·基础研究·

有氧运动对自发性高血压大鼠心肌内皮型一氧化氮合酶解耦联的影响

寇冠[1] 万震[2] 刘晓哲[3] 牛晓阳[3]
[1]郑州航空工业管理学院,体育与健康促进研究中心,郑州 450046;[2]河南省人民医院检验科,郑州 430003;[3]郑州大学第五附属医院,郑州 450001
通信作者:万震,Email:wanzhen2006@126.com

【摘要】 **目的** 观察规律有氧运动对自发性高血压大鼠(SHR)心脏重塑的影响,并探讨内皮型一氧化氮合酶(eNOS)解耦联在其间的作用机制。**方法** 采用随机数字表法将 30 只 6 周龄健康雄性 SHR 大鼠分为安静组和运动组,每组 15 只;同时选取 10 只鼠龄、性别相匹配的 Wistar-Kyoto 大鼠纳入正常对照组。将正常对照组和安静组大鼠置于鼠笼内安静饲养,运动组大鼠则给予 8 周中等强度跑台运动干预,每周运动 5 次。于末次训练结束 48 h 后采用超声心动图设备检测各组大鼠心脏结构及功能,分别对其心肌组织进行麦胚凝集素和天狼星红染色,观察病理学改变并获取心肌细胞横截面积(CSA)及间质胶原容积分数(CVF),采用 TUNEL 染色法检测心肌细胞凋亡率,采用高效液相色谱法测定心肌四氢生物喋呤(BH4)含量,采用 Western blot 法检测心肌组织 eNOS 总蛋白、eNOS 二聚体及单体蛋白表达量。**结果** 与正常对照组比较,安静组左心室壁厚度(LVWT)、心肌 CSA 和 CVF 升高($P<0.05$),左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心室射血分数(LVEF)降低,心肌细胞凋亡率增加($P<0.05$),eNOS 单体上调($P<0.05$),eNOS 二聚体、eNOS 二聚体/单体比值以及心肌 BH4 含量下降($P<0.05$);与安静组比较,运动组心肌 CVF 降低($P<0.05$),LVEDD 和 LVEF 升高($P<0.05$),心肌细胞凋亡率下降($P<0.05$),eNOS 单体下调($P<0.05$),eNOS 二聚体、eNOS 二聚体/单体比值以及心肌 BH4 含量增加($P<0.05$),LVWT 和 CSA 组间均无显著差异($P>0.05$)。3 组大鼠 eNOS 总蛋白含量组间均无明显差异($P>0.05$)。**结论** 规律有氧运动可能通过调控 eNOS 解耦联改善 SHR 大鼠心脏重塑。

【关键词】 有氧运动; 高血压; 心脏重塑; 内皮型一氧化氮合酶; 解耦联
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.03.001

The effects of aerobic exercise on endothelial nitric oxide synthase uncoupling in the myocardium of spontaneously hypertensive rats

Kou Guan[1], Wan Zhen[2], Liu Xiaozhe[3], Niu Xiaoyang[3]
[1]Research Center for Physical Education and Health Promotion Zhengzhou University of Aeronautics Zhengzhou Henan Province, Zhengzhou 450046, China; [2]Department of clinical laboratory, the Henan provincial people's hospital, Zhengzhou 430003, China; [3]The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China
Corresponding author: Wan Zhen, Email: wanzhen2006@126.com

