

食蟹猴肌肉萎缩模型的建立

刘雪萍¹, 李振明², 邓信宁³, 何乃知³, 杨继红^{4*}

(1. 广西科技大学医学院, 广西 柳州 545005; 2. 广西玮美生物科技有限公司, 南宁 530105;
3. 武鸣县人民医院放射科, 南宁 530105; 4. 昆明医科大学药学院暨天然药物药理重点实验室, 昆明 650500)

【摘要】 目的 采用限制下肢活动方法, 建立食蟹猴肌肉萎缩动物模型, 建立模型评价的方法。**方法** 采用高分子纤维绷带固定食蟹猴右侧下肢(踝关节至膝关节)15周, 期间每两周测量体重、双侧小腿腿围、下肢容积, 造模11、13、15周行双侧小腿腓肠肌MRI检查, 15周行肌肉组织活检。**结果** 造模15周后, 动物体重无明显变化, 右小腿腿围、右大腿腿围、右下肢体积比造模前均明显下降($P < 0.05$); 造模15周后血清肌酐、血糖、碱性磷酸酶均出现显著下降($P < 0.05$), 血清胆固醇水平明显升高($P < 0.05$); MRI显示右侧腓肠肌萎缩, 右侧腓肠肌容积较造模前减小; 肌肉组织活检显示右侧腓肠肌萎缩, 肌纤维变细; 腓肠肌纤维横截面积缩小。**结论** 通过外固定限制食蟹猴下肢活动的方法制作肌肉萎缩模型, 造模周期适当, 操作性强。综合采用腿围、下肢排水体积、生化指标、MRI成像及肌肉活检相结合的评价方法, 能够简单、客观评价食蟹猴肌肉萎缩模型。

【关键词】 食蟹猴; 肌肉萎缩; MRI; 组织病理学; 血液生化

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 01-0079-07

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.01.012

Establishment of a cynomolgus monkey model of gastrocnemius muscle atrophy

LIU Xueping¹, LI Zhenming², DENG Xinning³, HE Naizhi³, YANG Jihong^{4*}

(1. School of Medicine, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545005, China. 2. Guangxi Weimei Biological Technology Co. Ltd, Nanning 530105. 3. Guangxi Wuming County People's Hospital, Nanning 530105.

4. School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural

Products, Kunming Medical University, Kunming 650050)

Corresponding author: YANG Jihong. E-mail: jihongyn@126.com

【Abstract】 Objective To establish a monkey model of muscle atrophy by fixing the right lower limb and set up evaluation criteria for that model. **Methods** Twelve healthy, 6-7 year old male cynomolgus monkeys (body weight 6-7 kg) were used in this study. All animals were normal and had no malformed lower limb bones. Right lower limbs of the animals were fixed with fiberglass bandage (from knee joint to anklebone) for 15 weeks. Body weight, crus perimeter and crus volume were recorded every two weeks. MRI examinations of the gastrocnemius muscle were conducted at weeks 11, 13 and 15. Muscle biopsy was taken for pathological examination at week 15. **Results** There were no obvious changes of body weight during the experiment. At 15 weeks after modeling, the right crus perimeter and crus volume of the experimental animals were significantly decreased ($P < 0.05$), and some biochemical indexes such as serum creatinine, glucose and alkaline phosphatase were significantly decreased ($P < 0.05$), while cholesterol was significantly increased ($P < 0.05$).

【基金项目】“重大新药创制”科技重大专项课题子课题(No. 2011ZX09307-303-02); 广西中青年教师基础能力提升项目(No. KY2016YB243)。

Funded by National Science and Technology Major Projects for “Major New Drugs Innovation and Development”(No. 2011ZX09307-303-02); Guangxi Youth Teachers' Basic Ability Promotion Project(No. KY2016YB243)。

【作者简介】刘雪萍(1980-), 女, 博士, 研究方向: 新药研究。E-mail: 100000774@gxust.edu.cn

【通信作者】杨继红, 博士, 教授, 从事疾病动物模型研究。E-mail: jihongyn@126.com

MRI showed atrophy of the right gastrocnemius muscle. Muscle biopsy also showed muscle atrophy and muscle fibers became thinner in the right gastrocnemius, and the cross-section area of the muscle fibers was significantly decreased. **Conclusions** It is easy to operate and establish a muscle atrophy model in Cynomolgus monkeys by fixing the right lower limb. This model is suitable for objective and easy evaluation of muscle atrophy by measurement of crus perimeter and crus volume of the limb, blood biochemical parameters, MRI examination, and histopathological examination in combination.

