·综述·

神经肌肉电刺激预防老年肌萎缩的机制研究

邢彬[1]　刘聪龙[1]　张海莲[2]　陈飞[1]　张晶[2]　朱磊[2]　张静[2]　丁连明[2]　杜舒婷[3]
[1]张家口市第一医院呼吸与危重症医学一科,张家口　075000; [2]解放军陆军第 81 集团军医院,张家口　075000; [3]河北北方学院基础医学院病理生理学教研室,张家口　075000
通讯作者:杜舒婷,Email: 18931311685@163.com

【摘要】 随着全球人口老龄化,老年肌萎缩患者数量逐渐增多,其发生运动障碍、跌倒、骨折甚至死亡的风险明显增加,给患者个人及社会带来沉重负担。抗阻训练能对抗肌萎缩,但老年人常由于各种原因而无法有效进行抗阻训练,亟待改进康复手段。神经肌肉电刺激(NMES)可作为抗阻训练的替代疗法来预防、减轻因衰老导致的肌肉质量及力量下降,但其确切作用机制仍需探讨。本文拟对近年来采用 NMES 预防老年肌萎缩的相关研究进行简要总结,以期为进一步实验研究提供便利,为临床应用 NMES 防治老年肌萎缩提供理论依据及指导。

【关键词】 神经肌肉电刺激; 物理治疗; 老年; 肌萎缩
基金项目:张家口市 2021 年市级科技计划(2121039D)
Funding:Zhangjiakou City 2021 Municipal Science and Technology Plan(2121039D)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.04.022

随着全球人口老龄化,需要长期护理的老年人数量迅速增加,给全球带来巨大压力[1]。衰老使机体骨骼肌质量缓慢下降,肌肉功能也逐渐减弱[2],临床将上述肌肉萎缩、肌肉力量减弱以及行动迟缓等症状统称为肌肉减少症,与之关联的后果包括跌倒率、骨折发生率增加、行动障碍、虚弱乏力、全因死亡率上升以及个人、社会经济负担加重等[3-4]。规律运动已被证实可延缓衰老导致的肌肉退化,因此建议老年人在日常生活中注意锻炼,以减缓衰老进程,保持生活自理能力[5]。抗阻训练已被证明是一种能对抗神经肌肉功能衰退的训练手段[6],然而部分老年人在某些情况下(如受伤、惧怕跌倒、长时间卧床等)无法有效进行抗阻训练,致使肌肉功能恶化,故亟待改进针对老年人肌萎缩的干预手段。神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation,NMES)利用电刺激装置诱发肌肉收缩,可作为抗阻训练的替代疗法来维持或增强骨骼肌力量、缓解肌肉紧张,预防老年肌萎缩,其具体治疗机制仍未明确,有学者认为可能与运动神经元轴突及其分支去极化有关[7]。基于此,本文拟对近年来采用 NMES 防治老年肌萎缩的相关研究做一简要总结,旨在为未来进一步实验研究提供便利,为临床应用 NMES 治疗肌肉减少症提供理论依据及指导。

NMES 对肌肉的影响

骨骼肌收缩依赖于神经输入的支配及调节,神经输入也会随衰老进程而发生相应改变。运动单位(motor unit,MU)是与肌肉收缩相关的重要运动神经系统,它是由一个传出运动神经元及其支配的肌纤维组成。相关研究发现[8],许多衰老人体肌肉组织中 MU 数量会显著减少,使部分肌纤维失去神经支配,进而导致肌肉质量下降、功能减退。肌纤维的去神经支配不仅发生在衰老过程中,一些神经病理性疾病也会发生类似改变,如肌萎缩侧索硬化症等。肌肉中包含各种不同阈值的 MU,Elwood等[9]指出,机体 MU 的募集遵循大小原则,即在进行肌肉缓慢收缩时,优先募集最小、低阈值的 MU,而后再募集较大、高阈值的 MU,直至达到最大用力收缩;在轻微收缩时,所有 MU 均以 5~10 Hz 的频率发放冲动,强力收缩时 MU 发放冲动频率瞬间可达 60~120 Hz。根据 Henneman 大小原理,机体自主收缩时 MU 的募集模式呈现时间异步、空间扩散特征,从慢肌纤维到快肌纤维,从较小的 MU 到较大的 MU,而通过 NMES 募集 MU 的模式具有时间同步、空间固定及非选择性等特征[10]。与激活 MU 内所有肌纤维的运动神经刺激不同,直接肌肉电刺激能非选择性地激活靠近刺激电极的肌纤维,甚至可能都不激活完整的 MU。肌肉或神经的兴奋水平在很大程度上取决于与刺激电极间的距离,轴突去极化也取决于膜电阻的大小[11]。简而言之,NMES 募集 MU 的方式不遵循正常的生理募集模式,其确切募集规则还有待深入探讨。

