

失神经骨骼肌萎缩物理疗法的研究进展

马颖 严隽陶

失神经骨骼肌萎缩是周围神经损伤后运动功能丧失的主要原因之一,也是治疗难点。虽然显微外科手术能较好地恢复神经的连续性,但由于周围神经的修复过程非常缓慢(大约 1 mm/d),在此过程中骨骼肌因缺少神经支配而发生骨骼肌失神经改变,造成骨骼肌萎缩^[1]。尤其高位神经损伤,再生的神经轴突需要生长较长距离才能到达靶器官,损伤后即使及时进行有效的手术修复,长时间失神经后的靶肌肉萎缩也严重威胁患者肢体功能的恢复。因此,神经修复后有效延缓骨骼肌萎缩具有十分重要的意义。周围神经纤维再生环境的改变可促进神经纤维的再生速度,加速神经功能的恢复,其中物理疗法可改善损伤部位的局部微循环的流速,可增进和刺激创伤的恢复进程^[2]。本文对近年来失神经骨骼肌萎缩的物理疗法研究进展进行综述,旨在为临床治疗提供新思路和新方法。

运动疗法治疗

一、被动活动

运动疗法在周围神经损伤后肢体康复过程中起重要作用。研究表明,肢体被动活动促进肌肉血液循环,加速静脉及淋巴回流,使组织间水肿得以减轻,从而缩短血液中氧及营养物质与肌细胞之间的弥散距离,有利于肌肉内氧及代谢产物交换,同时能防止关节僵直及废用性骨质疏松与萎缩,为再生的神经纤维到达靶器官提供良好的肌肉及关节功能准备^[3]。Agata 等^[4]通过建立大鼠比目鱼肌失神经肌萎缩模型,对大鼠患肢进行重复被动拉伸运动,发现与对照组相比,实验组比目鱼肌的蛋白激酶 B、核糖体蛋白 S6 激酶和真核起始因子 4E 结合蛋白 1 磷酸化明显增加,而且实验组的抑制肌萎缩作用可以完全被雷帕霉素(mTOR 的一种强效抑制剂)抑制,提示被动活动可能通过上调 Akt/mTOR 信号通路的表达来抑制失神经肌萎缩。韩利军等^[5]对右侧坐骨神经离断术后大鼠进行右下肢被动屈伸运动,发现不同时间点失神经腓肠肌中的肌肉环指蛋白-1(muscle ring finger protein 1, Murf1)、核转录因子 kappa B(nuclear factor of kappa B, NF-κB)mRNA 和蛋白质的表达较假手术组显著增加,但与同一时间点失神经被动运动组比较,二者表达均明显下降,被动运动 14 d 时的腓肠肌湿重比明显高于失神经组,提示被动运动可能通过降低 Murf1 和 NF-κB 的表达来防治失神经肌萎缩。刘泽远等^[6]对坐骨神经切除大鼠右后肢行被动屈伸运动,发现治疗组除术后 3 d 腓肠肌湿重比及术后 3 d 和

28 d 肌细胞直径比较差异无统计学意义外,其余各时间点治疗组均大于对照组;术后 7、14 和 28 d 治疗组的 miRNA-1 和 MyoD 基因相对表达量均高于对照组,相关性分析显示 miRNA-1、MyoD 分别与腓肠肌湿重比在 14 d 和 28 d 时成正相关;各时间点 MyoD 与 miRNA-1 基因相对表达量成正相关。提示被动运动可能通过促进 miRNA-1 的表达,以促进肌细胞分化,发挥防止失神经骨骼肌萎缩的作用。

被动运动作为一种有效防治肌萎缩的方法,已有研究证实,它可以通过多种作用机制来发挥其肌萎缩的防治作用^[3-6]。另外,Faturi 等^[7]研究表明,被动运动通过激活肌肉酶系统使肌肉纤维化而不能防止失神经肌萎缩。尽管被动运动治疗骨骼肌萎缩是否有效尚存在争议,可能与选择的方法、介入的时间及强度等有一定关系,但临床上对于失神经骨骼肌萎缩患者采用被动运动来治疗仍是十分必要的。

