

• 基础研究 •



专家介绍:

马会杰,1998年本科毕业于河北医科大学临床医学专业,2004年和2010年分别获得生理学硕士、博士学位。2016年8月至2018年10月在美国MD Anderson Cancer Center做访问学者。河北医科大学生理学教研室主任,教授,博士生导师。河北省生理学会副秘书长、理事,美国神经学会和中国生理学会会员,教育部学位论文评审专家。获得多项国家自然科学基金、河北省自然科学基金等基金资助,发表论文80余篇,获河北省科技进步二等奖1项。

慢性间歇性低压低氧对发育大鼠心肌细胞中的L型钙通道的影响

许双巧¹,赵绮悦²,马清敏³,周明忠⁴,张翼²,马会杰^{2*}

(1.河北省石家庄市第三医院医疗美容科,河北石家庄 050051;2.河北医科大学基础医学院生理学教研室,河北石家庄 050017;3.河北省人民医院眼科,河北石家庄 050057;4.河北省唐山市开平区疾病预防控制中心健康教育科,河北唐山 063022)

[摘要] 目的 探讨慢性间歇性低压低氧(chronic intermittent hypobaric hypoxia, CIHH)对发育大鼠L型钙电流(L-type calcium current, I_{CaL})的影响。方法 新生雄性SD大鼠随机被分为:28 d CIHH干预组(CIHH28)、42 d CIHH干预组(CIHH42)、28 d对照实验组(CON28)和42 d对照实验组(CON42)。其中CIHH干预组分别在模拟3000 m海拔高度低压低氧的条件下($P_B = 525$ mmHg, $PO_2 = 108.8$ mmHg, 5 h/d)(1 mmHg=0.133 kPa)干预28 d和42 d。采用全细胞膜片钳技术记录心室肌细胞中的 I_{CaL} 。结果 CON和CIHH组心肌细胞 I_{CaL} 的峰值电流和电流-电压(I-V)关系曲线差异无统计学意义($P > 0.05$)。在模拟缺血-复灌(ischemia-reperfusion, I/R)过程中, I_{CaL} 峰值降低,I-V曲线向上偏移($P < 0.05$),但CIHH组心肌细胞中 I_{CaL} 的变化明显小于CON心肌细胞($P < 0.05$)。CIHH组的 I_{CaL} 稳态激活曲线和稳态失活曲线在I/R前后均无显著性变化($P > 0.05$)。在I/R过程中,CON28和CON42组的 I_{CaL} 稳态失活曲线向左偏移($P < 0.05$),而CIHH28和CIHH42组心肌细胞没有变化($P > 0.05$)。结论 CIHH可减轻缺血再灌注损伤对发育大鼠心室肌细胞 I_{CaL} 的影响。

[关键词] 慢性间歇性低压低氧;L型钙电流;心肌细胞 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.10.001

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)10-1120-09

Effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on L-type Ca^{2+} channels in cardiomyocytes of developing rats

XU Shuang-qiao¹, ZHAO Qi-yue², MA Qing-min³, ZHOU Ming-zhong⁴, ZHANG Yi², MA Hui-jie^{2*}

(1. Department of Medical Aesthetics, the Third Hospital of Shijiazhuang City, Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China; 2. Department of Physiology, School of Basic Medical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 3. Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China; 4. Department of Health Education, Centre for Disease Control and Prevention of Kaiping District, Hebei Province, Tangshan 063022, China)

[收稿日期]2023-07-11

[基金项目]国家自然科学基金项目(30572086);河北省医学科学研究课题重点科技研究计划(20200857)

[作者简介]许双巧(1986-),女,河北石家庄人,河北省石家庄市第三医院主管护师,医学硕士,从事医疗美容专业研究。

* 通信作者。E-mail: huijiema@hebmu.edu.cn

[Abstract] Objective To investigate the effects of chronic intermittent hypobaric hypoxia (CIHH) on L-type calcium current (I_{CaL}) in developing rats. **Methods** Newborn male SD rats were randomly divided into 28-day CIHH intervention group (CIHH28), 42-day CIHH intervention group (CIHH42), 28-day control group (CON28) and 42-day control group (CON42). The CIHH intervention group underwent exposure to hypobaric hypoxia at an altitude of 3 000 meters for a duration of 28 days and 42 days respectively, with each session lasting 5 h per day. These conditions were characterized by a partial oxygen pressure (PO_2) of 108.8 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) and a barometric pressure (P_B) of 525 mmHg. The whole-cell patch clamp technique was employed to record the I_{CaL} in ventricular myocytes. **Results** No significant differences was observed in the peak current or the current-voltage (I-V) relationship curve of I_{CaL} in cardiomyocytes between the CON group and CIHH group ($P > 0.05$). However, during simulated ischemia/reperfusion (I/R), the peak I_{CaL} was observed to be decreased, accompanied by an upward shift in the I-V relationship curve ($P < 0.05$). But the change of I_{CaL} in cardiomyocytes was significantly smaller in CIHH group than in CON group ($P < 0.05$). The steady-state activation and inactivation curves of I_{CaL} in the CIHH group showed no significant changes before and after I/R ($P > 0.05$). However, during the process of I/R, the steady-state inactivation curve for I_{CaL} underwent a shift towards the left in both CON28 and CON42 groups ($P < 0.05$), whereas no such shift was observed in cardiomyocytes of CIHH28 and CIHH42 groups ($P > 0.05$). **Conclusion** CIHH can attenuate the effect of I/R injury on I_{CaL} in ventricular myocytes of developing rat.

