

模拟低压低氧环境下超负荷运动导致小鼠心脏损伤动物模型的构建与鉴定

吴正锋^{1,2}, 张鸿鸿^{1,2}, 赵海静^{1,2}, 朱悦^{1,2}, 马玉涵^{1,3}, 杨增奥^{1,4}, 刘昱圻^{1,2*}

¹解放军总医院第六医学中心心血管病医学部, 北京 100048; ²解放军医学院, 北京 100853; ³南开大学医学院, 天津 300071; ⁴华南理工大学医学院, 广东广州 510006

[中图分类号] R541.9 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1831.2026.0325

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 吴正锋, 张鸿鸿, 赵海静等. 模拟低压低氧环境下超负荷运动导致小鼠心脏损伤动物模型的构建与鉴定[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1831.2026.0325.

[收稿日期] 2025-09-05 [录用日期] 2025-12-29 [上线日期] 2026-03-25

[摘要] **目的** 模拟低压低氧环境及超负荷运动的双重应激, 建立小鼠心脏损伤模型并进行鉴定。**方法** 将24只雄性C57BL/6J小鼠随机分为4组($n=6$): 常压常氧对照组(N)、常压常氧运动组(N+E)、低压低氧对照组(H)、低压低氧运动组(H+E)。其中, H+E组作为模型构建组, 接受低压低氧叠加超负荷运动的双重干预; 除N组和H组外, 其余小鼠均在相应环境中进行渐进式超负荷跑台运动。监测运动前后小鼠血压及体重的变化, 采用心脏超声检测评估心功能; 实验结束后分离心脏, 称重并计算心重指数(心脏重量/体重HW/BW); 分别采用HE染色和麦胚凝集素(WGA)染色观察心脏组织病理变化及心肌细胞横截面积; 采用透射电镜检测心肌超微结构; 采用酶联免疫吸附分析(ELISA)测定血清中心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶(CK-MB)和心肌肌钙蛋白I(cTnI)水平。**结果** 与N组、H组及N+E组相比, H+E组小鼠HW/BW、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均明显升高($P<0.05$)。心脏超声检测显示, H+E组射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)及E/A比值均明显低于N组、H组及N+E组($P<0.05$)。病理学检测结果显示, N组与H组未见明显异常, N+E组出现心肌细胞坏死、纤维断裂、胶原崩解及纤维化, 且H+E组损伤较N+E组更严重。WGA染色结果显示, 与N组、H组相比, N+E组心肌细胞横截面积增大, H+E组增大更为明显($P<0.05$)。透射电镜见N+E组肌原纤维排列紊乱、溶解断裂, 线粒体肿胀、嵴模糊及溶解, H+E组异常线粒体比例明显升高, 而N组与H组未见异常。血清学检测显示, 与N组、H组相比, N+E组CK-MB和cTnI水平明显上升, 且H+E组升高幅度最大($P<0.05$)。**结论** 成功建立模拟低压低氧环境下超负荷运动所致的小鼠心脏损伤模型。低压低氧与超负荷运动具有协同心脏损伤作用, 该模型有效模拟了低压低氧超负荷运动面临的双重病理应激。

[关键词] 低压低氧; 运动; 心脏损伤; 小鼠; 应激

Establishment and characterization of a mouse model of cardiac injury induced by overload exercise under simulated hypobaric hypoxia

Wu Zheng-Feng^{1,2}, Zhang Hong-Hong^{1,2}, Zhao Hai-Jing^{1,2}, Zhu-Yue^{1,2}, Ma Yu-Han^{1,3}, Yang zeng-Ao^{1,4}, Liu Yu-Qi^{1,2*}

¹Department of Cardiology, the Sixth Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

²Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

³School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

⁴School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China

*Corresponding author, E-mail: ametuof980869@163.com

[Abstract] **Objective** To establish and characterize a mouse model of cardiac injury induced by the dual stress of simulated hypobaric hypoxia and overload exercise. **Methods** Twenty-four male C57BL/6J mice were randomly assigned to four groups ($n=6$): normoxic control (N), normoxic exercise (N+E), hypobaric hypoxic control (H), and hypobaric hypoxic exercise (H+E). The H+

