



运动与肌肉干细胞

Exercise and Muscle Stem Cell

宋刚¹,王馨塘²,谢敏豪²

SONG Gang¹,WANG Xin-tang²,XIE Min-hao²

摘要:目的:综述运动与肌肉干细胞之间的关系。方法:采用综述的方法阐述肌肉干细胞的起源、增殖与分化及其信号转导途径,运动对肌肉干细胞的影响。**结果与结论:**肌肉干细胞技术将可以应用于运动损伤的治疗工作。

关键词:运动;肌肉干细胞;卫星细胞;肌群旁细胞

Abstract:This paper summarized the relation between exercise and muscle stem cell,explained the origin,proliferation,differentiation and signal transportation of muscle stem cell.The result showed that the technique of muscle stem cell can be used as treatment on injury in the future.

Key words:exercise; muscle stem cell; satellite cell

中图分类号:C804.2 文献标识码:A

目前,干细胞研究成为医学领域研究的热点,肌肉干细胞参与分化骨骼肌而受世人关注。胚胎和成体内都存在肌肉干细胞。肌肉干细胞增殖使得肌肉组织形成和发展;成人体内存在两类具有干细胞样特性的细胞,一类称为卫星细胞(Satellite Cells,SC),也叫成肌祖细胞(Myogenic Progenitor Cell, MPC),另一类称为肌源干细胞(Muscle-derived Stem Cell,MD-SC),在通过流式细胞术(Fluorescence Activated Cell Sorter, FACS)分离后,因其位置往往出现在群落的旁边,所以往往也叫群旁细胞(side populations,SP),后者在数量上远少于前者。目前,对肌肉干细胞的研究主要集中在:肌肉干细胞的起源;肌肉干细胞的分离纯化;肌肉干细胞的诱导分化及其信号转导途径;肌肉干细胞在临床中及在组织工程中的应用。国外体育工作者开始关注肌肉干细胞与运动的关系,寻找肌肉干细胞修复运动造成肌损伤方面的可能性。本文拟对国外运动与肌肉干细胞相关研究的内容进行综述,从而更好地为体育实践服务。

1 肌肉干细胞的起源

对肌肉干细胞的起源,发育生物学家经过长期的研究,提出了众多的假说,曾得到广泛认同的观点认为肌卫星细胞来自中胚层生肌节间充质细胞,而肌源干细胞来源于肌卫星细胞。这是因为实验发现,将胚胎中胚层生肌节移植到另一受体胚胎中,观察到移植的中胚层生肌节细胞发生迁移并组成受体胚胎中的骨骼肌前体细胞。可喜的是,最近的研究在这一领域取得重大突破。法国国家科研中心马塞生物发展研究院的科研人员以雏鸡为对象,研究后发现,无论是胚胎或是成体,其肌肉干细胞都拥有一共同的胚胎起源——“体节”。与此同时,巴斯德研究院以老鼠为研究对象的科研小组也发现,肌肉干细胞的出现取决于两种基因 Pax3 和 Pax7 的作用。一旦上述两种基因丧失活性,肌肉干细胞就会缺失,并导致所有的肌肉组织停止增长。这项研究成果将有助于人类更好地认识和了解肌肉组织的发育过程^[1-3]。

2 肌肉干细胞的分化、增殖

2.1 肌肉干细胞的分化及增殖

在正常条件下,卫星细胞处于静止状态,沿着肌纤维分布。当肌肉出现损伤时,卫星细胞可发育分化为成肌细胞(myoblasts),成肌细胞可互相融合成为多核的肌纤维,形成骨骼肌最基本的结构。群旁细胞在肌肉中存在,也存在于其他组织中,比卫星细胞表现出更大的可塑性,且数量上要少于卫星细胞。在适当的细胞环境下,通过细胞间的互作方式,群旁细胞有可能朝着肌源系分化并促进骨骼肌的再生,然而,也有可能是非肌源性的群旁细胞朝肌肉方向分化的结果,主要是肌肉群旁细胞参与了肌肉的壮大或运动诱导的正常的骨骼肌再生。

