

# 有氧运动对老年自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响

尹懿, 石丽君, 张琳, 徐安杰

(北京体育大学运动人体科学学院, 北京, 100084)

**摘要:** 目的: 探讨有氧运动对老年自发性高血压大鼠 (SHR) 心肌纤维化的影响及其可能的基质金属蛋白酶表达机制。方法: 12 只 16 月龄雄性 SHR 大鼠随机分为安静组 (SHR-SED) 和运动组 (SHR-EX), 另选用 12 只同龄雄性 WKY 大鼠随机分为安静组 (WKY-SED) 和运动组 (WKY-EX)。SHR-EX 组和 WKY-EX 组进行 8 周有氧运动, 坡度 0°, 20m/min, 60min/day, 5d/wk。8 周后, 测量各组大鼠血压、全心质量指数、心肌胶原蛋白的表达情况以及心肌组织基质金属蛋白酶 9 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 的表达情况。结果: (1) SHR-SED 组大鼠收缩压显著高于 WKY-SED 组, SHR-EX 组和 WKY-EX 组的收缩压分别显著低于 SHR-SED 组和 WKY-SED 组; (2) SHR-SED 组全心质量指数显著高于 WKY-SED 组, SHR-EX 组显著低于 SHR-SED 组; (3) SHR-SED 组相比于 WKY-SED 组心肌胶原容积分数、I、III 型胶原蛋白表达显著升高, SHR-EX 组相比于 SHR-SED 组显著降低; (4) SHR-SED 组相比于 WKY-SED 组 MMP-9 以及 MMP-1/TIMP-1 显著升高, SHE-EX 组相比于 SHR-SED 组显著降低。结论: 有氧运动可以有效改善老年自发性高血压大鼠心肌纤维化, 其中 MMP-9 与 TIMP-1 的表达平衡可能是其重要机制之一。

**关键词:** 运动人体科学; 有氧运动; 高血压; 心肌纤维化; 基质金属蛋白酶

**中图分类号:** G804.2

## Effect of aerobic exercise on myocardial fibrosis in aged spontaneous hypertensive rats

Yin Yi, Shi Lijun, Zhang Lin, Xu Anjie

(Sport Science College, Beijing Sport University, Beijing, 100084)

**Abstract:** Objective: To investigate the effect of aerobic exercise on myocardial fibrosis in aged spontaneously hypertensive rats (SHR) and to explore the possible mechanism of the expression of matrix metalloproteinase. Methods: 12 male SHRs were randomly assigned to a sedentary group (SHR-SED) and an exercise training group (SHR-EX), and also 12 male WKYs were randomly assigned to a sedentary group (WKY-SED) and an exercise training group (WKY-EX). SHR-EX and WKY-EX underwent treadmill training at 20m/min for 60min, 5d/wk, for 8 weeks. After 8 weeks, blood pressure, heart mass index, the expression of myocardial collagen fiber, and the protein expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 were examined. Results: (1) The systolic blood pressure (SBP) in SHR-SED group was significantly higher than that in WKY-SED group. Also, the SBP in SHR-EX group and WKY-EX group was significantly lower than that in SHR-SED group and WKY-SED group respectively; (2) The heart mass index was significantly higher in SHR-SED group than that in WKY-SED group, and in SHR-EX group, it was significantly lower than that of SHR-SED group; (3) The CVF, expression of I, III collagen fibril in SHR-SED group was significantly higher compared with WKY-SED group, and it was significantly lower in SHR-EX group compared with SHR-SED group; (4) Compared to WKY-SED group, MMP-9 and MMP-1/TIMP-1 was significantly higher in SHR-SED group, and compared to SHE-SED group, it was significantly lower in SHR-EX group. Conclusion: Aerobic exercise can improve myocardial fibrosis in aged SHR, and the balance of MMP-9 and TIMP-1 may be one of the important mechanisms.

