·基础研究·

中等强度适量运动干预对自发性高血压大鼠左心室重塑的影响

马琳[1]　刘晓哲[2]　王天添[3]
[1]洛阳理工学院体育部,洛阳　471023; [2]郑州大学第五附属医院,郑州　450002; [3]武警后勤学院卫生勤务系,天津　300309
通信作者:王天添,Email: wtthor@163.com

【摘要】 **目的**　观察中等强度适量运动干预对自发性高血压大鼠(SHR)左心室重塑(如心肌细胞肥大、凋亡和增殖)的影响及可能机制。**方法**　采用随机数字表法将 30 只 4 月龄雌性 SHR 大鼠分为安静组和运动组,每组 15 只,另选取 15 只 Wistar Kyoto 大鼠纳入对照组。运动组大鼠给予 12 周中等强度跑台运动,每天运动 60 min,每周运动 5 d,共持续干预 12 周,同期安静组及对照组大鼠则置于鼠笼内安静饲养。经 12 周干预后,采用无创血压测试仪测量各组大鼠尾动脉血压,然后处死大鼠取心脏进行形态计量学测定,分离心肌细胞,并采用 DAPI 染色法测量其长度、宽度及面积,采用 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡情况,采用免疫荧光染色法检测心肌细胞增殖率,采用流式细胞术检测心脏祖细胞数量,采用 Western blot 法检测心肌钙调神经磷酸酶 Aβ 亚基(CNAβ)和磷酸化 Akt(p-Akt)蛋白表达量。**结果**　与对照组比较,安静组大鼠心脏重量、心脏质量指数(HMI)、收缩压、舒张压、左心室壁(前壁、后壁和间隔壁)心肌厚度、心肌细胞形态参数(长度、宽度和面积)、心肌细胞凋亡率、增殖率、心脏祖细胞数量以及 CNAβ 蛋白表达量均显著增加($P<0.05$);与安静组比较,运动组大鼠心脏重量、HMI、左心室壁(前壁、后壁和间隔壁)心肌厚度、心肌细胞形态参数(长度、宽度和面积)、心肌细胞增殖率、心脏祖细胞数量以及 p-Akt 蛋白表达量均显著增加($P<0.05$),收缩压、舒张压、细胞凋亡率以及 CNAβ 蛋白表达量则显著降低($P<0.05$)。**结论**　中等强度适量运动干预能诱导 SHR 大鼠心脏生理性肥大、减轻细胞凋亡、增加心脏祖细胞数量并促进细胞增殖,进而抑制心脏重塑。

【关键词】 运动;　自发性高血压大鼠;　左心室重塑;　心肌肥厚;　细胞凋亡
基金项目:河南省科技攻关项目(222102320127)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.07.003

The effects of moderate intensity exercise on left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats

Ma Lin[1], *Liu Xiaozhe*[2], *Wang Tiantian*[3]
[1]*Physical Education Department, Luoyang Institute of Science and Technology, Luoyang 471023, China*; [2]*The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China*; [3]*Health Service, Logistics University of the People's Armed Police, Tianjin 300309, China*
Corresponding author: Wang Tiantian, Email: wtthor@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To observe any effect of moderate-intensity exercise on left ventricular remodeling (such as cardiomyocyte hypertrophy, apoptosis and proliferation) in spontaneously-hypertensive rats (SHRs) and explore the possible mechanisms. **Methods**　Thirty 4-month-old female SHRs were randomly divided into a sedentary group ($n=15$) and an exercise group ($n=15$). Fifteen Wistar Kyoto rats served as the control group. The exercise group underwent daily 60-min moderate-intensity treadmill exercise 5 days per week for 12 weeks, while the sedentary and control groups were raised quietly in cages for the same period. After the 12-week intervention, the caudal artery blood pressure was measured using a non-invasive blood pressure monitor. The rats were then sacrificed and their hearts were sampled for morphometric measurement. Cardiomyocytes were isolated and underwent DAPI staining to measure their length, width and area. Apoptosis cardiomyocytes was detected by using terminal-deoxynucleoitidyl transferase mediated nick end labeling and their proliferation was assessed using immunofluorescent staining. The number of cardiac progenitor cells was detected by flow cytometry, while the expression of the cardiac calcineurin Aβ subunit (CNAβ) and phosphorylated Akt (p-Akt) protein were measured using western blotting. **Results**　Compared with the control group, a significant increase was observed in the heart weight, heart mass index (HMI), systolic blood pressure, diastolic blood pressure, myocardial thickness of the left ventricular wall (anterior wall, posterior wall and septal wall), cardiomyocyte morphology (length, width and area), cardiomyocyte apoptosis rate, proliferation rate, number of

