

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.04.011

· 综述 ·

全身水平振动训练对心血管系统的影响与机制进展

谭景旺^{1a}, 韩甲^{1a}, 沈玉芹², 徐纯鑫³, 宋亚刚^{1b}, 李娟^{1c}, 吴雪萍^{1b}

1. 上海体育学院, a. 运动科学学院, b. 体育教育训练学院, c. 体育休闲与艺术学院, 上海市 200438; 2. 上海市同济医院, 上海市 200065; 3. 上海市残疾人康复职业培训中心, 上海市 200127

通讯作者: 吴雪萍, E-mail: wuxueping@sus.edu.cn

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目(No. 31870936); 2. 国家自然科学基金面上项目(No. 81570359); 3. 教育部人文社会科学规划项目(No. 18YJA890006); 4. 上海市科学技术委员会科研计划项目(No. 15490503000); 5. 上海市教育发展基金会和上海市教育委员会"曙光计划"资助项目(No. 16SG45); 6. 上海高校特聘教授(东方学者)岗位计划资助项目

摘要

全身水平振动训练作为一种新型治疗和/或训练方法, 可对心血管系统产生一定影响, 其具体作用表现为: 降低肺动脉压, 改善心脏血液微循环, 提高全身组织和器官血流量。全身水平振动训练可能是在提高血流速、增加血管内皮剪切力、激活磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K-Akt)和丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶(MEK-ERK1/2)信号传导通路、促使一氧化氮释放的基础上对心血管系统产生影响。

关键词 全身水平振动训练; 心血管系统; 影响; 机制; 综述

Advance in Whole Body Periodic Acceleration for Cardiovascular System (review)

TAN Jing-wang¹, HAN Jia¹, SHEN Yu-qin², XU Chun-xin³, SONG Ya-gang², LI Juan³, WU Xue-ping²

1. a. School of Kinesiology, b. School of Physical Education and Training, c. School of Sport Leisure, Recreation and Arts, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 2. Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China; 3. Shanghai Rehabilitation Center for the Disabled, Shanghai 200127, China

Correspondence to WU Xue-ping, E-mail: wuxueping@sus.edu.cn

Supported by National Natural Science Foundation of China (General) (No. 31870936), National Natural Science Foundation of China (No. 81570359), Humanity and Social Science Projects of Ministry of Education of China (No. 18YJA890006), Shanghai Committee of Science and Technology (No. 15490503000), Shanghai "Shuguang Program" (No. 16SG45) and the Program for Professor of Special Appointment (Eastern Scholar) at Shanghai Institutions of Higher Learning

Abstract

As a novel intervention, whole body periodic acceleration (WBPA) shows a variety of benefits to the cardiovascular system, such as reducing pulmonary arteria hypertension (PAH), improving coronary flow reserve (CFR) and increasing blood perfusion of organs as well as tissues. The underlying mechanisms of WBPA may lie in the increase of blood flow rate and endothelium shear stress, activation of phosphoinositide 3-kinase/serine threonine kinase (PI3K-Akt) and mitogen extracellular signal regulated kinases/extracellular signal regulated kinase (MEK-ERK1/2) signal pathway and the release of nitric oxide.

Key words: whole body periodic acceleration; cardiovascular system; effects; mechanisms; review

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2019)04-0430-04

[本文著录格式] 谭景旺, 韩甲, 沈玉芹, 等. 全身水平振动训练对心血管系统的影响与机制进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(4): 430-433.

CITED AS: TAN Jing-wang, HAN Jia, SHEN Yu-qin, et al. Advance in Whole Body Periodic Acceleration for

作者简介: 谭景旺(1990-), 男, 汉族, 山东聊城市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 振动训练、老年人运动健康促进。通讯作者: 吴雪萍, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要研究方向: 适应体育。

Cardiovascular System (review) [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2019, 25(4): 430-433.

