

335-340

- [5] Opal S M, van der Poll T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock[J]. J Intern Med, 2015, 277(3): 277-293
- [6] Chen X, Wang Y, Luo H, et al. Ulinastatin reduces urinary sepsis-related inflammation by upregulating IL-10 and downregulating TNF- α levels[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(1): 29-34
- [7] Jin C, Wu X, Gu Y, et al. CD95 rs1800682A/G Variant and Tumor Risk in Asians: Evidence from a Meta-Analysis of 36 Case-Control Studies Containing 22 438 Samples[J]. Med Sci Monit, 2015, 27(21): 630-637
- [8] Linder A, Russell JA. An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor [J]. Intensive care medicine, 2014, 40(8): 1164-1167
- [9] Lu B, Li MQ, Cheng SL. Clinical effectiveness of continuous blood purification in combination with ulinastatin in treating thermoplegia [J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2014, 18(22): 3464-3467
- [10] Hao X, Han J, Xing Z. Urinary trypsin inhibitor attenuated inflammatory response of patients undergoing cardiopulmonary bypass by inducing activated Treg cells [J]. Inflammation, 2013, 36(6): 1279-1285
- [11] Chen HM, Huang HS, Ruan L. Ulinastatin attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats[J]. International journal of clinical and experimental medicine, 2014, 7(5): 1483-1489
- [12] Zhou YD, Li HK, Cui YL, et al. The Indications for Hepatectomy for Multinodular Hepatocellular Carcinoma: Experience from a Single Institution[J]. Dig Surg, 2015, 32(2): 82-89
- [13] Kayar Y, ElShobaky M, Danalioglu A, et al. Wernicke encephalopathy in a patient with severe acute pancreatitis [J]. Acta Gastroenterol Belg, 2015, 78(1): 58-59
- [14] Parajuli BD, Shrestha GS, Pradhan B, et al. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II and acute physiology and chronic health evaluation IV to predict intensive care unit mortality [J]. Indian J Crit Care Med, 2015, 19(2): 87-91
- [15] Huang J, Wu Z, Lu S, et al. Soluble B7-H2 as a novel marker in early evaluation of the severity of acute pancreatitis [J]. Lab Med, 2015, 46(2): 109-117
- [16] Minkov GA, Halacheva KS, Yovtchev YP, et al. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis[J]. Pancreas, 2015, 44(5): 713-713
- [17] Cosse C, Sabbagh C, Browet F, et al. Serum value of procalcitonin as a marker of intestinal damages: type, extension, and prognosis [J]. Surg Endosc, 2015, 29(11): 3132-3139
- [18] Gillick K, Elbeltagi H, Bhattacharya S. Waterlow score as a surrogate marker for predicting adverse outcome in acute pancreatitis[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2016, 98(1): 61-66

(上接第 1386 页)

- [29] 牛燕媚,张珊,王天怡,等. Sestrins 与骨骼肌细胞自噬 -- 有氧运动改善胰岛素抵抗机制研究新进展 [J]. 中国运动医学杂志, 2016, 02(13): 181-183
Niu Yan-mei, Zhang Shan, Wang Tian-you, et al. Sestrins and autophagy in skeletal muscle: a new study on the mechanism of aerobic exercise in improving insulin resistance[J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2016, 02(13): 181-183
- [30] 郭琳琦,刘亮,栗树伟,等. 局部注射超声微泡促进 BMP 2 在大鼠体内骨骼肌表达的研究[J]. 中国继续医学教育, 2016, 04(17): 25-26
Guo Lin-qi, Liu Liang, Li Shu-wei, et al. To Study the Local Injection of Ultrasound Microbubble Promote BMP 2 Expression in Rat Skeletal Muscle [J]. China Continuing Medical Education, 2016, 04(17): 25-26
- [31] 徐小仙,熊正英. 紫草提取物有效成分测定及对骨骼肌自由基代谢和抗疲劳能力影响的实验研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 03(21): 444-450
Xu Xiao-xian, Xiong Zheng-ying. Experimental study and effect on skeletal muscle free radical metabolism and anti fatigue ability and determination of effective components of extracts[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2016, 03(21): 444-450
- [32] 李冬晓,李树峰,佟慧丽,等. 利用 CRISPRi 干扰研究 MyoG 和 Myf6 基因对牛骨骼肌卫星细胞分化的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2016, 05(27): 10-11
Li Dong-xiao, Li Shu-feng, Tong Hui-li, et al. The effect of CRISPRi interference on MyoG and Myf6 gene of bovine skeletal muscle satellite cell differentiation [J]. Chinese Journal of Cell Biology, 2016, 05(27): 10-11
- [33] 柯维旺,朱梅菊,朱洪竹,等. 热敏灸对运动大鼠运动能力和心肌、骨骼肌细胞线粒体过氧化损伤的影响[J]. 井冈山大学学报(自然科学版), 2016, 02(10): 83-87
Ke Wei-wang, Zhu Mei-ju, Zhu Hong-zhu, et al. Effect of heat-sensitive moxibustion on sports ability and protecting myocardium and skeletal muscle cell's mitochondria from the damage made by peroxidation in increasing trained rats[J]. Journal of Jinggangshan University (Natural Sciences Edition), 2016, 02(10): 83-87
- [34] 杜丽娟,程令刚,李晨,等. 实时剪切波超声弹性成像技术评估帕金森病患者上肢肌张力的临床研究[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(2): 155-158
Du Li-juan, Cheng Ling-gang, Li Chen, et al. Shear-wave ultrasound elasticity imaging in upper-limb muscle tone in Parkinson's disease [J]. Journal of Capital Medical University, 2014, 35(2): 155-158
- [35] 肖亚军,王宋平. 慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍的相关因素及机制的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 02(15): 340-343
Xiao Ya-jun, Wang Song-ping. Research Progress on the related factors and mechanisms of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 02(15): 340-343

