

· 综述 ·

骨骼肌萎缩信号通路的研究进展*

朱琪¹ 姚新苗¹ 徐守宇^{1,2,3}

多条信号通路和多种机制共同参与调节了骨骼肌代谢的动态平衡。正常情况下,这些机制相互协作就能对蛋白质合成和降解进行精细的调控。当促使蛋白质降解的因素超过了合成因素,肌肉萎缩就会出现。骨骼肌作为人体的最大器官之一,占据了人体重量的40%^[1]。在肢体制动、长期卧床、激素应用、机械通气等情况下,机体发生一系列变化导致蛋白质合成降低或降解增强。本文对关于控制骨骼肌代谢机制的一些最新研究文献进行综述。

1 Atrogin-1/MAFbx 和 MuRF1 参与调控的肌肉萎缩

骨骼肌蛋白质降解的经典途径分为泛素—蛋白酶体途径和自噬溶酶体途径。而泛素—蛋白酶体途径是由泛素、泛素活化酶E1、泛素结合酶E2s、泛素蛋白连接酶E3s、26S蛋白酶体和泛素解离酶,对靶蛋白的整个降解过程不是单一分离而是一种级联反应^[2]。在ATP—泛素—蛋白酶体途径中,泛素蛋白连接酶E3s是其关键酶,它也理所应当的决定了这条途径的降解速率。而标题中提到的Atrogin-1/MAFbx和MuRF1正好能编码E3s泛素蛋白连接酶。无数实验已然证明IGF1/P13K/Akt是Atrogin-1/MAFbx和MuRF1激活的经典上游途径。而IGF-1对泛素蛋白酶体途径起反向调节作用^[3]。Akt下游的FoxO、Atrogin-1/MAFbx和MuRF1能诱发肌肉分解致肌萎缩^[4]。所以说,IGF1/P13K/Akt被激活后,由于IGF-1的抑制作用会使Akt下游的FoxO、Atrogin-1/MAFbx和MuRF1得不到激活,从而可以防止肌肉萎缩。当肌肉萎缩发生时,IGF1/P13K/Akt途径受阻,转录因子FoxO从细胞质重回细胞核,上调Atrogin-1/MAFbx和MuRF1基因的表达从而形成恶性循环进一步加重肌肉萎缩^[5]。在很多情况下,如:去神经支配、大剂量地塞米松运用、炎性细胞因子治疗、长期制动引发的多种肌肉萎缩都能诱导这两种基因的转录表达上调^[6]。缺失两基因中任一基因的小鼠与同窝出生的野型小鼠相比,前者能抵抗肌肉重量的降低^[6]。

Atrogin-1/MAFbx:包含一种名为SCFs(SKP1-Cullin-F-

box)的结构域,这是E3s蛋白连接酶家族中的一种基本序列。现经证实的MAFbx底物有MyoD和钙神经素^[7]。但是迄今为止,MAFbx能否在骨骼肌萎缩的情况下使蛋白泛素化还不得而知,而对翻译起始因子eIF3-f来说,MAFbx确实能充当E3连接酶的角色^[8]。蛋白质起始因子eIF3-f参与了蛋白质的翻译起始过程,所以不难明白:MAFbx的活动能减少肌肉合成而导致肌肉萎缩。

MuRF1:能编码一种含4个结构域的蛋白质。大多的N-末端结构域都呈环指结构,MuRF1编码的泛素蛋白连接酶的活动恰好需要这种结构,也正是这一结构域才能与调控泛素向底物转移的E2s蛋白结合。MuRF1能定位于肌节^[9],还能与肌球蛋白重链(MyHC)结合并使其泛素化^[10]。随后,据证实,粗肌丝中的肌球蛋白轻链和肌球蛋白结合蛋白C也能被MuRF1分解^[11]。据此推测,MuRF1诱导的肌肉萎缩至少有一部分原因是由于:MuRF1直接攻击肌节粗肌丝造成肌球蛋白分解。

