

心力衰竭患者运动障碍的病理生理机制及其运动干预

李春艳^{1,2} 韩立伟² 余龙江¹

心力衰竭(heart failure, HF)是一种常见而复杂的临床综合征,近年全球患病率呈不断上升趋势^[1],患者普遍表现运动障碍。研究认为,适宜的运动干预能使病情稳定的HF患者运动耐量、症状和生存质量改善,再入院率和病死率下降,促进心功能康复^[2]。因此,在许多针对HF患者的康复指南里,运动训练被推荐为有利于患者心脏康复、缓解运动障碍的有效干预措施^[3]。

1 HF 患者运动障碍的病理生理机制

HF系因心脏泵血功能减退,心脏泵血量不足以满足全身组织代谢需要的病理现象,又称心功能不全。患者体力不支、运动障碍,表现为疲乏、心悸、气短或心绞痛。1964年纽约心脏学会(NYHA)根据诱发心力衰竭症状所需的活动量将心功能分为I—IV级。

传统的观点认为, HF 患者的运动障碍源于呼吸困难与疲劳, 现在的研究认为, HF 的运动障碍也与神经系统、中枢循环^[4-5]、外周血管、呼吸系统^[6]和骨骼肌组织^[7]等有关。其病理生理机制涉及骨骼肌和心肌细胞的氧化代谢、胞内能量转运、血管内皮功能紊乱、交感神经系统活动和促炎症细胞因子等方面(见表1)。

心室收缩异常, HF 患者运动时左心室收缩不充分, 心室充盈压的提高引起继发性肺动脉高压, 导致右心室功能异常。如果二尖瓣环或者乳头肌功能异常, 会发生二尖瓣关闭不全。HF 患者在进行极量和亚极量运动时, 由于搏出量和心率储备下降, 心输出量降低。舒张异常 HF 患者主要为心室充盈阻力增加, 运动时需要的较高的心室充盈率通过左心室腔的扩大来达成, 这将导致左心室舒张容积扩大。随着心室舒张功能异常的发展, 运动时心室的扩张性被削弱, 导致左心室舒张内压和肺毛细血管楔压的急速增长及随后引发的呼吸困难^[4-5]。

HF 患者可见呼吸系统结构的异常, 如: 持续肺动脉高压引发的肺动脉血管损伤、纤维化, 膈肌功能下降等。运动时, 肺充血不足, 每分通气量大幅度增加, 且增加幅度与二氧化碳排出量的增加不成比例, 即 VE/VCO₂ 比值增加^[6]。

表1 HF 患者运动障碍的病理生理机制

病理生理机制	
心脏	收缩和/或舒张功能异常 搏出量下降 充盈压提高 继发性肺动脉高压和右心室功能紊乱 二尖瓣关闭不全 心率变异性功能下降
呼吸系统	VE/VCO ₂ 比值过大 肺血管高压及其引发的肺血管损伤、纤维化 通气/血流比值失调 肺水肿
骨骼肌	肌肉质量减少 II a/II b 肌纤维比值下降 氧化代谢及 ATP 合成酶活性下降 高能化合物合成延迟
血管内皮功能	NO 下降 活性氧增加 舒血管神经对剪应力的反应下降
神经内分泌系统	交感神经活动加强 迷走神经活动减弱 促炎细胞因子水平增加

HF 患者的运动障碍与骨骼肌功能紊乱有关, HF 患者肌肉组织萎缩, 肌肉质量减少, 肌肉力量下降。对 HF 患者肌组织活检发现, 线粒体酶和线粒体的体积下降, 慢肌纤维向快肌纤维转化。虽然 II b 型肌纤维百分比在增加, 但是 HF 患者 II a 型和 II b 型肌纤维开始萎缩, 且 I 型肌纤维较少而 II 型肌纤维增加, 而 II b 型肌纤维的百分比与最大摄氧量成反比。提示 HF 患者所需能量主要来源于无氧代谢。研究还显示, HF 患者骨骼肌代谢异常, 运动时高能磷酸化合物转化削弱, 血管密度和氧化酶活性下降^[7]。

