废用性肌萎缩的发生机制及治疗策略*

周永战¹ 陈佩杰¹ 郑莉芳¹ 肖卫华^{1,2}

临床上,因机体患病(如瘫痪、心血管疾病、肌肉拉伤),或治疗措施(如骨折固定)的要求,患者需要长时间的卧床休息和制动,如果不进行康复治疗,极易诱发废用性肌萎缩;随着我国航天事业的迅速发展,失重状态下的废用性肌萎缩也是航天医学亟待解决的问题。有很多研究关注废用性肌萎缩,但废用性肌萎缩的发生机制仍远未完全阐明,且治疗方法也较局限,目前临床上主要采用运动疗法(如抗阻训练、耐力训练等)和电刺激疗法等用于预防和治疗废用性肌萎缩。近年来,随着细胞生物学、分子生物化学、免疫组织化学和电生理学等技术的发展,人们对废用性肌萎缩的机制有了更深入的探索,新的治疗方法也不断涌现。因此,本研究将对国内外最新文献进行全面梳理,对废用性肌萎缩相关机制最新进展进行系统总结,对相关治疗方法及其疗效进行深入分析,以期废用性肌萎缩的临床治疗与实践提供有价值的参考。

1 废用状态下肌肉形态和功能的改变

1.1 废用状态下肌肉形态的改变

废用状态下,肌肉形态结构出现最直接的变化是肌肉萎缩,表现为肌肉质量下降、体积减小、肌纤维横截面积减小以及肌纤维类型发生改变。且同等废用状态下,不同肌群萎缩程度不同^[1]。Urso等^[2]通过固定年轻人(19—23岁)和老年人(63—71岁)的内收肌2周,发现年轻人经历固定后肌肉横截面积(cross sectional area, CSA)没有显著减少(仅减少4%),而老年人肌肉CSA下降了约10%,表明肌肉的萎缩程度与废用模式和年龄等因素有关。在废用状态下,肌纤维类型的变化主要表现为I型慢肌纤维数量减少,II型快肌纤维和混合型纤维数量增多,即出现I型向II型的转变,但肌纤维数量不变^[3]。

废用状态下肌纤维的超微结构也发生变化。对大鼠后肢制动3d后用电镜进行观察,发现肌梭内部肌纤维出现水肿。高倍镜下最明显的改变是胞浆尤其是核周围的线粒体明显增生肿胀,部分梭内肌纤维核膜局部出现膨胀。制动7d

后,肌梭梭囊明显迂回,间质增生,梭内肌纤维直径明显减小,整个肌梭成固缩状。高倍显微镜下最明显的改变是细胞核的退行性改变,核膜迂回内陷,细胞核变性,核周围出现大量的溶酶体样致密物^[4]。

1.2 废用状态下肌肉功能的改变

废用状态下,除了肌肉质量减少,还伴有肌肉力量显著下降。且同等强度的肢体固定比卧床休息和肢体悬挂肌力下降的幅度更大。此外,力量下降幅度远超肌肉质量流失程度^[5]。Trappe等^[6]研究指出,卧床休息84d可使I型肌纤维单位横截面积最大收缩力减少26%,峰值功率降低41%,这可能与肌凝蛋白含量下降有关。废用也能减少细肌丝蛋白的分布密度。Riley等^[6]发现,航天员17d的失重状态可导致比目鱼肌A带重叠区域细肌丝密度减少26%。在功能上的这种变化可能导致肌节结构变弱。废用导致肌腱的力学性能发生改变^[7]。有研究指出,卧床休息90d可使腓肠肌肌腱刚度减少58%^[7]。另外,下肢悬吊2周可使髌腱刚度减小10%,第3周下降的幅度更大(后23d刚度减小29%)^[8]。

废用还可影响运动神经功能,其影响主要发生在皮层和脊髓水平。例如,Clark等^[9]发现,腕关节固定3周,可导致桡侧腕屈肌皮质脊髓的静默期延长。

废用导致肌肉抗疲劳能力发生改变。基于废用可使肌肉能量和血流量发生改变这一前提,目前人们普遍认为,废用可以导致肌肉抗疲劳能力降低。例如,动物研究表明,废用可使肌肉糖原消耗增加,并且降低氧化长链脂肪酸的能力,这与人类卧床休息后肌肉中脂肪酸代谢的关键酶羟酰辅酶A脱氢酶活性降低是一致的^[9-10]。此外,已证实大鼠后肢悬吊可以减弱比目鱼肌内皮依赖性血管舒张功能^[11]。然而,废用如何影响肌肉抗疲劳能力尚存争议,有研究结果表明废用状态下肌肉抗疲劳能力没有变化,另有研究甚至发现废用可引起抗疲劳能力增加^[9,12]。这些研究存在不同的结论可能与废用措施的特异性相关。但纵观这些研究,很少有人直接评估废用实验前后肌肉抗疲劳能力的差异。此外,废用实验

