

干细胞治疗联合有氧运动对急性心肌梗死大鼠左心室重塑的影响

乔冰¹ 杨进华² 王晨宇³ 刘静⁴ 万琼⁴

¹郑州大学体育学院, 郑州 450044; ²郑州大学第一附属医院心内科, 郑州 450001; ³郑州航空工业管理学院, 体育健康与文化研究中心, 郑州 450015; ⁴解放军总医院第三医学中心, 北京 100039

通信作者: 王晨宇, Email: wchenyu@126.com

【摘要】目的 观察干细胞治疗联合有氧运动对急性心肌梗死大鼠左心室重塑的影响。**方法** 采用结扎冠状动脉前降支方法将 60 只 6 周龄雄性 Wistar 大鼠制成急性心肌梗死动物模型, 并随机分为模型组、干细胞组、运动组及观察组, 同时选取 10 只健康 Wistar 大鼠纳入假手术组。干细胞组和观察组大鼠于造模成功后经尾静脉输注骨髓间充质干细胞悬液, 运动组和观察组大鼠于造模 4 周后给予跑台运动干预(每天运动 60 min, 每周运动 5 d, 连续运动 8 周)。于造模 4 周后及末次训练结束时利用递增负荷运动实验评估大鼠运动能力, 于末次训练结束时采用超声成像系统检测大鼠心脏结构及功能, 取左心室组织进行 Masson 染色并计算胶原容积分数, 采用实时荧光定量 PCR 技术检测大鼠心肌脑钠肽(BNP)、 β -肌球蛋白重链(β -MHC)、 α -MHC mRNA 表达量以及 α -MHC/ β -MHC 比值。**结果** 与假手术组比较, 模型组力竭时间、力竭距离明显缩短, 最快跑速、左心室射血分数(LVEF)、左心室缩短分数(LVFS)、 α -MHC 表达量及 α -MHC/ β -MHC 比值显著降低($P<0.05$), 安静时心率、胶原容积分数、BNP 和 β -MHC 表达量显著增加($P<0.05$)。与模型组比较, 干细胞组力竭时间、力竭距离、最快跑速、安静时心率、BNP、 β -MHC、 α -MHC 和 α -MHC/ β -MHC 比值均无显著变化($P>0.05$), LVEF 和 LVFS 均明显升高($P<0.05$), 胶原容积分数显著降低($P<0.05$); 观察组力竭时间、力竭距离、最快跑速、LVEF、LVFS、 α -MHC 表达量和 α -MHC/ β -MHC 比值均明显增加($P<0.05$), 安静时心率、胶原容积分数、BNP 和 β -MHC 表达量均明显降低($P<0.05$)。与干细胞组比较, 观察组力竭时间、力竭距离、最快跑速、 α -MHC 表达及 α -MHC/ β -MHC 比值均明显增加($P<0.05$), 安静时心率、胶原容积分数、BNP 及 β -MHC 表达均明显降低($P<0.05$)。**结论** 单纯有氧运动或干细胞治疗均可抑制心肌梗死大鼠左心室重塑并改善心功能, 两种疗法联用具有协同作用, 能进一步增强干细胞治疗效果。

【关键词】 有氧运动; 干细胞疗法; 急性心肌梗死; 大鼠; 心脏重塑

基金项目: 河南省科技攻关项目(232102321125)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.05.001

Effects of stem cells therapy combined with aerobic exercise on ventricular remodeling in rats with acute myocardial infarction

Qiao Bing¹, Yang Jinhua², Wang Chenyu³, Liu Jing⁴, Wan Qiong⁴

¹Physical Education College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450044, China; ²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; ³Research Center of Physical Health and Culture, Zhengzhou University of Aeronautics, Zhengzhou 450015, China; ⁴The Third Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Wang Chenyu, Email: wchenyu@126.com