**Key words:** sport science; aerobic exercise; hypertension; myocardial fibrosis; matrix metalloproteinases

基金项目: 2014-2015 北京市大学生创新创业训练计划

作者简介: 尹懿 (1994-), 女, 本科生, 主要研究方向: 高血压心肌纤维化

通信联系人: 石丽君 (1972-), 女, 教授, 主要研究方向: 运动与心血管功能调控. E-mail: L\_j\_shi72@163.com

## 0 引言

高血压病又称原发性高血压 (essential hypertension, EH) 是一种常见的心血管疾病, 严重危害着人类的生命健康。早在 20 世纪 50-60 年代, 就已经证实高血压是引起心血管疾病的一种主要危险因素<sup>[1]</sup>。高血压性心脏病 (hypertension heart diseases, HHD) 是由左心室应力增加导致的反应性病理生理变化。血压升高时, 为了适应增加的压力负荷, 心肌细胞会发生代偿性肥大, 导致左心室肥厚以及非心肌细胞成分的改变而引起心肌纤维化<sup>[2]</sup>。衰老亦是复杂的生理过程, 随着增龄, 心脏形态结构及功能逐渐发生变化, 主要病理特征表现为心肌细胞坏死凋亡、心肌细胞肥大及心肌纤维化等。因此, 心肌纤维化也是心脏老化的一个重要表现。

心肌纤维化主要特征是心肌间质成纤维细胞增殖, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积异常增加使心肌结构与功能发生重塑 (myocardial remodeling)<sup>[3]</sup>。尤其是 I、III 型胶原纤维, I 型胶原含量决定心肌的僵硬性, 而 III 型胶原含量则决定心肌的顺应性<sup>[4,5]</sup>。I、III 型胶原的适当比值对维护间质网络的结构及功能的完整性具有重要意义。近年来研究表明, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 的平衡对 ECM 的合成和降解起着非常重要的作用。MMPs 为高血压左室肥厚心肌纤维化发生的主要因子参与心脏 ECM 重塑的整个过程。同时, TIMPs 作为 MMPs 的天然抑制剂, 可以调节动物模型心脏重塑过程, 改善心功能。在心肌组织中 MMPs 与 TIMPs 存在严格的平衡, 这一平衡一旦遭到破坏即 MMPs / TIMPs 比例失调与心肌纤维化发生与发展有密切关系<sup>[6]</sup>。运动作为延缓衰老、控制血压的一种非药物性手段具有费用低、安全、无副作用等特点, 但是运动对与老年高血压心肌纤维化相关的心肌胶原蛋白含量和 MMP-9, TIMP-1 究竟有何影响, 迄今尚未见文献报道。

因此, 本研究选用 16 月龄 SHR 和 WKY 大鼠进行有氧运动训练, 测量大鼠安静血压, 全心质量指数, 用天狼星红染色法检测心肌的胶原蛋白表达情况, 另用 Western blot 法测定心肌组织 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白表达情况, 旨在探讨有氧运动对老年自发性高血压大鼠心肌纤维化的影响及其可能的基质金属蛋白酶机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物及分组

选用 16 月龄雄性 SHR 大鼠 12 只, 随机分为安静组 (SHR-SED) 和运动组 (SHR-EX), 每组 6 只。另选用 12 只同龄雄性 WKY 大鼠随机分为安静组 (WKY-SED) 和运动组 (WKY-EX), 每组 6 只。所有动物由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。动物生产许可证批号 SCXK (京) 2012-0001, 动物使用许可证批号 SYXK (京) 2011-0034, 动物批号 (11400700038693), 于北京体育大学实验动物房饲养。大鼠自由进食饮水, 采用国家标准啮齿动物饲料喂养, 每笼 3 只。保持动物饲养房内灯光 12:12 昼夜循环照明, 室内湿度控制在 40-70%, 室温保持在 22℃左右。

### 1.2 运动方案

所有大鼠进行一周适应性跑台训练。一周后, SHR-EX 组和 WKY-EX 组进行 8 周跑台运动, 速度为 20m/min, 一周 5 次, 每次持续 60min。SHR-SED 组和 WKY-SED 组不进行运动训练。