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.11.023

*基金项目:国家自然科学基金项目(31271273;31300975);教育部博士点基金项目(20133156120004);上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(11DZ2261100)资助

1 上海体育学院运动科学学院,上海,200438; 2 通讯作者

作者简介:周永战,男,硕士研究生; 收稿日期:2016-06-26

中肌群之间的不同反应也没有得到充分的探讨。因此,废用与肌肉抗疲劳能力的关系还需进一步研究。

2 废用性肌萎缩发生的机制

2.1 肌肉蛋白质合成与降解失衡

肌肉质量的维持取决于两个过程的平衡:蛋白质的合成率和蛋白质的降解率。目前公认的废用性肌萎缩的本质是蛋白质合成减弱与蛋白质降解增加,即在肌肉萎缩的情况下可出现肌肉蛋白质的净降解。

2.1.1 废用状态下蛋白质合成减弱:有证据表明,在人和啮齿类动物废用模型中,去负荷后肌肉基底细胞蛋白质合成速率立即下降^[13-14]。将人进行短期固定($\leq 14d$),可使股外侧肌质量减少5%—10%^[15]。而Phillips等^[16]研究指出肌肉萎缩时蛋白质降解没有变化而是蛋白质合成减少。另有研究指出,在固定的前14天,丝裂原活化蛋白激酶信号通路(mitogen-activated protein kinase, MAPK)上游信号分子MuRF1或MAFbx表达上调,由于特定底物降解增加,可能有助于肌肉质量流失^[17-18]。但废用状态下肌肉质量下降不完全是由于蛋白质合成降低。虽然已有研究证明无负荷状态下蛋白质的合成率下降,但人们对其下降的细胞机制了解很少。在过去的十年中,人们已证实,在负荷增加时成人骨骼肌生长是受激活的丝氨酸/苏氨酸激酶严格控制,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)能够引起蛋白质翻译起始因子和核糖体的生物合成增加^[19]。鉴于激活的mTORC1在肌肉生长中的重要性,因此推测在无负荷条件下蛋白质合成降低是mTORC1被抑制的结果。此外,Ventadour等^[20]研究认为核糖体的生物合成增加是骨骼肌适应性肥大的关键,但是,废用对核糖体生物合成的影响目前还不得而知。

2.1.2 废用状态下蛋白质降解增强:啮齿类动物废用模型(固定和后肢卸载)相关数据表明,废用期间蛋白质降解作用显著增加,而人类在废用状态下(固定和卧床休息)蛋白质的降解作用至今仍存争议。啮齿类动物和人类的废用模型相比,最主要区别是肌肉萎缩的速度,即啮齿类动物肌肉萎缩发生的速度比人类更快^[16,21]。由于直接测量人体蛋白质降解率比较困难,目前大多数的研究是通过测量与特定的蛋白质降解途径相关的基因推断出蛋白质降解的增加,而很少有人实际测量在废用状态下体内蛋白质降解率。所以,尚缺乏明确证据支持人类废用状态下蛋白质降解过程会加速。

研究表明在废用状态下,骨骼肌中蛋白质的流失与三种蛋白质水解系统直接相关,即:溶酶体蛋白体系、钙活化蛋白体系和泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)。且有研究发现,肌肉发生废用性萎缩时溶酶体组织蛋白酶不会降解像肌原纤维一样的胞浆蛋白,其主要作用是

降解膜蛋白(包括配体、受体、运输蛋白和通道)^[22]。这些被降解的膜蛋白可能是导致萎缩肌肉表型发生改变的重要功能蛋白,但其占肌纤维蛋白质总量比例很小,并不会显著影响肌蛋白的总含量。由于溶酶体蛋白酶并不参与肌原纤维蛋白质的降解,所以组织蛋白酶不可能在骨骼肌废用性萎缩时蛋白质的水解中起主导作用^[23]。UPP是细胞内蛋白质降解的主要途径。UPP是由泛素、泛素活化酶E1、泛素结合酶E2s、泛素连接酶E3s、26S蛋白酶体和泛素解离酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)等组成,其对靶蛋白的降解是一种级联反应过程^[24]。研究显示泛素连接酶E3s是该途径的关键酶,它决定着ATP—泛素—蛋白酶体途径的降解速率和特异性,在引起骨骼肌蛋白分解和肌肉萎缩过程中起至关重要的作用。