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.07.048

失神经骨骼肌萎缩的研究现状及进展

段斐¹ 张华² 吴越² 姚振威^{2△} 王静²

(1 上海中医药大学附属龙华医院放射科 上海 200032; 2 复旦大学附属华山医院放射科 上海 200040)

摘要: 当今骨科领域,周围神经损伤一直影响着患者疗效。肌萎缩的发生,细胞凋亡导致骨骼肌萎缩,神经-肌肉接头处营养因子的代谢发生障碍,肌卫星细胞的减少,生长因子以及线粒体和各种酶的变化都是失神经骨骼肌萎缩的机制。电刺激法,保护神经元,生长因子,神经植入提高神经再生速度以及被动活动可以有效治疗患者。失神经骨骼肌萎缩的研究进展也趋于完善。

关键词: 周围神经损伤; 失神经骨骼肌萎缩; 现状

中图分类号: R651.3; R746.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)07-1382-05

Current Status and Progress of the Study on Denervated Skeletal Muscle Atrophy

DUAN Fei¹, ZHANG Hua², WU Yue², YAO Zhen-wei^{2△}, WANG Jing²

(1 Department of Radiology; Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China;

2 Department of Radiology; Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 200040, China)

ABSTRACT: Nowadays in the field of orthopedics, peripheral nerve injury has been affecting patients. Muscle atrophy and apoptosis in skeletal muscle atrophy, neuro muscular junction trophic factor of metabolic disorder occurs, reduction of muscle satellite cells, growth factors and mitochondria and a variety of enzyme changes are mechanism of denervated skeletal muscle atrophy. Electrical stimulation method and protect neurons and growth factor, nerve implantation to improve the rate of nerve regeneration and passive activities can be effective in the treatment of patients with. Research progress of of denervated skeletal muscle atrophy also tends to improve.

Key words: Peripheral nerve injury; Denervated skeletal muscle atrophy; Present situation

Chinese Library Classification(CLC): R651.3; R746.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)07-1382-05

前言

在当今骨科领域,周围神经损伤一直是影响患者疗效的重大难题^[1]。近些年来,我国医学领域对神经损伤修复进行了一系列的研究,修复水平已经有了很明显的提高,但是效果仍然是不太令人满意^[2],造成这种结果的原因主要是周围神经损伤^[3]。研究表明,保护神经元、提高神经再生速度以及防治失神经骨骼肌萎缩能够有效的治疗周围神经损伤,如何具体防治周围神经损伤,仍需深入研究^[4]。周围神经损伤作为临床上一种十分常见的疾病。神经病变,血栓形成外伤,血管炎,肿瘤以及糖尿病性的神经病变等疾病均有可能引起周围神经的损伤。近些年,随着显微外科技术的发展,研究发现,即便解剖功能恢复的十分良好,患者最终运动以及感觉功能的恢复仍然是不太理想的,特别是损伤部位在远离神经支配的效应器时,产生的效果会更差,这就给患者以及其家庭带来了沉重的心理情绪以及累累的经济负担^[5]。最近几年,我国的医学领域也逐渐对神经损伤的修复开始进行了一系列的相关研究,在神经的修复水平上已

经有了非常明显的提高,但从修复效果上来看,依然是不太让人满意的^[6]。出现这种问题的原因除了周围神经损伤难以治愈本身外,其中还包括了骨骼肌因为缺失营养导致萎缩的发生,骨骼肌发生了纤维化,坏死,周围神经近端的一些神经元发生变性与坏死以及大脑皮层重组与神经修复的时间等等原因,共同影响了周围神经损伤的修复恢复效果。在其中,临床效果不好一个非常重要的原因就是靶肌肉发生萎缩^[7]。

1 失神经骨骼肌萎缩的机制

1.1 肌萎缩的发生

骨骼肌以靶器官的身份,利用周围神经元进行营养物质的交换。肌肉运动的发生以及肌肉纤维的形成,依赖于周围神经元的正常工作^[8]。周围神经纤维反复分支,最终以突触与骨骼肌相连,连接骨骼肌的神经纤维数量庞大,共同发挥对肌肉的神经支配作用。周围神经损伤后,他所支配的骨骼肌会失去神经支配,进而导致肌肉收缩功能,反应能力的丧失。骨骼肌的体积会逐渐变小,骨骼肌发生萎缩^[9]。同时肌细胞也会发生不同情况的改变,比如肌纤维的截面积,肌湿重以及肌蛋白的含量会发生下降,蛋白质的分解代谢也会增加,研究表明,肌原纤维蛋白占肌纤维蛋白的75%左右,也就是说,骨骼肌发生萎缩的原因主要是肌原纤维蛋白的大量减少,肌肉中肉 Na⁺-K⁺-ATP 酶以及 Ca²⁺-ATP 酶的活性增高,并最终导致骨骼肌坏死,纤维化,丧失生理功能^[10]。因此保护骨骼肌周围神经元,保证骨骼肌的营

