



肌腱疲劳性损伤与胶原合成

张 林¹, 李 敏²

摘 要: 腱病主要是因为过度使用所导致的疲劳性损伤, 明确重复负载下肌腱中分子反应不仅有利于理解腱病发展, 而且有利于发现新的预防、治疗和康复措施。本文综述了运动后和疲劳负载下, 肌腱中胶原的合成和生长因子的作用, 以探讨肌腱疲劳性损伤早期的分子机制。资料研究表明, 不同运动和疲劳负载下肌腱中胶原亚型表达不同, 并具有载荷剂量依赖性; 在这些机械刺激下一些生长因子如生长因子 (TGF β -1)、胰岛素生长因子 (IGF-I)、白介素-6 (IL-6) 等可能起到重要的调节作用。

关键词: 肌腱; 疲劳性损伤; 胶原

中图分类号: G804.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-1207(2013)02-0028-04

Tendon Fatigue Damage and Collagen Synthesis

ZHANG Lin¹, LI Min²

(School of Physical Education, Soochow University, Suzhou 215021, China)

Abstract: Tendinopathy is caused by overuse which results in fatigue damage. The paper makes it clear that molecule response of tendon under repeated load will not only help understand the progress of tendinopathy, but also help find the new measures for prevention, treatment and rehabilitation. The paper elaborates on the tendon collagen synthesis and the function of growth factors after exercise and under fatigue load in order to investigate the early molecular mechanism of tendon fatigue damage. Diverse responses of collagen subtypes, as well as the dose-dependency of load, are observed after different exercise and under different fatigue load. In response to mechanical stimulation, some growth factors such as TGF β -1, IGF-I and IL-6 may play a vital role of regulation.

Key words: tendon; fatigue damage; collagen

腱病和肌腱断裂是运动中的一种高发性运动系统损伤, 鉴于腱器官具有代谢相对较慢的特性, 使得损伤发生后需要较长时间的治疗和康复, 因此, 探讨腱病的发病机制有着重要的意义。腱病发生的原因很多, 但主要原因为过度使用所导致的疲劳性损伤, 这种过度使用可能与使用频率较多或/和肌腱承载过大有关系。目前的研究由于所获样本大多局限于疾病的晚期, 而且建立符合腱病病因、产生类似于人类腱病变化的有效模型较少^[1], 致使鲜有资料系统探讨早期腱病的发生与发展, 这也是导致有效治疗和预防腱病方法缺乏的主要原因。从现有研究文献来看, 肌腱疲劳性损伤的早期变化与胶原合成有关。

胶原是肌腱细胞外基质的主要成分, 其中最主要的胶原类型为胶原 I, 约占总胶原的 95%, 其它少量的胶原有胶原 III、V、VI、XII 和 XIV 等, 这些胶原的量少但作用复杂, 可能在胶原纤维形成、调节胶原直径和其它周围细胞相互作用等一些过程中具有一定作用。本文综述了在运动负载及疲劳负载下肌腱的表达及影响其表达的机理, 以探讨肌腱疲劳性损伤的分子机制。

1 运动诱导后肌腱胶原的合成

I 型前胶原羧基端前肽 (PICP) 和 I 型前胶原氨基端前肽 (PINP) 是 I 型胶原合成的标志物, 一些学者采用微透

析技术研究人体跟腱 PICP 和 PINP 的变化。Olesen 研究发现, 马拉松运动员 36 km、3 h 运动后即刻, 跟腱透液中 PICP 含量下降, 但在 72 h 后升高^[2]; 经过中等强度训练的男性上坡跑 (3%, 12 km/h, 1 h) 后, 透析液中 PICP 也出现类似的变化^[3], 但后者与前者相比 PICP 是中等程度的升高, 这表明运动使局部胶原合成影响具有运动剂量依赖性。采用同位素标志技术可更准确测量肌腱中胶原变化, 通过服用标记的脯氨酸, 随后采用活检技术研究胶原合成速率。健康男性单侧踢腿 (67%1RM, 35 次/min, 1 h) 活检组织, 电镜观察表明肌腱组织正常, 运动后 6 h 和 24 h 胶原合成速率增加, 72 h 开始下降但升高仍显著^[4], 但是透析液中的 PINP 在 72 h 时显著下降, 出现了直接和间接指标测试结果不一致, 这有可能因为前者为运动员, 而后者为一般男性, 也可能因为对于这些人来说相对负荷不同有关。而且女性进行同样的运动后 PINP 未见变化^[5], 也表明运动后胶原合成的变化可能依赖于一定的激素水平。