cardiac progenitor cells and protein expression of CNAβ in the sedentary group. Compared with the sedentary group, the average heart weight, HMI, myocardial thickness of the left ventricular wall (anterior wall, posterior wall and septal wall), cardiomyocyte morphology (length, width and area), cardiomyocyte proliferation rate, number of cardiac progenitor cells and p-Akt protein expression had increased significantly in the exercise group. The average systolic blood pressure, diastolic blood pressure, apoptosis rate and CNAβ protein expression had decreased significantly. **Conclusions** Moderate-intensity exercise can induce physiological cardiac hypertrophy in SHRs, relieve apoptosis, increase the number of cardiac progenitor cells and promote cell proliferation, thereby inhibiting cardiac remodeling.

【**Key words**】 Exercise; Spontaneous hypertension; Left ventricle; Remodeling; Myocardial hypertrophy; Apoptosis

Funding: A science and technology research project of Henan Province (222102320127)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.07.003

心脏重塑是高血压的主要病理生理机制,主要表现为心脏肥大及心肌细胞凋亡;慢性高血压可导致患者整体心脏肥大,其主要病因与心肌细胞肥大有关[1]。病理性心脏肥大是心血管事件主要危险因素之一,能增加高血压患者发展为充血性心力衰竭的风险[1]。此外高血压患者其心肌细胞凋亡数量明显增多,进一步加速了心脏重塑及心力衰竭进程[2]。相关研究指出[3],心肌细胞具有有丝分裂及增殖能力,虽然诱导心肌细胞增殖的调控机制仍未明确,但已有实验证实心脏祖细胞参与了该过程[3];在应激(如血压升高)等病理状态下心脏祖细胞活性明显增强并诱导心肌细胞增殖,进而对抗细胞凋亡,减少心肌细胞进行性损失[3]。

近期有多项研究表明[4-5],运动训练能改善高血压患者心脏表型并诱导心肌发生适应性改变,但确切机制仍未清楚。虽然有学者发现运动训练能抑制心肌细胞凋亡[6],但运动干预对心肌细胞增殖的影响则鲜见报道。Schultz 等[7]研究发现,过量运动[如自主转轮训练,跑速为(20.0±2.4) m/min,运动时间为(336±24) min/d,运动频率为每天 1 次]能导致自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)心肌纤维化,进一步降低心脏功能并加速心力衰竭进展。基于此,本研究对 SHR 大鼠给予中等强度适量运动干预,并探讨对其心脏重塑(包括心肌细胞肥大、凋亡及增殖等)的影响及可能作用机制。

材料与方法

一、实验动物与分组

共选取 30 只 4 月龄雌性 SHR 大鼠,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2019-0035,体重 150~175 g,标准饲料喂养(5 只/笼),12/12 h 昼夜交替,自由进食水。上述大鼠经适应环境 1 周后采用随机数字表法将其分为安静组及运动组,每组 15 只大鼠,同时选取 15 只健康 Wistar Kyoto(WKY)大鼠纳入正常血压对照组(简称对照组)。实验过程中由于拒跑、死亡等原因共剔除 9 只大鼠,最终纳入统计的样本量为 36 只,其中安静组、运动组、对照组分别有大鼠 12 只、10 只及 14 只。本研究同时经洛阳理工学院伦理委员会审查批准(LIST-2020-005)。

