

中等强度有氧运动对去卵巢大鼠心肌纤维化的影响

单凤军

周口师范学院体育学院, 周口 466000

通信作者: 单凤军, Email: shanfengjunzk@126.com

【摘要】目的 观察中等强度有氧运动对去卵巢大鼠心肌纤维化以及心功能的影响, 并探讨其可能作用机制。**方法** 采用随机数字表法将 30 只雌性 SD 大鼠分为假手术组(简称对照组)、去卵巢组及去卵巢运动组(简称运动组)。对照组大鼠仅切除双侧卵巢附近脂肪组织, 去卵巢组及运动组大鼠均行双侧卵巢切除术。制模后对照组及去卵巢组大鼠置于笼内安静饲养, 运动组大鼠则进行 10 周中等强度跑台运动(跑台速度为 16~24 m/min)。于末次运动结束后 48 h 采用超声心动术检测各组大鼠心脏结构及功能, 采用 Masson 染色进行心肌组织病理学观察并获取心肌胶原容积分数(CVF), 采用比色法检测心肌 I 型胶原(Col-I)和 III 型胶原(Col-III)含量, 采用 Western blot 法检测心肌基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和组织金属蛋白酶抑制物-2(TIMP-2)蛋白表达量。**结果** 与对照组比较, 去卵巢组大鼠心肌 CVF、Col-I 和 Col-III 含量均明显升高($P<0.05$), 左心室射血分数(LVEF)、64 kDa MMP-2 和 TIMP-2 蛋白表达量以及 64 kDa MMP-2/TIMP-2 比值均明显降低($P<0.05$); 与去卵巢组比较, 运动组大鼠心肌 CVF、Col-I 和 Col-III 含量均明显降低($P<0.05$), LVEF、64 kDa MMP-2 和 TIMP-2 蛋白表达量以及 64 kDa MMP-2/TIMP-2 比值均明显升高($P<0.05$); 3 组大鼠 72 kDa MMP-2 蛋白表达量组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 中等强度有氧运动能改善去卵巢大鼠心肌纤维化并提高心功能, 其治疗机制可能与维持 MMP-2/TIMP-2 系统稳态平衡有关。

【关键词】 有氧运动; 去卵巢大鼠; 心肌纤维化; 基质金属蛋白酶-2; 组织金属蛋白酶抑制物-2

基金项目: 河南省重点科技攻关项目(172102310141)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.09.001

The effects of moderate-intensity aerobic exercise on myocardial fibrosis in ovariectomized rats

Shan Fengjun

Physical Education School, Zhoukou Normal College, Zhoukou 466000, China

Corresponding author: Shan Fengjun, Email: shanfengjunzk@126.com

【Abstract】Objective To explore the effect of moderate intensity aerobic exercise on myocardial fibrosis in ovariectomized rats and investigate the possible mechanism. **Methods** Thirty female Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham operation (control) group and ovariectomized and ovariectomized exercise (exercise) groups according to a random number table. Rats in the control group had only adipose tissues around their bilateral ovaries resected, while the other two groups underwent bilateral oophorectomy. Afterward, the animals in the control and ovariectomized groups were kept at rest while those in the exercise group performed 10 weeks of moderate-intensity treadmill training (15~24 m/min). Forty-eight hours after the last exercise, the cardiac structure and functioning of all of the rats were measured using echocardiograms, histopathological detection was conducted using Masson staining, myocardial collagen volume fraction (CVF) was measured, and type I (Col-I) and type III (Col-III) collagen contents were evaluated colorimetrically. Western blotting was used to determine the expression of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (TIMP-2) protein. **Results** Compared with the control group, significant increases in myocardial CVF, Col-I and Col-III were observed in the ovariectomized group, while significant decreases were found in the ejection fraction of their left ventricles (LVEF), 64 kDa MMP-2 and TIMP-2 proteins and their ratio. Compared with the ovariectomized group, the animals in the exercise group had significantly increased myocardial CVF, Col-I and Col-III, and significantly decreased LVEF, 64 kDa MMP-2 and TIMP-2 proteins, as well as decreased ratios. There was no significant difference in the expression of 72 kDa MMP-2 among the three groups. **Conclusion** Moderate-intensity aerobic training can alleviate myocardial fibrosis and improve cardiac function, at least in rats. This may be related to maintaining the MMP-2/TIMP-2

balance in the system.

