

多核细胞的形成机理及其运动医学意义

戚正本

(武汉体育学院 健康科学学院,湖北 武汉 430079)



摘要:综述了多核细胞——骨骼肌细胞和破骨细胞形成的机理;从运动医学的角度,阐述了多核细胞在运动医学中的理论意义以及多核细胞在治疗骨质疏松、运动性骨疲劳和促进运动员肌性损伤恢复的实践意义。拟为体育运动实践提供更多更好的服务。

关键词:运动医学;多核细胞;骨骼肌细胞;破骨细胞

中图分类号:G804.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-268X(2007)06-0049-03

Formation mechanism of coenocyte and its significance in sports medicine QI Zheng-ben

Abstract The paper expatiates on the formation mechanism of skeletal muscle cell and osteoclast cell and discusses the practical significance of coenocyte in treating the osteoporosis, exercise-induced skeletal fatigue and muscular injury recovery.

Key words exercise medicine; coenocyte; skeletal muscle cell; osteoclast cell

Author's address Health Science Dept., Wuhan Inst. of P. E., Wuhan 430079, China

骨骼肌细胞和破骨细胞是含有至少3个细胞核的成熟细胞,特称为多核细胞。关于多核细胞的生物学意义,是近20年来开始被人们关注的课题。在经典的生物学教科书中,对只含有一个核的一般细胞的形态、功能论述较多;但对含有多个细胞核的少数细胞如骨骼肌细胞和破骨细胞论述不足。本文旨在就多核细胞进行综述性探讨,期待为运动医学提供理论依据,从而更好地为体育实践服务。

1 多核细胞形成的机理

1.1 多核细胞形成方式

孟文等人在实验性大鼠隐睾术后,观察到伴随精子发生过程的紊乱和障碍,出现了多核细胞,并认为多核细胞形成方式可与:(1)核分裂而胞质不分裂;(2)核分裂受阻,多个细胞的胞质发生融合;(3)退变的生精细胞互相聚集粘连;(4)巨噬细胞吞噬变质的生精细胞有关。

1.2 多核细胞出现的原因

有文献指出,在不同器官组织中可出现多核细胞的情况有以下几种:(1)在组织发生过程中,常有多核细胞的形成。(2)多核细胞的出现是组织生理性再生和修复性再生的表现之一。(3)当组织受到不利的内在或外在因素作用时,以无丝分裂形式形成多核细胞。(4)当有丝分裂活动降低时可出现多核细胞。(5)常见于染色体损伤较严重的组织中。(6)在低等动物由病毒直接引起的细胞融合现象。肖履中曾报道用鸡痘病毒在鸡胚绒毛作囊膜及鸡胚成纤维细胞交替传代后,可以明显诱发细胞融合,使鸡胚成纤维细胞融合形成多量多核细胞。

孟文等人认为目前对多核细胞的结构研究较少,而对其形成及生物学意义争论较多。并认为,异常环境所形成的多核细胞,属于机体组织一种抗损伤的遗传性防御反应。

2 骨骼肌细胞和破骨细胞形成的机理

2.1 骨骼肌细胞形成的观点

2.1.1 骨骼肌细胞的增生

传统的医学观点认为有3条途径:(1)骨骼肌损伤时:肌卫星细胞(分裂)(变成纺锤形的)成肌细胞(多个成肌细胞融合成管状的)多核细胞(称为肌管)(变成)骨骼肌纤维。(2)有实验表明,破碎骨骼肌纤维的细胞核及其周围的肌浆可变为成肌细胞。(3)也有实验表明,结缔组织中的某种细胞也可分化为成肌细胞。

2.1.2 骨骼肌肌纤维(细胞)的数量

以往的观点认为,骨骼肌细胞属于永久性细胞,出生后不能分裂,一旦受损不能再生。因此,人在出生后4~5个月,肌肉内肌纤维的数量就已确定。近年来,这种观点发生了变化。1990年Fisher等建立了大鼠钝挫伤模型,伤后24~48h出现了许多肌细胞核,形态类似卫星细胞,30天后原损伤处肌肉愈合,未见异常。过家兴也认为:训练后肌肉肥大,除肌纤维增粗外,还由于肌纤维的“纵向分裂作用”,造成了肌纤维数量的增加。

