

- ment of coronary microvascular dysfunction [J]. *Heart*, 2011, 97:587-595.
- [13] Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323:22-27.
- [14] Benjamin N, Calver A, Collier J, et al. Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators[J]. *Hypertension*, 1995, 25: 918-923.
- [15] Soga J, Noma K, Hata T, et al. Rho-associated kinase activity, endothelial function, and cardiovascular risk factors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31:2353-2359.
- [16] Iwamoto Y, Maruhashi T, Fujii Y, et al. Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32:2295-2303.
- [17] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. *Lancet*, 1992, 340:1111-1115.
- [18] Halcox JPI, Donald AE, Ellins E, et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness[J]. *Circulation*, 2009, 119:1005-1012.
- [19] Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation[J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98:1424-1428.
- [20] Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilatation in humans: a methodological and physiological guideline[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300:H2-H12.
- [21] Higashi Y. Assessment of endothelial function history, methodological aspects, and clinical perspectives[J]. *Int Heart J*, 2015, 56:125-134.
- [22] Reisner Y, Lusky R, Shay-El Y, et al. Reproducibility of endothelial function and arterial stiffness assessed using finger peripheral arterial tonometry[J]. *Eur Heart J*, 2008, Suppl 29:491.
- [23] Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study [J]. *Hypertension*, 2011, 57:390-396.
- [24] Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 2008, 117:2467-2474.
- [25] Patvardhan EA, Heffernan KS. Assessment of vascular endothelial function with peripheral arterial tonometry information at your fingertips? [J]. *Cardiol Rev*, 2010, 18:20-28.
- [26] Idei N, Ukwaka T, Kajikawa M, et al. A novel noninvasive and simple method for assessment of endothelial function: enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) using an oscillation amplitude measurement [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2):324-330.
- [27] Idei N, Ukwaka T, Hata T, et al. A novel noninvasive and simple method for assessment of endothelial function: enclosed zone flow-mediated vasodilation (ezFMD) using an oscillation amplitude measurement [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229:324-330.
- [28] Mocco J, Choudhri TF, Mack WJ, et al. Elevation of soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerosis[J]. *Neurosurgery*, 2001, 48:718-721.
- [29] Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2000, 101:948-954.
- [30] Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2002, 106:653-658.
- [31] Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1778-1786.
- [32] Kato T, Umeda A, Miyagawa K, et al. Varenicline-assisted smoking cessation decreases oxidative stress and restores endothelial function[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37:655-658.
- [33] Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Relationship between flow-mediated vasodilatation and cardiovascular risk factors in a large community-based study [J]. *Heart*, 2013, 99:1837-1842.

收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-10-27

## 跑步运动对猪心血管系统的影响

庞琳琳<sup>1</sup> 张会永<sup>1</sup> 李芹<sup>2</sup> 苏晓琳<sup>3</sup> 综述 杨关林<sup>2</sup> 审校

(1. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032; 2. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 3. 中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

**【摘要】**《冠心病患者运动治疗中国专家共识》于 2015 年发布, 运动在心血管疾病防治中的作用受到进一步的肯定与重视。而国内在运动对心血管系统影响及其机制方面的研究尚不多见, 考虑到猪的心血管系统在解剖及功能上与人类高度相似, 现就国际上运动对猪心血管系统影响的研究做一综述, 旨在为日后心血管疾病防治研究、实验动物及干预措施的选择提供参考和思路。

**【关键词】**猪; 运动; 心功能; 血管平滑肌; 侧支循环

**【中图分类号】**R54

**【文献标志码】**A

**【DOI】**10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2016. 04. 027

**基金项目:**国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(2013CB531704); 2015 年辽宁省自然科学基金(2015020385); 国家教育部重点实验室开放基金资助项目(2015014)

**作者简介:**庞琳琳(1989—), 住院医师, 硕士, 主要从事中西医结合心血管内科疾病诊治研究。Email: 756175378@qq.com

## Effects of Exercise Training on Porcine Cardiovascular System

PANG Linlin<sup>1</sup>, ZHANG Huiyong<sup>1</sup>, LI Qin<sup>2</sup>, SU Xiaolin<sup>3</sup>, YANG Guanlin<sup>2</sup>

