

# 周围神经损伤导致肌肉功能障碍的机制研究

官乾, 王厚融, 于天源, 徐亚静, 杨震杰, 萨出拉, 张润龙, 陈金平

(北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 102488)

**摘要:** 周围神经损伤(PNI)是临床常见的神经系统疾病之一,它会导致肌肉运动功能障碍和肌肉生物力学性能的改变,为解决这些问题,探寻治疗方法,明确肌肉功能障碍的病理机制显得尤为重要。本文系统总结了PNI后肌肉功能障碍的病理机制、再生规律以及生物力学性能的变化,基于肌肉、肌腱、神经肌肉接头、毛细血管床,从肌肉萎缩、神经肌肉接头处兴奋传递过程的变化、能量代谢障碍导致兴奋收缩耦联过程的改变和毛细血管床微循环的病理改变等方面展开,结合微血管造影成像,为本次研究提供指导,并对其进行综述。

**关键词:** 周围神经损伤; 肌肉; 病理机制; 生物力学; 微血管造影成像

中图分类号: R244.1

## Mechanism of muscle dysfunction induced by peripheral nerve injury

GUAN Qian, WANG Hourong, YU Tianyuan, XU Yajing, YANG Zhenjie, SA Chula, ZHANG Runlong, CHEN Jinping

(School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488)

**Abstract:** Peripheral nerve injury (PNI) is one of the common neurological diseases in clinic, which can lead to muscle dysfunction and changes in muscle biomechanical properties. In order to solve these problems, it is particularly important to explore treatment methods and clarify the pathological mechanism of muscle dysfunction. This paper systematically summarizes the pathological mechanism, regeneration rules and biomechanical properties of muscle dysfunction after PNI. Based on muscle, tendon, neuromuscular junction, capillary bed, This paper reviews muscle atrophy, changes of excitatory transfer process at neuromuscular junction, changes of excitatory contraction coupling process caused by energy metabolism disorders and pathological changes of capillary bed microcirculation.

**Key words:** peripheral nerve injury; muscle function; pathological mechanism; biomechanics; micro flow imaging.

## 0 引言

PNI 根据损伤程度的不同分为神经失用(神经受压、血供中断)、轴裂(挤压伤)、神经撕裂/断裂(挫伤、撕裂伤)等情况。PNI 后,神经的修复和再生速度极其缓慢,导致失神经支配出现相关肌肉功能障碍和附件功能改变<sup>[1]</sup>,这些变化严重影响患者日常活动,降低患者生活质量。目前临床尚无有效的治疗手段,因此了解其病理机制,有助于明确干预手段的关键作用和靶点,为本次研究提供理论指导;结合肌肉生物力学特性、微血管造影成像和微透析等方法有利于研究肌肉的功能障碍问题,为基础研究和临床研究提供依据和方法。

基金项目: 国家自然科学基金(82074573)

作者简介: 官乾(1997-),女,主要研究方向:推拿治疗周围神经损伤的机理研究

通信联系人: 于天源(1965-),男,博导,研究方向:推拿治疗周围神经损伤的机理研究. E-mail: yutianyuan@sina.com

## 1 PNI 后肌肉功能障碍的病理机制

### 1.1 PNI 导致肌肉萎缩的病理变化

周围神经纤维通过神经肌肉接头与骨骼肌相连, 共同发挥对肌肉的神经支配作用, PNI 后, 它所支配的骨骼肌会失去神经支配, 进而导致肌肉收缩功能和反应能力的丧失, 骨骼肌体积逐渐变小, 发生萎缩<sup>[2]</sup>。表现为肌纤维横截面积缩小, 肌肉湿重降低及肌蛋白含量减少, 蛋白质分解代谢增加<sup>[3]</sup>等现象。Lang F 等<sup>[4]</sup>等发现失神经支配后肌肉组织内 NGF 等神经营养物质的含量发生下降, 线粒体功能的降低也会导致肌肉萎缩, 如不及时治疗, 将造成肢体功能障碍。而肌肉萎缩会进一步导致肌原纤维蛋白大量减少, 肌肉中  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶以及  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATP}$  酶活性增高, 出现肌肉坏死和纤维化<sup>[5]</sup>。因此肌肉和神经的营养物质供应不足、肌纤维的生成减少和 ATP 酶的能量代谢障碍是导致失神经支配后肌肉萎缩的重要机制之一。

