

## 저강도레이저 조사가 근육압좌손상 후 척수분절의 EGF 발현에 미치는 영향

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

김석범

서라벌대학 작업치료과

김동현

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

남기원

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

이선민

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김진상

### **Effects of Low Power Laser for the Expression of EGF after Muscle Crush Injury**

**Kim, Souk-Boum, P.T.**

*Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science, Graduate School, Taegu University*

**Kim, Dong-Hyun, P.T., M.S.**

*Department of Occupational Therapy, Sorabol college*

**Nam, Ki-Won, P.T., M.S.**

*Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science, Graduate School, Taegu University*

**Lee, Sun-Min, P.T.** Major in Physical Therapy, Graduate School of Rehabilitation  
Science, Taegu

**Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.**

*Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University*

#### **Abstract**

Low energy laser irradiation(LELI) therapy in physical therapy is widespread but the mechanisms are not fully understood. The purpose of the present study was to examine the epidermal growth factor(EGF)'s expression within lumbar spinal cord which corresponding with crushed extensor digitorum longus(EDL) of rats after low-power laser irradiation applied. After a crushed injury on the right EDL, low-power laser irradiation was applied by using 2000 mW, 2000Hz, 830 nm GaAlAs(Gallium-aluminum-arsenide) semiconductor diode laser. The laser treatment was performed with 10 minutes daily for 3days.

After EDL crush injury, EGF immunoreactive positive neurons in experimental group were progressively decreased from the first to third days. Especially 1 day subgroup is highly expressed in dorsal horn(Lamina I, II, III) and around of central cannal of spinal cord(Lamina VII). Control group was only expressed slightly at 3 days.

This study suggests that LELI stimulate that release and migration of EGF in spinal cord, which distinct to wound site, therefore promote wound healing of EDL crush injury.

## I. 서론

근육손상은 전문적인 스포츠 활동뿐만 아니라 일상생활 전반에서도 쉽게 일어날 수 있다. 이러한 근육손상을 손상의 원인에 따라 직접손상과 간접손상으로 나눌수 있는데, 직접손상은 근열상(laceration)과 근타박상(contusion) 등을 포함하며, 간접손상은 좌상(strain), 허혈, 신경학적 기능이상, 그리고 강렬한 운동에 의해 일어나는 지연성 근손상(delayed-onset muscle injury) 등이 속한다(Kami 등, 1999; Kasemkijwattana 등, 1998; Rantanen 등, 1999).

이러한 근육손상 후 일어나는 근육재생(myoregeneration) 과정은 크게 염증단계(inflammatory stage), 증식과정과 회복과정(proliferative and repair stage), 그리고 근육의 기능적 특성의 회복이 일어나는 재형성단계(remodeling stage)로 나누어 설명한다(Grounds, 1991; Lehto와 Jarvinen, 1991; Worrell, 1994). 손상 후 근육이 보유하고 있는 근육의 재생능력은 매우 느리고 때때로 근육손상이 심할 경우 완전한 회복이 이루어지지 않기도 한다. 손상 후 근육재생에 있어 성장인자들(growth factors)은 핵으로의 신호전달에 관여함으로써 근원성 전구세포들(myogenic precursor cells)의 증식을 유도하여 재생과정을 촉진시킨다(Chambers와 McDermott, 1996; Grounds, 1991). 또한 근육세포의 재생과정이 이루어지기 위한 선행조건으로 근육세포가 계속적으로 생존해야 하는데, 이러한 과정이 이루어지기 위해서는 지속적인 산소와 영양공급이 이루어져야 하고, 이를 위해서는 혈관신생과정이 이루어져야 한다(Carmeliet과 Jain, 2000; Conway 등, 2001). 이러한 혈관신생과정을 조절하는 인자들 중 하나가 또한 성장인자이다.

