

综述

肌梭形态研究进展

连文玺¹, 饶家声¹, 郝柳芳², 王子珏², 段红梅², 杨朝阳², 李晓光^{1,2,*}

¹北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京市生物材料与神经再生重点实验室, 北京 100083; ²首都医科大学基础医学院神经生物学教研室, 北京 100069

摘要: 肌梭是分布于骨骼肌中的重要本体感受器, 参与调节躯体运动、维持姿势、控制运动速度变化等生理活动, 是许多运动及代谢疾病的重要评估指标和治疗靶点。本文对肌梭在骨骼肌中的分布、机械力信号传递机制进行概述, 并对肌梭形态和结构特点的研究进展进行综述。

关键词: 肌梭; 形态; 卫星细胞; 施万细胞; 成纤维/脂肪前体细胞

Research progress on muscle spindle morphology

LIAN Wen-Xi¹, RAO Jia-Sheng¹, HAO Liu-Fang², WANG Zi-Jue², DUAN Hong-Mei², YANG Zhao-Yang², LI Xiao-Guang^{1,2,*}

¹Beijing Key Laboratory for Biomaterials and Neural Regeneration, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China; ²Department of Neurobiology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Muscle spindle is the key proprioceptor in skeletal muscles and plays important roles in many physiological activities, such as maintaining posture, regulating movement and controlling speed variation. It has significant clinical relevance and is emerging as a promising therapeutic target for the treatment of motor functional impairment and metabolic diseases. In this review, we summarized muscle spindle distribution and the mechanism of mechanical signal transmission, and reviewed the research progress on morphological and structural characteristics of muscle spindles.

Key words: muscle spindle; morphology; satellite cell; Schwann cell; fibro/adipogenic progenitor

本体感觉(proprioception)指的是通过感觉输入-反馈环路参与调节机体平衡、运动协调、姿势维持、运动速度和速率变化等的躯体内部感觉^[1]。本体感受器主要位于骨骼肌、肌腱、关节、韧带等位置, 包括肌梭、高尔基腱器官、鲁菲尼末梢等, 其中散在分布于骨骼肌肌腹的肌梭(muscle spindle)是最重要的本体感受器^[2]。肌梭在骨骼肌中与梭外纤维(extrafusal fiber)平行分布, 呈囊状结构, 主要由梭内纤维(intrafusal fiber)、梭囊(capsule)及其连接的感觉和运动神经末梢组成^[3], 其中感觉神经纤维末

梢特化为螺旋状末梢(annulospiral sensory end)或花枝状末梢(flower spray sensory end)结构, 与梭内纤维中部相连, 运动神经纤维末梢定位于感觉神经末梢两侧, 特化为类似于运动终板(motor ending plate)样结构与梭内纤维相连^[4](图1)。肌梭作为对机械力敏感的本体感受器, 可以根据骨骼肌受到的拉伸、收缩变化和变化速率等变化激活相关机械力门控离子通道, 通过促进初级传入纤维末梢的类突触囊泡(synaptic-like vesicle, SLV)循环, 将机械力信号转变为电信号, 并向上传递至中枢神经系统^[5]。

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31730030, 81941011, 31970970, 31971279, 31771053), the National Key R&D Program of China (No. 2017YFC1104001 and 2017YFC1104002), and the Science and Technology Program of Beijing, China (No. Z181100001818007).

*Corresponding author. Tel: +86-10-82338371; E-mail: lxgchina@sina.com

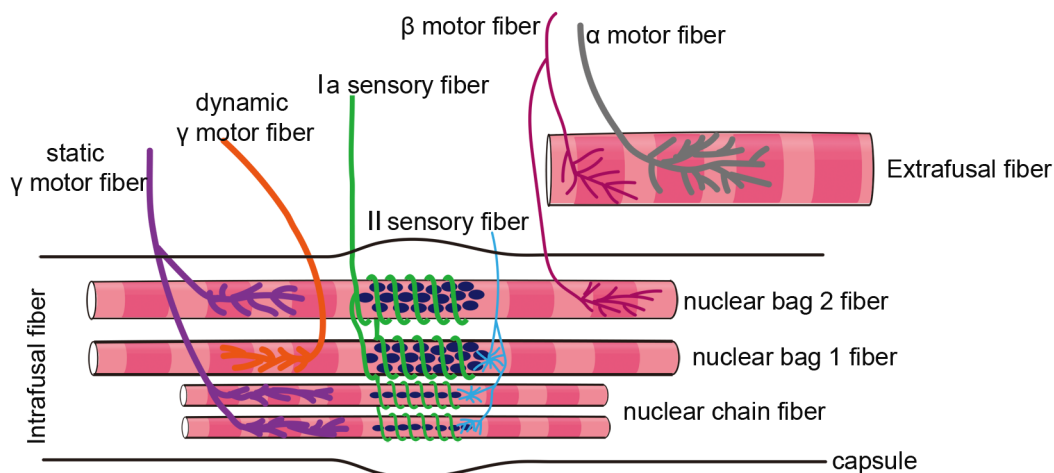


图 1. 肌梭的结构示意图

Fig. 1. Schematic diagram of a typical muscle spindle.

