

文章编号:2095-7386(2020)02-0027-08
DOI:10.3969/j. issn. 2095-7386. 2020. 02. 006

肌肉损伤与修复的研究进展

邓苏爱,郭雨露,周文静,陈俊华,胡龙霞,王 旋,刘文斌
(武汉轻工大学 医学技术与护理学院,湖北武汉 430023)

摘要:肌肉是维持人体生命活动的重要物质。它是由肌原纤维相互包裹形成肌束,通过肌膜固定支持并保持一定的形态,继而肌钙蛋白和肌球蛋白控制粗肌丝和细肌丝相互滑动,使肌小节缩短从而控制肌肉的收缩来维持人体的运动。肌肉损伤一般发生于外力作用下的挫伤或间接外力作用下的拉伤,但其他如生物、化学因素也可以导致肌肉损伤。肌肉损伤在一定程度上可以修复。目前,肌肉损伤与修复相关的研究已经向组织的超微结构、分子机制和基因水平拓展,主要致力于研究如何从细胞和基因水平上促进肌肉的再生,以及寻找安全有效的生物替代物来修复受伤的肌肉组织。本综述介绍了中外学者对肌肉结构、功能的认识,重点阐述了肌肉损伤后引发炎症反应,卫星细胞被激活促进肌纤维再生,以及这一系列过程中众多基因调控和蛋白的参与的分子机制,为后续研究提供参考。

关键词:肌肉;损伤;修复;基因治疗;细胞疗法

中图分类号:R 685 文献标识码:A

Research progress of muscle injury and repair

DENG Su-ai, GUO Yu-lu, ZHOU Wen-jing, CHEN Jun-hua, HU Long-xia, WANG Xuan, LIU Wen-bin

(School of Health Science and Nursing, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China)

Abstract: Muscle is important to fulfill the life activities of human body. It is formed by the myofibrils wrapped in each other to form a muscle bundle that is supported and maintained in a certain shape by the myofilm fixation, in which troponin and myosin control sliding of the thick myofilaments and thin myofilaments on each other. The sarco-bar is shortened to control the contraction of the muscle and maintain the movement of the human body. Muscle injury generally occurs under the external force of the contusion or indirect external force of the action of the pull, but other such as biological, chemical factors can also lead to muscle injury. Muscle damage can be repaired to some extent. At present, the research related to muscle injury and repair has expanded to the ultrastructure, molecular mechanism and gene level of tissue, mainly focusing on how to promote muscle regeneration at the cellular and gene level, and finding safe and effective biological substitutes to repair injured muscle tissue. This review introduces the understanding of muscle structure and function of Chinese and foreign scholars, and focuses on the molecular mechanism of the inflammatory response triggered by muscle injury, the activation of satellite cells to promote the regeneration of muscle fibers, as well as the involvement of many genes and proteins in this series of processes, so as to provide references for future studies.

Key words: muscle; damage; repair; gene therapy; Cell therapy

收稿日期:2020-04-01.

作者简介:邓苏爱,女,硕士研究生,护师,Email:dsa9669@foxmail.com.

通讯作者:刘文斌,男,博士,副教授,Email:liuwenbin_1@yeah.net.

1 引言

肌肉损伤是一类常见的多发病,发病人群以老年人、运动员居多,此外也有许多外伤引起的肌肉损伤、神经系统疾病引起的肌肉功能下降、遗传性疾病引起的肌肉质量低等^[14]。随着人口老龄化导致的肌肉质量下降、肌肉萎缩等问题越来越严峻,而临上促进肌肉恢复与再生的手段有限。本文综述近年来肌肉损伤与修复相关的文献,总结肌肉的正常结构功能、病理状态下的细胞、蛋白、基因的变化,探讨其发病机制和机理,以及临床常用的治疗手段,为后续肌肉恢复与再生的相关研究提供借鉴和参考。

2 肌肉的正常功能

肌肉由肌纤维(即肌细胞)组成,每条肌纤维由细胞膜、肌浆、细胞核及大量的肌原纤维组成,肌纤维内由许多肌原纤维(由肌丝组成,分为细肌丝和粗肌丝)在肌浆中排列而成,肌原纤维上每相邻两种Z线之间的部分为一个肌小节,肌小节为肌肉收缩的基本收缩单位^[5],肌肉分为骨骼肌、平滑肌和心肌。骨骼肌是人体最大的肌肉群,受神经调控,又称为随意肌,收缩有力但不持久。