[Key words] chronic intermittent hypobaric hypoxia; L-type calcium current; cardiomyocytes

短暂心肌缺血再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 可保护心脏免受随后的缺血性损伤^[1-2]。慢性间歇性低压低氧 (chronic intermittent hypobaric hypoxia, CIHH) 可模拟高海拔缺氧适应, 对心脏 I/R 损伤具有保护作用^[3-6]。研究显示, CIHH 对心脏的保护作用较缺血预处理更持久^[7-9]。L 型 Ca^{2+} 电流 (L-type Ca^{2+} current, I_{CaL}) 在维持动作电位时程、触发心肌收缩过程中起着重要作用^[10-11]。CIHH 能通过维持 I_{CaL} 水平提升成年大鼠心肌对缺血的耐受性^[12-14]。据报道, 某些对成年大鼠心脏 I/R 具有保护作用的策略或药物对发育心脏 I/R 的治疗无效^[15], 提示心脏对缺血/再灌注损伤的某些保护策略的反应具有年龄依赖性^[16]。研究 CIHH 对发育大鼠心脏的保护作用及 I_{CaL} 在其中的机制对临床的实际应用具有重要指导意义。本研究利用全细胞膜片钳技术, 通过观察 CIHH 对发育大鼠 I_{CaL} 的影响, 探究 CIHH 对发育大鼠 I/R 的保护机制。

1 材料与 方法

1.1 一般材料 将 SD 大鼠随机分为 4 组: 28 d 对照组 (CON28)、28 d CIHH 组 (CIHH28)、42 d 对照组 (CON42) 和 42 d CIHH 组 (CIHH42)。CIHH

组将大鼠放入低压氧舱, 模拟 3 000 m 海拔 ($P_B = 525$ mmHg, $PO_2 = 108.8$ mmHg, 5 h/d) (1 mmHg=0.133 kPa) 进行 CIHH 处理, 分别持续 28 d、42 d。对照组除 CIHH 处理外, 与 CIHH 大鼠饲养在相同的环境中, 动物可自由饮水、进食。

动物实验按照《实验动物护理和使用指南》操作, 所有技术和实验操作流程由河北医科大学实验动物福利伦理委员会审查和批准。

1.2 方法

1.2.1 心室肌细胞的分离 通过酶解法从大鼠的心脏中分离出单个心室肌细胞^[17]。采用戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 混合肝素 (300 U/kg) 于大鼠腹腔注射进行麻醉。通过 Langendorff 灌流装置经主动脉对心脏逆行灌流氧饱和和无 Ca^{2+} 的台式液, 灌流持续 5 min, 速度为 4 mL/min。然后, 无 Ca^{2+} 的台式液中加入 $CaCl_2$ (50 μ mol/L) 和胶原酶 II (300 mg/L), 在 37 $^{\circ}$ C 下心脏灌流 12 min。最后, 取下左心室, 在 K-H 液中剪成小块。通过尼龙网过滤后收集单个肌细胞, 并在 KB 液 (室温下) 中保存至少 1 h, 然后进行电生理实验。

1.2.2 实验试剂制备 用于膜片钳记录的正常台式液包含 (以 mmol/L 为单位): KCl 5.4; NaCl 135;

MgCl₂ 1.0; CaCl₂ 1.8; NaH₂PO₄ 0.33; Glucose 5; 和 HEPES 10(持续充氧,用 NaOH 调节 pH 至 7.4)。KB 液(以 mol/L 为单位): KOH 80; KCl 40; NaH₂PO₄ 25; MgSO₄ 3; glutamic acid 50; taurine 20; EGTA 1; HEPES 10 以及 Glucose 10(持续充氧,用 NaOH 调节 pH 至 7.4)。模拟缺血溶液(mmol/L): KCl 5.4, NaCl 137.8, CaCl₂ 1.8, NaH₂PO₄ 0.9, MgCl₂ 1.0, NaHCO₃ 3.8, Sodium lactate 20(充 95% N₂ 和 5% CO₂ 气体, pH 经 NaOH 调整至 6.8)。I_{CaL} 记录的细胞外液包含(mmol/L): TEACl 140, MgCl₂ 2.0, CaCl₂ 1.5, glucose 10, HEPES 10 以及和河豚毒素(tetrodotoxin, TTX) 10 mmol/L(充氧, pH 用 TEAOH 调整至 7.3~7.4)。用于 I_{CaL} 记录的电极内液包含(mmol/L): Mg-ATP 3, CsCl 140, HEPES 10 和 EGTA 10(pH 经 CsOH 调整至 7.2)。胶原酶 II 购自美国 Gibco(Grand Island, NY, USA), TEACl、Mg-ATP、K₂-ATP、Na₂-肌酐磷酸盐和硝苯地平购自 Sigma-Aldrich Co(St Louis, MO, USA)。

1.2.3 I_{CaL} 记录 对分离的心室肌细胞进行全细胞记录。将心肌细胞放置在倒置显微镜(IX71, Olympus)的记录室(0.4 mL)中。细胞贴壁后,在室温下以 2~3 mL/min 的速度用细胞外液灌流 10 min。用 Axopatch 放大器(200 B, Axon Instruments, Inc., Foster City, CA, USA)记录膜电流。玻璃微电极采用微电极拉制仪(P-97, Sutter Instrument Co., Novato, CA, USA)拉制,充灌电极内液后电阻为 2~5 MΩ。实验中选用具有明显横纹的杆状心肌细胞。