성장인자는 휴지기 세포의 지속적인 유사분열을 자극하는 성질 때문에 비교적 손상 후 초기에 발견되는 물질로, 조직회복과 관련된 혈소판, 염증세포, 섬유모세포, 상피세포, 그리고 혈관내피세포와 같은 세포에 의해 합성되고 분비된다. 또한 성장인자는 성장인자가 합성된 그 세포에만 작용하기도 하지만(autocrine stimulation), 주변세포(paracrine stimulation), 또는 멀리 떨어진 표적세포(endocrine stimulation)에도 작용한다(Bennett와 Schultz, 1993a). 그러므로 손상된 근육조직의 회복과정에서 성장인자가 반드시 손상부위에 국한되지 나타나는 것이 아니라 손상부위에서 멀리 떨어진 세포에서도 생성되어 손상부위로 이동됨을 알 수 있다.

1960년 Cohen에 의해 신경세포 성장인자(nerve growth factor, NGF)를 연구하는 과정에서 생쥐의 상악하선 추출물을 갖 태어난 마우스에 주사하여 안검의 조기개방, 절치의 조기출현과 같은 신체 발달상의 변화를 관찰하고, 1962년 53개의 아미노산으로 구성된 폴리펩티드를 분리하여 상피세포 성장인자(epidermal growth factor, EGF)라고 명명하였다.(신송엽과 하중명, 1993). EGF family는 4개의 mammalian proteins 즉, EGF,

TGF- $\alpha$ (transforming growth factor- $\alpha$ ), amphiregulin, 그리고 HBEGF(heparin-binding EGF)로 구성되는데, 이 단백질들은 비슷한 구조를 가지고, 같은 세포막 수용체와 결합하면서 비슷한 생물학적 효과를 나타낸다(Bennett와 Schultz, 1993a). 일부 연구에서 EGF는 근육치유과정에서 근모세포(myoblast)의 증식과 합성을 억제하는 것으로 알려졌지만(Kasemkijwattana 등, 1998; Menetrey 등, 2000), Kalmes 등(2001)과 Yamanaka 등(2000)은 EGF family에 의해서 활성화되는 EGF 수용체의 활성화에 의해서 혈관의 평활근세포의 증식 및 이주를 자극하여 혈관신생 과정을 조절함으로써 근육의 재생과정을 촉진시킨다고 하였다.

레이저는 Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation의 약자로, 1917년부터 그 개념이 발전되기 시작하여 1960년도에 Maiman이 최초로 루비를 이용한 실험을 성공시킨 후 레이저라는 용어가 확립되었다(계영철, 1996). 지금까지 개발된 레이저 중 특히 저강도 레이저는 직접적 조사시 온도변화를 거의 일으키지 않으면서 생물학적 변화를 일으키는 낮은 에너지 밀도를 생성할 수 있는 기구로서, 이 때 온도변화는 0.1-0.5 $^{\circ}$ C 미만으로 제한된다(Babapour 등, 1995). 이러한 저강도 레이저 조사가 세포의 생리학적 과정들을 조절하고 가속화시킴으로(Bibikova와 Oron, 1995), 근육손상 후 재생과정을 촉진시킨다는 연구들이 많이 이루어져오고 있다(Bibikova 등, 1994; Shefer 등, 2001; Morrone 등, 1998; Amaral 등, 2001).

이에 본 연구자는 근육 압좌손상 후 레이저의 조사를 실시한 후 손상과 관련된 척수분절에서의 근육재생과정의 비교적 초기단계에 발현되는 EGF의 발현을 관찰함으로써 레이저 조사로 인해 손상부위 이외의 곳에서도 EGF가 합성 또는 분비되어 손상부위로 이동하는가를 알아보고자 한다.

## II. 연구방법

### 1. 실험동물

본 연구에서는 동일한 조건에서 사육한 생후 8-10주, 체중 250-300g의 건강하고 신경학적으로 이상이 없는 성숙한 Sprague-Dawley계 흰쥐를 성별 구분 없이 12마리를 대조군과 실험군으로 나누어 사용하였다. 대조군과 실험군은 다시 1일군, 2일군, 3일군으로 세분하여 각 군당 2마리씩 무작위 배분하였다. 실험기간 중 물과 먹이는 무제한 공급했고, 사육실의 온도는 23 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 습도 50 $\pm$ 2%로 최적의 상태를 유지하였으며, 사육장의 광주기와 암주기를 각각 12시간으로 조절하였다.