骨骼肌细胞的肥大和再生主要通过卫星细胞的分化增殖所实现。不但肌肉群旁细胞,其他群旁细胞亚群也有促进损伤骨骼肌再生的功能。Gussoni 等人从尾部静脉注射肌肉群旁细胞进入经致死量辐射造成肌损伤的小鼠,证实少量的群旁细胞有助于肌肉的再生;也发现移植的肌肉群旁细胞可以提高静止的卫星细胞的数目。他们这一成果当时发现在 *Nature* 杂志上^[4]。2002年,LaBarge 和 Blau 在世界知名杂志 *Cell* 报道了其研究成果,将骨髓来源的群旁细胞注射到受致死量辐射的小鼠体内,也使肌肉出现再生。这些被移植的细胞提高了静止卫星细胞的数目,同时,生成大约 3.5% 再生的肌纤维^[5]。

2.2 肌肉干细胞增值分化信号转导途径及其可塑性

如图 1 所示,当骨骼肌损伤时,静息卫星细胞激活 Pax-7

收稿日期:2005-11-17; 修订日期:2006-05-10

作者简介:宋刚(1977-),男,湖南双峰人,在读博士研究生,研究方向为运动与内分泌, Tel: (010) 62966513, E-mail: song-gang1977@126.com;王馨塘,女,北京人,在读博士研究生,研究方向为生长激素的检测;谢敏豪(1960-),男,北京人,博士研究生导师。

作者单位:1. 广西师范大学体育学院,广西 桂林 541004;2. 北京体育大学,北京 100084

1. Guangxi Normal University, Guilin 541004, China; 2. Beijing Sport University, Beijing 100084, China.

和 Foxk1 基因表达,上调成肌决定因子、MyoD 和 Myf-5^[6-10],成肌细胞标志物肌间线蛋白和 Wnt5a,5b 的表达^[9,11],卫星细胞激活受 Notch 信号传导途径所调节;增殖由许多生长因子所激活,包括成纤维细胞生长因子、胰岛素生长因子-1 和 HGF/SF^[12-14]。从增殖到分化,伴随 Pax-7 表达的下调而出现 Myogenin 蛋白和 MRF-4 蛋白的上调^[6,7,9]。这依赖于 MyoD 和 Foxk1 信号途径。卫星细胞将激活 Pax-7,朝胚胎成肌细胞前体和胚胎成肌细胞分化,后者具有潜在的发生或形成肌组织的能力^[15]。另外,骨髓来源干细胞有利于静休状态卫星细胞分化为肌纤维^[4,5,16],肌群旁细胞改善营养不良的肌肉生理功能^[4,17]。Wnt 家族成员能分泌糖蛋白改变群旁细胞造血系分化而向成肌系方向分化^[18]。

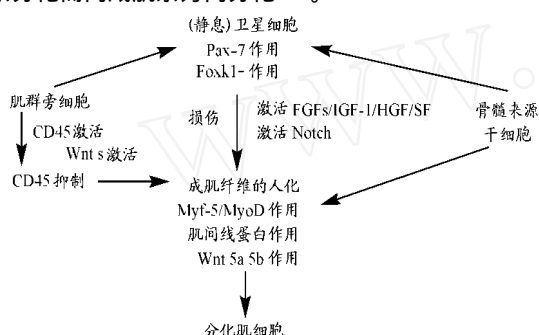


图 1 肌肉干细胞增殖分化信号转导途径
Figure 1 Proliferation and Differentiation Signal Transduction of Muscle Stem

增殖一般是通过 Ras/ Raf/ MEK/ ERK 途径,而 PI3K/ AKT 信号途径可能参与调节分化,尽管两条信号传导途径中通过交互对话(crosstalk)来联系^[19]。近来有证据表明,PI3K/ AKT 途径在调节 MPC 增殖方面起了关键的作用。转化因子-(TGF β) 家族(包括肌肉生长抑制素 myostatin)可能会抑制 MPC 的增殖和分化,其机制主要通过 MyoD 家族成员的转录激活静默。与肌肉损伤相应的是,体循环和局部的 TGF β 表达水平都有提高。Sakuma 等人在肌肉损伤后的再生中,TGF β 配体和受体水平可能会相互地表达,这个相互作用的模式也许会提高细胞增殖并伴随有肌肉分化的增加。除了调节 MPC 的活力,它们也参与了骨骼肌的结构形成,通过调节腱部的结缔组织的局部胶原的合成参与了提高正常骨骼肌的结构^[20]。

