

成纤维细胞生长因子-2 在等长收缩促进远隔缺血心肌侧支动脉生成中的作用

耿灿茹 管骏涛 陆晓

【摘要】 目的 研究成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)在等长收缩运动(IE)促进远隔缺血心肌侧支动脉生成中的作用。**方法** 将 24 只雄性 SD 大鼠(200±20)g,按随机数字表法分为假手术组(SO 组)、心肌缺血组(MI 组)、等长收缩训练组(IE 组)和 FGF 抑制训练组(Inhi-FGF 组)。SO 组大鼠连续 2 周皮下注射生理盐水;MI 组大鼠连续 2 周皮下注射异丙肾肾上腺素[10 mg/(kg·d)];IE 组大鼠在 MI 组的基础上进行等长收缩运动训练;Inhi-FGF 组大鼠在 IE 组的基础上进行芒柄花黄素灌胃[100 mg/(kg·d)]。等长收缩训练 8 周后取大鼠左心室心肌。采用微球法测定相对侧支循环血流量(RCBF),免疫组化法测定小动脉密度和平滑肌细胞数量,Western blot 法测定 FGF-2 及其受体 FGFR-1 的蛋白含量。**结果** 与 SO 组、MI 组和 Inhi-FGF 组相比,IE 组 RCBF、小动脉密度、平滑肌细胞数量和 FGF-2 及 FGFR-1 的蛋白相对表达量均明显增加($P<0.01$)。Inhi-FGF 组小动脉密度、平滑肌细胞数量和 FGF-2 蛋白相对表达量均显著低于 MI 组($P<0.05$),但 Inhi-FGF 组 RCBF 和 FGFR-1 蛋白相对表达量与 MI 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。RCBF 与小动脉密度、小动脉密度与平滑肌细胞数量以及平滑肌细胞数量与 FGF-2 蛋白表达呈直线正相关($P<0.01$)。**结论** IE 可通过促进 FGF-2 及其受体的表达,从而促进远隔缺血心肌侧支动脉生成,改善血流灌注。

【关键词】 等长收缩; 心肌缺血; 侧支动脉生成; 成纤维细胞生长因子

基金项目:国家自然科学基金(81472164)

Effects of fibroblast growth factor-2 on collateral artery formation in an ischemic myocardium promoted by isometric exercise Geng Canru, Guan Juntao, Lu Xiao. Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Lu Xiao, Email: luxiao1972@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) on the formation of collateral arteries in the remote myocardium promoted by the isometric exercise (IE). **Methods** Twenty-four male Sprague-Dawley rats weighing (200±20)g were randomized into a sham operation group (SO), a myocardial ischemia group (MI), an isometric exercise group (IE) and an FGF inhibitor group (Inhi-FGF), each of 6. Rats in the SO group were injected with saline subcutaneously for 2 weeks while those of the MI group were being injected with 10 mg/(kg·d) of isoproterenol subcutaneously to induce myocardial ischemia. Rats in group IE accepted isometric exercise and the same injections as group MI, while those in group Inhi-FGF were also given 100 mg/(kg·d) of formononetin intragastrically in addition to the group IE treatment. After 8 weeks of IE the myocardium of the rats' left ventricles was resected. The relative collateral blood flow (RCBF) was measured using the microspheres method. The artery density and the number of smooth muscle cells were evaluated using immunohistochemical analysis. Western blotting was performed to assay the levels of FGF-2 protein and its receptor FGFR-1. **Results** Compared to the SO, MI and Inhi-FGF groups, significant increases in the RCBF, artery density, the number of smooth muscle cells and the relative levels of FGF-2 protein and FGFR-1 were observed in group IE. In the Inhi-FGF group the artery density, the number of smooth muscle cells and the relative protein level of FGF-2 were significantly lower than those of the MI group, but there were no significant differences in the RCBF or FGFR-1 levels between the two groups. The artery density had a positive linear correlation with the number of smooth muscle cells. The RCBF correlated with the artery density, the number of smooth muscle cells and the FGF-2 protein levels. **Conclusion** IE can promote the expression of FGF-2 and its acceptor, resulting in the formation of collateral arteries and better blood perfusion of an ischemic myocardium.

