

· 基础研究 ·

联合注射外源性 IFN γ 和 IGF-1 治疗小鼠骨骼肌损伤

陈疾忤, 陈世益, 李宏云, 尚西亮, 吴子英

(复旦大学运动医学中心 华山医院运动医学与关节镜外科, 上海 200040)

【摘要】 目的: 观察局部联合注射外源性人胰岛素样生长因子-1(human insulin-like growth factor-1, hIGF-1) 和人 γ 干扰素(human interferon γ , hIFN γ) 对于小鼠急性钝挫伤骨骼肌修复过程中再生和纤维化的影响。方法: 64 只 8 周龄雄性 C3H 小鼠, 制作右侧腓肠肌钝挫伤动物模型, 随机分为 4 组, 即 A 组(注射 hIFN γ)、B 组(注射 hIGF-1)、C 组(联合注射 hIFN γ 和 hIGF-1)、D 组(注射生理盐水)。挫伤后第 10 天, A、B、C、D 组小鼠, 腓肠肌损伤处分别注射不同药物进行干预。于干预前(伤后 7 d), 和干预后 4、18、32 d, 各组随机抽取 4 只小鼠进行损伤腓肠肌取材, 以荧光定量 PCR 和免疫荧光化学染色方法检测不同时点 II b 型肌球蛋白重链 (myosin heavy chain- II b, MHC- II b) 及波形蛋白 (Vimentin) 的表达。结果: ①干预后各时点, B、C 组小鼠损伤骨骼肌局部 MHC- II b 表达较 A、D 组明显高; ②干预后各时间点 A、B、C 组小鼠损伤骨骼肌局部 Vimentin 表达较 D 组低, 其中以 A 组和 B 组更明显。结论: ①骨骼肌急性损伤后, 局部注射 hIGF-1 有明显促进骨骼肌纤维再生, 和一定程度抑制纤维化的作用。②局部注射 hIFN γ 仅表现出抑制纤维化的作用, 且比 hIGF-1 更加明显。③联合应用 hIGF-1 和 hIFN γ , 能够同时促进骨骼肌再生和抑制纤维化, 有效地促进损伤骨骼肌的愈合。

【关键词】 人 γ 干扰素; 胰岛素样生长因子-1; 创伤和损伤; 肌, 骨骼; 肌球蛋白重链; 波形蛋白

Effect of exogenous interferon γ on the healing of injured skeletal muscle following injury CHEN Ji-wu, CHEN Shi-yi,

基金项目: 上海市体育局十一五科技攻关计划资助(编号: 06JT0170)

通讯作者: 陈疾忤 Tel: 021-62489999 E-mail: jeevechan@yahoo.com.cn

结合并诱导基因转录, 调控相关基因的表达, 以维持细胞和机体的氧稳态及能量代谢平衡。缺氧有助于 HIF-1 α 的稳定性, 同时滑膜中的致炎因子如白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF- α) 等也有助于 HIF-1 与 DNA 结合及靶基因的表达^[5]。但 HIF-1 的活化及其参与的低氧信号转录翻译, 不是一条简单清晰的路径, 具有复杂化与多样性。有研究报道 OA 的低氧环境使 HIF-1 α 通过诱导下游 VEGF 表达增强来刺激血管生成建立对缺氧的适应机制^[6]。

