

·综述·

慢性阻塞性肺疾病患者肢体肌肉功能评估的研究进展*

张雷¹ 曾斌¹ 刘亚康¹ 张鸣生^{1,2}

肢体肌肉功能障碍在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)患者中广泛存在。肌肉萎缩和肌力减弱会带来很严重的后果,如参与活动障碍,耐力下降,生存质量下降甚至生存率下降。虽然COPD患者肢体肌肉功能下降与活动减少有关,但是其他,如炎症、氧化反应、营养不均衡和低氧血症可能也在发病机制中扮演重要作用。评估肌肉形态学、生物化学特性、肌肉含量、肌肉力量、肌肉耐力和肌肉氧合能力并分析相互之间的关系是研究肌肉功能障碍发病机制的重要手段。本文对目前的一部分评估方法进行综述,为以后的研究提供参考。

1 肌肉形态学和生物化学性质检测

肌肉活检是一个有效评估肌肉形态学和生物化学性质的方法。在研究COPD肌肉功能障碍机制时,常会研究肌肉形态学和生物化学特性。如研究炎症机制、氧化机制、高碳酸、组织代谢激素和生长因子水平低机制等都要进行局部肌肉活检。

毛细血管现象检测包括COPD患者下肢毛细血管密度(肌纤维每平方毫米毛细血管数)和每个肌纤维毛细血管数目^[1]。主要用在研究肌肉疲劳机制中的血流再分配现象^[2]。但这方面的研究较少,未来还需要继续探讨。

纤维类型:评估肌纤维的变化^[1,3]常采用(Adenosinetriphosphatase, ATP)酶染色方法和肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)免疫反应法。ATP酶染色将肌纤维分为I、IIa、IIx和IIb型。MHC法将肌纤维分为:MHCslow, MHC2A, MHC2X, MHC2B型。

线粒体评估:采用电子显微镜测量线粒体密度细胞色素氧化酶(cytochrome oxidase, COX)活动和线粒体含量^[4-5]。采用分光光度计测试测量透肌纤维呼吸作用或mRNA或线粒体转录子^[4,6]。

生物能学检查:主要是检测有氧代谢能力和糖酵解能力。静息下,检测高能量磷酸盐,如ATP和肌酸磷酸盐^[7]。或者检测糖酵解中间产物,如6磷酸葡萄糖,1磷酸葡萄糖,果糖-6磷酸,和果糖二磷酸激酶^[7]。

其他检测包括炎症因子相关的中性粒细胞,巨噬细胞和

卫星细胞^[8];氧化应激相关的一系列蛋白^[9];肌细胞中的CO₂或pH^[15]值及生长因子^[10],与Vit D缺乏相关的Vit D感受器^[11]。

慢性肺疾病和肢体肌肉组织之间的生理病理学相互作用仍然了解得很少,这是一个非常重要的研究领域。根据目前的研究结果只是提出了几个假说机制,为了更好研究生理病理机制,肌肉形态学和生物化学性质检测技术将是一个不可或缺的方法,在以后的临床研究或实验室中将越来越重要。

2 肌肉含量评估

根据目前的研究结果认为身体成分的评估可能与运动的不耐受性和过早死亡的风险有关。身体成分中最主要的评估为肌肉含量的评估,常用的指标有体重指数(body mass index, BMI)和非脂肪含量指数(fat-free mass index, FFMI)。最近有研究在实验室评估运动时呼吸困难和/或运动不耐受性,同时评估身体成分^[12]。

BMI:即身体质量指数,是用体重公斤数除以身高米数平方得出的数字,是目前国际上常用的衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准。主要用于统计用途,当我们需要比较及分析一个人的体重对于不同高度的人所带来的健康影响时,BMI是一个中立而相对可靠的指标。

FFMI:单纯评估BMI来定量分析COPD对不同身体成分的影响,显然不够充分,特别是肌肉含量^[13]。在临床稳定的COPD患者,FFM通常作为一种肌肉含量的替代指标。有几种方法可以评估肌肉功能质量包括直接和间接方法^[14]。身体含量可以分成两种模式:脂肪含量(fat-free mass, FFM)和非脂肪含量。FFM又可以分成细胞内的肌肉含量,骨矿物质含量,和其他代谢组织,细胞外的液体成分。目前COPD患者FFMI正常范围还未确定,有研究提出男性FFMI<16^[13],女性FFMI<15。也有研究认为或FFMI<10%或FFMI<25%^[15-16]。评估身体成分的金标准是氘稀释技术,但他的使用是有限制,非常专业的医院和实验中心才有。皮肤测量学虽然简单和便宜,但是较其他方法FFM会偏高。目前合理的选择是生物电阻抗法(bioelectrical impedance analysis, BIA)和双能X线吸收测量法(dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.08.023