二、主要实验试剂及仪器

主要实验试剂包括增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)一抗(美国 Santa Cruz 公司)、心脏肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, cTnT)一抗(英国 Abcam 公司)、c-Kit 抗体(英国 Abcam 公司)、钙调神经磷酸酶 Aβ 亚基(calcineurin Aβ, CNAβ)一抗(美国 Santa Cruz 公司)、磷酸化 Akt(p-Akt)一抗(美国 Santa Cruz 公司)、β-actin 一抗(武汉博士德生物工程有限公司)及羊抗兔 IgG 二抗(武汉博士德生物工程有限公司)等;主要实验仪器包括无创血压测试仪(BP-2010E,日本 Softron Biotechnology 公司)、光学显微镜(BX51,日本产奥林巴斯公司)、荧光显微镜(EcliPse 55i,日本尼康公司)、电泳及转膜仪(美国 Bio-Rad 公司)和凝胶成像系统(美国 BIO-RAD 公司)等。

三、实验干预

运动组大鼠给予 12 周中等强度跑台运动,对照组及安静组大鼠则同期置于鼠笼内安静饲养。运动组大鼠先进行 1 周跑台适应性训练,跑速(15~26 m/min)及持续运动时间(15~60 min)逐渐递增;于第 2 周开始正式训练,调整跑台坡度为 0%,跑速为 26 m/min(相当于 65%~70%最大摄氧量,即中等强度[8]),每天持续运动 60 min,每周运动 5 d,共持续干预 12 周。

四、血压测定

于末次运动结束后 48 h 时,经腹腔注射戊巴比妥钠(0.1 mg/kg 体重)麻醉各组大鼠,再采用日本产 BP-2010E 型智能无创血压测试仪测量大鼠尾动脉血压,具体检测指标包括收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

五、心脏形态计量学测定

待血压测定结束后断颈处死大鼠,取出心脏并称重,计算心脏与体重的比值作为心脏质量指数(heart

mass index, HMI)。在二尖瓣水平横切心脏标本,经甲醛固定后制作 4 μm 切片,经苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色后采用日本产奥林巴斯 BX51 型光学显微镜进行形态学观察,并采用 Image Pro Plus 6.0 版图像分析软件测定大鼠心脏前壁(anterior wall, AW)、后壁(posterior wall, PW)、间隔壁(septal wall, SW)、游离壁(free wall, FW)及右心室壁(right ventricular wall, RVW)的心肌厚度。

六、心肌细胞分离及形态测定

采用Ⅱ型胶原酶经主动脉逆行灌流法(选用改良型 Langendorff 灌流装置)分离大鼠心肌细胞[9],经 4, 6-二氨基-2-苯基吲哚(4, 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色细胞核后并转移至载玻片上,采用 Nikon EcliPse 55i 型荧光显微镜(日本产)观察心肌细胞形态并测定心肌细胞长度、宽度和面积。

七、心肌细胞凋亡检测

各组大鼠心肌组织经石蜡包埋处理后,采用原位末端标记法(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)检测心肌细胞凋亡情况,根据凋亡阳性细胞分布特点,每张切片选取 10 个阳性视野,每个视野选取 30 个心肌细胞并统计阳性细胞数量,计算阳性细胞占比(凋亡细胞数量/总观察细胞数量×100%)作为细胞凋亡率。

八、心肌细胞增殖检测

各组大鼠心脏石蜡切片经脱蜡后采用免疫荧光染色法检测心肌细胞增殖情况,一抗包括 PCNA 和cTnT,在 4 ℃环境下过夜后滴加经异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)和 Dylight 594 标记的二抗、DAPI,在 37 ℃环境下放置 1 h,封片后将其置于 Nikon EcliPse 55i 型荧光显微镜(日本产)下拍片观察,如PCNA、cTnT 均为阳性则提示为新生心肌细胞;心肌细胞增殖率=新生心肌细胞数量/总观察细胞数量×100%。

