

·综述·

Duchenne型肌营养不良物理治疗和运动训练方法的研究进展*

李文竹¹ 黄真^{1,2}

Duchenne型肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是由抗肌萎缩蛋白基因突变引起的一种X连锁隐性遗传性骨骼肌疾病,是最常见的肌营养不良^[1]。DMD主要表现为运动发育迟滞、进行性肢体近端无力和运动功能障碍等,并逐渐出现关节挛缩和畸形,未经治疗的患者会在13岁前失去独立行走能力^[2]。步行能力的过早丧失使得患者活动能力快速降低、活动量明显减少,进而出现心功能不全、呼吸衰竭等表现,多在20岁左右死亡^[1]。

目前DMD尚无根治方法,物理治疗和糖皮质激素是目前最有证据支持的可延缓关节挛缩和畸形、改善肌力、延长独立行走时间的治疗方法^[2],二者的联合应用可将生存时间由20余岁延长至40余岁^[3-4]。目前用于DMD的物理治疗方法主要包括牵伸治疗、矫形器应用、适度的肌力训练、有氧运动训练以及物理因子治疗等。本文对DMD的物理治疗和运动训练方法的最新研究进展进行综述。

1 DMD的牵伸治疗和矫形器具的应用

关节挛缩和固定畸形是DMD常见的继发性损害,会严重影响患者的日常活动能力^[4]。维持良好的关节活动范围(range of motion, ROM)对于优化运动方式、维持步行能力、预防关节固定畸形等都十分重要^[2,4]。DMD患者ROM的管理方法主要包括牵伸治疗和矫形器具的干预。

1.1 牵伸治疗

踝、膝、髋等下肢关节在DMD的疾病早期就容易出现周围软组织紧张和挛缩,Birnkrant等^[2]建议在尚未出现ROM受限之前,就有必要对这些关节进行规律的预防性牵伸治疗,并一直持续到成年期。而对于已不能行走的患者,手、腕、肘、肩等上肢关节的规律牵伸也很重要^[4]。有效的牵伸应该每周至少4—6天^[2,4]。目前对于每日牵伸的频率和持续时间尚缺乏一致的结论^[5],牵伸频率通常每天1或2组,每组重复1—10次不等^[6-7]。Stuberg等^[8]学者建议每组牵伸动作重复5次,每次在牵伸至最大角度时维持约30—60s,总的牵伸训练时间应维持在10—20min。此外,站立和行走也是对牵伸治疗的必要补充^[9]。

1.2 矫形器的应用

矫形器是对牵伸治疗的补充,但不能完全替代牵伸所起的作用。应用时需考虑关节挛缩严重程度、行走能力以及患儿和家长的主动参与性等方面的影响^[8]。当患者已出现严重的、不可逆的关节挛缩时,矫形器的效果十分微弱^[10]。

夜间使用踝足矫形器(ankle-foot orthoses, AFO)有助于延缓踝关节挛缩的进展、预防马蹄内翻足畸形^[11],对DMD患者终生适用^[12-13]。Scott等^[6]和Hyde等^[12]的研究均表明,每日持续进行被动跟腱牵伸治疗联合夜间佩戴AFO的患者,其跟腱挛缩和运动功能的恶化程度显著低于未牵伸、未佩戴AFO或单纯牵伸治疗的患者。牵伸治疗与夜间AFO的联合应用还可延长独立行走时间^[6]。故建议DMD患者在丧失行走能力前就开始使用夜间AFO,以维持良好的踝关节ROM和行走能力^[8]。

不推荐DMD患者在行走时佩戴AFO,因为它会限制下肢肌肉在行走过程中的代偿性运动能力,并对踝策略产生干扰,从而影响站立平衡和行走^[8]。长期坐轮椅的患者可在白天使用AFO,以维持踝关节于中立位,防止关节挛缩进一步加重。逐渐丧失行走能力的患者,可尝试使用膝踝足矫形器(knee-ankle-foot orthoses, KAFO)辅助锁定膝关节、提供稳定性,从而延长站立时间和助行器辅助下的独立行走时间^[14]。目前,KAFO经常被电动站立-驱动式轮椅替代,使得DMD患者能够进行可移动的站立^[2]。

