

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.19.007

有氧运动抑制自发性高血压大鼠心肌中 HMGB1/TLR4 炎症通路

赵浩茜 邹慧玲 胡芳[△]

(成都信息工程大学 四川 成都 610225)

摘要 目的:探讨有氧运动对自发性高血压大鼠心肌中高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1)/Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4) 炎症通路的影响。**方法:**成年雄性大鼠分为三组:同源正常血压大鼠 (Wistar-Kyoto rats, WKY), 自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR), 自发性高血压大鼠运动组 (SHR + exercise, SHR+EX)。运动为中等强度跑台运动, 自制跑台, 倾斜角设置为 10 度, 运动强度逐步增强, 持续 12 周。尾动脉检测血压, 收集左心室, Masson 染色检测心肌组织纤维化水平, RT-PCR 法检测心肌中纤维化相关基因的 mRNA 水平, ELISA 法检测炎症因子白介素 6 (Interleukin 6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的蛋白水平, Western blot 法检测 HMGB1 和 TLR4 的蛋白表达。**结果:**有氧运动可以明显降低 SHR 大鼠心肌中 HMGB1 ($P<0.05$) 和 TLR4 ($P<0.05$) 的蛋白表达以及炎症因子 IL-6 ($P<0.05$) 和 TNF- α ($P<0.05$) 的蛋白水平。经过的有氧运动之后, SHR 大鼠的体重 ($P<0.05$)、收缩压 ($P<0.05$)、舒张压明显降低 ($P<0.05$); 心肌纤维化水平和心肌中 I 型胶原 ($P<0.05$)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β , $P<0.05$)、 α 平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA, $P<0.05$) 的 mRNA 水平出现显著下降。**结论:**有氧运动可抑制自发性高血压大鼠心肌中 HMGB1/TLR4 炎症通路。

关键词: 有氧运动; 自发性高血压大鼠; 高迁移率族蛋白 1; Toll 样受体 4; 心肌纤维化

中图分类号: R-33; R544.1; R875 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)19-3633-04

Aerobic Exercise Training Inhibits Cardiac HMGB1/TLR4 Pathway in Spontaneously Hypertensive Rats

ZHAO Hao-xi, ZOU Hui-ling, HU Fang[△]

(Department of Chengdu University of Information Technology, Chengdu, Sichuan, 610225, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of high mobility group box-1 protein (HMGB1)/toll like receptor 4 (TLR4) pathway in exercise-induced attenuation of cardiac fibrosis in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods:** The adult male SHR were divided into three groups as follows: (1) normotensive Wistar-Kyoto rats (WKY); spontaneously hypertensive rats (SHR); (3) SHR received exercise (SHR+EX). The aerobic exercise training on treadmill with an incline of 10 degrees was performed for 12 weeks. The intensity of the exercise training was moderate. Twenty-four hours after the last training session, blood pressure was measured, the left ventricles were removed for morphometric analysis, RT-PCR analysis, ELISA and Western blot analysis. **Results:** In this work, exercise training in SHR suppressed protein expression of HMGB1 ($P<0.05$) and TLR4 ($P<0.05$), and reduced protein levels of inflammatory cytokines including interleukin 6 (IL-6, $P<0.05$) and tumor necrosis factor α (TNF- α , $P<0.05$) in myocardium. Furthermore, aerobic exercise training in SHR reduced blood pressure ($P<0.05$) and body weight ($P<0.05$), and effectively attenuated fibrosis ($P<0.05$) and reduced mRNA expression of fibrosis-related proteins including Collagen-I ($P<0.05$), transforming growth factor- β (TGF- β , $P<0.05$), and α -smooth muscle actin (α -SMA, $P<0.05$) in myocardium. **Conclusions:** Aerobic exercise training ameliorated fibrosis and inflammation in myocardium of SHR, possibly via suppressing HMGB1/TLR4 pathway.