(1. *Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China*; 2. *Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China*; 3. *Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China*)

**【Abstract】** Chinese experts reached a consensus about exercise therapy in patients with coronary heart disease in 2015. They determined that the role of exercise in the prevention of cardiovascular disease is increasingly approved and valued. However, research on the effect of exercise on cardiovascular system including its mechanism is still rare within China. Considering the anatomy and function of porcine cardiovascular system is similar to that of human beings, this paper aims to make a comprehensive review about the effects of exercise training on porcine cardiovascular system, and provide reference and ideas to study prevention of cardiovascular disease, select experimental animals and intervention measures in the future.

**【Key words】** Pig; Exercise; Myocardial function; Coronary smooth muscle; Coronary collateral circulation

中华医学会心血管病学分会预防学组与中国康复医学会心血管病专业委员会于 2015 年共同推出了《冠心病患者运动治疗中国专家共识》，该指南明确了缺乏运动的危害、心血管系统对身体活动或运动的反应及其健康获益等内容<sup>[1]</sup>。运动在心血管疾病防治中的作用受到进一步肯定与重视。当前，国内针对运动对心血管系统影响的研究尚不多见，而国外学者在运动对心血管系统的影响上已有一定研究，鉴于猪的心血管系统在解剖及功能上与人类高度相似<sup>[2]</sup>，1989 年 Laughlin 等<sup>[3]</sup>便开始用尤卡坦小型猪 (Yucatan miniature swine) 研究跑步运动对冠状动脉运输能力的影响。自此，以猪为实验动物进行运动对心血管系统影响的研究越来越多，笔者以 exercise-trained pigs、exercise-trained swine、treadmill-trained pigs 和 treadmill-trained swine 分别为检索词在 pubmed 中共检索到 128 篇实验研究文献，其中关于心血管系统的文献有 98 篇，涉及猪的种类有尤卡坦小型猪<sup>[3]</sup>、约克郡小型猪 (Yorkshire swine)<sup>[4]</sup>、哥根廷小型猪 (Göttingen minipigs)<sup>[5]</sup>、奥斯萨巴猪 (Ossabaw swine)<sup>[6]</sup>等，跑步时间为 7~85 min，运动周期为 5~24 周。现以跑步运动对猪心血管系统影响的研究综述如下。

### 1 跑步运动对猪心肌 (心功能) 的影响

心脏在循环系统中起“泵”作用，心脏通过节律性地收缩和舒张活动以及瓣膜的导向作用，推动血液按一定的方向流动，实现其泵血功能。其中，心肌收缩能力是影响心功能的重要因素，其基础是心肌细胞的兴奋-收缩偶联，而兴奋后细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的升高程度和肌钙蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲和力决定着肌原纤维的收缩性，进而影响着心肌的收缩与舒张，最终影响心功能。Sa-

rin 等<sup>[7]</sup>通过动力学测量、离子通道及免疫印迹分析等方法，发现运动通过增加瞬态  $\text{Ca}^{2+}$ 、提高肌丝蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性、降低  $\beta$  肾上腺素受体和心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 的表达水平改善了冠状动脉左回旋支闭塞成年雌性尤卡坦猪非闭塞和侧支依赖区心肌的心功能。心力衰竭是心功能不全出现临床症状的严重阶段，左室重构是其基础。Emter 等<sup>[8]</sup>发现低强度间隔运动不能遏制雄性尤卡坦猪主动脉绑扎引起的左室重构；但可通过降低左室纤维化程度减缓重构进程。Marshall 等<sup>[9]</sup>进一步证实在射血分数正常的心力衰竭雄性尤卡坦小型猪，低强度间歇运动训练通过提高细胞外顺应性基质纤维成分、维持胞外基质管理机制、维持心肌氧平衡、促进生理性肥厚性分子信号表型表达来减弱大动脉绑扎后猪心肌舒张功能的损伤。Korte 等<sup>[10]</sup>通过超声心动图和心导管检查分别测定心室短轴缩短率和心室压力上升率，发现持续运动训练可阻止 20 周糖尿病血脂异常猪出现的活体心脏短轴缩短率和压力上升率的减弱及 cTnT1 向 cTnT2 和 cTnT3 的转化，改善心功能且心功能的改善独立于血糖和胆固醇水平；但运动是否会使对照组猪发生类似糖尿病血脂异常的这些变化尚不确定。