### 1.3 主要试剂及溶液配制

天狼星红染液、TIMP-1 多克隆抗体均为国产。辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 Ig 辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠 IgG 购自 Protein tech Group。单克隆抗体 Anti-GAPDH antibody 购自 Santa Cruz。单克隆抗体 Anti-MMP9 antibody 购自 Abcam。0.5M Tris: 3.028g Tris 碱溶于 40ml 双蒸水中, 加浓盐酸调 pH 至 6.8, 双蒸水定容至 50ml。1.5M Tris-HCl: 9.085g Tris 碱溶于 40ml 双蒸水中, 加浓盐酸调 pH 至 8.8, 双蒸水定容至 50ml。电泳缓冲液: Tris 碱 3.03g, 甘氨酸 14.41g, SDS 1g, 双蒸水溶解后定容至 1L, 4℃ 保存。转膜缓冲液: Tris 碱 3.03g, 甘氨酸 14.41g, 10% SDS 1ml, 无水甲醇 200ml, 双蒸水定容至 1L。现用现配, 冷却至 4℃ 备用。

### 1.4 血压测定

采用智能无创血压计—鼠仪 BP-2010A (软隆生物技术有限公司, 北京) 测量大鼠尾动脉血压。

### 1.5 全心质量指数测定

所有动物在进行完最后一次运动后 48 小时内取材。采用戊巴比妥钠 (50mg/kg) 腹腔注射麻醉, 断头开胸迅速取出心脏, 利用 4℃ 冷生理盐水冲洗, 称重, 计算全心质量指数 (全心重/体重)。

### 1.6 心肌胶原容积分数 (CVF) 及 I、III 型胶原蛋白含量测定

取左心室 (除心尖外), 4% 多聚甲醛固定; 常规石蜡包埋, 纵切组织, 切片厚 6μl; 烤片 2h, 取切片, 脱蜡至水; 天狼星红染色液滴染 1h, 入无水乙醇迅速分化数秒钟, 洗去表面浮色; Mayer 苏木素染色液染细胞核 8-10min, 使细胞核染成蓝色, 自来水洗去浮色 10min; 常规脱水透明; 中性树胶封片。天狼星红染色法 (Sirius Red 染色) 可使胶原纤维呈红色, 偏光下 I 型胶原呈红色或黄色, III 型胶原呈绿色。应用显微镜计算机辅助图像分析系统 (Image-Pro Plus6.0), 随机分析 5 个视野, 取其均值, 测算心肌间质胶原容积分数 CVF (CVF 为胶原面积与心肌总面积的比值), 用偏振光显微镜观察 I、III 胶原蛋白表达情况。

### 1.7 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达的 Western blot 法检测

取心尖, -80℃ 冷冻保存, 将心尖置于液氮中研磨至粉末, 然后加入细胞裂解液孵育 30 分钟, 12000 rpm 低温离心 30 分钟, 取上清液。用 Bradford 法测定总蛋白浓度, 计算调整好上样量后, 样品于 99℃ C 水中煮 5 分钟。经电泳转膜将蛋白转至 PVDF 膜上, 用 5% BSA 孵育 2 小时, 并加一抗 (anti-timp-1, 1:300; anti-mmp-9, 1:1000; anti-gapdh, 1:1000) 4℃ 孵育过夜, 第二天待复温后加二抗 (anti-rabbit IgG-HRP, 1:10000, anti-mouse IgG-HRP, 1:10000) 孵育 1h。滴加 ECL, 发光后置于 Bio-Rad ChemiDOC XRS+ 中, 记录光信号, 计算灰度值。

### 1.8 数据分析

结果均以 Mean±SEM 表示, 应用 SPSS19.0、GraphPad Prism5 进行数据统计分析, 采用单因素方差分析 (ANOVA), P<0.05 有显著性差异, P<0.01 有非常显著性差异。n 表示用于实验的动物数量。

