

抗阻运动训练对心脏移植患者的影响

陈 刚¹

心脏移植已经从最初的实验阶段发展成为今天被世界上大多数国家接受的可以有效延长终末期心脏病患者生命的先进治疗方法。《中国心血管病报告2010》统计2009年中国大陆心脏移植量113例,心肺联合移植3例。由于有可靠的供体组织保护措施、详细的手术技术以及几乎标准化的维持性免疫抑制治疗,心脏移植的存活率已明显提高,美国器官资源共享网络(united network for organ sharing, UNOS)数据库统计2007年美国不同医学中心心脏移植患者术后1年存活率平均为88.9%^[1]。中国协和医科大学阜外心血管病医院胡盛寿等^[2]报道了从2004年6月—2010年5月单中心完成心脏移植手术200例,术后1年、3年和5年的存活率分别为94.4%、91.9%和88.8%,远期存活率高于国际心肺移植协会(The International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT)的结果。心脏移植解决了慢性心衰终末期的很多症状,并提高了左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) 20%的患者的生存率。但是,由于供体心脏的去神经支配,心脏移植患者在安静状态下和运动过程中的心肺反应和神经内分泌反应与正常人相比有很多的不同之处。心脏移植后,安静心率增加(90—110次/min),对运动的反应能力降低,最高心率降低,最大氧耗量和无氧阈时的氧耗量均降低,次极量运动过程中的血浆去甲肾上腺素水平增加较多,安静时的收缩压和舒张压均增高,而运动中的最高收缩压通常降低^[3]。心脏移植患者经历了长期的心衰,有氧能力降低,肌肉萎缩,免疫抑制药物的副作用使肌肉和骨骼损失、脂肪增加,且常并发感染、排异反应、较早发生冠状动脉粥样硬化。心脏移植后的运动耐受性仍低,选择性心脏移植患者达到的 VO_2max 水平接近年龄匹配标准的70%,但其平均值仅接近预测 VO_2max 值的55%—60%^[4—5]。心脏移植术后仍有不同程度的与术前慢性心衰相关联的异常的骨骼肌新陈代谢、肺扩散不足和总体的不良状况。

糖皮质激素应用于标准化的免疫抑制治疗方案以抑制心脏移植患者同种异体移植物的排异反应。采用糖皮质激素进行的免疫抑制治疗会产生多种后遗症。长期接受糖皮质激素治疗的心脏移植患者会出现显著的临床征象:外周皮下脂肪萎缩性向心性肥胖,皮肤变薄且脆性增大、瘀斑增多、

肌无力以及液体潴留。但是骨骼失矿质作用所致椎体压缩性骨折造成的残疾是类固醇治疗的最严重的后遗症。外源性糖皮质激素治疗所致的包括骨质疏松症和骨骼肌肌病的类似库欣综合征是一种导致无力的后遗症^[6—7],目前还没有能够被广泛接受的预防措施。改善心脏移植患者因类固醇治疗所致的骨骼矿物质丢失和肌病的药物治疗效果不理想^[8—9]。

研究证实有氧运动训练可以逆转或者降低心脏移植患者的生理性异常反应^[10—18]。多数研究采用心脏康复程序,即耐力训练程序,包括每周3—5次,每次30—60min,采用中等强度(自我感觉用力程度12—14/20和/或者60%—70% VO_2peak)运动8—12周,有氧能力提高12.4%—49%。其机制在于提高的外周代谢适应力引起氧摄取增加,血液动力学改变包括心率和心输出量增加以及在任何运动水平通气效率提高。作为心脏康复的一个重要组成部分,抗阻运动训练也被应用于心脏移植患者。本文回顾了近年来心脏移植患者进行抗阻运动训练的研究,针对心脏移植患者因使用糖皮质激素所致的骨质疏松症和骨骼肌肌病采用抗阻运动训练的效果和机制进行综述,以期为临床应用提供依据。