血管内皮功能通过刺激和控制一氧化氮(nitric oxide, NO)的释放影响血管张力, 也影响参与运动骨骼肌的血液供应。而 NO 的释放受到血液中复合胺, 凝血酶, 乙酰胆碱和其他一些受体依赖激动剂的刺激, 也与剪应力和血流量有关,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.05.024

1 华中科技大学生命科学院, 武汉, 430074; 2 武汉体育学院健康科学学院

作者简介: 李春艳, 女, 博士, 副教授; 收稿日期: 2011-12-05

剪应力反过来刺激血管内皮释放NO^[8-9]。NO可通过氧化应激和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的释放来平衡,促进局部血管收缩。这些相关因子的缺乏或失衡(许多HF患者中存在)影响血管内皮功能。很多研究证实心衰患者存在血管内皮功能紊乱^[10]。

调查还发现, HF患者中调节血管张力的神经内分泌系统,如肾素—血管紧张素—醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统活动加强,运动时血管收缩和血液重新分配。RAAS系统活化释放血管紧张素(angiotensin, Ang) II, 激活Ang II的I型受体,使血管强力收缩。Ang II也能刺激烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)活化, NADPH将增加局部ROS的产生。结果是内皮源性NO水平及功能下降,继发内皮功能异常^[10]。交感神经活化导致外周血管收缩。

许多包括心衰在内的临床病例中,骨骼肌质量和功能下降的同时,可见炎症因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),白介素6(interleukin-6, IL-6)水平的提高。虽然氧化应激在其中发挥重要作用,促炎因子的表达也不可忽视^[11]。炎症因子可导致肌肉分解代谢增加,引起蛋白质丢失、肌细胞的凋亡及运动耐量下降^[11]。

2 运动训练对HF患者运动能力的影响

运动训练被美国心脏协会推荐为治疗HF的有效措施。研究表明,运动训练对HF患者的中枢循环、植物性神经、外周血管及肌肉功能均产生积极影响,能显著提高HF患者的VO₂max,提升运动耐量。患者运动训练后VO₂峰值增加18%—25%,运动能力峰值提高18%—34%,且患者症状、心功能等级和生存质量也有明显改善^[12]。

2.1 HF-ACTION测试

HF-ACTION是一种评价病情稳定期HF患者(LVEF≤35%)运动训练效果的测评方法,其主要复合终点事件是全因死亡率 and 全因住院率。总体测试结果支持HF患者进行适宜的运动训练^[2,12-19]。

对美国、加拿大和法国的82个中心的II至IV级HF患者(n=2331)进行随机对照研究(HF-ACTION),中位随访期限30个月。结果显示,全因死亡率和全因住院率有下降趋势,但无显著性意义(危害比为0.93;P=0.13)。然而,在修正了如基线运动能力、左心室射血分数、Beck抑郁量表分数值、心房颤动史等预测因子后,全因死亡率和住院率显著下降(危害比为0.89, P=0.03)^[2]。推测心衰患者接受运动训练至少有部分降低重大心血管事件和死亡的效果。

另有研究^[2]发现运动组和对照组间死亡率上无明显不同(16% vs 17%)。然而,与对照组比较,为期3个月运动组的摄氧量峰值有一定程度的提高(0.6ml/kg/min vs 0.2ml/kg/

min),且差异显著。尽管结果显示运动组VO₂峰值仅增加4%,比起其他报道的结果要低。但是,考虑到该研究中只有30%的受试者完成了规定运动量的训练,而且据估计至少有8%的对照组患者承认在整个测试期间进行了运动。这就不难理解为何运动组的运动耐量上升幅度有限,为何运动组和对照组之间的差异被削弱了^[2]。

从大量HF-ACTION提供的数据来看, HF患者进行运动训练总体上是安全有效的^[13]。值得注意的是,据文献报道,运动组有490例带有植入心脏去颤器,运动训练期间仅1例去颤器启动。而且,运动组和对照组的不利事件发生率没有差异^[2](见表2)。