【**Abstract**】 **Objective** To observe any effect of regular aerobic exercise on cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats (SHR) and explore the mechanism of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) uncoupling. **Methods** Thirty 6-week-old healthy male SHR were divided into a sedentary group and an exercise group, each of 15. Another ten age- and sex-matched Wistar-Kyoto rats were set as a normal control group. The animals in the normal control and sedentary groups were fed quietly in their cages, and those in the exercise group performed moderate intensity treadmill exercise for 8 weeks (5 times per week). Forty-eight hours after the last training, echocardiography was applied to document cardiac structure and function in both groups. Wheat germ agglutinin staining and Picrosirius Red staining were used to obtain the cardiomyocyte cross sectional areas (CSAs) and interstitial collagen volume fractions (CVFs) of all of the mice. The rates of cardiomyocyte apoptosis were measured using TUNEL staining, and myocardial tetrahydrobiopterin (BH4) content was measured using high-performance liquid chromatography. Total eNOS, eNOS dimer and eNOS monomer protein expression in the myocardia were detected using western blotting. **Results** Compared with the normal control group, the left ventricular wall thickness (LVWT), myocardial CSA, CVF, apoptosis of cardiomyocytes and eNOS monomer levels were significantly higher in the sedentary group, on average. But the end-diastolic diameter (LVEDD) and ejection fraction (LVEF) of the

left ventricle and the levels of eNOS dimer and myocardial BH4 and the eNOS dimer/monomer ratio tended to be lower. Comparing the exercise group with the sedentary group, the average LVEDD, LVEF, eNOS dimer, eNOS dimer/monomer ratio and myocardial BH4 content were significantly higher in the exercise group, but the myocardial CVF, cardiomyocyte apoptosis and eNOS monomer levels were significantly lower. LVWT and CSA were not significantly different. There were no significant differences in the total eNOS protein levels among the three groups. **Conclusion** Regular aerobic exercise might improve cardiac remodeling in cases of spontaneous hypertension regulating eNOS uncoupling, at least in rats.

【**Key words**】 Aerobic exercise; Hypertension; Cardiac remodeling; Endothelium; Nitric oxide synthase

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.03.001

原发性高血压是临床上最常见的心血管疾病之一。伴随着高血压病程进展,机体会逐渐出现靶器官(如心脏、大脑、血管和肾脏等)损伤,其心血管事件发生率及死亡率亦随之增加[1]。高血压对于心脏形态、结构及功能的影响尤为显著,包括促进心脏肥大、心肌纤维化、细胞凋亡等(也称为心脏重塑),继而出现心功能不全或心律失常[2]。相关研究发现[3],一氧化氮(nitric oxide,NO)在心血管保护方面具有重要作用,其生物活性受损是高血压发生、发展的重要机制之一,如高血压患者体内由 NO 介导的血管舒张功能明显减弱。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)通常在血管内皮细胞中稳定表达,于二聚体状态下将左旋精氨酸转化为 NO[4]。高血压患者体内由于活性氧增多,促使 eNOS 解离为单体,此时生成大量超氧阴离子并进一步加重氧化应激反应,加速高血压病情进展[5],而抑制 eNOS 解耦联可能是治疗高血压的新靶点之一。

控制血压并抑制心脏重塑有助于降低心血管风险、改善预后。目前,运动疗法仍是高血压患者重要的非药物干预手段[6]。相关研究证实[7],长期规律有氧运动在降低静息血压水平同时,对心脏形态、结构及功能亦具有积极作用,但关于有氧运动改善心脏重塑的机制尚未明确。由于 eNOS 解耦联参与了高血压的形成及发展过程,故推测有氧运动的心脏保护效应可能与调控 eNOS 代谢有关。基于此,本研究拟观察 8 周有氧运动对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHR)心脏重塑的影响,并探讨 eNOS 解耦联在其间的作用机制,为制订高血压患者科学运动处方提供理论依据及干预靶点。

