

- 患者脑功能的评估作用分析[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(7):715—719.
- [38] André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients[J]. Neurophysiol Clin, 2018, 48(3):143—169.
- [39] Luaute J, Fischer C, Adeleine P, et al. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(5):917—923.
- [40] Rodriguez RA, Bussi re M, Froeschl M, et al. Auditory-evoked potentials during coma: do they improve our prediction of awakening in comatose patients?[J]. J Crit Care, 2014, 29(1):93—100.
- [41] Fischer C, Luaute J, N moz C, et al. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5):1520—1524.
- [42] 郑江环. 事件相关电位、动态脑电图联合脑干听觉诱发电位对昏迷患者预后的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3):627—629.
- [43] Tzovara A, Rossetti AO, Spierer L, et al. Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma[J]. Brain, 2013, 136:81—89.
- [44] Chen WG, Li R, Zhang Y, et al. Recovery from prolonged disorders of consciousness: a dual-center prospective cohort study in China[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(12):2520—2529.
- [45] Sergent C, Faugeras F, Rohaut B, et al. Multidimensional cognitive evaluation of patients with disorders of consciousness using EEG: A proof of concept study[J]. Neuro-Image Clin, 2016, 13:455—469.

·综述·

氧化应激在慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍的作用及运动干预的影响*

杨亚辉¹ 李 健¹ 李培君¹ 刘晓丹² 吴卫兵^{1,3}

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种广泛发生于中老年人群的一种可预防和治疗的慢性疾病,不仅损伤气道、肺泡和肺血管,同时会累及心血管、神经、骨骼肌等多个系统,具有明显的肺外效应^[1]。2018年Lancet报道我国40岁以上COPD患病率达13.7%,总患患者数约1亿人,并且随着人口老龄化、吸烟率高等因素,发病率将持续增加^[2-3]。世界卫生组织(WHO)数据显示:至2020年COPD将成为世界第三大死亡原因。骨骼肌功能障碍作为COPD患者最常见的、具有显著临床意义的肺外损伤之一,可发生在患者肺功能下降的早期,伴随着肌肉质量、肌力、耐力及活动能力的下降,可导致生活质量下降以及住院率和死亡风险增高,严重增加社会经济负担^[4-6]。因此,对于COPD患者骨骼肌功能障碍的预防和治疗,已经成为目前COPD管理和研究的热点内容。

COPD骨骼肌功能障碍的发病机制十分复杂,其不仅局限于废用性导致的骨骼肌功能障碍,还与肌肉本身氧化应激、炎症反应、蛋白合成与分解失衡等多个因素密切相关。

各种原因导致的COPD患者全身氧化应激以及抗氧化能力的受损可损伤骨骼肌细胞成分,从而导致细胞凋亡、加速蛋白质分解等,在COPD骨骼肌功能障碍的发生和发展中占据着中心环节^[7-9]。运动训练作为肺康复的核心,是首选的干预COPD骨骼肌功能障碍的非药物治疗方法,并对COPD患者骨骼肌氧化应激状态改善有潜在的重要性^[10]。然而目前研究对运动干预COPD骨骼肌功能障碍的效果和机制还不够明确。因此,本文旨在探究氧化应激与COPD骨骼肌功能障碍的关系,以及综述不同运动强度、时间、方式对COPD患者骨骼肌氧化应激因素的影响及可能作用机制,以期为COPD骨骼肌功能障碍的运动康复提供理论指导以及新思路。

1 COPD骨骼肌功能障碍与氧化应激

正常情况下,机体中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮等自由基生成和抗氧化系统处于动态平衡。而COPD患者常在内、外环境因素的作用下导致机体组织或细胞内ROS增多,当超过自身的抗氧化系统清除能力,就会

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.022

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81902307)