已有研究表明,肌群旁细胞具有较广分化潜能。这方面在体实验证据主要是,1999 年 Jackson KA 及其同事利用小鼠骨骼肌中分离的群旁细胞移植到小鼠体内,发现肌群旁细胞可分化为血细胞,维持小鼠的生命^[21]。Sohn R L. 和 Gussion 的研究也表明,肌群旁细胞在体和离体实验都具有分化为血细胞的潜能^[22]。Asakura A. 等利用含有干细胞因子、白细胞介素 3 及促红细胞生成素的甲基纤维素培养基,培养小鼠群旁细胞 7 天,能形成大于 1mm 的血细胞克隆,从而说明,体外特定的培养条件下也可诱导肌源干细胞分化为血细胞^[17]。Mahmud N. 从流产胎儿骨骼肌中分离的肌群旁细胞在体外培养 4 周后,发现其可表达 CD56、CD11b、CD31、CD45 等免疫标志^[23]。这种现象被称为肌干细胞的横向分化。目前,肌细胞横向分化的调控目前还不清楚。大多数观点认为,干细胞的分化与微环境密切相关。可能的机制是,干细胞进入新的微环境后,对分化信号的反应受到周围正在进

行分化细胞的影响,从而对新的微环境中的调节信号做出反应。

3 运动对肌肉干细胞的影响

3.1 运动方式对肌肉干细胞的影响

肌肉干细胞对不同运动方式的应激存在差异。一般来说,耐力运动往往是高重复低抗阻的运动,运动的负荷过量,运动员则可能会出现明显的肌肉损伤。在抗阻运动接近或近似于肌肉的最大负重时,会引起骨骼肌纤维和排列的明显改变。表现为肌纤维的横断面积的增加,出现肌肉的壮大。同时,往往会伴随出现肌肉损伤;在细胞水平上引起如细胞外成份、基础层面和肌纤维膜的改变,会引起肌细胞内的蛋白,甚至会引起肌球蛋白和肌酸激酶的改变。在肌纤维中,对收缩蛋白和细胞骨架蛋白的损伤,甚至会引起肌纤维的死亡。耐力和抗阻运动都会引起肌肉损伤。

耐力和抗阻运动都会引起肌肉纤维出现损伤,但其程度不同。抗阻训练主要引起骨骼肌纤维排列的混乱,肌纤维体积增加,肌内细胞核和卫星数目增加,却没有纤维数目的改变,激素、生长因子和运动都可能参与了这个过程。

3.2 运动对肌肉干细胞的影响

运动往往会引起工作肌出现炎症反应,其损伤程度与运动强度、运动时间有关。耐力运动主要引起体液免疫,抗阻运动更多地引起的是局部免疫反应。在运动引起肌肉损伤后的几个小时内,体循环的中性白细胞增加,同时,损伤的组织会引起巨噬细胞归巢运动,并释放趋向因子和细胞因子,伴随出现单核白细胞、中性细胞和卫星细胞的移动。这些伴随炎症反应出现的细胞因子,会引起卫星细胞的增殖。也有人观察到,体外培养条件下,白细胞抑制因子(Leukemia inhibitory factor, LIF)进入骨骼肌会引起卫星细胞的增殖,出现肌纤维壮大和改善损伤的再生情况^[24]。卫星细胞的参与肌肉肥大的过程还受到多因素的影响,如基因因素、个体的训练水平,年龄和营养水平,运动的负荷等等。同时,对人体肌肉干细胞的在体研究主要是采用针刺活检的方法,这种方法易受到采集时间,肌肉部位、肌肉块和个体差异的影响。在运动实践中采用还存在一定的难度。所以,开发操作性较强的方法是目前研究的一个方向。

