

工作相关肌肉骨骼疲劳与损伤相关生物标志物研究进展

Research progress on related biomarkers of work-related musculoskeletal fatigue and disorders

钟思武,曲颖,王忠旭

ZHONG Si-wu, QU Ying, WANG Zhong-xu

中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所职业防护与工效学研究室,北京 100050

摘要:为探索工作相关肌肉骨骼疲劳与损伤生物标志物,总结分析相关标志物研究现状,本文以“工作相关肌肉骨骼疲劳与损伤,生物标志物”(中英文)为检索词,在PubMed、Springerlink、Web of Science、万方数据、中国知网数据库检索1997—2017年相关文献总计257篇,对其中62篇有效文献进行汇总分析。工作相关肌肉骨骼疲劳与损伤发生过程存在代谢、氧化、炎症等生物化学改变,不同阶段可能涉及特定标志物的特征性改变。根据肌肉骨骼损伤(Musculoskeletal disorders, MSDs)已有发生机理将相关标志物分为4类:代谢性标志物、氧化应激标志物、炎症性标志物、疼痛相关标志物。各类标志物的显著性改变发生在疲劳与损伤进程的相同或不同阶段,大部分标志物处于共存状态。联合标记物比单个标记物更能预测肌肉骨骼疲劳与损伤。

关键词:工作相关肌肉骨骼疲劳与损伤;生物标志物;分类;机制

中国图书资料分类号:R181.3+1

文献标识码:A

文章编号:1004-1257(2018)21-3012-08

DOI:10.13329/j.cnki.zyyjk.2018.0841

Research progress on related biomarkers of work-related musculoskeletal fatigue and disorders

ZHONG Si-wu, QU Ying, WANG Zhong-xu

Department of Occupational Protection and Ergonomics, Occupational Health and Toxicosis Control Institute, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing, 100050, China

Abstract In order to explore the related biomarkers of work-related musculoskeletal fatigue and disorders, and summarize the research progress of the related markers, a computer-based online search is conducted in PubMed, Springerlink, Web of Science, ChinaInfo, CNKI with the key words of "work-related musculoskeletal fatigue and disorders, biomarkers" in both Chinese and English from 1997 to 2017, and 62 valid literatures are summarized and analyzed from the 257 related literatures collected. There are biochemical changes such as metabolism, oxidation, inflammation and other biochemical changes in the process of work-related musculoskeletal fatigue and disorders, which may involve the characteristic changes of specific markers at different stages. According to the existing mechanisms of musculoskeletal disorders (MSDs), the related markers are divided into four categories: metabolic markers, oxidative stress markers, inflammatory markers and pain related markers. Significant changes in various markers occur at the same or different stages of fatigue and injury processes, and most of the markers are in coexistence. Combined markers are more predictive of musculoskeletal fatigue and disorders than single markers.

Key words: Work-related musculoskeletal fatigue and disorders; Biomarkers; Classification; Mechanism

工作相关肌肉骨骼损伤(Work-related musculoskeletal disorders, WMSDs)是指职业活动中因长期受力、重复操作、不良姿势、静力负荷、重体力劳动和振动等

不良工效学因素所致肌肉、骨骼、神经等系统损伤为主的一类疾病^[1-2],主要表现为身体局部疼痛、僵硬、痉挛和麻木等不适症状,常见为下背痛、颈肩腕综合症和腕管综合征等。流行病学研究资料显示,WMSDs几乎可发生在任何行业,发病率呈上升态势,给社会造成巨大经济损失和健康危害,已成为职业安全和健康亟待解决的重要问题之一。国际劳工组织(International Labour Organization, ILO)1960年将WMSDs列为职业

基金项目:国家自然科学基金项目(81172643);中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所职业健康风险评估与国家职业卫生标准制定项目(131031109000150003)

作者简介:钟思武,男,在读硕士研究生,研究方向为公共卫生。

通讯作者:王忠旭,研究员, E-mail: wangzhongxu2003@163.com

病,2010年版职业病名单中又新增了7类WMSDs。

“工效学负荷-肌肉反应-疲劳-损伤”是国际公认的WMSDs致伤模型^[3]。疲劳是WMSDs的早期表现,长期积累可能导致WMSDs发生。疲劳在医学上指器官或机体过度劳动导致的症状,表现为人体生理、心理功能的减退和周身出现不适感^[4]的主观感受,肌肉疲劳是指在工作及运动过程中肌肉所产生的最大收缩力或最大输出功率暂时性下降的生理现象^[5]。WMSDs是一类慢性累积性疾病,发病机制尚无明确定论。对WMSDs的诊断主要为常规的症状、体征的主观感受及影像学检查的定性分析,目前缺少敏感、有效指标,尚无统一的诊断标准。WMSDs早期患者尚未表现出显著病理学改变,无法用常规手段进行定量分析。机体生理或病理变化可以反映疾病活动,对生物标志物的检测可有效反映生理或病理变化水平,并且可客观的量化变化水平^[6]。部分生物标志物在个体和人群中诊断亚临床肌肉骨骼疾病及检测该病的严重程度存在一定潜能。生物标志物^[7]是一种来自组织器官可测量的标记物质,已被用于客观测量身体在健康、疾病或药物治疗反应中发生生理或致病过程的变化。生物标志物技术提供了检测早期、临床前阶段的肌肉骨骼疾病的可能性,为干预措施的实施提供适宜时期,有助于减少和避免不可逆性损伤发生。本文分别以“work-related musculoskeletal fatigue and disorders biomarkers”及“工作相关肌肉骨骼疲劳与损伤,生物标志物”为检索词,在PubMed、Springerlink、Web of Science、万方数据、中国知网数据库检索1997—2017年相关文献总计257篇。纳入标准:①内容与工作相关肌肉骨骼损伤(WMSDs)生物标志物相关文献;②内容与肌肉疲劳生物标志物相关文献;③观点鲜明,分析合理,有代表性的文献。排除标准:内容与研究目的相关性差及重复性文献。查阅文献标题和摘要进行筛选,对62篇有效文献进行汇总分析。

