

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.11.008 [http://www.crter.org]
林喜秀, 周桔, 罗自强, 瞿树林, 赵用强, 邱继旺. 低氧训练与低氧大鼠心肌细胞凋亡及凋亡因子的表达[J].
中国组织工程研究, 2013, 17(11):1951-1958.

低氧训练与低氧大鼠心肌细胞凋亡及凋亡因子的表达***☆

林喜秀^{1,2}, 周桔³, 罗自强¹, 瞿树林³, 赵用强², 邱继旺²

- 1 中南大学基础医学院博士后流动站, 湖南省长沙市 410000
- 2 湖南工业大学体育学院, 湖南省株洲市 412000
- 3 湖南师范大学医学院生理应用教研室, 湖南省长沙市 410000

文章亮点:

1 课题采用不同持续时间低氧后训练的低氧训练模型大鼠, 观察在低氧及训练和低氧训练条件下反映细胞凋亡及凋亡因子 Bax、Bcl-2 在心肌细胞中表达的变化。

2 实验结果证实: ①低氧训练可诱导大鼠心肌细胞 Bcl-2、Bax 蛋白表达, 细胞凋亡率与凋亡指数及病理损伤与运动时低氧刺激有关, 以低氧 12 h 训练组最明显。②Bcl-2 与 Bax 参与调控心肌细胞的凋亡, 二者之间的平衡关系可能是维持或导致凋亡是否发生的重要因素。

关键词:

组织构建; 组织构建与生物活性因子; 细胞凋亡; 低氧; 低氧运动; 缺氧诱导因子 1a; Bcl-2; Bax; 心肌细胞; 省级基金; 组织构建图片文章

摘要

背景: 低氧训练时, 机体既要承受运动负荷, 同时处于外界的低氧环境, 此时, 心组织将如何适应其变化? 其机制研究国内外较少。

目的: 观察低氧与低氧训练对大鼠心肌细胞凋亡及 Bax 及 Bcl-2 表达的影响。

方法: SD 大鼠共 60 只随机分为 6 组, 常氧组、低氧 8 h 组、低氧 12 h 组、常氧训练组、低氧 8 h 训练组和低氧 12 h 训练组, 每组 10 只。后 3 组大鼠每天在坡度为 0 的动物跑台上以 25 m/min 的速度训练 1 h。训练完后, 将低氧 8 h 组、低氧 8 h 训练组和低氧 12 h 组、低氧 12 h 训练组放入氧体积分数为 12.5%(相当于海拔 4 000 m)的低氧舱内 8 h 和 12 h。实验期为 4 周, 5 d/周。最后 1 次实验结束后 24 h, 大鼠均实施速眠新 II 腹腔麻醉后取材, 采用苏木精-伊红染色、原位末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法及蛋白免疫组织化学法检测各组大鼠心肌细胞凋亡和 Bcl-2、Bax 蛋白表达。

结果与结论: ①与常氧组相比, 低氧 12 h 组、常氧训练组、低氧训练组心肌细胞凋亡指数均显著增加 ($P < 0.05$); 低氧 12 h 训练组心肌细胞凋亡指数显著多于常氧训练组和低氧 8 h 训练组 ($P < 0.05$)。②与常氧组比较, 其他各组 Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax 均显著性增高 ($P < 0.05$); 常氧训练组 Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax 表达显著高于低氧 8 h 组, 显著低于低氧 12 h 训练组 ($P < 0.05$); 低氧 12 h 训练组 Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax 表达比低氧 12 h 组、低氧 8 h 训练组显著增加 ($P < 0.05$)。提示低氧、低氧训练可诱导大鼠心肌细胞 Bcl-2、Bax 蛋白表达, 运动时低氧刺激与细胞凋亡率、凋亡指数及病理损伤有关, 其中以低氧 12 h 后运动训练组最明显, 心肌细胞的凋亡调控与 Bcl-2 和 Bax 相关。

Hypoxia training regulates myocardial apoptosis and apoptotic factor expression in rats

Lin Xi-xiu^{1,2}, Zhou Ju³, Luo Zi-qiang¹, Qu Shu-lin³, Zhao Yong-qiang², Qiu Ji-wang²

- 1 Postdoctoral Research Station, School of Basic Medical Sciences, Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China
- 2 Sports Academy of Hunan University of Technology, Zhuzhou 412000, Hunan Province, China
- 3 Department of Physiological Applications, School of Medical Science, Hunan Normal University, Changsha 410012, Hunan Province, China

林喜秀☆, 女, 1973 年生, 湖南省辰溪县人, 苗族, 2011 年湖南师范大学生命科学院毕业, 博士, 讲师, 主要从事低氧细胞生理研究。
Linxiu1010@163.com