综上所述，运动训练主要通过增加心肌细胞胞质中  $\text{Ca}^{2+}$  水平，提高肌钙蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性等增强心肌原纤维收缩性，改善心功能；对于损伤心肌，运动通过降低损伤心肌纤维化程度延缓左室重构；通过优化胞外基质的纤维成分及管理机制，维持心肌氧平衡，促进生理性肥厚信号表型表达，改善心肌舒张功能；对糖尿病血脂异常猪，运动通过阻止心脏短轴缩

短率和压力上升率的降低及 cTnT 表型转化维持心功能。

## 2 跑步运动对冠状动脉平滑肌舒缩功能的影响

血管活动主要表现为血管平滑肌的收缩与舒张,其调节主要通过神经调节、体液调节、自身调节实现。其中体液调节占重要地位,体液调节因子主要有内分泌激素、生物活性物质、局部代谢产物,从功能角度可分为收缩性因子(如  $\alpha$ -肾上腺素、内皮素等)和舒张性因子[如一氧化氮(NO)、腺苷、缓激肽、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)]等,这些因子在血管平滑肌舒缩活动的调节中起重要作用。而各种调节方式最终在细胞水平都要通过细胞的跨膜信号转导实现,离子通道在其中占重要地位。

### 2.1 跑步运动对冠状动脉平滑肌收缩因子的影响

肌质中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时,  $\text{Ca}^{2+}$  迅速与肌钙蛋白结合,使原肌凝蛋白发生构象改变,解除位阻效应,横桥与位点结合,拉动肌丝滑行,引起收缩<sup>[11]</sup>。肌质中  $\text{Ca}^{2+}$  是兴奋-收缩偶联的因子,决定着血管平滑肌的收缩功能。Heaps 等<sup>[12]</sup>发现运动训练通过增强细胞膜钙泵的  $\text{Ca}^{2+}$  挤出、线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  摄取、灭活胞内基质中钙连接蛋白和电压门控钙通道等限制尤卡坦小型猪冠状动脉平滑肌胞质中游离  $\text{Ca}^{2+}$  累积,进而抵消运动时 L 型钙通道电流密度增强。Witczak 等<sup>[13]</sup>应用钙离子荧光指示剂成像法从  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换器和质膜钙泵分离肌质网钙泵,并用全细胞膜片钳技术检测电压门控钙通道电流密度,进一步发现运动训练可恢复糖尿病血脂异常尤卡坦猪电压门控钙通道密度的减少,同时修复损伤的质膜  $\text{Ca}^{2+}$  流出,使细胞内增高的基础  $\text{Ca}^{2+}$  水平回降,增加了肌质网钙泵蛋白和肌质网对细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的缓冲,最终运动猪的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平低于对照组。已知钙库操纵性钙通道是非兴奋细胞  $\text{Ca}^{2+}$  内流的主要途径,而瞬时受体电位通道 1 (stromal interacting molecule 1, STIM1) 是钙库操纵性钙通道的主要组成部分,Edwards 等<sup>[6]</sup>实验中发现在严重代谢综合征的奥斯萨巴猪的冠状动脉段无论有无支架,钙库操纵性钙内流均增加,运动能减弱这些变化;另外,运动还减弱 STIM1 的蛋白表达。

内皮素是由血管内皮产生的多种缩血管物质之一,也是目前已知血管活性物质中最强的缩血管物质之一。1999 年 Jones 等<sup>[14]</sup>通过测定半数有效浓度,发现运动使雄性小型猪冠状动脉对内皮素-1 的收缩敏感性减弱,在雌性小型猪中则未出现此现象,其原因可能与不同性别的钾通道功能不同有关。到 2011 年,

Robles 等<sup>[15]</sup>在实验中则发现运动训练提高雌性尤卡坦猪内皮素-1 介导的侧支依赖冠状动脉血管的收缩性,这一效应可能通过增强蛋白激酶 C 介导的  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性实现。