【Key words】 Isometric exercise; Myocardial ischemia; Collateral artery formation; Fibroblast growth factors

Fund program: National Natural Science Foundation of China (grant 81472164)

国外研究证实冠心病患者动力性运动 (dynamic exercise, DE) 合并等长收缩运动 (isometric exercise, IE) 可延长 DE 时间, 减少心绞痛及心肌缺血发生^[1]。本课题组动物实验证实 IE 可改善犬慢性缺血心肌的血流灌注^[2], 临床研究发现冠心病患者在经皮冠状动脉介入治疗前球囊阻塞冠脉的同时做 1 min 等长握拳运动可使侧支循环指数明显增加^[3]。血管侧支生成有血管新生 (angiogenesis) 和动脉生成 (arteriogenesis) 两种方式^[4], 动脉生成可产生有功能的侧支动脉, 较血管新生更有效^[5], 但 IE 改善缺血区域血流灌注的方式, 目前尚不清楚。

动脉生成的重要特征是血管平滑肌细胞的去分化、增殖及迁移^[6], 其增殖的主要标志是肌特殊的结构蛋白如肌间线蛋白的消失^[7]。在离体标本中, 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)-2 可导致平滑肌细胞肌间线蛋白消失和细胞增殖^[8]。有研究显示, FGF-2 对平滑肌细胞的增殖作用依赖成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR)-1, 在动脉生成中 FGFR-1 的表达明显增加^[5]。本研究旨在探讨 IE 对远隔缺血心肌侧支动脉生成的影响及其 FGF-2 分子机制。

材料与方法

一、实验动物与分组

24 只健康雄性 SD 大鼠 (200±20) g, 购自于南京医科大学实验动物中心 [SCXK (苏) 2014-0025], 实验前适应性饲养 1 周。所有实验大鼠均采用笼养管理, 实验方案遵循美国 NIH 的实验动物使用指南, 并经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准。

按随机数字表法分为假手术 (sham-operated, SO) 组、心肌缺血 (myocardial ischemia, MI) 组、等长收缩训练 (isometric exercise, IE) 组和 FGF 抑制训练 (FGF inhibitor, Inhi-FGF) 组, 每组 6 只大鼠。①SO 组大鼠连续 2 周每日皮下注射生理盐水 [0.2 ml/(kg·d)], 进行浓度为 0.1% 的二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 生理盐水灌胃 [1.0 ml/(kg·d)], 不进行任何运动训练; ②MI 组大鼠连续 2 周每日皮下注射异丙肾上腺素 [10 mg/(kg·d)], 其余同 SO 组; ③IE 组大鼠在 MI 组的基础上进行 IE 训练; ④FGF 抑制训练 (FGF inhibitor, Inhi-FGF) 组大鼠在 IE 组的基础上增加 FGF-2 受体 FGFR-1 的抑制剂芒柄花黄素 [100 mg/(kg·d)] 灌胃^[9]。实验流程详见图 1。

二、心肌缺血模型

参照 Guo 等^[10]的方法并加以改进, 即每日皮下注

射异丙肾上腺素 10 mg/(kg·d), 连续注射 2 周。在异丙肾上腺素注射第 2 天进行心电图监测, 显示 ST 段压低, T 波倒置, 确认造模成功^[11], 并每周进行心电图记录, 详见图 2。