### 1.2 PNI 导致神经-肌肉接头处的兴奋传递过程改变

失神经支配后会导致神经-肌肉接头处 (Neuromuscular junction, NMJ) 的兴奋传递过程的变化。NMJ 是运动神经与肌肉之间形成的化学突触, 又称运动终板。NMJ 的兴奋传递过程是指兴奋信号传到肌肉接头处时, 兴奋引起钙离子大量释放, 释放的钙离子促进神经轴突中的囊泡膜与突触前膜发生融合而破裂, 囊泡中的乙酰胆碱 (Ach) 结合突触后膜上的受体, 引发突触后膜的终板电位, 继而产生动作电位, 使得肌肉兴奋收缩<sup>[6]</sup>。Ach 在这过程中发挥着传递化学信号的作用。PNI 后, 由于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的沉积使肌肉细胞发生不可逆的纤维化, 导致肌肉能量消耗、骨骼肌纤维化, 再生的神经纤维不能形成新的或有效的神经肌肉接头<sup>[7]</sup>, 会造成肌肉功能障碍。NMJ 主要依靠神经支配以及电冲动发挥作用, PNI 后会使其支配的骨骼肌细胞结构发生改变, 肌细胞膜上的运动终板因长期的失神经支配而持续减少, 最终消失。Wang ML 等<sup>[8]</sup>通过电镜观察失神经支配后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。李强等<sup>[9]</sup>观察小鼠坐骨神经挤压伤模型中神经肌肉接头与肌梭在神经损伤后及再生中的失神经、神经再支配的变化过程。损伤后 4 周时, 损伤组中肌梭的神经再支配不佳, 两端的乙酰胆碱受体不完全受神经支配; 肌梭中部神经纤细不连续。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, 它的数量直接影响肌肉周围神经的再生以及肌肉功能的恢复<sup>[10]</sup>。失神经支配后乙酰胆碱受体、肌梭感受器、肌卫星细胞的变化会导致神经肌肉接头处兴奋传递过程发生障碍, 严重影响神经的电信号和突触的化学信号传递, 从而影响整个信号传递的过程。

### 1.3 PNI 后能量代谢障碍导致兴奋-收缩耦联过程发生改变

失神经后肌肉收缩发生改变的原因主要是兴奋-收缩耦联过程发生改变。兴奋-收缩耦联是以肌膜的电变化为特征的兴奋过程和以肌丝滑行为基础的收缩过程的中介过程。电兴奋通过横管系统传导到肌细胞深处, 然后肌质网对钙离子的释放和再摄取, 最后引起肌肉的收缩和舒张<sup>[11]</sup>。在失神经过程中, 肌细胞的超微结构会发生变化, Memme JM 等<sup>[12]</sup>通过透射电镜观察肌细胞线粒体的显微结构, 显示线粒体的数量减少, 肌细胞变性、凋亡, 说明线粒体功能下降导致肌细胞膜的变化; Midrio M 等<sup>[13]</sup>发现肌浆网形态也发生改变, 包括终池肥大、横小管增生、三联体数目增多。说明肌细胞线粒体能量代谢障碍会引起三联管结构的信息传递失

常, 会进一步影响肌浆网对钙离子的释放, 它会导致神经纤维的传递失常, 从而使整个兴奋-收缩耦联过程发生改变; 钙离子的释放还会影响肌钙蛋白的结合和ATP酶的活性, 导致肌丝滑行过程受阻, 影响整个肌肉收缩的过程。因此, 线粒体和ATP酶的能量代谢障碍会使肌细胞膜的电变化和肌丝滑行过程受阻, 进而影响整个兴奋-收缩耦联过程。

