

赵高远,苗玉芳,侯润苏,等. 线粒体损伤与慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍及中医药治疗进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 133-137,144.

Zhao GY, Miao YF, Hou RS, et al. Progress on mitochondrial injury in skeletal muscle induced by chronic obstructive pulmonary disease and treatment with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 133-137,144.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 020

线粒体损伤与慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍及中医药治疗进展

赵高远^{1,2}, 苗玉芳^{1,2}, 侯润苏^{1,2}, 李康沉^{1,2}, 田燕歌^{1,2,3*}

(1.河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心,郑州 450046;2.河南省中医药防治呼吸病重点实验室,郑州 450046;3.河南中医药大学中医药科学院,郑州 450046)

【摘要】 骨骼肌功能障碍 (skeletal muscle dysfunction, SMD) 是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 的常见并发症,导致患者活动能力降低,严重影响其生活质量。线粒体损伤是 COPD 合并 SMD 的主要机制之一,线粒体的氧化应激、能量代谢障碍、自噬异常等是引起线粒体损伤的重要原因;线粒体 ROS 的生成增多导致氧化应激,引起线粒体生物合成减少、体密度降低和线粒体呼吸功能 (RCR 评估) 下降;线粒体膜电位降低、ATP 合成酶活性降低、线粒体膜通透性转换孔的过度开放导致线粒体能量代谢障碍;严重氧化应激和全身炎症均能触发线粒体自噬异常,加快其降解和清除。中医药在改善 COPD 患者运动能力,提高患者生活质量等方面具有明显优势。随着近年来中医药相关研究的深入,中医药对改善线粒体损伤治疗 COPD 合并 SMD 取得了一定进展。该文结合国内外相关文献,就线粒体损伤与 COPD 合并 SMD 关系及其中医药治疗进行总结,为进一步研究提供依据。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病;骨骼肌功能障碍;线粒体损伤;中医药

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0133-05

Progress on mitochondrial injury in skeletal muscle induced by chronic obstructive pulmonary disease and treatment with traditional Chinese medicine

ZHAO Gaoyuan^{1,2}, MIAO Yufang^{1,2}, HOU Runsu^{1,2}, LI Kangchen^{1,2}, TIAN Yange^{1,2,3*}

(1. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Disease Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P.R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Zhengzhou 450046. 3. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Skeletal muscle dysfunction (SMD) is a common complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which usually causes a decline in exercise activity and quality of life. Mitochondrial injury is one of the main mechanisms by which SMD coexists with COPD, and injury is mainly caused by oxidative stress, energy metabolism disorders, and abnormal autophagy. An increase in mitochondrial reactive oxygen species production leads to oxidative stress and decreased mitochondrial biosynthesis, volume density, and mitochondrial respiratory function (respiratory control

【基金项目】 河南省科技厅科技攻关课题 (192102310427); 国家自然科学基金 (82074406)。

【作者简介】 赵高远 (1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: 71871885@qq.com

【通信作者】 田燕歌 (1984—), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 中医药防治呼吸病。E-mail: yange0910@126.com

ratio evaluation). Decreased mitochondrial membrane potential and ATP synthase activity and excessive opening of the mitochondrial membrane permeability transition pore may result in mitochondrial-mediated metabolic disorders. Severe oxidative stress and systemic inflammation can trigger abnormal mitochondrial autophagy and accelerate degradation and clearance of mitochondria. Traditional Chinese medicine (TCM) has obvious benefits in improving exercise ability and quality of life in patients with COPD. With the in-depth study of TCM in recent years, TCM has been shown to improve mitochondrial injury after treatment of COPD-induced SMD. In this study, we reviewed the relevant literature and summarized the relationship between mitochondrial injury and COPD combined with SMD and treatment with TCM. This review may provide a basis for further research.