在形成高阻封接后,轻轻吸膜,破膜后对膜电容和串联电阻进行补偿。为了记录 L 型 Ca²⁺ 电流,将

细胞外液改为无 Na⁺ 溶液,其中 Na⁺ 被等摩尔 TEACl 取代。此外,Na⁺ 电流在保持电位 -50 mV 下失活,并被 TTX(10 mmol/L)阻断。用 Cs⁺ 取代 K⁺ 来抑制 K⁺ 电流。使用 pCLAMP 10.0 软件(Axon Instruments)对 I_{CaL} 的变化进行记录。

将心肌细胞转移到倒置显微镜(IX71, 奥林巴斯)记录小槽中,使心肌细胞贴壁 10 min 在正常外液和模拟缺血液中分别记录背景电流后,于模拟缺血溶液灌注 5 min,之后采用 I_{CaL} 记录的细胞外液再灌注 10 min 模拟缺血再灌注,并记录 L-型 Ca²⁺ 电流。

1.3 统计学方法 应用 OriginPro 2021 统计学软件分析数据。计量资料采用单因素方差分析、SNK-q 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CIHH 对 L 型 Ca²⁺ 电流和电流-电压(I-V) 关系的影响 将心肌细胞由 -40 mV 保持电位去极化至 0 mV,持续 300 ms,诱导 L 型 Ca²⁺ 电流。应用选择性 L 型 Ca²⁺ 通道拮抗剂硝苯地平(0.5 mol/L),可完全阻断这种内向电流。记录过程中通过在电极内液中添加 Mg-ATP(3 mmol/L)和 EGTA(10 mmol/L)减少 L 型 Ca²⁺ 电流的衰减。

正常外液灌注下 CON 和 CIHH 心肌细胞 I_{CaL} 峰值幅度差异无统计学意义(P>0.05)。CON 心肌细胞模拟缺血液灌注 5 min 后 I_{CaL} 峰值幅度降低,用正常细胞外液再灌注 10 min 后仍呈抑制状态(P<0.05)。而 CIHH28 和 CIHH42 组心肌细胞在模拟缺血液和正常体外液再灌注时 I_{CaL} 的峰值幅度变化均差异无统计学意义(P>0.05),见图 1、表 1。

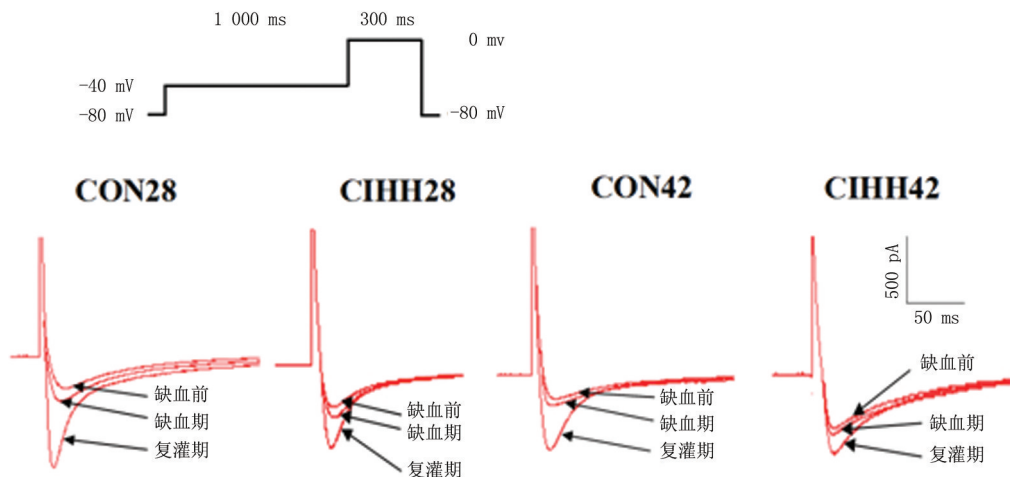


图 1 CIHH 对大鼠心室肌细胞 L 型钙电流峰值的影响

Figure 1 Effect of CIHH on peak L-type Ca²⁺ current in rat ventricular myocytes

表1 CIHH对大鼠心室肌细胞L型钙电流峰值的影响

Table 1 Effect of CIHH on peak L-type Ca^{2+} current in rat ventricular myocytes(n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	半激活电压(mV)			
	CON28	CON42	CIHH28	CIHH42
缺血前	-7.43±0.63	-8.49±1.36	-8.42±0.83	-9.04±0.51
缺血期	-3.85±0.74*	-7.86±0.79	-6.89±0.63*	-7.51±0.53
复灌期	-3.44±0.33*	-6.70±0.55	-6.50±0.57*	-6.85±0.74
F值	6.184	3.281	10.650	2.091
P值	0.011	0.065	0.001	0.158

