

·综述·

幻肢痛发病机制研究及临床治疗新进展*

田中义¹ 郝涌刚² 刘新伟^{2,3}

随着社会的发展,越来越多的人因为肿瘤、血管、糖尿病等疾病以及车祸、战争、自然灾害等而采取截肢的治疗方式,由此产生的众多并发症也严重影响患者的生理、心理、生活及工作。作为其主要并发症之一的幻肢痛(phantom limb pain, PLP)也越来越受到重视。16世纪法国军医 Ambrose Pare 最早提出“幻肢”这一概念,而对幻肢痛作出全面、完整描述的是19世纪的另一位外科医生 Silas Weir Mitchell。所谓幻肢痛,是指患者肢体被截除后,仍感觉到被截除的肢体所发生的疼痛,常与残肢痛或幻肢感并存,其发生率通常在50%—80%间。血管疾病、外伤、肿瘤是截肢最常见的原因。幻肢痛通常在截肢后1周或数周内发生,也有数月甚至数年后出现者。有报道其发生有两个高峰期,即截肢后1月及1年内。手指、手掌或足趾、足底部等已被截除的肢体远端是较常见的发生部位。幻肢痛的发生率约为42.2%—78.8%^[1-4]。女性及上肢截肢患者、截肢前已有肢体疼痛、残肢痛及截肢术后病程长短是幻肢痛发生的高危因素。

1 幻肢痛的发病机制

幻肢痛曾经被认为是一种精神及心理疾病。但随着研究的不断深入,目前大多数学者认为幻肢痛是一种神经病理性疼痛(neuropathic pain),外周机制及中枢机制是目前大多数学者所认可的假设机制。外周机制认为幻肢痛主要是由于残端神经异常冲动增强所引起,中速机制则包括脊髓敏化学说、皮质重组理论、机体图式、神经基质及本体感觉记忆假说等。但对其病理机制认识尚无定论,而且没有哪一种机制能独立解释PLP的发生。临床研究表明,人体感觉传入的各个环节如外周感受器、感觉传入纤维、脊髓传导通路、丘脑,甚至皮质的变化都可能与幻肢痛的发生密切相关,同时患者的心理因素也可能与幻肢痛的发病有着密切的关系。

1.1 外周机制

该理论认为,截肢后由于末梢神经损伤引起神经纤维或神经瘤异常放电、传入神经异位放电、细胞损伤产生的化学物质如P物质、组胺、缓激肽等刺激伤害性感受器导致疼痛

性传入冲动的发放频率增加、损伤处磷脂酶的激活使花生四烯酸转化为前列腺素、局部 α -去甲肾上腺素受体数量和敏感性增加,致敏了伤害性感受器等一系列变化促进钠离子通道蛋白上调,钠离子传导率增加,从而导致幻肢痛。虽然肢体已经被截除,但损伤处神经末梢仍向大脑发送肢体存在的信号。因为大脑对截肢前的肢体疼痛存在记忆,从而导致损伤神经发送的信号被解读为疼痛。但这一理论不能解释先天性肢体缺失患者为何发生幻肢痛。

1.2 中枢机制

1.2.1 脊髓机制:研究显示神经切除后,背根神经节细胞常出现异常自主活动和对机械及神经、化学刺激的敏感性增加。因此,幻肢知觉和疼痛可能与神经瘤和背根神经节细胞体的异常电活动有密切联系。幻肢痛的发生除与脊髓背根神经功能变化有关之外,还与解剖学改变有关。研究表明末梢神经横断后,脊髓后角第Ⅱ层的传入性C纤维实质发生变性,导致脊髓后角Ⅱ层内正常情况下应答伤害性刺激与二级神经元接触的突触数量减少。随后,本应进入脊髓后角第Ⅲ和第Ⅳ层的低阈值AB纤维传入到脊髓后角第Ⅱ层,并与空出的感受伤害性疼痛的二级神经元形成突触接触,从而引起疼痛。

1.2.2 机体图式理论:最开始人们把肢体在大脑不同部位有各自的代表区域这一理论称为机体图式。但进一步研究发现,由于受感觉和运动神经元传入刺激的调控,机体不同部位在大脑的代表区始终处于动态变化之中。一些针对先天性肢体缺失的研究表明大脑本身就对各代表区机体的完整性和功能状态的完好性存在记忆功能。这种机体代表区可被看做是整个机体的模板,虽然机体发生截肢等变化,但大脑仍能感觉到幻肢的存在。