二、神经松动术

神经松动术(neurodynamic mobilization technique, NMT)是一种手动治疗方法,根据神经解剖结构,利用肢体运动,使神经在外周神经软组织中进行滑动、加压、延展、张力变化,进而改善神经的微循环和轴向传输等^[8]。神经松动术拉长神经,血液从大血管流到神经外膜、神经束膜和神经内膜,最后到达神经纤维,促进血液循环,改善神经张力,恢复神经的正常位置,减少神经粘连,促进轴浆运输,利于有害物质的排出及营养物质的输送,使其恢复正常生理功能^[9-11]。Wang 等^[12]观察神经松动术对坐骨神经损伤兔子肌肉湿重和 Murf-1 表达的影响,将 30 只成年兔按随机数字表法分为假手术组、模型组、NMT-A 组(神经伸长率为 6%)、NMT-B 组(神经延长率为 9%)和 NMT-C 组(神经伸长率为 12%);4 周后,观察到 NMT-B 组三头肌的湿重明显大于 NMT-A 组、NMT-C 组和模型组;与 NMT-A、NMT-C 和模型组相比,NMT-B 组的 Murf-1 表达显著降低,这表明在安全范围内进行的 NMT 可有效降低神经损伤后的 Murf-1 蛋白表达,减少肌肉萎缩;这也提示降低 Murf-1 蛋白表达可能是神经松动术能有效延缓失神经肌萎缩的机制之一。

物理因子治疗

一、低频电刺激

低频电刺激是目前最常用的延缓骨骼肌萎缩的方法之一,其机制是通过诱发肌肉被动性收缩,激活肌卫星细胞,调控凋亡相关蛋白的表达,减少肌细胞的凋亡,改善骨骼肌血液循环,从而延缓失神经肌萎缩。Koh 等^[13]用低频(1.0 Hz)即时电刺激(denervation immediate electrical muscle stimulation, DIEMS)和延迟电刺激(denervation delayed electrical muscle stimulation, DDEMS)治疗坐骨神经损伤大鼠,观察低频电刺激对肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)同种型在去神经支配的大鼠肌肉中的表达,发现 DIEMS 组的腓肠肌组织中,MHC 的 II_x 和 II_b

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.03.021

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81373764);国家自然科学基金青年科学基金项目(81603713)

作者单位:200437 上海,上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院推拿科

通信作者:严隽陶,Email:doctoryj@sohu.com

异构体的表达水平分别显著低于和高于 DDEMS 组。与 DDEMS 组相比,DIEMS 组还显示出较大的肌纤维横截面积和较低的混合单纤维比例,提示低频即时电刺激能逆转去神经元诱导的 MHC 变化,可能是治疗去神经支配诱发的肌肉萎缩的较佳选择。Willand 等^[14]用电刺激治疗(100.0 Hz)胫神经横断后外膜缝合修复模型大鼠,发现治疗组大鼠损伤修复后 10 周的胫神经功能指数评分显著好于对照组,且在 1、2 和 3 个月后的运动单位数目显著高于对照组,而 1 和 2 个月后的运动单位大小显著小于对照组,提示在神经横断和修复之后立即使用适度的电刺激能使大鼠电生理指标和行为学改善。Tamaki 等^[15]采用不同强度(4、8 和 16 mA)的电刺激治疗(10.0 Hz)去神经支配的大鼠胫前肌,发现 16 mA 组的直接电刺激能使大鼠胫前肌产生 23%~30% 的最大收缩力,且 16 mA 组在第 1 周测得的骨样厚度明显高于失神经组和其它组,提示低频、高强度肌肉电刺激引起相对低水平的肌肉收缩,从而减轻骨小梁丢失、延缓骨骼肌萎缩。

低频电刺激疗法能够通过促进线粒体的功能,改善肌细胞功能,延缓骨骼肌萎缩。Xing 等^[16]采用低频方波脉冲电刺激(2.0 Hz)对坐骨神经损伤大鼠进行干预,观察到刺激肌肉中 Pax7、MyoD1 细胞核比非刺激肌肉多,胚胎肌球蛋白重链的表达升高,并与肌肉收缩功能的增强成正相关,提示低频电刺激可改善肌肉收缩功能,通过促进卫星细胞的分化来延缓失神经肌萎缩。Ayaka 等^[17]通过电刺激(100.0 Hz)失神经胫前肌,研究电刺激对钙蛋白酶和泛素-蛋白酶系统的影响,发现电刺激明显抑制钙蛋白酶 1、2 以及泛素化蛋白的表达,且胫前肌 II b 型纤维横截面积明显大于对照组,提示电刺激通过抑制钙蛋白酶和泛素-蛋白酶系统,降低蛋白降解,延缓失神经肌萎缩。Nakagawa 等^[18]等观察低频电刺激(10.0 Hz)对失神经支配肌肉早期肌肉重量、纤维大小、毛细血管供应及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)免疫活性的影响,发现在大鼠后肢失神经引起的肌肉萎缩早期直接进行电刺激,能减少肌萎缩和毛细血管消退,而不引起 MMP-2 的免疫反应。