2.2 破骨细胞的形成

早在1873年Kolliker就报道了破骨细胞(OC),然而OC为高代谢的分化终末细胞,组织含量极少又非常脆弱,体外培养较困难。到1982年Chambers和Magnus才首次建立OC体外培养的方法,使体外研究OC成为可能。

有关破骨细胞的来源,至今仍无定论。主要观点有:(1)破骨细胞的骨源性起源学说。(2)破骨细胞骨外血源性起源学说。(3)破骨细胞与单核巨噬细胞系统的关系。(4)破骨细胞来源于造血干细胞的粒巨噬细胞集落形成单位。

多数学者认为:破骨细胞是由造血干细胞分化而成,在骨

髓中,单核细胞融合成多核巨形的破骨细胞,无增殖能力,且数量较少。成熟破骨细胞的生成有赖于两种细胞因子:单核-巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和破骨细胞分化因子(RANKL)。近年来对诱导破骨细胞分化因子的研究表明破骨前体细胞膜上的特异性受体细胞核因子B受体活化因子(RANK)——NK-B受体活化因子配体(RANKL)表达至关重要。可以这样推断:不论处于何种分化水平的前体细胞,只要有条件激活它的RANK信号传导通路,就可以实现破骨细胞的分化。这也许能解释无论是骨髓单核细胞、外周血单核细胞,还是组织中成熟的巨噬细胞,都可在一定条件下转化为破骨细胞的现象。RANK及可能存在的其它信号传导通路可能会为继续探讨破骨细胞起源提供一个新视点。

3 骨骼肌细胞和破骨细胞的细胞核功能

3.1 一般细胞的细胞核基本功能

细胞生物学认为,细胞核是真核细胞内最大、最重要的细胞器,其主要成分是核酸和蛋白质。细胞核载有全部基因组,既是遗传信息储存的场所,也是细胞内基因复制、RNA转录的中心,对细胞代谢、生长、分化、繁殖、衰老、死亡等生命活动起重要的调控作用。

因此,细胞的“核”在形态上只是核物质的集中区域,在功能上是遗传信息传递的中枢,是细胞内蛋白质的控制台。

3.2 骨骼肌细胞的细胞核功能

从体育实践的角度,骨骼肌细胞的细胞核可以具有合成更多的蛋白质,以满足骨骼肌细胞活动时,收缩蛋白和调节蛋白新陈代谢的需要。

3.3 破骨细胞的细胞核功能

从运动医学损伤的角度,破骨细胞的细胞核可以合成含有多种水解酶的细胞器——溶酶体,溶解掉多余的骨胶原纤维,以达到满足骨组织形成过程中骨痂的改建,使骨折部位的骨组织适应力学上负荷的需要,形成结构上的复位。常超英等人观察到,骨痂中的破骨细胞则出现在新生骨小梁及矿化软骨基质表面,参与骨组织及矿化软骨基质的吸收。破骨细胞对骨组织的吸收过程为激活的破骨细胞以清亮区密接于骨面而形成封闭的吸收区,推测其脱钙过程为破骨细胞皱折缘上的质子泵将细胞内碳酸酐酶解离碳酸形成的 H^+ 泌出细胞外,造成局部低pH值而使骨脱钙,并完成骨盐的吸收。吸收完成后,吸收区为成骨细胞的成骨活动所替代。

影响破骨细胞功能的主要因素有激素、破骨细胞活化因子、破骨细胞抑制因子如转移生长因子、 γ 干扰素、二磷酸盐、氮氧化物、IL-4、骨保护素等。其中骨保护素显得十分重要。骨保护素由成骨细胞或基质细胞分泌,能抑制破骨细胞的形成。给正常小鼠注入骨保护素,可引起破骨细胞减少,活性降低,骨密度和骨体积增加。骨保护素基因缺失的小鼠破骨细胞增多,骨小梁减少,骨质丢失加快,骨密度降低。

4 研究多核细胞在运动医学中的理论与实践意义

4.1 研究多核细胞在运动医学中的理论意义

多核细胞是在生物学科课程特别是人体解剖学课程学习

过程中,与体育运动以及运动损伤联系最多的细胞——骨骼肌细胞和破骨细胞,前者是人体运动的动力器官,后者是人骨折时恢复过程中骨改建的重要细胞。

关于多核细胞的运动医学意义,有学者认为,异常环境下所形成的多核细胞的具体机制尚待进一步研究。在生理性再生和修复性再生条件下多核细胞形成方式有无区别,以及出现的生物学意义,近20年来开始被人们所关注。

