

# 失神经骨骼肌萎缩机制的研究进展

彭建平 陈晓东

**【摘要】** 目的 对近年失神经骨骼肌萎缩机制的研究进展作一综述。方法 广泛查阅近年有关失神经骨骼肌萎缩的国内外文献,并进行综述。结果 失神经骨骼肌萎缩的机制非常复杂,目前主要从组织学、细胞学和分子学的改变来研究萎缩机制。失神经骨骼肌纤维变细,排列紊乱,并有凋亡小体出现。促凋亡相关基因表达上调,抑制凋亡相关基因下调。骨骼肌卫星细胞在失神经支配后增多,但不能分化为成熟肌纤维,以致最后减少甚至耗竭。失神经支配萎缩的骨骼肌细胞中线粒体结构改变和代谢相关酶基因下调导致肌细胞代谢紊乱。结论 骨骼肌纤维组织学改变,肌卫星细胞数量及分化改变,线粒体结构改变,凋亡相关基因和代谢相关基因表达发生改变均参与了失神经骨骼肌萎缩的发生。

**【关键词】** 骨骼肌萎缩 失神经支配 机制

中图分类号: R685.5 R746.4 文献标志码: A

**PROGRESS IN RESEARCH ON THE MECHANISM OF DENERVED SKELETAL MUSCLE ATROPHY/PENG Jianping, CHEN Xiaodong.** Department of Orthopedics, Affiliated Xinhua Hospital of the Medical School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200092, P.R.China. Corresponding author: CHEN Xiaodong, E-mail: chenxdmd@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** To summarize the recent progress in research on the mechanism of denerved skeletal muscle atrophy. **Methods** The recently-published literatures at home and abroad on denerved skeletal muscle atrophy were reviewed and summarized. **Results** The mechanism of denerved skeletal muscle atrophy was very complex. At present, the study of the mechanism was based on the changes in histology, cytology and molecules. Fiber thinning and disorderly arrangement of denerved skeletal muscles were observed and apoptotic bodies were detected. Apoptosis-promoting genes expressed up-regulatedly and apoptosis-restraining genes expressed down-regulatedly. Muscle satellite cells increased after denervation, but then they decreased and disappeared because they could not differentiate to mature muscle fibers. The structural change of cytomicrosome and down-regulation of metabolism-related enzymes induced cell metabolism disorder. **Conclusion** The histological change of skeletal muscle fibers, the change of the number of muscle satellite cells and differentiation, the structural change of cytomicrosome and the change of apoptosis-related and metabolism-related gene expressions contribute to denerved skeletal muscle atrophy.

**【Key words】** Skeletal muscle atrophy Denerved Mechanism

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (30471748)

骨骼肌是周围神经系统的靶器官,其发生、结构和功能的维持均由神经支配和调节,一旦失去神经支配,骨骼肌的体积将很快缩小并失去收缩功能,肌纤维将逐渐萎缩<sup>[1]</sup>。显微外科技术的应用大大提高了周围神经损伤的修复水平,但术后功能恢复并不理想。这是因为周围神经损伤后,运动神经再生缓慢,距离神经细胞体较远的肌肉在再生轴突到达前已严重萎缩,功能难以恢复。为防止失神经肌肉萎缩,人们采取了许多方法,包括电刺激、被动运动、药物、感觉神经元植入等<sup>[2-3]</sup>,尽管实验研究取得了不同程度的成功,但临床应用的疗效均有限。因此,探索失神经骨骼肌萎缩的

发生机制成为研究热点,以期能找到逆转这种萎缩的关键步骤以延缓其萎缩。现就失神经骨骼肌萎缩的发生机制作一综述。

## 1 组织结构

### 1.1 肌纤维的组织学改变

骨骼肌失神经支配后,肌纤维会发生显著变化,包括运动终板丧失、肌细胞直径和截面积缩小、细胞浆丢失、肌纤维排列紊乱、细胞核相互靠近、肌丝疏散、肌浆蛋白和肌原纤维蛋白含量下降<sup>[4]</sup>。超微结构改变包括肌纤维膜系统肿胀、排列紊乱、核固缩、线粒体肿胀变性、溶酶体增生等<sup>[5]</sup>。失神经肌肉中快收缩纤维较慢收缩纤维更易退变,快收缩肌的肌球纤维较肌动纤维先消失,肌球蛋白的比例明显下降。肌纤维组成由于快收缩纤维的退变而发生改变<sup>[6]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30471748)

