

失神经骨骼肌萎缩的机制及康复治疗

吴佳佳^{1,2},徐建光¹,马书杰¹

(1. 上海中医药大学康复医学院,上海 200120;2. 淮安市第二人民医院康复医学科,江苏 淮安 223002)

摘要:周围神经损伤后,骨骼肌失神经支配将不可避免的发生萎缩,失神经骨骼肌萎缩的发生使得神经修复后的功能恢复仍难以令人满意。因此,揭示失神经肌萎缩的机制,探索失神经支配骨骼肌萎缩的防治方法,一直是周围神经领域内神经修复和康复治疗的研究热点。该文对近年来失神经骨骼肌萎缩的机制及康复治疗的研究进展作一综述。

关键词:失神经;骨骼肌萎缩;康复治疗

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.11.002

Research progress in mechanisms and rehabilitation of denervated skeletal muscle atrophy

WU Jiajia^{1,2}, XU Jianguang¹, MA Shujie¹

(1. School of Rehabilitation Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China; 2. Department of Rehabilitation, The Second People's Huai'an Hospital, Huai'an, Jiangsu 223002, China)

Abstract: After peripheral nerve injury, the skeletal muscle is denervated and then inevitably atrophy occurs. Neural functional recovery is still not satisfactory because of the occurrence of muscle atrophy. Therefore, the explorations of mechanism, prevention and treatment of denervated skeletal muscle atrophy are the research focus in the field of peripheral nerve repair and rehabilitation. The mechanism of denervated skeletal muscle atrophy and the progress of rehabilitation therapy in recent years are reviewed.

Key words: Denervation; Skeletal muscle atrophy; Rehabilitation

周围神经损伤是临床常见病,神经损伤的外科修复虽已取得很大进展,但神经修复后肢体功能的

恢复仍难以令人满意。由于周围神经再生速度十分缓慢,往往骨骼肌在获得神经再支配之前,已发生不可逆性肌萎缩,严重影响肢体功能的恢复,进而影响患者的日常生活活动能力,给患者、家庭及社会带来沉重负担。因此失神经骨骼肌萎缩的防

通信作者:徐建光,男,教授,博士生导师,研究方向:周围神经损伤的康复治疗,E-mail:xujianguang@hotmail.com

- [33] MALEKINEJAD H, JANBAZ-ACYABAR H, RAZI M, et al. Preventive and protective effects of silymarin on doxorubicin-induced testicular damages correlate with changes in c-myc gene expression [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(12):1077-1084.
- [34] KHOSRAVANI N, RAZI M, FAROKHI F, et al. Testosterone and vitamin E administration up-regulated varicocele-reduced Hsp70-2 protein expression and ameliorated biochemical alterations [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(3):341-354.
- [35] FERLIN A, SPELTRA E, PATASSINI C, et al. Heat shock protein and heat shock factor expression in sperm: relation to oligozoospermia and varicocele [J]. *J Urol*, 2010, 183(3):1248-1252.
- [36] JI Z, LU R, MOU L, et al. Expressions of miR-15a and its target gene HSPA1B in the spermatozoa of patients with varicocele [J]. *Reproduction*, 2014, 147(5):693-701.
- [37] HEIDARI MM, KHATAMI M, TALEBI AR. The POLG gene polymorphism in iranian varicocele-associated infertility patients [J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2012, 15(2):739-744.

- [38] CHEN J, WANG Y, WEI B, et al. Functional expression of ropporin in human testis and ejaculated spermatozoa [J]. *J Androl*, 2011, 32(1):26-32.
- [39] AMER MK, MOSTAFA RM, FATHY A, et al. Ropporin gene expression in infertile asthenozoospermic men with varicocele before and after repair [J]. *Urology*, 2015, 85(4):805-808.
- [40] 陆金春. 精子 DNA 损伤的相关因素研究进展 [J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(8):675-680.
- [41] 贺情情, 刘小彭, 范年丰, 等. 大鼠精索静脉曲张睾丸组织的蛋白质组学研究 [J/CD]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2014, 8(2):51-54.
- [42] AGARWAL A, SHARMA R, DURAIRAJANAYAGAM D, et al. Differential proteomic profiling of spermatozoal proteins of infertile men with unilateral or bilateral varicocele [J]. *Urology*, 2015, 85(3):580-588.