【Key words】 Aerobic exercise; Ovariectomy; Myocardial fibrosis; Matrix metalloproteinase-2; Metalloproteinase-2 inhibitors

Funding: A Henan Province Key Scientific and Technological Research Project (no. 172102310141)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.09.001

心肌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由多种大分子组成的网络结构,除对细胞起支持、连接等作用外,还参与控制细胞生长、迁移、代谢以及信号传递等活动^[1]。胶原是 ECM 主要组分,主要包括 I 型胶原和 III 型胶原;基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是降解 ECM 酶类中最重要的一类蛋白水解酶,其特点包括锌离子构成活性中心、各 MMPs 之间有序列同源性,均以无活性的酶原形式产生并经蛋白水解激活,可被特异性组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)抑制^[2]。在机体正常条件下, MMPs 和 TIMPs 同时存在并保持一定平衡,这对于机体胶原正常代谢具有重要作用。

当前研究发现,绝经前女性心血管疾病发病率明显低于同龄男性,但绝经后这一性别优势不复存在,提示雌激素具有心血管保护效应^[3]。相关动物实验显示,雌激素缺乏可诱导心脏病理性重塑,最终导致心功能下降甚至心力衰竭^[4]。MMP-2/TIMP-2 是心肌胶原代谢最重要的调控系统^[5];有研究指出,雌激素缺乏时 MMP-2 蛋白表达量和活性下降, MMP-2/TIMP-2 系统稳态失衡是去卵巢动物发生心肌重塑(尤其是心肌纤维化)的重要原因^[6]。规律体力活动是心血管疾病患者重要的非药物辅助治疗手段与康复策略^[7];如有报道显示,有氧运动联合热量限制能降低去卵巢大鼠多种心血管危险因素水平^[8]。基于此,本研究旨在观察 10 周中等强度跑台训练(有氧运动)对去卵巢大鼠心肌纤维化的影响并探讨 MMP-2/TIMP-2 在其间的可能作用机制。

动物与方法

一、动物及分组干预

选取 30 只清洁级 8 周龄雌性 Sprague-Dawley (SD)大鼠,体重 180~200 g,分笼饲养(2 只/笼),室温 22~26 ℃,湿度 60%~70%,12 h/12 h 明暗交替循环,期间自由摄食、饮水。上述实验大鼠经适应性饲养 1 周后采用随机数字表法将其分为假手术对照组(简称对照组)、去卵巢组及去卵巢运动组(简称运动组),每组 10 只大鼠。对照组大鼠仅切除双侧卵巢附近脂肪组织,去卵巢组及运动组大鼠行双侧卵巢切除术,术后 1 周开始对建模大鼠进行阴道涂片,

连续 5 d,如去卵巢大鼠不出现动情周期则表明去除卵巢手术成功^[9]。术后腹腔注射青霉素预防感染,对照组及去卵巢组大鼠在鼠笼内安静饲养,运动组大鼠先进行 5 d 适应性跑台训练(第 1 天跑台速度为 12 m/min,持续训练 20 min,随后运动时间每天增加 10 min,直至 60 min/d),之后进行正式训练,该阶段跑台速度设定为 15 m/min,每 2 周跑台速度增加 3 m/min,直至 24 m/min,坡度为 0°,每天训练 60 min,每周训练 5 d,连续训练 10 周^[10]。

二、超声检测心脏结构与功能

待末次运动干预结束后 48 h,各组大鼠先称量体重,随后按每千克体重 10 ml 采用戊巴比妥钠(0.1 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,待麻醉剂生效后将大鼠仰卧位固定,胸部备皮,采用荷兰飞利浦产 Vevo 3100 型小动物超声影像诊断系统检测心功能,检测指标包括左心室舒张末期直径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室壁厚度(left ventricular wall thickness, LVWT)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等。