肌梭作为运动神经环路的重要组成部分，在代谢和损伤等引起的运动功能障碍后，肌梭形态变化相较于梭外纤维更加敏感，被认为是运动功能损伤和恢复程度评估的重要指标^[6]。有研究显示，2E型腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth type 2E)患者在出现感觉运动功能障碍等临床表现前，肌梭已发生体积缩小、横截面积减小等形态变化，并引发机械力敏感程度减低、位置感觉丧失等生理改变^[7]；脊髓性肌萎缩(spinal muscular atrophy)可以导致肌梭初级传入末梢中囊泡型谷氨酸转运蛋白1(vesicle glutamate transporter 1, vGlut1)区域面积缩小，进一步导致机械力传递效能降低^[8]；重症肌无力(myasthenia gravis)患者肌梭的形态变化主要表现为梭内纤维萎缩， γ 运动神经纤维消失^[9]；而肌萎缩性脊髓侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)可导致Ia类感觉神经纤维的形态变化，包括螺旋间隙宽度不规则，感觉神经纤维末梢退化等，但对运动纤维影响较小^[10]。由此可见，不同的运动功能障碍疾病导致的肌梭形态变化有明显差异。现将肌梭的分布、形态、细胞组成等肌梭形态学特点进行概述，以期对肌梭形态变化、功能和机制的探讨提供理论基础。

1 肌梭的分布

肌梭沿着梭外纤维的方向散在分布于骨骼肌中，长度从几百微米至数毫米不等。肌梭最早发现于蛙的骨骼肌中，随后在爬行动物、鸟类及哺乳动

物中均检测到肌梭的存在，1983年Maeda等人首次确定了肌梭同样分布于鱼的骨骼肌中^[11, 12]。随着解剖学研究的深入，Osterlund等发现肌梭分布于脊椎动物所有骨骼肌中^[13]，但是不同骨骼肌中肌梭的数目有很大差异。有研究表明骨骼肌调节的运动精细程度与肌梭数目成正比。例如，起支撑和维持肢体平衡作用的背阔肌的肌梭数目远低于调节手指运动的外展拇短肌^[14]。对于某一个骨骼肌，肌梭主要靠近神经入肌点(nerve-entry point)分布，且与神经纤维分支在骨骼肌的走势有关。也有研究者根据神经与血管常伴行分布的特点，将骨骼肌中血管的分布作为肌梭定位的辅助指标^[15, 16]。另外，肌梭的分布似乎与骨骼肌中快肌纤维和慢肌纤维的分布有关，部分研究显示，在小鼠等哺乳动物的下肢骨骼肌中，肌梭在慢肌纤维多的区域分布更集中^[17]。值得注意的是，虽然不同物种的同一骨骼肌的肌梭密度有差异，但肌梭的分布趋势一致^[18]，因此对模式生物等的肌梭分布探讨有助于相关疾病的临床研究和应用。

2 肌梭的形态

一个典型的肌梭由梭内纤维、梭囊、感觉神经纤维末梢和运动神经纤维末梢组成，部分肌梭还可以检测到血管分布。根据神经纤维与梭内纤维的连接位置以及梭囊的形态将肌梭在沿肌纤维方向分为三部分：region A，位于肌梭的中部，感觉神经末梢与梭内纤维连接，且梭囊在此区域膨大，有明显

的轴间隙 (periaxial space); region B, 位于 region A 的两侧, 梭内纤维与运动神经纤维末梢相连, 梭囊与梭内纤维连接紧密; region C, 位于 region B 两侧, 此区域没有梭囊包被^[19]。另外, 在 region A 区中, 梭囊横截面积最大的位置被叫做赤道 (equator)。梭内纤维通过 region C 的末梢与梭外纤维或肌腱 (tendon) 联系固定在骨骼肌中^[19]。

2.1 梭内纤维

根据形态特点和肌球蛋白重链 (myosin heavy chain, MyHC) 类型差异可将梭内纤维分为核袋纤维 1 (nuclear bag 1 fiber)、核袋纤维 2 (nuclear bag 2 fiber) 和核链纤维 (nuclear chain fiber) 三种^[19]。不同物种的梭内纤维的数目有很大的差别, 小鼠等啮齿动物的梭内纤维数目为 4~6 个, 鸟类的梭内纤维数目为 2~9 个, 灵长类的梭内纤维数目可多达 14 个^[20]。一个典型的肌梭至少包括一个核袋纤维 2 和一个核链纤维。偶尔可以在慢肌中发现只有一个梭内纤维的肌梭^[21]。

相比于梭外纤维, 梭内纤维的直径明显要小很多。以小鼠胫骨前肌为例, 梭外纤维的直径约为梭内纤维直径的 2~10 倍^[22]。不同梭内纤维的直径也有明显差异, 其中核袋纤维 2 直径最大, 核袋纤维 2 也是肌梭发育过程中出现最早的梭内纤维。其次为核袋纤维 1, 直径略小于核袋纤维 2, 直径最小的为核链纤维^[23]。有研究显示, 在出生时, 核袋纤维 2 的长度和直径与梭外纤维没有明显差异, 但是出生后梭外纤维继续增长^[24]。虽然 Hartung 等人通过观察小鼠肌梭形态变化发现梭内纤维在出生后至 18 个月也处于增长状态, 但是梭内纤维增长的程度远低于梭外纤维, 这导致了梭内纤维与梭外纤维的形态差异^[25]。

MyHC 的差异表达是分析梭内纤维类型的重要指标^[26]。不同的梭内纤维表达的 MyHC 亚型不同, 核袋纤维均表达慢紧张型 MyHC (slow-tonic MyHC) 和慢收缩型 MyHC (slow-twitch MyHC), 核袋纤维 2 还特异性表达胚胎型 MyHC (embryonic MyHC) 和新生型 MyHC (neonatal MyHC), 而核链纤维主要表达胚胎型 MyHC、胎儿型 MyHC (foetal MyHC) 和快收缩型 MyHC (fast-twitch MyHC)^[23]。Pedrosa 等人对胚胎 17 天至出生后 21 天大鼠肌梭发育动态的研究结果显示, 梭内纤维 MyHC 类型不会随发育时间发生明显改变^[27]。但对于梭外纤维, 尽管在胚胎发育阶段, 可以在肌管中检测到胚胎型 MyHC、胎

儿型 MyHC 和新生型 MyHC 亚型的表达, 但是在成年个体中, 这些 MyHC 亚型只表达于梭内纤维^[28], 提示相对于梭外纤维, 梭内纤维可能处于不完全分化状态。

除了纤维直径和 MyHC 类型的差异, 核袋纤维与核链纤维在形态上的另一个主要区别是: 核袋纤维的细胞核主要集中在赤道附近, 在同一个骨骼肌横切截面中可以同时检测到多个细胞核; 核袋纤维的细胞核在 region A 区域呈串珠状排列, 即同一横切截面最多只能检测到一个细胞核^[29]。