[作者简介] 吴正锋, 医学硕士, 主要从事高原心血管疾病基础方面的研究

[通信作者] 刘昱圻, E-mail: ametuof980869@163.com

E group served as the model-building group, receiving the dual intervention of hypobaric hypoxia and overload exercise. Except for the N and H groups, the remaining mice underwent a progressive overload treadmill running protocol in their respective environments. Blood pressure and body weight were monitored before and after exercise. Cardiac function was assessed using echocardiography. At the experimental endpoint, hearts were excised and weighed to calculate the heart weight index (HW/BW). Histopathological changes and cardiomyocyte cross-sectional area were evaluated *via* hematoxylin-eosin (HE) and wheat germ agglutinin (WGA) staining. Transmission electron microscopy (TEM) was employed to examine myocardial ultrastructure. Serum levels of cardiac injury markers, creatine kinase-MB (CK-MB) and cardiac troponin I (cTnI), were measured using ELISA. **Results** Compared with the N, H, and N+E groups, the H+E group showed significant increases in HW/BW, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) ($P<0.05$). Echocardiography revealed that ejection fraction (EF), fractional shortening (FS), and E/A ratio were significantly lower in the H+E group than in the N, H, and N+E groups ($P<0.05$). Pathological analysis showed no significant abnormalities in the N and H groups, while the N+E group exhibited cardiomyocyte necrosis, fiber disruption, collagen degradation, and fibrosis, with more severe damage in H+E than in N+E. WGA staining showed increased cardiomyocyte cross-sectional area in the N+E group compared with the N and H groups, with the most prominent increase in the H+E group ($P<0.05$). TEM observations revealed disorganized and disrupted myofibrils, mitochondrial swelling, cristae blurring and dissolution in N+E group, with a significantly higher proportion of abnormal mitochondria in H+E mice, while the N and H groups showed no abnormalities. Serum levels of CK-MB and cTnI were significantly elevated in N+E group compared with the N and H groups, with the highest increase in the H+E group ($P<0.05$). **Conclusions** A mouse model of cardiac injury induced by overload exercise under simulated high-altitude hypobaric hypoxia was successfully established. Hypoxia and overload exercise synergistically exacerbated cardiac damage, effectively replicating the dual pathological stress faced during high-intensity exertion at high altitude.

[Key words] hypobaric hypoxia; overload exercise; cardiac injury; mice; stress

我国高原地域广袤,随着国家边疆建设、国防建设及高原旅游业的快速发展,每年有大量人员因旅游、科学考察或军事任务等进入高原。低压低氧是高原环境最明显的特征。未经适应或适应不良的个体,在暴露于高原低压低氧环境后,机体会出现一系列病理生理改变。心脏作为机体循环系统的核心动力器官,在高原环境中受到的影响尤为明显,可出现心肌损伤、肺动脉高压,继而引起心脏结构和功能改变,最终发展为心功能不全乃至心力衰竭^[1-2]。规律运动虽能提升心脏功能储备、改善心功能,但过度或不当的运动负荷,特别是在高原低压低氧环境下进行超强体力消耗的活动,如登山、马拉松、户外极限挑战和高强度军事训练等,均可能导致心脏损伤、心功能紊乱甚至心力衰竭等不良后果,严重威胁人们的健康。目前,尽管已有研究探讨了高原低压低氧或单纯运动训练对心脏的影响,但高原低压低氧环境下超负荷运动对心脏的综合作用尚缺乏系统研究。基于此,本研究通过模拟高原低压低氧环境,使小鼠在该环境下进行超负荷运动以构建心脏损伤动物模型,旨在为深入揭示高原环境下运动性心脏损伤的病理机制提供关键研究平台,也为相关人群心脏健康风险预警、机制探索及防护策略的开发提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 仪器设备与试剂 低压动物氧舱(北京众实迪创科技发展有限公司); ZS-PT-IV小动物跑步机

(北京众实迪创科技发展有限公司); Vevo 2100 超高分辨率小动物活体超声影像系统(加拿大 VisualSonics 公司); Coda 血压测量仪(美国 Kent Scientific 公司); Ci-S 显微镜及 FI2 成像系统(日本 Nikon 公司); JEM-1400Flash 透射电子显微镜(日本 JEOL 公司); WGA 染色试剂盒(武汉塞维尔生物科技有限公司); HE 染色试剂盒(北京中科万邦生物科技有限公司); 肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase isoenzyme MB, CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)血清酶联免疫吸附分析(ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司); SPARK 10M 酶标仪(瑞士 TECAN 公司)。

1.2 实验动物及分组 选用 28 只 8 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠以排除生殖周期的干扰^[3-5], 体重 22~24g, 购自斯贝福(北京)生物科技有限公司[许可证号: SCXK(京)2016-0002]。将小鼠分笼饲养, 饲养环境温度为 24~26℃, 相对湿度 60%, 光暗周期 12 h, 自由摄食饮水。实验前 3 d, 小鼠在常压常氧下进行跑台适应性训练, 训练方案为: 5 m/min 运动 10 min, 10 m/min 运动 10 min, 15 m/min 运动 10 min, 3 次/d, 30 min/次, 跑台坡度为 0°。在淘汰 4 只无法适应跑台运动的小鼠后, 将具有良好跑步能力的 24 只小鼠随机分为 4 组, 每组 6 只, 分别为常压常氧对照(N)组、常压常氧运动(N+E)组、低压低氧对照(H)组、低压低氧运动(H+E)组。本研究获解放军总医院实验动物福利伦理委员会批准(2024-X20-45), 实验过程符合国家和单位有关实验动物的管理和使

用规定。

1.3 小鼠超负荷运动模型的建立 采用低压氧舱模拟5000 m海拔低压低氧环境,该环境下大气压约为412 mmHg,大气氧分压约为86 mmHg。除N组和H组外,运动组在各自对应的环境条件下采用小动物跑步机进行5 h/d,连续7 d的超负荷运动,其中H+E组在低压氧舱中进行跑台运动。该运动方案参照既往建立的运动应激模型^[6-7],并结合低氧环境进行优化。具体运动参数为:5 m/min运动10 min,10 m/min运动10 min,15 m/min运动10 min,18 m/min运动15 min,随后休息5 min,此为1个循环,每天循环6次。小动物跑步机设有6条独立跑道,可容纳6~12只小鼠同时运动。所有运动小鼠均完成全部运动方案。