1 标志物分类及作用

WMSDs的发生是一个复杂的生物化学过程,涉及多个组织、系统以及相互间的交互作用。目前,依据WMSDs发生机理可将生物标志物初步分为:①代谢性标志物;②氧化应激标志物;③炎性标志物;④疼痛相关标志物。确认生物标志物,一般需满足2个条件^[8]:①具有随被监测进程的功能变化,可被准确测量;②稳定且与运动负荷相关,在可测的生物液体中存在可检测的量。

1.1 代谢性标志物 肌细胞能量物质的耗竭是职业活动诱导的骨骼肌轻微损伤的原因之一。肌肉活动开始

时,总腺嘌呤核苷酸池(ATP+ADP+AMP)保持不变,随运动时间和强度的增加,ATP过度消耗,ATP:ADP随之下降,总腺嘌呤核苷酸池的量则因AMP脱氨基作用而减少。AMP降解产物如单磷酸(IMP)和氨逐渐积累可引发疲劳。磷酸肌酸的缺乏和细胞内磷的积累也可能引起肌肉疲劳^[9]。肌糖原是肌肉长时间处于收缩状态时的主要能源物质,它的大量减少是肌肉疲劳及损伤重要原因。此外,肌肉组织在疲劳及损伤状态下会产生部分特异性代谢反应,包括肌细胞内酶类溢出及关节和椎间盘软骨组织释放的细胞外基质特定分子,都是肌肉骨骼损伤的重要生物标志物。涉及的代谢性标志物有如下几个。

1.1.1 乳酸(LA) 血清LA水平与肌肉负荷和疲劳程度成正比,是研究肌肉功能状态的传统指标。持续固定负荷耐力运动中,LA的增加量通常在5 mmol/L^[10]。运动负荷超过LA阈值时,血清LA随运动强度的增加而升高。渐增负荷运动中,超过一定运动量时,血清LA呈指数增长。在工作负荷条件标准化时,LA可能是肌肉疲劳的一个很有前景的生物标记。

1.1.2 乳酸脱氢酶(LDH) LDH是糖代谢中重要的一类氧化还原酶,是机体糖酵解供能系统的关键酶之一,5种同工酶之一的肌型LDH可保证肌肉在短时间缺氧时仍能获取ATP^[11]。LDH可加速乳酸的分解,其活性可用于反映机体无氧代谢能力。细胞膜结构与功能完整时,血清LDH含量极低,当肌细胞损伤后,细胞膜通透性增强,胞内酶溢出,血清LDH浓度升高。LDH是反映肌肉疲劳灵敏的指标之一^[12]。LDH是无氧氧化的标志酶,可作为评价运动负荷强度指标,也是反映肌肉疲劳及损伤进展的有效客观指标。

1.1.3 钙离子(Ca²⁺) Ca²⁺是骨骼肌胞浆内神经兴奋和肌肉收缩之间的重要偶联因子。控制肌肉收缩的启动和舒张的终止,对肌肉功能的调节也起着不可或缺的作用。肌质网是骨骼肌细胞调节胞内Ca²⁺浓度的重要储存库,是肌肉兴奋——收缩偶联中心环节。肌质网在代谢产物累积作用下发生结构改变,Ca²⁺调节能力下降,可诱导内质网应激发生^[13]。肌细胞内Ca²⁺浓度在肌肉运动时明显上升,胞浆Ca²⁺浓度的升高也是造成肌肉疲劳损伤的重要影响因素^[14-15]。长时间处于运动或静力性负荷下的骨骼肌,线粒体Ca²⁺浓度持续升高,高浓度的Ca²⁺抑制其自身氧化磷酸化过程,造成ATP生成障碍及肌细胞损伤,导致肌肉疲劳及损伤的发生^[16]。

1.1.4 肌酸激酶(CK) CK是一种高能磷酸转移酶,可催化ADP形成ATP的可逆反应。主要分布于脑组织、心肌、骨骼肌,在骨骼肌中含量最高。血清CK在细胞

膜结构和功能正常时活性较低,在一定力学和运动负荷后活性可显著升高。研究发现,CK随肌肉运动强度的增加而上升,血清CK的大幅升高表明肌肉组织可能出现损伤;大鼠血清CK对运动负荷较敏感,并能反映负荷量的变化^[12,17-18]。血清CK活性的变化可作为评定肌肉承受刺激和骨骼肌微细损伤及适应于恢复的敏感生化指标^[19]。

1.1.5 I型或II型胶原C末端端肽(CTX-I型或CTX-II型) CTX-I、CTX-II是被广泛研究的胶原降解产物之一。尿液CTX-II是一种用于评估膝关节炎软骨退化(OA)^[20]和风湿性关节炎(RA)^[21]的常用标志物。尿液CTX-II与症状及关节损伤表现出较强一致性。CTX-II水平与疾病评分和进展相关联时,可以作为一个预后标志。尿CTX-II、CTX-I以及血清核因子- κ B配体受体激活剂和护骨素水平间的比例可反映RA骨损伤的预后效用^[22]。CTX-II是椎间盘退化的潜在生物标记,动物模型数据也支持该观点,正常衰老和椎间盘退化的兔血清CTX-II水平间有差异^[23]。