肌肉萎缩中常常可以看到这样一种情况,Akt的激活能抑制MuRF1和MAFbx的转录上调^[12],而MuRF1和MAFbx表达上调需要FOXO的活动和易位,就FOXO3而言,单单它的激活就足以诱导肌萎缩^[13]。

2 几种激素对相关信号通路的调节

2.1 糖皮质激素介导的MuRF1转录激活

糖皮质激素在临床上的广泛应用带来的不良反应不可小觑,它可降低肌肉蛋白合成,加速蛋白分解,是引起肌肉萎缩的主要激素,精细到基因水平来讲,它之所以能引起肌肉萎缩,可能与它能诱导MuRF1和MAFbx表达上调有关。有研究表明,糖皮质激素和FOXO1共同协作诱导MuRF1基因转录^[14]。虽然不同疾病中,引发骨骼肌萎缩的机制不尽相同,但仍有很大一部分共性。慢性肾脏病时高糖皮质激素也是通过激活MuRF1和MAFbx引起骨骼肌萎缩^[15]。败血症一定程度上借助糖皮质激素激活糖皮质受体(glucocorticoid

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.12.027

*基金项目:浙江省自然科学基金项目(LY12H17003);浙江省中医药(中西医结合)重点学科建设计划(2012-XK-A17);国家中医药管理局重点学科建设经费资助项目(国中医药人教发[2012]32号)

1 浙江中医药大学附属第三医院康复医学科,杭州,310005; 2 日本顺天堂大学医学部; 3 通讯作者

作者简介:朱琪,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-07-28

receptor, GR)激发 MuRF1 表达上调^[16]。另外,值得注意的是:KLF15 能上调 MuRF1 和 MAFbx 表达,从而导致肌萎缩^[17]。

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种存在于哺乳动物细胞中的高度保守的蛋白。它能接收上游 AMPK、氨基酸、AKt 分子传递的各种信号并在整合后传递到下游 3 种主要靶蛋白 p70S6K、4E-BP1、eIF4G, 这些靶蛋白是蛋白质合成的重要调控因子, 能激活蛋白质合成^[18]。上述三种靶蛋白中, p70s6k 作用最为重要, 其他两种对真核细胞蛋白质翻译起始过程的作用不可忽视。实验证明 Akt/mTOR/p70s6k 对肌肉生长起促进作用, 肌肉肥大时 Akt1 的磷酸化和表达增加, 而萎缩相反^[19]。Akt/FoxO 通路参与的调节中, TORC1 的激活至少能部分阻滞 MuRF1 和 MAFbx 的转录^[20], 因为氨基酸补给诱导的 TORC1 激活不足以对抗恶病质中的肌肉萎缩, 所以即使有这种效应也作用甚微^[21]。然而, 有试验证明 mTOR 的激活能抑制 GR, 这就说明, 如果能阻滞 mTOR 就能够上调 MuRF1 和 MAFbx 的表达。

TORC2 参与相关信号通路的正反馈调节, 它能使 Akt Ser473 位点磷酸化, 进而能最大化地激活 Akt。近期, Bentzinger 等^[22]认为, RAPTOR 的缺失或敲除会抑制 TORC1 信号, 这样就足以加重肌肉萎缩。mTORC1 能负反馈抑制 Akt 的磷酸化, 所以, 对 TORC1 进行持续刺激就能造成肌萎缩^[22]。这样的负反馈通路之所以能阻滞 Akt, 是因为 mTOR 下游分子 p70S6K 负反馈抑制调节上游分子 IRS 的磷酸化, 进而阻滞了 PI3K 和 Akt 的激活^[23]。结合上面一段可见 TORC1 对骨骼肌调节的双刃剑作用, 一方面它的激活能部分阻滞 MuRF1 和 MAFbx 的转录从而防止肌肉萎缩, 另一方面如果对它持续刺激就能负反馈抑制 AKt 的磷酸化而导致肌肉萎缩。

