

· 基础研究 ·

推拿联合跑台训练对急性骨骼肌损伤大鼠肌蛋白代谢相关因子的影响

杨之雪¹ 朱正威¹ 贺舟² 常青² 邱丽¹ 安荟羽¹ 吴梦佳¹ 唐成林¹ 李小宏³

¹重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016; ²重庆医科大学体育医学院, 重庆 400016; ³重庆医科大学附属第一医院康复医学科, 重庆 400016

通信作者: 唐成林, Email: cytc1996@163.com

【摘要】 目的 观察推拿、跑台训练及联合干预对急性骨骼肌损伤大鼠腓肠肌蛋白代谢信号通路相关分子雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、磷酸化(p-)mTOR、p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70S6K)、p-p70S6K、Smad2/3、肌生成抑制素(MSTN)表达的影响,探讨骨骼肌修复的可能机制。**方法** 采用随机数字表法将 30 只雄性 SD 大鼠分为正常组、自然恢复组、推拿组、跑台组及联合组。通过打击器制备大鼠右后肢急性骨骼肌损伤动物模型。于造模 24 h 后推拿组予以患侧拇指揉法干预,跑台组予以跑台训练,联合组则予以推拿及跑台训练联合干预;各组大鼠每周干预 5 次,连续干预 3 周。于干预结束后进行行为学检测,分析各组大鼠步态并统计落入电网次数,采用 HE 染色测定腓肠肌纤维横截面积,采用免疫印迹法检测 mTOR、p-mTOR、p70S6K、p-p70S6K、Smad2/3 蛋白相对表达量,采用实时荧光定量 PCR 法检测腓肠肌中 MSTN mRNA 相对表达量。**结果** 电网打击实验结果显示,推拿组、跑台组及联合组被打击次数均较自然恢复组明显减少($P<0.05$)。推拿组、跑台组及联合组肌纤维横截面积、患侧腓肠肌湿重均较自然恢复组明显增加($P<0.05$);且跑台组、联合组肌纤维横截面积亦较推拿组明显增大($P<0.05$)。与正常组比较,自然恢复组、推拿组、跑台组及联合组 mTOR、p-mTOR、p70S6K、p-p70S6K 蛋白相对表达量均明显升高($P<0.05$),Smad2/3 蛋白相对表达量和 MSTN mRNA 相对表达量均明显降低($P<0.05$);与自然恢复组比较,推拿组、跑台组及联合组 mTOR、p-mTOR、p70S6K、p-p70S6K 蛋白相对表达量均明显升高($P<0.05$),Smad2/3 蛋白相对表达量及 MSTN mRNA 相对表达量均明显减少($P<0.05$);与推拿组比较,跑台组及联合组 mTOR、p-mTOR、p70S6K、p-p70S6K 蛋白相对表达量均明显增加($P<0.05$),Smad2/3 蛋白相对表达量及 MSTN mRNA 相对表达量均明显降低($P<0.05$)。**结论** 早期推拿、跑台训练及联合干预均可能通过抑制 Myostatin-Smad2/3 信号通路,促进 mTOR-p70S6K 信号通路来增加急性骨骼肌损伤大鼠肌蛋白合成,促进肌肉肥大,改善损伤后腓肠肌结构及功能,且以跑台训练及跑台训练联合推拿干预的疗效较显著。

【关键词】 急性骨骼肌损伤; 推拿; 跑台训练; 蛋白代谢

基金项目:国家自然科学基金项目(81273870);国家自然青年科学基金项目(81603689);重庆医科大学重点项目(201708)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.001

Tuina enhances the effectiveness of treadmill running in promoting recovery from acute skeletal muscle injury

Yang Zhixue¹, Zhu Zhengwei¹, He Zhou², Chang Qing², Qiu Li¹, An Huiyu¹, Wu Mengjia¹, Tang Chenglin¹, Li Xiaohong³

¹College of Traditional Chinese Medicine, ²College of Sports Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; ³Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Tang Chenglin, Email: cytc1996@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of tuina, treadmill running or both on the expression of factors related to gastrocnemius muscle proteins after acute muscle injury and to explore the mechanisms involved. **Methods** Thirty adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a control group, a natural recovery group, a tuina group, a treadmill running group and a combined treatment group, each of 6. An impactor was used to induce an acute skeletal muscle injury in the right hind legs of all of the rats except those of the control group. One day after the successful modelling, the tuina, treadmill running and combined groups were given interventions as their name implied, 5 times a week for 3 weeks. The gait of rats in each group was analyzed and the number of times the rats fell into and stricken by the electrical grid was counted. The injured muscles' cross-sectional areas (CSAs) and

