

·论著·

# 水中运动联合中药内治对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡和心功能的影响

黄光明<sup>1</sup>,赵兴昌<sup>1</sup>,符显昭<sup>2</sup>

(1.右江民族医学院临床医学院,广西 百色 533000;

2.右江民族医学院附属医院中医科,广西 百色 533000)

**摘要:**目的 观察水中运动联合中药内治对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡和心功能的影响。方法 SD 雄性大鼠 125 只,随机均分为空白组、模型组、水中运动组、中药内治组、水中运动联合中药内治组(综合康复组),每组 25 只。除空白组外,其余组利用链脲佐菌素+高脂饲养构建二型糖尿病大鼠模型。造模成功后,各治疗组接受相应药物与运动方案,8 周后,超声心动图检测各组 LVEDD、LVESD 及 EF、E/A;RT-PCR 检测各组心肌细胞内质网应激标志物 GRP78 和 Caspase-12 的 mRNA 转录水平;TUNEL 法检测各组心肌细胞凋亡水平。**结果** 模型组 LVEDD、LVESD 水平高于空白组,E/A、EF 均低于空白组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );模型组 GRP78、Caspase-12 mRNA 转录水平和心肌细胞凋亡水平高于空白组,统计学意义显著( $P<0.01$ );水中运动组、中药内治组、综合康复组 LVEDD、LVESD 水平低于模型组,E/A、EF 高于模型组( $P<0.05$ );三组 GRP78 及 Caspase-12 mRNA 转录水平、心肌细胞凋亡水平均低于模型组( $P<0.05$ );综合康复组各项指标改善最为明显,与水中运动组各项指标比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 水中运动联合中药内治可降低心肌细胞凋亡水平,抑制心脏重塑,保护心功能,其机制可能与减轻心肌细胞内质网应激,抑制 Caspase-12 凋亡通路有关。

**关键词:**糖尿病;内质网应激;水中运动治疗;中药内治;心脏重塑;康复治疗;心力衰竭

中图分类号:R542.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.11.020

文章编号:1006-1959(2022)11-0072-05

## Effects of Aquatic Therapeutic Exercise Combined with Traditional Chinese Medicine Internal Treatment on Cardiomyocyte Apoptosis and Cardiac Function in Diabetic Rats

HUANG Guang-ming<sup>1</sup>, ZHAO Xing-chang<sup>1</sup>, FU Xian-zhao<sup>2</sup>

(1. Clinical Medical College, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract: Objective** To observe the effects of aquatic therapeutic exercise combined with traditional Chinese medicine internal treatment on cardiomyocyte apoptosis and cardiac function in type 2 diabetic rats. **Methods** A total of 125 healthy SD male rats were randomly divided into blank group, model group, aquatic therapeutic exercise group, traditional Chinese medicine internal treatment group, aquatic therapeutic exercise group combined traditional Chinese medicine internal treatment group (comprehensive rehabilitation group) with 25 rats in each group. In addition to the blank group, the rat model of type 2 diabetes was established by streptozocin+high fat feeding. After successful modeling, each treatment group received corresponding drugs and exercise programs. After 8 weeks, LVEDD, LVESD, EF and E/A were detected by echocardiography. RT-PCR was used to detect the mRNA transcription levels of endoplasmic reticulum stress markers GRP78 and Caspase-12 in each group. TUNEL method was used to detect the apoptosis level of cardiomyocytes in each group. **Results** The levels of LVEDD and LVESD in the model group were higher than those in the blank group, and E/A and EF were lower than those in the blank group, with significant difference ( $P<0.05$ ). The transcription levels of GRP78 and Caspase-12 mRNA and myocardial cell apoptosis in the model group were higher than those in the blank group, and the statistical significance was significant ( $P<0.01$ ). The levels of LVEDD and LVESD in the aquatic therapeutic exercise group, traditional Chinese medicine internal treatment group and comprehensive rehabilitation group were lower than those in the model group, and the E/A and EF were higher than those in the model group ( $P<0.05$ ). The levels of GRP78 and Caspase-12 mRNA transcription and cardiomyocyte apoptosis in the three groups were lower than those in the model group ( $P<0.05$ ). The improvement of each index in the comprehensive rehabilitation group was the most obvious, and the difference was statistically significant compared with that in the water exercise group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Aquatic therapeutic exercise combined with traditional Chinese medicine internal treatment can reduce the apoptosis of myocardial cells, inhibit cardiac remodeling and protect cardiac function. The mechanism is related to reducing endoplasmic reticulum stress in myocardial cells and inhibiting Caspase-12 apoptosis pathway.