2 DMD的肌力训练

DMD患者的抗肌萎缩蛋白功能异常导致肌膜脆性增加,肌纤维收缩时易引起肌膜断裂、骨骼肌损伤^[15]。因此,DMD患者的肌力训练以及训练形式和强度一直存在争议。部分学者认为,过度运动会引起DMD患者骨骼肌内的炎症反应和氧化应激水平增加、反复缺血^[16],进而导致骨骼肌损伤、运动能力下降^[17]。但Sharma等^[18]对5—10岁DMD患儿的胫前肌进行持续4min的最大随意收缩训练后,发现其骨骼肌疲劳程度相关参数与健康对照组相似。所以,另一部分学者认为,对DMD患者进行适度的肌力训练有助于防止废

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.026

*基金项目:北京大学第一医院科研种子基金(2018SF024);北京大学第一医院青年临床研究专项基金(2019CR11)

1 北京大学第一医院,北京,100034; 2 通讯作者

第一作者简介:李文竹,女,博士,住院医师; 收稿日期:2018-11-22

用性肌无力、增加肌肉储备、预防活动减少所致的继发性功能障碍^[8],并提高心肺功能、增加骨量以及提升生活幸福感等^[19]。但何种类型的肌力训练以及怎样的训练强度是目前需要解决的关键问题^[20-23]。

2.1 肌力训练的类型

一些学者认为DMD患者在疾病的任何时期都不适合进行离心收缩训练^[19]。因为如果肌肉在收缩时被拉长,局部的机械应力会导致肌小节受损,进而诱发肌膜受损、炎症反应、氧化应激等^[24]。很多研究者通过对mdx小鼠进行下坡跑台训练来模拟离心收缩运动,发现训练后小鼠的后肢肌力减退、肌酸激酶水平升高,骨骼肌内可见肌膜破裂、免疫细胞浸润、脂肪组织沉积等改变^[25]。Mathur等^[26]对5—15月龄的mdx小鼠进行下坡跑台训练,发现训练后骨骼肌损伤在48h内持续存在。因此,多数学者建议DMD患者应尽量避免反复下台阶及下坡行走等运动,以减少因离心收缩增加导致的肌肉过度损伤可能。

Moens等^[27]对mdx小鼠的离体趾长伸肌通过电刺激模拟等长收缩和离心收缩,结果显示,等长收缩后肌力下降率小于3%,而离心收缩后肌力下降率高达40%—60%。姜建伟等^[28]的研究也得出了相似的结果,同时还发现离心收缩和等长收缩对mdx小鼠趾长伸肌的损伤程度明显大于健康对照组小鼠,而向心收缩对两种小鼠趾长伸肌的损伤无显著差异。

但也有少部分研究提示离心收缩对mdx小鼠骨骼肌的影响存在一个“重复效应”,即第一天进行最大用力离心收缩后,接下来的数天或数周内反复进行同样的收缩,骨骼肌的损伤会显著降低^[29]。Call等^[30]对活体mdx小鼠的后肢肌肉进行反复多次电刺激诱发的离心收缩,发现刺激后即刻的肌力下降率为70%,刺激后7天骨骼肌的等长力矩增加38%,刺激后14天趾长伸肌的肌力大于对照组。

2.2 肌力训练的强度

肌力训练对DMD会产生益处还是害处,强度是关键因素^[31]。多数学者认为低、中强度训练对DMD患者的骨骼肌不会产生损害,并可维持甚至轻度提高肌力^[8,32-33]。Hyzewicz等^[25]提出低强度训练会引起DMD的骨骼肌类型由快收缩肌纤维向慢收缩肌纤维转变,即耐疲劳的慢收缩Ⅰ型肌纤维和Ⅱa型肌纤维数量增加,而不耐疲劳的快收缩Ⅱb型肌纤维数量减少。

