

DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2024.07.23

近5年推拿修复骨骼肌损伤的作用机制研究进展*

商蔚然^{1,2},李华南^{1,3},李进阳^{1,2},王金贵^{1,3},赵娜¹

(1.天津中医药大学第一附属医院,国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300193;2.天津中医药大学研究生院,天津 301617;3.国家中医药管理局推拿手法生物效应三级实验室,天津 300193)

摘要: 牵拉伤、钝挫伤以及失神经支配损伤等常见损伤都可以造成骨骼肌的损害,若修复不完全则容易形成瘢痕,影响肌肉功能。骨骼肌损伤在中医学中属于“筋伤”的范畴,推拿作为传统治疗筋伤病的重要方式之一,在治疗骨骼肌损伤中有广泛的应用。近些年逐渐开展了关于推拿修复骨骼肌损伤机制的研究,通过文献总结,发现推拿可通过磷脂酰肌醇激酶(PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、Notch、Wnt及过氧化物酶体增殖因子活化受体(PPAR)信号通路对骨骼肌的修复产生影响。推拿以肌卫星细胞为重点,通过促进如成肌调节因子(MRFs)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等正向调节因子的表达,抑制如转化生长因子- β (TGF- β)、生长分化因子-8(GDF-8)、结缔组织生长因子(CTGF)等负向调节因子的表达,以及下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)等炎性因子的浓度,来发挥促进肌纤维重塑、防止细胞外基质过度沉积、减轻炎症反应以及减缓骨骼肌纤维化的作用。除此之外,推拿还可以通过促进细胞合理自噬、修复细胞膜、调节氧化应激及脂肪代谢等反应促进组织修复。本文聚焦于推拿修复骨骼肌损伤的机制,以期为进一步研究提供参考。

关键词: 骨骼肌损伤;推拿;修复;作用机制

中图分类号: R244.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-1519(2024)07-0939-06

骨骼肌损伤是临床常见的损伤性疾病,直接创伤及间接损伤(如缺血和神经功能障碍)都可以造成骨骼肌的损害^[1],比较常见的原因是牵拉伤、钝挫伤以及失神经支配损伤。虽然致病因素不同,但是骨骼肌受损的修复过程是相似的,可分为损伤期、修复期及重塑期3个阶段,主要包括肌纤维的再生及结缔组织重塑^[2-3]。损伤期主要是骨骼肌的破坏产生炎症反应,引发多种趋化因子及炎症因子水平上升,激活磷脂酰肌醇激酶(PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等经典信号通路促进肌肉修复。坏死的组织碎片被巨噬细胞吞噬,修复期中以肌卫星细胞(MSCs)的增殖活化为主,通过多种肌肉生长信号分子,引导肌肉干细胞定向迁移分化,形成肌纤维与原有组织相融合。重塑期与肌肉纤维化关系密切,主要是再生纤维的成熟。在这个阶段中成纤维

细胞的过度反应增生会导致纤维瘢痕的形成,发生纤维化。骨骼肌损伤后各阶段重叠交错,互相联系,共同进行骨骼肌的再生修复。

骨骼肌损伤在中医学中属于“筋伤”的范畴,主因局部气血阻滞,脉络不通,筋脉痹阻,筋肉失于濡养而导致经筋结聚。“按其经络以通郁闭之气,摩其壅聚以散瘀结之肿”,推拿具有疏通经络气血的作用,近些年广泛开展了推拿干预修复骨骼肌损伤的生物学机制研究。本文聚焦于推拿治疗骨骼肌损伤的修复机制,以期为进一步探讨研究提供参考。

1 对MSCs的影响

MSCs是一种成体骨骼肌细胞成肌分化的唯一干细胞^[4],其位于基底膜和肌纤维质膜外,在肌肉组织正常时处于静息状态。一旦肌肉组织细胞受到损伤,在各种炎性因子、趋化因子及生长因子的影响下,MSCs即被激活。MSCs通过增殖及进一步地分化、增长与周围的骨骼肌细胞相融合,是受损骨骼肌再生修复的前提条件与核心环节。而配对核转录因子7(Pax7)是MSCs的特异性分子标志物,可以反映MSCs的数量及维持其功能,还可以通过调节成肌调节因子(MRFs)调节成肌细胞增殖分化能力,对骨骼肌再生起到关键性调控作用^[5-6]。王志强等^[7]在