【Abstract】Objective To explore the effect of supplementing stem cell therapy with aerobic exercise in left ventricle remodeling after myocardial infarction. **Methods** Sixty 6-week-old male Wistar rats had acute myocardial infarction induced by ligation of the anterior descending coronary artery. They were then randomly divided into a model group, a stem cell group, an exercise group and an observation group. Another ten healthy Wistar rats formed a sham operation group. The rats in the stem cell and observation groups were infused with a suspension of bone marrow mesenchymal stem cells through the tail vein. Beginning four weeks later, the exercise and observation groups underwent 60 minutes of aerobic treadmill exercise 5 days per week for 8 weeks. At the beginning and end of the eight weeks the rats' exercise performance was evaluated using a graded treadmill exercise test. And after the last training session cardiac structure and function were detected using ultrasound imaging. Tissue was then collected from the left

ventricles and the collagen volume fractions were calculated. The expression of myocardial brain natriuretic peptide (BNP), heavy chain β -myosin (β -MHC) and α -MHC mRNA was detected using real-time fluorescence quantitative PCRs. **Results** Compared with the sham operation group, the time and distance to exhaustion shortened significantly in the model group, with a significant decrease in the average maximum running speed, left ventricle ejection fraction (LVEF), left ventricle shortening fraction (LVFS), expression of α -MHC and the α -MHC/ β -MHC ratio. There was a significant increase in the average resting heart rate, collagen volume fraction, expression of BNP and β -MHC in the model group. Compared with the model group, there was a significant increase in the average LVEF and LVFS of the stem cell group as well as in the time and distance to exhaustion, maximum running speed, expression of α -MHC and in the α -MHC/ β -MHC ratio of the observation group, but a significant decrease in the average collagen volume fraction of the stem cell group compared with the observation group, together with the resting heart rate, collagen volume fraction, the expression of BNP and of β -MHC. Compared with the stem cell group, the observation group showed a significant increase in the average time and distance to exhaustion, maximum running speed, expression of α -MHC and the α -MHC/ β -MHC ratio, with a significant decrease in the average resting heart rate, collagen volume fraction, expression of BNP and β -MHC. **Conclusion** Aerobic exercise or stem cell therapy alone can inhibit left ventricular remodeling and improve cardiac function after myocardial infarction, at least in rats. The combination of the two treatments has a synergistic effect and can further enhance the effect of stem cell therapy.

【Key words】 Aerobic exercise; Exercise; Stem cell therapy; Myocardial infarction; Cardiac remodeling

Funding: A key science and technology project of Henan Province (232102321125)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.05.001

心肌梗死后左心室重塑是心力衰竭进展最常见的原因之一,与心室功能障碍及患者死亡率增加直接相关^[1]。心室重塑的主要病理特征是心肌细胞死亡或肥大、胶原沉积以及分子表型变化,如心脏重新表达胚胎基因,包括脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)和 β -肌球蛋白重链(β -myosin heavy chain, β -MHC)等^[2]。

相关研究证实^[3-4],非药物疗法可改善心肌梗死后心力衰竭患者的心功能、生活质量及存活率。干细胞疗法是近年来新兴的替代治疗手段,可减小心肌梗死面积并具有抗细胞凋亡、抗纤维化等作用,进而抑制心室重塑^[3];此外干细胞疗法还可改善心肌灌注、维持心肌舒缩功能以及心脏的电活动^[3]。有氧运动对心脏的保护效应已被广泛证实,可减轻心力衰竭患者症状(如疲劳、呼吸困难等),增强心肌收缩力和心功能并改善生活质量,同时还能够抑制胚胎基因表达,进而改善病理性心脏重塑^[4]。目前关于干细胞治疗联合有氧运动对心肌梗死后心脏结构及功能的影响鲜见报道。基于此,本研究旨在探讨干细胞疗法联合有氧运动对急性心肌梗死大鼠左心室重塑的影响,现报道如下。