近年来研究也发现,钙蛋白酶(Calpain)与废用性肌萎缩的发生有关。由于UPP在蛋白水解过程中不能降解完整的肌原纤维,而是首先激活Calpain,降解膜骨架蛋白,使肌原纤维从细胞骨架上脱落,从而完成蛋白降解,故可认为Calpain是废用状态下骨骼肌蛋白降解的启动子。当骨骼肌出现明显的萎缩时,胞内钙离子水平会明显上升,胞内钙水平的升高会促使Calpain转移至细胞膜上并激活,释放出具有活性的催化亚单位,启动并降解细胞骨架蛋白^[25]。如结蛋白、肌钙蛋白等,继而启动UPP蛋白水解途径,造成肌纤维的损伤。

2.2 肌核数量及作用域的改变

成熟的肌纤维细胞无法进行增殖和分化,肌细胞核对维持骨骼肌稳态和适应性有重要意义。因此对细胞核的作用进行深入分析可能揭示废用状态下肌纤维质量下降的新机制,用来干预或对抗肌肉萎缩。作用域理论认为,每个肌纤维细胞核都支配周围一定的细胞质区域,并且调控蛋白质得生成来维持细胞质的有限区域和结构蛋白在细胞质中有限区域的大小^[26]。此外,快肌和慢肌纤维作用域大小也不同^[27]。Adams等^[28]研究表明,在纤维尺寸正向改变的情况下,如肌肉生长、肥大或超负荷时,肌核数量会随肌纤维体积的增大而增加。虽然作用域理论能够很好地证明肌肉肥大伴随有细胞核增加和细胞核的合并作用,但用肌核数量和作用域的大小解释肌肉萎缩仍难以令人信服。因为废用对细胞核的影响至今我们知之甚少,虽然生物化学和生理学领域的研究已证实细胞核影响肌肉形态,且肌肉形态的改变对细胞核也有影响。但废用性萎缩发生迅速,其发展不是骨骼肌肥厚的逆反应,废用时肌肉功能损失会随时间而改变,而肌纤维的尺寸缩小则发生缓慢^[29]。基于作用域理论和肌肉生长的反应,也许可以推断,肌肉萎缩会伴随有细胞核丢失,并引起作用域大小的改变。但用细胞核数量和作用域的大小解释废用性肌萎缩的发生机制还有待进一步研究。

2.3 线粒体功能改变

线粒体是参与能量生成和信号传递的重要细胞器。骨骼肌是人体含量最丰富的组织,约占人体总质量的50%。此外,骨骼肌是人体最大的蛋白质库,通过分解代谢产生氨基酸,这些氨基酸可被其他组织器官利用,还可以被氧化分解为生命活动提供能量。有研究表明废用状态下,萎缩肌纤维中线粒体出现明显的改变(如线粒体DNA突变增多),若采用合适的方法促进线粒体生物合成,则能减少肌肉减少症等疾病状态下肌肉的萎缩^[30]。目前,已有研究通过转基因手段使促线粒体生物合成基因PGC1 α 过表达,可抑制在禁食和去神经支配状态下肌肉的萎缩^[31-32]。因此表明线粒体功能和数量的改变可能在肌肉萎缩过程中发挥重要作用。

2.4 细胞凋亡增强

近年来,骨骼肌细胞凋亡加速被认为是衰老、肌肉减少症、废用性肌萎缩发生的潜在机制^[33]。肌细胞凋亡可导致个别细胞核(肌核凋亡)和肌浆消失,而不是整个肌纤维死亡^[34]。有研究指出,废用状态下,肌核凋亡在细胞程序性死亡中处于中心地位,且线粒体是导致细胞凋亡的重要调节因素。废用状态下半胱天冬酶依赖的线粒体凋亡通路在肌肉质量下降的过程中被激活^[35]。尽管至今人们对细胞凋亡领域的研究已经取得了重要进展,但一些基本问题仍然没有答案:如细胞凋亡程序的激活和肌肉流失之间有无因果关系,细胞核退化是随机的还是有选择的,线粒体是否随机参与触发细胞凋亡,这个过程是否仅仅发生在受损或不正常的线粒体,细胞凋亡对肌肉流失有什么影响等等。将来的研究应着力于阐明这些尚未解决的问题,这些问题的阐明将有助于开发出更有效的治疗废用性肌萎缩的工具。

2.5 氧化应激水平增强

在废用和许多病理条件下,氧化应激都会增强,而且氧化应激被认为是蛋白质合成和降解失衡并导致肌肉萎缩的主要触发点^[36]。在废用(如瘫痪、骨折等)的开始阶段,由于氧化应激的作用,体内产生的活性氧和自由基可使膜内不饱和脂肪酸大量氧化,形成过氧化脂质,从而破坏膜系统的正常功能,导致线粒体肿胀,溶酶体膜通透性增强等。线粒体功能减退使氧化磷酸化出现障碍,能量产生不足,因而蛋白质合成降低;溶酶体膜破坏释放各种水解酶,使蛋白质分解加强。二者共同作用,使肌肉蛋白质净含量减少,导致肌肉萎缩的发生。