1.4 实验指标的测定

1.4.1 小鼠血压检测 利用Coda无创血压测量仪,采用尾袖法测定各组小鼠的舒张压(diastolic blood pressure, DBP)和收缩压(systolic blood pressure, SBP)。所有血压测量均在上午9:00~11:00进行,以减少昼夜节律对结果的干扰。各组血压测定均在7 d运动干预结束后进行。测量前,各运动组小鼠均休息1 h以恢复平静。其中H+E组小鼠在低压氧舱中完成休息后,移出至常压常氧环境中进行测定。测量时,将小鼠放入固定器中,置于加热板上加热,使鼠尾温度达到35℃,随后将大小合适的阻断环和血压检测环套在小鼠尾部。启动Coda系统进行测定,每只小鼠测定3个循环,每个循环记录15次血压数据,最终取平均值作为该小鼠的DBP和SBP。

1.4.2 心脏超声检测 将实验小鼠置于麻醉诱导盒内,采用体积分数3%的异氟烷气体(流量1.5 L/min)实施诱导麻醉。待小鼠进入麻醉状态后,以仰卧体位固定于动物操作台上,使用体积分数1.5%的异氟烷(流量0.8 L/min)维持麻醉效果,监测小鼠心率,并将心率维持在400~500次/min。在操作平台的电极处涂抹导电膏,并用医用胶带将小鼠四肢固定于电极垫上;密切观察小鼠呼吸频率,同时保持其体温稳定。随后,使用脱毛膏对小鼠胸部及上腹部进行脱毛处理。检测时,调整超声探头位置,避免压迫心脏。在左心室胸骨旁长轴切面检测射血分数(ejection fraction, EF)和缩短分数(fractional shortening, FS),以此评估心脏的收缩功能;在心尖四腔切面检测二尖瓣前向血流E峰与A峰的比值(E/A),以评估心脏舒张功能。

1.4.3 取材 测量小鼠运动前后的体重。采用50 mg/kg戊巴比妥钠溶液腹腔注射麻醉小鼠,随后进行眼球取血。血液在室温下静置2 h后,于4℃、3000 r/min条件下离心15 min,收集血清,置于—

80℃冰箱保存。眼球取血后,采用颈椎脱臼法处死小鼠,在冰上迅速取出心脏并称重,计算心重指数[心重指数=心脏重量/体重(heart weight/body weight, HW/BW)]。取少量心脏组织,用2.5%戊二醛在室温下固定2 h,然后转入4℃冰箱保存;其余心脏组织用4%多聚甲醛固定。

1.4.4 HE染色观察心脏组织的病理变化 小鼠心脏组织经4%多聚甲醛固定48 h后,进行组织梯度乙醇脱水、透明、浸蜡、包埋、切片及烤片处理,随后使用HE染色试剂盒进行染色,并采用光学显微镜观察心脏组织的病理变化,拍照记录。

1.4.5 WGA染色检测心肌细胞面积 心脏组织切片经脱蜡、抗原修复后,加入麦胚芽凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)工作液,在避光条件下37℃孵育20 min。孵育结束后,用DAPI避光染核10 min,然后加入防淬灭水溶性封片剂封片。最后进行荧光扫描并捕获图像,采用ImageJ 1.48软件对心肌细胞面积进行定量分析。

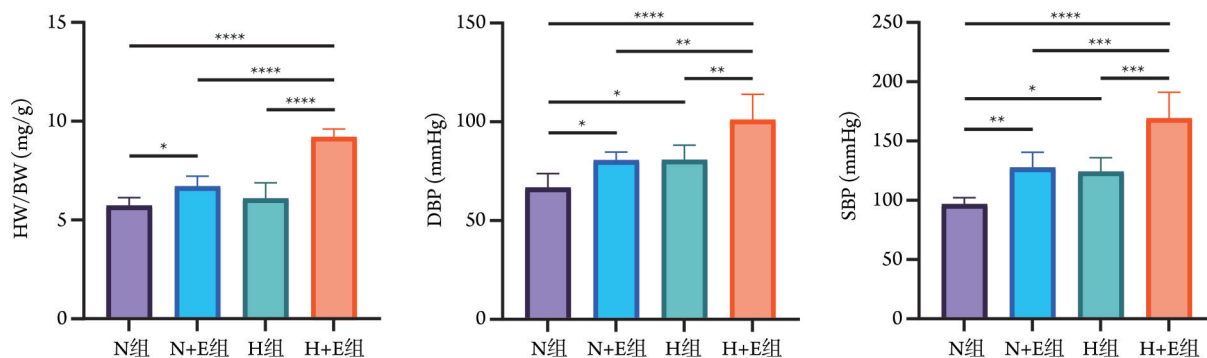
1.4.6 透射电镜观察心脏超微结构 心脏组织依次经2.5%戊二醛、1%锇酸固定,再经乙醇及丙酮浓度梯度脱水,随后进行渗透、包埋固化处理,切片(厚度60 nm)后用2%醋酸双氧铀、柠檬酸铅染液染色。通过透射电子显微镜观察并拍照,采用ImageJ 1.48软件分析线粒体形态结构,并统计异常线粒体的比例。