肌纤维内充满肌浆,肌浆蛋白主要由肌球蛋白、肌动蛋白等组成。肌纤维是一类特殊分化的多核细胞,细胞核位于细胞膜下。肌肉收缩是肌肉组织的基本特性。根据肌丝滑行理论^[2,6-7],肌肉的收缩首先起于肌细胞动作电位的传导,神经冲动传导至肌细胞的肌膜,与肌肉神经节点交换信号,促进Ca²⁺释放,解除安静状态下原肌球蛋白在肌动蛋白上的阻断点。当细胞质中的ATP与肌球蛋白上的ATP结合位点结合后导致复合物迅速解离,然后肌球蛋白水解ATP形成ADP和Pi并产生动能,促使肌球蛋白粘附到肌动蛋白绑定点上形成横桥,肌球蛋白通过横桥结构推动肌动蛋白彼此滑行促使肌小节缩短,于是肌肉收缩。

肌细胞的生长发育是由多种基因共同调控的。肌细胞生成素(myogenin, MyoG)基因是生肌决定因子,同时也是基因家族中唯一在所有骨骼肌细胞中均可表达的基因,是骨骼肌分化必需的因子,功能不可被其它生肌调节因子所代替,它主要是通过控制成肌细胞的融合和肌纤维的形成,对肌肉的分化起重要作用^[2,8-9]。同时,在肌肉的生长发育中,MyoD基因家族占有重要地位^[10,12-13]。MyoD是肌源性调

节因子(MRF)家族的成员,只在骨骼肌及其前体中表达,它是一种长度为318个氨基酸的核蛋白,可以与许多基因表达特异性增强子结合^[2,14],其中的68个氨基酸残基是保持C3H 10T1/2细胞稳定的肌源性转化所必需的,MyoD基因在C3H 10T1/2细胞中高度甲基化,但在5-氮胞苷处理后发生去甲基化^[2],从而激活C3H 10T1/2细胞中的成肌信号通路。此外,PKR是肌肉发育的重要基因,可以促进肌肉肌源性分化^[15]。肌源性分化是一个高度协调的多步骤过程,由细胞外生长因子控制,调节大部分未知的信号进入细胞,影响肌肉基因转录程序。P38/MAPK依赖信号以及PI3K/Akt通路在不同阶段的肌肉基因表达控制中起着关键作用^[16]。P38/MAPK影响转录因子如MyoD和Myogenin的活性,并与PI3K/Akt通路一起参与控制肌源性分化的早期和晚期步骤。PKR可以与P38/MAPK和/或Akt形成一个功能复合体,有助于肌肉群的分化^[17-18]。Polycomb Ezh2甲基转移酶也被证明可以调节肌肉基因表达和骨骼肌分化^[19]。

在病理状态下,骨骼肌纤维发生水肿、变性,肌纤维的细胞骨架和肌膜被破坏,使细胞骨架蛋白中的结蛋白从细胞内区域丢失^[20-22]。有学者指出骨骼肌的损伤主要是Z带的流动和溶解、A带的破坏、中间细丝系统的崩解和肌原纤维的错位^[23-25]。此外,Atg7基因的缺失会导致蛋白质聚集体的积累,异常线粒体的出现以及在肌原纤维之间或肌膜下方的聚集的同心膜结构的出现,氧化应激的诱导和未折叠蛋白应答的激活会诱导肌纤维的变性^[26]。自噬-溶酶系统是分解代谢过程中控制肌肉质量的关键系统,基础肌纤维稳态也需要自噬系统,其抑制作用可能导致肌纤维变性,控制自噬系统的传导途径和它与泛素-蛋白酶体途径的相互关系。鉴定靶向自噬相关的肌肉蛋白并发现为溶酶体降解提供途径的分子机制仍需探索。

3 肌肉的损伤与修复

通过对动物和人体模型的观察,有学者提出肌肉损伤后的结构破坏主要是原发性或继发性的肌膜破坏^[27-29]、肌管系统的肿胀或破裂^[27]、肌原纤维收缩成分的畸变^[30-33]、细胞骨架的损伤^[25]和细胞外肌纤维基质的异常^[34]。李可峰^[35]等人通过对大鼠进行对照实验后观察到,在运动后即刻大鼠股四头肌蛋白质组表达谱中,I类蛋白质:血色素结合蛋白(hemopexin)、3-羟基丙酮酸硫基转移酶(3-mercaptop-