大量研究表明全身振动训练(whole body vibration, WBV)可以对肌肉骨骼系统^[1-2]、循环系统^[3]、呼吸系统^[4]等人体多个系统产生影响。作为运动训练和康复领域中一种重要的干预方式,全身振动训练的研究类型、研究数目、受益人群正在不断增加,全身振动训练理论正逐渐丰富^[5]。然而,另外一种振动形式,即水平方向的振动,却似乎未得到国内学者关注。通过检索文献发现,国外学者在 20 世纪末就已开展相关研究并获得较为可靠的研究结果。为了呼应垂直方向的“WBV”,同时也为了丰富振动训练理论、扩增振动训练效益、为治疗和训练提供新的解决方案,本文在搜集、整理、研读国外水平振动训练文献的基础上对其进行综述,并以对心血管系统的影响为核心论述水平振动训练的效果和机理。

1 全身水平振动训练的起源与命名

全身水平振动训练起源于 20 世纪末,在开始时间上与 WBV 相近,相关研究由美国纽约西奈山伊坎医学院 Adams 和 Sackner 研究团队率先发起。当时,水平振动设备被称为非侵入式运动通气装置(noninvasive motion ventilation, NIMV),原因在于其主要用途是帮助肺通气障碍患者改善通气功能。该课题组通过后续研究发现,水平振动设备产生效果的机制在于能够提供水平方向的“加速度”,并在此基础上提出全身周期性加速度(whole body periodic acceleration, WBPA)这一术语^[6]。笔者经文献检索后发现,国内水平振动相关研究还尚未开始,相关术语或释义还无从参考,而 WBV 的内涵和外延已初具体系。事实上,国内 WBV 研究开始的时间与国外相近,只是当时国内学者在命名上未与国际同步^[7]。

为了利于交流,在借鉴我国台湾简志龙命名方法基础上,本文将全身周期性加速度更改为全身水平振动训练,作为水平振动方向的术语^[6]。将全身水平振动训练定义为:一种通过振动平台产生水平方向正弦波,使接振体在 Z 轴(从头到脚)方向产生往复运动,在增加血流速、提高内皮剪切力、促使一氧化氮(nitric oxide, NO)释放基础上,影响心血管系统的新型治疗和/或训练方法。这一方面可与 WBV 相呼应,为振动训练领域里的学者交流提供便利;另一方面,从水平和垂直这两种振动波传递方向上对振动训练进行划分也会使振动训练理论体系更清晰。

2 全身水平振动训练对心血管系统的影响

全身水平振动训练能够利用振动平台产生的水平加速度改变血流速,舒张血管,改善血管内皮功能,进而影响心血管系统功能。在此基础上,全身水平振动训练的作用表现在肺动脉高压、冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)以及脑血流量等方面。

2.1 肺动脉高压

亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-nitro-arginine methylester, L-NAME)是内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,

eNOS)抑制剂的一种,具有降低心输出量、提高血压的作用。Adams 等^[8]的研究发现,注射 L-NAME 后进行全身水平振动训练(2~4 Hz, 0.5~1 cm, 0.2~0.8 g) 60 min,可使心输出量提升 15%,主动脉血压下降 26%,肺动脉血压降低 46%。Adams 等^[9]的研究还发现,全身水平振动训练(2.5~4 Hz, 0.4~0.7 g)可改善窒息引起的主动脉压[(82±19) mmHg 到(66±8) mmHg]和肺动脉压[(26±8) mmHg 到(7±3) mmHg]升高,降低主动脉[(54±23) RU 到(44±19) RU]和肺部血管阻力[(11±8) RU 到(7±3) RU],提示全身水平振动训练在降低血压上具有积极效果。同时,分别在 15 min、30 min、60 min、90 min、120 min 和 150 min 观测相应指标,发现全身水平振动训练对血压的影响可以维持至 150 min 左右。两项研究虽是动物实验,在证据水平上弱于临床实验,但就实验结果而言,全身水平振动训练在一定程度上有助于解决肺动脉高压问题。

