

钙调磷酸酶/活化 T 细胞因子信号通路在有氧运动诱导高血压大鼠血管平滑肌细胞 $K_v2.1$ 通道表达上调中的作用

李珊珊, 柏平, 吴迎, 李丽, 曾凡星, 石丽君

(北京体育大学运动与体质健康教育部重点实验室, 北京市 100084)

[关键词] 高血压; 有氧运动; 钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路; $K_v2.1$ 通道

[摘要] 目的 探讨钙调磷酸酶/活化 T 细胞因子 (CaN/NFAT) 信号通路在有氧运动诱导原发性高血压大鼠 (SHR) 肠系膜动脉血管平滑肌细胞电压依赖性钾通道 ($K_v2.1$) 表达上调中的作用。方法 选用 3 月龄雄性 WKY 和 SHR 大鼠各 24 只, 随机分为 WKY 安静组和运动组 (WKY-SED 组、WKY-EX 组)、SHR 安静组和运动组 (SHR-SED 组、SHR-EX 组)。运动干预前和 12 周运动结束后分别测量大鼠安静状态下的心率和血压。分别采用免疫组化和 Western blot 检测 $K_v2.1$ 、CaN 在肠系膜动脉的分布以及 $K_v2.1$ 、CaN、p-NFATc3、A 型激酶锚定蛋白 (AKAP150) 和钙调蛋白 (CaM) 的蛋白表达。结果 (1) 12 周有氧运动后, 与 SHR-SED 组相比, SHR-EX 组心率、收缩压和平均动脉压均显著降低 ($P < 0.01$); 与 WKY-SED 组相比, WKY-EX 组收缩压显著降低 ($P < 0.05$)。 (2) 与 WKY-SED 组相比, SHR-SED 组 $K_v2.1$ 在肠系膜动脉的蛋白表达显著减少 ($P < 0.01$); 与 SHR-SED 组相比, SHR-EX 组 $K_v2.1$ 的蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$)。 (3) 与 WKY-SED 组相比, SHR-SED 组 CaN 在肠系膜动脉的蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$), p-NFATc3 的蛋白表达显著减少 ($P < 0.01$); 与 SHR-SED 组相比, SHR-EX 组 CaN 的蛋白表达显著减少 ($P < 0.01$), p-NFATc3 的蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$)。 (4) 与 WKY-SED 组相比, SHR-SED 组的 AKAP150 蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$); 与 SHR-SED 组相比, SHR-EX 组的 AKAP150 蛋白表达显著减少 ($P < 0.01$)。 (5) 与 WKY-SED 组相比, SHR-SED 组的 CaM 蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$); 与 SHR-SED 组相比, SHR-EX 组的 CaM 蛋白表达显著减少 ($P < 0.01$); 相比 WKY-SED 组, WKY-EX 组 CaM 的蛋白表达量显著升高 ($P < 0.05$)。结论 钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路表达上调是高血压引起 $K_v2.1$ 通道功能下降的重要原因, 有氧运动可以有效抑制这种作用, 这可能是有氧运动缓解高血压及重塑血管功能的机制之一。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The role of CaN/NFAT signaling pathway in aerobic exercise-induced upregulation of $K_v2.1$ channels in vascular smooth muscle cells in hypertension rat

LI Shanshan, BAI Ping, WU Ying, LI Li, ZENG Fanxing, SHI Lijun

(Key Laboratory of Physical Fitness and Exercise, Ministry of Education, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

[KEY WORDS] hypertension; aerobic exercise; CaN/NFAT signaling pathway; $K_v2.1$ channel

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the role of calcineurin/nuclear factor of activated T cells (CaN/NFAT) signaling pathway in aerobic exercise-induced increased expression of $K_v2.1$ channel in mesenteric artery vascular smooth muscle cell from spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods** Male SHR and Wistar-Kyoto rats (WKY), 12 weeks age, were randomly divided into control groups (WKY-SED, SHR-SED), and exercise groups (WKY-EX, SHR-EX). Exercise groups were subjected to a 12-week treadmill training protocol: 20 m/min, 60 min/day, 5 d/w. After 12 weeks, heart rate (HR) and blood pressure (BP) was acquired in each group. Immunocytochemistry was used to observe the distribution and changing of $K_v2.1$ and CaN in mesenteric artery (MA). Western blot was applied to examine the expression levels of $K_v2.1$, CaN, NFATc3, p-NFATc3, A-kinase anchoring protein (AKAP150) and calmodulin (CaM) protein in MA. **Results** (1) After 12 weeks of exercise, HR, systolic blood pressure (SBP) and mean blood pressure (MBP) in

[收稿日期] 2018-02-09

[修回日期] 2018-03-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (31771312); 北京市自然科学基金项目 (5172023)