通讯作者: 罗自强, 博士, 教授, 中南大学基础医学院博士后流动站, 湖南省长沙市 410000
luozq1962@160.com

并列通讯作者: 瞿树林, 硕士, 教授, 湖南师范大学医学院生理应用教研室, 湖南省长沙市 410000
qushulin2007@yahoo.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2013)11-01951-08

收稿日期: 2012-09-20
修回日期: 2013-01-31
(20120920004/W · C)

Lin Xi-xiu☆, Doctor, Lecturer,
Postdoctoral Research Station,
School of Basic Medical
Sciences, Central South
University, Changsha 410000,
Hunan Province, China; Sports
Academy of Hunan University
of Technology, Zhuzhou
412000, Hunan Province,
China
Linxiu1010@163.com

Corresponding author: Luo
Zi-qiang, Doctor, Professor,
Postdoctoral Research Station,
School of Basic Medical
Sciences, Central South
University, Changsha 410000,
Hunan Province, China
luozq1962@160.com

Corresponding author: Qu
Shu-lin, Master, Professor,
Department of Physiological
Applications, School of Medical
Science, Hunan Normal
University, Changsha 410012,
Hunan Province, China
qushulin2007@yahoo.com

Supported by: Planning Project
of Science and Technology
Department of Hunan Province,
No. 2012FJ4099*; Postdoctoral
Starting Foundation of Central
South University, No. 2012.5*;
Postdoctoral Daily Foundation
of Hunan Province in 2012, No.
2012.11*

Received: 2012-09-20
Accepted: 2013-01-31

Abstract

BACKGROUND: During hypoxia training, the body should bear the motor load and stay in the hypoxic environment outside.

OBJECTIVE: To observe the effect of hypoxia and hypoxia training on myocardial apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in rats.

METHODS: Sixty Sprague-Dawley rats were randomly divided into six groups: normoxia group, 8 hours hypoxia group, 12 hours hypoxia group, normoxia training group, 8 hours hypoxia training group and 12 hours hypoxia training group, 10 rats in each group. The rats of normoxia training group, 8 hours hypoxia training group and 12 hours hypoxia training group were introduced to treadmill running on an incline of 0° at 25 m/min for 1 hour. After training, the rats of group 8 hours hypoxia group, 8 hours hypoxia training group, 12 hours hypoxia group and 12 hours hypoxia training group were exposed to hypoxic chamber with 12.5% volume fraction of oxygen (equal to altitude 4000 m) for 8 hours and 12 hours every day respectively. The course of the experiment was 4 weeks, 5 days every week. At 24 hours after the final experiment, the rats were treated with intraperitoneal anesthesia of sumianxin II to obtain the samples, then hematoxylin-eosin staining, *in situ* terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling method and protein immunohistochemistry methods were used to detect the myocardial apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in rats.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the normoxia group, the myocardial apoptosis index was significantly increased in the 24 hours hypoxia group, normoxia training group and hypoxia training group ($P < 0.05$); the myocardial apoptosis index in the 12 hours hypoxia training group was significantly higher than that in the normoxia training group and 8 hours hypoxia training group ($P < 0.05$). Compared with normoxia group, the expressions of Bcl-2, Bax and Bcl-2/Bax in the other five groups were significantly increased ($P < 0.05$); the expressions of Bcl-2, Bax and Bcl-2/Bax in normoxia training group were significantly higher than those in the 8 hours hypoxia group, and significantly lower than those in the 12 hours hypoxia group ($P < 0.05$); the expressions of Bcl-2, Bax and Bcl-2/Bax in the 12 hours hypoxia training group were significantly higher than those in the 12 hours hypoxia group and the 8 hours hypoxia training group ($P < 0.05$). Hypoxia and hypoxia training could induce the protein expressions of Bcl-2 and Bax in myocardial tissue. Hypoxia training was related with apoptosis rate and apoptotic index and pathological damage, especially the 12 hours hypoxia training. Bcl-2 and Bax participated in regulating the myocardial apoptosis.

Key Words: tissue construction; tissue construction and bioactive factors; apoptosis; hypoxia; hypoxia training; hypoxia-inducible factor 1a; Bcl-2; Bax; myocardial cells; provincial grants-supported paper; tissue construction photographs-containing paper

Lin XX, Zhou J, Luo ZQ, Qu SL, Zhao YQ, Qiu JW. Hypoxia training regulates myocardial apoptosis and apoptotic factor expression in rats. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(11): 1951-1958.