mRNA 水平可以反映胶原合成的变化, 但也有研究证实胶原 mRNA 表达和蛋白水平的表达差别很小。(1) 动物研究: 大鼠跑台运动 (20 m/min, 10%, 40 min) 后, 跟腱前胶原 I α 11 mRNA 表达无显著变化, 但前胶原 III α 11 mRNA 升高显著^[6]; 12 周运动后跟腱前胶原 I α 11 mRNA 显著增加, 而前胶原 III α 11 mRNA 表达恢复到原来水平^[7],

收稿日期: 2013-03-10

基金项目: 江苏省社会发展项目 (BS2006020)

第一作者简介: 张 林, 男, 博士, 教授, 博士生导师、博士后合作导师. 主要研究方向: 运动骨代谢学、运动与肌腱研究。

作者单位: 1 苏州大学 体育学院, 江苏 苏州 215021; 2. 商丘师范学院体育学院, 河南 商丘 476000



这说明跟腱在增加负载时会引起组织产生损伤,引起胶原 III 表达增加,组织学研究也证明此时出现胶原纤维扭曲和断裂,而 12 周长期运动后对这种负载已产生了适应性,胶原 III 表达回复,主要承担力的胶原 I 表达增多,组织学和力学研究也证实了该结论。这在另外一些研究中^[8]也得到证实,即长期训练后胶原 III 的表达会回复,表明肌腱对所处的力学环境已产生了适应。而在有的研究中,大鼠经过运动训练后胶原 I 和胶原 III 的 mRNA 表达未见变化,可能与这些动物进行的都是自主运动^[9,10],相对负荷较小有关。(2) 人体研究 目前有学者采用活检技术研究了人体运动后肌腱中胶原的 mRNA 水平。健康年轻个体单侧伸展运动(70%1RM, 10 次/组, 3 组), 胶原 I 和胶原 III mRNA 在运动后 4 h 显著下降,但 24 h 回复到原来水平^[11]。Heinemeier 等采用 Miller^[4] 研究中同样的运动模式,采用活检技术研究了运动后 2 h、6 h 及 26 h 组织胶原 mRNA 水平,但都未见变化^[12],这表明 Miller 等^[4] 的研究中蛋白水平表达升高并不是基于转录水平的提高,只能是翻译速率的增加,中等强度的踢腿运动不足以使基因在转录水平发生变化。一些脑瘫患者,由于经常承受长时间的机械负载,肌腱中的胶原 I mRNA 水平升高^[13]。因此,可能对于人类来说,运动诱导胶原表达的变化需要更高的运动负荷,这也再一次证明了运动诱导胶原合成和运动模式、时间和强度有关。

目前的研究表明,无论是采用微透析技术、同位素标记还是 PCR 技术,肌腱承受较大载荷后产生适应性变化是明确的,但研究结果略有不同,可能的机制与以下几种因素有关:(1) 肌腱上加的负荷大小和频率不同。负荷的大小可能在一定程度上影响着肌腱是生理性反应还是病理性反应,因此,运动负荷在肌腱损伤过程中具有重要的作用。(2) 不同研究对象肌腱的疲劳性不同。研究表明肌腱的疲劳性与其承载的载荷是相适应的^[14],不同疲劳性的肌腱对负载的反应显然也是不同的。(3) 测量的方法及部位的不同。虽然在一定程度上 mRNA 水平高低可以反映胶原合成,但是以蛋白表现还是翻译的过程尚不清楚。另外,肌腱组织在不同位置代谢不同^[10,15],在不同位置进行取样如活检的位置可能会影响研究结果。此外,由于一些研究中仅从分子角度研究了适应性变化,无法知道运动后肌腱组织学或力学上的变化,故不能确定是否产生了微损伤或修复,而且由于大多研究中的负载都采用了较大的负载,所以很难说以上这些胶原的合成反应,是一种生理适应性的反应还是疲劳亚损伤的反应。因此,使用同一研究对象、同一种研究方法和不同大小的负荷,来研究肌腱的过度使用损伤的发生机制就显得特别重要。