材料与方法

一、动物分组

共选取 70 只 6 周龄雄性 Wistar 大鼠,体质量(180±10)g,标准啮齿类动物饲料喂养,12/12 h 昼夜交替,期间自由进食水。实验大鼠经适应性喂养 1 周后,采用随机数字表法将其分为心肌梗死组(60 只)和假手术组(10 只)。心肌梗死组大鼠通过结扎冠状动脉前降支进行造模,假手术组大鼠则同期给予假手术

处理。由于造模失败、意外死亡等原因心肌梗死组共剔除 8 只大鼠。造模成功后采用随机数字表法将心肌梗死组大鼠再细分为模型组、干细胞组、运动组及观察组,每组 13 只大鼠。运动组及观察组大鼠于造模 4 周后进行 8 周跑台运动,干细胞组及观察组大鼠在造模 4 周后给予干细胞治疗,假手术组、模型组及干细胞组大鼠均置于标准鼠笼内安静饲养。在整个实验过程中,由于拒跑、死亡等原因共剔除 7 只大鼠,最终假手术组、模型组、干细胞组、运动组和观察组样本量分别为 10 只、10 只、12 只、11 只及 12 只。

二、骨髓间充质干细胞制备

另选取 5 只 6 周龄 Wistar 大鼠,经 8%水合氯醛腹腔内注射麻醉后,在无菌条件下取出股骨及胫骨,剪掉股骨、胫骨的骨髓端并暴露骨髓腔,用 α -DMEM 培养基冲出骨髓并制备单细胞悬液,经 1000 rpm 离心 10 min 后弃上清并接种于培养瓶中,加入适量完全培养基后置 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养。每 48 h 换液 1 次,当细胞贴壁融合至 80%左右时按 1:2 比例传代,取第 3 代处于对数生长期的骨髓间充质干细胞用于后续细胞移植操作。

三、动物造模与干细胞治疗

心肌梗死造模方法如下:大鼠经腹腔注射氯胺酮(50 mg/kg 体重)及赛拉嗪(10 mg/kg 体重)麻醉,连接呼吸机及心电监控设备;经左肋间开胸暴露心脏,用 0 号丝线结扎左冠状动脉前降支。结扎后如肉眼可见结扎远端心肌颜色变浅或变白,心电图显示 ST 段抬高或 T 波倒置提示结扎成功。假手术组大鼠仅穿线不结扎,其它手术操作同上。于造模 4 周后干细胞组、观

察组大鼠经尾静脉输注由骨髓间充质干细胞与磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)制备的细胞悬液 100 μl (细胞浓度: 1×10^6 个/ml)。假手术组、模型组及运动组大鼠仅注射相同剂量的 PBS 溶液。

四、大鼠运动能力评估及跑台运动方案

于造模后 4 周及末次训练后 48 h 时利用递增负荷跑台运动实验评估大鼠的运动能力情况,具体评估方案如下:起始运动负荷 5 m/min,每 2 min 递增 1.5 m/min,坡度 0°,直至力竭,记录大鼠力竭时间、力竭距离及最快跑速^[5]。运动组及观察组大鼠均给予 8 周跑台运动干预,具体运动方案如下:运动强度为最快跑速的 60%,坡度为 0°,每次运动 60 min,每周运动 5 次。

五、心脏结构及功能测定

各组大鼠于末次训练后 48 h 经腹腔麻醉并仰卧位固定,采用加拿大产 Visualsonics Vevo770 型超声成像系统检测心脏结构及功能。取胸骨旁左室短轴切面进行测量,记录 3 个不同心动周期数据并取平均值。具体检测指标包括:左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、舒张期左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness in diastole, LVPWTd)、收缩期左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness in systole, LVPWTs)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左心室缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)。

六、组织取材

各组大鼠经超声检测后,开胸向心脏组织注射氯化钾(14 mmol/L)造成心脏骤停,迅速取心脏左心室并分为两部分(一部分用于测定胶原含量,另一部分则用于检测胚胎基因表达),用锡纸包裹投入液氮中,取出后再迅速转入 -80 °C 低温冰箱中冻存待测。