[作者简介] 李珊珊, 博士研究生, 研究方向为运动和心血管生理学, E-mail 为 124914818@qq.com。通信作者石丽君, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为运动和心血管生理学, E-mail 为 l_j_shi72@163.com。

SHR-EX group was significantly lower than that in SHR-SED group ($P < 0.01$); SBP in WKY-EX group was lower than that in WKY-SED group ($P < 0.05$). (2) The distribution and protein expression of $K_v2.1$ in SHR-SED group was significantly lower than that in WKY-SED group ($P < 0.01$); Exercise training markedly increased the expression of $K_v2.1$ in SHR-EX group ($P < 0.01$). (3) Compared with the WKY-SED group, the distribution and protein expression of CaN was significantly increased, but the protein expression of p-NFATc3 was significantly lower in SHR-SED group ($P < 0.01$); Exercise training markedly inhibited the distribution and expression of CaN and increased the expression of p-NFATc3 in SHR-EX group ($P < 0.01$). (4) The protein expression of AKAP150 in SHR-SED group was significantly higher than that of WKY-SED group ($P < 0.01$); aerobic exercise obviously decreased the upregulation protein expression of AKAP150 in hypertension ($P < 0.01$). (5) The protein expression of CaM in SHR-SED group was significantly higher than that of WKY-SED group ($P < 0.01$); Compared with the SHR-SED group, the protein expression of CaM was significantly decreased in SHR-EX group ($P < 0.01$); Compared with the WKY-SED group, the protein expression of CaM was significantly increased in WKY-EX group ($P < 0.05$). **Conclusion** The increased CaN/NFAT signaling pathway may induce the $K_v2.1$ expression downregulation, however, aerobic exercise can effectively inhibit such effects, which may be the mechanism of exercise restoring cardiovascular function.

目前,我国高血压患者已达 2.7 亿^[1]。高血压是一种危害广泛的心血管疾病,其后期会引发心力衰竭、脑卒中以及动脉粥样硬化等一系列严重疾病。血管张力在动脉血压的维持中起着重要的作用,而血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的舒缩活动可调节血管张力。电压依赖性钾通道(voltage-gated K^+ channel, K_v)是 VSMC 上普遍存在的一类钾通道,其开放可引起 K^+ 外流,细胞膜超极化,从而使平滑肌细胞舒张。高血压的发生中,VSMC 膜上的 K_v 通道功能下调,进而使血管功能发生重构。有研究发现,持续的血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 暴露可增加平滑肌 Ca^{2+} 浓度,导致钙调磷酸酶(calcineurin, CaN)结合 Ca^{2+} -钙调蛋白(calmodulin, CaM)复合物,激活活化 T 细胞核因子 c3(nuclear factor of activated T cells, NFATc3),最终导致 $K_v2.1$ 表达降低^[2],而 NFATc3 的活化需要 A 型激酶锚定蛋白(A-kinase anchoring protein, AKAP150)将 CaN 锚定在细胞膜^[3]。在自发性高血压中,CaN/NFAT 信号通路是否调控 K_v 通道的功能下调以及有氧运动对其是否存在逆转作用目前尚不清楚,因此,本研究主要探讨 CaN/NFAT 信号通路在有氧运动诱导自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血管重塑中的作用机制,为有氧运动对高血压及其继发疾病动脉粥样硬化等的防治作用提供新的理论依据。

1 材料和方法

1.1 药品和试剂

GAPDH 小鼠多克隆抗体、Anti-AKAP150、Anti-NFAT、Anti- $K_v2.1$ 购自 Santa Cruz Biotechnology 公

司, Anti-CaN、Anti-CaM、Anti-p-NFAT 购自 Abcam 公司,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG、辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠 IgG、辣根过氧化物酶标记驴抗山羊 IgG 购自 Protein Tech Group 公司, Alexa Fluor® 555 goat anti-rabbit IgG (H+I)、Alexa Fluor® 488 goat anti-mouse IgG (H+I)、ProLong™ Diamond Antifade Mountant with DAPI 购自 Thermo Scientific Pierce 公司, RIPA 裂解液、苯甲基磺酰氟(PMSF)、DAB 显色试剂盒等其它药品均为国产试剂。

1.2 实验动物

雄性 Wistar-Kyoto(WKY)和 SHR 大鼠,3 月龄,各 24 只,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供。随机分为四组,WKY 安静组(WKY-SED 组)、WKY 运动组(WKY-EX 组)、SHR 安静组(SHR-SED 组)和 SHR 运动组(SHR-EX 组),每组各 12 只。国家标准啮齿类动物饲养标准进行饲养,分笼饲养,自由饮食饮水,温度控制在 24 °C 左右,相对湿度控制在 45%~65%。