作者简介:段斐(1990-),女,研究生,住院医师,从事磷谱方面的研究,E-mail:duanfei0221@163.com

△通讯作者:姚振威(1969-),男,博士,主任医师,从事中枢神经系统病变(主攻鞍区肿瘤和胶质瘤)的研究,E-mail:aocnhnr@126.com

(收稿日期:2016-08-15 接受日期:2016-09-11)

养,维持肌肉纤维的再生是十分重要的机制之一。早期的肌肉移植实验发现,不同失神经时间的肌肉移植,临床疗效与恢复程度不同。失神经时间的长短影响肌卫星细胞数量,数量越少,移植后肌肉的功能越差,导致术后反应不理想。提高神经再生速度作为十分重要的机制之一,能够直接影响神经系统的修复以及肌肉功能的恢复^[1]。

1.2 细胞凋亡导致骨骼肌萎缩

近些年来,不断有研究对细胞凋亡的机制进行了深入的探究,其结果差强人意,研究表明,细胞的凋亡可能与骨骼肌的萎缩有所关联^[2]。有关文献研究了被切断神经的大鼠的面肌,研究发现大鼠面肌的细胞中出现了若干 DNA 碎片。同时有关研究采用流式细胞仪也就是 PI 法以及 Armexin 和 PI 双标记法对周围神经损伤患者进行了检测,研究发现骨骼肌萎缩的发生伴随着细胞凋亡率的提高,同时采用原位末端标记法发现了肌萎缩肌肉中有若干凋亡细胞,同时发现凋亡细胞 Fas 基因的表达明显高于正常细胞,而 Bcl-2 基因的表达则低于正常细胞,以此推测出 Fas 基因的表达诱导了细胞凋亡的发生,Bcl-2 基因导致了肌细胞抑制作用的减弱,两者互相协同的作用导致了细胞的凋亡^[3]。临床上相关的研究表明,神经修复比神经植入具有更好的临床疗效。带血管和神经的肌肉植入,能够通过肌肉-肌肉再生、神经-神经再生以及直接的神经-肌肉再生,重新建立起肌肉与周围可支配神经的联系^[4]。这种治疗方法早在上个世纪就有人使用过,但是最近几年才越来越引起相关学者的重视,并加以研究将其应用于临床治疗。常规的治疗方法只能用于治疗伴行神经供体未损伤的情况,对于高位神经损伤和远距离神经损伤的患者,治疗效果不明显。近年来临床上新兴的治疗骨骼肌萎缩的方法有“感觉神经保护法”和“神经元移植法”。通过提供营养的神经元保护能够有效延缓失神经骨骼肌萎缩的进程^[5]。神经元移植可以有效缩短神经的再生距离,为它所支配的肌肉及时提供营养。早年的大鼠实验将大鼠的运动神经元移植到神经腓肠肌内,取得了较为理想的效果。神经的移植极大的缩短了神经元与肌肉的距离,产生延缓肌肉萎缩的效果。物理疗法也是目前较为热门的治疗方法,腺苷以及各种化学离子的作用,是导致肌肉萎缩的直接原因。有研究表明,锻炼能够有效提高肌肉中的 Na 酶等正调节酶的活性,同时减轻肌肉的高钾状态,延缓肌肉疲劳。肌肉锻炼能够有效提高细胞产生 ATP 的能力,对于提高肌肉耐力以及改善肌肉细胞供能有很大的帮助。电刺激疗法是通过促进线粒体功能,改善肌肉细胞的供能的一种方法,具有保护酶活性的作用。细胞凋亡是指细胞的程序性死亡,临床研究表明,细胞凋亡机制在骨骼肌萎缩中起着重要的作用。失神经骨骼肌萎缩中关于细胞凋亡的研究,越来越引起临床医学的重视。萎缩肌肉中的肌细胞由于缺乏神经支配,均以凋亡的方式死亡。研究表明,细胞核的进行性下降与萎缩肌细胞的凋亡存在直接联系,临床检测发现,这些细胞核大多数位于肌卫星细胞,且已经处于凋亡早期^[6]。

1.3 神经-肌肉接头处营养因子的代谢发生障碍

骨骼肌作为周围神经的靶器官,受到周围神经的支配和调节,才能使肌肉的功能正常维持。神经纤维突触连接的区域被称作运动终板^[7]。运动终板功能发生作用完全依靠神经支配以及电冲动,周围神经在发生损伤后,电镜发现大部分运动终板发生严重破坏,少量运动终板平台的高度降低,面积发生缩小。研究表明,运动终板功能的恢复与骨骼肌功能的恢复息息相