2.2 血管紧张素 II 与骨骼肌萎缩的关联度

血管紧张素 II 是肾素血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的主要效应分子, 它针对中枢神经系统、肾上腺、血管和肾进行多向调节来维持机体的水钠平衡。除了上述作用外, 从早期的血管内皮功能紊乱到靶器官受损, RAS 对心血管疾病各个阶段都有重要作用, 对于充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF)、肾脏或脑血管疾病的作用也不容忽视^[24]。患有 CHF 和肾病晚期的患者都有恶病质的出现, 而 Ang II 水平也都有升高, 这就说明了 Ang II 可能催发了恶病质^[24]。现已有文献提到血管紧张素转换酶抑制剂能改善 CHF 患者的肌肉萎缩^[25]。另外, 对肥胖小鼠模型施用血管紧张素转换酶抑制剂或对小鼠 RAS 元件进行基因干扰就能防止体重增加, 可能是增加了大脑 Ang II 水平或者上面干预措施降低了小鼠的食欲^[26]。出现差异的原因尚待研究。

Ang II 造成的骨骼肌萎缩包括以下几种机制: Atrogin-1/

MAFbx、MuRF1 编码的 E3 连接酶表达上调、泛素蛋白酶体系统分解蛋白质增加、活性氧含量增高^[27]。蛋白酶体抑制剂 MG132 能阻断 Ang II 诱导的蛋白质降解, 但是溶酶体或钙依赖蛋白酶抑制剂却没有此等作用, 这就说明 Ang II 是通过泛素蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 来实现它诱导蛋白质分解的作用^[28]。基因敲除蛋白磷酸酶 2C-α (protein phosphatase 2C-α, PP2C-α) 能减轻 Ang II 诱导的骨骼肌萎缩^[29]。在糖尿病、禁食和代谢性酸中毒的情况下, UPS 系统的激活需要糖皮质激素, 且 Ang II 灌注能提升糖皮质激素的水平^[30]。另外, Ang II 含量增高引起糖皮质激素反应性的增高时, GR 与 P13K 结合增加, 与 IRS-1 结合减少^[31]。IGF-1 途径是骨骼肌中主要的合成通路, Ang II 灌注能使 IGF-1 表达下调和蛋白质分解增加, 这样情况下的小鼠能降低其血液和骨骼肌中的 IGF-1 和 IGF-1 结合蛋白 IGFBP-2、IGFBP-3 含量^[30]。靶基因 IGF-1 在骨骼肌中的过表达能抑制 atrogin-1/MAFbx 的表达, 还能借助 AKt/FoxO 逆转 Ang II 效应^[32]。Ang II 能显著增加 Atrogin-1/MAFbx、MuRF1 的表达, 而激活 IGF1/Akt/FoxO 通路只能诱导了 Atrogin-1/MAFbx 表达^[33]。总之, Ang II 和 IGF-1 对骨骼肌有着截然不同的影响: Ang II 和糖皮质激素虽然作用机制及信号通路不同, 但结果却有着惊人的吻合, 不管是协同作用还是独立作战, 导致的结果都不容小觑。

3 氧化应激对骨骼肌蛋白代谢的调节

活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS)、-1 价态的氧分子过多的堆积会形成机体的氧化应激状态。ROS 包括单价氧、超氧化物、过氧化物、羟基自由基和次氯酸。几乎机体内所有类型的细胞, 如: 血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核细胞、心肌细胞和骨骼肌细胞等都能产生 ROS。过量的 ROS 能直接损害组织或者刺激机体产生更多的 ROS 从而形成恶性循环。CHF、肢体废用萎缩、动脉粥样硬化、糖尿病和癌症等一些病理状态下氧化应激无一例外都会出现^[34]。现在似乎都认可氧化应激是使蛋白质合成和降解失衡触发肌肉萎缩的罪魁祸首^[35]。但同时也出现了不少反对的意见。