#### 1.4 PNI 后毛细血管床微循环改变导致肌肉功能障碍

毛细血管微循环改变是PNI后肌肉功能障碍的关键病理机制。PNI后, 神经的压迫损伤造成血管的机械性损伤, 进一步导致内部微循环障碍, 神经的内部结构和微环境受损, 毛细血管再生受到抑制, 神经传导障碍进一步导致肌肉失神经支配<sup>[13]</sup>。轴索再生速度减慢也会导致神经传导速度减慢, 进而出现肌肉无力和感觉丧失, 导致肌肉生物力学特性改变, 肌力、张力、弹性下降, 肌肉的收缩功能降低最终导致肌肉的运动功能障碍。Nakatsu MN等<sup>[14]</sup>通过电镜观察到毛细血管的破裂。毛细血管床微循环改变导致肌肉内部微环境的改变, 肌纤维失去血液供应导致肌肉萎缩<sup>[15]</sup>。血液的粘度是形成血流阻力的重要因素之一。当神经损伤后, 血流速度显著减慢, 血细胞可发生聚集, 血液粘度升高使血流阻力明显增大, 从而影响微循环的正常灌注。Shimizu F等<sup>[16]</sup>发现周细胞变性会引起毛细血管功能障碍, 引发神经系统的继发性神经退行性改变; 朱雅琼等<sup>[17]</sup>建立周围神经挤压伤模型, 通过组织病理学检查发现微血管再生不良, 轴突再生和再髓鞘化稀疏, 同时出现肌肉萎缩。因此, 毛细血管微循环改变如毛细血管的数量减少、血液粘度增加、神经血流灌注受阻等都会影响血液循环, 进而导致肌肉功能障碍。

## 2 再生规律

### 2.1 肌卫星细胞的正常增殖促进肌肉再生

肌卫星细胞的增殖在修复失神经支配的肌肉中发挥重要作用。当PNI时, 骨骼肌中的卫星细胞被激活, 发生增殖, 它转化为成肌纤维来修复肌肉形态结构, 最终达到调控肌肉再生的目的<sup>[18]</sup>。肌肉萎缩一般在失神经支配出现后的第1~4周内速度较快, 之后萎缩速度变慢, 进入相对稳定的平台期<sup>[19]</sup>。在失神经支配后的4~8周肌卫星细胞大量增殖并开始分化, 在第9~16周时, 由肌卫星细胞发生融合, 再生的肌管数量明显增多, 到20~30周以后, 肌卫星细胞数量显著减少。肌卫星细胞通过转录因子Pax7表达, 其与肌纤维之间存在紧密的联系<sup>[20]</sup>。Pax7在增殖状态的卫星细胞中均匀表达, 且在卫星细胞生存、规范、增殖和分化中发挥重要作用, 能促进肌肉的再生<sup>[21]</sup>。肌卫星细胞通过Pax7的表达, 促进肌管数目和肌纤维数目的增加来促进肌肉再生。

### 2.2 血管内皮生长因子(VEGF)促进血管-神经再生

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为神经营养因子的一种, 它通过诱导内皮细胞增殖、迁移和存活来调控血管的发育, 从而形成形态规则的血管丛<sup>[22]</sup>; 然后通过血管生成来营养和保护神经, 进一步促进再生神经纤维的生长。周围神经再生过程中的血管重建、血管与神经再生、树突化密切相关, 血管化先于神经支配过程, 因此血管系统提供的营养因子驱动神经组织的发育。PNI后第7天, 血管扩张会导致巨噬细胞的释放, 吞噬轴突和髓鞘碎片, 释放VEGF, 形成新血管。血管的再生和重组伴随着轴突的生长, 损伤后14天, 新血管提供氧气和营养物质形成细胞带, 促进轴突再生。损伤后21天, 轴突进

一步释放三磷酸腺苷(ATP)和乙酰胆碱(Ach)<sup>[12]</sup>,它们共同参与肌肉收缩的过程。Frey SP等<sup>[23]</sup>研究表明VEGF与骨骼肌的肌卫星细胞相互作用,促进创伤后的肌细胞再生肌力的恢复与结缔组织与肌纤维的比例有关,局部应用VEGF可通过减少结缔组织和增加肌纤维的数量来促进肌力的恢复。微血管为轴突的再生提供营养物质并引导轴突生长,当微血管再生障碍时,轴突再生也减少<sup>[24]</sup>,因此,损伤神经的微血流灌注对神经后期的修复起重要作用<sup>[25]</sup>。VEGF的表达上调可以通过血管生成、改善血供来增加肌肉中的血管化,肌肉内的新生血管又可以改善局部微循环,为肌细胞的增殖提供必须的营养物质,并保持肌细胞微环境的稳态,在血管和神经再生的修复和再生中发挥重要作用。