材料与方法

一、实验动物与分组

选取 30 只 6 周龄健康雄性 SHR 大鼠,均购于北京维通利华实验动物中心,采用随机数字表法将其分为安静组(SHR sedentary,SHR-Sed)和运动组(SHR exercise,SHR-Ex),每组 15 只大鼠;同时选取 10 只鼠龄、性别相匹配的 Wistar-Kyoto 大鼠纳入正常对照组。上述各组大鼠均于无特定病原体级(specefic pathogen free,SPF)环境中饲养,湿度 50%~60%,温度 22±2℃,12 h/12 h 明暗周期交替,期间大鼠均自由摄食、饮水。正常对照组和安静组大鼠均置于鼠笼内安静饲养,运动组大鼠则给予 8 周跑台运动训练。在整个实验过程中由于拒跑、意外死亡等原因,安静组、运动组分别剔除 2 只、4 只大鼠,最终正常对照组、安静组及运动组样本量分别为 10 只、13 只和 11 只。

二、运动训练方案

大鼠经适应环境 1 周后,先进行 3 d 适应性训练,该阶段训练方案如下:跑台速度 5~10 m/min,坡度 0°,每天训练 10~15 min。随后开始正式训练,设置跑台速度为 15 m/min、坡度 5°(其运动强度相当于 65% 最大摄氧量水平[8]),每天训练 60 min,每周训练 5 次,连续训练 8 周。

三、心脏结构及功能检测

于末次训练结束 48 h 后(以减小急性运动的影响)采用 0.3% 戊巴比妥钠溶液按 35 mg/kg 体重标准腹腔注射麻醉大鼠,随后将其仰卧位固定,选用加拿大产 Vevo770 型小动物超声图成像系统取胸骨旁左室短轴切面检测大鼠心脏结构及功能,具体检测指标包括左心室舒张末期直径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)、左心室收缩末期直径(left ventricular end-systolic diameter,LVESD)、左心室壁厚度(left ventricular wall thickness,LVWT)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。

四、标本取材

待超声检测结束后采用腹腔注射过量戊巴比妥钠方式处死大鼠,取出心脏并分离左心室。在左心室最大横径处横切将其分为两部分,一部分用于病理组织学观察及细胞凋亡检测,另一部分用锡纸包裹投入液氮后并迅速转移至-80 ℃低温冰箱中冻存待测。

五、组织染色及病理学观察

将各组大鼠心脏组织用 4% 多聚甲醛固定 24 h,脱水后石蜡包埋并制成 5 μm 厚切片。切片经脱蜡处

理后分别行麦胚凝集素染色和天狼星红染色，再置于日本产奥林巴斯 IX71 型荧光显微镜下观察心肌组织病理学改变，并选取 10 个典型视野采用美国 Image Pro Plus 6.0 版图像分析软件进行处理，分别获取细胞横截面积（cell sectional area，CSA）及胶原容积分数（collagen volume fraction，CVF）数据，其中 CVF=（胶原面积/所测视野面积）×100%，该指标代表心肌纤维化指数。

六、心肌细胞凋亡检测

采用末端脱氧核苷酸转移酶介导的缺口末端标记法（terminal-deoxynucleoitidyl transferase mediated nick end labeling，TUNEL）检测心肌细胞凋亡率。将各组大鼠心肌石蜡切片脱蜡处理，滴加蛋白酶 K，在 37 ℃环境下孵育 20 min，经磷酸盐缓冲液（phosphate buffered solution，PBS）洗涤后，采用瑞士罗氏公司产 ApopTag 试剂盒进行 TUNEL 染色，再置于日本产奥林巴斯 IX71 型荧光显微镜下观察、拍照。TUNEL 阳性细胞数量与总细胞数量的比值即为心肌细胞凋亡率。

七、心肌四氢生物喋呤含量测定

利用高效液相色谱法（high performance liquid chromatography，HPLC）测定心肌四氢生物喋呤（tetrahydrobiopterin，BH4）含量。将各组大鼠心肌组织匀浆后离心（4 ℃，15000 rpm）15 min，取 20 μL 上清液置入 HPLC 仪器中测定 BH4 含量，色谱柱为 Synergi Polar-RP（4 μm，80A，250 mm×4.6 mm），流速为 0.5 ml/min，整个移液过程均在冰面上完成。