0 引言

心肌细胞是终末分化细胞,在多种病理情况下,如心肌缺血再灌注、缺氧、心肌肥大等病理过程中,心肌细胞的损伤和死亡主要通过细胞坏死来实现,而近年来研究显示细胞凋亡在多种心脏疾病中也有着重要意义,无论是心肌缺血、缺氧或缺血后再灌注期均可观察到心肌细胞凋亡现象^[1-2]。基础实验及运动训练实践发现低氧的浓度、时间、方式等对心肌组织可能产生不同的效应,而低氧、训练以及低氧训练与心肌细胞凋亡的作用机制目前仍不明了,低氧、训练以及低氧训练过程中心肌细胞凋亡相关因子Bcl-2、Bax的表达如何?均需进一步探明。由此,实验通过观察低氧、低氧运动后大鼠心肌细胞凋亡及Bcl-2和bax蛋白表达,为探讨低氧、低氧训练提供理论依据。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 实验于2008年1至4月在湖南师范大学体育学院运动人体实验室、湖南省肿瘤医院基础实验室及湖南省体育研究所完成,湖南师范大学体育学院的实验室生物安全为

BSL-2防护水平,湖南省肿瘤医院基础实验室是否为省部级重点实验室。

材料: 8周龄成年雄性SD大鼠共60只,大鼠及喂养的饲料均购于湖南农业大学实验动物学部,许可证号:SCXK(湘)2003-0003,为II级实验动物,国家标准啮齿类动物饲料饲养。体质量为(200±10)g。

低氧训练、低氧对大鼠心肌细胞凋亡及凋亡因子Bcl-2、Bax表达的影响实验所需药品、试剂及仪器:

Main drugs, reagents and instruments:

药品、试剂及仪器	来源
速眠新II	解放军军需大学兽医研究所
美国免疫组化检测试剂盒、SAP-9102工作液(II抗)、DAB染色剂	北京中杉金桥生物技术有限公司
新鲜配置的2.5%磷酸缓冲戊二醛固定液	湖南师范大学生命科学院
低氧分压系统	美国 Hypoxico 公司
微量移液器	浙江华威医疗器械有限公司
普通微波炉	浙江格兰仕
TOXIBLAEPGM-36型氧气监测仪	美国
JEM1230透射电子显微镜	日本

实验方法:

实验分组及方案: 60只SD大鼠按体质量,先进行统计学分析后,随机分为6组,每组10只。

低氧及低氧训练大鼠实验分组及方案:

Grouping of the rats for hypoxia and hypoxia training:

组别	方案
常氧组	正常大鼠
低氧8h组	大鼠每天放入氧体积分数为12.5%(相当于海拔4000m)的低氧舱内8h。5d/周,实验期为4周。
低氧12h组	大鼠每天放入氧体积分数为12.5%(相当于海拔4000m)的低氧舱内12h。5d/周,实验期为4周。
常氧训练组	大鼠每天在坡度为0的动物跑台上以25m/min的速度训练1h。5d/周,实验期为4周。
低氧8h训练组	大鼠每天在坡度为0的动物跑台上以25m/min的速度训练1h。训练完后,放入氧体积分数为12.5%(相当于海拔4000m)的低氧舱内8h。5d/周,实验期为4周。
低氧12h训练组	大鼠每天在坡度为0的动物跑台上以25m/min的速度训练1h。训练完后,放入氧体积分数为12.5%(相当于海拔4000m)的低氧舱内12h。5d/周,实验期为4周。

常氧训练组、低氧8h训练组和低氧12h训练组大鼠每天在坡度为0的动物跑台上以25m/min的速度训练1h。训练完后,将低氧8h组、低氧8h训练组和低氧

12h组、低氧12h训练组依次放入氧体积分数为12.5%(相当于海拔4000m)的低氧舱内8h和12h。5d/周,实验期为4周。整个运动过程中有时采用声、光或毛刷等机械刺激鼠尾部使其持续运动,以保证运动强度一致。SD大鼠饲养环境温度为(25±3)℃,自然光照,SD大鼠均自由饮食。

实验取材: 各组动物均于实验后24h用速眠新II 0.8-1.2mL/kg腹腔注射,麻醉理想后心脏取血致死,仰卧位固定于手术台上,剪开腹壁,小心切取心尖部位组织。

苏木精-伊红染色: 将标本心尖组织置于40g/L多聚甲醛磷酸缓冲液(0.1mol/L, pH=7.4)中固定24h左右后,进行常规石蜡包埋,切片。常规进行脱蜡、染色、封固。

免疫组织化学染色: 心肌石蜡切片常规脱蜡水化;抗原修复DAB显色;复染:梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封固、镜检。以Simple PCI图像分析软件测试阳性细胞表达所占面积和阳性灰度以及所测细胞的平均灰度。Bcl-2和Bax和的表达用阳性单位(Positive Unit, PU)表示,蛋白表达的阳性单位值越大,表示阳性产物表达越强烈。计算公式为:

$$PU = \frac{|\text{平均灰度} - \text{阳性灰度}| \times \{[1 - (\text{阳性面积} \cdot \text{总面积}^{-1})] \times 256\}}{-1 \times 100^{[9]}}$$