1 上海体育学院运动科学学院,上海市,200438; 2 上海中医药大学康复医学院; 3 通讯作者

第一作者简介:杨亚辉,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-12-24

引起体内氧化与抗氧化失衡,即氧化应激^[1]。机体中ROS是介导氧化应激发生的主要原因。ROS是需氧细胞在代谢过程中产生的一类活性氧簇,性质极不稳定,主要包括:超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基($OH^{\cdot}$)和过氧化氢(H_2O_2)等。其中95%来自线粒体呼吸电子传递链途径、还原型辅酶II氧化酶(NADPH oxidase, NOX)途径和过氧化物酶体途径等^[12]。正常生理水平的ROS有助于骨骼肌收缩和正常的生理功能,但由于各种原因产生过量的ROS等自由基可对COPD患者骨骼肌质量、肌力、耐力、抗疲劳性等功能有重要影响。

研究发现,股四头肌细胞内蓄积的细胞膜脂质过氧化物在中重度COPD患者静息状态下明显高于健康人,存在骨骼肌功能障碍的COPD患者全身氧化应激水平明显高于对照组^[13]。此外,COPD患者通过服用抗氧化剂后,组织细胞中 $O_2^{\cdot-}$ 和脂质过氧化物显著下降,股四头肌耐力显著升高^[14]。提示,氧化应激与COPD骨骼肌功能障碍的发生密切相关。氧化应激可影响细胞正常生命活动以及多种生理反应,通过多种途径影响COPD骨骼肌功能,如大量ROS可直接损伤细胞,诱导细胞中脂质、蛋白质、DNA及线粒体损伤,使骨骼肌细胞形态、代谢和功能异常^[15-17]。同时,氧化应激可激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等多条信号通路以诱导炎症反应、细胞自噬和凋亡,加速骨骼肌蛋白质分解,从而导致COPD患者骨骼肌功能下降^[18-22]。因此,对于COPD骨骼肌氧化应激因素的调节可能是改善COPD骨骼肌功能、防止疾病发生和进展的重要靶点。

2 COPD骨骼肌氧化应激的影响因素

寻求导致COPD骨骼肌氧化应激的影响因素,对于骨骼肌功能障碍的防治有重要意义。研究发现,COPD患者骨骼肌氧化应激的发生是多个因素共同作用的结果,其主要与COPD患者长期烟雾暴露、慢性低氧、全身性炎症反应有关。

2.1 烟雾暴露

研究发现,约90%的COPD患者有吸烟史,吸烟是导致COPD患者患病的首要因素,也是COPD并发症发生的重要因素。香烟烟雾中含有千余种有害物质,其气相和粒相中存在大量氮氧化物和氧自由基^[23-24]。COPD患者通过吸入外源性ROS可直接或间接导致骨骼肌氧化应激损伤,呼吸系统中ROS可随着血液循环流向全身器官及肌肉组织,刺激中性粒细胞等炎症细胞,进一步诱发内源性ROS释放^[25-26]。临床研究发现,吸烟导致COPD患者股四头肌肌力显著减少并伴随着肌肉蛋白质的氧化改变。动物模型也得到相似结果,即3个月的烟雾暴露导致大鼠骨骼肌氧化应激的发生^[27-28]。另外有研究发现,小鼠烟熏7天后膈肌表现出显著的脂质过氧化损伤和蛋白质羰基化,硫代巴比妥酸反应物显著增加^[29]。以上研究表明烟雾暴露不仅会对肺组织产

生氧化损伤,而且还会对外周骨骼肌和呼吸肌组织产生直接的毒性作用。

2.2 慢性低氧

COPD患者由于肺功能下降、血氧饱和度下降,长期处于慢性缺氧状态,可对机体各个器官有不同程度的损害,加重机体氧化应激的发生。研究发现,线粒体电子传递链末端酶活性与低氧血症成正比,提示组织缺氧可上调呼吸链酶,导致线粒体ROS释放增加,从而加重骨骼肌氧化应激^[30]。Koechlin等的研究也发现,存在低氧血症的COPD患者同正常血氧的患者相比,其股四头肌中氧化应激标志物脂褐素和氧化蛋白的含量显著增加,且与股四头肌的运动耐力存在显著相关性^[31]。经过氧疗后,COPD患者血中脂质过氧化物丙二醛明显降低,谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶活性增强,抗氧化系统激活^[32-33]。综上所述,COPD患者慢性低氧状态可促进机体中ROS的生成,加重机体氧化损伤的发生,从而导致COPD骨骼肌功能障碍。