氧化还原酶类可影响蛋白质代谢,如黄嘌呤氧化酶和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶可促进废用骨骼肌中活性氧(ROS)的产生,而ROS产生增多和抗氧化能力下降可加速因废用引起的肌肉萎缩^[37]。进一步研究发现,线粒体是非活动骨骼肌产生活性氧的主要部位^[38],但废用促进线粒体活性氧生成的具体机制至今尚不清楚。

3 废用性肌萎缩的治疗方法

3.1 运动疗法

运动疗法一直是临床预防和治疗肌萎缩的重要方法。许多临床和基础实验已证明,运动能有效防止肌肉萎缩,并促进废用后萎缩肌肉的恢复。目前普遍认为规律合理运动不仅增强肌肉的抗氧化应激能力,抑制肌纤维细胞凋亡及蛋白分解,而且显著增加骨骼肌的体积,稳定肌纤维类型,增加骨骼肌的血液供应。当前较常用的方法有抗阻训练、耐力训练等。

3.1.1 抗阻运动:是一种众所周知的有效刺激肌肉蛋白合成的方法,对于废用性肌萎缩的防治,需重点考虑抗阻运动的强度、持续时间与运动量的关系。已有研究显示,运动量和强度与肌肉蛋白质合成率之间存在相关性,大运动量的抗阻运动对肌肉蛋白的合成有更持久的影响。如单组运动5h后,虽可引起肌肉蛋白合成增加,但与多组运动相比,其增加程度较小,且24h后肌肉蛋白质的合成恢复到基础水平^[39]。另有实验结果表明低强度的大运动量抗阻运动比高强度小运动量募集更多的运动单位,且仅在低强度大运动量的抗阻运动组24h出现肌原纤维蛋白合成的增加^[40]。

3.1.2 耐力训练:可以增加肌肉线粒体氧化酶活性及毛细血管数量,从而增强肌纤维的氧化能力。而不同强度的耐力训练对萎缩骨骼肌的恢复会产生不同的疗效。最新研究表明,耐力训练有抑制氧化应激反应,增加抗氧化系统缓冲ROS能力,保护线粒体以免出现功能障碍,维持肌肉蛋白质的合成,增加过氧化物酶体增殖,活化受体 γ 辅助活化因子(PGC1 α)和热休克蛋白70(HSP70)表达,有助于受损蛋白修复,防止蛋白降解途径活化等多种作用^[41]。因此,合理的耐力训练有助于促进萎缩肌肉形态和功能恢复,是治疗骨骼肌萎缩的一种有效方法。

3.2 物理因子疗法

物理因子疗法中应用最多的是电刺激疗法。研究表明,电刺激疗法对萎缩肌肉有多重功能,低频电刺激不但能够抑制肌纤维横截面积减少及肌肉质量的丢失,而且还能阻止肌肉功能的损失,维持其正常的肌张力和肌紧张^[42]。此外低频电刺激还可使废用后萎缩肌肉内毛细血管密度增加、琥珀酸脱氢酶(SDH)和三磷酸腺苷酶(ATPase)等有氧代谢酶活性增强,促进快肌纤维向慢肌纤维转变,使神经肌肉组织产生兴奋,抑制氧自由基产生,从而预防肌萎缩^[42]。有研究表明,对废用萎缩的肌肉每日进行低频电刺激比隔日低频电刺激有更好的改善效果^[43]。先低频电流刺激后改为高频电流刺激可诱导萎缩肌肉产生非等长收缩,这比单独应用高频或低频刺激的效果更佳。此种刺激还可促进卫星细胞增殖,从而有效避免细胞凋亡。

此外,其他物理因子疗法对废用性肌萎缩也有一定的治

疗效果。例如临床上常见的有针灸、拔罐、振动刺激等,通过兴奋神经—肌肉促进细胞新陈代谢,抑制肌核凋亡,从而有效改善萎缩骨骼肌的形态和功能。温热疗法可以通过提高机体的温度或局部骨骼肌的温度来诱导热休克蛋白表达,提高骨骼肌质量和蛋白含量,减轻肌肉萎缩的程度^[44]。

3.3 营养干预

3.3.1 氨基酸:蛋白质约占人体干重的54%,是组成人体成分中第二多的物质,特别是骨骼肌,含有丰富的蛋白。研究表明,肌肉长时间不用(>10d),虽然肌蛋白分解无明显变化,但肌肉蛋白质周转率和餐后合成率会下降。废用一段时间后,机体对能量的需求下降,可引起食物摄入量下降,膳食蛋白质摄入不足。而通过食物摄入充足蛋白质,有利于刺激肌肉蛋白质合成,维持正氮平衡和肌蛋白净增长^[45]。饭后从饮食中获的蛋白量,能保持肌肉蛋白质合成率升高,维持5h左右,并在餐后2—3小时达到高峰。餐后肌肉蛋白合成增强是维持肌肉质量的关键因素之一^[46]。

