

# 推拿干预骨骼肌纤维化的细胞与分子机制研究进展\*

王兰兰, 杨程, 薛惠天, 孙梦龙, 彭亮<sup>△</sup>  
湖南中医药大学, 湖南长沙 410208

**[摘要]** 对近十年来推拿治疗骨骼肌纤维化的相关机制研究的文献进行整理分析,发现推拿直接影响细胞外基质的重构、肌成纤维细胞的活化,细胞外基质的分泌与合成,调节基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶组织抑制剂的比值(MMPs/TIMPs)和细胞外基质的降解,此外推拿还能调节细胞因子和生长因子的表达,减少细胞外基质的合成,为推拿治疗骨骼肌纤维化的基础研究和临床治疗提供思路。

**[关键词]** 骨骼肌纤维化;推拿;细胞外基质

**[中图分类号]** R244.0 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)11-0074-07

## Research Progress of Cellular and Molecular Mechanism of Massage Intervention in Skeletal Muscle Fibrosis

WANG Lanlan, YANG Cheng, XUE Huitian, SUN Menglong, PENG Liang<sup>△</sup>  
Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

**Abstract** By sorting out and analyzing the literature on the relevant mechanism studies of massage in the treatment of skeletal muscle fibrosis in the recent ten years, massage directly affects the remodeling of extracellular matrix and the activation of myofibroblasts, the secretion and synthesis of extracellular matrix, adjusts the ratios of MMPs/TIMPs, and the degradation of extracellular matrix, in addition, massage regulates the expressions of cytokines and growth factors, decreases the synthesis of extracellular matrix, which could provide the thinking for basic study and clinical treatment of massage in the treatment of skeletal muscle fibrosis.

**Keywords** skeletal muscle fibrosis; massage; extracellular matrix

骨骼肌是人体唯一可以由自主意识自由支配的重要组织,其功能与人们的日常活动密切相关。骨骼肌损伤患者通常会产生长时间疼痛、肌肉僵硬挛缩甚至萎缩,进而导致功能障碍甚至丧失运动能力。其中影响肌肉最佳愈合的主要障碍是纤维化<sup>[1]</sup>,纤维化的骨骼肌以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分过度积累为特征<sup>[2]</sup>,并且由于胶原沉积增强,肌肉僵硬以及挛缩限制了骨骼肌功能和活动性<sup>[3]</sup>和修复靶点的肌肉数量,影响了肌肉损伤后再生<sup>[4]</sup>。此外,纤维化增加了肌肉损伤的易感性,易发生再次损伤<sup>[5]</sup>。骨骼肌纤维化是急慢性损伤、衰老、肌肉萎缩性疾病的病理特征,目前临床使用的主要药物有苏拉明(Suramin)和氯沙坦(Losartan)等<sup>[6-7]</sup>,但有些药物虽然控制了纤维化的进一步发展,骨骼肌的功能并没有得到改善<sup>[8]</sup>,而且副作用也是一个不可忽视的问题。此外,通过氯沙坦或其他抗纤维化治疗药物全身性阻断转化生长因子 $\beta_1$ (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )可能是不可取的,因为TGF- $\beta_1$ 对于某些组织的维持和修复是重要的<sup>[9]</sup>。推拿作为一种安全、副作用小的

中医外治法,自古就有推拿治疗骨骼肌损伤的记载,如《按摩十法》中云:“筋缩不舒宜多伸”;《医宗金鉴》中云:“按之经络以通郁闭之气,摩其壅聚,以散郁结之肿”;《素问》云:“按之则气血散,故按之痛止”,均提示推拿作用于损伤的骨骼肌,可起到促通的作用,使游离于筋脉之外的气血畅通,从而减少“筋疙瘩”“条索状物”“筋结”。在临床实践中,推拿治疗骨骼肌纤维化类疾病疗效较好<sup>[10]</sup>,在杜氏肌营养不良患者小腿处按摩安全且耐受性良好,可以增加肌肉长度和降低僵硬程度<sup>[11]</sup>。因此认识推拿对骨骼肌纤维化的影响和潜在机制至关重要。这将有利于我们利用这种安全、副作用小的物理疗法来指导骨骼肌纤维化类疾病的临床治疗并深入研究。

### 1 推拿直接影响细胞外基质的重构

**1.1 细胞外基质** ECM是由细胞合成分泌的生物大分子,在细胞表面或细胞之间构成非细胞三维高分子网络<sup>[12]</sup>。肌纤维龛位中的ECM由肌内膜、肌束膜和肌外膜组成。这三层结缔组织结构可以为肌纤维、血管和神经提供框架结构<sup>[13]</sup>。此外,在肌纤维的力传递、维持和修复中扮演着重要

