Orthopaedic Research Society

基础研究焦点

偏心離心肌肉負荷促進有利於跟腱病癒合的轉錄組學變化 – 一項動物研究
https://www.ors.org/wp-content/uploads/AM25/2458.pdf

跟腱病（Achilles tendinopathy）會導致疼痛並損害運動功能，影響患者生活品質。在康復治療中，離心負荷（eccentric loading）訓練（肌肉在負荷下進行拉長收縮）可改善肌腱的生物力學特性和患者的症狀。然而，關於離心負荷作用下肌腱內部的轉錄組學變化，目前所知甚少。

本研究利用小鼠 TGF β-1 誘導的肌腱病變模型，探究了跟腱轉錄組受離心負荷影響的變化。在腱病誘導後，12 週齡的雄性 C57Bl/6J 小鼠接受了離心肌肉負荷訓練。小鼠被分爲 4 組（每組 12 只）：正常對照組、損傷未治療組（未治療組）、及以 50 Hz 和 100 Hz（分別模擬 50% 和 100% 體重 (BW)負荷）的肌肉刺激組。每週進行兩次三組的重複訓練，持續 1、2 或 4 週。在麻醉狀態下，小鼠右後肢固定於肌肉刺激設備，用可控制的腳踏板來帶動踝關節的活動，同時刺激足底屈肌以模擬離心負荷。未治療組接受相同的操作，但不施加肌肉刺激。數據解析採用了主成分分析 (PCA)、加權基因共表達網路分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 和 Ingenuity Pathways Analysis (IPA) 通路分析。

結果顯示，運動誘導的轉錄組反應是具有動態變化特徵的，尤其在 2 至 4 週期間表現出顯著的運動效應，並在 50%和 100%體重負荷條件下出現通路激活與抑制的差異性模式。在第 1 週時，所有組別對損傷的最初反應都以氧化壓力為特徵。與 50%體重負荷相比，100%體重負荷在第 1 和第 2 週期間促進了細胞凋亡和線粒體代謝，在 4 週內促進了基質重塑。50%體重負荷則在 第 2 週時即激活了細胞外基質重塑（extracellular matrix remodeling）相關的通路，並在 4 週內表現出炎症消退的特徵。與未治療組相比，兩組運動刺激均促進了細胞外基質重塑。未治療組在 4 週時仍存在明顯的氧化應激反應。這些發現，加上我們先前在生物力學特性和組織化學結構方面的報告，皆支持受控負荷 (controlled loading) 方案對治療跟腱病的益處。

根據上述發現，在治療的早期階段（前幾週）採用 50%體重的離心負荷，然後過渡到 100% 的離心負荷，可能是最有利促進肌腱癒合的方法。持續探究本研究中發現的關鍵生物過程與通路，將可加深我們對癒合過程的了解，並進一步完善物理治療方案。

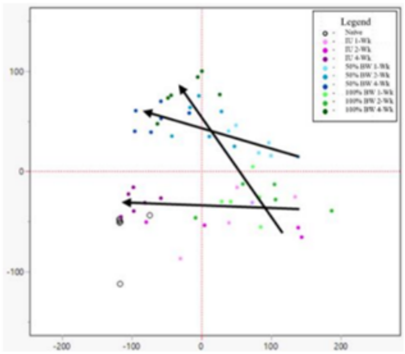

Fig. 1: Principal Component Analysis from entire transcriptome showing diverging patterns of expression in response to muscle loading over 4 weeks compared to controls. Each dot represents an individual sample.

YELLOW MODULE

Biological Process	Genes	Fold Enrichment
Response to prostaglandin E	TGFBR3, CCL19-PS3, CCL21A	16
Positive regulation of neutrophil chemotaxis	CCL19-PS3, DNM1L, CCL21A	8
Neutrophil chemotaxis	CCL24, CXCL9, CXADR, DPEP1, CCL21A	6
Osteoblast differentiation	SOX2, TGFBR3, BMP4, WNT11, BGLAP, GLI1	5
Cell fate commitment	SOX2, BMP4, WNT11, HEY2	5
Extracellular matrix organization	MMP12, ADAMTS5, MMP27, SPOCK2, COL4A4, KAZALD1	3
Inflammatory response	GBP5, CCL24, TPSB2, CXCL9, CFH, RARRES2, PRKCZ, C4B, IL2RA, DPEP1, CCL21A, IL18R1, LAT	3

RED MODULE

Biological Process	Genes	Fold Enrichment
Response to prostaglandin F	EDN1, HMGCS2	137
Central nervous system myelination	MAG, PLP1, MAL, SOX10, ASPA	45
Cell-cell signaling	EDN1, GJC3, GJB1, DHH	10
Cytoskeleton organization	STRIP2, CCL11, UGT8A, SYNE2	7
Cellular response to hypoxia	EDN1, KCNMB1, BCL2, FMN2	6
Homophilic cell adhesion via plasma membrane adhesion molecules	CADM2, AMIGO2, PLXNB3, L1CAM, CDH19	6
Positive regulation of cell migration	EDN1, CCL11, PLP1, CLDN1, SYNE2	4

Fig. 2: WGCNA identified the yellow and red modules to be positively associated with 100% BW loading at 2 weeks with 29 and 82 biological processes significantly overrepresented, respectively. The top ranked overrepresented biological processes and their corresponding fold enrichment are shown above.

Thank you to Jade He for providing this translation.

If you would like to help translate Basic Science Tips to other languages, please contact Gabriel Pagnotti at gmpagnotti@mdanderson.org.

Please let us know what you think of Basic Science Tips at: https://www.surveymonkey.com/r/basicsciencetips.