## 2 结果

### 2.1 大鼠体重, 心重和血压

如表 1 所示, 正常血压运动组 (WKY-EX) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, 心脏重量明显减小 ( $1.28 \pm 0.01$  vs.  $1.41 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ), 全心质量指数明显减小 ( $3.1 \pm 0.1$  vs.  $3.4 \pm 0.1$ ,  $p < 0.01$ ), 收缩压明显降低 ( $148.8 \pm 3.2$  vs.  $155.8 \pm 4.1$ ,  $p < 0.01$ ); 高血压安静组 (SHR-SED) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, 大鼠体重明显减小 ( $392.3 \pm 11.1$  vs.  $406.8 \pm 9.2$ ) 心脏质量明显增大 ( $1.76 \pm 0.05$  vs.  $1.41 \pm 0.02$ ,  $p < 0.01$ ), 全心质量指数明显增大 ( $4.5 \pm 0.2$  vs.  $3.4 \pm 0.1$ ,  $p < 0.01$ ), 收缩压明显升高 ( $227.5 \pm 4.5$  vs.  $155.8 \pm 4.1$ ,  $p < 0.01$ ); 高血压运动组 (SHR-EX) 和高血压安静组 (SHR-SED) 相比, 心脏重量明显减小 ( $1.56 \pm 0.06$  vs.  $1.76 \pm 0.05$ ,  $p < 0.05$ ), 全心质量指数显著性减小 ( $4.0 \pm 0.2$  vs.  $4.5 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ ), 收缩压明显降低 ( $215.2 \pm 4.6$  vs.  $227.5 \pm 4.5$ ,  $p < 0.05$ )。

表 1 各组大鼠体重、心脏重量和血压的比较

Tab. 1 The comparison of weight, heart weight and SBP in each group

组别	体重/g	心脏重量/g	全心质量指数 [心重 (mg)/体重 (g)]	收缩压/ (mmHg)
WKY-SED (n=6)	406.8±9.2	1.41±0.02	3.4±0.1	155.8±4.1
WKY-EX (n=6)	400.1±8.6	1.28±0.01*	3.1±0.1*	148.8±3.2*
SHR-SED (n=6)	392.3±11.1*	1.76±0.05*	4.5±0.2*	277.5±4.5*
SHR-EX (n=6)	387.8±9.6	1.56±0.06 <sup>#</sup>	4.0±0.2 <sup>#</sup>	215.2±4.6 <sup>#</sup>

注: \* $p < 0.01$ , 与 WKY-SED 组比较; <sup>#</sup> $p < 0.05$ , 与 SHR-SED 组比较。

### 2.2 大鼠心肌胶原容积分数 (CVF) 及 I、III 型胶原蛋白的表达

普通光镜下观察, 如表 2, 图 1 所示, 正常血压运动组 (WKY-EX) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, 心肌胶原容积分数 (CVF) 无显著性差异; 高血压安静组 (SHR-SED) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, 心肌胶原容积分数 (CVF) 明显增高 ( $16.63 \pm 1.97$  vs.  $9.82 \pm 1.47$ ,  $p < 0.01$ ); 高血压运动组 (SHR-EX) 与高血压安静组 (SHR-SED) 相比, 心肌胶原容积分数 (CVF) 明显降低 ( $13.10 \pm 1.05$  vs.  $16.63 \pm 1.97$ ,  $p < 0.01$ )。

偏光显微镜下观察, I 型 (红黄色) 和 III 型 (绿色) 胶原纤维的表达, 如图 2 所示, 正常血压运动组 (WKY-EX) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, I、III 型胶原蛋白的表达无明显差异; 高血压安静组 (SHR-SED) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, I、III 型胶原蛋白的表达显著增多, 且以 I 型胶原蛋白表达增多为主; 高血压运动组 (SHR-EX) 与高血压安静组 (SHR-SED) 相比, I、III 型胶原蛋白的表达明显减少。