角色。肌肉损伤后,纤维蛋白和纤连蛋白渗入损伤部位并与I和III型胶原蛋白以及蛋白聚糖结合,形成新的临时ECM<sup>[14-16]</sup>。临时ECM为成肌细胞分化提供了合适的环境<sup>[17]</sup>,并充当再生肌纤维的支架<sup>[18]</sup>。ECM不仅为组织提供完整的物理框架,而且还决定组织内常驻干细胞的功能,为细胞提供适当的化学和机械信号,以调节细胞增殖、存活、迁移和分化,从而维持组织稳态和功能<sup>[19]</sup>。但ECM合成代谢或降解代谢失衡,造成ECM成分的过度积累,尤其是胶原蛋白,会产生骨骼肌纤维化<sup>[20]</sup>。其主要成分可分为胶原蛋白、非胶原糖蛋白、蛋白聚糖和糖胺聚糖<sup>[5]</sup>。胶原蛋白、蛋白聚糖和透明质酸是ECM中的主要结构组件,它们提供支持框架。其他ECM组分,如层黏连蛋白或纤连蛋白,充当ECM分子之间的桥梁,以加强该网络,以及将ECM连接到细胞和细胞外空间内的可溶性分子<sup>[12]</sup>。

**1.2 胶原蛋白** I型胶原蛋白是胶原蛋白的重要成员,存在于肌纤维周围的肌内膜、肌束膜和肌外膜中<sup>[21]</sup>。通常,I型胶原蛋白是由COL1A1和COL1A2基因分别编码的两条 $\alpha 1(I)$ 链和一条型 $\alpha 2(I)$ 链组成的异源三聚体。I型胶原蛋白由成纤维细胞合成,但这在很大程度上取决于肌肉发育的阶段和它的状态(如肌肉损伤、疾病或慢性炎症等),成肌细胞也能合成I型胶原蛋白,但当成肌细胞分化成肌管时,这种合成通常会大大减少,此时由卫星细胞产生I型和III型胶原蛋白<sup>[22]</sup>。此外,纤维成脂祖细胞和肌肉祖细胞也是I型胶原蛋白的来源<sup>[23]</sup>。胶原纤维可增强肌肉纤维周围的ECM,为肌肉干细胞提供龛位,为肌肉提供基本框架支持,甚至对维持肌肉功能至关重要<sup>[21]</sup>。I型胶原蛋白能显著抑制肌源分化。成肌细胞和肌管可以在溶血磷脂酸和转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )存在下合成结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF),从而通过促进多种ECM成分(如I型胶原蛋白和整合素)的表达来抑制成肌细胞过度分化<sup>[24]</sup>。此外,胶原蛋白沉积过多会导致肌肉干细胞龛位刚性增强,并可能改变肌肉干细胞的机械力敏感性,从而降低成肌细胞分化,损害肌肉再生能力<sup>[21]</sup>。虽然胶原沉积是伤口愈合中不可缺少且通常可逆的部分,但如果组织损伤严重,或者伤口愈合反应本身变得失调,正常组织修复可以演变成逐渐不可逆的纤维化反应。

**1.3 纤连蛋白** 纤连蛋白(fibronectin, FN)是存在于细胞外基质上的另一种非胶原糖蛋白,具

有很强的黏附特性,与整合素、胶原蛋白和纤维蛋白等细胞表面受体相互作用,充当基质-组织和细胞-基质相互作用的桥梁<sup>[19]</sup>。纤连蛋白由成纤维细胞分泌,并通过FAK/Src通路激活整合素蛋白,从而启动肌纤维的外周核定位<sup>[25]</sup>。纤连蛋白对胶原基质沉积过程也很重要,研究表明基质沉积可能需要纤连蛋白,抑制纤连蛋白基质组装也会抑制I和III型胶原蛋白的沉积<sup>[26]</sup>。

推拿可以缓解慢性炎症,抑制纤维化。JIANG等<sup>[27]</sup>对激动点大鼠模型进行按法干预,治疗组I型胶原蛋白、III型胶原蛋白、FN表达均下降,胶原纤维面积相对于模型组明显减少。尤田等<sup>[28]</sup>研究显示,对臀肌挛缩模型手法按摩4周,纤维化程度明显减轻,且未经推拿治疗的模型组I型胶原合成增加。艾珏萍等<sup>[29]</sup>用小鱼际滚法干预组织机化期骨骼肌钝性损伤家兔,与模型对照组相比,手法组Western-Blot结果显示FN-1指标显著低于模型对照组,且手法治疗组HE染色新生肌纤维及血管更明显,炎性细胞较少。以上研究表明,推拿可有效减轻骨骼肌纤维化程度,其机制可能与细胞外基质成分的积累有关。