三、标本取材及心肌病理组织学观察

待超声心动检测结束后迅速取出大鼠心脏并称取质量,计算心脏质量与体重比值作为心脏质量指数;随后在左心室最大横径处将心脏横切为两部分,一部分采用 Masson 染色进行组织病理学观察,另一部分投入液氮中并置入-80 ℃低温冰箱内冻存待测。将心肌组织用 10%甲醛溶液固定,经脱水、透明、包埋、切片(片厚 5 μm)后通过 Masson 染色制成组织切片,切片中红色部位为心肌组织,蓝色部分为增生沉积的胶原纤维。每张切片随机选取 5 个视野,采用美国 Image Pro Plus 6.0 版图像分析软件测量胶原面积,将胶原面积与所测视野面积比值作为胶原容积分数(collagen volume fraction, CVF),并以该指标表征心肌纤维化程度。

四、心肌胶原含量检测

取 50 mg 心肌组织置于磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中匀浆,在 4 ℃环境下离心(3000 g)20 min,参照相应试剂盒(购自武汉博士德生物工程有限公司)说明书进行操作,采用国产 720 型分光光度计测定光密度值(optical density, OD),参照标准品计算心肌 I 型胶原(type I collagen, Col-I)和心肌 III 型胶原(type III collagen, Col-III)含量。

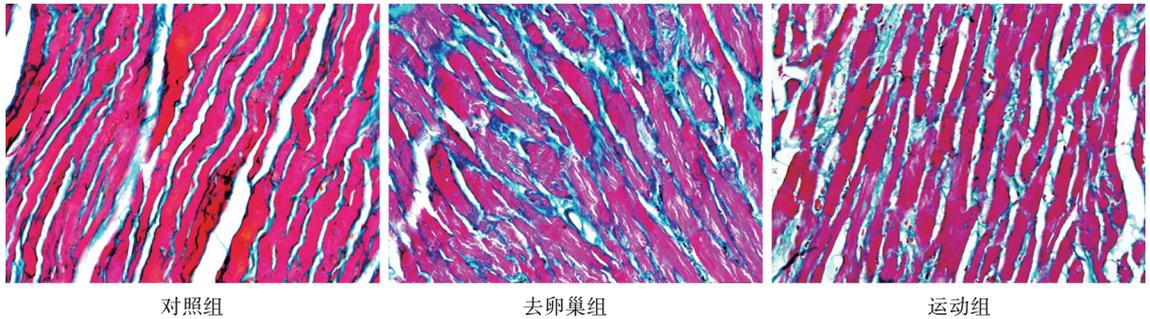


图 1 各组大鼠心肌病理组织学观察(Masson 染色, ×400)

五、心肌 MMP-2 及 TIMP-2 蛋白检测

取 100 mg 心肌组织经匀浆裂解后,在 4 °C 环境下离心(20000 g)15 min,采用考马斯亮蓝法测定总蛋白浓度。取 10 μg 蛋白样品在垂直电泳仪上经 15% SDS-PAGE 分离后,转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上。MMP-2(包括 64 kDa 和 72 kDa 两种亚型)和 TIMP-2 一抗(兔抗鼠)在 4 °C 环境下静置孵育过夜,二抗(辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG)在 37 °C 环境下孵育 2 h,充分洗涤后采用增强化学发光试剂盒(enhanced chemoluminescence, ECL)进行发光成像,采用 Image Pro Plus 6.0 版软件扫描各条带灰度值,以 β-actin 为内参蛋白。

六、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析,组间比较选用单因素方差分析(F 检验),多重比较选用最小显著差异法(least-significant difference, LSD)检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、3 组大鼠体重与心脏质量指数比较

在实验过程中由于手术失败、拒跑、意外死亡等原因,共剔除 3 只大鼠,最终实验大鼠数量为 27 只,其中对照组 10 只,去卵巢组 9 只,运动组 8 只。实验过程中各组大鼠体重均无明显变化($P > 0.05$)。与对照组比较,去卵巢组及运动组大鼠心脏质量、心脏质量指数均显著增加,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$);去卵巢组与运动组其心脏质量、心脏质量指数变化组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果见表 1。