topyruvate sulfurtransferase)、6-磷酸葡萄糖酸内酯酶(6-phosphogluconolactonase)上调明显,3-羟基异丁酸脱氢酶(3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase)下调明显;Ⅱ类蛋白质:维生素D结合蛋白(vitamin Dbinding protein)、膜联蛋白A5(Annexin A5)、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶前体(alpha-1 antitrypsin precursor)、DJ-1蛋白(Protein DJ -1)、热休克蛋白 $\beta 1$ (heat shock protein beta -1)、着丝粒关联蛋白E(centromere -associatedprotein E)、 $\alpha 2$ HS-糖蛋白(alpha-2HS-glycoprotein)、乙酰水解酶(platelet-activating factor acetylhydrolase IB)、免疫球蛋白 λ 轻链蛋白质(immunoglobulin lambda light chain)表达量上调;Ⅲ类蛋白质:膜联蛋白A5和Trim 72蛋白(Tripartite motif-containing protein 72)表达量上调,核糖体蛋白(39S ribosomal protein)表达量下调。此外,研究证明钙网蛋白CRT在大鼠离心力竭运动后骨骼肌中表达上调,提示在骨骼肌应激状态下,内质网及线粒体腔内钙稳态失衡会激活内质网应激来保护骨骼肌的正常功能^[36]。也有研究指出在肌肉损伤后骨骼肌VEGF表达会升高,5—10天后恢复至正常水平^[37]。在肌肉损伤的病理状况下,有学者通过构建动物模型观察到在损伤期骨骼肌转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)基因的表达是受到抑制的^[38],而TGF- $\beta 1$ 可以影响骨骼肌损伤修复相关的生长因子,在卫星细胞增殖和分化过程中起到负调节作用^[39-40]。一般认为,肌肉损伤后,卫星细胞即被激活进入分裂期,不断增殖融合成为肌管,最后分化成为成熟的肌纤维,替代坏死的肌纤维,补充肌肉的丢失^[41]。

4 肌肉修复的方法与手段

从目前的研究来看,骨骼肌的修复首先是炎症细胞吞噬坏死或损伤的肌纤维。M1巨噬细胞先清除损伤的细胞或肌纤维,然后激活的M2巨噬细胞在组织修复和纤维化的后期发挥作用。巨噬细胞M1和M2分别释放一系列促炎和抗炎细胞因子,分别作用于成肌细胞和成纤维细胞。活化的成纤维细胞(称为肌纤维细胞)通过释放大量调节细胞外基质(ECM)形成的蛋白质,包括TGF β 、金属蛋白酶(MMP)及其抑制剂,来响应损伤和生长因子/细胞因子信号^[42]。细胞因子和生长因子^[43]从损伤的血管和浸润的炎症细胞中释放出来,刺激炎症细胞迁移到损伤部位,介导细胞增殖和存活、吞噬细胞碎片。然后生长因子(包括胰岛素生长因子1、胰岛素生长因子2、神经生长因子、肝细胞生长因子等)激

活骨骼肌卫星细胞^[44-46]。正常状态下,卫星细胞通常存在于肌肉纤维基底层中处于静止状态,被激活后大量地增殖、分化为成肌细胞,并且进行自我更新以补充卫星细胞池,而生成的成肌细胞通过分化形成肌管和肌纤维,从而弥补损失的肌肉组织。

从基因水平来看,卫星细胞分化为成肌细胞的过程涉及到基础细胞的上调螺旋-环-螺旋(bHLH)转录因子肌原性因子5(MYF5)和成肌细胞测定蛋白^[47]。它们与肌特异性调节因子4(MRF4,又称MYF6)、肌原素一起在成肌细胞分化过程中被上调,这些成肌调节因子转录和表观遗传特性决定了肌祖细胞的成肌能力^[48]。在肌原祖细胞中,MRF基因的表达受PAX3和PAX7基因的调控,两者均被证明能直接结合MyoD的近端启动子和远端增强子。这些都证明PAX3和PAX7在维持祖细胞增殖和防止早期分化方面起着关键作用^[49-51]。近年来,有学者证明Smad7通过Smad2/3抑制细胞内肌生长抑制素信号的传导^[52],此外,肌生长抑制素表达在Smad7-/肌肉中上调,即在没有Smad7抑制的情况下,增加的Smad2/3信号传导会阻碍肌肉的生长和再生,由此提出Smad7是体内肌肉生长的重要介质并有望成为肌肉疾病的重要治疗靶标。在此基础上,2019年Soma Tripathi等人^[53]提出 β -catenin作为Smad7相互作用蛋白,在Smad7上存在着相互作用结构域(SID)。他们的实验显示Smad7和 β -catenin在肌源性细胞中共同表达和相互作用,因此他们认为Smad7/ β -catenin是肌肉增强小体的重要组成部分,而Smad7/ β -catenin复合物是关键肌肉启动子近端元件转录机制的关键部分,是作为肌源性基因表达程序中MRFs基因的共同调节因子所必须的。也有研究^[54-56]提出解旋酶DDX27调节核糖体RNA(rRNA)的成熟,从而调控核糖体的生物发生和肌生成过程中特异转录和翻译。这些新发现为骨骼肌疾病的基因治疗提供了借鉴,但Smad7对肌源性分化贡献的机制、RNA解旋酶DDX27在骨骼肌基因表达的翻译控制中的调控作用仍有待探索。