八、蛋白表达量检测

采用 Western blot 法检测心肌蛋白表达量。将各组大鼠心肌匀浆后离心（4 ℃，12000 rpm）弃上清，采用考马斯亮蓝法测定总蛋白浓度。取 50 μg 蛋白经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺（sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE）凝胶分离后转移至聚偏氟乙烯（poly vinylidene fluoride，PVDF）膜上。一抗（包括 eNOS 总蛋白、eNOS 二聚体和 eNOS 单体）4 ℃静置孵育过夜，二抗（辣根过氧化物酶标记的 IgG）37 ℃孵育 2 h。经充分洗涤后采用电化学发光液（electrochemiluminescence，ECL）进行发光成像，利用 DD70/VD80 型凝胶成像系统（德国 Biostep 公司）拍摄、扫描各条带并获得光密度值。本研究以 β-tubulin 为内参蛋白，将目的蛋白与 β-tubulin 的光密度比值作为该蛋白含量，各组以目的蛋白含量与正常对照组的比值作为该蛋白相对表达量。

九、统计学分析

本研究采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析，符合正态分布且方差齐性的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较选用单因素方差分析，多重比较选用最小显著差异法（least-significant difference，LSD），$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结　果

一、各组大鼠心脏结构及功能比较

与正常对照组比较，安静组 LVWT 明显升高（$P<0.05$），LVEDD 和 LVEF 则显著降低（$P<0.05$），运动组 LVWT 亦明显升高（$P<0.05$）；与安静组比较，运动组 LVEDD 和 LVEF 均显著增加（$P<0.05$），LVWT 则无显著差异（$P>0.05$）。具体数据见表 1。

二、各组大鼠心肌病理形态学比较

通过心肌麦胚凝集素染色发现，正常对照组大鼠心肌细胞膜呈绿色，胞核呈紫色。与正常对照组比较，安静组、运动组心肌细胞肿胀、肥大，CSA 均明显增加（$P<0.05$）；与安静组比较，运动组心肌肥大程度及 CSA 均无显著差异（$P>0.05$）。具体情况见图 1、表 2。

通过心肌天狼星红染色发现，正常对照组心肌组织几乎无胶原纤维（胶原纤维染色呈红色）。与正常对照组比较，安静组心肌胶原沉积明显增多，CVF 显著升高（$P<0.05$），运动组心肌胶原纤维稍有增多，CVF 亦明显升高（$P<0.05$）；与安静组比较，运动组心肌胶原沉积明显减轻，CVF 亦显著降低（$P<0.05$）。具体情况见图 2、表 2。

三、各组大鼠心肌细胞凋亡率比较

TUNEL 染色结果显示，阳性染色为棕褐色，代表凋亡细胞。与正常对照组比较，安静组大鼠心肌细胞凋亡率明显增加（$P<0.05$），运动组则无显著差异（$P>0.05$）；与安静组比较，运动组大鼠心肌细胞凋亡率明显降低（$P<0.05$）。各组大鼠心肌细胞 TUNEL 染色情况见图 3，细胞凋亡率见图 4。

表 1　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）	LVWT（mm）	LVEF（%）
正常对照组	10	7.36±1.21	3.91±0.87	1.76±0.38	85.6±9.7
安静组	13	6.04±1.06[a]	3.86±0.98	2.18±0.43[a]	70.1±10.8[a]
运动组	11	7.21±1.35[b]	3.69±0.77	2.37±0.50[a]	87.2±11.3[b]