1.1.6 血清软骨寡聚基质蛋白(COMP) COMP是一种与凝血酶敏感蛋白家族形成有关的非胶原蛋白,也是关节软骨的组成部分。FSERNANDE等^[24]研究发现,作为早期关节炎的一种诊断标记,有膝盖疼痛症状的患者血清COMP增加,表明已出现早期软骨损伤。VERMA等^[25]后来的研究支持上述观点,即血清的COMP水平与疼痛评分有关,并且与疾病进展呈负相关。研究显示,血清COMP和人戊糖素在膝关节炎患者中比普通入更高,并且与髌关节的关节炎症相关^[26]。COMP在关节炎和滑膜炎临床治疗评估中已被用作一种软骨转化的标记物,并可反映膝关节炎潜在群体中疾病进展的不同等级。

1.1.7 基质金属蛋白酶(MMP) MMP是一种分解细胞外基质分子的分解酶,能降解细胞外基质(ECM)的重要酶类,几乎能降解细胞基质的所有成分。血清MMPs水平被用作评估OA和RA药效的标志物,血浆MMP3可反映并预测膝关节炎中的空间收缩。MMPs在椎间盘退变中可对细胞外基质进行正常维护,调节体内平衡机制的失调^[27]。

1.1.8 血氨(AMM) ATP的消耗超过供给时ATP:ADP下降并影响肌球蛋白ATP酶、内质网Ca²⁺-ATP酶以及肌纤维膜Na⁺/K⁺-ATP酶等ATP酶功能。为维持ATP:ADP水平,1个高能磷酸基团和2个ADP在腺苷酸激酶作用下产生1个ATP和1个AMP。AMP在AMP脱氨酶作用下降解为IMP和氨。血清氨的影响因素较多并与年龄无关,与性别、身体健康状况相关。健康受试者

进行最大量的骑行运动时,血清氨增加32%,胞内IMP水平同时增加^[28-29]。血清氨水平对运动的反映紧随乳酸,可用来监测肌肉疲劳。

1.1.9 次黄嘌呤和黄嘌呤(氧化嘌呤) 次黄嘌呤和黄嘌呤是一种自然形成的嘌呤衍生物,由嘌呤核苷酸(腺嘌呤,鸟嘌呤)降解而来,次黄嘌呤可在黄嘌呤氧化酶作用下进一步形成黄嘌呤,二者可在血清或尿液中检测。次黄嘌呤参考值范围为0~8 μ mol/L^[30]。血清次黄嘌呤在性别间存在差异,与年龄及健康状况的关系有待研究。研究发现,健康男性等张运动至疲劳后,血清中氧化嘌呤水平立即大幅增加,增幅与运动量相关,此发现使次黄嘌呤可用于训练或康复项目中监测肌肉组织的代谢应激^[31]。由于血清次黄嘌呤与胞内ATP消耗数量直接相关,因此是一个较好的肌肉疲劳标志物。

1.2 氧化应激标志物 自由基是具有非偶电子的原子、分子、离子或基团,如羟自由基(HO·)、氢自由基(H·)等,自由基及含氧代谢产物统称为活性氧(ROS),其化学活性十分活泼,可攻击机体所有细胞成分。脂质过氧化作用指活性氧在氧化生物膜的过程中产生脂质过氧化产物,对细胞膜系统构成损害。急性运动或力竭运动可引发内源性氧自由基生成增加,过量的自由基使脂质过氧化增强,影响细胞正常生理功能。其作用机制为:①细胞膜结构和功能改变,表现为细胞膜流动性、完整性和通透性下降,导致胞内肌酸激酶、乳酸脱氢酶等物质逸出,同时Ca²⁺大量进入细胞及线粒体,影响细胞能量代谢过程。②线粒体结构损伤和功能改变,表现为电子传递和氧化磷酸化受影响,导致ATP合成不足,引起运动性疲劳^[32]。运动、静力性肌肉疲劳、损伤均可引起内源性自由基和脂质过氧化反应生成增加,进一步导致肌肉疲劳或损伤。

1.2.1 硫代巴比妥酸反应物(TBARS) TBARS是分解脂质过氧化产物中形成的低分子量终产物,血清中TBARS主要由低密度脂蛋白的过氧化反应和肌细胞膜的氧化性损伤产生。TBARS是脂质过氧化反应和氧化应激的指标,可在血清、唾液中检测。血清TBARS的基线参考值范围为6.8~8.0 μ M^[8],但受到多种变量影响。红细胞中TBARS量与年龄^[33]、性别^[34]、健康状况^[8]相关。血清TBARS浓度在运动后立即升高,延迟数小时后再次增加。虽然运动诱发的氧化应激在运动结束时达到最高,但在运动后脂质过氧化反应也会发生。慢性疲劳患者的静态疲劳和TBARS间也存在线性相关^[35]。

1.2.2 蛋白质羟基化合物 蛋白质羟基化合物主要来源于白蛋白或其他血清蛋白的氧化。蛋白质羟基化合物被认为是氧化蛋白损伤的标志。通常在血清中测定,

其血清参考值范围为 0.30~0.36 nmol/mg^[8],但影响因素较多。蛋白质羟基化合物含量与年龄的相关性存在争议^[36-37],男性高于女性^[38],与健康状况呈正相关^[8]。蛋白羟基化合物含量与运动时间、强度间存在一定正相关^[39-40],可反映运动性疲劳。

1.2.3 谷胱甘肽(GSH) GSH 是一种伪三肽,它以高浓度存在于几乎所有细胞中。GSH 是主要的抗氧化剂之一,也是半胱氨酸的重要储备。GSH 不仅存在于细胞中,在血清和唾液中也可检测到。在血清中 GSH 的参考值范围为 0.36~0.41 mM,但取决于部分条件^[8]。GSH 水平男性比女性低,与年龄呈负相关,与健康状况呈正相关。红细胞 GSH、氧化应激指标 GSH :GSH 在运动后均减少,但氧化谷胱甘肽(GSSG)增加。GSH 水平在静态负荷作用下也会降低。