细胞凋亡TUNEL检测: 细胞核中棕色颗粒者为TUNEL阳性细胞,即凋亡细胞。以Simple PCI显微图像分析软件测试每100个细胞中的平均阳性凋亡细胞数,即凋亡指数(Apoptosis Index, AI)。阴性对照片:经过修复和阻断的切片加入50μL仅含有核苷酸混合液的反应液代替TUNEL反应混合物,与正常对照组的区别是,正常对照组切片经过修复和阻断的切片加入50μL TUNEL反应混合物,和其他的实验组一样加入实验试剂。

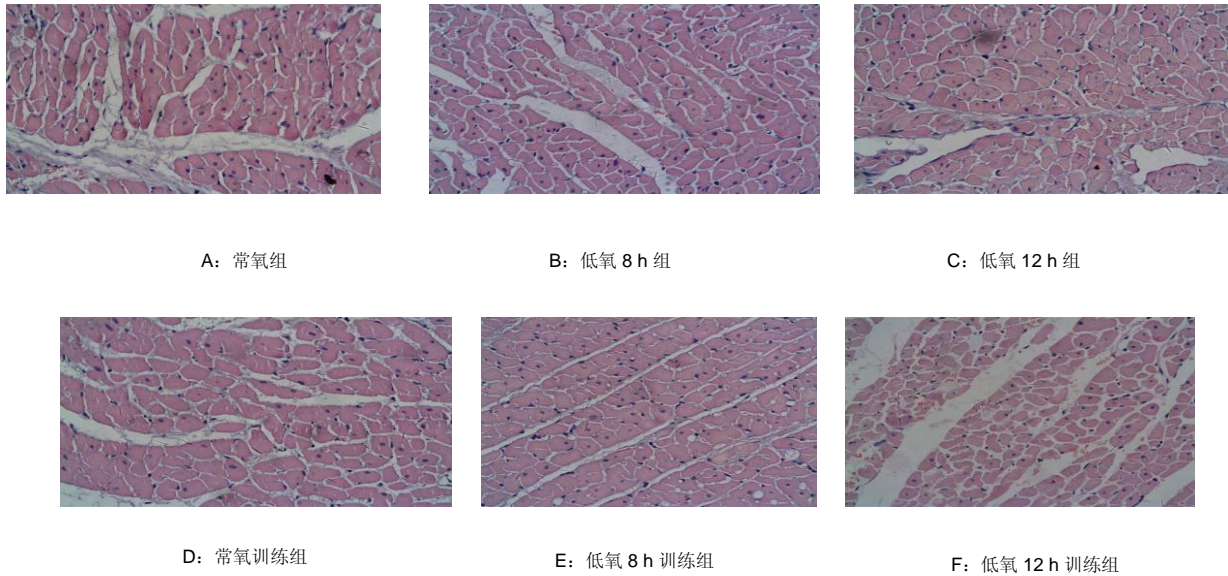
主要观察指标: 心肌的形态学苏木精-伊红染色观察,心肌组织凋亡指数,心肌组织Bcl-2、Bax免疫组织化学检测结果。

统计学分析: 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间显著性差异采用方差分析,组内显著性差异用双侧t检验,显著性水平为 $\alpha=0.05$ 。所有数据均用SPSS14统计学软件进行处理。心肌细胞凋亡指数与Bax、Bax/Bcl-2之间进行双侧相关性分析。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验选用大鼠60只,分为6组,实验过程无脱失,全部进入结果分析。

2.2 大鼠心肌组织苏木精-伊红染色结果 见图1。



注: 正常对照组和低氧 8 h 组大鼠心肌细胞结构正常, 细胞核呈圆形; 低氧 8 h 训练组、低氧 12 h 组大鼠的心肌组织细胞结构逐渐变化, 低氧 12 h 训练组、常氧训练组大鼠心肌细胞结构明显出现病理改变, 细胞肿胀, 间隙增大, 胞核固缩、胞体变小, 集于核膜。

图 1 大鼠心肌组织苏木精-伊红染色(x400)

Figure 1 Hematoxylin-eosin staining of rat myocardial tissue (x400)

常氧组和低氧 8 h 组大鼠心肌细胞结构正常, 细胞核呈圆形; 低氧 8 h 训练组、低氧 12 h 组大鼠的心肌组织细胞结构逐渐变化, 低氧 12 h 训练组、常氧训练组大鼠心肌细胞结构明显出现病理改变, 细胞肿胀, 间隙增大, 胞核固缩、胞体变小, 集于核膜。

2.3 大鼠心肌组织凋亡指数 心肌凋亡细胞核以 TUNEL 法标记显示见图 2。常氧组偶见阳染颗粒, 浅黄色的阳染颗粒。低氧 8 h 组偶见阳染颗粒, 细胞核呈棕黄色或棕褐色着染。低氧 12 h 组可见少量的阳染颗粒, 细胞核呈棕黄色或棕褐色着染。常氧训练组阳染颗粒与正常对照组和低氧组比较有所增加。低氧 8 h 训练组可见少量的阳染颗粒。低氧 12 h 训练组出现了较多的散在的阳染颗粒。说明低氧时间越长, 凋亡的细胞逐渐增多, G 为阴性对照片。