七、心肌胶原含量检测

取各组大鼠心肌组织,经 10% 甲醛溶液固定、脱水、透明、包埋、切片(4 μm)等一系列处理后制成病理组织切片。各组大鼠心肌组织切片经 Masson 染色后置于光学显微镜(奥林巴斯 BX51 型,日本产)下观察,

选取 10 个视野,采用 Image Pro Plus 6.0 版图像分析软件计算样本胶原容积分数(即胶原面积与所测视野面积的比值),其结果用于反映心肌胶原含量水平。

八、心肌胚胎基因及收缩蛋白表达检测

各组大鼠心肌组织经匀浆后,采用 Trizol 法提取总 RNA,经逆转录反应获得互补 DNA。通过实时荧光定量聚合酶链反应(7900HT 型荧光定量 PCR 仪,美国 ABI 公司产)测定心脏胚胎基因 BNP、 β -MHC 以及收缩蛋白 α -MHC mRNA 表达量。PCR 扩增条件如下:预变性 95 °C, 1 min; 扩增 95 °C/5 s, 60 °C/30 s, 总共 40 个循环;延伸 75 °C/1 min。以 β -actin 为内参基因,计算目标基因灰度值与假手术组的比值作为该基因的相对表达量。

九、统计学分析

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

结 果

一、各组大鼠运动能力比较

与假手术组比较,模型组大鼠力竭时间、力竭距离均明显缩短($P < 0.05$),最快跑速明显下降($P < 0.05$),心率显著升高($P < 0.05$);与模型组比较,干细胞组上述各项指标的变化均无统计学意义($P > 0.05$),运动组及观察组大鼠力竭时间、力竭距离和最快跑速均显著增加($P < 0.05$),心率明显降低($P < 0.05$);与干细胞组比较,观察组大鼠力竭时间、力竭距离和最快跑速均明显增加($P < 0.05$),心率明显下降($P < 0.05$)。具体数据见表 1。

二、各组大鼠心脏结构及功能比较

与假手术组比较,模型组大鼠 LVEDD、LVESD、LVPWTd 和 LVPWTs 均明显升高($P < 0.05$),LVEF 和 LVFS 均显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,干细胞组、运动组及观察组大鼠 LVEF 和 LVFS 均显著升高($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

表 1 干预后各组大鼠运动能力比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	力竭时间(min)	力竭距离(m)	最快跑速(m/min)	心率(次/min)
假手术组	10	27.1 \pm 3.3	359.2 \pm 57.9	35.1 \pm 4.3	319.5 \pm 29.6
模型组	10	11.2 \pm 2.9 ^a	176.8 \pm 39.5 ^a	17.6 \pm 3.5 ^a	413.7 \pm 36.9 ^a
干细胞组	12	13.2 \pm 2.7 ^a	188.5 \pm 40.1 ^a	18.3 \pm 3.9 ^a	398.0 \pm 35.5 ^a
运动组	11	18.6 \pm 3.4 ^{ab}	266.5 \pm 43.7 ^{ab}	23.1 \pm 4.0 ^{ab}	356.8 \pm 41.1 ^{ab}
观察组	12	19.7 \pm 3.7 ^{abc}	298.3 \pm 51.5 ^{abc}	25.1 \pm 4.7 ^{abc}	335.8 \pm 33.0 ^{bc}

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与干细胞组比较,^c $P < 0.05$

表 2 各组大鼠心脏结构及功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVPWTd(mm)	LVPWTs(mm)	LVEF(%)	LVFS(%)
假手术组	10	7.2±0.8	4.3±0.5	1.4±0.3	2.2±0.6	71.7±6.8	43.7±5.2
模型组	10	8.3±1.0 ^a	6.3±0.7 ^a	2.2±0.5 ^a	2.9±0.4 ^a	43.4±5.0 ^a	22.5±4.3 ^a
干细胞组	12	7.9±0.7 ^a	6.1±0.9 ^a	1.8±0.4 ^a	2.8±0.5 ^a	61.2±7.1 ^{ab}	31.2±4.7 ^{ab}
运动组	11	8.5±1.1 ^a	6.5±1.2 ^a	2.0±0.6 ^a	3.3±0.7 ^a	57.9±7.5 ^{ab}	34.6±5.8 ^{ab}
观察组	12	8.1±1.5 ^a	5.9±1.4 ^a	1.9±0.5 ^a	3.1±0.6 ^a	62.2±6.8 ^{ab}	33.9±6.0 ^{ab}