2 疲劳载荷下肌腱胶原的合成

早期研究 Birch 等^[16] 发现老年赛马浅趾屈肌腱的中间区域与外周区域相比具有显著高的胶原 III,这可能和老年马的中间区域较外周区域承载较高有关。现在一些学者通过对肌腱进行不同程度的疲劳负荷加载,来分析肌腱疲劳损伤后早期的基因反应。Fung^[17] 研究中发现,相对于肌腱断裂,在撕裂肌腱中仅表现为胶原 I mRNA 的增加,不同的是不同疲劳负载下[0.6% (低)、1.7% (中)、3.5% (高)]肌腱产生更多的反应,3 种胶原亚型表达都发生了变化,但不同疲

劳负载胶原变化不同。该研究发现:(1) 肌腱低水平疲劳后 1 d 和 3 d 胶原 I mRNA 下调,而中等水平其没有变化,但高水平在负载后 1 d 和 3 d 表达显著增加。(2) 低水平疲劳负载和中等水平疲劳负载,胶原 III mRNA 显著增加,但第 3 d 时降到原来水平;高水平负载后胶原 III mRNA 水平在第 1 d 时未见变化,但在第 3 d 时增加。(3) 胶原 V mRNA 表现同样的模式,在低水平和中等水平及高水平疲劳时逐渐增多,但高水平增加幅度大。

Sun 等^[18] 也比较了不同疲劳载荷下肌腱中胶原的变化,大鼠跟腱分别施加了低周载荷(100 次)和高周载荷(7 200 次),结果发现:(1) 低周负载后 1 d 胶原 I mRNA 没有显著变化,但在 7 d 后显著上调,而高周负载在 7 d 后下调。(2) 低周负载后 1 d 时胶原 III mRNA 上调 7 d 后回复,而高周负载后胶原 III mRNA 一直上调,且高周负载上调幅度大于低周负载。(3) 高、低周负载后均引起胶原 V mRNA 的上调,但具有周期依赖性。(4) 胶原 XII mRNA 低周载荷较高周载荷上调,跟腱疲劳加载后 1 d 和 7 d 显著不同,具有加载周期依赖性。

通常情况下肌腱中主要为胶原 I,胶原 III 被认为是在肌腱愈合早期新合成 ECM 的主要组分^[19],胶原 V 是在肌腱血管壁和降解的成年肌腱中发现的^[20],而且已有研究认为胶原 V 在调节胶原装配过程中具有重要的作用^[21]。肌腱损伤后胶原 III 表达增多,在损伤 10 d 后达峰值,保持较稳定状态到 28 d 随后逐渐降到损伤前水平^[22]。胶原 I 在损伤后也增加但很慢,因此,胶原 III 可能在损伤的早期阶段具有重要的作用,而胶原 I 在后期具有作用。

在低疲劳损伤后胶原 I 的下调和胶原 III、胶原 V 的上调反映了低损伤早期阶段的分子反应。胶原 XII 与胶原 I 和蛋白多糖相互作用,连接了胶原纤维之间和胶原纤维与其它 ECM 组分之间,可能在维持正常 ECM 稳定中维持组织的组分具有一定的作用。因此,低载下胶原 I 和胶原 XII 表达的上调,可能代表了肌腱肥大适应性反应,胶原 III 表达的持续增加意味着微损伤的积累。

3 生长因子在肌腱胶原合成中的作用

有关肌腱在机械负载下胶原表达变化的机制尚不清楚,一些离体和在体研究表明,机械负载下胶原合成的增多可能是负载下一些生长因子表达的增多。这些生长因子包括转化生长因子(TGF- β 1)、结缔组织生长因子(CTGF)、胰岛素生长因子(IGF-I)和白介素-6(IL-6)等。