【Key words】 cynomolgus monkey; muscle atrophy; MRI; histopathology; blood biochemistry

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

废用性肌肉萎缩是临床上一种常见的并发症,指横纹肌营养障碍,肌肉纤维变细甚至消失等导致的肌肉体积缩小,同时肌萎缩伴有慢肌的肌球蛋白重链(MHC)由慢速型(I型)向快速型(II型)的转变,不断发展的肌肉萎缩将导致运动能力的逐渐减弱甚至丧失,是临床上危害人类健康的一大类疾病^[1-2]。临床上,运动减退、制动或肌肉去负荷、风湿性关节炎、宇航员长期处于失重状态等均可使骨骼肌出现明显的废用性萎缩,同时临床上许多疾病如瘫痪、骨折等,以及所采取的一些治疗措施,常常又并发运动减退或要求制动而使肌肉去负荷,肌肉萎缩随着年龄的增长和制动因素的增加而呈现发病率增高的趋势^[3-6]。目前通过药理学和营养学的改善治疗作用,尚未获得明显的效果^[7]。探明骨骼肌在这些情况下发生废用性萎缩的机制,进而寻找出治疗和预防肌肉萎缩的有效措施,是临床医学、运动医学及康复医学等领域急待解决的一个重大课题。

肌肉萎缩动物模型的建立是研究肌肉萎缩机制和相关药物的标本。目前常用啮齿类动物模型,由于运动和生活方式与人类有很大差别,同时,在肌肉的强度、精细控制与肌纤维形态等方面均与人类存在差别。另外,啮齿类动物个体小的局限性,也限制了多种肌肉相关检查的实施。积极探索与人类疾病发展进程相似,同时适应新研究方法的肌肉萎缩动物模型至关重要。近年来,随着生物技术的发展,一些与遗传有关肌萎缩疾病,如肌萎缩性侧索硬化症等已经在尝试新兴的基因治疗和细胞移植^[8]。由于种属的差异与免疫排斥等原因,这些新的治疗方法在啮齿类动物模型上将受到限制。啮齿类动物模型限制了肌肉萎缩的进一步研究,也面临着被新兴的研究方法取代。食蟹猴在物种上与人类最接近,解剖结构与人类相似,在基因治疗和细胞移植试验中无法取代的地位,是这类试验最适合的动物模型。

在与人类肌肉萎缩最接近的食蟹猴肌肉萎缩模型上,能够充分利用不同手段和方法,便于开展肌肉

萎缩发生发展机制研究以及评价不同药物和治疗方法对肌肉萎缩的作用。食蟹猴肌肉萎缩动物模型研究,对探索新药研发、临床医学、运动医学及航天医学等领域亟待解决的肌肉萎缩问题起到积极作用。本研究在建立食蟹猴肌肉萎缩模型的基础上,综合采用包括生化指标、病理诊断、核磁共振成像(MRI)等多种方法评价模型的可靠性,并为进一步建立食蟹猴肌肉相关检查方法建立基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

12 只雄性普通级食蟹猴,年龄 6~7 岁,体重 8.0~10.0 kg,由广西玮美生物科技有限公司提供【SCXK(桂)2012-0004】,无运动障碍,检测血液学、血生化等指标未见异常,拍摄双下肢 X 射线片未见骨骼异常。动物饲养在不锈钢单笼中,笼具尺寸 700 mm × 800 mm × 900 mm (W × D × H),自由饮水,每天饲喂颗粒料 3 次,每天下午饲喂苹果半个。环境温度控制在 16~26℃,相对湿度 40%~80%,光照时间为 12 h/12 h。项目在广西玮美生物科技有限公司实验部完成【SYXK(桂)2012-0003】,并在广西玮美生物科技有限公司动物伦理委员会监督下执行(伦理审批号:WMA201202)。本实验所有操作均符合中华人民共和国《实验动物管理条例》。

1.1.2 试剂和仪器

主要试剂:高分子纤维绷带,江苏南京双威生物科技有限公司生产;血生化检测试剂购自贝克曼公司(美国,贝克曼)。盐酸氯胺酮,福建古田药业公司生产,规格 2 mL/支,生产批号 101221。