关。研究认为,神经修复的最佳时机是在运动终板功能退变尚且不明显的时候,因为运动终板是神经-肌肉连接点,当运动终板功能退化,神经-肌肉之间营养因子的运输会发生严重障碍,严重影响了患者神经的正常修复。营养因子多种多样。研究表明,睫状神经因子是一种非常重要的肌肉营养因子,其不仅对神经有营养作用,对肌肉同样具有营养作用,其次,表皮生长因子、碱性成纤维生长因子、转化生长因子等均具有肌肉营养作用。这些营养因子时刻调节着肌细胞的分裂、分化,维持肌细胞的正常功能运行。

1.4 肌卫星细胞的减少

肌卫星细胞其实就是肌组织的干细胞,同时作为一种肌细胞的储备潜能细胞,它能够转化为肌细胞,保证肌组织的正常功能,对神经的再生,提高神经再生速度中起到了至关重要的作用。相关研究表明,当肌纤维坏死后,肌卫星细胞会继发性的转化为肌纤维,保持肌组织功能的正常运行,表明肌卫星细胞的含量变化很大可能影响着骨骼肌萎缩情况的发生。随着细胞学的发展与进步,肌卫星细胞作为肌细胞的前体,越来越引起临床研究的重视。肌卫星细胞存在于肌肉的运动终板,直接与骨骼肌细胞相连。它的数量密切反应着肌肉的活性,相关学者认为,肌卫星细胞的数量是影响骨骼肌再生能力的一个重要原因。国外有学者证实,骨骼肌萎缩早期会有一段时间的缓和期,此时的肌肉能力相对较好,经检测发现此时的肌卫星细胞数量持续增长,之后肌肉功能再度退化时,肌卫星细胞数目也随之迅速下降。这些研究都证实了肌卫星细胞数量的多少对于肌肉细胞功能有着直接的影响。为了验证肌卫星细胞的具体作用机制,国外学者进行了有针对性的大鼠实验,结果表明肌卫星细胞的数量直接影响肌肉周围神经的再生以及肌肉功能的恢复,这一研究为肌卫星细胞在骨骼肌萎缩中的作用机制提供了十分有力的证据^[8]。

1.5 生长因子

研究表明,转化生长因子能够对肌卫星细胞的增殖和分化产生极大的抑制作用,而成纤维细胞生长因子则对转化生长因子有着抑制的作用。相关研究推测,失神经可能激活蛋白水解酶,导致了成纤维细胞生长因子的释放,抑制了转化生长因子,从而导致肌卫星细胞增殖。而胰岛素生长因子则是维持了肌细胞的正常发育生长,影响到神经的再支配作用。临床研究已经证实,成纤维细胞生长因子具有促进肌卫星细胞分裂、增殖的作用。它在一定程度上提高了蛋白质水解酶的活性,抑制细胞内转化生长因子的作用,从而促进了肌卫星细胞的增殖。细胞内多种酶相互作用,共同维持肌肉的再生,帮助肌肉再获神经支配。

1.6 线粒体和各种酶的变化

研究表明,肌原纤维蛋白占肌纤维蛋白的 75%左右,也就是说,骨骼肌发生萎缩的原因主要是肌原纤维蛋白的大量减少,肌肉中肉 Na-K-ATP 酶以及 Ca-ATP 酶的活性增高,并最终导致骨骼肌坏死,纤维化,丧失生理功能。相关研究推测,失神经可能激活蛋白水解酶,导致了成纤维细胞生长因子的释放,抑制了转化生长因子,从而导致肌卫星细胞增殖。在一定程度上提高了蛋白质水解酶的活性,抑制细胞内转化生长因子的作用,从而促进了肌卫星细胞的增殖。细胞内多种酶相互作用,共同维持肌肉的再生,帮助肌肉再获神经支配。电刺激疗法是通过促进线粒体功能,改善肌肉细胞的供能的一种方法,具

有保护酶活性的作用。

2 失神经骨骼肌萎缩的治疗现状

2.1 电刺激法

电刺激是临床上防治神经损伤患者发生骨骼肌萎缩的一种常用方法,它的机制是诱发肌肉被动性的收缩,以此来促进患者血液的循环;改善血液流通,有效的将肌肉代谢有害物质的堆积情况解决,以此来影响骨骼肌萎缩的发生。骨骼肌周围神经损伤,导致骨骼肌失去支配动力,是导致失神经骨骼肌萎缩的直接原因。由于缺乏相应的神经结构为骨骼肌提供营养,骨骼肌细胞无法完成正常的分裂分化活动,导致肌肉功能的退化。神经一旦损伤,自我修复和再生是十分缓慢的,在神经自我修复的漫长过程之中,不可避免的会发生肌肉萎缩。在早期的动物实验中,对于肌肉萎缩的研究取得了一定的进展,但是难以应用于临床实践。目前临床上关于骨骼肌萎缩的研究已经越来越成为研究的热点,关于骨骼肌萎缩的防治的探索也越来越多。电刺激疗法是通过促进线粒体功能,改善肌肉细胞的供能的一种方法,具有保护酶活性的作用。电镜下可以观察到骨骼肌神经与肌肉接头处的运动终板损伤,详细分析神经结构的营养运输障碍。骨骼肌失神经损伤后,肌卫星细胞起了重要的肌再生作用。动物实验表明,肌细胞的凋亡与细胞内的线粒体具有密切的关系。研究表明,神经肌肉电刺激可以根据频率以及脉冲的不同,作用于失神经骨骼肌,对骨骼肌产生不同的中枢效应与周围效应^[19]。