1.2.3 本体感觉记忆假说(proprioceptive memory):Gentili等的一项研究发现:如果在区域麻醉下截肢,由于截肢前躯体本体感觉系统最后传入的信号导致患者对截肢前的肢体位置保留记忆,因而患者感知到的肢体位置实际是术前的位置,与患肢的实际位置并不一样。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.01.028

*基金项目:国家临床重点专科建设项目(财社[2011]70号);重庆医学重点学科建设项目(渝卫科技[2007]2号);重庆市卫生局面上项目(2012-2-11)

1 重庆医科大学,重庆,400016; 2 重庆医科大学附属第一医院麻醉科; 3 通讯作者
作者简介:田中义,男,副主任医师; 收稿日期:2014-10-11

1.2.4 神经可塑性理论与大脑皮质功能重组:中枢神经可塑性理论认为幻肢痛的主要原因是创伤等伤害性刺激所引起的中枢塑性的细胞分子水平的变化。截肢后不同时间幻肢痛的形成机制可能有所不同。术后早期出现的幻肢痛和触发区现象可能与来自受损神经的伤害性刺激传入和“重现”(unmasking)有关。此后,来自受损神经及体表触发区的伤害性刺激和中枢不同水平相继出现的可塑性改变,进一步促进大脑皮质功能重组。当大脑皮质的功能重组达到一定的程度后,即可能形成长时间的体表触发区现象和幻肢痛。

大脑皮质功能重组理论近年受到越来越多国内外学者的关注。特别是功能核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的出现更促进了广大学者对这一领域的进一步研究。大脑皮质重组就是大脑的某一部位感觉皮质受到损害时,邻近的感觉皮质产生功能重组,最大限度地替代受损皮质的功能。成年哺乳动物的大脑皮质的功能分区及形态结构在过去被认为是相对稳定不变的,但这一观点随着研究的深入随即被否定。切断成年猴正中神经9个月后,原来皮质躯体感觉区内感受正中神经传入的位置转变为感受与切断神经支配的皮质相邻的皮肤传入信号。也就是说,成年猴大脑皮质的分区在某些情况下可能会发生转变。即成年后躯体传入系统很可能具有相当程度的功能重组能力^[5]。切断猴子的C2—T4段脊神经后根,12年后研究发现损伤对侧大脑皮质躯体感觉区内面部与手代表区的分界线(face-hand border)与损伤同侧大脑皮质相比,向正中中线移行10—14cm^[6]。此外,应用磁共振成像技术发现人体在截肢后存在同样的现象^[7-10]。

研究显示,截肢后的大脑皮质功能重组很可能参与了幻肢痛的发生。截肢后未发生幻肢痛者,大脑皮质功能重组现象并不显著^[11],而截肢后发生幻肢痛者,有明显的大脑皮质功能重组现象。功能重组的程度与无痛性幻肢感(non-painful phantom limb)无明显关系^[12-14],而与幻肢痛的程度明显相关。对上肢截肢后伴有幻肢痛者进行臂丛神经阻滞麻醉,疼痛明显缓解者,出现功能重组后的面与手感觉代表区的分界线(向中线有过移位)在治疗期间有退回到功能重组前所在位置的趋势,即向外侧移位;而无痛性幻肢感和麻醉后疼痛不缓解者,则未发现该现象^[15-16]。这项研究说明,截肢后的大脑皮质功能重组可能直接参与幻肢痛的形成。

四川大学华西医院肖红等随机选取10例幻肢痛患者,与10例截肢后无幻肢痛患者及10例健康志愿者,通过比较三组人员fMRI脑功能连接及功能活动时大脑皮质fMRI激活区域的变化,及对三组人员焦虑、抑郁和健康状态进行调查,结果表明:截肢后幻肢痛患者大脑皮质的代表区长期存在,可能是发生幻肢痛的中枢物质基础;SMA-尾状核、SMA-海马区、SMA-AAC区的连接增强也与幻肢痛的发生

密切相关,可能是发生幻肢痛的中枢病理基础;幻肢痛患者发生皮质功能重组现象,与截肢本身无关,但与幻肢痛的发生密切相关,因此大脑皮质功能重组可能是发生幻肢痛的初步机制。