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$

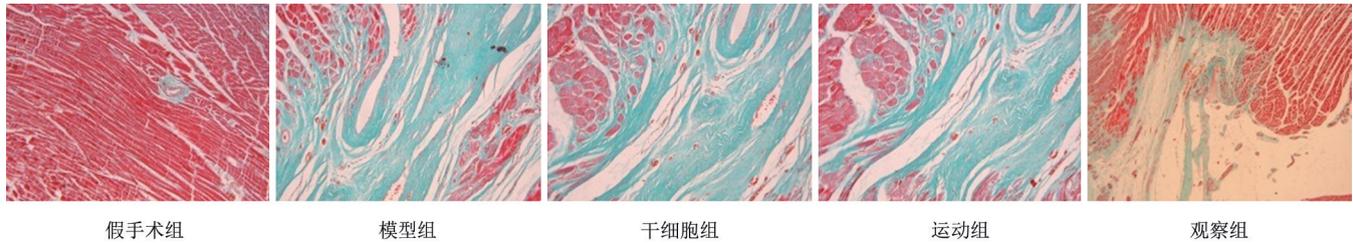


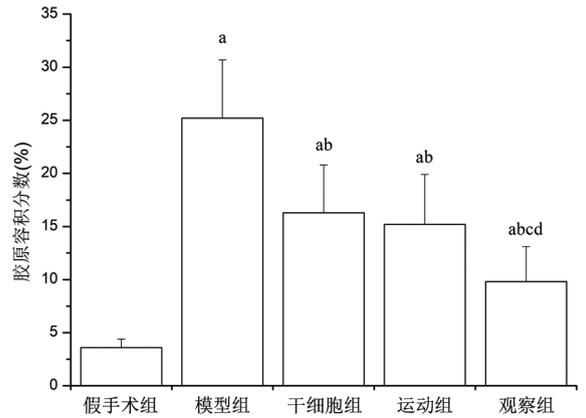
图 1 各组大鼠心肌 Masson 染色结果比较($\times 400$)

三、各组大鼠心肌胶原含量比较

各组大鼠心肌 Masson 染色结果详见图 1,可见心肌细胞呈红色,胶原纤维呈蓝色。各组大鼠心肌胶原容积分数结果详见图 2,可见假手术组大鼠心肌胶原含量极少,模型组大鼠心肌胶原含量明显增多($P<0.05$),干细胞组及运动组大鼠心肌胶原含量均较模型组显著减少($P<0.05$),观察组心肌胶原含量亦较干细胞组及运动组进一步降低($P<0.05$)。

四、各组大鼠心肌胚胎基因及收缩蛋白 mRNA 表达比较

与假手术组比较,模型组大鼠心肌 BNP 及 β -MHC mRNA 表达均显著升高($P<0.05$), α -MHC mRNA 表达和 α -MHC/ β -MHC 比值均显著降低($P<0.05$);与模型组比较,干细胞组上述指标变化均无统计学意义($P>0.05$),运动组和观察组 BNP 及 β -MHC mRNA 表达均显著降低($P<0.05$), α -MHC mRNA 表达及 α -MHC/ β -MHC 比值均显著增加($P<0.05$);与干细胞组比较,观察组 BNP 和 β -MHC mRNA 表达均显著降低($P<0.05$), α -MHC mRNA 表达和 α -MHC/ β -MHC 比值均显著增加($P<0.05$)。具体数据见表 3。



注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与干细胞组比较,^c $P<0.05$;与运动组比较,^d $P<0.05$