有多个研究试图通过补充氨基酸来治疗废用性肌萎缩。有人让受试者卧床休息6—28d,期间补充必需氨基酸(11—50g/d;相当于22—100g/d膳食蛋白质),结果显示与对照组相比肌肉质量丢失和功能下降明显减轻,或废用性肌萎缩完全消失^[47]。Stein等^[48]报道称,6d或14d卧床休息期间,与补充相同剂量的非必需氨基酸相比,每日补充11g支链氨基酸能够明显改善氮储留。当卧床休息28d的健康受试者补充必需氨基酸的剂量达到49.5g/d(16.5g/次,含3.1g亮氨酸,每日3次),能防止肌肉质量下降,并且明显减缓肌力下降的幅度(补充组肌力下降11%,对照组肌力下降23%)^[49]。这些研究为氨基酸营养干预减轻废用性肌萎缩提供了较充分的依据。

3.3.2 抗氧化剂干预:维生素E是自然界中分布最广的抗氧化剂之一,是细胞膜中发现的主要抗氧化剂。除了它的抗氧化活性,维生素E也能促进特定肌肉蛋白基因表达。近年来也有研究表明维生素E可以完全或部分地防止后肢去负荷、固定、神经支配下的啮齿动物模型的肌肉萎缩^[50]。因此,Vit E及其类似物已被广泛地用来防治废用性肌萎缩^[51]。然而,最近有研究指出,维生素E对废用性肌萎缩的保护作用可能是由于其能调节肌肉与蛋白水解有关的基因,其抗氧化功能作用较小^[50]。例如,高剂量的维生素E(60mg/kg体重,每周2次)治疗后,可使热休克蛋白72(HSP72)表达增加,骨骼肌中钙蛋白酶和caspase-3活性下降,这些基因表达的改变可以防止废用性肌萎缩^[50,52]。因此,维生素E虽能防止废用性肌萎缩,但这种保护机制是通过影响基因表达还是通过其抗氧化功能还需要进一步的研究。

另外N-乙酰半胱氨酸作为营养补充剂,也是活性氧的直接清除剂,并能提供半胱氨酸,有利于谷胱甘肽的合成(谷

胱甘肽是一种重要的抗氧化剂)^[53]。研究表明,N-乙酰半胱氨酸对废用性肌萎缩也有一定的治疗作用。去负荷的动物静脉注射N-乙酰半胱氨酸(150mg/kg),可以抑制机体氧化应激,避免钙蛋白酶和caspase-3活化,对废用诱导的隔膜纤维萎缩也有一定的阻断作用。但用N-乙酰半胱氨酸治疗废用性肌萎缩还处在动物试验阶段,其作用途径还不清楚。已有研究表明,在肢体长时间废用期间,线粒体是骨骼肌ROS产生的主要部位^[54]。因此,可以利用线粒体靶向抗氧化剂来预防废用诱导的氧化应激并保护肌肉废用性萎缩。随着人们对废用性肌萎缩机制研究的不断深入,利用抗氧化剂预防和治疗废用性肌萎具有非常不错的应用前景。

3.4 药物治疗

药物治疗也一直是临床治疗废用性肌萎缩的重要手段,目前临床上用于治疗废用性肌萎缩的主要药物有胰岛素样生长因子(IGF-1)、重组人生长激素(rhGH)、抗氧化剂、维生素、促肾上腺激素释放因子2受体(CRF2R)激动剂、糖皮质激素抑制剂及血管紧张素Ⅱ。Zdanowicz等^[55]采用下肢悬吊(HLS)10d构建大鼠废用模型后,以50mg/kg剂量给大鼠服用IGF-1/BP3进行治疗,为了减少IGF-1降低血糖的不良反应,将IGF-1与其内源性结合蛋白(BP3)结合进行干预治疗,与对照组相比治疗组大鼠肌肉蛋白降解明显减少,肌肉蛋白质含量明显升高,肌肉体积密度增大,肌纤维横截面积和肌纤维数量增加。即IGF-1/BP3配方在抑制肌肉蛋白质分解,保持肌肉的蛋白质含量和骨骼肌质量方面有明显作用。近年来,国内也有学者尝试用中药治疗肌萎缩,常用活血药、补益药及祛湿药,如人参、丹参、黄芪、当归、川芎、熟地、桂枝、银杏叶、鹿茸、何首乌等。周岚等^[56]研究发现银杏叶提取物能提高废用性骨骼肌的总蛋白含量、湿重、肌张力及Ca-ATP酶活性,有效治疗废用性肌萎缩。张扬媚等^[23]研究表明黄芪、当归、川芎均可抑制废用状态下快肌向慢肌的转变,抑制废用导致的梭内肌纤维的退行性改变。但这些药物的确切疗效及作用机制仍需进一步研究。