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

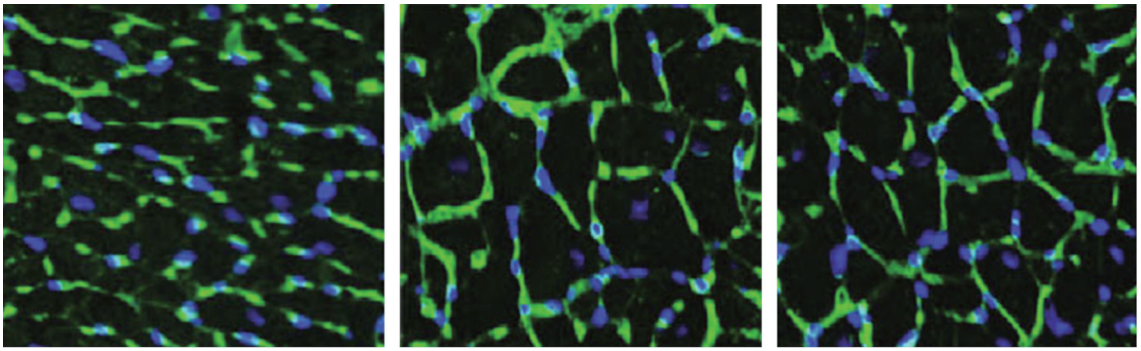


图 1　各组大鼠心肌病理形态学比较(麦胚凝集素染色,×400)

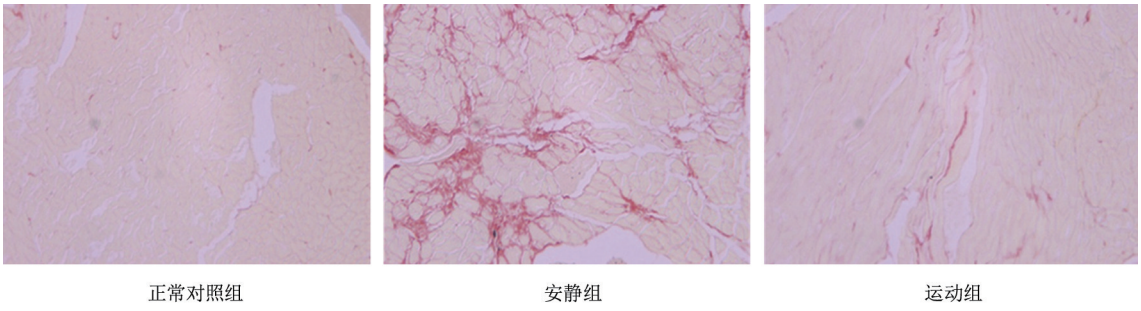


图 2　各组大鼠心肌病理形态学比较(天狼星红染色,×400)

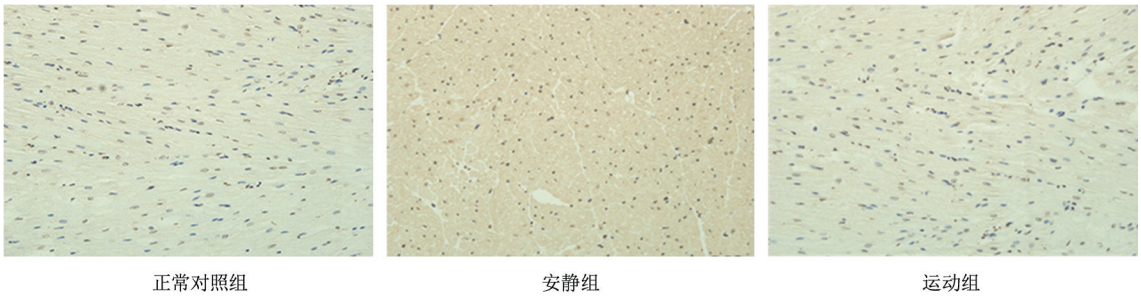


图 3　各组大鼠心肌细胞凋亡情况比较(TUNEL 染色,×400)

表 2　各组大鼠心肌 CSA 及 CVF 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	CSA(mm^2)	CVF(%)
正常对照组	10	326.7±98.5	2.10±0.49
安静组	13	498.8±132.1[a]	18.11±3.52[a]
运动组	11	476.5±112.3[a]	4.91±1.02[ab]