本实验采用实时荧光定量 PCR 技术, 在 mRNA 水平准确定量检测 HIF-1 α 表达水平。实时荧光定量 PCR 技术较 RT-PCR 定量更准确, 受循环次数的影响小, 由于其在扩增的同时采集数据, 可避免普通 PCR 后处理对结果的影响。目前, 实时荧光定量 PCR 技术已成为一项可靠而准确的定量技术^[2]。本实验模型组较正常组 HIF-1 α 基因水平明显上调, 这说明 HIF-1 α mRNA 在关节软骨的过度表达对骨关节炎的发生发展可能有一定的意义。OA 病变关节腔的滑膜细胞大量增殖, 滑液量增加, 压迫滑膜毛细血管致其血流减慢, 致 OA 关节腔为缺氧环境, 促使 HIF-1 α mRNA 表达增高。阳和汤温阳补血、散寒通滞, 加速局部的血液循环, 提高局部组织的氧供, 抑制缺氧刺激的 HIF-1 α mRNA 上调, 延缓了关节炎的发展。至于阳和汤其他的作用机制还有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 van der Sluijs JA, Geesink RG, van der Linden AJ, et al. The reliability of the Mankin score for osteoarthritis. J Orthop Res, 1992, 10(1): 58-61.
- 2 Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method. Methods, 2001, 25: 402-408.
- 3 Maes C, Stockmans I, Moermans K, et al. Soluble VEGF isoforms are essential for establishing epiphyseal vascularization and regulating chondrocyte development and survival. J Clin Invest, 2004, 113 (2): 188-199.
- 4 Pfander D, Swoboda B, Cramer T, et al. The role of HIF-1 α in maintaining cartilage homeostasis and during the pathogenesis of osteoarthritis. Arthritis Res Ther, 2005, 7(4): R904-914.
- 5 Smith JO, Oreffo RO, Clarke NM, et al. Changes in the antiangiogenic properties of articular cartilage in osteoarthritis. J Orthop Sci, 2003, 8 (6): 849-857.
- 6 Maes C, Carmeliet P, Moermans K, et al. Impaired angiogenesis and endochondral bone formation in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188. Mech Dev, 2002, 111 (1-2): 61-73.

(收稿日期: 2007-10-30 本文编辑: 连智华)

LI Hong-yun, SHANG Xi-liang, WU Zi-ying. The Fudan University Sports Medicine Center, Department of Sports Medicine & Arthroscopic Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

ABSTRACT Objective: To observe the influence of combined injection with human interferon ($\text{hIFN}\gamma$) and human insulin-like growth factor-1 (hIGF-1) on regeneration and fibrosis of skeletal muscle after acute contusion. **Methods:** A standard contusion model was reproduced at the right gastrocnemius in 64 male mice of 7 to 12 weeks. All the mice were randomly divided into 4 groups, such as group A (injection with $\text{hIFN}\gamma$), group B (injection with hIGF-1), group C (injection with hIGF-1 and $\text{hIFN}\gamma$), and group D (injection with physiological saline as control). All injections were introduced on day 10 after injury at local injured gastrocnemius. Before intervention (7 d following injury), and 4 d, 18 d, 32 d after intervention, the local injured gastrocnemius were harvested from 4 mice of each group. Then the expression of MHC-II b and vimentin was detected by real time PCR and immunohistochemistry techniques. **Results:** ① At the each time following intervention, the expression of MHC-II b mRNA and protein in local injured muscle of group B and C were significantly higher than those of group A and D. ② After intervention, the expression of vimentin mRNA and protein in local injured muscle of group A, group B, and group C were more inhibited than those of group D. The inhibition of vimentin expression in group A and C was significant. **Conclusion:** ① It is indicated that injection of hIGF-1 into the injured skeletal muscle following acute contusion could enhance muscle regeneration, and inhibit fibrosis to some extent. ② It is identified that $\text{hIFN}\gamma$ injected into injured muscle has the effect of anti-fibrosis, which is more significant than that of hIGF-1 . ③ Combined injection with hIGF-1 and $\text{hIFN}\gamma$ could improve muscle regeneration and inhibit fibrosis simultaneously, and promote the healing of injured muscle.

Key words Human interferon γ ; Human insulin-like growth factor-1; Wounds and injuries; Muscle, skeletal; Myosin heavy chain; Vimentin

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(6):434-437 www.zggszz.com

骨骼肌损伤占有所有运动损伤的 10%~50%^[1]。2000 年对全国 6 810 名优秀运动员运动创伤流行病学调查显示, 肌肉筋膜损伤是最常见一类运动创伤^[2]。骨骼肌损伤后局部瘢痕很难完全重塑, 局部瘢痕化的骨骼肌容易反复发生再损伤^[3], 严重影响了运动员的竞技水平和运动生涯。骨骼肌损伤的传统治疗手段效果不理想, 如何促进骨骼肌细胞的增殖以合成正常的肌纤维, 并抵抗损伤局部同时发生的纤维化, 成为治疗骨骼肌损伤的关键。已有研究发现外源性胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 有促进骨骼肌再生的作用^[4-5], 也有一定程度的抑制损伤骨骼肌纤维化的作用^[6]。然而生长因子对抗纤维化的疗效并不满意。 γ 干扰素 (interferon γ , $\text{IFN}\gamma$) 在多器官中表现出抗纤维化的作用^[7]。本研究假设在损伤骨骼肌局部应用外源性 $\text{IFN}\gamma$, 可能具有较外源性 IGF-1 更加明显的对抗纤维化的作用。由于有很多细胞因子参与骨骼肌损伤后修复, 因而单细胞因子作用有限, 联合应用 $\text{IFN}\gamma$ 和 IGF-1 可能同时具有促进骨骼肌再生和抑制纤维化的作用, 为细胞因子联合治疗骨骼肌损伤提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 实验对象及分组 雄性 C3H 小鼠 64 只, 购自中国科学院上海实验动物中心, 体质量 20~30 g, 8 周龄。正常饲养, 自由饮食, 国家标准混合饲料和自来水, 环境温度、湿度正常。实验动物随机分为 4 组: A 组注射 $\text{hIFN}\gamma$, B 组注射 hIGF-1 , C 组联合注射 hIGF-1 和 $\text{hIFN}\gamma$, D 组注射生理盐水作为对照, 每组 16 只小鼠。