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81973971)。

作者简介: 商蔚然(1995-),女,博士研究生在读,研究方向为推拿治疗骨伤疾病的临床与基础研究。

通讯作者: 赵娜, E-mail: doctorzhaona@126.com。

引用格式: 商蔚然,李华南,李进阳,等.近5年推拿修复骨骼肌损伤的作用机制研究进展[J].天津中医药,2024,41(7):939-944.

对劳损的家兔骨骼肌推拿干预后发现推拿手法可改善劳损肌肉高肌张力状态,促进 MSCs 的激活,使 MSCs 增殖活跃,促进损伤后的肌肉修复。有研究^[8-9]通过对实验鼠骨骼肌受损部位进行模拟按摩操作,结果发现按摩干预后 Pax7 的表达显著上升,肌纤维横截面面积增加,提示在接受按摩的肌肉中有数量更高的卫星细胞及更为丰厚的肌纤维,证明了按摩可以增强肌肉再生过程中肌原纤维的合成,促进肌纤维的形成。除此之外,Hunt 等^[10]通过模拟推拿手法操作,发现按摩也可以使健康骨骼肌中的 Pax7 细胞数量显著升高,说明推拿在提高肌肉干细胞的数量以及改善健康骨骼肌储备功能中都存在一定的潜在影响。

2 对细胞因子的影响

2.1 生长因子 骨骼肌受损后,有大量生长因子参与组织的再生修复。这些生长因子不仅可直接作用于 MSCs,还可以激活相关信号通路间接激活 MSCs,影响着 MSCs 的增殖分化。而且其对细胞外基质(ECM)也有一定的影响,与骨骼肌纤维化的发生密切相关。

胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是在 MSCs 增殖和终末分化中重要的调节因子,并且可以促进肌蛋白合成并抑制其分解,影响肌蛋白代谢,是肌肉正向调节信号,有利于肌细胞的增殖和骨骼肌质量的增加。而且 IGF-1 具有调节骨骼肌炎症、抑制胶原蛋白表达的作用,可以在一定程度上抑制骨骼肌纤维化,在肌肉重塑中起到重要作用。李应志等^[11]通过对家兔急性钝挫伤进行早期手法干预,发现推拿有助于肌组织内 IGF-1 mRNA 的表达,对肌原纤维的形成有明显的帮助。而且在肌肉失神经损伤方面,孔亚敏等^[12]发现推拿振法可刺激 IGF-1 的分泌及表达,激活 MSCs 促进肌肉周围神经损伤后修复。并且有研究^[13]指出手法联合跑轮训练对失神经萎缩大鼠肌肉中的 IGF-1 表达及 MSCs 增殖有明显促进作用。

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种神经营养因子,可以诱导多种细胞的增殖与分化。而且在骨骼肌受损后,bFGF 可汇聚巨噬细胞,影响纤维细胞生长,促进细胞分裂,参与炎症反应及创伤修复,具有帮助肌肉组织再生修复及预防蛋白沉积的多重作用。Ratejczak 等^[14]发现按摩可以调节 bFGF 表达影响骨骼肌修复,而且有研究^[15]指出推拿联合主动运动能够增加失神经骨骼肌 bFGF 的分泌,调节微循环,延缓萎缩并促进受损部位骨骼肌再生。

神经生长因子(NGF)主要表达于成肌细胞增殖、分化期,在成肌细胞融合为肌管后中止,其增殖作用较 bFGF 弱。向勇等^[16]通过研究表明在骨骼肌慢性损伤中,柔和类手法治疗可以使 bFGF、NGF、IGF-1 的表达升高,在一定程度上促进 MSCs 增殖、分化,帮助受损骨骼肌的修复。还有一些生长因子可以作用于 ECM,使 ECM 产生过度的沉积及组织结构的变化,发生骨骼肌纤维化,妨碍骨骼肌再生修复。