## 2 推拿影响肌成纤维细胞的活化,减少细胞外基质的分泌与合成

肌成纤维细胞是一种兼具成纤维细胞和平滑肌细胞特征的细胞<sup>[30]</sup>,并因此而命名。所有纤维化疾病的共同特征是产生ECM的肌成纤维细胞的激活。激活成纤维细胞,使之成为肌成纤维细胞是伤口愈合和纤维化病理疾病的关键步骤<sup>[30]</sup>。活化的成纤维细胞合成多种生长因子和ECM成分,包括整合素配体,如纤连蛋白、胶原蛋白I和III以及蛋白聚糖,以促进细胞增殖和迁移以及结缔组织的进一步扩张,虽然最初是有益的,但如果长期不受控制,基质沉积过度会导致肌肉基底层大量重塑和肌纤维周围永久性胶原组织形成<sup>[14]</sup>。TGF- $\beta$ 通路、组织基质硬度的增加等都可触发成纤维细胞向肌成纤维细胞表型的转变<sup>[31-32]</sup>。肌成纤维细胞具有收缩特性,能够产生大量额外的细胞基质分子取代丢失的ECM,并通过整合素介导的局灶性黏连和钙黏蛋白介导的黏连连接,与周围的ECM和邻近细胞紧密连接,其增强ECM的能力对开放性伤口等至关重要<sup>[33]</sup>。I型胶原蛋白的表达是在不同器官间界定肌成纤维细胞前体的最低要求之一<sup>[34]</sup>, $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin, $\alpha$ -SMA)是肌成纤维细胞活化的重要指标之一<sup>[35]</sup>。 $\alpha$ -SMA的表达受TGF- $\beta_1$ 的促进,TGF- $\beta_1$ 的影响作用去除后, $\alpha$ -SMA的表达会相应减少<sup>[36]</sup>。

研究表明,推拿可减少肌成纤维细胞的数量。张芷齐等<sup>[37]</sup>用按揉法干预骨骼肌纤维化动物模型,与模型对照组相比,推拿组大鼠损伤处再生肌纤维排列整齐、密集,结构已基本恢复,未见明显瘢痕形成,肌纤维/胶原纤维面积百分比明显增大,肌成纤维细胞数量明显减少,凋亡中的肌成纤维细胞明显增多。推拿减少肌成纤维细胞的活化。冯跃等<sup>[38]</sup>对兔肌肉纤维化模型进行推拿治疗,推拿组标本HE病理检测较模型组纤维增生程度减轻,且推拿组所有标本均未见 $\alpha$ -SMA阳性率表达。ZHAO等<sup>[39]</sup>用电针+按摩疗法对钝挫伤动物模型进行干预,可明显降低 $\alpha$ -SMA阳性表达率,并增加成肌纤维细胞的凋亡。JIANG等<sup>[27]</sup>对激痛点大鼠模型进行按法干预,治疗组 $\alpha$ -SMA表达和压力疼痛阈值均下降。因此,可以认为推拿能促进骨骼肌修复和缓解疼痛。

### 3 推拿影响MMPs/TIMPs的比值,调节细胞外基质的降解

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种分泌型蛋白酶,在几乎所有组织中都参与细胞外基质的降解和重塑。然而,它们在疾病条件下的过度产生会导致许多病理特征,包括组织破坏、炎症、细胞死亡和纤维化<sup>[40]</sup>。MMPs的活性受基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)抑制,TIMPs有4种,TIMP-1至TIMP-4,它们都在骨骼肌中表达,可以抑制所有已知的MMPs。它们与器官形成和伤口愈合中发生的生理组织重塑以及癌症和纤维化等各种疾病的发展有关<sup>[41-42]</sup>。组织损伤后积累的胶原蛋白含量的分解代谢与MMPs和TIMPs的平衡有关<sup>[43]</sup>。炎症细胞通过产生调节MMPs的细胞因子或趋化因子来促进纤维化增加<sup>[20]</sup>。MMP1的表达被认为是由细胞-胶原相互作用控制的,并且可能通过在损伤部位降解I和III型胶原来帮助组织祖细胞的迁移<sup>[44]</sup>。MMP2与骨骼肌损伤后的修复和再生阶段有关,其活性受其重要的内源性调节因子TIMP-2调节<sup>[45]</sup>。

