

# 益生菌发酵番茄汁联合高强度间歇训练对糖尿病心肌病小鼠的改善作用

厉亚辉

(河南质量工程职业学院, 河南 平顶山 467000)

**摘要:** [目的] 寻找能够针对 DCM (diabetic cardiomyopathy, DCM) 多种病理过程的综合治疗手段。[方法] 将所有小鼠随机分为对照组、DCM 组、DCM+PFTJ (probiotic fermented tomato juice, PFTJ) 组、DCM+HIIT (high-intensity interval training, HIIT) 组和 DCM+PFTJ+HIIT 组。采用腹腔注射链脲佐菌素联合高脂饲料喂养小鼠, 按试验计划治疗 16 周后, 记录小鼠心脏质量与体质量比值 (heart weight to body weight ratio, HW/BW), 采用小动物超声影像系统检测心功能, 通过检测血清中乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK)、肌钙蛋白 I、IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的含量, 结合伊红和马松染色评估各组小鼠的心脏病理损伤, 同时检测心肌组织中 NLRP3 和 Cleaved caspase-1 蛋白的表达情况。[结果] 与 DCM 组相比, DCM+PFTJ 组和 DCM+HIIT 组小鼠心肌纤维排列紊乱和心肌纤维化程度显著减轻, DCM+PFTJ+HIIT 组在改善心肌结构方面效果最佳。心脏功能指标 (左心室射血分数和短轴缩短率) 在 DCM+PFTJ 组和 DCM+HIIT 组中有所改善, DCM+PFTJ+HIIT 组效果更为显著; 而 DCM+PFTJ+HIIT 组小鼠的 HW/BW 升高、血清中 LDH、CK、肌钙蛋白 I、IL-6、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  含量均显著下降, 在其心肌组织中, NLRP3 和 Cleaved caspase-1 蛋白表达水平也显著降低。[结论] PFTJ 联合 HIIT 通过改善心功能和心肌损伤, 显著改善 DCM 小鼠的心脏状况, 其作用机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体有关。

**关键词:** 益生菌; 番茄汁; 高强度间歇训练; 糖尿病心肌病; 炎症; NLRP3

## The improving effects of probiotic fermented tomato juice combined with high-intensity interval training on diabetic cardiomyopathy in mice

LI Yahui

(Henan Quality Institute, Pingdingshan, Henan 467000, China)

**Abstract:** [Objective] Seeking a comprehensive therapeutic approach to address multiple pathological processes in Diabetic Cardiomyopathy (DCM). [Methods] Randomly divided all mice into control group, DCM group, DCM+PFTJ group, DCM+HIIT group, and DCM+PFTJ+HIIT group. Used intraperitoneal injection of streptozotocin combined with high-fat diet to treat mice, and treated them according to the experimental plan for 16 weeks. Recorded the heart weight to body weight ratio (HW/BW), detected cardiac function using small animal ultrasound imaging system, and assessed the pathological damage of the heart by detecting the levels of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), troponin I, IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  in the serum, combined with hematoxylin and eosin staining. At the same time, detected the expression of NLRP3 and Cleaved caspase-1 proteins in the myocardial tissue. [Results] Compared with the DCM group, the degree of myocardial fiber disarray and myocardial fibrosis in mice of the DCM+PFTJ group and DCM+HIIT group was significantly reduced, with the DCM+PFTJ+HIIT group showing the best effected in improving myocardial structure. Cardiac function indicators (left ventricular ejection fraction and fractional shortening) were improved in the DCM+PFTJ group and DCM+HIIT group, with the DCM+PFTJ+HIIT group showing a more significant effect; the HW/BW of mice in the DCM+PFTJ+HIIT group increased, and the levels of LDH, CK, troponin I, IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  in the serum were significantly decreased. In their myocardial tissue, the expression levels of NLRP3 and Cleaved caspase-1 proteins were also significantly reduced. [Conclusion] The combination of PFTJ and HIIT significantly

基金项目: 河南省科技厅科技攻关课题 (编号: 232102321126)

通信作者: 厉亚辉 (1983—), 男, 河南质量工程职业学院讲师, 硕士。E-mail: liyahui0702@163.com

收稿日期: 2024-08-25 改回日期: 2024-11-02

improves the cardiac condition of DCM mice by improving cardiac function and myocardial damage, and its possible mechanism may be related to the inhibition of the NLRP3 inflammasome.