在 ECM 沉积中,转化生长因子- β (TGF- β)是最为重要的促进剂,其不仅具有分泌 ECM 蛋白并抑制其降解的作用,还能抑制多种蛋白降解酶的合成,并且在促进细胞外基质和胶原的形成方面扮演着重要角色。TGF- β 可干扰肌纤维的再生及收缩功能的恢复,过度分泌的 TGF- β 1 会导致 ECM 沉积,不利于新生肌小管的融合,加速骨骼肌纤维化进程,阻碍肌纤维的再生而形成瘢痕^[17]。生长分化因子-8(GDF-8)是 TGF- β 超家族中重要成员,又称为肌肉生长抑制素(MSTN),是肌肉生长的重要负性调节因子,影响着成肌细胞和卫星细胞的增殖分化。Smad 蛋白家族是 TGF- β 信号细胞内转导者,具有抑制成熟个体骨骼肌生长的作用。卢园等^[18]通过小鱼际滚法干预兔骨骼肌急性钝挫伤后组织机化期,发现其可以通过抑制 GDF-8/Smad2 通路延缓组织纤维化,促进骨骼肌细胞生长。Zhao 等^[19]发现推拿联合电针治疗可以通过下调 TGF- β /Smad 通路相关蛋白有效减轻骨骼肌损伤后纤维化程度。

结缔组织生长因子(CTGF)具有诱导成肌细胞横向分化及诱导多种细胞外基质合成的能力,与损伤后肌组织的纤维化密切相关^[20]。而纤连蛋白(FN)是一种非胶原糖蛋白,其含量随着肌肉损伤而显著增加^[21],FN 的过量分泌可以造成骨骼肌纤维化,形成瘢痕组织。艾珏萍等^[22]通过研究推断小鱼际滚法可通过抑制 FN-1、CTGF-1 蛋白的表达,减少肌成纤维细胞的增生,抑制瘢痕组织形成。有研究^[23]显示手法治疗结合休息可以减轻劳损骨骼肌组织细胞外基质 FN 的水平,对恢复骨架形态产生有利影响。

2.2 成肌调节因子(MRFs) MSCs 的生肌能力受到 MRFs 的调控,在骨骼肌损伤后,可先后引起 MRFs 中生肌因子-5(Myf-5)、成肌分化抗原(Myod)和肌细胞生成素(Myog)的表达增加。在 MRFs 家族中,Myod 对刺激成肌细胞增殖起到了决定性作用,可以直接反映 MSCs 增殖活性和骨骼肌再生能力^[24-25]。

在肌肉急性损伤后,研究^[26]发现手法按摩干预能够促进 MRFs 相关蛋白的表达,参与诱导成肌细胞的增殖分化,对骨骼肌起到修复再生作用。在肌肉失神经萎缩方面,有研究^[9,12]指出推拿可能通过上调 MyoD/MyoG 的表达,激活 MSCs 大量增殖分化,延缓失神经肌萎缩。卢裕强等^[27]也通过试验证实了推拿手法可以通过改善成肌调节因子 Myf-5、Myogenin 的表达来延缓失神经支配后骨骼肌的萎缩。

2.3 与细胞外基质(ECM)相关因子 ECM 内含多种多糖、蛋白或蛋白聚糖,决定着结缔组织的特性,影响着细胞的增殖、分化、结构等,在创伤修复中起着重要作用。当其发生紊乱时,往往导致如纤维化等多种病理变化。除生长因子 TGF- β 外,基质金属蛋白酶(MMPs)/金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)的动态平衡也对 ECM 的合成与降解有一定的调节作用^[28]。庞赓等^[29]在对家兔进行骨骼肌钝挫伤造模后采用按揉手法干预受损骨骼肌,通过 HE 染色、Western Blot 及 qPCR 发现推拿可以通过提升 MMP-1/TIMP-1 的比值,有效缩短肌纤维修复过程,降低组织纤维化。