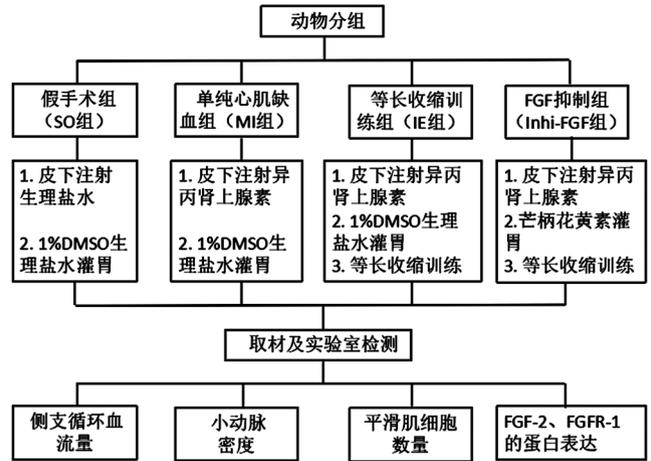


图 1 实验流程图

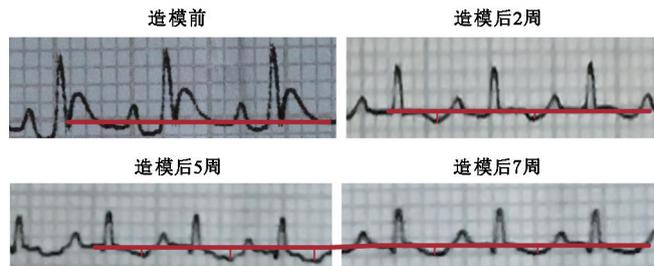


图 2 造模前后心电图

三、主动等长收缩训练模型

设计大鼠可穿戴马甲, 背部口袋可放置重物。大鼠四肢抓住垂直铁丝笼进行四肢 IE, 不断调整重物重量以大鼠能持续抓持 1 min 的负重作为训练阻抗, 每次训练 1 min, 休息 1 min, 每天训练 30 次, 每周训练 5 d。于异丙肾上腺素注射第 3 天开始训练, 共训练 8 周。每 2 周重新评估训练阻抗。

四、相对侧支循环血流量 (relative collateral blood flow, RCBF) 的检测

等长收缩训练 8 周后, 分别在冠状动脉左前降支结扎前后于左心耳注入 150 μl 橙色、紫色微球^[12]。随后处死动物, 取左室支结扎处 2 mm 以下的缺血心肌, 室温自然腐败 2 周, 然后消化、漂洗以充分萃取微球中的染料; 分别在橙色、紫色和蓝色 (对照) 对应的波长下测得相应的吸光度值, 用微球公司提供的表格计算转换为相应的单位心肌微球粒数 (粒/g) 以代表当时血流量大小。其中结扎后测得的微球数 (粒/g) 为冠状动脉侧支循环血流量, 结扎前测得微球数 (粒/g) 为

冠状动脉血流量。根据公式(1)计算得出缺血心肌 RCBF(%)。

$$RCBF = \frac{\text{冠状动脉侧支循环血流量}}{\text{冠状动脉血流量}} \times 100\% \quad (1)$$

五、心肌组织小动脉密度和平滑肌细胞数量检测

等长收缩训练 8 周后,取左室支配区域心肌,经 4% 多聚甲醛固定后行免疫组化法检测。组织脱蜡至水、乙二胺四乙酸抗原修复(pH 8.0)、3% 过氧化氢阻断内源性过氧化物酶、3% 牛血清白蛋白室温封闭、加一抗 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)4 °C 孵育过夜、滴加辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 50 min、二氨基联苯胺显色、Harris 苏木素复染、脱水封片。

小动脉密度:先低倍镜($\times 100$)观察切片阳性染色的小动脉,选择染色最多的区域,然后在高倍镜($\times 200$)下随机选取 5 个不重复视野摄片,计小动脉数目(n/mm^2),取平均值。

平滑肌细胞数量:先低倍镜($\times 100$)观察并选取典型视野摄片,然后在高倍镜($\times 200$)下随机选取 5 个不重复视野摄片,采用 Image Plus 6.0 测定其积分光密度(integral optical density, IOD)值,取平均值。

六、FGF-2 及受体 FGFR-1 的蛋白检测

等长收缩训练 8 周后,取大鼠左心室心肌,采用 Western blot 法检测:①取心脏组织 100 mg,加入放射免疫沉淀法(radio immunoprecipitation assay, RIPA)裂解液 1 ml 和苯甲基磺酰氟 10 μ l;②充分研磨离心,取上清;③二喹啉甲酸法测定蛋白浓度;④十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳;⑤转移到聚偏氟乙烯膜;⑥封闭液封闭 1 h;⑦用一抗(1:1000)4 °C 孵育过夜,用洗膜缓冲液在室温下脱色摇床上洗 3 次,每次 5 min;⑧二抗(1:3000)室温孵育 30 min,用缓冲液在室温下脱色摇床上洗 3 次,每次 5 min;⑨用增强化学发光试剂盒显影;⑩胶片扫描存档,Photoshop 整理去色,Image J 软件分析目标带的光密度值。