5 肌肉损伤与修复的相关治疗

目前临床关于损伤肌肉的治疗大都针对于康复与中西医针灸按摩,最有潜力的治疗方式是基因疗法、细胞疗法以及生长因子等,但其临床应用并不广泛,很多基因、细胞疗法尚处在临床试验的阶段,其治疗手段还需探索。本综述针对性地将目前最具潜力和有望用于临床的基因和细胞疗法总结如下。

5.1 基因疗法

基因治疗是指将编码基因的核酸转移到细胞中,通过外源表达蛋白或 RNA,或调节细胞内的内源性基因表达,恢复原有细胞功能或者建立新的细胞,从而改变病情或影响疾病的进程^[57-58]。MicroRNA 是一类小的由 22 个核苷酸构成的非编码 RNA,它通过两种转录后机制来下调基因表达:降解目标 mRNA 或者抑制蛋白翻译^[59]。研究^[60-63]表明,miR-1、miR-133、miR-195、miR-206 和 miR-208 等都是具有肌肉特异性的,对正常肌母细胞增殖、分化和肌肉重塑的应激反应非常重要。MicroRNA 通过与靶基因的 mRNA 分子 3' 端未翻译区域(3'-untranslated region, 3' UTR)特异性结合,负调节转录后的基因表达^[59],但如何控制其表达以应用于临床目前尚未有确切方法。

腺联病毒(AAV)载体越来越成为基因疗法的主要载体,研究证明含有肌抑素前肽(MPRO)核苷酸序列的腺联病毒载体通过抑制肌抑素可以促进小鼠骨骼肌的愈合^[58,64]。而重组的腺联病毒载体(rAAV)基因治疗方案则侧重于肝脏、横纹肌和中枢神经系统疾病的治疗。其中两种血清型腺联病毒AAV8 和 AAV9 衣壳体已经被证明对全身多种肌肉类型的外源基因表达有效^[65],这使得 rAAV 基因疗法能被用于多种肌肉疾病。在临床实验中使用的第一载体化的 AAV2.5 衣壳体是经过合理设计的,这种衣壳体提高了转染肌肉的能力,它是通过将五个氨基酸从 AAV1 转移到 AAV2 衣壳骨架上而形成的^[66-67]。腺联病毒(AAV)载体在基因疗法上的潜力无限,无论是在基因转录、基因传导、翻译应用或者制造工艺上,都表现出了其临床应用的具大优势,但 rAAV 的制备和免疫系统激活仍存在问题^[68],相信随着分子生物学、生物信息学、流行病学、结构生物学、免疫学、基因组学等学科的发展,腺联病毒(AAV)载体在基因传递平台这一领域会克服更多的挑战,取得更大的成功。

5.2 细胞疗法

目前使用细胞疗法来治疗肌肉损伤最常用的细胞种类有:MSC(间充质干细胞),成肌细胞、SC(卫星细胞)、MDSC(肌源性干细胞)和 iPSC(诱导多能干细胞)^[58]。Pecanha 等人^[69]表明 ADSCs(脂肪来源的干细胞;是 MSC 的一个非常丰富的脂肪组织来源)能加速受损动物的肌肉恢复。有学者通过将 OCT4、SOX2、KLF4 和 MYC 转导到体细胞中来产生多能细胞,这些细胞可以保持无限的自我更新和维

持胚胎干细胞(ESC)样分化为三个胚层的能力^[70]。Abujarour 等人^[71-72]发现肌营养不良患者的成纤维细胞产生了 iPSC 系,并观察到一种高效、快速的潜在肌生成现象。提示这些细胞在肌肉损伤的治疗,尤其是肌营养不良症上具有良好优势,但与其相关的临床研究较少,将这些细胞应用于患者身上能否达到预期的效果、是否有其他不良反应仍需要不断的深入研究。