1.3 运动方案

跑台运动,20 m/min,1 h/d,5 d/w,相当于 55%~65% VO_2max 。

1.4 大鼠的心率和血压测定

采用 BP-2010A 大鼠智能无创血压测试仪(软隆科技有限公司,日本)对大鼠进行尾动脉无创血压监测。连接装置,打开电源,保温桶温度设定为 37 °C,固定大鼠后将其放入保温桶内,传感器置于大鼠尾部距离根部 1/3 处,待大鼠平静后开始测试。每只大鼠连续测试 3 次,取其平均值。

1.5 免疫组化实验

采用免疫组化方法检测 $K_v2.1$ 和 CaN 的表达和分布。一抗稀释比例[CaN(1:250)、 $K_v2.1$ (1:200)],

4 ℃ 孵育过夜。二抗用辣根过氧化物酶标记,室温孵育 1 h。每片随机抽取 5 个不相重叠的视野,1X71 倒置相差显微镜 (Olympus, Japan) 拍照。Image Pro Plus 软件进行平均光密度分析。

1.6 蛋白免疫印迹

腹腔麻醉,开腹腔,取肠系膜动脉,剥离脂肪组织后冻存(-80 ℃)。提取蛋白,测定蛋白含量后调整上样蛋白为 2 g/L,采用 12% 分离胶和 5% 浓缩胶进行电泳,之后将凝胶上的蛋白转移到 PVDF 膜,放入 BSA 溶液(5%)中封闭 2 h,用 BSA(1%)稀释一抗(CaN 1:400;CaM 1:250;GAPDH 1:500;NFATc3 1:250;p-NFATc3^{S165} 1:250;AKAP150 1:250;K_v2.1 1:200)。密封后于摇床上孵育 30 min 后,4 ℃ 过夜。次日滴加二抗,摇床密封孵育 1 h。之后滴加发光液,成像并进行灰度值分析。

1.7 统计学分析

统计数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 SPSS16.0 和 GraphPad Prism 进行数据处理和统计分析。组间比较采用单因素方差分析及 *t* 检验,组内采用配对 *t* 检验分析, $P < 0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有氧运动对 SHR 大鼠心率和血压的影响

有氧运动前 WKY-EX 组和 SHR-EX 组心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压

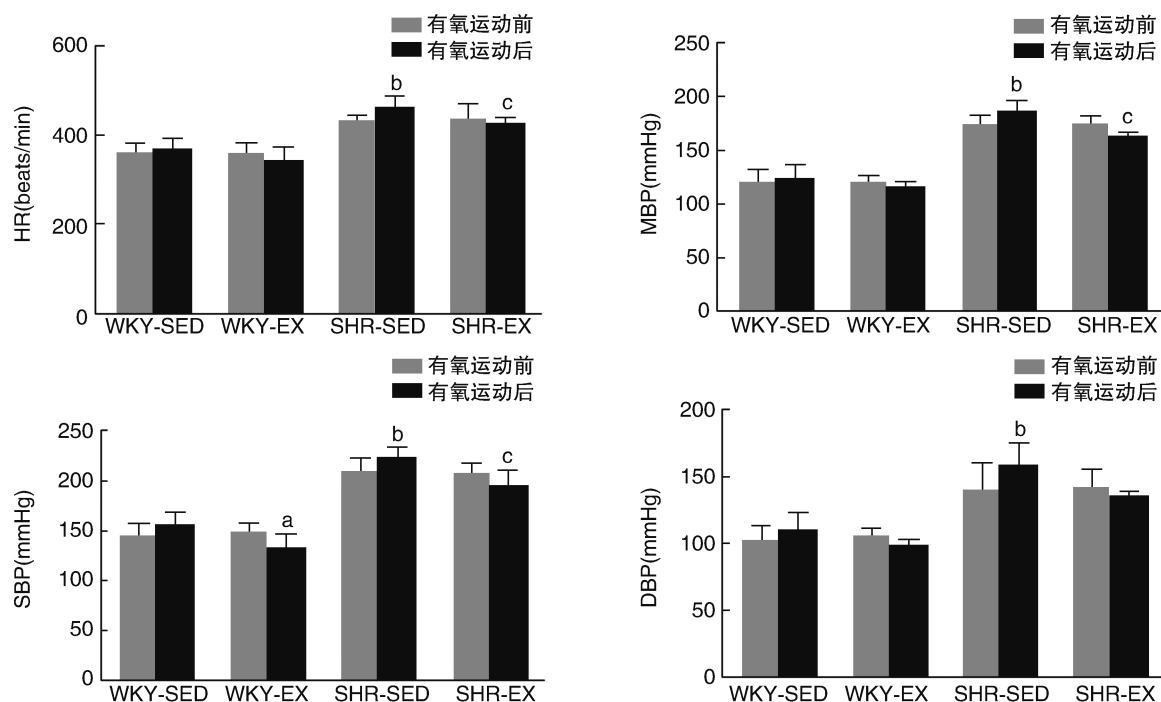


图 1. 有氧运动对大鼠心率和血压的影响 a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 WKY-SED 组相比; c 为 $P < 0.01$, 与 SHR-SED 组相比。