### 2. 실험방법

#### 1) 근육압좌손상 유발 방법

염산케타민(Ketamine HCL, 유한양행)과 Xylazine hydrochloride(바이엘코리아)를 1:1 비율로 섞은 전신마취제를 복강내 주사(2ml/kg)하여 마취를 시킨 상태에서 오른쪽 하퇴의 외측면을 삭모한 후 피부와 근막을 절개하였다. 전경골과 장비골근 사이의 장지신근을 노출시킨 후, 지혈겸자를 이용하여 장지신근의 중간부위를 수평하게 10초간 압좌하였다. 손상부위의 피부를 다시 봉합하였다.

## 2) 레이저 조사방법

레이저 조사는 손상직후, 1일 후, 2일 후, 3일후에 각각 오른쪽 장지신근에 실시하였는데, 본 실험에서는 GaAlAs 반도체 다이오드 레이저(830nm, HANIL M.E CO., LTD)를 사용하여 2000mW의 강도와 2000Hz의 주파수로 10분간 실시했다. 대조군은 레이저 조사를 실시하지 않았고, 치료시간 동안 마취를 시켜주어, 실험군과 최대한 동일한 조건을 주었다.

## 3) 면역조직화학법

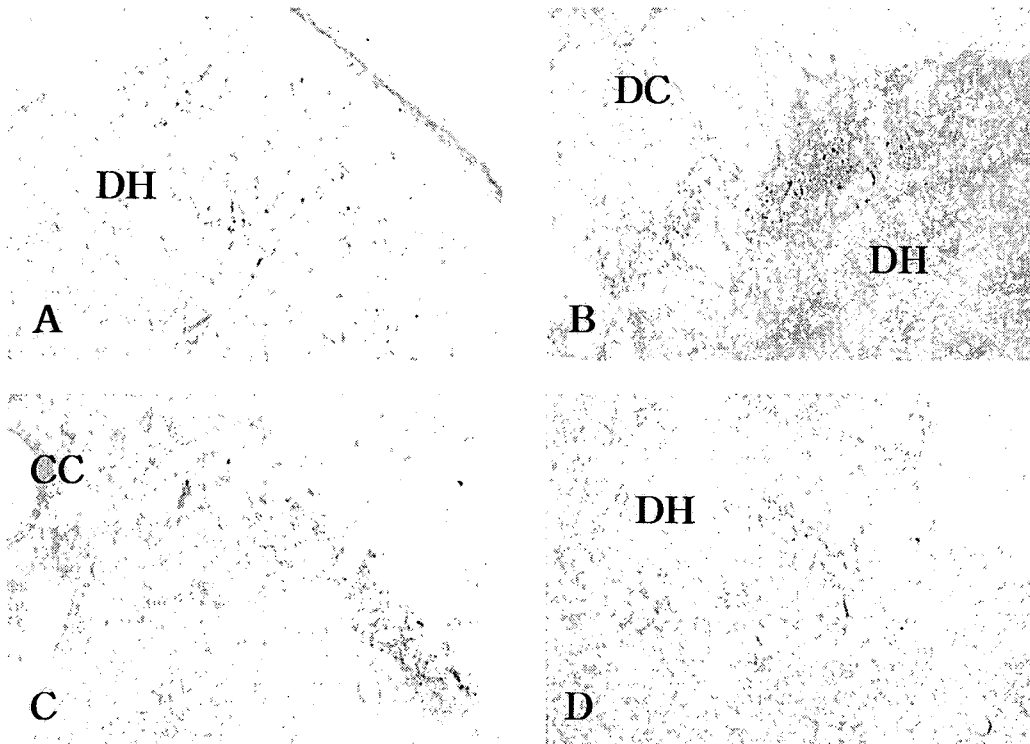
실험군은 레이저 조사 30분 후 희생하였으며, 0.9% NaCl를 이용하여 심장관류를 실시하고, 8% paraformaldehyde(Sigma)를 이용하여 전고정하였다. 요수부를 적출 후 다시 8% paraformaldehyde에 두시간동안 후고정 후, 수크로스(sucrose, 25%)에 담귀 24시간 냉장보관하였다. 후고정된 요수부는 하 40도로 냉각한 후 30 $\mu$ m의 두께로 자른 후 일차항체(anti-mouse EGF, 1:100, Sigma)에 담귀 4 $^{\circ}$ C에서 24시간 냉장보관하였다. 0.01M PB(phosphate buffer)에 3회 수세하고, 이차항체(goat anti-mouse IgG, 1:25, Sigma)에 90분간 처리 후 다시 0.01M PB를 사용하여 수세하고, 삼차로 streptavidine에 실온 30분간 처리하였다. 수세 후 ABC(avidine-biotin peroxidase complex)를 실온에서 30분간 처리하였다. 처리된 조직들을 다시 수세하고 발색을 실시하였다. 발색은 DAB를 사용하여 실시하였고, 수세 및 탈수과정을 거쳐 커버슬라이드로 봉입하였다.