**Keywords:** probiotics; tomato juice; high-intensity interval training; diabetic cardiomyopathy; inflammation; NLRP3

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种特异性心肌病变,其特征在于心肌结构的改变和心脏功能的逐渐恶化,这些病理变化独立于高血压、冠状动脉疾病等传统的心血管疾病<sup>[1]</sup>。DCM的发病机制复杂,涉及多种分子和细胞层面的病理过程,包括但不限于持续的高血糖、胰岛素信号传导障碍、慢性炎症状态、氧化应激反应、心肌细胞凋亡以及心肌纤维化等<sup>[2-3]</sup>。这些因素共同作用于心肌细胞,导致心肌纤维排列紊乱、心肌纤维化以及心脏功能的逐渐衰退<sup>[4]</sup>。鉴于DCM的多因素发病机制,单一的治疗策略往往难以取得满意的疗效,寻找能够针对DCM多种病理过程的综合治疗手段显得尤为重要。

随着对益生菌在调节宿主肠道微生物群、增强免疫系统以及改善代谢紊乱等方面作用的深入认识,其在心血管疾病治疗中的潜在价值也日益受到重视<sup>[5]</sup>。益生菌发酵番茄汁(probiotic fermented tomato juice, PFTJ)作为一种新兴的功能性食品,因其含有的有益微生物和丰富的抗氧化剂,被认为可能对心脏健康产生显著的积极影响<sup>[6]</sup>。番茄中的主要活性成分番茄红素以及其他多酚类化合物,如维生素C和维生素E,均显示出强大的抗氧化特性<sup>[7]</sup>。通过益生菌的发酵作用,这些化合物的生物利用度和生物活性得到了增强,从而可能为心脏提供更强的保护作用。

在探讨DCM的治疗策略中,运动疗法逐渐受到医学界的重视。特别是高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)已被证明在提升个体的心肺耐力、促进代谢健康方面具有显著效果<sup>[8]</sup>。研究<sup>[9]</sup>表明,HIIT能够促进心肌细胞对氧气和营养物质的利用,增强心肌的抗氧化能力,减少氧化应激对心肌的损伤。此外,HIIT还能够刺激血管内皮生长因子的释放,促进新的血管形成,从而改善心肌的血液供应<sup>[10]</sup>,这些改变有助于提高心脏的工作效率,增强心脏对日常活动和运动负荷的适应能力。除了对心脏功能的直接影响,HIIT能够提高机体对胰岛素的敏感性,降低血糖水平,减少糖尿病对心脏的不良影响<sup>[11]</sup>。同时,HIIT还能够促进脂肪的分解,提高机体的能量利用效率,减少体内脂肪的积累,从而降低心血管疾病的风险<sup>[12]</sup>。同时,韩紫薇等<sup>[13]</sup>研究证实,发酵番茄汁中含有较高数量的活益生菌,并且与未发酵的番茄汁相比,发酵过程会导致化学成分、抗氧化能力、营养成分以及挥发性风味物质的变化,这些变化可能会对番茄汁的风味、营养价值和保健功能产生影响。其中发酵后的有益成分主要有抗坏血酸、番茄红素和多酚,而未发酵的番茄汁主要成分是番茄红素。

在这一背景下,PFTJ和HIIT作为两种新兴的治疗手段,因其在调节肠道微生物群、增强抗氧化防御、降低炎症反应等方面的潜在作用,为DCM的综合治疗提供了新

的思路。尽管单独使用PFTJ或HIIT已在一些研究中显示出对心脏健康的潜在益处<sup>[14-15]</sup>,但两者联合应用对DCM小鼠模型的影响尚未得到充分的探索。研究拟评估心脏质量与体质量比值(heart weight to body weight ratio, HW/BW)、心脏超声指标、血清生物标志物以及心肌组织中的炎症相关蛋白表达,并探讨PFTJ和HIIT联合应用是否能够通过抑制炎症反应、改善心肌结构和功能等多途径发挥协同效应,旨在为DCM的辅助治疗提供新的策略和科学依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

C57BL/6小鼠:4周龄,雄性,体重14~18 g。动物许可证号SCXK(粤)2018-0002,动物质量合格证号44007200096305,上海市公共卫生临床中心;