Figure 1. The effect of aerobic exercise on heart rate and blood pressure in rats

(MBP) 与各自安静组比较差异均无显著性。12 周有氧运动后,与 WKY-SED 组相比,SHR-SED 组 HR、SBP、DBP 和 MBP 均显著升高($P < 0.01$);SHR-EX 组 HR、SBP 和 MBP 较 SHR-SED 组均显著降低($P < 0.01$),WKY-EX 组 SBP 相比较 WKY-SED 组也显著降低($P < 0.05$;图 1)。说明长期规律的有氧运动具有显著的降血压作用。

2.2 有氧运动对 SHR 大鼠 K_v2.1 通道表达的影响

免疫组化实验结果发现,与 WKY-SED 组相比,SHR-SED 组 K_v2.1 的表达显著降低($P < 0.01$);与 SHR-SED 组相比,SHR-EX 组 K_v2.1 表达略有增加,但未见显著差异(图 2A)。Western blot 结果发现,与 WKY-SED 组相比,SHR-SED 组 K_v2.1 的蛋白表达显著降低($P < 0.01$);与 SHR-SED 组相比,SHR-EX 组 K_v2.1 蛋白表达显著增加($P < 0.01$,图 2B)。由此说明,相对于 WKY 大鼠,SHR 大鼠 K_v2.1 蛋白表达显著下降,而长期规律的有氧运动则可以有效抑制 SHR 大鼠 K_v2.1 蛋白表达的降低。

2.3 有氧运动对 SHR 大鼠 CaN/NFAT 信号通道相关蛋白表达的影响

免疫组化和 Western blot 结果均显示,相比 WKY-SED 组,SHR-SED 组 CaN 蛋白表达显著升高($P < 0.01$);相比 SHR-SED 组,SHR-EX 组 CaN 蛋白表达显著降低($P < 0.01$,图 3)。说明 SHR 大鼠肠系膜动脉 CaN 的蛋白表达显著增加,而有氧运动可显著抑制 CaN 的蛋白表达。

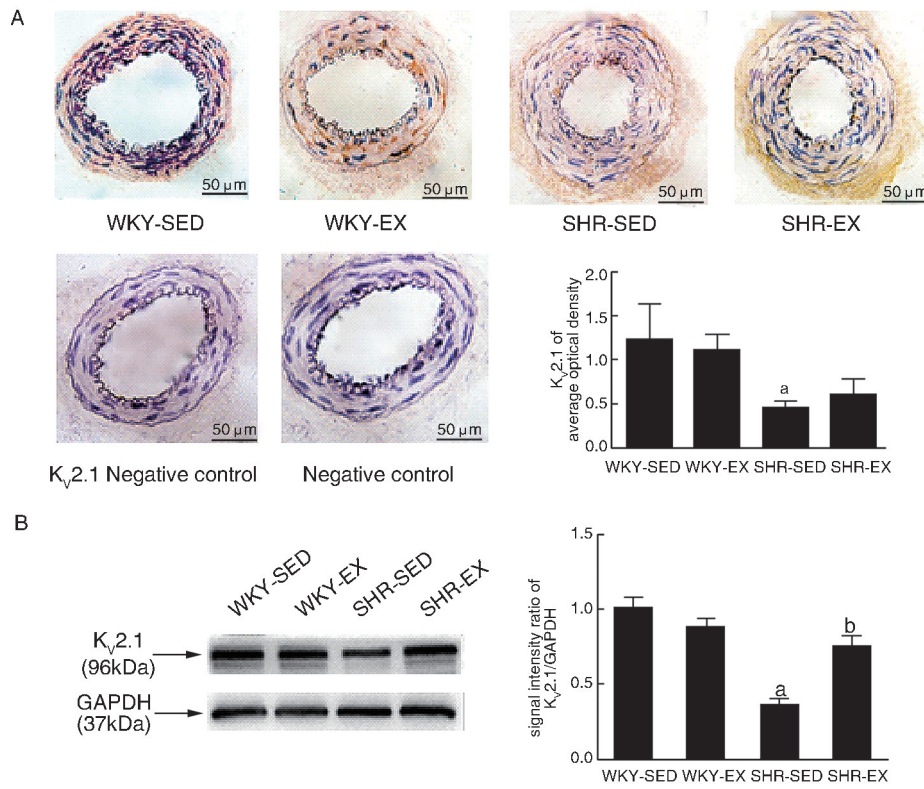


图 2. 肠系膜动脉 $K_v2.1$ 的分布及蛋白表达 A 为肠系膜动脉 $K_v2.1$ 的免疫组化图及其统计图;B 为 $K_v2.1$ 的 Western blot 图和蛋白表达统计图。a 为 $P < 0.01$, 与 WKY-SED 组相比;b 为 $P < 0.01$, 与 SHR-SED 组相比。