九、心脏祖细胞数量检测

采用流式细胞术检测各组大鼠心脏祖细胞数量。收集各组大鼠分离的心肌细胞,经磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)洗涤 2 次后,调整细胞浓度为 1.0×10^8 个/L;滴加 2 μl c-Kit 抗体,于 4 ℃环境下避光孵育 30 min,经 PBS 洗涤 2 次后加入 0.5 ml 0.5%多聚甲醛上机(选用美国产 FACSCantoTM Ⅱ型流式细胞仪)检测,以样品 c-Kit$^+$平均荧光强度与对照组的比值表示各组大鼠心脏祖细胞相对数量。

十、Western blot 检测蛋白表达量

将各组大鼠心脏样本匀浆裂解,在 4 ℃环境下离心(20 000 g)30 min,采用考马斯亮蓝法测定总蛋白含量。取 10 μg 蛋白样品经 15% SDS-PAGE 分离后转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,一抗(包括 CNAβ 和 p-Akt)4 ℃静置过夜,以辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 二抗 37 ℃孵育 1 h,经充分洗涤后,采用电化学发光液(electrochemiluminescence, ECL)进行显影处理,扫描各条带灰度值,以各组蛋白条带灰度值与对照组的比值作为目标蛋白相对表达量(以 β-actin 为内参蛋白)。

十一、统计学方法

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,3 组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA),若 F 检验结果具有统计学意义($P<0.05$),则利用最小显著差异法(least-significant difference, LSD)进行多重比较,$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

结　　果

一、各组大鼠心脏重量及血压比较

与对照组比较,安静组大鼠心脏重量、HMI、SBP 及 DBP 均明显增加($P<0.05$);与安静组比较,运动组大鼠心脏重量及 HMI 均明显增加($P<0.05$),SBP 及 DBP 则显著降低($P<0.05$),具体数据见表 1。

二、各组大鼠心脏形态计量学比较

与对照组比较,安静组左心室 AW、PW 及 SW 均明显增加($P<0.05$);与安静组比较,运动组左心室 AW、PW 及 SW 均显著增加($P<0.05$);FW 及 RVW 各组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表 2。

三、各组大鼠心肌细胞形态学比较

各组大鼠心肌 HE 染色情况见图 1 所示,可见胞浆呈红色,胞核呈蓝色。对照组心肌细胞形态正常,结构完整,排列规则、紧凑,细胞核染色清晰且分布均匀;安静组心肌细胞肿胀肥大,排列稀疏并伴有肌纤维断裂,细胞核分布杂乱;运动组心肌细胞排列较安静组致密有序,细胞肥大程度更为明显。

表 1　各组大鼠心脏重量及血压情况比较($\bar{x}\pm s$)

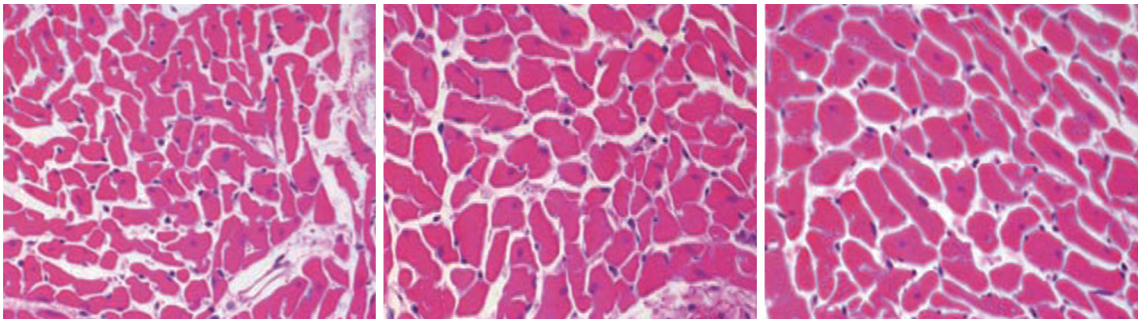
组别	只数	心脏重量(mg)	HMI(mg/g)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
对照组	14	1082±168	4.25±0.16	119±8	76±4
安静组	12	1235±203[a]	5.04±0.18[a]	185±10[a]	121±5[a]
运动组	10	1447±216[ab]	5.46±0.21[ab]	151±11[ab]	106±7[ab]