the diameters of muscle fibers were observed using hematoxylin and eosin staining. The expression of mTOR, p-mTOR, p70S6K, p-p70S6K and smad2/3 protein were tested using western blotting. The relative expression of myostatin (MSTN) mRNA was measured using real-time quantitative polymerase chain reactions. **Results** Compared with the natural recovery group, all the other groups fell into the electrical grid significantly less often. The average CSA and wet weight of the affected gastrocnemius had increased significantly in the tuina, treadmill running and combined treatment groups, with the average CSA increases in the treadmill running and combined treatment groups significantly greater compared with the tuina group. The average relative expression of mTOR, p-mTOR, p70S6K, and p-p70S6K in the other four groups increased significantly compared with the control group, while that of Smad2/3 and MSTN decreased significantly. Compared with the natural recovery group, the average increases in the other groups were significantly greater. Compared with the tuina group, the treadmill running and combined treatment groups showed significantly better improvements, on average. **Conclusions** Tuina, treadmill running and their combination all can improve recovery from skeletal muscle trauma, at least in rats. However, treadmill running and combined treatment are more effect than tuina alone.

【Key words】 Muscle injury; Tuina; Treadmill running

Funding: National Natural Science Foundation of China (81273870); National Natural Youth Science Foundation of China (81603689); a Major Project of Chongqing Medical University (201708)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.001

骨骼肌是脊椎动物体内最大的组织及重要的蛋白储存库,影响整个机体的蛋白代谢平衡。骨骼肌损伤可由多种原因造成,包括直接损伤和间接损伤,急性骨骼肌钝挫伤属于前者,且在运动损伤中较常见^[1]。当骨骼肌损伤后,肌肉会发生自我修复和再生,即变性、炎症、再生、重塑、成熟的过程^[2-3];但骨骼肌的自我修复还远远不够,常导致机体纤维组织形成及肌肉功能受损。当前临床有多种方法促进受损骨骼肌功能修复,但最佳的治疗手段仍未明确^[4]。近期有研究发现,急性骨骼肌损伤运动员如尽早开展康复训练,能更好地改善其肌肉结构及功能,缩短疼痛周期,有助于患者尽快恢复正常运动及生活,该研究强调了早期负荷运动对急性骨骼肌损伤后恢复的重要性,但其确切作用机制不详^[5]。基于此,本研究结合雷帕霉素靶蛋白激酶(mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR)/70kD 核糖体蛋白 S6 激酶(70-kD ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)通路调控肌蛋白合成功能以及肌生长抑制素(myostatin, MSTN)在调控蛋白质合成与分解代谢中扮演的重要作用,拟通过推拿、跑台训练及联合治疗(推拿+跑台训练)对急性骨骼肌损伤大鼠进行干预,从调控肌蛋白合成与分解代谢层面分析骨骼肌结构及功能修复的可能机制。

材料与方法

一、实验动物及分组

选取重庆医科大学动物实验中心提供的清洁级健康 6 周龄雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 30 只(实验动物合格证号: SCXK 渝 2018-0003), 体重范围 180~200 g。上述大鼠于独立通气笼(individual ven-

tilated cages, IVC) 级动物房内分 6 笼饲养,每笼 5 只,期间自由摄食、饮水,室温(22 ± 2)℃,相对湿度(50 ± 5)%, 12 h 明暗交替。实验大鼠经适应性喂养 7 d 后,采用随机数字表法将其分为正常组、自然恢复组、推拿组、跑台组及联合组,每组 6 只大鼠。本研究动物实验全过程均符合重庆医科大学伦理委员会相关规定。

二、造模方法

参照本团队前期方法^[6-8],采用改良后的自制打击器制备急性骨骼肌损伤大鼠模型。打击器上部为高度 25 cm、直径 2.2 cm 的圆柱型空心铝管,下部为高度 14 cm 的打击平台,打击平台顶端有高度 1 cm、直径 1.2 cm 的圆柱型空心铝管,下方管内套有直径 1 cm、长度 15 cm 的圆柱型木棍。操作时实验人员将大鼠右侧腓肠肌固定于平台中心打击位置,然后将木棍下端垂直置于被打击部位;另一实验人员将质量 640 g、长度 17 cm、直径 2 cm 的实心圆柱体钢管从打击器上方高度 25 cm 处释放,通过钢管撞击木棍上段造成木棍下方大鼠腓肠肌打击伤,根据重力势能=物体质量×重力加速度×高度($g=9.8\text{ N/kg}$)计算出打击能量为 1.568 J,属中度挫伤^[9]。造模成功标准:打击后大鼠出现短时间痛苦、呻吟,呈跛行移动,打击部位逐渐出现红肿热痛及拒按表现。