表2 HF-ACTION测试中的不利事件

不利事件	正常护理组(n=1171)		运动训练组(n=1159)	
	例	%	例	%
心血管不利事件				
心衰恶化	340	29.0	303	26.1
心肌梗死	45	3.8	41	3.5
不稳定性心绞痛	88	7.5	86	7.4
严重心律失常①	164	14.0	167	14.4
脑卒中	28	2.4	33	2.8
短暂性缺血发作	23	2.0	20	1.7
以上事件之一	471	40.2	434	37.4
一般不利事件				
盆骨股骨骨折住院	7	0.6	3	0.3
骨折门诊治疗	20	1.7	13	1.1
ICD启动②	151/644	23.4	142/641	22.2
运动后住院③	22	1.9	37	3.2
运动后死亡④	5	0.4	5	0.4

①指心动过速持续超过30s,心室纤维性颤动,心搏停止或心动过缓(HR<50次/分);②指启动数量/植入ICD数量(%);③指运动后3h内发生住院事件;④运动后3小时内或运动期间患者死亡^[2]。

2.2 运动训练后HF患者运动能力增强

2.2.1 中枢血液动力学适应性改变。研究发现,运动训练使HF患者进行极限运动时的心输出量轻度增加;通气阈延迟;进行低强度(50% VO₂峰值)运动时,舒张压明显下降;VO₂峰值增加;心脏舒张功能改善,运动耐力增加。但是, HF患者进行亚极量运动时的心输出量未明显提高,静息时和运动时肺血管压,肺毛细血管楔压和血管阻力亦未见明显改变^[20]。

2.2.2 外周适应。随着运动的持续, HF患者骨骼肌和血管舒缩异常状况得到逆转^[21];线粒体体积和细胞色素C氧化酶的含量提高; II型肌纤维向 I型肌纤维转化。研究发现,运动腿的峰值血流量和腿部的动—静脉氧分压差扩大;运动腿血乳酸水平下降,且与线粒体体积的改变负相关^[21]。运动训练引起HF患者线粒体功能增强,肱动脉血管内皮功能改善^[21]。HF患者随机进行自行车运动或者随意活动,股动脉血流量提高。而这些外周组织血流量的内皮依赖性改变与VO₂峰值增加相关^[21]。

2.2.3 神经内分泌适应及炎症因子。RAAS系统是HF患者

应该密切关注又一靶标。有研究观察了规律的体育活动对由 Ang II 介导的 NADPH 氧化激活和 ROS 产生介导血管收缩的影响。发现,NADPH 的 mRNA 表达和 ROS 的产量在运动组明显降低,并与乙酰胆碱介导的血管舒张功能的提高相关。另有研究发现,运动训练增加了抗氧化酶的血管表达,包括过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶^[22]。但是 HF 患者进行运动,能否获得同样的效果,以及该效果是否与运动能力提高有关还需要证实。

但是,大多数研究证实随着运动的持续,HF 患者迷走神经活动加强,交感神经活动减弱^[12]。HF 患者训练后 TNF- α 和 IL-6 水平减少,且与 VO₂ 峰值的提高相关^[23]。提示 HF 患者炎症因子与骨骼肌肌病、疲劳和运动障碍的发生有关。

3 HF 患者的运动训练

3.1 运动强度

就文献报道来看,运动训练强度可从低强度到中等运动强度^[23]。8—12 周低强度(40%—50% VO₂ 峰值)运动训练效果已得到证实。为期 3 个月高强度(80%—90% HR 峰值)运动后 VO₂ 峰值也有明显提高,超出心脏再同步治疗的效果^[4]。在中等强度运动(60%—70% HR 峰值)间歇,进行 3—4min 高强度训练(90%—95% HR 峰值)的有氧间歇训练(AIT)同样被证实是有效的^[23]。但是,目前尚无证据来明确显示 HF 患者的运动强度会直接影响其运动耐量增加的幅度。

在 HF 患者 HF-ACTION 测试中,有关运动训练方案描述见表 3^[24]。

表3 HF-ACTION中运动训练(持续训练)						
训练阶段	训练地点	周数(周)	频度(次/周)	有氧持续时间(min)	强度(心率储备%)	运动形式
初期指导	门诊部	1—2	3	15—30	60	步行或骑车
监督	门诊部	3—6	3	30—35	70	步行或骑车
	门诊部/家	7—12	3/2	30—35	70	步行或骑车
保持	家	13结束	5	40	60—70	步行或骑车

注:60%心率储备=安静时心率+0.6(心率峰值-安静时心率)

