DOI:10.16063/j.cnki.issn1001-747x.2008.06.011
第25卷第6期 西安体育学院学报 Vol.25 No.6
2008年11月 JOURNAL OF XI'AN PHYSICAL EDUCATION UNIVERSITY Nov. 2008

运动人体科学

文章编号:1001-747X(2008)06-0073-05 文献标识码:A 中图分类号:G804.7

低氧、运动对大鼠腓肠肌血管内皮细胞生长因子表达的影响*

王维群[1],陆彩凤[2],姜文凯[3],雷 涛[1],潘菊芳[1]

(1.苏州大学 体育学院,江苏 苏州 215021;2.吴江市体育局,江苏 吴江 215200;
3.江苏省体育科学科研所,南京 210014)

摘 要:选用健康雄性SD大鼠144只,采用ELISA法,研究短期低氧、不同强度常氧运动和高住低练对大鼠腓肠肌VEGF表达的影响。结果表明,低氧和常氧运动诱导的骨骼肌VEGF表达属早期效应,长时间中等强度的运动比间歇性的高强度运动诱导更多的VEGF表达,高住低练削弱了长时间中等强度运动诱导的VEGF表达。

关键词:血管内皮细胞生长因子;低氧;高住低练;运动强度

Influence of Exercise Training and Hypoxia on Vegf Expression in Gastrocnemius Rats

WANG Wei-qun[1], LU Cai-feng[2], JIANG Wen-kai[2], LEI Tao[1], PAN Ju-fang[1]

(1. School of Physical Education, Suzhou University, Suzhou 215021, China;
2. General Administration of Sports of Wujiang, Wujiang 215200, China;
3. Research Institute of Sports Science of Jiangsu Province, Nanjing 210014, China)

Abstract:. 144 male SD rats were used to investigate the effect of hypoxia, different intensity acut normoxic exercise and living high—training low on VEGF expression in rats' gastrocnemius muscles by using ELISA. We found that the expression of VEGF induced by hypoxia and normoxic exercise was the early response of the skeletal muscle, the long time moderate exercise induced the higher level VEGF expression than intermittent strong intensity exercise did, and the living high—training low weakened the expression of VEGF induced by long time moderate intensity exercise.

Key words: vascular endothelial growth factor; hypoxia; living—high training—low; exercise intensity

血管内皮细胞生长因子(Vascular endothelial cell growth factor, VEGF)是一种特异作用于血管内皮细胞强有力的有丝分裂原,在缺血缺氧及血管损伤时能促进血管内皮细胞增殖、迁移及诱导血管生成。VEGF是低氧敏感基因之一。低氧调节是VEGF基因表达的主要因素,其机制与EPO基因类似。研究表明:低氧训练能使骨骼肌毛细血管密度增加,但长期的低氧、运动可削弱运动诱导的VEGFmRNA表达[1]。有关VEGF对低氧、运动的动态变化规律研究尚少。为此,研究测定了短期低氧、常氧运动和高住低练下不同运动强度模型大鼠骨骼肌VEGF蛋白水平(ELISA),为研究低氧和/或运动对大鼠腓肠肌VEGF表达影响的规律,从分子水平更深刻地理解骨骼肌对低氧和/或运动的适应机制,防治运动性肌损伤的可能应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

成年雄性SD大鼠144只(购于东南大学医学院动物中心),体重213.50±38.59 g。动物房温度控制在18 ℃—20 ℃,湿度60%—70%。自由饮食,动物饲料采用全价营养颗粒饲料,自然昼夜节律变化光照。适应性喂养3天后,随机分为:6大组,24小组(各大组又各设:1 d、2 d、4 d和6 d组),6只/小组:①常氧安静组(TNR1、TNR2、TNR4、TNR6)。②常氧高强度组(TNH1、TNH2、TNH4、TNH6)。③常氧中强度组(TNM1、TNM2、TNM4、TNM6)。④低氧安静组(THR1、THR2、THR4 THR6)。⑤高住低练高强度组(THH1、THH2、THH4、THH6)。⑥高住低练中强度组(THM1、THM2、THM4、THM6)。