Key words: Aerobic exercise; Spontaneously hypertensive rats; High mobility group box-1 protein; Toll like receptor 4; Cardiac fibrosis

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R544.1; R875 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)19-3633-04

前言

高血压诱发炎症反应继而导致心肌重构是慢性心力衰竭的主要因素^[1]。心肌重构过程中心肌纤维化重构的发生将导致心肌电-机械传动障碍以及心肌组织中营养供应不足^[2], 并促发心肌正常组织的破坏, 增加心脏不良事件(包括心肌缺血, 心

梗, 心率失常等)的发生风险^[3]。所以阻止或逆转心肌纤维化对于治疗高血压心脏病是极其必要的。有氧运动是一种被广为接受的可以用于预防和治疗高血压的非药物治疗手段^[4,5]。临床研究显示有氧运动可以降低血压^[6,7], 改善循环系统的自主控制^[8], 改善心衰患者的最大养摄取能力^[9]。然而其中的潜在的分子机制尚未完全被阐明。考虑到有氧运动可以有效控制机体系统性

作者简介: 赵浩茜 (1988-), 硕士, 助教, 主要研究方向: 运动医学, E-mail: zhaohx2018@163.com

[△] 通讯作者: 胡芳, E-mail: hfnesafe@126.com, 电话: 028-85966356

(收稿日期: 2018-03-21 接受日期: 2018-04-18)

低烈度炎症反应^[9],而炎症反应正是促进心肌纤维化的一项重要因素^[10]。SHR 是选择性近亲交配所得到的遗传性高血压模型,在世界各地已得到广泛应用。SHR 出生后血压随着年龄增长而增加,3-4 月龄时高血压得到确立,6 月龄时血压增加到最高水平。SHR 的血压升高是多基因遗传所决定的,与人类的高血压患者的发病相似,所以也是公认的研究高血压相关病变的理想模型^[11]。本文所采用的运动模型是,这是一种有氧运动,简单且有效,广泛地用于研究运动在心血管疾病中的作用。决定该运动强度的因素包括跑台的倾斜角度、跑台的速度、持续时间^[12]。本研究采用自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR),跑台运动模型持续 12 周^[13],目的在于观察有氧运动的保护作用。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的 ELISA 检测试剂盒(美国 R&D 生物技术公司),RIPA 裂解液、总蛋白提取试剂盒、蛋白浓度检测试剂盒(上海碧云天生物技术研究所),RT-PCR 试剂盒(上海吉玛制药技术有限公司),Masson 染色试剂盒(上海博谷生物科技有限公司),高迁移率蛋白 1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 和 Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4)抗体(美国 Abcam 公司)。

1.2 动物及分组

雄性 12 周龄 Wistar-Kyoto 大鼠(WKY)和自发性高血压大鼠(SHR,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司)均以啮齿类动物国家标准常规喂养。本课题实验分为 3 组:WKY 大鼠对照组(WKY),自发性高血压大鼠非运动组(SHR),自发性高血压大鼠运动组(SHR+EX)。

有氧运动设计方法:采用国际公认的大鼠有氧运动模型^[12],结合本实验需要,自制一个专供大鼠用的跑台,放置于电动跑步机上,跑台倾斜角设置为 10 度,本实验周期为 12 周。运动从每天 9:00 开始,前 4 周为适应阶段(第 1-2 周,大鼠每天运动 0.5 小时,跑步机速度定为 8 米/分钟;第 3-4 周,每天 45 分钟,速度:12 米/分钟);剩余 8 周,大鼠每天运动为 1 小时,速度提高至 20 米/分钟。非运动组大鼠(包括 WKY 和 SHR)仅将其置于跑台上,跑步机不运作,其他设置条件不变。

最后一次运动结束 24 小时后,各组大鼠检测血压,禁食 16 小时后称重,断头处死,取左心室称重,部分中性甲醛固定用于 Masson 染色(每组 6 只),其余置于液氮中存放,部分用于 RT-PCR 检测(每组 8 只),部分用于检测实验设计中靶蛋白的水平(每组 7 只)。

1.3 血压检测

最后一次运动 24 小时后开始检测血压,头向里将大鼠保温筒中,暴露鼠尾;用 37℃ 的温水预热鼠尾,约 0.5 小时后鼠尾充血泛红时,尾动脉充分扩张;将换能器固定于大鼠尾部腹侧面,并与 BP2010A 型裂齿类动物无创血压计连接,0.5 小时维持安静黑暗环境,记录大鼠脉搏稳定后的心率、收缩压、舒张压数值。