(收稿日期:2016-11-05)

治是周围神经损伤康复治疗中的重点。本文就周围神经损伤后失神经骨骼肌萎缩的发生机制及康复治疗研究进展作一综述。

1 失神经骨骼肌萎缩的机制

1.1 失神经骨骼肌萎缩的形态学变化 周围神经损伤后,失神经骨骼肌会出现体积缩小、收缩功能丧失等肌萎缩现象,肌纤维萎缩及广泛的纤维化,减弱肌肉的收缩功能,进而引起不可逆性肌萎缩。目前大多数研究的组织形态学观察均通过检测靶肌肉的湿重以及肌细胞的截面积来了解肌肉的萎缩程度,湿重比越小,肌纤维截面积越小,肌萎缩越明显。董进等^[1]观察大鼠坐骨神经支配后腓肠肌的形态学变化发现,随着大鼠腓肠肌失神经时间延长,肌湿重、肌肉横截面积逐渐减小,肌纤维形态变得不规整,胶原纤维组织增生。Dedlkov 等^[2]对坐骨神经切断后大鼠后肢骨骼肌内的血管进行观察发现:肌内动脉和小动脉的血管平滑肌萎缩,血管壁硬化,管腔变形,趾长伸肌的毛细血管数/肌纤维数比值明显减小,提示失神经支配的肌肉组织的微循环也发生明显变化。张燕等^[3]采用切断右侧坐骨神经的方法观察大鼠腓肠肌失神经支配后骨骼肌微血管床的变化发现:随着失神经时间的延长,毛细血管床密度降低,骨骼肌中胶原纤维组织增生,增加了微血管和肌细胞之间的弥散距离,影响骨骼肌的血供,并阻碍靶肌肉的神经再支配,从而促进失神经骨骼肌萎缩。李枚原等^[4]观察 SD 大鼠坐骨神经离断术后 1、2、3、4 周电镜下观察大鼠比目鱼肌和趾长伸肌的超微结构变化发现,趾长伸肌和比目鱼肌随着失神经支配时间延长,肌纤维萎缩变细,肌间隙增宽,结构逐渐模糊,线粒体肿胀、空泡化,且快肌纤维比慢肌纤维超微结构变化更早更明显,提示失神经支配后骨骼肌的超微结构也会发生一系列变化。

1.2 失神经骨骼肌萎缩的细胞凋亡与肌卫星细胞的改变 细胞凋亡是骨骼肌失神经肌萎缩的重要发生机制之一。目前,肌肉失神经支配后细胞凋亡信号转导的激活机制尚未完全阐明。骨骼肌失神经后泛素/蛋白酶体系统诱导凋亡相关基因的表达增加,同时凋亡过程又受到一系列因素的调控,包括有 Fas、Bcl-2 家族、caspases 家族、Bax、细胞色素 C 等^[5]。其中, caspases 蛋白酶家族是骨骼肌细胞凋亡调控因素中的关键。Siu 等^[6]对大鼠坐骨神经离断后 14 d 腓肠肌失神经肌萎缩的凋亡信号通路

的研究发现:腓肠肌细胞中凋亡性 DNA 碎片增加 100%,且线粒体相关的凋亡信号在骨骼肌失神经后的表达上调, Bax 和 Bcl-2 mRNA 表达上调, Bax/Bcl-2 比值显著增加,细胞色素 C、半胱氨酸蛋白酶激活剂 (Smac/DIABLO)、凋亡诱导因子 (AIF)、caspase-3、caspase-9 等的表达明显增加。提示:骨骼肌失神经后可通过激活线粒体途径启动细胞凋亡。