2.2 梭囊和轴周间隙

在骨骼肌的横切截面, 区别梭内纤维与梭外纤维最典型的特征之一是, 梭内纤维在 region A 和 region B 区域有囊膜包被, 且 region A 区域有明显的轴周间隙。肌梭的梭囊由梭外膜 (outer membrane)、梭内膜 (inner membrane) 和两层膜包绕的轴周间隙构成。大鼠和猫的梭囊发生时, 先出现梭内膜^[24]。在大鼠胚胎 12 天左右, 感觉神经纤维末梢与梭内纤维接触后, 上皮细胞即开始增殖形成梭内膜, 在胚胎 19 天左右, 施万细胞 (Schwann cell) 和成纤维细胞分化组装梭外膜, 梭外膜先以不连续的形式出现, 在出生后 1 周左右发育成熟^[30, 31]。有研究显示小鼠在胚胎 19 天左右开始形成梭外膜, 而梭内膜是出生后形成^[32]。

从结构看, 梭外膜由数层扁平的纤维细胞构成囊状结构, 可以延伸至神经纤维的髓鞘 (myelin) 附近, 包绕进入肌梭的神经纤维束, 梭外膜的细胞之间偶尔可见血管被包绕在其中。梭内膜由数层上皮细胞构成, 包绕各个梭内纤维。梭内膜和梭外膜之间的区域被称为轴周间隙^[33]。有研究者认为, 轴周间隙是由梭内膜和梭外膜围成的闭合腔, 梭内纤维与轴周间隙则被梭内膜隔开^[24]。

肌梭的超微结构显示, 梭囊的成纤维细胞有高尔基体、粗面内质网、线粒体等细胞器, 暗示这些细胞可能参与轴周间隙组织液的分泌。轴周间隙富含透明质酸等物质起润滑作用。Kozeka 等的研究显示, 轴周间隙和梭囊在小鼠成熟后仍可继续增长至 18 个月左右, 成年小鼠梭囊长度约为出生时 5 倍左右, 轴周间隙的最大横截面积也有明显增大, 据统计, 出生后小鼠梭囊增长的速度明显快于梭内纤维的增长速度^[34, 35]。

2.3 感觉神经纤维及信号传递机制

感觉神经纤维末梢从梭囊进入肌梭, 与肌梭的

region A 区域相连。与梭内纤维连接的感觉神经纤维有两种——Ia 和 II 感觉神经纤维。Ia 感觉纤维 (又称初级感觉神经纤维) 的直径较粗 (17 μm), 传输速度可达 120 m/s, II 感觉神经纤维 (又称次级感觉神经纤维) 相对较细 (8 μm), 传输速度约为 40 m/s^[36]。Ia 感觉神经纤维末梢特化为螺旋状的初级末梢 (primary ending), 与所有梭内纤维连接; II 感觉神经纤维末梢特化为花枝状的次级末梢 (secondary ending), 与核袋纤维 1 和核链纤维连接^[37]。

大约在小鼠和大鼠胚胎 12~14 天, 无髓鞘的初级神经纤维进入骨骼肌, 并与初级肌管接触, 启动肌管向梭内纤维方向分化^[38]。研究显示, 在肌梭形成的过程中, 定位于初级神经纤维末梢的膜蛋白神经调节蛋白 1 (neuregulin-1, Nrg1) 亚型 I 与 ErbB2 异二聚体结合, 启动 ERK (extracellular regulated protein kinases) 信号通路, 调节早期生长反应基因 3 (early growth response 3, Egr3) 和 E-twenty six (ETS) 家族成员 (包括 Pea3、Er81 等) 表达, 进一步促进包括肌梭特异性 MyHC 等肌梭相关蛋白的转录和翻译^[39-41]。Egr3 同时可以促进梭内纤维表达神经营养因子 3 (neurotrophin 3, NT3)。作为感觉神经纤维中 TrkC 的受体之一, NT3 可以加强感觉神经纤维末梢与肌梭的联系, 并促进初级纤维的螺旋状末梢的成熟^[42]。

电镜结果显示, 感觉神经末梢部分嵌入梭内纤维, 初级末梢的传入纤维和梭内纤维之间有 10~20 μm 间隙, 次级末梢的传入纤维和梭内纤维紧密贴合, 无间隙, 神经纤维末梢有大量的线粒体和突触小泡^[43]。这些突触小泡直径大约为 50 nm、可以分泌代谢型谷氨酸 (metabotropic glutamate, mGlu) 的透明囊泡, 且广泛存在于所有机械力敏感的初级感觉神经纤维末梢, 但这些囊泡相较于神经元之间突触中的囊泡并不完全一致: 缺少突触小泡蛋白 2、且不表达与突触囊泡锚定相关的突触融合蛋白 1B 等, 故初级和次级传入末梢的囊泡命名为突触样囊泡^[44, 45]。

当骨骼肌纤维发生机械力变化时, 机械力敏感的离子通道可以通过梭内纤维细胞膜的直接拉伸作用——“脂张力假说 (force-from-lipid, FFL)”或者神经纤维末梢的细胞骨架或细胞外基膜的形态变化——“丝张力假说 (force-from-filament, FFF)”两种模式直接或间接活化相关机械力敏感通道^[46, 47]。当肌梭受到机械力刺激时, 机械力敏感的离子通道

