M., Underwood, L.E. and Clemmons, D.R. (1991) The Effect of Growth Hormone on Weight Gain and Pulmonary Function in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease. *Chest*, **99**, 1495-1500. <https://doi.org/10.1378/chest.99.6.1495>
- [10] Burdet, L., de Muralt, B., Schutz, Y., Pichard, C. and Fitting, J.W. (1997) Administration of Growth Hormone to Underweight Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Prospective, Randomized, Controlled Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **156**, 1800-1806. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.156.6.9704142>
- [11] Piehl-Aulin, K., Jones, I., Lindvall, B., Magnuson, A. and Abdel-Halim, S.M. (2009) Increased Serum Inflammatory Markers in the Absence of Clinical and Skeletal Muscle Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*, **78**, 191-196. <https://doi.org/10.1159/000207793>
- [12] Ye, M., Yu, H., Yu, W., *et al.* (2012) Evaluation of the Significance of Circulating Insulin-Like Growth Factor-I and C-Reactive Protein in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of International Medical Research*, **40**, 1025-1035. <https://doi.org/10.1177/147323001204000321>
- [13] Kythreotis, P., Kokkini, A., Avgeropoulou, S., *et al.* (2009) Plasma Leptin and Insulin-Like Growth Factor I Levels during Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Pulmonary Medicine*, **9**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-11>
- [14] 龚凤英, 吕泉锐. 瘦素的再认识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(3): 278-281.
- [15] Zhang, Y. and Chua, S. (2017) Leptin Function and Regulation. *Comprehensive Physiology*, **8**, 351-369. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160041>
- [16] Butiaeva Liliia, I., Tal, S., Swick Hannah, E., *et al.* (2021) Leptin Receptor-Expressing Pericytes Mediate Access of Hypothalamic Feeding Centers to Circulating Leptin. *Cell Metabolism*, **33**, 1433-1448.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.017>
- [17] Münzberg, H. and Morrison, C.D. (2015) Structure, Production and Signaling of Leptin. *Metabolism*, **64**, 13-23. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>
- [18] 李胜, 王俊, 高杰, 蔡从利. 循环肿瘤细胞检测技术及临床应用研究进展[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(18): 1437-1440.
- [19] Calikoglu, M., Sahin, G., Unlu, A., *et al.* (2004) Leptin and TNF-alpha Levels in Patients with Chronic Obstructive

- Pulmonary Disease and Their Relationship to Nutritional Parameters. *Respiration*, **71**, 45-50. <https://doi.org/10.1159/000075648>
- [20] Faggioni, R., Feingold, K.R. and Grunfeld, C. (2001) Leptin Regulation of the Immune Response and the Immunodeficiency of Malnutrition. *FASEB Journal*, **15**, 2565-2571. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0431rev>
- [21] Schols, A.M., Creutzberg, E.C., Buurman, W.A., Campfield, L.A., Saris, W.H. and Wouters, E.F. (1999) Plasma Leptin Is Related to Proinflammatory Status and Dietary Intake in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **160**, 1220-1226. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.9811033>
- [22] Zhou, L., Yuan, C., Zhang, J., *et al.* (2013) Circulating Leptin Concentrations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*, **86**, 512-522. <https://doi.org/10.1159/000354191>
- [23] Sueblinvong, V. and Liangpunsakul, S. (2014) Relationship between Serum Leptin and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in US Adults: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Investigative Medicine*, **62**, 934-937. <https://doi.org/10.1097/JIM.000000000000104>
- [24] Karakas, S., Karadag, F., Karul, A.B., *et al.* (2005) Circulating Leptin and Body Composition in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Clinical Practice*, **59**, 1167-1170. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2005.00567.x>
- [25] Straub, L.G. and Scherer, P.E. (2019) Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nature Metabolism*, **1**, 334-339. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0041-z>
- [26] de Oliveira, C., de Mattos, A.B., Silva, C.B., Mota, J.F. and Zemdegs, J.C. (2012) Nutritional and Hormonal Modulation of Adiponectin and Its Receptors adipoR1 and adipoR2. *Vitamins and Hormones*, **90**, 57-94. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-398313-8.00003-8>
- [27] Khoramipour, K., Chamari, K., Hekmatikar, A.A., *et al.* (2021) Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*, **13**, 1180. <https://doi.org/10.3390/nu13041180>
- [28] 彭春. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清脂联素水平、肺功能、CAT 评分与营养状况的相关性分析[J]. 中国处方药, 2019, 17(7): 1-3.
- [29] 孙璐瑶. 慢性阻塞性肺疾病脂质代谢异常的临床探讨[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [30] 宋艳红, 荣淑慧, 李维才, 于雪梅, 赵尚德. 脂联素在慢性阻塞性肺疾病不同分期的表达[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(3): 237-240.
- [31] 潘洋, 赵玉, 张昀. 血清脂联素及瘦素与慢性阻塞性肺疾病并发骨质疏松的相关性[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(23): 3929-3931.
- [32] 任小花. 血清 APN、TNF- α 在不同海拔 COPD 发病机制中的探讨[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2014.