近年来,肌卫星细胞在失神经肌萎缩的研究中引起了较大的关注,它是一种肌源性干细胞,被认为是维持骨骼肌生长和肌纤维再生的主要来源,并且肌卫星细胞也参与了肌肉萎缩的进程。郭江等^[7]观察小鼠胫神经离断后 1~6 个月小腿三头肌肌卫星细胞的变化规律发现:骨骼肌失神经后,肌卫星细胞早期数量会增加,但不能发育成熟,随时间延长,数量又迅速下降,提示肌卫星细胞的不断消耗至最终耗竭可能是导致骨骼肌不可逆萎缩的重要因素之一。

1.3 失神经骨骼肌萎缩的蛋白表达变化 Sun 等^[8]使用现代蛋白质组分析技术研究大鼠坐骨神经挤压的实验模型中腓肠肌在不同时间点蛋白质的差异表达,结果显示:大鼠腓肠肌中有 11 种蛋白质(包括 α 肌动蛋白,肌球蛋白重链等)的相对表达水平在 1 或 2 周后表达下降,之后逐渐恢复,有 5 种蛋白质(包括 α 烯醇化酶, β 烯醇化酶,信号肽酶 3 等)在坐骨神经损伤后 1 周内表达上调,随后逐渐减少。Stao 等^[9]使用二维凝胶电泳技术比较分析去神经支配和正常比目鱼肌的蛋白质表达变化,结果发现失神经比目鱼肌中有 30 个蛋白质的表达发生变化,主要涉及代谢酶、信号分子、伴侣蛋白和收缩蛋白等。孙华林^[10]使用定量蛋白质组学技术分析胫前肌在失坐骨神经支配后不同时间点的蛋白质表达变化,结果显示:在大鼠胫前肌失神经肌萎缩过程中有 260 个蛋白质的表达发生变化,这些蛋白质主要涉及代谢酶、结构蛋白、信号分子、伴侣蛋白等,且发现失神经骨骼肌中与糖酵解和三羧酸循环相关的代谢酶的表达降低,提示能量代谢紊乱在失神经肌萎缩过程中可能发挥重要作用。

1.4 失神经骨骼肌萎缩的基因表达变化 赵文勇等^[11]应用 Northern blot 方法对小鼠腓肠肌失坐骨神经支配后不同时间点肌肉特异性 microRNAs 表达变化发现,坐骨神经离断术后小鼠腓肠肌失神经肌萎缩过程中, miR-206 表达明显上调, miR-1、miR-133 表达早期先快速下调,之后逐渐上升。Kostrom-

inova 等^[12]用微阵列研究失神经支配大鼠趾长伸肌基因表达谱变化发现,坐骨神经离断 2 个月后大鼠趾长伸肌有 121 个基因 mRNA 表达增加,7 个基因 mRNA 表达减少,并且发现那些在出生前骨骼肌发育时有高度表达,成年后下调的基因在失神经肌萎缩过程中表达增加。

另外,炎症因子可以激活肌萎缩相关基因的表达,如核转录因子 kappa B (NF- κ B)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)、肌肉环状指基因 1 (MuRF1)和肌肉萎缩盒 F 基因 (MAFbx),在失神经肌萎缩过程中也发挥重要作用^[13]。NF- κ B 信号通路,目前被认为在失神经骨骼肌萎缩中起着重要作用,失神经后 NF- κ B 信号通路可被激活,NF- κ B 又可直接改变多种基因的表达,包括促炎细胞因子、细胞黏附分子、转录因子、泛素-蛋白酶体系统的蛋白酶,参与骨骼肌蛋白降解^[14]。TRAF6 是一种非常规的 E3 泛素连接酶,在骨骼肌应对失神经时 TRAF6 水平显著增高,TRAF6 可活化 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的下游,激活泛素化蛋白酶水解系统,引起肌肉蛋白降解^[15]。而 MuRF1 和 MAFbx 是泛素化蛋白酶水解系统中两个重要的 E3 泛素连接酶,它们又均受叉头蛋白 (FoxO) 转录因子的调节。王鹏飞等^[16]对大鼠腓肠肌失坐骨神经支配后不同时间点 FoxO3a 及 MAFbx 的表达规律进行研究,发现:大鼠失神经后骨骼肌细胞内 MAFbx 的基因表达迅速升高,失神经第 4 天达到峰值,以后逐渐下降至正常水平,FoxO3a 的基因表达也迅速升高,在失神经第 6 天即达高峰,而此后虽有所下降,但维持在高表达水平,FoxO3a 和 MAFbx 的蛋白含量随时间推移逐渐升高。