一种观点认为: 氧化应激状态可能以下面几种方式导致骨骼肌萎缩: ①致使钙超载和钙激酶的激活。②激活半胱氨酸蛋白酶继而活化 20S 蛋白酶体系统。③上调小鼠 MAFbx 和 MuRF1 基因表达, 随之, 蛋白酶体活化。另外, 最近发现 p38MAP 激酶作为氧化应激和萎缩骨骼肌中编码泛素蛋白酶体和自噬小体基因之间的桥梁, 能刺激这些基因的表达上调^[27]。④哺乳动物失用性萎缩状态下, ROS 激活转录因子 NF-κB 和 FoxO^[36]。

现今, 部分文献提到萎缩的骨骼肌中有两套氧化剂系统作为主要的 ROS 来源, 即 NADPH 氧化酶和线粒体, 以前者

为主^[27]。用Ang II灌注小鼠一段时间后观察,肌肉中的ROS水平与NADPH氧化酶亚基gp91phox水平平行升高^[37]。据Wei等^[38]证实:Ang II能显著提高NADPH氧化酶的活性和L6型肌管中ROS的生成,而且这些效应能被AT1受体阻滞剂氯沙坦和NADPH氧化酶抑制剂夹竹桃麻素阻断。最新研究还发现,Ang II灌注的动物模型中,骨骼肌中线粒体来源的超氧化物也有增高^[39]。这就说明,Ang II诱导的氧化应激可能导致了小鼠模型的肌肉萎缩,而上段提到的两套氧化剂系统(NADPH氧化酶和线粒体系统)起源的ROS都参与了Ang II诱导的氧化应激。

目前,只有少数的研究着眼于糖皮质激素是否能诱导形成骨骼肌的氧化应激状态,但是针对其他组织的糖皮质激素氧化应激文献倒不在少数。鉴于Ang II和糖皮质激素在诱导骨骼肌萎缩上的密切关系,如果糖皮质激素确实能通过这样的途径来导致氧化应激,这也有利于在肌肉萎缩的治疗上取得惊人的进展。

另一种观点认为:肌肉中缺乏线粒体超氧化物歧化酶的小鼠依然有氧化应激的出现,但是却没有明显的肌肉丢失,说明只有氧化应激还不足以诱导肌肉萎缩,但是氧化应激在肌萎缩过程扮演主角还是配角这一问题还悬而未决^[35]。纵然氧化应激对废用性骨骼肌萎缩作用不容忽视,但其中的因素关系还未完全道明。不同研究小组做相似的实验却得出大相径庭的结果,这就说明研究者的视线应该放在不同物种、不同废用萎缩模型和不同肌肉上,比如实验动物机械通气、肢体制动和上肢悬吊,患者的卧床休息、单侧下肢悬吊这些情况引起的肌肉废用性萎缩都不尽相同^[40]。骨骼肌中有ROS的出现,并且它作为主要的信号参与了肌肉的稳态调节,保证了骨骼肌的正常生理结构和功能。但是ROS在骨骼肌中半衰期很短,直接确定它们的靶物质就有一定困难并且常常会出现偏差^[41]。

氧化应激并不是与所有类型废用性肌萎缩息息相关,同样都是废用性肌萎缩,不同的肌肉和物种内氧化还原程度波动很大。例如:氧化应激很可能与小鼠膈肌萎缩有因果关系,但它是否与HU小鼠比目鱼肌废用性萎缩有关还尚未探明,对腓肠肌相关知识也是了解甚少,至于对人类的作用就更加无从证实了^[40]。有实验研究显示,患者由于机械通气引发的膈肌萎缩有着强而快速的氧化应激出现^[42];而此时四肢萎缩肌肉中的氧化应激程度却弱而缓慢^[43]。