番茄:中粮屯河番茄有限公司;

植物乳杆菌、嗜热链球菌:善恩康生物科技(苏州)有限公司;

肌酸激酶(creatin kinase, CK)、肌钙蛋白I和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒:上海雅吉生物科技有限公司;

炎症细胞因子试剂盒:上海酶免生物科技有限公司;

伊红、马松染色试剂盒:北京索莱宝科技有限公司;

NLRP3、 $\beta$ -actin:武汉泰克生物科技有限公司;

Caspase-1:三鹰生物技术有限公司;

高速冷冻离心机:Microfugu20R型,美国Beckman Coulter公司;

小动物超声影像系统:Vevo2100 2/35型,美国Thermo Fisher Scientific公司;

智能细胞成像系统:EVOS M5000型,美国Thermo Fisher Scientific公司;

显微镜:IX53型,日本Olympus公司。

### 1.2 试验方法

1.2.1 PFTJ液的制备 根据文献[13]中的方法制备,经植物乳杆菌和嗜热链球菌充分发酵。工艺流程如下:

番茄酱→按比例(1:10)加水稀释、调配→杀菌(100℃,1h)→冷却→加入发酵剂→发酵→发酵终点判定→后调配(根据需要)→脱气→均质→杀菌(100℃,1h)→灌装→杀菌(100℃,1h)→冷却→成品

1.2.2 DCM模型建立与分组 将4周龄的雄性C57BL/6小鼠分为5组(DCM组、DCM+PFTJ组、DCM+HIIT组、DCM+PFTJ+HIIT组及对照组),每组包含10只。试验设计如下:

(1) DCM 组:小鼠首先接受高脂饮食 4 周,随后进行 12 h 的禁食处理,并通过单次腹腔注射 100 mg/kg<sup>[16]</sup> 的链脲佐菌素进行糖尿病诱导。12 周后,通过尾部采血测量空腹血糖,确保血糖水平达到或超过 16.6 mmol/L。满足条件后,小鼠继续接受高脂饮食 6 周。

(2) DCM+PFTJ 组:在完成与 DCM 组相同的糖尿病诱导过程后,小鼠每天接受 15 mL/kg<sup>[15]</sup> 的 PFTJ 灌胃治疗,并持续 6 周。

(3) DCM+HIIT 组:在糖尿病诱导后,小鼠在跑步机上进行 HIIT,以 15 m/min 的速度跑 1 h,达到最大心率的 5 级,每周训练 5 d。同时,维持高脂饮食 6 周<sup>[17]</sup>。

(4) DCM+PFTJ+HIIT 组:小鼠注射等量的柠檬酸缓冲液+PFTJ 灌胃+HIIT。之后,给予高脂饮食 6 周。

(5) 对照组:小鼠在整个试验期间均接受普通饲料,并注射等量的柠檬酸缓冲液,持续 18 周。

1.2.3 心脏超声检测小鼠心功能 试验过程中,所有组别的小鼠均通过吸入异氟烷进行麻醉并固定。随后,去除小鼠胸腔前区域的毛发,并在小动物超声影像系统的操作区域涂抹超声耦合剂。在小鼠的四肢固定位置和胸腔前均进行涂抹,进行心脏超声检查。每只小鼠均进行 3 次独立的超声测量,所得结果取平均值。根据测量结果计算出小鼠的射血分数(ejection fraction, EF)和短轴缩短率(fractional shortening, FS)。

1.2.4 小鼠取材与记录 HW/BW 值 对小鼠进行眼球采血并实施固定。随后,开展胸腔开放手术,在心脏尖部左侧 3~4 mm 处,插入一次性静脉注射器,注入少量预冷的磷酸盐缓冲液,以充盈心脏。接着,剪开右心耳,以均匀的速度推入磷酸缓冲液进行心脏灌注,直至观察到肝脏和肾脏组织颜色由深红转变为浅红,将心脏从胸腔中取出,并称重。随后将心脏组织均匀地分割为两部分:一部分放置于-80℃的低温环境供后续试验分析;另一部分浸泡在 4% 的多聚甲醛溶液中供组织形态学检查。

1.2.5 小鼠血清中炎症因子水平检测 将从小鼠眼球采集的血样进行离心(4℃, 12 000 r/mn, 30 min),取上清测定血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平。

