

下肢截肢残端肌肉萎缩的生物力学研究进展

但建波¹, 蒋文涛¹, 刘展¹, 樊瑜波²

(1. 四川大学生物力学工程实验室, 成都 610065; 2. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京 100191)

摘要: 下肢截肢后残端的肌肉萎缩现象一直是困扰截肢患者临床康复和运动能力恢复的重要因素。了解其发生发展机理将对截肢手术、训练恢复方式和假肢设计的改进等具有重要意义,这也是目前假肢康复领域非常关注的问题之一。为此,本文围绕肌肉萎缩研究手段和模型、残端力学特征、微观病理特征、以及预防策略等方面,对近年来这一领域的研究进行了综述。残端特殊的生理和力学环境对于肌细胞生长以及肌肉蛋白合成分解代谢动态平衡的影响还有待深入研究和完善,导致残端肌肉萎缩的根本原因还有待进一步证实。

关键词: 下肢截肢; 肌肉萎缩; 康复; 力学特征; 生物力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Advances of residual limb muscle atrophy in biomechanics research

DAN Jian-bo¹, JIANG Wen-tao¹, LIU Zhan¹, FAN Yu-bo² (1. *Laboratory of Biomechanical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China*; 2. *Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China*)

Abstract: Muscle atrophy of the stumps after lower limb amputation has always been a crucial factor resulted in inefficient clinical rehabilitation and athletic recovery for the amputated patients. Therefore, understanding the initiating and developing mechanism of muscle atrophy is very important for the improvement of amputation, restoration training and prosthetic design, which is also widely concerned in the prosthetic rehabilitation field. This paper will review the advances of residual limb muscle atrophy researches on the approaches and models, the mechanical properties of the residual limb, the micro pathologic characteristics as well as the prevention strategies of muscle atrophy in recent years. It can be concluded that further researches are needed to study the special physiologic and mechanical environment in residual limb, which affected the growth of muscle cells as well as the dynamic balance of the muscle protein synthesis and decomposition before completely understanding the mechanism of residual limb muscle atrophy and definitely clarifying its real cause.

Key words: Lower limb amputation; Muscle atrophy; Rehabilitation; Mechanical properties; Biomechanics

骨骼肌具有快速适应外界环境变化的特点,在强机械力、废用、缺血、缺氧以及其他组织环境变化状态下会相应地发生肥大与萎缩。例如下肢被截肢

后,肌肉组织的生理环境与力学环境都发生了显著变化,肌肉的生长以及残端的适应都受到很大的影响;长期则会导致残端肌肉萎缩、骨端突出等现象,

对于肌力、运动、以及日常活动能力等均有较大的影响。因此,如何减缓肌肉萎缩、恢复运动能力、设计更好的假肢接受腔已成为目前康复领域非常关注的问题。早在1983年,Renström等^[1]通过肌肉活组织切片检查方法对被截肢者腿部肌肉的快慢肌进行了分析,发现肌肉体积减少的最主要原因是肌纤维尺寸的减少。许多学者对被截肢者肌萎缩的现象及其微观病理特征等进行了研究,本文将对相关的研究进展作一回顾。

1 下肢截肢者肌肉萎缩现象

下肢截肢后,无论是由于血管的结扎,还是肌肉废用,以及后期的低强度训练,都可能导致肌肉萎缩。在适应新的生理环境与活动方式中,不同肌群萎缩程度不一样,功能恢复也不一样。

下肢截肢者肌肉萎缩的研究模型、研究方法在不断地细化完善。目前更多关注的是废用所导致的废用性肌肉萎缩^[2],相应的研究也是借用废用模型进行模拟,例如大鼠尾吊模型、模拟失重模型等。而用于判定肌肉萎缩以及萎缩程度的指标也随着技术的进步,从形态学指标发展到组织学指标;近来更多的研究则着眼于组织的微观结构变化,以及生化方面指标的变化。形态学指标主要包括:肌肉干重、肌肉湿重、肌肉厚度、肌肉横截面积(cross section area, CSA)、肌肉容积等。而组织学指标主要包括:肌纤维的构成、肌细胞的结构、肌纤维横截面积(muscle fiber cross section area, MFCSA)等。生化指标则是指影响肌肉蛋白合成与分解代谢的相关酶与信号分子的活性等。

