

去神经支配引起的骨骼肌萎缩及其机制

宋彬彬 张 巍 徐 畅 胡月青 刘新秀 唐甜甜 贺菲菲 杨 璇 于 佳

摘 要 衰老、外伤和运动神经元病等多种原因造成的骨骼肌去神经支配,可引起骨骼肌萎缩和收缩功能障碍。近年来研究发现,其发病机制可能与肌细胞凋亡和蛋白代谢异常有关,临床上尚缺乏有效的治疗措施。本文将对去神经支配所致的骨骼肌萎缩的研究进展做一综述,以期对该病有进一步认识。

关键词 去神经支配 神经 骨骼肌 萎缩

中图分类号 R681.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.039

运动神经元与骨骼肌纤维之间形成特化的突触结构-神经肌肉接头,实现了神经系统对随意肌的支配和对躯体运动的调控。衰老、外伤(如脊髓和脊神经损伤等)、运动神经元病(如脊髓性肌萎缩、肌萎缩侧索硬化等)会破坏神经肌肉接头,导致骨骼肌发生去神经支配。作为靶器官的骨骼肌,在去神经支配之后会发生萎缩和收缩障碍,如果得不到有效的干预和治疗,会严重损伤躯体和四肢功能。本文将对去神经支配引起的骨骼肌萎缩的病理变化、主要机制(图1)和干预措施做一综述。

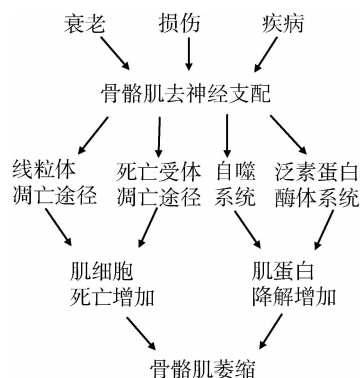


图1 骨骼肌去神经支配引起肌肉萎缩主要机制

一、去神经支配引起骨骼肌萎缩

去神经支配导致肌细胞结构和功能异常,引起骨

骼肌萎缩。研究发现,去神经支配的胫骨前肌湿重明显下降,肌纤维横截面积显著减小^[1]。肌内膜和肌束膜内结缔组织增生,并伴随肌束断裂,肌纤维形态改变,出现中央核等^[2]。长时间去神经支配后,肌细胞内亚细胞结构的病理变化包括细胞核变圆,肿胀,核仁突出;线粒体数量减少,发生断裂、退变;肌质网扩张,终末池过度膨大,横管增生,钙离子释放增加,影响肌肉的兴奋-收缩耦联功能;肌细胞膜上的运动终板随着去神经支配时间增加而逐渐异常,分裂、数量减少,直至消失^[3,4]。

去神经支配对骨骼肌内的其他细胞和结构也有影响。肌卫星细胞具有干细胞属性,可增殖分化,参与受损肌细胞的修复;去神经支配引起肌卫星细胞数量先增加后减少,增殖分化潜能下降^[3]。毛细血管为肌纤维提供氧气和营养,并消除无用代谢产物;去神经支配引起的肌肉萎缩伴随毛细血管密度和直径减小,毛细血管与肌纤维比值下降,这可能是由于萎缩的肌肉代谢只需要较少的血流量提供支持和肌肉中血管形成相关因子表达的降低^[5]。

二、去神经支配引起骨骼肌萎缩的机制

1. 肌细胞死亡:细胞凋亡是细胞自主有序的死亡方式,是去神经支配引起的骨骼肌萎缩的重要机制之一^[6]。凋亡是多基因严格控制的、多阶段的过程,这些基因在种属之间非常保守,如B细胞淋巴瘤/白血病2(B cell lymphoma/leukemia 2, Bcl-2)家族、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteine-specific proteinase, caspase)家族、细胞色素c(cytochrome c, cyto c)和凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)、癌基因C-myc、抑癌基因p53等。Bcl-2家族成员众多,是细胞凋亡的关键调节因子,具有促凋亡作用(如Bax)和抗凋亡作用(如Bcl-2)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81601117);国家留学基金国家公派访问学者项目(201709110044);北京市自然科学基金资助项目(7184221);北京市卫生系统高层次卫生技术人才资助项目(2015-3-117);北京老年医院内科研基金资助项目(2016bjlmyy-青-5)

