

·基础研究·

游泳对心肌梗死大鼠心脏微血管的保护作用及机制研究*

王英伟¹ 曹永刚¹ 孟丽娜¹ 关 庆¹ 刘志鹏² 刘世伟² 王 海^{3,4}

摘要

目的:研究游泳对心肌梗死(myocardial infarction, MI)大鼠康复阶段心脏微血管的保护作用及机制。

方法:选用Wistar大鼠(160—180g)80只,采用随机区组设计法分成4组:假手术组、模型组、游泳组、地奥心血康组,每组20只。通过结扎左冠状动脉主干制备MI模型,假手术组除不结扎冠状动脉外,其余操作与模型组动物完全相同。MI模型制备结束后14天,游泳组大鼠进行游泳训练,共计8周。地奥心血康组按照150 mg/kg·d灌胃给药,连续给药8周,模型组和假手术组同样方法灌胃相同体积生理盐水。采用超声心动图系统和BL—420F生物机能实验系统检测心功能及心电图;凝胶墨汁实验检测心脏微血管密度;Western Blot检测Caspase-3、PECAM-1、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、eNOS、p-eNOS的蛋白表达;NO试剂盒测心脏组织中NO的含量。

结果:游泳组及地奥心血康组较模型组ST段显著降低($P=0.002, P=0.000$);超声结果显示游泳组及地奥心血康组较模型组左室射血分数(LVEF)显著升高($P=0.038, P=0.003$),游泳组及地奥心血康组左室短轴缩短率(LVFS)较模型组显著升高($P=0.028, P=0.000$);HE结果表明游泳及地奥心血康显著减小了模型大鼠的心脏梗死面积;Western blot结果显示游泳组及地奥心血康组较模型组Caspase-3蛋白表达量显著下调($P=0.035, P=0.000$);此外,游泳组及地奥心血康组心脏微血管密度较模型组显著增大($P=0.015, P=0.000$);同时,Western Blot结果显示游泳组较模型组PECAM-1的蛋白表达量显著上调($P=0.025$),游泳组较模型组p-PI3K的蛋白表达量显著上调($P=0.013$),游泳组较模型组p-AKT的蛋白表达量显著上调($P=0.02$),游泳组较模型组p-eNOS的蛋白表达量显著上调($P=0.02$);此外,游泳组较模型组NO含量显著升高($P=0.011$)。

结论:游泳增加MI大鼠心脏微血管剪切力,激活PECAM-1/PI3K/AKT/eNOS信号通路,促进NO释放,增加梗死区域心脏微血管血流灌注量,抑制心肌细胞凋亡,从而改善MI大鼠的预后。

关键词 游泳;心肌梗死;剪切力;心脏微血管;凋亡

中图分类号:R493,R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2021)-09-1060-08

Protective effect of swimming on cardiac microvessels in myocardial infarction rats and its mechanism/
WANG Yingwei, CAO Yonggang, MENG Lina, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,
2021, 36(9): 1060—1067

Abstract

Objective: To investigate the protective effect and mechanism of swimming on cardiac microvasculature in rats with myocardial infarction (MI).

Method: Eighty Wistar rats (160-180g) were randomly divided into 4 groups: sham operation group, model group, swimming group, and Diaoxinxuekang group, with 20 in each group. The MI model was prepared by ligating the main coronary artery of the left coronary artery. The operation in the sham operation group was identical to that in the model group except that the coronary artery was not ligated. Fourteen days after the completion of MI model preparation, the swimming training time of rats in the swimming group was 8 weeks. Cardiac function and electrocardiogram were detected by echocardiography system and BL-420F biologi-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.09.002

*基金项目:黑龙江省自然科学基金资助项目(LH2019H009)

1 哈尔滨医科大学大庆校区,黑龙江省大庆市,163319; 2 哈尔滨医科大学附属第五医院; 3 大庆师范学院; 4 通讯作者
第一作者简介:王英伟,男,硕士,副教授; 收稿日期:2020-03-26

cal function experiment system. Cardiac microvascular density was measured by gel ink assay. The protein expressions of Caspase-3, PECAM-1, PI3K, p-PI3K, AKT, p-AKT, eNOS and p-eNOS were detected by Western blot. The content of NO in the heart tissue was measured by the kit.