肌肉萎缩及无法产生有效收缩是神经肌肉缺陷的主要后果,临床通常采用解剖横截面面积(cross sectional area,CSA)、肌纤维长度和羽状角等参数来评估肌肉形态[12]。尽管目前各研究实验对象、NMES 刺激参数以及营养状况指标不一致,但总的来说,NMES 对人体肌肉形态能产生积极影响[13]。如有研究发现[14],采用高频(75 Hz)NMES 作用于健康老年人股外侧肌及股内侧肌,经 8 周干预后发现上述肌肉 CSA 显著增加;对健康老年人大腿部位进行 4 个月的 NMES 治疗(采用双相对称方波,刺激频率 50 Hz),发现能增加膝伸肌 CSA,并且当受试者在 NMES 干预基础上配合肢体主动训练,其膝伸肌 CSA 增加幅度会更显著。在单个肌纤维层面,有研究对 70 岁老年人群双侧大腿前部进行 9 周 NMES(刺激频率为 60 Hz)干预,通过肌组织活检发现其膝关节间隙近端 15~20 cm 处股外侧快肌纤维直径明显增加,而慢肌纤维直径明显减小[15]。另有研究证实,20 Hz 及 60 Hz NMES 干预都能促进肌肉合成代谢,且以高频 NMES 的刺激作用更显著[16]。Feil 等[17]对 131 例前交叉韧带重建术后患者进行观察,发现在传统标准物理康复计划中增加 NMES

(50 Hz)刺激股四头肌项目,可显著增加患者股四头肌力量。

人体肌肉纤维的分布及分类主要基于三种肌球蛋白重链(myosin heavy chain,MHC)亚型的含量,包括 1 型、2A 型和 2X 型。Mancinelli 等[18]对 18 例健康老年男性受试者进行观察,将 2 个自粘正极放置在尽可能靠近股外侧肌和股内侧肌的运动点位置,将负极放置在腹股沟下方 5~7 cm 处,采用 75 Hz 矩形波 NMES 进行干预,每次持续 18 min,每周干预 3 次,8 周后发现受试者股外侧肌活检标本中 MHC-2A 含量明显增加,MHC-1 含量则显著降低。上述 MHC 可塑性变化可能与 NMES 刺激水平有关,也可能归因于 MU 募集方式发生改变。此外一些日常活动习惯,如久坐或喜爱运动等也有助于 MHC 表型转换,这也会调整基线 MHC 亚型分布,进而影响肌肉结构的适应性变化[19]。由于肌纤维毛细血管能输送底物,其输送的氧含量与肌纤维粗细直接相关,故经 NMES 干预后肌纤维毛细血管的变化也受到学者们广泛关注[20]。有研究指出,高频(45~60 Hz)NMES 能促进肌肉毛细血管生成(以老年人萎缩肌肉中的变化较显著),且该效应先于肌纤维表型转换,强调了 NMES 对肌肉血管生成及肌纤维表型转换具有重要影响[21]。