1.2.6 小鼠血清中心肌损伤指标检测 将从小鼠眼球采集的血进行离心(4℃, 12 000 r/mn, 30 min),取上清测定血清中 LDH、CK 和肌钙蛋白 I 水平。

1.2.7 小鼠心脏组织形态观察 先对组织样本进行常规的脱蜡处理,使用苏木精对细胞核进行染色,并用伊红对细胞质进行染色。染色后的组织样本经过乙醇-甲醇的脱水处理,最终封固在载玻片上。使用 40 倍镜头对组织样本进行观察,并对心脏结构进行拍照记录。

对于 Masson 三色染色,步骤也始于脱蜡处理,然后采用苏木精和丽春红酸性品红对组织样本进行染色,经过复染、脱水和封固的步骤,使用 40 倍镜头对样本进行详细观察,并拍照记录。

1.2.8 小鼠心肌组织 NLRP3 炎症小体和 Cleaved caspase-1 蛋白表达检测 心脏组织样本经过裂解液处理,匀浆,随后收集上清液以制备动物蛋白样品。采用 BCA 方法对细胞和动物蛋白样品的浓度进行精确测定。样品准备妥当后,进行电泳和转膜。一抗过夜孵育,二抗室温孵育,以形成抗体-抗原-二抗复合物。最后,使用凝胶成像系统在-4℃和黑暗条件进行显影。

1.2.9 统计学方法 采用 GraphPad Prism 7.01 软件,结果以  $x \pm s$  表示,多组间采用单因素方差分析,两两采用 LSD 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 PFTJ 和 HIIT 对 DCM 小鼠心功能的影响

如图 1 和表 1 所示,与对照组比较,DCM 组小鼠 EF 和 FS 值极显著降低( $P < 0.01$ );与 DCM 组比较,3 个治疗组小鼠的 EF 和 FS 均得到显著升高( $P < 0.05$ ),主要是因为 PFTJ 和 HIIT 可以改善小鼠的心肌重构,其中 DCM+PFTJ 组和 DCM+HIIT 组的效果相似,而 DCM+PFTJ+HIIT 组的效果更理想。结果表明,PFTJ 联合 HIIT 可以改善心肌的收缩功能。

### 2.2 PFTJ 和 HIIT 对 DCM 小鼠 HW/BW 值的影响

如图 2 和表 2 所示,与对照组比较,DCM 组小鼠的 HW/BW 值显著升高( $P < 0.05$ ),这一变化提示小鼠可能出现心脏肥大或心脏负荷增加的情况。进一步分析显示,与 DCM 组小鼠相比,3 个治疗组小鼠的 HW/BW 值同样呈减小趋势( $P < 0.05$ )。特别是,DCM+PFTJ+HIIT 组的治疗效果最为显著,表明 PFTJ 和 HIIT 的联合应用可能对改善 DCM 小鼠的心脏功能具有协同效应。结合超声心电图获得的数据,进一步证实了 PFTJ 和 HIIT 均能有效改善 DCM 小鼠的心脏泵血功能。

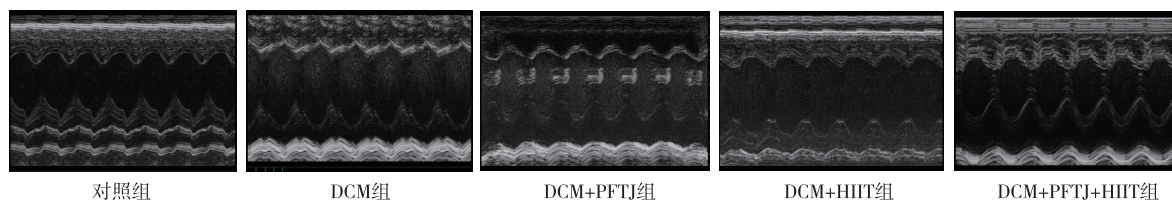


图 1 各组小鼠的心脏超声图

Figure 1 The echocardiographic images of each group of mice



表1 各组小鼠的心功能指标<sup>†</sup>

Table 1 Cardiac function indexes of mice in each group (n=10)