1.4.7 ELISA检测血清CK-MB、cTnI水平 将保存的血清解冻后,按照ELISA试剂盒说明书的步骤进行操作。使用酶标仪在波长450 nm下测量吸光度值,绘制标准曲线,根据标准曲线计算每组样本中CK-MB、cTnI的含量。

1.5 统计学处理 采用GraphPad Prism 9.5软件进行统计分析。计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Tukey检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 低压低氧环境超负荷运动后小鼠HW/BW和血压的变化 与N组相比,N+E组、H+E组HW/BW均明显升高($P < 0.05$),且H+E组较H组和N+E组进一步升高($P < 0.0001$)。血压检测结果显示,DBP及SBP也呈现出相似的变化趋势。与N组相比,H组、N+E组及H+E组DBP均明显升高($P < 0.05$);与N+E组及H组相比,H+E组DBP均明显升高($P < 0.01$)。与N组相比,N+E组、H组、H+E组SBP均明显升高($P < 0.05$);与N+E组及H组比较,H+E组SBP也明显升高($P < 0.001$)(图1)。

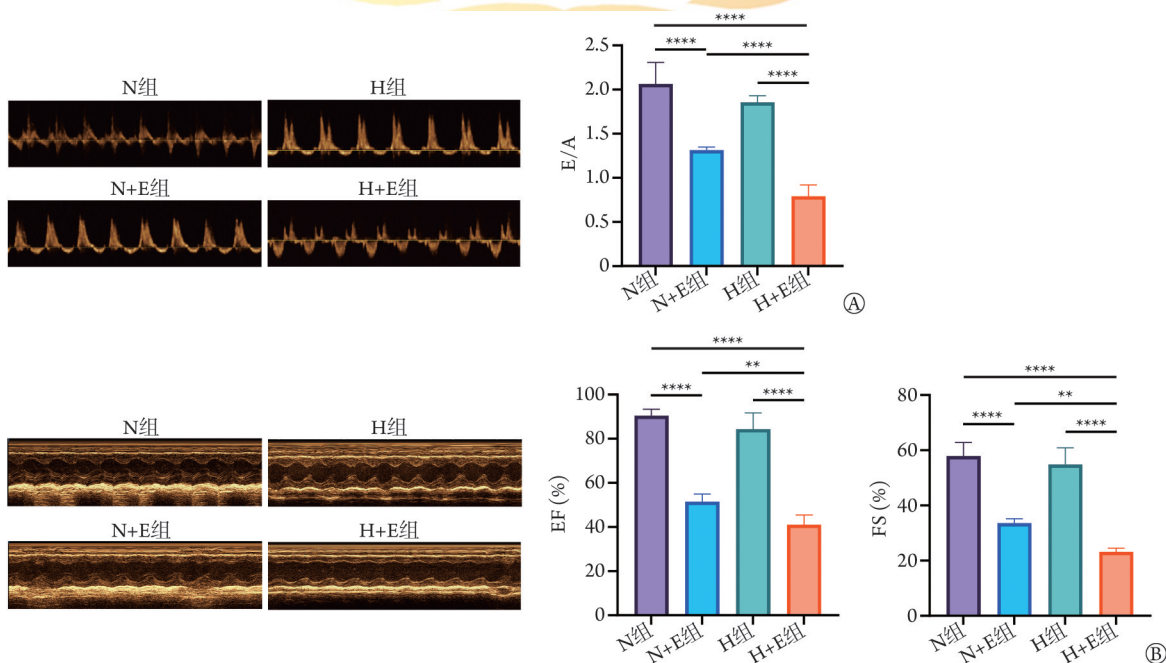
图1 各组C57BL/6J小鼠HW/BW和血压情况($n=6$)Fig.1 Heart weight index and blood pressure in each group of C57BL/6J mice ($n=6$)* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$. HW/BW. 心脏重量/体重; DBP. 舒张压; SBP. 收缩压

2.2 低压低氧环境超负荷运动后小鼠心功能的变化 心脏超声检测结果显示, 与N组相比, N+E组及H+E组小鼠的E/A比值、EF和FS均明显降低($P<0.05$), 而H组与N组比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 与N+E组比较, H+E组的E/A比值、EF和FS进一步降低($P<0.05$), 差异有统计学意义(图2)。

2.3 低压低氧环境超负荷运动后小鼠心肌组织的病理学变化 HE染色结果显示, N组和H组心脏组织结构完整, 未见病理学异常。N+E组出现明显心肌损伤, 表现为心肌细胞坏死、空泡化, 并伴有心肌纤维断裂与排列紊乱。与N+E组相比, H+E组的损伤程度更严重, 组织结构完整性较N组和H组明显破坏。WGA染色结果表明, 与N组相比, N+E组、

H+E组心肌细胞横截面积均明显增大($P<0.05$); 且H+E组较N+E组和H组亦明显增大($P<0.05$), 而N组和H组间差异无统计学意义($P>0.05$)(图3)。

2.4 低压低氧环境超负荷运动后小鼠心肌超微结构的变化 透射电镜观察显示, N组和H组心肌超微结构正常。N+E组小鼠心肌细胞形态不规则, 肌原纤维排列紊乱, 肌节Z线模糊, 部分线粒体轻度肿胀、嵴结构模糊, 异常线粒体比例较N组明显升高($P<0.0001$)。H+E组超微结构损伤更严重, 表现为灶性肌原纤维溶解断裂、肌节结构模糊, 肌原纤维间异常线粒体聚集, 线粒体嵴扩张、模糊甚至溶解, 异常线粒体比例较N组和H组均明显升高($P<0.0001$), 且相比于N+E组, H+E组异常线粒体比例