1.3 炎性生物标志物 现有研究发现,运动、局部肌肉疲劳及肌肉骨骼损伤均会引发炎症反应。骨骼肌作为一种内分泌器官,其肌肉纤维具有产生、表达和释放细胞因子和其他能产生旁分泌或内分泌效应的肽类功能。在肌肉骨骼肌损伤的早期,由损伤肌肉释放的炎性因子向外周血的炎性细胞提供趋化信息,趋化物以其浓度的梯度诱导炎性细胞向趋化物质处移动。生物标志物发展的一个重要类别是炎性细胞因子和趋化因子,它可以由免疫细胞、特别是被渗透的巨噬细胞进入受伤或发炎的组织。

1.3.1 白细胞介素-6(IL-6) IL-6 既是促炎症细胞因子(单核细胞,巨噬细胞),也是抗炎症细胞因子(肌细胞)。IL-6 作为肌因子,其含量随肌肉收缩而增加^[7,41-42]。血清 IL-6 随运动以指数形式可持续增加至原来的 100 倍,在其他细胞因子出现前,迅速释放到循环中。其增加幅度与运动持续时间、强度、形式和肌肉耐力有关,运动结束时立即达到峰值,并在运动后的几个小时内恢复到休息水平^[42-43]。在肌肉骨骼损伤过程中,由 T 细胞和巨噬细胞分泌的 IL-6 通过刺激对局部组织损伤的免疫反应,引发炎症反应。IL-6 通常在血清中测定,可能是被研究频率最高的细胞因子。IL-6 的参考值范围在 1.0~4.8 pg/ml 之间,与性别相关^[44],与年龄无关^[45]。慢性疲劳症患者运动至疲劳过程中,IL-6 没有增加^[46]。IL-6 作为炎症标志物出现在椎间盘突出组织中^[47]。滑液 IL-6 在急性损伤炎症反应中与半月板撕裂患者的疼痛相关^[48]。

1.3.2 肿瘤坏死因子 α (TNF- α) TNF- α 是一种促炎性细胞因子,主要由巨噬细胞产生,能诱导细胞凋亡、炎症反应、细胞增殖和分化以及抑制肿瘤生成和病毒复制。TNF- α 通过 I 型 TNF 受体来调节肢体肌肉收缩

功能,可在血清和多种细胞中测定。TNF- α 参考值范围为 0.78~3.12 pg/ml^[49],与年龄、性别和身体健康状况无关^[45]。局部炎症细胞因子浓度的增加表明,周围水平的变化是可能被检测到的。椎间盘退变和突出中存在炎性细胞因子,主要介质为 IL-1 β 和 TNF- α 。血清 TNF-R1 的上升可为早期炎症阶段提供证据^[50]。急性损伤炎症反应中,滑液中 TNF- α 与有症状的半月板撕裂患者的疼痛呈正相关^[48]。

1.3.3 C 反应蛋白(CRP) CRP 作为一种急性时相反应蛋白是炎症组织损伤的标志物,其通过激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用。正常情况下含量极微量,在急性创伤和感染时其血浓度急剧升高。老年男性血清 CRP 浓度与肌肉力量呈负相关^[51],提示炎症信号通路在肌肉衰减征的发生发展过程中可能发挥着重要作用。血清中 CRP 水平与 RA 患者病情严重程度及患者关节功能密切相关^[52-53]。

1.3.4 前列腺素 E2(PG E2) PG E2 是一种具有高度生物活性的炎症因子,可参与细胞增殖、机体免疫反应及影响细胞外基质蛋白合成。PG E2 在损伤的肌腱周围以及牵伸肌腱细胞含量增加,提示损伤与 PG E2 高表达相关^[54]。PG E2 除了在肌肉损伤方面起作用,也促进了骨骼损伤。PG E2 参与了骨关节炎的发病机制,IL-18 的增高可能引起 PG E2 含量的增高,从而在骨关节炎的发病机制中发挥重要作用。PG E2 含量增多可直接引起疼痛或增加神经根对缓激肽等致痛物质的敏感性,使神经根痛阈下降引起疼痛是导致疼痛的重要因素^[55]。

1.3.5 可溶性 E-选择素(soluble E-selectin) 可溶性 E-选择素是肌肉骨骼损伤的一个炎症标志物,也是血管内皮激活和全身炎症的循环标志物,与 RA 疾病活性有显著相关性。血清 E 选择素也可用于不同严重程度的亚组分层^[56]。高浓度的 E 选择素已被证明与椎间盘退化和手术证实的神经根压迫患者的直腿抬高阳性有关^[57],表明可溶性 E-选择素在这类人群中的潜在作用。

1.4 疼痛相关生物标志物 疼痛是肌肉骨骼损伤的主要临床表现,通常为慢性疼痛。在相关标志物讨论中,疼痛标志物也是其中很重要的一部分。慢性疼痛症状在生理学上可能是多种因素相互作用的结果。研究表明,局部慢性肌肉疼痛中 5-羟色胺、谷氨酸盐、乳酸盐和丙酮酸盐的水平升高,这些可能是潜在的疼痛标志物,但仍需进一步的实验研究^[58]。神经肽 Y 和乳酸是已知的疼痛相关标志物。

