

·综述·

去神经支配骨骼肌萎缩变化及康复治疗研究进展

陈波¹ 陈振兵^{2,3} 杜远立¹

周围神经损伤及其功能的恢复治疗,一直被列为康复领域的难点。神经损伤后通过手术和药物等治疗其功能恢复不很理想,除了损伤的神经自身原因外,还与神经所支配的靶器官功能的恢复有关。作为靶器官之一的骨骼肌,在去神经支配后发生失神经营养,出现废用性萎缩,如不及时给予治疗,将造成严重的肢体功能障碍,故本文将对去神经支配骨骼肌萎缩变化及其康复治疗做一综述。

1 去神经支配骨骼肌萎缩变化

1.1 去神经支配骨骼肌组织形态学变化

维持肌肉组织中肌细胞正常形态结构,神经营养因子起着重要的作用,去神经支配后肌肉最大的变化是神经营养因子丢失导致的细胞形态结构、生理、生化及新陈代谢等方面的改变。

1.1.1 一般形态学的变化:去神经支配肌肉在形态学上首先表现为肌纤维形态结构改变。徐建广等^[1]实验研究发现:细胞的湿重在去神经支配2周时下降约50%,而以后则一直保持在正常值的30%左右,这可能与肌纤维间的组织增生以及组织间隙水分增多有关;而肌细胞直径及横截面积随着去神经支配时间延长进行性下降。因此,评价肌肉萎缩的形态学指标,肌细胞直径及横截面积比肌肉湿重更可靠。

1.1.2 肌卫星细胞的改变:肌卫星细胞是存在于肌纤维边缘的一个细胞亚型,以其位置而命名。肌卫星细胞与单个肌纤维有独特的关系,其自我修复能力有助于肌肉的生长、改造和重塑。在大多数情况下,卫星细胞是静止的,创伤后被激活,使其诱导骨骼肌的再生修复。在变性的骨骼肌中,肌卫星细胞的增殖潜能和数量显著下降,导致骨骼肌的收缩和再生能力降低。Wu J等^[2]研究发现肌卫星细胞数量去神经支配3周后明显增加,但是2个月后又迅速下降,至4个月时细胞数量最低。去神经支配2周肌卫星细胞活力最强,之后呈下降趋势;1—3个月增殖分化能力差异不大,4个月后未检测到细胞生长能力。骨骼肌去神经支配后2—3个月时,如给予神经再支配,活化的肌卫星细胞将促进肌萎缩功能更好地恢复。

1.1.3 骨骼肌去神经支配后的超微结构变化:骨骼肌去神经支配后,其超微结构如肌原纤维结构、线粒体、溶酶体、肌

卫星细胞以及肌纤维间质相应地发生一系列的变化。胡韶楠等^[3]研究臂丛神经损伤后骨骼肌,观察去神经支配骨骼肌超微结构变化,发现去神经支配后2个月,骨骼肌细胞的超微结构保持基本正常,未见明显的胶原纤维增生,运动终板可见,肌卫星细胞的数量增加;在去神经支配后6个月,细胞核的体积缩小,出现核固缩、染色加深。有较多的成纤维细胞、脂肪细胞和增生的胶原纤维出现在肌纤维周围,肌丝的断裂和排列紊乱现象显著增加;在去神经支配后12个月,运动终板已不可见,肌卫星细胞的数量降低。

1.2 去神经支配骨骼肌生化变化

1.2.1 去神经支配骨骼肌蛋白的变化:骨骼肌中肌原纤维蛋白大约占肌纤维蛋白含量的75%。Ohira^[4]研究发现去神经支配后肌肉总蛋白下降趋势与肌湿重下降趋势一致,提示蛋白质代谢的变化是失神经肌萎缩的一个重要特征。其中最早出现的特异性蛋白改变是肌球蛋白的重链(myosin heavy chains, MHC)的降解,且损伤程度较肌动蛋白严重。