5.3 其他治疗

目前只有少量研究提倡在损伤早期短暂性的应用抗炎类药物,以推迟炎症反应,如非甾体类抗炎药物^[73],但并不提倡长期使用,因为时间过长会对骨骼肌的再生产生不良反应。仿生支架对肌肉再生也具有一定的促进作用^[74]。一般认为,在肌肉损伤急救时要遵循“RICE”原则,即休息、冰敷、加压和抬高。急性期过后,在患者耐受的情况下主张早期康复,如等长训练、等张训练、等功能,动态训练等^[4]。此外,中医认为,按摩、针刺、电疗等手段对于肌肉损伤具有较好疗效^[75-76],但这些疗法大都对于神经性疾病引起的肌肉萎缩、肌无力、瘫痪等较好,对于运动或外伤引起的损伤效果略差。而手术治疗是肌肉损伤最后才考虑的手段,因为肌肉损伤病人在早期通过保守治疗一般都能取得较好疗效^[77-78]。

6 总结

肌肉损伤是一大类常见病和多发病,随着分子生物学和再生医学的发展,目前的研究主要偏向于肌肉损伤的分子机制和促进肌肉再生的生物材料、基因和细胞,而真正用于临床治疗的成熟的药物、基因、细胞种类较少。如何将已经在动物实验上取得的成就应用于人体,促进人体肌肉的修复和再生还需要深入研究与探索,如何制造更适用于人体的 rAAV 衣壳和克服其免疫障碍也需要我们深入思考。

参考文献:

- [1] 曾飘娥,周延,刘剑羽. 功能 MRI 在肌肉损伤中的应用进展 [J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(02):189-192.
- [2] Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a single transfected cDNA converts fibroblasts to myoblasts [J]. Cell, 1987, 51(6):987-1000.
- [3] 刘宇. 骨骼肌急性损伤修复过程中巨噬细胞作用及相关机制研究 [D]. 上海:上海体育学院, 2019.
- [4] 郭小琳, 李羚玮. 浅谈肌肉损伤 [J]. 当代体育

- 科技,2015,5(20):10-11.
- [5] Devasahayam SR. Skeletal Muscle Contraction [M]. Signals and Systems in Biomedical Engineering, Springer, 2013.
- [6] Huxley HE. The mechanism of muscular contraction [J]. Science, 1969, 20, 164 (3886): 1356-1365.
- [7] Huxley HE. The structural basis of muscular contraction [J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1971, 178(1051):131-49.
- [8] 曹婷,周汉林,荀文娟,等. MSTN 基因对猪骨骼肌发育调控的作用及其研究进展[J]. 基因组学与应用生物学,2017(4):250-256.
- [9] 何远清,储明星,王金玉. 肌细胞生成素基因的研究进展[J]. 遗传, 2004(2):235-238.
- [10] Weintraub H, Davis R, Tapscott S, et al. The MyoD gene family: nodal point during specification of the muscle cell lineage [J]. Science, 1991, 251(4995):761-766.
- [11] Tapscott SJ. The circuitry of a master switch: Myod and the regulation of skeletal muscle gene transcription [J]. Development. 2005, 132 (12):2685-2695.
- [12] Goldhamer DJ, Brunk BP, Faerman A, et al. Embryonic activation of the MyoD gene is regulated by a highly conserved distal control element [J]. Development. 1995, 121 (3): 637-649.
- [13] Murry CE, Kay MA, Bartosek T, Hauschka SD, et al. Muscle differentiation during repair of myocardial necrosis in rats via gene transfer with MyoD [J]. J Clin Invest. 1996, 98 (10): 2209-2217.
- [14] Rudnicki MA, Jaenisch R. The MyoD family of transcription factors and skeletal myogenesis [J]. Bioessays. 1995, 17(3):203-209.
- [15] Alisi A, Spaziani A, Anticoli S, et al. PKR is a novel functional direct player that coordinates skeletal muscle differentiation via p38MAPK/ AKT pathways [J]. Cell Signal. 2008, 20(3): 534-542.
- [16] Simone C, Forcales SV, Hill DA, et al. p38 pathway targets SWI-SNF chromatin-remodeling complex to muscle-specific loci [J]. Nat Genet. 2004, 36(7):738-743.
- [17] Yingqiu Li, Bing-Hua Jiang, Wayne Y Ensign, et al. Myogenic differentiation requires signalling through both phosphatidylinositol 3-kinase and p38 MAP kinase [J]. Cellular Signalling, 2000, 12(11):751-757.
- [18] Cabane C, Coldefy AS, Yeow K, et al. The p38 pathway regulates Akt both at the protein and transcriptional activation levels during myogenesis [J]. Cell Signal. 2004, 16 (12): 1405-1415.
- [19] Caretti G, Di Padova M, Micale B, et al. The Polycomb Ezh2 methyltransferase regulates muscle gene expression and skeletal muscledifferentiation [J]. Genes Dev. 2004, 18 (21): 2627-2638.
- [20] Sorichter S, Puschendorf B, Mair J. Skeletal muscle injury induced by eccentric muscle action: muscle proteins as markers of muscle fiber injury [J]. Exerc Immunol Rev. 1999, 5:5-21.
- [21] Fridén J, Lieber RL. Segmental muscle fiber lesions after repetitive eccentric contractions [J]. Cell Tissue Res. 1998, 293(1):165-171.
- [22] Lieber RL, Thornell LE, Fridén J. Muscle cytoskeletal disruption occurs within the first 15 min of cyclic eccentric contraction. J Appl Physiol. 1996, 80(1):278-284.
- [23] Hoppeler H. Exercise-induced ultrastructural changes in skeletal muscle [J]. Int J Sports Med. 1986, 7(4):187-204.
- [24] Lieber RL, Fridén J. Selective damage of fast glycolytic muscle fibres with eccentric contraction of the rabbit tibialis anterior [J]. Acta Physiol Scand. 1988, 133(4):587-588.
- [25] Fridén J, Kjellrell U, Thornell LE. Delayed muscle soreness and cytoskeletal alterations: an immunocytochemical study in man [J]. Int J Sports Med. 1984, 5(1):15-18.
- [26] Masiero E, Agatea L, Mammucari C, et al. Autophagy is required to maintain muscle mass [J]. Cell Metab. 2009, 10(6):507-515.
- [27] Armstrong RB. Initial events in exercise-induced muscular injury [J]. Med Sci Sports Ex-