Result: ST segment in the swimming group or Diaoxinxuekang group was significantly lower than that in the model group ($P=0.002$, $P=0.000$). Small animal ultrasound results showed that LVEF value in the swimming group or Diaoxinxuekang group was significantly higher than that in the model group ($P=0.038$, $P=0.003$, LVFS value in the swimming group or Diaoxinxuekang group was significantly higher than that in the model group ($P=0.028$, $P=0.000$). HE results showed that swimming and Diaoxinxuekang significantly reduced the infarct area of the model rats. Western Blot results showed that the expression of Caspase-3 protein in the swimming group or Diaoxinxuekang group was significantly lower than that in the model group ($P=0.035$, $P=0.000$). In addition, the cardiac microvascular density in the swimming group or Diaoxinxuekang group was significantly higher than that in the model group ($P=0.015$, $P=0.000$). Meanwhile, Western Blot results showed that the protein expression level of PECAM-1 in the swimming group was significantly up-regulated compared with that in the model group ($P=0.025$). The expression level of p-PI3K in the swimming group was significantly up-regulated compared with that in the model group ($P=0.013$). The protein expression of p-AKT in the swimming group was significantly higher than that of the model group ($P=0.02$). The protein expression of p-eNOS in the swimming group was significantly increased compared with that in the model group ($P=0.02$). In addition, NO content in the swimming group was significantly higher than that in the model group ($P=0.011$).

Conclusion: Swimming can increase cardiac microvascular shear stress, activate PECAM-1/PI3K/AKT/eNOS signaling pathway, promote NO release, increase cardiac microvascular perfusion in infarcted area, inhibit cardiac myocyte apoptosis, and thus improve the prognosis of MI rats.

Author's address Daqing Campus of Harbin Medical University, 163319

Key word swimming; myocardial infarction; shear stress; cardiac microvasculature; apoptosis

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是指在冠状动脉病变的基础上由于冠状动脉供血急剧减少或中断,使相应的心肌发生急性缺血而导致的心肌缺血性坏死^[1]。MI可造成左心室舒张和收缩功能障碍,心搏出血量和排血量下降。虽然临床应用抗心绞痛药物和冠脉介入、搭桥等技术的推广提高了冠心病患者的生存率,但是冠脉介入术后再狭窄、冠脉介入术的风险和收益率等问题仍影响MI后的康复效果^[2]。研究表明,规律的有氧运动可通过增加作用于血管内皮的剪切力来改善血管内皮功能障碍^[3]。运动还能改善MI后的左心室重构进而稳定患者的病情^[4]。研究者发现心肌缺血大鼠长期运动后可使血清降钙素基因相关肽水平增高,使血管扩张,外周阻力下降。运动尤其可以舒张冠状血管,降低冠脉血管阻力,增加冠脉血流量,使冠状循环和心肌局部供血改善,从而发挥心肌保护作用^[5]。有氧运动还可以增加冠状动脉疾病患者外周血内皮祖细胞,同时促进一氧化氮(nitric oxide, NO)释放^[6]。在众多有氧运动中,游泳是最佳的运动方式,实验表明

游泳运动能够改善高脂饮食诱导的小鼠心脏功能紊乱。研究者发现8周游泳运动对2型糖尿病大鼠心脏具有保护作用^[7]。此外,有研究发现游泳通过对miRNA-350/JNK通路的影响而发挥对心衰模型小鼠左心室的保护作用^[8]。因此,适度的游泳对心血管疾病的预防及康复具有深远意义^[9]。

本研究通过结扎左冠状动脉主干制备MI模型大鼠,用游泳作为MI后预后阶段的康复训练手段,检测游泳对心梗大鼠心脏微血管功能的影响,并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性Wistar大鼠共80只,体重160—180g,普通级,购自哈尔滨医科大学附属第二医院实验动物中心(动物合格证编号:黑动字第P00102008号)。采用随机区组设计法将大鼠分为假手术组、模型组、游泳组、地奥心血康组,每组20只。本研究全部通过哈尔滨医科大学研究伦理委员会认证,所有操作均遵