三、干预方法

各组实验大鼠于造模 24 h 后开始干预。推拿组大鼠经柔性固定器束缚且状态稳定后,在损伤局部施纵向压力约为 5 N 的顺时针环形拇指揉法(经 RPM 薄膜压力测试仪测试,当推拿纵向压力约 5 N 时为大鼠将要对推拿刺激产生应激反应的阈值),推拿手法缓和、均匀持久,按揉频率为 120~150 次/分

钟,每天治疗 1 次,每次治疗 15 min。跑台组大鼠则给予跑台训练,跑台速度为 15 m/min,每次训练 15 min;联合组大鼠则给予推拿及跑台训练联合干预,具体操作方法同上。上述各组大鼠均连续干预 3 周,每周干预 5 次。正常组及自然恢复组大鼠仅同期给予抓取、固定操作,不给予其他特殊干预。

四、行为学检测

各组大鼠于造模后第 21 天先进行适应性跑台训练 2 min,休息 10 min 后进行 3 次 2 min 跑台测试,跑台速度为 15 m/min,分析大鼠步态并记录落入跑台末端电网打击区次数,每次测试后休息 10 min。

五、标本取材

在造模后第 21 天时进行标本取材,采用 4% 水合氯醛(0.8 ml/100 g 体重)对大鼠进行腹腔注射麻醉,完整剥离患侧(右侧)腓肠肌,吸干表面残液并用 AL204 型电子天平(瑞士产)测量患侧腓肠肌湿重;随后将腓肠肌组织分为两份,一份放入标记好的 EP 管后立即置于液氮罐中速冻,随后转至-80℃冰箱内储存待测,另一份则置于 4% 多聚甲醛溶液中固定,待包埋后进行形态学检测。

六、形态学检测

各组大鼠患侧腓肠肌标本经肌肉固定液处理后,再经酒精梯度脱水、浸蜡、包埋制备石蜡切片(上海徕卡仪器有限公司)并进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色。每组选取 6 张切片进行 400 倍光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司)观察,每张切片随机选取 5 个视野拍照,每个视野随机选取 4 个细胞,经 CellSens Standard 软件(日本 OLYMPUS 公司)进行图像分析并计算各组大鼠腓肠肌纤维横截面积。

七、免疫印迹法检测

首先进行蛋白提取,从-80℃冰冻保存的各组大鼠患侧腓肠肌组织取样本约 50 mg,剪碎、研磨 3 min,4℃,以 12000 r/min(离心机为德国 SIGMA 公司产品)离心 15 min 后取上清,按说明书检测 3 次取平均蛋白浓度,计算并配置上样蛋白、超纯水、buffer 混合液,4℃,以 1000 r/min 离心 1 min 后 95℃水浴 10 min,放入-20℃冰箱中保存。电泳及转膜:固定玻板,经查漏合格后依次灌入配制好的 8%、6%分离胶和 5%浓缩胶,20 min 待凝胶后进行 70 V 预电泳 30 min,120 V 上样电泳 120 min,250 V 转膜 100 min。封闭:置入含 5% 脱脂奶粉 2.5 g+甲烷盐缓冲液(tris-buffered saline with tween-20,TBST)50 ml 溶液后进行室温摇床 2 h。一抗孵育:用 TBST 清洗 3 次后放入 mTOR(1:1000,美国 R&D SYSTEMS 公司)、p-mTOR(1:1000,美国 AFFINITY 公司)、p70S6K(1:1000,美国 R&D SYS-

TEMS 公司)、p-p70S6K(1:1000,美国 AFFINITY 公司)、Smad2/3(1:1000,美国 ABCAM 公司)行 4℃过夜。二抗孵育:经 TBST 清洗 3 次后放入二抗(1:1000,美国 AFFINITY 公司)室温摇床 1 h。化学发光:经 TBST 清洗 3 次后,每个条带加约 100 μl 发光液(美国 MILLIPORE 公司)后进行发光、采图(北京赛智科技公司)处理,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase,GAPDH)作为内参,选用 Image-Pro Plus 6.0 版软件(日本 OLYMPUS 公司提供)分析并计算相对灰度值。