Reimers等^[2]通过超声波扫描术对17例穿戴假肢半年以上的下肢截肢者研究发现,截肢腿的股四头肌和缝匠肌萎缩情况最明显,其CSA减少量在11.7%~30.4%之间,而股薄肌和半腱肌萎缩情况则很小。Boonyarom等^[3]通过2周的大鼠尾吊实验,发现在形态学指标(肌肉湿重/体重、肌肉湿重/肌肉干重)方面,比目鱼肌分别减少了40.54%和21.16%,而趾长伸肌则分别减少了17.50%和11.08%;同时还发现比目鱼肌的I型和II型MFCSA分别减少54.92%和33.21%,趾长伸肌则分别减少17.95%和19.42%。这些数据都说明肌肉发生了萎缩,并且抗重力肌(比目鱼肌)比非抗重力肌

(趾长伸肌)萎缩更为明显,慢肌纤维(I型纤维)比快肌纤维(II型纤维)萎缩明显。

2 下肢截肢后残端力学状态的变化

基于组织的应力与生长关系^[4],下肢截肢者残端力学环境的变化与肌肉萎缩关系的研究也被广泛关注。截肢后残端力学状态的变化主要分为两类,一类是残端肌群肌肉张力的减少,例如手术会导致一些肌肉失去附着点而失去张力。早期Elisakov、Renström等就发现膝下截肢1年后的某些肌群萎缩与肌力的减少有很大的关系;近来Tugcu等^[5]在研究中也观察到残端的股四头肌与股后肌群的肌力有明显的减少。另一类则是接受腔作用于残端表面的压力、剪力和摩擦力。Zhang等^[6]比较了正常步态与行走在阶梯、斜坡、崎岖的道路等不同步态下残端表面的压力分布,发现膝盖骨腱区域的最大平均正压力比正常步态有显著增强;Portnoy等^[7]通过有限元方法对不同长度的残端做受力分析,发现骨近端的内部应力大于远端肌肉,残端越短,应力越大。

这些对于残端力学状态变化的研究主要基于假肢的代偿功能以及接收腔的设计考虑,而很少有研究直接分析这些力学状态变化与肌肉生长之间的关系。目前关于下肢截肢者肌肉萎缩的研究中,普遍认为是肌力的减少引起废用性萎缩,而忽略了接收腔作用于残端内部的力学状态对肌肉生长的影响。

3 下肢截肢者肌肉萎缩微观病理特征

当前对于下肢截肢者肌肉萎缩微观病理特征的分析,主要从肌肉蛋白的合成分解代谢机制以及肌细胞的凋亡机制方面来分析骨骼肌的变化。

3.1 蛋白质的合成与分解

研究显示肌肉萎缩在形态学方面主要表现为肌肉干重的减轻。而肌肉蛋白合成与分解代谢动态平衡的变化直接影响着肌肉质量的变化。当合成大于分解就会出现肌肉肥大,相反则出现肌肉萎缩。相关研究也给出调控两类生化反应的细胞因子与信号路径^[8]。而在力学环境的刺激下^[9],肌细胞通过什么信号路径来调控肌肉蛋白代谢则是关注的焦点。

Glass^[10]系统地促进了肌肉蛋白合成与分解两个角度给出了各个细胞因子间的相互作用关系。在合成代谢方面,IGF-1通过信号路径IGF-1/PI3K/

Akt,以及继发于Akt之后的3条路径(GSK3- β 、Tsc1/2/mTOR、Foxo)对合成代谢有促进作用;而在分解代谢方面,TNF α 通过两个途径促进蛋白的分解代谢,一是激活NF- κ B,进而促使MURF1的活性上调;二是通过TNF α -p38路径触发MAFbx和Atrogin-1的表达。其中值得一提的是,IGF-1对Foxo路径的调控是通过抑制Atrogin-1和MURF1的活性的抑制,从而达到促进蛋白合成代谢的效果。最新研究^[11]还发现IGF-1对抑制成肌细胞分化的肌肉生长抑制素myostatin具有抑制作用,而myostatin对Akt路径具有阻碍作用,故通过IGF-1对myostatin的抑制也能达到促进蛋白合成的效果。