表 1 3 组大鼠体重与心脏质量指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	体重(g)	心脏质量(mg)	心脏质量指数
对照组	10	332.5±38.2	1276.2±86.4	3.89±0.59
去卵巢组	9	348.3±37.1	1666.6±273.8 ^a	4.86±1.12 ^a
运动组	8	319.1±45.3	1546.4±260.3 ^a	4.91±1.00 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

二、3 组大鼠心脏结构与功能比较

与对照组比较,去卵巢组 LVEDD 和 LVEF 均明显下降, LVWT 明显增加,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);与去卵巢组比较,运动组 LVEDD 和 LVEF 均显著增加($P < 0.05$), LVWT 变化则无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果见表 2。

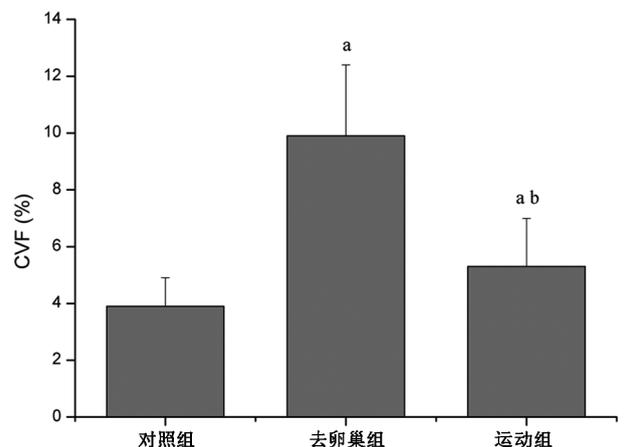
表 2 3 组大鼠心脏结构及功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	LVEDD(mm)	LVWT(cm)	LVEF(%)
对照组	10	7.21±0.40	1.66±0.19	87.8±9.8
去卵巢组	9	6.60±0.65 ^a	1.97±0.31 ^a	72.4±7.4 ^a
运动组	8	7.14±0.39 ^b	1.95±0.25 ^a	82.9±8.7 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与去卵巢组比较,^b $P < 0.05$

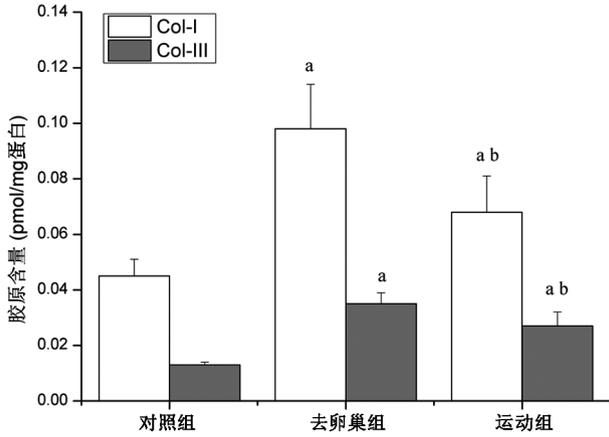
三、3 组大鼠心肌组织学观察以及 CVF、Col-I、Col-III 含量比较

各组大鼠心脏组织病理学观察结果详见图 1,可见心肌细胞呈红色,胶原纤维呈蓝色;对照组仅含有少量胶原纤维;去卵巢组及运动组胶原含量明显增多, CVF、Col-I 和 Col-III 含量均明显高于对照组水平($P < 0.05$);运动组胶原纤维数量较去卵巢组显著减少, CVF、Col-I 和 Col-III 含量较去卵巢组明显降低($P < 0.05$)。各组大鼠 CVF 变化情况详见图 2, Col-I 及 Col-III 含量变化详见图 3。