图 2 各组大鼠心肌胶原含量比较

讨 论

本研究显示,模型组大鼠左心室功能受损,表现为 LVFS 和 LVEF 降低,主要是由于心肌收缩组织丢失以及随后心脏重塑过程中胶原过度沉积(心肌纤维化)造成,最终导致心脏硬度增加、心脏顺应性降低、电活

表 3 各组大鼠心肌胚胎基因及收缩蛋白 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	BNP	α -MHC	β -MHC	α -MHC/ β -MHC 比值
假手术组	10	1.00±0.21	1.00±0.25	1.00±0.17	1.00±0.26
模型组	10	2.75±0.47 ^a	0.35±0.08 ^a	3.65±1.07 ^a	0.10±0.02 ^a
干细胞组	12	2.46±0.52 ^a	0.46±0.09 ^a	3.43±0.89 ^a	0.12±0.03 ^a
运动组	11	1.86±0.43 ^{ab}	0.83±0.13 ^{ab}	1.96±0.70 ^{ab}	0.44±0.05 ^{ab}
观察组	12	1.55±0.39 ^{abc}	0.90±0.15 ^{bc}	1.73±0.76 ^{abc}	0.50±0.08 ^{abc}

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与干细胞组比较,^c $P<0.05$

动异常,进而减弱心脏舒缩功能^[6];此外还发现模型组大鼠心脏胚胎基因被重新激活,BNP 和 β -MHC 表达均显著上调, α -MHC/ β -MHC 比值明显下降,造成心脏表型由成熟的“收缩状态”向“胚胎型合成状态”转变,导致心功能降低^[7]。

针对急性心肌梗死的理想治疗手段是促使心肌细胞再生,但在临床实践中目前仍存在一系列困难。间充质干细胞是一类全能成体干细胞,具有多向分化潜能、造血支持、免疫调控和自我复制等特点。在体内或体外特定诱导条件下,可分化为脂肪、骨、肌肉、肌腱、韧带、神经、肝、心肌、内皮等多种组织细胞,经连续传代培养或冷冻保存后仍具有多向分化潜能,且免疫原性低,不易引起免疫排斥反应,因此是细胞替代疗法的理想细胞来源之一^[3]。本研究中心干细胞组大鼠 LVEF 及 LVES 均较模型组明显升高,提示干细胞治疗能有效改善心肌梗死大鼠心功能,并且还发现干细胞治疗能减少心脏胶原沉积、改善心肌纤维化,其作用机制与上调基质金属蛋白酶表达、抑制心脏成纤维细胞增殖、减少 I 型和 III 型胶原含量有关^[8-9]。胶原减少有利于纠正心动周期过程中异常的心肌收缩力分布、提高心室壁顺应性及改善心肌电活动,进而增强心脏舒缩功能^[10]。相关研究证实,干细胞通过释放生长因子及细胞因子促进心肌细胞存活、抑制细胞凋亡和坏死,同时还能改善血管生成及促进细胞外基质重塑^[11-12]。尽管干细胞疗法对心脏组织具有保护效应,但本研究中干细胞组大鼠运动能力并未明显提高,表明干细胞疗法对心脏的益处还不足以影响运动功能,也可能是运动能力更依赖于外周骨骼肌适应而非心脏适应。

近年来研究发现^[4],运动干预能动员心肌固有干细胞的分裂、增殖,从而改善心肌梗死患者心脏功能。本研究显示,经干预后运动组大鼠表现出运动能力提高、安静时心率降低;此外有氧运动还能改善心肌梗死大鼠的心功能,其作用机制可能与增强心肌细胞收缩能力、上调钙调节蛋白含量(或活性)以及提高肌丝对 Ca^{2+} 的敏感性有关^[13]。本研究还发现有氧运动能减少心肌胶原沉积及改善心肌纤维化。Xu 等^[14]证实,大鼠于心梗死 1 周后介入有氧运动,可下调基质金属蛋白酶抑制物表达,提高基质金属蛋白酶活性,后者具有强烈的细胞外基质分解作用,这可能是本研究中运动组大鼠心肌胶原降解的主要原因。尽管该组大鼠心脏结构未发生显著变化,但心肌纤维化减轻有助于改善心脏顺应性并恢复心功能。此外 Choi 等^[15]研究还发现,有氧运动可通过减少心肌胶原交联,改善由增龄因素诱发的心脏舒张障碍,推测有氧运动对心肌胶原网络的生化组成及空间结构均具有积极作用。值得注意的是,与单纯干细胞治疗不同,有氧运动还能下调