1.4.1 神经肽 Y(NPY) 作为一种神经递质,NPY 长期

以来一直被认为与交感神经末端的去甲肾上腺素共存。NPY通过神经源性机制或外周血管收缩来参与到MSD的疼痛中,刺激应激反应。NPY在大脑中是交感神经活动的抑制因子,可引起血压和心率降低^[59]。因此, NPY在疼痛中所具有的相互冲突作用可能是由于其中枢神经系统和周围神经系统中的作用不同。NPY与高、低水平疼痛状态有关。慢性疼痛状态下疼痛减轻后,血浆NPY水平升高^[60]。

1.4.2 乳酸(LA) LA也是一种易被忽视的与代谢相关的疼痛物质。LA在椎间盘突出症中是增强的厌氧糖酵解产物,可导致关节盘pH降低并与疼痛相关。在有疼痛感的关节盘组织中,发现显著降低的蛋白聚糖和增高的乳酸含量^[61]。细胞外低pH可能对胞外基质的转化产生影响,提示LA在疼痛和基质的稳态方面的潜在重要性。

综上所述,能量代谢产物、氧化应激反应、部分炎症反应中的标记物与肌肉骨骼疲劳有较好相关性,血清乳酸和IL-6^[30]是最准确、有效的能反应肌肉疲劳的代表性标志物。乳酸和TBARS标志物能反映轻度疲劳。乳酸、IL-6、TBARS以及氧化嘌呤标志物能较好监测重度肌肉疲劳^[62]。组织代谢产物、部分炎症反应物及其他相关标志物与肌肉骨骼损伤有一定相关性,CTX-I、CTX-II、COMP、MMP、NPY可作为软骨损伤的潜在标志物。

2 相关机制探讨

WMSDs的形成可能是局部肌肉接触具有高度生理要求的不当职业活动,引发了肌肉疲劳或反复持续性疲劳,导致肌肉和软骨、肌腱或神经组织或系统的损伤,此过程是一个复杂的生物化学过程,在疾病发展不同过程中存在多种生物标志物及其生物学改变,包括活动、疲劳、损伤等过程中的代谢、氧化损伤、炎性和疼痛标志物,且与不同的病因学机制有关。基于文献报道及上述内容,分别从细胞、分子水平总结WMSDs致病的细胞学机制和炎症反应机制。

职业活动过程中,在持续工效学负荷的作用下,骨骼肌连续经历损伤与修复反应,从损伤和死亡的细胞中释放多种损伤相关分子,形成以下胞内作用途径:①损伤分子诱导内质网应激反应(未折叠的蛋白质反应和内质网超载反应),进而导致细胞产生过量活性氧ROS并诱导细胞凋亡。②内质网应激及TNF与胞膜受体结合会引发NF- κ B途径的激活,导致促炎细胞因子、趋化因子和粘附因子的产生,抑制新的肌细胞生成,并通过激活半胱天冬酶以及钙蛋白酶通路来诱导细

胞死亡。③损伤信号作用于细胞会通过TLR信号介导致炎症小体激活,形成自噬体并诱导自噬,分泌IL-1。④损伤相关分子还会在肌肉中将线粒体能量相关代谢途径和嘌呤核苷酸代谢途径相互连接。此外,在损伤相关细胞因子的作用下,嘌呤核苷酸循环的限速酶和骨骼肌AMPD1的表达有所下降,导致肌力降低和疲劳。自噬、内质网应激、炎症体和嘌呤核苷酸途径之间存在积极的相互作用。当工效学负荷过重,肌细胞长期得不到修复时,在多种细胞机制的共同作用下,超出骨骼肌适应能力时则引起肌组织病理学改变,骨骼肌此阶段中LA、AMM、氧化嘌呤、TBARS、蛋白羟基化合物、GSH、Ca²⁺水平发生变化,能量代谢产物及氧化应激产物累积。肌肉骨骼微环境是复杂的,在任何时候都具有组织修复和组织破坏机制。而这些途径的相对比例决定了疾病的严重程度和进展。

骨骼肌损伤早期,由肌肉释放的炎症因子向外周血炎症细胞提供趋化信息,这些物质以浓度梯度诱导炎症细胞向损伤部位移动。损伤过程中会启动多种免疫信号通路,通过与损伤特异性的受体结合,激活多种相关细胞的反应机制,包括骨骼肌纤维、巨噬细胞、树突状细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞等。①损伤信号通过多种受体诱导促炎细胞因子和趋化因子分泌至微环境中,如IFN- α 、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1、IL-6等。这些细胞因子与各自受体(如肿瘤坏死因子受体、IL-1受体等)结合,并对下游产生影响。细胞因子和趋化因子直接导致受损的毛细血管和肌肉缺氧。细胞因子如TNF- α 可直接诱导肌肉细胞死亡,而NF- κ B是已知的阻止MyoD和抑制新的肌纤维形成。因此,这条途径不仅有效地增强了现有肌肉纤维的死亡,而且抑制了新肌纤维的形成,导致骨骼肌肌力下降。②免疫细胞中的信号传导激活肌肉中的各种抗原呈递细胞(APC),启动自身抗原特异性T细胞应答。在各种细胞因子存在下,活化的CD4⁺T细胞分化为T辅助(Th)-17(TGF- β)、Th2(IL-4)和Th1(IL-12)效应T细胞,影响多种细胞类型的离散细胞因子组。Th1细胞通过IFN- γ 产生M1型巨噬细胞,分泌TNF- α 、IL-6和IL-1,并损伤细胞。Th2细胞通过IL-4、TGF β 和IL-10产生M2巨噬细胞,已知这些巨噬细胞可以帮助损伤组织进行修复和重塑。Th2细胞还有助于刺激B细胞成熟并分化成产生自身抗体的浆细胞,并进一步启动补体介导的毛细血管损伤并诱导缺氧。