综上所述,运动训练会增加冠状动脉平滑肌 L 型钙通道电流密度;但同时增加质膜钙泵的  $\text{Ca}^{2+}$  挤出、线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  摄取、灭活胞质中钙连接蛋白及电压门控钙通道,抵消了 L 型钙通道电流密度的增加,并整体呈现出抑制冠状动脉平滑肌收缩效应。另外,运动恢复糖尿病血脂异常尤卡坦猪电压门控钙通道密度的减少,同时修复损伤的质膜  $\text{Ca}^{2+}$  流出,使细胞内增高的基础  $\text{Ca}^{2+}$  水平回降甚至低于对照组胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平;同时抑制严重代谢综合征猪钙库操纵性  $\text{Ca}^{2+}$  内流的增强以降低胞质中的  $\text{Ca}^{2+}$  水平,进而抑制血管平滑肌的异常收缩增强。另外,运动通过增强蛋白激酶 C 介导的  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性使冠状动脉平滑肌对内皮素-1 的收缩敏感性增强。

### 2.2 跑步运动对冠状动脉平滑肌舒张因子的影响

在静息状态下,  $\text{K}^+$  顺浓度梯度向膜外扩散形成的  $\text{K}^+$  平衡电位是细胞静息电位的主要离子基础,静息电位时的  $\text{K}^+$  外流通过钾通道实现<sup>[16]</sup>。Merkus 等<sup>[17]</sup>研究发现运动激活猪冠状动脉平滑肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  敏感钾通道,进而促进冠状动脉血管舒张。对糖尿病血脂异常动物, Mokolke 等<sup>[18]</sup>发现运动阻止了糖尿病血脂异常诱导的雄性尤卡坦猪基础冠状动脉血流量的减少,可能通过降低自发瞬态外向钾电流 (spontaneous transient outward  $\text{K}^+$  currents, STOCs) 的损失来恢复微血管基础紧张度。Merkus 等<sup>[19]</sup>通过研究发现尽管近期有心肌梗死猪的血流动力学显著异常,运动期间重构心肌中的氧供应和氧消耗仍然匹配,表现为运动时冠状动脉平滑肌细胞 ATP 敏感钾通道介导的冠状动脉舒张增强。Emter 等<sup>[20]</sup>还发现低强度间隔运动减弱主动脉绑扎致左室肥大(心力衰竭)小型猪的冠状血管功能障碍,保护  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性钾电流。

内皮舒张因子 NO、细胞代谢产物腺苷、体液因子如缓激肽以及一些 VEGF 如 VEGF165 等,可舒张血管。Laughlin 等<sup>[21]</sup>发现运动训练以不均匀的方式增加小型猪冠状动脉树中一氧化氮合酶蛋白的表达:血管口径越大,一氧化氮合酶蛋白表达增加得越少。而运动期间不同部位切应力和血管内压力可能是冠状动脉树一氧化氮合酶蛋白分布的决定因素。Thompson 等<sup>[22]</sup>还发现高脂饮食通过 NO 释放和/或活性受损以及增加一种吲哚美辛敏感性血管收缩剂的释放

来减弱冠状动脉内皮依赖性血管舒张;运动通过逆转或阻止这些效应减弱了高脂对冠状动脉内皮依赖性舒张的影响,而且运动的这一效应和冠状动脉局部超氧化物歧化酶 1 和 2 含量增加密切相关。另外, Fogarty 等<sup>[23]</sup>实验中发现运动增强小型猪 VEGF165 介导的侧支依赖小动脉舒张,这种舒张作用被 VEGF165-神经纤毛蛋白 1 的相互抑制逆转。

综上所述,运动训练主要通过激活及保护猪血管平滑肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  敏感钾通道、ATP 敏感钾通道及减少 STOCs 的损失促进小型猪生理及病理状态下(如糖尿病血脂异常、心肌梗死、心力衰竭伴病理性左室肥大)的冠状动脉血管舒张。另外,运动训练还通过增加一氧化氮合酶蛋白的表达、增加超氧化物歧化酶 1 和 2 含量、某些 VEGF(如 VEGF165 和 121 等)等的舒血管作用来促进冠状动脉平滑肌舒张。