3.2.1 长期训练的影响

Kadi 等人选取了 10 名常年服用类固醇类药物的力量型举重运动员与从不用药运动员斜方肌肌纤维类型,肌纤维体积,肌核数和卫星细胞频率等指标进行酶免疫组化研究,经过对 10 名举重运动员长期的观察,同时,设置常人为空白对照组。结果发现,与空白对照组相比较,不常用药运动员斜方肌卫星细胞数目提高 70%^[25]。

3.2.2 短期训练的影响

Kadi 等人设计 10 周力量训练前后的对照实验来了解女性斜方肌中肌核和卫星细胞数目的变化。对 9 名女性受试者进行肌肉活检采集了所需的样品,免疫组织化学实验结果表明,肌纤维横截面积提高了 46%,肌纤维横截面积的增加伴随有肌核数目提高 70%和卫星细胞数目提高 46%,表明了肌肉卫星细胞通过分化增殖参与了肌肉的壮大^[26]。

对 7 名青年和 8 名老年男子分别进行 8 周和 16 周的力量训练。结果表明,卫星细胞数目的变化并不明显^[27]。有人认为,是因为卫星细胞数在开始训练时上升,但在针刺活检时却恢复到原有水平。也有可能是取样区含有卫星细胞

数目较少。前一种观点是因为肌纤维发生了肥大。但肌核保持了原有的占全细胞的比例。一定是有卫星细胞产生的子细胞(daughter cell)参与了这个过程,来提供新的肌核。但值得考虑的是,这方面也存在明显的个体差异。Rath等人研究经过9周单侧的膝外展运动时青年、老年的男、女人中,卫星细胞数目会出现明显的增加^[28]。这个假设与近来的研究相一致。使用针刺活检获得30d和90天抗阻运动前后15名健康男子股外侧肌的中段。结果显示卫星细胞在30d后提高19%~30%,90d时提高31.4%^[29]。随着年龄的增加,卫星细胞数目会减少,但运动会改善这种情况。比如在11名年老男子进行14周每周4次长达45min,会增加29%卫星细胞数目^[30]。表明运动有利于老年人维持其的肌肉体积。

3.2.3 单次离心运动的影响

8名健康的不常运动的受试者在45cm的平台上以309s的速度进行8组10次最大离心踢膝运动。最后进行8组10次的最大离心运动,运动速度提高为1809s。研究表明,神经细胞粘性分子-阳性细胞在运动后4~8d数目会明显地增加。因此,运动4d后卫星细胞的数目就会明显地增加。并且能保持至8d之久。8名不常训练的男子进行210次最大离心收缩的运动,一条腿使用电刺激收缩,另一条腿由主动运动。肌纤维坏死只在电刺激腿中发生,实验结果认为,这类运动引起卫星细胞的增殖,但其分化非常有限^[31]。

3.2.4 停训的影响

一项研究来探讨参与力量训练3个月后停训后3、10、30、60和90d会引起卫星细胞含量的改变,卫星细胞数目在训练期增加而在停训期却逐渐减少。因此,可以认为停训会引起卫星细胞激活的停止^[29]。

3.2.5 雌激素对运动引起肌卫星变化的干预

P. M. Tiidus等人按双因素无重复试验的方差分析研究了补充雌激素和离心运动及其交互作用下,通过免疫组化的方法对大鼠比目鱼肌和白色股外侧肌卫星细胞、白细胞数量进行研究。结果表明,运动后72h下坡跑会引起卫星细胞和白细胞数目非常显著地增加,但其机制还有待于进一步研究^[32]。

4 运动引起卫星细胞激活的因素

运动激活卫星细胞的因素较多,可以归纳为3个方面:1)运动诱导某些微结构损伤;2)运动诱导局部纤维损伤;3)运动诱导炎症物质和生长因子的释放。目前,对这些因素是否起作用仍存在疑问。人体实验报道肌纤维损伤与训练后的卫星细胞激活并不相关。运动引起微损伤可能是激活卫星细胞的位点。运动中高频肌纤维易产生微结构损伤,这可能会激活卫星细胞^[33],但微结构损伤引起的卫星细胞激活程度仍不为人所知。来自工作肌、周围结缔组织炎症物质的释放可能参与了这一过程。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)是一种多功能的细胞因子,可能通过NO-依赖途径来激活卫星细胞,IGF-I和成纤维细胞生长因子会刺激卫星细胞的增殖^[34]。