3 展望

基于“工效学负荷-肌肉反应-疲劳-损伤”WMSDs

损伤模型,结合WMSDs已有发病机理,针对WMSDs早期生物标志物研究提出如下假设:①WMSDs发病过程存在代谢、氧化、炎症等多种标志物的改变;②不同标志物在WMSDs形成的不同阶段发挥作用且具有特征性改变。职业活动过程中,骨骼肌正常收缩,随着负荷的持续作用或增强,超出骨骼肌适应能力时引起肌组织生理、生化学改变,此阶段中LA、AMM、氧化嘌呤、TBARS、蛋白羧基化合物、GSH、Ca²⁺水平发生变化,能量代谢产物及氧化应激产物累积。代谢产物的堆积引起肌组织生理代谢紊乱,打破局部内环境稳定性导致肌肉疲劳,造成骨骼肌细胞超微结构及膜系统损伤,大量细胞内容物逸出并引起局部炎症反应,此阶段中CK、LDH、LA、IL-6、TBARS、氧化嘌呤水平变化显著。长期、持续或反复性疲劳可引起关节软骨、椎间盘细胞外基质的生理学改变,影响胶原等的合成与代谢、软组织再生,导致骨骼损伤,参与此过程变化的主要有CTX-I、CTX-II、COMP、MMP。骨骼损伤的同时伴有局部炎症反应的发生或加重,参与此过程的主要标志物有可溶性E选择素、PG E₂、CRP、TNF- α 、NPY。

WMSDs是职业活动中的多发性常见疾病,但其损伤机制尚未有明确定论。生物标志物可对疲劳、损伤发生早期进行监测并预警,为干预措施实施提供适宜时间,可减少疲劳和损伤发生。由于肌肉骨骼疲劳及损伤的发生是非单因素引起,同时涉及多个组织、器官及系统,不同类别生物标志物通常共存。目前仍未发现有较好的单个标志物对肌肉疲劳与损伤进行评估,多种标志物的联合使用比单一生物标记物更能预测肌肉疲劳状态。此外,随着对肌肉骨骼疲劳损伤基础科学机制研究的不断增加及生物科技的不断发展,新的生物标志物将会不断被发现。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

[1] 刘伟达,王忠旭. 肌肉骨骼损伤及其工效学[J]. 环境与职业医学, 2008, 25(6): 605-610.

[2] 张磊,黄春萍,兰亚佳,等. 工作有关的肌肉骨骼疾患评价的现状研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(8): 602-607.

[3] 王忠旭. 工作相关肌肉骨骼疾患及其评估方法的研究进展[J]. 中国工业医学杂志, 2016, 29(4): 243.

[4] 郭晓波,郭海林. 影响作业疲劳的因素及对策研究[J]. 中国安全生产科学技术, 2009, 5(6): 189-192.

[5] WAN JJ, QIN Z, WANG PY, et al. Muscle fatigue: general understanding and treatment[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(10): e384.

[6] 曲颖,王忠旭. 工作相关肌肉骨骼损伤生物标志物的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(9): 817-825.

[7] PEDERSEN BK. IL-6 signaling in exercise and disease[J]. Biochem

Soc Trans, 2007, 35(Pt 5): 1295-1297.

[8] MARGONIS K, FATOUROS IG, JAMURTAS AZ, et al. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: implications for diagnosis[J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(6): 901-910.

[9] GLAISTER M. Multiple-sprint work: methodological, physiological, and experimental issues[J]. Int J Sports Physiol and Perform, 2008, 3(1): 107-112.

[10] SCHUBACK K, ESSÉNGUSTAVSSON B, PERSSON SG. Incremental treadmill exercise until onset of fatigue and its relationship to metabolic response and locomotion pattern[J]. Equine Vet J Suppl, 1999, 30(S30): 337-341.

[11] 毛杉杉,潘同斌,王瑞元. 高住低训对大鼠骨骼肌SDH与LDH活性的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2005, 24(5): 551-554.

[12] 赵霞,孙伟,李珏,等. 模拟持铆钉枪拧螺丝作业者腕部肌肉负荷和血生化指标的关联性分析[J]. 环境与职业医学, 2015, 32(5): 385-392.

[13] 丁海丽,孙竹昕,王海牛,等. 大负荷运动及针刺干预对大鼠骨骼肌内质网应激钙信号的影响[J]. 北京体育大学学报, 2017, 40(11): 49-55.

[14] WEISLEDER N, MA J. Altered Ca²⁺ sparks in aging skeletal and cardiac muscle[J]. Ageing Res Rev, 2008, 7(3): 177-188.

[15] 王未来. 汽车装配工人局部肌肉负荷与疲劳量效关系试验研究[D]. 唐山: 河北联合大学, 2014. 1-70.

[16] 王灿,杨成君,尹忠伟. 静力负荷对大鼠骨骼肌线粒体及肌浆网功能的影响[J]. 沈阳医学院学报, 2012, 14(2): 90-92.

[17] 刘春利,宗杰. 剧烈运动后出现全身疲乏酸痛的人体内肌酸肌酶的变化[J]. 临床荟萃, 2013, 28(6): 670-671.

[18] 卢洋,蔡明,魏安奎. 大鼠进行不同强度运动时血清肌酸激酶的变化[J]. 体育研究与教育, 2013(s1): 126-128.

[19] 梁锡华,温庄,肖小邦,等. 优秀散打运动员专项训练课前后血清肌酸激酶活性变化[J]. 中国运动医学杂志, 2005, 24(5): 588-590.

[20] DAM EB, LOOG M, CHRISTIANSEN C, et al. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI-based markers[J]. Arthritis Res Ther, 2009, 11(4): R115.