3.2 运动形式

目前文献报道的运动训练形式不尽相同。在 HF 患者 HF-ACTION 测试中,运动训练以中等强度有氧持续训练为主(60%—70%心率储备)(见表 3),并有大量研究证实有氧运动对 HF 患者的积极影响(见表 4)。

然而,在专业心脏康复中心,也同样采纳和应用有氧间歇训练和抗阻训练。间歇训练主要是对多次训练的间歇时间作出严格的规定,使机体处于不完全恢复状态下,反复进行练习的训练方法。近年众多研究表明,有氧间歇训练在治疗如 II 型糖尿病、阻塞性肺病、HF 等疾病的效果均优于单一中等强度有氧训练,而且有氧间歇训练对左心室功能的影响与持续训练一样安全、有效^[24]。27 例老年稳定期 HF 患者随

机分组进行 12 周中等强度持续训练(70%HR 峰值)或有氧间歇训练(95%HR 峰值)。结果:有氧间歇训练组 VO₂ 峰值增加幅度(46%)显著高于持续训练组(14%, $P < 0.001$);有氧间歇训练组收缩期左心室容积明显降低,LVEF 显著升高 35% ($P < 0.01$),这一点在持续训练组和控制组是没有观察到的。

抗阻训练是提高肌肉力量的有效方式(见表 4)。有证据表明 HF 患者进行抗阻训练同样利于心脏康复。HF 患者随机分组进行抗阻训练或自由活动^[26],超声显示抗阻训练组 LV 容量不变,静息 LVEF 在 8 周训练后适度提高。提示抗阻训练对 HF 患者的 LV 功能和结构没有不利影响。目前有大量针对 HF 患者进行抗阻训练的研究报道(见表 5)。

力量不足是 HF 患者面临的重要问题,而日常活动需要腿部和臂部力量。每周进行 2—3 次中—高强度的抗阻训练(持续 3—6 个月)能提高肌肉力量和耐力 25—100%。此外,抗阻训练能增加肌肉质量,肌肉质量的增加导致定量负荷运动时心率减慢和血压降低^[11]。推荐 HF 患者的抗阻训练为包括 8—10 种针对不同肌群的训练,频度为 2—3 次/周,强度为 10—15RM^[12]。

表 4 心衰患者运动的有益影响	
有氧训练	病理生理机制
	增加运动能力
	亚极量运动心率降低
	舒张功能提高
	骨骼肌氧化能力增强
抗阻训练	迷走神经功能增强,交感神经活动降低。
	炎症因子减少
	全因死亡和住院率降低
	健康状况增强
	增加肌肉力量和耐力

4 小结

HF 患者运动障碍与心血管系统、呼吸系统、神经系统及骨骼肌组织的机能紊乱有关。病情处于稳定期的 HF 患者进行有专业指导的运动训练(持续训练、间歇训练或抗阻训练)是安全有效的。运动后 HF 患者的心功能增强,血管内皮功能、骨骼肌组织及神经系统活动改善,运动能力提高,患者呼吸困难及疲劳症状缓解,生存质量提高。

参考文献

[1] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 121(7):948—954.

[2] O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009, 301(14):1439—1450.