Figure 2. The distribution and expression of $K_v2.1$ in rat mesenteric artery

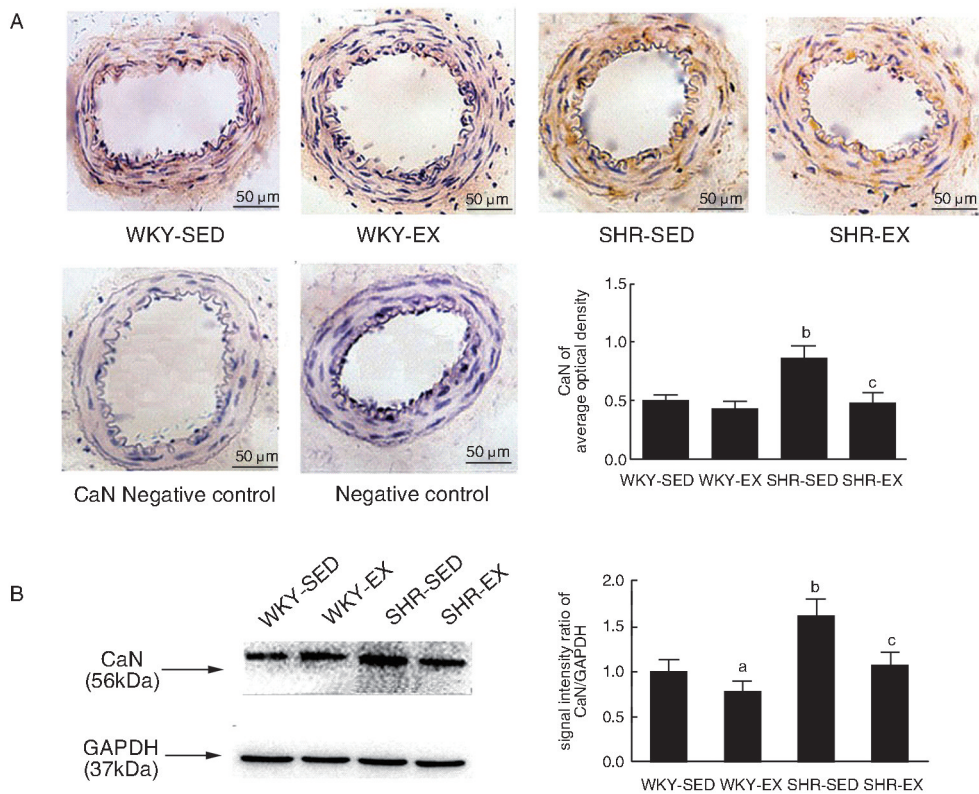


图 3. 肠系膜动脉 CaN 的分布及蛋白表达 A 为肠系膜动脉 CaN 的免疫组化图及其统计图;B 为 CaN 的 Western blot 图和蛋白表达统计图。a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 WKY-SED 组相比;c 为 $P < 0.01$, 与 SHR-SED 组相比。

Figure 3. The distribution and expression of CaN in rat mesenteric artery

Western blot 结果发现, NFATc3 的蛋白表达在四组大鼠中没有显著差异。相比 WKY-SED 组, SHR-SED 组 p-NFATc3^{S165} 的蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$); 相比 SHR-SED 组, SHR-EX 组 p-NFATc3^{S165} 的蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$, 图 4)。说明 SHR 大鼠 NFATc3 脱磷酸化显著增加, 而有氧运动显著抑制 SHR 大鼠 NFATc3 的脱磷酸化。

2.4 有氧运动对 SHR 大鼠 AKAP150 蛋白表达的影响

相比 WKY-SED 组, SHR-SED 组 AKAP150 的蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$); 相比 SHR-SED 组, SHR-

EX 组 AKAP150 的蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$, 图 5)。

2.5 有氧运动对 SHR 大鼠 CaM 蛋白表达的影响

相比 WKY-SED 组, SHR-SED 组 CaM 的蛋白表达显著升高 ($P < 0.01$); 相比 SHR-SED 组, SHR-EX 组 CaM 的蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$); 相比 WKY-SED 组, WKY-EX 组 CaM 的蛋白表达量显著升高 ($P < 0.05$, 图 6)。说明 SHR 大鼠 CaM 的蛋白表达显著增加, 而有氧运动可抑制 SHR 大鼠的 CaM 蛋白表达增加。