2 失神经骨骼肌萎缩的康复治疗

2.1 运动治疗 被动运动是目前应用较广泛的有效的防治肌萎缩的方法,尤其是患肌肌力低于 3 级时,韩利军等^[17]对右侧坐骨神经离断术后大鼠进行右下肢被动屈伸运动,发现干预后被动运动组 MuRF1 及 NF- κ B mRNA 的表达明显降低,14 d 时肌湿质量比明显高于对照组,提示被动运动延缓肌肉萎缩的一个重要机制可能是降低 MuRF1 和 NF- κ B mRNA 和蛋白质的表达。徐建广等^[18]亦采用右侧坐骨神经离断模型,对大鼠右下肢进行被动运动,表明被动运动可延缓腓肠肌肌细胞的线粒体、肌质网的形态退变,并可延缓纤颤电位的出现。患肌肌力在 3 级或以上时,常采用主动运动来治疗失神经

肌萎缩。Kim 等^[19]研究跑台运动对坐骨神经钳夹伤模型的大鼠腓肠肌中胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)和白细胞介素类生长因子- β (IL- β) 的 mRNA 表达的影响,结果发现:干预 4 周后肌湿质量比明显高于对照组,腓肠肌 IGF-1 和 IL- β mRNA 表达明显增加,提示跑台运动可通过影响 IGF-1 和 IL- β mRNA 的表达延缓失神经肌萎缩。神经松动术与一般的被动或主动运动有所不同,它是基于神经走行在体表的投影,使肢体被动或主动活动,以达到牵拉神经的目的。马明^[20]对坐骨神经急性卡压模型的本日本大耳兔进行拉伸参数在安全范围内的神经松动术治疗,通过对小腿三头肌湿重以及 MuRF1 的检测,观察神经松动术对失神经支配的小腿三头肌萎缩的影响,结果显示:术后 4 周小腿三头肌肌肉湿质量明显高于对照组,MuRF-1 蛋白的表达明显低于对照组,提示神经松动术能够有效延缓失神经支配后的肌肉湿质量减少速度,机制可能是降低失神经骨骼肌中 MuRF-1 蛋白的表达。临床上建议在安全范围内尽早、尽多的开始运动治疗,但是对于运动治疗开始的时间、运动强度和持续时间常因人而异,没有定论。

2.2 物理因子治疗 电刺激是目前应用最广泛康复治疗方法。已有实验研究证实电刺激治疗对加快损伤的周围神经再生速度、延缓失神经支配的骨骼肌萎缩和恢复患者的运动功能起促进作用^[21]。Arakawa 等^[22]采取矩形脉冲电刺激对坐骨神经离断大鼠进行干预,并对干预前后凋亡相关的基因表达水平进行检测,结果发现:大鼠腓肠肌内含缢酪蛋白水平升高,caspase-12 激活减少,提示电刺激可抑制失神经骨骼肌内质网凋亡。Tomori 等^[23]实验研究发现经皮电刺激可增加坐骨神经卡压大鼠的腓肠肌中的 IGF-1 和 IGF-2 的 mRNA 的表达,促进蛋白合成,延缓失神经肌萎缩。Matsumoto 等^[24]通过电刺激失神经肌萎缩的胫前肌,观察研究电刺激对钙蛋白酶和泛素-蛋白酶体系统的影响,发现:电刺激组的胫前肌 II B 型纤维横截面积明显大于对照组,并且明显抑制钙蛋白酶 1 和钙蛋白酶 2 以及泛素化蛋白的表达,提示电刺激通过抑制钙蛋白酶和泛素-蛋白酶系统,降低蛋白降解,防止失神经肌萎缩。目前电刺激广泛应用于周围神经损伤的康复治疗中,经皮电刺激式因操作方便、安全等,在临床康复治疗中最常用。电刺激的康复治疗效果取决于失神经肌萎缩类型和电刺激参数。目前认为