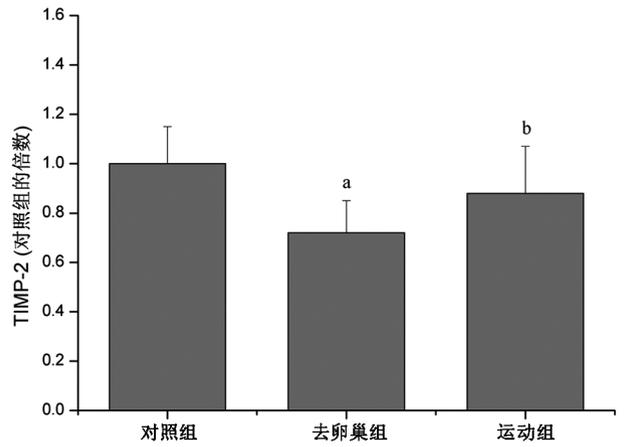
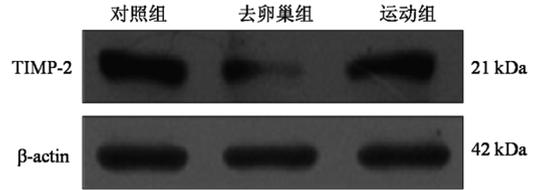
注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与去卵巢组比较,^b $P < 0.05$

图 2 3 组大鼠心肌 CVF 变化分析



注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与去卵巢组比较,^b $P<0.05$

图 3 3 组大鼠 Col-I 及 Col-III 含量比较

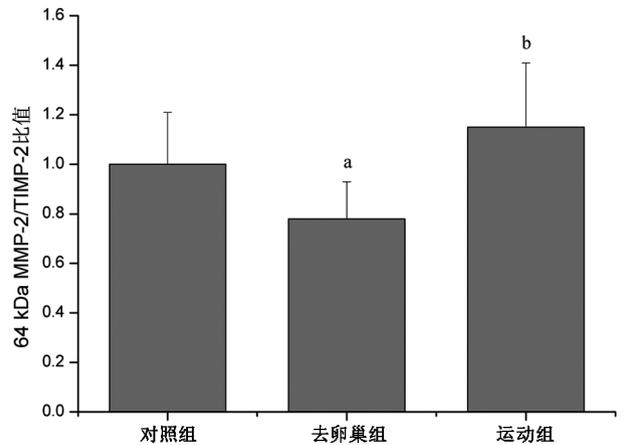
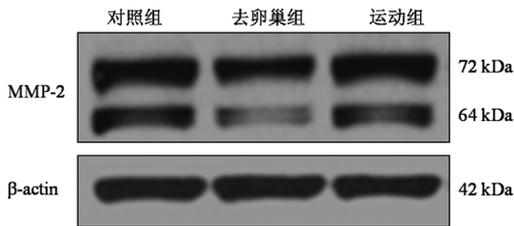


注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与去卵巢组比较,^b $P<0.05$

图 5 3 组大鼠 TIMP-2 蛋白表达比较

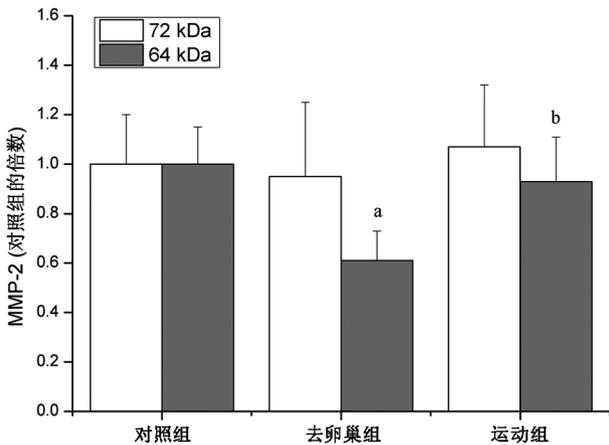
四、3 组大鼠心肌 MMP-2 及 TIMP-2 蛋白表达量比较

与对照组比较,去卵巢组 64 kDa MMP-2、TIMP-2 蛋白表达以及 64 kDa MMP-2/TIMP-2 比值均显著下降 ($P<0.05$);与去卵巢组比较,运动组 64 kDa MMP-2、TIMP-2 蛋白表达以及 64 kDa MMP-2/TIMP-2 比值均显著升高 ($P<0.05$);3 组大鼠 72 kDa MMP-2 活性组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。具体情况见图 4~6。