循国家实验动物管理条例及国家实验动物管理实施细则。

1.2 药物与试剂

血小板内皮细胞粘附因子-1(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、磷酸化-磷脂酰肌醇-3-激酶(phos-phosphatidylinositol 3-kinase, p-PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)、磷酸化-蛋白激酶 B(phos-protein kinase B, p-AKT)、内皮型一氧化氮合酶(recombinant endothelial NOS, eNOS)、磷酸化-内皮型一氧化氮合酶(phos-recombinant endothelial NOS, p-eNOS)抗体购自于 Abcam, Caspase-3 抗体购自 Sigma 公司。NO 试剂盒购自南京建成生物医学工程研究所。地奥心血康购自成都地奥制药集团有限公司。

1.3 主要仪器

超声心动图系统(Visual Sonics 公司), BL-420F 生物机能实验系统, 酶标仪(Thermo 公司), 电泳仪及相关设备(Bio-Rad 公司), 冰冻切片机(Leica 公司), 倒置显微镜(Nikon 公司)。

1.4 动物模型的建立

模型组、游泳组和地奥心血康组大鼠均建立 MI 模型, 具体操作如下, 将 Wistar 大鼠采用戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射麻醉后, 四肢皮下插入针电极, 观测心电图。将大鼠固定于手术台上, 将呼吸机通气管插入气管约 1.5cm, 固定通气管。大鼠左侧胸部常规脱毛、消毒, 剪开胸部肌肉组织, 止血钳分离第 3、4 肋间进胸, 剪断第 3、4 肋软骨, 暴露心脏, 结扎左冠状前支, 造成心肌缺血, 闭合胸腔, 心电图监测 6h, 手术前后检测标准肢导联及胸前导联心电图, ST 段弓背抬高者心肌缺血模型制备成功。假手术组不结扎左冠状前支, 其余操作与模型组相同。

1.5 游泳运动方案

大鼠造模结束后 14 天, 游泳组进行游泳康复运动。水温(35±2)℃, 水深 50cm。每只大鼠有 200cm² 的活动面积, 以保证大鼠持续活动。游泳结束后干毛巾擦干, 并置于灯下(35℃)至毛发全干后回笼。游泳频次为 1 次/天, 5 次/周, 共 8 周。第一天游泳时长为 10min, 第二天、第三天游泳时长为 20min, 第四、五天游泳 30min/次, 以后 7 周保持游泳 30min/次, 其

余时间回笼内正常活动, 喂养条件与假手术组, 模型组及地奥心血康组相同。所有大鼠正常鼠笼饲养, 自由摄食饮水。每周更换垫料 3 次, 每日清洗消毒饮水瓶, 室内照明控制为 12h, 室温 20±2℃, 湿度 50%—55%。饲养环境对运动大鼠不会造成任何不利影响。

1.6 地奥心血康组给药方案

造模结束后 14 天, 地奥心血康组按照 150 mg/kg·d 灌胃给药, 每日 1 次, 连续给药 8 周。模型组和假手术组灌胃相同体积生理盐水, 每日 1 次。

1.7 心脏功能测定

8 周后, 戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠, 检测心脏功能, 测量心电图。剔除左侧半胸的体毛, 采取左侧卧位并将超声心动图系统传感器放置在左侧半胸, 检测相关指标: 左室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)和左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.8 心脏凝胶墨汁染色

游泳组和地奥心血康组大鼠在 8 周干预结束后, 将凝胶墨汁(3%凝胶和墨汁)由大鼠颈静脉注入心脏, 室温保持在 30℃, 然后将心脏取出保存在 4℃ 大约 1h, 用 4%多聚甲醛固定, 放入冰冻切片机内-20℃冷冻切片, 将切片样本在显微镜下观察。

1.9 Western Blot 检测

生理盐水清洗心肌组织, 精密称取 50mg, 加入 400μl 的组织裂解液和 4μl 的蛋白酶抑制剂。组织匀浆搅碎后, 放置冰盒上裂解大约 40min。4℃, 13500r/min, 离心 15min 后抽取上清液, 放置于-80℃条件下保存, 通过 Western Blot 检测心肌组织中 PECAM-1、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、eNOS、p-eNOS 和 Caspase-3 的蛋白表达量。