八、实时荧光定量 PCR 法检测

从-80℃冰冻保存的各组大鼠患侧腓肠肌组织中取样本约 50 mg,采用 Trizol 法提取总 RNA;加入异丙醇沉淀 10 min,以 12000 r/min 离心 15 min,75%酒精清洗,自然晾干;加入焦碳酸二乙酯(diethyl pyrocarbonate,DEPC)水,弹匀,充分清洗 Thermo ND2000 型超微量核酸蛋白测定仪(上海 GENE 公司)探头,记录总 RNA 纯度及污染值,经总 RNA 浓度、纯度检测后按 RR037A 逆转录试剂盒(日本 TAKARA 公司)操作说明配置 RNA 反应体系,弹匀,离心后行逆转录反应:37℃反应 15 min,85℃反应 5 s,4℃反应 5 min。96 孔板加样、标板,上机行 qPCR 反应:90℃反应 30 s,95℃反应 5 s,60℃反应 30 s,95℃反应 5 s,60℃反应 1 min,共进行 40 个循环,选用 CFX manager 3.1 版软件(美国 BIO-RAD 公司)获取 Ct 值。以 Folds = 2^{-ΔΔCt}表示正常组、模型组、推拿组、跑台组、联合组目标基因表达的倍比关系,重复 8 次试验,计算平均值。MSTN 及 β-actin 上、下游引物(日本 TAKARA 公司提供)序列详见表 1。

表 1 MSTN 及 β-actin 引物序列

基因名称		引物序列	产物长度 (bp)
MSTN	上游	5'TTGTGCTGATTGCTGCTGGC 3'	186
	下游	5'CTTTGCTGATGTTAGGCGCTG 3'	
β-actin	上游	5'ACGGTCAGGTCATCACTATCG 3'	155
	下游	5'GGCATAGAGGCTTTTACGGATG 3'	

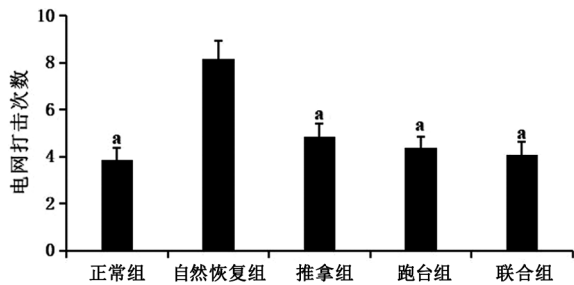
九、统计学方法

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 22.0 版统计学软件包进行数据分析,不同组间数据比较采用单因素方差分析,方差齐时组间两两比较采用 Bonferroni 检验,方差不齐时采用 Dunnett's T3 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠行为学检测结果比较
造模后第 21 天进行跑台电网打击实验时发现,自

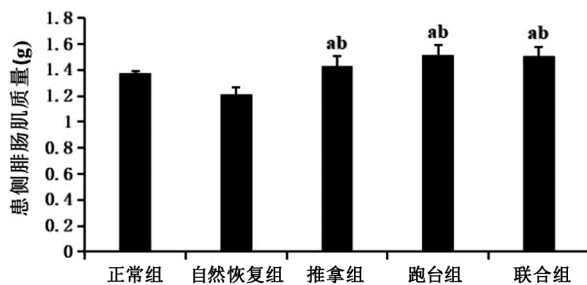
然恢复组大鼠行动缓慢,部分仍有跛行表现,遭电网打击后反应较迟缓;其余组大鼠行动灵活,无明显跛行,反应敏捷。各组大鼠电网打击实验结果见图 1,与自然恢复组比较,推拿组、跑台组及联合组被打击次数明显减少($P<0.05$)。



注:与自然恢复组比较,^a $P<0.05$

图 1 各组大鼠电网打击次数比较

横截面积无明显差异($P>0.05$),其余 3 组肌纤维横截面积均明显增加($P<0.05$);并且推拿组、跑台组及联合组肌纤维横截面积亦明显大于自然恢复组($P<0.05$),跑台组、联合组肌纤维横截面积亦较推拿组明显增加($P<0.05$)。



注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与自然恢复组比较,^b $P<0.05$

图 2 各组大鼠患侧腓肠肌质量比较

二、各组大鼠形态学结果比较

取材后对各组大鼠患侧(右侧)腓肠肌进行湿重称量,发现各干预组腓肠肌湿重均较自然恢复组明显增加($P<0.05$),具体数据见图 2。各组大鼠患侧(右侧)腓肠肌形态及肌纤维横截面积情况详见图 3、图 4,可见各组大鼠腓肠肌横截面结构清晰、排列规则、颜色明润、形态正常,肌细胞呈多边形,肌纤维中央成核现象消失,提示肌肉再生过程基本完成。与自然恢复组比较,自然恢复组肌纤维粗细及纤维间隙大致相同,肌纤维