图2 各组C57BL/6J小鼠心脏超声心功能比较情况($n=6$)Fig.2 Cardiac function in each group of C57BL/6J mice ($n=6$)

A. 各组C57BL/6J小鼠舒张功能及二尖瓣血流频谱图; B. 各组C57BL/6J小鼠M型超声图像及收缩功能; ** $P<0.01$, **** $P<0.0001$. E/A. 二尖瓣前向血流E峰与A峰的比值; EF. 射血分数; FS. 缩短分数

进一步增加($P<0.0001$)(图4)。

2.5 低压低氧环境超负荷运动后小鼠血清心肌损伤标志物的变化 ELISA检测结果显示,与N组相比, N+E组、H+E组小鼠血清中CK-MB、cTnI水平均明显升高($P<0.05$);与N+E组及H组比较, H+E组的CK-MB、cTnI水平也均明显升高($P<0.05$)(图5)。

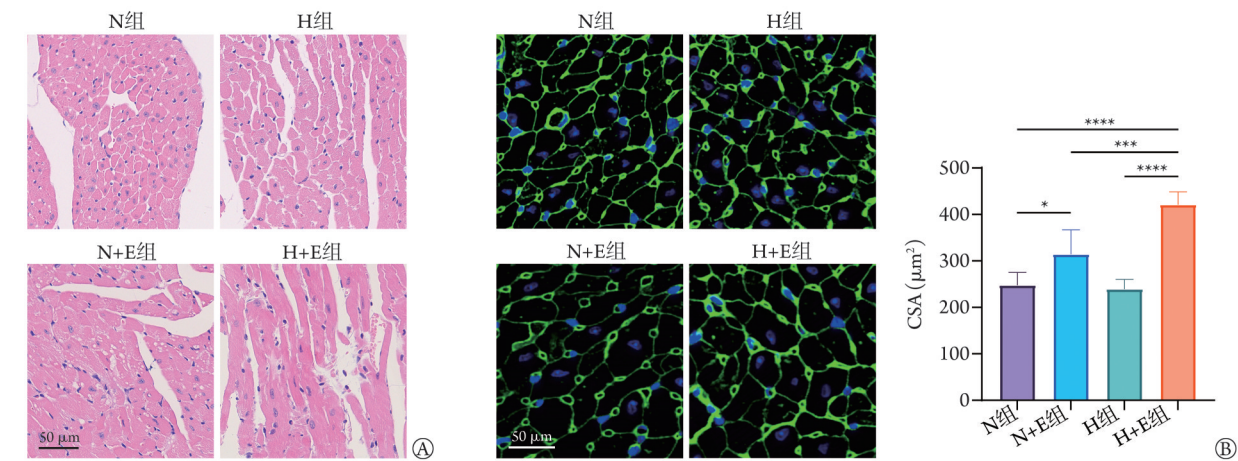


图3 各组C57BL/6J小鼠心肌组织病理学变化($n=6$)

Fig.3 Pathological changes in myocardial tissue in each group of C57BL/6J mice ($n=6$)

A. 各组HE染色结果; B. WGA染色结果及各组心肌细胞横截面积比较; * $P<0.05$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ 。CSA. 横截面积

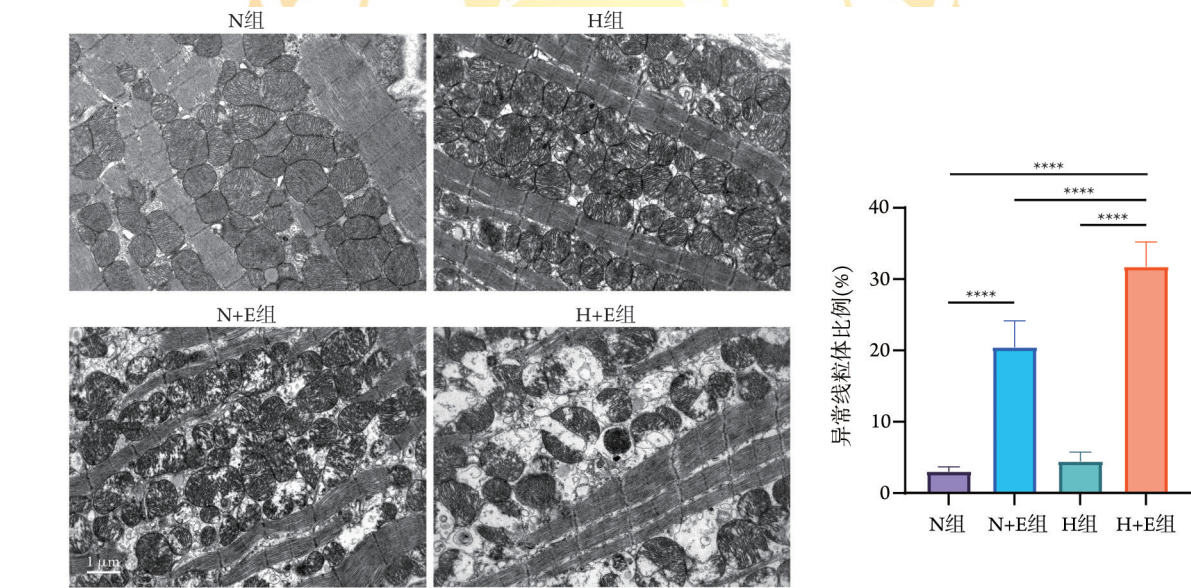


图4 各组C57BL/6J小鼠心肌组织代表性透射电镜图及定量分析($n=6$)