2.4 与细胞膜相关因子 除肌纤维损伤外,骨骼肌的再生能力与肌细胞膜的损伤程度也具有密切的关系。骨骼肌细胞膜的早期修复对于减轻炎症反应及减少裂解的肌细胞数目意义重大。肌细胞膜损伤后,胞外的 Ca^{2+} 快速地内流,通过 Ca^{2+} 的囊泡胞吐作用来完成膜修复。Dysferlin 是囊泡融合蛋白 ferlin 家族的一个成员,是触发囊泡融合的 Ca^{2+} 感受器,与细胞膜损伤修复密切相关。郭全虎等^[30]研究发现超早期推拿可以增加骨骼肌钝挫伤模型大鼠腓肠肌中 Dysferlin 的表达,通过 Dysferlin 及与其他膜修复相关蛋白的协同作用,促进破裂肌细胞膜的修复,对骨骼肌钝挫伤的恢复起到积极作用。

2.5 炎症因子 过度的炎症反应容易导致组织的损伤,而炎症反应的发生发展往往由炎症因子所介导。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)作为促炎细胞因子,其含量与骨骼肌损伤程度呈正相关。TNF- α 作为最重要的炎症因子之一,其不仅本身促进炎症的发生发展,还能够诱导其他炎症因子的表达,激活相关炎症细胞促进氧自由基等的释放,加重损伤。除此之外,TNF- α 还能够影响内皮细胞的通透性造成损伤局部的缺血甚至是血栓。而 IL-6 作为一种多功能炎症细胞因子,也具备激活血管内皮细胞与炎症细胞的功能,可以促进炎症反应

及毒性作用,并能够在一定程度上抑制吞噬细胞功能,加重炎症程度。陈海南等^[31]发现小鱼际揉法可以通过改善局部的血液循环抑制 IL-6 的表达,减缓炎症反应,为肌肉的再生恢复提供更好的生理环境。吴安林等^[32]研究也显示了小鱼际揉法可调节 TNF- α 、IL-6 的释放,减轻炎性反应对组织的进一步损害,提高骨骼肌的修复质量。

综上所述,推拿可通过影响多种生长因子、成肌调节因子、炎症因子以及与细胞外基质或细胞膜相关因子的表达,正向调节骨骼肌的再生,并抑制纤维化的发生,为肌肉组织的恢复创造了良好的内环境。

3 对自噬的影响

自噬是细胞为了适应环境而进行的自我消化与降解,可以维持微环境的稳定。在损伤骨骼肌修复再生过程中,自噬也发挥着重要影响^[33]。自噬过程中,受损的蛋白质、细胞器等物质可被降解为氨基酸、核苷等释放至细胞质中循环利用^[34]。合理的细胞自噬可为肌纤维的再生提供底物,但是过度自噬反而会对骨骼肌产生不利影响。研究发现,上调自噬相关因子苜蓿素-1(Beclin-1)与微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)可以促进细胞合理自噬^[35]。安荟羽等^[36]研究显示在失神经骨骼肌萎缩的大鼠中进行推拿干预,可有效上调 Beclin-1、LC3 mRNA 的表达,提示推拿能够促进细胞的自噬活性,清除损伤细胞器和蛋白质,为肌纤维再生提供一定的合成底物和能量。

4 对细胞信号通路的影响

在骨骼肌损伤后修复中,相关的蛋白、炎症因子、再生调节因子等介入并参与修复,而信号通路可以激活它们使其启动并发挥转导作用^[37]。

4.1 PI3K 通路 PI3K/Akt/mTOR 信号通路被认为是激活 MSCs 增殖的重要信号通路之一,可以调控相关蛋白的合成以及 MSCs 的增殖、生长、分化^[38]。骨骼肌发生损伤时,炎症反应刺激下会释放相关生长因子激活 PI3K,经过一系列反应后使 Akt 发生磷酸化,从而抑制肌蛋白降解、促进肌蛋白合成,恢复肌细胞增殖与凋亡的平衡状态。mTOR 作为 Akt 下游的主要靶蛋白,可磷酸化其下游靶物来调节细胞的凋亡与增殖,参与蛋白的合成,调控 MSCs 的增殖分化。袁兰英^[39]通过研究发现在兔颈部慢性静力性损伤中,理筋手法可通过 IGF-1 激活 PI3K/Akt/mTOR/信号通路,使成肌细胞发生迁移、分化、融合,促进肌管的修复。