1 心脏移植患者抗阻训练的治疗作用

抗阻训练对骨骼肌系统有很好的作用,且能够维持功能,预防骨质疏松、肌肉萎缩及继发的跌倒、骨折和残疾^[19—22]。动态抗阻训练能使心脏病患者^[23—26]和老年人^[27—28]的训练肌群肌力增加20%—50%,增量运动试验的峰值能量输出增加15%^[29]。另有研究表明轻度到中等强度抗阻训练是安全的,包括临床可接受的血压反应^[30—32]以及与平板或功率自行车有氧训练相比较少的缺血性发作^[33]和心电图异常^[34]。近年的研究表明抗阻训练能够提高心脏移植患者的肌肉质量、骨密度及外周肌肉容量,从而预防和逆转心脏移植患者糖皮质激素性骨质丢失和肌肉萎缩^[35—41]。

1.1 抗阻训练方案

所有关于心脏移植患者抗阻训练效果的研究都是由Braith及其同事完成的。这些研究有相似的训练方案:抗阻训练开始于移植术后2个月,共持续6个月,抗阻训练前测量坐位血压和心率,并在运动平板上进行5min低强度步行热

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.03.022

1 卫生部中日友好医院康复医学科,北京,100029

作者简介:陈刚,男,硕士,副主任医师;收稿日期:2012-05-17

身,每周2次上下肢抗阻运动(压胸、伸膝、下拉、屈膝、肱三头肌伸展、肱二头肌屈曲、压肩和腹肌)和1次腰部伸展力量训练,每种运动重复10~15次,起始训练强度为50% 1RM,并按5%~10%逐渐递增。每次抗阻训练结束后在运动平板上进行5min低强度步行作为整理活动。

1.2 抗阻训练对心脏移植患者糖皮质激素性骨质疏松症的治疗作用

糖皮质激素作用于骨组织的机制包括抑制成骨细胞功能、促进破骨细胞活动、继发性甲状旁腺功能亢进以及合成代谢激素不足。糖皮质激素所致的骨质减少和骨质疏松症是心脏移植术后的主要并发症。这些骨质疏松作用似乎主要位于轴向骨骼的松质骨而不是四肢骨骼的皮质骨,而且发生于术后早期大量使用糖皮质激素作为免疫抑制治疗方案的一部分。主要由骨小梁构成的腰椎特别容易发生类固醇性骨质疏松症,移植术后仅60天其骨密度就较术前降低10%~20%^[42~44]。加速的骨再吸收和降低的肌力增加了脊椎压缩性骨折的发生率,而腰椎压缩性骨折是糖皮质激素治疗最常见的并发症^[45]。

目前没有一种预防类固醇性骨质疏松症的方案被广泛接受。钙和维生素D添加剂以及合成降血钙素已经应用于心脏移植患者预防糖皮质激素性骨质疏松症。但是合成降血钙素以及预防性服用钙和维生素D的阳性作用不能被重复定量的CT所证实^[46]。二磷酸盐类药物,特别是更有效的阿仑磷酸钠和利塞磷酸钠已经能成功的阻止移植患者骨的再吸收,但是用这些药物治疗的患者通常只能使骨量中等度增加,从而部分减少骨折^[47~49],而且骨密度很难恢复到正常水平,很难彻底阻止新的骨折发生^[50]。

Braith等^[35,37,39~40]已经证实心脏移植患者进行增量抗阻训练程序,使用特殊的康复仪器进行腰部伸展力量训练,有成骨作用并能较有效的预防糖皮质激素性骨质疏松症。

他们进行了第一个有关抗阻运动训练对于心脏移植患者骨代谢障碍的治疗效果的前瞻性对照研究,并提供了大量数据^[35]。移植前、移植后2个月和抗阻运动训练第3个月、第6个月以及对照组相应期间进行双重能量X线吸收测量计(dual energy x-ray absorption meter, DXA)扫描以确定轴向骨和四肢骨质量的变化。结果显示局部骨失矿质作用发生于移植后早期,骨密度降低在小梁骨如临床上重要的腰椎较皮质骨如股骨颈更明显。移植后仅仅2个月腰椎骨密度降低在对照组和训练组分别是12.2%和14.9%。本研究主要发现6个月的监护下抗阻运动具有成骨作用,而且尽管继续使用糖皮质激素进行免疫抑制治疗仍能够使骨密度向术前水平恢复。相反,对照组相应区域的骨密度术后8个月没有显著向术前水平恢复。