心肌凋亡组织凋亡指数见表 1。与常氧组相比, 低氧 12 h 组、常氧训练组、低氧训练组凋亡指数差异均有显著性意义 ($P < 0.05$); 与常氧训练组比较, 低氧 12 h

训练组凋亡指数显著增加 ($P < 0.05$); 低氧 8 h 训练组凋亡指数比低氧 8 h 组显著增加 ($P < 0.05$), 低氧 12 h 训练组凋亡指数显著高于低氧 12 h 组和低氧 8 h 训练组 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠心肌组织凋亡指数比较

Table 1 Comparison of apoptosis index of myocardial tissue in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$, %)

组别	凋亡指数(AI)
常氧组	1.68±5.52
低氧 8 h 组	5.50±0.88
低氧 12 h 组	5.86±1.27 ^a
常氧训练组	6.00±1.49 ^a
低氧 8 h 训练组	5.64±1.13 ^{ac}
低氧 12 h 训练组	18.46±4.78 ^{abde}

与常氧组比较, ^a $P < 0.05$; 与常氧训练组比较, ^b $P < 0.05$; 低氧 8 h 组比较, ^c $P < 0.05$; 与低氧 12 h 组比较, ^d $P < 0.05$; 与低氧 8 h 训练组比较, ^e $P < 0.05$ 。

注: 说明低氧时间越长, 凋亡的细胞逐渐增多, 而低氧和运动对心肌组织的凋亡越明显, 起协同效应。



A: 常氧组; B: 低氧 8 h 组; C: 低氧 12 h 组; D: 常氧训练组; E: 低氧 8 h 训练组; F: 低氧 12 h 训练组; G: 阴性对照组

注: 阳性对照组: 经过修复和阻断的切片加入仅含有核苷酸混合液的反应液代替 TUNEL 反应混合物; 常氧组及低氧 8h 组偶见阳染颗粒, 低氧 12 h 组可见少量的阳染颗粒。常氧训练组阳染颗粒有所增加, 低氧 8 h 训练组可见少量的阳染颗粒, 低氧 12 h 训练组出现了较多的散在的阳染颗粒。说明低氧时间越长, 凋亡的细胞逐渐增多。

图 2 大鼠心肌组织 TUNEL 染色(x400)

Figure 2 TUNEL staining of rat myocardial tissue (x400)

2.4 低氧、低氧训练后大鼠心肌组织 Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax免疫组织化学检测结果 见图3, 4。常氧组, 偶见Bcl-2、Bax免疫阳性物质, 表达很弱。低氧8 h组, 偶见Bcl-2、Bax免疫阳性物质。低氧12 h组, 偶见Bcl-2、

Bax免疫阳性物质, 浅黄色的阳染颗粒。常氧训练组, 阳染颗粒增加, 呈棕黄色。低氧8 h训练组, 阳染颗粒稍有增加, 呈黄或浅黄色。低氧12 h训练组, 阳染颗粒明显增加, Bcl-2、Bax呈强阳染。

