

本文引用:黄 博,阮 磊,王兰兰,薛惠天,孙梦龙,彭 亮. 推拿治疗骨骼肌损伤的分子生物学机制研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(4): 753–758.

推拿治疗骨骼肌损伤的分子生物学机制研究进展

黄 博,阮 磊,王兰兰,薛惠天,孙梦龙,彭 亮*
湖南中医药大学针灸推拿与康复学院,湖南 长沙 410208

〔摘要〕骨骼肌损伤是人们生活中时常发生的一类疾患,严重者可造成肢体活动障碍。推拿治疗骨骼肌损伤类疾病有显著疗效,通过检索近 5 年来推拿治疗急性慢性骨骼肌损伤的相关基础实验文献,对推拿治疗骨骼肌损伤的分子生物学机制研究进展进行总结、归纳,从调控肌卫星细胞、相关生长因子及炎症因子、信号通路、细胞自噬等方面进行综述,以期为临床治疗骨骼肌损伤提供有力的理论依据,并对骨骼肌损伤的研究提供新思路。

〔关键词〕骨骼肌损伤;推拿;修复;分子生物学机制;肌卫星细胞;细胞因子;信号通路;自噬

〔中图分类号〕R244.1

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.04.029

Research progress on the molecular biological mechanism of tuina in treating skeletal muscle injury

HUANG Bo, RUAN Lei, WANG Lanlan, XUE Huitian, SUN Menglong, PENG Liang*

College of Acupuncture & Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕Skeletal muscle injury is a common disease, and it results in limb movement disorders in severe cases. However, it is proven that tuina has significant efficacy in treating skeletal muscle injury. By searching the basic experimental literature related to tuina in treating acute or chronic skeletal muscle injury in the last 5 years, this article has summarized the research progress of the molecular biological mechanism of tuina in treating skeletal muscle injury and also has viewed the regulation of skeletal satellite cell, related growth and inflammatory factors, signaling pathways, and cellular autophagy, thus providing a strong theoretical basis for the clinical treatment of skeletal muscle injury as well as new ideas for the basic study of skeletal muscle injury.

〔Keywords〕skeletal muscle injury; tuina; repair; molecular biological mechanism; skeletal satellite cell; cellular factors; signaling pathway; autophagy

骨骼肌损伤的相关机制研究近年来受到广泛关注,但骨骼肌损伤的具体机制因其复杂性至今仍未清晰,根据现有的研究成果也未得出一致结论。而对于修复骨骼肌损伤的分期有一致认识,根据损伤后再生修复机制,现代医学将其分为 3 期,分别为损伤期、修复期、重塑期。同时,骨骼肌损伤后也包括 4 个病理过程:坏死、炎症、再生以及纤维化^[1]。损伤

期包括肌纤维的坏死和骨骼肌周围的炎症反应;修复期则是以肌卫星细胞(skeletal satellite cell, SSC)为主的成体干细胞的激活、相关细胞因子的调节以及多种信号通路的参与等;重塑期主要是再生骨骼肌的成熟和瘢痕组织的机化。在治疗骨骼肌损伤的过程中,着重在于抑制炎症反应,促进骨骼肌再生,并减少瘢痕组织机化,从而修复骨骼肌的损伤。

〔收稿日期〕2022-09-21

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(82174521);湖南中医药大学研究生创新课题(2022CX109)。

〔第一作者〕黄 博,女,硕士研究生,研究方向:推拿治疗机制研究。

〔通信作者〕*彭 亮,男,博士后,教授,博士研究生导师,E-mail: pengliangleo@foxmail.com。

骨骼肌损伤属于中医学“筋伤”“痹病”等范畴,其病机多为筋脉扭挫、经筋受损、经络被阻,而致气滞血瘀,治疗上多以活血化瘀、舒筋通络为主。推拿作为传统医疗方法之一,有舒筋活血、消肿散瘀等作用^[2],并以其健康和较少不良反应的优点深受患者欢迎,有广泛的临床应用价值和值得深入研究的实验方向。近些年,关于推拿治疗骨骼肌损伤的实验研究已广泛开展,故本文对近年来推拿治疗骨骼肌损伤的分子生物学机制进行综述。