2.2 CFR

CFR 是指冠状动脉最大程度扩张时的血流量与静息状态下血流量的比值,该指标主要用来评价冠状动脉微循环状况以及心肌灌注状况,目前被认为是反映冠状动脉血流动力学改变的敏感指标之一,冠状动脉血流储备降低会导致心肌供血供氧不足从而产生危险^[10-11]。Sakaguchi 等^[12]通过研究发现,单次全身水平振动训练(45 min, 2.2 m/s², 140/min)能够使受试者 CFR 从(2.3±0.3)增加至(2.6±0.4),表明单次全身水平振动训练可改善心脏微循环功能,推测其原因可能与全身水平振动训练增强血管内皮剪切力、促使 NO 产生有关。Fukuda 等^[13]的研究也发现,全身水平振动训练(45 min, 2.2 m/s², 140/min)在不改变心率和收缩压的情况下,可使受试者 CFR 从(3.3±1.0)增加至(3.7±1.1),使左前降支狭窄患者 CFR 从(2.4±0.4)增加至(2.7±0.5),体现出全身水平振动训练在改善冠状动脉微循环上的积极作用。

2.3 脑血流量

大脑要实现其正常代谢和功能,需要充足的脑血流量,当发生缺血或缺氧性脑损伤(如脑卒中)时,NO 会参与血流量的调节^[14]。Wu 等^[15]发现,全身水平振动训练(2 Hz, 0.6 g, 15 min)能增加猪的脑部血流量,并且恢复缺血组织血流情况的效果要优于心肺复苏。Adams 等^[16]的研究发现,全身水平振动训练(2 Hz, 0.6 g, 15 min)可以增加心脏和脑的血流量。同时,Adams 等^[17]还发现全身水平振动训练(4 Hz, 0.35 g)可使猪大脑(183%)和脑干(177%)血流量得到增长。Adams 等^[18]认为,全身水平振动训练对脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(glial-derived neurotrophic factor, GDNF)的积极影响也与脑血流量的增加有关。因此,可以认为全身水平振动训练对改善脑血流量具有积极作用,提示其或许可应用在脑卒中的治疗和预防上。

3 全身水平振动训练对心血管系统的影响机制

全身水平振动训练改善心血管系统问题的原因在于能够促

使血管扩张、降低血管阻力,其中NO发挥着重要作用。全身水平振动训练通过拍频现象提高血流速,血流速增加提高血管内皮剪切力,通过磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(phosphoinositide 3-kinase/serine threonine kinase, PI3K-Akt)和丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶(mitogen extracellular signal regulated kinases/extracellular signal regulated kinase, MEK-ERK1/2)等信号传导通路促使NO产生,继而促使血管舒张。见图1。

3.1 提高血流速

进行全身水平振动训练时,人体被动地接受振动平台产生的加速度,促使血管内血液产生拍频现象,进而使血流速得以加快。拍频现象是指两种不同频率振动波(正弦波)相互影响时产生的抵消与叠加现象^[6]。心脏在节律性收缩舒张过程中会产生振动波,心脏收缩的频率平均60~100次/min,全身水平振动平台的振动频率100~140次/min,这两者通过交互能够产生叠加现象。全身水平振动设备提供的振动频率接近受迫系统(心脏)的振动频率时,叠加效果最好,振幅最大^[19]。由于人体内血液的流动属于脉动型流动,血液在流动过程中本就会由于心脏搏动而产生加速度,当接触全身水平振动平台后,振动平台产生的水平加速度和血液流动的加速度相互影响,使血液流动状况发生变化。心脏搏动和水平振动干涉后变成大小不同的灯笼型波形,灯笼最宽处振幅最强,是两种波振幅叠加后的结果。在灯笼最宽处,血管内单位时间内通过的血流量最多^[6]。

全身水平振动训练增加血流速的效果来自于众多研究者的实验支持。Sackner等^[20]通过观察受试者干预前后脉搏波的变化情况,发现全身水平振动训练(140/min, 2.2 m/s²)能够显著改变脉搏波,证实其能够增加血流速。Adams等^[17]通过动物实验发现全身水平振动训练(4 Hz, 0.35 g)可使猪多器官和组织血流量得到增长,具体增长幅度表现为心外膜71%、心内膜93%、肾皮质53%、回肠粘膜69%、胃窦粘膜72%和肝脏86%,干预前后差异具有统计学意义。脾和骨骼肌血流量提升幅度虽无统计学意义,但提升比例也达到38%和158%。Adams等^[21]的另外一项研究也发现,全身水平振动训练能够显著提高血流速,与稳定血流相比,提高300%~1000%。