组别	EF	FS
对照组	68.16±4.12	38.72±2.19
DCM组	46.67±4.47 <sup>##</sup>	24.78±2.46 <sup>##</sup>
DCM+PFTJ组	57.63±3.18 <sup>*</sup>	28.57±1.43 <sup>*</sup>
DCM+HIIT组	55.41±2.18 <sup>*</sup>	26.37±2.43 <sup>*</sup>
DCM+PFTJ+HIIT组	60.91±4.28 <sup>**</sup>	34.07±2.83 <sup>*</sup>

† 与对照组比较,## P<0.01;与DCM组比较,\* P<0.05, \*\* P<0.01。

表2 各组小鼠心脏重量与体重比值<sup>†</sup>

Table 2 Heart weight-to-body weight ratios of mice in each group (n=10)

组别	HW/mg	BW/g	HW/BW/(mg·g <sup>-1</sup> )
对照组	103.54±3.65	24.36±2.86	4.25±1.28
DCM组	122.19±2.31	18.24±1.28	6.69±2.24 <sup>#</sup>
DCM+PFTJ组	121.82±2.16	19.45±2.38	5.26±2.91 <sup>*</sup>
DCM+HIIT组	118.32±1.12	20.41±1.02	5.79±1.21 <sup>*</sup>
DCM+PFTJ+HIIT组	106.18±1.71	21.24±1.18	4.99±2.24 <sup>*</sup>

† 与对照组比较,# P<0.05;与DCM组比较,\* P<0.05。

2.3 PFTJ和HIIT对DCM小鼠心肌组织中炎症因子的影响

番茄汁中的番茄红素和其他成分如β-胡萝卜素以及维生素C具有抗炎特性,可以减少炎症标志物。如表3所示,与对照组相比,DCM组小鼠的IL-1β、IL-6和TNF-α水平显著升高(P<0.01),表明炎症反应在DCM的发展中起到了促进作用,使得小鼠DCM得到进一步发展;与DCM组相比,3个治疗组的IL-1β、IL-6和TNF-α水平均显著降低(P<0.05),尤其是PFTJ与HIIT的联合治疗效果最为显著。这些结果提示,PFTJ和HIIT可能通过减轻炎症反应,降低心肌损伤,进而抑制DCM的发生和发展。具体而言,这两种干预措施可能通过下调心肌组织中的细胞炎症因子水平,从而发挥其治疗作用。

表3 各组小鼠IL-1β、IL-6和TNF-α含量变化<sup>†</sup>

Table 3 Changes of IL-1β, IL-6 and TNF-α content in each group (n=10) ng/L

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α
对照组	35.53±4.15	10.27±1.23	24.48±2.18
DCM组	84.14±2.32 <sup>##</sup>	30.45±1.28 <sup>##</sup>	80.16±2.91 <sup>##</sup>
DCM+PFTJ组	63.27±3.39 <sup>*</sup>	22.51±3.57 <sup>*</sup>	62.44±3.86 <sup>*</sup>
DCM+HIIT组	68.57±3.91 <sup>*</sup>	21.25±2.56 <sup>*</sup>	57.42±2.68 <sup>*</sup>
DCM+PFTJ+HIIT组	39.64±2.26 <sup>**</sup>	15.25±1.48 <sup>*</sup>	31.22±2.41 <sup>**</sup>

† 与对照组比较,## P<0.01;与DCM组比较,\* P<0.05, \*\* P<0.01。

2.4 PFTJ和HIIT对DCM小鼠LDH、CK和肌钙蛋白I含量的影响

番茄汁中的多种生物活性化合物,包括类胡萝卜素、维生素A和γ-氨基丁酸,可能降低血压、胆固醇水平,从而有益心血管健康。如表4所示,与对照组相比,DCM组小鼠的LDH、CK和肌钙蛋白I水平均出现显著升高(P<0.01),反映了DCM小鼠心肌损伤和细胞膜完整性被破坏。对比DCM组与3个治疗组发现,治疗组小鼠的LDH、CK和肌钙蛋白I水平均明显降低(P<0.05)。特别是,PFTJ与HIIT的联合治疗方案在降低这些心脏损伤标志物方面显示出更为明显的改善效果。这些结果表明,PFTJ和HIIT作为治疗手段,可能通过减少心肌细胞的损伤和死亡,从而降低了心脏特异性生物标志物的释放。联合治疗方案的效果更佳可能源于PFTJ的药理作用与HIIT的生理效应之间的协同作用,这可能促进了心脏功能的恢复和心肌结构的保护。