肌肉蛋白合成(muscle protein synthesis,MPS)、肌肉蛋白分解(muscle protein breakdown,MPB)失衡会直接导致单个纤维及整体肌肉萎缩[22]。运动干预以及增加蛋白质摄入被认为是减轻和预防肌肉萎缩的重要手段[23],并以运动干预的影响作用较显著,即使是低强度的运动训练也能抑制骨骼肌质量下降,这也进一步突出了 NMES 治疗肌萎缩的潜力。有研究报道,对健康老年受试者的股四头肌给予 NMES 干预,同时补充蛋白质摄入,发现卧床休息 5 d 不会导致肌肉质量显著下降[24];但在不干预情况下,卧床休息 5 d 会导致受试者肌肉质量发生明显降低。Snijders 等[25]研究发现,NMES 联合睡前蛋白质摄入能促进老年人肌肉蛋白合成。有研究对老年受试者单侧下肢进行 70 min NMES 干预,随后进食 20 g 蛋白质,4 h 后通过肌肉活检发现,受刺激下肢及对照侧下肢肌原纤维肌肉蛋白合成无明显差异;然而实施相同的 NMES 方案并将蛋白质摄入量增加至 40 g,8 h 后发现受刺激下肢肌肉蛋白合成明显增加,提示经 NMES干预后机体生理代谢反应对营养干预敏感并且具有时间依赖性[26]。上述研究结果表明,单独采用 NMES 或将 NMES 作为蛋白质营养干预的辅助疗法,均可增加机体 MPS,有助于减弱肌肉衰老进程中常见的合成代谢抵抗。

NMES 对周围运动神经系统的影响

单个 MU 的总动作电位称为运动单位电位(motor unit action potential,MUP),通常是肌肉轻度收缩时由针电极记录得来,它是由一个脊髓前角细胞及其轴突支配的肌纤维所产生的去极化总和。MUP 的幅度、持续时间、相位等能反映 MU 的大小、纤维密度及复杂性等多个特征,在临床中经常被应用到。NMES 能使肌肉产生不自主收缩,能减轻因去神经支配引发的肌纤维损失,维持肌肉功能[27]。从神经生理学的角度分析,NMES 引起运动神经轴突去极化,将下行信号直接传输到运动终板,同时 NMES 能直接作用于肌肉或神经干,激活皮肤和肌肉感觉纤维(如 Ia、Ib、II 类纤维),并促使运动神经元去极化[28]。经 NMES 干预后,神经能否再生以及重新支配相关肌肉,在很大程度上取决于神经肌肉接头(neuromuscular junction,NMJ)的稳态可塑性。机体神经营养因子[如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)、神经胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor,GDNF)和神经生长因子(nerve growth factor,NGF)等]的持续合成分泌,有助于 NMES 干预后的轴突再生过程,而 MU 扩张需要轴突萌芽(包括末端和节点萌芽)以及原始完整轴突在突触处形成新的神经肌肉连接[29]。在所有神经营养因子中,BDNF 是参与轴突再生最重要的营养因子之一;有研究证实,NMES 干预能促其表达水平升高[30];增加的 BDNF 可通过 trkB 信号通路促进轴突萌芽,随后启动下游信号通路,包括 BDNF-PLC/Ras-PI3K/MEX 通路,一旦轴突萌芽到达肌肉纤维并形成完整 NMJ,BDNF 将与神经末梢上的 p75 受体结合,以抑制轴突持续生长并重建 NMJ 功能连接[31-32]。相关动物及临床研究均表明,NMES 干预能提高机体 BDNF 及乳酸水平,而乳酸增加与 BDNF 增加具有正相关性[33]。肌肉经 NMES 诱发低强度不自主收缩后,其BDNF及乳酸浓度上调可能是由于 NMES 对 MU 的非选择性募集,激活了额外的快肌 MU 所致。NMES 的非选择性募集特点有可能会激活更大比例的高阈值 MU[34]。目前关于 NMES 诱导的周围神经系统可塑性研究,其观察对象大多为动物模型,缺乏来自人类对象的相关数据,还需进行更深入探讨。