2.3 炎症反应

COPD系统性炎症的存在诱发内源性ROS释放和线粒体功能下降是加重氧化应激的重要原因。由于个体易感因素和环境因素,COPD患者通常存在系统性炎症^[34]。当循环中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白三烯、C-反应蛋白等炎症细胞和炎症介质增多时,会刺激其他远隔组织,促使中性粒细胞耗氧量上升。在黄嘌呤氧化酶和NOX等的激活下促进释放ROS,同时激活细胞与氧化应激有关的信号通路,导致抗氧化能力下降和骨骼肌氧化应激反应的增加,造成骨骼肌组织结构的破坏和功能下降^[21,35]。与此同时,氧化应激的增强也会再次增加组织中炎症介质的释放,如激活NF- κ B转录因子以及丝裂原活化蛋白激酶信号通路,进一步加重局部炎症反应的发生。因此,炎症和氧化应激在COPD骨骼肌功能障碍的发生和发展中起互相协同的作用。

3 运动对COPD骨骼肌氧化应激的作用

运动对COPD患者骨骼肌氧化应激水平的干预效果与运动的形式、强度和周期密切相关。氧化应激是否改善主要取决于骨骼肌中抗氧化系统是否能抵抗ROS的过度生成,即氧化应激的绝对水平的改变。

3.1 不同运动强度对COPD骨骼肌氧化应激的作用

运动强度作为运动疗法的核心内容,对氧化应激的调节至关重要。Barreiro等通过研究发现,相对高强度(60%—70%峰值功率负荷)的有氧运动可导致重度COPD患者(30%≤第一秒用力呼气容积占预计值百分比<50%)股四头肌蛋白质酪氨酸硝化增强,亚硝基氧化还原的平衡破坏,从而加重骨骼肌的不良改变^[36-37]。这可能是因为高强度运动增加机体耗氧量,促进缺氧和ROS的产生,使抗氧化机制难

以发挥有效的作用。此外,重度COPD患者常存在运动机械效率下降及异常的高能量消耗^[38]。Pinho等^[39-40]发现通过8周中等强度(60%峰值摄氧量)的有氧运动可有效减轻COPD患者(FEV1 < 60% predicted)骨骼肌氧化损伤,调节氧化—抗氧化的动态平衡,改善骨骼肌功能。因此,在制定个体化和针对性的运动处方时,要充分考虑和评估COPD患者的疾病严重程度,防止其氧化应激水平的加重,以达到最佳的干预效果。

3.2 不同运动周期对COPD骨骼肌氧化应激的作用

运动对COPD骨骼肌氧化应激的调节作用可由于运动周期的不同而产生差异,运动的持续时间是改善氧化应激的关键因素。研究发现,短期3周的高强度有氧运动可显著增加肌肉中自由基含量,增强氧化应激;而Rodriguez等人通过8周的中高强度有氧运动发现COPD患者血液蛋白质硝化水平显著降低,肌肉中蛋白质羧基化和硝化水平比基线时明显下降,全身和肌肉中氧化应激水平显著改善^[36,39]。此外,Mercken等^[41]也发现8周的中等强度耐力训练可使COPD患者氧化应激产生适应性改善,在干预后再次进行极量和亚极量运动测试发现,DNA损伤下降并伴随运动能力提高。以上研究提示,COPD患者肌肉氧化应激可能会在训练的前期升高,可能是由于短暂的抗氧化能力不足导致。而较长周期的、规律的、中等强度耐力运动的肺康复可有效改善COPD全身氧化应激,增加机体氧化代谢和系统性抗氧化能力。