*基金项目:广东省科技计划项目(2010b031600164);广州市科技计划项目(2012j4300083)

1 广东省人民医院,广东省医学科学院; 2 通讯作者

作者简介:张雷,男,物理治疗师; 收稿日期:2014-12-15

BIA 是基于 FFM 的导电性比 FM 快的电学检测方法。这是一个非侵入性、既便宜又节约时间,也不需主动配合的方法。在 COPD 患者身上已经通过氦稀释技术作为金标准验证可以使用这种方法评估全身水含量^[14]。

DEXA 能够把身体成分分成脂肪含量,非脂肪组织和骨矿物质三部分。虽然 DEXA 比 BIA 价格高,但也是一个安全、方便和非侵入性的低放射($<0.02\text{mSv}$)方法。在 COPD 患者中相对氦稀释技术,DEXA 也是一个合适的评估 FFM 方法^[17]。另外 DEXA 还能鉴别骨矿物质丢失和躯干、四肢的肌肉含量。

虽然 Vestbo J 等^[15]发现 BMI 正常 COPD 患者,其中 26% 的 FFMI 低,并强调精确量的评估肌肉萎缩时肌肉组成的重要性,还可推测骨丢失和肌肉质量丢失的机制^[18],但由于这方面研究相对较少,还需要进一步研究。

3 肢体肌肉力量评估

肌肉力量虽然不是一个评估肌肉功能非常敏感的指标,但是也是一个有效地获得 COPD 对肌肉影响情况的指标,也能提供一个很好的抗阻强度的运动处方。评估肢体肌肉情况是研究运动受限机制的非常重要方法,提供临床医生制定运动处方的依据。肌肉力量分为随意运动和非随意运动。

3.1 随意运动评估

COPD 股四头肌力量比年龄匹配患者力量减少^[19]。绝大多数 COPD 患者肢体肌肉功能研究选择都是严重或者非常严重的(GOLD3—4 级)患者。在社区或者初期看护阶段,肢体肌肉功能报道非常少^[20]。目前评估随意运动的方法多种多样,按收缩形式分为等长、等张和等速三种。

等长收缩是指肌肉在收缩时长度不变而张力发生变化,又称为静力收缩。等长收缩有标准体位^[19],最常用的指标是最大随意收缩(maximal voluntary contraction, MVC),虽然使用的方法和工具不同但是等长收缩有很好的信度和可重复性^[21],是三大可重复测量指标之一。等长测量常用手握式测力计、形变器、计算机测力计、手提式测力计、手工测量和等速测试设备中的等长测试模块。手持式测力计可以提供定量的信息,非常有发展前途,但是对肌力弱的老年人来说有一定限制^[22],结果可能依受试者的力量和技术。等速测试设备也可提供等长测量,但价格昂贵。

等张收缩是指肌肉收缩时长度发生变化而张力不变,分为向心收缩和离心收缩。常使用的指标是 1RM,指肌肉进行一次完整收缩,所能对抗的最大重量。而测量 1RM 的方法多种多样,主要使用举重器械^[23],这个测试不是完全的等张收缩。在实际应用中也有些使用变异指标,如 5RM 和 6RM^[23],有作者提出精确的方案:连续 2—3 天测量,直到连续两天肌肉力量相差 4.5kg 内^[24]。也有使用液压式系统测量^[25],测试 3 次,每次测试之间休息 30s,每块肌肉测试之间休息

2min^[26]。

等速运动是指整个收缩过程中运动速度恒定,而阻力可变的一种运动,是一种非生理性现象。需采用等速测力装置^[27],常用的指标有峰力矩、单次最大做功或总做功、平均功率和加速能。测量肌肉力量的速度常设置为低、中速:30—180°/s。推荐使用 60°/s 的角速度,次数小于 10 次^[28]。