注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与去卵巢组比较,^b $P<0.05$

图 6 3 组大鼠 64 kDa MMP-2/TIMP-2 比值分析



注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与去卵巢组比较,^b $P<0.05$

图 4 3 组大鼠 MMP-2 蛋白表达比较

讨 论

一、有氧运动减轻去卵巢大鼠心肌纤维化

本研究结果显示去卵巢大鼠心肌纤维化模型制作成功,如与对照组比较,去卵巢组心肌 Col-I 和 Col-III 含量明显增加,Masson 染色显示心肌 CVF 升高,心动超声检查发现 LVEF 下降,提示伴随雌激素减少,大鼠心肌 ECM 代谢紊乱,心脏发生病理性重塑,表现为心脏胶原合成增多,胶原过度沉积引起心肌纤维化,进而造成心脏硬度增加、心室壁顺应性下降,最终导致心功能障碍^[11];此外心肌纤维化还可增加心肌电异质性,易引发室性心律失常,是心血管疾病患者心源性猝死的重要原因^[12]。

调控心肌 ECM 稳态是抑制心脏病理性重塑、防治

诸多心血管疾病的重要策略。近年来运动干预在心血管疾病管理中的作用逐渐被重视,有氧运动是其主要干预方式。相关临床试验发现,有氧运动能降低心血管疾病患者以及绝经后女性心血管危险因素水平,改善临床症状并提高生活质量^[13];然而运动干预对因雌激素缺乏诱导心脏重塑的影响鲜见报道。本研究结果显示,与去卵巢组比较,运动组大鼠心肌 Col-I、Col-III 含量以及 CVF 均显著降低,提示长期有氧运动能显著减轻去卵巢大鼠心肌胶原沉积以及心肌纤维化,与 Kwak 等^[14]和 Stam 等^[15]针对衰老模型、肺动脉高压模型的研究结果基本一致。Choi 等^[16]针对衰老大鼠进一步研究发现,规律运动可减少心肌胶原交联并改善心脏舒张功能障碍。但 Benito 等^[17]研究后指出,长期大强度运动可引发心肌损伤甚至造成纤维化并诱发心血管不良事件,提示运动对心脏的改善效应具有训练强度依赖性。结合本研究结果,推测中等强度有氧运动能通过改善心肌胶原水平及空间结构双重作用,进而抑制由于雌激素减少诱导的心肌纤维化及病理性重塑。

值得注意的是,本研究去卵巢组大鼠出现心脏向心性肥大,即心脏质量、心脏质量指数和 LVWT 增加, LVEDD 下降;运动组大鼠经 10 周运动干预后,发现其心脏质量、心脏质量指数及 LVWT 与去卵巢组间差异无统计学意义($P>0.05$),但心腔明显扩张(LVEDD 升高),提示心脏发生离心性肥大。一项针对运动员的调查发现,长期运动可诱导生理性心脏肥大,其作用机制与运动时容量负荷增加造成肌节并联性增生有关^[18]。据此推测,运动性心脏肥大与雌激素缺乏引起的病理性心脏肥大在去卵巢大鼠运动过程中同时存在并相互作用,最终前者的正性效应能抵消甚至逆转后者的不良影响,促使心脏由病理性肥大向生理性肥大转变,同时改善心功能。

二、有氧运动对去卵巢大鼠心肌的保护作用

MMP-2/TIMP-2 是调控心肌 ECM 代谢的主要信号途径,该系统稳态失衡可造成心肌纤维化甚至心力衰竭^[19]。MMP-2 合成初始是以无活性的酶原(酶前体)形式存在(即 72 kDa MMP-2 或称 pro-MMP-2),随后通过翻译、调控而活化(即 64 kDa MMP-2 或称 active-MMP-2)^[2]。本研究结果显示,与对照组比较,去卵巢组大鼠 72 kDa MMP-2 蛋白表达量并无显著变化,而 64 kDa MMP-2 表达水平显著下调,表明雌激素缺乏对 MMP-2 酶原并无明显影响,但能抑制 MMP-2 活性,与黄伟等^[20]针对衰老大鼠的研究结果基本一致。同时有学者指出,因心肌梗死造成的心力衰竭大鼠其心肌 MMP-2 表达上调,可能与心肌瘢痕组织形成有关,或与疾病处于不同阶段及进程有关^[21]。上述研究