2.5 PFTJ和HIIT对DCM小鼠心肌损伤的影响

如图3(a)所示,与对照组比较,DCM组小鼠的心脏切片中出现心肌纤维紊乱、细胞间隙增宽、炎细胞浸润等病理现象,这些变化与心肌损伤和功能障碍相关;对比DCM组,3个治疗组小鼠的心肌纤维排列更加整齐,炎细胞浸润减少。如图3(b)所示,与对照组比较,DCM组小鼠的心脏切片显示出增强的蓝色染色区域,表明其胶原蛋白的沉积增加;与DCM组比较,3个治疗组小鼠心脏切片中的蓝色染色区域减少,表明其胶原蛋白沉积减少,心肌纤维化程度减轻。特别是,PFTJ与HIIT联合治疗组

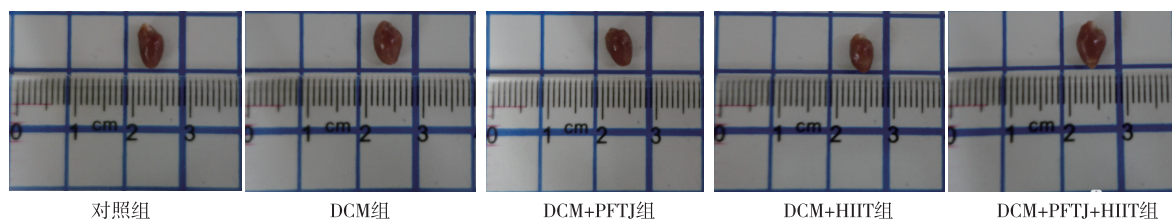


图2 各组小鼠的心脏图

Figure 2 Heart images of mice from each group (n=10)

表 4 各组小鼠 LDH、CK 和肌钙蛋白 I 含量变化<sup>†</sup>

Table 4 The content of LDH, CK and troponin I were changed in each group (n=10)

组别	LDH/(U·L <sup>-1</sup> )	CK/(U·L <sup>-1</sup> )	肌钙蛋白 I/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照组	451.61±18.21	631.28±15.35	223.28±14.74
DCM 组	851.24±16.13 <sup>##</sup>	1 022.73±18.54 <sup>##</sup>	627.47±19.32 <sup>##</sup>
DCM+PFTJ 组	1 081.62±23.16 <sup>*</sup>	1 181.55±27.37 <sup>*</sup>	575.62±18.79 <sup>*</sup>
DCM+HIIT 组	994.81±29.12 <sup>*</sup>	1 182.73±22.25 <sup>*</sup>	785.67±19.71 <sup>*</sup>
DCM+PFTJ+HIIT 组	653.58±29.15 <sup>*</sup>	863.32±20.51 <sup>*</sup>	524.97±16.26 <sup>*</sup>

† 与对照组比较,## P<0.01;与 DCM 组比较,\* P<0.05。

在 HE 和 Masson 染色中显示出更加显著的改善效果,包括心肌结构的修复和纤维化程度的降低,表明联合治疗可能通过协同作用发挥了更强的心脏保护效果。

### 2.6 PFTJ 和 HIIT 对 DCM 小鼠心肌组织 NLRP3 炎症小体相关蛋白的影响

如图 4 所示,与对照组相比,DCM 组小鼠的 NLRP3 炎症体和 Cleaved caspase-1 的水平显著升高,这种增加可能与心肌损伤和炎症反应的加剧有关,表明心肌组织经历了

较为严重的炎症过程;与 DCM 组相比,3 个治疗组小鼠心脏组织的 NLRP3 和 Cleaved caspase-1 的水平显著降低。这一结果表明,治疗措施可能有效地减轻了心肌的炎症损伤,通过抑制 NLRP3 炎症体的激活和 caspase-1 的切割激活,从而减少了 IL-1 $\beta$  等炎症细胞因子的产生。在 3 个治疗组中,特别是 PFTJ 与 HIIT 联合治疗组小鼠的 NLRP3 和 Cleaved caspase-1 水平降低最为显著。提示 PFTJ 和 HIIT 可能通过抑制 NLRP3 炎症体的激活来保护心脏。