- erc. 1990, 22(4):429-435.
- [28] Duan C, Delp MD, Hayes DA, et al. Rat skeletal muscle mitochondrial Ca²⁺ and injury from downhill walking [J]. *J Appl Physiol*. 1990, 68(3):1241-1251.
- [29] Jenkins RR. Free radical chemistry: Relationship to exercise [J]. *Sports Med*, 1988, 5(3): 156-170.
- [30] Armstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle [J]. *Journal of Applied Physiology*, 1983, 54(1):80-93.
- [31] Fridén J. Changes in human skeletal muscle induced by long-term eccentric exercise [J]. *Cell Tissue Res*. 1984, 236(2):365-72.
- [32] Fridén J, Seger J, Ekblom B. Sublethal muscle fibre injuries after high-tension anaerobic exercise [J]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1988, 57(3):360-368.
- [33] Fridén J, Sjöström M, Ekblom B. Myofibrillar damage following intense eccentric exercise in man [J]. *Int J Sports Med*. 1983, 4(3):170-176.
- [34] Stauber WT. Eccentric action of muscles: physiology, injury, and adaptation [J]. *Exerc Sport Sci Rev*. 1989, 17:157-185.
- [35] 李可峰, 王玉站, 王赵静, 等. 骨骼肌微损伤自体修复中超微结构变化与蛋白质组学研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 2015(3):39-48.
- [36] 左群, 张卫群, 于新凯. 骨骼肌损伤与修复中内质网应激蛋白的表达变化 [J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(3):201-205.
- [37] 陆彩凤, 王维群, 李道鸿, 等. 一次力竭性离心运动对大鼠骨骼肌 VEGF 表达、血管增生和形态学结构的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2008(1):36-39.
- [38] 于新凯, 石鹏超, 左群. 运动性损伤后大鼠骨骼肌转化生长因子-β1 变化的研究 [J]. *中国体育科技*, 2011, 47(5):128-133.
- [39] Cook DR, Doumit ME, Merkel RA. Transforming growth factor-beta, basic fibroblast growth factor, and platelet-derived growth factor-BB interact to affect proliferation of clonally derived porcine satellite cells [J]. *J Cell Physiol*.
- 1993, 157(2):307-312.
- [40] Allen RE, Boxhorn LK. Inhibition of skeletal muscle satellite cell differentiation by transforming growth factor-beta [J]. *J Cell Physiol*. 1987, 133(3):567-572.
- [41] Baoge L, van Den Steen E, Rimbaut S, et al. Treatment of skeletal muscle injury: A review [J]. *ISRN Orthop*. 2012, 2012:689012.
- [42] Serrano AL, Mann CJ, Vidal B, et al. Cellular and molecular mechanisms regulating fibrosis in skeletal muscle repair and disease [M]. *Curr Top Dev Biol*. 2011, 96:167-201.
- [43] Chazaud B, Brigitte M, Yacoub-Youssef H, et al. Dual and beneficial roles of macrophages during skeletal muscle regeneration [J]. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009, 37(1):18-22.
- [44] 陈世益, 李云霞, 马昕, 等. 外源性胰岛素样生长因子-2 促进骨骼肌损伤修复的实验研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 2002(4):340-345.
- [45] 张翔, 柴志铭, 赵丽. 延迟性肌肉酸痛与骨骼肌卫星细胞: 骨骼肌损伤的修复 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(37):6031-6036.
- [46] 李云霞, 陈世益, 马昕, 等. 外源性胰岛素样生长因子-1 促进骨骼肌损伤修复的实验研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2002(3):22-26.
- [47] Wang YX, Rudnicki MA. Satellite cells, the engines of muscle repair [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011, 13(2):127-313.
- [48] Punch VG, Jones AE, Rudnicki MA. Transcriptional networks that regulate muscle stem cell function [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2009, 1(1):128-140.
- [49] McKinnell IW, Ishibashi J, Le Grand F, et al. Pax7 activates myogenic genes by recruitment of a histone methyltransferase complex [J]. *Nat Cell Biol*. 2008, 10(1):77-84.
- [50] Darabi R, Santos FN, Filareto A, et al. Assessment of the myogenic stem cell compartment following transplantation of Pax3/Pax7-induced embryonic stem cell-derived progenitors [J]. *Stem Cells*. 2011, 29(5):777-790.
- [51] Hu P, Geles KG, Paik JH, et al. Codependent