* 收稿日期:2008-06-15;修回日期:2008-08-26
基金项目:江苏省社会发展项目资助(BS2002064)
作者简介:王维群(1956-),女,江苏苏州人,教授,博士,研究方向为体育运动竞技能力开发;陆彩凤(1982-),女,江苏苏州人,硕士;姜文凯(1940-),男,江苏南京人,教授,研究方向为体育运动竞技能力开发。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2　动物模型

先进行为期 11 d 的逐日递增运动负荷和低氧高度的适应训练。正式练习的准备活动：10 m/min，20 m/min，30 m/min，40 m/min 各 1 min，休 2 min。正式练习：高强度组 1—3 d：4（50 m/min× 1.5 min，休 2 min）；4—5 d：6（55 m/min×2 min，休 3 min）；6 d：6（60 m/min×2 min，休 3 min）。中强度组：30 m/min× 60 min/d。低氧模型：22 h/d 低氧，高度 12.8%，温度 22 ℃，湿度 55%。高住低练组是运动后实施此低氧计划。

1.3　实验器械

大鼠跑台（BCPT—98 型）：杭州段氏制作；

低氧仪（HYP—100）：U.S.A Hypoxico Inc；

氧浓度检测仪（GASMAN Ⅱ66Y6）：Crowcon Detection Instruments Ltd。

1.4　动物取材

运动模型方案实施后即刻处死大鼠取标本。10%水合氯醛腹腔麻醉（0.4 ml/100 g），左腓肠肌分为上、中、下三块立即冻存于液氮中，后存储于－70 ℃冰箱待用。

1.5　ELISA 测定大鼠腓肠肌 VEGF

采用 MDL550 型酶标仪（美国）。美国 RTpidBio LTb 公司进口的 RTt VEGF ELISA 试剂盒（上海轩昊科技发展有限公司提供 CTt. No. 3R040）。实验步骤按操作说明进行。

1.6　数据统计处理

采用 SPSS 13.0 软件，实验结果均以平均值±标准差表示。进行单因素方差分析。显著水平为 $P<0.05$，非常显著水平为 $P<0.01$、$P<0.001$。

2　实验结果

2.1　短期常氧训练和高住低练后各组 VEGF 表达比较

短期常氧训练和高住低练后各组 VEGF 表达比较结果显示（表 1）：低氧安静各组均高于常氧安静组。运动组除 THH2 稍高于 TNH2 外，其余各组均为常氧组高于低氧组。比较结果显示：TNR1 和 THR1（$P=0.004$）、TNR2 和 THR2 组（$P=0.005$）、TNM1 和 THM1（$P=0.034$）、TNM4 和 THM4（$P=0.033$）间的差异具有统计学意义。

表 1　短期常氧训练和高住低练后各组 VEGF 表达比较（pg/ml）

Tab. 1　Compavision of VEGF expression between the short-term normoxia exercise group and the living high-trainzing low groups

组别	例数	常氧	低氧	T	P
R1	6×2	0.23±0.06	0.41±0.10 $^{\$\$-}$	3.752$^{\&\&}$	0.004
R2	6×2	0.22±0.05	0.34±0.06 $^{\$\$\$}$	3.633$^{\&\&}$	0.005
R4	6×2	0.27±0.08	0.30±0.08	0.518	0.616
R6	6×2	0.26±0.05	0.28±0.06	0.634	0.540
H1	6×2	0.46±0.12 $^{\#\#\#}$	0.37±0.11 $^{\$\$\$}$	1.423	0.185
H2	6×2	0.40±0.12$^{+\#\#}$	0.44±0.07 $^{\$}$	0.851	0.414
H4	6×2	0.50±0.11^{++}	0.46±0.10 *	0.671	0.517
H6	6×2	0.31±0.08$^{\%}$	0.30±0.08$^{\hat{}}$	0.299	0.771
M1	6×2	1.21±0.47^{+++}	0.67±0.10	2.791$^{\&}$	0.034
M2	6×2	0.72±0.16^{+++}	0.58±0.10^{AAA}	1.780	0.111
M4	6×2	0.74±0.23^{++}	0.47±0.06 $^{**@@}$	2.812$^{\&}$	0.033
M6	6×2	0.45±0.15	0.36±0.52 $^{@@@}$	0.398	0.210