1.3 心理机制

心理、精神因素曾经被认为是幻肢痛的主要发病原因。虽然幻肢痛与患者的心理状态也存在一定的关系,压力、焦虑、疲劳、抑郁被认为会加剧PLP^[17],但没有充分的证据表明人格障碍在慢性幻肢痛的发病中起重要作用,同样也无证据表明人格障碍者会影响幻肢痛的发生率。

2 幻肢痛的临床治疗

幻肢痛的临床治疗方法有很多,常见的治疗方法及药物见表1。药物治疗、神经阻滞治疗、物理康复疗法、中医如针灸、中药、推拿按摩等仍是最常见的治疗方法。另外,外科手术如神经残端结扎、神经外膜闭锁、脊髓电刺激、深部脑刺激、经皮神经电刺激等以及行为心理、镜像疗法都可以应用于幻肢痛的治疗。但因其临床病例较少远期疗效并不确切,故尚不能大规模推广。目前主张多学科、多模式治疗。

表1 幻肢痛的治疗方法及其药物

药物治疗	外科手术	辅助疗法
阿片类药物	残端修整术	经皮神经电刺激
吗啡	神经阻滞	镜像疗法
曲马多	神经切除	生物反馈治疗
三环类抗抑郁药	神经根切断术	温度生物反馈
阿米替林	脊髓前侧柱切断术	肌电生物反馈
丙咪嗪	脑叶切除术	按摩
地昔帕明	交感神经切断术	超声
抗惊厥药	中枢神经系统刺激	理疗
卡马西平	深部脑/丘脑刺激	感官鉴别训练
奥卡西平	皮质刺激	假体的训练
加巴喷丁	脊髓刺激	电休克治疗
普瑞巴林		行为/心理疗法
钠通道阻滞剂		
利多卡因		
布比卡因		
美西律		
NMDA受体拮抗剂		
金刚胺		
氯胺酮		

2.1 药物治疗

目前药物治疗仍是缓解幻肢痛临床症状的主要手段。阿片类、非甾体类、神经免疫内分泌系统修复剂,如神经妥乐平及抗抑郁癫痫药物如卡马西平、加巴喷丁等是最常见的治疗药物。但这些药物若长期服用,不良反应将明显增加,且易产生耐药性。最近几年一些非镇痛药物如辣椒碱、降钙素等也被用于幻肢痛的治疗^[18-19],并取得了一定的疗效。

2.2 手术治疗

以前开展的一些手术如神经切除、神经根切断、脊柱前侧柱切断术等因创伤大、并发症多等逐渐被介入手术代替。介入性中枢神经系统刺激已被用于慢性难治性疼痛的治疗和研究,提示它们可以靶向作用于运动皮质产生疼痛缓解作用。功能介入性中枢神经系统刺激手段,如经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS),因其有创性和费用昂贵限制了其临床应用。运动皮质刺激(motor cortex stimulation, MCS)是通过手术将电极植入到硬膜外中央前回并予以阈下电刺激。幻肢痛是许多学者所认可的MCS适应证,有效率约为53%。脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)是将电极植入硬膜外靠近可能引起疼痛的脊髓区域,通过一定的电流来实现对交感神经的阻滞和其他神经调节。对于无创伤性疗法无效的患者,可考虑进行SCS治疗。

2.3 行为心理疗法

虽然幻肢痛被大多数学者认为是神经病理性疼痛,但行为心理疗法仍然可以用于幻肢痛的辅助治疗。催眠疗法、行为刺激、镜像疗法等都有一定的效果。镜像疗法最早是由Ramachandran等报道的^[20-21]。患者通过镜子看到健肢的影像,并活动健肢,让患者产生一种视觉错觉,以为是患肢在运动并反馈到大脑皮质,这种积极的运动可能通过激活那些引发幻肢痛的脑部调节中心或者中断疼痛循环而起到减轻幻肢痛的作用。Kim^[21]、Wilcher^[22]、Gaggioli等^[23]应用镜像疗法治疗幻肢痛取得非常满意的效果,而之前药物、物理治疗及神经阻滞治疗都没有明显缓解疼痛。幻肢痛患者往往伴有焦虑、抑郁、少语等心理障碍方面的改变,因此可给予心理疏导及一定的社会行为干预。Beaumont^[24]报道:社会行为干预可以明显改善患者幻肢痛。