**Key words:** Diabetes; Endoplasmic reticulum stress; Aquatic therapeutic exercise; Traditional Chinese medicine internal treatment; Cardiac remodeling; Rehabilitation treatment; Heart failure

成人心肌细胞在心室区域中占比高达 49%<sup>[1]</sup>,是心脏发挥泵血功能的关键细胞,而糖尿病状态下

的高血糖、高血脂、氧化应激等病理因素易诱发心肌细胞过度内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),造成心肌凋亡<sup>[2]</sup>。心肌细胞凋亡将促发凋亡区域的心肌细胞与细胞外基质的一系列代偿性病理改变,导致心脏重塑发生与进展<sup>[3]</sup>。心脏重塑严重危害心脏结构与功能,是各种心血管疾病进展至心力衰竭的关键性病理改变<sup>[4]</sup>。目前临床治疗主要以降糖

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81960833)

作者简介:黄光明(1995.4-),男,河南周口人,硕士研究生,主要从事糖尿病合并心血管疾病的康复治疗研究

通讯作者:符显昭(1966.10-),男,广西崇左人,博士,副教授,主要从事糖尿病及其心血管发病研究

药物防控糖尿病及其心血管并发症进展,但无论发展中还是发达国家,糖尿病患者的心力衰竭发病率依旧居高不下<sup>[5]</sup>。因此,积极寻找减轻糖尿病下心肌细胞凋亡的有效方法,抑制心脏重塑发生与进展,对于降低糖尿病患者心力衰竭发生率意义重大。水中运动治疗是水疗康复的现代主流技术方法,可激发患者兴趣,缩减心理障碍,缓解运动不耐受,心血管康复优势明显<sup>[6,7]</sup>。中药内治是传统康复医学的重要治疗方法,越来越多的药理学研究和临床试验都证实了相关中药成分具有抗炎、抗凋亡、调节代谢紊乱等多重功效<sup>[8]</sup>。本实验拟探究水中运动联合中药内治对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡和心功能的影响,为糖尿病合并心血管疾病的防治提供借鉴和依据。

## 1 材料与方 法

1.1 主要试剂与仪器 链脲佐菌素(北京华越洋生物公司),血糖试纸(武汉博士德生物工程有限公司),高脂饲料(江苏省协同生物工程有限公司),TUNEL 试剂盒(北京华越洋生物公司),生理盐水、PBS 缓冲液、二甲苯、乙醇溶液、过氧化氢溶液、4%多聚甲醛(成都市科隆化学品有限公司),PCR 引物及试剂(上海吉凯基因生物科技有限公司);Vevo-770 小动物超声诊断仪,超净工作台(山东博科生物科技有限公司),-80℃超低温冰箱(中国海尔),光学显微镜(奥林巴斯公司),PCR 仪(Bio-Rad 公司)。

1.2 动物分组与造模 雄性 SD 大鼠 125 只,体重(240±10)g[购自广西医科大学实验动物中心,许可证编号 SCXK(桂)2014-002],大鼠饲养于右江民族医学院动物实验中心,环境温度(20±2)℃,相对湿度 50%~60%。按照随机数字表法将其分为空白组、模型组、中药内治组、水中运动组、综合康复组,每组 25 只。除空白组外,其余组空腹 10 h 后,随即按照 50 mg/kg 腹腔注射链脲佐菌素,72 h 后检测其空腹血糖(FBG)水平,选择连续 2 次 FBG≥16.7 mmol/L 大鼠,高脂饲养 3 个月后作为 2 型糖尿病模型。造模成功后除空白组外各组继续高脂饲养(具体成分为:猪胆盐 0.3%、胆固醇 1.5%、猪油 10%、蛋黄粉 10%、普通饲料 78.2%),空白组大鼠采用普通饲料喂养。实验方案严格遵守美国 NIH 下的实验动物使用指南,并通过右江民族医学院实验动物伦理委员会的批准。