针对IGF-1信号路径对肌肉蛋白合成与分解代谢的调控,已有实验证实适当的力学刺激会导致肌肉释放IGF-1和机械生长因子(mechanical growth factor, MGF),经过PI3K/Akt/mTOR/p70s6k信号路径促进合成代谢^[12]。然而这并非唯一的力学传导信号路径。Bolster等^[13]发现肌力负荷过载的刺激信号也能直接激活mTOR信号路径,促进合成代谢。也有研究^[14]指出,不同的力学刺激信号能激活不同的信号传导路径,调节肌肉蛋白合成分解代谢,从而改变骨骼肌的体积或质量等。如Hornberger等^[15]发现慢性纵向拉伸和慢性过载这两种力学刺激对骨骼肌有不同的作用效果,前者仅促进肌肉在长度方向的增长,后者则促进肌肉在横截面方向的增长;Frey等^[16]则发现与应变幅度和应变速率相关的力学信号将通过c-jun N-terminal kinase 2[JNK2]信号路径,与应变幅度和应变时间间隔相关的力学信号将通过p70(389)信号路径,认为成肌细胞包含多种用以区分不同生物力学特征的机械传导单元。

氧气浓度的变化对肌肉蛋白合成与分解代谢的影响也是关注的焦点。Marc-André等^[17]在两种氧气浓度(1%,21%)下培养L6大鼠成肌细胞,发现在12~24h收集的肌动蛋白片段,1%浓度下比21%浓度下多134%;而针对与蛋白质分解密切相关的两个调控因子(Atrogin-1, MuRF1)的活性分析发现,24h后相对于21%浓度,1%浓度下Atrogin-1活性有明显的增加,而MuRF1没有明显的变化,这说明低氧环境有利于蛋白质的分解。进一步的研究还发现,在1%浓度下合成肌动蛋白的反应物 L -[2,3,4,5,6-³H]苯基丙氨酸的结合率比21%浓度下低

48%,磷酸化作用的Akt和总的Akt比21%浓度减少了57%和40%,磷酸化作用后的GSK-3 β 与总的GSK-3 β 比值减少了36%。因此认为低氧环境将抑制肌动蛋白的合成。

由此可见,人体可通过代谢因子调控蛋白质合成与分解的动态平衡。而被截肢者产生肌肉萎缩,正是由于特殊条件(力学和生理)的刺激使得一些代谢因子的传导路径被激活,从而抑制蛋白质的合成、促进蛋白质的分解导致肌肉蛋白丢失。

3.2 细胞的凋亡

程序性死亡是人体细胞更新的一个必然过程,在更新过程中人体会根据环境的需要优化结构。对应骨骼肌废用性萎缩的过程,有实验发现肌核数目的减少,于是有学者猜测肌肉萎缩过程中肌细胞的凋亡是否扮演重要的角色。Ferreira等^[18]通过实验证实微重力环境中骨骼肌萎缩与线粒体相关的凋亡路径有关系。Naganoa等^[19]则进一步分析废用性肌肉萎缩过程中的肌细胞凋亡机制。实验显示骨骼肌细胞的凋亡是通过溶酶体路径激活capase-3引发的细胞凋亡级联反应,而不是capase-12激活的capase-3。对于被截肢而言,从截肢手术到假肢安装和适应的过程中,肌细胞的力学和生理环境都发生了很大的变化;这些变化是否会导致肌细胞的凋亡,进而产生肌肉萎缩还有待细致研究。

4 减缓下肢截肢者肌肉萎缩的方法

肌肉萎缩的常用治疗方法有运动功能训练、物理治疗、药物治疗等。但是对于下肢截肢者肌肉萎缩除了常规的治疗方法外,还有3点是必须考虑的^[20]:截肢手术的处理,假肢接受腔的设计,训练方法的优化。

肌肉的张力是维持肌肉质量的关键。早期截肢手术对肌肉的处理是采用环形切断肌肉,在其回缩平面,断骨、骨端仅用筋膜及皮肤覆盖,形成一个圆锥形残端,结果因肌肉失去止点而失去张力产生废用性肌肉萎缩。而今改进的处理方法包括肌肉固定术和肌肉瓣成形术^[21]。肌肉固定术是在生理张力下将横断的肌群缝合到骨头上,使得肌肉的紧张状态与截肢前相近;但是此法不利于血液循环,对于有血液循环障碍病症患者容易引起末端组织坏死,所以应该慎用。肌肉瓣成形术是将肌肉在截骨平面以