NMES 对肌肉能量代谢的影响

常规锻炼方式通常包括有氧耐力训练和无氧抗阻训练,不同训练方式所产生的生理适应性改变也不尽一致,如耐力训练可诱发活性氧化酶改变,阻力训练能促进活性糖酵解酶转化[35]。人体在有氧训练时最常见的酶促反应是三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TAC),TAC 能防止肌肉疲劳、维持肌肉收缩,也是为机体供应能量的最主要途径,其中柠檬酸合酶(citrate synthase,CS)在 TAC 过程中具有重要作用。相关研究表明,低频(8 Hz)NMES 干预可促使机体 CS 活性显著提高,且女性受试者的提高幅度较男性受试者更显著;此外 Theriault 等[36]研究显示,对 8 例受试者膝关节伸肌进行 NMES 刺激(电刺激频率 8 Hz,每天治疗 8 h,每周治疗 6 d),经治疗 4 周后发现受试者 CS 水平显著增加,而治疗 8 周后未发现 CS 进一步增加。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase,IDH)是另一种参与 TAC 反应的重要酶类,Gondin 等[37]对 10 例健康男性双腿股四头肌给予高频(75 Hz)NMES 干预,8 周后发现受试者 IDH 显著增加,进一步证实 NMES 干预能促进 TAC 反应。

脂肪酸 β 氧化是为肌肉供能的重要方式之一。在有氧条件下脂肪水解产生甘油和脂肪酸,并进一步氧化分解生成二氧化碳和水,同时释放出大量能量供机体利用。NMES 干预可对该过程中多个酶发挥作用,从而促进脂肪酸 β 氧化,有助于抵抗疲劳及改善机体能量供给。3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶是脂肪酸 β 氧化中重要的多酶复合体组成成分。Theriault 等[36]对 8 例受试者膝关节伸肌进行低频 NMES 刺激(频率 8 Hz,每天治疗 8 h,每周治疗 6 d),发现干预后受试者 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶水平增加了 30%,提示 NMES 能促进机体脂肪酸 β 氧化。Gondin 等[37]采用高频(频率 75 Hz)NMES 对 10 例健康男性双腿股四头肌进行刺激,干预 8 周后发现受试者 3-羟酰基辅酶 A 脱氢酶水平并未上调而是呈下降趋势,但该研究同时也报道了催化脂肪酸 β 氧化的烯酰辅酶 A 水合酶较 NMES 干预前明显

上调,这从另一个角度证实 NMES 干预能促进脂肪酸 β 氧化。另外还有研究发现参与脂肪酸 β 氧化的其它氧化酶类(如琥珀酸脱氢酶、细胞色素 C 氧化酶和丙酮酸脱氢酶等)亦在 NMES 刺激数周后明显增加[36]。

目前大多数实验结果显示,经 NMES 干预后机体氧化酶水平显著增加,而糖酵解酶水平在 NMES 干预后却通常保持不变甚至减少。如有研究对 20 例健康受试者膝关节伸肌及腘绳肌给予低频(15 Hz)NMES 刺激,每天 4 h,每周治疗 7 d,干预 10 周后发现其甘油醛 3-磷酸脱氢酶活性明显下降[38],另一种糖酵解酶-磷酸果糖激酶在 6 周 NMES 干预期间表现出活性轻度降低,其中男性受试者降低了 10%,女性受试者几乎无变化[35]。β-烯醇酶是一种参与将 2-磷酸甘油酸糖酵解为磷酸烯醇丙酮酸过程的糖酵解酶,高频(75 Hz)NMES 干预对活跃年轻个体及久坐年轻个体 β-烯醇酶的影响作用各异,如活跃年轻人经高频(75 Hz)NMES 干预后其 β-烯醇酶含量明显增加,久坐年轻人经高频(75 Hz)NMES 干预后其 β-烯醇酶含量无明显变化[37]。