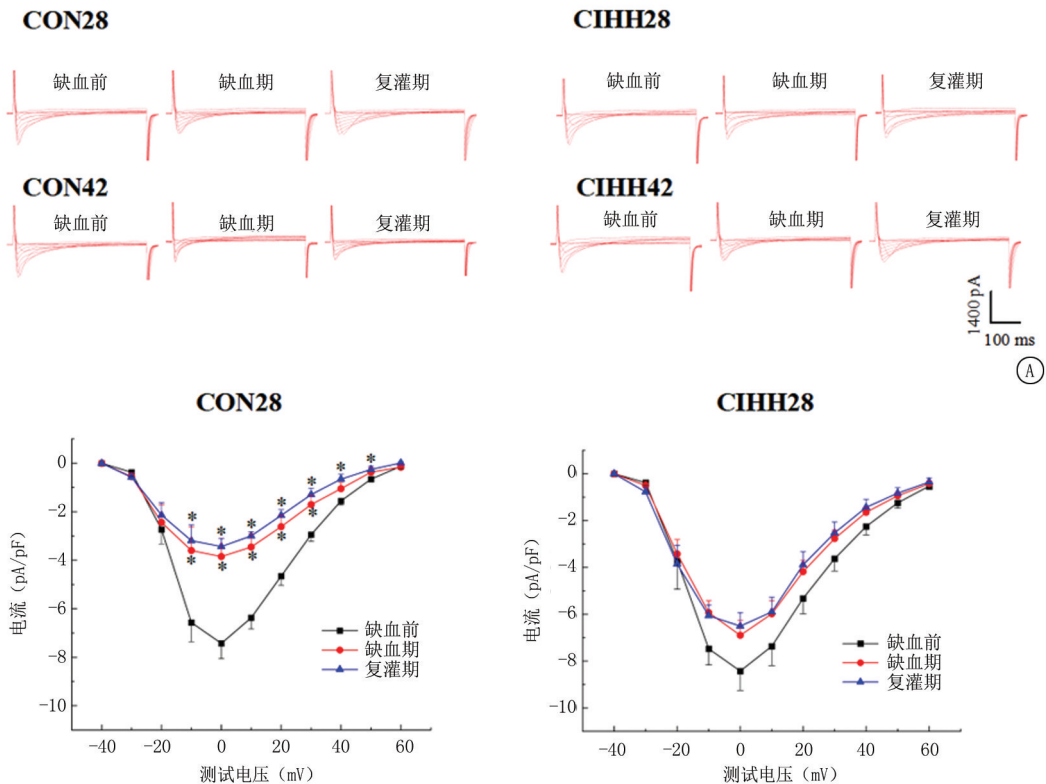
* P值<0.05与缺血前比较(SNK-q检验)

通过应用一系列从-40 mV到+60 mV的10 mV增量的阶梯去极化脉冲,确定了L型钙电流的I-V关系。根据不同保持电位下的电流,绘制了I-V曲线。L型 Ca^{2+} 电流在保持电位为-30 mV时被激活,峰值幅度出现在保持电位为0 mV时。灌注正常细胞外液,各组心肌细胞的 I_{CaL} I-V曲线差异无统计学意义。在模拟缺血和再灌注过程中,CON28和CON42心肌细胞的I-V曲线向上移动($P<0.05$)。然而,在模拟缺血和再灌注过程中,CIHH28和CIHH42心肌细胞中 I_{CaL} 的I-V曲线变化差异无统计学意义($P>0.05$),见图2。

2.2 CIHH对 I_{CaL} 活化和失活的影响 为了研究CIHH对 I_{CaL} 通道激活和失活的电压依赖性的影响,本研究做了模拟缺血溶液灌注前后的稳态激活和失活曲线。激活曲线由电流-电压关系得出。活

化曲线根据玻尔兹曼方程进行拟合: $G / G_{\text{max}} = 1 / \{1 + \text{EXP} [(V_{\text{m}} - V_{1/2}) / \kappa]\}$ 。 V_{m} 为膜电压, $V_{1/2}$ 为半最大值激活时的电压, κ 为 $V_{\text{m}} = V_{1/2}$ 时的斜率因子。

L型钙通道的稳态失活采用双重方案进行测量。膜电位首先从-60 mV到+30 mV持续1 000 ms,然后到0 mV持续300 ms(测试脉冲),最后返回-80 mV的保持电位。通过将每个预脉冲(G/G_{max})后测量的 I_{CaL} 归一化,并根据预脉冲电压绘制稳态失活曲线。这些曲线也用玻尔兹曼方程拟合,推导出稳态失活参数 $V_{1/2}$ 和 κ 。各组心肌细胞在模拟缺血前后 I_{CaL} 的稳态激活曲线均无变化($P>0.05$)。在模拟缺血前后,所有心肌细胞中 I_{CaL} 的半激活电位($V_{1/2}$)和斜率参数(κ)差异无统计学意义($P>0.05$),见图3、表2。



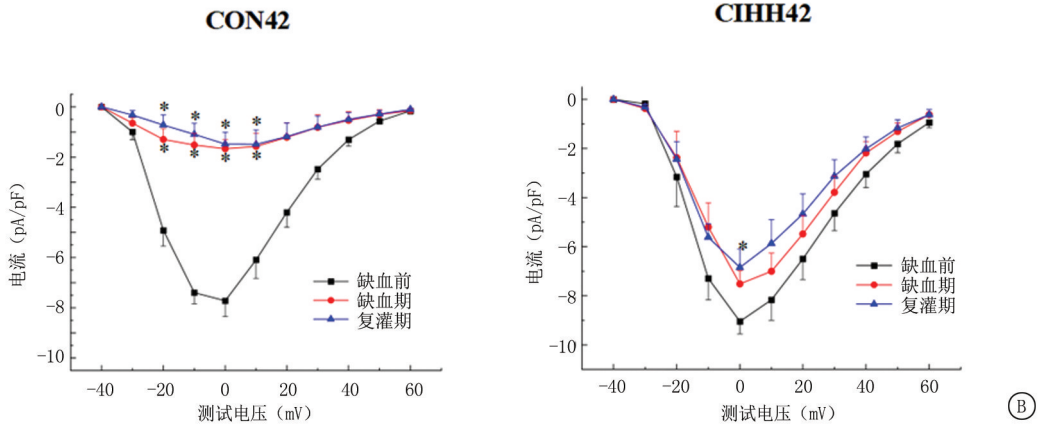


图2 各组大鼠缺血前、模拟缺血及再灌注时心室肌细胞 I_{CaL} I-V 曲线的变化

A. 各组大鼠在缺血前、模拟缺血和再灌注过程中心室肌细胞的代表性 L 型钙电流曲线图; B. 各组大鼠缺血前、模拟缺血再灌注时心室肌细胞 I_{CaL} I-V 曲线的变化

* P 值 < 0.05 与缺血前比较 (SNK- q 检验)