1.10 NO 含量测定

根据 NO 含量测定试剂盒说明书, 取大鼠心肌组织匀浆, 取上清 0.5ml 离心, 然后再取上清 0.1ml, 分别检测空白管吸光度, 标准管吸光度, 以及测定管吸光度, 同时测定大鼠心脏组织匀浆中的蛋白浓度, 按照公式计算心脏组织中的 NO 含量。

1.11 心脏组织 HE 染色

将心肌组织冰冻切片放入苏木素染液里 5min, 流水冲洗 1min, 洗去未结合的染液; 放入浓度 1%的盐酸乙醇溶液里 30s, 流水冲洗 20min; 放入伊红染

液里 1min,流水冲洗 5min;低度酒精各浸泡 2min;再依次放入二甲苯I和二甲苯II溶液里各 10min,使其透明,最后中性树胶剂封片;显微镜下观察,蓝色的为胞核,红色的为胞浆。

1.12 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。实验数据以均数±标准误表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 法, $P < 0.05$ 表示差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 游泳对大鼠心脏功能的影响

模型制备结束后,检测游泳及地奥心血康对 MI 大鼠心电图的影响,结果显示,与假手术组相比,模型组大鼠心电图的 ST 段显著升高 ($P=0.01$);与模型组相比,游泳组及地奥心血康组大鼠心电图的 ST 段显著降低 ($P=0.002, P=0.000$) (表 1)。

超声心动图系统检测心脏功能相关指标,包括 LVEF 和 LVFS。结果显示,与假手术组相比,模型组的 LVFS 显著降低 ($P=0.002$),LVEF 显著降低 ($P=0.000$);与模型组相比,游泳组及地奥心血康组大鼠的 LVEF 显著升高 ($P=0.038, P=0.003$),LVFS 显著升

高 ($P=0.028, P=0.000$) (图 1)。以上结果表明,游泳能改善 MI 大鼠的心脏功能。

2.2 游泳对 MI 大鼠心脏形态学的影响

通过 HE 染色观察心肌细胞形态学变化。结果显示,假手术组的心肌细胞横纹清晰,心肌细胞排列整齐;模型组的心肌细胞出现大量的梗死灶,坏死的程度较大,细胞质溶解,横纹消失,坏死的心肌间质中可见大量中性粒细胞浸润;游泳训练组和地奥心血康组的梗死灶较模型组明显变小,心肌坏死程度减轻,胞质呈现淡染,大部分心肌可见收缩带,中性粒细胞浸润减少 (图 2)。上述结果说明,游泳与地奥心血康均对 MI 大鼠的心肌细胞具有保护作用。

2.3 游泳对凋亡相关蛋白 Caspase3 表达的影响

Western Blot 结果显示,假手术组、模型组、游

表 1 检测各组 ST 段数值 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	ST 数值 (mV)
假手术组	0.129±0.024
模型组	0.401±0.021 ^①
游泳组	0.208±0.028 ^②
地奥心血康组	0.167±0.017 ^③
<i>t</i> 值	$T_s=-7.89; T_{b1}=2.85; T_{b2}=2.36$
<i>P</i> 值	$P_s=0.01; P_{b1}=0.002; P_{b2}=0.000$

注:①与假手术组比较 $P=0.01$;②与模型组比较 $P=0.002$;③与模型组比较 $P=0.000$

图 1 游泳对 MI 大鼠心脏功能的影响

($n=6$)