1.4 Masson 染色

采用 Masson 染色试剂盒评估左心室心肌纤维化程度,原

纤维呈蓝色,ImageJ 软件计算纤维化面积所占的百分比。

1.5 RT-PCR 检测

应用 RT-PCR 试剂盒提取总 RNA,逆转录反应得到单链 DNA;利用 SYBRGreen I 染料在 MJ Research Option2 荧光定量 PCR 仪上检测 Collagen-I (引物:5'-AGGCATAAAGGGT-CATCGTG -3';5'-ACCGTTGAGTCCATCTTTGC -3'),TGF- β (引物:5'-AGGGCTACCATGCCAACTTC -3';5'-CCACGTAG-TAGACGATGGGC -3'), α -SMA (引物:5'-CTGTGCTAT-GTCGCTCTGGA -3';5'-ATAGGTGGTTTCGTGGATGC -3')的 mRNA 水平。以 GAPDH(引物:5'-GAGCTGAATGGGAAGC-TCAC-3';5'-AAAGGTGGAGGAGTGGGAGT -3')为内参基因。记录 threshold cycle 值(CT 值)并通过内参基因 GAPDH 的结果校正目的基因的结果,最后用 WKY 组值为对照,计算得到其他组的相对值。

1.6 ELISA 检测

预冷的 RIPA 裂解液匀浆组织,提取总蛋白,检测蛋白蛋白,同时应用 ELISA 试剂盒检测 IL-6 和 TNF- α 的蛋白水平,最后用蛋白浓度校正得到最终结果。

1.7 Western blot 检测

RIPA 裂解液使用前加入蛋白酶抑制剂,将心肌组织剪碎,加入裂解液,冰上匀浆;4 度离心(22500 $\times$ g)10 min,收集上清,同样条件再离心一次,吸取上清液。试剂盒测蛋白浓度。加热槽中加热(95-100℃)10 min 使蛋白质充分变性。制胶,每孔加入 10 微克蛋白,电泳分离蛋白。湿法电转膜将蛋白转移至 PVDF 膜上;10%BSA 溶液封闭膜上非特异性结合位点;加入一抗,4℃冰箱放置过夜;加入二抗,室温下孵育 1 小时;加入 ECL 发光底物,显色;扫描目的条带,通过 BandsScan 软件测量灰度值。

1.8 统计分析

结果中计量资料均以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 SPSS 12.0 统计软件分析,ANOVA(方差分析)进行组间差异显著性检验。 $P<0.05$ 定义为有统计学差异。

2 结果

2.1 有氧运动减轻自发性高血压大鼠心脏的纤维化

表 1 结果显示,与 WKY 鼠相比,SHR 鼠的体重、收缩压、舒张压、心率明显增高,而经过有氧运动之后,SHR 大鼠的体重得到减轻,收缩压和舒张压水平出现显著降低,而心率并没有得到明显改善。与 WKY 组相比,SHR 组大鼠的左心室重/体重比值明显增加;经过有氧运动之后,SHR 大鼠左心室重/体重比值进一步明显增加。

与 WKY 组相比,SHR 组大鼠的心肌纤维化水平明显增加(图 1A),心肌中纤维化进程相关的基因如 Collagen-I, TGF- β , 和 α -SMA 的 mRNA 水平明显增加(图 1B)。经过有氧运动之后,SHR 大鼠心肌纤维化水平减轻, Collagen-I、TGF- β 、 α -SMA 的 mRNA 水平出现显著下降。

2.2 有氧运动减轻自发性高血压大鼠心脏的炎症反应

与 WKY 组相比,SHR 组大鼠心肌的 IL-6 (图 2A)和 TNF- α (图 2B)的蛋白水平显著增加;经过有氧运动之后,SHR 大鼠心肌中 IL-6 和 TNF- α 的蛋白水平出现明显下降。

表 1 有氧运动对自发性高血压大鼠血压和体重的影响

Table 1 Effects of aerobic exercise training on blood pressure and body weight of spontaneously hypertensive rats

	WKY(n=11)	SHR(n=13)	SHR+EX(n=12)
Body weight (g)	281.5± 20.0	328.4± 25.9*	291.2± 22.3 [#]
Systolic blood pressure (mmHg)	135± 16	191± 22*	170± 18 [#]
Diastolic blood pressure (mmHg)	102± 10	120± 11*	109± 8 [#]
Heart rate (bpm)	283± 28	350± 37*	344± 30 *
Left ventricular weight/body weight (mg/g)	2.67± 0.34	3.25± 0.41*	3.58± 0.37 [#]

Note: Data are expressed as $\bar{x} \pm SD$, *P<0.05 compared with group WKY; [#]P<0.05 compared with group SHR.