1.1.2 自制重物下砸仪 打击物质量 16.7 g, 直径 1.27 cm, 从 1 m 高空垂直下落, 重力 0.165 N, 动能为 0.165 J, 解剖证实损伤率 100%。

1.1.3 试剂 Trizol 总 RNA 提取试剂购于 Invitrogengongs,

Quant SYBR Green PCR 试剂盒购自 TakaRa 公司。PCR 引物由上海生工生物工程公司设计。 hIGF-1 、 $\text{hIFN}\gamma$ 注射液购于 Chemicon 公司。小鼠抗人 MHC-IIb 单克隆抗体、小鼠抗人 Vimentin 单克隆抗体购于美国 Abcam 公司。羊抗小鼠 IgG-PE 购于美国 Southernbiotech 公司。

1.2 方 法

1.2.1 实验动物模型的建立 实验动物用 10% 水合氯醛 (0.3 ml/100 g 体重) 腹腔注射麻醉。参考 Kami 等^[8]骨骼肌急性钝挫伤模型制作方法, 将小鼠右后肢置于伸膝、踝背屈 90° 位置, 以上述自制重物下砸仪打击右侧腓肠肌内侧中点。已通过解剖证实此模型的肌肉钝挫伤成功率为 100%。

1.2.2 干预方法 A、B、C、D 组小鼠, 在骨骼肌损伤后第 10 天于损伤局部注射 100 μl 溶液, 根据分组注射不同药物进行干预。

1.2.3 取材 于干预前 (伤后第 7 天)、干预后 4、18、32 d (即伤后 14、28、42 d) 取材, 每组随机选择 4 只小鼠断颈处死, 分离右侧腓肠肌, 切取致伤处肌肉立即置入液氮中保存。

1.3 观察项目 (指标) 与方法

1.3.1 荧光定量 PCR 损伤局部取材抽提总 RNA, 进行实时荧光定量逆转录聚合酶链反应 (real time RT-PCR), 检测损伤骨骼肌局部 II b 型肌球蛋白重链 (myosin heavy chain-II b, MHC-II b)、波形蛋白 (Vimentin) mRNA 表达情况。MHC-II b 上游引物: 5'-TGCCAGAATGGAAACAGAAG-3'; 下游引物: 5'-TGCTCGGTCAGGTCAGAAAT-3'。扩增产物长度 187 bp。Vimentin 上游引物: 5'-ACCGCTTCGCCAACTACAT-3'; 下游引物: 5'-CGCAACTCCCTCATCTCCT-3'。扩增产物长度 139 bp。

1.3.2 免疫荧光化学检测 损伤局部取材, 冰冻切片, 10 μm 层厚。分别行 MHC-II b、Vimentin 免疫荧光化学染色。在 20 倍的物镜下, 进行真彩色采图 (画面 1 300×1 030) 以输入

图像。因输入图像为红色荧光选用 510~560 nm 波长的滤色片,统一曝光时间为 200 ms。用 Axioplan 2 Imaging 显微图像分析系统进行分析。自动测量骨骼肌组织中的荧光表达面积和平均灰度,所测得的荧光表达面积与平均灰度的乘积为荧光强度。同一切片分别测量 5 个视野,计算得出其平均荧光强度值,代表免疫荧光化学法检测的蛋白表达量。

1.4 统计方法 使用 Stata 7.0 统计软件,采取 One Way ANOVA 方法进行检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 荧光定量 PCR 结果