NMES 对机体功能的影响

尽管肌肉衰老与废用萎缩的病理机制不同,但肌肉衰老与废用萎缩间关系密切。由于老年人发生跌倒及骨折的风险增加,因此有些老年人会减少活动甚至不活动,这将进一步加速肌肉萎缩[39]。有大量研究证实,NMES 在减缓老年肌萎缩引起的功能衰退方面具有重要作用,如有研究对 16 例健康老年妇女比目鱼肌及腓肠肌进行 NMES 干预(每周 3 次),经 4 周治疗后发现受试者踝关节肌肉扭矩(于最大等长自主收缩时检测)明显增加[40]。除直接检测肌力外,相关临床实践及研究还普遍应用了许多功能性测试,如计时测试、Berg 平衡量表等。有临床研究报道,基于 NMES 的干预措施可缩短老年人完成日常生活活动(如爬楼梯)的时间[41],提示 NMES 干预能促进老年人下肢肌力提升,如在原刺激频率条件下将 NMES 治疗次数增加 1 倍,发现还能提高受试者稳定步行速度。在 NMES 治疗期间,如受试者辅以中等或以上强度的自主运动,还可提高受试者与健康及功能相关的生活质量[42],同时计时测试结果也会明显改善[39]。Kuo 等[43]也报道将电极导管置入直肠肿瘤手术患者肝门部位,电刺激频率 30 Hz,每次 20 min,每周治疗 2~3 次,经 3 个月干预后发现其有氧运动能力及与功能相关生活质量水平均明显提升。此外还有研究发现,NMES 可用于促进髋部骨折术后功能恢复,提高髋外展肌肌力,增加单腿站立时间及 6 min 步行距离,缓解疼痛程度[44]。上述研究结果均表明,NMES 干预能缓解肌肉萎缩,对机体功能康复具有积极影响,但由于 NMES 实施程序及治疗参数的高度可变性,致使各研究间无法进行可靠的横向对比,故关于 NMES 对机体功能的影响还需更规范、深入、系统的研究。

结语

综上所述,NMES 干预对老年人肌肉形态、神经系统、能量代谢及机体功能等均具有不同程度的影响,对预防老年人肌肉萎缩具有积极作用;但迄今为止获得的数据主要来自于相关动物实验,可用于人类的数据相对较少。未来应开展大规模、多中心的高质量研究,进一步验证 NMES 在不同队列中预防老年肌萎缩的有效性,并评估 NMES 的临床可行性。

参 考 文 献

[1] O'Connor D, Brennan L, Caulfield B. The use of neuromuscular electrical stimulation(NMES) for managing the complications of ageing related to reduced exercise participation[J]. Maturitas, 2018, 113(7): 13-20. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.04.009.

[2] Cruz-Jentoft AJ, Sayer A. Sarcopenia[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2636-2646. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31138-9.

[3] Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis[J]. J Cachexia Sarcopeni, 2019, 10(3): 485-500. DOI: 10.1002/jcsm.12411.

[4] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. Age Ageing, 2019, 48(1): 16-31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.

[5] Anonymous. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association (ACSM/AHA)-science direct[J]. Geriatr Nurs, 2007, 28(6): 339-340. DOI: 10.1016/j.gerinurse.2007.10.002.

[6] Tsuzuku S, Kajioka T, Sakakibara H, et al. Slow movement resistance training using body weight improves muscle mass in the elderly: A randomized controlled trial[J]. Scand J Med Sci Sport, 2018, 28(4): 1339-1344. DOI: 10.1111/sms.13039.

[7] Enoka RM, Amiridis IG, Jacques D. Electrical stimulation of muscle: electrophysiology and rehabilitation[J]. Physiology, 2021, 35(1): 40-56. DOI: 10.1152/physiol.00015.2019.

[8] Piasecki M, Ireland A, Jones DA, et al. Age-dependent motor unit remodelling in human limb muscles[J]. Biogerontology, 2016, 17(3): 485-496. DOI: 10.1007/s10522-015-9627-3.

[9] Elwood H, George S, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons[J]. J Neurophysiol, 1965, 28(3): 560-580. DOI: 10.1152/jn.1965.28.3.560.

[10] Bochkezanian V, Newton RU, Trajano GS, et al. Effect of tendon vibration during wide-pulse neuromuscular electrical stimulation(NMES) on the decline and recovery of muscle force[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 82. DOI: 10.1186/s12883-017-0862-x.

[11] Sierksma MC, Borst JGG. Resistance to action potential depression of a rat axon terminal in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(16): 4249-4254. DOI: 10.1073/pnas.1619433114.

[12] Sponbeck JK, Frandsen CR, Ridge ST, et al. Leg muscle cross-sectional area measured by ultrasound is highly correlated with MRI[J]. J Foot Ankle Res, 2021, 14(1): 5. DOI: 10.1186/s13047-021-00446-y.