表5 HF患者进行抗阻训练的研究

第一作者	例数	年龄/性别	目的	结果
McKelvie ^[26]	运动组10例 未设对照	年龄不详/ 男性	检测CV对RT的急性反应	SBP相同,RPP、HR降低,DBP升高, ESV/EDV不变
Hare ^[27]	运动组9例 未设对照	平均年龄63岁/ 男性	测试RT对力量、极量和亚极量运动能力及 前臂血流量的影响	增加了力量及前臂血流量, 运动能力不变
Oka ^[28]	运动组20例 控制组20例	年龄30—76岁/ 男性23例女性17例	检测在家AT和RT的安全性、有效性和持续性	SXS减轻,QOL提高,AE不变
Pu ^[29]	运动组9例 控制组7例	平均年龄76岁/ 女性	比较肌肉功能和有氧能力,检测老年HF患者 进行高强度RT的效果	AE不变,力量和6MWD, 肌肉功能与结构改善
Selig ^[30]	运动组10例 控制组20例	平均年龄65/ 男性23女性7	RT对HF患者功能紊乱的可塑性	骨骼肌力量、耐力,峰值摄氧量, 前臂血流量和HRV得到有益改善
Levinger ^[31]	运动组8例 控制组7例	平均年龄56/ 男性	测定RT对LV结构和功能的影响	RT组的LVEDD和LVESD 无明显影响,EF和FS提高
Palevo ^[25]	运动组10例 控制组6例	平均年龄68岁/ 男性	研究RT对LV功能、运动能力,肌肉力量和 体成分的影响	EF,SV,肌肉力量和6MWD 有轻度提高
Swank ^[31]	运动组42例 未设对照	年龄不详/ 男性27例女性15例	比较不同性别老年HF患者对AT/RT的反应	力量提高,有氧能力增强
Maiorana ^[32]	RT12例,AT12例 控制组12例	平均年龄61岁/ 男性32例女性4例	比较AT和RT对动脉重塑的影响	RT组肱动脉血管壁厚度下降, RT组和AT组肱动脉直径增加

HF:心力衰竭;CV:心血管;RT:抗阻训练;SBP:收缩压;RPP:心率收缩压乘积;HR:心率;DBP:舒张压;ESV:收缩末期容积;EDV:舒张末期容积;SXS:症状;QOL:生活质量;AE:不利事件;6MWD:6分钟步行距离;HRV:心率变异性;LV:左心室;LVEDD:左心室舒张末期期内径;LVESD:左心室收缩末期期内径;EF:射血分数;FS:缩短分数;SV:每搏输出量;AT:有氧训练

- [3] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. Eur Heart J, 2008, 29(19):2388—2442.
- [4] Patwala AY, Woods PR, Sharp L, et al. Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(25):2332—2339.
- [5] Grewal J, McCully RB, Kane GC, et al. Left ventricular function and exercise capacity[J]. JAMA, 2009, 301:286—294.
- [6] Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2010, 122(2):191—225.
- [7] Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(4):537—546.
- [8] Poelmann RE, Van der Heiden K, Gittenberger-de Groot A, et al. Deciphering the endothelial shear stress sensor[J]. Circulation, 2008, 117(9):1124—1126.
- [9] Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, et al. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1[J]. Circulation, 2008, 117(9):1161—1171.
- [10] Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms[J]. Circulation, 2010, 122(12):1221—1238.
- [11] Maiorana AJ, Naylor LH, Exterkate A, et al. The impact of exercise training on conduit artery wall thickness and remodeling in chronic heart failure patients[J]. Hypertension, 2011, 57(1):56—62.
- [12] Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure [J]. JAMA, 2009, 301(14):1451—1459.
- [13] McKelvie RS. Exercise training in patients with heart failure: clinical outcomes, safety, and indications[J]. Heart Fail Rev, 2008, 13(1):3—11.
- [14] O'Connor CM, Whellan DJ. Understanding heart failure through the HF-ACTION baseline characteristics[J]. Am Heart J, 2009, 158(4 Suppl):S1—5.
- [15] Russell SD, Saval MA, Robbins JL, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era[J]. Am Heart J, 2009, 158(4 Suppl):S24—30.
- [16] Horwich TB, Leifer ES, Brawner CA, et al. The relationship between body mass index and cardiopulmonary exercise testing in chronic systolic heart failure[J]. Am Heart J, 2009, 158(4 Suppl):S31—36.
- [17] Piña IL, Kokkinos P, Kao A, et al. Baseline differences in the HF-ACTION trial by sex[J]. Am Heart J, 2009, 158(4 Suppl):S16—23.
- [18] Forman DE, Clare R, Kitzman DW, et al. Relationship of age and exercise performance in patients with heart failure: the HF-ACTION study[J]. Am Heart J, 2009, 158(4 Suppl):S6—S15.
- [19] Atchley AE, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Myocardial perfusion, function, and dyssynchrony in patients with heart failure: baseline results from the single-photon emission computed tomography imaging ancillary study of the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) Trial[J]. Am Heart J, 2009, 158(4 Suppl):S53—63.
- [20] Malfatto G, Branzi G, Osculati G, et al. Improvement in left ventricular diastolic stiffness induced by physical training in patients with dilated cardiomyopathy[J]. J Card Fail, 2009, 15(4):327—333.
- [21] Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(6):561—569.
- [22] Adams V, Linke A, Kränkel N, et al. Impact of regular

- physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2005, 111(5):555—562.
- [23] Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study[J]. *Circulation*, 2007, 115(24):3086—3094.
- [24] Whellan DJ, O'Connor CM, Lee KL, et al. Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(2):201—211.
- [25] Palevo G, Keteyian SJ, Kang M, et al. Resistance exercise training improves heart function and physical fitness in stable patients with heart failure[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2009, 29(5):294—298.
- [26] McKelvie RS, McCartney N, Tomlinson C, et al. Comparison of hemodynamic responses to cycling and resistance exercise in congestive heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy[J]. *Am J Cardiol*, 1995, 76:977—979.
- [27] Hare DL, Ryan TM, Selig SE, et al. Resistance exercise training increases muscle strength, endurance, and blood flow in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 1999, 83(12):1674—1677.
- [28] Oka RK, De Marco T, Haskell WL, et al. Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 85(3):365—369.
- [29] Pu CT, Johnson MT, Forman DE, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure[J]. *J Appl Physiol*, 2001, 90(6):2341—2350.
- [30] Selig SE, Carey MF, Menzies DG, et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow[J]. *J Card Fail*, 2004, 10(1):21—30.
- [31] Levinger I, Bronks R, Cody DV, et al. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 105:159—163.
- [32] Swank AM, Funk DC, Manire JT, et al. Effect of resistance training and aerobic conditioning on muscular strength and submaximal fitness for individuals with chronic heart failure: influence of age and gender[J]. *J Strength Cond Res*, 2010, 24(5):1298—1305.

·综述·

激活肌腱干细胞:启动肌腱再生的条件?

宋海新¹ 陈晓² 李建华^{3,4}

肌腱损伤是临床上的一种常见病,好发于各种外伤及剧烈运动过程中,由于肌腱自身再生能力较差,由传统治疗再生的肌腱主要是由瘢痕组织构成,很难达到结构的完整性及满足生理活动所需的强度^[1-2]。近年来,组织工程技术的发展给肌腱损伤的治疗带来了新的希望,组织工程技术包括种子细胞、支架材料和生长因子三要素,干细胞具有全能性及自我更新能力,因而是组织工程首选的种子细胞。肌腱组织工程的常用种子细胞主要有自体肌腱细胞、成纤维细胞、间充质干细胞等^[3]。随着人们对肌腱损伤研究兴趣的增加,有学者发现在肌腱组织中存在一些特殊的细胞群,这类细胞具有自我更新及多向分化的潜能^[4-5],2007年Bi等^[6]直接从人和鼠的肌腱组织中成功的分离提取出这种细胞,发现在体外培养时这种细胞表现出克隆形成能力、自我更新及多向分化潜能等干细胞的普遍特性,而且植入体内后可生成肌腱样组

织,于是将这种细胞群定义为肌腱干/祖细胞(tendon stem/progenitor cells, TSPCs),并提示肌腱干细胞是肌腱组织工程良好的种子细胞。本文主要对肌腱干细胞的特性及近年来以肌腱干细胞作为种子细胞用于肌腱缺损修复的研究成果进行综述,并讨论如何有效的激活肌腱干细胞用于肌腱组织缺损的修复。

1 肌腱干细胞的特性

肌腱干细胞相继从成人、大鼠、小鼠、家兔及人胎儿的肌腱中成功分离获得^[6-9]。与肌腱细胞相比,肌腱干细胞体型较小,多呈鹅卵石形,细胞核较大,表达干细胞的标志基因OCT4、SSEA-4和nucleostemin。而且,不同部位肌腱中的肌腱干细胞的特性可能存在一定的差异,家兔髌韧带来源的肌腱干细胞在克隆的数量和大小以及在细胞增殖速度上明显

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.05.025

1 浙江中医药大学第二临床医学院; 2 浙江大学医学院干细胞与组织工程中心; 3 浙江大学医学院附属邵逸夫医院康复医学科; 4 通讯作者

作者简介:宋海新,男,硕士研究生; 收稿日期:2011-11-03