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$;与安静组比较,[b]$P<0.05$

表 2　各组大鼠心脏形态计量学比较(mm,$\bar{x}\pm s$)

组别	只数	AW	PW	SW	FW	RVW
对照组	14	1.75±0.18	1.56±0.19	1.62±0.14	1.71±0.17	0.87±0.10
安静组	12	2.47±0.21[a]	1.87±0.20	1.91±0.23[a]	1.95±0.25	0.81±0.09
运动组	10	2.98±0.26[ab]	2.34±0.25	2.46±0.28[ab]	1.82±0.23	0.73±0.12

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$;与安静组比较,[b]$P<0.05$



对照组　　安静组　　运动组

图 1　各组大鼠心肌细胞 HE 染色比较(×400)

与对照组比较,安静组大鼠心肌细胞长度、宽度及面积均明显增加($P<0.05$);与安静组比较,运动组大鼠心肌细胞长度、宽度及面积均显著增加($P<0.05$),具体数据见表 3。

表 3　各组大鼠心肌细胞形态学比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	细胞长度(μm)	细胞宽度(μm)	细胞面积(μm^2)
对照组	14	110.2±15.6	23.3±3.6	2022.8±315.6
安静组	12	125.8±17.9[a]	29.6±3.8[a]	3105.4±436.8[a]
运动组	10	139.4±18.1[ab]	35.0±3.0[ab]	3869.2±415.2[ab]

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$;与安静组比较,[b]$P<0.05$

四、各组大鼠心肌细胞凋亡率、增殖率及心脏祖细胞数量比较

与对照组比较,安静组大鼠心肌细胞凋亡率、增殖率及心脏祖细胞数量均明显增加($P<0.05$);与安静组比较,运动组大鼠心肌细胞凋亡率明显下降($P<0.05$),心肌细胞增殖率及心脏祖细胞数量均明显增加($P<0.05$),具体数据见表 4。

五、各组大鼠心肌肥大信号通路相关蛋白表达比较

与对照组比较,安静组大鼠 CNAβ 蛋白表达量明显上调($P<0.05$),p-Akt 组间差异无统计学意义($P>0.05$);与安静组比较,运动组大鼠 CNAβ 蛋白表达量明显下调($P<0.05$),p-Akt 蛋白表达量则显著上调($P<0.05$),具体情况见图 2、表 5。

表 4　各组大鼠心肌细胞凋亡率、增殖率及心脏祖细胞数量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	凋亡率(%)	增殖率(%)	祖细胞数量(与对照组比值)
对照组	14	0.41±0.07	0.015±0.003	1.00±0.12
安静组	12	0.97±0.12[a]	0.026±0.005[a]	1.59±0.15[a]
运动组	10	0.53±0.09[ab]	0.047±0.005[ab]	2.57±0.28[ab]

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$;与安静组比较,[b]$P<0.05$

表 5　各组大鼠心脏肥大信号通路相关蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	CNAβ 表达(与对照组比值)	p-Akt 表达(与对照组比值)
对照组	14	1.00±0.13	1.00±0.17
安静组	12	2.65±0.26[a]	0.93±0.16
运动组	10	1.36±0.36[ab]	1.86±0.20[ab]