由于伦理方面的限制,在DMD患者身上进行不同运动强度的实验很困难,所以,目前多数研究是基于动物实验的结果,这些研究将自愿跑轮训练、游泳训练以及低速活动平板训练($\leq 9\text{m/min}$)等归类为低强度训练,将高速活动平板训练($\geq 12\text{m/min}$)等归类为高强度训练^[25]。

Call等^[34]、Baltgalvis等^[35]和Gordon等^[36]均对4—5周龄的mdx小鼠进行了连续12周自愿跑轮训练,并设定相同周龄、

无训练的mdx小鼠作为对照组。结果显示:训练组腓肠肌的核内移改变显著低于对照组,前肢握力比对照组高22%,比目鱼肌的强直收缩力比对照组高26%,股四头肌和比目鱼肌内utrophin蛋白表达水平比对照组高334%。其中utrophin蛋白是抗肌萎缩蛋白的同源结构蛋白,可弥补骨骼肌内缺乏抗肌萎缩蛋白的不足,从而协助稳定肌膜、提高骨骼肌功能。Grange等^[37]的研究也显示,如果mdx小鼠在幼年就开始进行自愿跑轮训练,并不会对骨骼肌产生损害,反而会提高其力量和耐疲劳能力。Hyzewicz等^[31,38]对4周龄的mdx小鼠进行连续4周游泳训练后,发现骨骼肌内补体、趋化因子配体、单核/巨噬细胞等促炎性因子水平以及羟基化蛋白等氧化损伤标志物水平降低,而与骨骼肌收缩和能量代谢相关的蛋白表达水平升高。Gaiad等^[39]对8周龄的mdx小鼠进行连续8周低速活动平板训练后,发现训练组胫前肌内的胶原纤维成分少于非训练组、核内移改变与非训练组类似。上述研究均提示低强度训练对缺乏抗肌萎缩蛋白的骨骼肌不仅没有产生损害,反而可提高骨骼肌的力量、耐疲劳能力、肌膜稳定性和代谢能力,并延缓骨骼肌内纤维结缔组织的沉积、降低炎症反应和氧化应激水平。

而高强度训练则会对DMD患者和mdx小鼠的骨骼肌造成损伤。Garrood等^[40]指出跑步等剧烈运动会让DMD患者在运动后即刻出现血红蛋白尿。动物实验研究也提示高强度训练会导致mdx小鼠出现肌力下降、肌酸激酶水平升高等表现^[25]。Terrill等^[41]对12周龄的mdx小鼠进行1次30min的高速活动平板训练后,发现训练组小鼠后肢骨骼肌内的坏死肌纤维数量、IL-6等炎症因子水平、硫醇氧化蛋白等氧化应激标志物水平均显著高于未训练组。Frayssé等^[42]和Capogrosso等^[43]对3—5周龄的mdx小鼠进行连续8—12周高速活动平板训练后,发现趾长伸肌内钙离子内流增加,氧化应激相关标志物NOX2、Tuba-1b等的水平显著升高。上述研究均提示高强度训练会加重mdx小鼠的骨骼肌损伤和钙稳态失衡,并增加骨骼肌内炎症因子和氧化应激水平。

3 DMD的有氧运动训练

适度的有氧运动训练有助于DMD患者维持活动耐力和心肺功能^[8]。目前DMD相关的国际多学科管理指南建议在疾病早期、患者残存肌力还较高的时候就开始进行每日规律的次极量有氧活动^[2,4]。DMD患者在疾病早期就开始进行适度的游泳、骑车、慢走等全身有氧运动训练^[8,44],具有长期的运动益处^[25]。成年期已不能行走的患者还可进行四肢助力自行车训练^[44]。