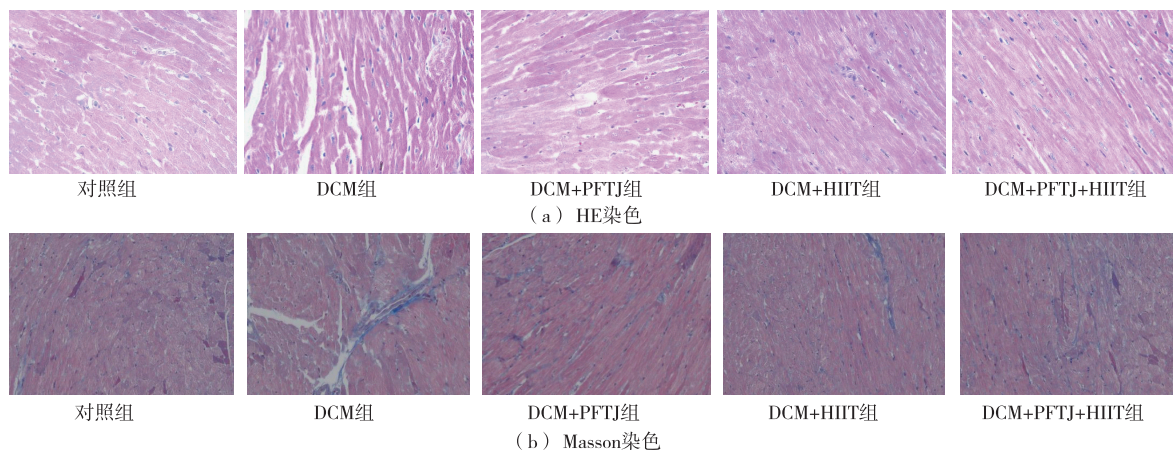
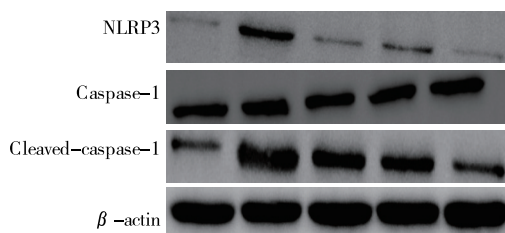


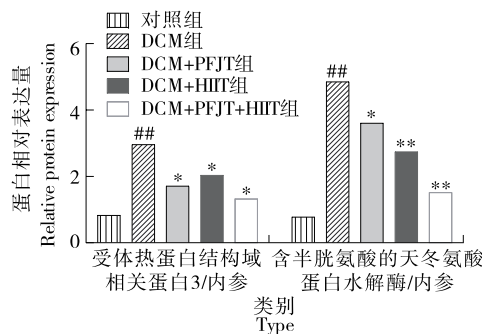
图 3 镜下观察各组小鼠心脏组织形态

Figure 3 The morphology of heart tissue was observed under microscope (400 $\times$ )



从左至右分别为对照组、DCM 组、DCM+PFJT 组、DCM+HIIT 组和 DCM+PFJT+HIIT 组

(a) 心脏组织的相关蛋白条带图



(b) 蛋白表达统计图

与对照组比较,## P<0.01;与 DCM 组比较,\* P<0.05,\*\* P<0.01

图 4 各组小鼠心肌组织中 NLRP3 炎症小体相关蛋白水平的变化

Figure 4 Changes of NLRP3 inflammasome related protein levels in myocardial tissue of mice in each group (n=10)

### 3 结论

益生菌发酵番茄汁和高强度间歇训练的联合应用是一种有效的糖尿病心肌病小鼠模型的非药物治疗手段,能够显著改善心脏结构和功能。这种联合治疗的可能机制包括减轻心肌损伤、抑制炎症反应和改善心肌能量代谢。这些结果与先前的研究<sup>[18-19]</sup>一致,表明运动训练和益生菌干预可以对心肌结构产生积极影响。通过结合益生菌干预、运动训练以及传统药物治疗,可以为糖尿病心肌病患者提供更为个性化和全面的治疗方案,以改善其生活质量并减少心血管事件的风险。今后的研究可以进一步探究益生菌发酵番茄汁和高强度间歇训练联合应用对糖尿病心肌病的具体分子机制,包括它们如何影响心肌细胞的代谢途径、信号传导以及基因表达。也开展长期临床研究,评估这种联合治疗手段对DCM患者心脏结构和功能的持续改善效果,以及对心血管事件风险的长期影响。还可以研究不同剂量的益生菌和不同强度及频率的高强度间歇训练对糖尿病心肌病者的影响,以确定最佳的治疗方案。