主要仪器:Achieva 1.5T 医用核磁共振成像设备为 Philips 公司生产;CX4 型血生化仪为贝克曼公司生产;Micros-60 型血球仪由 ABX Diagnostics 生产;枪式活枪检由巴德医疗器械有限公司生产;18G 一次性肝穿针由迈能公司生产。

1.2 实验方法

1.2.1 模型制作

在 IACUC 的管理监督下进行试验操作。动物适应性饲养 14 d, 期间进行亲近、互动训练、适应实验相关操作训练。适应性饲养结束后, 将动物右下肢踝关节至膝关节以上 5 cm 部位用高分子纤维绷带外固定, 保持踝关节 90°、膝关节 180° 体位, 确保动物右下肢无法完成重力运动, 纤维绷带与肢体间保留 0.5 cm 距离, 确保纤维绷带不压迫肢体, 制动时间 15 周。

1.2.2 一般观察

每天观察动物一般情况、双下肢情况并记录。一旦发现外固定压迫肢体, 及时拆除并重新更换外固定; 动物外固定脱落时, 重新安装外固定。

1.2.3 一般检查

造模前及造模期间每 2 周测量体重一次。拆开外固定, 检查双侧小腿外观, 能否做抗阻力运动, 触诊肌肉紧实度。测量双侧小腿腿围, 以膝关节到踝关节上三分之一处为测量点。测量大腿围, 以膝关节到髌关节二分之一处为测量点。排水量法测量膝关节以下肢体容积等。

1.2.4 血生化检查

造模前和造模结束后检测血清总蛋白、白蛋白、尿素氮、肌酐、血钙、血糖、胆固醇、碱性磷酸酶等指标。

1.2.5 MR 检查

造模 11、13、15 周, 盐酸氯胺酮麻醉状态下^[9], 在自制的固定装置中, 分别对食蟹猴双下肢(膝关节至踝关节区域)进行 MR 平扫, 冠状位扫描。扫描序列: 自旋回波(SE) T1WI (TR561 ms, TE 17 ms), 快速自旋回波(FSE) T2WI (TR 3 900 ms, TE 102 ms), 层厚 5 mm, 间隔 5 mm, 视野(FOV) 40 cm × 40 cm, 矩阵 320 × 320, 获得连续 15 ~ 23 成像, 观察双下肢腓肠肌信号表现, 从出现腓肠肌图像层面始用飞利浦影像工作站软件圈定腓肠肌图像并自动产生图像面积, 通过底面积 × 高来计算层面体积及层间隔体积, 腓肠肌总体积为层面体积与层间隔体积之和^[10]。

1.2.6 肌肉组织活检

造模 15 周后, 氯胺酮麻醉状态下^[9], 局部消毒后, 铺无菌巾行腓肠肌肌肉组织穿刺活检, 活检组织用 4% 中性甲醛固定, 制切片后, HE 染色, 光镜下观察, 显微镜拍摄 20 和 40 倍镜下图像。同时通过图

像软件测量 40 倍镜下腓肠肌纤维的横截面面积。

1.3 统计学分析

数据采用 SPSS 20.0 统计软件分析, 实验数据以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组资料的均值比较和组间均值比较, 如果各组均服从正态分布, 采用单因素方差分析和多重比较, 否则采用非参数检验。 $P < 0.05$ 差异有显著性。

2 结果

2.1 一般情况

造模期间, 动物皮毛色泽光润, 双上肢活动自如, 左下肢活动受限, 右下肢无法直立, 日常主要为坐位或左下肢单独站立位, 精神状况良好, 摄食、排便正常。

2.2 一般检查

如图 1 所示, 造模 3 周, 动物体重有下降, 但差异无显著性, 第 3 周后体重波动不明显。左小腿围在造模期间无明显变化, 详见图 2 A; 右小腿腿围在造模第 9 周后显著减少 ($P < 0.05$), 详见图 2B。如图 3 A 所示, 左大腿围在造模期间无明显变化; 右大腿腿围自造模第 11 周后显著减小 ($P < 0.05$), 详见图 3B。右下肢容积自造模第 11 周后显著减少 ($P < 0.05$), 变化详见图 4B 所示; 左下肢容积则无明显变化, 如图 4 A 所示。