### 3 跑步运动对冠状动脉侧支循环建立的影响

冠状动脉“侧支循环”的建立具有代偿意义,侧支循环存在与否与冠心病患者的预后密切相关。Bloor 等用放射性标记的微球测定局部侧支建立情况和心肌血流,发现慢性冠状动脉狭窄进展至闭塞刺激了猪侧支循环的建立并通过稀疏的侧支血管挽救猪的受损心肌组织,5 个月的平板运动训练能增强这些效应<sup>[24-25]</sup>。另外,他们还发现对慢性冠状动脉左回旋支闭塞猪,(25±1)d 的每日 30~50 min 的运动训练能改善猪剧烈运动时的心功能及侧支供血心肌的侧支储备。然而,猪的侧支血管虽能阻止严重的心肌缺血并维持静息时心肌血流和功能在正常水平;但在运动时侧支循环供血并不能完全满足所需<sup>[26]</sup>。

综上所述,猪逐渐进展的慢性冠状动脉狭窄促使冠状动脉侧支循环建立,进而改善心肌供血,挽救损伤心肌;而适当周期、适当强度的运动训练促进猪慢性冠状动脉闭塞后心功能的改善并增强运动期间侧支供血心肌的侧支储备。

### 4 跑步运动改善肢体、内脏动脉平滑肌舒缩功能,增强适应性

研究证实,运动训练可促使小型猪血流重新分布,增强内皮功能,改善血管平滑肌舒缩敏感性,进而增强小型猪对运动的适应性。Mortensen 等<sup>[27]</sup>用扫描式电子显微镜观察休息时、运动期间、完成运动并休息 30 min 后小型猪消化道各段血流,观察到适度运动的情况下,胃肠道上部的血流减少,而十二指肠、大小肠的血流基本未受影响。McAllister 等<sup>[28]</sup>还发现运动会使肾动脉对去甲肾上腺素(NE)的收缩反应减弱,

这可以保证运动训练动物在急性运动时有一个更好的肾血流供应。另外,McAllister 等<sup>[29]</sup>实验中发现短期训练会使 6~8 月龄雌性尤卡坦小型猪的股动脉和肱动脉做出适应性变化,包括对 NE 增强的收缩敏感性,对缓激肽的敏感性也增强;但后者仅发生在肱动脉。Woodman 等<sup>[30]</sup>还发现成年雄性猪肱动脉的内皮依赖性舒张未被高胆固醇血症损害,并且运动通过增加内皮源性超极化因子和/或前列环素提高了高胆固醇血症猪肱动脉的内皮依赖性舒张。Delaney 等<sup>[31]</sup>对雌性尤卡坦小型猪施以短期运动训练,发现膝中动脉由腺苷和缓激肽诱导的内皮依赖性血管舒张显著增强( $P<0.05$ ),而硝普钠诱导的非内皮依赖性血管舒张未因运动训练而改变。他们认为短期运动训练通过一氧化氮合酶的适应性变化增强膝中动脉的内皮功能。

然而,Padilla 等<sup>[32]</sup>实验中发现相比于静卧小型猪,运动小型猪的肱动脉和股动脉并未表现出更明显的内皮依赖性舒张的增强及更多的抗动脉粥样硬化内皮细胞表型;但不排除可能有另外的一些相应的适应性改变,且训练导致的这些适应可能会促使内皮细胞功能的改善。Masseau 等<sup>[33]</sup>还发现运动既不减轻家族性高胆固醇血症小型猪颈动脉内皮的炎症反应,也不提高颈动脉内皮依赖性舒张功能。

综上所述,猪适度运动单纯减少上消化道的血流供应,对下消化道影响不大,运动还能维持肾脏血流供应。一氧化氮合酶、内皮源性超极化因子和/或前列环素及腺苷、缓激肽也参与了生理及病理状态下血管平滑肌的内皮依赖性舒张;但也有研究发现运动并未增强肱动脉和股动脉内皮依赖性舒张,也未增加抗动脉粥样硬化内皮细胞表型。另有研究发现运动不能减轻高胆固醇血症的颈动脉炎症及内皮依赖性舒张。这可能与动脉起源有关,不过其真正原因还有待进一步研究。