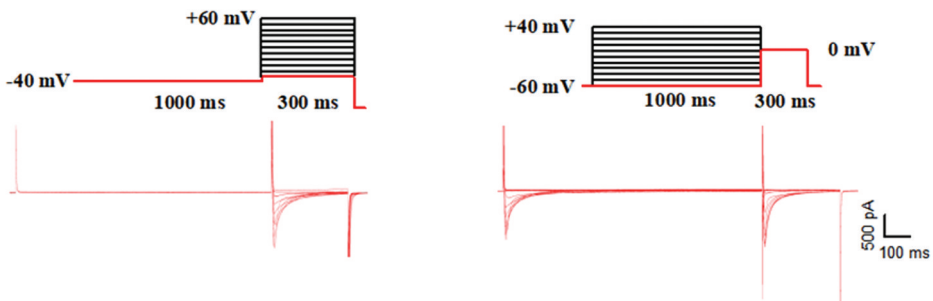
Figure 2 Changes in I_{CaL} I-V curve of ventricular myocytes in each group before ischemia and during simulated ischemia and reperfusion

表2 CIHH 对大鼠心室肌细胞 L 型钙通道激活动力学的影响

Table 2 Effect of CIHH on activation kinetics of L-type calcium channel in rat ventricular myocytes

($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	半激活电压 (mV)			
	CON28	CON42	CIHH28	CIHH42
缺血前	-15.02 ± 1.04	-15.16 ± 1.20	-15.89 ± 1.14	-19.08 ± 1.43
缺血期	-18.53 ± 1.88	-18.00 ± 1.25	-14.60 ± 1.37	-17.56 ± 1.31
复灌期	-15.55 ± 1.20	-16.81 ± 1.35	-13.46 ± 1.55	-16.98 ± 1.52
F 值	2.071	3.216	3.255	1.294
P 值	0.161	0.069	0.067	0.303
组别	斜率			
	CON28	CON42	CIHH28	CIHH42
缺血前	3.49 ± 0.13	4.04 ± 0.14	4.01 ± 0.10	5.26 ± 0.38
缺血期	5.48 ± 0.58	5.10 ± 0.21	4.72 ± 0.30	5.14 ± 0.26
复灌期	5.19 ± 0.64	5.21 ± 0.29	4.88 ± 0.45	5.22 ± 0.44
F 值	3.547	1.681	2.932	1.202
P 值	0.055	0.220	0.084	0.328



(A)

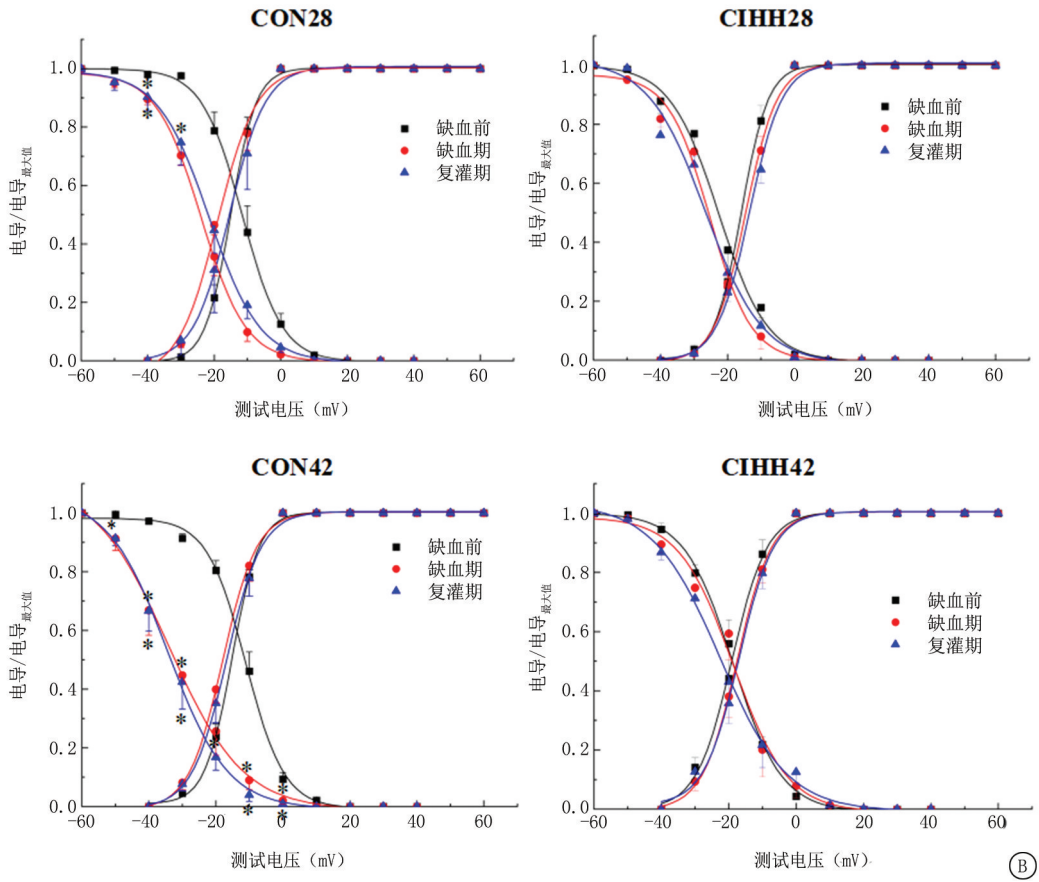


图3 各组大鼠缺血前、模拟缺血及再灌注时心肌细胞 I_{CaL} 活化和失活曲线的变化

A. 各组大鼠在缺血前、模拟缺血和再灌注过程中 L 型电流的刺激程序和原始图; B. 各组大鼠缺血前、模拟缺血再灌注时 I_{CaL} 的稳态激活曲线

Figure 3 Changes in activation and inactivation curve of I_{CaL} from rat ventricular myocytes in each group before ischemia and during simulated ischemia and reperfusion