庞赓等<sup>[46]</sup>分组用推拿疗法干预骨骼肌钝挫伤模型,推拿治疗组与模型组相比,治疗组大鼠骨骼肌纤维排列更整齐,胶原纤维生成减少,ECM生成减少。实时荧光定量核酸扩增和蛋白印迹结果,对照组与模型组相反,给予推拿治疗后大鼠腓肠肌MMP-1的信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)和蛋白水平及MMP-1/TIMP-1的比值明显提高,且降低TIMP-1的转录水平。ZHAO等<sup>[39]</sup>用电针+按摩疗法对钝挫伤动物模型进行干预,可以扭转钝挫

伤引起的MMP-1表达下降和TIMP-1表达增加。综上所述可知,推拿治疗可有效减轻骨骼肌钝挫伤后纤维化程度,其作用可能与调节MMP-1和TIMP-1之间的平衡有关。

### 4 推拿调节细胞因子和生长因子的表达,减少细胞外基质的合成

骨骼肌纤维化由成肌纤维细胞分泌过多的细胞外基质造成,其与一系列细胞因子和生长因子有关,包括TGF- $\beta_1$ 、CTGF、肌肉生长抑制素(myostatin, MSTN)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、胰岛素样生长因子I(insulin-like growth factor I, IGF-I)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等。

**4.1 推拿调节TGF- $\beta_1$ 的表达** TGF- $\beta_1$ 为TGF- $\beta$ 超家族成员,是一种多功能细胞因子,是纤维化的主要驱动因素之一<sup>[18]</sup>。TGF- $\beta_1$ 是最有效和最普遍的促纤维化细胞因子<sup>[47]</sup>,在促进组织纤维化进程中具有重要作用<sup>[48]</sup>。TGF- $\beta_1$ 可激活肌成纤维细胞,通过上调I型胶原促进细胞外基质,使纤维化瘢痕组织形成<sup>[9]</sup>。此外,TGF- $\beta$ 信号通路的激活使MMPs的表达减少,而TIMPs的表达增加,导致ECM积累<sup>[49]</sup>。在经典Smad依赖性信号通路中,TGF- $\beta$ 配体和TGF- $\beta_2$ 型受体结合后,招募并磷酸化TGF- $\beta_1$ 型受体,被活化的I型受体使Smad2和Smad3磷酸化,磷酸化的Smad2和Smad3激活Smad4,这个蛋白复合体进入细胞核激活转录因子,导致靶基因的表达,包括纤维连接蛋白、CTGF和纤溶酶原激活物抑制物1<sup>[50-52]</sup>。TGF- $\beta_1$ /Smads信号通路在组织纤维化过程中具有重要调控作用<sup>[53]</sup>。在非Smad依赖性信号通路中,TGF- $\beta_1$ 可以抑制肌源分化并激活MAPK信号传导,最终导致损伤部位的骨骼肌纤维化<sup>[54]</sup>。此外,TGF- $\beta_1$ 诱导几种驻留细胞类型转分化为肌成纤维细胞<sup>[55-56]</sup>,促进ECM积累和组织纤维化<sup>[9,57]</sup>。

尤田等<sup>[28]</sup>发现用推拿疗法干预后的臀肌挛缩模型,纤维增生程度明显减轻,且与未经推拿治疗的模型组比较,TGF- $\beta_1$ 的表达显著上调。刘仁建等<sup>[58]</sup>用推拿疗法干预股四头肌损伤模型,第11、15、19天时,按摩组TGF- $\beta_1$ 显著低于自然恢复组。ZHAO等<sup>[39]</sup>发现电针+按摩疗法可降低TGF- $\beta_1$ 的蛋白和mRNA表达。吴安林等<sup>[59-60]</sup>用在组织机化期用推拿干预骨骼肌损伤的骨骼肌损伤模型,发现手法组TGF- $\beta_1$ 水平均明显高于空白组及模型组。综上所述可知,推拿调节TGF- $\beta_1$ 的表达,抑制或激活,可能与骨骼肌损伤所处阶段有关。