1.3 水中运动方案 水中运动组以及综合康复组利用自制大鼠水疗运动池进行游泳运动,水疗运动池水深不小于 30 cm,维持水温 32℃~35℃,每次使用前消毒,确保水质安全。每周运动 6 次,第 1 周为适应期,运动时间为 10 min/次,第 2 周为延长运动适应期,运动时间逐渐增至 30 min/次,第 3~8 周运动时间为 60 min/次。

1.4 灌胃处理方案 将中药复方(人参、麦冬、黄芪、

地黄、大黄、山茱萸、黄连、五味子,购自右江民族医学院附属医院)制成浸膏,依据人与大鼠剂量换算公式确定用药剂量,配制成混悬液后,中药内治组与综合康复组按照 1.0 g/(kg·d)灌服混悬液,模型组与水中运动组每天给予等体积生理盐水灌胃处理,连续灌胃 8 周,各组灌胃处理在运动前 2 h 进行。

1.5 超声心动图检测 各组接受相应处理 8 周后进行超声心动图检测,2%异氟烷吸入诱导麻醉大鼠,仰卧位固定,利用 Vevo-770 小动物超声诊断仪检测左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、射血分数(EF)、二尖瓣快速充盈期与心房收缩期血流速度比值(E/A)。

1.6 实验取材 各组接受末次相应处理并进行超声心动图检测后,麻醉处死大鼠,摘取心脏,分为 2 部分,一部分 4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋、切片,用于 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡,另一部分存放于-80℃液氮保存,用于 RT-PCR 实验。

1.7 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡 利用二甲苯处理心肌组织石蜡切片 10 min,脱蜡后使用乙醇溶液完成水化处理,加入蛋白酶,室温下 15 min,3%过氧化氢溶液处理 10 min,按照 TUNEL 凋亡检测试剂盒明配制 TUNEL 液;将 TUNEL 液添加至切片,37℃下反应 60 min,PBS 冲洗后添加 DAB 显色剂,85%、95%、100%逐级浓度梯度乙醇脱水,二甲苯透明,最后中性树脂封片。显微镜下观察,拍照 TUNEL 染色大鼠心肌细胞凋亡结果。凋亡阳性心肌细胞核为黄棕色,正常心肌细胞核呈蓝色,每张切片选择 5 个不重复视野对细胞核总数和凋亡细胞核数目进行统计,并计算心肌细胞凋亡指数(cell apoptotic index, CAI)。CAI=凋亡心肌细胞核数/总细胞核数×100%,计算每个视野内的 CAI,并取平均值。

1.8 Real time-PCR 测定心肌组织中葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12(Caspase-12 mRNA)转录水平 取心肌组织 0.1 g,加入液氮研磨后利用 Trizol 试剂提取大鼠心肌组织总 RNA,经琼脂糖凝胶电泳检测完整性后按照试剂盒说明书逆转录为 cDNA,获取目的基因。Real time-PCR 测定 GRP78、Caspase-12 mRNA 相对表达水平,反应条件为 96℃ 4 min,94℃ 30 s,58℃ 30 s,72℃ 30 s,共计 40 个循环。目的基因的相对表达标准化为 GAPDH,各项数据使用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  法进行分析、计算。扩增目的基因所用引物见表 1。

1.9 统计学处理 所有数据采用 SPSS 19.0 软件包进行分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两组间比较采用 LSD-t 检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义, $P<0.01$  表示统计学意义显著。

表1 目的基因及内参引物

| mRNA       | 序列                            | 长度(bp) |
|------------|-------------------------------|--------|
| GRP78      | 上游 5'-CTTGGTATTGAAACTGTGGG-3' | 234    |
|            | 下游 5'-TGTTACGGTGGGCTGATTAT-3' |        |
| Caspase-12 | 上游 5'-ATTCTCTGCTTTTATGTCCC-3' | 117    |
|            | 下游 5'-TCATCTGTATCAGCAGTGGC-3' |        |
| GAPDH      | 上游 5'-TTCAACGGCAGTCAAGG-3'    | 114    |
|            | 下游 5'-CTCAGCACAGCATCACC-3'    |        |