组别一栏：R：安静组，H：高强度组，M：中强度组。字母后数字表示实验的时间（d）。

下述 1 个符号表示：$P<0.05$，2 个符号：$P<0.01$，3 个符号：$P<0.001$。

＋：常氧安静与高、中强度间；＃：常氧高强度组与中强度组间。%：常氧高强度 4 d 组与 4 d 组组间。&：各常氧和低氧组间。

$：低练高住中强度组与安静组和高强度组间。 *：低氧组与低练高住中强度组和高强度组间

—：低氧 1 d 组和 6 d 组间，^：低练高住高强度 4 d 和 6 d 组间，@：低练高住中强度 1 d 组与 4 d 和 6 d 组，A：低练高住中强度 2 d 组与 6 d 组。

2.2　短期常氧训练后不同时间不同强度 VEGF 表达比较

短期常氧训练后不同时间不同强度 VEGF 表达（表 1）结果显示：各时间段均为运动组表达高于安静组，中强度组高于高强度组。特别是 TNM1 是 TNR1 的 5.28 倍。比较结果显示：短期常氧训练后 TNM1 非常显著高于 TNR1（$P=0.000$）和 TNH1（$P=0.001$）。TNH2 显著高于 TNR2（$P=0.038$），TNM2 非常显著高于 TNR2（$P=0.001$）和 TNH2（$P=0.009$）。TNR4 非常显著低于 TNH4（$P=0.006$）和 TNM4（$P=0.009$）。

2.3　短期高住低练后不同时间不同强度 VEGF 表达比较

短期高住低练后不同时间不同强度 VEGF 表达结果显示：除 1 d 组外，各时间段均为：中强度组表达最高，高强度组次之，安静组最低。比较结果显示：短期高住低练后 THM1 非常显著高于 THR1（$P=0.003$）和 THH1（$P=0.001$）。THM2 非常显著高

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

于 THR2(P=0.000)和 THH2(P=0.021)。THR4 显著低于 THH4(P=0.012)和 THM4(P=0.009)。

2.4　短期常氧训练后不同强度不同时间 VEGF 表达比较

常氧训练的 1 d 组 TNH1 和 TNM1 的 VEGF 表达都有升高, 2 d 组逐步恢复, 4 d 组又稍有升高, 6 d 还没恢复到安静水平。比较结果显示: TNH4 显著高于 TNH6(P=0.039)。

2.5　短期高住低练后不同强度组不同时间 VEGF 表达比较

单纯低氧和高住低练后 1 d 组 VEGF 表达都较常氧安静组显著升高。而后, 单纯低氧组和中强度组逐渐恢复, 到第 6 d 时仍稍高于常氧安静水平。而 THH2、THH4 却高于 THH1 水平。比较结果显示: THR1 显著高于 THR6(P=0.046), THH4 显著高于 THH6(P=0.036), THM1 非常显著高于 THM4(P=0.003)THM6(P=0.000), THM2 非常显著高于 THM6(P=0.001)。