3.2 促使NO释放

NO是重要的内源性血管舒张因子,能够舒张血管平滑肌、抑制血小板聚集,在抑制血栓形成、提高血流速方面发挥着重要作用。剪切力是指血管中血流流经内皮细胞时在切线方向上对细胞产生的作用力,实验已证实血管内皮剪切力与NO的合成及释放具有很强相关性^[22-23]。搏动性血流、血流速度加快以及血管内压增高所致的切应力,是刺激内皮细胞合成释放NO

的主要生理因素。因为NO极其不稳定,直接测量NO含量变化存在较大困难,为此国外学者普遍采用重搏切迹(dicrotic notch, DN)评估NO的产生情况。重搏切迹是指心脏收缩期结束将要进入舒张期时,由于心室松弛、压力下降,主动脉或肺动脉压力会短暂性地高于心室压力,在动脉压力曲线上会出现略微上升的波形,此波形被称为重搏切迹。收缩期和重搏切迹的比值代表着血管的松弛程度,a/b值越大,血管的松弛程度越大,表明NO的产生量越多^[6]。

全身水平振动训练促使NO释放的研究体现在细胞、动物以及临床实验上。细胞实验方面:Wu等^[24]的实验表明,额外施加全身水平振动刺激(60~180/min, 3.5 m/s²)的内皮细胞产生的eNOS、信使RNA(mRNA)和磷酸化eNOS (phosphorylation eNOS, p-eNOS)含量明显高于常规血流状态下的内皮细胞。Adams等^[25]进行的动物实验发现,全身水平振动训练(180/min, 3.9 m/s², 1 h)后,猪eNOS和p-eNOS分别增加(2.3±0.4)倍和(6.6±0.1)倍。Uryash等^[26]发现,全身水平振动训练(180~600/min, 30 min, 2.9 m/s²)能够提高大鼠血管NO含量,将a/b值从(1.6±0.2)提升到(3.6±0.3)。临床研究方面,Sackner等^[20]发现全身水平振动训练(2.2 m/s², 45 min, 140/min)可使正常人a/b值从(2.3±1.0)提升到(53±44),心率从(64±11)次/min提升到(76±10)次/min,患者a/b值从(1.6±0.5)提升到(62±39)。此外,Sackner等^[27]还比较了中等强度运动和全身水平振动训练在释放NO上的功效,结果发现全身水平振动训练(2.2 m/s², 140/min)促使NO产生的效果已接近中等强度运动。Takase等^[28]发现单次全身水平振动训练(2~3 Hz, 0.25 g, 45 min)可明显改善受试者血流介导的血管舒张功能(flow-mediated vasodilatation, FMD),曲线下面积从(4.5±4.2) s.%增加至(10.2±11.6) s.%,证实全身水平振动训练在促使NO释放、舒张血管上的效果。

分子层面研究揭示了全身水平振动训练促使NO产生的机制。PI3K-Akt与MEK-ERK1/2是两种重要的信号传导通路,其在促进细胞生长、增殖、促进血管生成等方面发挥着重要作用^[29-32]。Wu等^[24]的研究发现,全身水平振动训练(60~180/min, 3.5 m/s²)可以通过激活PI3K/Akt路径增加内皮型NO含量与p-eNOS,通过MEK-ERK1/2信号传导通路上调eNOS表达。Li等^[33]通过细胞实验发现,全身水平振动训练促使NO产生的机制在于PI3K/Akt介导下的eNOS激活与表达。因此,可以推测全身水平振动训练促使NO释放的机制在于PI3K/Akt以及MEK-ERK1/2信号传导通路上。

4 全身水平振动训练的实施

在实施全身水平振动训练时要特别注意训练时间、训练频率、振动参数以及禁忌症等方面。训练时间方面,Sackner^[6,34]