## 4) 결과처리

광학현미경(OLYMPUS BX50)을 사용하여 관찰 후 근육압좌손상 후 3일의 대조군을 기준으로 하여 실험군의 척수분절에서의 EGF 발현양상을 매우 높음 +++, 높음 ++, 보통 +, 없음 0 으로 표시하였다.

### III. 연구결과

장지신근을 압좌시킨 후 레이저를 조사한 후 1일, 2일, 3일 후에 손상부위와 관련된 척수분절에서의 EGF의 발현을 살펴본 결과 레이저 조사 1일군에서 손상부위와 같은쪽의 척수후각부위(lamina I, II, III) 와 척수중심관 주변(lamina VII)에서 발현을 관찰할 수 있었다<그림 1-A, B, C>. 2일군과 3일군에서도 발현을 관찰할 수 있었지만, 1일군에 비하여 감소양상을 보였다<그림 1-D>. 대조군에서는 3일군에서만 관찰되었다<표 1>.



<그림 1> 장지신근 압좌손상 후 레이저 조사에 따른 손상부위 관련 척수분절의 EGF 면역양성 발현 양상. A, B, C = 치료 1일군, D=치료2일군.  
DC=dorsal column, DH=dorsal horn, CC=central canal of spinal cord.

<표 1> 장지신근 압좌손상 후 EGF 발현양상의 비교

		1일군	2일군	3일군
EGF 발현양상	실험군	+++	++	+
	대조군	0	0	+

#### IV. 고 찰

성인의 골격근은 화학적, 기계적 또는 물리적 손상에 대하여 재생할 수 있는 능력을 지니고 있다. 손상된 골격근은 위성세포(satellite cell)(또는 근육전구세포)라고 불리우는 정지기(quiescent)에 있는 단핵구성 줄기세포(stem cell)의 활성화부위가 존재하는데, 이는 세포바깥기질(extracellular matrix)의 기저막과 근섬유의 형질막 사이에 위치한다(Husmann 등, 1996). 근육손상 후 위성세포의 활성화와 증식 그리고 분화과정이 일어나면서 손상된 근육조직을 대체하는 과정은 크게 염증기, 회복기, 재형성기로 나뉘는데, 이러한 과정들을 촉진시키는데 중요한 역할을 하는 것이 성장인자(growth factor)이다. 그러나 이러한 성장인자는 대사과정에 필수적이기는 하지만 세포분열을 개시하지 못하는 조인자(cofactors), 영양인자(nutrients)와는 구별되어야 하고, 영양인자 또한 성장인자와 함께 유사분열에 필수적이기는 하지만, 오직 성장인자만이 정저기에 있는 세포의 유사분열을 개시할 수 있다(Benntee과 Schultz, 1993a).