3　分析与讨论

3.1　低氧诱导的 VEGF 表达属早期效应

缺氧是 VEGF 表达的重要调节因素。低氧应激能迅速上调多种组织和体外培养细胞的 VEGF 水平[1]。将组织细胞的氧分压从 21%降到 8%时, 可增加 VEGFmRNA 水平 10—50 倍。短时间缺氧(3 h)可使 VEGF 的表达量增加 3—4 倍, 而持续性缺氧(15 h)可使 VEGF 的表达量增加 8—10 倍。但有研究报道: 低氧 7 d 大鼠脑中 VEGFmRNA 和 VEGF 蛋白恢复到基础水平。对于骨骼肌的研究表明[2]: 低氧训练 6 w 和 8 w 能使毛细血管密度增加, 但运动使大鼠骨骼肌 VEGFmRNA 水平升高的反应削弱。我们前期的研究表明: 急性运动、低氧能诱导大鼠骨骼肌 VEGF 表达。短期低氧对骨骼肌 VEGF 蛋白表达影响的研究少见。

本研究结果表明: 低氧 1 d、2 d 大鼠腓肠肌 VEGF 非常显著高于常氧安静组(P=0.004, P=0.005), 低氧 6 d 基本恢复到安静水平。这与毛杉杉[3]的研究结果相同。提示短期的低氧可诱导大鼠腓肠肌 VEGF 表达升高, 如延长低氧时间, VEGF 表达将受适应性负反馈调节, 使之表达恢复到基础水平。缺血、缺氧诱导 VEGF 产生的机制认为与缺氧诱导因子-1(HIF-1)有关[4]。低氧时, HIF-1 蛋白积累, 低氧应激可激活多种蛋白激酶, 从而使 HIF-1 活化, HIF-1 作为转录因子, 与 VEGF 转录起始点上游的低氧反应元件相结合, 并与其他辅助因子一起促进 VEGF 基因转录。另外, 低氧时, VEGFmRNA 稳定性增加, 从而使 VEGF 表达增加[5]。随着低氧的时间延长 VEGF 水平逐步恢复, 可能是反复缺氧导致了 VEGF 对缺氧不敏感[6]所致。

3.2　常氧运动诱导的 VEGF 表达属早期效应

较多的研究表明: 急性常氧运动可提高人和大鼠骨骼肌 VEGF 及其受体的 mRNA 水平[7—9]。但对急性常氧运动后骨骼肌 VEGF 蛋白水平的研究较少, 且结论也不一致。笔者观察到常氧训练 1 d、2 d、4 d 和 6 d 后: 不管是高强度组还是中强度组, VEGF 的表达都比常氧安静组高, 提高的幅度是第 1 d 最大, 后逐步下降, 到第 6 d 时未能恢复到安静水平。与安静组相比, 第 1 d、2 d 和 4 d 的差异具有统计学意义。此结果与 Timothy P 等[10]的研究相同(常氧训练第 1 dVEGFmRNA 的增加比 2—5 d 的增加显著)。此结果提示: 运动诱导的 VEGF 水平升高可对训练产生适应。

常氧运动使 VEGF 升高的机制可能是多方面的。Gustafsson 等[11]的研究发现: 常氧运动后 VEGFmRNA 水平提高的幅度高于低氧运动(分别为: 16.9+6.7 和 7.1+1.8 VEGF/18S), 但低氧运动时受试者股外侧肌的肌红蛋白氧饱和度低于常氧运动, 故 Gustafsson 对细胞内 PO_2 降低在这种反应中是刺激源的说法提出了质疑。较多的研究报道: 正常动物在运动条件下 VEGF mRNA 显著升高, 这种条件并不产生明显低氧, 说明肌肉收缩时的其它信号对提高 VEGF mRNA 已经足够。这些信号可由运动中关系血流量的刺激源和/或肌肉运动时负荷导致的机械变化而引起。例如: 增加肌肉的伸展可提高骨骼肌细胞[12]、心肌细胞[13]、完好无损伤的心肌中[14] VEGFmRNA 表达。同样, 运动时剪切力的增加在调节血管生成相关因子基因表达中起着很重要的作用。剪切力可以提高 NO 水平[15]。最近的研究显示, 在不缺氧的情况下, 适量的 NO 可激活 VEGF 表达的主要调节因素——HIF-1[16]。机械刺激可扰乱基底膜中与肝素结合的 bFGF, 促进其释放, 并与受体结合, 通过增加转录因子 SP-1, 而促进 VEGF 的表达[17]; 所以, 在运动中低氧、剪切力、机械刺激等都是运动引起 VEGF 表达的有力刺激因素, 目前, 还不清楚在不同的运动模型下, 不同因素的刺激所发挥作用的程度及其对 VEGF 表达所产生影响的大小。