2.1.1 损伤骨骼肌 MHC-II b mRNA 表达 见表 1。如表 1 所示,4 组骨骼肌钝伤局部 MHC-II b mRNA 的总体表达水平均呈先升高后降低的趋势,在干预后第 18 天,4 组 MHC-II b mRNA 的表达水平最高。各时点 MHC-II b mRNA 的表达,在 B 和 C 组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$),在 A 和 D 组之间也无统计学意义 ($P>0.05$)。从干预后第 4 天开始,B 和 C 组的 MHC-II b mRNA 即较 A 和 D 组明显高 ($P<0.05$)。干预后第 32 天,4 组 MHC-II b mRNA 的表达均有下降,但仍以 B 和 C 组表达量最高。

表 1 不同时点各组损伤骨骼肌 MHC-II b mRNA 表达(相对每百万看家基因拷贝数)($n=16, t/d, \bar{x}\pm s$)

Tab.1 The effect of different interventions at each time on the expression of MHC-II b mRNA ($n=16, t/d, \bar{x}\pm s$)

Table with 5 columns: 分组, 干预前, 干预后 4 d, 干预后 18 d, 干预后 32 d. Rows include A(hIFNγ), B(hIGF-1), C(hIFNγ+hIGF-1), and D(saline).

注:与 A 组比较,* $P<0.05$;与 D 组比较,* $\Delta P<0.05$

Note: * $P<0.05$ vs group A; * $\Delta P<0.05$ vs group D

2.1.2 损伤骨骼肌 Vimentin mRNA 表达 见表 2。如表 2 所示,4 组骨骼肌损伤后的 Vimentin mRNA 表达总体上呈先升高后下降的趋势。A 组和 C 组最高的 Vimentin mRNA 表达水平出现在干预后第 4 天,而 B、D 组则于干预后第 18 天达最高表达水平。干预后 4、18、32 d, A、C 组的 Vimentin mRNA 表达水平均较 B、D 组明显低($P<0.05$),A 组和 C 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,干预后第 18、32 天,B 组的 Vimentin mRNA 表达水平低于 D 组,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 免疫组织化学染色的结果

2.2.1 骨骼肌损伤局部 MHC-II b 蛋白表达比较 见表 3。如表 3 所示,骨骼肌急性钝挫伤后第 7~28 天,4 组骨骼肌 MHC-II b 蛋白的总体表达水平均呈逐渐升高趋势。各时点中,B 组与 C 组、A 组与 D 组的 MHC-II b 蛋白表达差异均无统计学

表 2 不同时点各组损伤骨骼肌 Vimentin mRNA 表达(相对每百万看家基因拷贝数)($n=16, t/d, \bar{x}\pm s$)

Tab.2 The effect of different interventions at each time on the expression of Vimentin mRNA ($n=16, t/d, \bar{x}\pm s$)

Table with 5 columns: 分组, 干预前, 干预后 4 d, 干预后 18 d, 干预后 32 d. Rows include A(hIFNγ), B(hIGF-1), C(hIFNγ+hIGF-1), and D(saline).

注:与 B 组比较,* $P<0.05$;与 D 组比较,* $\Delta P<0.05$

Note: * $P<0.05$ vs group B; * $\Delta P<0.05$ vs group D

表 3 不同时点各组骨骼肌损伤局部 MHC-II b 蛋白表达比较(平均荧光强度)($n=16, t/d, \bar{x}\pm s$)

Tab.3 The effect of different interventions at each time on the expression of MHC-II b ($n=16, t/d, \bar{x}\pm s$)

Table with 5 columns: 分组, 干预前, 干预 4 d, 干预 18 d, 干预 32 d. Rows include A(hIFNγ), B(hIGF-1), C(hIFNγ+hIGF-1), and D(saline).