1.2.2 去神经支配骨骼肌糖原的变化:骨骼肌系统的动态收缩功能能力依赖于糖原,肌糖原是骨骼肌主要能量储备和肌肉收缩的供能物质,静息状态下,骨骼肌纤维摄取少量的糖原,然而收缩活动的增加或胰岛素的存在,促使更多的己糖摄取过程被触发,己糖可迅速氧化产生能量或直接形成糖原。实验通过对照研究神经修复后其所支配肌的协同肌的葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)、糖原和生物力学参数的改变证实:主要是代谢因素而非力学因素与肌肉的功能恢复密切相关。骨骼肌去神经支配后,由于糖原代谢中的关键酶糖原磷酸化酶和糖原合成酶的改变而导致肌糖原含量下降^[5]。

1.3 去神经支配骨骼肌酶组织化学的变化

1.3.1 Na,K-ATP酶活和Ca-ATP酶:Na,K-ATP酶活性下降导致肌细胞膜电位出现紊乱,其能量代谢便开始发生变化,导致肌细胞的收缩力减弱。Ca-ATP酶活性下降导致细胞内钙超载激惹一系列代谢紊乱,两者活性下降均可导致结构退变,甚至丧失生命。去神经支配后随着时间的延长,肌细胞内Na,K-ATP酶出现进行性下降的趋势,3月后Ca-ATP酶活性逐渐下降并稳定于正常的30%—40%。这一变化规律与肌细胞超微结构变化基本一致,其原因可能与去神经支配后细胞内线粒体减少导致的能量代谢障碍有关。Ca-ATP酶的

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.08.026

1 三峡大学人民医院骨科,湖北宜昌,443000; 2 华中科技大学协和医院手外科; 3 通讯作者

作者简介:陈波,男,副主任医师; 收稿日期:2010-07-30

活性直接影响到细胞对Ca的摄取能力,在维持肌细胞兴奋性与收缩性方面具有重要意义,该酶保持在较高活性水平对于神经再支配时恢复肌肉的功能有重要意义。

1.3.2 乙酰胆碱酯酶:乙酰胆碱酯酶维持神经肌肉接头之间正常生理功能,维持神经肌肉接头传递生理功能平衡。惠莲等^[6]研究发现:去神经支配后运动终板处的乙酰胆碱酯酶含量在早期保持一定时间的稳定,晚期(>1月)则明显下降;乙酰胆碱酯酶含量对去神经支配的敏感性与肌肉种属和肌纤维类型不同有关。

1.3.3 磷酸肌酸激酶的变化:磷酸肌酸激酶主要位于骨骼肌和心肌的线粒体内,参与体内的能量代谢。肌肉纤维根据其生理生化特点可分成I型和II型,I型肌纤维内含有的磷酸肌酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)较多,而II型肌纤维含有的CPK相对较少。去神经支配后,I型肌肉纤维内磷酸肌酸激酶明显降低,而II型肌肉纤维内磷酸肌酸激酶1周后有一过性升高,但在1个月后会降低。当延长孵育时间后,发现I型肌肉纤维的磷酸肌酸激酶降低的程度较II型肌肉纤维严重^[7]。

1.3.4 糖原磷酸化酶及氧化酶:糖原磷酸化酶是快肌肌浆中的一种主要蛋白质,在糖原代谢中将糖原变为游离葡萄糖,释放到血液中,维持血糖浓度的相对恒定。Nemeth等^[8]研究了去神经支配肌肉氧化酶的变化,与肢体固定组相比较,形态学上二者均表现为肌纤维直径变细。但在组织生化研究发现二者的病理变化不同:去神经支配后I型肌纤维的氧化酶活性和线粒体的氧化还原酶功能均降低;肢体固定组的I型肌纤维的氧化还原酶活性没有变化,而II型肌纤维的氧化酶活性降低。

1.3.5 基质金属蛋白酶:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一组蛋白水解酶,目前发现的多达26种。能够降解神经-肌肉接头的细胞外基质成分,它参与几乎所有的与细胞外基质降解、细胞移行、增殖等有关的生理和病理过程。研究表明肌肉中的MMPs和去神经支配后的组织改变有关,MMP抑制可能保护肌肉在去神经支配后避免过度重塑,能够改善神经再生。