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$;与安静组比较,[b]$P<0.05$

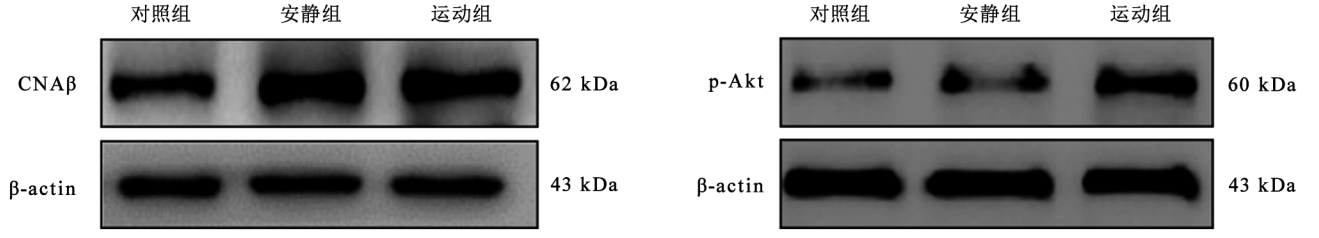


图 2　各组大鼠心肌肥大信号通路相关蛋白电泳图

讨　论

本研究结果显示,12 周中等强度跑台运动能诱导 SHR 大鼠心脏呈现向心性和离心性肥大表型特征,其心脏肥大部位主要分布于左心室区域(即 AW、PW 和 SW);运动能下调 CNAβ 蛋白表达并上调 Akt 蛋白表达,提示运动干预可能通过抑制钙调神经磷酸酶信号途径并激活 Akt 信号通路从而缓解病理性心脏肥大;另外运动训练还可抑制心肌细胞凋亡、增加心脏祖细胞数量并促进心肌细胞增殖,减少 SHR 大鼠心肌细胞进行性损失,进而抑制心脏重塑。

从细胞学角度分析,因压力过负荷(如高血压)诱发的心肌肥大与肌节并联性增生有关,此时心肌细胞体积及宽度均增加,心脏呈现向心性肥大表型(即心室壁增厚,心腔无明显扩大,室腔直径与室壁厚度比值减小);而容量过负荷(如二尖瓣关闭不全)诱导的心肌肥大则是肌节串联性增生的结果,此时心肌细胞长度增加,心脏整体表现为离心性肥大(即心腔容积显著增大与室壁轻度增厚并存,室壁厚度与心腔半径比值基本保持正常范围内)[10]。高血压患者心脏向心性肥大是应对室壁应力增加的一种代偿性适应,但血管生长速度落后于心肌细胞体积增长速度,因此容易造成心肌缺氧、凋亡,最终导致心功能异常甚至心力衰竭[1]。本研究显示,中等强度适量运动能促进 SHR 大鼠整体心脏肥大,与既往报道结果类似[11];此外本研究运动组心肌细胞长度及宽度均较安静组明显增加,提示运动干预能进一步诱导 SHR 大鼠心脏发生向心性及离心性肥大。近期有研究指出,心脏肥大的性质(如病理性或生理性)与细胞内特定信号途径被激活有关[12],如钙调神经磷酸酶途径介导心脏病理性肥大[13],而 Akt 途径则诱导心脏生理性肥大[11],故推测心脏表型特征可能是细胞内介导心脏肥大信号通路相互影响的结果。

本研究还显示,与安静组比较,运动组 CNAβ 蛋白表达下调,而 Akt 蛋白表达上调,表明 SHR 大鼠病理性心脏肥大信号途径得到抑制,生理性心脏肥大信号通路被激活。Wilkins 等[14]报道,健康小鼠经游泳训练后其心肌 Akt 表达上调,但 CNAβ 表达无显著变化。Eto 等[15]报道,血压正常大鼠及心肌病大鼠经自主跑轮运动后其钙调神经磷酸酶活性均明显增强。Konhilas等[16]则发现,自主跑轮运动可降低肥厚性心肌病小鼠心肌 CNAβ 表达量,同时增加 Akt 表达,与本研究结果类似。造成上述研究结果存在差异的原因可能与动物模型、运动方式、运动强度、干预时间不同等因素有关,总之在 SHR 大鼠运动训练过程中,由运动诱导的生理性心脏肥大与高血压引发的病理性肥大同时存在且相互作用,最终前者的良性效应部分抵消了后者的不良影响,促使心脏由病理性肥大向生理性肥大转变,延缓甚至逆转 SHR 大鼠的心力衰竭进程。