3.1 游泳训练

有学者认为,游泳时四肢肌肉主要进行向心收缩、核心肌群主要进行等长收缩,因而对DMD患者的骨骼肌不会产

生明显损伤^[28]。此外,游泳不仅有助于有氧运动训练,同时还可进行呼吸训练。因此只要能够保证安全,无论DMD患者是否具有行走能力,都建议进行游泳训练,并可持续到成年期^[4]。但这些建议目前尚缺乏足够多的临床证据,甚至有研究发现游泳训练后DMD患者的肌红蛋白和血清肌酸激酶水平升高^[25,45]。

而动物研究的结果提示游泳训练对mdx小鼠的多数骨骼肌都是有益的^[46]。Hayes等^[47]对5周龄的mdx小鼠进行连续15周、每周5天、每天2h的游泳训练后,发现训练组比目鱼肌的相对强直收缩力明显高于未训练组,且训练后趾长伸肌和比目鱼肌的抗疲劳能力均提高。Hyzewicz等^[38]对4周龄的mdx小鼠进行连续4周、每周4天、每天30min的游泳训练后,也得到了类似的结果,并发现腓肠肌内氧化应激水平降低。上述研究均提示游泳训练可提高mdx小鼠骨骼肌的耐疲劳能力、并降低氧化损伤程度。因此,未来仍需更多的临床研究来进一步明确游泳训练对DMD患者是否有益。

3.2 固定式自行车训练

Jasen等^[44]将30例处于可行走晚期以及不可行走早期的DMD患者(平均年龄 10.5 ± 2.6 岁)分为两组,实验组进行为期24周的固定式助力自行车训练,对照组不进行上述训练,在实验开始和结束时进行运动功能评估(Motor Function Measure, MFM)。结果显示:实验组的MFM总得分保持稳定,对照组的MFM总得分显著下降;而实验结束24周后,实验组的MFM总得分显著下降。上述研究结果提示,四肢固定式助力自行车训练可延缓由于废用导致的运动功能恶化进程,而一旦停止训练,上述获益迅速消失,这也证明了“用进废退”原则对DMD患者同样适用^[44]。并且,无论患者能否行走,固定式助力自行车训练都是一项安全可行的有氧运动训练方式。

4 DMD的物理因子治疗

4.1 低频电刺激治疗

部分学者指出电刺激治疗可维持或增加骨骼肌中耐疲劳的I型肌纤维比例^[23]。Scott等^[48]对16例5—12岁DMD患者的胫前肌进行为期8周的间歇性低频电刺激治疗后,发现6例年龄较小患者(5—8.5岁)的胫前肌最大自主收缩能力提高47%,而年龄较大患者(10—12岁)的胫前肌收缩能力没有发生明显的改变。这提示间歇性低频电刺激治疗适用于低龄DMD患儿,有助于提高其肌力。Milne等^[49]的研究也提示肌肉电刺激治疗联合抗重力训练可增加神经肌肉病患者的肌力。

4.2 全身振动训练

全身振动训练可帮助DMD患者保持或提高肌力、功能活动能力和骨量。Myers等^[50]对4例平均年龄为10岁的DMD患者进行连续4周、每周3次、每次4min、频率为20Hz的

全身振动训练后,发现患者的站立、转移、上下台阶和单腿站立平衡能力分别有不同程度的提高。Vry等^[51]对14例平均年龄为8.8岁的DMD患者进行连续8周、每周5天、每天2次、每次9min、频率为15—18Hz的全身振动训练后,发现患者的下肢肌力、踝背屈角度、6min步行距离、上4级台阶能力均轻度提高;训练停止4周后,上述指标有所下降,并有4例患者出现肌无力加重和跌倒次数增加等情况。Petryk等^[52]的研究也得出了类似结论,并发现训练后患者的胫骨密度保持稳定。