作者单位:100095 北京中医药大学附属北京老年医院老年病临床与康复研究所

通讯作者:于佳,副研究员,电子信箱:jyu319@163.com

2), 可通过调节线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的形成和线粒体膜通透性影响细胞凋亡的线粒体途径^[7]。caspase 家族是启动和执行细胞凋亡的蛋白酶家族, 可通过多种信号转导途径降解或失活蛋白。目前发现至少包含 14 种亚型, 分为凋亡起始者和执行者。caspase - 8、caspase - 9 和 caspase - 10 为凋亡起始者, 受到凋亡信号刺激后激活, 引起 caspase 级联反应; caspase - 3、caspase - 6 和 caspase - 7 具有细胞凋亡执行者作用, 被激活后剪切靶蛋白, 引发细胞凋亡。动物实验显示去神经支配的大鼠肌肉中凋亡反应增强, 且随着年龄增加凋亡水平不断增加^[1]。Siu 等^[8]构建大鼠腓肠肌去神经支配模型, 发现: 2 周后腓肠肌中凋亡的 DNA 片段增加 1 倍, Bax 表达急剧上调, Bcl - 2 表达适度增加, Bax/Bcl - 2 明显增加; 与线粒体相关的凋亡因子如 cyto c 和 AIF 等细胞质含量显著升高; X 连锁凋亡抑制蛋白(X - linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)含量下降, 而促凋亡因子 second mitochondria - derived activator of caspase (Smac) 水平升高使 caspase - 9 和 caspase - 3 活性增加; 另外, 细胞核和细胞质中 p53 水平均升高, 也会促进细胞凋亡。临床研究发现, 去神经支配的患者肌肉活检发现较高浓度的 caspase - 9 和 caspase - 7^[9]。

线粒体是有氧呼吸的主要场所, 负责为细胞供能; 此外, 线粒体还是细胞凋亡的调控中心。骨骼肌中富含线粒体, 去神经支配可通过线粒体途径诱导肌细胞凋亡: 去神经支配后, 线粒体释放 cyto c、AIF、核酸内切酶(endonuclease G, Endo G)等促凋亡蛋白。细胞受凋亡刺激后, 线粒体膜通道通透性增加促使 cyto c 进入胞质后以 caspase 依赖途径, 与凋亡酶激活因子(apoptotic protease activating factor - 1, Apaf - 1)、脱氧三磷酸腺苷(deoxyadenosine triphosphate, dATP)和 caspase - 9 前体 pro - caspase - 9 共同形成凋亡小体, 最终激活 caspase - 3, 起凋亡执行作用。AIF 和 Endo G 进入胞质以非 caspase 依赖途径, 直接使 DNA 片段化^[10]。虽然去神经支配使过氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子 - 1 α (peroxisome proliferator - activated receptor γ coactivator - 1 α , PGC - 1 α)和线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)表达下降而使线粒体减少, 但同时线粒体通透性转换孔开放更敏感, 且活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加, 抗氧化酶活性下降等, 使线粒体驱动凋亡能力变强, 加剧肌细胞死

亡^[11]。

细胞表面的死亡受体(death receptor, DR), 如凋亡相关因子(factor associated suicide, Fas)和肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor1, TNFR1)等被激活后可引发凋亡外源途径。当死亡配体 FasL 与受体 Fas 结合后启动凋亡信号, 形成活化的三聚体, 与 Fas 相关的死亡域蛋白(Fas associated protein with death domain, FADD)结合后活化 caspase - 8, 通过 caspase - 8 激活 caspase - 3、caspase - 7 等执行凋亡; TNFR1 与其配体 TNF 或相关蛋白结合后也可通过级联反应激活 caspase - 3 而引发凋亡。Jin 等^[12]证明去神经支配的大鼠萎缩肌肉中 Bcl - 2 表达下降, 而凋亡相关的死亡受体 Fas, FADD 和 caspase - 8 的表达都增加。Tang 等^[13]对坐骨神经损伤的去神经支配大鼠模型研究发现, 神经损伤 2 天后 TNFR1 相关蛋白(TNF type 1 receptor associate protein, TRAP - 2)表达急剧增加, 在第 5 天达到较高水平; 再神经支配后, TRAP - 2 表达逐渐下降到基本水平。以上实验证据提示, 去神经支配骨骼肌通过死亡受体途径诱导凋亡。