3.3 不同运动方式对COPD骨骼肌氧化应激的作用

不同的运动方式对COPD患者氧化应激的调节作用也存在差异。有氧运动可显著改善骨骼肌氧化损伤,但在提高骨骼肌抗氧化能力上结果并不统一,其具体机制仍需进一步研究^[39-40]。高强度间歇运动(HIIT)是目前COPD患者更容易耐受的一种有氧运动形式,研究发现高强度间歇运动显著降低了长期烟雾暴露大鼠的NOX活性和蛋白表达,有效减轻了全身氧化应激反应和肺外损伤,但抗氧化酶活性无显著提高^[42]。抗阻运动作为一种针对特定肌群进行的无氧运动形式,与有氧运动不同,主要依赖磷酸原和糖酵解供能系统,对增强骨骼肌质量有重要意义。Ryrsø CK等^[43]采用8周的有氧运动和抗阻运动干预COPD患者,发现两种运动方式都可使患者股外侧肌中的抗氧化物超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)增加,抗氧化能力提高。并且长期有氧运动干预相比抗阻运动骨骼肌改善氧化应激的效果更为显著,可降低NOX水平,减少ROS生成,而抗阻运动还未表现出其特定优势。有氧结合抗阻运动干预COPD患者的研究发现,骨骼肌线粒体中解偶联蛋白3水平呈上升趋势,柠檬酸合成酶的活性显著增加,对线粒体的保护作用增强,ROS的生成减少^[44]。Alcazar也同样发现有氧联合抗阻训练可有效减轻COPD患者血液蛋白质羧基化,改善全身氧化应激,

并与患者的肌肉功能和运动能力呈显著负相关^[45]。运动干预COPD骨骼肌氧化应激的相关文献见表1。

4 运动对COPD骨骼肌氧化应激的作用机制

4.1 运动减少ROS产生及氧化损伤

氧化损伤主要是指机体中ROS对生物大分子如脂质、蛋白质、DNA等造成的不利影响,可进一步导致细胞功能受损。减少ROS的过度生成是改善氧化应激平衡的重要方面。线粒体电子漏是内源性ROS产生的重要来源,同时线粒体也是机体抗氧化应激的重要结构。细胞中线粒体三羧酸循环和氧化磷酸化功能与氧化应激的发生密切相关,呼吸链氧端的细胞色素C可对ROS进行清除和代谢,在ROS防御中也起到重要作用^[30]。研究发现,COPD合并骨骼肌功能障碍的患者线粒体呼吸、电子传递链功能都进一步减弱^[46]。Gosker研究发现,通过有氧运动结合无支撑上肢功能锻炼,COPD患者股外侧肌解偶联蛋白3表达升高,可抵御氧化应激的发生,减少线粒体ROS的生成^[44]。同时运动可增加骨骼肌细胞的能量代谢,提高了过氧化物酶体增殖剂活化受体 γ 辅助激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator—1, PGC-1 α)的mRNA水平。PGC-1 α 可控制肌肉的有氧代谢和线粒体机能,其表达增加可改善线粒体的大小和数量、能量代谢和氧化能力,调控细胞凋亡及脂质代谢,减缓骨骼肌疲劳^[47-48]。另外,运动通过减少骨骼肌中氧化损伤,如脂质过氧化产物MDA、蛋白质羧基化水平,修复8—羟基脱氧鸟苷以降低DNA损害程度等,减轻了细胞进一步损伤的发生^[39-40,42,45]。