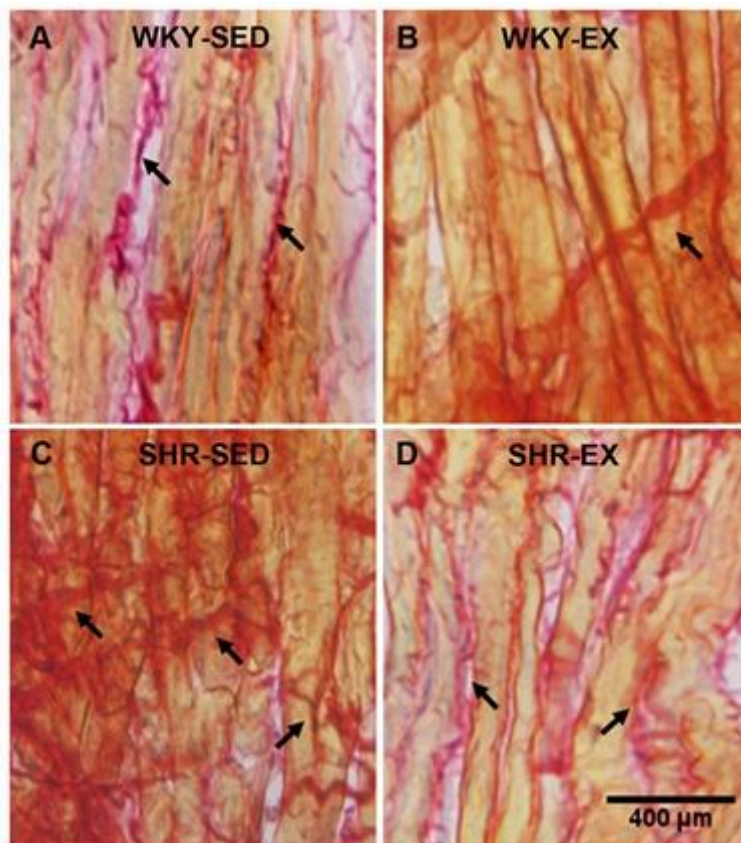
表 2 各组大鼠心肌胶原容积分数 (CVF) 比较

Tab. 2 The comparison of CVF in each group

组别	CVF (%)
WKY-SED (n=6)	9.82±1.47
WKY-EX (n=6)	8.15±1.93
SHR-SED (n=6)	16.63±1.97*
SHR-EX (n=6)	13.10±1.05 <sup>#</sup>

注: \* $p < 0.01$ , 与 WKY-SED 组比较; <sup>#</sup> $p < 0.01$ , 与 SHR-SED 组比较。

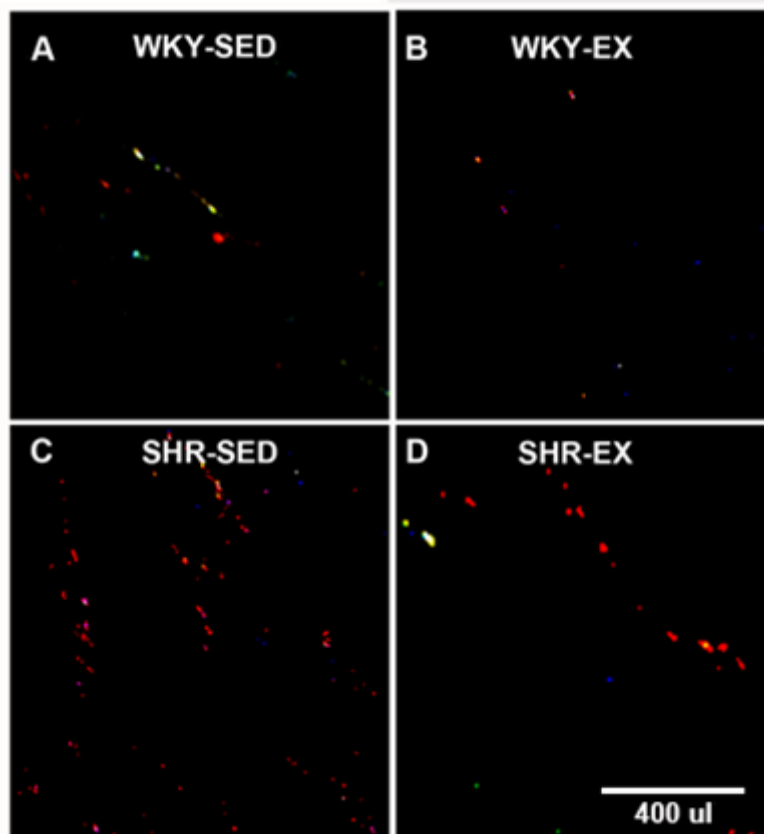




注：箭头所指表示胶原纤维

图1 有氧运动对大鼠心肌胶原纤维的影响（普通光镜）

Fig. 1 Effect of aerobic exercise on collagen fiber in rats' myocardial (ordinary light microscope)



注：红色、黄色表示I型胶原纤维，绿色表示III型胶原纤维

图2 有氧运动对大鼠心肌I、III型胶原蛋白表达的影响（偏振光显微镜）

Fig. 2 Effect of aerobic exercise on the expression of I、III collagen fiber in rats' myocardial (polarized light microscope)

