doi:10.11659/jjssx.05E022016

·基础研究·

模拟急进高原环境对糖尿病大鼠心肌损伤的影响

高 燕[1],钟 萍[2],王潇永[3] (1.解放军联勤保障部队第九六〇医院全科医学科,山东 济南 250031;2.解放军联勤保障部队第九六〇医院卫勤部住培办,山东 济南 250031;3.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250014)

[摘 要] **目的** 探讨模拟急进高原环境对糖尿病大鼠心肌损伤的影响及机制。**方法** 采用雄性 Wistar 大鼠建立 2 型糖尿病大鼠模型,依据模拟急进不同海拔高原环境,采用随机数字表法将 50 只大鼠分为 5 组:空白对照组(C 组)、3 700 m 正常组(C37 组)、5 000 m 正常组(C50 组)、3 700 m 糖尿病组(D37 组)、5 000 m 糖尿病组(D50 组)。对大鼠进行心电图检查、动脉血气分析及血清心肌酶谱检测;并取心肌病理标本进行 HE、PAS、TUNEL 染色,观察形态学变化及细胞凋亡情况;利用 lncRNA 芯片技术检测大鼠心肌组织 lncRNA 表达谱的差异,筛选出差异表达的 lncRNA。**结果** D37 组大鼠心电图可见频发室性早搏,D50 组大鼠可见 ST 段压低、T 波改变;血气分析显示,与 C 组、C37 组和 C50 组比较,D37 组和 D50 组大鼠的 pH 值和 PaO_2 均显著下降($P<0.05$),肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)水平升高($P<0.05$);D37 组和 D50 组心肌形态学检查可见心肌细胞肥大、糖原物质大量沉积,细胞凋亡比例增高,D50 组伴有炎性细胞浸润;心肌 lncRNA 芯片分析发现,D37 组与 C37 组、D50 组与 C50 组差异表达 lncRNA 的功能主要集中在调控 α1-肾上腺素受体、肌动蛋白活性和压力诱导的心肌肥大。mRNA 差异基因 KEGG 富集分析显示,参与肥厚性心肌病、扩张性心肌病、心肌收缩等信号通路的 Myh6、Myh7、Actc1 等基因参与了心肌损伤的过程。**结论** 糖尿病大鼠在急进高原状态时心肌细胞凋亡增加,同时激活了诱导心肌细胞肥大的相关基因,较正常大鼠更容易出现心肌损伤。

[关键词] 高原;糖尿病;心肌损伤;急性高原病

[中图分类号] R587.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-05-06

Effect of simulated rapidly entering plateau environment on myocardial injury in diabetic rats

GAO Yan[1], ZHONG Ping[2], WANG Xiao-yong[3] (1. Department of General Practice, 960th Hospital of the Joint Logistic Support Force, Jinan Shandong 250031, China; 2. Resident Training Office, Department of Health and Human Services, 960th Hospital of the Joint Logistic Support Force, Jinan Shandong 250031, China; 3. First Clinical Medical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250014, China)

Abstract: Objective To explore the effect of simulated rapidly entering plateau environment on myocardial injury in diabetic rats and its mechanism. **Methods** Male Wistar rats were used to establish the rat model of type 2 diabetes mellitus, and 50 rats were divided into 5 groups with the random number table method according to the simulated rapidly entering plateau environment of different altitudes: the blank control group (C group), the 3 700 m normal group (C37 group), the 5 000 m normal group (C50 group), the 3 700 m diabetic group (D37 group), and the 5 000 m diabetic group (D50 group). The rats were subjected to electrocardiogram, arterial blood gas analysis and serum myocardial enzymes detection. The pathological specimens of myocardium were stained with HE, PAS and TUNEL to observe the morphological changes and cell apoptosis. lncRNA microarrays was used to detect the difference of lncRNA expression profile in rat myocardial tissue, and the differentially expressed lncRNA was screened out. **Results** Frequent ventricular premature beats were observed in rats of the D37 group, and ST segment depression and T wave changes were observed in rats of the D50 group. The blood gas analysis showed that compared with the C group, the C37 group and the C50 group, the pH value and PaO_2 of the rats in the D37 group and the D50 group were significantly decreased ($P<0.05$), while the creatine kinase-MB (CK-MB) levels were increased ($P<0.05$). The morphological examination of myocardium showed that cardiomy cyte hypertrophy, glycogen deposition, and increased proportion of cell apoptosis were observed in the D37 group and the D50 group, and inflammatory cell infiltration was observed in the D50 group. Myocardial lncRNA microarray analysis revealed that the functions of differentially expressed lncRNA between the D37 group and the C37 group, the D50 group and the C50 group were mainly focused on the regulation of α1-adrenergic receptors, actin activity and stress-induced myocardial hypertrophy. KEGG enrichment analysis of mRNA differential genes showed that Myh6, Myh7, Actc1 and other genes involved in hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, myocardial contraction and other signaling pathways were involved in the process of myocardial injury. **Conclusion** The apoptosis of myocardial cells is