4.2 MAPK 通路 MAPK 途径与细胞增殖、分化、代谢等生理活动密切相关。在骨骼肌修复中,激活 MAPK 信号通路可以诱导局部组织蛋白质合成,防止细胞凋亡,具有调控骨骼肌损伤修复,促进细胞增殖的作用。贺舟等^[26]对腓肠肌急性损伤大鼠进行揉法按摩,观察 HE 染色、逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)及 Western Blot 发现按摩可以通过 MAPK/MEK 信号通路诱导 MSCs 增殖。

4.3 Notch 通路 MSCs 除再生修复功能之外,还有较强的自我更新能力,在再生过程中也会自我更新,而这种能力是维持骨骼肌持续再生修复的根本保证。Notch 信号可以调节多种组织干细胞,参与了 MSCs 自我更新及维持肌肉细胞的微环境。在微环境的维持中,COLV 也被证明是 MSCs 微环境的关键成分。Notch 可调控 MSCs 微环境中的 COLV 表达,而 COLV 与 MSCs 的相互作用是由 CalcR 介导的。Notch/CollagenV/CalcR 信号轴对维持 MSCs 的微环境和自我更新至关重要。研究^[40]认为 Notch 信号是干细胞静止的关键调节因子,由 MSCs 产生的 COLV 是静止生态位的关键组成部分。相关研究^[41]表明,在长期大负荷运动大鼠中,推拿可通过激活 Notch 信号促进 MSCs 的自我更新。

4.4 Wnt 通路 骨骼肌损伤再生中,Wnt 信号通路被激活,可引起 Myf-5 的早期表达,之后接连促进 MyoD 和 MyoG 的表达,以修复受损骨骼肌。推拿可以通过激活 Wnt 信号通路激活 MRFs^[42],促进骨骼肌再生修复,但是有研究指出 Wnt 信号通路的激活虽然有利于促进成肌分化和肌管融合,但是时间过早或过长,反而会加重骨骼肌纤维化,抑制骨骼肌再生^[43]。

4.5 PPAR 通路 骨骼肌受损后,其氧化应激以及脂肪代谢都会失常,加重炎症反应,影响骨骼肌的再生与修复。在氧化应激方面,骨骼肌损伤后氧化应激因子高水平表达^[44],各种脂质过氧化标志物增加。这既影响了细胞膜的流动性和功能,又影响了蛋白结构使蛋白失活,并加重了炎症反应,使骨骼肌细胞代谢紊乱而产生氧化应激损伤。在脂肪代谢方面,骨骼肌可调节糖脂代谢,骨骼肌损伤后细胞发生脂质代谢异常,往往造成脂肪沉积影响骨骼肌的生理功能。MSCs 除了具有转化为骨骼肌成肌细胞的能力外,还具有分化为脂肪细胞的能力^[45]。PPAR 通路炎症与脂肪代谢相关,可以通过脂肪酸结合蛋白(FABP)家族蛋白参与脂质代谢^[46-48],降低 FABP4

可减轻炎症^[49],并且 PPAR 受体在维持细胞内活性氧平衡中有重要作用^[50]。白细胞分化抗原 36(CD36)指一种参与磷脂膜脂质过氧化物清除的糖蛋白,其表达会随着氧化应激状态的改善而降低。Zhao 等^[51]通过蛋白组学筛选出中医滚法样刺激调控受损骨骼肌损伤状态的主要蛋白,发现中医滚法样刺激可以通过 PPAR 通路参与调节氧化应激及脂肪代谢,改善炎症反应,减轻骨骼肌受损状态。

综上所述,推拿治疗骨骼肌损伤的信号传导,仍以 MSCs 为重点,通过多条通路参与调控。推拿手法可激活 PI3K、MAPK 信号通路促进 MSCs 的增殖分化,并且通过 Notch 信号通路调控 MSCs 的自我更新。在 Wnt 信号通路中,手法操作可促进 MRFs 的表达促进骨骼肌细胞生长。除此之外,手法操作还能够抑制 PPAR 通路减轻氧化应激反应,改善局部炎症状态,从而促进骨骼肌的修复与再生。