目前,经皮电刺激因操作安全、方便等原因广泛应用神经损伤的治疗中。现在的观点认为,频率较高的电流(≥ 50.0 Hz)能够使肌纤维直径增大,而频率较低的电流(≤ 20.0 Hz)能使肌氧化酶活性增加^[19]。临床报道的治疗时间也不尽相同,一般在 4~12 周,每次的治疗时间从 10 min 到每日 8h 也各不相同,平均治疗时间每日 2 h^[20]。由于电刺激引起的肌肉收缩是不自主收缩,不适宜的或者长时间的电刺激治疗可能引起肌肉损伤。因此,在治疗肌肉萎缩时选择低频率、短时的电刺激能较好地避免肌肉损伤。对于电刺激的最佳治疗参数以及电刺激所引起的并发症问题则需要更深入的研究。

二、光刺激

外周神经的再生必须通过多种方法来实现,除手术选择外,如结合低水平激光疗法(low-level laser therapy, LLLT)^[21-22]。LLLT(600~1200 nm)具有显著的光生物调节能力,由此它们的光子被线粒体呼吸链中的细胞色素 C 氧化酶吸收,其是光生物调节的初始触发,细胞色素 C 氧化酶的活性增加反过来又增加了三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生,其中创伤或低血液灌注区域可以激活损伤的细胞和代谢紊乱^[23]。许多研究表明,神经病学中的光生物调节治疗方法有助于治疗脑卒

中、创伤性脑损伤、脑退行性疾病、脊髓损伤和周围神经再生^[24]。然而,激光在神经损伤的应用中使用的物理参数,特别是能量密度方面存在很大变化。在周围神经损伤动物研究中,通常选择的能量密度范围为 3~80 J/cm²(通常选用 4、5、8、10、15、20、40、50 和 60 J/cm²)。Ziago 等^[25]观察 3 种能量密度的低水平激光治疗对粉碎模型(15 kgf, 5.2 MPa)坐骨神经损伤大鼠的影响,发现 780 nm 低水平激光各种能量密度(4、10 和 50 J/cm²)能够改善神经损伤状态,使有髓神经纤维数量增多,毛细血管密度增大,神经纤维和轴突直径变大。在评估的能量密度中,10 J/cm² 是改善损伤后最有效的治疗方法,提示低水平激光治疗能够通过改善神经损伤状态延缓失神经肌萎缩。Wang 等^[26]将 808 nm 低水平激光治疗设置成 3 种能量密度(3、8 和 15 J/cm²),观察低水平激光照射对坐骨神经压迫损伤大鼠模型的功能恢复和神经再生的影响,发现在 3 J/cm² 和 8 J/cm² 下用 LLLT 照射的坐骨神经损伤大鼠坐骨神经功能指数显著改善,髓鞘厚度和坐骨神经中生长相关蛋白 43 表达水平显著增强,但后肢运动范围在 8 J/cm² 的 LLLT 大鼠中得到显著改善,表明在神经受损后用低强度激光治疗可通过促进神经再生来延缓骨骼肌萎缩。

MMP-2 也称为明胶酶 A 或 IV 型胶原酶,对肌原纤维的增殖和分化、损伤后的愈合和结缔组织维持起着至关重要的作用,这意味着它调节细胞外基质的组成和完整性,并与骨骼肌功能和功能障碍有关^[27],可以通过测量 MMPs 活性来评估目标肌肉的实际状态^[28]。Andraus 等^[29]研究低水平激光治疗对周围神经损伤后金属蛋白酶表达和骨骼肌再生机械强度的影响,分别采用 35、70、140 和 280 J/cm² 能量密度的 LLLT 对坐骨神经损伤大鼠连续照射 21 d,发现照射组与对照组相比,坐骨神经功能指数显著降低,机械强度显著增加;MMP-2 在中间带活性显著升高,而在活性带上,280 J/cm² 照射组的活性明显增强,表明激光治疗有益于去神经支配的肌肉,其恢复神经肌肉功能,并增加 MMP-2 活性和肌肉机械强度,提示 LLLT 通过促进周围神经损伤后神经肌肉系统的重塑来延缓失神经肌萎缩。