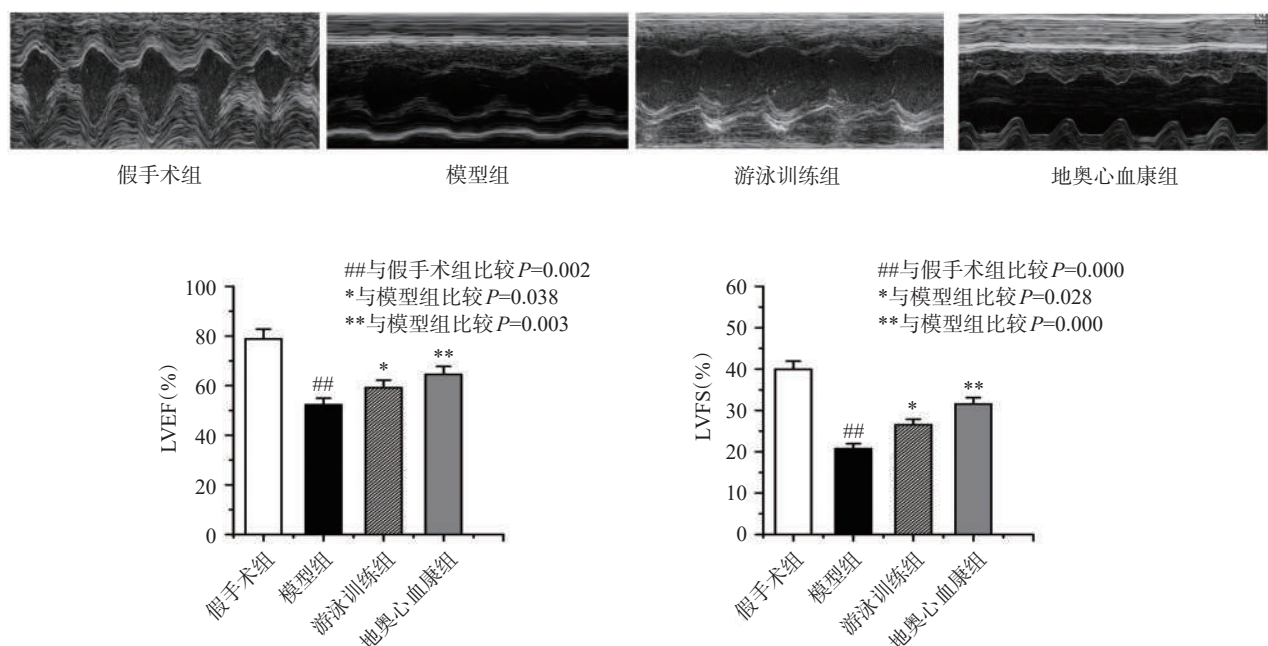
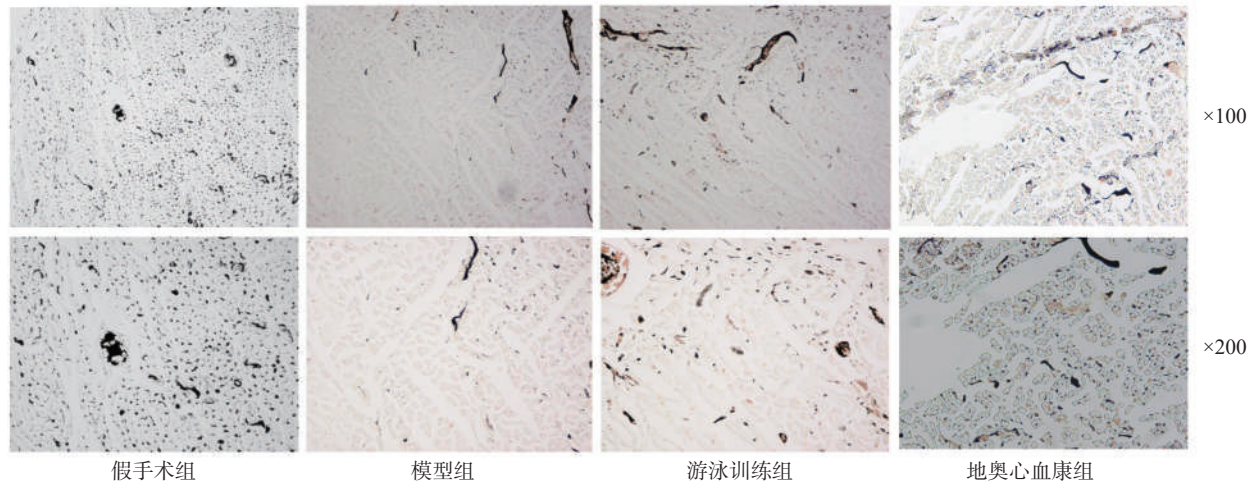