结果存在差异甚至相互矛盾,表明不同原因造成的心肌纤维化具有截然不同的调控机制,去卵巢大鼠 MMP-2 活性和/或表达量降低,对胶原的降解作用减弱,最终引起胶原沉积直至心肌纤维化。TIMP-2 是 MMP-2 的天然抑制物,可与 MMP-2 形成稳定复合物,阻碍酶原活化或抑制已活化酶活性。本研究去卵巢组 TIMP-2 蛋白表达量较对照组降低,提示 TIMP-2 对 MMP-2 的抑制作用减弱。Yang 等^[22]研究指出, MMPs/TIMPs 比值是影响胶原代谢平衡最重要的因素;本研究去卵巢组 64 kDa MMP-2/TIMP-2 比值较对照组明显下降,提示 MMP-2 活性被抑制,其降解胶原能力减弱。运动组大鼠经 10 周有氧运动干预后,其 64 kDa MMP-2、TIMP-2 表达量以及 64 kDa MMP-2/TIMP-2 比值均较去卵巢组明显增加,提示运动干预逆转了雌激素缺乏导致的 MMP-2/TIMP-2 系统稳态失衡,在上调 MMP-2 活性同时,还能减弱 TIMP-2 对 MMP-2 的抑制作用,促使心肌胶原降解能力增强,这可能是有氧运动对去卵巢大鼠发挥心肌保护效应(如抑制心肌纤维化并提高心功能)的重要机制,同时也提示 MMP-2/TIMP-2 系统稳态平衡可能是运动防治绝经后心血管疾病的干预靶点。

综上所述,本研究结果表明,中等强度有氧运动可能通过维持 MMP-2/TIMP-2 系统稳态平衡抑制胶原过度沉积,进而改善去卵巢大鼠心肌纤维化并提高心功能。

参 考 文 献

- [1] Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5): 1600-1612. DOI: 10.1172/JCI87491.
- [2] Arpino V, Brock M, Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis [J]. *Matrix Biol*, 2015, 44(3): 247-254. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.005.
- [3] 张琳琳, 周玉杰, 柴萌, 等. 早期绝经与女性冠心病研究进展 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(8): 706-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.08.021.
- [4] Almeida SA, Claudio ER, Mengal V, et al. Exercise training reduces cardiac dysfunction and remodeling in ovariectomized rats submitted to myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115970. DOI: 10.1371/journal.pone.0115970.
- [5] Li Q, Sun SZ, Wang Y, et al. The roles of MMP-2/TIMP-2 in extracellular matrix remodelling in the hearts of STZ-induced diabetic rats [J]. *Acta Cardiol*, 2007, 62(5): 485-491. DOI: 10.2143/AC.62.5.2023412.
- [6] Voloshenyuk TG, Gardner JD. Estrogen improves TIMP-MMP balance and collagen distribution in volume-overloaded hearts of ovariectomized females [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(2): R683-693. DOI: 10.1152/ajpregu.00162.2010.
- [7] 刘江生. 心脏病患者运动的意义和运动处方 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2008, 30(1): 64-66. DOI: 10.3321/j.issn:0254-1424.