### 4.2 推拿抑制CTGF的表达 结缔组织生长因子

(connective tissue growth factor, CTGF/CCN2)是一种促纤维化因子,可促进成纤维细胞增殖和ECM生成<sup>[24,61]</sup>,与TGF- $\beta_1$ 具有促纤维化协同作用<sup>[62-63]</sup>。CTGF的过度表达诱导III型胶原、纤维连接蛋白,以及核心蛋白聚糖和 $\alpha$ -SMA的增加<sup>[64]</sup>。使用CCN2特异性抗体(FG-3019或pamrevlumab)可减少CCN2信号传导,减轻骨骼肌纤维化<sup>[65]</sup>。但阻断TGF- $\beta$ 信号传导不会降低去神经支配4天后的纤连蛋白或CTGF水平,这些结果表明CTGF/CCN2不受去神经支配后早期规范TGF- $\beta$ 信号传导的上调<sup>[66]</sup>。

艾玉萍等<sup>[29]</sup>观察小鱼际滚法对组织机化期骨骼肌钝性损伤家兔结缔组织生长因子1(connective tissue growth factor, CTGF-1)表达的影响。HE染色显示,与模型对照组相比,手法治疗组新生的肌纤维及新生血管更明显,炎性细胞较少,肌肉形态受损较轻。Western-Blot结果显示手法治疗组CTGF-1指标显著低于模型对照组。赵娜等<sup>[67]</sup>通过文献研究,发现推拿作用于损伤肌肉周围,可能通过减少TGF- $\beta_1$ /CTGF的表达、抑制肌成纤维细胞的增殖,从而控制纤维化的发展。ZHAO等<sup>[39]</sup>用电针+按摩疗法对钝挫伤动物模型进行干预,可以显著减少炎症细胞的渗透和胶原纤维含量,并改善肌纤维的排列,与降低CTGF的表达有关。以上研究表明,推拿可降低骨骼肌损伤后炎症因子水平,还可影响骨骼肌纤维化,与调节CTGF的表达密切相关。

**4.3 推拿抑制Myostatin和IL-6的表达** MSTN也称生长/分化因子8(growth differentiation factor 8, GDF-8)是一种结构上与激活素相关的TGF- $\beta$ 超家族成员,在骨骼肌谱系中特异性表达,是肌肉生长和发育的主要负调节剂<sup>[14]</sup>。MSTN在体外刺激成纤维细胞增殖并诱导其分化为肌成纤维细胞,刺激TGF- $\beta_1$ 合成<sup>[68]</sup>。此外,MSTN通过与其跨膜受体激活素II B受体结合,在体内诱导成纤维细胞增殖<sup>[5]</sup>。MSTN基因与细胞外基质相关蛋白I型胶原蛋白 $\alpha 1$ (protein type I collagen alpha 1, COL1A1)存在相互作用,降低COL1A1的表达可抑制黏附、PI3K-AKT和核糖体通路的活性,从而抑制牛骨骼肌卫星细胞的增殖和肌原分化<sup>[69]</sup>。IL-6是一种多效性细胞因子,由肌肉和其他组织迅速产生,以响应生理病理变化,如感染和损伤<sup>[70]</sup>。在生理条件下检测不到IL-6水平,其作用具有双重性质,反式信号传导具有促炎和促纤维化意义,IL-6信号传导可以通过促进慢性促炎环境的建立来诱导骨骼肌和其他组织中的促纤维

化途径<sup>[71]</sup>。IL-6可以通过Gremlin-1(一种具有促纤维化作用的BMP抑制剂)促进人真皮成纤维细胞中胶原蛋白的表达,能够增强TGF- $\beta$ 信号通路<sup>[72]</sup>。

陈海南等<sup>[60]</sup>在组织机化期,用小鱼际滚法干预兔急性钝挫伤模型,发现推拿组受损肌肉中GDF-8与F-肌动蛋白指标明显降低,IL-6含量相比于模型组有明显下降。卢园等<sup>[73]</sup>小鱼际滚法干预兔急性钝挫伤组织机化期,模型组和滚法组GDF-8、磷酸化-smad2(phosphorylated-smad2, p-Smad2)蛋白表达、p-Smad2/Smad2/3的灰度比值表达都升高,滚法组表达水平低于模型组。因此推拿可能通过抑制GDF-8和其相关信号通路且能调控IL-6反式信号传导延缓组织纤维化,促进肌纤维生长,有利于骨骼肌损伤修复。