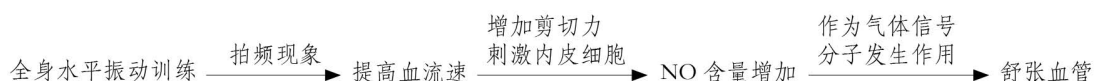


图1 全身水平振动训练舒张血管示意图

研究团队认为 30~45 min 干预或许能达到最佳效果。训练频率方面, Wu 等^[35]发现全身水平振动训练的干预效果或能维持 24 h, 预示着锻炼者每天干预 1 次即可, 但这种频率在何种振动参数下有效还有待研究。振动参数方面, 有效的振动频率为 120~180/min, 140/min 可能为最佳, 已有研究所用振动平台的振幅为 10~20 mm, 加速度 0.2~0.6 g^[6]。禁忌症方面, 低血压患者、前庭功能失调者以及血管扩张剂使用者应慎用全身水平振动训练。

5 小结

目前研究已表明全身水平振动训练可在肺动脉高血压、冠状动脉血流储备、血流量等方面发挥积极作用, 其机制或许在于提高血流速、增加血管内皮剪切力、激活 PI3K/Akt 和 MEK-ERK1/2 信号传导通路产生 NO、舒张血管。全身水平振动训练可能是一种安全的、能够改善心血管功能的新型训练方法, 但其机制研究和高质量临床试验均较为缺乏, 需要更进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] 张丽, 瓮长水, 赵占波. 全身振动训练对老年人下肢肌肉力量及功能干预效果的 Meta 分析[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(10): 1222-1228.
- [2] 巴洪冰, 程亮. 全身振动训练对老年女性骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(3): 340-342.
- [3] 刘莉, 叶鹏. 全身振动训练对绝经后正常高值血压和高血压女性动脉波反射及肌肉强度的影响[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(10): 958.
- [4] 王朴, 雒晓甜, 张弛, 等. 全身振动训练对心肺功能影响的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(1): 117-120.
- [5] 卜淑敏, 韩天雨. 全身振动训练在运动训练和康复领域中的应用及研究进展[J]. 北京体育大学学报, 2014, 37(8): 65-70.
- [6] 简志龙. 等速水平律动疗法[M]. 台中: 健康希望生物科技, 2015: 4.
- [7] 谭景旺. 坐姿振动训练对高龄老年人下肢肌肉力量、平衡和步行能力的影响研究[D]. 上海: 上海体育学院, 2017.
- [8] Adams J A, Bassuk J, Zabaleta I A, et al. The effects of periodic body acceleration (PGz) using noninvasive motion ventilation (NIMV), on L-NAME induced pulmonary and systemic hypertension [J]. Pediatr Res, 1999, 45(4): 36A.
- [9] Adams J A, Mangino M J, Bassuk J, et al. Hemodynamic effects of periodic G (z) acceleration in meconium aspiration in pigs [J]. J Appl Physiol, 2000, 89(6): 2447-2452.
- [10] 王琴. 代谢综合征患者冠状动脉血流储备的研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2006.
- [11] 钱嵘. 超声对冠状动脉支架置入术前后局部心肌血流灌注和功能的临床研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2005.
- [12] Sakaguchi M, Fukuda S, Shimada K, et al. Preliminary observations of passive exercise using whole body periodic acceleration on coronary microcirculation and glucose tolerance in patients with type 2 diabetes [J]. J Cardiol, 2012, 60(4): 283-287.
- [13] Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T, et al. "Passive exercise" using whole body periodic acceleration: effects on coronary microcirculation [J]. Am Heart J, 2010, 159(4): 620-626.
- [14] Liu H, Li J, Zhao F, et al. Nitric oxide synthase in hypoxic or ischemic brain injury [J]. Rev Neurosci, 2015, 26(1): 105-117.
- [15] Wu D M, Bassuk J, Arias J, et al. Post-resuscitation reperfusion injury: comparison of periodic Gz acceleration versus Thumper CPR [J]. Resuscitation, 2006, 70(3): 454-462.
- [16] Adams J A, Mangino M J, Bassuk J, et al. Novel CPR with periodic Gz acceleration [J]. Resuscitation, 2001, 51(1): 55-62.
- [17] Adams J A, Mangino M J, Bassuk J, et al. Regional blood flow during periodic acceleration [J]. Crit Care Med, 2001, 29(10): 1983-1988.
- [18] Adams J A, Uryash A, Bassuk J, et al. Biological basis of neuroprotection and neurotherapeutic effects of Whole Body Periodic Acceleration (pGz) [J]. Med Hypotheses, 2014, 82(6): 681-687.