[13] Karlsen A, Cullum CK, Norheim KL, et al. Neuromuscular electrical stimulation preserves leg lean mass in geriatric patients[J]. Med Sci Sport Exer, 2020, 52(4): 773-784. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002191.

[14] Filippo E, Mancinelli R, Marrone M, et al. Neuromuscular electrical stimulation improves skeletal muscle regeneration through satellite cell fusion with myofibers in healthy elderly subjects[J]. Eur J Appl Physiol, 2017, 123(3): 501-512. DOI: 10.1152/japplphysiol.00855.2016.

[15] Zampieri S, Mosole S, Lofler S, et al. Physical exercise in aging: nine weeks of leg press or electrical stimulation training in 70 years old sedentary elderly people[J]. Eur J Transl Myol, 2015, 25(4): 237-242. DOI: 10.4081/ejtm.2015.5374.

[16] Mettler JA, Magee DM, Doucet BM. High-frequency neuromuscular electrical stimulation increases anabolic signaling[J]. Med Sci Sports Exerc, 2018, 50 (8): 1540-1548. DOI: 10.1249/mss.0000000000001610.

[17] Feil S, Newell J, Minogue C, et al. The effectiveness of supplementing a standard rehabilitation program with superimposed neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective, randomized, single-blind study[J]. Am J Sports Med, 2011, 39(6): 1238-1247. DOI: 10.1177/0363546510396180.

[18] Mancinelli R, Toniolo L, Di Filippo ES, et al. Neuromuscular electrical stimulation induces skeletal muscle fiber remodeling and specific gene expression profile in healthy elderly[J]. Front Physiol, 2019, 10(10): 1459. DOI: 10.3389/fphys.2019.01459.

[19] Toth MJ, Tourville TW, Voigt TB, et al. Utility of neuromuscular electrical stimulation to preserve quadriceps muscle fiber size and contractility after anterior cruciate ligament injuries and reconstruction: a randomized, sham-controlled, blinded trial[J]. Am J Sports Med, 2020, 48 (10): 2429-2437. DOI: 10.1177/0363546520933622.

[20] Bosutti A, Egginton S, Barnouin Y, et al. Local capillary supply in muscle is not determined by local oxidative capacity[J]. J Exp Biol, 2015, 218(21): 3377-3380. DOI: 10.1242/jeb.126664.

[21] Prior SJ, Ryan AS, Blumenthal JB, et al. Sarcopenia is associated with lower skeletal muscle capillarization and exercise capacity in older adults[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(8): 1096-1101. DOI: 10.1093/gerona/glw017.

[22] Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans[J]. Ageing Res Rev, 2018, 47 (11): 123-132. DOI: 10.1016/j.arr.2018.07.005.

[23] 王震,蔺海旗,何霏,等.运动激活骨骼肌卫星细胞:增龄性肌衰减症及肌肉损伤修复的运动预防和治疗[J].中国组织工程研究, 2021, 25(23): 8. DOI: CNKI: SUN: XDKF.0.2021-23-027.

[24] Reidy PT, McKenzie AI, Brunker P, et al. Neuromuscular electrical stimulation combined with protein ingestion preserves thigh muscle mass but not muscle function in healthy older adults during 5 days of bed rest[J]. Rejuvenation Res, 2017, 20(6): 449-461. DOI: 10.1089/rej.2017.1942.

[25] Snijders T, Trommelen J, Kouw IWK, et al. The impact of pre-sleep protein ingestion on the skeletal muscle adaptive response to exercise in humans: an update[J]. Front Nutr, 2019, 6(3): 17. DOI: 10.3389/fnut.2019.00017.

[26] Dirks ML, Wall BT, van Loon LJC. Interventional strategies to combat muscle disuse atrophy in humans: focus on neuromuscular electrical stimulation and dietary protein[J]. J Appl Physiol, 2018, 125(3): 850-861. DOI: 10.1152/japplphysiol.00985.2016.

[27] Aminoff M, Daroff R. Encyclopedia of the neurological sciences[M]. Amsterdam: Academic Press, 2014: 32.

[28] Maffiuletti NA, Gondin J, Place N, et al. The clinical use of neuromuscular electrical stimulation for neuromuscular rehabilitation: what are we overlooking? [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2018, 99(4): 806-812. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.10.028.