TGF- β 1 在调节肌腱胶原表达中具有一定作用,韧带^[23]和跟腱成纤维细胞负载诱导产生^[24]的胶原 I 和胶原 III,直接依赖于 TGF- β 1 的活性,机械负载可以诱导 TGF- β 1 的表达^[25]。健康男性运动后跟腱 TGF- β 1 水平升高^[3],但此研究透析液中 TGF- β 1 的升高可能有一部分来自于循环血液;进行不同类型的运动 4 d 后,在最后一次训练后 24 h 跟腱 TGF- β 1 mRNA 水平显著升高,而且这种升高与胶原表达上调相一致^[26]。但大鼠 12 周跑步和力量训练及 7 周的自主负载跳跃, TGF- β 1 mRNA 水平未见变化,而且胶原表达也未见变化^[9,10]。Heinemeier 等采用 Miller^[3] 研究中同样的运动模式,使用活检技术研究健康男性,发现运动后不仅胶原 mRNA 水平未见变化, TGF- β 1 mRNA 水平也未见变化^[12]。这些研究表明, TGF- β 1 对机械负载的反



应及对胶原合成的诱导,也是受负载的大小影响的。而在腱病中, $TGF-\beta 1$ 的表达虽然增加,但是 $TGF-\beta R1$ 的表达仅分布于血管,而在基质中的分布较少,表明 $TGF-\beta 1$ 通路可能在腱病发展中因其受体的缺少而阻断^[27]。也有学者采用2周注射 $TGF-\beta 1$ 成功建立了腱病模型^[28],因此, TGF 的作用可能具有“双面性”, $TGF-\beta 1$ 在疲劳性损伤发展过程的作用,还有待进一步探讨。

CTGF被认为在成纤维中 $TGF-\beta 1$ 诱导胶原合成的下游介质^[29],但很少有数据表明CTGF在肌腱中的作用。一项研究发现兔子肌腱细胞,在80 h积累性低重复负载下CTGF阳性量增多^[30],但使用同样的模型发现对CTGFmRNA水平没有影响^[31]。同样,大鼠进行4 d抗阻训练后,虽然胶原mRNA水平升高,但没有发现CTGF的表达出现显著变化^[26],而且大鼠12周跑步和力量训练后CTGFmRNA没有变化^[9],同样的运动模式后不仅胶原mRNA水平未见变化,CTGF的mRNA水平也没有变化^[12]。这些结果表明,应进一步思考CTGF在肌腱负载后的调节作用。

IGF-I是一个负载下胶原合成增多的因子。离体研究表明,IGF-I以剂量依赖式方式诱导胶原I的合成^[32];而系统补给生长激素可以同时诱导IGF-I和胶原的表达^[33]。早期的研究发现肌腱中IGF-I的出现是由于机械刺激的诱导^[34],增加跖肌腱的负荷后8 d的IGF-I mRNA表达增多,与胶原I表达相一致^[35];4 d不同类型力量运动后IGF-IEa和MGFmRNA水平显著增加^[36];但成熟大鼠进行12周跑步训练后组织学显示未产生病理变化,胶原III和IGF-I基因表达显著增加^[37],大强度运动后透析液中IGF-I含量虽然没有变化,但IGFBP-I含量增加,意味着其生物效应的增加^[2]。大鼠跑步训练后约12周开始出现腱病,此时IGF-I开始显著增加,IRS-I磷酸化在16周显著增多,而且和IGF-I具有相关性^[34]。因此,IGF-I可能是肌腱在增加负载或改变负载时,发生适应变化或出现病理性变化。

IL-6由成纤维细胞分泌,参与胶原的代谢。离体研究表明,循环双向拉伸15 min可以增加IL-6的分泌,且一直保持到8 h后^[38]。长时间的跑步运动跟腱透析液中的IL-6显著增加,并与胶原合成增加相一致(PINP)^[39],而且比血液中高出40倍,比肌肉中高10倍,这表明IL-6可由结缔组织分泌^[3]。但在36 km的跑步运动中,跟腱IL-6没有增加,且胶原合成也没有增加,这可能与该运动属于较大的应激,对于大多数人来说超过生理承受范围,表明IL-6受到运动负荷的影响。

4 小结

大多数研究认为运动肌腱会产生适应性反应,上调胶原I和胶原III的合成,但也有些不同的研究结果,主要与相对运动负载的大小有关。不同疲劳负载下肌腱产生更多的反应,胶原亚型表达不同的变化,具有载荷剂量依赖性。低疲劳水平运动会使胶原I合成上调,产生有益力学环境的重塑;而高水平的疲劳载荷胶原III表达持续升高,意味着肌腱病理性损伤,但这种损伤并不像肌腱撕裂那样可引起典型的愈合反应。一些生长因子有上调胶原合成的作用,但在机械负载下的上调是适应性反应还是病理性反应,也即它们的双面性还需要进一步的探讨。