4.2 运动提高骨骼肌抗氧化能力

细胞中ROS的清除主要与抗氧化物和抗氧化酶类物质活性的增加有关,包括抗氧化酶类物质如SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶等,和非酶类物质如维生素A、维生素C和谷胱甘肽等。抗氧化物及其酶类通过还原反应清除机体中ROS自由基等过氧化物,维持着氧化还原系统的平衡^[49]。运动通过反复的骨骼肌收缩活动可刺激骨骼肌细胞中生成生理水平的ROS,在信号水平激活细胞中与氧化应激有关的信号转导通路,适应性的提高骨骼肌细胞的抗氧化防御能力。目前研究表明,组织细胞中抗氧化能力的提高主要与核因子红细胞2相关因子2(nuclear factor erythroid 2 related factor, Nrf2)、沉默信息调节因子2相关酶1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)有关^[50]。

Nrf2作为调节细胞氧化还原反应的核心调控因子,在机体抗氧化防御中起到重要作用。Nrf2也可受到磷脂酰肌醇3激酶—苏氨酸蛋白激酶/丝裂原活化蛋白激酶/腺苷酸活化蛋白激酶通路的影响,与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白—1

表1 运动对COPD骨骼肌氧化应激的作用

纳入研究	分组	例数	运动方式	运动强度	干预周期及频率	氧化应激结局指标	骨骼肌功能结局指标
Rodriguez ^[39] , 2012	COPD组 对照组	18/12	功率自行车	70% RW _{peak}	8周, 5d/w, 1h	血液蛋白硝基化↓、SOD、CAT、GSH、MDA	VO _{2peak} ↑、RW _{peak} ↑、6MWT↑
Pinho ^[40] , 2007	COPD组 对照组	8/7	功率自行车	60% VO _{2peak}	8周, 3d/w, 1h	MDA↓、XO↓、TRAP↑	
Mercken ^[41] , 2005	COPD组 对照组	11/11	功率自行车		8周	DNA损伤↓、MDA、H ₂ O ₂	RW _{peak} ↑、VO _{2peak} ↑、耐力↑
Bowen ^[42] , 2017	HIIT+吸烟组、吸烟对照组、健康对照组	10/10/11	高强度间歇跑台	25°倾斜; 90%RW _{peak} +60%RW _{peak}	6周, 5d/w, 1h (10次4min+2min间歇)	NADPH↓、SOD、CAT	肌力↑
Ryrsø ^[43] , 2018	COPD组 对照组	15/15/8	抗阻训练组:胸部按压、划船、腿部按压和腿部伸展 耐力训练组:功率自行车或者运动平板	14—15Borg评分	8周, 3次/w, 35min	SOD↑、NOX	VO _{2peak} ↑、Wmax↑、6MWD↑
Gosker ^[44] , 2006	COPD组 对照组	13/7	功率自行车+平板运动+体操+无支撑上肢训练	根据患者其日常生活活动能力和肌肉功能设定	8周, 5d/w	UCP3↑、CS↑、HAD↑、脂质过氧化水平无显著差异	VO _{2peak} ↑、Peak load↑、Peak VE↑
Alcazar ^[45] , 2019	COPD组 对照组	14/15	热身(40%RW _{peak})+腿举、坐姿推胸(前3w:50%—60%1RM、2—3组、重复8—12次;4—12w:最佳负荷3组、重复8次)+功率自行车HIIT(前3w:40%RW _{peak} +80%RW _{peak} , 5组;4—12w:10组)		12周, 2d/w	蛋白羰基化↓	CSA↑、muscle thickness↑、PA↑、VO _{2peak} ↑、RW _{peak} ↑、RFD↑、P _{max} ↑、5—STS time↓

注:GSH,谷胱甘肽;SOD,超氧化物歧化酶;CAT,过氧化氢酶;MDA,丙二醛;XO,黄嘌呤氧化酶;TRAP,总抗氧化参数;NADPH,还原型辅酶II;NOX,NADPH氧化酶;UCP3,解偶联蛋白3;CS,柠檬酸合成酶;HAD,3-羟基酰基-CoA脱氢酶;VO_{2peak},摄氧量最大值;RW_{peak},峰值功率负荷;Peak VE,峰值通气量;6MWT,6min步行试验;Wmax,最大运动负荷;1RM,一次重复最大值;CSA,横截面积;RFD,发力率;P_{max},最大肌力;PA,羽状角;5—STS,5次坐立试验