三、各组大鼠 mTOR、p-mTOR、p70S6K、p-p70S6K 及 Smad2/3 蛋白表达比较

通过免疫印迹法检测发现,造模后第 21 天时与正常组比较,其余 4 组 mTOR、p-mTOR、p70S6K、p-p70S6K 表达均明显增强($P<0.05$),Smad2/3 均明显减弱($P<0.05$);与自然恢复组比较,推拿组、跑台组以及联合组 mTOR、p-mTOR、p70S6K、p-p70S6K 表达均明显增强($P<0.05$),Smad2/3 均明显减弱($P<0.05$);与推拿组比较,跑台组及联合组 mTOR、p-mTOR、

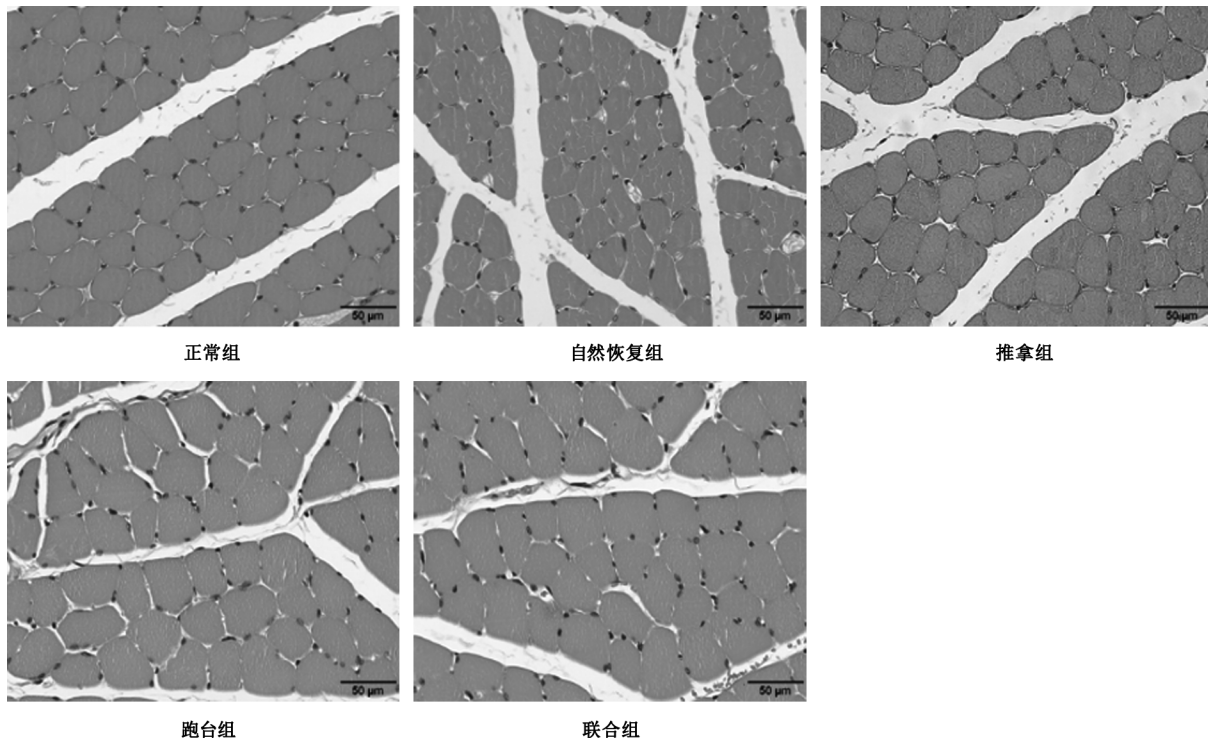
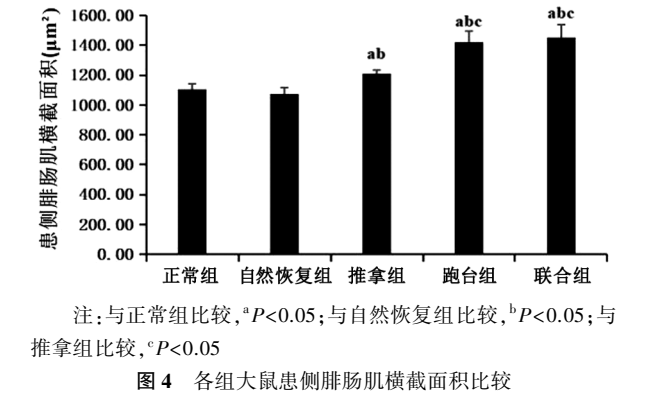


