

有氧运动改善心肌梗塞大鼠血流动力学异常和自主神经功能紊乱

刘莹

(信阳师范学院 体育学院, 河南 信阳 464000)

摘要:目的:观察8周有氧运动对心肌梗塞大鼠血流动力学和自主神经功能的影响并探讨其可能机制.方法:27只SD大鼠随机分为假手术组(S组, $n=10$)、心肌梗塞组(M组, $n=9$)和心肌梗塞运动组(ME组, $n=8$),心肌梗塞模型采用冠状动脉结扎术,ME组进行8周跑台训练.末次训练后48h处死动物,分别测定大鼠心脏结构与功能、血流动力学、心率变异性以及心肌神经生长因子(NGF)和酪氨酸羟化酶(TH)基因表达水平.结果:(1)与S组比较,M组大鼠左室扩张、心功能下降,血流动力学异常,心率变异性显示自主神经功能紊乱,心肌NGF和TH mRNA与蛋白表达下调($P<0.05$);(2)与M组比较,ME组心功能增强,血流动力学异常和自主神经功能紊乱得以改善,心肌NGF和TH mRNA与蛋白表达上调($P<0.05$).结论:长期有氧运动可能通过改善血流动力学异常和自主神经功能紊乱抑制心肌梗塞大鼠心脏重塑并提高心功能.

关键词:有氧运动;心肌梗塞;大鼠;自主神经;血流动力学

中图分类号:G804.2

文献标志码:A

心肌梗塞是造成心力衰竭最主要的原因,而血流动力学异常、神经内分泌系统激活、心脏重塑则是心力衰竭发生发展的基本机制^[1].上述因素相互影响、互为因果,神经内分泌系统持续激活导致自主神经功能紊乱,可损害心肌并加剧血流动力学异常;血流动力学异常可激活神经内分泌系统,加重心肌损害与重塑;心肌损害、心脏重塑又导致血流动力学异常加重和神经内分泌系统激活^[2].临床研究显示,中低强度有氧运动已成为改善心力衰竭患者生活质量、提高生存率的重要康复手段^[3],但具体机制知之甚少,且运动康复对自主神经功能的作用鲜有关注,因此本研究利用冠状动脉结扎法造成SD大鼠心肌梗塞模型,观察8周跑台运动对血流动力学和自主神经功能的影响并探讨其可能机制.

1 研究对象和方法

1.1 实验动物

健康雄性SPF级SD大鼠40只,体质量250~300g,由军事医学科学院实验动物中心提供,分笼饲养,自由进食水.

1.2 动物分组与造模

将大鼠随机分为假手术组(S组, $n=10$)、心肌梗塞组(M组, $n=15$)和心肌梗塞运动组(ME组, $n=15$).心肌梗塞模型采用冠状动脉结扎术,方法为:动物腹腔麻醉后胸部备皮,连接小动物呼吸机,在心尖搏动处开胸暴露心脏,0号丝线结扎冠状动脉前降支,心电图示心肌缺血性改变持续30min标志手术成功,迅速放回心脏缝合胸壁.术后连续3天给予青霉素肌注以预防感染.S组动物开胸后只栓线不结扎.

收稿日期:2016-02-23

基金项目:河南省重大科技攻关项目(152102310117)

作者简介(通信作者):刘莹(1968-),女,河南信阳人,信阳师范学院讲师,研究方向为运动人体科学,E-mail:437495487@qq.com.

1.3 运动方案

ME组于造模成功后3w开始进行跑台适应性训练(10~15 m·min⁻¹,坡度为0°,30 min·d⁻¹,共5 d).适应训练结束后进行8w跑台运动,速度为16 m·min⁻¹(50%~60%VO_{2max}),坡度为0°,60 min·d⁻¹,5 d·w⁻¹.S组和M组动物在鼠笼内自由活动.