模拟缺血前 CON 和 CIHH 肌细胞间 I_{CaL} 稳态失活曲线差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 3)。在模拟缺血再灌注过程中, CON28 和 CON42 心肌细胞中 I_{CaL} 的稳态失活曲线向左或负电位移动, 模拟缺

血后半失活电位 ($V_{1/2}$) 增加, 而斜率参数 (κ) 不变 (表 3)。然而, 在模拟缺血和再灌注过程中, CIHH28 和 CIHH42 心肌细胞中 I_{CaL} 、 $V_{1/2}$ 和 κ 的稳态失活曲线无明显变化 ($P > 0.05$), 见图 3、表 3。

表 3 CIHH 对大鼠心肌细胞 L 型钙通道失活动力学的影响

Table 3 Effect of CIHH on inactivation kinetics of L-type calcium channel in rat ventricular myocytes

($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	半激活电压 (mV)			
	CON28	CON42	CIHH28	CIHH42
缺血前	-20.28 ± 0.86	-20.43 ± 1.44	-23.24 ± 1.45	-18.57 ± 1.79
缺血期	-32.47 ± 2.93 *	-33.01 ± 4.49 *	-25.84 ± 0.87	-20.36 ± 2.12 #
复灌期	-30.23 ± 3.41 *	-33.11 ± 2.69 *	-27.55 ± 1.55	-21.11 ± 2.67 #
F 值	7.230	8.044	1.178	3.367
P 值	0.006	0.004	0.335	0.062
组别	斜率			
	CON28	CON42	CIHH28	CIHH42
缺血前	6.50 ± 1.00	7.26 ± 1.09	6.87 ± 1.71	6.08 ± 0.33
缺血期	6.24 ± 0.52	6.95 ± 0.71	6.33 ± 1.47	6.38 ± 1.06
复灌期	7.47 ± 0.90	6.33 ± 0.45	8.56 ± 1.22	8.76 ± 1.06
F 值	2.428	1.115	1.454	3.272
P 值	0.122	0.354	0.265	0.066

* P 值 < 0.05 与缺血前比较 # P 值 < 0.05 与 CON 组比较 (SNK- q 检验)

2.3 CIHH 对 I_{CaL} 失活后复活的影响 采用双脉冲方案研究 I_{CaL} 失活后的复活,两个相同的脉冲(保持电位从 $-80 \sim +10$ mV,持续 1 000 ms),间隔为 $0 \sim 3$ 000 ms,每 10 ms 增加 1 次。每 6 s 重复双脉冲刺激。建立归一化的稳态电流作为两个测试脉冲之间的函数的曲线,并拟合为一个单指数函数。活化曲线根据玻尔兹曼方程进行拟合: $I/I_{max} = 1/$

$(1 + \text{EXP} - [(V_{1/2} - V)/k])$ 。 V_m 为膜电压, $V_{1/2}$ 为半最大值激活时的电压, κ 为 $V_m = V_{1/2}$ 时的斜率因子。

CON 和 CIHH 心肌细胞在正常外液和模拟缺血一再灌注时 I_{CaL} 失活恢复曲线差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 4、表 4。