图4 游泳对MI大鼠心脏微血管密度的影响

(n=6)



心脏微循环损伤是MI的一个重要致病机制。心脏微血管内皮细胞是微循环的基本构成单位,是正常心肌组织中数目最多的细胞,其与心肌细胞的数目比约为3:1。心脏微血管内皮细胞不仅可以调节微血管直径以控制组织循环流量,而且还可以通过旁分泌和自分泌功能,在心肌生长发育、组织代谢、收缩功能以及节律控制方面发挥重要作用^[11]。心脏微血管内皮损伤是MI的第一步,因此,改善心脏微血管内皮功能将成为治疗MI的有效切入点。既往研究表明,MI后大鼠心肌微血管密度降低,引起心肌缺氧,代谢效率降低,心肌数量减少。本实验结果表明适度游泳显著改善心肌梗死大鼠心脏功能,减小梗死面积。同时,研究发现,MI模型大鼠的心肌微血管密度较假手术组显著下降,与既往研究结果一致^[12]。而适度游泳训练后,心脏微血管密度显著增加,NO释放能力显著增强。

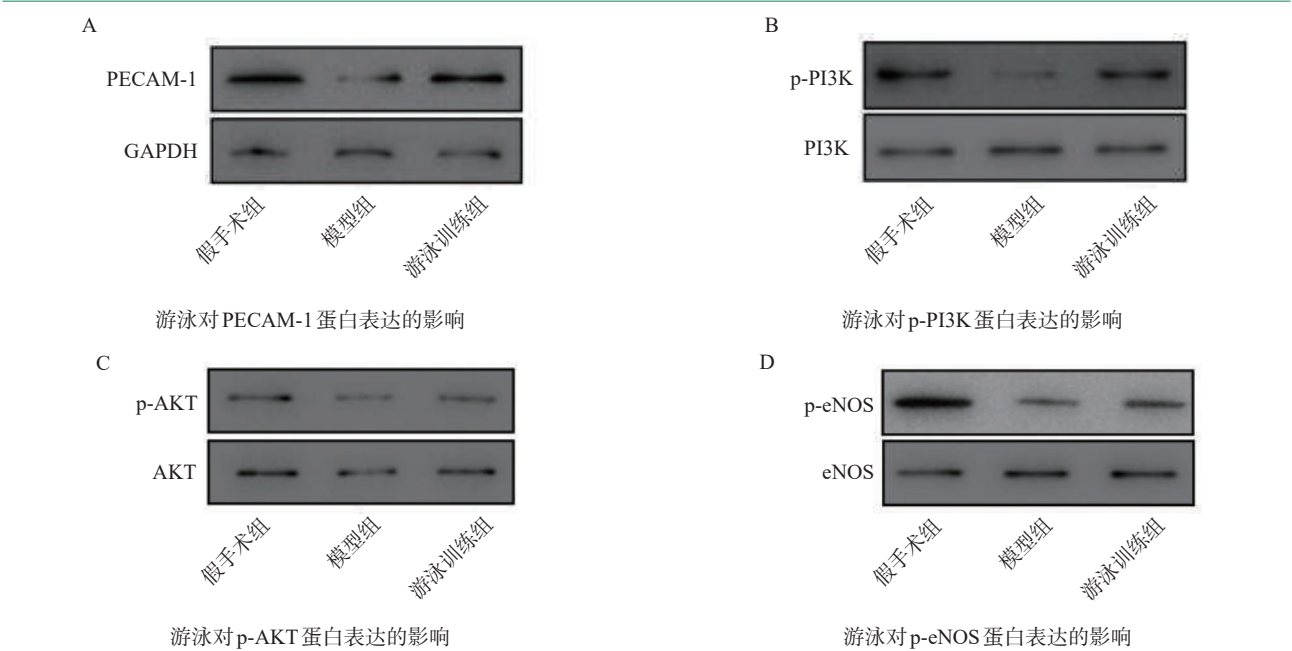
近年来,有氧运动对急性MI后治疗的有效性已经逐渐得到了心血管领域的广泛认可,通过有效的有氧运动治疗,可以进一步减少急性MI患者的病死率^[13]。Chodaryl L等在糖尿病致心肌组织血管损伤大鼠模型上发现,运动可以促进血管生成,提高心肌毛细血管密度^[14]。另有研究发现低强度游泳运动可以抑制因糖尿病导致的心肌血管数目减少,提高心脏毛细血管密度^[15]。本研究通过凝胶墨汁实验证实游泳训练后心脏微血管密度显著增加。研究者虽然