参考文献:

- [1] 李敏. 腱病动物模型研究进展[J]. 现代预防医学, 2013, 40 (3): 565-567.
- [2] Olesen JL, Heinemeier KM, Gemmer C, et al. (2006). Exercise dependent IGF-I, IGFBPs and type-I collagen changes in human peritendinous connective tissue determined by microdialysis[J]. *J Appl Physiol*. 14.
- [3] Heinemeier K, Langberg H, Olesen JL, et al. (2003). Role of TGF-beta1 in relation to exercise-induced type I collagen synthesis in human tendinous tissue[J]. *J Appl Physiol*. 95(6): 2390-2397.
- [4] Miller BF, Olesen JL, Hansen M, Dossing S. (2005). Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise[J]. *J Physiol*. 567(Pt 3): 1021-1033.
- [5] Miller BF, Hansen M, Olesen JL, et al. (2007). Tendon collagen synthesis at rest and after exercise in women[J]. *J Appl Physiol*. 102(2): 541-546.
- [6] 李敏, 王平, 张林. 急性跑台运动对大鼠跟腱胶原合成和IGF-I的影响[J]. 天津体育学院学报, 2009, 24 (4): 303-305
- [7] 李敏, 王平, 张林. 长期跑台运动对大鼠跟腱胶原和胰岛素生长因子表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2010, 29 (1): 74-76.
- [8] 艾进伟. 强化训练对跟腱塑形改建影响的动物实验和人群干预研究[DB/OL]. 中国学位论文全文数据库, 2005.
- [9] Legerlotz K, Schjerling P, et al. (2006). The effect of running, strength and vibration strength training on the mechanical, morphological and biochemical properties of the Achilles tendon in rat[J]. *J Appl Physiol*. 12.
- [10] Marqueti RC, Heinemeier KM, Durigan JL, et al. (2012). Gene expression in distinct regions of rat tendons in response to jump training combined with anabolic androgenic steroid administration [J]. *Eur J Appl Physiol*. 112(4):1505-1515.
- [11] Sullivan BE, Carroll CC, Jemiolo B, et al. (2009). Effect of acute resistance exercise and sex on human patellar tendon structural and regulatory mRNA expression[J]. *J Appl Physiol*. 106(2): 468-475.
- [12] Heinemeier KM, Bjerrum SS, Schjerling P, et al. (2011). Expression of extracellular matrix components and related growth factors in human tendon and muscle after acute exercise[J]. *Scand J Med Sci Sports*.
- [13] Gagliano N, Pelillo F, Chiriva-Internati M, et al. (2009). Expression profiling of genes involved in collagen turnover in tendons from cerebral palsy patients[J]. *Connect Tissue Res*, 50(3): 203-208.
- [14] Pike AV, Ker RF, Alexander RM. (2000). The development of fatigue in high- and low-stressed tendons of sheep(Ovis aries)[J]. *The Journal of Experimental Biology*, 203(14):2187-2193.
- [15] Kongsgaard M, Reitelseder S, Pedersen TG, et al. (2007). Region specific patellar tendon hypertrophy in humans following resistance training[J]. *Acta Physiol (Oxf)*. 191(2):111-121.