解离,进入核内与内源性抗氧化基因启动子区域的抗氧化反应的ARE相结合,促进下游的SOD、CAT、血红素氧合酶—1等抗氧化酶表达,清除过量的自由基,保护细胞,减少氧化应激损伤^[51]。近年来,大量研究表明在受到运动刺激时,Nrf2抗氧化系统可被激活,调控keap1-Nrf2-ARE信号通路,调节机体氧化应激。研究通过对野生型小鼠进行8周的跑台耐力训练发现,骨骼肌中Nrf2和谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶表达显著升高^[52]。在香烟烟雾所致COPD膈肌萎缩的动物模型中,有氧训练显著提高了Nrf2等抗氧化基因的表达,抑制了长期烟雾暴露所致的COPD膈肌萎缩^[53—54]。因此,运动提高COPD患者骨骼肌抗氧化能力可能与Nrf2激活密切相关。

SIRT1作为SIRT蛋白家族中一员,是一类依赖烟碱腺嘌呤二核苷酸的第三类组蛋白去乙酰化酶。大量研究证实SIRT1在衰老相关疾病及氧化刺激中具有保护作用,可调节抗氧化酶(如SOD和CAT),保护细胞免受氧化损伤和凋亡。其中,Rajendrasozhan研究发现血清SIRT1水平降低可

能与COPD发生有关,表明SIRT1可能参与COPD的发生和发展^[55—56]。并且,COPD患者外周血单个核细胞中SIRT1表达与体力活动呈正相关^[57]。运动干预的研究发现,有氧运动可以显著增加大鼠心肌细胞SIRT1蛋白含量,进而提高SOD活性,增加心肌细胞的抗氧化能力,减轻氧化损伤^[58—59]。因此,SIRT1可能成为运动防治COPD骨骼肌功能障碍氧化应激因素的一个重要潜在作用靶点。

5 小结

氧化应激在COPD骨骼肌功能障碍中扮演着重要角色。COPD患者由于长期烟雾暴露、系统性炎症和低氧状态更易导致骨骼肌氧化应激的发生,造成骨骼肌功能障碍。不同的运动形式、强度和时间对COPD骨骼肌氧化应激的改善作用存在差异。确认的是,长期中等强度的有氧运动对COPD骨骼肌氧化应激有良好的调节作用,而抗阻运动干预COPD骨骼肌氧化应激的优势还需进一步研究。运动干预COPD骨骼肌氧化应激的具体机制主要与ROS产生、氧化损

伤减少以及骨骼肌抗氧化能力提高有关。未来研究可以氧化应激为干预靶点,进一步探讨不同运动形式、强度、时间在干预COPD骨骼肌功能的作用及分子机制,在充分发挥运动干预COPD骨骼肌功能障碍优势的同时为临床实践提供理论依据。