### 2.3 大鼠 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白的表达

如表 3 和图 3 所示, WKY-SED, WKY-EX, SHR-SED, SHR-EX 四组之间, TIMP-1 表达无显著性差异 ( $p>0.05$ ); 正常血压运动组 (WKY-EX) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, MMP-9 表达量以及 MMP-9 与 TIMP-1 比值均无显著性差异 ( $p>0.05$ ); 但高血压安静组 (SHR-SED) 和正常血压安静组 (WKY-SED) 相比, MMP-9 表达明显增高 ( $2.03\pm0.16$  vs.  $1.00\pm0.00$ ,  $p<0.01$ ), MMP-9 与 TIMP-1 比值也明显增高 ( $1.87\pm0.17$  vs.  $1.00\pm0.00$ ,  $p<0.01$ ); 高血压运动组 (SHR-EX) 和高血压安静组 (SHR-SED) 相比, MMP-9 表达明显降低 ( $1.18\pm0.23$  vs.  $2.03\pm0.16$ ,  $p<0.01$ ), MMP-9 与 TIMP-1 比值也明显降低 ( $1.16\pm0.12$  vs.  $1.87\pm0.17$ ,  $p<0.05$ )。

表 3 各组大鼠心肌 MMP-9、TIMP-1、MMP-9/TIMP-1 比较

Tab. 3 The comparison of MMP-9, TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 in each group

组别	MMP-9	TIMP-1	MMP-9/TIMP-1
WKY-SED (n=6)	$1.00\pm0.00$	$1.00\pm0.00$	$1.00\pm0.00$
WKY-EX (n=6)	$0.93\pm0.14$	$0.98\pm0.25$	$0.95\pm0.20$
SHR-SED (n=6)	$2.03\pm0.16^*$	$1.09\pm0.21$	$1.87\pm0.17^*$
SHR-EX (n=6)	$1.18\pm0.23^\#$	$1.02\pm0.15$	$1.16\pm0.12^\#$

注: \* $p<0.01$ , 与 WKY-SED 组比较; # $p<0.01$ , ## $p<0.05$ , 与 SHR-SED 组比较。

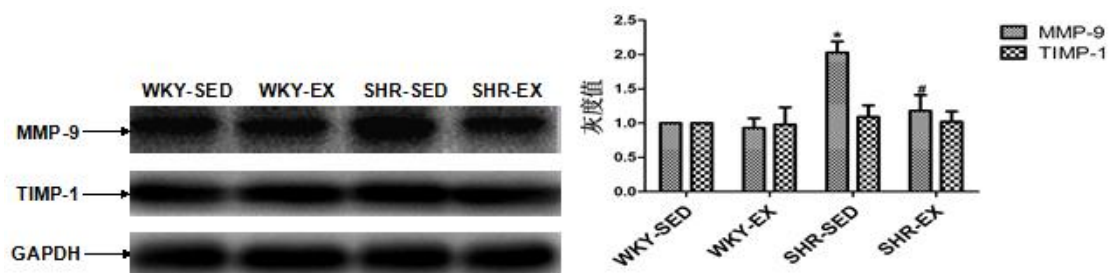


图3 有氧运动对大鼠心肌组织 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达的影响

Fig. 3 Effect of aerobic exercise on the protein expression of MMP-9, TIMP-1 in rats' myocardial

## 3 分析与讨论

本研究以老年 SHR 大鼠为研究模型, 首先采用血压监控手段, 从整体水平观察了长期规律性有氧运动对血压的影响, 继而采用天狼星红染色法从形态学角度观察有氧运动对心肌纤维化标志物胶原蛋白表达的影响, 最后应用 Western blot 法观察了有氧运动对 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白表达的影响。