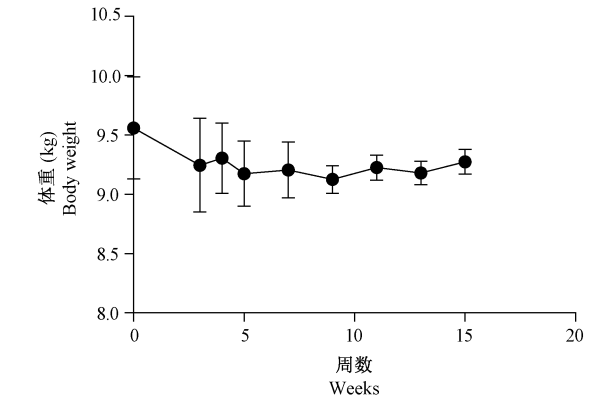
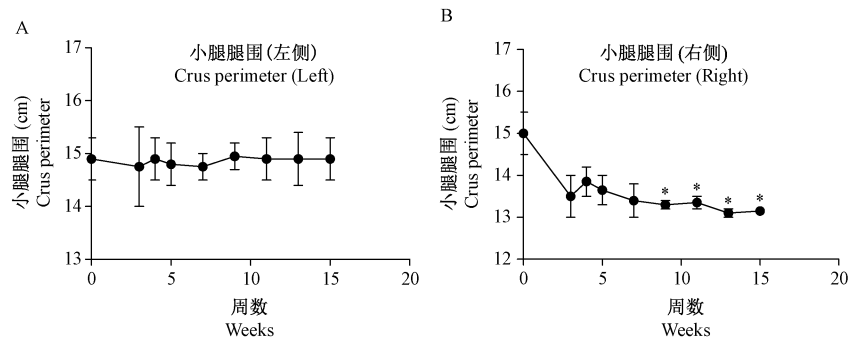


图 1 造模期间动物体重变化 ($n = 6, \bar{x} \pm s, \text{kg}$)
Fig.1 Changes of body weight of the animals during modeling

2.3 生化检查

造模 15 周后, 血清总蛋白、白蛋白、尿素氮等有一定程度下降, 但差异无显著性; 肌酐、血糖、碱性磷酸酶均出现显著性下降 ($P < 0.05$), 血清胆固醇水平明显升高 ($P < 0.05$)。详细结果见表 1。

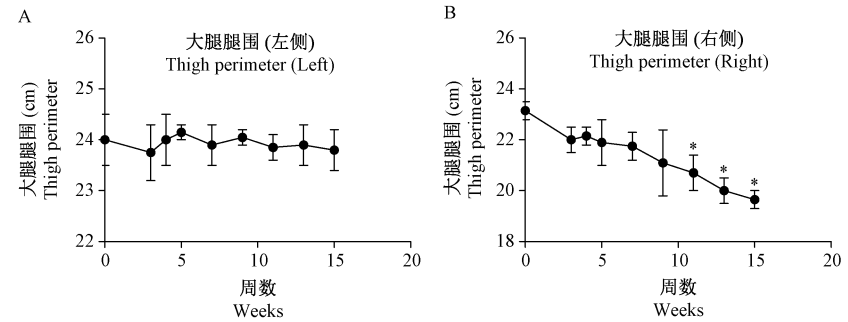


注: A: 造模期间左小腿腿围变化; B: 造模期间右小腿腿围变化。与造模前比较: * $P < 0.05$ 。

图 2 造模期间左右小腿腿围变化 ($n = 6, \bar{x} \pm s$, cm)

Note. Compared with that before modeling, * $P < 0.05$. A: The left hindlimb. B: The right hindlimb.

Fig. 2 Crus perimeter of the left and right hindlimbs of the animals during modeling

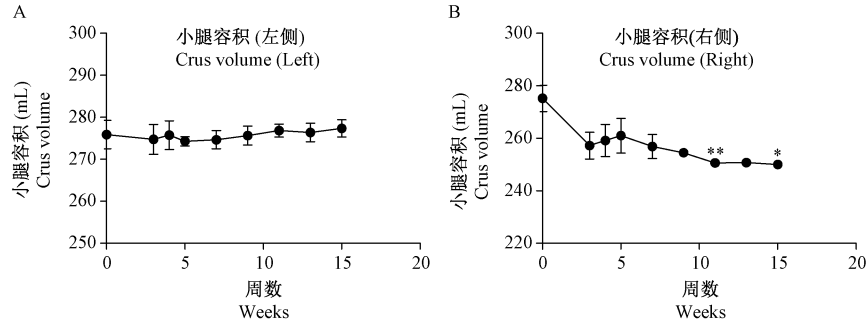


注: A: 造模期间左大腿腿围变化; B: 造模期间右大腿腿围变化。与造模前比较: * $P < 0.05$ 。

图 3 造模期间左右大腿腿围变化 ($n = 6, \bar{x} \pm s$, cm)