**4.4 推拿调节IGF-I和bFGF的表达** 基质合成、沉积和周转均受生长因子的控制。IGF-I功能下降导致卫星细胞功能障碍,肌肉再生减少和肌肉纤维化增加<sup>[74]</sup>。IGF-I信号传导的减少通过减少p-Akt和Smad3之间的相互作用,这允许Smad3的解离及其核易位,并导致TGF- $\beta_1$ 信号传导和纤维化增加<sup>[75]</sup>。碱性成纤维细胞生长因子(Basic fibroblast growth factor, bFGF)也称成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF-2),是成纤维细胞生长因子蛋白家族中的一员。FGF-2分泌有助于胶原蛋白形成,在TGF- $\beta$ 刺激成肌细胞和肌管中的I型胶原蛋白,Col1a1 mRNA表达的过程中,很大程度上是通过FGF-2和CTGF的自分泌表达诱导的<sup>[21]</sup>。向勇等<sup>[76]</sup>用推拿治疗家兔慢性软组织损伤,柔和手法治疗组骨骼肌中bFGF、IGF-I的浓度均高于重手法组。推拿治疗兔右后肢股四头肌损伤,IGF-I和bFGF的表达量在制模第7天时按摩组>自然恢复组,制模后14、21天时自然恢复组>治疗组按摩组和模型组<sup>[77]</sup>。因此推拿在损伤早期可上调IGF-I和bFGF的表达,损伤晚期下调IGF-I和bFGF表达,促进骨骼肌组织损伤修复减少纤维化,且柔和手法优于重手法。

## 5 讨论

骨骼肌纤维化是一种发生在不同的条件下的病理过程,如衰老、肌营养不良和严重损伤等。纤维化或瘢痕形成是过量细胞外基质成分积累的结果。笔者通过研读近十余年来推拿治疗骨骼肌纤维化的相关机制研究的文献。经分析认为目前各研究者主要侧重于对于推拿调节肌肉纤维化的主要细胞和分子参与者、减少ECM的过度沉积,进而减少纤维化的形成的研究。推拿能减少ECM合成

来源的成纤维化细胞的分化,减少ECM主要成分I型胶原蛋白和纤连蛋白的合成,调节MMPs/TIMPs之间的平衡,增加对ECM的降解,还能对TGF- $\beta_1$ 、CTGF、myostatin、IGF-1和bFGF等进行分子调控,影响ECM的合成,通过以上途径减少纤维化的发生。然而推拿减少骨骼肌纤维化后骨骼肌运动功能是否得以改善也是一个需要关注的问题。此外,骨骼肌纤维化常和炎症、骨骼肌再生二者密切相关。炎症介质密切参与伤口修复并调节纤维化的开始和消退,所以推拿是否可以促进炎症向有益方面发展,以便减缓或逆转纤维化并促进骨骼肌再生是未来需要关注的问题。