[基金项目] 全军保健专项课题(17BJZ22)

[通信作者] 钟 萍,E-mail:lxgzp6363@163.com

increased in diabetic rats when they rapidly entering the plateau environment, and the genes related to cardiomyocyte hypertrophy are activated at the same time. Diabetic rats are more prone to myocardial injury than normal rats.

Keywords: plateau; diabetes mellitus; myocardial injury; acute high altitude disease

高原地区具有低氧、低气压、高寒等特殊生态环境特征,急性高原暴露时人体会产生高原反应[1-2]。急性高原病是在进入高原后的前几天出现头痛、头晕、恶心呕吐等临床表现,严重者会出现急性肺水肿、急性脑水肿甚至急性右心衰竭等危及生命的重症,而目前其关键发病机制存在争议,黄岚教授团队首次提出了高原“心”学说,揭示了急性高原病的发生机制,指出心血管系统在急进高原人群中是首先及首要响应的系统,提出“心血管响应异常学说”是急性高原病发生的核心机制[3]。2015~2017 年我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%,糖尿病患者因高血糖、胰岛素抵抗、氧化应激、自噬、肾血管紧张素-醛固酮系统的激活等机制诱发心肌损伤[4]。而关于糖尿病患者急进高原环境时心肌损伤的机制尚不明确。鉴于我国庞大的糖尿病人群,进一步探讨糖尿病患者高原缺氧性心肌损伤的机制具有重要意义。本研究拟探讨糖尿病大鼠在模拟急进高原环境下的心肌损伤机制,以期为临床糖尿病患者急进高原环境下心血管风险的预防提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

8 周龄 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 50 只,体质量 180~220 g,购自山东大学医学院实验动物中心,动物许可证号:SCXK(鲁)2019-0003,动物合格证号:370726210100677087。于动物实验室适应性喂养 1 周,自由饮水、进食。动物实验经解放军第九六〇医院伦理委员会批准(2022 年科研伦理审第 28 号)。

1.2 模型制备

采用随机数字表法将大鼠分为正常组($n=30$)和糖尿病组($n=20$)。正常组喂以基础饲料,糖尿病组喂以含有 10% 猪油、20% 蔗糖的高脂高糖饲料,喂养 6 周后,糖尿病组大鼠腹腔注射链脲佐菌素 30 mg/kg(用 0.1 mol/L 的枸橼酸缓冲液配制),正常组大鼠注射等剂量缓冲液。再喂养 1 周,禁食 6 h,尾静脉采血检测空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG),持续性 FBG>11.1 mmol/L 且伴有多食、多饮、多尿症状为 2 型糖尿病大鼠建模成功[5]。