Note. A. The thigh perimeter of the left leg. B. The thigh perimeter of the right leg. Compared with that before modeling, * $P < 0.05$.

Fig. 3 Changes of the thigh perimeter of animals during modeling



注: 与造模前比较: * $P < 0.05$ 。

图 4 造模期间左(A)与右(B)侧小腿容积的变化 ($n = 6, \bar{x} \pm s$, mL)

Note. Compared with that before modeling, * $P < 0.05$.

Fig. 4 Changes of the left (A) and right (B) crus volume of the monkeys during modeling

表 1 食蟹猴肌肉萎缩模型生化检查结果($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Tab. 1 Results of biochemical indexes of muscle atrophy in the cynomolgus monkeys($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

时间 Time	总蛋白 TP (g/L)	白蛋白 ALB (g/L)	尿素氮 BUN (mmol/L)	肌酐 CRE (μ mol/L)	总胆固醇 CHO (mmol/L)	碱性磷酸酶 ALP (U/L)	葡萄糖 GLU (mmol/L)
W0	84.7 $\pm$ 0.21	44.1 $\pm$ 4.31	4.53 $\pm$ 0.65	123.0 $\pm$ 5.91	2.25 $\pm$ 0.01	164.0 $\pm$ 10.32	4.38 $\pm$ 1.45
W15	76.2 $\pm$ 1.91	41.3 $\pm$ 1.41	4.26 $\pm$ 0.28	87.6 $\pm$ 7.72 *	2.69 $\pm$ 0.01 *	102.5 $\pm$ 13.33 *	2.89 $\pm$ 0.67 *

注:与造模前比较; * $P < 0.05$ 。
Note. Compared with that before modeling, * $P < 0.05$.

2.4 MRI 检查

如图 5 所示,造模 15 周,动物双侧腓肠肌 MRI 平扫显示双侧腓肠肌解剖形态,右侧腓肠肌有明显萎缩表现,但病变程度尚无明显影像学信号改变,经计算双侧腓肠肌体积,右侧腓肠肌体积在造模前为 21.58 cm³,造模 15 周后体积缩小至 17.83 cm³,右侧腓肠肌体积较造模前明显缩小($P < 0.05$)。

2.5 肌肉组织活检

腓肠肌活检 HE 染色,肌纤维呈圆形或椭圆形,细胞核位于周边,紧靠肌膜处,在肌纤维之间有不少深色的结构,为肌纤维细胞的胞核,肌纤维周围的少量结缔组织为肌内膜。从图 6B 和图 6D 中可以看到,右侧腓肠肌较造模前明显萎缩,肌束变细,同视野下右侧肌束数量明显增加,细胞核聚集,核与核之间距离缩小。右侧单个肌纤维周径较左侧明显减小,肌纤维与肌纤维之间的间隙也较左侧减小,间隙内的结缔组织也相对减少。

2.6 腓肠肌肌纤维横截面积测量

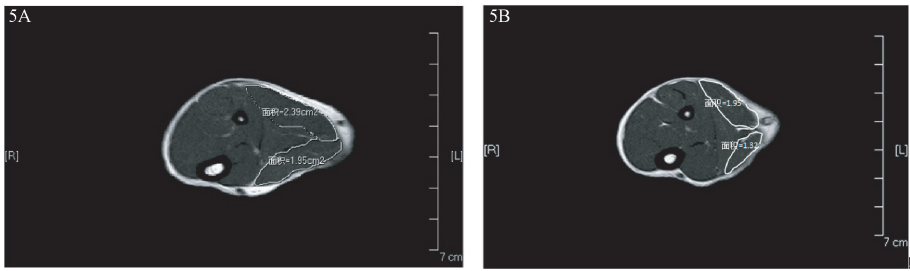
为进一步确定肌肉萎缩中肌纤维大小是否发生变化,在腓肠肌活检组织 HE 染色的切片中,通过作图软件测量了肌纤维横截面大小,结果表明在下肢制动 15 周后,腓肠肌纤维横截面面积显著缩小(与造模前比较, $P < 0.05$)。详细结果如图 7 所示。