作者单位:上海交通大学医学院附属新华医院骨科(上海,200092)

通讯作者:陈晓东,教授,硕士生导师,研究方向:周围神经损伤,

E-mail: chenxdmd@yahoo.com

## 1.2 肌肉微循环的改变

正常肌肉的每根纤维直接接受 3 ~ 5 条毛细血管的供应。失神经骨骼肌毛细血管退化速度大于纤维丧失速度,导致失神经肌肉毛细血管数与肌纤维数的比例下降,同时胶原纤维随失神经时间延长而明显增多。长期失神经肌肉的肌纤维仅有 1 条毛细血管供血,而这些肌纤维被密集的胶原阻隔,甚至形成骨骼肌内血管完全缺失区。血液供应不足可能是造成失神经骨骼肌萎缩的一个重要原因,大量胶原聚集也可以阻止失神经肌肉神经再支配过程。

## 2 肌卫星细胞

骨骼肌卫星细胞为单核梭形细胞,起源于中胚层干细胞,具有增殖和分化能力,被认为是储备的成肌细胞,是肌肉组织的干细胞。近年来,肌卫星细胞在失神经骨骼肌中的变化受到重视。它在静止时位于基底膜和肌肉纤维膜之间;在肌肉损伤及锻炼后可被激活,转化为成肌细胞,在骨骼肌细胞生长和再生时增生并提供肌细胞核,并在正常肌细胞核的转化中发挥重要作用。Rodrigues 等<sup>[7]</sup>研究表明,失神经后肌卫星细胞数量随失神经时间的延长而迅速下降,但在神经损伤早期(< 2 个月),肌卫星细胞数量会增加,但增加机制尚不明确,可能与失神经后的代偿有关。而肌卫星细胞增生的维持依赖于神经再支配或再支配下的肌肉活动。

失神经支配下,肌卫星细胞再生形成类似肌管的结构属于非神经性,增殖的肌细胞可能在肌膜内融合成为不成熟的肌细胞,不会发育成为成熟骨骼肌;当失神经时间延长时,肌膜崩解,新形成的不成熟肌细胞亦发生退变,即没有神经支配下,新形成的肌细胞反复退变与再生,肌卫星细胞的数量迅速下降,最终导致其全部丧失<sup>[8]</sup>。Viguie 等<sup>[9]</sup>认为,长期失神经骨骼肌中肌卫星细胞死亡后无再生替代。根据这一变化,许多学者认为肌卫星细胞数量减少甚至完全耗竭是造成失神经肌肉不断萎缩的重要原因<sup>[10]</sup>。

## 3 细胞凋亡

### 3.1 一般发生机制

细胞凋亡是内源性基因调控的主动、有序的细胞自杀性死亡过程。凋亡时,细胞体积变小,细胞器膜保持完整,内涵物外溢,核染色质密度增高,核固缩,细胞碎片形成凋亡小体,最终被巨噬细胞清除,不会在局部引起炎症反应。生化改变包括一系列凋亡相关基因的表达,引起细胞骨架蛋白的降解及细胞 DNA 断裂等。

凋亡的发生是一系列凋亡相关基因表达改变的结果,在该过程中存在着凋亡信号的转导。细胞外的

致凋亡因子通过与细胞膜表面的死亡受体结合,将凋亡信号转导入细胞,进而通过转接器蛋白激活效应器酶,使细胞发生凋亡<sup>[11]</sup>。Fas 通路是研究较多的一个凋亡通路<sup>[12-13]</sup>。FasL 是同源三聚体分子,它作用于受体 Fas,能使细胞膜上的 Fas 相互聚拢。Fas 聚拢后,其胞浆部分的死亡区域与带有死亡结构域的 Fas 相关蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)的死亡区域相连;通过 FADD 的死亡效应区(death effect domain, DED)将凋亡信号传给下游的半胱天冬蛋白酶 8(Caspase-8),使 Caspase-8 的两个 DED 区域在分子内形成的自我抑制被解除,进一步活化 Caspases 系统,最终激活凋亡执行者 Caspase-3。FADD 和多种 Caspase 都有 DED,通过 DED 相互接触后传递信号。Caspase 是细胞凋亡执行者<sup>[14]</sup>,可将底物蛋白肽链在天冬氨酸后切断。哺乳动物中已发现的 Caspase 有 10 种,其中起凋亡效应作用的有 Caspase-3、6、7;起传导凋亡信号作用的有 Caspase-8、9,可能还包括 Caspase-2、10。