3.5 干细胞移植疗法

目前利用干细胞移植技术治疗骨骼肌萎缩和损伤是再生医学和临床医学研究的热门话题,这也为废用性肌萎缩的治疗开辟了一条新的途径。特别是间充质干细胞(BMSCs)和脂肪来源干细胞(ASCs)对骨骼肌萎缩的治疗具有很高的应用价值。通过间充质干细胞移植治疗肌萎缩已取得了较满意的效果^[57]。如侯晓乐等^[58]研究发现骨髓间充质干细胞移植可提高失神经后骨骼肌湿重和肌纤维横截面积,减少肌细胞凋亡,延缓失神经支配骨骼肌萎缩。

ASCs在体外能稳定扩增数倍,且表现为较低的老化水平;在体内,ASCs则可以直接分化成肌细胞、肌卫星细胞。且ASCs具有分泌多种细胞因子(生长因子、生血管因子等)

和抑制骨骼肌纤维化等多种功能,对促进骨骼肌再生有显著疗效。Liu等^[59]发现,移植FLK-1+脂肪来源干细胞到mdx小鼠骨骼肌,可促进抗肌萎缩蛋白表达,改善mdx小鼠肌肉萎缩状况。不仅如此,Pinheiro等^[60]移植ASCs到mdx小鼠腓肠肌,发现ASCs移植能显著促进萎缩骨骼肌再生。当然,这些研究多数还停留在动物试验阶段,如何将BMSCs和ASCs用于治疗人体废用性肌萎缩,仍需进行大量的研究。BMSCs和ASCs具有分化能力强、来源广泛、方便获取等多种优点,它们在治疗和预防废用性肌萎缩中将发挥重要作用,利用干细胞治疗废用性肌萎缩是将来研究的重点方向。

4 小结

废用性肌萎缩是临床常见的并发症,废用状态下肌肉的形态和功能都会发生明显的变化。探明废用状态下肌肉萎缩的机制进而找出治疗废用性萎缩的有效方法是临床医学、康复医学和航空医学等领域亟待解决的重要问题。肌肉蛋白质合成与降解失衡是目前公认的导致废用性肌萎缩的主要原因。肌细胞核对维持骨骼肌稳态和适应性有重要意义,废用性肌萎缩的发生可能与肌核数量和作用域的改变有关。线粒体是参与能量生成和信息传递的重要细胞器,目前已有研究表明废用状态下肌肉线粒体形态结构都发生明显的改变,因此认为废用性肌萎缩的可能的机制是线粒体功能的改变。另外,最新研究认为废用状态下肌细胞凋亡与氧化还原信号转导途径的改变也是肌肉发生萎缩的潜在机制。随着人们对废用性肌萎缩发生机制研究的不断深入和分子生物学、再生医学的发展,除了运动疗法、电刺激疗法、药物疗法等传统的疗法外,许多治疗废用性肌萎缩的新疗法相继被提出。例如:营养疗法、抗氧化剂疗法等,特别是进入二十一世纪以来,干细胞移植治疗法的提出将为废用性肌萎缩的治疗开辟全新的途径,是将来研究的重点方向。