另一项研究^[37]是为了确定抗阻训练和阿仑磷酸钠的作

用。结果表明6个月的抗阻训练加阿仑磷酸钠比单独使用阿仑磷酸钠能更好地恢复骨密度和严重的骨逆转。之后增加了一组对照研究得到了相同的结果^[39]。

最近的一项随机对照研究^[40]评价了降钙素鼻喷剂加抗阻运动训练的效果。结果显示降钙素能够缓解股骨颈和全身骨密度的降低,但对腰椎的小梁骨作用不大。合并抗阻运动训练能够逆转腰椎骨密度的进一步降低,而对照组则表现为腰椎骨密度的进一步降低。

大量的证据证实了机械性负荷调节骨结构和骨量的作用。但是机械性刺激促进新骨形成的机制还不完全清楚。动物试验表明机械性负荷导致小但可测量的骨变形,这可能是一种独特的成骨作用^[51~52]。在人类,由一个循环、使用杠铃或机器、一周2~3次组成的抗阻运动训练程序可能通过每次特殊运动负荷来提供足够的刺激以增加相应解剖学区域的骨密度^[53]。研究证实钙化骨组织中的骨细胞参与将机械性负荷转化成生物学反应的过程^[54~55]。机械性负荷使骨变形从而引起细胞反应,导致旁分泌因子和自分泌因子的释放。机械性刺激后不久,椎骨细胞释放出骨细胞分泌最多的生长因子之一即类胰岛素生长因子I(insulinlike growth factor I, IGF-I),其水平6h后达到峰值并能持续1~2天^[54]。骨表面细胞IGF-I表达之后出现骨聚合蛋白、骨钙原和胶原质的表达,并且骨表面的造骨细胞数量增加,矿化表面增加^[55]。

1.3 抗阻训练对心脏移植患者糖皮质激素性肌病的作用

糖皮质激素所致的肌肉萎缩和肌无力通常是隐性的、无痛的和对称的。肌无力最初发生在下肢近端肌群,然后是上肢近端,最后在远端肢体^[56]。骨骼肌超微结构异常包括肌纤维质量和线粒体体积减小,以及毛细血管数量减少^[57]。糖皮质激素所致的肌肉萎缩选择性发生在type B纤维^[58]。

长期糖皮质激素治疗通过几种细胞机制导致肌肉萎缩。糖皮质激素抑制骨骼肌摄取葡萄糖,并最终导致肌蛋白分解^[59]。糖皮质激素也通过刺激蛋白分解和抑制蛋白质合成直接影响肌蛋白含量^[60]。另外,糖皮质激素刺激谷氨酰胺的合成,而谷氨酰胺是一种从肌肉转运出来的、供代谢基质利用的主要氨基酸^[61]。

临床上,用糖皮质激素治疗的患者的最大肌力明显降低,肌肉耐力变化很小。但是失用会导致骨骼肌耐力降低。糖皮质激素所致的肌肉萎缩可能是影响心脏移植患者运动能力的一个特别重要的因素。骨骼肌无力可能会影响心脏移植患者VO₂peak的客观测量,因为平板和踏车试验对下肢力量有特殊要求。与正常对照组相比($r=0.65$),心脏移植患者的股四头肌肌力和VO₂peak高度相关($r=0.90$)^[62]。所以,类固醇性下肢肌肉萎缩可能是限制VO₂peak和移植心脏发挥最佳功能的主要因素。