人体实验表明,IGF-I mRNA表达在单次离心运动明显上升,但向心运动中却没有发现这一现象,要指出来的是,IGF-I mRNA存在非常高的个体差异和时间变异性^[35]。7d大强度、30kg负重军训引起IGF-I蛋白含量增加^[36]。IGF-I分泌确切的部位并清楚,也许是在卫星细胞或毛细血管细胞^[36,37],目前,对卫星细胞激活靶位点的相关知识还相当有

限。以后的研究应该设计更为精巧的实验来了解人体卫星细胞可能的作用位点,值得指出的是,肌肉组织外周的结缔组织可能也参与了卫星细胞的激活^[38,39]。这应该是以后研究的一个热点。

5 总结与展望

1. **快慢肌组成是制约运动能力的因素之一**,其在结构组成、细胞微细结构上存在明显的区别,卫星细胞的增殖融合是运动肌肉选择性肥大的主要原因,但卫星细胞定向分化的原因是什么,涉及到分化诱导因子的参与作用及其可能参与调控的信号转导途径,还有待于进一步研究。

2. **肌肉干细胞在组织工程和组织修复中的应用**。随着干细胞技术的发展,人造组织已经开始应用。当因运动或其他灾害,肌肉遭到严重损伤无法修复时,必须借助移植的成人肌肉干细胞来促进肌肉的恢复,这一研究也是各国医学界研究的重点。然而在成人体内,肌肉干细胞的数量非常少,很难提取出自然状态下的这种细胞,这大大地限制了肌肉细胞治疗研究的发展。法国巴斯德研究所“遗传分子生长研究组”的Montarras等人于在美国《科学》杂志上报告说,他们发现,过去人们要获得大量的动物成年肌肉干细胞,主要是通过将它们加以培育,但是培育的细胞此后的发展经常错位,并不都能发展成为肌肉纤维。经过研究科学家发现,过去培育的动物成年肌肉干细胞实际上并不纯,这样就影响了肌肉纤维的快速生长。科学家改良了技术,终于做到直接从成年老鼠身上提取自然状态的肌肉干细胞,然后,再对它们加以复杂的“净化”,如此提取的肌肉干细胞功能大有长进。原先的老鼠实验中,需要培育100万此类细胞才能用于促进肌肉纤维增长,现在只需要移植2万个细胞就可以了^[40],其应用前景非常广阔,但应用于人体可能还需要进行大量的实验研究工作。

参考文献:

- [1] RELAIX F, ROCAN COURT D, MANSOURI A, et al. A Pax3/ Pax7-dependent Population of Skeletal Muscle Progenitor Cells[J]. Nature, 2005, 435(7044): 948-953.
- [2] MCKINNELL I W, RUDNICKI M A. Developmental Biology: One Source for Muscle[J]. Nature, 2005, 435(7044): 898-899.
- [3] GROS J, MANCEAU M, THOME V, et al. A Common Somitic Origin for Embryonic Muscle Progenitors and Satellite Cells[J]. Nature, 2005, 435(7044): 954-958.
- [4] GUSSONI E, SONEOKA Y, STRICKLAND C D, et al. Dystrophin Expression in the Mdx Mouse Restored by Stem Cell Transplantation[J]. Nature, 1999, 401(6751): 390-394.
- [5] LABARGE M A, BLAU H M. Biological Progression from Adult Bone Marrow to Mononucleate Muscle Stem Cell to Multinucleate Muscle Fiber in Response to Injury[J]. Cell, 2002, 111(4): 589-601.
- [6] EFTIMIE R, BRENNER H R, BUONANNO A. Myogenin and MyoD Join a Family of Skeletal Muscle Genes Regulated by Electrical Activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(4): 1349-1353.
- [7] BUONANNO A, APONE L, MORASSO M I, et al. The MyoD Family of Myogenic Factors is Regulated by Electrical Activity: Isolation and Characterization of a Mouse Myf-5 cDNA[J]. Nucleic Acids Res, 1992, 20(3): 539-544.
- [8] YABLONKA-REUVENI Z, RIVERA A J. Temporal Expression of Regulatory and Structural Muscle Proteins during Myogenesis of Satellite Cells on Isolated Adult Rat Fibers[J]. Dev Biol, 1994, 164(2): 588-603.