参考文献

- [1] Psatha M, Wu Z, Gammie FM, et al. A longitudinal MRI study of muscle atrophy during lower leg immobilization following ankle fracture[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 2012, 35(3): 686—695.
- [2] Urso ML, Clarkson PM, Price TB. Immobilization effects in young and older adults[J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2006, 96(5): 564—571.
- [3] 邢国刚, 樊小力, 宋新爱. 废用性肌肉萎缩的研究[J]. *国外医学 物理医学与康复学分册*, 2000, 4: 145—150.
- [4] 赵雪红, 周茜, 樊小力, 等. 后肢制动早期大鼠梭内肌纤维超微结构的改变[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2014, 5: 456—459.
- [5] Trappe S, Trappe T, Gallagher P, et al. Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise [J]. *The Journal of Physiology*, 2004, 557(Pt 2): 501—513.
- [6] Riley DA, Bain JL, Thompson JL, et al. Decreased thin filament density and length in human atrophic soleus muscle fibers after spaceflight [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2000, 88(2): 567—572.
- [7] Reeves ND, Maganaris CN, Ferretti G, et al. Influence of 90-day simulated microgravity on human tendon mechanical properties and the effect of resistive countermeasures [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2005, 98(6): 2278—2286.
- [8] De Boer MD, Maganaris CN, Seynnes OR, et al. Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men [J]. *The Journal of Physiology*, 2007, 583(Pt 3): 1079—1091.
- [9] Clark B C. In vivo alterations in skeletal muscle form and function after disuse atrophy[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2009, 41(10): 1869—1875.
- [10] Baldwin KM, Herrick RE, Mccue SA. Substrate oxidation capacity in rodent skeletal muscle: effects of exposure to zero gravity [J]. *Journal of Applied Physiology*, 1993, 75 (6): 2466—2470.
- [11] Jasperse JL, Woodman CR, Price EM, et al. Hindlimb unweighting decreases eNOS gene expression and endothelium-dependent dilation in rat soleus feed arteries [J]. *Journal of Applied Physiology*, 1999, 87(4): 1476—1482.
- [12] Clark BC, Hoffman RL, Russ DW. Immobilization-induced increase in fatigue resistance is not explained by changes in the muscle metaboreflex [J]. *Muscle & Nerve*, 2008, 38 (5): 1466—1473.
- [13] Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree m G, et al. Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006, 91(12): 4836—4841.
- [14] Lang SM, Kazi AA, Hong-Brown L, et al. Delayed recovery of skeletal muscle mass following hindlimb immobilization in mTOR heterozygous mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e38910.
- [15] Suetta C, Hvid LG, Justesen L, et al. Effects of aging on human skeletal muscle after immobilization and retraining [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2009, 107(4): 1172—1180.
- [16] Phillips SM, Glover EI, Rennie MJ. Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2009, 107(3): 645—654.
- [17] De Boer MD, Selby A, Atherton P, et al. The temporal responses of protein synthesis, gene expression and cell sig-

- nalling in human quadriceps muscle and patellar tendon to disuse [J]. The Journal of Physiology, 2007, 585(Pt 1): 241—251.
- [18] Jones SW, Hill RJ, Krasney PA, et al. Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass [J]. FASEB Journal, 2004, 18(9): 1025—1027.
- [19] Von Walden F, Casagrande V, Farrants AKO, et al. Mechanical loading induces the expression of a Pol I regulon at the onset of skeletal muscle hypertrophy [J]. Am J Physiol-Cell Ph, 2012, 302(10): C1523—C1530.
- [20] Ventadour S, Attaix D. Mechanisms of skeletal muscle atrophy[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2006, 18(6): 631—635.
- [21] Rennie MJ, Selby A, Atherton P, et al. Facts, noise and wishful thinking: muscle protein turnover in aging and human disuse atrophy [J]. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2010, 20(1): 5—9.
- [22] Bechet D, Tassa A, Taillandier D, et al. Lysosomal proteolysis in skeletal muscle [J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2005, 37(10): 2098—2114.
- [23] 孟思进, 余龙江, 李常艳, 等. 废用性肌萎缩中ROS对蛋白质代谢的信号介导作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(2): 156—159.
- [24] 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—657,632.
- [25] 张扬媚, 高云芳. 废用性肌萎缩的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(7): 550—553.
- [26] Pavlath G K, Rich K, Webster SG, et al. Localization of muscle gene products in nuclear domains [J]. Nature, 1989, 337(6207): 570—573.
- [27] Brooks NE, Myburgh KH. Skeletal muscle wasting with disuse atrophy is multi-dimensional: the response and interaction of myonuclei, satellite cells and signaling pathways [J]. Front Physiol, 2014, 99(5):1—14.
- [28] Adams GR, Caiizzo VJ, Haddad F, et al. Cellular and molecular responses to increased skeletal muscle loading after irradiation [J]. American Journal of Physiology Cell Physiology, 2002, 283(4): C1182—1195.
- [29] Burleigh IG. Observations on the number of nuclei within the fibres of some red and white muscles [J]. Journal of Cell Science, 1977, 23:269—284.
- [30] Figueiredo PA, Mota M P, Appell HJ, et al. The role of mitochondria in aging of skeletal muscle [J]. Biogerontology, 2008, 9(2): 67—84.
- [31] Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, et al. Increased muscle PGC-1alpha expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(48): 20405—20410.
- [32] Sandri M, Lin J, Handschin C, et al. PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(44): 16260—16265.
- [33] Marzetti E, Carter CS, Wohlgemuth SE, et al. Changes in IL-15 expression and death-receptor apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle with aging and life-long calorie restriction [J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2009, 130(4): 272—280.
- [34] Dupont-Versteegden EE. Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia[J]. Experimental Gerontology, 2005, 40(6): 473—481.
- [35] Marzetti E, Hwang JC, Lees HA, et al. Mitochondrial death effectors: relevance to sarcopenia and disuse muscle atrophy[J]. Biochimica et biophysica acta, 2010, 1800(3): 235—244.
- [36] Pellegrino MA, Desaphy JF, Brocca L, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and disuse muscle atrophy [J]. The Journal of Physiology, 2011, 589(Pt 9): 2147—2160.
- [37] Powers SK, Smuder AJ, Criswell DS. Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy[J]. Antioxid Redox Sign, 2011, 15(9): 2519—2258.
- [38] Talbert EE, Smuder AJ, Min K, et al. Immobilization-induced activation of key proteolytic systems in skeletal muscles is prevented by a mitochondria-targeted antioxidant [J]. Journal of Applied Physiology, 2013, 115(4): 529—538.
- [39] Burd NA, West DWD, Staples AW, et al. Low-load high volume resistance exercise stimulates muscle protein synthesis more than high-load low volume resistance exercise in young men[J]. PloS one, 2010, 5(8): e12033.
- [40] 张楠楠, 李世昌. 废用性肌萎缩的治疗方法综述[J]. 辽宁体育科技, 2009, 31(2): 46—47,49.
- [41] Wiggs M P. Can endurance exercise preconditioning prevent disuse muscle atrophy?[J]. Front Physiol, 2015, 6: 1—13.
- [42] Sole G, Milosavljevic S, Nicholson HD, et al. Selective strength loss and decreased muscle activity in hamstring injury [J]. The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy, 2011, 41(5): 354—363.
- [43] 杜长亮, 贡建伟. 电刺激对大鼠废用性肌萎缩的抑制作用及调控机制研究[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(1): 42—46, 85.
- [44] Dupont Salter AC, Richmond FJ, Loeb GE. Prevention of