随着训练时间的延长 VEGF 对运动的反应削弱。说明: 运动诱导的 VEGF 水平升高可对训练产生适应。在训练初期, VEGF 的增加对血管新生和随之产生的氧的吸收、氧的转运、血流和 VO_2 max 的增加是必需的因素。但在训练过程中, 上述因素的增强使 VEGF 的升高减弱, 提示了负反馈现象的存

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

在。与低氧刺激一样,对常氧运动刺激来说:大鼠骨骼肌VEGF表达属早期的短期升高反应。

3.3 长时间中等强度运动诱导更多的VEGF表达

毛细血管新生是骨骼肌在组织水平上适应运动、维持提高机能的重要机制之一,而骨骼肌对运动的这一适应程度与运动强度有关。高强度训练会带来运动性肌损伤(Exercise－induced muscle damage EIMD),而VEGF在组织损伤修复的毛细血管新生中发挥了重要作用。因此,可以假设高强度运动会诱导骨骼肌VEGF表达升高。

前期研究结果表明:不管是常氧运动还是高住低练,长时间中等强度的运动比间歇性的高强度运动诱导更多的VEGF表达。本研究中强度组的强度约为80%VO_2max,属乳酸阈强度。以往的研究表明:类似乳酸阈强度运动时大鼠骨骼肌VEGFmRNA水平是最高的[18]。常氧和低氧下的此强度训练足以引起大鼠骨骼肌毛细血管新生[19]。本研究结果与前期研究一致,并从蛋白水平支持运动诱导的VEGF表达升高存在强度阈值的观点。在一定程度上也证实了2000年《Nature》杂志著文认为[20]的"迄今为止,只有VEGF被认为具有高度特异且有效的促新生血管形成的作用"的观点。

不同运动负荷对VEGF表达的影响使人联想到不同类型肌纤维的问题。运动对不同类型肌纤维VEGF表达影响的研究尚处初探阶段,尚未检索到有关高强度运动模型不同类型肌纤维VEGF表达的研究资料。有研究报道:不同类型的肌纤维VEGF基础水平是不同的[21]。运动和后肢缺血诱导的不同类型肌纤维VEGF表达的程度也是不同的[22]。在对兔的慢性电刺激模型中发现,随着酵解型肌向氧化型转变的过程中VEGF表达随之升高[23]。由此可见,不同类型肌纤维VEGF的表达特性较为复杂,其与缺血缺氧模型的形式、受刺激的强度、持续时间等因素有关。

3.4 高住低练削弱了长时间中等强度运动诱导的VEGF表达

低氧训练成为一个有效训练手段的原因就在于人体承受来自训练强度和环境缺氧两个方面的负荷,因此产生了比单一训练刺激更高水平的适应。研究表明[24－25]:低氧训练能使毛细血管密度增加,随着骨骼肌对低氧训练的适应,运动使VEGFmRNA水平升高的反应削弱。上述的结果是在低氧训练6 w和8 w后测得。那么,在低氧训练的早期骨骼肌VEGF蛋白表达又是怎能样的呢?另外,高原训练的应用已由传统的耐力项目向非耐力性项目发展。研究表明:高原训练也有助于提高无氧能力。但高原训练对运动员无氧能力影响的生物学机制尚不清楚。