总之,氧化应激对于骨骼肌萎缩的发生确实有着一定的责任,但是二者之间谁为因谁为果或者关系是否密切还有待研究。由于ROS存在的时间短暂,而且可能因为ROS产生的时机、部位和ROS的本质不同有不同的结果。况且不同肌肉、物种、模型在废用性萎缩时氧化应激程度也不相同,相关实验研究中可变因素太多,监测相关变量的手段也有局

限,所以其中原委尚待研究。

4 PGC-1α和线粒体

线粒体的氧化代谢和能量转导路径对骨骼肌功能至关重要,长期肌萎缩另一个主要影响就是线粒体的减少。过氧化物酶体增殖物激活受体-γ共同激活剂-1(PGC1α)能促使线粒体生成之外,还参与慢肌纤维形成、肌肉纤维表型转换等过程。PGC1α与NFAT(活化T细胞核因子)共同参与调节氧化型I型肌纤维的形成^[44]。有研究说,正常水平的PGC1α不能防止萎缩,而PGC1α的过表达能在肌萎缩时保护骨骼肌,可能与FOXO3信号的抑制有关^[45]。AMPK作为一种高度保守的蛋白激酶参与调节很多生理过程。AMPK的激活不仅能借助PGC1α促进线粒体生成,能通过活化TSC-2或使eEF-2失活来抑制mTOR-p70s6k途径,还能衰减mRNA的翻译,这样蛋白质合成减少就是必然结果^[46]。因此急需探明AMPK的激活是否有可能在正调控PGC1α的同时不影响蛋白质合成。因为肌萎缩过程中有大量蛋白质的丢失,所以激活AMPK通路加强抑制蛋白质合成不太符合保护骨骼肌的初衷。

参考文献

- [1] Frontera WR, Ochala J. Skeletal muscle: a brief review of structure and function[J]. Calcif Tissue Int, 2015, 96(3):183—195.
- [2] 倪晓光,赵平.泛素-蛋白酶体途径的组成和功能[J].生理科学进展,2006,37(3):255—258.
- [3] Nystrom G, Pruznak A, Huber D, et al. Local insulin-like growth factor I prevents sepsis-induced muscle atrophy[J]. Metabolism, 2009, 58(6):787—797.
- [4] Léger B, Cartoni R, Praz M, et al. Akt signalling through GSK-3beta, mTOR and Foxo1 is involved in human skeletal muscle hypertrophy and atrophy[J]. J Physiol, 2006, 576(Pt 3):923—933.
- [5] 刘雪云,李高权,徐守宇.废用性肌萎缩的蛋白质合成和降解途径[J].中国运动医学杂志,2013,32(7):654—657.
- [6] Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy[J]. Science, 2001, 294(5547):1704—1708.
- [7] Lagirand-Cantaloube J, Cornille K, Csibi A, et al. Inhibition of atrogin-1/MAFbx mediated MyoD proteolysis prevents skeletal muscle atrophy in vivo[J]. PLoS One, 2009, 4(3):e4973.
- [8] Li HH, Willis MS, Lockyer P, et al. Atrogin-1 inhibits Akt-dependent cardiac hypertrophy in mice via ubiquitin-dependent coactivation of Forkhead proteins[J]. J Clin Invest, 2007, 117(11):3211—3223.
- [9] Pizon V, Iakovenko A, Van Der Ven PF, et al. Transient association of titin and myosin with microtubules in nascent