- [9] CORNELISON D D, WOLD B J. Single-cell Analysis of Regulatory Gene Expression in Quiescent and Activated Mouse Skeletal Muscle Satellite Cells[J]. *Dev Biol*, 1997, 191(2): 270-283.
- [10] BEAUCHAMP J R, HESLOP L, YU D S, *et al.* Expression of CD34 and Myf5 Defines the Majority of Quiescent Adult Skeletal Muscle Satellite Cells[J]. *J Cell Biol*, 2000, 151(6): 1221-1234.
- [11] ALLEN R E, RANKIN L L, GREENE E A, *et al.* Desmin is Present in Proliferating Rat Muscle Satellite Cells but not in Bovine Muscle Satellite Cells[J]. *J Cell Physiol*, 1991, 149(3): 525-535.
- [12] LEFAUCHEUR J P, SEBILLE A. Basic Fibroblast Growth Factor Promotes in Vivo Muscle Regeneration in Murine Muscular Dystrophy[J]. *Neurosci Lett*, 1995, 202(1-2): 121-124.
- [13] TATSUMI R, ANDERSON J E, NEVORET C J, *et al.* HGF/SF is Present in Normal Adult Skeletal Muscle and is Capable of Activating Satellite Cells[J]. *Dev Biol*, 1998, 194(1): 114-128.
- [14] ALLEN R E, BOXHORN L K. Regulation of Skeletal Muscle Satellite Cell Proliferation and Differentiation by Transforming Growth Factor-beta, Insulin-like Growth Factor I, and Fibroblast Growth Factor[J]. *J Cell Physiol*, 1989, 138(2): 311-315.
- [15] SEALE P, SABOURIN L A, GIRGIS-GABARDO A, *et al.* Pax7 is Required for the Specification of Myogenic Satellite Cells[J]. *Cell*, 2000, 102(6): 777-786.
- [16] BITTNER R E, SCHOFFER C, WEIPOLTSHAMMER K, *et al.* Recruitment of Bone-marrow-derived Cells by Skeletal and Cardiac Muscle in Adult Dystrophic Mdx Mice[J]. *Anat Embryol (Berl)*, 1999, 199(5): 391-396.
- [17] ASAKURA A, SEALE P, GIRGIS-GABARDO A, *et al.* Myogenic Specification of Side Population Cells in Skeletal Muscle[J]. *J Cell Biol*, 2002, 159(1): 123-134.
- [18] POLESSKAYA A, SEALE P, RUDNICKI M A. Wnt Signaling Induces the Myogenic Specification of Resident CD45⁺ adult Stem Cells during Muscle Regeneration[J]. *Cell*, 2003, 113(7): 841-852.
- [19] MACHIDA S, BOOTH F W. Insulin-like Growth Factor 1 and Muscle Growth: Implication for Satellite Cell Proliferation[J]. *Proc Nutr Soc*, 2004, 63(2): 337-340.
- [20] SAKUMA K, WATANABE K, SANO M, *et al.* The Adaptive Response of Transforming Growth Factor-beta 2 and -beta RII in the Overloaded, Regenerating and Denervated Muscles of Rats[J]. *Acta Neuropathol (Berl)*, 2000, 99(2): 177-185.
- [21] JACKSON K A, MI T, COODILL M A. Hematopoietic Potential of Stem Cells Isolated from Murine Skeletal Muscle[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(25): 14482-14486.
- [22] SOHN R L, GUSSONI E. Stem Cell Therapy for Muscular Dystrophy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2004, 4(1): 1-9.
- [23] MAHMUD N, WEISS P, LI F, *et al.* Primate Skeletal Muscle Contains Cells Capable of Sustaining in Vitro Hematopoiesis[J]. *Exp Hematol*, 2002, 30(8): 925-936.
- [24] VIERCKJ, O'REILL Y B, HOSSNER K, *et al.* Satellite Cell Regulation Following Myotrauma Caused by Resistance Exercise[J]. *Cell Biol Int*, 2000, 24(5): 263-272.
- [25] KADI F, ERIKSSON A, HOLMNER S, *et al.* Effects of Anabolic Steroids on the Muscle Cells of Strength-trained Athletes[J]. *Med Sci Sports Exe*, 1999, 31(11): 1528-1534.