2. 蛋白代谢异常: 蛋白质是组成细胞和组织的重要成分, 骨骼肌的正常形态和功能以肌细胞蛋白合成与分解的动态平衡为基础, 当蛋白质分解多于合成时会引起肌纤维变细, 肌肉萎缩。

(1) 去神经支配对肌细胞蛋白合成途径的影响: IGF - PI₃K - Akt - mTOR 是肌肉合成代谢的主要通路。磷脂酰肌醇 3 - 激酶(phosphatidylinositol 3 - kinase, PI₃K)被胰岛素样生长因子(insulin - like growth factor, IGF)激活后促使蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt/PKB)磷酸化而被激活, 活化的 Akt 直接磷酸化其底物哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)后激活下游信号通路。其中 mTOR 复合物 1(mTOR complex 1, mTORC1)作用于正真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1(eIF4E - binding protein1, 4E - BP1)和 p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70 ribosomal S6 kinase, P70S6K)参与蛋白起始复合物的组装使翻译水平升高或者激活翻译起始和延伸来促进肌肉蛋白合成过程。此外, 叉头状转录因子 O 家族蛋白(forkhead box O, FoxO)也是 Akt 下游效应元件, Akt 可负调控 FoxO 活性来降低肌萎缩相关基因的表达水平而促进蛋白质积累^[14]。MacDonald 等^[15]实验证明, 通过手术切除下肢坐骨神经构建的去神经支配的小鼠模型中, 与假手术组相比, 总 Akt 和活化

的 Akt 水平都明显增加, mTOR 通路下游信号 mTORC1 和 4E - BP1 表达上调, 而总 P70S6K 水平几乎不变, T389 位点磷酸化的 P70S6K 水平下降。mTOR 通路信号上调可能是阻止肌肉进一步萎缩的补偿效应。Norrby 等^[16]也发现去神经支配萎缩的肌肉中活化的 Akt 和 4E - BP1 表达增加, 提出去神经支配引起肌肉萎缩过程可能主要是由于蛋白降解的增加, 而不是蛋白合成的减少。

肌肉生长抑制素 Myostatin 是肌肉蛋白合成的负调节蛋白, 可与肌纤维细胞表面的激活素受体 II B (activin receptor type II B, ActR II B) 结合, 促进 ActR II B 的活化后使信号转导蛋白 Smad2/3 磷酸化, 阻断肌肉再生相关基因的表达, 抑制骨骼肌生长^[17]。研究显示, 去神经支配后, Myostatin 发生时程依赖性和肌肉类型依赖性的表达水平上调。大鼠单侧坐骨神经切除后引起肌肉去神经支配早期, 腓肠肌中 Myostatin 蛋白水平较低, 而 14 天后 Myostatin 表达增加^[18]。Sakuma 等^[19]发现, 在去神经支配引起肌肉萎缩的大鼠模型中, 跖肌、腓肠肌和比目鱼肌重量都明显下降, 而 Myostatin 水平只在跖肌和腓肠肌肌肉中增加, 在比目鱼肌中则逐渐下降。但是, 抑制 Myostatin 的表达只能缓解废用性肌肉萎缩, 对于去神经支配引起的肌肉萎缩效果不明显^[15]。