图 3 各组大鼠患侧腓肠肌形态学比较(HE 染色,×400)



p70S6K、p-p70S6K 表达均明显增强 ($P<0.05$), Smad2/3 均明显减弱 ($P<0.05$), 具体数据见图 5、图 6。

四、各组大鼠 MSTN mRNA 相对表达量比较

通过实时荧光定量 PCR 检测发现,与正常组比较,其余 4 组 MSTN mRNA 表达均明显下降 ($P<0.05$);与推拿组比较,跑台组及联合组 MSTN mRNA 表达均明显下降 ($P<0.05$),具体结果见图 7。

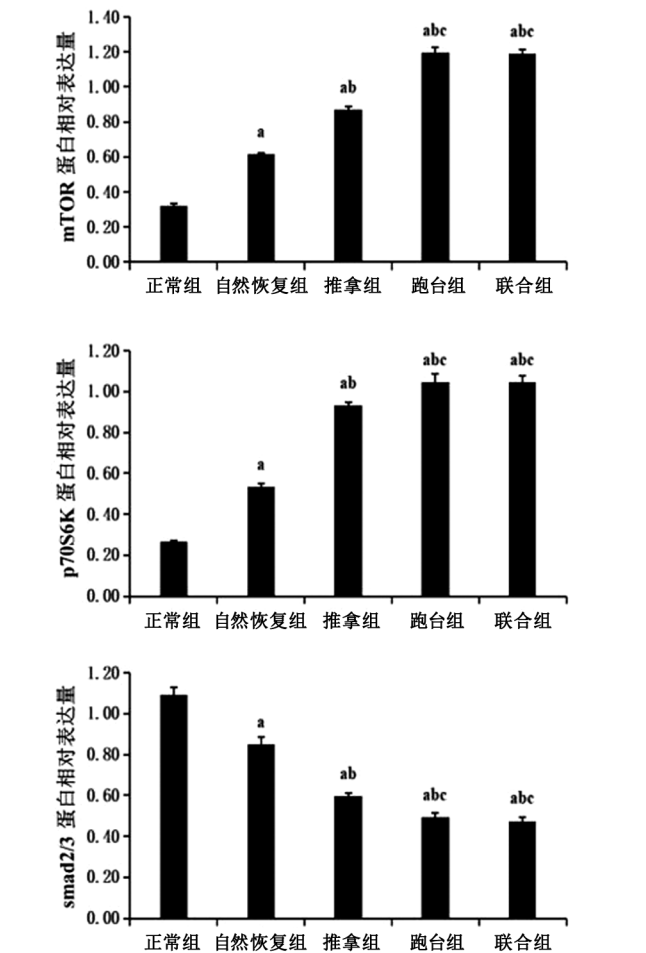


图 5 各组大鼠患侧腓肠肌 mTOR、p-mTOR、p70S6k、p-p70S6k 及 Smad2/3 蛋白相对表达量比较

讨 论

骨骼肌是一种可塑性组织,能持续适应不同类型的刺激;当骨骼肌损伤后,适当的负荷运动能促其肥大,而制动、静止使其逐渐萎缩^[1]。本实验团队前期发现推拿干预能通过改变自噬因子水平促进急性钝挫伤大鼠损伤组织修复^[7],并且推拿干预还能促进损伤组织细胞膜水平的修复^[8]。本研究通过 HE 染色发现,造模后各组大鼠受损骨骼肌炎性反应及中央成核效应消失,标志受损肌纤维基本修复;但电网打击实验提示自然恢复组功能仍有缺陷;各干预组经相应治疗后,其腓肠肌纤维横截面积及湿重均明显增加,且功能与正常组无明显差异。骨骼肌质量是蛋白质合成及降解动态平衡的结果^[10],其中蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/mTOR 通路调控肌蛋白合成,如持续被激活可迅速导致肌肉生成、肥大,本团队前期研究观察到急性钝挫伤大鼠损伤组织恢复过程中磷脂酰肌醇激酶 3 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt/mTOR 信号

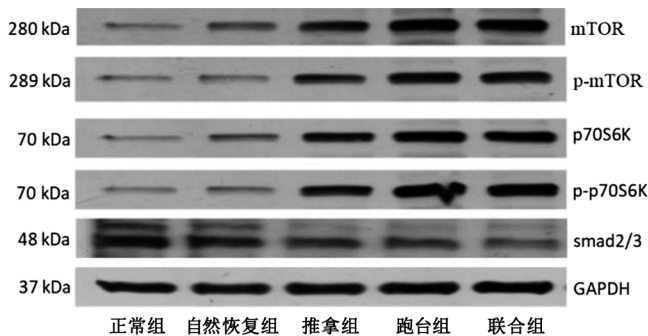
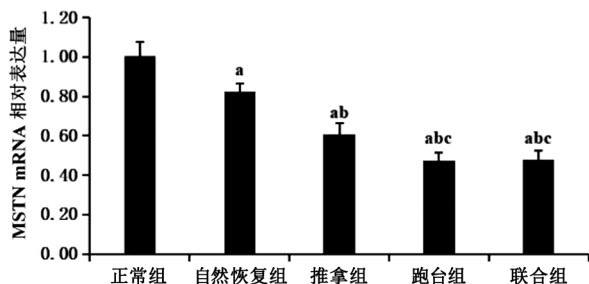