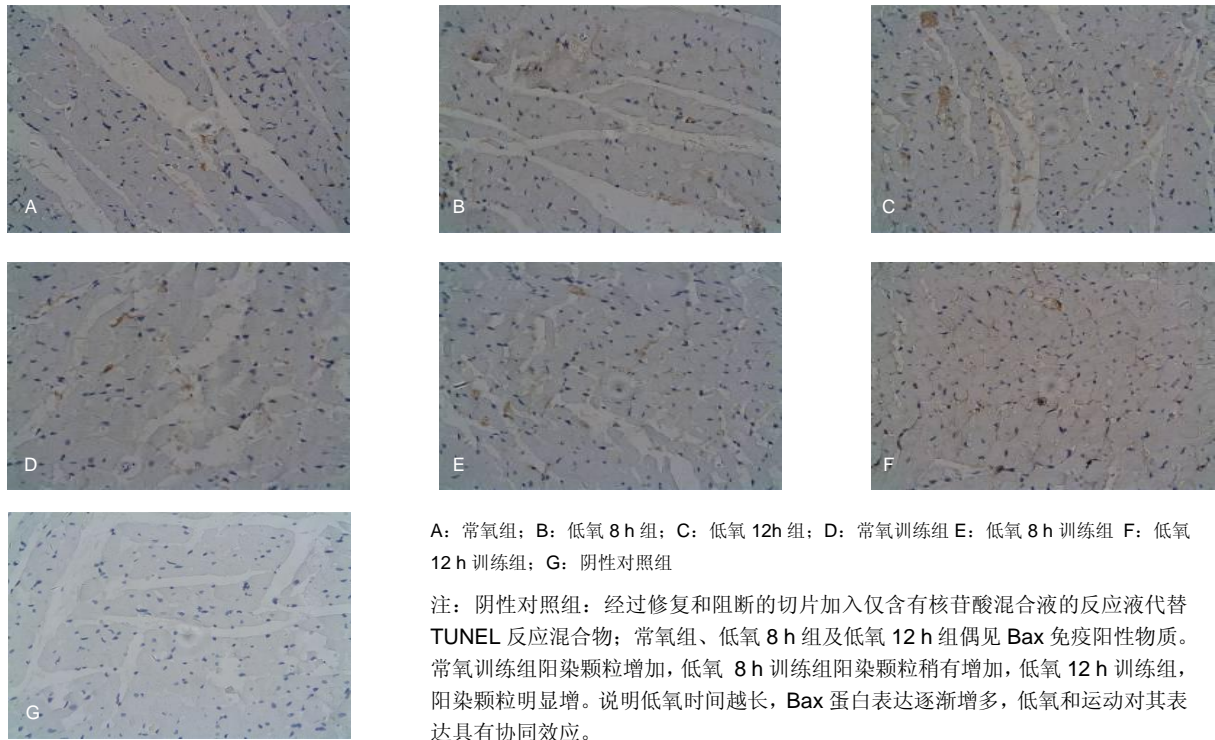


图 3 大鼠心肌组织 Bax 表达染色(x400)

Figure 3 Bax expression in rat myocardial tissue (x400)

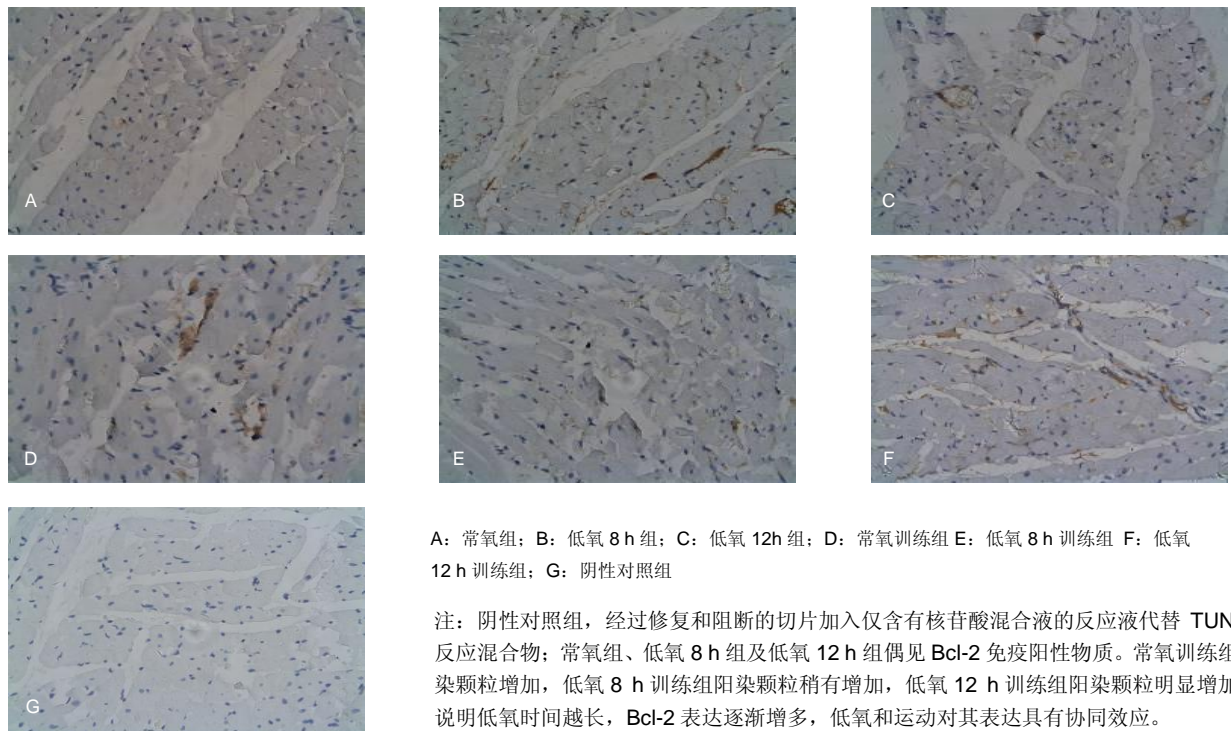


图 4 大鼠心肌组织 Bcl-2 表达染色(x400)

Figure 4 Bcl-2 expression in rat myocardial tissue (x400)

由表2可见Bcl-2、Bax蛋白表达的显微图像分析结果显示:与常氧组比较,其他各组Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax均显著性增高($P < 0.05$);低氧8 h和低氧12 h训练组Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax表达与常氧训练组相比差异均有显著性意义($P < 0.05$);低氧12 h训练组Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax比低氧12 h组显著增加($P < 0.05$);与低氧8 h训练组相比,低氧12 h训练组Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax显著增加($P < 0.05$)。