促进 Na^+ 内流, Na^+ 内流引起 P/Q 敏感的 Ca^{2+} 通道开放, 并进一步促进 Ca^{2+} 通道敏感的 K^+ 通道开放。免疫荧光结果显示, 初级感觉末梢中至少含有 Piezo2^[48]、瞬时受体电位离子通道 (transient receptor potential channels, TRP)、退化蛋白 / 上皮钠离子通道 (degenerin/epithelial Na channels, DEG/ENaC)、酸敏感离子通道 (acid-sensing ion channels, ASIC1/2/3) 等^[49]。肌梭受到机械力刺激时, 同时激活 Ca^{2+} , 并促进感觉神经纤维末梢的 mGlu 循环, 进一步激活磷脂酶 D (phospholipase D, PLD) 和相关离子通道, 将机械力信号转化为电信号^[50]。在机械力信号传递的过程中, Na^+ 大量内流, 而 Ca^{2+} 变化较小, 但是作为机械力信号传递最重要的离子通道——Piezo2 是一种对 Na^+ 和 Ca^{2+} 无选择的非选择性离子通道^[48], Qi 等发现初级末梢还存在 stomatin 类蛋白-3 (stomatin-like protein-3, STOML3) 和 tentonin3 等辅助蛋白, 可调节离子通道的敏感性^[51]。

值得注意的是, 感觉纤维主要分布于肌梭的 region A 区域, 且这段区域与其他骨骼肌纤维不同, 此处没有肌小节^[52]。肌小节是肌肉收缩的基本单位, 故可以推测, 肌梭的 region A 没有收缩功能。这种形态特点可能与感觉神经末梢的机械力信号传递有关^[53]。

2.4 运动神经纤维及信号传递机制

与梭内纤维相连的运动神经纤维主要为 γ 运动神经纤维。 γ 运动神经元分为动态运动神经纤维 (又称快 $\gamma 1$ 纤维) 和静态运动神经纤维 (又称慢 $\gamma 2$ 纤维), 动态 γ 纤维的传导速度可达 20 m/s, 较静态 γ 纤维 (13 m/s) 的传输速度稍快^[28]。动态 γ 运动神经纤维与核袋纤维连接, 呈运动终板样末梢; 静态 γ 运动神经纤维与核链纤维连接, 呈蔓条样末梢。 γ 运动神经元诱导的梭内纤维极性区域收缩在肌肉收缩期间维持赤道区域的张力, 这允许梭内纤维在广泛的长度和速度变化范围维持较高的机械灵敏度^[54]。

运动神经纤维与感觉神经纤维都是在肌梭赤道处穿过梭囊外膜进入轴周间隙, 随后运动神经纤维与感觉神经纤维分离, 单独形成运动束 (motor bundle) 向两极分离^[55]。Kucera 等人发现支配同一个梭内纤维两极的运动神经末梢往往来自不同的运动神经轴突, 但一极的运动神经末梢可以支配一个或多个梭内纤维^[56]。

在肌梭发生过程中, 运动神经纤维与肌梭建立联系的时间要晚于感觉末梢, 小鼠在胚胎 19 天左右,

运动神经纤维末梢延伸至肌梭附近,首先与核袋纤维2建立联系^[40]。梭内纤维表达的Egr3不仅可以反馈调节感觉神经纤维的成熟,还可以分泌神经胶质细胞来源的神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF),促进运动神经纤维的发育^[57]。有研究显示,选择性敲除骨骼肌来源的Egr3后,小鼠运动神经纤维轴突无法形成,且在小鼠成熟后,GDNF还参与维持运动神经纤维的形态和功能稳定^[58]。

运动神经纤维末梢与梭内纤维的连接方式不同于感觉神经纤维末梢:运动神经纤维末梢与梭内纤维的间隙为50 nm左右,感觉神经纤维与梭内纤维间隙不超过20 nm,且运动神经纤维末梢与梭内纤维间隙中有一层基底膜(basic lamina)^[44]。感觉神经纤维末梢和运动神经纤维末梢均有大量的乙酰胆碱受体、胆碱转移酶、乙酰胆碱转移囊泡等。但成熟的感觉神经纤维的乙酰胆碱受体同时有 γ 和 ϵ 亚基(运动神经纤维末梢的乙酰胆碱受体只有 γ 亚基)^[59]。另外,感觉神经纤维末梢还有类谷氨酸能受体,这是运动神经纤维末梢检测不到的^[56,60]。

γ 运动神经元在形态和蛋白表达水平与梭外纤维连接的 α 运动神经元也有一定的差异。研究显示,C57小鼠腰椎 γ 运动神经元胞体横截面积约为 $232.4 \mu\text{m}^2 \pm 50 \mu\text{m}^2$,而 α 运动神经元胞体则为 $776.6 \mu\text{m}^2 \pm 180 \mu\text{m}^2$,同时 γ 运动神经元高表达核孤儿受体Err3,不表达神经元的DNA结合蛋白(neuronal DNA binding protein, NeuN), α 运动神经元则相反^[61]。但目前尚无关于梭内纤维运动末梢的离子通道或囊泡运输等与信号传递相关的研究报道,其信号传递机制仍有待进一步探讨。

另外部分梭内纤维同时还受 β 运动神经纤维支配,与 γ 运动神经纤维不同的是, β 运动神经纤维还同时与梭外纤维相连^[62]。有研究显示, β 运动神经纤维的电活动可以提高梭内感觉纤维对机械力的敏感性^[63]。

3 肌梭内的其他细胞

3.1 卫星细胞(satellite cell)

卫星细胞是成熟个体骨骼肌中重要的肌原干细胞,在骨骼肌发生损伤后,卫星细胞在肌纤维、免疫细胞等分泌的细胞因子的调节下迅速增殖和分化,产生新的肌纤维^[64]。

与梭外纤维附近的卫星细胞相同,肌梭内的卫星细胞位于梭内纤维的底膜内与细胞膜之间,与肌

纤维紧密相连^[65]。Kirkpatrick等通过计算卫星细胞细胞核与所有细胞核的比值,发现梭内纤维的卫星细胞密度要高于梭外纤维^[66]。后续的免疫荧光染色实验显示,肌梭内的卫星细胞不仅表达卫星细胞的标记蛋白PAX7,同时表达PAX3和部分表达MCH5,在骨骼肌发育过程中,肌节中最先出现的骨骼肌干细胞——肌皮节前体细胞,在分化过程中最先表达PAX3,因此PAX3被认为是骨骼肌干细胞早期的标记物^[34,67]。同时,MCH5是骨骼肌发生的重要转录因子,参与肌管的形成。这些分子标记物的分布说明,相对梭外纤维附近的卫星细胞,梭内纤维周围的卫星细胞处于一个相对不成熟的状态^[68]。但目前这两种卫星细胞在骨骼肌再生过程中是否发挥不同的生物学作用仍是未知的。