Braith^[36]及其同事完成了针对心脏移植患者的首例研

究,以确定抗阻运动在阻止糖皮质激素对骨骼肌分解代谢作用方面的效果。14例男性心脏移植患者被随机分配到抗阻运动组(N=7,54 3岁)或对照组(N=7,51 8岁),采用DXA进行身体成分分析,结果表明糖皮质激素所致身体成分变化发生于术后早期。心脏移植2个月内,无脂肪质量显著降低(-3.4和-4.3%,对照组和训练组),含脂肪质量明显增加(7.3和8.3%),同时总的身体质量保持不变。这些身体成分的类型库欣综合征变化在一开始使用大剂量糖皮质激素时就开始出现。抗阻运动6个月后,抗阻训练组的无脂肪质量较术前水平明显升高。而术后8个月对照组的无脂肪质量继续降低至7%。研究表明开始于心脏移植术后早期的抗阻运动训练能够减弱糖皮质激素对骨骼肌的分解代谢作用,阻止骨骼肌肌力的减退。抗阻运动训练组患者的伸膝、压胸和腰部伸展力量较对照组增加4~6倍。

另一项分子水平的研究^[38]显示心脏移植术后2个月乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)明显减少18.7%,柠檬酸合成酶(citrate synthase, CS)明显减少30.8%,3-羟酰-辅酶A脱氢酶(3-hydroxyacyl coenzym I A dehydrogenase, HACoA)明显减少20.0%。抗阻运动6个月后,抗阻训练组的体重、CS活性和无脂肪质量分别显著增加4.4%、41%和1.6%,而对照组未见增加。两组的LDH活性、上肢和下肢肌力分别增加45%和24%、54%和25%以及40%和13%。抗阻训练组的肌力增加较对照组更明显。这些都证明了开始于心脏移植术后早期的抗阻训练程序能够减轻骨骼肌肌病。

最近的一项随机对照研究^[41]显示6个月的抗阻运动训练使抗疲劳的肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)I型纤维(type I)明显增加(+73%),易疲劳的MHC type IIx纤维明显减少(-33%)。而对照组则表现为抗疲劳的MHC type I纤维明显减少(-28%),以及易疲劳的MHC type x纤维明显增加(+17%)。这项研究首次阐明抗阻运动能使肌原纤维由易疲劳的MHC type x向抗疲劳的MHC type I转型。通过增加酶的储备和纤维形态学的改变,开始于移植后早期的抗阻运动能够有效的改变骨骼肌的表型。

抗阻运动对糖皮质激素所致肌肉萎缩的抗分解代谢作用的细胞机制尚不完全清楚。抗阻运动能够引起循环性男性荷尔蒙水平升高。由于类固醇激素能够调节相同的基因,雄激素可能和糖皮质激素竞争从而减弱其分解代谢作用。有关研究已证实预防心脏移植患者糖皮质激素性肌病可以直接通过雄激素对骨骼肌的合成代谢作用来实现^[4,36]。抗阻运动还可以减少或消除长期使用外源性糖皮质激素过程中蛋白质从骨骼肌输出^[61]。

2 心脏移植患者在抗阻运动训练过程中的注意事项

抗阻训练是一种安全、相对简单的活动,不需要使用很

重的重量,且耗费很少的时间。心脏移植患者在抗阻运动训练过程中需要一些特殊考虑。Oliver及其同事^[63]第一个描述了心脏移植患者在一个剧烈抗阻运动回合过程中的心血管反应。结果显示心脏移植患者能够安全且在可接受的生理限度内完成一个2min的、20s回合的、50% 1RM的单侧压腿抗阻运动。这一结论是基于被观察的所有患者的有效的血液动力学调节和适度的血压反应。这一研究中所有24例心脏移植患者都完成了28个50% 1RM单侧压腿运动,且没有不适或可见的不良体征。患者报告的唯一症状是在进行长时间单侧压腿过程中会出现局部股四头肌疲劳。

Braith等发现大约25%的心脏移植患者在抗阻运动过程中出现短暂低血压,而且在需要做高出心脏水平如压肩等运动时这个问题更加明显。这个血液动力学问题可能是自主性交感神经去神经支配的结果。去神经支配的移植心脏几乎完全依赖前负荷和Frank-Starling机制去保持心输出量和收缩压。他们通过以下方法帮助维持静脉回流和防止低血压患者淤血:将上肢运动改为下肢运动以防止淤血;有症状的患者在运动中间步行2min或者进行站位小腿抬升运动;所有患者每次训练后都要在平板上进行5min的低强度步行整理活动。这些方法都应用到他们的研究中^[35~41]并取得了很好的效果。