### 3.2 骨骼肌萎缩和细胞凋亡

既往认为失神经骨骼肌萎缩是由细胞坏死和增殖减少引起的,上世纪 90 年代后,有学者检测到失神经骨骼肌中存在细胞凋亡现象。Schmalbruch<sup>[15]</sup>观察到萎缩骨骼肌细胞的变化与细胞凋亡的形态改变十分相似:细胞皱缩、核固缩、核周池扩大、染色质浓缩、肌纤维减少,并在电镜和原位缺口末端标记(in situ nick tailing, ISNT)中发现了少量有凋亡改变的细胞核。但 Le Grand 等<sup>[16]</sup>通过 ISNT 未发现 DNA 裂解,认为这可能是一种无 DNA 降解的细胞凋亡,但这种凋亡在正常情况下是否发生还有待证明。Tews 等<sup>[17]</sup>采用 TUNEL 法检测发现,失神经支配后大鼠面肌细胞出现 DNA 碎片,同时在萎缩的肌肉中成肌细胞的增殖被激活,但并未见到典型的再生肌纤维。他认为被激活的成肌细胞并未相互融合成为新的肌纤维,而是融合入萎缩的肌纤维中试图修复它们。Borisov 等<sup>[18]</sup>研究了失神经支配的大鼠趾长伸肌和比目鱼肌,发现出现凋亡形态学特征性改变的细胞数超过 TUNEL 染色阳性细胞数 33 ~ 38 倍。他们认为失神经肌萎缩中的细胞凋亡是一种不同于其他细胞经典的凋亡,在肌细胞凋亡过程中 DNA 的片断化仅发生在一个较短的时间内。Yoshimura 等<sup>[19]</sup>研究发现,失神经支配后其支配的所有骨骼肌均发生萎缩,但并非所有的肌细胞核发生凋亡。这是由于肌细胞是多核细胞,细胞凋亡往往只累计很少比例的细胞核,其他细胞核可能保持细胞完整性,并可存活相当长一段时间且具有一定功能。当越来越多的细胞发生凋亡,其比例逐渐上升并达到一定程度时,肌细胞就不能再维持其基本功能。随着细胞凋亡的持续,

肌细胞核数量逐渐下降,这也是造成长期失神经支配骨骼肌功能恢复欠佳的主要原因之一。以上研究均说明细胞凋亡在失神经肌萎缩中起了重要作用。

### 3.3 骨骼肌萎缩中的细胞凋亡通路

失神经骨骼肌萎缩中肌细胞的凋亡信号可能是沿着 Fas→FADD→Caspase-8→Caspase-3 的通路传导。有研究发现<sup>[20]</sup>,在萎缩的骨骼肌中一些比较明确的凋亡相关基因表达发生改变,如促凋亡的 Fas 蛋白表达升高,抑制凋亡的 Bcl-2 蛋白表达下降,表明失神经骨骼肌细胞凋亡的发生与 Fas 及 Bcl-2 蛋白的表达有关。Fas 凋亡信号传导通路中的重要成员 FADD、Caspase-8/Caspase-3 表达上调。应用 Caspase-3 抑制剂 Ac-DEVE-CHO 可有效降低萎缩骨骼肌中的细胞凋亡百分率,而且抑制作用随浓度的提高而增大,在浓度达 20 μmol/L 时,萎缩肌肉的凋亡百分率与正常肌肉无明显差异,提示 Caspase-3 抑制剂对失神经骨骼肌萎缩有抑制作用。Caspase-3 的作用底物包括:①抑制凋亡的蛋白;②细胞基质蛋白及骨架蛋白;③ DNA 修复相关分子;④ ICE 样蛋白酶前体。因此 Caspase-3 激活可以使细胞骨架破坏,细胞形态发生改变,核酸内切酶被激活,染色质 DNA 被酶切破坏,细胞发生凋亡。目前认为, Caspase-3 是失神经骨骼肌细胞凋亡的最终执行者。Fas 传导通路最终激活了 Caspase-3,实现细胞凋亡。Bcl-2 蛋白是 Caspase-3 的底物,因此失神经骨骼肌萎缩中 Bcl-2 的减少除了由于 Bcl-2 基因表达下调外,还可能与 Caspase-3 的酶切降解作用相关。