心肌纤维化是指在心肌的组织结构中胶原纤维过量积聚、胶原浓度显著升高或胶原容积分数 (CVF) 显著增加<sup>[7]</sup>, 其主要的病理特征是在心肌间质和或血管周围, 胶原及纤维粘连蛋白等成分过量沉积<sup>[8]</sup>。从总体上讲, 心肌纤维化是胶原合成代谢和降解代谢失衡的结果, 其主要危害在于: 首先, 间质的纤维化使室壁僵硬、降低心脏顺应性, 使心脏舒缩功能障碍; 其次, 降低了心肌收缩成分所占整个心肌的比例, 促进了收缩功能障碍。因此, 心肌纤维化也是老年人慢性心功能不全难以逆转的原因之一。老年心肌的形态结构无论在细胞水平还是在亚细胞水平均不同于年轻心肌。Lushnikova 等<sup>[9]</sup>发现大鼠随年龄增加而出现心肌重构, 表

现为心肌细胞肥大、左室容积扩大和心肌间质组织增生，而心肌细胞数量和毛细血管血容量无明显变化，在细胞水平，随年龄增大而引起的代偿心肌细胞肥大，表现为肌原纤维增粗。高血压早期主要以血压升高为主，晚期可以造成心脏、脑和肾脏等多个器官的损害。目前，药物治疗仍是高血压防治的主要策略，但大量的研究证明，生活方式的调整对于治疗和预防

190 高血压同样重要，而且具有药物治疗所不具备的优势。随着 ACSM “运动是良药”的理念的提出，运动锻炼作为慢性疾病的一种非药物性的治疗手段日益受到关注。

目前，大量研究证实，长期有氧运动会使心脏结构和功能发生适应性变化，表现为心肌肥大，心肌收缩能力增强，心脏泵血功能提高，每搏输出量增加；同时迷走张力增高出现窦性心动徐缓<sup>[10]</sup>。长期的有氧运动能使动脉结构和功能发生改变，主动脉及大动脉血管顺应性变大，收缩压 SBP 随之会降低。此外，长期有氧运动还可以降低外周血管阻力，使舒张压（DBP）下降。本实验血压结果表明，老年大鼠在经过 8 周规律的有氧运动后，收缩压得到明显改善，这点与前人的研究结果相一致，Ellison<sup>[11]</sup>等研究表明，有规律的中低强度的有氧运动可在一定程度上降低轻、中度高血压患者的血压。

195

心肌纤维化的临床研究提示，在高血压性心脏病患者中，心肌胶原容积分数（collagen volume fraction, CVF）增大是心室舒张期僵硬增加和收缩期射血分数降低的主要决定因素。高血压时，间质细胞增生，胶原在间质和心肌内冠状血管外膜沉积增多，胶原类型发生变化，从而加大心肌硬度<sup>[12]</sup>。本实验采用天狼星红染色法也发现，没有运动干预时，老年高血压大鼠心肌组织中胶原纤维显著多于老年正常血压大鼠，尤其是 I 型胶原蛋白表达增多明显，从而使 I、III 型胶原蛋白比值显著升高。经过规律有氧运动 8 周后的老年高血压大鼠，相比于没有运动的大鼠来说，心肌胶原蛋白含量减少，I、III 型胶原蛋白比值明显降低，说明有氧运动能够有效改善老年高血压大鼠心肌胶原蛋白的表达。

200

205

正常情况下，胶原的代谢维持着一个动态的平衡，每天新合成的胶原占胶原总量的 5%，每天有 65% 的胶原在成纤维细胞的线粒体和溶酶体中被降解，对于维持器官的结构与功能具有十分关键的作用。一旦这种平衡被破坏，胶原产生增多或降解下降，均可使胶原过多沉积，导致纤维化的发生。而 MMPs/TIMPs 系统的表达平衡对于维持胶原代谢的稳定性是至关重要的。研究表明，MMPs 不仅在心脏基质成分的降解中发挥作用，而且对胶原蛋白的合成具有调节作用<sup>[13]</sup>。MMPs/TIMPs 比例失调或 MMPs 表达及活性过度增强是导致心室重构、心肌纤维化的直接原因。Derosa<sup>[14]</sup>等对 44 例高血压患者及 44 名健康对照者的血浆 MMP-2、MMP-9 浓度和活性进行检测，发现高血压组血浆 MMP-2、MMP-9 浓度和活性均明显高于对照组（ $P < 0.0001$ ）。另有研究实验证实 MMPs/TIMPs 系统中的 MMP-9、TIMP-1 蛋白表达水平具有重要的代表意义，心梗后 4W 心脏 MMP-9 表达水平明显增高，TIMP-1 表达水平也增高，但低于 MMP-9 表达水平，因此，MMP-9/TIMP-1 比值增大，心肌细胞外间质重构与 MMP-9/TIMP-1 表达的平衡有关，可能通过影响 MMP-9 和 TIMP-1 的表达，特别是两者表达的平衡关系来减轻心肌细胞外间质的重构，能显著降低大鼠心梗模型的梗死面积，改善心室重构<sup>[15]</sup>。本实验中，Western blot 法检测大鼠心肌组织 MMP-9 和 TIMP-1 的表达，发现在不进行运动干预条件下，相比于老年正常血压大鼠来说，老年高血压大鼠 MMP-9 表达显著升高，且 MMP-9/TIMP-1 比值也显著增大，这与之前的研究结果一致。在有氧运动干预条件下，经过 8 周规律运动训练的老年高血压大鼠相比于安静组老年高血压大鼠 MMP-9 表达有所下降，且 MMP-9/TIMP-1 比值也显著降低。说明有氧运动可以有效降低老年高血压大鼠心肌组织中 MMP-9 的表达，降低 MMP-9 与 TIMP-1 的比值，从而改善心肌纤维化的程度。