### 3 微血管造影成像有利于研究 PNI 导致的生物力学特性的问题

现如今,微血管造影成像(micro flow imaging, MFI)已被应用于临床,它可以动态监测血流影像,为研究 PNI 导致的肌肉功能障碍提供依据,比如 PNI 导致的肌肉萎缩、能量代谢障碍、神经肌肉接头处和微血管的病理改变等,以上原因会影响肌力、肌张力、肌肉弹性等生物力学特性。

肌肉的生物力学特性综合反映在肌力、肌肉肌腱的伸展性、弹性的变化。肌腱为肌肉末端的结缔组织纤维索,肌肉藉此附着于骨骼或其它结构,肌腱主要由平行的胶原纤维束构成,它的主要作用是将肌肉产生的力传递给骨骼,维持关节的稳定性<sup>[26]</sup>。PNI后,肌肉和肌腱由于失神经支配,血液循环障碍,肌肉和肌腱最终会形成粘连、瘢痕,会引起关节结构不稳,出现疼痛或肿胀,抑制关节活动,最终导致肌力下降、肌肉肌腱刚度、弹性模量等生物力学性能降低。周帅等<sup>[27]</sup>研究发现萎缩肌肉的弹性模量升高可能与病变肌肉组织内纤维结缔组织增多或纤维化有关。郑楠等<sup>[28]</sup>也发现肌肉组织内纤维结缔组织增多或纤维化会导致肌腱的弹性发生相应的改变,肌腱中的肌纤维化相关因子表达升高,肌纤维化增强,肌腱瘢痕面积变大。Thomas E等<sup>[29]</sup>研究肌肉-肌腱单元的伸展性,周围神经对肌肉拉伸后,会降低神经的僵硬度和增加压痛的阈值。Kirsten Christensen-Jeffries等<sup>[30]</sup>检测失神经肌肉的弹性模量,结果显示其弹性模量显著增加,这可能与肌内胶原蛋白的增加和肌纤维截面积减少有关。因此,肌力、肌肉肌腱的弹性、伸展性等反映了其生物力学特性,它们会共同影响肌肉的功能状态。

目前,研究 PNI 导致的肌肉生物力学特性改变的病理机制较少,且关于动态监测肌肉血管功能成像方面的研究甚少,随着微血管造影技术成像、微透析等技术的发展,能更全面、动态地展现 PNI 导致的肌肉功能障碍的问题,有助于探寻其病理机制,也为临床治疗相关疾病提供方法。

### 4 结论

本文总结了PNI后肌肉功能障碍的变化与肌肉萎缩、神经-肌肉接头处兴奋传递过程改变、能量代谢导致的兴奋-收缩耦联过程的改变和微血管的病理过程等有关。从生物力学角度来研究PNI后肌肉、肌腱、神经肌肉接头处的病理机制,能更好得解决PNI后的肌力、弹性、伸展性等生物力学性能变化等导致的肌肉功能障碍;比如从提高肌力、恢复肌肉弹性、维持关节的稳定性和恢复肌肉运动功能等方面着手,在进行基础研究时应重视PNI后肌肉生物力学