5 小结

综上所述,推拿可通过多种信号通路修复骨骼肌损伤,以 MSCs 的激活、增殖、分化为前提与重点,而且推拿手法可以提高 MSCs 的自我更新能力及健康骨骼肌中 MSCs 的储备能力。推拿手法可通过上调 MRFs 及多种生长因子如 IGF-1、bFGF、NGF 对 MSCs 进行正向调节,促进肌纤维的重塑;并且可以抑制 TGF- β 、GDF-8、CTGF、FN 的表达,调控 MMPs/TIMPs 的比例,防止 ECM 的过度沉积及组织结构的改变,减缓骨骼肌纤维化的发生。除此之外,推拿还可以通过促进细胞合理自噬、修复受损细胞膜、减轻炎症反应、调节氧化应激及脂肪代谢等改善受损部位的生理环境,促进组织修复。

推拿手法是在损伤的组织中将力学信号转换为化学信号进行信号转导,但是针对推拿修复受损骨骼肌,目前对相关术式及手法刺激量等内容研究仍有所欠缺,而且缺乏对最佳干预时期的研究探讨,并且临床基础研究远远多于临床应用研究。另外,在目前的基础研究中,对于推拿干预的启动点和准确靶点的认识仍不明朗。因此,进一步深入系统地探索推拿的调控机制、应用时机及量效关系,对促进中医传统推拿技术更好地应用于骨骼肌损伤的临床治疗有重要意义。

参考文献:

- [1] LAI S, PANARESE A, LAWRENCE R, et al. A murine model of robotic training to evaluate skeletal muscle recovery after injury[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2017, 49(4): 840-847.
- [2] LI N, BAI R F, LI C, et al. Insight into molecular profile changes