210

215

220

225

## 4 结论

有氧运动可以有效改善老年自发性高血压大鼠心肌纤维化, 其中 MMP-9 与 TIMP-1 的表达平衡可能是其重要机制之一。

## 230 致谢

感谢“北京市大学生创新创业训练项目”对本研究的经费支持。

感谢北京体育大学科学研究中心及教学实验中心各位老师对本研究的支持。

## [参考文献] (References)

- 235 [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2005 年修订版[R]. 北京: 中国高血压防治指南修订委员会, 2005
- [2] Diez J, Lopez B, Gonzales A, et al: Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis[J]. Curr Opin Cardio, 2001, 16(6): 328-335.
- [3] 王丽萍, 杨芳. 基质金属蛋白酶及其抑制因子与心肌纤维化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (4) : 517-519.
- 240 [4] Medugorac I. Myocardial collagen different forms of heart hypertrophy in the rat[J]. Res Exp Med, 1980, Vol. 177(3): 201-211.
- [5] Mukherjee D, Sen S. Collagen phenotypes during development and regression of myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. Circ Res, 1990, 67: 1747-1480.
- [6] Berk B C, Fujiwara K, Lehoux S, et al. ECM remodeling in hypertensive disease[J]. Clin Invest, 2007, 117(3): 568-575.
- 245 [7] Eghball M. Cardiac fibrosis: of gene expression, and phenotypic modulation[J]. Basic Res Cardiol, 1992, 87 (Suppl:2): 183-189.
- [8] Lushnikova E L, Nepomnyashchikh L M, Bull Exp Biol Med, 2001; 132(6): 1201-1206
- [9] Song H, Foster A H, Conte J V, et al. Presentation and localization of transforming growth factor beta isoforms and its receptor subtypes in human myocardium in presence and absence of heart failure[J]. Circulation, 1997, 96 (Suppl) : 361-2.
- 250 [10] 王松涛, 曾云贵, 王安利. 有氧运动对大鼠心血管自主神经调节功能的影响[J]. 体育学刊, 2007, 14 (3) : 41-43.
- [11] Ellison G M, Waring C D, Vicinanza C, et al. Physiological cardiac remodeling in response to endurance exercise training: cellular mechanisms[J]. Heart, 2012, 98(1): 5-10.
- 255 [12] Burchfield J S, Xie M, Hill J A. Pathological ventricular remodeling: mechanism: part 1 of 2[J]. Circulation. 2013, 128(4): 388-400.
- [13] Spinale F G, Zile M R. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management[J]. Circ Res. 2013, 30(6): 725-38.
- 260 [14] Derosa G, d'Angelo A, Ciccarelli L, et al. Matrix metalloproteinase-2, -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension[J]. Endothelium, 2006, 13(3): 227-31.
- [15] 黄婧娟, 洪小苏, 徐卫亭等. 麝香保心丸对心梗后心衰家兔心肌细胞外间质重构及 MMP-9/TIMP-1 mRNA 表达的影响[J]. 中成药, 2011, 33 (7) : 1116-1121.