2.2 保护神经元

神经元能够良好的发挥肌肉的营养作用,是神经的根本,神经修复术要尽量保护神经元,当神经元发生损坏时,可以将胚胎运动神经元移植到失神经骨骼肌,失神经肌肉以及肌点前支配神经中,均能够有效成活。神经元的存在能够有效恢复患者骨骼肌肌力,有效延缓肌肉萎缩^[20]。

2.3 生长因子

胰岛素生长因子是神经-肌肉的重要营养因子,其水平的高低对骨骼肌萎缩有着一定的抑制作用,有关研究对大鼠失神经所支配腓肠肌模型原位注射胰岛素生长因子进行研究,结果发现,局部注射胰岛素生长因子能够有效的抑制骨骼肌萎缩情况的发生。除此之外,表皮生长因子、碱性成纤维生长因子、转化生长因子、睫状神经因子以及血小板源性生长因子等均能有效地抑制骨骼肌萎缩的发生^[21]。

2.4 神经植入提高神经再生速度

周围神经损伤是骨骼肌萎缩发生的根本原因,提高神经再生速度无疑是治疗肌萎缩最直接最有效的方式。运动神经植入术作为一种国内外学者均十分重视的治疗失神经肌萎缩的方法,无疑会受到多方面的关注研究。近年来,运动神经植入术在防治失神经骨骼肌萎缩方面,取得了令人满意的成绩。它的核心思想是通过神经移植与缝接,使骨骼肌重新获得动力。被移植的神经通过再生,逐渐形成神经网络,重新支配肌肉的活动。研究表明将神经血管束移植成功的修复效果要明显好于单纯的运动神经植入。这样可以有效的提高神经的再生速度。除此之外,有关研究还发现将感觉神经近端与运动神经远端相吻合会为失神经骨骼肌提供一定的,以此来延缓骨骼肌的萎缩^[22]。

2.5 被动活动

临床研究表明,一些简单的被动活动可以将瘫痪肌肉进行拉伸和缩短,能够有效的促进肌肉的血液循环,将血液中的营养物质分散到周围肌细胞中;在另一方面,被动活动还可以保持肌肉的弹性,放置关节的僵硬以及骨质的破坏,为神经的再生打好基础^[23]。每天的被动活动越早越好,时间越长越好,确保达到最佳的疗效。

临床上关于骨骼肌萎缩的防治,近年来取得了较大的进步。神经移植术对于防治大肌肉的萎缩效果显著,但是对于小肌肉的治疗上,仍然存在很多的不足。研究表明,失神经骨骼肌萎缩在两个月内萎缩速度较快,此时即使肌肉重获周围神经支配,也不可能完全恢复。手术治疗与电刺激治疗结合的方法是目前最常见的临床治疗手段,虽然不能改变肌肉萎缩的发展方向,但是能够有效延缓肌肉萎缩的进展,提供神经再生的条件同时提高肌肉再生的能力。近年来,关于肌肉移植的临床研究发现,肌肉碎片的移植使得肌肉卫星细胞得以再生,显著提高了患者术后的恢复能力^[24]。

综上所述,周围神经损伤的研究主要包括三个方面,即保护神经元、提高神经再生速度和防治失神经骨骼肌萎缩。其中任何一个环节延缓或发生了不可逆性损害均将影响肢体功能的康复,从而最终影响疗效。临床上关于失神经骨骼肌萎缩的研究已经呈现出多角度多方面。由于骨骼肌萎缩的发生机制十分复杂,是内外多因素共同作用的结果,因此目前仍然不能明确其完整的发生机制。目前临床上关于骨骼肌萎缩的防治工作,已经取得了较大的进展,但在防治细胞凋亡和改善微循环方面还存在很多的不足。

3 失神经骨骼肌萎缩的研究进展

3.1 失神经骨骼肌萎缩研究的意义

周围神经损伤主要的治疗环节之一就是失神经骨骼肌萎缩的治疗和预防,这直接关系到周围神经的恢复和手术的预后。在这一方面,国内外的很多学者也进行了相关一系列的研究,但是在能量的代谢方面,相关学者做的研究非常少而且大多为离体的有创实验,各项研究结果所取得的临床效果具体来看都不是很明显,而且不太让人满意^[25]。因此,对失神经骨骼肌的退变、修复的一些客观规律进行进一步探索,并及时的对其进行早期的、有效的检测以及评价是非常有必要的,同时,这也对周围神经损伤术前如何选择合适正确的治疗方案、术后疗效的评价以及有效地降低患者伤残率具有非常重要的意义^[26]。

3.2 失神经骨骼肌萎缩评估工具介绍

在目前,肌电图应用于评估失神经骨骼肌的变化,是主要的诊断方法。但是肌电图是属于有创检查,评价是非常粗略的,难以观察到深部肌肉的肌肉,并且肌电图发现异常最早要在失神经骨骼肌发生改变的3天后,这种情况将导致发现明显比靶肌肉的病理改变要滞后,不能对损伤早期以及复杂德损伤进行全面的、有效的评价。肌电图已经远远不能满足显微外科观察外周神经肌肉的病变需要。