2 去神经支配后骨骼肌的康复治疗

去神经支配后骨骼肌的治疗方式很多,其效果也有着很大的差异,随着技术水平及理论研究的进展,康复治疗效果有了较大的进展。

2.1 被动活动

徐建广等^[9-10]研究了被动活动对去神经支配腓肠肌的影响。其具体的运动方法是:用左手握住大鼠左下肢并将身体拉直固定,而用右手抓住大鼠右足趾,与脊柱呈45°角向后方拉直右下肢,然后反方向将右下肢体推向靠近身体,行

为方式如同大鼠正常的肢体活动,每天上、下午各进行被动活动训练1次,每次活动300下,频率速度每秒1下。分别于术后2、4周取双侧腓肠肌观察。研究发现,被动活动可使肌细胞直径及截面积下降速度减慢,延缓肌细胞的线粒体、肌质网的退变,同时可延缓肌肉纤颤电位波幅峰值出现时间,Na,K-ATP酶、Ca-ATP酶活性下降速度减慢。陈德松等^[11]被动活动小鼠去神经右后肢,发现被动活动有减慢去神经支配肌萎缩的作用,并随活动次数增加肌萎缩减慢效果更明显,但是实验中被动活动次数的上限并没有确定。此研究认为去神经支配的肢体的被动活动,不仅仅是机械地将肌纤维拉长和放松,而且通过运动,可以改善肢体的血液循环,保持肌肉弹性,预防肌肉挛缩和纤维化。Loughna等^[12]研究被动伸展活动去神经支配的小鼠后肢,发现被动活动显著延缓去神经支配对MHC I型和II型转录物水平的影响,被动伸展活动能够调节MHC基因表达,但是以一种肌肉所特有的方式来完成。Szabo等^[13]被动活动去神经支配大鼠比目鱼肌,2周后发现,肌萎缩减缓,MHC亚型的慢-快的转换更快,肌浆网钙-ATP酶和肌球蛋白重链的亚型相应表达的协调运动障碍加剧。

2.2 电刺激

电刺激是目前应用最广泛治疗方法,延缓肌肉萎缩、维持肌肉功能效果确切。目前认为电刺激引起肌肉类型的改变是通过浆内Ca²⁺浓度动态地改变,从而诱发细胞内信号转导通路改变,激活不同的信号链,改变纤维类型^[14]。电刺激亦可以延缓去神经支配后肌肉收缩组分的减少,维持肌纤维基本收缩特性以及肌原蛋白的构成。最新研究的电刺激仪在数月内均可维持肌肉的基本形态,收缩性能维持在原先的72%—86%,但是由于电刺激产生的是整个肌肉中肌纤维的活化,这样就可导致肌肉产生超过生理限制的变化。

电刺激的频率、强度、持续时间和类型等参数的不同对去神经支配肌肉萎缩进程影响明显。Kanaya等^[15-17]在麻醉状态下切断大鼠腓总神经,采用2Hz、100ms的脉冲方波,经皮肤电刺激大鼠的胫骨前肌12周,每周5次,每次30min,经治疗后发现治疗组肌肉湿重在2、4、6、8周时均显著大于对照组,但10周后实验组与对照组差异不显著。因此可以认为电刺激可延缓去神经支配肌萎缩。David等^[18]将电极植入犬的去神经支配环杓后肌(posterior cricoarytenoid muscle, PCA),研究电刺激对去神经支配肌肉的选择性神经再支配的促进作用。通过声带开启的大小和所有电极点的电流计检测发现:适当的神经再支配通过内在的吸气运动神经元,不适当的神经再支配通过外在的内收肌运动神经元。所有的采用电刺激的实验组动物表现出更高水平的适当的PCA肌肉再支配,直接刺激能够提高整个神经移植术的总体规模,但是效果一般,表明对哺乳动物进行电刺激,通过特定的