高频电流(超过 50 Hz)可增加肌纤维直径,低频电流(低于 20 Hz)可增加氧化酶活性^[25]。各临床报道的训练周期也各不同,一般在 4~12 周,每次训练的时间从每次 10 min 到每天 8 h 各不同,平均每天治疗时间 2 h^[26]。由于电刺激引起的肌肉收缩不能自主控制,不适宜的电刺激治疗可能引起肌肉损伤。有报道电刺激频率超过 75 Hz,时间超过 24 h 后,出现肌肉酸痛的症状,48~72 h 后肌酸激酶升高。临床上电刺激后肌肉损伤的征象是肌肉最大自主收缩力下降,电刺激引起肌肉离心收缩则副作用会更大^[27]。因此,使用短时、低频电刺激治疗能较好的避免肌肉损伤的发生。对于电刺激的最佳治疗参数,以及肌肥大、肌肉疲劳等电刺激并发症的问题仍需进一步研究。

近来实验研究发现,弱激光、分米波、低强度脉冲超声等可能通过改善微环境、促进受损神经再生、对抗骨骼肌细胞凋亡等发挥一定的延缓失神经骨骼肌萎缩作用^[28]。

2.3 其他现代康复治疗 失神经肌萎缩的其他康复治疗包括有:神经营养因子、细胞移植(干细胞、肌卫星细胞、施万细胞)、药物治疗、基因治疗等。这些现代康复治疗方法的研究虽然在动物实验中取得了一定的进展,但临床应用的疗效都是有限的,许多机制仍有待进一步研究阐明。

2.4 中医传统康复治疗 针刺治疗是一种有效改善组织微循环障碍的手段之一,对失神经肌萎缩有较好的疗效,已广泛应用于临床。佟帅等^[29]通过对针刺后不同时间点运动终板(MEP)组织形态变化的观察发现:术后 3 d 各组运动终板形态上无明显区别,术后 7 d 对照组运动终板电镜下观察微观形态的变化明显,针刺组仍维持一定程度的正常结构,术后 14~28 d,各组运动终板开始恢复,针刺组恢复明显较快,其中电针组较手针组恢复更显著,至 28 d 时已基本恢复如常。提示针刺治疗可延缓失神经肌萎缩。田琳^[30]观察针刺环跳穴治疗对大鼠坐骨神经钳夹模型和横断模型的神经再生和肌肉组织的影响,以及坐骨神经损伤段中生长相关蛋白 GAP-43 和微管相关蛋白 MAP-2 的表达情况,结果发现:针刺组肌湿质量、GAP-43、MAP-2 均明显高于对照组,提示针刺环跳穴可能通过提高受损坐骨神经内 GAP-43 和 MAP-2 的含量,改善受损神经内微环境,促进受损神经再生。

推拿也是目前失神经肌萎缩的主要治疗手段

之一。郭汝宝等^[31-32]对胫神经离断的家兔的失神经下肢采用推拿按揉法进行干预,并观察不同时间点肌卫星细胞增殖与 IGF-1、肌球蛋白重链 mRNA 的表达,发现腓肠肌肌球蛋白重链 II 亚型在造模后 1、2 周时明显升高, I 亚型在 3 周,1、2 个月时明显升高,肌卫星细胞计数在 1、2 周,4 个月明显升高, IGF-1 明显升高,提示:推拿可能通过促进骨骼肌结构改建能力,促进肌卫星细胞增殖,改善失神经骨骼肌内多种细胞因子、成肌调节因子的表达水平,延缓骨骼肌失神经后肌萎缩,促进骨骼肌再生修复。