注:与正常对照组比较,[a]P<0.05;与安静组比较,[b]P<0.05

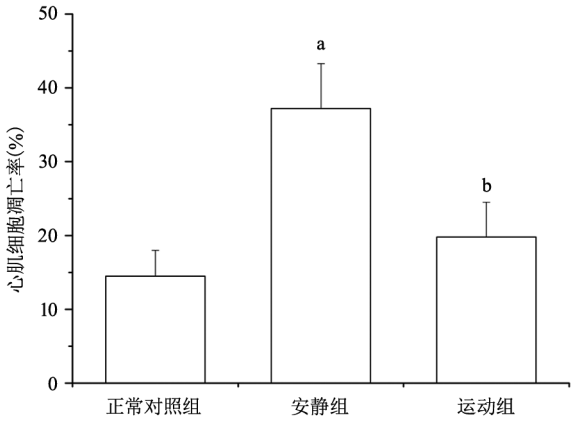
四、各组大鼠 eNOS 蛋白表达量及心肌 BH4 含量比较

各组大鼠 eNOS 电泳图详见图 5,eNOS 蛋白表达量及心肌 BH4 含量对比详见表 3。与正常对照组比较,安静组 eNOS 单体表达量明显上调(P<0.05),eNOS 二聚体、eNOS 二聚体/单体比值及心肌 BH4 含量均显著降低(P<0.05),运动组 BH4 含量亦明显降低(P<0.05);与安静组比较,运动组 eNOS 单体表达量明显下调(P<0.05),eNOS 二聚体、eNOS 二聚体/单体比值及心肌 BH4 含量均显著增加(P<0.05)。各组大鼠 eNOS 总蛋白表达量组间差异均无统计学意义(P>0.05)。

表 3　各组大鼠 eNOS 蛋白表达量及心肌 BH4 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	eNOS 二聚体	eNOS 单体	eNOS 二聚体/单体比值	eNOS 总蛋白	BH4 含量(pmol/g 蛋白)
正常对照组	10	1.00±0.29	1.00±0.26	1.00±0.32	1.00±0.28	120.2±32.5
安静组	13	0.67±0.13[a]	3.18±1.07[a]	0.20±0.08[a]	1.08±0.35	51.2±20.7[a]
运动组	11	0.96±0.23[b]	0.92±0.20[b]	1.06±0.29[b]	0.97±0.22	106.2±43.3[ab]

注:与正常对照组比较,[a]P<0.05;与安静组比较,[b]P<0.05



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

图 4　各组大鼠心肌细胞凋亡率比较

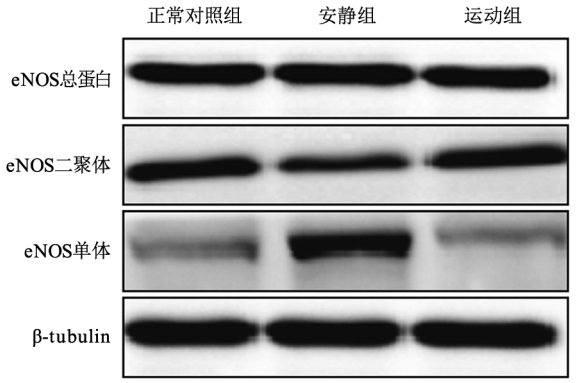


图 5　各组大鼠 eNOS 电泳图对比

讨　论

自发性高血压大鼠血压升高是由多基因遗传决定的，与人类高血压病十分类似，是研究高血压病发病机制及评价各种干预手段疗效较为理想的动物模型之一。本研究发现，8 周跑台运动干预能减轻高血压大鼠心肌纤维化及细胞凋亡，促使心脏由病理性肥大向生理性肥大转变，有助于增强心功能；此外经过训练的大鼠虽然 eNOS 总蛋白水平无显著变化，但 eNOS 单体下调，eNOS 二聚体、eNOS 二聚体/单体比值以及心肌 BH4 含量均显著增加，提示长期规律有氧运动可能通过调控 eNOS 解耦联抑制高血压心脏重塑。