4.3 低能量激光治疗

低能量激光治疗具有减少炎症反应和氧化应激水平、降低结缔组织增生、促进组织修复等作用^[53]。所以,这项治疗对DMD具有潜在可能性和应用前景。Macedo等^[54]对4周龄mdx小鼠的离体骨骼肌细胞进行低能量激光照射20s后,发现细胞增殖水平和直径明显增加,TNF- α 、NF- κ B等炎症因子水平和过氧化物歧化酶等氧化应激标志物水平均降低。Leal-Junior等^[53]对6周龄mdx小鼠的胫前肌进行连续14周、每周5次、每次67s的低能量激光照射后,发现照射组小鼠的肌萎缩和纤维结缔组织增生程度以及骨骼肌内TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10、COX-2等炎症因子水平均显著低于未照射组,提示持续低能量激光治疗可改善mdx小鼠的骨骼肌损伤程度、减轻炎症反应。但上述研究均为动物实验,目前尚缺乏低能量激光治疗DMD患者的相关研究报道,未来仍需进一步的临床研究来探索。

5 小结

DMD是常见的、预后较差的肌营养不良类型之一,目前尚无根治方法。物理治疗联合糖皮质激素治疗可帮助DMD患者维持肢体功能、提高生存质量、延长生存时间。目前用于DMD的物理治疗方法主要包括牵伸治疗、矫形器应用、适度的肌力训练、有氧运动训练以及物理因子治疗等,对于DMD患者维持良好的关节活动范围、改善肌力、延长独立行走时间、提高心肺功能等都具有十分重要的意义。由于伦理和实际操作等方面的问题,DMD运动处方的研究很难在人类身上进行,所以目前针对DMD患者的运动训练建议多数是基于动物实验的结果。但因为缺少一致性的研究方案,也限制了各项研究之间的可比性以及动物实验结果向人类的可转换性。DMD患者的核心功能需求是提高骨骼肌力量和活动耐力,但何种类型的肌力训练以及怎样的训练强度最为优化,目前仍缺乏精确的运动指南,也是未来亟需解决的关键问题,还需要更多的临床研究和动物实验来进一步探讨。

参考文献

- [1] Kunkel LM, Hejtmancik JF, Caskey CT, et al. Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy[J]. Nature, 1986, 322(6074): 73—