心脏移植患者的抗阻训练程序应该根据患者的临床状况个体化,运动强度应该逐渐增加。通常建议采用低重量和高重复性的抗阻训练以防止韧带、肌腱和肌肉的撕裂以及病理性骨折。

3 小结

心脏移植常常因使用糖皮质激素而并发骨质疏松和骨骼肌肌病。目前没有一种针对糖皮质激素所致小梁骨减少和肌无力的预防方案被广泛接受。抗阻运动训练,作为防止糖皮质激素性骨丢失和肌病的策略的组成部分,是安全的,并应该在心脏移植后早期进行。抗阻运动处方应该根据患者的临床状况个体化,并且运动强度应该逐渐增加。目前尚不清楚报告的初始效果能否因继续训练而维持,也不知道训练刺激及伴随的骨骼肌变化、激素对运动的反应、体力活动和热量消耗、或者一些因素的共同作用等是否直接或间接影响其他与健康相关的结果。所以,在这个领域将来还有很多有趣的研究方向。当然也需要进一步进行有关增量抗阻训练可能结合其他新的运动方式、教育、营养和行为干预等的随机对照研究。

抗阻运动减轻糖皮质激素性骨质疏松症和骨骼肌肌病的作用机制尚不完全清楚。更多研究需要进一步阐明其潜在机制,并确定防止心脏移植患者使用糖皮质激素所致骨质疏松和肌病的最有效的运动方案。