성장인자는 신경근 질병을 가진 환자의 치료에 있어 유용한 효과를 나타낼 수 있는 중요한 가치를 가지는 임상적 방법 중 하나이다. 근육의 재생과정에 있어, 성장인자는 정지기 상태에 있는 근육전구세포의 증식과 분화를 자극시킴으로써 치유과정을 촉진시킨다(Greenhalgh, 1996; Kurek 등, 1997). 이러한 근육의 재생과정에 있어 성장인자는 염증기에 혈소판의  $\alpha$ -과립, 대식세포에서 분비가 이루어지고, 회복기에는 분비된 성장인자에 의해서 손상부위로의 이주가 촉진된 섬유모세포, 상피세포, 케라틴세포(keratinocyte)에 의해서 합성 및 분비가 이루어진다(Benntee과 Schultz, 1993b).

일반적으로 성장인자는 구조적·기능적 유사성을 기초로 하여 크게 다섯 개의 그룹들(families)로 나뉜다; EGF, PDGF, IGF-1, FGF, TGF- $\beta$ . 이 중 EGF는 53개의 아미노산으로 구성된 6kDa의 단백질로(Hong 등, 2001), 상피세포에 대한 선택성(selectivity)을 가지며, 상피세포들의 증식(proliferation)과 이주(migration)를 촉진한다(Benntee과 Schultz, 1993b). 이와같은 EGF의 분비는 손상초기단계 동안 혈소판에 포함되어있는 미량(약  $500\text{pmol}/10^{12}\text{platelet}$ )이 국소적으로 분비된 후 위에서 언급한 세포이외에도 신장(kidney), 눈선(lacrimal gland), 악하선(submandibular gland), 브루너선(Brunner's gland), 그리고 거핵세포(megakaryocytes)를 포함하는 몇몇 조직에서 또한 합성되어진다(Benntee과 Schultz, 1993a).

EGF는 포유류의 체액 대부분에서 발견되고(Fisher와 Lakshmanan, 1990), 정상상태의 대부분의 세포에서도 관찰되어지고 또한 CNS 내에서도 관찰되어지는 성장인자이다(Lakshmanan 등, 1986) 이러한 EGF는 손상부위에 분비되어져서 상처치유과정을 촉진시키는데, 일반적인 성장인자의 특성 중 endocrine stimulation과 연관시켜 볼 때 본 연구에서 손상 후 치유과정에서 손상부위가 아닌 정상상태에서 장지신근을 지배하는 척수레벨인 요추에서의 EGF의 발현을 관찰함으로써 손상부위와 관련된 부위에 분포하는 EGF 또한 손상회복과정에 영향을 미친다고 추측할 수 있다.

Yamanaka 등(2001)은 분화된 평활근세포의 일차배양시스템(primary culture system)을 사용하여 EGF family ligands가 EGF 수용체를 통하여 phenotypic modulation을 하는지를 실험한 결과 EGF, HBEGF, TGF- $\alpha$ , ER(epiregulin), BTC(betacellulin)에 의해서 활성화되는 EGF 수용체를 통하여 평활근세포의 phenotypic modulation이 유도됨을 관찰하였다. 그러나 대부분의 연구에서 HBEGF에 의한 EGF 수용체의 활성을 통하여 혈관평활근세포의

이주 촉진을 주장한 논문이 대부분이다(Reynolds 등, 2002; Higashiyama와 Taniguchi, 1998). Corti 등(2001)은 myoblast의 이주에 관여하는 성장인자들에 대한 주화성을 검사한 결과 낮기는 하지만 myoblast에 대한 주화성을 가짐을 관찰하였다. 본 실험에서 손상부위와 관련된 척수분절에서의 EGF의 발현은 손상으로 인해 손상부위 이외에서도 손상 후 1일과 2일에서 EGF가 분비된다는 것을 알 수 있는데, 이렇게 분비된 EGF는 손상된 조직에 대한 주화성을 가짐으로 손상부위로 이동되어 그 기능을 나타낼 것이다. 그러나 본 실험을 실시함에 있어 피부를 절개한 후 장지신근을 압박하였으므로 EGF의 발현이 반드시 근육재생과정에만 영향을 미친다고는 할 수 없고, 피부조직의 치유과정 촉진을 위한 EGF의 발현도 무시할 수 없는 요인 중에 하나일 것이다.