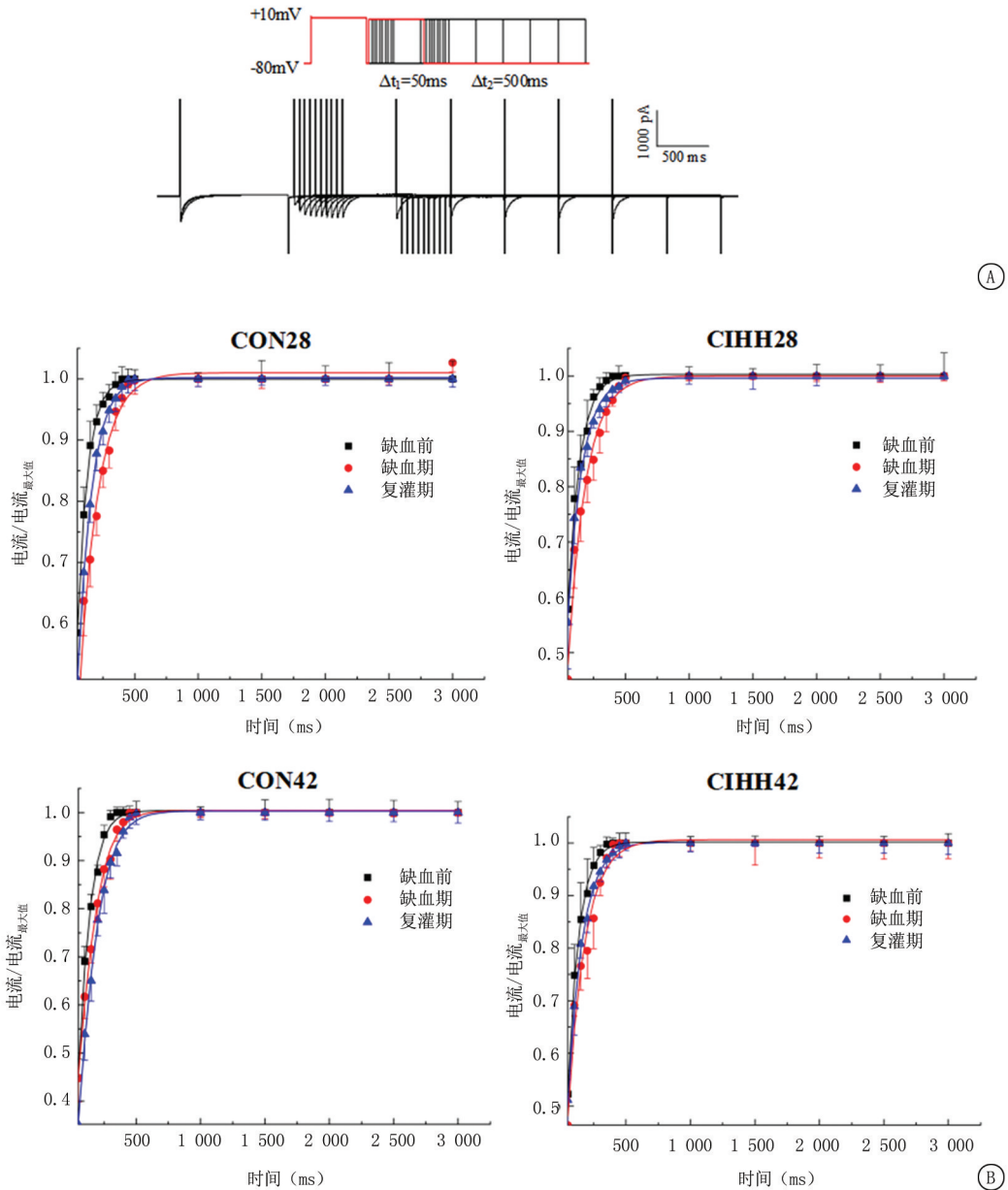


图 4 各组大鼠缺血前、模拟缺血及再灌注时心肌细胞 I_{CaL} 的失活恢复曲线

A. I_{CaL} 失活后的代表性恢复曲线; B. CON 和 CIHH 28 d 和 42 d 时 I_{CaL} 失活后恢复的变化 ($n = 6$)

Figure 4 Recovery of I_{CaL} from inactivation in rat ventricular myocytes in each group before ischemia and during simulated ischemia and reperfusion

表4 间歇低氧对大鼠心室肌细胞失活后型钙通道恢复动力学的影响

Table 4 Effects of intermittent hypoxia on recovery kinetics of L-type calcium channel from inactivation in rat ventricular myocytes

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间常数			
	CON28	CON42	CIHH28	CIHH42
缺血前	113.08±21.17	107.46±14.59	105.85±18.09	97.80±21.15
缺血期	158.29±23.05	139.26±10.86	135.12±29.69	150.05±25.30
复灌期	121.14±18.68	142.51±6.18	163.80±46.52	151.95±27.12
F 值	2.759	3.290	2.952	3.522
P 值	0.095	0.065	0.083	0.056

3 讨 论

本研究结果表明,CIHH 在正常情况下不改变 L 型钙通道活性,但有效地阻止了发育大鼠心室肌细胞模拟缺血再灌注时 I_{CaL} 的加速失活。

据报道,在模拟缺血时,心房和心室肌细胞的 I_{CaL} 减少。此外,长期左冠状动脉闭塞导致 I_{CaL} 明显降低,这可能是心肌梗死后大鼠心脏细胞电紊乱和心律失常发生的原因之一^[18]。此外,长期左冠状动脉闭塞导致 I_{CaL} 显著降低,可能导致心肌梗死后大鼠心脏细胞电行为紊乱和心律失常的发生^[19]。 I_{CaL} 的降低,可能与其他离子电流的相应变化相结合,导致动作电位的缩短,从而造成缺血和非缺血区域之间的复极离散,是折返性心律失常^[7]的机制。此外,心肌细胞 L 型钙通道活性的降低不可避免地减少了 Ca^{2+} 从肌浆网的释放,导致心肌收缩减弱。与上述报道一致,本研究表明,在模拟缺血再灌注过程中,发育中的大鼠心室肌细胞 I_{CaL} 降低。此外,缺血再灌注使 I_{CaL} 失活向左侧偏移,提示 I_{CaL} 电压依赖性稳态失活加速。上述结果表明缺血再灌注抑制 I_{CaL} , 增加心律失常的发生。

对于缺血缺氧引起 Ca^{2+} 通道抑制的机制,目前普遍认为急性心肌缺血诱导的细胞内酸化至少是其导致的心功能障碍和损伤^[20]的部分原因,而细胞内 pH (pHi) 的快速正常化可能是导致再灌注损伤^[21]的原因,从而抑制 I_{CaL} 通道,可能是通过中和细胞外表面电荷^[9]实现的。有报道证实,CIHH 可通过 PKC 激活^[22]来维持 I/R 期间大鼠心室肌细胞内 pHi, 并改善氧供需平衡^[12,23-25]。因此,CIHH 有助于心脏对缺血事件和细胞内酸化建立更强的防御能力,这可能是 CIHH 在缺血再灌注过程中保护 I_{CaL} 的机制。CIHH 对成年心脏 I_{CaL} 也具有类似保护作用^[26],但是 CIHH 模拟的海拔高度和持续时间不同,表明与成年大鼠相比,发育大鼠心脏对低压低氧的耐受力较低。