- myofibrils directed by the MURF2 RING-finger protein[J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 23):4469—4482.
- [10] Clarke BA, Drujan D, Willis MS, et al. The E3 Ligase MuRF1 degrades myosin heavy chain protein in dexamethasone-treated skeletal muscle[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(5):376—385.
- [11] Cohen S, Brault JJ, Gygi SP, et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation[J]. *J Cell Biol*, 2009, 185(6):1083—1095.
- [12] Ruegg MA, Glass DJ. Molecular mechanisms and treatment options for muscle wasting diseases[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, (51):373—395.
- [13] Mammucari C, Milan G, Romanello V, et al. FoxO3 controls autophagy in skeletal muscle *in vivo*[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(6):458—471.
- [14] Zhao W, Qin W, Pan J, et al. Dependence of dexamethasone-induced Akt/FOXO1 signaling, upregulation of MAFbx, and protein catabolism upon the glucocorticoid receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(3):668—672.
- [15] 王会玲,桂志红,许烨,等.CKD时高糖皮质激素通过激活Atrogin-1、MuRF-1引起骨骼肌萎缩[J].中国中西医结合肾病杂志,2010,11(11):953—957.
- [16] Smith JJ, Aversa Z, Alamdari N, et al. Sepsis downregulates myostatin mRNA levels without altering myostatin protein levels in skeletal muscle[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(4):1059—1073.
- [17] Shimizu N, Yoshikawa N, Ito N, et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(2):170—182.
- [18] Herbert TP, Tee AR, Proud CG. The extracellular signal-regulated kinase pathway regulates the phosphorylation of 4E-BP1 at multiple sites[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13):11591—11596.
- [19] Zanchi NE, Lancha AH Jr. Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2008, 102(3):253—263.
- [20] Handayaningsih AE, Iguchi G, Fukuoka H, et al. Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling and IGF-I-induced myocyte hypertrophy in C2C12 myocytes [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(3):912—921.
- [21] Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2014, 49(1):59—68.
- [22] Bentzinger CF, Lin S, Romanino K, et al. Differential response of skeletal muscles to mTORC1 signaling during atrophy and hypertrophy[J]. *Skelet Muscle*, 2013, 3(1):6.
- [23] Tremblay F, Marette A. Amino acid and insulin signaling via the mTOR/p70 S6 kinase pathway. A negative feedback mechanism leading to insulin resistance in skeletal muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(41):38052—38060.
- [24] Werner C, Pöss J, Böhm M. Optimal antagonism of the Renin-Angiotensin-aldosterone system: do we need dual or triple therapy?[J]. *Drugs*, 2010, 70(10):1215—1230.
- [25] Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9363):1077—1083.
- [26] de Kloet AD, Woods SC. Molecular neuroendocrine targets for obesity therapy[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2010, 17(5):441—445.
- [27] Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, et al. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(2):143—147.
- [28] Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10):2322—2332.
- [29] Tabony AM, Yoshida T, Sukhanov S, et al. Protein phosphatase 2C-alpha knockdown reduces angiotensin II-mediated skeletal muscle wasting via restoration of mitochondrial recycling and function[J]. *Skelet Muscle*, 2014, (4):20.
- [30] Brink M, Price SR, Chrast J, et al. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I[J]. *Endocrinology*, 2001, 142(4):1489—1496.
- [31] Hu Z, Wang H, Lee IH, et al. Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(10):3059—3069.
- [32] Yoshida T, Semprun-Prieto L, Wainford RD, et al. Angiotensin II reduces food intake by altering orexigenic neuropeptide expression in the mouse hypothalamus[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(3):1411—1420.
- [33] Schakman O, Gilson H, de Coninck V, et al. Insulin-like growth factor-I gene transfer by electroporation prevents skeletal muscle atrophy in glucocorticoid-treated rats[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4):1789—1797.
- [34] Kaneto H, Katakami N, Matsuhisa M, et al. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2010, (2010):453892.
- [35] Piccirillo R, Demontis F, Perrimon N, et al. Mechanisms of muscle growth and atrophy in mammals and *Drosophila* [J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(2):201—215.
- [36] Dodd SL, Gagnon BJ, Senf SM, et al. Ros-mediated activation of NF-kappaB and Foxo during muscle disuse[J]. *Muscle Nerve*, 2010, 41(1):110—113.
- [37] Zhao W, Swanson SA, Ye J, et al. Reactive oxygen species impair sympathetic vasoregulation in skeletal muscle