表2 各组大鼠心肌组织细胞 Bcl-2、Bax、Bcl-2/Bax 蛋白表达的图像分析结果(阳性单位)

Table 2 Image analysis results on the expression of Bcl-2, Bax and Bcl-2/Bax in myocardial tissue of rats in each group (positive unit) ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	Bcl-2 蛋白表达	Bax 蛋白表达	Bax/Bcl-2 蛋白表达
常氧组	3.80±2.18	5.83±0.89	1.21±0.16
低氧 8 h 组	5.10±0.29 ^a	8.92±0.52 ^a	1.30±0.13
低氧 12 h 组	6.37±0.66 ^a	11.88±0.61 ^a	1.42±0.35 ^a
常氧训练组	8.49±2.10 ^a	14.24±1.12 ^a	1.68±0.29 ^a
低氧 8 h 训练组	8.53±1.57 ^a	10.04±2.01 ^{a#}	1.35±0.31 ^{a#}
低氧 12 h 训练组	9.47±2.80 ^{abcd}	18.60±3.50 ^{abcd}	1.88±0.31 ^{abcd}

与常氧组比较, ^a $P < 0.05$; 与常氧训练组比较, ^b $P < 0.05$; 与低氧12 h组比较, ^c $P < 0.05$; 低氧8 h训练组比较, ^d $P < 0.05$ 。

注:说明低氧时间越长,Bcl-2及Bax蛋白表达逐渐增多,Bax蛋白的表达比Bcl-2更明显,而低氧和运动对其表达具有协同效应。

2.5 大鼠心肌组织细胞凋亡指数与凋亡相关因子Bax、Bcl-2表达的相关分析 大鼠心肌组织细胞凋亡指数与Bax表达呈正相关($r=0.625, P < 0.05$),与Bax/Bcl-2表达呈正相关($r=0.829, P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 常氧训练对心肌细胞凋亡的影响 过度运动可致细胞凋亡^[4-5];而适宜的运动刺激可抑制心肌细胞凋亡,增强心肌细胞抗凋亡的能力^[6]。

实验通过检测常氧运动训练后大鼠心肌组织中凋亡蛋白Bax的表达,发现大鼠心肌组织中Bax的蛋白表达显著上升,提示Bax与Bcl-2可能作为调控细胞凋亡的中心环节,共同参与运动性心肌细胞凋亡的调控过程。其中**bcl-2**基因具有抑制细胞凋亡的作用而Bax能促进细胞凋亡的作用^[7-10];Bax作用发挥可能与**p53**基因相关,引起细胞凋亡^[11];过度训练使Bcl-2蛋白的表达有所

下降,而Fas蛋白的表达增加;表明Bcl-2蛋白的含量下降可能参与了心肌细胞凋亡的调控^[12]。

3.2 不同持续时间低氧心肌细胞凋亡的影响 目前关于低氧与心肌细胞凋亡的研究,国内外已较为广泛。细胞低氧的程度、时间决定了细胞是否走向凋亡或适应^[13-15]。

实验说明随着低氧时间的延长,机体细胞凋亡增加,与前人研究结果基本一致^[16-17]。提示Bax的高表达可能是低氧刺激后细胞凋亡增加有关^[18-20]。

3.3 不同持续时间低氧后训练心肌细胞凋亡的影响 有关低氧训练对心肌细胞凋亡影响的报道,目前还没有见到。低氧可以诱导心肌细胞凋亡,训练亦可诱导心肌细胞凋亡,是否低氧训练将诱导更为严重的心肌细胞凋亡,而不同持续时间的低氧环境以及不同浓度的低氧环境结合不同的训练方式对心肌细胞凋亡的影响如何?对此不能凭空推断,因为心肌细胞对低氧环境的感受机制是十分复杂的,实验研究结果表明:低氧8 h训练组与低氧12 h训练组相比差异显著,低氧12 h训练组Bax的表达以及显著高于低氧8 h训练组,且实验对细胞凋亡数目的研究结果也证实了这一点,提示低氧12 h训练组细胞凋亡增加显著,可能与低氧持续时间有关,随着低氧时间的延长,细胞凋亡数目增加。

结论: ①低氧、低氧训练可诱导大鼠心肌细胞Bcl-2、Bax蛋白表达,细胞凋亡率与凋亡指数及病理损伤与运动时低氧刺激有关,以低氧12 h训练组最明显。②Bcl-2与Bax参与调控心肌细胞的凋亡,二者之间的平衡关系可能是维持或导致凋亡是否发生的重要因素。

基金资助: 湖南省科技厅计划项目资助(2012FJ4099);中南大学博士后启动基金资助项目(2012, 5);2012年湖南省博士后日常经费资助(2012, 11)。