#### 参考文献

- [1] PENG C, ZHANG Y X, LANG X Y, et al. Role of mitochondrial metabolic disorder and immune infiltration in diabetic cardiomyopathy: new insights from bioinformatics analysis[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 66-72.
- [2] ZHAO X D, LIU S W, WANG X, et al. Diabetic cardiomyopathy: clinical phenotype and practice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1032268.
- [3] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44: S125-S150.
- [4] NAKAMURA K, MIYOSHI T, YOSHIDA M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3 587-3 595.
- [5] HAN S F, LI Y Z, SONG R J, et al. Effect of probiotics supplementation on heart rate: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 829703.
- [6] WEI B L, PENG Z, ZHENG W D, et al. Probiotic-fermented tomato alleviates high-fat diet-induced obesity in mice: insights from microbiome and metabolomics[J]. *Food Chem*, 2024, 436: 137719.
- [7] CÁMARA M, FERNÁNDEZ-RUIZ V, SÁNCHEZ-MATA M C, et al. Scientific evidence of the beneficial effects of tomato products on cardiovascular disease and platelet aggregation[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 849841.
- [8] DEKA P, PATHAK D, KLOMPSTRA L, et al. High-intensity interval and resistance training improve health outcomes in older adults with coronary disease[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2022, 23(1): 60-65.
- [9] MARQUES NETO S R, CASTIGLIONE R C, DA SILVA T C B, et al. Effects of high intensity interval training on neuro-cardiovascular dynamic changes and mitochondrial dysfunction induced by high-fat diet in rats[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240060.
- [10] HAYDEN M R. A closer look at the perivascular unit in the development of enlarged perivascular spaces in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(1): 96-107.
- [11] JORDÃO M T, CERONI A, MICHELINI L C. Perfusion of brain preautonomic areas in hypertension: compensatory absence of capillary rarefaction and protective effects of exercise training[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 773415.
- [12] ENRÍQUEZ-SCHMIDT J, MAUTNER M C, KALAZICH R M, et al. Moderate-intensity constant or high-intensity interval training? Metabolic effects on candidates to undergo bariatric surgery[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2024, 34(7): 1 681-1 691.
- [13] 韩紫薇, 赵斗, 马自强, 等. 益生菌发酵番茄汁对酒精中毒小鼠的解酒护肝作用[J]. *现代食品科技*, 2024, 40(7): 35-43.  
HAN Z W, ZHAO D, MA Z Q, et al. Effects of probiotic fermented tomato juice on antialcoholism and liver protection in alcohol-intoxicated mice[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2024, 40(7): 35-43.
- [14] AL-MOHAMMADI A R, IBRAHIM R A, MOUSTAFA A H, et al. Chemical constitution and antimicrobial activity of kefir fermented beverage[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2 635-2 648.
- [15] SADEGHI S, DELPHAN M, SHAMS M, et al. The high-intensity interval training (HIIT) and curcumin supplementation can positively regulate the autophagy pathway in myocardial cells of STZ-induced diabetic rats[J]. *BMC Res Notes*, 2023, 16(1): 21-29.
- [16] 张梦宇, 于万德. 秋葵总黄酮通过抑制炎症反应对糖尿病小鼠的心脏保护作用[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(4): 359-366.  
ZHANG M Y, YU W D. Flavonoids derived from *abelmoschus esculentus* attenuates diabetic cardiomyopathy in rats via inhibition of inflammation[J]. *Journal of Medical Graduate Studies*, 2022, 35(4): 359-366.
- [17] COATES A M, JOYNER M J, LITTLE J P, et al. A perspective on high-intensity interval training for performance and health [J]. *Sports Med*, 2023, 53: 85-96.
- [18] SU X Y, HE J P, CUI J M, et al. The effects of aerobic exercise combined with resistance training on inflammatory factors and heart rate variability in middle-aged and elderly women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2022, 27(6): e12996.
- [19] DINU L D, GATEA F, ROAMING I F, et al. The modulation effect of a fermented bee pollen postbiotic on cardiovascular microbiota and therapeutic perspectives[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2 712-2 721.