1 促进 SSC 增殖

推拿能加快 SSC 的增殖而促进骨骼肌再生进程,从而对骨骼肌损伤起到治疗作用。SSC 作为骨骼肌的成体干细胞,是骨骼肌维持和修复不可或缺的主要细胞,其功能主要是由内在的信号通路以及与干细胞生态位的相互作用所调节^[3]。在静息状态下,SSC 驻留在肌纤维的基板下,即位于肌纤维和周围的细胞外基质(etracellular matrix, ECM)之间。在骨骼肌损伤时,一部分激活的 SSC 进行末端骨骼肌分化,增加新生肌纤维数量,促进肌肉再生,而其他的 SSC 则恢复静止,以补充储备的 SSC 种群,通过回归高度专门化的生态位,重新建立它们的数量和静止状态,从而确保以后受损的骨骼肌有足够的再生能力^[4]。SSC 静止时表达核转录因子 Pax7,当被激活时则有生肌调节因子(myogenic regulatory factors, MRFs)表达,这些因子包括肌原性因子 5(myogenic factor 5, Myf5)、肌原性分化因子 1(myogenic differentiation 1, MyoD1)、肌原性调节因子 4(myogenic regulatory factor 4, MRF4)和肌原性蛋白^[5-6]。SSC 的增殖和分化也受到肌肉干细胞微环境分泌的特定信号的引导,一部分信号分子可刺激 SSC 增殖分化,比如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等,一部分则有相反作用,肌生成抑制素在 SSC 和成肌细胞中表达,其释放导致 Pax-7 和 Myf-5 下调,并阻止 MyoD-1 的表达,从而抑制骨骼肌再生^[7-8]。有研究表明,推拿振法可以促进 IGF-1、MyoD 的分泌和表达,抑制炎症反应,刺激肌卫星细胞的大量增

殖与分化,从而推进肌力的尽早恢复和肌细胞的修复与再生^[9]。HUNT 等^[10]研究表明对 Brown Norway/F344 大鼠的右腓肠肌进行按摩,能使肌肉中的 Pax7+ 细胞数量显著增高,提高 SSC 数量。马翔等^[11]通过切除 Sprague-Dawley 大鼠的右侧胫神经致使骨骼肌萎缩,对损伤区域进行推拿干预,第 21 天时检测到 microRNA 的表达上升,进而调控 Pax7、MyoD 和 MyoG 表达明显增强,促进肌卫星细胞增殖、分化以修复肌肉。

现有研究已证明,推拿可刺激 SSC 的大量增殖和分化来发挥其治疗骨骼肌损伤的修复作用,但大都以细胞因子和 SSC 相互作用为主要研究内容,而 SSC 的增殖与相关信号通路的研究仍有不足。因此,在这一方面的研究可进行深入探索,以补充和完善推拿修复骨骼肌损伤的分子生物学机制。

2 调节相关细胞因子

2.1 调节相关生长因子

推拿通过增加碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、IGF-1、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等表达,影响肌卫星细胞的增殖、分化,进而促进肌细胞的再生与修复。

FGF 在大多数中胚层和神经外胚层来源的细胞中^[12],在细胞增殖、分化、迁移和生存中具有多种作用^[13]。作为 FGF 的家族成员之一,bFGF 是一种有效的有丝分裂原,在组织修复和再生中发挥着不同的生物学作用^[14]。例如,bFGF 在骨骼肌损伤愈合过程中表达明显增多并参与组织的修复再生^[15-16]。有研究表明,bFGF 通过上调肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)和肌生成蛋白表达水平以促进肌细胞再生与增殖,以及通过促进新生血管生成,来保护骨骼肌免受挤压诱导的病理组织学损伤,并且激活的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能参与 bFGF 对损伤骨骼肌的再生作用^[17]。孔亚敏等^[18]为了研究捏法联合跑轮治疗对骨骼肌失神经后碱性成纤维细胞生长因子表达的影响,对雄性 SD 大鼠行右下肢坐骨神经横向切断并即时外膜修复术,给予捏法联合跑轮治疗,结果发现,12 周时推拿手法组的 bFGF 阳性表达面积明显多于模型组,表明捏法联合跑轮训练可能上调 bFGF 生长因子的表达,增强肌卫星细胞