注:与 A 组比较,* $P<0.05$;与 D 组比较,* $\Delta P<0.05$

Note: * $P<0.05$ vs group A; * $\Delta P<0.05$ vs group D

意义 ($P>0.05$)。干预后第 4~32 天,B、C 组的 MHC-II b 蛋白表达较 A、D 组明显高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2.2 骨骼肌损伤局部 Vimentin 蛋白表达的影响 见表 4。如表 4 所示,4 组急性钝挫伤后骨骼肌 Vimentin 蛋白的表达水平总体上均呈先升高后下降的趋势。干预后第 4、18、32 天各时间点,A、C 组的 Vimentin 蛋白表达水平均较 B、D 组明显低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。各时点 A 组和 C 组之间 Vimentin 表达差异无统计学意义 ($P>0.05$)。另外,干预后第 18、32 天,B 组的 Vimentin 蛋白表达水平低于 D 组,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

3 讨论

如何促进骨骼肌细胞的增殖以合成正常的肌纤维,并对抗同时发生的纤维化,成为治疗骨骼肌损伤的关键。

如表 1、3 所示,作为对照的生理盐水注射组骨骼肌再生标志物 MHC-II b 表达明显低于单独注射 hIFNγ 组和 hIGF-1、hIFNγ 联合注射组,而骨骼肌纤维化的标志产物 Vimentin 表达显著高于注射 hIGF-1 或(和)hIFNγ 的各干预组。显示损伤

表 4 不同时间各组骨骼肌损伤局部 Vimentin 蛋白表达的影响 (平均荧光强度) (n=16, t/d, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 The effect of different interventions at each time on the expression of Vimentin (n=16, t/d, $\bar{x}\pm s$)

分组	不同时间 Vimentin 蛋白表达			
	干预前	干预后 4 d	干预后 18 d	干预后 32 d
A(hIFN γ)	164.69 \pm 25.29	466.77 \pm 32.46 ^{#*}	646.10 \pm 36.13 ^{#*}	480.53 \pm 17.13 ^{#*}
B(hIGF-1)	166.74 \pm 22.31	565.59 \pm 19.61	1 070.17 \pm 88.48 [*]	818.34 \pm 23.48 [*]
C(hIFN γ +hIGF-1)	150.63 \pm 14.55	464.37 \pm 25.38 ^{●Δ}	644.77 \pm 41.73 ^{●Δ}	422.58 \pm 13.05 ^{●Δ}
D(natural healing)	146.25 \pm 10.12	573.80 \pm 19.80	1 474.44 \pm 45.74	1 165.98 \pm 53.26

注:与 B 组比较, * \bullet P<0.05 vs group B; * Δ , Δ P<0.05 vs group D

Note: * \bullet P<0.05 vs group B; * Δ , Δ P<0.05 vs group D

骨骼肌自然修复过程中,肌纤维再生不满意,且伴有明显的纤维化,自然愈合质量较差。

有关应用生长因子促进骨骼肌损伤愈合的研究已有很多报道^[4,6,9-10]。如表 1、3 所示,注射 hIGF-1 可以明显地促进 MHC-II b 表达,显示出促进损伤骨骼肌再生的作用。同时如表 2、4 所示,在骨骼肌损伤后期,hIGF-1 注射组的 Vimentin 表达较对照组低,证实了卫宏图等^[11]关于 IGF-1 具有一定程度抑制损伤骨骼肌纤维化的研究结论。

然而,应用上述生长因子促进损伤修复的最终疗效均不满意,不同程度地伴有损伤骨骼肌纤维化和瘢痕形成^[12]。因为有研究发现上述生长因子在促进成肌细胞增生的同时,也对成纤维细胞有促进作用^[13],从而使得瘢痕形成难以避免。

研究发现转化生长因子 β -1 (transforming growth factor β -1, TGF β -1)是介导组织纤维化信号通路中的重要机制。在骨骼肌损伤后,局部 TGF β -1 表达明显升高^[12]。Fukushima 等^[14]在损伤局部注射结蛋白(decorin)后发现,通过抑制 TGF- β 而表现出减少纤维化、促进肌肉再生、提高修复后肌肉收缩力的作用。近来研究发现 IFN γ 有明显阻断组织纤维化过程中信号转导通路的作用^[15]。Foster 等^[16]研究证实 IFN γ 可以通过抑制 TGF β -1 的表达,降低骨骼肌源性成纤维细胞的生长速率,减少骨骼肌纤维化标志产物波形蛋白和平滑肌肌动蛋白的生成。骨骼肌损伤动物模型中,于损伤局部注射 IFN γ 可以降低局部瘢痕区域,改善肌肉收缩效能。本研究中骨骼肌损伤局部注射外源性 IFN γ ,可以明显抑制损伤骨骼肌 Vimentin 的表达提示 IFN γ 具有较强的抑制损伤骨骼肌纤维化的作用。