## 4 MyoD 和 myogenin

### 4.1 MyoD 简介

MyoD 基因是骨骼肌细胞分化的决定性基因,位于 11 号染色体的短臂上。当进行分裂的细胞中 MyoD 基因被激活而表达出 MyoD 蛋白时,细胞会停止分裂,各种骨骼肌特异性基因被激活表达,细胞之间发生融合,形成骨骼肌纤维<sup>[17]</sup>。MyoD 蛋白是一种核蛋白,共有 318 个氨基酸残基,可分为氨基端、碱性氨基酸区、HLH (helix-loop-helix) 区和羧基端。其中碱性氨基酸区和 HLH 区是 MyoD 蛋白的标志性功能区,共 68 个氨基酸,合称 bHLH 区,是 MyoD 进行二聚化及与 DNA 结合的区域。肌细胞中的 myogenin 基因也具有 bHLH 结构,其与 MyoD 的 bHLH 区高度同源,且均可促进细胞分化成骨骼肌细胞<sup>[21]</sup>。MyoD 基因的自身激活是决定细胞分化的首要因素<sup>[22]</sup>。

### 4.2 MyoD 基因与骨骼肌萎缩

Yoshimura 等<sup>[19]</sup>发现在失神经支配的骨骼肌中存在成肌细胞的激活和增殖,有一些典型的再生肌纤维

出现。Bornemann 等<sup>[23]</sup>发现失神经骨骼肌萎缩最终会引起成肌细胞的丧失,但骨骼肌萎缩时存在着成肌细胞的增殖和分化,当成肌细胞的融合修复作用不能抵消肌纤维的缺失时,骨骼肌才表现为萎缩。Kumai 等<sup>[24]</sup>通过免疫组织化学 ABC 法检测失神经萎缩骨骼肌和正常肌肉组织中的 MyoD 蛋白表达情况,发现失神经可明显抑制肌细胞内的 MyoD 蛋白表达。通过免疫印迹法检测 myogenin 基因和 MyoD 蛋白的表达,发现二者在失神经支配后具有不同的变化过程。前者的表达在失神经支配后 24 h 迅速上调,维持 5 d 后逐渐下降,至 7 d 时已减弱;后者的表达则在失神经支配后即开始逐渐下调<sup>[25]</sup>。Russo 等<sup>[26]</sup>研究发现失神经支配后 MyoD mRNA 表达明显下调;用 RT-PCR 的方法扩增骨骼肌细胞中的 myogenin 基因,发现其表达在失神经支配后明显下降。失神经 8 周时, myogenin 基因和 MyoD 蛋白表达均显著降低,同时肌肉萎缩明显,说明失神经支配引起的骨骼肌萎缩机制与 myogenin 基因和 MyoD 蛋白表达下调,从而导致成肌细胞融合修复减少有关<sup>[27]</sup>。

## 5 P21

P21 是细胞周期素依赖性蛋白激酶抑制因子家族一员,在细胞周期中具有重要作用,能使细胞周期停止于 G<sub>1</sub> 期。MyoD 发挥作用的前提是细胞周期停止在 G<sub>0</sub> ~ G<sub>1</sub> 期,因此 P21 有利于细胞修复。P21 的调节分为 P53 依赖途径和 P53 非依赖途径。研究发现, P21 不但是细胞周期重要的负调节因子,而且与细胞凋亡有密切关系<sup>[28]</sup>。Marches 等<sup>[29]</sup>认为, P21 是 G<sub>1</sub> 期停滞的主要责任者,可使细胞在经受刺激时保持存活;相反,抑制 P21 表达可使细胞进入细胞周期并发生凋亡。P21 表达下调在失神经骨骼肌萎缩中有两方面作用:①由于 P21 表达下降, G<sub>0</sub> ~ G<sub>1</sub> 期到 S 期作用点的检验作用下降,使一些核酸复制有缺陷的细胞进入 S 期,这部分细胞则会发生凋亡;②由于 P21 表达下降,细胞周期不能停止在 G<sub>0</sub> ~ G<sub>1</sub> 期,而使 MyoD 不能发挥促成肌细胞分化的作用。这两方面共同作用加剧了失神经骨骼肌萎缩<sup>[30]</sup>。