参考文献

- [1] Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: analysis of organ procurement and transplantation network/U. S. United Network of Organ Sharing data, 1990 to 2005[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(13): 1282-1290.
- [2] 胡盛寿, 宋云虎, 王巍, 等. 心脏移植近远期疗效危险因素分析从单中心经验看我国心脏移植特点和现状[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(8): 454-458.
- [3] American College of Sports Medicine. ACSM's exercise management for persons with chronic diseases and disabilities [M]. 2nd ed. 2003: 70-75.
- [4] Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ, et al. Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation[J]. Circulation, 1988, 77(1): 162-171.
- [5] Braith RW, Wood CE, Limacher MC, et al. Abnormal neuroendocrine responses during exercise in heart transplant recipients [J]. Circulation, 1992, 86(5): 1453-1463.
- [6] Lukert B. Glucocorticoid-induced osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, Eds. Osteoporosis. San Diego, Academic Press 1996.
- [7] 李裕明, Seibel MJ, Kasperk C, et al. 心脏移植术后的骨质疏松症[J]. 中华器官移植杂志, 1999, 20(1): 56-58.
- [8] Kapetanakis EI, Antonopoulos AS, Antoniou TA, et al. Effect of long-term calcitonin administration on steroid-induced osteoporosis after cardiac transplantation[J]. Journal of Heart & Lung Transplantation, 2005, 24(5): 526-532.
- [9] Yong G, Hayes H, O'Driscoll G. Strategy of aggressive steroid weaning and routine alendronate therapy to reduce bone loss after cardiac transplantation[J]. Transplantation Proceedings, 2007, 39(10): 3340-3343.
- [10] Keteyian S, Shepard R, Ehrman J, et al. Cardiovascular responses of heart transplant patients to exercise training[J]. Journal of Applied Physiology, 1991, 70(6): 2627-2631.
- [11] Ehrman J, Keteyian S, Fedel F, et al. Ventilatory threshold after exercise training in orthotopic heart transplant recipients [J]. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation, 1992, 12: 126-131.
- [12] Shephard RJ, Kavanagh T, Mertens DJ, et al. The place of perceived exertion ratings in exercise prescription for cardiac transplant patients before and after training[J]. BR J Sports Med, 1996, 30: 116-121.
- [13] Kobashigawa JA, Leaf DA, Lee N, et al. A controlled trial of exercise rehabilitation after heart transplantation[J]. The New England J of Medicine, 1999, 340: 272-277.
- [14] Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients[J]. Clinical Transplantation, 2002, 16(2): 137-143.
- [15] Karapolat H, Eyigor S, Zoghi M, et al. Comparison of hospital-supervised exercise versus home-based exercise in patients after orthotopic heart transplantation: effects on functional capacity, quality of life, and psychological symptoms [J]. Transplantation Proceedings, 2007, 39(5): 1586-1588.
- [16] Braith RW, Schofield RS, Hill JA, et al. Exercise training attenuates progressive decline in brachial artery reactivity in heart transplant recipients[J]. Journal of Heart & Lung Transplantation, 2008, 27(1): 52-59.
- [17] Haykowsky M, Taylor D, Kim D, et al. Exercise training improves aerobic capacity and skeletal muscle function in heart transplant recipients[J]. American Journal of Transplantation, 2009, 9(4): 734-739.
- [18] Hermann TS, Dall CH, Christensen SB, et al. Effect of high intensity exercise on peak oxygen uptake and endothelial function in long-term heart transplant recipients[J]. American Journal of Transplantation, 2011, 11(3): 536-541.
- [19] American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults[J]. Med Sci Sports Exerc, 1998, 30: 975-991.
- [20] Hurley BF, Hagberg JM. Optimizing health in older persons: aerobic or strength training? [J]. Exercise and Sport Science reviews, 1998, 26: 61-69.
- [21] Hurley BF, Roth SM. Strength training in the elderly: effects on risk factors for age-related diseases[J]. Sports Med, 2000, 30(4): 249-265.
- [22] Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia[J]. J Nutr Health Aging, 2000, 4(3): 143-155.
- [23] McKelvie RS, McCartney N. Weight lifting training in cardiac patients: considerations[J]. Sports Med, 1990, 10(6): 355-364.
- [24] Stewart KJ, McFarland LD, Weinhofer JJ, et al. Weight training soon after myocardial infarction[J]. Med Sci Sports Exerc, 1994, 26(suppl): S32.
- [25] Daub WD, Knapik GP, Black WR. Strength training early after myocardial infarction[J]. J Cardiopulm Rehab, 1996, 16(2): 100-108.
- [26] Ghilarducci LE, Holly RG, Amsterdam EA. Effect of high resistance training in coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 1989, 64: 866-870.
- [27] Brown AB, McCartney N, Sale DG. Positive adaptations to weight-lifting training in the elderly[J]. J Appl Physiol, 1990, 69(5): 1725-1733.
- [28] McCartney N, McKelvie RS, Martin J, et al. Weight-training-induced attenuation of the circulatory response of older males to weight-lifting[J]. J Appl Physiol, 1993, 74(3): 1056-1060.
- [29] McCartney N, McKelvie RS, Haslam DR, et al. Usefulness of weightlifting training in improving strength and maximal power output in coronary artery disease[J]. AM J Cardiol, 1991, 67: 939-945.
- [30] Haslam D, McCartney N, McKelvie RS, et al. Direct measurements of arterial blood pressure during formal weightlifting in cardiac patients[J]. J Cardiopulm Rehabil, 1990, 8: 213-225.
- [31] Wiecek EM, McCartney N, McKelvie RS. Comparison of direct and indirect measures of systemic arterial pressure dur-