大量的实验研究显示中药复方、单药及其有效成分治疗失神经肌萎缩方面也有一定疗效。周岚等^[33]用黄芪灌胃治疗腓总神经夹伤模型大鼠,检测胫前肌的肌萎缩情况及 Angptl4 与 PI3K 基因的差异表达,结果显示:术后 18 d 黄芪治疗组横截面积明显高于对照组, Angptl4 与 PI3K mRNA 表达明显升高,提示黄芪可能通过增加 Angptl4 和 PI3K 基因表达,促进血管新生,改善失神经萎缩肌肉的血液供应,从而延缓肌萎缩的发生。南海等^[34]对坐骨神经离断大鼠腹腔注射人参皂苷干预,检测不同时间点失神经腓肠肌 MAFbx mRNA 的表达,结果人参皂苷组与失神经组各时间点相比, MAFbx 表达均明显降低,提示人参皂苷能通过减少 MAFbx 的表达,降低骨骼肌蛋白降解,而延缓失神经肌萎缩的发生。

3 小结

失神经骨骼肌萎缩是周围神经损伤临床康复治疗的热点和难点之一。大量的研究已取得了一定的疗效,但是只能在一段时间内延缓肌萎缩,维持骨骼肌的生理功能。随着细胞生物学、分子生物学、组织工程学和基因工程学的进步发展,随着失神经骨骼肌萎缩机制的进一步阐明,随着康复治疗和药物的不断创新发展,失神经骨骼肌萎缩的康复必定会有新的突破,从而进一步提高周围神经损伤后的功能恢复。

参考文献

- [1] 董进,柯崇山,刘坤祥. 大鼠失神经不同时相的骨骼肌形态和 MyoD 表达变化[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(8): 1124-1126, 1130.
- [2] DEDKOV EI, KOSTROMINOVA TY, BORISOV AB, et al. Resistance vessel remodeling and reparative angiogenesis in the microcirculatory bed of long-term denervated skeletal muscles[J]. *Microvasc Res*, 2002, 63(1): 96-114.