七、统计学方法

使用 SPSS 19.0 版统计软件进行统计学分析处理,所有数据均经统计学软件检验呈正态性分布且方差齐性。组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA);组间多重比较采用 Bonferroni 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、各组缺血心肌 RCBF 和小动脉密度及平滑肌细胞数量比较

1. RCBF:IE 组 RCBF 显著高于 SO 组、MI 组和

Inhi-FGF 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);SO 组显著低于 MI 组和 Inhi-FGF 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);MI 组和 Inhi-FGF 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 小动脉密度和平滑肌细胞数量:IE 组小动脉密度和平滑肌细胞数量显著高于 SO 组、MI 组和 Inhi-FGF 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);MI 组显著高于 SO 组和 Inhi-FGF 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);SO 组和 Inhi-FGF 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 3。数据详见表 1。

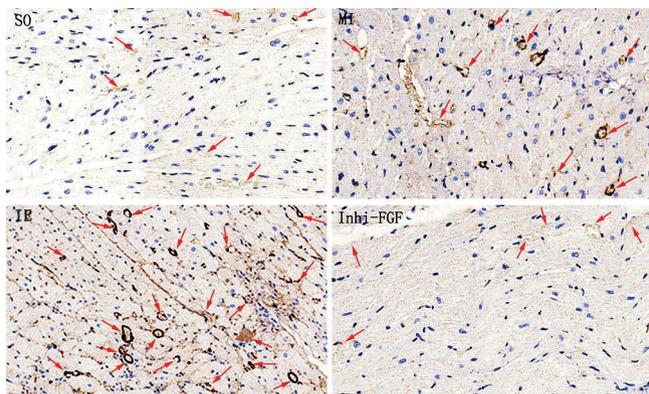


图 3 各组缺血心肌 α -SMA 免疫组化

表 1 各组大鼠缺血心肌 RCBF、小动脉密度及平滑肌细胞数量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	RCBF(%)	小动脉密度(n/mm^2)	平滑肌细胞数量(IOD 值)
SO 组	6	28.49 \pm 1.21	21.17 \pm 1.94	16.15 \pm 1.31
MI 组	6	34.61 \pm 1.57 ^a	24.67 \pm 1.21 ^b	20.99 \pm 1.42 ^a
IE 组	6	43.62 \pm 1.21 ^{ac}	33.83 \pm 2.32 ^{ac}	27.88 \pm 2.05 ^{ac}
Inhi-FGF 组	6	32.76 \pm 1.14 ^{ac}	20.50 \pm 1.76 ^{dc}	16.99 \pm 1.12 ^{ac}

注:与 SO 组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与 MI 组比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$;与 IE 组比较,^e $P < 0.01$

二、各组缺血心肌 FGF-2 及 FGFR-1 蛋白表达比较

IE 组 FGF-2 和 FGFR-1 的蛋白表达显著高于 SO 组、MI 组和 Inhi-FGF 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);MI 组 FGF-2 和 FGFR-1 蛋白表达显著高于 SO 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);MI 组 FGF-2 蛋白表达显著高于 Inhi-FGF 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 FGFR-1 蛋白表达在 MI 组和 Inhi-FGF 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。FGF-2 和 FGFR-1 蛋白表达在 SO 组与 Inhi-FGF 组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 4 和图 5。数据详见表 2。

三、相关性分析

RCBF 与小动脉密度、小动脉密度与平滑肌细胞数量以及平滑肌细胞数量与 FGF-2 蛋白表达量之间呈直线正相关($P < 0.01$),相关系数 r 分别为 0.885、0.933 和 0.843,见图 6。