1.3 分组

按照急进不同海拔高原环境分组:空白对照组(C 组),10 只正常大鼠,模拟海拔 100 m、气压 101.1 kPa、氧分压 21.0 kPa 的平原环境;3 700 m 正常组(C37 组),10 只正常大鼠,模拟海拔 3 700 m、气压 64.1 kPa、氧分压 13.4 kPa 的高原环境;3 700 m 糖尿病组(D37 组),10 只糖尿病大鼠,模拟环境同 C37 组;5 000 m 正常组(C50 组),10 只正常大鼠,模拟海拔 5 000 m、气压 54.1 kPa、氧分压 10.84 kPa 的高原环境;5 000 m 糖尿病组(D50 组),10 只糖尿病大鼠,模拟环境同 C50 组。模拟高原环境 DY-2 型小动物低压舱海拔上升速度为 10 m/s[6],于各组入舱前及进入模拟环境 6 h 时测量心电图。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 血液学指标检测 大鼠出舱后腹腔麻醉,开腹后经腹主动脉抽取动脉血 2 mL 行血气分析检测,包括 pH 值、二氧化碳分压(arterial carbon dioxide pressure, $PaCO_2$)、动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO_2)、血氧饱和度(oxygen saturation, SpO_2)等项目。

1.4.2 心肌损伤标志物检测 大鼠出舱后腹腔麻醉,开腹后经下腔静脉抽取静脉血 2 mL,于 -4 ℃、离心半径 12 cm、2 500 r/min 条件下离心 10 min,取不溶血血清样品于 -70 ℃冰箱保存,采用 ELISA 法检测血清心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)及肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase-MB, CK-MB)水平。

1.4.3 心肌组织形态学观察 麻醉处死大鼠,摘取心肌组织,0.9% 氯化钠溶液清洗多余血液,于 4% 多聚甲醛溶液中固定,梯度乙醇脱水,二甲苯透明 30 min,熔融石蜡包埋,自然凝固后制成石蜡切片。脱蜡、水洗后进行苏木素-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色、碘酸雪夫氏(periodic acid-Schiff, PAS)染色,光镜下观察各组心肌组织的病理改变。另取部分于 4% 多聚甲醛溶液中固定的心肌组织,参照 TUNEL 凋亡试剂盒说明书操作步骤,检测心肌组织中的凋亡心肌细胞,于免疫荧光显微镜下拍照观察各组心肌组织中心肌细胞凋亡情况,心肌凋亡细胞呈绿色荧光。

1.5 心肌 lncRNA 芯片分析

将上述大鼠新鲜心肌组织洗净残血后用滤纸吸干,随后各取 0.5 g 制备 10% 组织匀浆。剩余组织用

生理盐水冲洗干净,放液氮或 -80 ℃冰箱保存待检。使用 Arraystar 大鼠 lncRNA 芯片 v2.0 进行检测。从总 RNA 中提取 mRNA,使用随机引物方法放大样品并转录成带荧光的 cRNA。用 RNA 提取纯化试剂盒(美国 Qiagen 公司)纯化标记的 cRNAs,并用 Nano Drop ND-1000 检测 RNA 量和质量,通过标准变性凝胶电泳评估 RNA 完整性,随后进行芯片杂交、洗脱、固定。采用 DNA 微阵列扫描仪(型号:G2505C,美国 Agilent 公司)扫描芯片获得原始数据图像,通过 Agilent Feature Extraction软件采集芯片探针信号值,在 Agilent Gene Spring GX 软件中进行数据分析。经过标准化处理后,得出各组标记的信号差异比值(fold change,FC),筛选符合 FC≥2.0、$P<0.05$ 条件的差异表达 lncRNAs 和 mRNAs,将筛选出来的差异表达 mRNAs 进行基因功能注释,并进行 KEGG 富集分析。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,重复测量数据采用重复测量方差分析;多组间比较采用单因素方差分析,随后用 SNK 进行组间两两比较;2 组间比较采用 t 检验。双侧检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠进入模拟环境 6 h 后心电图比较