[21] JANSEN NW, ROOSENDAAL G, LUNDIN B, et al. The combination of the biomarkers urinary C-terminal telopeptide of type II collagen, serum cartilage oligomeric matrix protein, and serum chondroitin sulfate 846 reflects cartilage damage in hemophilic arthropathy[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(1): 290-298.

[22] VAN TUYL LH, VOSKUYL AE, BOERS M, et al. Baseline RANKL:OPG ratio and markers of bone and cartilage degradation predict annual radiological progression over 11 years in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1623-1628.

[23] SOWA G, WESTRICK E, RAJASEKHAR AG, et al. Identification of candidate serum biomarkers for intervertebral disk degeneration in an animal model[J]. PM R, 2009, 1(6): 536-540.

[24] FERNANDES FA, PUCINELLI ML, DA SN, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) levels in knee osteoarthritis in a Brazilian population: Clinical and radiological correlation[J]. Scand J Rheumatol, 2007, 36(3): 211-215.

- [25] VERMA P, DALAL K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: A novel diagnostic and prognostic biomarker[J]. *J Orthopaedic Res* 2013, 31(7): 999-1006.
- [26] GARNERO P, MAZIERES B, GUEGUEN A et al. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone cartilage and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort[J]. *J Rheumatol* 2005, 32(32): 697-703.
- [27] LE MC, POCKERT A, BUTTLE DJ et al. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration[J]. *Biochem Soc Trans* 2007, 35(Pt 4): 652-655.
- [28] GOSKER HR, SCHOLS AM. Fatigued muscles in COPD but no finishing line in sight[J]. *Eur Respir J* 2008, 31(4): 693-694.
- [29] CALVERT LD, SINGH SJ, GREENHAFF PL et al. The plasma ammonia response to cycle exercise in COPD[J]. *Eur Respir J* 2008, 31(4): 751-758.
- [30] FINSTERER J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise[J]. *BMC Musculoskelet Disord* 2012, 13(1): 1-13.
- [31] SPERANZA L, GRILLI A, PATRUNO A et al. Plasmatic markers of muscular stress in isokinetic exercise[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2007, 21(1-2): 21-29.
- [32] 郭鑫. 肌肉疲劳及肌肉损伤机制研究综述[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(7): 2720-2723.
- [33] KAWAMOTO EM, VASCONCELOS AR, DEGASPARI S et al. Age-related changes in nitric oxide activity, cyclic GMP and TBARS levels in platelets and erythrocytes reflect the oxidative status in central nervous system[J]. *Age* 2013, 35(2): 331-342.
- [34] TAN TY, LU CH, LIN TK et al. Factors associated with gender difference in the intima-media thickness of the common carotid artery[J]. *Clin Radiol* 2009, 64(11): 1097-1103.
- [35] VECCHIET J, CIPOLLONE F, FALASCA K et al. Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome[J]. *Neurosci Lett* 2003, 335(3): 151-154.
- [36] JHA R, RIZVI SI. Carbonyl formation in erythrocyte membrane proteins during aging in humans[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011, 155(1): 39-42.
- [37] LI G, LIU L, HU H et al. Age-related carbonyl stress and erythrocyte membrane protein carbonylation[J]. *Clin Hemorheol Microcirc* 2010, 46(4): 305-311.
- [38] NANDA N, BOBBY Z, HAMIDE A. Oxidative stress and protein glycation in primary hypothyroidism. Male/female difference[J]. *Clin Exp Med* 2008, 8(2): 101-108.
- [39] BLOOMER RJ, GOLDFARB AH, WIDEMAN L et al. Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress[J]. *J Strength Cond Res* 2005, 19(2): 276-285.
- [40] RADÁK Z, OGONOVSKY H, DUBEZC J et al. Super-marathon race increases serum and urinary nitrotyrosine and carbonyl levels[J]. *Eur J Clin Invest* 2003, 33(8): 726-730.
- [41] BRANDT C, PEDERSEN BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases[J]. *J Biomed Biotechnol* 2010, 2010(1): 1-6.
- [42] FEBBRAIO MA, PEDERSEN BK. Contraction-induced myokine production and release in skeletal muscle: an endocrine organ[J]. *Exerc Sport Sci Rev* 2005, 33(3): 114-119.
- [43] ROBSON-ANSLEY P, BARWOOD M, EGLIN C et al. The effect of carbohydrate ingestion on the interleukin-6 response to a 90-minute run time trial[J]. *Int J Sports Physiol Perform* 2009, 4(2): 186-194.
- [44] SUN A, WANG YP, CHIA JS et al. Treatment with levamisole and colchicine can result in a significant reduction of IL-6, IL-8 or TNF-alpha level in patients with mucocutaneous type of Behcet's disease[J]. *J Oral Pathol Med* 2009, 38(5): 401-405.
- [45] GOETZL EJ, HUANG MC, KON J et al. Gender specificity of altered human immune cytokine profiles in aging[J]. *FASEB J* 2010, 24(9): 3580-3589.
- [46] JAMMES Y, STEINBERG JG, DELLIAUX S et al. Chronic fatigue syndrome combines increased exercise-induced oxidative stress and reduced cytokine and Hsp responses[J]. *J Intern Med* 2009, 266(2): 196-206.
- [47] KANG JD, STEFANOVIC-RACIC M, MCINTYRE LA et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases[J]. *Spine* 1997, 22(10): 1065-1073.
- [48] CUELLAR VG, CUELLAR JM, GOLISH SR et al. Cytokine profiling in acute anterior cruciate ligament injury[J]. *Arthroscopy* 2010, 26(10): 1296-1301.
- [49] LEELARUNGRAYUB D, KHANSUWAN R, POTHONGSUNUN P et al. N-acetylcysteine supplementation controls total antioxidant capacity, creatine kinase, lactate and tumor necrotic factor-alpha against oxidative stress induced by graded exercise in sedentary men[J]. *Oxid Med Cell Longev* 2011, 2011(4): 329.
- [50] GOLD JE, MOHAMED FB, ALI S et al. Serum and MRI Biomarkers in Mobile Device Texting: A Pilot Study[J]. *Hum Factors* 2014, 56(5): 864-872.
- [51] 顾叶青, 吴红梅, 楚佳琪, 等. 天津市某区体检老年人血清C反应蛋白浓度与肌肉力量和身体活动能力关系的研究[J]. *中华健康管理学杂志* 2016, 10(4): 286-290.
- [52] 黄帮君, 顾玉梅. 类风湿关节炎患者血清中C反应蛋白、脂联素水平与患者病情严重程度及患者关节功能的关系[J]. *国际检验医学杂志* 2017, 38(14): 1940-1941.
- [53] 黄舜明. CRP、RF水平与类风湿关节炎严重程度的关系分析[J]. *现代诊断与治疗* 2017, 28(5): 905-906.
- [54] 李辉. 前列腺素E2对体外肌腱细胞和体内肌腱组织生物学作用的初步研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.
- [55] 丁洋洋. 骨科急性疼痛与前列腺素E2的相关性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2012.
- [56] EGERER K, HERTZER J, FEIST E et al. sE-selectin for stratifying outcome in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum* 2003, 49(4): 546-548.