1.4 心脏结构与功能检测

腹腔麻醉大鼠,取仰卧位固定,用小动物超声影像诊断系统(Vevo 770,加拿大visualsonics公司)进行心脏结构与功能检测.探头(频率为7.0 MHz)置于左胸获取M型超声心动图,测试指标包括左室收缩末期内径(LVESD)、左室壁厚度(LVWT)、左室短轴缩短分数(LVFS)和左室射血分数(LVEF).

1.5 心率变异性检测

心脏超声检测后,用心电传感器记录标准肢体II导联心电信号,持续采样10 min进行短时心率变异性(HRV)频域分析,测试指标包括总功率谱(TP)、低频功率谱(LF)、高频功率谱(HF)以及LF/HF比值.

1.6 血流动力学参数测定

HRV测定后行气管插管,分离右侧颈总动脉,插入连接压力换能器的聚乙烯心导管,通过生物信号处理和分析系统记录血流动力学参数,包括左室收缩期压力(LVSP)、左室舒张末期压力(LVEDP)和左室压力最大上升/下降速率($\pm dp/dt_{max}$).

1.7 动物取材

大鼠称体重(BW)后断头取心脏,称量心脏重量(HW);分离左室,称量左室重量(LVW);分别计算与体重比值为心脏重量指数(HWI)和左室重量指数(LVWI).取左侧肺叶,称量得肺湿重,于干燥箱干燥24 h后称量肺干重,计算肺含水率(LWR)=(肺湿重-肺干重)/肺湿重×100%.切取左室非梗死区心肌用于检测基因表达水平.

1.8 心肌NGF和TH mRNA表达水平检测

心肌组织匀浆后抽提总RNA.引物上下游见表1,逆转录反应获得cDNA,实时荧光定量PCR(7300型荧光定量PCR仪,美国Applied Biosystems公司)测定心肌神经生长因子(NGF)和酪氨酸羟化酶(TH)mRNA表达量.扩增条件:预变性94℃/3 min;94℃/45 s,55℃/30 s,72℃/90 s,共35个循环.以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,计算目的基因的相对表达量.

表1 引物序列设计

基因名称	序列	产物大小/(bp)
NGF	上游 5'- CCTGCCAGAGTCCTTTTCTG-3'	159
	下游 5'- GGTTCAGGCCACAAAGTGTT-3'	
TH	上游 5'- CAGGGCTGCTGTCTTCCTAC-3'	233
	下游 5'- GTCAATGGCCAGTGTGTACG-3'	
GAPDH	上游 5'- AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3'	207
	下游 5'- CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'	

1.9 心肌NGF和TH蛋白表达水平检测

心肌组织匀浆后用BCA法测定总蛋白浓度.蛋白样品经15% SDS-PAGE分离后转移至PVDF膜上.一抗4℃孵育过夜,二抗室温孵育2 h.用ECL反应液做发光底物,在暗室用X线片曝光、显影、定影后对目的蛋白进行光密度分析,以GAPDH为内参,计算目的蛋白的相对表达量.

1.10 统计学处理

使用SPSS 15.0 for windows统计软件包对数据进行统计学分析.所有数据以“平均数±标准差”表示.组间比较使用单因素方差分析,多重比较使用LSD检验.显著性水平定为 $P<0.05$.

2 结果

2.1 样本量

造模过程中,M组死亡1只、造模失败2只,ME组造模失败2只;术后4周内,M组和ME组各死亡

1只;运动干预期间内,M组死亡2只,ME组死亡4只.最终纳入统计的样本量分别为S组($n=10$)、M组($n=9$)、ME组($n=8$).

2.2 体重与心脏指数

与S组比较,M组HW,HWI,LVW,LVWI和LWR升高($P<0.05$);与M组比较,ME组LWR降低($P<0.05$).见表2.