#### 参考文献

- [1] HUARD J, LI Y, FU F H. Muscle injuries and repair: current trends in research[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2002, 84(5): 822-832.
- [2] LIEBER R L, WARD S R. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 4. Structural and functional consequences of skeletal muscle fibrosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305(3): 241-252.
- [3] GILLIES A R, CHAPMAN M A, BUSHONG E A, et al. High resolution three-dimensional reconstruction of fibrotic skeletal muscle extracellular matrix[J]. *J Physiol*, 2017, 595(4): 1159-1171.
- [4] KHARRAZ Y, GUERRA J, PESSINA P, et al. Understanding the process of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 20(7): 965631.
- [5] MAHDY M A A. Skeletal muscle fibrosis: an overview[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 375(3): 575-588.
- [6] TSAI W C, YU T Y, CHANG G J, et al. Use of platelet-rich plasma plus suramin, an antifibrotic agent, to improve muscle healing after injuries[J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(11): 3102-3112.
- [7] TAWFIK V L, QUARTA M, PAINE P, et al. Angiotensin receptor blockade mimics the effect of exercise on recovery after orthopaedic trauma by decreasing pain and improving muscle regeneration[J]. *J Physiol*, 2020, 598(2): 317-329.
- [8] GARG K, CORONA B T, WALTERS T J. Losartan administration reduces fibrosis but hinders functional recovery after volumetric muscle loss injury[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2014, 117(10): 1120-1131.
- [9] PFERDEHIRT L, GUO P, LU A, et al. In vitro analysis of genome-engineered muscle-derived stem cells for autoregulated anti-inflammatory and antifibrotic activity[J]. *J Orthop Res*, 2022, 40(12): 2937-2946.
- [10] 刘瑜, 徐士象, 熊英, 等. 推拿结合疏经通督针刺法治疗先天性肌性斜颈30例[J]. *中国针灸*, 2020, 40(4): 423-424.
- [11] CARROLL K, YIU E M, RYAN M M, et al. The effects of calf massage in boys with Duchenne muscular dystrophy: a prospective interventional study[J]. *Disabil Rehabil*, 2021, 43(26): 3803-3809.
- [12] MOUW J K, OU G, WEAVER V M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 771-785.
- [13] JÄRVINEN T A H, JÄRVINEN T L N, KÄÄRIÄINEN M, et al. Muscle injuries: biology and treatment [J]. *Am J Sports Med*, 2005, 33(5): 745-764.
- [14] SERRANO A L, MUÑOZ-CÁNOVES P. Regulation and dysregulation of fibrosis in skeletal muscle [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(18): 3050-3058.
- [15] MANN C J, PERDIGUERO E, KHARRAZ Y, et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle [J]. *Skelet Muscle*, 2011, 1(1): 21.
- [16] SERRANO A L, MANN C J, VIDAL B, et al. Cellular and molecular mechanisms regulating fibrosis in skeletal muscle repair and disease [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2011, 96: 167-201.
- [17] OSSES N, BRANDAN E. ECM is required for skeletal muscle differentiation independently of muscle regulatory factor expression [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(2): C383-C394.
- [18] DELANEY K, KASPRZYCKA P, CIEMERYCH M A, et al. The role of TGF- $\beta_1$  during skeletal muscle regeneration [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(7): 706-715.
- [19] THEOCHARIS A D, MANOU D, KARAMANOS N K. The extracellular matrix as a multitasking player in disease [J]. *FEBS J*, 2019, 286(15): 2830-2869.
- [20] ALAMEDDINE H S, MORGAN J E. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in inflammation and fibrosis of skeletal muscles [J]. *J Neuromuscul Dis*, 2016, 3(4): 455-473.
- [21] HILLEGE M M G, GALLI CARO R A, OFFRINGA C, et al. TGF- $\beta$  regulates collagen type I expression in myoblasts and myotubes via transient ctgf and fgf-2 expression [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 375.
- [22] PURSLOW P P. The structure and role of intramuscular connective tissue in muscle function [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 495.
- [23] CHAPMAN M A, MUKUND K, SUBRAMANIAM S, et al. Three distinct cell populations express extracellular matrix proteins and increase in number during skeletal muscle fibrosis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 312(2): 131-143.
- [24] VIAL C, ZÚÑIGA L M, CABELLO-VERRUGIO C, et al. Skeletal muscle cells express the profibrotic cytokine connective tissue growth factor (CTGF/CCN2), which induces their dedifferentiation [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(2): 410-421.
- [25] ROMAN W, MARTINS J P, GOMES E R. Local arrangement of fibronectin by myofibroblasts governs peripheral nuclear positioning in muscle cells [J]. *Dev Cell*, 2018, 46(1): 102-111.
- [26] ZOLLINGER A J, SMITH M L. Fibronectin, the extracellular glue [J]. *Matrix Biol*, 2017, 60-61: 27-37.
- [27] JIANG Q, FENG X, LIU D, et al. Pressing intervention promotes the skeletal muscle repair of traumatic myofascial trigger points in rats [J]. *J Pain Res*, 2021, 14: 3267-3278.