Fig.4 Representative transmission electron micrographs and quantitative analysis of myocardial tissue in each group of C57BL/6J mice ($n=6$)

**** $P<0.0001$

3 讨 论

氧供需失衡与剧烈血流动力学波动的双重叠加,是诱发急性高原心血管事件的核心病理基础^[8]。单一的低压低氧暴露主要通过降低血氧饱和度引发代偿性心脏重构^[9],而超负荷运动则通过急剧增加心输出量显著加重机械负荷^[10]。当这两种应激因素同时存在时,其对心肌组织的损伤并非单纯的物理叠加,而是存在显著的病理放大效应。在本研究构建

的双重应激模型中可以观察到,低压低氧与超负荷运动可在短时间内迅速打破心脏的代偿稳态,诱导从宏观形态、血流动力学到微观细胞器结构的全方位失代偿性损伤。这种急剧恶化的病理表型,不仅印证了双重心血管应激的严重危害性,也为深入探究高原运动性心脏损伤进程中“代偿性适应向失代偿性损伤”转化的演变规律,提供了切实可行的实验平台。

心肌肥厚是心脏应对持续超负荷的一种代偿性

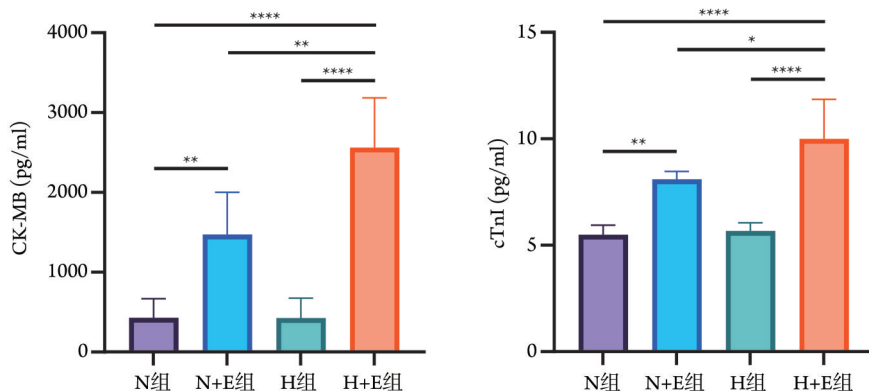


图5 各组C57BL/6J小鼠血清CK-MB和cTnI水平(n=6)

Fig.5 Serum CK-MB and cTnI levels in each group of C57BL/6J mice (n=6)

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, **** $P<0.0001$; CK-MB. 肌酸激酶同工酶MB; cTnI. 心肌肌钙蛋白I

反应,同时也是心力衰竭发展的重要病理基础^[11]。本研究中,运动组小鼠HW/BW明显升高,且低压低氧运动组升高幅度更为明显;WGA染色进一步证实,低压低氧运动组心肌细胞横截面积明显增大,提示超负荷运动可诱导心肌肥厚,而低压低氧刺激加剧了这一病理过程。此外,既往研究发现,低氧可诱发肺动脉高压,增加右心后负荷^[12],而运动时心输出量需求急剧上升,将加重左心前负荷^[13]。这一血流动力学改变与本研究中低压低氧运动组小鼠血压进行性升高、心功能指标全面下降的结果高度契合,呈现出双心室功能障碍的典型特征。同时,有研究发现,健康人群高原低氧暴露后可发生左心室扭转增加、心内膜下收缩功能障碍^[14],而急性高原暴露还可导致右心室充盈模式改变^[15];低压低氧环境下高强度体力负荷后可出现心功能降低与心力储备下降^[16-17]。本研究模型的病理表现与上述文献结论一致,且精准贴合高原高强度活动人群短期急剧体力负荷叠加低压低氧暴露的实际心脏负荷特征,充分证实了模型的有效性与临床关联性。

心肌肥厚与心功能障碍的病理改变,可通过血清特异性心肌损伤标志物得到量化验证。本研究发现,运动组CK-MB和cTnI水平均明显升高,且低压低氧运动组升高幅度最大。CK-MB主要存在于心肌细胞胞质中,其血清水平升高可直接反映心肌细胞膜的完整性受损^[18];cTnI作为心肌特异性结构蛋白,持续释放入血提示不可逆心肌细胞坏死^[19]。本研究发现,CK-MB和cTnI水平的协同升高,结合低压低氧运动组双心室功能障碍的表现,证实低压低氧与超负荷运动的双重应激可加剧心肌细胞坏死及心室重构,最终导致心功能失代偿。此外,既往研究也发现,低压低氧环境下高强度体力负荷后,机体可出现谷草转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶及CK-MB等心肌酶谱水平明显升高^[20],这与本研究结果一致,