## 2 结果

2.1 大鼠一般情况 造模成功后,糖尿病大鼠精神萎靡,毛色暗淡,多饮、多食,体重下降。各组大鼠在饲养、灌胃、与水中运动期间进展顺利。

2.2 各组大鼠心脏重塑指标的比较 超声检测结果显示,与空白组比较,模型组大鼠 LVEDD 与 LVESD

均增高 ( $P<0.05$ ),EF 降低 ( $P<0.05$ ),E/A 降低 ( $P<0.01$ );经过 8 周干预后,与模型组相比,水中运动组、中药内治组和综合康复组 LVEDD、LVESD 均降低,EF 升高 ( $P<0.05$ ),E/A 升高 ( $P<0.01$ );在各治疗组中,综合康复组各项指标值改善最为明显,与水中运动组比较,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),见表 2。

表2 各组大鼠心脏重塑指标与心功能指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | n  | LVEDD(cm)               | LVESD(cm)               | E/A                     | EF(%)                    |
|-------|----|-------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 空白组   | 25 | 0.48±0.12               | 0.17±0.06               | 1.85±0.18               | 88.60±4.20               |
| 模型组   | 25 | 0.69±0.07*              | 0.38±0.03#              | 0.78±0.35#              | 75.40±3.60*              |
| 水中运动组 | 25 | 0.62±0.25 <sup>△</sup>  | 0.29±0.04 <sup>△</sup>  | 1.12±0.14 <sup>§</sup>  | 81.10±1.30 <sup>△</sup>  |
| 中药内治组 | 25 | 0.58±0.23 <sup>△</sup>  | 0.26±0.02 <sup>△</sup>  | 1.17±0.13 <sup>§</sup>  | 83.10±4.50 <sup>△</sup>  |
| 综合康复组 | 25 | 0.57±0.17 <sup>△○</sup> | 0.24±0.03 <sup>△○</sup> | 1.20±0.13 <sup>§○</sup> | 84.80±1.20 <sup>△○</sup> |

注:与空白组比较,\* $P<0.05$ ;与空白组比较,# $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>§</sup> $P<0.01$ ;与水中运动组比较,<sup>○</sup> $P<0.05$

2.3 各组大鼠心肌细胞凋亡 CAI 的比较 光镜下 TUNEL 法检测结果显示正常状态下心肌细胞核为蓝色,阳性凋亡心肌细胞核为棕黄色,细胞核发生皱缩,体积小于正常细胞核大小;与空白组比较,模型组、水中运动组、中药内治组、综合康复组心肌细胞凋亡率均升高 ( $P<0.01$ );与模型组比较,水中运动组、中药内治组、综合康复组心肌细胞凋亡率均降低 ( $P<0.05$ );与水中运动组比较,综合康复组心肌细胞凋亡率降低 ( $P<0.05$ ),见表 3、见图 1。

表3 各组大鼠 CAI 的比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

| 组别    | n  | CAI                       |
|-------|----|---------------------------|
| 空白组   | 25 | 5.20±0.36                 |
| 模型组   | 25 | 42.50±0.36*               |
| 水中运动组 | 25 | 34.60±0.13**              |
| 中药内治组 | 25 | 32.10±0.83**              |
| 综合康复组 | 25 | 31.50±0.17** <sup>△</sup> |

注:与空白组比较,\* $P<0.01$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ ;与水中运动组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$