【**Keywords**】 chronic obstructive pulmonary disease; skeletal muscle dysfunction; mitochondrial injury; traditional Chinese medicine

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种不可逆性老年呼吸系统疾病,以持续进行性加重的气流受限为特征,发病率和致死率均高^[1]。我国有近 1 亿 COPD 患者,其中 40 岁以上人群患病率为 13.7%^[2]。COPD 居我国疾病负担第二位,随着我国人口老龄化的加重,COPD 患病率呈上升态势,已成为严重危害公众健康的重大疾病之一^[3]。

骨骼肌功能障碍 (skeletal muscle dysfunction, SMD) 是 COPD 患者活动受限的主要原因及常见的肺外并发症,也是促进疾病发展的关键因素。在 COPD 早期有 30%~40% 患者已经存在骨骼肌萎缩和体重下降,COPD 患者股四头肌最大自主等长收缩 (maximal isometric voluntary contraction, MVC) 比健康人降低 20%~30%,股四头肌肌力较健康人平均降低 25%,故 COPD 患者的下肢肌肉更加容易发生萎缩^[4-5]。目前认为,COPD 合并 SMD 的潜在机制可能与营养不良、氧化应激、炎症反应、蛋白合成/分解失衡、线粒体损伤等有关^[6-7]。在 COPD 进展过程中,患者骨骼肌中线粒体破裂信号呈递增趋势,严重影响骨骼肌能量的生成^[8]。此外,活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的异常升高是线粒体氧化应激的直接诱因,较高浓度的 ROS 又可触发线粒体自噬,进而导致线粒体活性降低甚至凋亡^[9-10]。因此,防止线粒体损伤是改善 COPD 合并 SMD 的关键。现就线粒体损伤与 COPD 合并 SMD 及中医药治疗进展做一综述,为进一步科学研究提供依据。

1 线粒体损伤导致 COPD 患者 SMD 的发生机制

线粒体损伤是导致 COPD 患者 SMD 的重要原因之一,骨骼肌线粒体氧化应激、能量代谢障碍、自噬异常等均为其损伤的重要机制。

1.1 氧化应激

氧化应激是机体抗氧化系统无法清除过量的

ROS 时,体内氧化与抗氧化作用失衡所表现出的应激反应^[11]。ROS 分为外源性 ROS 和内源性 ROS。外源性 ROS 主要来源于吸入的有毒气体或环境污染物,内源性 ROS 的来源包括线粒体呼吸、过氧化物酶体、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶系统和炎症细胞,而线粒体的氧化磷酸化过程是内源性 ROS 的主要来源之一^[12]。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 结构开放,缺乏修复途径,而异常升高的线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 所引发的氧化应激易损伤 mtDNA,并且会引起电子传输链和氧化磷酸化异常,导致线粒体内蛋白质、DNA 受损和炎症加重,从而导致线粒体生物合成减少和线粒体呼吸功能 (RCR 评估) 下降^[13-15]。Konokhova 等^[16]观察到 COPD 患者骨骼肌中 mtDNA 缺失的发生率很高 (74% vs 15%),且 mtDNA 缺失患者的核 DNA 氧化水平是无 mtDNA 缺失患者的 2 倍,极易导致 SMD 的发生。Gifford 等^[17]研究发现,氧化应激易导致 COPD 患者骨骼肌线粒体密度降低。总之,mtROS 的过量生成是 COPD 患者 SMD 的主要原因之一。

mtROS 的生成增多和氧化应激的增强是促进肌丝蛋白降解进而发展成肌肉萎缩的重要因素,在萎缩的四肢肌肉固定模型中,给予线粒体靶向抗氧化肽 SS-31 可显著减轻肌肉氧化应激和蛋白质降解,并防止肌纤维萎缩^[18]。患有肌肉萎缩和 II 型肌纤维萎缩的 COPD 患者股外侧肌活检组织中线粒体超氧阴离子产生相对较高^[19]。此外,对于 ROS 敏感的核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 转录因子也参与了 COPD 患者肌肉蛋白质的分解代谢,促进患者肌肉萎缩^[20]。过氧化物酶增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR- α) 可直接抑制 ROS 的生成,PPAR- α 激动剂可阻抑氧化应激,并可通过调节解偶联蛋白 3