细胞凋亡是影响心脏表型的重要因素,在加速心力衰竭进程中发挥关键作用。大量文献报道,在 SHR 以及各种心肌肥厚动物模型中均能观察到细胞凋亡增加[2],本研究也发现安静组大鼠心肌细胞凋亡率较对照组明显增高。有多项研究表明[6,17],运动训练能显著改善啮齿类动物心肌细胞凋亡,但关于运动对高血压模型动物心肌凋亡的影响鲜见报道。Lajoie 等[18]研究指出,SHR 大鼠经跑台训练后其心肌促凋亡蛋白 Bax 表达显著增强,但抗凋亡蛋白 Bcl-2 及热休克蛋白-72 水平同步升高;Lee 等[19]研究发现,SHR 大鼠经运动训练后其心肌 Bax 表达明显下调,而 Bcl-2 表达则明显上调。本研究结果显示运动组大鼠心肌细胞凋亡率较安静组显著降低,表明中等强度适量运动能抑制 SHR 大鼠心肌细胞凋亡。

长期以来,临床普遍认为心肌细胞是终末分化细胞,心肌损伤后无法通过心肌细胞自我更新修复坏死心肌组织。但近年来研究证实[3],心脏内亦存在祖细胞,对心肌细胞增殖及更新具有重要作用。心脏祖细胞在生理状态下参与正常心肌细胞更新,在病理状态下如心肌缺血、坏死时,心脏祖细胞可分化为心肌细胞,进而修复坏死心肌组织[3],因此心肌细胞数量由其凋亡及增殖水平共同决定。本研究中安静组大鼠心脏祖细胞数量及心肌细胞增殖水平均超过对照组,这是由于 SHR 尚处于代偿期,细胞增殖上调是心肌的代偿性反应;另外本研究运动组大鼠心脏祖细胞数量及细胞增殖水平均超过安静组,提示运动干预能促进心脏祖细胞归巢并刺激心肌细胞增殖,进而对抗细胞凋亡、减少 SHR 心肌细胞进行性损失。

综上所述,中等强度适量运动干预能诱导 SHR 大鼠心脏由病理性肥大向生理性肥大转变,同时还能减少心肌细胞凋亡、增加心脏祖细胞数量及促进细胞增殖,进而抑制心脏重塑,该干预手段值得临床进一步深入探讨。

参 考 文 献

[1] Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2020, 63(1): 10-21. DOI: 10.1016/j.pcad.2019.11.009.

[2] Qian ZQ, Wang YW, Li YL, et al. Icariin prevents hypertension-induced cardiomyocyte apoptosis through the mitochondrial apoptotic pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 88: 823-831. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.01.147.

[3] Witman N, Zhou C, Grote BN, et al. Cardiac progenitors and paracrine mediators in cardiogenesis and heart regeneration[J]. Semin Cell Dev

Biol,2020,100:29-51.DOI:10.1016/j.semcdb.2019.10.011.

[4] Johnson EJ,Dieter BP,Marsh SA.Evidence for distinct effects of exercise in different cardiac hypertrophic disorders[J].Life Sci,2015,123:100-106.DOI:10.1016/j.lfs.2015.01.007.

[5] Roh JD,Houstis N,Yu A,et al.Exercise training reverses cardiac aging phenotypes associated with heart failure with preserved ejection fraction in male mice[J].Aging Cell,2020,19(6):e13159.DOI:10.1111/acel.13159.