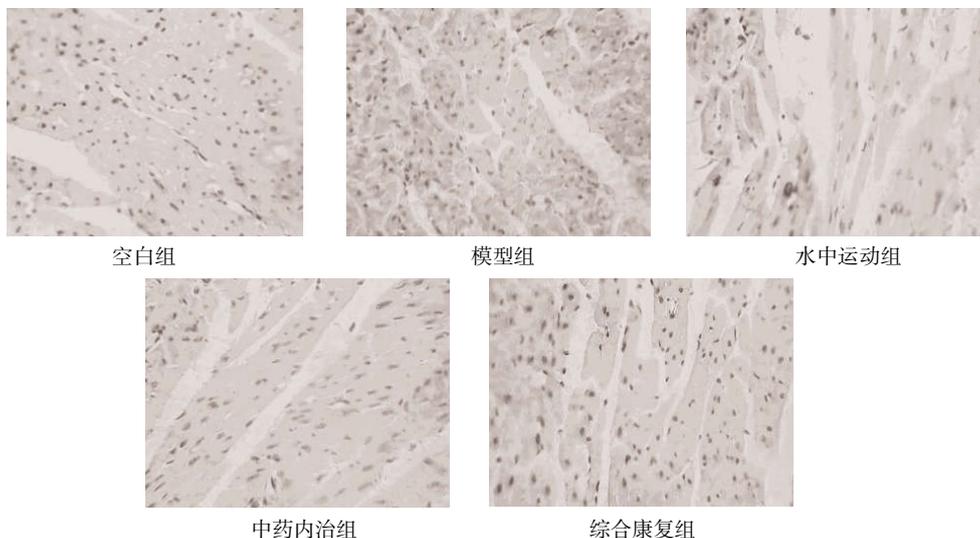


图1 各组大鼠心肌细胞凋亡情况(TUNEL,×200)

2.4 各组大鼠心肌细胞 GRP78、Caspase-12 mRNA 转录水平比较 与空白组比较, 模型组、水中运动组、中药内治组、综合康复组大鼠 Caspase-12、GRP78 的 mRNA 转录水平均升高 ( $P<0.01$ ); 经过 8 周治疗后, 与模型组比较, 水中运动组、中药内治组、综合康复组 Caspase-12、GRP78 的 mRNA 转录水平均降低 ( $P<0.05$ ), 与水中运动组比较, 综合康复组 Caspase-12、GRP78 的 mRNA 转录水平降低, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 4。

表 4 各组大鼠心肌细胞 GRP78、Caspase-12 mRNA 转录水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别    | n  | Caspase-12            | GRP78                 |
|-------|----|-----------------------|-----------------------|
| 空白组   | 25 | 1.15±0.21             | 1.30±0.15             |
| 模型组   | 25 | 8.31±0.25*            | 9.15±0.50*            |
| 水中运动组 | 25 | 6.14±0.17**           | 6.51±0.22**           |
| 中药内治组 | 25 | 4.18±0.83**           | 4.79±0.90**           |
| 综合康复组 | 25 | 4.06±0.12**# $\Delta$ | 4.17±0.13**# $\Delta$ |

注: 与空白组比较, \* $P<0.01$ ; 与模型组比较, \*\* $P<0.05$ ; 与水中运动组比较,  $\Delta P<0.05$

### 3 讨论

糖尿病对心脏危害极大, 是心力衰竭的独立危险因素。心肌细胞体外研究显示高血糖合并高血脂状态可显著改变心肌细胞形态与空间排列并诱发心肌细胞大量凋亡<sup>[9]</sup>, 表明糖尿病可对心脏造成广泛且严重的损害。ERS 则被证明在糖尿病与心肌细胞凋亡间发挥着中介作用, 借助调控 ERS 对抗心肌凋亡有望成为防治糖尿病下心力衰竭的重要途径<sup>[10]</sup>。

内质网是真核细胞中处于动态平衡的囊体细胞器, 负责蛋白质、脂质、类固醇的生物合成以及钙离子的平衡调控。生理或病理性应激原均可改变内质网稳态, 造成未折叠或错误折叠蛋白质积累, 导致 ERS 的发生<sup>[11]</sup>, 内质网为维持自身稳态将启动减少蛋白质合成, 增加折叠能力以及促进异常蛋白清除等途径, 被称之为未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR)<sup>[12]</sup>。糖尿病状态下的高血糖、高血脂、氧化应激状态、炎症反应等病理因素易诱发心肌细胞持久的 ERS, 使蛋白激酶样内质网应激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 及肌醇需求酶 1 (Inositol-requiring enzyme 1, IRE-1) 与 GRP78 分离, 转而与未折叠蛋白结合, 激活 UPR 以恢复内质网稳态, 但过度的 ERS 将超过心肌内质网恢复稳态的能力, PERK、ATF6、IRE-1 三者将进而激活下游的凋亡信号分子 CCAAT 增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/Enhance -Binding protein Homologous protein, CHOP)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-ter-

minal kinases, c-JNK)、Caspase-12, 激活相应 CHOP/GADD153 途径、c-JNK 途径、Caspases12 三条 ERS 凋亡路径, 导致心肌细胞凋亡<sup>[13,14]</sup>。