4.2 研究多核细胞在运动医学中的实践意义

4.2.1 治疗骨质疏松和运动性骨疲劳的新思路

(1) 治疗骨质疏松

骨质疏松是一种以全身性骨量减少和骨组织微细结构破坏为特征,导致脆性增加和骨折危险性增高的骨骼疾病,其发病机制尚未完全明了。现已知其发病与多种因素有关:如年龄、内分泌、遗传因素、营养及局部因素作用等。临床上通常分为原发性和继发性两型,前者包括绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症两种。骨质疏松症的发病与骨保护素(OPG)有着密切的关系。因此,人们正尝试将OPG的抗骨吸收功能应用于骨质疏松症的治疗。动物实验已经证实了OPG有刺激正常鼠骨密度增加和改善去卵巢鼠骨丢失的作用,因而人们在绝经后女性腹部皮下注射OPG,亦显示出肯定的治疗效果。同时人们发现血浆OPG的一定水平可协助骨质疏松症的临床诊断。

有学者认为破骨细胞凋亡与骨转换进程密切相关,细胞凋亡过早,骨吸收的深度过浅,不能有效去除损伤的骨组织,而细胞凋亡过晚,则骨吸收深度过深,造成骨密度下降和骨微结构的破坏,两者均可导致骨质疏松。目前治疗骨质疏松的药物,如雌激素、双膦酸盐等均对破骨细胞凋亡有作用,可见通过调节破骨细胞凋亡来改变骨吸收与骨形成的失衡状态是治疗骨代谢疾病、寻找新药的又一新的思路。

(2) 治疗运动性骨疲劳

运动性骨疲劳是由于过劳性损伤所致的运动性疾病,介于生理超限疲劳与疲劳骨折之间的一种病理状态。多发生于频繁超负荷的下肢,常见于田径运动员和舞蹈演员。

陈佑学等人运用高电压、低电流动物刺激仪,刺激实验兔进行主动跑跳训练,成功地模拟出运动性骨疲劳的动物模型。结果显示:2周训练后,X线及核素骨显像均呈阴性,血甲状旁腺素和血骨钙素显著高于正常组,血睾酮显著低于正常组,胫骨皮质骨吸收腔显著增加,组织学表现为破骨细胞增加;电镜观察骨细胞呈吸收相。继续跑跳训练3~4周可使疲劳向损伤转化,X线出现轻微骨膜反应,核素骨显像呈现阳性,血生化及组织学出现应力性损伤的变化。并认为:运动性骨疲劳的发生是一个由骨细胞直接参与的破骨细胞性重吸收大于成骨细胞性骨再生的生理过程,仅表现为Howship's陷凹增多和少量显微裂纹的出现;高血甲状旁腺素、高血骨钙素和低血睾酮是其发生发展过程中的血生化基础。若继续进行过多的跑跳训练,可进一步导致骨组织的应力性病理损伤。这些表现从形态学上证实,运动性骨疲劳的发生是由于多种骨的细胞变化的共同作用。

因此,根据影响破骨细胞活性的因素,特别是破骨细胞抑

制因子中的骨保护素等因子的比例,改变破骨细胞的活性等方法,对于改善和恢复运动性骨疲劳是有积极意义的。

4.2.2 促进运动员肌性损伤恢复的新方法

骨骼肌损伤是运动医学的常见损伤之一,其发生率从10%~55%不等,伤后愈合时间长且愈合质量不可靠,容易疼痛、僵硬、再次损伤和肌萎缩,直至肌肉疤痕形成,导致运动能力丧失。因此,如何防治骨骼肌损伤,加快愈合速度和提高愈合质量,成为困扰运动员、教练员和医生的难题之一。

在小鼠急性骨骼肌钝挫伤修复过程中,注射转基因成肌细胞能提高损伤后 β -肌球蛋白重链 mRNA 表达水平,促进肌纤维的增生,加速骨骼肌愈合进程。同时,损伤局部注射转人类胰岛素样生长因子——基因的成肌细胞后,使得损伤局部波形蛋白 mRNA 表达降低,在一定程度上抑制了骨骼肌的纤维化程度,有助于提高肌肉的质量。