运动神经元类型可显著影响它对神经移植的感受性。Eberstein等^[6]认为电刺激对于维持和重建去神经支配肌肉的正常特性有重要作用,但是只有适宜的刺激才有作用。大量的研究证明只有与正常运动神经元刺激类型类似的电刺激才能达到最好的效果。虽然有动物实验和人类的去神经支配肌肉的电刺激治疗研究,然而,根本问题仍然需要研究人类所特有的电刺激类型。Salter等^[10]研究神经电刺激用来防止和逆转肌萎缩,应用不同刺激频率(2或10次/s),不同的刺激时间(2或10h/d),结果表明在防治肌萎缩方面电刺激在2次/s比高频刺激更有效。在慢肌纤维区别最为明显,当刺激为2次/s,持续10h,只有平均为10%的肌萎缩;刺激为10次/s,平均为26%的肌萎缩;而未行电刺激的是32%。作为肌肉损伤的指标,血清肌酸激酶与萎缩变化的水平没有相互关联。电刺激的时间间隔对于去神经支配肌肉有重要影响,Caierao等^[20]将坐骨神经损伤的大鼠分别给予每天电刺激和隔天电刺激,20天和30天时切取腓肠肌行伊红染色后检测,发现每天电刺激组在形态学上和正常组最为类似。Salmons等^[22]研究提示电刺激能改变肌肉类型,对快肌纤维使用慢频电刺激能使快肌纤维转变为慢肌纤维,对慢肌纤维间断高频刺激能使慢肌纤维转变为快肌纤维,但是在肌肉纤维转换形态上和功能上都不是完全的。

电刺激还能影响去神经支配肌肉的基因表达。人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是位于脊椎动物某一染色体上一组紧密连锁的高度多态性的基因群,其基因产物不但参与移植排斥反应和T细胞的分化发育,而且在免疫应答的启动和免疫调节中发挥重要作用。去神经支配肌肉上应用一个相同的慢频电刺激模式能够分别不同地影响大鼠慢肌纤维和快肌纤维中MHC的表达。通常,骨骼肌的生长和退化受胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGFs)调控。Kounosuke等^[22]研究电刺激对去神经支配腓肠肌中的IGFs的mRNA表达的影响,采用经皮电刺激(4mA/10Hz)坐骨神经损伤的大鼠腓肠肌,30min/d,3周后检测发现去神经支配肌肉湿重相对减少,电刺激后减缓,ICFS-1和2的mRNA表达增加。

在人类脊髓损伤的去神经支配肌肉,电刺激也取得良好的效果。Kern等^[23]采用适宜的电刺激方法治疗脊髓损伤的患者的大腿肌肉,发现能够改善患者大腿的肌肉状况,肌纤维的尺寸增加53%,通过CT检查肌肉横截面积,股四头肌增加34.6%,在瘫痪达两年的患者,电刺激所致的收缩力提高828%。电刺激不仅使大腿有良好的外观,这一点被年轻的患者及其家属高度赞赏,而且还可以防治患者因长期去神经支配后继发的褥疮溃疡等疾病。Michaela等^[24]对于完全性脊髓损伤达6—12个月的40例患者的股四头肌采用两相矩形脉冲电刺激,1年后进行神经生理检查、组织活检、CT扫描和

力量检测,发现经过1年的电刺激,股四头肌的横截面积较电刺激前有明显增长(+29.74%,10.45%—58.04%)。在电刺激的早期,在去神经支配的股四头肌只能引出单纯的抽动,随着刺激的持续,肌肉的兴奋性增加,引出强直性收缩成为可能,开始很弱,几个月之后,检测到的力量可达到5—20Nm。这说明给予去神经支配骨骼肌足够的电刺激,能够增加肌肉的体积和营养状况,而且对于长期去神经支配骨骼肌的训练成为可能。