发现运动可以提高心脏微血管功能,然而具体的机制还有待深入研究。

血小板内皮细胞粘附因子是免疫球蛋白超家族的一员,在单核细胞、血小板、中性粒细胞、T细胞表面及微血管内皮细胞表达,是一种位于细胞膜的膜蛋白。PECAM-1在血管细胞生物学中发挥着重要的作用,控制内皮细胞间的粘接性能,起到支撑内皮屏障的功能。同时,PECAM-1与细胞的增殖、迁移、信号传导、血管生成和细胞免疫有关。此外,PECAM-1作为内皮细胞的力学感受器感知血流产生的血流动力学压力并作出相应的反应^[16-17]。因此,检测PECAM-1的表达,可以判断MI时心脏微血管内皮细胞的数量及功能状态。实验结果证实模型组大鼠PECAM-1蛋白表达显著下调,游泳训练后PECAM-1的蛋白表达显著上调。

机械力指导每个器官系统的生理机能和发育,在心血管系统方面尤为重要,它的主要功能是给血液施加压力从而将其运输到身体的各个组织器官。血液从心脏泵出对血管壁的摩擦力即血流剪切力。血流剪切力被血管内皮细胞所感应,在胚胎形成,出生后血管重构及成年期对血液流向组织的优化过程中发挥着重要的作用。研究者发现运动训练能够改善脑缺血区域的血流灌注量及促进血管新生^[18-19]。Szulcek R等^[20]研究发现剪切力适应性的延迟将会导致内皮的损伤,进而引起微血管功能障碍。报道

图5 游泳对MI大鼠心脏微血管功能的影响 (n=6)



称大多数心血管系统的疾病与剪切力对内皮细胞调控的病理学改变及力传导阻滞有关^[21]。Shi P等研究者发现大蒜素通过激活 PECAM-1/PI3K/AKT/eNOS 信号通路而改善心脏微血管功能^[22]。NO 是一种生物信息递质,作为调节心血管系统,神经系统和免疫系统功能的细胞信使分子,参与机体生理调节。大量研究证实 NO 具有抗血小板聚集、抑制血管张力、稳定循环容积、介导细胞免疫和细胞素作用,在心血管系统疾病如高血压,动脉粥样硬化和缺血/再灌注损伤中可能扮演着重要角色^[23-24]。因此,NO 对 MI 患者的心脏具有保护作用。心脏是将血液传输到各个组织和器官的动力来源,其对机械力的敏感程度更高,血流剪切力可以调节心脏微血管内皮细胞增殖、迁移、血管新生。而适度的运动可以增加剪切力,增加心脏缺血区域的血流灌注,从而发挥心肌保护作用。

本实验结果证实心肌梗死后康复阶段经过适度的游泳训练和给予地奥心血康都可以改善 MI 大鼠心脏功能,抑制心肌细胞凋亡,增大心脏微血管密度。其作用机制可能是游泳激活了心脏微血管内皮细胞的剪切力感受器 PECAM-1,进而激活 PI3K/AKT/eNOS 信号通路,促进 NO 释放,扩张 MI 区域

周边血管,增加梗死区域血液灌注量,起到改善 MI 预后的作用。目前康复训练结合药物是治疗心肌梗死的主要应用手段,本实验首先检测心肌梗死康复期适度运动是否具有心肌保护作用,为今后游泳训练结合药物治疗心肌梗死提供理论依据,本实验未设置游泳训练结合地奥心血康组,未来的研究将针对此研究方向开展。

参考文献

[1] 张新红, 齐文敏, 李巍. 瑞替普酶溶栓治疗急性 MI 32 例的观察与护理[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(13):72—73.