- [19] 刘北湘. 振动波方向、频率对振动训练的影响[J]. 武汉体育学院学报, 2011, 45(6): 83-87.
- [20] Sackner M A, Gummels E, Adams J A. Nitric oxide is released into circulation with whole-body, periodic acceleration [J]. Chest, 2005, 127(1): 30-39.
- [21] Adams J A, Moore J E Jr, Moreno M R, et al. Effects of periodic body acceleration on the in vivo vasoactive response to N-omega-nitro-L-arginine and the in vitro nitric oxide production [J]. Ann Biomed Eng, 2003, 31(11): 1337-1346.
- [22] Buga G M, Gold M E, Fukuto J M, et al. Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads [J]. Hypertension, 1991, 17(2): 187-193.
- [23] 艾琦, 王克强, 赵子琴, 等. 血流生理脉动切应力与内皮细胞一氧化氮产生的关系[J]. 解剖学杂志, 2000, 23(1): 11-14.
- [24] Wu H, Uryash A, Bassuk J, et al. Mechanisms of periodic acceleration induced endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and upregulation using an in vitro human aortic endothelial cell model [J]. Cardiovasc Eng Technol, 2012, 3(3): 292-301.
- [25] Adams J A, Wu H, Bassuk J A, et al. Periodic acceleration (pGz) acutely increases endothelial and neuronal nitric oxide synthase expression in endomyocardium of normal swine [J]. Peptides, 2009, 30(2): 373-377.
- [26] Uryash A, Wu H, Bassuk J, et al. Low-amplitude pulses to the circulation through periodic acceleration induces endothelial-dependent vasodilatation [J]. J Appl Physiol, 2009, 106(6): 1840-1847.
- [27] Sackner M A, Gummels E, Adams J A. Effect of moderate-intensity exercise, whole-body periodic acceleration, and passive cycling on nitric oxide release into circulation [J]. Chest, 2005, 128(4): 2794-2803.
- [28] Takase B, Hattori H, Tanaka Y, et al. Acute effect of whole-body periodic acceleration on brachial flow-mediated vasodilatation assessed by a novel semi-automatic vessel chasing UNEXEF18G system [J]. J Cardiovasc Ultrasound, 2013, 21(3): 130-136.
- [29] 张晔, 刘云鹏. PI3K/Akt 信号传导通路对肿瘤多药耐药研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(2): 96-99.
- [30] 肖高春, 童仕伦, 郑勇斌, 等. PI3K/AKT 及 MEK/ERK 信号通路在肿瘤血管内皮细胞迁移中的作用[J]. 重庆医学, 2015, 44(11): 1452-1456.
- [31] 张珊珊, 罗勇, 武磊. PI3K/AKT 通路在电针促进局灶性缺血再灌注大鼠脑内血管再生中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(23): 2488-2491.
- [32] 崔晓萍, 陈建梅, 穆军山, 等. PI3K-AKT 通路对脑缺血损伤神经干细胞的增殖作用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(2): 154-159.
- [33] Li Y, Zheng J, Bird I M, et al. Effects of pulsatile shear stress on signaling mechanisms controlling nitric oxide production, endothelial nitric oxide synthase phosphorylation, and expression in ovine fetoplacental artery endothelial cells [J]. Endothelium, 2005, 12(12): 21-39.
- [34] Sackner M. Beyond Chicken Soup, Whole Body Periodic Acceleration (WBPA) History 1996- [Z]. University of Miami, 2011.
- [35] Wu H, Jin Y, Arias J, et al. In vivo upregulation of nitric oxide synthases in healthy rats [J]. Nitric Oxide, 2009, 21(1): 63-68.

(收稿日期: 2018-09-25 修回日期: 2019-03-13)