3 其他治疗

去神经支配骨骼肌的其他治疗包括:药物、神经营养因子(神经提取液和生长因子)、细胞移植(成肌细胞、肌卫星细胞、干细胞和神经元)和基因治疗等。

参考文献

- [1] 徐建广, 顾玉东, 李继峰. 大鼠失神经支配骨骼肌退变的实验研究[J]. 上海医科大学学报, 1999, 26(4): 65—267.
- [2] Wu J, Sun X, Zhong S. Changes in muscle satellite cells in denervated and innervated muscles[J]. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi, 2006, 20(10): 1047—1051.
- [3] 胡韶楠, 徐建光, 顾玉东, 等. 不同部位骨骼肌失神经支配后超微结构变化的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(1): 44—47.
- [4] Ohira Y. Effects of denervation and deafferentation on mass and enzyme activity in rat skeletal muscles[J]. Jpn J Physiol, 1989, 39 (1): 21—31.
- [5] Larkin LM, Kuzon WM Jr, Halter JB. Synergist muscle ablation and recovery from nerve-repair grafting: contractile and metabolic function[J]. J Appl Physiol, 2000, 89(4): 1469—1476.
- [6] 惠莲, 姜学钧, 杨柠, 等. 去神经支配后运动终板区域超微结构及乙酰胆碱酯酶含量变化与面肌功能恢复: 神经损伤不同程度及损伤后不同时间的差异[J]. 中国临床康复, 2005, 9(21): 71—73.
- [7] 骆泉丰, 祁佐良, 王伟, 等. 去神经肌肉组织的代谢变化及其萎缩的预防[J]. 实用美容整形外科杂志, 2001, 12(2): 99—101.
- [8] Nemeth PM, Meyer D, Kark RA, et al. Effects of denervation and simple disuse on rates of oxidation and on activities of four mitochondrial enzymes in type I muscle[J]. J Neurochem, 1980, 35(6): 1351—1360.
- [9] 徐建广, 顾玉东, 李继峰, 等. 被动活动对失神经支配骨骼肌超微结构及酶组织化学影响[J]. 骨与关节损伤杂志, 2003, 18(1): 27—29.
- [10] 徐建广, 顾玉东, 屠永全, 等. 被动活动对失神经支配骨骼肌萎缩的影响[J]. 中华显微外科杂志, 2003, 26(3): 210—211.
- [11] 陈德松, 顾玉东, 满富强, 等. 被动活动对小鼠失神经支配肌肉萎缩的影响[J]. 中国康复医学杂志, 1992, 7(5): 215—216.
- [12] Loughna PT, Morgan MJ. Passive stretch modulates denervation induced alterations in skeletal muscle myosin heavy chain mRNA levels[J]. Pflugers Arch, 1999, 439: 52—55.
- [13] Szabó A, Wuytack F, Zádor E. The effect of passive movement on denervated soleus highlights a differential nerve control on SERCA and MyHC isoforms[J]. J Histochem Cytochem, 2008, 56(11): 1013—1022.
- [14] McCullagh KJ, Calabria E, Pallafacchina G, et al. NFAT is a nerve activity sensor in skeletal muscle and controls activity-dependent myosin switching[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(29): 10590—10595.