3 讨论

正常运动量的下降、卧床休息及失重、制动、脊髓损伤可以引起不同程度的肌肉萎缩^[11-12],这些都是常见导致肌肉萎缩的原因,可以作为探索肌肉萎缩动物模型的参考因素。目前最为广泛的肌肉萎缩动物模型亦是通過大鼠后肢悬吊及模拟失重建立^[13],但其无论在物种还是发生进程上均与人类肌肉萎缩进程存在较大差异。这些动物模型的局限性,在一定程度上限制了肌肉萎缩发展机制的研究和探索治疗肌肉萎缩药物效应。食蟹猴肌肉萎缩模型有以下几点优势:第一,物种起源与人类最接近。食蟹猴为半直立行走动物,在其日常生活中双下肢起负重和协助攀援等作用,与人类直立行走活动存

在相似性,下肢肌肉发达程度与人类相当。第二,肌肉萎缩发生发展进程与人类肌肉萎缩最相似。在本次研究中,采用制动方法限制食蟹猴右下肢后,食蟹猴直立受到限制,右下肢负重能力丧失,肌肉萎缩发生进程与人类相似。而在减少下肢肌肉的制动并适当增加下肢活动后,尚可观察肌肉萎缩通过运动恢复的情况。第三,模型操作简便易行。本次实验中采用了高分子纤维绷带外固定,较普通石膏操作简便,便于造模期间拆除满足各种检查的需要;其防水、透气性能好,减少对皮肤及肌肉组织的损伤。从造模 3 周起,即有萎缩征象表现。随着造模时间的延长出现了包括在外观及病理方面的改变。第四,模型可靠性高,在不同评价方法中,均证实了肌肉萎缩的发生。食蟹猴肌肉萎缩模型操作简单,疾病发展机制与人类疾病相似,且在模型建立过程中可以进行重复血样采集、MRI 等影像学无创性检测,肌肉穿刺进行活体组织检测,从而实现对肌肉萎缩发生发展过程的动态、实时、全程观测,为开展肌肉萎缩的发病进展、发病机制及治疗药物研究工作,提供良好的研究工具。在本研究中发现,血液生化指标中肌酐和碱性磷酸酶含量下降,病理活检发现肌纤维缩小、减少,而 MRI 显示肌肉萎缩、肌肉体积缩小,这些指标均反应了肌肉萎缩的发生发展过程。

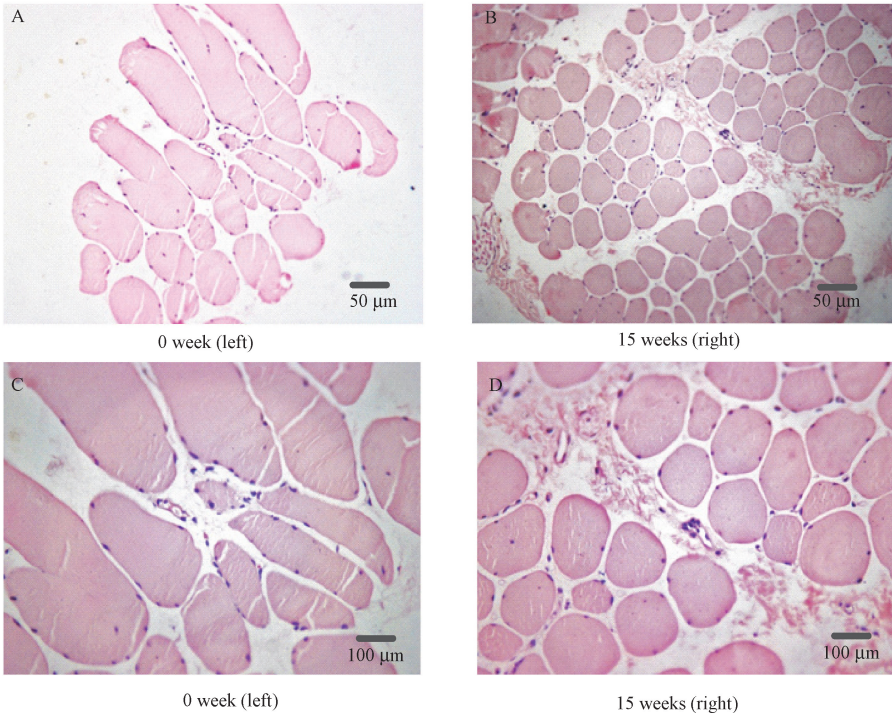
临床上判断肌肉萎缩常用的方法有病理学、肌肉容积测量法及肌力测定法^[1]。作为病理学方法,肌肉活检后进行 HE 染色或 ATP 酶组织化学染色,能够准确判定肌肉萎缩发生与否及其萎缩程度的大小;肌肉容积测量法中,现多采用 CT、MRI 或超声波法通过测量肌肉 CSA 或肌肉密度判定肌萎缩程度;肌力测定法可分为手法检查及器械检查两类,这些方法作为评价肌肉萎缩的可靠依据。作为肌肉萎缩的动物模型,模型评价方法应尽可能与临床使用方法相一致。MRI 作为一项无创性检查,目前成为肌肉萎缩等肌肉病变的重要诊断方法^[14]。本次实验研究中,探索了食蟹猴下肢 MR 检查方法的可操作性和对肌肉萎缩判断的可靠性,结果表明,在麻醉良好的情况下单次下肢扫描所需时间为 15 min,经调