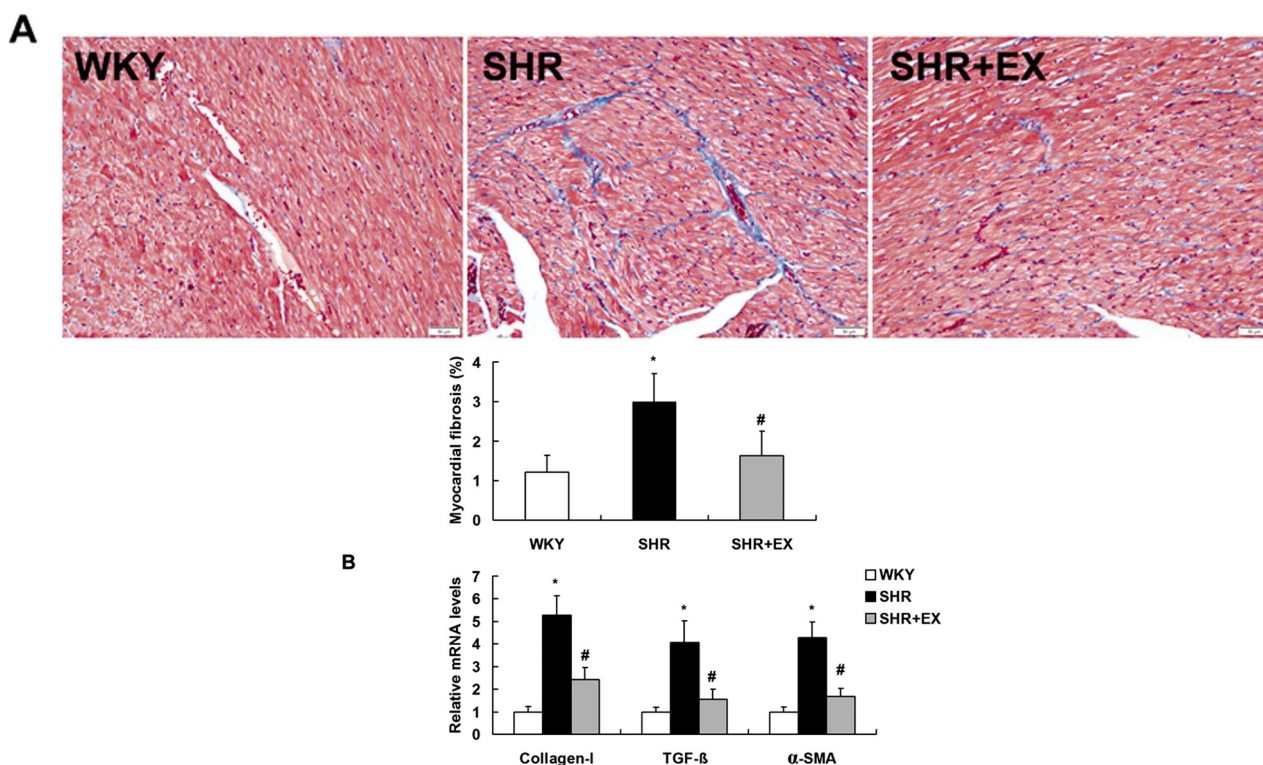


图 1 有氧运动减轻自发性高血压大鼠心肌纤维化 (A, Masson 染色, 200 $\times$), 降低心肌中 Collagen-I, TGF- β 和 α -SMA 的 mRNA 水平 (B)

Fig.1 Aerobic exercise training reduces cardiac fibrosis and downregulates cardiac mRNA expression of Collagen-I, TGF- β , and α -SMA in SHR

Note: Data are expressed as $\bar{x} \pm SD$, *P<0.05 compared with group WKY; [#]P<0.05 compared with group SHR.