(uncoupling protein3, UCP3) 基因改变 ROS 的生成和脂肪酸的氧化^[21-22]。PPAR mRNA 表达水平的降低可能是线粒体呼吸功能和体密度降低的原因之一,在 COPD 患者外周骨骼肌中 PPAR 的 mRNA 表达水平与线粒体体积密度呈正相关^[23]。因此,PPAR 通路可能代表了一类新的潜在药物靶点,有助于 COPD 合并 SMD 中线粒体损伤的治疗。

1.2 线粒体能量代谢障碍

线粒体由于具有吸收和释放 Ca^{2+} 的能力,通过氧化磷酸化和细胞钙离子动力学在 ATP 的产生中起着核心作用,而 ATP 作为骨骼肌运动的能量来源,在维系能量的平衡中起重要作用。线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)的稳定是维持细胞正常生理功能的重要条件,而在 COPD 中线粒体 MMP 呈降低趋势^[24]。MMP 为线粒体能量产生的重要条件,膜电位的降低可导致 ATP 合成障碍,引起细胞质内的 ATP 快速水解,从而致使 ATP 损耗严重,钙离子内流,触发细胞凋亡^[25]。当线粒体积累高浓度的 Ca^{2+} 时,特别是在氧化应激情况下,会刺激线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开放,导致线粒体肿胀,以及 MMP 的减少和 ATP 合成酶中断^[26]。骨骼肌线粒体 ATP 酶的活性在 COPD 合并 SMD 患者中下降,导致线粒体钠泵功能及氧化磷酸化功能障碍,影响三磷酸循环,ATP 合成不足,进而阻碍能量供应,不能维系骨骼肌运动的正常能量消耗,进一步加剧 COPD 患者骨骼肌肌力及耐力的减退^[27]。与正常人相比,COPD 患者骨骼肌线粒体产生一定量的 ATP 需要消耗更多的氧气,而在 COPD 患者的线粒体中又存在氧气供应不足的问题,由此形成恶性循环,加剧 SMD 的进展^[28]。因此,线粒体能量代谢障碍对 COPD 患者骨骼肌运动具有显著影响。

1.3 线粒体自噬异常

自噬是一种进化高度保守的蛋白质降解过程,由双层膜组成的自噬泡将细胞中损坏的蛋白或细胞器等物质包裹后运送到溶酶体进行降解,受损或功能障碍的线粒体通过线粒体自噬从细胞中被清除^[29]。正常的骨骼肌细胞存在一定的线粒体自噬,可去除蛋白质聚合物和功能失调的线粒体,在维持肌肉的动态平衡方面起着积极的作用^[30]。线粒体自噬可以维持健康的线粒体群体,在疾病发病机制中发挥细胞保护作用^[31]。研究表明,生理水平的 mtROS 促进骨骼肌细胞正常范围内的自噬,而

mtROS 的异常增高会导致氧化应激,触发过度自噬,这反过来又会加重肌纤维萎缩^[32-33]。COPD 患者骨骼肌自噬的程度与肌肉萎缩和肺功能损害的严重程度有关^[34]。而肺部炎症诱导的全身炎症会引起骨骼肌线粒体过度自噬,导致线粒体生物生成减少^[35]。通过对 COPD 患者股外侧肌线粒体研究发现,在氧化应激状态下,骨骼肌自噬水平的增加,会促进股外侧肌线粒体的降解^[36]。临床研究表明,COPD 患者自噬增加与肌肉萎缩及肺功能下降程度呈正相关,表现为大腿横截面积减少,FEV₁/FVC 比值下降^[35]。

COPD 中的线粒体自噬可能受 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森蛋白(PARKIN) 通路介导。一旦线粒体电位急剧下降,PINK1 就从线粒体内膜移位到线粒体外膜,然后将 PARKIN 从胞浆引导到去极化的线粒体,触发自噬。简而言之,PINK1 和 PARKIN 协同作用检测线粒体去极化,标记受损的线粒体,并触发线粒体自噬^[37]。电压依赖型阴离子孔道蛋白(voltage-dependent anion channel1, VDAC1) 的磷酸化在 PARKIN 介导的线粒体自噬起重要作用,在此过程中,自噬接头蛋白 P62/SQSTM1 在清除受损的线粒体中发挥关键作用,因为 PARKIN 依赖的线粒体自噬需要 P62 重新聚集到线粒体中进行清除^[38]。因此,COPD 患者骨骼肌线粒体的异常自噬,直接导致线粒体生物合成减少,引起骨骼肌功能障碍。