的分化增殖,在一定程度上促进受损部位骨骼肌的修复。

IGF-1 在骨骼肌损伤时表达量显著增加^[19]。临床实验表明,IGF-1 与肌肉质量和力量发育有关,它能减少肌肉退化,防止过度毒素诱导的炎症扩张,并能增加 SSC 的增殖能力^[20]。除此之外,IGF-1 可通过调控巨噬细胞活化^[21]、骨骼肌纤维化^[22]、促进神经^[23]和血管再生^[24]等参与骨骼肌修复过程。向勇等^[25]研究发现大鱼际揉法和指摩法能够明显上调 IGF-1 的表达,促进肌卫星细胞增殖,从而促进骨骼肌损伤的修复进程。

骨骼肌正常再生与纤维化发展之间的转换受到多种因素控制,其中有一些属于 TGF- β 家族。TGF- β 1 是 TGF- β 家族成员之一,是一种多功能细胞因子,通过卫星细胞激活、结缔组织形成以及免疫反应强度的调节,参与肌肉修复的过程^[26]。陈海南等^[27]对 18 只新西兰兔的股四头肌构建骨骼肌钝伤模型,对损伤处进行小鱼际滚法治疗,检测到治疗组 TGF- β 1 的表达程度相比于模型组有明显上升,治疗组的肌肉肌纤维恢复状态更好,表明小鱼际滚法能有效加速骨骼肌的恢复,降低骨骼肌纤维化的程度,提升恢复后的肌肉运动能力。

血管修复延迟导致的血液供应减少会延迟软组织的再生^[28]。因此,肌肉再生、侧枝形成和血管生成可能是相关的,损伤后血管形成也是肌肉再生的必要条件,而能影响血管生成的重要细胞因子之一则是 VEGF。VEGF 是血管生长发育和组织修复的主要调控因子^[29],VEGF 诱导的骨骼肌血管生成包括两个明显的阶段,即最初 4 d 的向周围血管扩张阶段,随后在 7 d 内完成纵向分裂^[30]。肌肉拉伸已被证明可以增加 VEGF 的水平,并增加大鼠骨骼肌的毛细血管化^[31]。ANDRZEJEWSKI 等^[32]研究发现,短期反复按摩显著增加 VEGF-A 在肌肉中的表达,有助于增加运动时骨骼肌组织中已有血管网的形成和发展,从而有效促进组织再生和恢复。

2.2 调节相关炎症因子

推拿不仅有对肌卫星细胞的直接刺激作用和对多种细胞生长因子的调控作用,并且能影响炎症因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF- α 和 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)等分泌和表达,进而减轻骨骼肌受损局部的炎症反应,改善周围微环

境,间接促进肌卫星细胞的增殖分化,促进损伤肌肉恢复^[33-36]。TNF- α 是一种由巨噬细胞/单核细胞在急性炎症期间产生的炎症细胞因子,可通过干预 miRNA 表达以抑制肌细胞的分化,从而对骨骼肌造成影响^[37]。IL-6 是参与免疫调节和炎症反应的重要细胞因子之一,在感染和组织损伤时表达量会显著增加^[38]。而炎症标志物 CRP 的慢性升高,可以介导与年龄相关的肌肉质量下降^[39]。大量证据表明,CRP、IL-6 和 TNF- α 水平的升高与骨骼肌质量和功能的恶化相关^[40-41]。而中医传统治疗手段推拿可调控以上 3 种炎症因子,降低其产生与分泌,减轻机体氧化应激损害,降低炎症水平,加速骨骼肌的修复。有研究证明,推拿促进骨骼肌损伤的修复机制之一,可能是通过降低 TNF- α 、CRP、IL-1 β 等促炎因子的表达水平,有效缓减炎症及氧化应激反应以提供良好的细胞内环境^[39,42]。另外,国内研究发现,推拿可通过上调 TGF- β 1 的表达,使 IL-6 和 TNF- α 水平降低,减轻炎症反应,从而提高骨骼肌修复质量^[27,35]。