B超检查是一种方便快捷、无创而且价格非常便宜。研究发现,在声像图上失神经所支配的肌肉为高回声表现,其回声高低与失神经所支配时间呈现出成簇的短线状回声表现,其伴

或者不伴有强光斑,研究发现,失神经支配的时间越长,表现的越明显,但是B超检查并不能量化骨骼肌内出现的高回声影,而且B超检查得结果非常容易受到操作者经验的影响^[27]。

MRS结合磁共振成像与波谱的一些优点,会以波谱曲线的一些形式来表示出MRI上感兴趣区间里物质代谢的相关变化,会得到一个解剖形态与代谢改变的综合诊断,在磁共振成像的基础上,这是又一种新型功能分析的诊断方法。化学中有一部分原子核经常被为人们所利用,他们是: ^1H 、 ^{11}B 、 ^{13}C 、 ^{17}O 、 ^{19}F 、 ^{29}Si 、 ^{31}P 。在这其中, ^{31}P MR检测的方法具有分辨率高迅速准确、选择含磷化合物具有唯一性、 ^{31}P 的测定排除其他元素对其的干扰等优点,成为最早应用于人体的波谱技术^[28]。

MRI能够明显的显示出失神经骨骼肌异常的改变范围与程度,研究发现,MRI在T2像与脂肪抑制序列中有着高信号的明显表现^[29]。相关研究表明:肌电图与失神经骨骼肌T2WI上的肌肉信号异常情况有着比较好的相关性,可以在肌电图异常前早期进行临床诊断,从而检测出失神经骨骼肌的异常情况,进而预测到发生神经损伤的部位以及其是否存在。特别是在多阶段、多根的神经根损伤且位置较深或者是肌肉受累时,MRI能够明确的显示出失神经骨骼肌异常的改变范围与程度。所以,在未来,在神经肌肉病变领域中,MRI将会拥有一个十分广阔的前景^[30]。

3.3 ^{31}P 磁共振波谱在检测失神经骨骼肌萎缩应用介绍

峰值、MR频谱、峰面积、半高宽等均是 ^{31}P -MRS的特征参数,研究表明,化学位移大小采用的是共振频率的百万分之一来表示; ^{31}P -MRS图谱横坐标作为共振峰得位置,纵坐标用来表示代谢产物的信号强度。 ^{31}P -MRS的图谱主要显示的是7种磷代谢物,其中包括PDE、PCr、PME、 γ -ATP、 α -ATP、 β -ATP;PME表示的是磷酸单酯,它的峰面积变化反映的是细胞膜的相关代谢;PDE表示的是磷酸二酯,它是磷脂最终分解的产物;PCr是一种高能磷酸盐的储存形式,它的含量多少反映的是组织的能量状态的变化;ATP共包括 α 、 β 、 γ 3个共振峰,ATP水平主要指标是采用 β 峰来表示^[31]。

^{31}P -MR通过磁共振现象以及化学位移德作用来区分化合物中不同的分子,他们在不同位置所形成得不同峰值。研究发现,峰下面积同特定频率德原子核共振数目是成正比例关系的,这就可以明显的反映出代谢物的浓度,进而可以用来进行定量分析。近些年来,相关研究越来越重视 ^{31}P MRS的研究,其定量分析的准确可靠是 ^{31}P MRS从基础研究延伸到临床应用过程中的一个重要的前提保证^[32]。

在生物医学方面, ^{31}P -MRS受到非常特别的重视,造成这种情况发生的原因不仅仅是因为 ^{31}P 天然的丰度高及 ^{31}P 在细胞当中的含量高,而且还因为在生物体内, ^{31}P 化学位移的范围宽,非常有利于MR的检测^[33]。并且在生物体内,大部分的分子都含有磷原子(^{31}P),在组织代谢研究中含磷化合物扮演着非常的重要作用,例如参与到正常与疾病状态下,生物体的能量代谢以及生物膜相关磷脂的代谢。近些年来, ^{31}P -MR越来越多的参与到各种疾病的研究当中, ^{31}P -MRS的优势在于其无损伤、易重复,而且能在短时间内对谱线进行连续的记录,进而动态观察到能量的代谢变化^[34]。

对MRS数据处理技术进行发展应用,对无关信号干扰进

行消除,将感兴趣波谱信噪比与分辨率进行提高,是准确分析特定疾病以及特定组织MRS数据关键的步骤。在目前,MRS的研究均利用到不同MRS数据处理的技术。在大量研究的表面,7T代表着高信噪比与高光谱分辨率,这就意味着成像质量的更高与代谢物分辨率的更强,代表我们可以在数据中找到更加准确可靠的信息。所以,7T高场强MRI渐渐地被应用在动物与人的研究中,越来越广泛^[35]。