表2 体重与心脏指数

	S组($n=10$)	M组($n=9$)	ME组($n=8$)
BW/g	454±27	424±38	437±43
HW/g	1.41±0.26	2.25±0.38**	2.43±0.37**
HWI/(mg·g ⁻¹)	3.13±0.72	5.40±1.19**	5.61±0.99**
LVW/g	0.85±0.10	1.78±0.25**	1.98±0.30**
LVWI/(mg·g ⁻¹)	1.88±0.22	4.24±0.80**	4.56±0.71**
LWR/%	5.09±0.74	8.50±1.34**	5.86±0.70**

注:** $P<0.05$,与S组比较;## $P<0.05$,与M组比较(下同)

2.3 左室结构与功能

与S组比较,M组LVFS,LVEF和LVEDD降低($P<0.05$),LVWT升高($P<0.05$).与M组比较,ME组LVFS,LVEF和LVEDD升高($P<0.05$).见表3.

表3 左室结构与功能

	S组($n=10$)	M组($n=9$)	ME组($n=8$)
LVFS/(mm·s ⁻¹)	41.5±3.3	28.5±3.6**	35.6±3.8**##
LVEF/%	56.8±6.2	35.0±4.6**	46.5±5.1**##
LVEDD/mm	7.15±0.81	9.62±0.53**	8.56±0.55**##
LVWT/mm	1.55±0.13	1.92±0.21**	2.11±0.25**

2.4 血流动力学参数

与S组比较,M组LVEDP升高($P<0.05$),LVSP和 $\pm dp/dt_{max}$ 显著性降低($P<0.05$);与M组比较,ME组LVSP和 $\pm dp/dt_{max}$ 显著性升高($P<0.05$),LVEDP显著性降低($P<0.05$).见表4.

表4 血流动力学变化

	S组($n=10$)	M组($n=9$)	ME组($n=8$)
LVS/kPa	18.0±2.6	11.7±2.0**	16.8±1.8##
LVEDP/kPa	0.83±0.17	1.83±0.62**	1.01±0.26##
+dp/dt _{max} /kPa	855±132	511±108**	786±128##
-dp/dt _{max} /kPa	715±108	451±89**	685±113##

2.5 HRV的变化

与S组比较,M组TP和HF_n降低,LF_n和LF/HF升高($P<0.05$);与M组比较,ME组TP和HF_n升高,LF_n和LF/HF降低($P<0.05$).见表5.

表5 HRV的变化

	S组($n=10$)	M组($n=9$)	ME组($n=8$)
TP/ms ²	1.26±0.15	0.85±0.10**	1.12±0.11##
LF _n /ms ²	0.23±0.05	0.38±0.06**	0.26±0.04##
HF _n /ms ²	0.81±0.08	0.43±0.05**	0.61±0.06##
LF/HF	0.35±0.05	0.71±0.10**	0.49±0.08##

2.6 心肌NGF,TH mRNA和蛋白表达的变化

与S组比较,M组心肌NGF和TH mRNA与蛋白表达量降低($P<0.05$);与M组比较,ME组心肌NGF和TH mRNA与蛋白表达量升高($P<0.05$).见图1和图2.

3 讨论

关于心肌梗塞后激活的代偿调节机制,既往认为主要是血流动力学变化,20世纪中叶以来逐渐认识到神经内分泌调节机制激活起重要作用^[4].近年来进一步认识到心脏重塑是心肌梗塞后机体适应代偿的基本机制,同时也是导致心功能障碍发展和演变的主要原因^[5].实质上,神经内分泌系统持续激活、血流动力学异常与心脏重塑相互影响、互为因果.如何稳定血流动力学状况、抑制神经内分泌系统激活、逆转心脏重塑是治疗心肌梗塞后心力衰竭的关键.