综上所述,推拿可干预多种细胞生长因子和炎症因子,对骨骼肌细胞内环境加以改善,减轻受损区域的炎症反应,抑制骨骼肌纤维化,从而提高骨骼肌的修复和运动能力。

3 调控相关信号通路

推拿手法直接作用于骨骼肌损伤部位,由机械力学信号转换成生物化学信号而产生影响,而信号传导的过程中有多种信号通路参与其中,调控骨骼肌的修复与再生。Notch/CollagenV/CalcR 信号通路^[36]、Myostatin-Smad2/3 信号通路^[43]、Hippo/Yap 通路^[44]、GDF-8/Smad2 信号通路^[45]、TGF- β 1/CTGF 信号通路^[46]均在推拿作用骨骼肌损伤过程中有所参与。Notch/CollagenV/CalcR 信号轴自主维持 SSC 的静息状态,一旦骨骼肌损伤后出现微环境紊乱,导致稳态环境的感受器 Notch 信号下降,维持微环境的 V 型胶原蛋白(collagenV, COLV)表达下调,干细胞退出静息状态,SSC 为了修复骨骼肌而进行增殖与分化^[47]。有学者发现,在推拿干预运动性骨骼肌损伤过程中,Notch/CollagenV/CalcR 信号轴通过调控微环境中不同时相 NICD、RBPJ-K、COLV、CalcR 的表达,改善微环境的紊乱状态,使 SSC 正常增殖分化,促进骨骼肌的修复和再生^[36]。P-Smad2/3 的表达与肌肉中

蛋白质的生成息息相关,两者之间为负相关关系^[48]。改变 Smad2 的蛋白结构可使其磷酸化水平降低、蛋白活性下降,可促进肌肉细胞中蛋白质的合成,达到骨骼肌修复的目的,故 Smad2/3 相关信号通路在骨骼肌发育中起重要作用。杨之雪等^[43]对骨骼肌损伤的 SD 大鼠进行早期推拿联合跑台训练,得出其干预机制可能通过抑制 Myostatin-Smad2/3 信号通路,促进 mTOR-p70S6K 信号通路,促进肌细胞再生,改善损伤后腓肠肌结构及功能。卢园等^[45]使用小鱼际滚法作用于新西兰白兔钝挫伤后的骨骼肌,通过蛋白质印迹法检测到滚法组的 Smad2 磷酸化水平降低、GDF-8 表达降低,抑制 GDF-8/Smad2 信号通路以达到延缓组织纤维化、促进骨骼肌细胞生长、肌肉修复的目的。

除以上信号通路,仍有许多通路可作用于骨骼肌损伤,例如经典 Wnt 通路,可调控 SSC 的增殖分化和促进肌管融合以修复肌损伤^[49]。但现无相关研究可证明推拿治疗骨骼肌损伤的机制中有 Wnt 通路等的参与,展开对相关信号通路的探索可为推拿治疗骨骼肌损伤的机制研究提供更为开阔的思路。

4 促进细胞自噬

细胞自噬是在大多数组织机体中广泛发生和存在的一个生物学过程,可以主动清除受损或衰老的蛋白,降解自身过剩的、有害的细胞质成分,并再循环利用细胞组分,使得细胞维持内环境稳态并有利于新陈代谢,对细胞和组织的正常生长发育、增殖分化和发挥其功能有重要意义^[50-51]。自噬相关基因 (autophagy related gene, Atg)、自噬相关蛋白 Beclin-1 和微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein-1 light chain, LC3-II) 等参与调控细胞自噬过程,在自噬的分子机制中占据重要地位。骨骼肌急性钝挫伤后,自噬相关基因 atg7、atg10、atg12、atg16L1 转录水平和自噬相关蛋白 LC3-II、P62 表达水平上调,提高自噬活性,有利于加快受损骨骼肌修复进程^[52]。也有研究报道,运动性骨骼肌损伤的过程中可诱导骨骼肌细胞自噬现象,经检测发现运动组的细胞内 Omi/HtrA2 和 Beclin1 蛋白一过性升高, Hax-1 一过性降低,骨骼肌修复时可能有 Omi/HtrA2 通过下游 Hax-1-Beclin1 途径参与细胞自噬^[53]。

推拿可通过调控自噬相关基因和蛋白以促进细胞自噬,加快细胞新陈代谢,维持骨骼肌细胞微环

境,对损伤骨骼肌的修复与再生有积极作用。有学者为研究推拿对 SD 大鼠腓肠肌急性钝挫伤的修复过程中细胞自噬相关因子的影响,用 Western blot 检测各组大鼠腓肠肌的 LC3、Beclin-2 同源结构域蛋白 Beclin1、泛素结合蛋白 P62 表达水平,发现在同一个取材时间点,与模型组比较,治疗组的 LC3(II/I)、Beclin1 显著升高、P62 显著降低,可认为推拿能提高肌细胞中的 LC3、Beclin1 表达,降低 P62 表达水平,提高组织细胞自噬活性,促进其自主降解和清除损伤的细胞质,从而加速受损组织的修复^[42,54]。