본 연구자는 장지신근의 근육압좌손상 후 최근에 물리치료 영역에서 많이 사용되어지고 있는 저강도 레이저를 조사하였는데, 일반적으로 레이저가 가지는 특성들을 다른 광원과 비교하여 coherence라고 한다. 이는 대단히 높은 규칙성 즉 시간적이나 공간적으로 예측할 수 있는 성질들을 말한다(박찬의와 박래준, 1996). 이러한 특성들 중 몇가지를 살펴보면 먼저 단색성을 나타내는데 이 성질로 인해 chromophore(특정 파장의 빛을 흡수하는 특정 물질로 멜라닌, 혈색소 등)라고 불리는 물질에 선택적으로 작용할 수 있고, 둘째 간섭장이 없어 모두 일정한 방향으로 진행되는 지향성(directionality)을 가지며, 세째 개개광자의 파동의 위상이 시간적으로나 공간적으로 일치하므로 치료하고자 하는 병변에 그 힘을 집중시킬 수 있는 응집성을 갖는다(Dover와 Arndt, 1990).

이러한 특성을 갖는 레이저의 치료적 효과는 통증 감소(Brosseau 등, 2000; Walsh, 1997), 상처 치유 촉진(El Sayed와 Dyson, 1996; Stadler 등, 2001), 면역계 활성화(Tadakuma, 1993), 신경재생촉진(Randjelovic와 Vukic, 1997; Rochkind 등, 2001), 관절연구손상의 치유(Shawn, 1998), 근육재생촉진(Bibikova 등, 1994; Shefer 등, 2001) 등의 효과가 있다고 알려져 있고 널리 사용되어지고 있지만, 치료기전에 대해서는 완전한 이해가 이루어지지 않고 있다.

Ben-Don 등(1999)은 저강도 레이저 조사에 의해서 위성세포의 증식과 분화를 촉진시킨다고 하였고, Bibikova와 Oron(1995)은 toads의 비복근을 탈신경 시킨지 7일후에 He-Ne laser(6.0mW, 31.2J/cm<sup>2</sup>)로 조사한 결과 14일째 정상근육에과 비교했을 때 비슷한 조직학적 구조를 보였다고 보고하였다. Schwartz 등(2002)은 배양한 골격근에 He-Ne 레이저(633nm)를 조사한 후 칼슘의 양의 증가와 함께, NGFmRNA의 증가를 관찰하였다. 본 연구에서 레이저를 조사한 실험군에서 1일군에서 가장 많은 EGF의 발현을 관찰할 수 있었고, 2일군과 3일군에서는 계속적으로 감소함을 알 수 있는데, 이러한 결과로 보아 레이저 조사에 의해 근육손상 부위 이외의 세포에서 생성되어지는 EGF가 손상부위로 이동되어지는 시간은 손상 후 1일과 2일, 즉 짧은 시간동안 이루어짐을 알 수 있다. 이러한 결과로 보아 손상 2-3일 후에는 손상부위 자체에서 회복과정에 필요한 양만큼의 EGF가 합성되고 분비된다고 사료되어진다. 또한 실험군과 비교하여 대조군에서는 3일군에서 약간의 EGF 발현을 관찰할 수 있었는데, 이러한 결과는 레이저 조사가 상처부위가 아닌 장소에서 분비되는 EGF를 빠른 시간내에 상처부위로 이동시켜 손상회복을 촉진시킴을 알 수 있다.