综上所述,CIHH 可减轻缺血再灌注损伤对发

育大鼠心室肌细胞 I_{CaL} 的影响。

[参考文献]

- [1] Alfi E, Thairi C, Femminò S, et al. Extracellular vesicles (EVs) in ischemic conditioning and angiogenesis: Focus on endothelial derived EVs[J]. *Vascular Pharmacology*, 2021, 140:106873.
- [2] Shuo G, Hong H, Xinqi G, et al. PGC-1 α participates in the protective effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on cardiomyocytes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5):1891-1902.
- [3] Burtcher J, Mallet RT, Pialoux V, et al. Adaptive responses to hypoxia and/or hyperoxia in humans[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37:887-912.
- [4] Chen H, Yu B, Guo X, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia decreases high blood pressure by stabilizing the vascular renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:639454.
- [5] Zhang Q, Zhao W, Li S, et al. Intermittent hypoxia conditioning: A potential multi-organ protective therapeutic strategy[J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(12):1551-1561.
- [6] Hung KS, Chen SY, Hsu PH, et al. Comparative transcriptome analysis of organ-specific adaptive responses to hypoxia provides insights to human diseases [J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(6):1096.
- [7] Tian Y, Zhang L, Guo X, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia attenuates ischemic limb injury by promoting angiogenesis in mice[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(11):1191-1198.
- [8] Alejandro GC, Alejandro AC, Adolfo P, et al. Cardioprotective antioxidant and anti-inflammatory mechanisms induced by intermittent hypobaric hypoxia [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(6):1043.
- [9] Shaohua L, Qiang L, Qixin S, et al. Intermittent short-duration reoxygenation relieves high-altitude pulmonary hypertension via NOX4/H2O2/PPAR- γ axis [J]. *Clin Sci*, 2024, 138(3):103-115.
- [10] Elisa B, Robyn TR, Osha R, et al. Regulation of cardiac calcium signaling by newly identified calcium pump modulators[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 10:685:149136.
- [11] Peana D, Polo-Parada L, Domeier TL. Arrhythmogenesis in

- the aged heart following ischaemia-reperfusion; role of transient receptor potential vanilloid 4[J]. *Cardiovasc Res*, 2022,118(4):1126-1137.
- [12] Yu B, Chen H, Guo XQ, et al. CIHH protects the heart against left ventricular remodelling and myocardial fibrosis by balancing the renin-angiotensin system in SHR [J]. *Life Sciences*, 2021,278:119540.
- [13] 许家宝,李惠霖,强玉婷,等.慢性间歇性低血压低氧对缺血后心脏的保护作用[J].*吉林医药学院学报*,2022,43(1):64-67.
- [14] Guo HC, Guo F, Zhang LN, et al. Enhancement of Na/K pump activity by chronic intermittent hypobaric hypoxia protected against reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011,300(6):H2280-H2287.
- [15] Linakis JG, Raymond RM. Effect of amiloride on age-dependent cardiac dysfunction after ischemia/reperfusion in the isolated, perfused rat heart[J]. *Shock*, 1999,11(3):218-223.
- [16] Bartekova M, Radosinska J, Pancza D, et al. Cardioprotective effects of quercetin against ischemia-reperfusion injury are age-dependent[J]. *Physiol Res*, 2016,19(65):S101-S107.
- [17] Ackers JM, Li PY, Holmes AP, et al. A Simplified, langendorff-free method for concomitant isolation of viable cardiac myocytes and nonmyocytes from the adult mouse heart[J]. *Circ Res*, 2016,119(8):909-920.
- [18] Zhang Y, Zhong N, Zhou ZN. Effects of intermittent hypoxia on action potential and contraction in non-ischemic and ischemic rat papillary muscle[J]. *Life Sciences*, 2000,67(20):2465-2471.
- [19] Leancă SA, Crișu D, Petriș AO, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: from physiopathology to treatment[J]. *Life*, 2022,12(8):1111.
- [20] Takahashi M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, et al. SK channel blockade prevents hypoxia-induced ventricular arrhythmias through inhibition of Ca^{2+} /voltage uncoupling in hypertrophied hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021,320(4):H1456-H1469.
- [21] Ma HJ, Guo XZ, Cui SC, et al. Dephosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction[J]. *Kidney Int*, 2022,101(2):315-330.
- [22] Ma HJ, Li Q, Ma HJ, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia ameliorates ischemia/reperfusion-induced calcium overload in heart via Na^{+}/Ca^{2+} exchanger in developing rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014,34(2):313-324.
- [23] Bai YT, Xiao FJ, Wang H, et al. Hypoxia protects H9c2 cells against Ferroptosis through SENP1-mediated protein DeSUMOylation[J]. *Int J Med Sci*, 2021,18(7):1618-1627.
- [24] Yu B, Chen H, Guo XQ, et al. CIHH protects the heart against left ventricular remodelling and myocardial fibrosis by balancing the renin-angiotensin system in SHR [J]. *Life Sciences*, 2021,278:119540.
- [25] Cui F, Shi M, Hu HF, et al. Adenosine mono-phosphate-activated protein kinase-mammalian target of rapamycin signaling participates in the protective effect of chronic intermittent hypobaric hypoxia on vascular endothelium of metabolic syndrome rats[J]. *Chin J Physiol*, 2022,65(2):53-63.
- [26] Tian Y, Zhang L, Guo X, et al. Chronic intermittent hypobaric hypoxia attenuates ischemic limb injury by promoting angiogenesis in mice[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021,99(11):1191-1198.

(本文编辑:刘斯静)