5 结语

推拿治疗骨骼肌损伤的分子生物学机制,可归纳为干预调控肌卫星细胞、多种细胞生长因子和炎症因子、多条信号通路、细胞自噬。当前,针对推拿治疗骨骼肌损伤的生物分子机制研究涉及多方面、多系统,但每一种干预分子机制都不是单独存在的,而是由多种细胞因子、信号通路或细胞微环境共同参与调控,相互联系,密切相关。但目前为止,推拿治疗骨骼肌损伤相关研究中仍有以下 3 个方面不足:一是推拿治疗骨骼肌损伤的基础试验研究中关于信号通路的报道仍有不足,如经典 Wnt 通路以及其他氧化应激相关通路等已有诸多实验证明参与了骨骼肌修复的进程,这可为推拿治疗骨骼肌损伤的机制研究提供新思路;二是大多基础研究仅从单个影响因素方面来探讨其作用机制,如推拿对炎症因子或肌卫星细胞影响,而多层面相互关系如肌卫星细胞与信号通路、细胞自噬与肌卫星细胞等有待深入研究;三是推拿治疗骨骼肌损伤的相关基础实验研究较多而临床研究较少,而推拿作为中医传统治疗手段之一,在临床治疗中运用甚多,尤其对肌肉骨骼疾病疗效显著^[55-56],但相比针灸,推拿治疗骨骼肌损伤相关疾病的临床研究仍然相对较少。因此,无论是基础研究还是临床研究,推拿修复骨骼肌损伤的相关机制仍可从很多方面进行深入挖掘,这不仅为临床诊疗骨骼肌损伤提供有力的理论依据,并且对推拿在临床的推广运用具有重要意义与价值。

参考文献

- [1] 刘明晶.研究骨骼肌损伤的病理进程及治疗措施[J].中国医药指南,2016,14(32):24-25.