### 5 结语

因此,跑步运动能在一定程度上增强猪心肌的收缩性,改善心功能,增强冠状动脉血管平滑肌的舒缩性,促进冠状动脉侧支循环的建立,并能促使肢体、内脏等血管对运动作出适应性改变;且这些效应是通过影响离子通道、细胞的跨膜信号转导以及一些体液因子等实现的。课题组前期对巴马小型猪进行跑步干预以复制脾虚痰浊冠心病模型进而研究中医药防治冠心病的疗效机制,研究中已证实对国内巴马小型猪进行跑步干预可行<sup>[34]</sup>;而国外的相关研究可为我们

的研究提供依据,也为巴马小型猪的跑步研究提供参考。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 中华医学会心血管病学分会预防学组,中国康复医学会心血管病专业委员会. 冠心病患者运动治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43 (7): 575-588.
- [2] Swindle MM, Thompson RP, Carabello BA, et al. Congenital cardiovascular disease. In: Swindle MM ed. *Swine as Models in Biomedical Research* [M]. Ames IA: Iowa State University Press, 1992: 176-184.
- [3] Laughlin MH, Overholser KA, Bhatte MJ. Exercise training increases coronary transport reserve in miniature swine [J]. *J Appl Physiol*, 1989, 67 (3): 1140-1149.
- [4] Broome JR, Dutka AJ, McNamee GA. Exercise conditioning reduces the risk of neurologic decompression illness in swine [J]. *Undersea Hyperb Med*, 1995, 22 (1): 73-85.
- [5] Jespersen SM, Hansen ES, Høy K, et al. Two-level spinal stenosis in minipigs. Hemodynamic effects of exercise [J]. *Spine*, 1995, 20(24): 2765-2773.
- [6] Edwards JM, Neeb ZP, Alloosh MA, et al. Exercise training decreases store-operated  $\text{Ca}^{2+}$  entry associated with metabolic syndrome and coronary atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(3): 631-640.
- [7] Sarin V, Muthuchamy M, Heaps CL.  $\text{Ca}^{2+}$  sensitization of cardiac myofilament proteins contributes to exercise training-enhanced myocardial function in a porcine model of chronic occlusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): 1579-1587.
- [8] Enter CA, Baines CP. Low-intensity aerobic interval training attenuates pathological left ventricular remodeling and mitochondrial dysfunction in aortic-banded miniature swine [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299 (5): 1348-1356.
- [9] Marshall KD, Muller BN, Krenz M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: chronic low-intensity interval exercise training preserves myocardial  $\text{O}_2$  balance and diastolic function [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114(1): 131-147.
- [10] Korte FS, Mokolke EA, Sturek M, et al. Exercise improves impaired ventricular function and alterations of cardiac myofibrillar proteins in diabetic dyslipidemic pigs [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98(2): 461-467.
- [11] 张志雄. 生理学 [M]. 上海科学技术出版社, 2006: 27.
- [12] Heaps CL, Bowles DK, Sturek M, et al. Enhanced L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel current density in coronary smooth muscle of exercise-trained pigs is compensated to limit myoplasmic free  $\text{Ca}^{2+}$  accumulation [J]. *J Physiol*, 2000, 528 (Pt 3): 435-445.
- [13] Witczak CA, Wamhoff BR, Sturek M. Exercise training prevents  $\text{Ca}^{2+}$  dysregulation in coronary smooth muscle from diabetic dyslipidemic Yucatan swine [J]. *J Appl Physiol*, 2006, 101(3): 752-762.
- [14] Jones AW, Rubin LJ, Magliola L. Endothelin-1 sensitivity of porcine coronary arteries is reduced by exercise training and is gender dependent [J]. *J Appl Physiol*, 1999, 87(3): 1172-1177.
- [15] Robles JC, Sturek M, Parker JL, et al.  $\text{Ca}^{2+}$  sensitization and PKC contribute to exercise training-enhanced contractility in porcine collateral-dependent coronary arteries [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4): 1201-1209.
- [16] 张志雄. 生理学 [M]. 上海科学技术出版社, 2006: 49.
- [17] Merkus D, Sorop O, Houweling B, et al.  $\text{KCa}^{+}$  channels contribute to exercise-induced coronary vasodilation in swine [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(5): H2090-2097.