肌肉收缩和松弛需要肌酸激酶(creatine kinase, CK)发挥作用,CK 可以形成磷酸肌酸能够重新快速合成高浓度的 ATP,高浓度 ATP 能使肌肉收缩。正常肌肉在神经肌肉信号传递中发挥关键作用的乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)集中在神经肌肉接头处,神经冲动引发乙酰胆碱的释放,产生更大的终板电位,激发肌肉膜并导致肌肉收缩。弱激光可增加肌酸激酶和乙酰胆碱受体的水平,也可增强线粒体内 ATP 的合成^[30]。Rochkind 等^[31]用低功率的激光照射失神经腓肠肌,发现激光治疗前 21 d 的 AChR 含量显著高于对照组,前 30 d 的 CK 活性也最强,提示在肌肉萎缩的早期阶段,激光治疗可以通过维持 CK 活性和 AChR 的含量来保护去神经支配的肌肉。

三、热刺激治疗

热刺激治疗激活与线粒体基因转录相关的细胞信号级联,并诱导线粒体适应,包括增加小鼠的骨骼肌线粒体的含量以及提高线粒体的氧化能力,对于预防和治疗废用性肌萎缩具有积极意义^[32-33]。Tamura 等^[34]将坐骨神经横断小鼠放置在 40℃ 的热环境室内,每日 30 min,持续 7 d,结果显示,热刺激能够使失神经支配的腓肠肌萎缩减少;使线粒体的含量减少,包括泛醌-细胞色素 C 还原酶核心蛋白 II、细胞色素 C 氧化酶亚基 I

和 IV 以及电压依赖性阴离子通道蛋白的水平降低;使支配的肌肉氧化能力降低(柠檬酸合酶和 3-羟基酰基-CoA 脱氢酶的最大活性降低)。此外,研究还发现,去神经活化的自噬依赖性线粒体清除被日常热应激治疗所抑制。其机制可能为热应激减弱了调节线粒体清除标记步骤的关键蛋白质的增加和去神经支配肌肉中自噬体形成的延伸步骤来延缓失神经骨骼肌萎缩。

传统疗法

一、针刺治疗

针刺尤其是低频电针能促进周围神经损伤的恢复,改善失神经肌肉微循环障碍,改善静脉回流,防止肌肉内有害物质堆积,可以成为失神经肌萎缩的有效恢复手段^[35]。吴珍元等^[36]观察电针对失神经支配骨骼肌萎缩及肌纤维化的影响,发现与对照组相比,治疗组腓肠肌萎缩明显减轻,转化生长因子 $\beta 1$ 、结缔组织生长因子和 Bax 蛋白的表达降低,Bcl-2 蛋白的表达升高,且改善了腓肠肌超微结构,提示电针可减轻失神经骨骼肌萎缩程度,其机制可能与抑制靶肌肉结缔组织增生及调节 Bcl-2、Bax 蛋白表达有关。高睿琦等^[37]用电针治疗切断坐骨神经失神经性骨骼肌萎缩大鼠,发现与对照组相比,治疗组腓肠肌湿重比、肌纤维截面积及直径均显著提高,胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 蛋白和基因表达增多,肌肉生长抑制素 (Myostatin) 蛋白和基因表达降低,提示电针能有效促进 IGF-1 的表达,抑制 Myostatin 的表达,从而促进肌卫星细胞增殖,这可能是电针延缓失神经性骨骼肌萎缩的机制之一。唐成林等^[38]观察电针疗法对失坐骨神经大鼠腓肠肌细胞凋亡及相关蛋白的影响,发现电针组的细胞凋亡指数显著低于模型组,术后第 14 天和第 21 天,电针组与模型组比较,Bcl-2 蛋白表达显著升高,Bax、Cyt-C 及 Caspase-3 蛋白表达则明显降低,提示电针能够促进腓肠肌 Bcl-2 的表达并抑制 Bax、Cyt-C 和 Caspase-3 的表达,从而抑制肌细胞的凋亡,这可能是电针延缓失神经性骨骼肌萎缩的机制之一。