- activators direct myoblast-specific MyoD transcription [J]. *Dev Cell.* 2008, 15 (4): 534-546.
- [52] Cohen TV, Kollias HD, Liu N, et al. Genetic disruption of Smad7 impairs skeletal muscle growth and regeneration [J]. *J Physiol.* 2015, 593(11):2479-2497.
- [53] Tripathi S, Miyake T, McDermott JC. Smad7:β-catenin complex regulates myogenic gene transcription [J]. *Cell Death&Disease.* 2019, 10 (6):1-12.
- [54] Bennett AH, Donohue MF, Gundry SR, et al. RNA helicase, DDX27 regulates skeletal muscle growth and regeneration by modulation of translational processes [J]. *PLoS Genetics.*, 2018,14(3):e1007226.
- [55] 时灿. Ddx27 蛋白的丢失导致斑马鱼咽部骨骼和肌肉的缺陷 [C]. 中国水产学会. 2018 年中国水产学会学术年会论文摘要集. 2018:162.
- [56] Bennett AH, Donohue MF, Gundry SR, et al. RNA helicase, DDX27 regulates proliferation and myogenic commitment of muscle stem cells [J]. *BioRxiv*, 2017:125484.
- [57] Verma IM, Somia N. Gene therapy-promises, problems and prospects [J]. *Nature*, 1997, 389 (6648):239-242.
- [58] Stilhano RS, Martins L, Ingham SJM, et al. Gene and celltherapy for muscle regeneration [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015, 8 (2):182-187.
- [59] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell.* 2004, 116 (2):281-297.
- [60] Koning M, Werker PM, van der Schaft DW, et al. MicroRNA-1 and microRNA-206 improve differentiation potential of human satellite cells: A novel approach for tissue engineering of skeletal muscle [J]. *Tissue Eng Part A.* 2012, 18(9-10):889-898.
- [61] Zhao Y, Samal E, Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis [J]. *Nature.* 2005, 436(7048):214-220.
- [62] Chen JF, Mandel EM, Thomson JM, et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation [J]. *Nat Genet.* 2006, 38(2):228-233.
- [63] van Rooij E, Sutherland LB, Qi X, et al. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA [J]. *Science.* 2007, 316(5824):575-579.
- [64] Zhu J, Li Y, Shen W, et al. Relationships between transforming growth factor-beta1, myostatin, anddecorin: implications for skeletal muscle fibrosis [J]. *J Biol Chem.* 2007, 282 (35):25852-25863.
- [65] Wang D, Zhong L, Nahid MA, et al. The potential of adeno-associated viral vectors for gene delivery to muscle tissue [J]. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014, 11(3):345-364.
- [66] Crudele JM, Chamberlain JS. AAV-based gene therapies for the muscular dystrophies [J]. *Hum Mol Genet.* 2019, 28(R1):R102-R107.
- [67] Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov.* 2019, 18 (5):358-378.
- [68] Colella P, Ronzitti G, Mingozzi F. Emerging issues in AAV-mediated in vivo gene therapy [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2017, 8:87-104.
- [69] Pe anha R, Bagno LL, Ribeiro MB, et al. Adipose-derived stem-cell treatment of skeletal muscleinjury [J]. *J Bone Joint Surg Am.* 2012, 94(7):609-617.
- [70] Salani S, Donadoni C, Rizzo F, et al. Generation of skeletal muscle cells from embryonic and induced pluripotent stem cells as an in vitro model and for therapy of muscular dystrophies [J]. *J Cell Mol Med.* 2012, 16 (7): 1353-1364.
- [71] Tedesco FS, Gerli MF, Perani L, et al. Transplantation of genetically corrected human iPSC-derived progenitors in mice with limb-girdle muscular dystrophy [J]. *Sci Transl Med.* 2012, 4(140):140ra89.
- [72] Abujarour R, Bennett M, ValamehrB, et al. My-