心脏重塑是高血压患者的基本病理特征，包括心肌肥大、心肌纤维化、细胞凋亡等[2]。本研究安静组大鼠 LVWT、心肌 CSA、CVF、心肌细胞凋亡率等均较正常对照组明显升高，LVEDD 和 LVEF 均较正常对照组显著降低，与多项以 SHR 为动物模型的研究结果一致[9-11]，提示高血压大鼠发生心脏重塑，表现为病理性心脏肥大（即向心性肥大）、心肌纤维化以及细胞凋亡等，最终导致心功能降低。运动组大鼠经 8 周跑台训练后，其心肌 CVF 及细胞凋亡率均较安静组明显降低，提示运动干预能缓解心肌纤维化并抑制细胞凋亡。值得注意的是，干预后运动组、安静组其 LVWT 及 CSA 组间差异仍无统计学意义，提示运动干预对高血压所致心脏肥大并无明显改善作用。运动组干预后其 LVEDD 及 LVEF 均较安静组明显升高，提示其心室腔扩张、心功能增强，表明规律运动能诱导高血压病理性心脏肥大向生理性心脏肥大转变，促使心脏表型由向心性肥大逐渐向离心性肥大转换，与 Garciarena 等[12]研究结果（以游泳作为运动方式）类似，相关机制可能与有氧运动时心脏前负荷（即容量负荷）增加，回心血量增多，故心肌肌节发生串联性增生，表现为心腔增大，而心室壁厚度则无明显改变[13]。总之长期有氧运动能抑制高血压心脏重塑，同时伴随心脏表型积极转变。

由 eNOS 催化生成的 NO 在心血管系统中具有重要作用，能通过调节血管平滑肌诱导血管舒张，其缺乏将使生物利用度受损，导致血压升高[4-5]，如 eNOS 基因敲除鼠由于生成 NO 的关键酶缺失，会发展为轻到中度高血压[14]，这也提示 eNOS 表达下调和/或功能受损是高血压形成及发展的重要机制之一。在生理状态下，eNOS 呈二聚体并催化精氨酸生成 NO，eNOS 功能受损是指病理状态下 eNOS 解离为单体（即 eNOS 解耦联），此时 eNOS 不能催化合成 NO，而生成大量超氧阴离子[5]。本研究中安静组 eNOS 单体含量较正常对照组上调，eNOS 二聚体、eNOS 二聚体/单体比值及心肌 BH4 含量均较正常对照组下降，而 eNOS 总蛋白水平组间无明显差异，提示高血压能诱导 eNOS 解耦联，但并未影响 eNOS 总量。

相关文献报道[4]，eNOS 解耦联主要与 BH4 供应减少有关，后者是维持 eNOS 二聚体状态以及催化生成 NO 过程中的必需辅因子。高血压状态下机体血管紧张素Ⅱ分泌增加，可促进还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase，NOX）表达上调，进而造成活性氧增多，使 BH4 被大量氧化造成含量降低[15]。此外活性氧及 eNOS 解耦联生成的超氧阴离子与 NO 相互作用，能生成毒性更强的过氧亚硝基阴离子[4]，进一步加剧氧化应激反应，并造成 NO 和 BH4 含量持续减少。本研究中运动组大鼠经 8 周运动干预后，发现其 eNOS 总蛋白含量与安静组无显著差异，表明规律运动对 eNOS 表达量并无影响作用，可能与干预时间较短（仅持续 8 周）有关[16]。另外与安静组比较，运动组 eNOS 单体含量下调，eNOS 二聚体、eNOS 二聚体/单体比值以及 BH4 含量均显著上调，提示运动干预能提升心肌 BH4 含量并促进 eNOS 耦联。相关研究证实[17]，规律运动能抑制氧化应激、提高抗氧化酶活性，从而维持机