- [18] Mokolke EA, Dietz NJ, Eckman DM, et al. Diabetic dyslipidemia and exercise affect coronary tone and differential regulation of conduit and microvessel  $\text{K}^{+}$  current [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(3): 1233-1241.
- [19] Merkus D, Houweling B, van Vliet M, et al. Contribution of  $\text{KATP}^{+}$  channels to coronary vasomotor tone regulation is enhanced in exercising swine with a recent myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288 (3): 1306-1313.
- [20] Enter CA, Tharp DL, Ivey JR, et al. Low-intensity interval exercise training attenuates coronary vascular dysfunction and preserves  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitive  $\text{K}^{+}$  current in miniature swine with LV hypertrophy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): 1687-1694.
- [21] Laughlin MH, Pollock JS, Amann JF, et al. Training induces nonuniform increases in eNOS content along the coronary arterial tree [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 90(2): 501-510.
- [22] Thompson MA, Henderson KK, Woodman CR, et al. Exercise preserves endothelium-dependent relaxation in coronary arteries of hypercholesterolemic male pigs [J]. *Appl Physiol*, 2004, 96(3): 1114-1126.
- [23] Fogarty JA, Delp MD, Muller-Delp JM, et al. Neuropilin-1 is essential for enhanced VEGF (165)-mediated vasodilatation in collateral-dependent coronary arterioles of exercise-trained pigs [J]. *J Vasc Res*, 2009, 46(2): 152-161.
- [24] Roth DM, White FC, Nichols ML, et al. Effect of long-term exercise on regional myocardial function and coronary collateral development after gradual coronary artery occlusion in pigs [J]. *Circulation*, 1990, 82(5): 1778-1789.
- [25] Bloor CM, White FC, Sanders TM. Effects of exercise on collateral development in myocardial ischemia in pigs [J]. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1984, 56(3): 656-665.
- [26] Roth DM, Maruoka Y, Rogers J, et al. Development of coronary collateral circulation in left circumflex Ameroid-occluded swine myocardium [J]. *Am J Physiol*, 1987, 253(5 Pt 2): 1279-1288.
- [27] Mortensen FV, Bayat M, Friis-Andersen H, et al. Effect of moderate exercise on blood flow in the gastrointestinal tract in trained conscious miniature swine [J]. *Dig Surg*, 1998, 15(6): 665-668.
- [28] McAllister RM, Kimani JK, Webster JL, et al. Effects of exercise training on responses of peripheral and visceral arteries in swine [J]. *J Appl Physiol*, 1996, 80(1): 216-225.
- [29] McAllister RM, Laughlin MH. Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries [J]. *J Appl Physiol*, 1997, 82 (5): 1438-1444.
- [30] Woodman CR, Thompson MA, Turk JR, et al. Endurance exercise training improves endothelium-dependent relaxation in brachial arteries from hypercholesterolemic male pigs [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99(4): 1412-1421.
- [31] Delaney LE, Arce-Esquivel AA, Kuroki K, et al. Exercise training improves vasoreactivity in the knee artery [J]. *Int J Sports Med*, 2012, 33(2): 114-122.
- [32] Padilla J, Newcomer SC, Simmons GH, et al. Long-term exercise training does not alter brachial and femoral artery vasomotor function and endothelial phenotype in healthy pigs [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299 (2): 379-385.
- [33] Maseau I, Davis MJ, Bowles DK. Carotid inflammation is unaltered by exercise in hypercholesterolemic Swine [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2012, 44 (12): 2277-2289.
- [34] 庞琳琳, 张会永, 杨茗茜, 等. 巴马小型猪平板跑步机训练参数的测定 [J]. 实验动物科学, 2014, 31(5): 36-41.

收稿日期: 2016-01-12