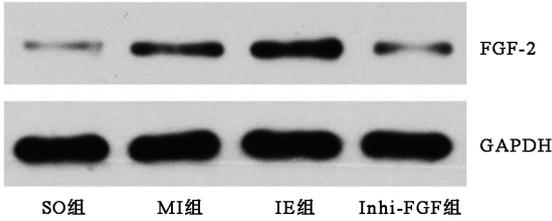


图4 缺血心肌 FGF-2 的蛋白表达

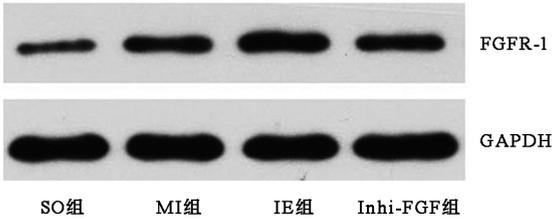


图5 缺血心肌 FGFR-1 的蛋白表达

表2 各组大鼠缺血心肌 FGF-2 及 FGFR-1 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	FGF-2 蛋白的相对表达量 (FGF-2/GAPDH)	FGFR-1 蛋白的相对表达量 (FGFR-1/GAPDH)
SO 组	6	0.24±0.12	0.25±0.06
MI 组	6	0.48±0.11 ^a	0.53±0.08 ^a
IE 组	6	0.72±0.06 ^{ab}	0.82±0.08 ^{ab}
Inhi-FGF 组	6	0.28±0.05 ^{cd}	0.40±0.12 ^d

注:与SO组比较,^a $P < 0.01$;与MI组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;与IE组比较,^d $P < 0.01$

讨论

本研究通过建立大鼠慢性心肌缺血模型,观察主动等长收缩运动对侧支动脉生成的作用及其分子机制,结果显示IE可促进FGF-2及其受体FGFR-1表达,促进平滑肌细胞增殖,从而促进远隔缺血心肌侧支动脉生成,改善血流灌注。通过抑制FGF-2和FGFR-1通路,证实FGF-2在IE介导的缺血心肌侧支动脉生成中具有重要作用。

目前慢性心肌缺血模型常用的方法之一为皮下注射异丙肾上腺素^[10-11],其为β受体激动剂,作用于心

脏β受体,可加快心率,增强心肌收缩力,显著增加心肌耗氧,引起心肌需氧量增加而造成心肌缺血。由于本实验周期较长,为保证实验周期内大鼠处于心肌缺血状态,故采用小剂量[10 mg/(kg·d)]皮下注射2周。并在注射第2天及每周进行心电图监测,心电图显示ST段及T波改变,表明大鼠心肌存在缺血。此外,由于本研究的重点为缺血心肌的侧支生成情况,确定实验周期内大鼠处于心肌缺血状态即达到本实验造模要求,故未对心肌缺血的范围程度及是否发展为缺血性心肌病等做进一步监测。

近年来,新的改善缺血区域血供的方式可能成为冠心病治疗的方向之一。长期以来IE被认为会引起高血压和超常心脏负荷而被排除在心脏康复之外。但最新研究表明IE可降低血压心率,改善左室功能^[13-14]。且近年来国内外的研究证实冠心病患者DE合并IE不仅可以延长DE的时间,还可以减少心绞痛及心肌缺血的发生^[1],动物研究表明IE可改善缺血区域血流灌注^[3]。本研究显示IE组的RCBF[(43.62±1.21)%]高于SO组[(28.49±1.21)%]和MI组[(34.61±1.57)%],且组间差异均有统计学意义($P < 0.01$),说明IE可以促进缺血心肌侧支生成。

血管侧支生成有血管新生和动脉生成两种方式^[4],且动脉生成可产生有功能的侧支动脉,较血管新生更有效^[5]。本研究通过免疫组化α-SMA染色检测小动脉密度,结果显示IE组小动脉密度[(33.83±2.32)n/mm²]显著高于SO组[(21.17±1.94)n/mm²]和MI组[(24.67±1.21)n/mm²],且组间差异均有统计学意义($P < 0.01$),且小动脉密度与RCBF呈直线正相关($r = 0.885, P < 0.01$),可初步认为IE促进缺血心肌侧支生成主要是通过侧支动脉生成实现的。动脉生成的重要特征是血管平滑肌细胞的去分化、增殖和迁移^[6]。本研究结果显示IE组平滑肌细胞数量显著高于SO组和MI组(见表1),组间差异均有统计学意义($P < 0.01$),且平滑肌细胞数量与小动脉密度呈直线正