3.2 施万细胞

在肌梭的超微结构中有时可以检测到施万细胞的存在。因为施万细胞是由神经嵴发育而来,分布于部分神经纤维周围,并形成髓鞘结构,以调节神经信号的传递^[69]。髓鞘一般包绕在直径1 μm 及以上的神经纤维周围,与肌梭连接的初级感觉神经末梢、次级感觉神经末梢和 γ 运动神经末梢的直径分别为12~20、6~8和3~6 μm ,在梭内纤维附近检测到的施万细胞应该是神经纤维末梢的髓鞘结构^[70]。除了形成髓鞘外,施万细胞还被认为与成纤维细胞共同参与梭囊外膜的形成^[71],但是到目前为止,尚未见到关于成熟的梭外膜的细胞类型分析的研究报道。

3.3 成纤维/脂肪前体细胞(fibro/adipogenic progenitors, FAPs)

FAPs是骨骼肌中的另一种多能干细胞。目前研究已经证明FAPs同时存在于肌梭内和梭外纤维附近,且其分布似乎与运动神经纤维有关——主要位于梭内纤维和梭外纤维的运动终板及其附近的施万细胞周围,且无基底膜包被(区别于卫星细胞)^[72]。FAPs不仅在骨骼肌再生过程可以分泌相关细胞因子促进卫星细胞增殖,还能在骨骼肌慢性肌损伤后促进纤维组织和脂肪组织的浸润^[73]。目前对FAPs的研究尚处于较初级阶段,尚无关于肌梭内外FAPs差异的研究。

4 总结与展望

肌梭作为机体最重要的本体感受器,其在肢体运动、协调等方面的作用不言而喻。越来越多的研

究表明肌梭不仅可以作为肌萎缩侧索硬化、糖尿病并发症、运动损伤修复等的评估指标,同时参与许多疾病的修复。有研究显示肌梭参与调节骨折后骨骼的正确复位和愈合,还有助于维持脊柱的正常生理形状^[74]。另外,肌梭在骨骼肌去神经支配后可以提供相对稳定的微环境以延缓周围梭外纤维萎缩^[28, 75]。

值得注意的是,随着中枢神经再生研究的深入,肌梭在中枢神经损伤修复中的作用受到研究者的广泛关注。肌梭的形态结构完整是脊髓损伤恢复的生理学基础,被研究者称为不完全脊髓损伤修复的“开关”^[76–79]。肌梭的这一电生理特点可能打破传统电刺激治疗临床脊髓损伤的瓶颈。研究显示,虽然硬膜外脊髓电刺激(epidural electrical stimulation, EES)对啮齿动物脊髓损伤有很好的修复效果^[80],但在临床上用于截瘫患者的治疗效果甚微,EES的临床应用已经超过30年,2011年Harkema等报道腰椎慢性脊髓损伤患者通过EES成功实现自主负重站立和部分足部肌肉自主运动功能恢复,这是少见的EES在临床应用上比较成功的案例了^[81]。Formento等的研究可以解释这一问题:他们发现啮齿动物的EES刺激信号虽然是模拟肌肉表面的电信号,但由于肌梭与梭外纤维的电信号参数接近,EES也可在一定程度上模拟肌梭的电信号。但是对于人类而言,肌梭与梭外纤维的电信号频率、波长等参数差异明显,而目前临床的EES表面肌电信号更接近梭外纤维而非肌梭的电信号特征,这可能是传统EES在人类脊髓损伤修复治疗过程中达不到预期效果的主要原因^[82]。2022年,Rowald等通过模拟不同骨骼肌肌梭的电信号频率和振幅,编码保留肌梭反馈信号的EES,实现了人类脊髓损伤后跑步、游泳等运动功能恢复^[83]。针对不同个体的肌梭电信号特点编码的EES精准治疗为脊髓损伤临床治疗开辟了新途径^[84]。因此,维持脊髓损伤平面以下的肌梭生理功能稳定可能是上述仿生EES精准治疗脊髓损伤或其他神经肌肉疾病的重要策略。