C 组、C37 组及 C50 组大鼠在各海拔环境下心电图变化不大,ST-T 未见明显异常;D37 组大鼠出现频发室性早搏,但 ST-T 无明显变化,D50 组大鼠出现 ST 段压低,T 波双向,R 波波幅较前增高,提示有心肌缺血(图 1)。



a:C 组;b:C37 组;c:D37 组;d:C50 组;e:D50 组

图 1 各组大鼠进入模拟环境 6 h 后心电图结果

2.2 各组大鼠进入模拟环境 6 h 后血气分析结果比较

与 C 组、C37 组及 C50 组大鼠相比,D37 组及 D50 组大鼠的 pH 值均显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$);C37 组大鼠的 $PaCO_2$ 水平较 C 组升高,差异有统计学意义($P<0.05$),C50 组大鼠的 $PaCO_2$ 水平接近 C 组,2 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 D37 组和 D50 组大鼠的 $PaCO_2$ 水平低于 C 组、C37 组及 C50 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);D37 和 D50 组大鼠 PaO_2 水平低于 C 组、C37 组及 C50 组,差异有统计学意义($P<0.05$);各组间 SpO_2 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠进入模拟环境 6 h 后血气分析结果($\bar{x} \pm s$,$n=10$)

项目	C 组	C37 组	D37 组	C50 组	D50 组	F
pH 值	7.37 ± 0.02	7.37 ± 0.04	7.18 ± 0.03 *#△	7.31 ± 0.02	7.25 ± 0.04 *#△	14.893
$PaCO_2$(mmHg)	21.63 ± 6.74	31.83 ± 1.25 *	17.13 ± 1.46 *#△	23.40 ± 0.75	15.83 ± 1.55 *#△	16.583
PaO_2(mmHg)	113.23 ± 1.55	102.60 ± 1.80	78.00 ± 2.64 *#△	96.90 ± 1.60	78.66 ± 2.40 *#△	154.030
SpO_2(%)	94.86 ± 1.05	96.56 ± 0.70	95.60 ± 0.89	96.73 ± 0.45	95.53 ± 1.59	1.627

*:与 C 组比较,$P<0.05$;#:与 C37 组比较,$P<0.05$;△:与 C50 组比较,$P<0.05$

2.3 各组大鼠进入模拟环境 6 h 后心肌酶谱比较

心肌酶谱测定结果显示,与 C 组相比,C37 组、D37 组、C50 组及 D50 组大鼠 CK、CK-MB 与 cTnI 水平均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与 C37 组、D37 组及 C50 组相比,D50 组大鼠 CK 水平显著升高($P<0.05$);D37 组、D50 组大鼠 CK-MB 水平均较 C 组、C37 组及 C50 组大鼠显著升高($P<0.05$);与 C 组、C37 组及 D37 组比较,D50 组大鼠 cTnI 水平显著升高($P<0.05$);但 C50 组与 D50 组 cTnI 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

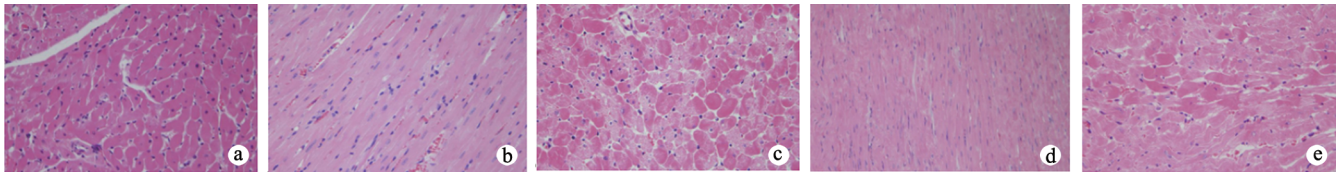
表 2 各组大鼠进入模拟环境 6 h 后心肌酶谱结果($\bar{x} \pm s$,$n=10$)

项目	C 组	C37 组	D37 组	C50 组	D50 组	F
CK(U/L)	160.33 ± 4.50	277.00 ± 4.35 *	262.66 ± 58.62 *	235.33 ± 7.63 *	309.00 ± 12.12 *#△▲	12.538
CK-MB(μg/L)	2.00 ± 0.26	3.53 ± 0.45 *	7.66 ± 0.37 *#▲	6.96 ± 0.20 *	7.36 ± 0.20 *#▲	172.815
cTnI(ng/mL)	0.54 ± 0.11	3.13 ± 0.32 *	3.00 ± 1.15 *	3.46 ± 0.32 *	3.86 ± 0.68 *#△	12.050

*:与 C 组比较,$P<0.05$;#:与 C37 组比较,$P<0.05$;△:与 D37 组比较,$P<0.05$;▲:与 C50 组比较,$P<0.05$