的病理机制和再生规律,结合微血管造影成像、微透析等相关技术,探究解决肌肉功能障碍的方法,也为临床治疗PNI提供诊疗方法。

### [参考文献] (References)

- [1] 肖霞,丁有权,齐建国.周围神经损伤后慢性失神经及其对神经再生的影响[J].神经解剖学杂志,2016,32(03):412-416.
- [2] Stein T. Protein turnover in atrophying muscle: from nutritional intervention to microarray expression analysis [J]. *Curtorlin Clin Nutr MetabCare*,2013,6(1):95-102.
- [3] Rodrigues AD, Schmalbruch H Satellite cells and myonuclei in long-term denervated rat muscle[J]. *Anat Rec*, 2015, 243(4): 430-437.
- [4] Lang F,Aravamudhan S,Nolte H,et al.Dynamic changes in the mouse skeletal muscle proteome during denervation-induced atrophy [J]. *Dis Model Mech*,2017,10( 7) : 881-896.
- [5] 段斐,张华,吴越,等.失神经骨骼肌萎缩的研究现状及进展[J].现代生物医学进展,2017, 17 (07):1382-1386.
- [6] 李洋.C1q13/BAI1 信号促神经肌肉接头突触成熟的作用和机制研究[D].华中科技大学,2020.
- [7] Xiang Y, Dai J, Xu L, et al. Research progress in immune microenvironment regulation of muscle atrophy induced by peripheral nerve injury.*Life Sci*.2021 Dec 15;287:120117.
- [8] Wang ML, Rivlin M, Graham JG,et al. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connect Tissue Res*. 2019 Jan;60(1):3-9
- [9] 李强,蓝永生,王江波,等.坐骨神经挤压伤小鼠神经肌肉接头与肌梭的失神经和神经再支配的形态学研究[J].中华显微外科杂志,2021,44(4):408-413.
- [10] 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.
- [11] 徐玉东,王建红.人体解剖生理学.北京:人民卫生出版社, 2007.
- [12] Memme JM, Slavin M, Moradi N,et al. Mitochondrial Bioenergetics and Turnover during Chronic Muscle Disuse. *Int J Mol Sci*. 2021,22(10):5179.
- [13] Midrio M.The denervated muscle:facts and hypotheses.A historical review[J].*Eur J Appl Physiol*,2006,98( 1):1-21.
- [14] Nakatsu MN, Sainson RC, Aoto JN,et al. Angiogenic sprouting and capillary lumen formation modeled by human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) in fibrin gels: the role of fibroblasts and Angiopoietin-1. *Microvasc Res*. 2003 Sep;66(2):102-12.
- [15] Borisov AB, Huang SK, Carlson BM. Remodeling of the vascular bed and progressive loss of capillaries in denervated skeletal muscle[J]. *Anat Rec*. 2000, 258(3):292-304.
- [16] Shimizu F, Kanda T. [Pericytes of the Nervous System: Physiological and Pathological Role]. *Brain Nerve*. 2020, 72(2):151-158. Japanese.
- [17] Y. Zhu, Z. Jin, Y. Luo et al.
- [18] YASUO K,YUSUKE O.Visualization of PAX7 protein dynamics in muscle satellite cells in a YFP knock-in-mouse line. *Skeletal Muscle*. 2018;8(1): 26-32.
- [19] 汤维芳.失神经骨骼肌纤维化和成肌细胞转分化的分子机制的初步研究[D].上海:第二军医大学,2014.
- [20] FENG X,NAZ F,JUAN AH,et al. Identification of Skeletal Muscle Satellite Cells by Immunofluorescence with Pax7 and Laminin Antibodies. *J Vis Exp*. 2018, (134):57212.
- [21] Kitajima Y, Ono Y. Visualization of PAX7 protein dynamics in muscle satellite cells in a YFP knock-in-mouse line. *Skelet Muscle*. 2018, 8(1):26.
- [22] Saio S, Konishi K, Hohjoh H, et al, Ichihashi M, Hasegawa H, Mizutani KI. Extracellular Environment-Controlled Angiogenesis, and Potential Application for Peripheral Nerve Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2021, 22(20):11169.
- [23] Frey SP, Jansen H, Raschke MJ,et al. VEGF improves skeletal muscle regeneration after acute trauma and reconstruction of the limb in a rabbit model. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Dec;470(12):3607-14.
- [24] Cattin AL, Burden JJ, Van Emmenis L,et al (2015) Macro-phage-induced blood vessels guide Schwann cell-mediated regeneration of peripheral nerves. *Cell* 162:1127-1139.
- [25] Nishimoto H, Inui A, Ueha T, et al. Transcutaneous carbon dioxide application with hydrogel prevents muscle atrophy in a rat sciatic nerve crush model *J Orthop Res*.2018;36(6):1653-1658.
- [26] 古福明.振动训练对大鼠跟腱生物力学性能影响的实验研究[J].山东体育学院学报,2014,30 ( 6) :83-86.
- [27] 周帅.针刀法对 KOA 兔胫骨前肌-腓肠肌表面肌电与肌腱生物力学行为的影响[D].北京中医药大学,2019.
- [28] 郑楠.针刀不同入路干预对肱二头肌短头肌腱炎模型大鼠肌纤维化影响的研究[D].湖北中医药大学,2020.
- [29] Thomas E, Bellafiore M, Petrigna L,et al. Peripheral Nerve Responses to Muscle Stretching: A Systematic Review. *J Sports Sci Med*. 2021, 20(2):258-267.
- [30] Kirsten Christensen-Jeffries,Olivier Couture, Paul A. Dayton,et al.Super-resolution Ultrasound Imaging,Ultrasound in Medicine & Biology,2020, 46 ( 4) : 865-891.