- in angiotensin II-dependent hypertension[J]. Hypertension, 2006, 48(4):637—643.
- [38] Wei Y, Sowers JR, Nistala R, et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46):35137—35146.
- [39] Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, et al. Differential requirement for nitric oxide in IGF-1-induced anti-apoptotic, anti-oxidant and anti-atherosclerotic effects[J]. FEBS Lett, 2011, 585(19):3065—3072.
- [40] Pellegrino MA, Desaphy JF, Brocca L, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and disuse muscle atrophy[J]. J Physiol, 2011, 589(9):2147—2160.
- [41] Palomero J, Pye D, Kabayo T, et al. In situ detection and measurement of intracellular reactive oxygen species in single isolated mature skeletal muscle fibers by real time fluorescence microscopy[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(8):1463—1474.
- [42] Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans [J]. N Engl J Med, 2008, 358(13):1327—1335.
- [43] Glover EI, Yasuda N, Tarnopolsky MA, et al. Little change in markers of protein breakdown and oxidative stress in humans in immobilization-induced skeletal muscle atrophy[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2010, 35(2):125—133.
- [44] Tavi P, Westerblad H. The role of in vivo Ca^{2+} signals acting on Ca^{2+} calmodulin dependent proteins for skeletal muscle plasticity[J]. J Physiol, 2011, 589(21):5021—5031.
- [45] Brault JJ, Jespersen JG, Goldberg AL. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha or 1beta overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin ligases, and disuse atrophy[J]. J Biol Chem, 2010, 285(25):19460—19471.
- [46] van Wessel T, de Haan A, van der Laarse WJ, et al. The muscle fiber type-fiber size paradox: hypertrophy or oxidative metabolism?[J]. Eur J Appl Physiol, 2010, 110(4):665—694.

· 综述 ·

功能磁共振成像在脑卒中后失语症康复中的应用

徐丽¹ 黄林¹ 崔微¹ 李静¹ 余茜^{1,2}

在我国人口老龄化社会背景下,脑卒中的发病率、致残率及死亡率呈逐年上升趋势,并已成为中老年人常见的致残性疾病之一。临幊上脑卒中除导致患者的运动功能障碍外,还常常引起不同程度的言语障碍,其发病率约占脑卒中患者的21%—38%^[1]。卒中后失语症的发生不仅对患者的生活造成严重障碍,也极大地影响患者的康复治疗效果,严重危害脑卒中患者的身心健康。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)因其独特的无侵入、无创伤和高分辨率等特点,目前已广泛地应用在卒中后失语的研究中。本文就fMRI在卒中后失语的康复机制及康复治疗中的应用做简要综述。

1 fMRI在脑卒中后失语症患者中的研究

1.1 fMRI对失语症康复机制的研究

脑卒中后失语症患者脑部特定区域的功能发生改变,任务态fMRI是研究这些特定脑区功能很方便且行之有效的手段。通过fMRI检测患者在进行语言任务时特定脑区的激活程度,我们可以有效地判断某特定脑区与语言功能的联系。传统上认为语言中枢位于左半脑的Broca区以及Wernicke区。因此,我们很自然地推论语言功能的损失和康复也主要由左半脑决定。较为早期的研究与经典理论吻合^[4—7],即左脑语言中枢的损伤和代偿决定了脑卒中后失语症患者的语言功能的损失与康复。

另一方面,有一些卒中后失语症的fMRI研究却发现右脑也参与了语言功能。Abo等^[8]通过fMRI研究设计观察患者对视觉文字进行语义处理的能力,证明了右侧半球有促进视觉词汇的处理的能力。Musso、Prabhakaran等^[9—10]也通过研究发现右侧语言镜像区的激活强度与语言功能恢复程度

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.12.028

1 四川省人民医院,成都,610072; 2 通讯作者

作者简介:徐丽,女,主管技师; 收稿日期:2015-11-25