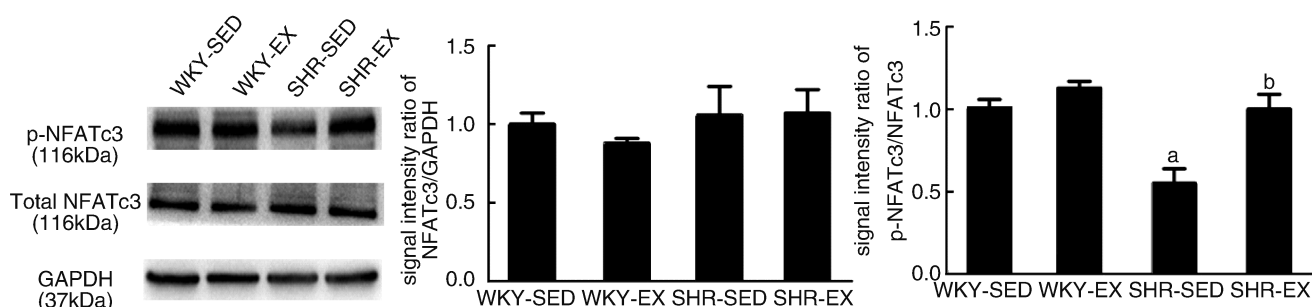


图 4. 有氧运动对各组大鼠 NFATc3 及 p-NFATc3^{S165} 蛋白表达的影响 a 为 $P < 0.01$, 与 WKY-SED 组相比; b 为 $P < 0.01$, 与 SHR-SED 组相比。

Figure 4. The effect of aerobic exercise on NFATc3 and p-NFATc3^{S165} protein expression in SHR rats

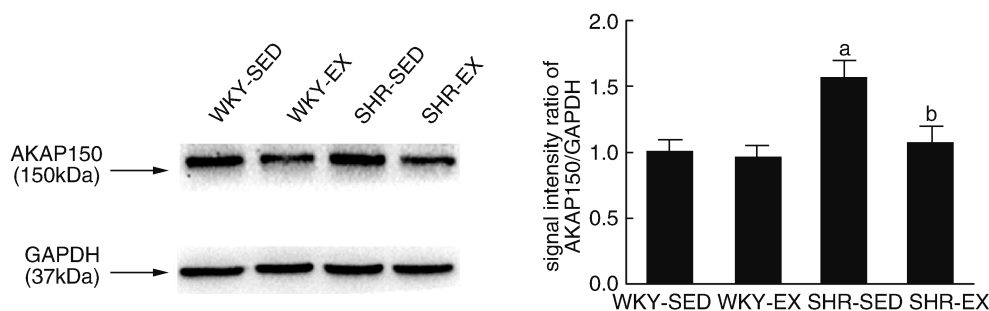


图 5. 有氧运动对 SHR 大鼠 AKAP150 蛋白表达的影响 a 为 $P < 0.01$, 与 WKY-SED 组相比; b 为 $P < 0.01$, 与 SHR-SED 组相比。

Figure 5. The effect of aerobic exercise on AKAP150 protein expression in SHR rats

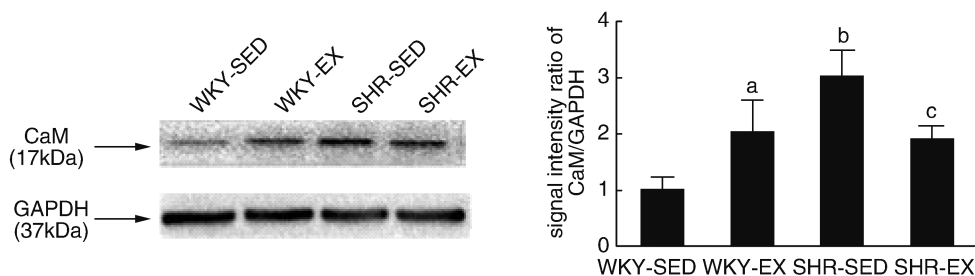


图 6. 有氧运动对 SHR 大鼠 CaM 蛋白表达的影响 a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 WKY-SED 组相比; c 为 $P < 0.01$, 与 SHR-SED 组相比。

Figure 6. The effect of aerobic exercise on CaM protein expression in SHR Rats

3 讨论

高血压的发生中,影响血管张力的 $K_v2.1$ 通道的结构和功能发生显著改变^[4-5]。已有研究表明, $K_v2.1$ 基因表达可受 CaN/NFAT 信号通路调控,持续的 Ang II 暴露可增加平滑肌细胞的 Ca^{2+} 浓度,激活 CaN 和 NFATc3,最终导致 $K_v2.1$ 表达降低^[6]。有氧运动可改善心血管系统的功能^[7],且具有一定的降压效果^[8-10],对高血压疾病具有防治作用^[11-12]。本研究最新发现,CaN/NFAT 信号通路表达上调可能是高血压引起 $K_v2.1$ 通道功能下降的重要原因,有氧运动可以有效抑制这种作用,这可能是有氧运动缓解高血压及重塑血管功能的机制之一。