心肌组织胚胎基因 BNP 及 β -MHC 表达。正常情况下 BNP 主要在心室肌中表达,心脏重塑过程中左心室充盈压升高能刺激心肌释放 BNP,且升高幅度与心功能下降程度密切相关^[16]。MHC 包括 α -MHC 和 β -MHC 两种同工型,与 β -MHC 相比,由 α -MHC 表达的蛋白产物其 ATP 酶活性较高(约是 β -MHC 的 6 倍),能促使肌纤维收缩速度加快、能量利用率提高。当心力衰竭时机体 β -MHC 明显升高、 α -MHC 明显下降,导致 α -MHC/ β -MHC 比值降低,能减弱肌纤维收缩及心肌收缩力,导致心功能下降^[17]。本研究运动组大鼠心肌 BNP 及 β -MHC 含量下降、 α -MHC/ β -MHC 比值升高可能是该组大鼠心功能改善的重要原因。

本研究观察组大鼠经有氧运动及干细胞治疗联合干预后,发现其心功能改善情况与单一疗法组(如干细胞组、运动组)类似,但左心室重塑进程被进一步抑制;并且该组大鼠心肌胶原含量较模型组、干细胞组及运动组均显著降低,胚胎基因表达也显示出更积极变化,即单纯干细胞治疗无法改变心肌胚胎基因表达,而联合疗法能下调心肌 BNP 及 β -MHC 表达,提高 α -MHC/ β -MHC 比值。上述变化导致观察组大鼠运动能力较干细胞组明显改善。

综上所述,单独应用干细胞疗法或运动疗法均可抑制心肌梗死大鼠左心室重塑,两者联用具有协同作用,能进一步减少心肌胶原沉积,抑制胚胎基因过度表达,改善大鼠运动能力,为有氧运动联合干细胞疗法治疗心肌梗死患者提供了有效性证据。

参 考 文 献

- [1] Jenca D, Melenovsky V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors [J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1): 222-237. DOI: 10.1002/ehf2.13144.
- [2] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction [J]. Lancet, 2017, 389(10065): 197-210. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30677-30678.
- [3] Parizadeh SM, Jafarzadeh ER, Ghandehari M, et al. Stem cell therapy: a novel approach for myocardial infarction [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 16904-16912. DOI: 10.1002/jcp.28381.
- [4] 鄧季妍. 不同强度间歇有氧运动在急性冠脉综合征患者心脏康复中的疗效对比观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(8): 724-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.08.013.
- [5] 黄红梅, 胡宗祥, 刘昭强, 等. 长期高强度间歇训练加重自发性高血压大鼠心肌纤维化 [J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39(8): 615-625. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2020.08.005.
- [6] Curley D, Lavin PB, Shah AM, et al. Molecular imaging of cardiac remodelling after myocardial infarction [J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(2): 10-19. DOI: 10.1007/s00395-00018-0668-z.
- [7] Dirx E, da Costa Martins PA, De Windt LJ. Regulation of fetal gene expression in heart failure [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(12): 2414-2424. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.07.023.