- [2] 黄世标,吕 赞.推拿按摩对于运动损伤的作用研究[J].当代体育科技,2021,11(28):31-33.
- [3] SCHMIDT M, SCHÜLER S C, HÜTTNER S S, et al. Adult stem cells at work: Regenerating skeletal muscle[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2019, 76(13): 2559-2570.
- [4] CHEN B D, SHAN T Z. The role of satellite and other functional cell types in muscle repair and regeneration[J]. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 2019, 40(1): 1-8.
- [5] DUMONT N A, BENTZINGER C F, SINCENNES M C, et al. Satellite cells and skeletal muscle regeneration[J]. *Comprehensive Physiology*, 2015, 5(3): 1027-1059.
- [6] SHIRAKAWA T, TOYONO T, INOUE A, et al. Factors regulating or regulated by myogenic regulatory factors in skeletal muscle stem cells[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1493.
- [7] BAIG M H, AHMAD K, MOON J S, et al. Myostatin and its regulation: A comprehensive review of myostatin inhibiting strategies[J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 876078.
- [8] SANCHEZ-MUÑOZ A, GUITART M, RODRÍGUEZ D A, et al. Deficient muscle regeneration potential in sarcopenic COPD patients: Role of satellite cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(4): 3083-3098.
- [9] 孔亚敏,严隽陶,马丙祥,等.推拿手法干预坐骨神经损伤模型大鼠 MyoD 表达及肌卫星细胞的增殖与分化[J].中国组织工程研究, 2022,26(8):1160-1166.
- [10] HUNT E R, CONFIDES A L, ABSHIRE S M, et al. Massage increases satellite cell number independent of the age-associated alterations in sarcolemma permeability[J]. *Physiological Reports*, 2019, 7(17): e14200.
- [11] 马 翔,唐成林,赵丹丹,等.推拿对失神经肌萎缩大鼠肌特异性 microRNA 和肌卫星细胞增殖分化相关因子的影响[J].中国康复理论与实践,2020,26(11):1297-1304.
- [12] ITOH N, ORNITZ D M. Fibroblast growth factors: From molecular evolution to roles in development, metabolism and disease[J]. *Journal of Biochemistry*, 2011, 149(2): 121-130.
- [13] SEIWERTH S, RUCMAN R, TURKOVIC B, et al. BPC 157 and standard angiogenic growth factors gastrointestinal tract healing, lessons from tendon, ligament, muscle and bone healing[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2018, 24(18): 1972-1989.
- [14] A X L, A C W, A J X, et al. Fibroblast growth factors, old kids on the new block[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2016, 53: 155-167.
- [15] HU C, AYAN B, CHIANG G, et al. Comparative effects of basic fibroblast growth factor delivery or voluntary exercise on muscle regeneration after volumetric muscle loss [J]. *Bioengineering*, 2022, 9(1): 37.
- [16] 陈 功,莫伟彬,李国峰.罗汉果黄酮干预运动大鼠骨骼肌 FLK-1 及 BFGF 表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(1): 45-48.
- [17] SHI H X, XIE H H, ZHAO Y, et al. Myoprotective effects of bFGF on skeletal muscle injury in pressure-related deep tissue injury in rats[J]. *Burns & Trauma*, 2016, 4: 26.
- [18] 孔亚敏,严隽陶.推拿联合跑轮训练对大鼠骨骼肌失神经后碱性成纤维细胞生长因子表达的实验探究[J].按摩与康复医学, 2019,10(11):52-55,58.
- [19] SUN K T, CHEUNG K K, AU S W N, et al. Overexpression of mechano-growth factor modulates inflammatory cytokine expression and macrophage resolution in skeletal muscle injury[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 999.
- [20] SONG Y H, SONG J L, DELAFONTAINE P, et al. The therapeutic potential of IGF-1 in skeletal muscle repair[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2013, 24(6): 310-319.
- [21] JOANNE, TONKIN. Monocyte/macrophage-derived IGF-1 orchestrates murine skeletal muscle regeneration and modulates autocrine polarization[J]. *Molecular Therapy*, 2015, 23(7): 1189-1200.
- [22] NAGASAO J, FUKASAWA H, YOSHIOKA K, et al. Research note: Expression of IGF-1 and IGF-1 receptor proteins in skeletal muscle fiber types in chickens with hepatic fibrosis[J]. *Poultry Science*, 2022, 101(10): 102045.
- [23] APEL P J, MA J J, CALLAHAN M, et al. Effect of locally delivered IGF-1 on nerve regeneration during aging: An experimental study in rats[J]. *Muscle & Nerve*, 2010, 41(3): 335-341.
- [24] SUBRAMANIAN I V, FERNANDES B C A, ROBINSON T, et al. AAV-2-mediated expression of IGF-1 in skeletal myoblasts stimulates angiogenesis and cell survival[J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2009, 2(1): 81-92.
- [25] 向 勇,王春林,董有康,等.柔和手法对兔骨骼肌慢性损伤修复过程中生长因子的影响[J].河南中医,2018,38(7):1016-1019.
- [26] DELANEY K, KASPRZYCKA P, CIEMERYCH M A, et al. The role of TGF- β 1 during skeletal muscle regeneration[J]. *Cell Biology International*, 2017, 41(7): 706-715.
- [27] 陈海南,卢 园,杨 舟,等.小鱼际滚法对骨骼肌钝性损伤家兔生长分化因子 8 与 F-肌动蛋白的影响[J].环球中医药,2022,15(2):205-210.
- [28] HUMPHREY J D. Constrained mixture models of soft tissue growth and remodeling—twenty years after[J]. *Journal of Elasticity*, 2021, 145(1): 49-75.
- [29] LING M F, LAI X M, QUAN L L, et al. Knockdown of VEGFB/VEGFR1 signaling promotes white adipose tissue browning and skeletal muscle development[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(14): 7524.
- [30] GIANNI-BARRERA R, TRANI M, FONTANELLAZ C, et al. VEGF over-expression in skeletal muscle induces angiogenesis by intussusception rather than sprouting[J]. *Angiogenesis*, 2013, 16(1): 123-136.
- [31] GORSKI T, DE BOCK K. Metabolic regulation of exercise-in-