(下转第3022页)

中国全科医学 2014,17(7) :814-817.

[3] 李忠耀.大众传媒对新疆现代文化的影响[M].乌鲁木齐:新疆大学出版社,2010 :66-70.

[4] 邱心镜.卫生部公布首次中国居民健康素养调查结果[J].旅行医学科学,2009,15(4) :16.

[5] 玛依拉·胡达拜尔地,热合曼江·克力木,李芳芳,等.2008年新疆部分城乡居民健康素养水平调查分析[J].疾病预防控制通报,2013,28(4) :12-13.

[6] 李芳芳,严维红,杜维婧.2014年新疆15~69岁居民健康素养水平调查分析[J].中国健康教育,2017,33(12) :1100-1104.

[7] 续西发.维吾尔族人口规模与分布[J].西北人口,2003(4) :46-48.

[8] 铁日格力.维吾尔族居民膳食模式与代谢性疾病的关联性研究[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2017 :15-16.

[9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》[EB/OL].(2015-06-30)[2018-05-13].http://www.nhfpc.gov.cn/zwgk/jdjd/201506/4505528e65f3460fb88685081ff158a2.shtml.

[10] 卫生部.中国居民营养与健康现状[C].湖北省、武汉市营养学会第十届学术会议,武汉,2004 :4.

[11] 王伟国,毕存箭.新疆师范类维吾尔族大学生健康素养现状[J].中国学校卫生,2013,34(11) :1363-1364.

[12] 武国保,毕存箭,祖母拉提·阿布都热依木.新疆哈萨克族大学生健康素养及相关因素分析[J].中国学校卫生,2016,37(5) :754-756.

[13] 张庆华,詹怀峰,叶力夏提,等.新疆牧区哈萨克族高血压患者疾病相关健康素养现状及其影响因素分析[J].心血管病防治知识,2014(6) :7-9.

[14] 吴占柱.黑龙江省柯尔克孜族历史文化特征研究[J].黑龙江民族丛刊,2011(2) :95-98.

[15] 张毅.新疆柯尔克孜族的人口状况、问题及对策[J].西北人口,1996(1) :43-46.

[16] 程自银,程自顺,蒙欢.柯尔克孜族风湿病临床普查及中医诊治研究[J].长春中医药大学学报,2012,28(6) :996-998.

[17] 贾红亮,薛海峰,张唯红,等.2013年—2015年新疆阿合奇县柯尔克孜族住院患儿的病例分析[J].中国病案,2016,17(9) :78-81.

[18] 买买提江·吾买尔,阿迪力·司马义,伊斯拉音·乌斯曼,等.2012年新疆维吾尔自治区人群棘球蚴病流行病学调查[J].中国寄生虫学与寄生虫病杂志,2016,34(3) :249-254.

收稿日期 2018-05-02 修回日期 2018-06-25 责任编辑 :马运明

(上接第 3018 页)

[57] SEN O, AYDIN MV, BAGDATOGLU C, et al. Can E-selectin be a reliable marker of inflammation in lumbar disc disease?[J].Neurosurg Rev, 2005, 28(3) :214-217.

[58] GERDLE B, GHAFOURI B, ERNBERG M, et al. Chronic musculoskeletal pain: review of mechanisms and biochemical biomarkers as assessed by the microdialysis technique[J].J Pain Res, 2014, 2014(7) :313-326.

[59] KUO LE, ABE K, ZUKOWSKA Z. Stress, NPY and vascular remodeling: implications for stress-related diseases[J].Peptides, 2007, 28(2) :435-440.

[60] SCHELL E, THEORELL T, HASSON D, et al. Stress biomarkers' associations to pain in the neck, shoulder and back in healthy media workers: 12-month prospective follow-up[J].Eur Spine J, 2008, 17(3) :393-405.

[61] KESHARI KR, LOTZ JC, LINK TM, et al. Lactic acid and proteoglycans as metabolic markers for discogenic back pain[J].Spine, 2008, 33(3) :312-317.

[62] NIJS J, VAN OJ, MEEUS M, et al. Unravelling the nature of postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the role of elastase, complement C4a and interleukin-1 beta[J].J Intern Med, 2010, 267(4) :418-435.

收稿日期 2018-04-27 修回日期 2018-07-16 责任编辑 :马运明