本研究显示,相对于 SHR-SED 组,SHR-EX 组 HR、SBP、MBP 显著下降;相对于 WKY-SED 组,WKY-EX 组 SBP 显著下降。由此可见,有氧运动具有显著的降血压作用。有氧运动的降血压作用国内外多有报道,邱方等^[13]人在对 SHR 大鼠的研究中发现,有氧运动可降低 SHR 的收缩压和心率,增强肠系膜动脉舒张作用。Constantino 等^[14]人以地塞米松诱导的高血压大鼠为研究对象,发现 8 周有氧运动对于减轻由地塞米松引起的高血压是有效的。叶芳等^[15]人研究发现,有氧运动可以逆转因衰老和高血压所引起的血管收缩活性增加。Masson 等^[16]人的研究发现,低等和中等强度的有氧运动可逆转高血压大鼠的外周循环障碍。慢性高血压伴随着中枢神经系统和外周组织中的几种功能缺陷,其中大多数是通过运动训练来矫正的,且高血压和有氧训练都通过完全相同的途径/机制而发挥其作用,但是在相反的方向上发挥作用。

有氧运动降低血压可能与多种因素有关,其中,与 VSMC 舒缩活动密切相关的离子通道是否参与其中尚未可知。在免疫组化和 Western blot 实验中发现,相比 WKY-SED 组,SHR-SED 组 $K_v2.1$ 的分布和蛋白表达显著降低,说明 SHR 大鼠 $K_v2.1$ 表达下调。Huang 等^[17]人的研究也发现,低氧性肺动脉高压的大鼠模型同样存在 $K_v2.1$ 蛋白表达下降的现象。其他报道也有同样的发现,Gregory 等^[18]人在对 Ang II 诱导的高血压大鼠的研究中发现,其脑动脉中 $K_v2.1$ 通道功能降低。血管舒张机制的损伤是高血压血管功能障碍和动脉张力增加的显著原因,其中,增强的血管张力可能是由于 $K_v2.1$ 的表达下调导致外向 K^+ 电流减少导致的。有氧运动后,相比 SHR-SED 组,SHR-EX 组 $K_v2.1$ 的分布和蛋白表达

均显著升高,说明有氧运动显著抑制高血压发生过程中的 $K_v2.1$ 表达下降,增加外向 K^+ 电流,减缓动脉张力增加。

多项研究证实, $K_v2.1$ 的表达受 CaN/NFAT 信号通路调控^[8]。本研究显示,相比于 WKY 大鼠,SHR 大鼠 CaN 在肠系膜动脉平滑肌细胞的分布和蛋白表达显著增加,且 p-NFATc3^{S165} 的蛋白表达显著下降,CaM 和 AKAP150 蛋白表达显著增加。VSMC 受刺激后,导致 Ca^{2+} 内流, Ca^{2+} 结合 CaM 后激活 CaN,促进 NFATc3 脱磷酸化转位入核,从而下调 $K_v2.1$ 的基因表达。因此,NFATc3 的活化依赖于 Ca^{2+} /CaM/CaN 途径^[19]。此外,CaN 还需要 AKAP150 将其锚定在特定位置,从而与 NFATc3 紧密接触,催化 NFATc3 脱磷酸化转位入核^[3]。由此说明,SHR 大鼠 $K_v2.1$ 的蛋白表达下降可能是通过 CaN/NFAT 信号通路整体上调导致的。CaN 需要 AKAP150 将其锚定在平滑肌细胞膜,且与 Ca^{2+} -CaM 复合物结合后活化,进而激活 NFATc3,使 NFATc3 脱磷酸化转位入核,协调其它转录因子,形成转录调节复合物,从而下调 $K_v2.1$ 的基因转录水平,导致 $K_v2.1$ 的蛋白表达减少^[20]。有氧运动后,相比于 SHR-SED 组,SHR-EX 组大鼠 CaN 在肠系膜动脉平滑肌细胞的分布和蛋白表达显著降低,p-NFATc3^{S165} 的蛋白表达显著增加,CaM 和 AKAP150 蛋白表达显著降低,AKAP150 与 CaN 的共定位表达也显著降低。这说明有氧运动可能通过降低 AKAP150 的蛋白表达,减少其对 CaN 的锚定,而 CaM 蛋白表达的减少也使 CaN 的活化降低,CaN 的蛋白表达减少和 p-NFATc3^{S165} 的蛋白表达增加进一步减少 NFATc3 的脱磷酸化,抑制其转位入核,由此分析,有氧运动可能通过抑制 CaN/NFAT 信号通路的作用,逆转高血压发生过程中其对 $K_v2.1$ 的基因下调作用。值得注意的是,有氧运动后,相比于 WKY-SED 组,WKY-EX 组 CaM 蛋白表达显著提高,与高血压引起的病理性的 CaM 蛋白表达增加不同,运动引起的 CaM 蛋白表达增加属于生理性改变,可以有效提高机体对 Ca^{2+} 的调控,是一种对运动适应的有益变化。