- after skeletal muscle contusion using microarray and bioinformatics analyses[J]. Bioscience Reports, 2021, 41(1): BSR20203699.
- [3] 杨宁, 黄涛, 刘晓然, 等. 骨骼肌拉伤恢复进程中纤维化因子的变化[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2667-2674.
- [4] 吴安林, 叶平, 谢娇, 等. 推拿对骨骼肌损伤修复相关生长因子影响研究进展[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 548-552.
- [5] 林致辉, 周庆莹, 王梦妮, 等. 小建中汤对运动性疲劳小鼠骨骼肌 AMPK/PGC1- α 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 73-78.
- [6] JIANG B, YANG Y J, DANG W Z, et al. Astragaloside IV reverses simvastatin-induced skeletal muscle injury by activating the AMPK-PGC-1 α signalling pathway[J]. Phytotherapy Research, 2020, 34(5): 1175-1184.
- [7] 王志强, 毛忠清, 窦思东, 等. 手法对颈椎病家兔骨骼肌卫星细胞影响的观察[J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(12): 27-29.
- [8] MILLER B F, HAMILTON K L, MAJEED Z R, et al. Enhanced skeletal muscle regrowth and remodelling in massaged and contralateral non-massaged hindlimb[J]. The Journal of Physiology, 2018, 596(1): 83-103.
- [9] 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.
- [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] 李应志, 张吉, 王春林. 家兔骨骼肌急性钝挫伤早期推拿干预的实验研究[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(5): 1-5.
- [12] 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.
- [13] 马颖, 严隽陶, 马书杰, 等. 推拿联合跑轮训练对大鼠失神经骨骼肌萎缩的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(5): 530-534.
- [14] RATAJCZAK-WIELGOMAS K, KASSOLIK K, GRZEGRZOLKA J, et al. Effects of massage on the expression of proangiogenic markers in rat skin[J]. Folia Histochemica et Cytobiologica, 2018, 1(2): 83-91.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] ZHAO N, LIU B, LIU S W, et al. The combination of electroacupuncture and massage therapy alleviates myofibroblast transdifferentiation and extracellular matrix production in blunt trauma-induced skeletal muscle fibrosis[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2021, 2021: 5543468.
- [20] 徐周, 殷继超, 胡兴律, 等. 针刺治疗骨骼肌损伤分子生物学机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 192-196.
- [21] BENTZINGER C F, WANG Y X, VON MALTZAHN J, et al. Fibronectin regulates Wnt7a signaling and satellite cell expansion[J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(1): 75-87.
- [22] 艾珏萍, 罗婷, 吴安林, 等. 小鱼际滚法对组织机化期骨骼肌钝性损伤家兔 Fibronectin-1 与 CTGF-1 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(2): 204-208.
- [23] BARBE M F, PANIBATLA S T, HARRIS M Y, et al. Manual therapy with rest as a treatment for established inflammation and fibrosis in a rat model of repetitive strain injury[J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 755923.
- [24] YAMAMOTO M, LEGENDRE N P, BISWAS A A, et al. Loss of MyoD and Myf5 in skeletal muscle stem cells results in altered myogenic programming and failed regeneration[J]. Stem Cell Reports, 2018, 10(3): 956-969.
- [25] TSUKAMOTO S, SHIBASAKI A, NAKA A, et al. Lactate promotes myoblast differentiation and myotube hypertrophy via a pathway involving MyoD in vitro and enhances muscle regeneration *in vivo*[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3649.
- [26] 贺舟, 常青, 唐成林, 等. 大鼠骨骼肌急性损伤后早期运动训练和按摩对肌卫星细胞增殖相关因子的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(1): 49-54.
- [27] 卢裕强, 郭汝宝. 推拿手法对家兔骨骼肌失神经支配后成肌调节因子 Myf-5、Myogenin 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(12): 979-984.
- [28] ZHANG L, LI X, BI L J. Alterations of collagen-I, MMP-1 and TIMP-1 in the periodontal ligament of diabetic rats under mechanical stress[J]. Journal of Periodontal Research, 2011, 46(4): 448-455.
- [29] 庞赓, 李沙, 唐新月, 等. 推拿疗法对骨骼肌纤维化大鼠 MMP-1 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2): 209-214.
- [30] 郭全虎, 唐成林, 黄思琴, 等. 超早期推拿对骨骼肌急性钝挫伤模型大鼠肌细胞膜修复相关蛋白 dysferlin 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(2): 151-157.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] PAOLINI A, OMAIRI S, MITCHELL R, et al. Attenuation of autophagy impacts on muscle fibre development, starvation induced stress and fibre regeneration following acute injury[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 9062.
- [34] LI Y, JIANG J J, LIU W, et al. MicroRNA-378 promotes autophagy and inhibits apoptosis in skeletal muscle[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2018, 115(46): E10849-E10858.
- [35] 张涛, 林万隆, 高佳佳, 等. 推拿预防周围神经损伤后骨骼肌失神