肌肉力量男女性别差异,COPD 发病在年龄跨度又大,所以随意运动测量没有通用的参考值,有作者提议报告时最好能显示这些预计值的百分比^[19]。

3.2 非随意力量

评估肢体肌肉力量的随意运动技术有个限制是它取决于患者的配合程度。这些评估依赖中枢和外周的收缩相关因素(运动皮质、中枢命令、外周神经传导)。非随意运动评估可以用于研究和诊断。由单一刺激源刺激外周神经的传导,刺激源有电刺激和磁刺激两种。目前这种技术在很少的研究实验室有应用,但这也是一个研究 COPD 肌肉力量的好方法。颤动刺激分为静息状态下测得的非增强颤动刺激和肌肉剧烈收缩几秒后测得的增强颤动刺激,后者需要患者的配合,但都不是生理学方法。

肌肉颤动刺激是指传导神经最大强度刺激。为了确保是最大强度,刺激输出应该慢慢增加直到获得阈力量,或者伴随肌纤维释放的 EMG 信号不再增加。最近的研究更倾向于使用高的平稳的力量输出来确定最大限度^[29—30]。相比 MVC,每天测量的股四头肌颤动力量变异少^[29],颤动肌肉力量也被用于测量肌肉疲劳程度(肌肉负荷前后)。在使用方法方面,如线圈的选择会影响测量结果^[31],增强颤动肌肉力量和非增强肌肉颤动力量,都可以用于大腿肌肉的非随意诱发收缩。

非增强颤动值是在静息状态下使用 1Hz 的刺激频率来刺激股四头肌获得。增强颤动测量是在肌肉 MVC 之后几秒通过 1Hz 刺激骨神经测得。理论上先测非增强,但是让患者 20min 保持股四头肌完全放松很困难,这需要去增强。在运动后增强颤动可能变化很大,因此在发现肌肉疲劳信号方面可能更可信和灵敏^[30]。在正常的小样本的对照组中没有正常的参考值报道^[32]。COPD 的股四头肌颤动力量减少,但是颤动力量/MVC 没变化^[32]。

常用的指标为等长收缩装备(如形变器等)测得股四头肌颤动张力或者通过肌电记录的复合肌肉动作电位。为了避免肌肉收缩后对肌肉颤动的强化效应,首次磁刺激前受试者安静休息 20min。首先以 100% 刺激强度时诱发的股四头肌颤动张力最大处的部位定位并做好标记,以保证在整个磁刺激过程中的位置固定。然后分别用 40%、60%、80%、90% 和 100% 的刺激强度对受试者进行检测。

当然也有使用经颅磁刺激作用于大脑皮质和皮质脊髓束在外周获得肌电信号的研究^[33]。常用指标为潜伏期和运动诱发

电位,也可用表面肌电图采集肢体COPD肌纤维收缩特性^[34]。

非随意运动测试重复性好,有利于动态监测,无需受试者的主观配合,可用于无法主动配合的受试者,但其在个体间变异性较大,不利于群体之间的比较。

4 评估肌肉肢体耐力

在COPD患者中肢体肌肉耐力结果通常不被当作临床结果使用^[35]。但是评估肢体肌肉耐力可能在研究肢体肌肉的药理和非药理干预更灵敏。到目前为止没有直接比较不同耐力训练方案的研究。临床上没有标准方法和参考值,来解释广泛应用评估肢体肌肉的临床实际意义。

根据耐力的定义,任务失败的时间应该是最优的测试参数。直接记录失败时间的测试在概念上优于记录结果的疲劳测试,如在一个固定时间收缩训练后肌肉力量下降和肌电信号的改变^[36]。虽然肌肉疲劳可能与耐力有非常高的相关性,但是也不能当作直接的耐力评估。耐力评估需要一个肌肉或者一组肌肉收缩对抗一种负荷,产生一个时间依赖的机械功能损失。最近十年,已经发展广泛多变的评估肌肉耐力方法,可以归纳为3个方面:自然收缩(随意、非随意)、运动后、剧烈运动后。

电、磁刺激直接强加在神经或者肌肉上来测量耐力也是一种方法,但是绝大多数耐力方案源于主动收缩^[37]。后面的方法较前面容易和侵入性少,但是也更难控制,主要依赖于患者的配合。这些运动可以基于等长收缩来维持肌肉长度^[37],等张收缩来对抗一个固定负荷(向心),或者等速运动^[28]。等长收缩和向心收缩是生理学现象,成本低又容易应用,但是测试变异性和敏感性低。等速收缩是非生理学现象,需要非常复杂和昂贵的设备,但这个方法在可信度方面有非常高的优点。