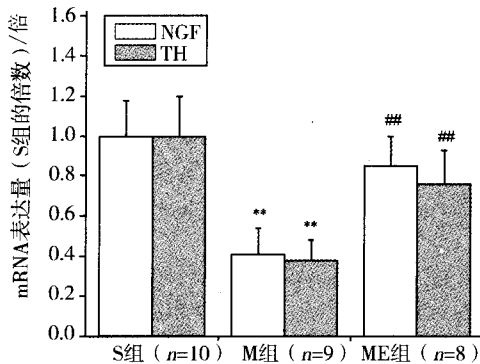


图1 心肌NGF和TH mRNA表达的变化

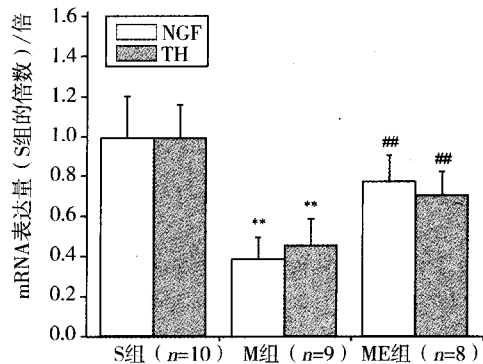


图2 心肌NGF和TH蛋白表达的变化

心肌梗塞后心泵功能受损,血流动力学出现异常^[6].LVSP代表左室收缩期压力,反应收缩功能;LV-EDP代表左室充盈压,反映心室舒张功能; $+dp/dt_{max}$ 为等容收缩期左室内压力上升最大速率, $-dp/dt_{max}$ 为等容舒张期左室内压力下降最大速率,两者反映了左室内压力的最大变化速率,其绝对值越大提示左室壁的顺应性越好.在本研究中,与S组比较,M组LV-EDP升高,LVSP和 $\pm dp/dt_{max}$ 降低,说明心肌梗塞后左室顺应性下降,心脏舒缩功能均降低.而8周训练后,与M组比较,ME组大鼠LVSP和 $\pm dp/dt_{max}$ 升高而LV-EDP降低,提示有氧运动可提高心肌顺应性并增强心脏舒缩功能.

交感神经激活是心肌梗塞后神经调节的主要代偿方式并导致自主神经功能紊乱^[7].HRV可反映自主调制,其中TP代表心脏自主神经总活性,LF主要受交感神经活动的影响,HF受迷走神经调控,LF/HF比值则反映心脏交感神经和迷走神经活动的均衡性.在本研究中,M组HRV参数中LF、LF/HF均高于S组,TP和HF则低于S组,提示心肌梗塞后心脏交感神经过度兴奋、迷走神经功能下降,交感-迷走均衡性破坏并呈现交感优势.心肌梗塞早期交感兴奋可增加心率和心肌收缩力,改善心功能使其处于代偿状态.若病因未除,这种代偿只能依赖持续的交感兴奋来满足心脏对机体供血的需要,结果造成心肌氧耗量增加、心肌细胞凋亡、心肌纤维化、电异质性增加并导致心律失常^[8].血流动力学异常和自主神经功能紊乱最终导致心脏重塑(表现为左室扩张、心肌肥厚、肺水肿)和心功能降低.经过8周运动训练后,ME组TP和HFn升高,LFn和LF/HF降低,心功能增强,提示有氧运动可能通过改善自主神经功能紊乱抑制心脏重塑,但具体机制未明.

NGF是神经营养因子家族的一员,其功能在于促进神经系统分化与再生以维持神经系统发育和整合的生理功能^[9].本研究M组NGF mRNA和蛋白水平均出现下调,即交感失神经支配^[10],提示心肌梗塞后虽然交感活性增加,但心脏交感神经元的密度却明显下降.TH是交感神经递质——去甲肾上腺素合成的关键酶,其表达量可间接反映心脏交感神经分布^[11].本研究中M组TH表达下调进一步证实心肌交感密度下降.抑制交感激活、改善心脏交感神经分布无疑是保护心功能并延缓心肌梗塞后心脏重塑进程的治疗关键.研究发现,有氧运动可通过抑制全身交感过度激活从而改善心肌梗塞患者的心功能^[12],本研究同样发现,ME组TP和HFn升高、LFn和LF/HF降低,提示交感激活受到抑制.有氧运动对心脏交感神经分布的影响鲜有关注,在本研究中,心肌梗塞大鼠经过8周运动后,心肌NGF和TH表达上调,有助于促进心肌交感神经元的存活和分化,心脏交感神经分布改善,上述变化可使心肌梗塞后交感神经分布异质性趋于正常,心

肌电稳定性增加,从而降低心律失常诱导的心源性猝死发生率.因此,长期有氧运动改善自主神经功能紊乱不仅有助于心功能恢复,同时可降低心肌梗塞患者死亡率,具有重要的临床意义.