2.4 各组大鼠进入模拟环境 6 h 后心肌组织形态学变化情况

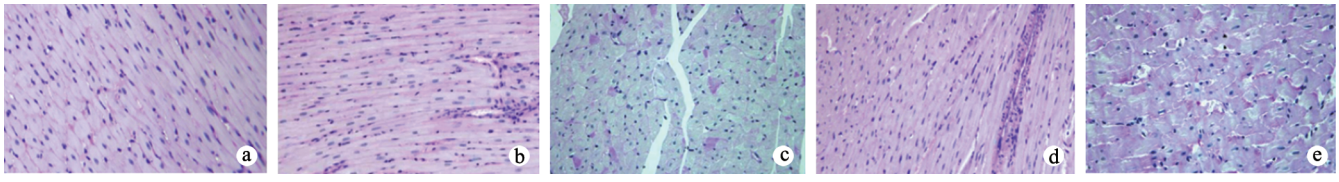
2.4.1 各组大鼠心肌组织 HE 染色比较 C 组大鼠心肌细胞排列整齐,结构清晰;C37 组和 C50 组大鼠心肌细胞结构较清晰,排列尚规整;D37 组大鼠心肌细胞轻度肿胀,结构紊乱;D50 组大鼠心肌细胞显著肿胀,结构紊乱,有炎性细胞浸润,见图 2。



a:C 组;b:C37 组;c:D37 组;d:C50 组;e:D50 组

图 2 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果(×200)

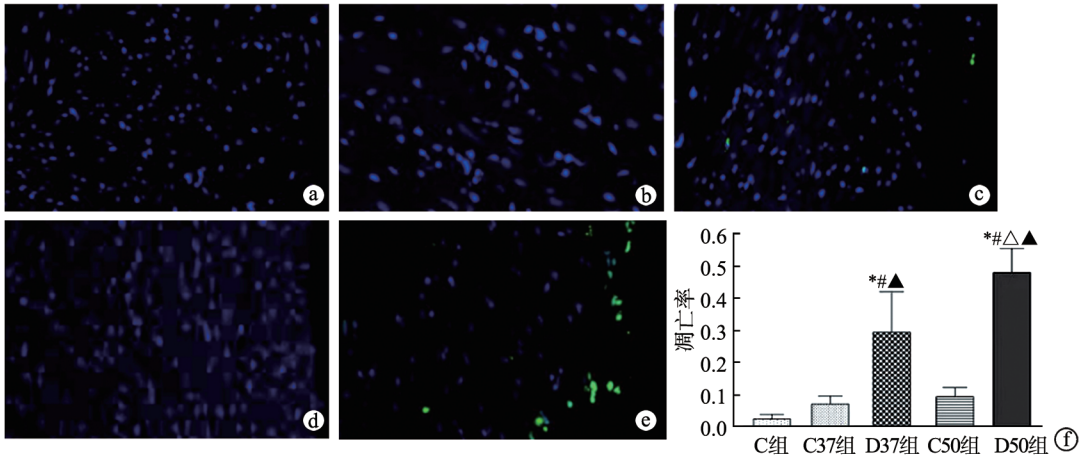
2.4.2 各组大鼠心肌组织 PAS 染色比较 C 组大鼠心肌组织红色糖原极少;C37 组大鼠心肌组织淡染,红色糖原阳性染色区极少;D37 组大鼠心肌组织中可见多处片状紫红色染色区,提示糖原阳性物质沉积较多;C50 组大鼠心肌组织淡染,可见少量紫红色染色区,糖原阳性物质沉积较 C37 组增加,但少于 D37 组;D50 组视野可见大片紫红色染色区,糖原阳性物质沉积较 D37 组更多,见图 3。



a:C 组;b:C37 组;c:D37 组;d:C50 组;e:D50 组

图 3 各组大鼠心肌组织 PAS 染色结果(×200)