- [28] 尤田,张洪雷,白露,等.推拿对臀肌挛缩模型兔转化生长因子 $\beta$ 信号通路的影响[J].中国组织工程研究,2020,24(11):1683-1688.
- [29] 艾珏萍,罗婷,吴安林,等.小鱼际滚法对组织肌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.
- [30] GABBIANI G,RYAN G B,MAJNE G.Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction[J].Experientia,1971,27(5):549-550.
- [31] WYNN T A,RAMALINGAM T R.Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease[J].Nat Med,2012,18(7):1028-1040.
- [32] ROCKEY D C,BELL P D,HILL J A.Fibrosis:a common pathway to organ injury and failure[J].N Engl J Med,2015,372(12):1138-1149.
- [33] VAN CAAM A,VONK M,VAN DEN HOOGEN F,et al.Unraveling SSc pathophysiology; the myofibroblast [J].Front Immunol,2018,9:2452.
- [34] KISSELEVA T,CONG M,PAIK Y, et al. Myofibroblasts revert to an inactive phenotype during regression of liver fibrosis[J].Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(24):9448-9453.
- [35] HINZ B,CELETTA G,TOMASEK J J, et al. Alpha-smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity[J].Mol Biol Cell,2001,12(9):2730-2741.
- [36] VAUGHAN M B,HOWARD E W,TOMASEK J J. Transforming growth factor- $\beta$ 1 promotes the morphological and functional differentiation of the myofibroblast[J].Exp Cell Res,2000,257(1):180-189.
- [37] 张芷齐,赵娜,庞庚,等.按揉法对骨骼肌钝挫伤大鼠肌肉纤维化的影响[J].辽宁中医,2020,47(3):197-199.
- [38] 冯跃,杨洁,罗建,等.推拿手法对家兔肌肉纤维化模型 $\alpha$ -SMA表达水平影响的实验研究[J].长春中医药大学学报,2012,28(4):592-593.
- [39] 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].Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:5543468.
- [40] OGURA Y,TAJRISHI M M,SATO S, et al. Therapeutic potential of matrix metalloproteinases in Duchenne muscular dystrophy[J].Front Cell Dev Biol,2014,2:11.
- [41] AFRATIS N A,KLEPPFISH M,KARAMANOS N K, et al. The apparent competitive action of ECM proteases and cross-linking enzymes during fibrosis: applications to drug discovery [J].Adv Drug Deliv Rev,2018,129:4-15.
- [42] AFRATIS N A,SELMAN M,PARDO A, et al. Emerging insights into the role of matrix metalloproteinases as therapeutic targets in fibrosis[J].Matrix Biol,2018(68/69):167-179.
- [43] CHEN X,LI Y. Role of matrix metalloproteinases in skeletal muscle: migration, differentiation, regeneration and fibrosis[J].Cell Adh Migr,2009,3(4):337-341.
- [44] MU X,BELLAYR I,PAN H, et al. Regeneration of soft tissues is promoted by MMP1 treatment after digit amputation in mice[J].PLoS One,2013,8(3):e59105.
- [45] 高国莉. 针对肌性斜颈模型兔胸锁乳突肌中calpain-1,CD45,MMP-2,TIMP-2蛋白表达的影响[J].西部中医药,2024,37(4):13-16.
- [46] 庞庚,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.
- [47] RANA T,JIANG C,LIU G, et al. PAI-1 regulation of TGF- $\beta$ <sub>1</sub>-induced alveolar type II cell senescence, SASP secretion, and SASP-mediated activation of alveolar macrophages[J].Am J Respir Cell Mol Biol,2020,62(3):319-330.
- [48] 高城闻,王维娜,赵海彬.疏肝通络汤结合理疗对乳腺癌术后患者上肢淋巴水肿及皮肤组织TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、类糜蛋白酶的影响[J].西部中医药,2023,36(5):98-101.
- [49] CISTERNAS P,HENRIQUEZ J P,BRANDAN E, et al. Wnt signaling in skeletal muscle dynamics:myogenesis, neuromuscular synapse and fibrosis[J].Mol Neurobiol,2014,49(1):574-589.
- [50] BONNIAUD P,MARGETTS P J,ASK K, et al. TGF- $\beta$  and Smad3 signaling link inflammation to chronic fibrogenesis[J].J Immunol,2005,175(8):5390-5395.
- [51] MASSAGUÉ J. TGF- $\beta$  signalling in context [J].Nat Rev Mol Cell Biol,2012,13(10):616-630.
- [52] AKHURST R J,HATA A. Targeting the TGF- $\beta$  signaling pathway in disease [J].Nat Rev Drug Discov,2012,11(10):790-811.
- [53] 白敏,李晓翠,靳世英,等.基于TGF- $\beta$ <sub>1</sub>/Smads信号通路探讨大蒜素对2型糖尿病大鼠肾纤维化的影响[J].西部中医药,2024,37(3):5-9.
- [54] HAN H,LI M,LIU H, et al. Electroacupuncture regulates inflammation, collagen deposition and macrophage function in skeletal muscle through the TGF- $\beta$ <sub>1</sub>/Smad3/p38/ERK1/2 pathway [J].Exp Ther Med,2021,22(6):1457.
- [55] BERSINI S,GILARDI M,MORA M, et al. Tackling muscle fibrosis:from molecular mechanisms to next generation engineered models to predict drug delivery[J].Adv Drug Deliv Rev,2018,129:64-77.
- [56] DARBY I A,ZAKUAN N,BILLET F, et al. The myofibroblast,a key cell in normal and pathological tissue repair[J].Cell Mol Life Sci,2016,73(6):1145-1157.
- [57] ZHANG W,LIU Y,ZHANG H. Extracellular matrix:an important regulator of cell functions and skeletal muscle development[J].Cell Biosci,2021,11(1):65.
- [58] 刘仁建,唐成林,邹敏,等.按摩抑制兔钝挫伤骨骼肌瘢痕形成的机制研究[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(10):742-746.
- [59] 吴安林,艾珏萍,谢秀惠,等.推拿对骨骼肌损伤组织肌化期TGF- $\beta$ <sub>1</sub>、IL-6及TNF- $\alpha$ 的影响[J].湖南中医杂志,2020,36(2):136-138.