图 6 各组大鼠患侧腓肠肌目标蛋白表达比较



注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与自然恢复组比较,^b $P<0.05$;与推拿组比较,^c $P<0.05$

图 7 各组大鼠患侧腓肠肌 MSTN mRNA 相对表达量比较

通路相关分子发生改变^[6],AKT 主要通过激活 mTOR 起作用,mTOR 能形成两种复合物,即 mTORC1 和 mTORC2^[11]。mTORC1 能直接调节蛋白合成,是通过抑制 eIF4E 结合蛋白(eIF4E-binding protein,4EBP1)和激活 p70S6k 发挥作用^[12]。有研究证实^[13-14],运动促进骨骼肌肥大的主要信号为 PI3K/Akt/mTOR 途径改变,经跑台训练后骨骼肌组织激活 mTOR 信号并促进下游相关分子蛋白磷酸化,从而增强肌肉蛋白质合成,表现为骨骼肌肥大,其湿重与肌力增加。本实验通过检测 AKT/mTOR 通路下游分子 mTOR、p-mTOR、p70S6K 及 p-p70S6K 发现,造模后第 21 天时自然恢复组上述蛋白均较正常组明显增加,表明大鼠造模后其肌蛋白处于持续合成状态;经推拿、跑台训练或联合干预后上述指标持续增加,且以跑台训练、联合干预后的增加幅度更显著,提示推拿、跑台训练或联合干预能加速肌蛋白合成,促进肌肉肥大,且以跑台训练、联合干预的疗效更显著。

Myostatin 对骨骼肌成长具有消极影响,它的 C 端二聚体与 II 型激活素受体绑定,然后聚合、磷酸化后激活 I 型激活素受体,导致 Smad2/3 磷酸化和激活,故抑制 Myostatin-Smad2/3 信号通道可促进肌肉生长和肥大^[15-16]。Myostatin 是刺激骨骼肌生长、防止骨骼肌流失的潜在靶点;大量研究表明,Myostatin 在调控蛋白质合成与分解代谢中扮演重要角色^[17],运动能诱导 Myostatin 及其下游蛋白表达减弱,提高骨骼肌容量,减

少收缩蛋白降解率,维持其正常代谢水平^[18]。本实验结果显示,造模后第 21 天时自然恢复组 Myostatin 及 Smad2/3 表达均有减弱,经推拿、跑台训练或联合干预后则进一步减弱,并且以跑台训练、联合干预后的减弱效应最显著,提示推拿、跑台训练及联合干预均能抑制 Myostatin-Smad2/3 表达,减少对肌蛋白合成的抑制作用,促进肌肉肥大。另有研究发现 Myostatin 与 AKT/mTOR 信号通路有交叉效应,能抑制 AKT/mTOR 信号传递及相关分子磷酸化^[19]。相关基因组学及蛋白组学研究发现,缺乏 Myostatin 基因的小鼠出现 AKT/mTOR 信号通路上调^[20-21];在新生小鼠鼠尾注射 Myostatin 拮抗剂后也发现肌蛋白合成增加,与 p70S6k 磷酸化增加有关^[22];但在成人肌肉转入 Myostatin 基因后发生了 AKT/mTOR 信号通路相关分子下调,如 AKT、mTOR、p70s6k、4E-BP1 等及其磷酸化减少,但对降解通路无明显影响^[23];也有研究发现 Myostatin 活性能被 II B 型激活素受体过表达所抑制,通过 mTOR 信号促进肌肉肥大^[24]。

综上所述,本实验结果表明,推拿、跑台训练及推拿联合跑台训练均可能通过抑制 Myostatin-Smad2/3 信号通道,促进 mTOR-p70S6K 信号通道提高急性骨骼肌损伤大鼠肌蛋白合成速率,促进肌肉肥大,改善损伤后腓肠肌结构及功能,并以跑台训练及跑台训练联合推拿干预的疗效较显著。