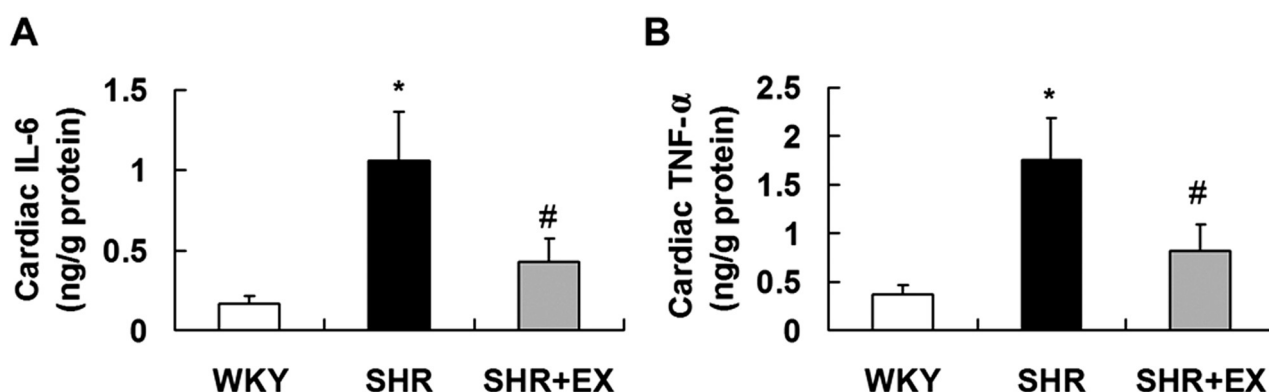


图 2 有氧运动减轻自发性高血压大鼠心肌中 IL-6 (A) 和 TNF- α (B) 的蛋白水平

Fig.2 Aerobic exercise training reduces protein levels of IL-6 and TNF- α in left ventricles of SHR

Note: Data are expressed as $\bar{x} \pm SD$, *P<0.05 compared with group WKY; [#]P<0.05 compared with group SHR.

2.3 有氧运动抑制自发性高血压大鼠心脏中 HMGB1/TLR4 通路

与 WKY 组相比, SHR 组大鼠心肌 HMGB1 和 TLR4 的蛋

白表达水平明显增加 (图 3); 经过有氧运动之后, SHR 大鼠心肌中 HMGB1 和 TLR4 的蛋白表达水平下降。

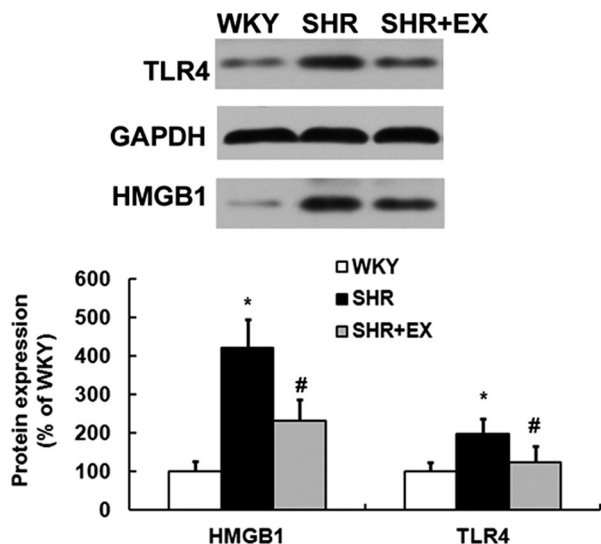


图3 有氧运动减轻自发性高血压大鼠心肌中 HMGB1 和 TLR4 的蛋白水平

Fig.3 Aerobic exercise training reduces protein levels of HMGB1 and TLR4 in left ventricles of SHR

Note: Data are expressed as $\bar{x} \pm SD$, * $P < 0.05$ compared with group WKY; # $P < 0.05$ compared with group SHR.

3 讨论

炎症在高血压诱导心肌重构、心脏功能损伤过程中发挥十分重要的作用^[10]。机体血压升高后的血流动力学改变以及随之而来的“肾素-血管紧张素-醛固酮”系统的激活，都会诱发血管内皮损伤、血小板激活和炎性细胞的活化。内皮细胞损伤后，其通透性的增加导致大量活化的单核细胞、中性粒细胞等炎性细胞渗透进入心肌组织中。接着这些炎性细胞释放大炎症因子，激活炎症通路，促进心脏成纤维细胞分化成为肌成纤维细胞，最终引起心脏纤维化的发生^[13]。