2.4.3 各组大鼠心肌组织 TUNEL 染色比较 TUNEL 染色后免疫荧光显微镜下观察,C 组、C37 组及 C50 组 TUNEL 阳性细胞极少;与 C 组、C37 组及 C50 组比较,D37 组 TUNEL 阳性细胞比例升高,提示出现细胞凋亡;与 C 组、C37 组、C50 组及 D37 组比较,D50 组可见大量绿色荧光细胞,TUNEL 阳性细胞比例显著升高,细胞凋亡程度最重,见图 4。



a:C 组;b:C37 组;c:D37 组;d:C50 组;e:D50 组;f:各组凋亡率比较 *:与 C 组比较,$P<0.05$;#:与 C37 组比较,$P<0.05$;△:与 D37 组比较,$P<0.05$;▲:与 C50 组比较,$P<0.05$

图 4 各组大鼠心肌组织 TUNEL 染色结果(×200)

2.5 心肌 lncRNA 芯片分析

2.5.1 差异表达的 lncRNA 心肌 lncRNA 芯片分析显示,D37 组与 C37 组差异表达的 lncRNA 有 62 条上调基因(包括 Zbtb20、Sorbs2、Ksr1、Cacna2d1 等基因)和 38 条下调基因(包括 Myo19、Mir1b、Itga9 等基因),这些基因参与调控细胞对葡萄糖刺激的反应,作用于 Notch 信号通路的上游或内部,调控线粒体和肌动蛋白的活动;D50 组与 C50 组差异表达的 lncRNA

有53条上调基因(包括Myh7、Adra1b、Cacna2d1等基因)和47条下调基因(包括Mybph、Synpo2、Prex2等基因),这些基因共同调控α1-肾上腺素受体、肌动蛋白活性、压力诱导的心肌肥大等。

2.5.2 mRNA差异表达基因的KEGG富集分析 与C50组相比,D50组大鼠中差异表达的mRNA基因主要涉及肥厚性心肌病、扩张性心肌病、心肌收缩、心肌肥大相关的肾上腺素能信号通路等,这些信号通路主要涉及Myh6、Myh7、Actc1、Atp2a2和Cacng2等基因(表3)。

表3 D50组和C50组mRNA差异表达基因的KEGG分析

通路名称		基因
ko05410	肥厚型心肌病	Actc1;Atp2a2;Cacng2;Itgb8;Myh6;Myh7
ko05414	扩张性心肌病	Actc1;Atp2a2;Cacng2;Itgb8;Myh6;Myh7
ko04260	心肌收缩	Actc1;Atp2a2;Cacng2;Myh6;Myh7
ko04261	心肌肥大相关的肾上腺素能信号通路	Actc1;Atp2a2;Bcl2;Cacng2;Myh6;Myh7;Ppp2r2d
ko00062	脂肪酸延伸	Elovl2;Elovl3;Mecr
ko00604	糖鞘脂生物合成-神经节系列	St6galnac4;St6galnac6
ko00910	氮代谢	Car4;Car6
ko04115	p53信号通路	Bcl2;Ccne2;Ppm1d
ko05416	病毒性心肌炎	Myh6;Myh7
ko04340	刺猬蛋白信号通路	Bcl2;Csnk1a1

3 讨论

高原地区由于低温、低氧和低气压的特殊地理环境,可引起机体心肌组织产生氧化应激反应、体内活性氧堆积和超氧化物岐化酶产生不足,同时,缺氧会导致心肌组织的Na泵障碍和炎性细胞浸润,进而导致心肌损伤[7-9]。既往研究表明,糖尿病大鼠在病程4~12周时会出现心功能改变,在8~12周时会出现心肌超微结构改变,病程超过12周会出现心脏结构和功能损伤[10]。而糖尿病大鼠在模拟急进高原环境时心肌损伤的机制仍不明确。本研究发现糖尿病大鼠在模拟3 700 m和5 000 m两种海拔高度的环境下,心肌组织细胞凋亡和炎性细胞浸润显著增加,同时激活了诱导心肌细胞肥大的相关基因,较正常大鼠更容易出现心肌损伤。