参 考 文 献

- [1] Järvinen TA, Järvinen TL, Kääriäinen M, et al. Muscle injuries: biology and treatment [J]. Am J Sports Med, 2005, 33(5): 745-764. DOI: 10.1177/0363546505274714.
- [2] Zhao W, Lu H, Wang X, et al. CX3CR1 deficiency delays acute skeletal muscle injury repair by impairing macrophage functions [J]. FASEB J, 2016, 30(1): 380-393. DOI: 10.1096/fj.14-270090.
- [3] Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC. Satellite cells and skeletal muscle regeneration [J]. Compr Physiol, 2015, 5(3): 1027-1059. DOI: 10.1002/cphy.c140068.
- [4] Laumonier T. Muscle injuries and strategies for improving their repair [J]. J Exp Orthop, 2016, 3(1): 15. DOI: 10.1186/s40634-016-0051-7.
- [5] Bayer ML, Magnusson SP, Kjaer M. Early versus delayed rehabilitation after acute muscle injury [J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1300-1301. DOI: 10.1056/NEJMc1708134.
- [6] 张安宁, 罗雪林, 黄思琴, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在大鼠急性骨骼肌钝挫伤修复中的作用 [J]. 中国运动医学杂志, 2018, 37(7): 594-600. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2018.07.009.
- [7] 罗翱, 唐成林, 黄思琴, 等. 骨骼肌急性钝挫伤修复过程中自噬相关因子的表达变化 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(2): 97-101. DOI: 10.12047/j.cjap.5647.2018.024.
- [8] 田源, 唐成林, 黄思琴, 等. 按摩对大鼠骨骼肌急性钝挫伤后膜修复蛋白 dysferlin 和 annexin A1 表达的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(8): 841-846. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.08.003.

- [9] 于天水,官大威,程子惠,等.大鼠骨骼肌挫伤分级模型的建立[J].法医学杂志,2008,24(3):168-171, S1. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5619.2008.03.003.
- [10] Rüegg MA. Molecular mechanisms and treatment options for muscle wasting diseases[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2011, 51: 373-395. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010510-100537.
- [11] Sandri M. Signaling in muscle atrophy and hypertrophy[J]. Physiology, 2008, 23(3): 160-170. DOI: 10.1152/physiol.00041.2007.
- [12] Wullschlegel S, Loewith R. TOR signaling in growth and metabolism[J]. Cell, 2006, 124(3): 471-484. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.016.
- [13] Bodine SC, Stitt TN, Gonzalez M, et al. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo[J]. Nat Cell Biol, 2001, 3(11): 1014-1019. DOI: 10.1038/ncb1101-1014.
- [14] 于春霞,王巍,褚晓蕾,等.有氧运动干预父系 C57BL/6J 小鼠对雄性子代骨骼肌 mTOR 信号通路的影响[J].中国运动医学杂志, 2019, 38(2): 120-125. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2019.02.007.
- [15] Ma XM. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(5): 307-318. DOI: 10.1038/nrm2672.
- [16] Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, et al. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 296(6): C1258-1270. DOI: 10.1152/ajpcell.00105.2009.
- [17] Sartori R, Milan G, Patron M, et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 296(6): 1248-1257. DOI: 10.1152/ajpcell.00104.2009.
- [18] 王继,周越,张荷,等. Myostatin 信号通路在 4 周离心耐力运动改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌萎缩中的作用[J].中国应用生理学杂志, 2018, 34(3): 223-228. DOI: 10.12047/j.cjap.5632.2018.053.
- [19] Rodriguez J, Vernus B, Chelch I, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(22): 4361-4371. DOI: 10.1007/s00018-014-1689-x.
- [20] Elliott B, Renshaw D, Getting S. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis[J]. Acta Physiol, 2012, 205(3): 324-340. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02423.x.
- [21] Chelch I, Picard B, Hocquette JF. Myostatin inactivation induces a similar muscle molecular signature in double-muscling cattle as in mice[J]. Animal, 2011, 5(2): 278-286. DOI: 10.1017/S1751731110001862.
- [22] Chelch I, Meunier B, Picard B, et al. Molecular profiles of quadriceps muscle in myostatin-null mice reveal PI3K and apoptotic pathways as myostatin targets[J]. BMC Genomics, 2009, 10(1): 196. DOI: 10.1186/1471-2164-10-196.
- [23] Suryawan A, Frank JW, Nguyen HV. Expression of the TGF-beta family of ligands is developmentally regulated in skeletal muscle of neonatal rats[J]. Pediatr Res, 2006, 59(2): 175-179. DOI: 10.1203/01.pdr.0000196718.47935.6e.
- [24] Amirouche A, Durieux AC, Banzet S, et al. Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle[J]. Endocrinology, 2009, 150(1): 286-294. DOI: 10.1210/en.2008-0959.

(修回日期:2020-03-02)

(本文编辑:易浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社