为此,采用不同强度的高住低练1 d、2 d、4 d、6 d的模型。研究结果表明:高住低练中强度组VEGF水平均低于相应常氧运动组。即高住低练削弱了长时间中等强度运动诱导的VEGF表达,此结果与毛杉杉测定的高住低练后安静时的结果[3]类似。提示:长时间中等强度的高住低练可缩短大鼠骨骼肌对运动的适应能力。

高住低练削弱了运动诱导的VEGF表达可能与下列因素有关:缺血缺氧组织局部形成氧梯度,是VEGF表达升高的先决条件。一旦这种氧梯度不存在或消失,VEGF就不会表达或是表达上调的VEGF开始下降[26]。并没有对大鼠的氧分压进行测定,也许持续十多天适应期的低氧刺激已使大鼠对低氧产生适应。另外,短短的几天实验中,已观察到高住低练组大鼠的运动能力高于常氧组。

有研究报导:低氧时,HIF-1诱导的一些低氧基因表达产物可反馈抑制HIF-1的活性使得VEGF水平下降。如p53是HIF-1转录的产物,但p53可与CBP/P300(HIF-1活化基因时的辅助因子)结合,反馈抑制HIF-1的活性[27]。iNOS也是HIF-1诱导的产物,iNOS生成的NO对HIF-1具有双向调节作用[12],在较高浓度时,对HIF-1有抑制作用。Benoit和Gavin也发现[28－29]:在体外培养的动脉平滑肌细胞中,NO能通过下调HIF-1结合活性抑制低氧诱导的VEGF基因表达。NO是否在高住低练中也参与了调节VEGF表达还有待进一步研究。

综上所述,高住低练削弱了运动诱导的骨骼肌VEGF表达可能机制是:持续的低氧缩短了大鼠骨骼肌对运动的适应时间,同时可能还与低氧基因表达产物可反馈抑制HIF-1的活性而导致VEGF水平下降有关。

4 小 结

(1)对于低氧和常氧运动刺激刺激来说:大鼠骨骼肌VEGF表达属早期的短期升高反应。

(2)不管是常氧运动还是高住低练,长时间中等强度的运动比间歇性的高强度运动诱导更多的VEGF表达。

(3)高住低练削弱了长时间中等强度运动诱导的VEGF表达,高住低练组还表现出较强的运动能力。提示:长时间中等强度的高住低练可缩短大鼠骨骼肌对运动的适应能力。

参考文献:

[1] Gavin T P, Wagner P D. Attenuation of the exercise-induced in-

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

creasein skeletal muscle Flt-1 mRNA by nitric oxide synthase inhibition[J]. ActaPhysiol Scand, 2002, 175: 201-209.

[2] Olfert I M, Breen E C, Mathieu-Costello O, et al. Skeletal muscle capillarity and angiogenic mRNA levels after training in normoxia and chronic hypoxia[J]. J APPl Physiol, 2001, 91: 1176-1184.

[3] 毛杉杉. 低氧、运动诱导 VEGF 表达对血管新生影响的可能机制[D]. 北京体育大学博士论文, 2004.

[4] Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, et al. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1999, 276: H679-H685.

[5] 刘 刊, 谢印芝, 尹昭云. mRNA 稳定机制在低氧反应基因表达调控中的作用[J]. 生命的化学, 2002, 22(2): 133-141.

[6] Levy A P. Acellular paradigm for the failure to increase vascular endothelial growth factor in chronically hypoxic states[J]. Coron Artery Dis, 1999, 10(6): 427-430.

[7] Gavin T P, Wagner P D. Attenuation of the exercise-induced increasein skeletal muscle Flt-1 mRNA by nitric oxide synthase inhibition[J]. ActaPhysiol Scand, 2002, 175: 201-209.

[8] Gustafsson T, Bodin K, Sylven C, et al. Increased expression of VEGF following exercise training inpatients with heart failure [J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31: 362-366.

[9] Lotte Jensen, Henriette Pilegaaccrd, P. Darrell Neufer, et al. Effect of acute exercise and exercise training on VEGF splice variants in human skeletal muscle[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 287: R397-R402.