결과적으로, 근육압좌손상 후 레이저의 조사는 손상초기에 손상이외의 부위에서 EGF의 발현을 촉진하고 상처부위로 이동시켜 치유과정을 촉진시킴을 알 수 있다.

## 참고문헌

- 계영철 : 레이저치료의 임상적 적용, 가정의학회지, 17(4), 38-43, 1996.
- 신송엽, 하종명 : Human epidermal growth factor 유사체들의 고상합성과 생물합성, 한국생화학회지, 26(3), 208-215, 1993.
- 박찬의, 박래준 : 광선치료, 4판, 서울, 대학서림, pp163-171, 1996.
- Amaral AC, Parizotto NA, Salvini TF : Dose-dependency of low-energy HeNe laser effect in regeneration of skeletal muscle in mice, *Laser in Medical Science*, 16(1), 44-51, 2001.
- Ben-Don N, Shefer G, Irintchev A et al : Low-energy laser irradiation affects satellite cell proliferation and differentiation in vitro, *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Molecular Cell Research*, 1448(3), 372-380, 1999.
- Bennett NT, Schultz GS : Growth factor and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors, *The American Journal of Surgery*, 165(6), 728-737, 1993a.
- Bennett NT, Schultz GS : Growth factor and wound healing: Part II. role in normal and chronic wound healing, *The American Journal of Surgery*, 166(1), 74-81, 1993b.
- Bibikova A, Belkin V, Oron U : Enhancement of angiogenesis in regenerating gastrocnemius muscle of the toad(*bufo viridis*) by low-energy laser irradiation, *Anatomy and Embryology*, 190(6), 597-602, 1994.
- Bibikova A, Oron U : Regeneration in denervated toad(*bufo viridis*) gastrocnemius muscle and the promotion of the process by low energy laser irradiation, *Anatomical Record*, 241(1), 123-128, 1995.
- Brosseau L, Welch V, Wells G et al : Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis, *The Journal of Rheumatology*, 27(8), 1961-1969, 2000.
- Carmeliet P, Jain RK : Angiogenesis in cancer and other disease, *Nature*, 407, 249-257, 2000.
- Chambers RL, McDermott JC : Molecular basis of skeletal muscle regeneration, *Canadian Journal of Applied Physiology*, 21(3), 155-184, 1996.
- Conway EM, Collen D, Carmeliet P : Molecular mechanism of blood vessel growth, *Cardiovascular Research*, 49, 507-521, 2001.
- Corti S, Salani S, Del Bo R et al : Chemotactic factors enhance myogenic cell migration across an endothelial monolayer, *Experimental Cell Research*, 268(1), 36-44, 2001.
- Dover JS, Arndt KA : understanding laser In : *Illustrated cutaneous laser surgery*, 1st ed, Norwalk : Appleton & Lange, 1-193, 1990.
- El Sayed SO, Dyson M : Effect of laser pulse repetition rate and pulse duration on mast cell number and degranulation, *Lasers in Surgery and Medicine*, 19(4), 433-437, 1996.
- Fisher DA, Lakshmanan J : Metabolism and effects of epidermal growth factor and related growth factors in mammals, *Endocrine Reviews*, 11(3), 418-442, 1990.



