

- Integrative neuropsychological Approach[M]. New York: The Guilford Press, 2001, 67-69.
- [36] 王凯, 吴朝阳, 姜宏, 等. 影响脑卒中患者躯干控制能力的相关因素分析[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(2): 122-124.
- [37] 蒋文华, 刘才栋. 神经解剖学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2002, 409-409.
- [38] 陈西希, 金荣疆, 张落明. 脑卒中后躯干肌的康复训练[J]. 按摩与康复医学, 2011, 2(8): 13-14.
- [39] Bohannon RW. Lateral trunk flexion strength: impairment, measurement reliability and implications following unilateral brain lesion[J]. Int J Rehabil Res, 1992, 15(3): 249-251.
- [40] Cholewicki J, Panjabi M, Khachatryan A. Stabilizing function of trunk flexor and extensor muscles around a neutral spine posture[J]. Spine, 1997, 22(19): 2207-2212.
- [41] Ebenbichler G, Oddsson L. Sensory-motor control of the lower back: implications for rehabilitation[J]. Med Sci Sports Exerc, 2001, 33(11): 1889-1898.
- [42] Hodges P, Richardson C. Relationship between limb movement speed and associated contraction of the trunk muscles[J]. Ergonomics, 1997, 40(11): 1220-1230.
- [43] Peterka R. Sensorimotor integration in human postural control[J]. J Neurophysiol, 2002, 88(3): 1097-1118.
- [44] Ryerson S, Byl NN, Brown DA, et al. Altered trunk position sense and its relation to balance functions in people post-stroke[J]. J Neurol Phys Ther, 2008, 32(1): 14-20.
- [45] Nordin M, Victor H, Frankel. 邱适存, 郭霞(译). 肌肉骨骼系统基础生物力学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 186(29): 111-111.
- [46] 燕铁斌. 物理治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 1-1.
- [47] 沈志祥等. 运动康复与健康[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008, 158-158.
- [48] 刘钦刚. 实用 PNF 技术[M]. 昆明: 云南科技出版, 2003, 143-157.

从细胞力学的角度探讨手法力学刺激所致细胞应力效应

范志勇¹, 陈利国², 张志坚³, 查和萍¹, 粟漩¹, 王卫强¹, 田宁¹, 黄振¹

【关键词】 手法; 机械力; 细胞力学

【中图分类号】 R49; R244.1 【DOI】 10.3870/zgkf.2013.03.019

推拿治疗对机体的作用在本质上是力学刺激, 但一直缺少微观探讨, 给临床、科研带来不便, 严重制约推拿学的发展^[1]。其中手法在细胞层面的研究明显滞后。基于单细胞分析的细胞组学研究给这一难题的解决带来转机^[2], 同时机械力对细胞生物学行为的影响是目前细胞生物学领域研究的重要课题, 将其引入推拿学领域具有重要意义, 有助于从细胞力学层面研究手法治病的作用机制。

1 常见模拟细胞推拿手法分类

手法作用时一般对腧穴组织产生压力、摩擦力、牵张力、剪切力等刺激^[3]。目前引入细胞力学的研究手法, 从生物医学工程细胞力学施加方式分析^[4], 压力是推拿的基本力学作用形式, 模拟压力可通过调节细胞

培养液液面高度产生液压的方式进行, 或向密闭培养腔内注入空气使细胞受压, 如陈波等^[5]通过这种方式模拟推拿的压力刺激对大鼠筋膜组织细胞合成释放 NO、IL-1 β 的影响发现, 筋膜组织细胞可感受机械刺激, 并将力学信号转换为化学信号, 其在力学刺激作用下的反应, 可能是推拿发挥治病作用的细胞生物力学原理之一。牵张应力可通过各种方法对培养基膜的牵拉, 使黏附于基膜上的细胞被动伸展, 给予细胞静止或周期性、单向或双轴的牵拉来模拟。摩擦力可通过流动的细胞培养液对贴壁细胞产生的内摩擦力形式模拟。剪切力可通过血管内血液流动产生的血管剪切力形式模拟。以上均为从细胞水平研究推拿手法作用机制提供参考。

2 手法力学刺激时细胞应力效应的生物学基础

采用手法力学刺激时细胞应力效应的生物学基础主要分为 4 个方面。①常见的力学敏感细胞及机制: 常见手法力学敏感细胞有骨细胞、软骨细胞、成纤维细胞、骨骼肌细胞、血管内皮细胞等, 手法力学刺激能经

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30572289)

收稿日期: 2013-02-22

作者单位: 1. 广东省中西医结合医院康复科, 广东 南海 528200; 2. 暨南大学医学院, 广州 510632; 3. 佛山科学技术学院, 广东 南海 528000

作者简介: 范志勇 (1978-), 男, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗脊柱疾病方面的研究。