注:A. 造模前右侧腓肠肌冠状面 MRI; B. 造模 15 周右侧腓肠肌冠状面 MRI。

图 5 造模前与 15 周后动物右侧腓肠肌 MRI 比较

Fig. 5 Comparison of MRI (coronal section) of the right gastrocnemius muscle before (A) and 15 weeks after modeling (B)



注:A. 造模前左侧腓肠肌活检组织病理切片图(HE 染色, ×20);B. 造模 15 周右侧腓肠肌活检组织病理切片图(HE 染色, ×20);C. 造模前左侧腓肠肌活检组织病理切片图(HE 染色, ×40);D. 造模 15 周右侧腓肠肌活检组织病理切片图(HE 染色, ×40)。

图 6 腓肠肌造模前后活检组织病理切片变化(HE 染色)

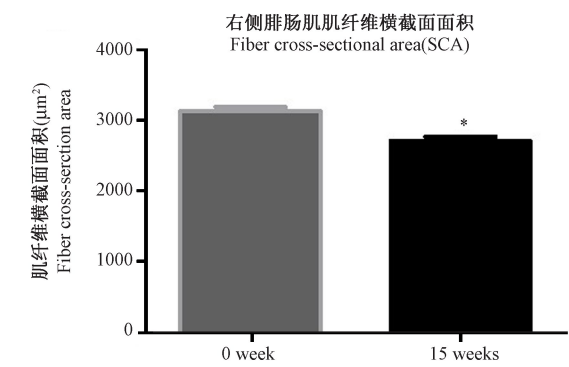
Note. A. Pathological changes of left gastrocnemius muscle before modeling(HE, ×20); B. Pathological changes of right gastrocnemius muscle 15 weeks after modeling(HE, ×20);C. Pathological changes of left gastrocnemius muscle before modeling(HE, ×40);D. Pathological changes of right gastrocnemius muscle 15 weeks after modeling(HE, ×40)

Fig. 6 Pathological changes of gastrocnemius muscle before and 15 weeks after modeling(HE staining)

整各项参数后,获得清晰可辨的肌肉组织图像,可分辨腓肠肌解剖结构。本次研究中建立了腓肠肌活检的方法,操作前使用止痛及麻醉药物,动物无反抗,活检组织较易获取,操作完成后继续使用止痛药物,动物无异常反应。肌肉组织活检应用于食蟹猴肌肉萎缩模型中可反复进行,为评价模型提供了可靠证据。

疾病发生发展的复杂性对动物模型提出了更高

要求,包括在发病机制上的相似性,同时能够实时、动态监测疾病进展。我们建立了与人类肌肉萎缩发展进程相似的食蟹猴肌肉萎缩模型,并尝试将血液生化检测、病理活检、MRI 等检测手段综合应用于动态观察疾病进程,为肌肉萎缩的研究提供了活标本。但是,由于食蟹猴肌肉萎缩模型作为首次应用于肌肉萎缩的非人灵长类动物模型,仍存在一些需要改进的方面,如进一步探索特异性肌群萎缩模型,使肌



注:与造模前比较;* $P < 0.05$ 。

图 7 右侧腓肠肌横截面积变化
(HE 染色)($n = 6, \bar{x} \pm s, \mu\text{m}^2$)

Note. * $P < 0.05$, compared with that before modeling.