二、推拿治疗

推拿手法治疗是中国的传统疗法,已被证明是有效的防治骨骼肌萎缩的方法之一^[39]。郭汝宝等^[40]对胫神经离断的家兔下肢采用推拿按揉法进行干预,并观察不同时间点肌球蛋白重链 mRNA 的表达,发现腓肠肌肌球蛋白重链 II 亚型在造模后 1 周、2 周时明显升高, I 亚型在 3 周、1 个月、2 个月时明显升高,提示推拿手法可促进肌肉结构改建能力,促进骨骼肌再生修复。卢新刚等^[41]观察一指禅推法治疗大鼠坐骨神经损伤后腓肠肌萎缩,发现在 30 次治疗后,一指禅推法可以有效增加腓肠肌湿重的恢复率,增加腓肠肌细胞的直径和横截面积,提高腓肠肌纤颤电位波幅,提示一指禅推法可以有效缓解大鼠坐骨神经损伤后腓肠肌萎缩。马书杰等^[42]建立大鼠坐骨神经横断伤外膜缝合模型,推拿手法组给予推拿捻揉手法及大鼠跑台训练治疗,结果发现推拿联合跑台训练与模型对照组相比,腓肠肌湿重比平稳上升,在治疗第 4 周时高于模型对照组;肌卫星细胞数目在早期高于对照组,但在治疗 4 周后低于对照组,提示推拿手法联合跑台训练可以延缓周围神经损伤后骨骼肌萎缩,认为可能是通过促进骨骼肌卫星细胞增殖并分化为成熟肌

纤维来延缓骨骼肌萎缩。

综上所述,物理疗法对延缓失神经骨骼肌萎缩具有重要的作用,尤其是电刺激和激光治疗。尽管在具体参数设置上差异比较大,但总体而言,这 2 种方法的疗效十分明显,都能延缓失神经骨骼肌萎缩。运动疗法的临床应用也十分广泛,应根据患者的病情和肌力评估情况,选择恰当的运动疗法有助于患者早日康复。传统疗法,尤其是针灸、推拿的研究近年来比较受关注,虽然疗效比较明显,但其机制还不甚明确,还需进一步的探讨和研究。

参考文献

- [1] 李庆雯,石田寅夫,郭义,等.不同频率电针对大鼠坐骨神经损伤后神经组织形态学与骨骼肌肌电图的影响[J].中国针灸,2005,25(3):217-220. DOI:10.13297/j.cnki.issn1005-0000.2005.01.013.
- [2] 雷季良,赵靖,杨立元,等.物理疗法促进周围神经损伤的修复与再生[J].局解手术学杂志,2003,12(3):184-187. DOI:10.3969/j.issn.1672-5042.2003.03.005.
- [3] 徐建广,顾玉东,屠永全,等.被动活动对失神经支配骨骼肌萎缩的影响[J].中华显微外科杂志,2003,26(3):210-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2036.2003.03.018.
- [4] Agata N, Sasai N, Inoue-Miyazu M, et al. Repetitive stretch suppresses denervation-induced atrophy of soleus muscle in rats [J]. Muscle Nerve, 2009, 39(4):456-462. DOI:10.1002/mus.21103.
- [5] 韩利军,梁炳生,王乐,等.失神经骨骼肌萎缩中泛素蛋白连接酶 Murf1 和核转录因子 NF- κ B 表达与被动运动干预[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(24):4435-4438. DOI:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.24.015.
- [6] 刘泽远,张文萃,黄强开,等.被动运动干预对大鼠失神经萎缩骨骼肌中 miRNA-1 表达和成肌细胞分化的影响[J].中国修复重建外科杂志,2016,30(5):612-618. DOI:10.7507/1002-1892.20160124.
- [7] Faturi FM, Franco RC, Gigo-Benato D, et al. Intermittent stretching induces fibrosis in denervated rat muscle [J]. Muscle Nerve, 2016, 53(1):118-126. DOI:10.1002/mus.24702.
- [8] Lundborg G. Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair: a challenge to the plastic brain [J]. J Peripher Nerv Syst, 2003, 8(4):209-226. DOI:10.1111/j.1085-9489.2003.03027.x.
- [9] Brown CL, Gilbert KK, Brismee JM, et al. The effects of neurodynamic mobilization on fluid dispersion within the tibial nerve at ankle: an unembalmed cadaveric study [J]. J Man Manip Ther, 2011, 19(1):26-34. DOI:10.1179/2042618610Y.0000000003.
- [10] Echigo A, Aoki M, Ishiai S, et al. The excursion of the median nerve during nerve gliding exercise: an observation with high-resolution ultrasonography [J]. Hand Ther, 2008, 21(3):221-227. DOI:10.1197/j.jht.2007.11.001.
- [11] Coppieters MW, Stappaerts KH, Wouters LL, et al. The immediate effects of a cervical lateral glide treatment technique in patients with neurogenic cervicobrachial pain [J]. Orthop Sports Phys Ther, 2003, 33(7):369-378. DOI:10.2519/jospt.2003.33.7.369.
- [12] Wang Y, Ma M, Tang Q, et al. The effects of different tensile parameters for the neurodynamic mobilization technique on tricipital muscle wet weight and MuRf-1 expression in rabbits with sciatic nerve injury [J]. J Neuroeng Rehabil, 2015, 12(1):1-7. DOI:10.1186/s12984-015-0034-4.
- [13] Koh ES, Kim HC, Lim JY. The effects of electromyostimulation appli-