此外,干细胞研究是当前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特性的细胞,一类称为卫星细胞,另一类称为肌源干细胞。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,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。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。当因运动或其它灾害,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。

近年来,有文献报道骨髓间充质干细胞在一定条件下向成骨细胞、软骨细胞、肌细胞等分化,并被认为是一种非常有前途的自体修复方法。沙慧芳等人将人工分离和培养的第15代骨髓间充质干细胞分别注入用无水酒精损伤的裸鼠腿部肌肉和正常对照的裸鼠腿部,结果注入损伤处人骨髓间充质干细胞分化为骨骼肌而对对照组人骨髓间充质干细胞被吸收。实验组在术后12d病理检查显示,由人骨髓间充质干细胞定向分化肌细胞的胞浆可见明显的横纹,用抗人 MyoD1 标记细胞核呈现阳性。在发育成熟的骨骼肌中,因为肌细胞已发育成为终末分化组织,因而自身不再具有再生能力。当肌肉受到损伤时,虽然可以激活肌卫星细胞并参与受损组织的修复,但由于其数量很少不能满足组织修复的需要。因此用间充质干细胞体外培养和扩增,再进行自体移植是恢复损伤肌肉组织的理想途径。

5 参考文献

[1] 孟文,高佩安,王新成,等.人工隐睾术后大鼠生精上皮反

应性变化过程中多核细胞的形态学观察[J].泰山医学院学报,1990,11(1):18-22.

- [2] 肖履中.鸡痘病毒诱发细胞融合现象的观察[J].黑龙江畜牧兽医,2000(11):5-6.
- [3] 何泽涌,成令忠.组织学与胚胎学(第2版)[M].北京:人民卫生出版社,1978:60.
- [4] 卫宏图,陈世益.骨骼肌损伤的治疗研究进展[J].中国运动医学杂志,2004,23(5):572-576.
- [5] 过家兴.运动训练学[M].北京:北京体育学院出版社,1986:143-144.
- [6] 杜文喜,陈于东,童培建.破骨细胞体外培养分化因素及其机制的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2006,15(2):258-260.
- [7] 刘波,于世凤.关于破骨细胞来源的几种学说[J].中国骨质疏松杂志,2004,10(1):112-115.
- [8] 王运林,刘晓晴,夏秦.从人骨巨细胞瘤组织中纯化破骨细胞的简单方法[J].细胞生物学杂志,2006,28(1):115-118.
- [9] 卢飏,李雨民.破骨细胞的研究进展[J].中国地方病学杂志,2003,22(3):264-266.
- [10] 田雪飞.破骨细胞的来源[J].国外医学口腔医学分册,2002,29(6):354-356.
- [11] 杨抚华,胡以平.医学细胞生物学(第4版)[M].北京:科学出版社,2002:241.
- [12] 哈尔滨医科大学.生物学(第1版)[M].北京:人民卫生出版社,1978:75.
- [13] 常超英,夏志道,房世源,等.骨痂中多核巨细胞与破骨细胞的组织学及超微结构观察[J].中国骨伤,1995,8(1):8-9.
- [14] 藤晓英,王连唐.破骨细胞功能调控与骨质疏松症[J].中国病理生理杂志,2002,18(8):1012-1015.
- [15] 李凌波,王洪复.破骨细胞凋亡与骨代谢[J].中华老年医学杂志,2000,19(4):311-312.
- [16] 陈佑学,李国平,姚鸿恩.运动性骨疲劳的模拟实验研究[J].中国运动医学杂志,2003,22(4):324-330.
- [17] 卫宏图,陈世益,李云霞,等.转人类胰岛素样生长因子——基因成肌细胞对骨骼肌急性钝挫伤后 β -肌球蛋白重链及波形蛋白 mRNA 表达的影响[J].中国运动医学杂志,2005,24(3):268-273.
- [18] 宋刚,王馨塘,谢敏豪.运动与肌肉干细胞[J].体育科学,2006,26(6):93-96.
- [19] 沙慧芳,冯久贤,顾伟勇.人骨髓间充质干细胞向骨骼肌定向分化的研究[J].复旦学报(医学版),2004,31(4):403-405.

(2007-09-03 收稿)