(2) 去神经支配对肌细胞蛋白降解途径的影响: 去神经支配引起肌纤维蛋白降解加剧是肌肉质量下降的主要原因。肌纤维蛋白降解主要通过泛素蛋白酶系统 (ubiquitin proteasome system, UPS) 途径, 泛素蛋白酶系统中肌肉特异性泛素蛋白连接酶肌肉萎缩盒 F 基因 (MAFbx/atrogen - 1) 和肌肉环状指基因 1 (MuRF1) 的感应活性与肌肉萎缩过程密切相关^[20]。去神经支配, 禁食和肌肉废用等引起的肌肉萎缩中, MAFbx 和 MuRF1 均显著表达增加^[21]。Bodine 等^[22]通过实验证明, C2C12 细胞中过表达 MAFbx 或者 MuRF1 蛋白 2 天后肌管明显变薄, 萎缩; MAFbx 和 MuRF1 表达降低会减弱去神经支配引起的肌肉萎缩, MAFbx^{-/-} 和 MuRF1^{-/-} 小鼠 14 天后肌肉萎缩程度与去神经支配野生组相比减弱, 肌纤维变大。

去神经支配的肌肉中, MAFbx 和 MuRF1 的表达水平可通过以下途径上调。Moresi 等^[23]发现去神经支配的肌肉中, II 类组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) HDAC4 和 HDAC5 调控肌细胞生成素 Myogenin 表达增加, 而 Myogenin 又可以直接激活 MAFbx 和 MuRF1 的表达引起肌肉萎缩。抑制

Myogenin 表达可以抵抗去神经支配引起的肌肉萎缩。Bongers 等^[24]提出 HDAC4 也负责调控小肌核蛋白 growth arrest and DNA damage - inducible 45 α (Gadd45 α) 的表达水平, 去神经支配的肌肉中 Gadd45 α 的 mRNA 水平急剧增加, 使 Gadd45 α 蛋白表达增加。Gadd45 α 可通过降低 Akt 和 PGC - 1 α 活性来抑制蛋白合成及能量产生, 并且刺激自噬和 caspase 调节的蛋白降解而共同促进肌肉萎缩, 但对 MAFbx 和 MuRF1 的表达没有显著影响。PI₃K - Akt 通路活性下降会减弱对 FoxO 的抑制作用, 使去磷酸化的 FoxO 进入胞核, 提高 MAFbx 的表达。腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5' - monophosphate - activated protein kinase, AMPK) 激活不仅可上调 MAFbx 和 MuRF1 表达, 也可调控 FoxO₃ 磷酸化进而引发自噬过程。在去神经支配肌肉中自噬标志物 Beclin1、LC3 II、ATG7 和 p62 等表达增加, 提示自噬蛋白降解通路也参与去神经支配所致的肌肉萎缩。外界萎缩信号如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 和肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导物 (TNF - like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 等的刺激也会引起萎缩基因 MuRF - 1 的上调。TNF - α 通过调控核转录因子 NF - κ B 引起肌肉萎缩。正常情况下, NF - κ B 与 I - κ B (inhibitor of NF - κ B) 结合处于抑制状态。而 TNF α 水平增加会诱导 I - κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK β) 复合物的活化, 使 I - κ B 磷酸化后被降解, 从而激活 NF - κ B。肌肉特异性过表达 IKK β 会增加 MuRF - 1 水平, 出现严重的肌肉萎缩; 去神经支配的肌肉中 NF - κ B 表达增加, MuRF1 水平提高, 抑制 NF - κ B 的表达使去神经支配引起的肌肉萎缩大幅减少。此外, 去神经支配肌肉中, 成纤维细胞生长因子诱导因子 14 (fibroblast growth factor - inducible 14, Fn14) 表达增加, TWEAK 通过与 Fn14 结合可活化 NF - κ B, 上调 MuRF1 表达水平, 引起肌蛋白降解。TWEAK 敲除小鼠, NF - κ B 活性和 MuRF1 表达都下降, 去神经支配引起的肌肉萎缩减弱。而且 TWEAK 信号也会减少骨骼肌中 PGC - 1 α 水平, 减弱 PGC - 1 α 对 NF - κ B 及 MuRF1 活性和 Fn14 表达的抑制作用, 促进肌肉萎缩。

去神经支配后, MAFbx 催化促蛋白合成因子降解, MuRF1 催化肌纤维和细胞骨架蛋白降解, 最终导致肌肉萎缩。成肌分化抗原 (myogenic differentiation antigen, MyoD) 是肌肉特异性转录调节因子, 调控骨骼肌的发育和可塑性; 去神经支配后, MyoD 快速表