在一系列次强收缩之后,个体应该确定一个简单又合适的收缩负荷,以一定的节奏和固定占空来完成测试,这个范围可以从10%—80%最大强度,可根据具体方案使用^[38]。例如等速测试,以90°/s—300°/s的角速度重复收缩^[28]。推荐两个方案:①每分钟12次,每次10%MVC,0.4的占空比,以一个预定率重复伸腿^[38]。②90°/s或180°/s等速最大强度收缩,完成15或者30次收缩,记录每次峰力矩,转化为最大峰力矩的相对值,即百分比,然后进行Pearson线性相关分析,根据计算出的R值,排除相关性低的,用直线斜率表示耐力^[39],这个方案可能更能反映肌肉疲劳情况。

5 使用近红外和磁共振光谱评估肌肉氧合能力

近红外光谱(near-infrared spectroscopy, NIRS)能定量分析静息和运动时肌肉氧合能力、氧动力学、和氧化代谢能力。近红外光谱法的优势是非侵入性,需要很少人工,并能提供很好的时间和空间分辨率^[40]。但是近红外光谱法在

皮下脂肪堆积的部位存在一定限制,在肌肉水平会损伤信号的传输。NIRS技术现在已经应用在几个COPD研究中^[41],同时NIRS结合示踪剂已经定量分析COPD患者动态运动时肌肉和结缔组织的局部血流量^[42]。目前还有应用³¹P-NMR(nuclear magnetic resonance, NMR)核磁共振光谱学测定法评估运动和恢复时单肌群的高能量复合物ATP,磷酸肌酸,无机磷酸盐和细胞内pH的^[43]。虽然这两种方法能很好在用于评估肌肉氧合能力,但是设备造价昂贵,测试成本高,在临床上广泛应用存在一定困难。

6 小结

本文对COPD患者肌肉功能状况评估方法进行了综述,这些方法同样也可以适合用于其他疾病肌肉功能状态评估,其中某些方法可能需要昂贵的设备,但对研究COPD肌肉障碍机制至关重要。今后可以根据研究条件选择合适的评估方法,以节约成本,提高效率。

参考文献

- [1] Jobin J, Maltais F, Doyon JF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle[J]. J Cardiopulm Rehabil, 1998, 18(6):432—437.
- [2] Hilde JM, Skjorten I, Hansteen V, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD[J]. Eur Respir J, 2013, 41(5):1031—1041.
- [3] Caron MA, Debigare R, Dekhuijzen PN, et al. Comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD[J]. J Appl Physiol (1985), 2009, 107(3):952—961.
- [4] Green HJ, Bombardier E, Burnett M, et al. Organization of metabolic pathways in vastus lateralis of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008, 295(3):R935—941.
- [5] Gosker HR, Hesselink MK, Duimel H, et al. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD[J]. Eur Respir J, 2007, 30(1):73—79.
- [6] Picard M, Godin R, Sinnreich M, et al. The mitochondrial phenotype of peripheral muscle in chronic obstructive pulmonary disease: disuse or dysfunction[J]? Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(10):1040—1047.
- [7] Green HJ, Bombardier E, Duhamel TA, et al. Metabolic, enzymatic, and transporter responses in human muscle during three consecutive days of exercise and recovery[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008, 295(4):R1238—1250.
- [8] Harris J. Autophagy and cytokines[J]. Cytokine, 2011, 56(2): 140—144.
- [9] Barreiro E, Gea J, Corominas JM, et al. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(6):771—778.
- [10] Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I[J]. Br J Pharmacol, 2008, 154(3):557—568.
- [11] Dirks-Naylor AJ, Lennon-Edwards S. The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 125(3—5):159—168.