2 中医药治疗 COPD 患者骨骼肌线粒体损伤现状

中医药在患者的运动能力及生活质量等方面的改善优势明显。COPD 在中医学中属于“喘病”、“肺胀”等范畴^[39],COPD 由肺虚渐及脾肾,脾肾之虚又累及于肺,虚损积久而成诸脏俱虚,故正虚积损是 COPD 的主要病机^[40]。肺病日久,必盗母气,肺病及脾,脾失健运,因脾主肌肉四肢,则可致肌肉瘦消、软弱无力,甚至萎弱不用,故肺脾气虚证是 COPD 合并 SMD 的主要病机之一。前期临床研究表明,补肺健脾方(ZL201110205234.6)具有健脾补肺、化痰止咳、降气平喘等功效,其通过补肺益气、健脾生肌的作用,能显著改善患者肺功能、减少急性加重次数和持续时间、延长 6 min 步行距离和生活质量,长期随访仍具有较好疗效^[41]。实验研究表明,补肺健脾方可改善 COPD 稳定期大鼠肺功能,明显提高股四头肌的线粒体体密度,改善线粒体数

量、形态和功能,其作用与抑制线粒体氧化和凋亡有关,可提高 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶活性,降低线粒体琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性,降低 BCL2 相互作用蛋白 3(BCL2 interacting protein 3, BNIP3)、细胞色素-C(cytochrome C, CYTO-C)等凋亡因子,抑制骨骼肌线粒体损伤,改善骨骼肌功能^[42-45]。

其他学者也发现中医药对骨骼肌线粒体损伤具有修复作用。琚星萌等^[46]研究发现,四君子汤(人参、白术、茯苓、甘草)具有益气健脾作用可以提高大鼠骨骼肌琥珀酸脱氢酶(SDH)活性,改善骨骼肌线粒体呼吸功能,提高线粒体能量代谢,修复线粒体损伤。健脾益气中药(人参、白术等)通过增强骨骼肌线粒体能量的合成和代谢,对骨骼肌线粒体损伤有明显的修复作用^[47]。川芎嗪在改善骨骼肌活性、维持骨骼肌细胞线粒体完整性及抗氧化作用等方面具有显著效果,能减少骨骼肌细胞凋亡,延缓失神经骨骼肌细胞的萎缩^[48]。Zhang 等^[49]研究指出,姜黄素通过上调线粒体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator- 1α , PGC- 1α)/沉默信息调节因子 3(sirtuin3, SIRT3)信号通路,显著降低氧化应激和炎症反应,可明显改善 COPD 大鼠骨骼肌肌纤维萎缩、肌原纤维结构紊乱、间质纤维化和线粒体结构损伤。

3 结语

线粒体损伤是 COPD 合并 SMD 的主要机制之一,而氧化应激、线粒体能量代谢障碍、线粒体自噬是已知的引起线粒体损伤的重要原因。以线粒体生物发生为靶点的疗法可能会使 COPD 骨骼肌功能得到改善,因骨骼肌具有极强的可塑性,所以针对它的治疗对提高 COPD 患者的运动功能和生命健康具有重要的临床意义。并且伴随近年来中医药的长足发展,中医药能从一定程度上修复线粒体损伤,改善 COPD 患者 SMD,并取得了良好效果。中医药的有效参与,从一定程度上弥补了西医治疗的疗效欠缺,为中西医结合的良性发展勾勒理想蓝图。但目前该方面的研究存在一些不足:(1)线粒体损伤致 SMD 机制尚不十分清楚,导致其作用靶点不明,缺乏靶向性治疗药物;(2)中医药治疗 COPD 合并骨骼肌线粒体损伤的研究较少,导致确切疗效机制不明;(3)因“脾主肌肉四肢”,目前中医药治疗