- duced angiogenesis[J]. *Vascular Biology*, 2019, 1(1): H1-H8.
- [32] ANDRZEJEWSKI W, KASSOLIK K, KOBIERZYCKI C, et al. Increased skeletal muscle expression of VEGF induced by massage and exercise[J]. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2015, 53(2): 145-151.
- [33] KLINGLER W, JURKAT-ROTT K, LEHMANN-HORN F, et al. The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies*, 2012, 31(3): 184-195.
- [34] HUNT E R, CONFIDES A L, ABSHIRE S M, et al. Massage increases satellite cell number independent of the age-associated alterations in sarcolemma permeability[J]. *Physiological Reports*, 2019, 7(17): e14200.
- [35] 吴安林,艾珏萍,谢秀惠,等.推拿对骨骼肌损伤组织机化期 TGF- β 1、IL-6 及 TNF- α 的影响[J].*湖南中医杂志*,2020,36(2):136-138.
- [36] 宋思琦. Notch/CollagenV/CalcR 轴在推拿干预 EIMD 肌肉干细胞微环境的作用研究[D].成都:成都体育学院,2020.
- [37] TIAN Y, WANG T S, BU H, et al. Role of exosomal miR-223 in chronic skeletal muscle inflammation [J]. *Orthopaedic Surgery*, 2022, 14(4): 644-651.
- [38] NARA H, WATANABE R. Anti-inflammatory effect of muscle-derived interleukin-6 and its involvement in lipid metabolism[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(18): 9889.
- [39] WÄHLIN-LARSSON B, WILKINSON D J, STRANDBERG E, et al. Mechanistic links underlying the impact of C-reactive protein on muscle mass in elderly[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 44(1): 267-278.
- [40] LINYUAN, PAN. Inflammation and sarcopenia: A focus on circulating inflammatory cytokines [J]. *Experimental Gerontology*, 2021, 154: 111544.
- [41] CAMILLA S L, TUTTLE. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Research Reviews*, 2020, 64: 101185.
- [42] 罗 翱,唐成林,黄思琴,等.推拿对骨骼肌急性钝挫伤模型大鼠炎症、氧化应激及细胞自噬相关因子的影响[J].*中华物理医学与康复杂志*,2018,40(6):407-413.
- [43] 杨之雪,朱正威,贺 舟,等.推拿联合跑台训练对急性骨骼肌损伤大鼠肌蛋白代谢相关因子的影响[J].*中华物理医学与康复杂志*,2020,42(5):385-391.
- [44] 管华宗.中医 揉法样刺激对三维人骨骼肌细胞力学效应的机制研究[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [45] 卢 园,陈海南,杨 舟,等.小鱼际滚法对兔骨骼肌急性钝挫伤组织机化期 GDF-8/Smad2 通路的影响[J].*湖南中医药大学学报*, 2021,41(9):1345-1349.
- [46] 赵 娜,张 玮,庞 赓,等.基于 TGF- β 1/CTGF 作用途径探讨推拿干预骨骼肌纤维化的作用机制[J].*辽宁中医杂志*,2016,43(12): 2539-2541.
- [47] BAGHDADI M B, CASTEL D, MACHADO L, et al. Reciprocal signalling by Notch-Collagen V-CALCR retains muscle stem cells in their niche[J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 714-718.
- [48] WELLE S L. Myostatin and muscle fiber size: Focus on Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood and Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2009, 296(6): C1245-C1247.
- [49] NICOLAS F, PETER S Z. Coordinated action of Axin1 and Axin2 suppresses β -catenin to regulate muscle stem cell function[J]. *Cellular Signalling*, 2015, 27(8): 1652-1665.
- [50] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in human diseases[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(16): 1564-1576.
- [51] 丁 宇,王彦丰,左夏林,等.人类细胞自噬研究的起源及细胞自噬的分子机制[J].*国际老年医学杂志*,2022,43(1):98-101,114.
- [52] 罗 翱,唐成林,黄思琴,等.骨骼肌急性钝挫伤修复过程中自噬相关因子的表达变化[J].*中国应用生理学杂志*,2018,34(2):97-101,114,193.
- [53] 张 欣,尚画雨,王瑞元. Omi/HtrA2 介导的细胞自噬在运动性骨骼肌损伤中的作用[J].*西安体育学院学报*,2022,39(1):104-111.
- [54] 罗 翱. 推拿对骨骼肌钝挫伤大鼠细胞自噬及凋亡相关因子的影响[D].重庆:重庆医科大学,2018.
- [55] 吴邦宪,刘启华,唐宏亮,等.四步推拿法治疗慢性腰肌劳损 36 例的临床观察[J].*右江民族医学院学报*,2021,43(6):782-784,796.
- [56] ZHOU X, YANG J, MA Q Y, et al. The effectiveness of Tuina in managing chronic non-specific low back pain: A protocol of a multicenter international randomized controlled trial[J]. *Medicine*, 2022, 101(7): e28883.

(本文编辑 匡静之)