过与各种细胞结合产生多类型丰富的转换结果,从而启动机体多种生理调节功能,为从细胞学角度解释手法作用机制提供依据。②细胞结构的应力完整性^[6]:细胞是否可接受力学刺激关键在于细胞应力完整性,尤其是细胞骨架的张力完整性影响细胞的形状及功能,如机械力刺激细胞时常引起细胞形变,细胞骨架的张力完整性是细胞形变的主要因素,它可实现机械力在细胞内传递分布并最终将力学信号最终表现在效应点上^[7]。③整合素的存在:整合素是细胞表面应力受体之一,是外力传向细胞骨架的通道,介导细胞与细胞外基质间的黏附^[8]。细胞通过其表面的整合素受体及时响应,以张力整合的形式将力信号有选择地转换到细胞的不同结构部件,细胞受力刺激后,将刺激转变成相应信号传入胞内,引起一系列应答反应。朱鸿飞等^[9]研究手法治疗关节软骨退变时发现,适当力学刺激对维持软骨细胞的表型和整合素表达十分重要。④第二信使系统的存在:细胞感受机械应力后可生成一系列的第三信使分子,其中 Ca^{2+} 和 cAMP 研究最透彻。钙离子将胞外的各种信号传递至细胞内,引起细胞内信号的级联反应,进而调节细胞增殖及分化^[10]。胞内游离 Ca^{2+} 浓度的调节是信息传递中的关键环节。 Ca^{2+} 的浓度改变主要通过膜上钙通道实现,其中电压操纵性钙通道被认为能直接感应力学信号调节^[11]。cAMP 称为细胞内的第二信使,广泛调节细胞的生理活动,机械力可使胞内 cAMP 浓度增高,与力刺激诱导的细胞增殖密切相关。以上生物学要素的存在为模拟手法力学刺激奠定细胞效应基础。

3 模拟手法力学刺激时细胞力学响应的可能机制

手法作用的核心在于如何将力信号转变为生化信号,即力学信号转导过程。①激活钙通道:钙是力信号转导中重要的第二信使, Ca^{2+} 动员增强可致细胞增殖。门志涛等^[12]研究发现推拿舒筋作用主要通过激活骨骼肌细胞的信号通路、调节细胞内 Ca^{2+} ,对肌细胞的形态和功能产生影响来实现的。马惠昇等^[13]发现推拿行气活血功效是通过激活钙通道,促使胞内游离 Ca^{2+} 浓度升高,释放血管舒张因子,启动扩血管效应所致。②胞外基质(extracellular matrix, ECM)-跨膜整合素-细胞骨架(cytoskeleton, CSK)轴的影响:整合素的聚集和构型改变是细胞响应机械应力的起始,ECM-整合素-CSK 轴系统在信号转导中发挥主要作用,彼此间构成一个完善的张力整合系统^[14]。在机械应力传入细胞时,ECM 参与信息传递,整合素会将信息传入细胞内,再通过细胞骨架的传递将信息传入细胞核。③肥大细胞的影响:肥大细胞是重要免疫细胞,

参与多种疾病的炎症进程。力学效应的产生与肥大细胞密切相关,严峻等^[15]通过给予离体培养的肥大细胞以手法力刺激发现:肥大细胞组胺释放量随手法时间增加而增加,组胺会影响肥大细胞和神经系统的相互效应。这为从细胞学角度解释手法作用机制提供依据。

4 模拟手法对细胞的力学加载模型分类

目前手法研究着力点主要集中在软组织、骨、神经等宏观方面,在细胞分子水平的研究较少,因此如何来构建手法对细胞的力学加载模型成为在微观水平研究手法作用机制的关键^[1,16]。马惠昇等^[17]建立滚法对血管内皮细胞力学加载模型的干预,将人脐静脉内皮细胞接种在自制弹性培养管内培养,建立与血管弹性相似的血管模型,用与肌肉弹性系数相同的弹性海绵材料模拟组织,在模拟组织表面实施滚法,进而刺激模拟血管中的内皮细胞,最大限度地再现细胞在体内的受力环境。陈波等^[5]建立“压法”对筋膜组织细胞力学加载模型的干预,对 SD 大鼠膝关节以下外侧皮下组织块取样,体视显微镜下分离其中的筋膜结缔组织,体外培养筋膜组织细胞,对细胞进行形态学鉴定后,运用气压传导压力加载装置将细胞置于里面进行模拟压力刺激。谢西梅等^[18]建立“压力+摩擦力”对前脂肪细胞力学加载模型的干预,体外培养 SD 幼鼠前脂肪细胞,然后对细胞实施按摩动态力学刺激(运用动态旋转细胞加力装置使细胞在细胞培养液的液压压力基础上同时受到摩擦力的作用)。张宏等^[19]建立手法对骨骼肌组织细胞力学加载模型的干预,体外培养大鼠骨骼肌细胞,建立细胞损伤模型,通过压力换能器液压耦合系统对离体的骨骼肌细胞进行滚法刺激,这些模型均是先建立细胞力学加载实验模型,然后以模拟手法干预,为从细胞学水平研究手法提供参考。