肌肉组织位于生物体表,相对较为均匀,且其高能磷酸化化合物的含量高,是进行磷谱研究最为理想器官。在保证7T的高场条件下,应用 ^{31}P 磁共振波谱(^{31}P -MRS)对大鼠骨骼肌失神经后的不同时间点的能量代谢以及PHi变化进行评估,应用外标法进行定量性分析,对失神经骨骼肌能量的代谢变化规律进行探讨,这为临床实践得指导、预防肌肉得萎缩提供了一些代谢方面的理论依据。

4 小结与展望

多方面因素的共同作用是导致患者失神经骨骼肌萎缩的重要原因。通过电刺激法,保护神经元,生长因子,神经植入提高神经再生速度以及被动活动可以修复损坏的运动神经,有效治疗患者。当前的医疗技术水平还没有完全有效的治疗对策,但对周围神经损伤进行早期的干预和治疗,可以极大促进患者的恢复。在未来,基因技术、生物学和组织工程学的进一步发展,可以对失神经骨骼肌萎缩的发病原因有更深入的认识,从而探索出有特效的手术方法,寻求一个可靠的基因载体控释系统,进一步提高周围神经损伤的修复水平。

参考文献(References)

- [1] 吴珍元,黄英如,李沿江,等.低强度脉冲超声波对大鼠失神经骨骼肌萎缩的影响[J].中国矫形外科杂志,2015,23(7):2191-2197
Wu Zhen-yuan, Huang Ying-ru, Li Yan-jiang, et al. The effect of low intensity pulsed ultrasound on denervated skeletal muscle atrophy in a rat model[J]. Orthopedic Journal of China, 2015, 23(7): 2191-2197
- [2] 秦春耀. RNA 干扰 MuRF1 基因延缓大鼠失神经骨骼肌萎缩[D].山西医科大学,2015
Qin chun-yao. RNA interferes with MuRF1 gene to delay the atrophy of skeletal muscle in rats[J]. Shanxi Medical University, 2015
- [3] 张鉴. RNA 干扰介导的 FOXO3a 基因下调延缓大鼠失神经骨骼肌萎缩[D].山西医科大学,2015
Zhang Jian. RNA interference mediated down-regulation of FOXO3a gene in rat skeletal muscle atrophy in rats[D]. Shanxi Medical University, 2015
- [4] 马书杰,严隽陶,黄品贤.推拿手法防治失神经骨骼肌萎缩的实验研究[J].江苏中医药,2014,11(12):79-81
Ma Shu-jie, Yan Jun-tao, Huang Pin-xian. Experimental study on the prevention and treatment of skeletal muscle atrophy with massage manipulation [J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2014, 11(12): 79-81
- [5] 刘磊.电刺激对失神经骨骼肌萎缩中核因子-kB、肌肉环状指蛋白-1表达变化的影响[J].北方药学,2013,8(18):81
Liu Lei. Electrical stimulation of denervated skeletal muscle atrophy of nuclear factor -kB, muscle ring finger protein -1 expression changes[J]. Journal of North Pharmacy, 2013, 8(18): 81