由于损伤骨骼肌的修复机制复杂,单细胞因子的作用有限,单纯促进骨骼肌再生和抑制损伤骨骼肌纤维化,难以有效促进骨骼肌修复。Sato 等^[17]联合应用促进骨骼肌再生的 IGF-1 和抑制纤维化的 decorin 治疗骨骼肌损伤,证实有效促进了损伤骨骼肌的修复。本组联合应用外源性 IGF-1 和 IFN γ 发现可以同时促进 MHC-II b 的表达和抑制 Vimentin 的表达,表现出

促进骨骼肌损伤修复和抑制骨骼肌纤维化的双重功效,未发现两种因子联合应用时的拮抗效应,为联合应用细胞因子治疗骨骼肌损伤的研究提供了理论依据。

参考文献

- 1 Lehto MU, Jarvine MJ. Muscles injuries, their healing process and treatment. *Ann Chir Gynaecol*, 1991, 80: 102-108.
- 2 任玉衡, 田德祥, 史和福, 等. 优秀运动员的运动创伤流行病学调查. *中国运动医学杂志*, 2000, 19: 377-386.
- 3 Orchard JW. Intrinsic and extrinsic risk factors for muscles in Australian football. *Am J Sports Med*, 2001, 29(3): 300-303.
- 4 陈世益, 李云霞, 马昕, 等. 外源性胰岛素样生长因子-2 促进骨骼肌损伤修复的实验研究. *中国运动医学杂志*, 2002, 21(4): 340-345.
- 5 陈疾忤, 陈世益, 李云霞, 等. IGF-1 和黄芪丹参治疗骨骼肌钝挫伤的生物力学评价. *复旦学报(医学版)*, 2004, 31(1): 28-31.
- 6 陈世益, 朱文辉, 李云霞, 等. 外源性 IGF-1 对大鼠急性钝挫伤后骨骼肌 II b 型 MHC 及 I, III 型胶原 mRNA 表达的影响. *中国运动医学杂志*, 2002, 21(6): 554-560.
- 7 Zhang L, Mi J, Yu YZ, et al. IFN- γ gene therapy by intrasplenic hepatocyte transplantation: a novel strategy for reversing hepatic fibrosis in shistosoma japonicum-infected mice. *Parasite Immunol*, 2001, 11: 13-17.
- 8 Kami K, Masuhara M, Kashiba H, et al. Changes of vinculin and extracellular matrix components following blunt trauma to rat skeletal muscle. *Med Sci Sports Exerc*, 1993, 25: 832-840.
- 9 Menetrey J, Kasemkijwattana C, Bosch P, et al. Growth factors improve muscle healing in vivo. *J Bone Joint Surg (Br)*, 2000, 82(1): 131-137.
- 10 Miller KJ, Thaloor D, Matteson S. Hepatocyte growth factor affects satellite cell activation and differentiation in regenerating skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 278(1): 174-181.
- 11 卫宏图, 陈世益, 李云霞, 等. 转人类胰岛素样生长因子-1 基因成肌细胞对骨骼肌急性钝挫伤后 II b 型肌球蛋白重链及波形蛋白 mRNA 表达的影响. *中国运动医学杂志*, 2005, 24(3): 268-272.
- 12 Li Y, Huard J. Differentiation of muscle-derived cells into myofibroblast in injured skeletal muscle. *Am J Pathol*, 2002, 161: 895-907.
- 13 Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Joint Surg (Am)*, 2002, 84: 822-832.
- 14 Fukushima K, Badlani N, Usas A. The use of an antifibrosis agent to improve muscle recovery after laceration. *Am J Sports Med*, 2001, 29(4): 394-402.
- 15 Ulloa L, Doody J, Massague J. Inhibition of transforming growth factor β /SMAD signaling by the interferon γ /Stat Pathway. *Nature*, 1999, 397: 190-193.
- 16 Foster W, Li Y, Usas A, et al. Gamma interferon as an antifibrosis agent in skeletal muscle. *J Orthop Res*, 2006, 21(5): 798-804.
- 17 Sato K, Li Y, Foster W, et al. Improvement of muscle healing through enhancement of muscle regeneration and prevention of fibrosis. *Muscle Nerve*, 2003, 28(3): 365-372.

(收稿日期: 2008-04-18 本文编辑: 李为农)