COPD 合并 SMD 的研究多集中于肺脾气虚证,偏重于健脾,虽然肺脾气虚证是稳定期的主要证型之一,但也是疾病发展的一个过程,随着疾病进展可能发展成肺肾气虚、肺肾气阴两虚证,但因为患者活动能力的持续降低,必定有 SMD 的存在并伴随始终,故今后的治疗和研究也要注重益肾、滋阴等。因此,进一步研究应深入探讨线粒体损伤机制,探索有效作用靶点,加强中医药相关研究,为临床应用提供依据。

参考文献:

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 report [EB/OL]. [2019-11-05]. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf.
- [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] Yin P, Wang H, Vos T, et al. A subnational analysis of mortality and prevalence of COPD in China from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. Chest, 2016, 150(6): 1269-1280.
- [4] Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. ATS/ERS Ad Hoc committee on limb muscle dysfunction in COPD. 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-e62.
- [5] 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.
- [6] Marklund S, Bui KL, Nyberg A. Measuring and monitoring skeletal muscle function in COPD: current perspectives [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2019, 14: 1825-1838.
- [7] 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.
- [8] Leermakers PA, Schols AMWJ, Kneppers AEM, et al. Molecular signalling towards mitochondrial breakdown is enhanced in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 15007.
- [9] Taivassalo T, Hussain SN. Contribution of the mitochondria to locomotor muscle dysfunction in patients with COPD [J]. Chest, 2016, 149(5): 1302-1312.
- [10] Marchi S, Giorgi C, Suski JM, et al. Mitochondria-ros crosstalk in the control of cell death and aging [J]. J Signal Transduct,

- 2012, 2012; 329635.
- [11] 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.
- [12] Jiang Y, Wang X, Hu D, et al. Mitochondrial alterations during oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1153-1162.
- [13] Puente-Maestu L, Lázaro A, Tejedor A, et al. Effects of exercise on mitochondrial DNA content in skeletal muscle of patients with COPD [J]. *Thorax*, 2011, 66(2): 121-127.
- [14] Wiegman CH, Michaeloudes C, Haji G, et al. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(3): 769-780.
- [15] 蒋雪莲, 钟萍, 黄成亮, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者营养状况和氧化应激能力与肺功能的关系 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(1): 40-45.
- [16] Konokhova Y, Spendiff S, Jagoe RT, et al. Failed upregulation of TFAM protein and mitochondrial DNA in oxidatively deficient fibers of chronic obstructive pulmonary disease locomotor muscle [J]. *Skelet Muscle*, 2016, 6: 10.
- [17] Gifford JR, Trinity JD, Kwon OS, et al. Altered skeletal muscle mitochondrial phenotype in COPD: disease vs. disuse [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2018, 124(4): 1045-1053.
- [18] Min K, Smuder AJ, Kwon OS, et al. Mitochondrial-targeted antioxidants protect skeletal muscle against immobilization-induced muscle atrophy [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2011, 111(5): 1459-1466.
- [19] Feroselle C, Rabinovich R, Ausin P, et al. Does oxidative stress modulate limb muscle atrophy in severe COPD patients? [J] *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 851-862.
- [20] Puig-Vilanova E, Rodríguez 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.
- [21] Busiello RA, Savarese S, Lombardi A. Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism [J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 36.
- [22] Ramsden DB, Ho PW, Ho JW, et al. Human neuronal uncoupling proteins 4 and 5 (UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Brain Behav*, 2012, 2(4): 468-478.
- [23] 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.
- [24] Navratilova Z, Kolek V, Petrek M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(3): 177-193.
- [25] 刘少博, 令狐婷, 高耀, 等. 线粒体能量代谢障碍在抑郁症发病机制中的关键作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 865.
- [26] Sinha K, Das J, Pal PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(7): 1157-1180.
- [27] 王丽丽, 李素云, 李亚. 慢性阻塞性肺疾病骨骼肌能量代谢研究现状 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(28): 143-145.
- [28] Gifford JR, Trinity JD, Layec G, et al. Quadriceps exercise intolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the potential role of altered skeletal muscle mitochondrial respiration [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2015, 119(8): 882-888.
- [29] Ahmad T, Sundar IK, Lerner CA, et al. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *FASEB J*, 2015, 29(7): 2912-2929.
- [30] Masiero E, Agatea L, Mammucari C, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(6): 507-515.
- [31] Mizumura K, Cloonan SM, Nakahira K, et al. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 3987-4003.
- [32] Rahman M, Mofarrah M, Kristof AS, et al. Reactive oxygen species regulation of autophagy in skeletal muscles [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 443-459.
- [33] Dobrowolny G, Aucello M, Rizzuto E, et al. Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(5): 425-436.
- [34] Guo Y, Gosker HR, Schols AM, et al. Autophagy in locomotor muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(11): 1313-1320.
- [35] Leermakers PA, Remels AHV, Langen RCJ, et al. Pulmonary inflammation-induced alterations in key regulators of mitophagy and mitochondrial biogenesis in murine skeletal muscle [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 20.
- [36] Puig-Vilanova E, Rodríguez 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.
- [37] Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy [J]. *Trends Cell Biol*, 2016, 26(10): 733-744.
- [38] Gegg ME, Cooper JM, Chau KY, et al. Mitofusin 2 and mitofusin 2 are ubiquitinated in a PINK1/parkin-dependent manner upon induction of mitophagy [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(24): 4861-4870.