- cation timing on denervated skeletal muscle atrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2017, 56(6): E154-E161. DOI: 10.1002/mus.25656.
- [14] Willand MP, Chiang CD, Zhang JJ, et al. Daily electrical muscle stimulation enhances functional recovery following nerve transection and repair in rats [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 29(7): 690-700. DOI: 10.1177/1545968314562117.
- [15] Tamaki H, Tomori K, Yotani K, et al. Electrical stimulation of denervated rat skeletal muscle retards trabecular bone loss in early stages of disuse musculoskeletal atrophy [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2014, 14(2): 220-228.
- [16] Xing H, Zhou M, Assinck P, et al. Electrical stimulation influences satellite cell differentiation after sciatic nerve crush injury in rats [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51(3): 400-411. DOI: 10.1002/mus.24322.
- [17] Matsumoto A, Fujita N, Arakawa T, et al. Influence of electrical stimulation on calpain and ubiquitin-proteasome systems in the denervated and unloaded rat tibialis anterior muscles [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(5): 936-942. DOI: 10.1016/j.acthis.2014.03.006.
- [18] Nakagawa K, Tamaki H, Hayao K, et al. Electrical stimulation of denervated rat skeletal muscle retards capillary and muscle loss in early stages of disuse atrophy [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 5695217. DOI: 10.1155/2017/5695217.
- [19] Nishida MM, Tsuboyama T, Moritani T, et al. Review of the evidence on the use of electrical muscle stimulation to treat sarcopenia [J]. *Eur Geriatr Med*, 2016, 7(3): 267-271. DOI: 10.1016/j.eurger.2015.11.010.
- [20] Sillen MJH, Franssen FME, Gosker HR, et al. Metabolic and structural changes in lower-limb skeletal muscle following neuromuscular electrical stimulation: a systematic review [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e69391. DOI: 10.1371/journal.pone.0069391.
- [21] Raimondo S, Fornaro M, Tos P, et al. Perspectives in regeneration and tissue engineering of peripheral nerves [J]. *Ann Anat*, 2011, 193(4): 334-340. DOI: 10.1016/j.aanat.2011.03.001.
- [22] Rovak JM, Mungara AK, Aydin MA, et al. Effects of vascular endothelial growth factor on nerve regeneration in acellular nerve grafts [J]. *J Reconstr Microsurg*, 2004, 20(1): 53-58. DOI: 10.1055/s-2004-818050.
- [23] Morries LD, Cassano P, Henderson TA. Treatments for traumatic brain injury with emphasis on transcranial near-infrared laser phototherapy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 2159-2175. DOI: 10.2147/ndt.s65809.
- [24] Hashmi JT, Huang YY, Osmani BZ, et al. Role of low-level laser therapy in neurorehabilitation [J]. *PMR*, 2010, 2(2): 292-305. DOI: 10.1016/j.pmrj.2010.10.013.
- [25] Ziago EK, Fazan VP, Iyomasa MM, et al. Analysis of the variation in low-level laser energy density on the crushed sciatic nerves of rats: a morphological, quantitative, and morphometric study [J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(2): 369-378. DOI: 10.1007/s10103-016-2126-1.
- [26] Wang CZ, Chen YJ, Wang YH, et al. Low-level laser irradiation improves functional recovery and nerve regeneration in sciatic nerve crush rat injury model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103348. DOI: 10.1371/journal.pone.0103348.