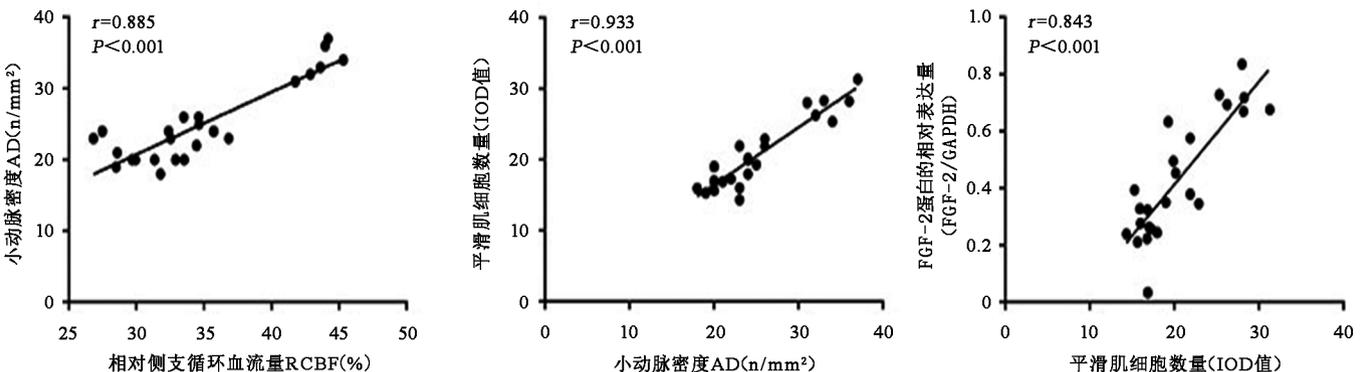


图6 RCBF、小动脉密度、平滑肌细胞数量和 FGF-2 蛋白表达间的相关性分析

相关($r=0.933, P<0.01$), 进一步证实 IE 可以有效促进侧支动脉生成。

在离体研究中, FGF-2 可致平滑肌细胞肌间线蛋白消失^[8], 标志着平滑肌细胞增殖^[7], 进一步有研究显示动脉内灌注磺酸聚合物阻滞 FGF 信号可显著抑制动脉生成^[15], 缺血局部外源性 FGF-2 注入可增加动脉生成^[16]。FGF-2 是动脉生成的关键因素, 但外源性注入 FGF-2 存在以下问题: ①靶向性问题, 可能会造成缺血部位作用不足而非缺血部位作用过度产生副作用; ②动脉生成参与因子众多, 仅注入 FGF-2 无法模拟动脉生成实际内环境; ③经费及来源等伦理问题。因此, 人们致力于寻找促进内源性 FGF-2 上调的方法进一步促进动脉生成。本研究结果显示, IE 组 FGF-2 蛋白相对表达量显著高于 SO 组和 MI 组(见表 2), 组间差异有统计学意义($P<0.01$), 提示 IE 可促进缺血心肌 FGF-2 的表达。

有研究表明, FGF-2 对平滑肌细胞的增殖作用依赖其受体 FGFR-1, 在动脉生成中 FGFR-1 的表达也明显增加^[5]。为进一步说明 FGF-2 和 FGFR-1 在 IE 促进缺血心肌侧支动脉生成中的作用, 本研究 Inhi-FGF 组采用芒柄花黄素灌胃抑制 FGF-2 和 FGFR-1 通路^[9], 结果显示 Inhi-FGF 组的 FGF-2 和 FGFR-1 蛋白相对表达量分别为(0.28 ± 0.05)和(0.40 ± 0.12), 明显低于 IE 组[FGF-2 (0.72 ± 0.06), FGFR-1 (0.82 ± 0.08)], 组间差异均有统计学意义($P<0.01$), 说明芒柄花黄素对 FGFR-1 有抑制作用, 与 Wu 等^[9]的研究一致。

本研究结果还显示, Inhi-FGF 组的 RCBF、小动脉密度和平滑肌细胞数量依次为(32.76 ± 1.14)%、(20.50 ± 1.76) n/mm^2 和(16.99 ± 1.12), 明显低于 IE 组[(43.62 ± 1.21)%、(33.83 ± 2.32) n/mm^2 和(27.88 ± 2.05)], 组间差异均有统计学意义($P<0.01$), 且缺血心肌 FGF-2 蛋白相对表达量与平滑肌细胞数量呈直线正相关($r=0.843, P<0.01$), 进一步说明 FGF-2 及 FGFR-1 在 IE 促进缺血心肌侧支动脉生成中的重要作用。

综上所述, IE 可促进 FGF-2 及其受体 FGFR-1 表达, 促进平滑肌细胞增殖, 从而促进远隔缺血心肌侧支动脉生成, 改善血流灌注。本研究仅探讨了 IE 促进远隔缺血心肌侧支动脉生成中 FGF-2 的作用, 尚有多种因子参与侧支动脉生成, 需进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription; an advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine [J].