综上所述,CaN/NFAT 信号通路表达上调是高血压引起 $K_v2.1$ 通道功能下降的重要原因,有氧运动可以有效抑制 CaN/NFAT 信号通路表达上调,这可能是有氧运动提高 $K_v2.1$ 通道蛋白表达,缓解高血压及重塑血管功能的机制之一。

[参考文献]

- [1] 孙东东, 王佐广, 温绍君. 难治性高血压临床治疗进展[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(3): 182-184,189.
- [2] Gregory CA, Charles FR, Manuel FN, et al. NFATc3 regulates Kv2.1 expression in arterial smooth muscle[J]. J Biol Chem, 2004, 279(45): 47326-47334.
- [3] Nystoriak MA, Nieves-Cintrón M, Nygren PJ, et al. AKAP150 contributes to enhanced vascular tone by facilitating large-conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel remodeling in hyperglycemia and diabetes mellitus[J]. Circ Res, 2014, 114(4): 607-615.
- [4] Martens JR, Gelband CH. Alterations in rat interlobar artery membrane potential and K^{+} channels in genetic and nongenetic hypertension[J]. Circ Res, 1996, 79: 295-301.
- [5] Cox RH, Folandari K, Swanson R. Differential expression of voltage-gated K^{+} channel genes in arteries from spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats[J]. Hypertension, 2001, 37(5): 1315-1322.
- [6] Hirsch AT. Vascular disease, hypertension, and prevention: "from endothelium to clinical events" [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(2): 377-379.
- [7] Marques CM, Nascimento FA, Mandarim-de-Lacerda CA, et al. Exercise training attenuates cardiovascular adverse remodeling in adult ovariectomized spontaneously hypertensive rats[J]. Menopause, 2006, 13(1): 87-95.
- [8] Shahzad M, Benyu J, Antoine G, et al. Exercise reduces arterial pressure augmentation through vasodilation of muscular arteries in humans [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294: H1645-H1650.
- [9] Lien PT, Hua C, Ann B, et al. Effects of low-intensity exercise conditioning on blood pressure, heart rate, and autonomic modulation of heart rate in men and women with hypertension[J]. Biol Res Nurs, 2009, 11: 129-143.
- [10] Sherri S, Stutzman C. The effects of exercise conditioning in normal and overweight pregnant women on blood pressure and heart rate variability [J]. Biol Res Nurs, 2010, 12: 137-148.
- [11] Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, et al. Exercise and hypertension [J]. Med Sci Sports Exerc, 2004, 36(3): 533-553.
- [12] Ivy J, Withers R, Van HP, et al. Muscle respiratory capacity and fiber type as determinants of the lactate threshold[J]. J Appl Physiol, 1980, 48(3): 523-527.
- [13] 邱方, 熊开宇, 石丽君. 褪黑素在有氧运动改善自发性高血压大鼠血压和肠系膜动脉功能中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(12): 1229-1235.
- [14] Constantino PB, Dionisio TJ, Duchatsch F, et al. Exercise attenuates dexamethasone-induced hypertension through an improvement of baroreflex activity independently of the renin-angiotensin system[J]. Steroids, 2017, 11(18): 007.
- [15] 叶芳, 吴迎, 曾凡星, 等. 有氧运动抑制老年高血压大鼠血管功能重塑的氧化应激机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(7): 679-687.
- [16] Masson GS, Michelini LC. Experimental evidences supporting training-induced benefits in spontaneously hypertensive rats[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 999: 287-306.
- [17] Huang YF, Liu ML, Dong MQ, et al. Effects of sodium tanshinone II A sulphonate on hypoxic pulmonary hypertension in rats in vivo and on Kv2.1 expression in pulmonary artery smooth muscle cells in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2009, 125(3): 436-443.
- [18] Gregory CA, Luis FS. Kv2 channels oppose myogenic constriction of rat cerebral arteries [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 291(2): C348-356.
- [19] Guan S, Huang Y, Feng Z, et al. The toxic effects of benzo[a]pyrene on activated mouse T cells in vitro [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2017, 39(3): 117-123.
- [20] Madeline NC, Matthew AN, Maria PP, et al. Selective down-regulation of $K_v2.1$ function contributes to enhanced arterial tone during diabetes[J]. J Biol Chem, 2015, 290(12): 7918-7929.

(此文编辑 许雪梅)