- ing weight-lifting in coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 1990,66(15):1065-1069.
- [32] 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(12):977-979.
 - [33] Takehana K, Sugiyama T, Nagahama Y, et al. Cardiovascular response to combined static-dynamic exercise of patients with myocardial infarction[J]. *Coronary Artery Disease*, 2000,11(1):35-40.
 - [34] Featherstone JF, Holly RG, Amsterdam EA. Physiologic responses to weight lifting in coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 1993,71:287-292.
 - [35] Braith RW, Mills RM, Welsch MA, et al. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996,28:1471-1477.
 - [36] Braith RW, Welsch MA, Mills RM Jr, et al. Resistance exercise prevents glucocorticoid-induced myopathy in heart transplant recipients[J]. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1998,30(4):483-489.
 - [37] Braith RW, Fulton MN, Edwards DG, et al. Resistance exercise plus alendronate reverses steroid-induced osteoporosis in heart transplant recipients[J]. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2001,33(5) Supplement 1:S276.
 - [38] Magyari PM, Aranda JM, Edwards DG, et al. Increased muscular strength and enzymatic reserve following 4 months of resistance training in heart transplant recipients[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2003,35(5) suppl:S231.
 - [39] Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, et al. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003,22:1082-1090.
 - [40] Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, et al. Comparison of calcitonin versus calcitonin + resistance exercise as prophylaxis for osteoporosis in heart transplant recipients[J]. *Transplantation*, 2006,81(8):1191-1195.
 - [41] Braith RW, Magyari PM, Pierce GL, et al. Effect of resistance exercise on skeletal muscle myopathy in heart transplant recipients[J]. *The American journal of cardiology*, 2005,95(10):1192-1198.
 - [42] Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation[J]. *N Engl J Med*, 1991,325(8):544-550.
 - [43] Muchmore JS, Cooper DK, Ye Y, et al. Prevention of loss of vertebral bone density in heart transplant patients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1992,11(5):959-963.
 - [44] Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin[J]. *N Engl J Med*, 1993,328(24):1747-1752.
 - [45] Shane E, Rivas MC, Silverberg SJ, et al. Osteoporosis after cardiac transplantation[J]. *Am J Med*, 1993,94(3):257-264.
 - [46] Cremer J, Strasser M, Wagenbreth I, et al. Progression of steroid-associated osteoporosis after heart transplantation[J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1999,67(1):130-133.
 - [47] Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis[J]. *N Engl J Med*, 1995,333(22):1437-1443.
 - [48] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group[J]. *Lancet*, 1996,348(9041):1535-1541.
 - [49] Braith RW, Magyari PM, Aranda JM, et al. Nasal Calcitonin spray does not prevent glucocorticoid-induced vertebral osteoporosis in heart transplant recipients[J]. *J Cardiopulm Rehabil*, 2002,22(5):351.
 - [50] Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action[J]. *J Bone Miner Res*, 1999,Suppl 2:53-65.
 - [51] Lanyon LE. Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone[J]. *Bone*, 1996,18(1 Suppl):37S-43S.
 - [52] Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude[J]. *Calcif Tissue Int*, 1985,37(4):411-417.
 - [53] Layne JE, Nelson ME. The effects of progressive resistance training on bone density: a review[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1999,31(1):25-30.
 - [54] Chow JW. Role of nitric oxide and prostaglandins in the bone formation response to mechanical loading[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2000,28(4):185-188.
 - [55] Lean JM, Mackay AG, Chow JW, et al. Osteocytic expression of mRNA for c-fos and IGF-I: an immediate early gene response to an osteogenic stimulus[J]. *Am J Physiol*, 1996,270(6 Pt 1):E937-E945.
 - [56] Grant J. Corticosteroid side effects: Implications for PT[J]. *Physical Therapy Magazine*, 1994,2(3):56-60.
 - [57] Horber FF, Hoppeler H, Herren D, et al. Altered skeletal muscle ultrastructure in renal transplant patients on prednisone[J]. *Kidney Int*, 1996,30(3):411-416.
 - [58] Almon RR, DuBois DC. Fiber-type discrimination in disuse and glucocorticoid-induced atrophy[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1990,22(3):304-311.
 - [59] Hadley ME. *Endocrinology*[M]. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1992.
 - [60] Hickson RC, Czerwinski SM, Falduto MT, et al. Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1990,22:331-340.
 - [61] Hickson RC, Marone JR. Exercise and inhibition of glucocorticoid-induced muscle atrophy[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 1993,21:135-167.
 - [62] Braith RW, Limacher MC, Leggett SH, et al. Skeletal muscle strength in heart transplant recipients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 1993,12(6 Pt 1):1018-1023.
 - [63] Oliver D, Pflugfelder PW, McCartney N, et al. Acute cardiovascular responses to leg-press resistance exercise in heart transplant recipients[J]. *International Journal of Cardiology*, 2001,81(1):61-74.