参考文献

- Gallego JA, Perich MG, Chowdhury RH, Solla SA, Miller LE. Long-term stability of cortical population dynamics underlying consistent behavior. *Nat Neurosci* 2020; 23(2): 260–270.
- Ferlinc A, Fabiani E, Velnar T, Gradisnik L. The importance and role of proprioception in the elderly: a short review. *Mater Sociomed* 2019; 31(3): 219–221.
- Papaioannou S, Dimitriou M. Goal-dependent tuning of muscle spindle receptors during movement preparation. *Sci Adv* 2021; 7(9): eabe0410.
- Stifani N. Motor neurons and the generation of spinal motor neuron diversity. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 293.
- Bewick GS, Banks RW. Mechanotransduction in the muscle spindle. *Pflugers Arch* 2015; 467(1): 175–190.
- Zhao XH (赵雪红), Fan XL. Relationship between simulated weightlessness-induced muscle spindle change and muscle atrophy. *Acta Physiol Sin* (生理学报) 2013; 65(1): 96–100 (in Chinese).
- Villalon E, Jones MR, Sibigtroth C, Zino SJ, Dale JM, Landayan DS, Shen H, Cornelison DD, Garcia ML. Muscle spindle alterations precede onset of sensorimotor deficits in Charcot-Marie-Tooth type 2E. *Genes Brain Behav* 2017; 16(2): 260–270.
- Mentis GZ, Blivis D, Liu W, Droba E, Crowder ME, Kong L, Alvarez FJ, Sumner CJ, O'Donovan MJ. Early functional impairment of sensory-motor connectivity in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Neuron* 2011; 69(3): 453–467.
- Swash M, Fox KP. The pathology of the muscle spindle in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1975; 26(1): 39–47.
- Vaughan SK, Kemp Z, Hatzipetros T, Vieira F, Valdez G. Degeneration of proprioceptive sensory nerve endings in mice harboring amyotrophic lateral sclerosis-causing mutations. *J Comp Neurol* 2015; 523(17): 2477–2494.
- Maeda N, Miyoshi S. First observation of a muscle spindle in fish. *Nature* 1983; 302(5903): 61–62.
- Banks RW. The innervation of the muscle spindle: a personal history. *J Anat* 2015; 227(2): 115–135.
- Osterlund C, Liu JX, Thornell LE, Eriksson PO. Muscle spindle composition and distribution in human young masseter and biceps brachii muscles reveal early growth and maturation. *Anat Rec (Hoboken)* 2011; 294(4): 683–693.
- Gartych M, Jackowiak H, Bukowska D, Celichowski J. Evaluating sexual dimorphism of the muscle spindles and intrafusal muscle fibers in the medial gastrocnemius of male and female rats. *Front Neuroanat* 2021; 15: 734555.
- Valdez G. Effects of disease-afflicted and aging neurons on the musculoskeletal system. *Bone* 2019; 122: 31–37.
- Kokkorigiannis T. Somatic and intramuscular distribution of muscle spindles and their relation to muscular angiotypes. *J Theor Biol* 2004; 229(2): 263–280.
- Rowlerson A, Mascarello F, Barker D, Saed H. Muscle-spindle distribution in relation to the fibre-type composition of masseter in mammals. *J Anat* 1998; 161: 37–60.
- Ovalle WK, Dow PR, Nahirney PC. Structure, distribution and innervation of muscle spindles in avian fast and slow

- skeletal muscle. *J Anat* 1999; 194(Pt 3): 381–394.
- 19 Radovanovic D, Peikert K, Lindstrom M, Domellof FP. Sympathetic innervation of human muscle spindles. *J Anat* 2015; 226(6): 542–548.
 - 20 Saverino D, De Santanna A, Simone R, Cervioni S, Cattrysse E, Testa M. Observational study on the occurrence of muscle spindles in human digastric and mylohyoideus muscles. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 294263.
 - 21 Hermanson JW, Lennard PR, Takamoto RL. Morphology and histochemistry of the ambiens muscle of the red-eared turtle (*Pseudemys scripta*). *J Morphol* 1986; 187(1): 39–49.
 - 22 Fulceri F, Biagioni F, Limanaqi F, Busceti CL, Ryskalin L, Lenzi P, Fornai F. Ultrastructural characterization of peripheral denervation in a mouse model of Type III spinal muscular atrophy. *J Neural Transm (Vienna)* 2021; 128(6): 771–791.
 - 23 Thornell LE, Carlsson L, Eriksson PO, Liu JX, Osterlund C, Stal P, Pedrosa-Domellof F. Fibre typing of intrafusal fibres. *J Anat* 2015; 227(2): 136–156.
 - 24 Maier A. Development and regeneration of muscle spindles in mammals and birds. *Int J Dev Biol* 1997; 41: 1–17.
 - 25 Hartung V, Asmussen G. The effect of age on the number, distribution and length of the muscle spindles and their capsules in the soleus muscle of the rat. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1988; 102(4): 655–676 (in German).
 - 26 Mayerl S, Schmidt M, Doycheva D, Darras VM, Huttner SS, Boelen A, Visser TJ, Kaether C, Heuer H, von Maltzahn J. Thyroid hormone transporters MCT8 and OATP1C1 control skeletal muscle regeneration. *Stem Cell Reports* 2018; 10(6): 1959–1974.
 - 27 Pedrosa F, Soukup T, Thornell LE. Expression of an alpha cardiac-like myosin heavy chain in muscle spindle fibres. *Histochemistry* 1990; 95(2): 105–113.
 - 28 Kroger S, Watkins B. Muscle spindle function in healthy and diseased muscle. *Skelet Muscle* 2021; 11(1): 3.
 - 29 Qiao Y, Cong M, Li J, Li H, Li Z. The effects of neuregulin-1beta on intrafusal muscle fiber formation in neuromuscular coculture of dorsal root ganglion explants and skeletal muscle cells. *Skelet Muscle* 2018; 8(1): 29.
 - 30 Kucera J, Walro JM. Postnatal maturation of spindles in deafferented rat soleus muscles. *Anat Embryol* 1987; 176(4): 449–461.
 - 31 Milburn A. The early development of muscle spindles in the rat. *J Cell Sci* 1973; 12(1): 175–195.
 - 32 Chal J, Pourquie O. Making muscle: skeletal myogenesis *in vivo* and *in vitro*. *Development* 2017; 144(12): 2104–2122.
 - 33 Bentzinger CF, Wang YX, Rudnicki MA. Building muscle: molecular regulation of myogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4(2): a008342.
 - 34 Kozeka K, Ontell M. The three-dimensional cytoarchitecture of developing murine muscle spindles. *Dev Biol* 1981; 87(1): 133–147.
 - 35 White RB, Biérinx AS, Gnocchi VF, Zammit PS. Dynamics of muscle fibre growth during postnatal mouse development. *BMC Dev Biol* 2010; 22(10): 21.
 - 36 Li L, Zhang S, Dobson J. The contribution of small and large sensory afferents to postural control in patients with peripheral neuropathy. *J Sport Health Sci* 2019; 8(3): 218–227.
 - 37 Sonner MJ, Walters MC, Ladle DR. Analysis of proprioceptive sensory innervation of the mouse soleus: a whole-mount muscle approach. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170751.
 - 38 Kucera J, Walro JM, Reichler J. Innervation of developing intrafusal muscle fibers in the rat. *Am J Anat* 1998; 183(4): 344–358.
 - 39 Arber S, Ladle DR, Lin JH, Frank E, Jessell TM. ETS gene *Er81* controls the formation of functional connections between group Ia sensory afferents and motor neurons. *Cell* 2000; 101(5): 485–498.
 - 40 Herndon CA, Ankenbruck N, Fromm L. The Erk MAP kinase pathway is activated at muscle spindles and is required for induction of the muscle spindle-specific gene *Egr3* by neuregulin1. *J Neurosci Res* 2014; 92(2): 174–184.
 - 41 Hippenmeyer S, Shneider NA, Birchmeier C, Burden SJ, Jessell TM, Arber S. A role for neuregulin1 signaling in muscle spindle differentiation. *Neuron* 2002; 36(6): 1035–1049.
 - 42 Oliveira Fernandes M, Tourtellotte WG. *Egr3*-dependent muscle spindle stretch receptor intrafusal muscle fiber differentiation and fusimotor innervation homeostasis. *J Neurosci* 2015; 35(14): 5566–5578.
 - 43 Bewick GS, Banks RW. Spindles are doing it for themselves: Glutamatergic autoexcitation in muscle spindles. *J Physiol* 2021; 599(11): 2781–2783.
 - 44 Bewick GS. Synaptic-like vesicles and candidate transduction channels in mechanosensory terminals. *J Anat* 2015; 227(2): 194–213.
 - 45 Than K, Kim E, Navarro C, Chu S, Klier N, Occiano A, Ortiz S, Salazar A, Valdespino SR, Villegas NK, Wilkinson KA. Vesicle-released glutamate is necessary to maintain muscle spindle afferent excitability but not dynamic sensitivity in adult mice. *J Physiol* 2021; 599(11): 2953–2967.
 - 46 Das R, Wieser S, Krieg M. Neuronal stretch reception - Making sense of the mechanosense. *Exp Cell Res* 2019; 378(1): 104–112.
 - 47 Zhang KC (张珂诚), Li C, Chen XZ. Fundamental elements of mechanotransduction in life: mechanosensitive ion channels. *Chin Bull Life Sci (生命科学)* 2021; 33(2): 205–222 (in Chinese).
 - 48 Woo SH, Lukacs V, de Nooij JC, Zaytseva D, Criddle CR, Francisco A, Jessell TM, Wilkinson KA, Patapoutian A.

- Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nat Neurosci* 2015; 18(12): 1756–1762.
- 49 de Carlos F, Cobo J, Macias E, Feito J, Cobo T, Calavia MG, Garcia-Suarez O, Vega JA. The sensory innervation of the human pharynx: searching for mechanoreceptors. *Anat Rec (Hoboken)* 2013; 296(11): 1735–1746.
 - 50 Zanato C, Watson S, Bewick GS, Harrison WT, Zanda M. Synthesis and biological evaluation of (-)-kainic acid analogues as phospholipase D-coupled metabotropic glutamate receptor ligands. *Org Biomol Chem* 2014; 12(47): 9638–9643.
 - 51 Qi Y, Andolfi L, Frattini F, Mayer F, Lazzarino M, Hu J. Membrane stiffening by STOML3 facilitates mechanosensation in sensory neurons. *Nat Commun* 2015; 6: 8512.
 - 52 Banks RW, Ellaway PH, Prochazka A, Proske U. Secondary endings of muscle spindles: Structure, reflex action, role in motor control and proprioception. *Exp Physiol* 2021; 106(12): 2339–2366.
 - 53 Schober R, Thomas E. The fine structural localization of acetylcholinesterase in the muscle spindle of the rat. *Cell Tissue Res* 1978; 186(1): 39–52.
 - 54 Blum KP, Campbell KS, Horslen BC, Nardelli P, Housley SN, Cope TC, Ting LH. Diverse and complex muscle spindle afferent firing properties emerge from multiscale muscle mechanics. *Elife* 2020; 9: e55177.
 - 55 Katto Y, Okamura H, Yanagihara N. Electron microscopic study of muscle spindle in human interarytenoid muscle. *Acta Otolaryngol* 1987; 104(5–6): 561–567.
 - 56 Kucera J, Walro JM, Reichler J. Motor and sensory innervation of muscle spindles in the neonatal rat. *Anat Embryol (Berl)* 1988; 177(5): 427–436.
 - 57 Shneider NA, Brown MN, Smith CA, Pickel J, Alvarez FJ. Gamma motor neurons express distinct genetic markers at birth and require muscle spindle-derived GDNF for postnatal survival. *Neural Dev* 2009; 4: 42.
 - 58 O'Donovan KJ, Tourtellotte WG, Millbrandt J, Baraban JM. The EGR family of transcription-regulatory factors: progress at the interface of molecular and systems neuroscience. *Trends Neurosci* 1999; 22(4): 167–173.
 - 59 Zhang Y, Wesolowski M, Karakatsani A, Witzemann V, Kroger S. Formation of cholinergic synapse-like specializations at developing murine muscle spindles. *Dev Biol* 2014; 393(2): 227–235.
 - 60 Banks RW. Observations on the primary sensory ending of tenuissimus muscle spindles in the cat. *Cell Tissue Res* 1986; 246(2): 309–319.
 - 61 Friese A, Kaltschmidt JA, Ladle DR, Sigrist M, Jessell TM, Arber S. Gamma and alpha motor neurons distinguished by expression of transcription factor *Err3*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(32): 13588–13593.
 - 62 Shadrach JL, Gomez-Frittelli J, Kaltschmidt JA. Proprioception revisited: where do we stand? *Curr Opin Physiol* 2021; 23–28.
 - 63 Arber S. Motor circuits in action: specification, connectivity, and function. *Neuron* 2012; 74(6): 975–989.
 - 64 Tierney MT, Sacco A. Satellite cell heterogeneity in skeletal muscle homeostasis. *Trends Cell Biol* 2016; 26(6): 434–444.
 - 65 Chomphoo S, Sakagami H, Kondo H, Hipkew W. Localization of PIP5Kgamma selectively in proprioceptive peripheral fields and also in sensory ganglionic satellite cells as well as neuronal cell membranes and their central terminals. *J Anat* 2021; 239(5): 1196–1206.
 - 66 Kirkpatrick LJ, Allouh MZ, Nightingale CN, Devon HG, Yablonka-Reuveni Z, Rosser BW. Pax7 shows higher satellite cell frequencies and concentrations within intrafusal fibers of muscle spindles. *J Histochem Cytochem* 2008; 56(9): 831–840.
 - 67 Kirkpatrick LJ, Yablonka-Reuveni Z, Rosser BW. Retention of Pax3 expression in satellite cells of muscle spindles. *J Histochem Cytochem* 2010; 58(4): 317–327.
 - 68 Scharner J, Zammit PS. The muscle satellite cell at 50: the formative years. *Skelet Muscle* 2011; 1(1): 28.
 - 69 Schulz A, Buttner R, Hagel C, Baader SL, Kluwe L, Salamon J, Mautner VF, Mindos T, Parkinson DB, Gehlhausen JR, Clapp DW, Morrison H. The importance of nerve microenvironment for schwannoma development. *Acta Neuropathol* 2016; 132(2): 289–307.
 - 70 Garratt AN, Voiculescu O, Topilko P, Charnay P, Birchmeier C. A dual role of *erbB2* in myelination and in expansion of the schwann cell precursor pool. *J Cell Biol* 2000; 148(5): 1035–1046.
 - 71 Albert Y, Whitehead J, Eldredge L, Carter J, Gao X, Tourtellotte WG. Transcriptional regulation of myotube fate specification and intrafusal muscle fiber morphogenesis. *J Cell Biol* 2005; 169(2): 257–268.
 - 72 Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, Wang KK, Jang YC, Wagers AJ, Benoist C, Mathis D. Poor repair of skeletal muscle in aging mice reflects a defect in local, interleukin-33-dependent accumulation of regulatory T cells. *Immunity* 2016; 44(2): 355–367.
 - 73 Contreras O, Rossi FMV, Theret M. Origins, potency, and heterogeneity of skeletal muscle fibro-adipogenic progenitors-time for new definitions. *Skelet Muscle* 2021; 11(1): 16.
 - 74 Blecher R, Krief S, Galili T, Assaraf E, Stern T, Anekstein Y, Agar G, Zelzer E. The proprioceptive system regulates morphologic restoration of fractured bones. *Cell Rep* 2017; 20(8): 1775–1783.
 - 75 Blecher R, Heinemann-Yerushalmi L, Assaraf E, Konstantin