HMGB1 作为一种高度保守的核蛋白，其亚细胞定位决定其不同的作用。核内的 HMGB1 可以调控核酸的重组、复制、修复和转录，而核外的 HMGB1 主要是炎性细胞在脂多糖、肿瘤坏死因子和白介素 1 或 6 等刺激下主动分泌，也可以在组织损伤和坏死早期由坏死的细胞被动释放出来^[13]。分泌或释放出来的 HMGB1 具有显著的促炎效应，它可以作为内源性的“损伤信号分子”，激活胞膜受体 TLR4，继而激活该通路下游的 MyD88 及 NF- κ B，进一步诱发炎症反应的级联放大^[14]。目前在高血压与 HMGB1 的相关研究中发现，在 SHR 的下视丘脑室旁核^[15]和血管紧张素 II 诱发的高血压鼠肾脏中 HMGB1 的表达上调^[14]。在慢性心衰患者中，血液中上调的 HMGB1 水平可以预测患者的死亡风险^[16]。本研究首次报道在成年 SHR 心肌组织中 HMGB1 和 TLR4 的蛋白水平明显上调。在肌成纤维细胞中，HMGB1 可以增加活性 TGF- β 的生成和释放，而 TGF- β 正是参与心肌纤维化发生的关键因子^[17]。在糖尿病心脏病小鼠模型中，抑制 HMGB1 可以减轻心脏的炎症反应和纤维化发生^[18]。抑制 HMGB1 也可以减轻阿霉素诱导的心肌炎症和纤维化的发生^[19]。另外在血管紧张素 II 诱发的高血压中，敲除下游的 TLR4 基因可以减轻心肌的炎症反应和心肌的纤维化，改善心脏功能^[20]。所以 SHR 心肌中 HMGB1/TLR4 通路的上调对于促

进高血压心肌炎症的发生和纤维化的出现具有重要作用。

临床研究发现，急性心梗患者经过 6 个月的有氧运动可以显著降低血液中 HMGB1 水平^[21]。短期高强度间断运动和长期中强度运动都可以降低 2 型糖尿病患者体内白细胞中 TLR4 的表达水平^[22]。在动物实验中发现有氧运动可以降低 SHR 下视丘脑室旁核中 HMGB1 的蛋白表达^[15]。在本研究中发现有氧运动可以降低 SHR 心脏组织中 HMGB1 和 TLR4 的蛋白表达。伴随着 HMGB1 和 TLR4 的蛋白表达下调，SHR 心肌组织中 IL-6 和 TNF- α 的蛋白水平出现明显下降，提示心肌炎症得到明显缓解。而 Masson 染色和 RT-PCR 的数据也证实心肌纤维化水平得到明显减轻。综上所述，本文的研究结果提示有氧运动可以通过抑制心肌中 HMGB1/TLR4 炎症通路，从而抑制心肌中炎症反应的发生，最终有助于改善高血压模型大鼠的心肌纤维化重构。

参考文献 (References)

- [1] Traynor K. Guideline highlights role of hypertension control in preventing heart failure [J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74 (15): 1119-1120
- [2] Piek A, de Boer RA, Silljé HH. The fibrosis-cell death axis in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2016, 21(2): 199-211
- [3] Ravassa S, López B, Querejeta R, et al. Phenotyping of myocardial fibrosis in hypertensive patients with heart failure. Influence on clinical outcome[J]. J Hypertens, 2017, 35(4): 853-861
- [4] Paulev PE, Jordal R, Kristensen O, et al. Therapeutic effect of exercise on hypertension [J]. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1984, 53(2): 180-185
- [5] Santos LP, Moraes RS, Vieira PJ, et al. Effects of aerobic exercise intensity on ambulatory blood pressure and vascular responses in resistant hypertension: a crossover trial [J]. J Hypertens, 2016, 34 (7): 1317-1324
- [6] Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the american heart association [J]. Hypertension, 2013, 61 (6): 1360-1383
- [7] Edwards KM, Wilson KL, Sadjia J, et al. Effects on blood pressure and autonomic nervous system function of a 12-week exercise or exercise plus DASH-diet intervention in individuals with elevated blood pressure[J]. Acta Physiol (Oxf), 2011, 203(3): 343-350
- [8] Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(10): 1466-1469
- [9] Sahl RE, Andersen PR, Gronbaek K, et al. Repeated Excessive Exercise Attenuates the Anti-Inflammatory Effects of Exercise in Older Men[J]. Front Physiol, 2017, 8: 407
- [10] Suthahar N, Meijers WC, HHW S, et al. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities [J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(4): 235-250
- [11] Zhang-James Y, Middleton FA, Faraone SV. Genetic architecture of Wistar-Kyoto rat and spontaneously hypertensive rat substrains from different sources[J]. Physiol Genomics, 2013, 45(13): 528-538