- ogenic differentiation of muscular dystrophy-specific induced pluripotent stem cells for use in drug discovery [J]. Stem Cells Transl Med. 2014, 3(2):149-160.
- [73] Morelli KM, Brown LB, Warren GL. Effect of NSAIDs on recovery from acute skeletal muscle injury: A systematic review and meta-analysis [J]. Am J Sports Med. 2018, 46(1): 224-233.
- [74] Mulbauer GD, Matthew HWT. Biomimetic scaffolds in skeletal muscle regeneration [J]. Discoveries(Craiova). 2019, 7(1):e90.
- [75] 毛立伟,赵梦飞,王磊.电针疗法对运动后肌肉损伤相关因子活性的影响[J].中国康复医学杂志,2018,33(9):1074-1078.
- [76] 田惠林,赵斌,刘玉倩,等.定量按摩对肌肉损伤修复作用的形态学和生物力学研究[J].河北师范大学学报:自然科学版,2005,29(2):213-216.
- [77] Ingham MN, Stilhano RS, Abdalla RJ, et al. Treatment of muscle injury [M]. Muscle Injuries in Sport Athletes, Springer International Publishing, 2017.
- [78] Petersen J, Hölmich P. Evidence based prevention of hamstring injuries in Sport [J]. Br J Sports Med. 2005, 39(6):319-323.

(上接第 26 页)

参考文献:

- [1] 梁明勤,徐明辉,高素玲,等.利用杏鲍菇菌糠和沼液栽培平菇试验[J].中国沼气,2016,34(1):81-83.
- [2] 王琴飞,蔡坤,林立铭,等.木薯茎秆基质比例对3种食用菌海藻糖含量的影响[J].食品科学,2016,37(18):102-106.
- [3] 陈丽新,黄卓忠,陈振妮,等.适宜广西原料栽培的高温平菇优良菌株筛选试验[J].西南农业学报,2016,29(7):1566-1572.
- [4] 张晓,朱彩平,邓红,等.均匀设计优化超声协同酶法提取平菇多糖工艺[J].食品与机械,2016,32(9):166-171.
- [5] 李力,李红,赵睿杰,等.大型食用菌培养房室内制冷系统优化设计[J].排灌机械工程学报,2019,37(11):967-971.

- [6] 靳荣线.白灵菇工厂化栽培培养料配方筛选[J].食用菌,2016,38(5):31-32.
- [7] 毛永杨,舒平,赵浩军,等.高效液相色谱-原子荧光联用测定食用菌中无机汞、甲基汞、乙基汞[J].云南大学学报:自然科学版,2016,38(3):471-476.
- [8] 奚会娟,畅灵丽,孙连海,等.食用菌发酵液体外对白色念珠菌生长和生物被膜形成影响[J].中国酿造,2016,35(1):86-89.
- [9] 赵秉浩.三种香蘑属野生食用菌菌株的培养条件优化[J].微生物学通报,2019,46(9):2445-2456.
- [10] 施鹏飞,马丽艳,邓志峰,等.林地遮阳网中3种侧耳属食用菌营养分析比较[J].食品研究与开发,2016,37(15):24-29.