- N, Chapman JR, Cope TC, Bewick GS, Banks RW, Zelzer E. New functions for the proprioceptive system in skeletal biology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018; 373(1759): 20170327.
- 76 Rao JS, Zhao C, Zhang A, Duan H, Hao P, Wei RH, Shang J, Zhao W, Liu Z, Yu J, Fan KS, Tian Z, He Q, Song W, Yang Z, Sun YE, Li X. NT3-chitosan enables de novo regeneration and functional recovery in monkeys after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115(24): E5595–E5604.
 - 77 Takeoka A, Vollenweider I, Courtine G, Arber S. Muscle spindle feedback directs locomotor recovery and circuit reorganization after spinal cord injury. *Cell* 2014; 159(7): 1626–1639.
 - 78 Tedeschi A, Bradke F. A new "spin" on recovery after spinal cord injury. *Cell* 2014; 159(7): 1494–1496.
 - 79 Yang Z, Zhang A, Duan H, Zhang S, Hao P, Ye K, Sun YE, Li X. NT3-chitosan elicits robust endogenous neurogenesis to enable functional recovery after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(43): 13354–13359.
 - 80 Young W. Electrical stimulation and motor recovery. *Cell Transplant* 2015; 24(3): 429–446.
 - 81 Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, Burdick J, Angeli C, Chen Y, Ferreira C, Willhite A, Rejc E, Grossman RG, Edgerton VR. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet* 2011; 377(9781): 1938–1947.
 - 82 Formento E, Minassian K, Wagner F, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, Rowald A, Bloch J, Micera S, Capogrosso M, Courtine G. Electrical spinal cord stimulation must preserve proprioception to enable locomotion in humans with spinal cord injury. *Nat Neurosci* 2018; 21(12): 1728–1741.
 - 83 Rowald A, Komi S, Demesmaeker R, Baaklini E, Hernandez-Charpak SD, Paoles E, Montanaro H, Cassara A, Becce F, Lloyd B, Newton T, Ravier J, Kinany N, D'Ercole M, Paley A, Hankov N, Varescon C, McCracken L, Vat M, Caban M, Watrin A, Jacquet C, Bole-Feysot L, Harte C, Lorach H, Galvez A, Tschopp M, Herrmann N, Wacker M, Geernaert L, Fodor I, Radevich V, Van Den Keybus K, Eberle G, Pralong E, Roulet M, Ledoux JB, Fornari E, Mandija S, Mattera L, Martuzzi R, Nazarian B, Benkler S, Callegari S, Greiner N, Fuhrer B, Froeling M, Buse N, Denison T, Buschman R, Wende C, Ganty D, Bakker J, Delattre V, Lambert H, Minasian K, van den Berg CAT, Kavounoudias A, Micera S, Van De Ville D, Barraud Q, Kurt E, Kuster N, Neufeld E, Capogrosso M, Asboth L, Wagner FB, Bloch J, Courtine G. Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis. *Nat Med* 2022; 28(2): 260–271.
 - 84 Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, Demesmaeker R, Komi S, Capogrosso M, Rowald A, Seanez I, Caban M, Pirondini E, Vat M, McCracken LA, Heimgartner R, Fodor I, Watrin A, Seguin P, Paoles E, Van Den Keybus K, Eberle G, Schurch B, Pralong E, Becce F, Prior J, Buse N, Buschman R, Neufeld E, Kuster N, Carda S, von Zitzewitz J, Delattre V, Denison T, Lambert H, Minassian K, Bloch J, Courtine G. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* 2018; 563(7729): 65–71.