下切断,缝合对应的伸肌、屈肌以形成肌肉瓣覆盖、保护骨端,同时也能保证与截肢前的紧张状态相同,更好地将肌肉利用起来,减轻肌肉萎缩,循环状况也较好。当前对于肌肉的处理采用最多的还是肌肉瓣成形术。

接受腔是连接假肢与残端的主要载体,接受腔的设计对于假肢代偿功能和残端舒适度,以及肌细胞的力学环境等都有很大的影响。随着研究的深入,接受腔的设计标准被逐步完善,残端与接受腔之间的力学传导机制、各个位置的相互作用,压力对深层组织的损伤,以及对于血液流动的影响都引入到接受腔的设计中^[6-7,22]。Portnoy等^[23]发现残端与接受腔之间的相互作用会导致肌肉和脂肪组织内部应变和应力的提高。Arthur等^[24]发现在外载荷的作用下软组织会发生很多的变化,如血管的压迫导致血供不足,以及营养补充不足等。这些因素都会影响到肌肉的正常生长,但是目前对于接受腔的设计依然很难形成一套完整的机制,还需要更多的研究指导^[25]。

下肢截肢者肌肉训练的效果取决于训练的强度、容量、频率以及恢复的时间等因素。早期有研究^[26]指出,训练强度要达到重复一次强度最大值的65%才能起到坚实肌肉的作用,然而这种训练方式会增加截肢者受伤的风险。于是寻找更高效容易的训练方法,便成为了研究的热点。Abe等^[26]对低强度(20%~50%)结合周期性限制血流的训练方法研究,发现此法效果明显优于低强度训练。陶春静等^[27]研发出一套具有数字化控制和反馈的下肢残肢功能综合训练系统,能根据截肢者的需要设置参数,帮助下肢截肢患者达到训练的最佳运动量和最佳运动幅度,提高截肢者的残肢功能。

5 展望

从现有的研究结果来看,当前下肢截肢者肌肉萎缩的研究主要集中在穿戴接受腔适应后期的一个废用性萎缩过程。有关不同肌群的萎缩现象,以及萎缩微观机理方面的研究已取得了一些进展,也提出了一些有效的减缓下肢截肢者肌肉萎缩的改善措施。但是由于被截肢者手术后,血管结扎、接受腔的压迫等对血液、氧气、营养、代谢废物的运输等都有很大的影响,进而造成肌细胞的微环境发生变化。

因而在微观机理的研究中,并不能清晰地判断是哪一个因素激发信号路径,调节肌细胞内蛋白的合成与分解代谢的动态平衡,导致肌肉萎缩,更不能很好地提出改善微环境的方案。另外根据应力-生长原理可知,在特定的应力条件下,肌细胞组织对应于一定的生长破坏关系^[28]。但是由于残端与接收腔形态的唯一性,以及不同步态下接收腔对残端应力的变化,使得现在的研究仅停留在壁面切应力对残端的影响,以及个别的残端内部应力和应变分析,还没有完整的关于应力分布与残端肌细胞生长之间关系的研究。相信随着对截肢后期的肌肉萎缩微观机理的深入研究,残端所处力学环境对于肌细胞生长的影响机制会更加清晰,对于接收腔的设计也能提供更好的指导原则。这将为临床治疗提供更清晰的思路,让更多下肢截肢者穿着既舒适又能减缓肌肉萎缩的假肢,还能最大限度地恢复代偿功能。

参考文献:

- [1] Renström P, Grimby G, Morelli B, *et al.* Thigh muscle atrophy in below-knee amputees [J]. *Scand J Rehabil Med Suppl*, 1983, 9: 150-162.
- [2] Schmalz T, Blumentritt S, Reimers CD. Selective thigh muscle atrophy in trans-tibial amputees; An ultrasonographic study [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2001, 121 (6): 307-312.
- [3] Boonyarom O, Kozuka N, Matsuyama K, *et al.* Effect of electrical stimulation to prevent muscle atrophy on morphologic and histologic properties of hindlimb suspended rat hindlimb muscles [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009, 88 (9): 719-726.
- [4] 吕守芹, 杨帆, 龙勉. 细胞-分子生物力学研究进展[J]. *医用生物力学*, 2009, 24(2): 79-84.
Lü SQ, Yang F, Long M. Advances in study on cellular and molecular biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24 (2): 79-84.
- [5] Tugcu I, Safaz I, Yilmaz B, *et al.* Muscle strength and bone mineral density in mine victims with transtibial amputation [J]. *Prosthet Orthot Int*, 2009, 33(4): 299-306.
- [6] Dou P, Jia XH, Suo SF, *et al.* Pressure distribution at the stump/socket interface in transtibial amputees during walking on stairs, slope and non-flat road [J]. *Clin Biomech*, 2006, 21(10): 1067-1073.
- [7] Portnoy S, Siev-Ner I, Shabshin N, *et al.* Patient-specific analyses of deep tissue loads post transtibial amputation in