2.4 物理治疗

低、中频脉冲电疗法、调制中频电疗法、超短波电疗等物理疗法对于截肢侧肢体疼痛或疼痛区域较为局限的中枢性疼痛患者,有一定的镇痛作用。

2.5 神经刺激技术

近年来神经刺激技术在疼痛治疗领域有较大发展,经皮电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)、脊髓电刺激、电休克疗法等方法正越来越多的应用到幻肢痛的治疗上来。Rasmussen报道^[25]:对于异常严重的幻肢痛以及合并残肢痛等病情复杂的幻肢痛,电休克治疗效果显著。中国科学院第一附属医院疼痛医学中心及电休克与神经刺激中心已经将超短波改良电休克作为治疗幻痛的一线手段。电休克疗法可能成为治疗幻肢痛最有前途的疗法之一。

2.6 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimu-

lation, rTMS):近年来另一种无创伤性的治疗方法——重复经颅磁刺激正得到许多学者的青睐。如果给予放置在颅骨表面的线圈循环通过一定的电流幅度,并持续一定的时间和刺激方向,则能诱导颅内神经元及其轴突去极化^[26]。研究认为rTMS可以调节神经系统损伤后运动皮质之间的兴奋性平衡。研究表明,高频rTMS刺激可提高皮质兴奋性^[27-28],而低频rTMS则可降低皮质兴奋性的长时程^[29-30]。TMS在临床上广泛用于治疗抑郁等精神或神经疾病,如帕金森病、精神分裂症、癫痫、耳鸣等^[31]。近年来一些学者将其应用到神经病理性疼痛,如三叉神经痛、复杂性区域疼痛综合征等的治疗上,但rTMS很少用于治疗幻肢痛。Di Rollo A等^[32]使用1Hz频率的rTMS刺激非患侧运动皮质治疗幻肢痛,结果患者的疼痛症状明显减轻。rTMS对大脑皮质兴奋性的调节作用,可能会通过调节截肢后的“大脑皮质功能重组”,而起到治疗幻肢痛的作用。研究认为rTMS不仅只作用于初级运动皮质,还可影响周围较远区域的脑皮质和疼痛相关网络的亚结构单元^[33-35],提示rTMS可能通过对“大脑皮质功能重组”及疼痛相关通路的调制作用而起到缓解慢性疼痛的作用。rTMS因其安全性及无创性而使其在疼痛治疗领域有着广泛的应用前景,但目前还存在许多需要研究解决的问题,如刺激参数(电流、频率等)的调节,如何找到刺激的最佳部位及方向等。

2.7 神经阻滞疗法

比如臂丛神经阻滞、硬膜外神经阻滞、蛛网膜下神经阻滞等。一般首选交感神经阻滞,阻滞相应的交感神经节可以改善其营养状况和功能失调。有研究表明术前3天行硬膜外神经阻滞可降低截肢前已有幻肢痛者术后出现幻肢痛的发生率,有效预防幻肢痛的发生。

2.8 其他辅助疗法

祖国传统医学如中医按摩、针灸疗法都可以用于幻肢痛的辅助治疗,短期内能减轻疼痛,缓解症状。但长期疗效有待进一步的临床病例调查。

3 小结

自从5个世纪前第一次提出幻肢痛这一概念以来,对于它的病理生理机制我们已经有了比较多的了解。然而,目前还没有一个统一的相关理论能完全阐明幻肢痛的发病机制。从身体图式和神经性理论到最近提出的镜像神经元机制,以及大脑皮质功能重组能让我们更进一步的理解PLP。基于发病机制的各种治疗方法也在不断的发展中,但大部分的治疗方法仍是基于神经病理性疼痛,并且各种方法的临床病例都比较少,长期疗效有待进一步观察,因此,在临床上还不足以大规模用于治疗幻肢痛。当然,我们需要进一步的研究来阐明各种理论之间的关系并找到PLP的最佳治疗方案。