Fig. 7 Changes of cross-section area of the right gastrocnemius muscle fibers before and 15 weeks after modeling

肉萎缩发生在某一特定的肌肉组织中。同时,MRI 检查食蟹猴肌肉病变方面需要更多的摸索和尝试,建立针对不同肌肉组织的检查参数,将无创检查手段 MRI 充分利用于肌肉萎缩的研究中。

参 考 文 献(References)

[1] 黄智,余斌. 废用性骨骼肌萎缩治疗的研究与进展[J]. 中国临床康复,2004, 8(35): 8060 – 8063.
Huang Z,Yu B. Advanced study on the therapy of disuse muscle atrophy[J]. Chin J Clin Rehabil,2004,8(35):8086 – 8063.

[2] Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact [J]. Curr Top Dev Biol, 2005, 68: 123 – 148.

[3] 马永成,郝永强. 大鼠局部肌肉萎缩实验模型的设计与建立 [J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010, 14(7): 1223 – 1226.
Ma YC,Hao YQ. Design and establishment of a rat model of experimental local muscular atrophy [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng, 2010, 14(7): 1223 – 1226.

[4] 邢国刚,类小力,宋新爱,等. 废用性肌萎缩的研究[J]. 国外医学:物理医学与康复学分册,2000, 20(4): 145 – 150.
Xing GG,Lei XL,Song XA,et al. Study on disuse muscle atrophy [J]. Foreign Med Sci (Physical Med Rehabil), 2000,20(4): 145 – 150.

[5] Gomez-Sanmiguel AB, Nieto-Bona MP, Fernandez-Galaz C, et al. Melanocortin – 4 receptor agonist (RO27 – 3225) ameliorates soleus but not gastrocnemius atrophy in arthritic rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2017, 68(2): 191 – 199.

[6] Colaianne G, Mongelli T, Cuscito C. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2811 – 2827.

[7] Le Blanc A, Schneider V. Countermeasures against space flight related bone loss [J]. Acta Astronaut,1992, 27: 89 – 92.

[8] 王博,徐仁仞. 肌萎缩性侧索硬化症致病基因的研究进展 [J]. 中国老年学杂志,2011, 31(9): 1694 – 1698.
Wang B,Xu RS. Advanced study on pathogenic genes of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Chin J Gerontol, 2011,31(9):1694 – 1698.

[9] 刘雪萍,谢莉萍,韦祝梅. 四种麻醉药对食蟹猴麻醉效果分析和选择应用 [J]. 中国比较医学,2010, 20(2): 45 – 47. Liu XP,Xie LP,Wei ZM. Effects of four anesthetic agents in surgery for cynomolgus monkey and their selective application[J]. Chin J Comp Med, 2010,20(2):45 – 47.

[10] Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, et al. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography [J]. J Appl Physiol, 1998, 85(1): 115 – 122.

[11] Prevost R, Arsenault AB, Dutil E, et al. Rotation of scapula and shoulder subluxation in hemiplegia [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1987, 68(11): 786 – 790.

[12] 张淑,袁明,吴士文. 失重状态下肌萎缩研究进展 [J]. 中国实验动物学报,2013. 21(6):84 – 87.
Zhang S,Yuan M,Wu SW. Skeletal muscle atrophy in microgravity[J]. Acta Lab Anim Sci Sin,2013. 21(6):84 – 87.

[13] 鄢淑燕,岳寿伟. 废用性肌萎缩研究进展 [J]. 中国临床康复,2003, 7(5): 710 – 714.
Qi SY,Yue SW. Advanced study of disuse muscle atrophy[J]. Chin J Clin Rehabil,2003,7(5):710 – 714.

[14] Renard D, Thouvenot E. Lower limb muscle atrophy on MRI as a guide in the diagnosis of muscle diseases [J]. Acta Neurol Belg, 2017, 8(04): 1 – 2.

[收稿日期] 2017 – 06 – 26