- 77.
- [2] Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management[J]. *The Lancet Neurology*, 2018, 17(3): 251—267.
- [3] Pangalila RF, van den Bos GA, Stam HJ, et al. Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Disability and Rehabilitation*, 2012, 34(12): 988—996.
- [4] Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care[J]. *The Lancet Neurology*, 2010, 9(2): 177—189.
- [5] Takeuchi F, Komaki H, Yamagata Z, et al. A comparative study of care practices for young boys with Duchenne muscular dystrophy between Japan and European countries: Implications of early diagnosis[J]. *Neuromuscular Disorders*, 2017, 27(10): 894—904.
- [6] Scott OM, Hyde SA, Goddard C, et al. Prevention of deformity in Duchenne muscular dystrophy. A prospective study of passive stretching and splintage[J]. *Physiotherapy*, 1981, 67(6): 177—180.
- [7] Wong CK, Wade CK. Reducing iliotibial band contractures in patients with muscular dystrophy using custom dry floatation cushions[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1995, 76(7): 695—700.
- [8] Stuber W. Muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. In: Campbell S, Palisano R, Orlin M, eds. *Physical therapy for children*[M]. 4ed. St Louis: Elsevier Saunders, 2012:353—384.
- [9] Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases[J]. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2012, 23(3): 675—687.
- [10] Vignos PJ Jr. Physical models of rehabilitation in neuromuscular disease[J]. *Muscle & Nerve*, 1983, 6(5): 323—338.
- [11] de Souza MA, Figueiredo MM, de Baptista CR, et al. Beneficial effects of ankle-foot orthosis daytime use on the gait of Duchenne muscular dystrophy patients[J]. *Clinical Biomechanics*, 2016, 35: 102—110.
- [12] Hyde SA, FLLytrup I, Glent S, et al. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neuromuscular Disorders*, 2000, 10(4—5): 257—263.
- [13] Bakker JP, De Groot IJ, De Jong BA, et al. Prescription pattern for orthoses in The Netherlands: use and experience in the ambulatory phase of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Disability and Rehabilitation*, 1997, 19(8): 318—325.
- [14] Garralda ME, Muntoni F, Cunniff A, et al. Knee-ankle-foot orthosis in children with duchenne muscular dystrophy: user views and adjustment[J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2006, 10(4): 186—191.
- [15] Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M, et al. Human matrix metalloproteinases: An ubiquitarian class of enzymes involved in several pathological processes[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2012, 33(2): 119—208.
- [16] Tidball JG, Wehling-Henricks M. Nitric oxide synthase deficiency and the pathophysiology of muscular dystrophy[J]. *The Journal of Physiology*, 2014, 592(21): 4627—4638.
- [17] Bartels B, Takken T, Blank AC, et al. Cardiopulmonary exercise testing in children and adolescents with dystrophinopathies: A pilot study[J]. *Pediatric Physical Therapy*, 2015, 27(3): 227—234.
- [18] Sharma KR, Mynhier MA, Miller RG. Muscular fatigue in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neurology*, 1995, 45(2): 306—310.
- [19] Abresch RT, Carter GT, Han JJ, et al. Exercise in neuromuscular diseases[J]. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 2012, 23(3): 653—673.
- [20] Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002[J]. *Neuromuscular Disorders*, 2002, 12(10): 975—983.
- [21] Fowler WM Jr. Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2002, 81(11 Suppl): S187—S195.
- [22] Scott OM, Hyde SA, Goddard C, et al. Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy[J]. *Physiotherapy*, 1981, 67(6): 174—176.
- [23] Ansved T. Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution[J]. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2003, 6(4): 435—439.
- [24] Lovering RM, Brooks SV. Eccentric exercise in aging and diseased skeletal muscle: good or bad?[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2014, 116(11): 1439—1445.
- [25] Hyzewicz J, Ruegg UT, Takeda S. Comparison of experimental protocols of physical exercise for mdx mice and duchenne muscular dystrophy patients[J]. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2015, 2(4): 325—342.
- [26] Mathur S, Vohra RS, Germain SA, et al. Changes in muscle T2 and tissue damage after downhill running in mdx mice[J]. *Muscle & Nerve*, 2011, 43(6): 878—886.
- [27] Moens P, Baatsen PH, Marechal G. Increased susceptibility of EDL muscles from mdx mice to damage induced by contractions with stretch[J]. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*, 1993, 14(4): 446—451.
- [28] 娄建伟.运动及肌肉收缩方式对mdx小鼠肌肉损伤的研究[D]. 济南:山东大学,2012.
- [29] Koh TJ, Brooks SV. Lengthening contractions are not required to induce protection from contraction-induced muscle injury[J]. *Ajp Regulatory Integrative & Comparative Physiology*, 2001, 281(281): R155—R161.