参考文献

- [1] Richardson C, Glenn S, Nurmikko T, et al. Incidence of phantom phenomena including phantom limb pain 6 months after major lower limb amputation in patients with peripheral vascular disease[J]. *Clinical Journal of Pain*, 2006, 22(4): 353—358.
- [2] Probstner D, Thuler LC, Ishikawa NM, et al. Phantom limb phenomena in cancer amputees[J]. *Pain Practice*, 2010, 10(3): 249—256.
- [3] Schley MT, Wilms P, Toepfner S, et al. Painful and nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees[J]. *The Journal of Trauma*, 2008, 65(4):858—864.
- [4] Reiber GE, McFarland LV, Hubbard S, et al. Servicemembers and veterans with major traumatic limb loss from Vietnam war and OIF/OEF conflicts: survey methods, participants, and summary findings[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2010, 47(4):275—297.
- [5] Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, et al. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys[J]. *J Comp Neurol*, 1984, 224(4):591—605.
- [6] Kaas JH, Florence SL. Mechanisms of reorganization in sensory systems of primates after peripheral nerve injury[J]. *Adv Neurol*, 1997, (73):147—158.
- [7] Khorram-Sefat D, Nitschke MF, Frahm J, et al. Functional MRI demonstrates expanded somatotopic representation in congenital and traumatic amputees[J]. *Neuroimage*, 1996, 3(3):S390.
- [8] Flor H, Elbert T, Mühlnickel W, et al. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper extremity amputees[J]. *Exp Brain Res*, 1998, 119(2): 205—212.
- [9] Montoya P, Ritter K, Huse E, et al. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain[J]. *Eur J Neurosci*, 1998, 10(3):1095—1102.
- [10] Grusser SM, Mühlnickel W, Denke C, et al. The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees[J]. *Neuroscience*, 2001, 102:263—272.
- [11] Decety J. Do imagined and executed actions share the same neural substrate?[J]. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1996, 3(2):87—93.
- [12] Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images[J]. *Med Image Anal*, 2001, 5(2):143—156.
- [13] Kelly AM, Garavan H. Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(8):1089—1102.
- [14] Lotze M, Erb M, Flor H, et al. fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex[J]. *Neuroimage*, 2000, 11(5 Pt 1):473—481.
- [15] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention[J]. *Lancet*, 2006, 367(9522):1618—1625.
- [16] Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, et al. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(5):1144—1154.
- [17] Niraj S, Niraj G. Phantom limb pain and its psychologic management: a critical review[J]. *Pain Manag Nurs*, 2014, 15(1):349—364.
- [18] Fang J, Lian YH, Xie KJ, et al. Pharmacological interventions for phantom limb pain[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(3):542—549.
- [19] Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom limb pain: theories and therapies[J]. *Neurologist*, 2010, 16(5): 277—286.
- [20] Hasanzadeh Kiabi F, Habibi MR, Soleimani A, et al. Mirror therapy as an alternative treatment for phantom limb pain: a short literature review[J]. *Korean J Pain*, 2013, 26(3):309—311.
- [21] Kim SY, Kim YY. Mirror therapy for phantom limb pain [J]. *Korean J Pain*, 2012, 25(4):272—274.
- [22] Flik CE, de Roos C. Eye movement desensitisation and reprocessing (EMDR) as a treatment for phantom limb pain [J]. *Tijdschr Psychiatr*, 2010, 52(8):589—593.
- [23] Gaggioli A, Amoresano A, Gruppioni E, et al. A myoelectric-controlled virtual hand for the assessment and treatment of phantom limb pain in trans-radial upper extremity amputees: a research protocol[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2010, (154):220—222.
- [24] Beaumont G, Mercier C, Michon PE, et al. Decreasing phantom limb pain through observation of action and imagery: a case series[J]. *Pain Med*, 2011, 12(2):289—299.
- [25] Rasmussen KG, Rummans TA. Electroconvulsive therapy for phantom limb[J]. *Pain*, 2000, 85(1—2):297—299.
- [26] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic and research potential[J]. *Neurology*, 2007, 68:484—488.
- [27] Di Lazzaro V, Dileone M, Profice P, et al. Direct demonstration that repetitive transcranial magnetic stimulation can enhance corticospinal excitability in stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37(11):2850—2853.
- [28] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201—206.
- [29] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. *Brain*, 1994, 117(Pt 4):847—858.
- [30] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation[J]. *Neurology*, 1997, 48(5):1398—1403.
- [31] Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(3):145—156.
- [32] Di Rollo A, Pallanti S. Phantom limb pain: low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in unaffected hemisphere[J]. *Case Rep Med*, 2011, (2011):130751.
- [33] Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, et al. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(7):1950—1962.
- [34] Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, et al. BOLD MRI

- responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex[J]. Neuroimage, 2005, 28(1):22—29.
- [35] Rounis E, Lee L, Siebner HR, et al. Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex [J]. Neuroimage, 2005, 26(1):164—176.
- [36] Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches[J]. Pain Res Treat, 2011, (2011): 864605.
- [37] Zhuo M. Cortical depression and potentiation: basic mechanisms for phantom pain[J]. Exp Neurol, 2012, 21(4): 129—135.
- [38] Giuffrida MJ, Moseley GL. Phantom limb pain and bodily awareness: current concepts and future directions[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2011, 24(5):524—531.
- [39] Monsalve GA. Motor cortex stimulation for facial chronic neuropathic pain: A review of the literature[J]. Surg Neurol Int, 2012, 3(Suppl 4):S290—311.
- [40] Soler MD, Kumru H, Pelayo R, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury[J]. Brain, 2010, 133 (9):2565—2577.

·综述·

骨骼肌卫星细胞的增殖分化及其影响因素*

邢华医¹ 周谋望^{1,2}

骨骼肌是由高度分化的多核肌纤维构成的特殊组织类型,能够收缩产生力量和运动。成体骨骼肌细胞永久失去有丝分裂能力,因此临床常见的多种骨骼肌原发及继发性损伤多为不可逆性病变。特别是失神经支配后,肌肉会逐渐发生变性、萎缩、纤维化、失去收缩功能。即使后来神经能再生,其功能恢复亦不理想,最终可导致躯体运动功能丧失,使伤者往往丧失劳动能力,不仅影响自身的生存质量,还会给家庭和社会带来沉重的负担^[1]。成体骨骼肌的再生和修复主要依赖于附着在肌纤维上的一类特殊的单核细胞亚群,即卫星细胞。深入探索卫星细胞在增殖和分化方面的生物学特性,对于解释多种肌肉病变特别是失神经后肌萎缩的可能发病机制和寻找有效的治疗方式具有重大意义。本文拟从卫星细胞的表面分子标志物、失神经支配后增殖和分化的变化及体内外各种因素对其增殖分化的影响等方面做一综述。

1 卫星细胞概述

卫星细胞紧密附着于成熟肌纤维,特异性地位于肌纤维基底膜与肌膜之间^[2],正常情况下处于静息状态,在肌肉发生损伤时可被激活,进而增殖和分化,形成具有融合性的肌母细胞。肌母细胞可与已有肌纤维融合,也可互相融合,使肌肉完全再生^[3-4]。个体终生会经过多次骨骼肌纤维再生,但卫星细胞数量仍能保持稳定,这一事实表明,卫星细胞同时

具有自我复制和分化能力,即组织干细胞特性^[5-6]。

卫星细胞是肌源性干细胞的一种。肌源性干细胞异质性较高,具有多向分化潜能,可分为多个亚群,如卫星细胞、侧群细胞等,不同亚群的细胞表面标志物表达、成肌转录因子诱导和体内外增殖特点均存在差异。其中,卫星细胞所占比例最大,是已经得到公认的肌源性干细胞,在成年动物体内负责肌肉的损伤后修复和再生^[7-8]。多项研究显示,从正常小鼠骨骼肌中分离得到的卫星细胞能够在患有肌营养不良的mdx小鼠中存活,一方面增殖保持干细胞数量,一方面分化形成新生肌纤维,修复骨骼肌损伤,增加mdx小鼠的骨骼肌重量和收缩力^[5,9-10]。

2 不同状态卫星细胞的特异性表面分子标志物

卫星细胞的干细胞特性对于成年个体的肌组织损伤修复和再生有着非常重要的意义。为了更好地研究其生物学特性,找到鉴别和分离纯化卫星细胞的特异性标志物至关重要。自1961年卫星细胞首次被发现和描述以来,许多细胞表面蛋白都被认为是卫星细胞的标志分子,包括CD34、Sca-1、M-cadherin和c-met等^[11-13],但由于这些分子也表达于其他间充质干细胞来源的细胞类型,因此特异性并不高。目前已经形成的共识是,在成年啮齿类动物中Pax7(paired-box transcription factor 7)的表达是具有肌源性细胞分化潜

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.01.029

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81071602)

1 北京大学第三医院康复医学科,北京,100191; 2 通讯作者
作者简介:邢华医,女,博士,住院医师; 收稿日期:2014-08-18