- [27] Carmeli E, Moas M, Reznick AZ, et al. Matrix metalloproteinases and skeletal muscle: a brief review [J]. *Muscle Nerve*, 2004, 29(2): 191-197. DOI: 10.1002/mus.10529.
- [28] Demestre M, Orth M, Wells GM, et al. Characterization of matrix metalloproteinases in denervated muscle [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2005, 31(5): 545-555. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2005.00676.x.
- [29] Andraus RAC, Maia LP, de Souza Lino AD, et al. LLLT activates MMP-2 and increases muscle mechanical resistance after nerve sciatic rat regeneration [J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(4): 771-778. DOI: 10.1007/s10103-017-2169-y.
- [30] 裴艳宏, 刘坤祥. 失神经骨骼肌萎缩机制及治疗的研究进展 [J]. *中国医疗前沿*, 2013(5): 15-17. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2013.05.0007.
- [31] Rochkind S, Shainberg A. Protective effect of laser phototherapy on acetylcholine receptors and creatine kinase activity in denervated muscle [J]. *Photomed Laser Surg*, 2013, 31(10): 499-504. DOI: 10.1089/pho.2013.3537.
- [32] Tamura Y, Matsunaga Y, Masuda H, et al. Postexercise whole body heat stress additively enhances endurance training-induced mitochondrial adaptations in mouse skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(7): R931-R943. DOI: 10.1152/ajpregu.00525.2013.
- [33] Drew BG, Ribas V, Le JA, et al. HSP72 is a mitochondrial stress sensor critical for Parkin action, oxidative metabolism, and insulin sensitivity in skeletal muscle [J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1488-1505. DOI: 10.2337/db13-0665.
- [34] Tamura Y, Kitaoka Y, Matsunaga Y, et al. Daily heat stress treatment rescues denervation-activated mitochondrial clearance and atrophy in skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2015, 593(12): 2707-2720. DOI: 10.1113/jp270093.
- [35] 王中鹏, 孙佳璐, 孙忠人, 等. 针刺治疗失神经肌萎缩的机制及研究展望 [J]. *针灸临床杂志*, 2012, 28(9): 73-75. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2012.09.034.
- [36] 吴珍元, 黄英如, 冼华, 等. 电针对失神经骨骼肌萎缩及纤维化的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(2): 177-182. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.02.010.
- [37] 高睿琦, 唐成林, 曹净, 等. 电针对失神经骨骼肌萎缩大鼠胰岛素样生长因子 1、肌肉生长抑制素及肌卫星细胞增殖的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(11): 1259-1263. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.11.004.
- [38] 高睿琦, 唐成林, 黄思琴, 等. 电针对失坐骨神经大鼠腓肠肌细胞凋亡及相关蛋白的影响 [J]. *针刺研究*, 2017, 42(4): 302-307. DOI: 10.13702/j.1000-0607.2017.04.004.
- [39] 周俊明, 徐晓君, 张沈煌, 等. 臂丛神经损伤规范化康复治疗临床研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(2): 124-142. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2011.02.008.
- [40] 郭汝宝, 翁军, 李增图, 等. 推拿手法对家兔失神经支配后肌球蛋白重链 mRNA 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2015(1): 46-48. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.01.014.
- [41] 卢新刚, 喻立炜, 苟海昕, 等. 一指禅推拿手法对大鼠坐骨神经损伤腓肠肌萎缩的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2017(1): 92-96. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2017.01.026.
- [42] 马书杰, 严隽陶, 陶然, 等. 手法联合跑台训练延缓周围神经损伤后骨骼肌萎缩的实验研究 [J]. *康复学报*, 2016, 26(5): 29-32. DOI: 10.3724/SP.J.1329.2016.05029.

(修回日期: 2018-02-12)

(本文编辑: 汪玲)