- 经萎缩的机制研究进展[J].河北中医,2021,43(8):1397-1400.
- [36] 安荟羽,唐成林,黄思琴,等.推拿对失神经骨骼肌萎缩大鼠自噬相关因子 Beclin-1、液泡分选蛋白 34 和微管相关蛋白轻链3 的 mRNA 表达的影响[J].中国康复理论与实践,2019,25(2):184-191.
- [37] 吕欣,周达岸.PI3K/AKT 信号通路对骨骼肌再生的影响研究进展[J].中国运动医学杂志,2020,39(11):908-912.
- [38] 张安宁,罗雪林,黄思琴,等.PI3K/Akt/mTOR 信号通路在大鼠急性骨骼肌钝挫伤修复中的作用[J].中国运动医学杂志,2018,37(7):594-600.
- [39] 袁兰英.基于 PI3K/Akt/mTOR 研究理筋手法干预兔颈部慢性静力性损伤的作用机制[D].银川:宁夏医科大学,2022.
- [40] 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.
- [41] 靳松林.推拿经 Notch-Collagen V 促进长期大负荷运动大鼠 MSC 自我更新的效应机制[D].成都:成都体育学院,2022.
- [42] 穆昕.郑氏推拿干预 EIMD 模型对 MRFs 的影响研究[D].成都:成都体育学院,2020.
- [43] 刘晓光,陈佩杰,肖卫华.Wnt 信号通路在骨骼肌损伤修复过程中的作用及机制研究[J].生命的化学,2018,38(5):724-730.
- [44] GONZALEZ-FREIRE M,SEMBA R D,UBAIDA-MOHIEN C,et al. The Human Skeletal Muscle Proteome Project:a reappraisal of the current literature[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2017,8(1):5-18.
- [45] SCHUBERT M F,NOAH A C,BEDI A,et al. Reduced myogenic and increased adipogenic differentiation capacity of rotator cuff muscle stem cells[J]. The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume,2019,101(3):228-238.
- [46] KHROMOVA N V,PEREPELINA K I,IVANOVA O A,et al. R482L mutation of the LMNA gene affects dynamics of C2C12 myogenic differentiation and stimulates formation of intramuscular lipid droplets[J]. Biochemistry Biokhimiia,2019,84(3):241-249.
- [47] GUO L P,CUI H X,ZHAO G P,et al. Intramuscular preadipocytes impede differentiation and promote lipid deposition of muscle satellite cells in chickens[J]. BMC Genomics,2018,19(1):838.
- [48] GONG Y Q,YU Z H,GAO Y,et al. FABP4 inhibitors suppress inflammation and oxidative stress in murine and cell models of acute lung injury[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications,2018,496(4):1115-1121.
- [49] HU B F,LI Y J,GAO L,et al. Hepatic induction of fatty acid binding protein 4 plays a pathogenic role in sepsis in mice[J]. The American Journal of Pathology,2017,187(5):1059-1067.
- [50] TAKADA I,MAKISHIMA M. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and antagonists;a patent review (2014-present)[J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents,2020,30(1):1-13.
- [51] ZHAO L J,DONG B S,ZHANG H,et al. Intermittent pressure imitating rolling manipulation ameliorates injury in skeletal muscle cells through oxidative stress and lipid metabolism signalling pathways[J]. Gene,2021,778:145460.

(收稿日期:2024-02-03)

(本文编辑:马英,高杉)

Research progress on the mechanism of *tuina* in treating skeletal muscle injury in the past 5 years

SHANG Weiran^{1,2}, LI Huanan^{1,3}, LI Jinyang^{1,2}, WANG Jingui^{1,3}, ZHAO Na¹

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China; 2. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. The State Administration of Traditional Chinese Medicine Massage Biological Effect of Laboratory, Tianjin 300193, China)

Abstract: Common injuries such as traction, blunt trauma, and innervation injuries can cause damage to skeletal muscle. Incomplete repair is prone to scar formation, affecting muscle function. Skeletal muscle injury belongs to the category of “*jinshang*” in traditional Chinese medicine, and *tuina*, as one of the important ways of treating “*jinshang*”, is widely used in the treatment of skeletal muscle injury. In recent years, research on the mechanism of *tuina* in treating skeletal muscle injury has been widely conducted, and through the search of relevant literature, it is found that *tuina* can repair skeletal muscle injury through PI3K, MAPK, Notch, Wnt, and PPAR signaling pathways. Moreover, *tuina* focuses on muscle satellite cells, by promoting the expression of positive regulators such as myogenic regulatory factors, insulin-like growth factor, and basic fibroblast growth factor, inhibiting the expression of negative regulators such as transforming growth factor- β , growth differentiation factor-8, connective tissue growth factor, and downregulating the concentration of inflammatory factors such as tumor necrosis factor and interleukin-6, to promote muscle fiber remodeling, prevent excessive deposition of extracellular matrix, reduce inflammatory response and slow down skeletal muscle fibrosis. In addition, *tuina* can also promote tissue repair by promoting rational autophagy, repairing cell membranes, regulating oxidative stress, and fat metabolism. This article focuses on the repair mechanism of *tuina* in the treatment of skeletal muscle injury, to provide a reference for further research.

Keywords: skeletal muscle injury; *tuina*; repair regulation; mechanism