- [16] Birch HL, Bailey JV, Bailey AJ, et al. (1999). Age-related changes to the molecular and cellular components of equine flexor tendons[J]. *Equine Vet J*, 31(5):391-396.
- [17] Fung DT, Wang VM, Andarawis-Puri N, et al. (2010). Early response to tendon fatigue damage accumulation in a novel in vivo model[J]. *J Biomech*, 43(2):274-279.
- [18] Sun HB, Andarawis-Puri N, Li Y, et al. (2010). Cycle-dependent matrix remodeling gene expression response in fatigue-loaded rat patellar tendons[J]. *J Orthop Res*, 28(10):1380-1386.
- [19] Eriksen HA, Pajala A, Leppilahti J, et al. (2002). Increased content of type III collagen at the rupture site of human Achilles tendon[J]. *J Orthop Res*, 20(6):1352-1357.
- [20] Goncalves-Neto J, Witzel SS, Teodoro WR, et al. (2002). Changes in collagen matrix composition in human posterior tibial tendon dysfunction[J]. *Joint Bone Spine*, 69(2):189-194.
- [21] Wenstrup RJ, Florer JB, Brunskill EW, et al. (2004). Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly[J]. *J Biol Chem*, Dec 17;279(51):53331-53337.
- [22] Galatz LM, Sandell LJ, Rothermich SY, et al. (2006). Characteristics of the rat supraspinatus tendon during tendon-to-bone healing after acute injury[J]. *J Orthop Res*, 24(3):541-550.
- [23] Nakatani T, Marui T, Hitora T, et al. Mechanical stretching force promotes collagen synthesis by cultured cells from human ligamentum flavum via transforming growth factor-beta1[J]. *J Orthop Res*, 20(6):1380-1386.
- [24] Yang G, Crawford RC, Wang JH, et al. (2004). Proliferation and collagen production of human patellar tendon fibroblasts in response to cyclic uniaxial stretching in serum-free conditions[J]. *J Biomech*, 37(10):1543-1550.
- [25] Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, et al. (2001). Cyclic mechanical stretching modulates secretion pattern of growth factors in human tendon fibroblasts[J]. *Eur J Appl Physiol*, 86(1):48-52.
- [26] Heinemeier KM, Olesen JL, Haddad F, et al. (2007). Expression of collagen and related growth factors in rat tendon and skeletal muscle in response to specific contraction types[J]. *J Physiol*, 582(Pt 3):1303-1316.
- [27] Fenwick SA, Curry V, Harrall RL, et al. (2001). Expression of transforming growth factor-beta isoforms and their receptors in chronic tendinosis[J]. *J Anat*, 199(Pt 3):231-2340.
- [28] Bell R, Li J, Gorski DJ, et al. (2013). Controlled treadmill exercise eliminates chondroid deposits and restores tensile properties in a new murine tendinopathy model[J]. *Biomech*, 46(3):498-505.
- [29] Duncan MR, Frazier KS, Abramson S, et al. (1999). Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor beta-induced collagen synthesis: down-regulation by cAMP[J]. *FASEB J*, 13(13):1774-1786.
- [30] Yang G, Crawford RC, Wang JH, et al. (2004). Proliferation and collagen production of human patellar tendon fibroblasts in response to cyclic uniaxial stretching in serum-free conditions [J]. *J Biomech*, 37(10):1543-1550.
- [31] Asundi KR, King KB, Rempel DM, et al. (2008). Evaluation of gene expression through qRT-PCR in cyclically loaded tendons: an in vivo model[J]. *Eur J Appl Physiol*, 102(3):265-270.
- [32] Butt RP, Bishop JE. (1997). Mechanical load enhances the stimulatory effect of serum growth factors on cardiac fibroblast procollagen synthesis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 29(4):1141-1151.
- [33] Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, et al. (2010). Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis[J]. *J Physiol*, 588(Pt 2):341-351.
- [34] Scott A, Cook JL, Hart DA, et al. (2007). Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: a role for local insulin-like growth factor 1 signaling in early tendinosis in rats[J]. *Arthritis Rheum*, 56(3):871-881.
- [35] Olesen JL, Heinemeier KM, Haddad F, et al. (2006). Expression of insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins, and collagen mRNA in mechanically loaded plantaris tendon[J]. *J Appl Physiol*, 101(1):183-188.
- [36] Heinemeier KM, Olesen JL, Schjerling P, et al. (2007). Short-term strength training and the expression of myostatin and IGF-I isoforms in rat muscle and tendon: differential effects of specific contraction types[J]. *Appl Physiol*, 102(2):573-581.
- [37] Heinemeier KM, Skovgaard D, Bayer ML, et al. (2012). Uphill running improves rat Achilles tendon tissue mechanical properties and alters gene expression without inducing pathological changes[J]. *J Appl Physiol*, 113(5):827-836.
- [38] Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, et al. (2001). Cyclic mechanical stretching enhances secretion of Interleukin 6 in human tendon fibroblasts[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 9(5):322-326.
- [39] Langberg H, Olesen JL, Gemmer C, et al. (2002). Substantial elevation of interleukin-6 concentration in peritendinous tissue, in contrast to muscle, following prolonged exercise in humans [J]. *J Physiol*, 542(Pt 3):985-990.

(责任编辑: 何聪)