[10] Timothy P. Gavin, Peter D. Wagner Effect of short-term exercise training on angiogenic growth factor gene responses in rats [J]. J APPl Physio, 2001, 90(1): 1219-1226.

[11] Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, et al. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1999, 276: H679-H685.

[12] Rivilis I, Milkiewicz M, Boyd P, et al. Differential involvement of mmP-2 and VEGF during muscle stretch- versus shear stress-induced angiogenesis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283: H1430-H1438.

[13] Zheng W, Seftor E A, Meininger C J, et al. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-Am J Physiol Heart Circ Physio[J]. 2001, 280: H909-H917.

[14] Zheng W, Brown M D, Brock T A, et al. Bradycardia-induced coronary angiogenesis is dependent on vascular endothelial growth factor[J]. Circ Res, 1999, 85: 192-198.

[15] 黄晨昱, 沈祖尧. 血管内皮细胞生长因子的研究及在组织修复中的应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2002, 16(1): 23-26.

[16] Kimura H, Weisz A, Kurashima Y, et al. Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide[J]. Blood, 2000, 95(1): 189-197.

[17] Kocamis H, McFarland D C, Killefer J. Temporal expression of growth factor genes during myogenesis of satellite cells derived from the biceps femoris and pectoralis major muscles of the chicken[J]. J Cell Phyiol, 2001, 3(5): 186-146.

[18] Shono N, Urata H, Saltin B, et al. Effects of low intensity aerobic training on skeletal muscle capillary and blood lipoprotein profiles[J]. J Atheroscler Thromb, 2002, 9: 78-85.

[19] Mark O, Ellen C. Breen, et al. Wagner2Chronic hypoxia attenuates resting and exercise-induced VEGF, flt-1, and flk-1 mRNA levels in skeletal muscle[J]. J APPl Physiol, 2001, 90: 1532-1538.

[20] George D, Yancopoulos, Samuel Davis, et al. Vascular-specific growth factors and blood vessel formration[J]. Nature, 2000, 40(7): 242-245.

[21] Gute D, Laughlin M H, Amann J F. Regional changes in capillary supply in skeletal muscle of interval-sprint and low-intensity, endurance trained rats[J]. Microcirculation, 1994, 1: 183-193.

[22] Brian H, Annex, Carol E, et al. Induction and maintenance of increased VEGF protein by chronic motor nerve stimulation in skeletal muscle[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1998, 274: H860-H867.

[23] Laughlin M H, Armstrong R B. Muscular blood flow distribution patterns as a function of running speed in rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 1982, 243: H296-H306.

[24] Vogt M, Puntschart A, Geiser J, et al. Molecular adaptations in human skeletal muscle to endurance training under simulated hypoxic conditions[J]. J Appl Physiol, 2001, 91: 173-182.

[25] Olfert I M, Breen E C, Mathieu-Costello O, et al. Skeletal muscle capillarity and angiogenic mRNA levels after training in normoxia and chronic hypoxia[J]. J Appl Physiol, 2001, 91: 1176-1184.

[26] 陈建国, 徐小虎, 姚青松, 等. VEGF 在早期心肌梗死后诊断中的应用[J]. 中国法医学杂志, 2000, 15(1): 14-17.

[27] Sandau K B, Fandrey J, Brune B. et al. Accumulation of HIF-1alpha under the influence of nitric oxide[J]. BLooD, 2001, 97(4): 1009-1015.

[28] Benoit H, Jordan M, Wagner H, et al. Effect of NO, vasodilator prostaglandins, and adenosine on skeletal muscle angiogenic growth factor gene expression[J]. J Appl Physiol, 1999, 86: 1513-1518.

[29] Gavin T P, Spector D A, Wagner H, et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates the skeletal muscle VEGF mRNA response to exercise[J]. J Appl Physiol, 2000, 88: 1192-1198.

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net