(下转第 3697 页)

50-61

- [18] Suzuki T. Iron deficiency anemia refractory to iron preparations[J]. Rinsho Ketsueki, 2016, 57(10): 1881-1889
- [19] Kassir A. Iron deficiency: A diagnostic and therapeutic perspective in psychiatry[J]. Encephale, 2017, 43(1): 85-89
- [20] DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia [J]. Med Clin North Am, 2017, 101(2): 319-332
- [21] Akpınar H, Çetiner M, Keshav S, et al. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease and gastrointestinal bleeding: iron deficiency anemia working group consensus report[J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28(2): 81-87
- [22] Lucendo AJ, Arias Á, Roncero Ó, et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients[J]. Dig Liver Dis, 2017, 49(4): 405-411
- [23] Mücke VMücke MM, Raine T, et al. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease [J]. Ann Gastroenterol, 2017, 30(1): 15-22
- [24] Percy L, Mansour D, Fraser I, et al. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 40(1): 55-67
- [25] Powers JM, Shamoun M, McCavit TL. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron[J]. J Pediatr, 2017, 180(1): 212-216
- [26] Cui J, Li Y, Yu P, et al. A novel low molecular weight Enteromorpha polysaccharide-iron (III) complex and its effect on rats with iron deficiency anemia (IDA)[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 10(6): 412-418
- [27] Anoshkina Y, Costas-Rodríguez M, Speeckaert M, et al. Iron isotopic composition of blood serum in anemia of chronic kidney disease[J]. Metallomics, 2017, 9(5): 517-524
- [28] Björklund G, Aaseth J, Skalny AV. Interactions of iron with manganese, zinc, chromium, and selenium as related to prophylaxis and treatment of iron deficiency [J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 41(1): 41-53
- [29] Büyükkaragöz B, Akgun NA, Bulus AD, et al. Can soluble transferrin receptor be used in diagnosing iron deficiency anemia and assessing iron response in infants with moderate acute malnutrition? [J]. Arch Argent Pediatr, 2017, 115(2): 125-132
- [30] Nielsen P, Kongi R, Fischer R. Efficacy of an iron retard preparation in patients with iron deficiency anemia [J]. MMW Fortschr Med, 2016, 158(6): 17-23

(上接第 3636 页)

- [12] Thu VT, Kim HK, Han J. Acute and Chronic Exercise in Animal Models[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 999: 55-71
- [13] Gu Q, Zhao L, Ma YP, et al. Contribution of mitochondrial function to exercise-induced attenuation of renal dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1-2): 217-225
- [14] Nair AR, Ebenezer PJ, Saini Y, Francis J. Angiotensin II-induced hypertensive renal inflammation is mediated through HMGB1-TLR4 signaling in rat tubulo-epithelial cells[J]. Exp Cell Res, 2015, 335(2): 238-247
- [15] Masson GS, Nair AR, Silva SPP, et al. Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 309(7): H1115-1122
- [16] Liu T, Zhang DY, Zhou YH, et al. Increased serum HMGB1 level may predict the fatal outcomes in patients with chronic heart failure [J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 318-320
- [17] He L, Sun F, Wang Y, et al. HMGB1 exacerbates bronchiolitis obliterans syndrome via RAGE/NF- κ B/HPSE signaling to enhance latent TGF- β release from ECM [J]. Am J Transl Res, 2016, 8(5): 1971-1984
- [18] Wang WK, Wang B, Lu QH, et al. Inhibition of high-mobility group box 1 improves myocardial fibrosis and dysfunction in diabetic cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(1): 202-212
- [19] Ma YG, Zhang XW, Bao HY, et al. Blocking extracellular HMGB1 activity protects against doxorubicin induced cardiac injury in mice [J]. Yao Xue Xue Bao, 2012, 47(11): 1489-1495
- [20] Matsuda S, Umemoto S, Yoshimura K, et al. Angiotensin II Activates MCP-1 and Induces Cardiac Hypertrophy and Dysfunction via Toll-like Receptor 4[J]. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(8): 833-844
- [21] Giallauria F, Cirillo P, D'agostino M, et al. Effects of exercise training on high-mobility group box-1 levels after acute myocardial infarction [J]. J Card Fail, 2011, 17(2): 108-114
- [22] Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes [J]. J Appl Physiol (1985), 2015, 119(5): 508-516