- [12] Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, et al. Muscle strength, symptom intensity, and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995,152(6 Pt 1):2021—2031.
- [13] Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005,82(1):53—59.
- [14] Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, et al. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 1991,53(2):421—424.
- [15] Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,173(1):79—83.
- [16] Schutz Y, Kyle UU, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18-98 y[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002,26(7):953—960.
- [17] Engelen MP, Schols AM, Heidendal GA, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry in the clinical evaluation of body composition and bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998,68(6):1298—1303.
- [18] Rutten EP, Grydeland TB, Pillai SG, et al. Quantitative CT: Associations between Emphysema, Airway Wall Thickness and Body Composition in COPD[J]. *Pulm Med*, 2011, 2011:419328.
- [19] Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity[J]. *Eur Respir J*, 2010,36(1):81—88.
- [20] Kelly JL, Elkin SL, Fluxman J, et al. Breathlessness and skeletal muscle weakness in patients undergoing lung health screening in primary care[J]. *COPD*, 2013,10(1):40—54.
- [21] Adsuar JC, Olivares PR, del PB, et al. Test-retest reliability of isometric and isokinetic knee extension and flexion in patients with fibromyalgia: evaluation of the smallest real difference[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011,92(10): 1646—1651.
- [22] Stone CA, Nolan B, Lawlor PG, et al. Hand-held dynamometry: tester strength is paramount, even in frail populations[J]. *J Rehabil Med*, 2011,43(9):808—811.
- [23] Lotshaw AM, Thompson M, Sadowsky HS, et al. Quality of life and physical performance in land- and water-based pulmonary rehabilitation[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2007,27(4):247—251.
- [24] Panton LB, Golden J, Broeder CE, et al. The effects of resistance training on functional outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2004,91(4):443—449.
- [25] Mador MJ, Bozkanat E, Aggarwal A, et al. Endurance and strength training in patients with COPD[J]. *Chest*, 2004,125(6):2036—2045.
- [26] Hoff J, Tjonna AE, Steinshamn S, et al. Maximal strength training of the legs in COPD: a therapy for mechanical inefficiency[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007,39(2):220—226.
- [27] Malaguti C, Napolis LM, Villaca D, et al. Relationship between peripheral muscle structure and function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different nutritional status[J]. *J Strength Cond Res*, 2011,25(7):1795—1803.
- [28] Vilaro J, Rabinovich R, Gonzalez-deSuso JM, et al. Clinical assessment of peripheral muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009,88(1):39—46.
- [29] Burtin C, Saey D, Saglam M, et al. Effectiveness of exercise training in patients with COPD: the role of muscle fatigue[J]. *Eur Respir J*, 2012,40(2):338—344.
- [30] Kufel TJ, Pineda LA, Mador MJ. Comparison of potentiated and unpotentiated twitches as an index of muscle fatigue [J]. *Muscle Nerve*, 2002,25(3):438—444.
- [31] Tomazin K, Verges S, Decorte N, et al. Effects of coil characteristics for femoral nerve magnetic stimulation[J]. *Muscle Nerve*, 2010,41(3):406—409.
- [32] Seymour JM, Ward K, Sidhu PS, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris cross-sectional area and the relationship with quadriceps strength in COPD[J]. *Thorax*, 2009, 64(5):418—423.
- [33] Mohamed-Hussein AA, Hamed SA, Abdel-Hakim N. Cerebral cortical dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: role of transcranial magnetic stimulation[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007,11(5):515—521.
- [34] Hopkinson NS, Dayer MJ, Antoine-Jonville S, et al. Central and peripheral quadriceps fatigue in congestive heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013,167(6):2594—2599.
- [35] Vivodtzev I, Gagnon P, Pepin V, et al. Physiological correlates of endurance time variability during constant-workrate cycling exercise in patients with COPD[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2):e17007.
- [36] Cifrek M, Medved V, Tonkovic S, et al. Surface EMG based muscle fatigue evaluation in biomechanics[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2009,24(4):327—340.
- [37] Swallow EB, Gosker HR, Ward KA, et al. A novel technique for nonvolitional assessment of quadriceps muscle endurance in humans[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2007,103(3): 739—746.
- [38] Coronell C, Orozco-Levi M, Mendez R, et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD [J]. *Eur Respir J*, 2004,24(1):129—136.
- [39] Franssen FM, Broekhuizen R, Janssen PP, et al. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2005,37(1):2—9.
- [40] Boushel R, Langberg H, Olesen J, et al. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2001,11(4):213—222.
- [41] Berton DC, Barbosa PB, Takara LS, et al. Bronchodilators accelerate the dynamics of muscle O₂ delivery and utilisation during exercise in COPD[J]. *Thorax*, 2010,65(7):588—593.
- [42] Vogiatzis I, Athanopoulos D, Habazettl H, et al. Intercostal muscle blood flow limitation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010,182(9):1105—1113.
- [43] Levy P, Wuyam B, Pepin JL, et al. [Skeletal muscle abnormalities in chronic obstructive lung disease with respiratory insufficiency. Value of P31 magnetic resonance spectroscopy] [J]. *Rev Mal Respir*, 1997,14(3):183—191.