达,以保护骨骼肌。而 MyoD 是 MAFbx 下游靶蛋白,去神经支配肌肉中 MAFbx 过表达会增加 MyoD 泛素化降解,抑制 MyoD 调节的肌管分化和形成。MAFbx 下游靶向蛋白还包括蛋白合成起始因子 eIF3 - f (elongation initiation factor 3 subunit f), MAFbx 降解 eIF3 - f 后蛋白合成受阻,引起骨骼肌萎缩。而 MuRF1 可以调控很多重要的肌肉结构蛋白的半衰期,如 troponin I、肌球蛋白重链 (myosin heavy chains, MyHC)、肌动蛋白 (actin) 等,促进蛋白降解引起肌肉萎缩。

三、去神经支配引起骨骼肌萎缩的主要干预措施

1. 电刺激:电刺激是目前对去神经支配应用最广泛的治疗方法,可以延缓肌肉萎缩,保持肌肉功能。Nakagawa 等^[5]提出在去神经支配早期,与对照组相比,电刺激会减少肌肉质量下降,增加肌纤维面积和毛细血管与肌纤维比值,缓解肌肉萎缩。但电刺激效果与刺激强度、频率和持续时间等参数有关,只有适宜的电刺激才能达到最好效果。

2. 被动运动:运动可通过牵拉肌纤维,改善血液循环防止肌肉萎缩。Szabo 等使去神经支配大鼠比目鱼肌被动活动 2 周后发现,肌肉萎缩减慢。

3. 神经元移植:神经元移植可通过缩短神经再生距离并提供营养,有效防治去神经支配骨骼肌萎缩。Ueda 等切断大鼠胫神经引起腓肠肌去神经支配后分组修复,一组切断后缝合,另一组切断腓神经移植入去神经支配腓肠肌肌腹。6 个月后比较,神经元移植组大鼠腓肠肌外形比缝合组肥大,说明神经元抑制对肌肉萎缩有一定缓解作用。

4. 细胞移植:国内外学者将多种细胞移植入去神经支配肌肉中以缓解肌肉萎缩。Yohn 等将胚胎干细胞 (embryonic stem, ES) 移植到胫神经切断的成年小鼠肌肉中发现,胚胎干细胞可以与失神经支配肌肉构成功能性突触, I 型纤维数量和抗疲劳强度增加,肌肉萎缩明显缓解。

5. 药物治疗:氨哮素 (clenbuterol) 是一种 β_2 肾上腺素受体激动剂,可刺激肌肉蛋白质合成。Sneddon 等发现比目鱼肌去神经支配的大鼠给予氨哮素后,与去神经支配组相比,肌肉质量增加。还有尼莫地平、心脏营养素 - 1、氯沙坦等都具有一定缓解肌肉萎缩作用。

6. 基因治疗:基因治疗指通过转基因技术将外源性基因引入到相应神经和去神经支配肌肉中,促使其分泌营养因子,刺激神经再生和防治肌肉萎缩。Shiotani 等通过腺病毒载体将人重组胰岛素样生长因

子 (human insulin - like growth factor - I, hIGF - I) 基因转移到大鼠胫骨前肌,与对照组比较,肌纤维再生,分裂潜能明显增强,肌纤维总数增加。这提示应用腺病毒载体的基因疗法对治疗去神经支配引起的肌肉萎缩有重大潜力。

四、展 望

神经肌肉接头损伤造成的肌肉去神经支配,会导致骨骼肌萎缩和功能障碍。对去神经支配引起骨骼肌萎缩的治疗是医学领域难题之一。近年来大量研究发现去神经支配引起骨骼肌萎缩主要是由于神经支配受损促使肌细胞凋亡和蛋白降解增加。目前,物理治疗、神经元抑制、细胞移植和基因治疗等多种方法应用于临床治疗,虽有一定效果,但大多停留在缓解萎缩速度和程度上,作用有限。而随着细胞和分子生物学的发展和研究技术的进步,可以更加深入阐明去神经支配骨骼肌萎缩机制,以期有效治疗去神经支配引起的骨骼肌萎缩。