4 结 论

大鼠心肌梗塞后血流动力学异常、自主神经功能紊乱诱发心脏重塑并最终导致心功能降低;长期有氧运动可能通过改善血流动力学异常和自主神经功能紊乱抑制心肌梗塞大鼠心脏重塑并提高心功能.

参 考 文 献

- [1] Johnson FL. Pathophysiology and etiology of heart failure[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(1):9-19.
- [2] Rodriguez FH, Marelli AJ. The epidemiology of heart failure in adults with congenital heart disease[J]. *Heart Fail Clin*, 2014(1):1-7.
- [3] Schwarz S, Halle M. Exercise training in heart failure patients[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014, 139(16):845-850.
- [4] Dobrek L, Thor P. Neuroendocrine activation as a target of modern chronic heart failure pharmacotherapy[J]. *Acta Pol Pharm*, 2011, 68(3):307-316.
- [5] Sliwa K, Mayosi BM. Recent advances in the epidemiology, pathogenesis and prognosis of acute heart failure and cardiomyopathy in Africa[J]. *Heart*, 2013, 99(18):1317-1322.
- [6] 王 红. 心肌梗塞后心力衰竭大鼠心脏 AMPK 表达上调:长期有氧运动的作用[J]. *山东体育科技*, 2013, 35(4):82-85.
- [7] Wang Y, Seto S W, Golledge J. Angiotensin II, sympathetic nerve activity and chronic heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(2):187-198.
- [8] Kasama S, Toyama T, Sumino H, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(1):244-249.
- [9] Emanueli C, Meloni M, Hasan W, et al. The biology of neurotrophins: cardiovascular function[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 220(5):309-328.
- [10] Fallavollita J A, Heavey B M, Luisi A J, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(2):141-149.
- [11] Lopez-Sanchez C, Bartulos O, Martinez-Campos E, et al. Tyrosine hydroxylase is expressed during early heart development and is required for cardiac chamber formation[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(1):111-120.
- [12] Piepoli M F. Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies[J]. *Neth Heart J*, 2013, 21(2):85-90.

Aerobic Exercise Improved Hemodynamic Abnormality and Autonomic Nervous Dysfunction in Rats of Myocardial Infarction

LIU Ying

(Physical Education School, Xinyang Normal College, Xinyang 464000, China)

Abstract: Objective: To explore the effects of eight weeks aerobic exercise on autonomic nervous function and hemodynamics in myocardial infarction rats and investigate the possible mechanism. Methods: Twenty-seven SD rats were randomly divided into sham operation group (S group, $n=10$), myocardial infarction group (M group, $n=9$) and myocardial infarction plus exercise group (ME group, $n=8$). Myocardial infarction model was established by coronary artery ligation and animals of ME group performed an eight weeks treadmill running. Forty-eight hours after last training, animals were sacrificed and cardiac structure, cardiac function, hemodynamics, heart rate variability, gene expression of myocardial nerve growth factor (NGF) and tyrosine hydroxylase (TH) were determined. Results: (1) Compared with S group, left ventricle dilatated, heart function reduced, hemodynamics showed abnormality, heart rate variability displayed autonomic nervous dysfunction and downregulation of mRNA and protein of myocardial NGF and TH ($P<0.05$) in M group; (2) Compared with M group, heart function enhanced, hemodynamics abnormality and autonomic nervous dysfunction improved, mRNA and protein of myocardial NGF and TH ($P<0.05$) upregulated in ME group ($P<0.05$). Conclusion: Long-term aerobic exercise suppressed cardiac remodeling and enhanced cardiac function via improving hemodynamic abnormality and autonomic nervous dysfunction in myocardial infarction rats.

Keywords: aerobic exercise; myocardial infarction; rat; autonomic nerve; hemodynamics