## 6 能量代谢途径

### 6.1 线粒体结构的改变

线粒体内膜和外膜的交界处存在一种通透转运孔(permeability transition pore, PT)。PT 的生理作用是参与调节线粒体基质中的 Ca<sup>2+</sup>、pH 值、电荷等,维持线粒体内环境的稳定,保持氧化还原通路通畅<sup>[31]</sup>。在萎缩肌肉中亲环素 D 和电压依赖阴离子通道表达均明显

下降,使PT由于结构破坏而开放,失去正常的生理功能,影响呼吸链的正常运行,一些凋亡活性物质被释放到胞浆中<sup>[32]</sup>。另外,DNA聚合酶 $\gamma$ 是线粒体中蛋白基因的聚合酶,其在失神经萎缩的骨骼肌中表达下降,必然影响线粒体内蛋白基因的复制,最终影响线粒体的功能。这些因素均造成了呼吸链中断,影响骨骼肌细胞的能量代谢,从而促进了失神经骨骼肌的萎缩<sup>[33]</sup>。

## 6.2 物质代谢相关酶的改变

骨骼肌失神经支配时糖、蛋白质和脂肪代谢中关键酶基因表达的下调,揭示在萎缩骨骼肌细胞中能量代谢发生严重障碍。磷酸果糖激酶Ia是糖酵解过程中的重要激酶;支链氨基酸转移酶催化支链氨基酸降解的第一步反应;长链脂肪酸辅酶A合酶在脂肪酸代谢中发挥重要作用,在萎缩肌肉中它们的表达均明显降低。催化ATP合成的酶在失神经骨骼肌中也降低。这些酶表达降低必将影响骨骼肌细胞能量代谢,从而加速失神经骨骼肌萎缩,但其具体发生机制尚待进一步研究。