5 模拟手法刺激时中医作用机制的细胞学效应

建立手法的细胞力学加载模型在于从细胞层面来阐明手法的“疏经通脉”、“活血化瘀”、“舒筋散结”、“蠲邪扶正”的传统机制。如检测筋膜结缔组织结构中 ECM 状态的生化物质,多通过基质金属蛋白酶 1、组织金属蛋白酶抑制 1、前列腺素 E2 等因子变化来验证推拿手法“疏经通脉”的细胞学机制,如通过检测具有“活血化瘀”特点的细胞因子变化来验证推拿“活血化瘀”的细胞学机制,通过对筋膜组织成纤维细胞周期和增殖指数变化来验证推拿“舒筋散结”的细胞学机制,通过检测细胞因子白介素-6、白介素-1 β 来验证推拿“蠲邪扶正”的细胞学机制^[1,16-17],这些因子的检测为

阐明手法刺激时中医作用机制提供参考。

综上所述,从细胞生物力学角度来模拟推拿手法的基本力学形式来构建模拟手法对细胞的力学加载模型,一则可模拟体内复杂的生理条件,避免以往动物模型的诸多不足,从微观阐明手法的中西医作用机制,二则可屏蔽许多干扰因素,对手法刺激的方式、大小、频率、时间进行严格控制,实现手法量化研究,因此从细胞力学角度研究手法机制具有一定的前景。但是手法在实际操作时毕竟不是单纯的一维、二维等手法运用,而多以复合手法的形式出现,因此如何最大限度地模拟实际的手法操作和最大限度地再现人体细胞在体内的受力环境是目前推拿学科亟待解决的关键科学问题。同时阐明手法刺激时细胞如何将力学信号转变为细胞内生物化学反应的传导机制仍将是今后研究重点,仍需进行大量研究。

【参考文献】

- [1] 范志勇,查和萍,陈利国,等. 细胞推拿模型的构建及作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(5): 100-103.
- [2] 周永红,陈利国,屈援,等. 从病证结合角度分析血瘀证血管内皮细胞损伤模型的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(5): 696-700.
- [3] 陈波,江瑜,张小珊,等. 机体非神经组织力学敏感细胞的研究与针推治疗作用机理的新思考[J]. 贵阳中医学院学报, 2012, 34(1): 9-10.
- [4] 胡春江,徐宏光. 细胞培养方式与力学刺激[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(6): 19-21.
- [5] 陈波,谢西梅,贾莹,等. 体外压力刺激对大鼠筋膜组织细胞合成释放 NO 和 IL-1 β 影响的研究[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(7): 622-624.
- [6] 包志强,任明姬,李建福. 干细胞应力学效应机制的研究与进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(1): 143-146.
- [7] Leucht P, Kim JB, Wazen R, et al. Effect of mechanical stimuli on skeletal regeneration around implants [J]. Bone, 2007, 40(4): 919-930.
- [8] Kock LM, Schulz RM, Donkelaar CC, et al. RGD-dependent integrins are mechanotransducers in dynamically compressed tissue-engineered cartilage constructs [J]. J Biomech, 2009, 42(13): 2177-2182.
- [9] 朱鸿飞,刘益杰,褚立希,等. 力学刺激对软骨细胞整合素亚单位的调控[J]. 中国骨伤, 2011, 24(3): 266-268.
- [10] Wu CC, Chao YC, Chen CN, et al. Synergism of biochemical and mechanical stimuli in the differentiation of human placenta-derived multipotent cells into endothelial cells [J]. J Biomech, 2008, 41(4): 813-821.
- [11] Riddle RC, Taylor AF, Genetos DC, et al. MAP kinase and calcium signaling mediate fluid flow-induced human mesenchymal stem cell proliferation [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290(3): 776-784.
- [12] 门志涛,张宏. 中医推拿舒筋作用机制研究[J]. 按摩与导引, 2008, 24(3): 10-13.
- [13] 马惠昇,张宏,严隽陶,等. 推拿滚法样刺激对人脐静脉内皮细胞内钙离子浓度的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37): 6887-6890.
- [14] 包志强,任明姬,李建福. 干细胞应力学效应机制的研究与进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(1): 143-146.
- [15] 严峻,刘丹,王莉新,等. 模拟推拿对离体肥大细胞组胺释放的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(6): 76-77.
- [16] 范志勇,查和萍,陈利国,等. 病证结合思维对细胞推拿模型构建的启示[J]. 按摩与康复医学杂志, 2012, 3(11)下: 69-70.
- [17] 马惠昇,张宏,严隽陶,等. 适于推拿手法细胞力学加载装置模型的设计与构建[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(26): 4751-4754.
- [18] 谢西梅,陈波,崔瑾,等. 体外模拟动态力学刺激对 SD 幼鼠前脂肪细胞生长活力影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(7): 1453-1453.
- [19] 张宏,门志涛,牛坤,等. 推拿法对大鼠骨骼肌细胞 SOD MDA CK 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(10): 35-37.

作者·读者·编者

参考文献著录格式

参考文献:文稿中有关引用资料以近期出版的期刊及著作为主,应用的资料必需是正式发行的出版物,按在文稿中首次出现的顺序编码,并用方括号标注如“曾敏等^[1]报道”。参考文献著录格式应将作者的前 1~3 名列出,3 名后加等。①著作:作者·书名[M]·出版地:出版社,年,起止页码。②期刊:作者·文稿题[J]·期刊名,年,卷(期):起止页码。