作者贡献: 实验设计、实验实施为第一作者,评估者为二位通讯作者,是用盲法评估。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 实验过程中对动物的处置符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

作者声明: 文章为原创作品,数据准确,内容不涉及泄密,

无一稿两投,无抄袭,无内容剽窃,无作者署名争议,无与他人课题以及专利技术的争执,内容真实,文责自负。

4 参考文献

- [1] Li Z,Bing OH,Long X,et al.Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat.Am J Physiol.1997;272: 2313-2319.
- [2] Tang MQ,Liu XH.Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi. 2011; 28(6):1258-1260.
汤梦倩,刘学红.细胞凋亡与心脏发育关系的研究进展[J].生物医学工程杂志,2011,28(6):1258-1260.
- [3] Stray-Gundersen J, Chapman RF, Levine BD."Living High-training Low"Altitude Training Improves Sea Level Performance in Male and Female Elite Runners. JAppl Physiol.2001;(91):1113-1120.
- [4] Lin X, Qu S, Hu M,et al. Protective effect of Erythropoietin on renal injury induced by acute exhaustive exercise in the rat.nt J Sports Med. 2010;31(12):847-853.
- [5] Lin XX,Qu SL,Zhou J,et al.Zhongguo Yundong Yixue Zazhi. 2012; 31(2):146-156.
林喜秀,瞿树林,周桔,等.低氧训练对大鼠心、肝、肾、海马组织细胞凋亡的影响及其机制研究[J].中国运动医学杂志,2012,31(2):146-156.
- [6] Chen Y,Pan SY.Tonghua Shifan Xueyuan Xuebao.2010;31(2), 62-64.
陈艳,潘树勇.运动训练致心肌损伤的机制探讨[J].通化师范学院学报,2010,31(2): 62-64.
- [7] Cosulich S G, Worrall V, Hedge P T, et al.Regulation of apoptosis by BH3 domains in a cell-free system. Curre Biol. 1997;7 (12):913-920.
- [8] Xue HX,Wu LY,Zhao SY,et al.Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi. 2011;21(4):435-437.
薛红新,吴丽颖,赵思义,等.细胞凋亡抑制因子在老年慢性心力衰竭中的变化及临床意义[J].中国现代医学杂志.2011,21(4): 435-437.
- [9] Wang HJ,Kang PF,Yi HW,et al.Nanfang Yike Daxue Xuebao. 2012;32(3):345-348.
王洪巨,康品方,叶红伟,等.乙醛脱氢酶2在糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的抗凋亡作用[J].南方医科大学学报,2012, 32(3):345-348.
- [10] Wang HJ,Kang PF,Ye HW,et al.Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi.2012;28(2):133-136.
王洪巨,康品方,叶红伟,等.激动乙醛脱氢酶2对抗糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤的作用[J].中国应用生理学杂志,2012, 28(2):133-136.
- [11] Williams GT, Smith CA. Mole cular regulation of apoptosis gene ticontrolson cell death.Cell.1993;74: 777-779.
- [12] Hockenbery DM, Oltvai ZN, Yin XM, et al.Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis.Cell. 1993;75: 241-251.
- [13] Hou YL,BH,Liu ZQ,et al.Shiyong Yixue Zazhi.2010;26(7): 1115-1118.
侯伊玲,薄海,刘子泉,等.运动训练对急性心肌梗死后心室重构的影响及氧化应激的作用[J].实用医学杂志,2010,26(7): 1115-1118.
- [14] Hou YL,BH,Liu ZQ,et al.Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi.2010; 20(21): 3257-3262.
侯伊玲,薄海,刘子泉,等.运动训练对急性心肌梗死后心室重构中受磷蛋白和肌浆网钙泵表达的影响[J].中国现代医学杂志, 2010,20(21):3257-3262.
- [15] Tanaka M,Ito H, Adachi S,et al. Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. Circ Res.1994;75: 426-433.
- [16] Kruger K, Frost S, Most E,et al. Exercise affects tissue lymphocyte apoptosis via redox-sensitive and Fas-dependent signaling pathways. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296: R1518-R1527.
- [17] Lin XX. Hunan Shifan Daxue.2011.
林喜秀.力竭运动致大鼠慢性肾损伤机制及促红细胞生成素干预研究[D].博士学位论文,湖南师范大学,2011.
- [18] Hirsch T, Marzo I, Kroe mer G, et al.Role of the mitochondrial Permeability transition pore in apoptosis. Biosci Rep.2004; 17(8):67.
- [19] Hajnoczky G, Csordas G, Das S, et al.Mitochondrial calcium signalling and cell death:approaches for assessing the role of mitochondrial Ca²⁺ uptake in apoptosisCell Calcium. 2006; 40(5-6): 553-560.
- [20] Capano M, Crompton M.Biphasic translocation of Bax to mitochondria.Biochem.2002;367(pt1):169-178.