综上所述,失神经骨骼肌萎缩涉及了多方面机制,近年关于这方面的研究给失神经骨骼肌萎缩的防治带来了新的思路,有望为临床治疗带来突破性的进展。

## 7 参考文献

- Ohira Y. Effects of denervation and deafferentation on mass and enzyme activity in rat skeletal muscles. *Jpn J Physiol*, 1999, 39(1): 21-31.
- Russo TL, Peviani SM, Freria CM, *et al*. Electrical stimulation based on chronaxie reduces atrogin-1 and myoD gene expressions in denervated rat muscle. *Muscle Nerve*, 2007, 35(1): 87-97.
- Gohritz A, Fridén J, Spies M, *et al*. Nerve and muscle transfer surgery to restore paralyzed elbow function. *Unfallchirurg*, 2008, 111(2): 85-101.
- Decq P, Cuny E, Filipetti P, *et al*. Peripheral neurotomy in the treatment of spasticity. Indications, techniques and results in the lower limbs. *Neurochirurgie*, 1998, 44(3): 175-182.
- Lu DX, Huang SK, Carlson BM, *et al*. Electron microscopic study of long-term denervated rat skeletal muscle. *Anat Rec*, 1997, 248(3): 355-365.
- Guerrero M, Guiu-Comadevall M, Cadefau JA, *et al*. Fast and slow myosins as markers of muscle injury. *Br J Sports Med*, 2007, (3): 121-125.
- Rodrigues Ade C, Schmalbruch H. Satellite cells and myonuclei in long-term denervated rat muscles. *Anat Rec*, 1995, 243(4): 430-437.
- Ashley Z, Salmons S, Boncompagni S, *et al*. Effects of chronic electrical stimulation on long-term denervated muscles of the rabbit hind limb. *J Muscle Res Cell Motil*, 2007, 28(4-5): 203-217.
- Viguie CA, Lu DX, Huang SK, *et al*. Quantitative study of the effects of long-term denervation on the extensor digitorum longus muscle of the rat. *Anat Rec*, 1997, 248(3): 346-354.
- Dedkov EI, Kostrominova TY, Borisov AB, *et al*. Reparative myogenesis in long-term denervated skeletal muscles of adult rats results in a reduction of the satellite cell population. *Anat Rec*, 2001, 263(2): 139-154.
- 魏红山, 李定国, 陆汉明. 细胞凋亡的信号转导机制与调节. *国外医学: 分子生物学分册*, 2000, 22(1): 27-31.
- Takahashi S, Gobe GC, Yoshimura Y, *et al*. Participation of the Fas and Fas ligand systems in apoptosis during atrophy of the rat submandibular glands. *Int J Exp Pathol*, 2007, 88(1): 9-17.
- de Meis J, Mendes-da-Cruz DA, Farias-de-Oliveira DA, *et al*. Atrophy of mesenteric lymph nodes in experimental Chagas' disease: differential role of Fas/Fas-L and TNFR1/TNF pathways. *Microbes Infect*, 2006, 8(1): 221-231.
- Thornberry NA, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*, 1998, 281(5381): 1312-1316.
- Schmalbruch H. Natural killer cells and macrophages in immature denervated rat muscles. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55(3): 310-319.
- Le Grand F, Rudnicki MA. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(6): 628-633.
- Tews DS, Goebel HH, Schneider I, *et al*. DNA-fragmentation and expression of apoptosis-related proteins in experimentally denervated and reinnervated rat facial muscle. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1997, 23(2): 141-149.
- Borisov AB, Carlson BM. Cell death in denervated skeletal muscle is distinct from classical apoptosis. *Anat Rec*, 2000, 258(3): 305-318.
- Yoshimura K, Harii K. A regenerative change during muscle adaptation to denervation in rats. *J Surg Res*, 1999, 81(2): 139-146.
- Kotulska K, Marcol W, Larysz-Brysz M, *et al*. Impaired regeneration of bcl-2-lacking peripheral nerves. *Neurol Res*, 2005, 27(8): 843-849.
- Gao F, He T, Wang H, *et al*. A promising strategy for the treatment of ischemic heart disease: Mesenchymal stem cell-mediated vascular endothelial growth factor gene transfer in rats. *Can J Cardiol*, 2007, 23(11): 891-898.
- Molkentin JD, Olson EN. Combinatorial control of muscle development by basic helix-loop-helix and MADS-box transcription factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(18): 9366-9378.
- Bornemann A, Maier F, Kuschel R, *et al*. Satellite cells as players and targets in normal and diseased muscle. *Neuropediatrics*, 1999, 30(4): 167-175.
- Kumai Y, Ito T, Miyamaru S, *et al*. Modulation of MyoD and Ki-67-positive satellite cells in the short-term denervated rat thyroarytenoid muscle. *Laryngoscope*, 2007, 117(11): 2063-2067.
- Ekmark M, Rana ZA, Stewart G, *et al*. De-phosphorylation of MyoD is linking nerve-evoked activity to fast myosin heavy chain expression in rodent adult skeletal muscle. *J Physiol*, 2007, 584(Pt 2): 637-650.
- Russo TL, Peviani SM, Freria CM, *et al*. Electrical stimulation based on chronaxie reduces atrogin-1 and myoD gene expressions in denervated rat muscle. *Muscle Nerve*, 2007, 35(1): 87-97.
- Iordanov MS, Kirsch JD, Ryabinina OP, *et al*. Recruitment of TRADD, FADD, and caspase 8 to double-stranded RNA-triggered death inducing signaling complexes (dsRNA-DISCs). *Apoptosis*, 2005, 10(1): 167-176.
- Ishido M, Kami K, Masuhara M. *In vivo* expression patterns of MyoD, p21, and Rb proteins in myonuclei and satellite cells of denervated rat skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 287(2): C484-C493.
- Marches R, Hsueh R, Uhr JW. Cancer dormancy and cell signaling: induction of p21(waf1) initiated by membrane IgM engagement increases survival of B lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(15): 8711-8715.
- Vincent JC, Wu YZ, Michael J, *et al*. Effects of denervation on cell cycle control in laryngeal muscle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 130: 1056-1068.
- 朱海青, 王振义. 线粒体在细胞凋亡中的作用. *国外医学: 分子生物学分册*, 2000, 22(1): 31-35.
- Siu PM, Always SE. Mitochondria-associated apoptotic signalling in denervated rat skeletal muscle. *J Physiol*, 2005, 565(Pt 1): 309-323.
- Jackman MR, Ravussin E, Rowe MJ, *et al*. Effect of a polymorphism in the ND1 mitochondrial gene on human skeletal muscle mitochondrial function. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(2): 363-368.

(收稿: 2008-04-04 修回: 2008-05-04)

(本文编辑: 刘丹)