[2] Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial[J]. Acc Current Journal Review, 2004, 13(6): 41—42.

[3] Michielli DW. Invited commentary on viewpoint by Green et al.: Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? [J]. J Appl Physiol (1985), 2008, 105(2):769.

[4] Sun XJ, Pan SS. Role of calcitonin gene-related peptide in cardioprotection of short-term and long-term exercise preconditioning[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2014, 64(1):53—9.

[5] 王斌. 芪苈强心胶囊联合心脏康复运动对慢性心力衰竭患者心功能和心室重构的影响[J]. 心脑血管病防治, 2018, 18(6):

- 506—508.
- [6] Carvalho EE, Crescêncio JC, Elias J Jr, et al. Improved endothelial function and reversal of myocardial perfusion defects after aerobic physical training in a patient with microvascular myocardial ischemia[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2011, 90(1):59—64.
- [7] 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.
- [8] 陈炜, 陈佩林, 邓玉强. 游泳对心衰模型小鼠左心室miRNA-350/JNK通路的影响[J]. *北京体育大学学报*, 2014, 37(5):77—83.
- [9] 卞伯高, 潘华山, 马少辉, 等. 蛙泳运动处方对中老年人心血管功能影响效果的实验研究[J]. *山西师大体育学院学报*, 2008, 23(4):136—138.
- [10] 方科. 急性MI并发心力衰竭患者在院死亡率及临床预后分析[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(30):49—50.
- [11] Liu H, Tao Y, Chen M, et al. 17 β -estradiol promotes angiogenesis of rat cardiac microvascular endothelial cells in vitro[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:2489—2496.
- [12] 饶大勇, 樊仲国, 朱灏, 等. Micro RNA-210诱导大鼠急性MI区域内微血管新生作用机制研究[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(32):78—80.
- [13] Teixeira RB, Zimmer A, de Castro AL, et al. Long-term T3 and T4 treatment as an alternative to aerobic exercise training in improving cardiac function post-myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95:965—973.
- [14] Chodari L, Mohammadi M, Ghorbanzadeh V, et al. Testosterone and voluntary exercise promote angiogenesis in hearts of rats with diabetes by enhancing expression of VEGF-A and SDF-1 α [J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(5):436—441.
- [15] da Silva E, Natali AJ, da Silva MF, et al. Swimming training attenuates the morphological reorganization of the myocardium and local inflammation in the left ventricle of growing rats with untreated experimental diabetes[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(4):325—34.
- [16] Brown S, Heinisch I, Ross E, et al. Apoptosis disables CD31-mediated cell detachment from phagocytes promoting binding and engulfment[J]. *Nature*, 2002, 418(6894):200—203.
- [17] DeLisser HM, Christofidou-Solomidou M, Strieter RM, et al. Involvement of endothelial PECAM-1/CD31 in angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 1997, 151(3):671—677.
- [18] Shan T, Youcan Z, Song T, et al. Early exercise training improves ischemic outcome in rats by cerebral hemodynamics[J]. *Brain Research*, 2013, 1533(1):114—121.
- [19] 于惠贤, 胡永善, 贾杰, 等. 运动训练调节tie-2/PI3K/AKT通路促进脑缺血大鼠缺血区血管新生[J]. *中国运动医学杂志*, 2009, 28(5):518—521, 529.
- [20] Szulcek R, Happé CM, Rol N, et al. Delayed microvascular shear adaptation in pulmonary arterial hypertension. Role of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 cleavage[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(12):1410—1420.
- [21] Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, et al. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress[J]. *Nature*, 2005, 437(7057):426—431.
- [22] Shi P, Cao Y, Gao J, et al. Allicin improves the function of cardiac microvascular endothelial cells by increasing PECAM-1 in rats with cardiac hypertrophy[J]. *Phyto-medicine*, 2018, 51:241—254.
- [23] Bryan NS. Functional nitric oxide nutrition to combat cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(5):21.
- [24] Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signaling in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(5):292—316.