- residual limbs of multiple prosthetic users [J]. *J Biomech*, 2009, 42(16): 2686-2693.
- [8] Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2008, 23: 160-170.
- [9] 张西正. 组织工程研究的现状与进展 [J]. *医用生物力学*, 2010, 25(1): 1-3.
Zhang XZ. Status and progress of tissue engineering research [J]. *J Med Biomech*, 2010, 25(1): 1-3
- [10] Glass DJ. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(10): 1974-1984.
- [11] Glass DJ. IGF-1 regulation of skeletal muscle hypertrophy and atrophy [J]. *Res Perspect Endocr Interact*, 2010: 85-96.
- [12] Tidball JG. Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98(5): 1900-1908.
- [13] Bolster DR, Kubica N, Crozier SJ, *et al*. Immediate response of mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated signalling following acute resistance exercise in rat skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2003, 553(Pt 1): 213-220.
- [14] Zanchi NE. Mechanical stimuli of skeletal muscle: Implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2007, 102(3): 253-263.
- [15] Hornberger TA, Esser KA. Mechanotransduction and the regulation of protein synthesis in skeletal muscle [J]. *Proc Nutr Soc*, 2004, 63(2): 331-335.
- [16] Frey JW, Farley EE, O'Neil TK, *et al*. Evidence that mechanosensors with distinct biomechanical properties allow for specificity in mechanotransduction [J]. *Biophys J*, 2009, 97(1): 347-356.
- [17] Marc-André Caron, Marie-Eve Thériault, Marie-ève Paré, *et al*. Hypoxia alters contractile protein homeostasis in L6 myotubes [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(9): 1528-1534.
- [18] Ferreira R, Neuparth MJ, Vitorino R, *et al*. Evidences of apoptosis during the early phases of soleus muscle atrophy in hindlimb suspended mice [J]. *Physiol Res*, 2008, 57(4): 601-611.
- [19] Nagano K, Suzaki E, Nagano Y, *et al*. The activation of apoptosis factor in hindlimb unloading-induced muscle atrophy under normal and low temperature environmental conditions [J]. *Acta Histochemica*, 2008, 110(6): 505-518.
- [20] Ferguson J, Keeling JJ, Bluman EM. Recent advances in lower extremity amputations and prosthetics for the combat injured patient [J]. *Foot Ankle Clin*, 2010, 15(1): 151-174.
- [21] 陈建文, 刘海鹰. 创伤性截肢的适应证与手术原则探讨 [J]. *医学与哲学(临床决策论坛版)*, 2008, 29(6): 23-25.
- [22] Wolf SI, Alimusaj M, Fradet L, *et al*. Pressure characteristics at the stump/socket interface in transtibial amputees using an adaptive prosthetic foot [J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2009, 24(10): 860-865.
- [23] Portnoy S, Yizhar Z, Shabshin N, *et al*. Internal mechanical conditions in the soft tissues of a residual limb of a transtibial amputee [J]. *J Biomech*, 2008, 41(9): 1897-909.
- [24] Mak A, Zhang M, Boone DA. State-of-the art research in lower limb prosthetic biomechanics socket interface: A review [J]. *J Rehabil Res Dev*, 2001, 38(2): 161-174.
- [25] 赖卿, 曹学军. 生物力学用于假肢性能评价的研究进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(1): 40-41.
- [26] Abe T, Kearns CF, Sato Y. Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training [J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(5): 1460-1466.
- [27] 陶春静, 张晓玉. 下肢残肢功能综合训练系统的研发 [J]. *医用生物力学*, 2009, 24(4): 304-307.
Tao CJ, Zhang XY. Rehabilitative training system for lower residual limbs [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(4): 304-307
- [28] Portnoy S, van Haare J, Geers RP, *et al*. Real-time subject-specific analyses of dynamic internal tissue loads in the residual limb of transtibial amputee [J]. *Med Eng Phys*, 2010, 32(4): 312-323.