- 2008.01.021.
- [8] Pósa A, Szabó R, Kupai K, et al. Exercise training and calorie restriction influence the metabolic parameters in ovariectomized female rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015; 787063. DOI: 10.1155/2015/787063.
- [9] 曾辉, 赵许兵, 唐成芳, 等. 骨碎补总黄酮对去卵巢大鼠下颌骨结构、血清 E2 及 OPG/RANKL 的影响 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(2): 328-332. DOI: 10.7652/jdyxb201902031.
- [10] Huang CY, Lin YY, Hsu CC, et al. Antiapoptotic effect of exercise training on ovariectomized rat hearts [J]. *J Appl Physiol*, 2016, 121(2): 457-465. DOI: 10.1152/jappphysiol.01042.2015.
- [11] Mori T, Kai H, Kajimoto H, et al. Enhanced cardiac inflammation and fibrosis in ovariectomized hypertensive rats; a possible mechanism of diastolic dysfunction in postmenopausal women [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(4): 496-502. DOI: 10.1038/hr.2010.261.
- [12] Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(1): 1-6. DOI: 10.1038/jhh.2014.36.
- [13] 张文, 王剑. 绝经后女性增加身体活动量与运动训练对心血管疾病的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(20): 3079-3080. DOI: 10.12102/j.jssn.1672-1349.2018.20.051.
- [14] Kwak HB, Kim JH, Joshi K, et al. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart [J]. *FASEB J*, 2011, 25(3): 1106-1117. DOI: 10.1096/fj.10-172924.
- [15] Stam K, van Duin RWB, Uitterdijk A, et al. Exercise facilitates early recognition of cardiac and vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in swine [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(3): H627-642. DOI: 10.1152/ajpheart.00380.2017.
- [16] Choi SY, Chang HJ, Choi SI, et al. Long-term exercise training attenuates age-related diastolic dysfunction; association of myocardial collagen cross-linking [J]. *J Korean Med Sci*, 2009, 24(1): 32-39. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.1.32.
- [17] Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training [J]. *Circulation*, 2011, 123(1): 13-22. DOI: 10.1161/circulationaha.110.938282.
- [18] Lovic D, Narayan P, Pittaras A, et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients [J]. *J Clin Hypertens*, 2017, 19(4): 413-417. DOI: 10.1111/jch.12977.
- [19] Li S, Gupte AA. The role of estrogen in cardiac metabolism and diastolic function [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017, 13(1): 4-8. DOI: 10.14797/mdcj-13-1-4.
- [20] 黄伟. 有氧运动对衰老大鼠心肌保护作用的机制研究 [J]. *山东体育科技*, 2013, 35(6): 67-71. DOI: 10.14105/j.cnki.1009-9840.2013.06.014.
- [21] Mukherjee R, Snipes JM, Saunders SM, et al. Discordant activation of gene promoters for matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases following myocardial infarction [J]. *J Surg Res*, 2012, 172(1): 59-67. DOI: 10.1016/j.jss.2010.06.015.
- [22] Yang DC, Ma ST, Tan Y, et al. Imbalance of matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in patients with congestive heart failure [J]. *Cardiology*, 2010, 116(2): 133-141. DOI: 10.1159/000317245.

(修回日期: 2019-06-24)

(本文编辑: 易浩)

· 外刊撷英 ·

Is pelvic floor dysfunction associated with development of transient low back pain during prolonged standing? a protocol

BACKGROUND Prolonged standing has been associated with an increased prevalence of low back pain (LBP) and is recognized as a potential workplace hazard for employees such as retail staff, assembly line workers, and healthcare personnel. Low back pain is more prevalent in women than in men, and disability due to LBP is worse in women with severe urinary incontinence. However, it is unclear whether pelvic floor dysfunction observed in stress urinary incontinence is a risk factor for LBP. The main purpose of this study is to determine whether co-activation patterns between the pelvic floor and abdominal muscles during a 2-hour prolonged standing task predict transient LBP in women with and without stress urinary incontinence.

METHODS In this prospective cohort study, 60 female volunteers will stand in a confined area for 2 hours (120 minutes) while performing tasks such as, “computer work” and “small object assembly”. The primary outcome measure is transient LBP, which will be monitored every 10 minutes using a numeric pain rating scale. Surface electromyography (EMG) will be collected from the gluteus medius and internal oblique/transverse abdominis muscles, and an intravaginal electrode will be used to monitor pelvic floor muscle activity. The EMG signals will be divided into 12 10-minute blocks to assess changes in co-activation over time. Cross-correlation analyses will be used to quantify co-activation between the muscle pairs (e.g. pelvic floor and internal oblique/transverse abdominis), and the coefficient of co-activation will be expressed as a percentage for each block. A mixed-model regression analysis will be used to determine whether co-activation patterns can predict transient LBP during the prolonged standing task.

DISCUSSION The primary objective of this research is to improve current understanding regarding the role of pelvic floor muscles in the onset of LBP and the potential association between stress urinary incontinence and LBP. These findings have the potential to inform prevention and rehabilitation programmes for women with stress urinary incontinence and LBP.

【摘自: Bussey MD, Aldabe D, Ribeiro DC, et al. *Clin Med Insights Womens Health*, 2019, 12: 1179562X19849603, DOI: 10.1177/1179562X19849603, eCollection 2019.】