- Greenhalgh DG : The role of growth factors in wound healing, *The Journal of Trauma*, 41(1), 159-167, 1996.
- Grounds MD : Towards understanding skeletal muscle regeneration, *Pathology, Research and Practice*, 187(1), 1-22, 1991.
- Higashiyama S, Taniguchi N : Growth regulation of vascular smooth muscle cells, *Pathophysiology*, 5(Supplement 1), 169, 1998.
- Hong SR, Lee SJ, Shim JW et al : Study on gelatin-containing artificial skin IV: a comparative study on the effect of antibiotic and EGF on cell proliferation during epidermal healing, *Biomaterials*, 22, 2777-2783, 2001.
- Husmann I, Soulet L, Gautron J et al : Growth factors in skeletal muscle regeneration, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 7(3), 249-258, 1996.
- Kalmes A, Daum G, Clowes AW : EGFR transactivation in the regulation of SMC function, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 947, 42-55, 2001.
- Kami K, Morikawa Y, Kawai Y et al : Leukemia inhibitory factor, glial cell line-derived neurotrophic factor, and their receptor expressions following muscle crush injury, *Muscle & Nerve*, 22, 1576-1589, 1999.
- Kasemkijwattana C, Menetrey J, Somogy G et al : Development of approaches to improve the healing following muscle contusion, *Cell Transplantation*, 7(6), 585-598, 1998.
- Kojima A, Tator CH : Intrathecal administration of epidermal growth factor and fibroblast growth factor 2 promotes ependymal proliferation and functional recovery after spinal cord injury in adult rats, *Journal of Neurotrauma*, 19(2), 223-238, 2002.
- Kurek JB, Bower JJ, Romanella M et al : The role of leukemia inhibitory factor in skeletal muscle regeneration, *Muscle & Nerve*, 20(7), 815-822, 1997.
- Lakshmanan J, Weichsel ME, Fisher DA : Epidermal growth factor in synaptosomal fractions of mouse cerebral cortex, *Journal of Neurochemistry*, 46(4), 1081-1085, 1986.
- Lehto MU, Jarvinen MJ : Muscle injuries, their healing process and treatment, *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae*, 80(2), 102-108, 1991.
- Menetrey J, Kasemkijwattana C, Day CS et al : Growth factors improve muscle healing in vivo, *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 82-B(1), 131-137, 2000.
- Morrone G, Guzzardella GA, Orienti L et al : Muscular trauma treated with Ga-Al-As diode laser: in vivo experimental study, *Laser in Medical Science*, 13(4), 293-298, 1998.
- Randjelovic V, Vukic D : Laser induced neuronal regeneration, *Journal of the Neurological Sciences*, 150, S326, 1997.
- Rantanen J, Thorsson O, Wollmer P et al : Effects of therapeutic ultrasound on the regeneration of skeletal myofibers after muscle injury, *American Orthopaedic Society for Sports Medicine*, 27(1), 54-59, 1999.
- Reynolds CM, Eguchi S, Frank GD et al : Signaling mechanisms of heparin-binding

- epidermal growth factor-like growth factor in vascular smooth muscle cells, *Hypertension*, 39(2), 525-534, 2002.
- Rochkind S, Nissan M, Alon M et al : Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral nerve in rats, *Lasers in Surgery and Medicine*, 28, 216-219, 2001.
- Schwartz F, Brodie C, Appel E et al : Effect of helium/neon laser irradiation on nerve growth factor synthesis and secretion in skeletal muscle culture, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 66(3), 195-200, 2002.
- Shawn WO : The healing and regeneration of articular cartilage, *The Journal of Bone and Joint surgery*, 80(12), 1795-1812, 1998.
- Shefer G, Oron U, Irintchev A et al : Skeletal muscle cell activation by low-energy laser irradiation: a role for the MAPK/ERK pathway, 187(1), 73-80, 2001.
- Stadler I, Lanzafame RJ, Evans R et al : 830-nm increases the wound tensile strength in a diabetic murine model, *Laser Surgical and Medicine*, 28(3), 220-226, 2001.
- Tadakuma T : Possible application of the laser in immunobiology, *The Keio Journal of Medicine*, 42(4), 180-182, 1993.
- Walsh LJ : The current status of low level laser therapy in dentistry. part 2. hard tissue applications, *Australian Dental Journal*, 42(5), 302-306, 1997.
- Worrell TW : Factor associated with hamstring injuries. An approach to treatment and preventative measures, *Sports Medicine(Auckland, N.Z.)*, 17(5), 338-345, 1994.
- Yamanaka Y, Hayashi K, Komurasaki T et al : EGF family ligand-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells through EGF receptor, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 281(2), 373-377, 2001.