体氧化-还原稳态。由于氧化应激是导致 BH4 含量减少及 eNOS 解耦联的主要原因[15],故推测规律性运动可能通过调节氧化-还原稳态,促使 eNOS 耦联及 NO 生物利用度恢复,这也提示通过“再耦联”恢复 eNOS 功能,可能是治疗高血压的新靶点之一。有药理学研究证实[18],补充 BH4 能促进 eNOS 耦联,注射 NOX 抑制剂则可抑制 eNOS 解耦联,进而延缓高血压的发生及进展,但运动干预与上述药物联用的效果目前尚未明确,还需进一步实验探讨。

综上所述,8 周有氧运动能改善 SHR 大鼠高血压心脏重塑,其作用机制可能与抑制 eNOS 解耦联有关;后续研究将进一步探讨运动干预联合抗氧化剂、BH4 等对 eNOS 解耦联的影响,为改进高血压患者康复干预方案提供参考资料。

参 考 文 献

[1] Hinderliter AL, Lin FC, Viera LA, et al. Hypertension-mediated organ damage in masked hypertension[J]. J Hypertens, 2022, 40(4): 811-818. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003084.

[2] Almeida R, Jorge A, Rosa M, et al. Left ventricular remodeling patterns in primary healthcare[J]. Arq Bras Cardiol, 2020, 114(1): 59-65. DOI: 10.36660/abc.20180258.

[3] 邓林华,温玉,张运娇,等.血管内皮功能障碍与高血压关系的研究进展[J].中华高血压杂志,2021,29(10):935-940. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.10.008.

[4] Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function[J]. Eur Heart J, 2012, 33(7): 829-837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.

[5] Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, et al. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(9): 750-764. DOI: 10.1089/ars.2020.8112.

[6] 马娟.高血压管理及应用新进展[J].中华高血压杂志,2022,30(7):622-627. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2022.07.005.

[7] Leggio M, Fusco A, Armeni M, et al. Pulmonary hypertension and exercise training: a synopsis on the more recent evidences[J]. Ann Med, 2018, 50(3): 226-233. DOI: 10.1080/07853890.2018.1432887.

[8] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures[J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1979, 47(6): 1278-1283.

[9] Sun X, Zhou M, Wen G, et al. Paroxetine attenuates cardiac hypertrophy via blocking GRK2 and ADRB1 interaction in hypertension[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(1): e016364. DOI: 10.1161/JAHA.120.016364.

[10] Pagliaro P, Penna C. Hypertension, hypertrophy, and reperfusion injury[J]. J Cardiovasc Med, 2017, 18(3): 131-135. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000435.

[11] 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.

[12] Garciarena CD, Pinilla OA, Nolly MB, et al. Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy[J]. Hypertension, 2009, 53(4): 708-714. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126805.

[13] Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants[J]. Braz J Med Biol Res, 2011, 44(9): 836-847. DOI: 10.1590/s0100-0879x2011007500112.

[14] Huang PL, Huang Z, Mashimo H, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase[J]. Nature, 1995, 377(6546): 239-242. DOI: 10.1038/377239a0.

[15] Dikalova AE, Góngora MC, Harrison DG, et al. Upregulation of Nox1 in vascular smooth muscle leads to impaired endothelium-dependent relaxation via eNOS uncoupling[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(3): H673-679. DOI: 10.1152/ajpheart.00242.2010.

[16] 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.

[17] Korsager LM, Matchkov VV. Hypertension and physical exercise: the role of oxidative stress[J]. Medicina, 2016, 52(1): 19-27. DOI: 10.1016/j.medici.2016.01.005.

[18] Li H, Forstermann U. Pharmacological prevention of eNOS uncoupling[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(22): 3595-3606. DOI: 10.2174/13816128113196660749.

(修回日期:2023-09-02)
(本文编辑:易 浩)