[29] Slater CR. The structure of human neuromuscular junctions: some unanswered molecular questions[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10): 1002. DOI: 10.3390/ijms18102183.

[30] Willand MP, Rosa E, Michalski B, et al. Electrical muscle stimulation elevates intramuscular BDNF and GDNF mRNA following peripheral nerve injury and repair in rats[J]. Neuroscience, 2016, 334(10): 93-104. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.040.

[31] Pradhan J, Noakes PG, Bellingham MC. The role of altered BDNF/TrkB signaling in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 368. DOI: 10.3389/fncel.2019.00368.

[32] Muller P, Duderstadt Y, Lessmann V, et al. Lactate and BDNF: key mediators of exercise induced neuroplasticity? [J]. J Clin Med, 2020, 9 (4): 1136. DOI: 10.3390/jcm9041136.

[33] Kimura T, Kaneko F, Iwamoto E, et al. Neuromuscular electrical stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor in humans[J]. Exp Brain Res, 2019, 237(1): 47-56. DOI: 10.1007/s00221-018-5396-y.

[34] Watanabe K, Taniguchi Y, Moritani T. Metabolic and cardiovascular responses during voluntary pedaling exercise with electrical muscle stimulation[J]. Eur J Appl Physiol, 2014, 114(9): 1801. DOI: 10.1007/s00421-014-2906-x.

[35] Gauthier JM, Thériault R, Thériault G, et al. Electrical stimulation-induced changes in skeletal muscle enzymes of men and women[J]. Med Sci Sports Exerc, 1992, 24(1): 1252-1256. DOI: 10.1249/00005768-199211000-00009.

[36] Thériault R, Thériault G, Simoneau JA. Human skeletal muscle adaptation in response to chronic low-frequency electrical stimulation[J]. J Appl Physiol, 1994, 77(4): 1885. DOI: 10.1055/s-2007-1021131.

[37] Gondin J, Brocca L, Bellinzona E, et al. Neuromuscular electrical stimulation training induces atypical adaptations of the human skeletal muscle phenotype: a functional and proteomic analysis[J]. J Applphysiol, 2011, 110(2): 433-450. DOI: 10.1152/japplphysiol.00914.2010.

[38] Masakazu S, Marcelo RDS, Markus A, et al. Neuromuscular electrical stimulation for muscle wasting in heart failure patients[J]. Int J Cardiol, 2016, 225(12): 200-205. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.127.

[39] Dirks ML, Wall BT, Snijders T, et al. Neuromuscular electrical stimulation prevents muscle disuse atrophy during leg immobilization in humans[J]. Acta Physiol, 2014, 210(3): 628-641. DOI: 10.1111/apha.12200.

[40] Mignardot JB, Deschamps T, Goff C, et al. Neuromuscular electrical stimulation leads to physiological gains enhancing postural balance in the prefrail elderly[J]. Physiol Rep, 2015, 3(7): e12471. DOI: 10.14814/phy2.12471.

[41] Langeard A, Bigot L, Loggia G, et al. Plantar flexor strength training with home-based neuromuscular electrical stimulation improves limits of postural stability in older adults[J]. J Phys Act Health, 2020, 17 (6): 657-661. DOI: 10.1123/jpah.2019-0501.

[42] O'Connor D, Caulfield B, Lennon O. The efficacy and prescription of neuromuscular electrical stimulation (NMES) in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(12): 3985-4000. DOI: 10.1007/s00520-018-4342-7.

[43] Kuo LJ, Lin YC, Lai CH, et al. Improvement of fecal incontinence and quality of life by electrical stimulation and biofeedback for patients with low rectal cancer after intersphincteric resection[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(8): 1442-1447. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.03.013.

[44] Takeda K, Koyama S, Shomoto K, et al. The effect of gait training with low-intensity neuromuscular electrical stimulation of hip abductor muscles in two patients following surgery for hip fracture: two case reports [J]. Physiother Theory Pract, 2020, 36(12): 1-11. DOI: 10.1080/09593985.2020.1864798.

(修回日期:2022-01-20)
(本文编辑:易　浩)