- [30] Call JA, Eckhoff MD, Baltgalvis KA, et al. Adaptive strength gains in dystrophic muscle exposed to repeated bouts of eccentric contraction[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2011, 111(6): 1768—1777.
- [31] Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, et al. Low-Intensity Training and the C5a Complement Antagonist NOX-D21 Rescue the mdx Phenotype through Modulation of Inflammation[J]. *The American Journal of Pathology*, 2017, 187(5): 1147—1161.
- [32] Grange RW, Call JA. Recommendations to define exercise prescription for Duchenne muscular dystrophy[J]. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2007, 35(1): 12—17.
- [33] Kostek MC, Gordon B. Exercise is an adjuvant to contemporary dystrophy treatments[J]. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 2018, 46(1): 34—41.
- [34] Call JA, McKeehen JN, Novotny SA, et al. Progressive resistance voluntary wheel running in the mdx mouse[J]. *Muscle & Nerve*, 2010, 42(6): 871—880.
- [35] Baltgalvis KA, Call JA, Cochrane GD, et al. Exercise training improves plantar flexor muscle function in mdx mice[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2012, 44(9): 1671—1679.
- [36] Gordon BS, Lowe DA, Kostek MC. Exercise increases utrophin protein expression in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Muscle & Nerve*, 2014, 49(6): 915—918.
- [37] Grange RW, Gainer TG, Marschner KM, et al. Fast-twitch skeletal muscles of dystrophic mouse pups are resistant to injury from acute mechanical stress[J]. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2002, 283(4): C1090—C1101.
- [38] Hyzewicz J, Tanihata J, Kuraoka M, et al. Low intensity training of mdx mice reduces carbonylation and increases expression levels of proteins involved in energy metabolism and muscle contraction[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2015, 82: 122—136.
- [39] Gaiad TP, Oliveira MX, Lobo AR Jr, et al. Low-intensity training provokes adaptive extracellular matrix turnover of a muscular dystrophy model[J]. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 2017, 13(6): 693—703.
- [40] Garrood P, Eagle M, Jardine PE, et al. Myoglobinuria in boys with Duchenne muscular Dystrophy on corticosteroid therapy[J]. *Neuromuscular Disorders*, 2008, 18(1): 71—73.
- [41] Terrill JR, Radley-Crabb HG, Grounds MD, et al. N-Acetylcysteine treatment of dystrophic mdx mice results in protein thiol modifications and inhibition of exercise induced myofibre necrosis[J]. *Neuromuscular disorders*, 2012, 22(5): 427—434.
- [42] Frayse B, Liantonio A, Cetrone M, et al. The alteration of calcium homeostasis in adult dystrophic mdx muscle fibers is worsened by a chronic exercise in vivo[J]. *Neurobiology of Disease*, 2004, 17(2): 144—154.
- [43] Capogrosso RF, Mantuano P, Cozzoli A, et al. Contractile efficiency of dystrophic mdx mouse muscle: in vivo and ex vivo assessment of adaptation to exercise of functional end points[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2017, 122(4): 828—843.
- [44] Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, et al. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse"[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2013, 27(9): 816—827.
- [45] Poche H, Hopfenmuller W, Hoffmann M. Detection and identification of myoglobin in serum by immunoblotting. Effect of exercise on patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Clinical Physiology and Biochemistry*, 1987, 5(2): 103—111.
- [46] Spaulding HR, Selsby JT. Is exercise the right medicine for dystrophic muscle?[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2018, 50(9): 1723—1732.
- [47] Hayes A, Lynch G, Williams D. The effects of endurance exercise on dystrophic mdx mice. I. Contractile and histochemical properties of intact muscles[J]. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 1993, 253(1336): 19—25.
- [48] Scott OM, Vrbova G, Hyde SA, et al. Responses of muscles of patients with Duchenne muscular dystrophy to chronic electrical stimulation[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1986, 49(12): 1427—1434.
- [49] Milner-Brown HS, Miller RG. Muscle strengthening through electric stimulation combined with low-resistance weights in patients with neuromuscular disorders[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1988, 69(1): 20—24.
- [50] Myers KA, Ramage B, Khan A, et al. Vibration therapy tolerated in children with duchenne muscular dystrophy: a pilot study[J]. *Pediatric Neurology*, 2014, 51(1): 126—129.
- [51] Vry J, Schubert IJ, Semler O, et al. Whole-body vibration training in children with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy[J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2014, 18(2): 140—149.
- [52] Petryk A, Polgreen LE, Grames M, et al. Feasibility and tolerability of whole-body, low-intensity vibration and its effects on muscle function and bone in patients with dystrophinopathies: a pilot study[J]. *Muscle & Nerve*, 2017, 55(6): 875—883.
- [53] Leal-Junior EC, de Almeida P, Tomazoni SS, et al. Superpulsed low-level laser therapy protects skeletal muscle of mdx mice against damage, inflammation and morphological changes delaying dystrophy progression[J]. *PloS One*, 2014, 9(3): e89453.
- [54] Macedo AB, Moraes LH, Mizobuti DS, et al. Low-Level Laser Therapy (LLLT) in dystrophin-deficient muscle cells: effects on regeneration capacity, inflammation response and oxidative stress[J]. *PloS One*, 2015, 10(6): e0128567.