- muscle disuse atrophy by low-frequency electrical stimulation in rats[J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering : a Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2003, 11(3): 218—226.
- [45] Wall BT, Van Loon LJ. Nutritional strategies to attenuate muscle disuse atrophy[J]. *Nutrition Reviews*, 2013, 71(4): 195—208.
- [46] Rennie MJ, Edwards RH, Halliday D, et al. Muscle protein synthesis measured by stable isotope techniques in man: the effects of feeding and fasting [J]. *Clinical Science*, 1982, 63(6): 519—523.
- [47] Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly[J]. *Clinical nutrition*, 2010, 29(1): 18—23.
- [48] Stein TP, Donaldson MR, Leskiw MJ, et al. Branched-chain amino acid supplementation during bed rest: effect on recovery[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2003, 94(4): 1345—1352.
- [49] Paddon-jones D, Sheffield-moore M, Urban RJ, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2004, 89(9): 4351—4358.
- [50] Servais S, Letexier D, Favier R, et al. Prevention of unloading-induced atrophy by vitamin E supplementation: links between oxidative stress and soleus muscle proteolysis?[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2007, 42(5): 627—635.
- [51] Whidden MA, Smuder AJ, Wu M, et al. Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2010, 108(5): 1376—1382.
- [52] Nelson WB, Smuder AJ, Hudson MB, et al. Cross-talk between the calpain and caspase-3 proteolytic systems in the diaphragm during prolonged mechanical ventilation [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(6): 1857—1863.
- [53] Agten A, Maes K, Smuder A, et al. N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(4): 777—782.
- [54] Powers SK, Hudson MB, Nelson WB, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(7): 1749—1759.
- [55] Zdanowicz MM, Teichberg S. Effects of insulin-like growth factor-1/binding protein-3 complex on muscle atrophy in rats[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2003, 228(8): 891—897.
- [56] 周岚, 梅晓云. 黄芪对大鼠膈前肌失神经肌萎缩的防治研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(6): 1083—1087.
- [57] Lin S, Xu L, Hu S, et al. Optimal time-point for neural stem cell transplantation to delay denervated skeletal muscle atrophy [J]. *Muscle & Nerve*, 2013, 47(2): 194—201.
- [58] 侯晓乐, 李爱国, 杨林, 等. 骨髓间充质干细胞移植对失神经肌肉萎缩大鼠的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(5): 391—394.
- [59] Liu Y, Yan X, Sun Z, et al. Flk-1+ adipose-derived mesenchymal stem cells differentiate into skeletal muscle satellite cells and ameliorate muscular dystrophy in mdx mice [J]. *Stem Cells and Development*, 2007, 16(5): 695—706.
- [60] Pinheiro CHD, De Queiroz JCF, Guimaraes-Ferreira L, et al. Local injections of adipose-derived mesenchymal stem cells modulate inflammation and increase angiogenesis ameliorating the dystrophic phenotype in dystrophin-deficient skeletal muscle [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8(2): 363—374.