参考文献

- Lee G, Lim JY, Frontera WR. Apoptosis in young and old denervated rat skeletal muscle [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 55 (2): 262 - 269
- Bueno CRS, Pereira M, Favaretto IAJ, *et al.* Electrical stimulation attenuates morphological alterations and prevents atrophy of the denervated cranial tibial muscle [J]. *Einstein: Sao Paulo*, 2017, 15 (1): 71 - 76
- Carlson BM. The biology of long - term denervated skeletal muscle [J]. *Eur J Transl Myol*, 2014, 24 (1): 3293
- Midrio M. The denervated muscle: facts and hypotheses. a historical review [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2006, 98 (1): 1 - 21
- Nakagawa K, Tamaki H, Hayao K, *et al.* Electrical stimulation of denervated rat skeletal muscle retards capillary and muscle loss in early stages of disuse atrophy [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5695217
- Marzetti E, Calvani R, Bernabei R, *et al.* Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty - a mini - review [J]. *Gerontology*, 2012, 58 (2): 99 - 106
- Dingeldein APG, Pokorna S, Lidman M, *et al.* Apoptotic bax at oxidatively stressed mitochondrial membranes; lipid dynamics and permeabilization [J]. *Biophys J*, 2017, 112 (10): 2147 - 2158
- Siu PM, Alway SE. Mitochondria - associated apoptotic signalling in denervated rat skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2005, 565 (Pt 1): 309 - 323
- Tews DS, Behrhof W, Schindler S. Expression patterns of initiator and effector caspases in denervated human skeletal muscle [J]. *Muscle Nerve*, 2005, 31 (2): 175 - 181
- Dam AD, Mitchell AS, Rush JW, *et al.* Elevated skeletal muscle apoptotic signaling following glutathione depletion [J]. *Apoptosis*, 2012, 17 (1): 48 - 60
- Adhihetty PJ, O'Leary MF, Chabi B, *et al.* Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 1985, 2007, 102 (3): 1143 - 1151
- Jin H, Wu Z, Tian T, *et al.* Apoptosis in atrophic skeletal muscle induced by brachial plexus injury in rats [J]. *J Trauma*, 2001, 50 (1): 31 - 35

(下转第 180 页)

体检教学辅助系统模拟各种临床常见的阳性体征,有助于医学生更好的学习,并取得较好的效果^[6]。黄胜华等^[7]在传统的教学模式上引入电脑模拟人课程,发现其对传统教学模式提供有益的补充。笔者在检体诊断学中引入多媒体检查系统,也获得了良好的效果。笔者的考核结果显示,在阳性体征识别考核中,观察组成绩高于对照组(96.33 ± 2.07 vs 77.16 ± 5.06)。多媒体检查系统中涵盖了大多临床常见的阳性体征,比如各种心脏杂音的听诊、肝脾大、墨菲氏征阳性等腹部触诊的操作,并配以图文,便于学生的认识和理解记忆。而且学生可以在模拟人身上反复练习,认真体会正常与异常体征的区别,有助于对阳性体征的认识^[8]。多媒体检查系统还可以弥补临床中病源不足以及患者不愿配合等问题,从而提高学习效率。

(3)对医学生进行问卷调查及反馈:为了更好的了解医学生对将标准化患者及多媒体检查系统引入检体诊断学见习中的教学方法的认可程度,笔者对观察组医学生进行问卷调查:100%的学生对该教学方法表示认可,并认为可以增加学习的兴趣;98%的学生认为可以提高学习能力;95%的医学生认为可以加深理论知识的掌握、提高思维能力;并大部分学生认为该方法还可以提高医患沟通的能力。

(4)在检体诊断学教学中需注意的问题:笔者在实践过程中也发现了一些不足:①SP是教学中的重要环节,需要扮演SP的人具有一定的专业知识及责任心,且SP还要统一标准,尽量减少个体差距。因此培训出合格的SP需要一定的人员付出及时间周期;