[6] No MH,Heo JW,Yoo SZ,et al.Effects of aging and exercise training on mitochondrial function and apoptosis in the rat heart[J].Pflugers Arch,2020,472(2):179-193.DOI:10.1007/s00424-00020-02357-6.

[7] Schultz RL,Swallow JG,Waters RP,et al.Effects of excessive long-term exercise on cardiac function and myocyte remodeling in hypertensive heart failure rats[J].Hypertension,2007,50(2):410-416.DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086371.

[8] Ghanbari-Niaki A,Fathi R,Kakhak SA,et al.Treadmill exercise's reduction of Agouti-related protein expression in rat liver[J].Int J Sport Nutr Exerc Metab,2009,19(5):473-484.DOI: 10.1123/ijsnem.19.5.473.

[9] 张琳,纵静,张庆涛.改良细胞灌流分离装置提高心肌细胞分离效率[J].中国组织工程研究,2015,19(51):8300-8304.DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.51.018.

[10] Nauta JF,Hummel YM,Tromp J,et al.Concentric vs. eccentric remodelling in heart failure with reduced ejection fraction:clinical characteristics,pathophysiology and response to treatment[J].Eur J Heart Fail,2020,22(7):1147-1155.DOI:10.1002/ejhf.1632.

[11] Weeks KL,Bernardo BC,Ooi J,et al.The IGF1-PI3K-Akt signaling pathway in mediating exercise-induced cardiac hypertrophy and protection[J].Adv Exp Med Biol,2017,1000:187-210.DOI:10.1007/978-981-10-4304-8_12.

[12] Nakamura M,Sadoshima J.Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J].Nat Rev Cardiol,2018,15(7):387-407.DOI:10.1038/s41569-41018-0007-y.

[13] Gao L,Liu Y,Guo S,et al.Testin protects against cardiac hypertrophy by targeting a calcineurin-dependent signalling pathway[J].J Cell Mol Med,2019,23(1):328-339.DOI:10.1111/jcmm.13934.

[14] Wilkins BJ,Dai YS,Bueno OF,et al.Calcineurin/NFAT coupling participates in pathological,but not physiological,cardiac hypertrophy[J].Circ Res,2004,94(1):110-118.DOI:10.1161/01.RES.0000109415.17511.18.

[15] Eto Y,Yonekura K,Sonoda M,et al.Calcineurin is activated in rat hearts with physiological left ventricular hypertrophy induced by voluntary exercise training[J].Circulation,2000,101(18):2134-2137.DOI:10.1161/01.cir.101.18.2134.

[16] Konhilas JP,Watson PA,Maass A,et al.Exercise can prevent and reverse the severity of hypertrophic cardiomyopathy[J].Circ Res,2006,98(4):540-548.DOI:10.1161/01.RES.0000205766.97556.00.

[17] Kwak HB.Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart[J].J Exerc Rehabil,2013,9(2):212-219.DOI:10.12965/jer.130002.

[18] Lajoie C,Calderone A,Béliveau L.Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats[J].Pflugers Arch,2004,449(1):26-32.DOI:10.1007/s00424-00004-1307-0.

[19] Lee YI,Cho JY,Kim MH,et al.Effects of exercise training on pathological cardiac hypertrophy related gene expression and apoptosis[J].Eur J Appl Physiol,2006,97(2):216-224.DOI:10.1007/s00421-00006-0161-5.

(修回日期:2022-04-08)
(本文编辑:易　浩)

《中华物理医学与康复杂志》第八届编辑委员会通讯编委组成名单

(按姓氏拼音顺序排序)

鲍　勇　蔡　斌　蔡西国　陈　翔　陈卓铭　丁旭东　何晓阔　黄　怀　贾　杰　江　山
康治臣　兰　月　李旭红　李　哲　刘雅丽　罗　春　舒　彬　宋振华　万春晓　王宏图
王红星　王永慧　温红梅　吴　涛　夏文广　项　洁　胥方元　徐光青　杨初燕　杨永红
余　波　张立新　周　云　朱美兰