- [15] Kanaya F, Tajima T. Effect of electrostimulation on denervated muscle[J]. Clin Orthop Relat Res, 1992,(283):296—301.
- [16] Eberstein A, Eberstein S. Electrical stimulation of denervated muscle: is it worthwhile[J]? Med Sci Sports Exerc, 1996,28(12): 1463—1469.
- [17] Demiryurek S, Babul A. Effects of vitamin E and electrical stimulation on the denervated rat gastrocnemius muscle malondialdehyde and glutathione levels[J]. Int J Neurosci, 2004, 114(1):45—54.
- [18] Zeale DL, Rodriguez RJ, Kenny T, et al. Electrical stimulation of a denervated muscle promotes selective reinnervation by native over foreign motoneurons[J]. J Neurophysiol, 2002, 87(4): 2195—2199.
- [19] Dupont Salter AC, Richmond FJ, Loeb GE, et al. Prevention of muscle disuse atrophy by low-frequency electrical stimulation in rats[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2003,11 (3): 218—226.
- [20] Caierao QM, Betini J, Teodori RM, et al. The effect of time interval between electrical stimulation on the denervated rat muscle[J]. Revista Brasileira de Fisioterapia, 2008,12(2):1413—1418.
- [21] Salmons S, Ashley Z, Sutherland H, et al. Functional electrical stimulation of denervated muscles: basic issues[J]. Artif Organs, 2005,29(3):199—202.
- [22] Kounosuke Tomori, Ryuji Kobayash, Tomomi Koseki, et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation of denervated muscle on the mRNA expression of IGFs in rat skeletal muscle and sciatic nerve[J]. Journal of Physical Therapy Science, 2009,21(3):269—273.
- [23] Helmut Kern, Christian Hofer, Michael Vogelaer, et al. Functional electrical stimulation of denervated muscles: Clinical improvements[J]. Basic Appl Myol, 2006,16(3&—4):97—99.
- [24] Modlin M, Forstner C, Hofer C, et al. Electrical stimulation of denervated muscles: first results of a clinical study[J]. Artif Organs, 2005, 29(3):203—206.

·综述·

慢性阻塞性肺疾病患者的运动康复训练及氧疗

刘香艳¹ 徐 燕^{1,2}

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary diseases, COPD)是呼吸系统常见病和多发病,是目前世界上第四大死亡原因,且在发展中国家持续上升,世界卫生组织预测到2020年COPD将成为世界第三大死亡原因。不同国家的死亡率不同,主要取决于吸烟的流行率不同,目前在中国、欧洲中东部、英国、爱尔兰、澳大利亚和新西兰等地发病率较高^[1]。早期慢阻肺患者主要由于呼吸困难和疲劳导致渐进性活动减少以及活动受限,长期可能导致肌肉和心血管功能的失调,从而进一步影响身体机能和患者的生存质量,给患者本人和家属以及健康照护者带来巨大的精神及经济负担^[2]。因此合理的康复实施对改善患者症状和提高患者生存质量具有至关重要的作用。

1 运动训练

肺康复被认为是COPD患者康复的基础,可以改善患者症状和活动能力。美国胸科学会和欧洲呼吸协会表示,运动锻炼、健康教育、营养支持和社会心理支持是肺康复的必要组成部分。肺康复不仅可以降低患者呼吸困难的程度,提高活动耐力,同时还可以提高患者的健康相关生存质量^[3]。肺康复的主要目的在于最大限度地恢复患者的自主功能状态,

提高患者的活动能力及自理能力。在此主要阐述肺康复项目中运动训练内容。

1.1 呼吸功能训练

主要是通过正确的呼吸练习,或通过一定的代偿呼吸方式,或者借助于一定的设备支持等来建立有效的呼吸,以最大限度的增进呼吸功能,增强呼吸肌的肌力和耐力,进而增强日常生活活动能力。

1.1.1 缩唇呼吸:大多数COPD患者在活动时所使用的一种呼吸方式。它可以控制大多数但并非全部患者的呼吸困难症状,正因为如此,缩唇呼吸被列入到大多数肺康复的方案中去^[4]。

具体为^[5]:闭口经鼻吸气,然后通过缩唇,像吹口哨样缓慢呼气4—6s,呼气时缩唇程度由患者自行调整,勿过大过小。

美国的一项研究显示缩唇呼吸可为改善患者的劳累性呼吸困难,并为身体功能提供持久的支持^[6]。该项研究中指出缩唇呼吸较易控制,而且不需要任何设备支持,可以应用于每天的日常生活中,包括行走和其他生活活动。可以作为每天的常规活动进行,而且还会长久提高患者的呼吸状态,改善COPD患者最突出的呼吸困难症状。但上述研究中也

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.08.027

1 第二军医大学护理系临床护理学教研室,200433; 2 通讯作者
作者简介:刘香艳,女,硕士研究生在读; 收稿日期:2010-08-04