本实验借助建立 2 型糖尿病大鼠模型探究了水中运动、中药内治和水中运动联合中药内治对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡和心功能的干预效果。实验结果显示与空白组比较, 模型组大鼠心脏重塑指标 LVEDD、LVESD 增高, 心功能指标 EF、E/A 下降, 表明实验中糖尿病大鼠心脏结构肥大, 存在典型的糖尿病心脏病变, 并出现心功能下降。三个治疗组经 8 周相应干预后, 糖尿病大鼠心脏重塑和心功能均得到明显改善, 且综合康复组心脏重塑和心功能改善优于单独水中运动组。有糖尿病大鼠实验表明<sup>[15]</sup>, 运动训练可通过调控 NADPH 氧化酶活性减轻大鼠心脏氧化应激反应, 进而抑制糖尿病大鼠心脏重塑, 保护心功能。杨海玉等<sup>[16]</sup>发现丹参中活性成分丹参酮可通过抑制糖尿病大鼠心肌中 NF- $\kappa$ B 通路, 减轻炎症反应, 对糖尿病大鼠心肌提供保护。上官若男等<sup>[17]</sup>的研究表明, 游泳运动干预后糖尿病大鼠心室壁厚和心肌纤维化病变得明显改善。本实验结果提示水中运动和中药内治均具有缩小心脏肥大性改变、增强心肌收缩力、提升心脏射血功能的作用, 与任磊等<sup>[18]</sup>的研究结果相似。研究表明<sup>[19]</sup>, 糖尿病患者和糖尿病动物模型心脏中均可发现心肌细胞凋亡增加。本实验中心肌组织 TUNEL 染色结果同样显示, 糖尿病大鼠心肌细胞凋亡水平显著升高, 由于心肌细胞无增殖能力, 凋亡后将直接影响心脏收缩与舒张, 符合本实验中观察到的糖尿病大鼠心功能下降现象。符显昭等<sup>[20]</sup>应用人参、麦冬、丹参、五味子、黄芪等配伍成中药复方, 可有效降低糖尿病大鼠心肌细胞凋亡水平。邓爽等<sup>[21]</sup>研究发现, 4 周游泳运动预适应可减少促凋亡因子表达, 抑制心肌细胞凋亡, 改善心肌重构模型小鼠心功能, 延缓心力衰竭进展。在本实验中发现水中运动与中药内治均可减少糖尿病大鼠心肌细胞凋亡, 两者联合下的综合康复组心肌凋亡和心功能改善最佳。实验进一步对其可能的作用机制进行了探究, 通过对各组实验大鼠心肌组织 ERS 标志分子 GRP78、Caspase-12 的 mRNA 转录水平比较分析发现糖尿病模型大鼠内质网应激水平显著升高, 而三种康复治疗方法均能明显降低心肌细胞 GRP78、Caspase-12 的 mRNA 转录水平, 提示各治疗组心肌细胞凋亡水平的下降与抑制过度 ERS 所激活的 Caspase-12 凋亡通路有关, 这与金娟等<sup>[22]</sup>和常盼等<sup>[23]</sup>所报道的抑制 ERS 凋亡通路, 可降低心肌细胞凋亡水平的发现相符。另外, 据相关临床线性回归分析报道内质网应激标志物 GRP78 可协助诊断心力衰竭, 评估心衰患者病情预后<sup>[24]</sup>。本实验

水中运动组、中药内治组和综合康复组的糖尿病大鼠经8周相应治疗后心肌细胞 GRP78 mRNA 转录水平相对模型组大鼠明显降低,提示上述三种康复治疗方法具有改善心力衰竭预后的潜在临床应用价值。

综上所述,细胞凋亡是糖尿病下心肌细胞发生过度内质网应激时的主要结局之一,心脏重塑则是大量心肌细胞因凋亡而丢失后的必然结果,减少心肌细胞凋亡可保护糖尿病患者心功能,降低其心力衰竭发生风险,本研究发现水中运动联合中药内治下的综合康复治疗可有效抑制糖尿病下心脏重塑,提升心功能,其机制与减轻心肌细胞过度内质网应激,抑制 Caspase-12 凋亡通路有关。