进一步强化了模型的可靠性。

本研究的HE染色结果从组织形态学层面进一步佐证了上述结论。运动组心肌组织出现心肌纤维断裂、坏死及空泡化等改变,且低压低氧运动组病变程度更为明显。值得注意的是,既往研究多需3~8周的长期中高强度运动^[7, 21-22]或单一低压低氧暴露^[23-26],才能诱导出明确的心肌病理性损伤表现,而本研究通过模拟高原场景的双重应激,在较短时间内即成功诱导出典型心肌损伤,突破了传统模型依赖长期单一应激的局限。这种短期、高强度双重应激下的心肌损伤效应,精准捕捉了高原高强度活动人员短期内承受急剧体力负荷与低压低氧暴露的应激特征,使模型更贴近临床实际,为快速筛选高原心脏损伤防治药物、解析急性损伤机制提供了高效工具。

宏观组织形态的损伤,需结合超微结构观察与分子机制分析,才能精准揭示损伤的核心路径。本研究透射电镜结果显示,低压低氧运动组小鼠心肌组织出现明显超微结构破坏,表现为肌原纤维溶解、线粒体嵴断裂甚至溶解,异常线粒体比例明显升高。线粒体作为心肌细胞能量代谢的核心细胞器,其结构损伤将直接影响ATP的生成,导致心肌收缩的能量供应不足^[27-28]。低压低氧环境可抑制线粒体氧化磷酸化过程^[29-30],而超负荷运动又使能量需求大幅增加,二者叠加可导致严重的能量供需失衡,从而加速心肌细胞死亡。线粒体损伤还可释放细胞色素C,进而激活半胱天冬酶家族,诱发心肌细胞凋亡^[31-32]。同时,这也与本研究低压低氧运动组心功能下降、cTnI水平明显升高的结果高度吻合。此外,在缺氧条件下,线粒体电子漏增加会直接促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成^[33-34];而运动进一步激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶系统^[35],双重作用可导致氧化还原稳态失衡。过量ROS不仅

攻击线粒体膜结构, 还可激活核因子- κ B 等炎症通路, 促进肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等促炎因子释放^[36], 并削弱线粒体生物合成与修复能力, 形成恶性循环, 最终加剧心肌损伤^[37-39]。

综上所述, 本研究通过联合低压低氧暴露与渐进式超负荷运动, 成功建立了一种模拟高原高强度活动所致心脏损伤特征的小鼠模型。该模型依托低压氧舱与动物跑台, 在较短时间内稳定诱导出心肌肥厚、心功能失代偿及心肌组织结构破坏等典型病理特征, 较好地还原了高原高强度活动人群面临的双重心血管应激。此外, 该造模方案的干预参数明确, 具有较强的可操作性与跨实验室可重复性。但在实际造模过程中需注意, 双重应激条件的精准控制是模型成功的关键技术要点, 而个体差异对损伤程度的潜在影响则是该模型构建的一大技术难点。然而, 该模型作为一种短期高强度双重应激模型, 主要反映心脏的急性或亚急性损伤特征, 其在模拟长期高原驻留或反复暴露等慢性病理过程中的适用性仍需验证; 其次, 受限于观察截点与样本量, 本研究未能动态追踪心脏由代偿向失代偿转化的完整演变过程; 最后, 啮齿类动物与人类在心血管血流动力学及运动生理特征上存在固有的物种差异。未来研究可进一步延长观察周期, 设置不同的海拔与运动负荷梯度, 以系统阐明高原运动性心脏损伤的病理演变规律。尽管如此, 该模型的建立仍为评估高原高强度作业人群的心脏健康风险、快速筛选防护药物及探讨相关病理机制提供了可靠的实验平台。