- [8] Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets[J]. *Transl Res*, 2019, 209: 121-137. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.03.001.
- [9] Jin L, Zhang J, Deng Z, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 122-130. DOI: 10.1186/s13287-13020-01633-7.
- [10] Lopez B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7): 479-498. DOI: 10.1038/s41569-41020-00504-1.
- [11] Xiong YY, Gong ZT, Tang RJ, et al. The pivotal roles of exosomes derived from endogenous immune cells and exogenous stem cells in myocardial repair after acute myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1046-1058. DOI: 10.7150/thno.53326.
- [12] Tonelli FM, Santos AK, Gomes DA, et al. Stem cells and calcium signaling[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 740: 891-916. DOI: 10.1007/978-994-007-2888-2-40.
- [13] Moraes-Silva IC, Rodrigues B, Coelho-Junior HJ, et al. Myocardial infarction and exercise training: evidence from basic science[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 999: 139-153. DOI: 10.1007/978-981-10-4307-9-9.
- [14] Xu X, Wan W, Powers AS, et al. Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(1): 114-122. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.10.004.
- [15] 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.
- [16] Nishikimi T, Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(4): 269-274. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.05.003.
- [17] Fang J, Li Y, Zhou K, et al. Antithetical regulation of α -myosin heavy chain between fetal and adult heart failure through shuttling of HDAC5 regulating YY-1 function[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2015, 15(2): 147-156. DOI: 10.1007/s12012-12014-9277-8.

(修回日期:2023-02-20)

(本文编辑:易浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华物理医学与康复杂志》论文中图和表的基本要求

1、图的基本要求

(1) 图应主题明确,具有进一步说明和补充文字的功能,可用于强调事物的性状或参数变化的总体趋势,或者提供实证。图的内容不要与正文文字、表格内容重复。图的性质应与资料性质匹配。

(2) 图应有“自明性”,即只看图、图题、图文或图例,不阅读正文就可理解图意。为保持图的自明性,图中使用的缩略语应有注释,且图中的量、单位、符号、缩略语等需与正文一致。

(3) 图随文排时,一般排印在相应正文段落之后,即先见文字后见图。

(4) 中文版期刊图题、图例及图内其他文字说明应该使用中文,也可以中、英文对照,但不宜仅使用英文。

2、几种常见类型的图

(1) 数字图:显示部分轮廓清晰,层次分明,反差适中,无杂乱背景;人体照片只需显示必要部位;颜面或全身照片,若不需显示眼或阴部的则需加以遮挡。文稿中的数字图像按序连续编码随文,先见文字后见图。按照图的数量按序连续编码,在图的下面要有图题、图文;组织病理图中应有标物尺,染色方法、放大倍数;图中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文一致,为保持图的自明性,缩略语应有注释。稿件采用后须提供数据图的 TIF 格式文件,其分辨率应在 300 dpi 或以上,总像素要在 150 万像素或以上,去除图中所有字符,图中标识另纸标注;森林图另附 word 文档,图中重点标目词宜用中文表述。

(2) 曲线图:图的大小、比例适中,线条均匀,主辅线分明,高度与宽度之比一般为 5:7;纵横标目的量和单位符号齐全,置于纵横坐标轴的外侧居中排列。

(3) 条图:各直条宽度以及各条之间的间隙相等,间隙宽度为直条宽度的 1/2,或与之相等;条图指标数量的尺度必须从“0”开始,等距,不能折断;复式条图一组包括 2 个及以上的直条,应使用图例予以说明;同组直条间不留空隙,各组内直条排列顺序一致。

(4) 半对数图:纵坐标没有“0”点,起点可视情况确定;各单元间距离相同,同一单元内不等距。

(5) 点图:点图的横坐标为自变量,纵坐标为因变量,其纵横轴尺度的起点可不从“0”开始,视情况确定。

3、表的基本要求

(1) 按照统计学制表原则设计,力求结构简洁,采用三线表。

(2) 表在正文中依次按序编码,先见文字后见表。

(3) 表纵横标目间为主谓关系,主语在表的左侧,谓语在表的右侧。

(4) 表中不设“备注”,需要释义的可在表中相关处注释符号,如:a、b、c……。

(5) 各栏参数的单位相同,可在表的表题之后的括弧内,参数单位不同在各栏的标目词之后的括弧内。

(6) 表中的量、单位、符号、缩略语必须与正文一致,缩略语应在表下注释。