参考文献

- [1] 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): Article ID1900164. doi: 10.1183/13993003.00164-2019.
- [2] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1706—1717.
- [3] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095—2128.
- [4] Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35(1):101—130.
- [5] Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(9):e15—62.
- [6] Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2007, 62(2):115—120.
- [7] Kim SH, Shin MJ, Shin YB, et al. Sarcopenia associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Bone Metab*, 2019, 26(2):65—74.
- [8] Gea J, Pascual S, Casadevall C, et al. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10):E418—438.
- [9] Bernardo I, Bozinovski S, Vlahos R. Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 155:60—79.
- [10] Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. What we know and can do for our patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(2):175—186.
- [11] Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chron Respir Dis*, 2016, 13(3):297—311.
- [12] 户元元, 李亚, 李素云. 氧化应激在COPD骨骼肌功能障碍中的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(5):1244—1247.
- [13] Puig-Vilanova E, Rodriguez DA, Lloreta J, et al. Oxidative stress, redox signaling pathways, and autophagy in cachectic muscles of male patients with advanced COPD and lung cancer [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 79:91—108.
- [14] Koechlin C, Couillard A, Simar D, et al. Does oxidative stress alter quadriceps endurance in chronic obstructive pulmonary disease?[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(9):1022—1027.
- [15] Barreiro E. Role of protein carbonylation in skeletal muscle mass loss associated with chronic conditions[J]. *Proteomes*, 2016, 4(2):18.
- [16] Chen Z, Wang D, Liu X, et al. Oxidative DNA damage is involved in cigarette smoke-induced lung injury in rats [J]. *Environ Health Prev Med*, 2015, 20(5):318—324.
- [17] Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, et al. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD [J]. *Thorax*, 2008, 63(2):100—107.
- [18] Gomes-Marcondes MC, Tisdale MJ. Induction of protein catabolism and the ubiquitin-proteasome pathway by mild oxidative stress[J]. *Cancer Lett*, 2002, 180(1):69—74.
- [19] Zha L, Chen J, Sun S, et al. Soyasaponins can blunt inflammation by inhibiting the reactive oxygen species-mediated activation of PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107655.
- [20] Morsch A, Wisniewski E, Luciano TF, et al. Cigarette smoke exposure induces ROS-mediated autophagy by regulating sestrin, AMPK, and mTOR level in mice[J]. *Redox Rep*, 2019, 24(1):27—33.
- [21] Huang D, Ma Z, He Y, et al. Long-term cigarette smoke exposure inhibits histone deacetylase 2 expression and enhances the nuclear factor-kappaB activation in skeletal muscle of mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):56726—56736.
- [22] Pomies P, Blaquiere M, Maury J, et al. Involvement of the FoxO1/MuRF1/Atrogin-1 signaling pathway in the oxidative stress-induced atrophy of cultured chronic obstructive pulmonary disease myotubes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0160092.
- [23] Stampfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5):377—384.
- [24] Boukhenouna S, Wilson MA, Bahmed K, et al. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:1—9.
- [25] Degens H, Gayan-Ramirez G, van Hees HW. Smoking-induced skeletal muscle dysfunction: from evidence to mechanisms[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(6):620—625.
- [26] Rom O, Kaisari S, Aizenbud D, et al. Identification of possible cigarette smoke constituents responsible for muscle catabolism[J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 2012, 33(3—4):199—208.
- [27] Barreiro E, del Puerto-Nevado L, Puig-Vilanova E, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2012, 182(1):9—17.
- [28] Barreiro E, Peinado VI, Galdiz JB, et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: A role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4):477—488.
- [29] Carlos SP, Dias AS, Forgiarini Junior LA, et al. Oxida-