- [26] KADI F, THORNELL L E. Concomitant Increases in Myonuclear and Satellite Cell Content in Female Trapezius Muscle Following Strength Training[J]. *Histochem Cell Biol*, 2000, 113(2): 99-103.
- [27] HIKIDA R S, WALSH S, BARYLSKI N, Campos G, Hagerman FC, Staron RS. Is Hypertrophy Limited in Elderly Muscle Fibers? A Comparison of Elderly and Young Strength-trained Men[J]. *Basic Appl Myol*, 1998(8): 419-427.
- [28] LAGHA M, ROCANCOURT D, RELAIX F. [Pax3/Pax7-dependent Population of Skeletal Muscle Progenitor Cells][J]. *Med Sci (Paris)*, 2005, 21(10): 801-3.
- [29] KADI F, SCHJERLING P, ANDERSEN L L, *et al.* The Effects of Heavy Resistance Training and Detraining on Satellite Cells in Human Skeletal Muscles[J]. *J Physiol*, 2004, 558(Pt 3): 1005-12.
- [30] CHARIFI N, KADI F, FEASSON L, *et al.* Effects of Endurance Training on Satellite Cell Frequency in Skeletal Muscle of Old Men[J]. *Muscle Nerve*, 2003, 28(1): 87-92.
- [31] CRAMERI R, AAGAARD P, QVORTRUP K, *et al.* N-CAM and Pax-7 Immunoreactive Cells are Expressed Differently in the Human Vastus Lateralis after a Single bout of Exhaustive Eccentric Exercise[M]. *Physiol society, Kings College, London*, 2004.
- [32] TIIDUS P M, DELLER M, BOMBARDIER E, *et al.* Estrogen Supplementation Failed to Attenuate Biochemical Indices of Neutrophil Infiltration or Damage in Rat Skeletal Muscles Following Ischemia[J]. *Biol Res*, 2005, 38(2-3): 213-223.
- [33] ROTH S M, MARTEL G F, IVEY F M, *et al.* Skeletal Muscle Satellite Cell Characteristics in Young and Older Men and Women after Heavy Resistance Strength Training[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(6): B240-7.
- [34] ANDERSON J E, WOZNIAC A C. Satellite Cell Activation on Fibers: modeling Events in Vivo-an Invited Review[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2004, 82(5): 300-310.
- [35] BAMMAN M M, SHIPP R J, JIANG J, *et al.* Mechanical Load Increases Muscle IGF-I and Androgen Receptor mRNA Concentrations in Humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(3): E383-390.
- [36] HELLSTEN Y, HANSSON H A, JOHNSON L, *et al.* Increased Expression of Xanthine Oxidase and Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) Immunoreactivity in Skeletal Muscle after Strenuous Exercise in Humans[J]. *Acta Physiol Scand*, 1996, 157(2): 191-197.
- [37] SINGH M A, DING W, MANFREDI T J, *et al.* Insulin-like Growth Factor I in Skeletal Muscle after Weight-lifting Exercise in Frail Elders[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(1 Pt 1): E135-143.
- [38] FLUCK M, CHIQUET M, SCHMUTZ S, *et al.* Reloading of Atrophied Rat Soleus Muscle Induces Tenascin-C Expression Around Damaged Muscle Fibers[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284(3): R792-801.
- [39] KIAER M. Role of Extracellular Matrix in Adaptation of Tendon and Skeletal Muscle to Mechanical Loading[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(2): 649-698.
- [40] MONTARRAS D, MORGAN J, COLLINS C, *et al.* Direct Isolation of Satellite Cells for Skeletal Muscle Regeneration[J]. *Sci*, 2005, 309(5743): 2064-2067.