【参考文献】

- [1] Mallet RT, Burtscher J, Richalet JP, *et al.* Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 317-335.
- [2] Richalet JP, Hermand E, Lhuissier FJ. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(2): 75-88.
- [3] Casanova-Vallve N, Duglan D, Vaughan ME, *et al.* Daily running enhances molecular and physiological circadian rhythms in skeletal muscle[J]. *Mol Metab*, 2022, 61: 101504.
- [4] Mahmoodzadeh S, Fliegner D, Dworatzek E. Sex differences in animal models for cardiovascular diseases and the role of estrogen[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, (214): 23-48.
- [5] Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, *et al.* Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4): 1650-1673.
- [6] Wu W, Chang S, Wu Q, *et al.* Mitochondrial ferritin protects the murine myocardium from acute exhaustive exercise injury[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(11): e2475.
- [7] Geng J, Zhang X, Guo Y, *et al.* Moderate-intensity interval exercise exacerbates cardiac lipotoxicity in high-fat, high-calories diet-fed mice[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 613.
- [8] Bärtsch P, Gibbs JS. Effect of altitude on the heart and the lungs[J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2191-2202.
- [9] Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6): 456-466.
- [10] La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, *et al.* Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(8): 998-1006.
- [11] Pan L, Huang C, Jin X, *et al.* Cardiac secreted HSP90 α exacerbates pressure overload myocardial hypertrophy and heart failure[J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103466.
- [12] Morris HE, Neves KB, Nilsen M, *et al.* Notch3/Hes5 induces vascular dysfunction in hypoxia-induced pulmonary hypertension through ER stress and redox-sensitive pathways[J]. *Hypertension*, 2023, 80(8): 1683-1696.
- [13] Edward JA, Parker H, Stöhr EJ, *et al.* Exertional cardiac and pulmonary vascular hemodynamics in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *J Card Fail*, 2023, 29(9): 1276-1284.
- [14] Osculati G, Revera M, Branzi G, *et al.* Effects of hypobaric hypoxia exposure at high altitude on left ventricular twist in healthy subjects: data from HIGHCARE study on Mount Everest[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(6): 635-643.
- [15] Maufrais C, Rupp T, Bouzat P, *et al.* Medex 2015: the key role of cardiac mechanics to maintain biventricular function at high altitude[J]. *Exp Physiol*, 2019, 104(5): 667-676.
- [16] 石路, 王旭萍. 红景天对高原缺氧环境下人体运动前后血流动力学的作用[J]. *高原医学杂志*, 2017, 27(2): 42.
- [17] Park HY, Kim JW, Nam SS. Metabolic, cardiac, and hemorheological responses to submaximal exercise under light and moderate hypobaric hypoxia in healthy men[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(1): 144.
- [18] Chen S, Yao H, Lou Y, *et al.* Pharmacological upregulation of macrophage-derived itaconic acid by pubescenside C attenuated myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Adv Res*, 2025, 74: 571-587.
- [19] Katrukha IA, Katrukha AG. Myocardial injury and the release of troponins I and T in the blood of patients[J]. *Clin Chem*, 2021, 67(1): 124-130.
- [20] 阮盼盼. 麦冬皂苷D干预模拟急进高原大鼠心肌损伤的药理作用及分子机制[D]. 保定: 河北大学, 2022.
- [21] Zhu M, Li X, Liu B, *et al.* Effects of altitude and exercise intensity on cardiac function in rats[J]. *Exp Physiol*, 2025, 110(5): 735-743.
- [22] Gao C, Liang C, Zhang J, *et al.* The correlation between myocardial resilience after high-intensity exercise and markers of myocardial injury in swimmers[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(36): e27046.
- [23] Li Y, Liu F, Chen D, *et al.* MICU1 alleviates hypobaric hypoxia-induced myocardial injury through regulating Ca²⁺ uptake to inhibit mitochondria-dependent apoptosis[J]. *Cell Signal*, 2025, 125: 111524.
- [24] Liu J, Pei C, Jia N, *et al.* Preconditioning with Ginsenoside Rg3 mitigates cardiac injury induced by high-altitude hypobaric hypoxia exposure in mice by suppressing ferroptosis through inhibition of the RhoA/ROCK signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118861.
- [25] Lin H, Zhu Y, Zheng C, *et al.* Antihypertrophic memory after regression of exercise-induced physiological myocardial

- hypertrophy is mediated by the long noncoding RNA Mhrt779[J]. *Circulation*, 2021, 143(23): 2277-2292.
- [26] Xu H, Song X, Zhang X, *et al.* SIRT1 regulates mitochondrial fission to alleviate high altitude hypoxia induced cardiac dysfunction in rats via the PGC-1 α -DRP1/FIS1/MFF pathway[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9-10): 1663-1678.
- [27] Nichtová Z, Fernandez-Sanz C, De La Fuente S, *et al.* Enhanced mitochondria-SR tethering triggers adaptive cardiac muscle remodeling[J]. *Circ Res*, 2023, 132(11): e171-e187.
- [28] Ramachandra CJA, Chua J, Cong S, *et al.* Human-induced pluripotent stem cells for modelling metabolic perturbations and impaired bioenergetics underlying cardiomyopathies[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 694-711.
- [29] Mao Y, Zhang J, Zhou Q, *et al.* Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation[J]. *Cell Res*, 2024, 34(1): 13-30.
- [30] Zhang Y, Wang J, He M, *et al.* Hypobaric hypoxia-driven energy metabolism disturbance facilitates vascular endothelial dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2025, 84: 103675.
- [31] Narula J, Pandey P, Arbustini E, *et al.* Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(14): 8144-8149.
- [32] Zhang Y, Liu S, Ma JL, *et al.* Apocynum venetum leaf extract alleviated doxorubicin-induced cardiotoxicity through the AKT/Bcl-2 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153815.
- [33] DiGiovanni LF, Khroud PK, Carmichael RE, *et al.* ROS transfer at peroxisome-mitochondria contact regulates mitochondrial redox[J]. *Science*, 2025, 389(6756): 157-162.
- [34] Wang H, Song TY, Reyes-García J, *et al.* Hypoxia-induced mitochondrial ROS and function in pulmonary arterial endothelial cells[J]. *Cells*, 2024, 13(21): 1807.
- [35] Xirouchaki CE, Jia Y, McGrath MJ, *et al.* Skeletal muscle NOX4 is required for adaptive responses that prevent insulin resistance[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(51): eabl4988.
- [36] Pang Y, Wu D, Ma Y, *et al.* Reactive oxygen species trigger NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation involvement in low-dose CdTe QDs exposure-induced hepatotoxicity[J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102157.
- [37] Heusch G, Andreadou I, Bell R, *et al.* Health position paper and redox perspectives on reactive oxygen species as signals and targets of cardioprotection[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102894.
- [38] Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 190.
- [39] Enomoto H, Mittal N, Inomata T, *et al.* Dilated cardiomyopathy-linked heat shock protein family D member 1 mutations cause up-regulation of reactive oxygen species and autophagy through mitochondrial dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1118-1131.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®