- [3] 张燕,张俐,牛素生,等. 失神经肌萎缩微血管床的变化[J]. 中国当代医药,2012,19(22):7-9.
- [4] 李枚原,薛成斌,韦中亚,等. 大鼠失神经支配后比目鱼肌和趾长伸肌超微结构变化的实验研究[J]. 交通医学,2011,25(2):107-109.
- [5] HUANG J,ZHU X. The molecular mechanisms of calpains action on skeletal muscle atrophy[J]. *Physiol Res*,2016,65(4):547-560.
- [6] SIU PM,ALWAY SE. Mitochondria-associated apoptotic signalling in denervated rat skeletal muscle[J]. *J Physiol(Lond)*,2005,565(Pt 1):309-323.
- [7] 郭江,孙晓娟,钟世镇,等. 骨骼肌失神经和再神经化时肌卫星细胞的变化[J]. 中国修复重建外科杂志,2006,20(10):1047-1051.
- [8] SUN H,LIU J,DING F, et al. Investigation of differentially expressed proteins in rat gastrocnemius muscle during denervation-reinnervation[J]. *J Muscle Res Cell Motil*,2006,27(3/4):241-250.
- [9] SATO Y,SHIMIZU M,MIZUNOYA W, et al. Differential Expression of Sarcoplasmic and Myofibrillar Proteins of Rat Soleus Muscle during Denervation Atrophy[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,2009,73(8):1748-1756.
- [10] 孙华林. 失神经肌萎缩的蛋白质组学研究及 TRAF6 在肌萎缩中的调控作用研究[D]. 苏州:苏州大学,2014.
- [11] 赵文勇,王涛,王军平,等. 肌肉特异性 microRNAs 在失神经肌肉萎缩中表达变化的研究[J]. 第三军医大学学报,2008,30(21):2034-2036.
- [12] KOSTROMINOVA TY,DOW DE,DENNIS RG, et al. Comparison of gene expression of 2-mo denervated,2-mo stimulated-denervated,and control rat skeletal muscles[J]. *Physiol Genomics*,2005,22(2):227-243.
- [13] CARON AZ,HAROUN S,LEBLANC E, et al. The proteasome inhibitor MG132 reduces immobilization-induced skeletal muscle atrophy in mice[J]. *BMC Musculoskelet Disord*,2011,12:185.
- [14] DUFRESNE SS,BOULANGER-PIETTE A,BOSSÉ S, et al. Physiological role of receptor activator nuclear factor-kB (RANK) in denervation-induced muscle atrophy and dysfunction[J]. *Receptors Clin Investig*,2016,3(2):e13231-e13236.
- [15] PAUL PK,GUPTA SK,BHATNAGAR S, et al. Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice[J]. *J Cell Biol*,2010,191(7):1395-1411.
- [16] 王鹏飞,梁炳生,彭春辉. FoxO3a 及 MAFbx 在大鼠失神经腓肠肌细胞中的表达变化[J]. 中国医疗前沿,2012,7(4):19-21.
- [17] 韩利军,梁炳生,王乐,等. 失神经骨骼肌萎缩中泛素蛋白连接酶 Murf1 和核转录因子 NF- κ B 表达与被动运动干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(24):4435-4438.
- [18] 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.
- [19] KIM S,KIM K. The effects of exercise and conjugated linoleic acid intake on IGF-I and pro-inflammatory cytokines in atrophied skeletal muscle of rats[J]. *Integrative Medicine Research*,2013,2(4):166-173.
- [20] 马明. 不同拉伸参数的神经松动术对兔坐骨神经损伤后小腿三头肌萎缩的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.
- [21] WILLAND MP,HOLMES M,BAIN JR, et al. Electrical muscle stimulation after immediate nerve repair reduces muscle atrophy without affecting reinnervation[J]. *Muscle Nerve*,2013,48(2):219-225.
- [22] ARAKAWA T,KATADA A,SHIGYO H, et al. Electrical stimulation prevents apoptosis in denervated skeletal muscle[J]. *Neuro-Rehabilitation*,2010,27(2):147-154.
- [23] TOMORI K,KOBAYASHI R,KOSEKI T, 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.
- [24] MATSUMOTO A,FUJITA N,ARAKAWA T, et al. Influence of electrical stimulation on calpain and ubiquitin-proteasome systems in the denervated and unloaded rat tibialis anterior muscles[J]. *Acta Histochem*,2014,116(5):936-942.
- [25] NISHIDA MM,TSUBOYAMA T,MORITANI T, et al. Review of the evidence on the use of electrical muscle stimulation to treat sarcopenia[J]. *European Geriatric Medicine*,2016,7(3):267-271.
- [26] SILLEN MJ,FRANSSSEN FM,GOSKER HR, et al. Metabolic and structural changes in lower-limb skeletal muscle following neuromuscular electrical stimulation: a systematic review[J]. *PLoS One*,2013,8(9):e69391.
- [27] NOSAKA K,ALDAYEL A,JUBEAU M, et al. Muscle damage induced by electrical stimulation[J]. *Eur J Appl Physiol*,2011,111(10):2427-2437.
- [28] 张哈,徐义明,白跃宏. 周围神经损伤后物理治疗及进展[J]. 中国康复,2011,26(5):376-379.
- [29] 佟帅,王胜,孙忠人,等. 针刺疗法对大鼠坐骨神经损伤后运动终板的影响[J]. 中国康复医学杂志,2007,22(6):533-534,插2.
- [30] 田琳. 针刺环跳穴不同组织部位对坐骨神经损伤大鼠 GAP-43 和 MAP-2 表达的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2015.
- [31] 郭汝宝,翁军,李增图,等. 推拿手法对家兔失神经支配后肌球蛋白重链 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2015,33(1):46-48.
- [32] 郭汝宝,严隽陶,张喜林,等. 推拿手法对骨骼肌失神经后卫星细胞增殖与 IGF-I 表达影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(9):1872-1874.
- [33] 周岚,梅晓云. 黄芪对大鼠胫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.
- [34] 南海,武文臣,董旭光. 人参皂苷对大鼠失神经腓肠肌 MAFbx 表达的影响[J]. 长治医学院学报,2014,28(3):169-172.

(收稿日期:2016-09-08,修回日期:2016-11-19)