(下转第 144 页)

- differentiation system maps multiple human kidney lineages from pluripotent stem cells [J]. *Cell Rep*, 2020, 12(1): 195–207.
- [45] Orbes TA, Howden SE, Lawlor K, et al. Patient-iPSC-derived kidney organoids show functional validation of a ciliopathic renal phenotype and reveal underlying pathogenetic mechanisms [J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(5): 816–831.
- [46] Hitomi H, Kasahara T, Katagiri N, et al. Human pluripotent stem cell-derived erythropoietin producing cells ameliorate renal anemia in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(409): 2300.
- [47] Rota C, Morigi M, Cerullo D, et al. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 220.
- [48] Sheu JJ, Sung PH, Wallace CG, et al. Intravenous administration of iPS-MSC (SPIONs) mobilized into CKD parenchyma and effectively preserved residual renal function in CKD rat [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3593–3610.
- [49] Osafune K. Regenerative treatments for kidney diseases: the closest and fastest strategies to solving related medical and economic problems [J]. *Artif Organs*, 2021, 45(5): 447–453.

[收稿日期]2021-07-21

(上接第 137 页)

- [39] 李建生, 李素云, 余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南 (2011 版) [J]. *中医杂志*, 2012, 53(1): 80–84.
- [40] 李建生. 正虚积损为慢性阻塞性肺疾病的主要病机 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(8): 710–713.
- [41] Li SY, Li JS, Wang MH, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a fourcenter, open-label, randomized, controlled study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 197.
- [42] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 调补肺肾三法治疗慢性阻塞性肺疾病大鼠疗效及远后效应 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(12): 3116–3121.
- [43] Dong Y, Li Y, Sun Y, et al. Bufe Jianpi granules improve skeletal muscle and mitochondrial dysfunction in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 51.
- [44] Mao J, Li Y, Li S, et al. Bufe Jianpi granules reduce quadriceps muscular cell apoptosis by improving mitochondrial function in rats with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1216305.
- [45] 李素云, 李亚, 李建生, 等. 补肺健脾方对慢性阻塞性肺疾病大鼠膈神经放电和膈肌功能的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(6): 812–816.
- [46] 据星萌, 宋雅芳, 雷孝文, 等. 四君子汤对脾虚大鼠骨骼肌 SDH 活性及 PGC-1 α 基因和蛋白表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(4): 802–804.
- [47] 据星萌. 基于 SDH 和 PGC-1 α 探讨健脾益气法对脾虚证线粒体能量代谢的调控机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [48] 李中华, 梁炳生. 川芎嗪对大鼠失神经骨骼肌细胞凋亡及 bcl-2、bax 表达的影响 [J]. *中国医疗前沿*, 2012, 7(8): 18–20.
- [49] Zhang M, Tang J, Li Y, et al. Curcumin attenuates skeletal muscle mitochondrial impairment in COPD rats: PGC-1 α /SIRT3 pathway involved [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 277: 168–175.

[收稿日期]2021-01-14