血气分析可快速反映机体缺氧程度和酸中毒情况。本研究结果显示,在模拟急进高原环境后,D37组和D50组大鼠PaO_2水平低于C组、C37组和C50组;C37组大鼠$PaCO_2$水平较C组高,而C50组大鼠$PaCO_2$水平与C组接近,造成这种差异的原因尚需进一步研究明确。D37组和D50组大鼠$PaCO_2$水平较其他组显著下降,考虑与糖尿病大鼠对环境变化的耐受性更差有关,各项指标于海拔3 700 m时即开始出现异常,海拔5 000 m时变化最大,pH值和PaO_2水平均显著下降,这也是糖尿病大鼠更容易出现心肌损伤的原因。但因为氧离曲线在$PaO_2>60$ mmHg时趋于平坦,SpO_2变化不大,所以各组间SpO_2比较差异无统计学意义。

CK-MB和cTnI是评价急性心肌损伤的敏感指标[11-12]。本研究结果显示,正常大鼠和糖尿病大鼠在海拔3 700 m与5 000 m时CK、cTnI和CK-MB水平均显著升高,提示发生了心肌损伤。D37组、D50组大鼠CK-MB水平较C组、C37组及C50组大鼠均显著升高;与C组、C37组及D37组比较,D50组大鼠cTnI显著升高,但C50组与D50组cTnI水平比较,差异无统计学意义,提示糖尿病大鼠在急进高原环境时心肌损伤较正常大鼠更为严重,与文献报道一致[13]。

本研究观察了大鼠心肌组织病理形态学改变,结果显示,与其他组相比,D50组心肌组织HE染色可见心肌细胞肥大、排列紊乱,有炎性细胞浸润;PAS染色可见心肌组织内大量糖原阳性物质沉积;TUNEL染色在免疫荧光显微镜下观察到的凋亡细胞比例更高,证明随着模拟海拔的升高,糖尿病大鼠发生心肌损伤的概率也增加。

lncRNA作为具有多种生物学功能的重要调控因子,可灵敏地反映生物体内的早期病理改变。本研究结果显示,与正常大鼠相比,D37组和D50组糖尿病大鼠的Zbtb20、Sorbs2、Ksr1、Cacna2d1、Myh7和Adra1b等lncRNA会随着海拔升高而上调。而Myo19、Mir1b、Itga9、Mybph、Synpo2和Prex2等基因下调提示调控α1-肾上腺素受体、肌动蛋白活性、压力诱导的心肌肥大等是糖尿病大鼠急进高原状态下心肌损伤发生的主要靶点。通过KEGG富集分析发现,差异表达的mRNA主要涉及肥厚性心肌病、扩张性心肌病、心肌收缩等信号通路。在这些通路中,以Myh6、Myh7、Actc1、Atp2a2、Cacng2等基因富集度最高。Myh6是肌肉肌球

蛋白复合物的一部分,与心脏传导疾病和固有心肌病相关[14];Myh7 是一个重要的心肌肥大的标志[15];Actc1 与肌球蛋白结合活性相关,参与心肌收缩[16];Atp2a2 参与心肌细胞膜电位的 P 型钙转运蛋白活性以及心肌收缩的调节[17];Cacng2 可以增加 Caspase3 的表达,促进心肌细胞凋亡[18]。这些基因表达的变化表明急进高原状态会诱导糖尿病大鼠心肌肥大相关基因的激活,促发心肌细胞肥大、心室重构的启动,进而增加心衰、心律失常等的发生。

本研究探讨了模拟急进高原环境对糖尿病大鼠心肌损伤的影响,并探讨了诱发心肌损伤的可能机制,提出 Myh6、Myh7 和 Actc1 等基因参与了心肌损伤的启动,但这些基因诱导心肌损伤的作用机制尚需进一步研究探讨。提示临床糖尿病患者应接受更严密的健康监测,避免过快进入高原地区,同时,需进一步开展针对糖尿病患者急进高原环境的预防策略研究。

[参考文献]

[1] Khodaee M, Grothe HL, Seyfert JH, et al. Athletes at high altitude[J]. Sports Health, 2016, 8(2): 126 - 132. doi: 10.1177/1941738116630948.