Circulation, 2000, 101(7): 828-833.

- [2] 姜峰, 管骏涛, 宋佳成, 等. 等长收缩训练促进犬慢性缺血心肌血流灌注的研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(6): 611-616. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.06.001.
- [3] Lin S, Lu X, Chen S, et al. Human coronary collateral recruitment is facilitated by isometric exercise during acute coronary occlusion [J]. J Rehabil Med, 2012, 44(8): 691-695. DOI: 10.2340/16501977-0989.
- [4] Heil M, Eitenmuller I, Schmitz-Rixen T, et al. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences [J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(1): 45-55. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00290.x.
- [5] Poling J, Szibor M, Schimanski S, et al. Induction of smooth muscle cell migration during arteriogenesis is mediated by Rap2 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(10): 2297-2305. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232835.
- [6] Schaper W. Collateral circulation: past and present [J]. Basic Res Cardiol, 2009, 104(1): 5-21. DOI: 10.1007/s00395-008-0760-x.
- [7] Cai WJ, Kocsis E, Scholz D, et al. Presence of Cx37 and lack of desmin smooth muscle cells are early markers for arteriogenesis [J]. Mol Cell Biochem, 2004, 262(1-2): 17-23.
- [8] Vogel S, Kubin T, von der Ahe D, et al. MEK hyperphosphorylation coincides with cell cycle shut down of cultured smooth muscle cells [J]. J Cell Physiol, 2006, 206(1): 25-34. DOI: 10.1002/jcp.20437.
- [9] Wu XY, Xu H, Wu ZF, et al. Formononetin, a novel FGFR2 inhibitor, potently inhibits angiogenesis and tumor growth in preclinical models [J]. Oncotarget, 2015, 6(42): 44563-44578. DOI: 10.18632/oncotarget.6310.
- [10] Guo J, Yong Y, Aa J, et al. Compound danshen dripping pills modulate the perturbed energy metabolism in a rat model of acute myocardial ischemia [J]. Sci Rep, 2016, 6: 37919. DOI: 10.1038/srep37919.
- [11] Wei N, Chi M, Deng L, et al. Antioxidation role of different lateral stellate ganglion block in isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats [J]. Reg Anesth Pain Med, 2017, 42(5): 588-599. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000647.
- [12] Zheng Y, Lu X, Li J, et al. Impact of remote physiological ischemic training on vascular endothelial growth factor, endothelial progenitor cells and coronary angiogenesis after myocardial ischemia [J]. Int J Cardiol, 2014, 177(3): 894-901. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.034.
- [13] O'Driscoll JM, Taylor KA, Wiles JD, et al. Acute cardiac functional and mechanical responses to isometric exercise in prehypertensive males [J]. Physiol Rep, 2017, 5(7): pii: e13236. DOI: 10.14814/phy2.13236.
- [14] Wiles JD, Goldring N, Coleman D. Home-based isometric exercise training induced reductions resting blood pressure [J]. Eur J Appl Physiol, 2017, 117(1): 83-93. DOI: 10.1007/s00421-016-3501-0.
- [15] Kampmann A, Fernández B, Deindl E, et al. The proteoglycan osteoglycin/mimecan is correlated with arteriogenesis [J]. Mol Cell Biochem, 2009, 322(1-2): 15-23. DOI: 10.1007/s11010-008-9935-x.
- [16] Cui K, Zhou X, Luo J, et al. Dual gene transfer of bFGF and PDGF in a single plasmid for the treatment of myocardial infarction [J]. Exp Ther Med, 2014, 7(3): 691-696. DOI: 10.3892/etm.2014.1485.

(修回日期: 2018-04-02)

(本文编辑: 汪 玲)