#### 参考文献:

- [1]Litviňuková M,Talavera-López C,Maatz H,et al.Cells of the adult human heart[J].Nature,2020,588(7838):466-472.
- [2]Ren J,Bi Y,Sowers JR,et al.Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases [J].Nat Rev Cardiol,2021,18(7):499-521.
- [3]Schirone L,Forte M,Palmerio S,et al.A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling [J].Oxid Med Cell Longev,2017,2017:3920195.
- [4]王添乐,杨晓,王剑.蛋白质稳态在病理性心脏重塑中的作用[J].中华心血管病杂志,2021,49(7):719-723.
- [5]Kosiborod M,Gomes MB,Nicolucci A,et al.Vascular complications in patients with type 2 diabetes:prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program)[J].Cardiovasc Diabetol,2018,17(1):150.
- [6]Cugusi L,Cadeddu C,Nocco S,et al.Effects of an Aquatic-Based Exercise Program to Improve Cardiometabolic Profile, Quality of Life,and Physical Activity Levels in Men With Type 2 Diabetes Mellitus[J].PMR,2015,7(2):141-148.
- [7]朱志中,张琳瑛,于洋.水疗法对老年慢性心力衰竭患者血流动力学和运动耐力的影响[J].中华老年医学杂志,2015,34(9):1003-1004.
- [8]Wang Y,Wang Q,Li C,et al.A Review of Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Chronic Heart Failure [J].Curr Pharm Des,2017,23(34):5115-5124.
- [9]Varela R,Rauschert I,Romanelli G,et al.Hyperglycemia and hyperlipidemia can induce morphophysiological changes in rat cardiac cell line[J].Biochem Biophys Rep,2021,26:100983.
- [10]Tian JH,Wu Q,He YX,et al.Zonisamide,an antiepileptic drug,alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J].Acta pharmacol Sini,2021,42(3):393-403.
- [11]Schwarz DS,Blower MD.The endoplasmic reticulum:structure,function and response to cellular signaling [J].Cell Mol Life Sci,2016,73(1):79-94.
- [12]Ron D,Walter P.Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J].Nat Rev Mol Cell Biol,2007,8(7):519-529.
- [13]Groenendyk J,Sreenivasiah PK,Kim DH,et al.Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart [J].Cir Res,2010,107(10):1185-1197.
- [14]Yang Q,Gao H,Dong R,et al.Sequential changes of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in myocardial fibrosis of diabetes mellitus-induced rats [J].Mol Med Rep,2016,13(6):5037-5044.
- [15]单凤军.随意跑轮运动对糖尿病大鼠心肌 NADPH 氧化酶及心脏重塑的影响 [J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(11):967-972.
- [16]杨海玉,于涛,杨爱成,等.丹参酮 II A 磺酸钠对 2 型糖尿病大鼠心肌 TNF- $\alpha$ mRNA 表达的影响 [J].中国中医急症,2014,23(3):440-441,454.
- [17]上官若男,焦艺科,尚画雨,等.8 周游泳运动对 2 型糖尿病大鼠心肌间质纤维化的影响 [J].中国康复医学杂志,2018,33(2):158-164.
- [18]任磊,陈明慧,李平平,等.运动训练联合健心汤对心力衰竭大鼠 GATA-4 基因及蛋白表达的影响 [J].中国中医急症,2020,29(5):841-845.
- [19]Chandrasekera DNK,Neale JPH,van Hout I,et al.Upregulation of microRNA-532 enhances cardiomyocyte apoptosis in the diabetic heart[J].Apoptosis,2020,25(5-6):388-399.
- [20]符显昭,冯雪萍,黄文华,等.降糖舒心方对糖尿病心肌内质网应激 c-JNK 凋亡旁路的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(10):2423-2427.
- [21]邓爽,蒲锐,陈子扬,等.运动预适应干预压力超负荷心肌重构模型小鼠的心肌功能及细胞凋亡 [J].中国组织工程研究,2022,26(5):717-723.
- [22]金娟,董晓阁,刘莉,等.参芪益心方抑制阿霉素诱导大鼠 H9c2 细胞凋亡的机制研究[J].中国中西医结合杂志,2021,41(6):729-735.
- [23]常盼,李静,张静,等.有氧运动对糖尿病小鼠心肌损伤及氧化应激和内质网应激的影响 [J].山西医科大学学报,2021,52(3):264-269.
- [24]倪姝,李从圣,杨静,等.心力衰竭患者血清中内质网应激标志物 GRP78 的水平变化及其在评估近期预后中的价值[J].临床急诊杂志,2020,21(8):638-642.

收稿日期:2021-08-26;修回日期:2021-09-10

编辑/肖婷婷