[2] 孟 冰,韩 晶,温明春,等. 模拟高原两种海拔高度环境人体生理指标的变化[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志,2021,28(1):96 - 100. doi:10.3760/cma.j.cn311847 - 20200721 - 00295.

[3] 黄 岚. 逐梦喜马拉雅开拓通往生命禁区的心路[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(10):943 - 944. doi:10.3760/cma.j.cn112148 - 20210714 - 00590.

[4] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369: m997. doi: 10.1136/bmj.m997.

[5] 杜孟泽,冯景辉,赵 航,等. Apelin-13 对糖尿病大鼠心肌代谢的影响[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(4):454 - 458. doi:10.3760/cma.j.issn.0254 - 9026.2017.04.025.

[6] 张兆瑞,赵 宁,何萍萍,等. 富氧吸入对大鼠模拟急性高原肺水肿的防护作用[J]. 中华航空航天医学杂志,2011,22(1):34 - 38. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 6239.2011.01.011.

[7] 陈婷婷,马李杰,肖贞良. 部队官兵急性高原反应的影响因素分析[J]. 解放军医学院学报,2021,42(12):1249 - 1253. doi:10.3969/j.issn.2095 - 5227.2021.12.004.

[8] Ikelle L, Naash MI, Al-Ubaidi MR. Oxidative stress, diabetic retinopathy, and superoxide dismutase 3[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1185: 335 - 339. doi: 10.1007/978 - 3 - 030 - 27378 - 1_55.

[9] 杨家树,刘 杰,戚丽华,等. 急进高原和高原习服两种状态对心肌损伤指标的影响[J]. 中华临床实验室管理电子杂志,2020,8(4):233 - 236. doi:10.3877/cma.j.issn.2095 - 5820.2020.04.010.

[10] Henning RJ. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. Future Cardiol, 2018, 14(6): 491 - 509. doi: 10.2217/fca - 2018 - 0045.

[11] Wu S, Zhou Y, Xuan Z, et al. Repeated use of SSRIs potentially associated with an increase on serum CK and CK-MB in patients with major depressive disorder: a retrospective study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13365. doi: 10.1038/s41598 - 021 - 92807 - 7.

[12] Clerico A, Ripoli A, Zaninotto M, et al. Head-to-head comparison of plasma cTnI concentration values measured with three high-sensitivity methods in a large Italian population of healthy volunteers and patients admitted to emergency department with acute coronary syndrome: a multi-center study[J]. Clin Chim Acta, 2019, 496: 25 - 34. doi: 10.1016/j.cca.2019.06.012.

[13] 冯振龙,赵 彤,成 祥,等. 模拟高原低压低氧环境对大鼠心脏结构和功能影响[J]. 中国应用生理学杂志,2019,35(2):173 - 177. doi:10.12047/j.cjap.5751.2019.038.

[14] Majewski L, Nowak J, Sobczak M, et al. Myosin Ⅵ in the nucleus of neurosecretory PC12 cells: stimulation-dependent nuclear translocation and interaction with nuclear proteins[J]. Nucleus, 2018, 9(1): 125 - 141. doi: 10.1080/19491034.2017.1421881.

[15] Xu H, Wang Z, Chen M, et al. YTHDF2 alleviates cardiac hypertrophy via regulating Myh7 mRNA decoy[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 132. doi: 10.1186/s13578 - 021 - 00649 - 7.

[16] Frank D, Yusuf Rangrez A, Friedrich C, et al. Cardiac α-actin (ACTC1) gene mutation causes atrial-septal defects associated with late-onset dilated cardiomyopathy[J]. Circ Genom Precis Med, 2019, 12(8): e002491. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002491.

[17] Lee Y, Chakraborty S, Muthuchamy M. Roles of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase pump in the impairments of lymphatic contractile activity in a metabolic syndrome rat model[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12320. doi: 10.1038/s41598 - 020 - 69196 - 4.

[18] Yu M, Ji L, Li S, et al. Exosomal circ-CACNG2 promotes cardiomyocyte apoptosis in multiple myeloma via modulating miR-197-3p/caspase3 axis[J]. Exp Cell Res, 2022, 417(2): 113229. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113229.

(编辑:魏 源)