②模拟人也有其一定的缺陷,例如阳性体征过于明显,与真实的患者存在差距;模拟人无法说话,因此学生在查体时无法体验医患沟通环节等,无法了解患者的真正感受等。

虽然存在一定的不足,但笔者研究显示,将标准化患者及多媒体检查系统引入检体诊断学见习中的教学方法,可以提高医学生的主动性、积极性和学习兴趣;与传统教学方法比较,可以提高学生的问诊、体格检查及阳性体征识别的成绩,获得显著的教学效果;有助于提高临床技巧,培养一定的临床思维及能力,是对诊断学有益的补充,值得在教学中推广。

参考文献

- 黄波,段远芳,梅红,等.以临床技能竞赛为导向的诊断学教学改革[J].中华医学教育探索杂志,2017,16(4):346-350
- Howley L, Szauter K, Perkowski L, et al. Quality of standardised patient research reports in the medical education literature review and recommendations[J]. Med Educ, 2008, 42(4):350-358
- 付滨,杨美娟,张童燕,等.基于标准化病人临床接诊考试的信度、效度评价[J].中华医学教育探索杂志,2015,14(11):1165-1168
- 吴汉妮,彭义香,王文华,等.标准化病人在临床诊断基本技能教学和考核中的应用[J].医学与社会,2010,23(7):89-91
- 李青,倪杰.标准化病人在西医诊断学体格检查中的应用[J].中国高等医学教育,2016,11:91-93
- 周旭春,高丽华,喻志英.电脑模拟人在医学本科教学诊断学中的作用与评价[J].中华医学教育探索杂志,2011,10(3):267-268
- 黄胜华,曹立君,赵劲涛,等.电脑模拟人在检体诊断学教学中的应用[J].昆明医科大学学报,2015,36(10):161-163
- 蓝文蓁,王爱武,袁卫红.电子标准化病人在诊断学实践教学中的应用和体会[J].湖南中医药大学学报,2013,33(2):93-94
(收稿日期:2017-06-02)
(修回日期:2017-06-14)
- (上接第160页)
- Tang H, Cheung W M, Ip F C, et al. Identification and characterization of differentially expressed genes in denervated muscle[J]. Mol Cell Neurosci, 2000, 16(2):127-140
- Sakuma K, Aoi W, Yamaguchi A. Current understanding of sarcopenia: possible candidates modulating muscle mass[J]. Pflugers Arch, 2015, 467(2):213-229
- MacDonald EM, Andres-Mateos E, Mejias R, et al. Denervation atrophy is independent from Akt and mTOR activation and is not rescued by myostatin inhibition[J]. Dis Model Mech, 2014, 7(4):471-481
- Norby M, Evertsson K, Fjallstrom A K, et al. Akt (protein kinase B) isoform phosphorylation and signaling downstream of mTOR (mammalian target of rapamycin) in denervated atrophic and hypertrophic mouse skeletal muscle[J]. J Mol Signal, 2012, 7(1):7
- Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, et al. The role of myostatin in muscle wasting: an overview[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2011, 2(3):143-151
- Baumann AP, Ibebunjo C, Grasser WA, et al. Myostatin expression in age and denervation-induced skeletal muscle atrophy[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2003, 3(1):8-16
- Sakuma K, Watanabe K, Sano M, et al. Differential adaptation of growth and differentiation factor 8/myostatin, fibroblast growth factor 6 and leukemia inhibitory factor in overloaded, regenerating and denervated rat muscles[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1497(1):77-88
- Foletta VC, White LJ, Larsen AE, et al. The role and regulation of MAFbx/atrogin-1 and MuRF1 in skeletal muscle atrophy[J]. Pflugers Arch, 2011, 461(3):325-335
- Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia[J]. Endocrine, 2013, 43(1):12-21
- Bodine SC, Latres E, Baumhueter S, et al. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy[J]. Science, 2001, 294(5547):1704-1708
- Moresi V, Williams AH, Meadows E, et al. Myogenin and class II HDACs control neurogenic muscle atrophy by inducing E3 ubiquitin ligases[J]. Cell, 2010, 143(1):35-45
- Bongers KS, Fox DK, Ebert SM, et al. Skeletal muscle denervation causes skeletal muscle atrophy through a pathway that involves both Gadd45a and HDAC4[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 305(7):E907-915
(收稿日期:2017-06-29)
(修回日期:2017-07-11)