- tive damage induced by cigarette smoke exposure in mice: impact on lung tissue and diaphragm muscle[J]. *J Bras Pneumol*, 2014, 40(4):411—420.
- [30] Puente-Maestu L, Perez-Parra J, Godoy R, et al. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5): 1045—1052.
- [31] Koechlin C, Maltais F, Saey D, et al. Hypoxaemia enhances peripheral muscle oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2005, 60(10):834—841.
- [32] van Helvoort HA, Heijdra YF, Heunks LM, et al. Supplemental oxygen prevents exercise-induced oxidative stress in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(10): 1122—1129.
- [33] Borukaeva IK, Abazova ZK, Ivanov AB, et al. The role of interval hypoxotherapy and enteral oxygen therapy in the rehabilitation of the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, 2019, 96(2):27—32.
- [34] Escamilla R. COPD: beyond the respiratory system[J]. *Presse Med*, 2014, 43(1):1381—1386.
- [35] Zuo L, Prather ER, Stetskiv M, et al. Inflammaging and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4472.
- [36] Barreiro E, Rabinovich R, Marin-Corral J, et al. Chronic endurance exercise induces quadriceps nitrosative stress in patients with severe COPD[J]. *Thorax*, 2009, 64(1):13—19.
- [37] Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(7):1114—1118.
- [38] Richardson RS, Leek BT, Gavin TP, et al. Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak VO₂ with small muscle mass exercise[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(1):89—96.
- [39] Rodriguez DA, Kalko S, Puig-Vilanova E, et al. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(1):88—94.
- [40] Pinho RA, Chiesa D, Mezzomo KM, et al. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease patients submitted to a rehabilitation program[J]. *Respir Med*, 2007, 101(8):1830—1835.
- [41] Mercken EM, Hageman GJ, Schols AM, et al. Rehabilitation decreases exercise-induced oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(8):994—1001.
- [42] Bowen TS, Aakeroy L, Eisenkolb S, et al. Exercise training reverses extrapulmonary impairments in smoke-exposed mice[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49(5):879—887.
- [43] Rysø CK, Thaning P, Siebenmann C, et al. Effect of endurance versus resistance training on local muscle and systemic inflammation and oxidative stress in COPD[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28(11):2339—2348.
- [44] Gosker HR, Schrauwen P, Broekhuizen R, et al. Exercise training restores uncoupling protein-3 content in limb muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(5):E976—981.
- [45] Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, et al. Effects of concurrent exercise training on muscle dysfunction and systemic oxidative stress in older people with COPD[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2019, 29(10):1591—1603.
- [46] Zhang JQ, Long XY, Xie Y, et al. Relationship between PPAR α mRNA expression and mitochondrial respiratory function and ultrastructure of the skeletal muscle of patients with COPD[J]. *Bioengineered*, 2017, 8(6):723—731.
- [47] Gill JF, Santos G, Schnyder S, et al. PGC-1 α affects aging-related changes in muscle and motor function by modulating specific exercise-mediated changes in old mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(1):e12697.
- [48] Halling JF, Jessen H, Nøhr-Meldgaard J, et al. PGC-1 α regulates mitochondrial properties beyond biogenesis with aging and exercise training[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(3):E513—E525.
- [49] McGuinness AJ, Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2):21.
- [50] Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling[J]. *Cell Signal*, 2012, 24(5):981—990.
- [51] Done AJ, Traustadottir T. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise[J]. *Redox Biol*, 2016, 10:191—199.
- [52] 毛雅芸, 刘雨佳, 张纓. 28周耐力训练介导Nrf2对骨骼肌谷胱甘肽抗氧化系统的影响[J]. *北京体育大学学报*, 2017, 40(2):51—55.
- [53] Vieira Ramos G, Choqueta de Toledo-Arruda A, Maria Pinheiro-Dardis C, et al. Exercise prevents diaphragm wasting induced by cigarette smoke through modulation of anti-oxidant genes and metalloproteinases[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:5909053.
- [54] Kubo H, Asai K, Kojima K, et al. Exercise ameliorates emphysema Of cigarette smoke-induced COPD in mice through the exercise-irisin-Nrf2 Axis[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14:2507—2516.
- [55] Barnes PJ, Baker J, Donnelly LE. Cellular senescence as a mechanism and target in chronic lung diseases[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(5):556—564.
- [56] Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, et al. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(8):861—870.
- [57] Taka C, Hayashi R, Shimokawa K, et al. SIRT1 and FOXO1 mRNA expression in PBMC correlates to physical activity in COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12:3237—3244.
- [58] Thirupathi A, de Souza CT. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 α , and AMPK- SIRT1 during exercise[J]. *J Physiol Biochem*, 2017, 73(4): 487—494.
- [59] Chen WK, Tsai YL, Shibu MA, et al. Exercise training augments Sirt1-signaling and attenuates cardiac inflammation in D-galactose induced-aging rats[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(12):4166—4174.