- [6] 裴艳宏,刘坤祥.黄芪与丹参联合对大鼠失神经骨骼肌萎缩的作用[J].中国医学工程, 2013, 09(31): 5-6+8
Pei Yan-hong, Liu Kun-xiang. Effect of astragalus root and Salvia miltiorrhiza on the atrophy of skeletal muscle in rats[J]. Chinese Medical Engineering, 2013, 09(31): 5-6+8
- [7] Caroni P. Activity-sensitive signaling by muscle-derived insulin-like growth factors in the developing and regenerating neuromuscular system[J]. Ann NY Acad Sci, 2013, 692(23): 209-222
- [8] Wineski LE, von Deutsch DA, Abukhalof IK, et al. Musclespecific effects of hindlimb suspension and elenbuterol in mature male rats [J]. Cells Tissues Organs, 2014, 171(2): 188-198
- [9] Stein T. Protein turnover in atrophying muscle: from nutritional intervention to microarray expression analysis [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2013, 6(1): 95-102
- [10] Rodrigues AD, Schmalbruch H. Satellite cells and myonuclei in long-term denervated rat muscle[J]. Anat Rec, 2015, 243(4): 430-437
- [11] Carlson BM, Billington L, Faulkner JA. Studies on the regenerative recovery of long-term denervated muscle in rats [J]. Restor Neurol Neurosci, 2015, 10(1): 77-84
- [12] Tews DS, Goebel HH, Schneider I, et al. DNA fragmentation and expression of apoptosis related proteins in experimentally denervated and reinnervated rat facial muscle [J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2013, 23(2): 141-149
- [13] Kanya F, Tajima T. Effect of electrostimulation on denervated muscle [J]. Clin Orthop Res, 2014, 283(2): 296
- [14] Maltin CA, Reeds PJ, Detday MI, et al. Inhibition and reversal of denervation-induced atrophy by the p-agonist growth promoter, clenbuterol[J]. Biosci Rep, 2015, 7(6): E152-155
- [15] Hynes NM, Brain JR, Lissman A. Preservation of denervated muscle by sensory protection in rats [J]. Reconstruct Microsurg, 2014, 13 (7): 337-343
- [16] 裴艳宏,刘坤祥.黄芪丹参联合应用可延缓大鼠失神经骨骼肌萎缩[J].解剖学报, 2014, 2(3): 278-282
Pei Yan-hong, Liu Kun-xiang. Role of Huangqi combined with Danshen in the denervated skeletal muscle atrophy [J]. Acta Anatomica Sinica, 2014, 2(3): 278-282
- [17] 冯小宁,李永平,贾英伟,等.微RNA与失神经骨骼肌萎缩[J].国际骨科学杂志, 2013, 3(22): 154-156
Feng Xiao-ning, Li Yong-ping, Jia Ying-wei, et al. Micro RNA and skeletal muscle atrophy [J]. International Journal of Orthopaedics, 2013, 3(22): 154-156
- [18] 王会玲,张丽萍,张金元,等.肌卫星细胞功能异常在慢性肾脏病骨骼肌消耗中的机制 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(3): 241-245, 255
Wang Hui-ling, Zhang Li-ping, Zhang Jin-yuan, et al. Chronic kidney disease caused muscle satellite cell dysfunction induced muscle atrophy [J]. Chinese Journal of Nephrology Dialysis & Transplantation, 2010, 19(3): 241-245, 255
- [19] 陈飞,李保龙,高峰,等.神经束植入及甲钴胺治疗失神经骨骼肌的实验研究[J].海南医学, 2013, 14(15): 2036-2039
Chen Fei, Li Bao-long, Gao Feng, et al. Experimental study of nerve tract implantation combined with Methylcobal in denervated skeletal muscle[J]. Hainan Medical Journal, 2013, 14(15): 2036-2039
- [20] 赵文勇,万立华,栗永萍,等.神经断离处移植间充质祖细胞延缓骨骼肌萎缩[J].基础医学与临床, 2013, 8(44): 971-975
Zhao Wen-yong, Wan Li-hua, Su Yong-ping, et al. Delay of skeletal muscle atrophy after transplantation of mesenchymal progenitor cells into transected position [J]. Basic & Clinical Medicine, 2013, 8(44): 971-975
- [21] 吴珍元,黄英如,冼华,等.电针对失神经骨骼肌萎缩及纤维化的影响[J].中国康复医学杂志, 2016, 02(11): 177-182
Wu Zhen-yuan, Huang Ying-ru, Xian Hua, et al. Effects of electroacupuncture on denervated skeletal muscle atrophy and muscle fibrosis [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 02(11): 177-182
- [22] 徐鹏,王涛,冯露,等.高强度聚焦超声建立骨骼肌失神经萎缩动物模型的研究[J].重庆医科大学学报, 2010, 35(1): 48-50
Xu Peng, Wang Tao, Feng Lu, et al. Experimental study On the establishment of skeletal muscle denervated atrophy models by high intensity focused ultrasound[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2010, 35(1): 48-50
- [23] 黎庆钿,张培训,殷晓峰,等.反式端侧缝合寄养对大鼠失神经骨骼肌的保护作用[J].北京大学学报(医学版), 2014, 05(13): 756-759
Li Qing-tian, Zhang Pei-xun, Yin Xiao-feng, et al. Nerve baby-sitter in reverse end-to-side neurotaphy preserves the structure of denervated muscle in rats[J]. Journal of Peking University(Health Sciences), 2014, 05(13): 756-759
- [24] 郭汝宝,严隽陶,张喜林,等.推拿手法对家兔骨骼肌失神经支配后肌萎缩及卫星细胞增殖的影响[J].中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(4): 261-264
Guo Ru-bao, Yan Jun-tao, Zhang Xi-lin, et al. The effects of tuina on muscle atrophy and muscle satellite cell proliferation after denervation [J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2013, 35(4): 261-264
- [25] 李博雅,房栋栋,阎坚强.乳酸与骨骼肌运动性疲劳关系的研究进展[J].医学综述, 2016, 04(10): 640-643
Li Bo-ya, Fang Dong-dong, Yan Jian-qiang. Research Progress of Correlation between Lactic Acid and Skeletal Muscle Fatigue [J]. Medical Recapitulate, 2016, 04(10): 640-643
- [26] 张磊.异丙肾上腺素通过 NF-kappaB 通路延缓失神经骨骼肌萎缩[D].山西医科大学, 2010
Zhang Lei. Delayed denervation skeletal muscle atrophy by NF-kappaB pathway[D]. Shanxi Medical University, 2010
- [27] 刘剑,吴明晃,山秀杰,等.利拉鲁肽对高脂饲养大鼠骨骼肌脂质沉积及骨骼肌超微结构的影响[J].中华老年心脑血管病杂志, 2016, 02(7): 182-184
Liu Jian, Wu Ming-hao, Shan Xiu-jie, et al. Effect of liraglutide on lipid accumulation and skeletal muscle ultrastructure in rats fed with high-fat diets [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2016, 02(7): 182-184
- [28] 刘宇,肖卫华,罗贝贝,等.急性骨骼肌钝挫伤修复过程及 MyoD、Myogenin 变化的实验研究 [J]. 中国运动医学杂志, 2016, 02(9): 152-157+125
Liu Yu, Xiao Wei-hua, Luo Bei-bei, et al. Experimental study on the repair process of acute skeletal muscle contusion and the changes of Myogenin and MyoD [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2016, 02(9): 152-157+125