

力竭运动对心肌组织结构及功能影响的研究进展

公雪¹ 综述 李晓燕² 审校

(1. 泰山医学院研究生院, 山东 泰安 271016; 2. 济南军区总医院, 山东 济南 250031)

【摘要】 目前大量研究显示力竭运动可对机体心肌组织结构及功能造成损害, 导致心肌组织结构紊乱, 并可进一步造成心脏传导系统异常及收缩功能障碍等多种损伤, 许多分子机制, 如氧化应激、细胞凋亡、钙超载、能量代谢障碍、细胞因子分泌紊乱等, 在上述损伤中扮演着重要角色, 通过对这些损伤机制的深入研究, 可进一步找到保护运动性心肌损伤的方法。

【关键词】 力竭运动; 心肌损伤; 氧化应激; 能量代谢; 心律失常; 保护机制

【中图分类号】 R54

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.028

Research Progress of Effect of Exhaustive Exercise on Structure and Function of Cardiac Muscle

GONG Xue¹, LI Xiaoyan²

(1. Taishan Medical University, Taian 271016, Shandong, China; 2. General Hospital of Jinan Military Area, Jinan 250031, Shandong, China)

【Abstract】 At present, a large number of studies show that exhaustive exercise on the myocardial tissue structure and function of the body causes damage. This results in myocardial tissue structure disorder, and causes further injury of cardiac conduction system abnormalities and systolic dysfunction and other damages. Many molecular mechanisms are also damaged, such as oxidative stress, apoptosis, calcium overload and energy metabolism disorder and cytokine secretion disorders and they play an important role in the injury. In-depth study on the damaged mechanism can further help to find a way to protect the exercise-induced myocardial injury.

【Key words】 Exhaustive exercise; Myocardial damage; Oxidative stress; Energy metabolism; Arrhythmia; Protection mechanism

随着中国体育事业的迅速发展, 以及强军计划的逐步落实, 对运动性损伤机制的探讨及运动性损伤保护机制的研究也在不断深入。另外大强度的体育及军事训练, 使运动性猝死事件频频发生, 这也迫切需要对运动性损伤更加深入的研究。大量研究显示, 力竭运动造成心肌组织结构及功能损伤的机制基础是氧化应激、细胞凋亡、Ca²⁺ 超载及能量代谢障碍等。现主要对力竭运动对机体心肌组织结构及功能造成损伤的主要机制、形式及保护措施的研究现状做一综述。

1 基础损伤机制

1.1 氧化应激

氧化应激是细胞在遭受多种内源性或外源性应

激刺激时, 内源性抗氧化系统与氧化系统之间的平衡被打破, 氧自由基的产生超过其清除能力, 致使细胞氧化损伤。“氧自由基”是具有较活泼化学性质的含氧自由基及其衍生物, 目前研究发现, 氧自由基的产生主要有线粒体电子传递链、黄嘌呤氧化酶和中性粒细胞三条途径, 其中线粒体电子传递链是活性氧产生的重要来源。

大量动物实验已证实, 力竭运动对心肌组织的损伤可表现为氧化应激损伤。有研究^[1]将相当于大鼠体重 5% 的重物系在大鼠尾部, 让大鼠做负重游泳训练 3 h, 以建立大鼠过度运动模型, 然后留取大鼠心肌组织, 结果检测到疲劳运动后大鼠心肌组织中活性氧产生过剩, 氧化系统与抗氧化系统失衡。

基金项目: 2014 军队重大课题基金资助项目 (AWS13C008)

作者简介: 公雪 (1989—), 在读硕士, 主要从事心血管常见病研究。Email: gongxue0520@163.com

通信作者: 李晓燕 (1955—), 主任医师, 硕士, 主要从事心血管常见病研究。Email: Lixiaoyan902006@126.com

氧自由基可攻击细胞膜结构生成脂质过氧化物,造成膜损伤诱发细胞凋亡。另外,脂质过氧化物还可刺激细胞外 Ca^{2+} 进入胞内,导致线粒体或肌质网内存储的 Ca^{2+} 释放,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度升高,胞内 Ca^{2+} 增加激活细胞凋亡的信号传导途径,促进细胞凋亡。氧自由基还可以通过反馈调节上调线粒体内膜上解耦联蛋白 2(UCP2)的表达,使心肌细胞能量代谢异常,导致心肌损伤^[2]。

1.2 细胞凋亡

细胞凋亡是在一定的生理或病理条件下,启动细胞内特定的凋亡程序,激活内源性 DNA 内切酶,使细胞裂解,最后被其他细胞吞噬的细胞自然死亡过程。细胞凋亡与细胞发育、分化、增殖一样,都是细胞生命活动的重要过程。细胞凋亡过程复杂,受多种凋亡相关基因的调控,其中 Bcl-2 家族尤为重要。抑凋亡蛋白 Bcl-2 是从小鼠的 B 细胞淋巴瘤中分离出的原癌基因,并以脂质链锚定在细胞线粒体、内质网及细胞核上,可抑制线粒体外膜通透转运孔道复合体的开放,减少凋亡相关因子的释放,从而阻断凋亡过程^[3];而促凋亡蛋白 Bax 作为 Bcl-2 的同源体可抑制后者表达且抑制其作用,可增强内质网钙库的加载,使钙作为凋亡信号充分暴露,进而促进凋亡^[4]。

力竭运动会造成促凋亡基因表达上调,同时造成抑凋亡基因表达下调。已有研究检测力竭运动后心肌凋亡基因表达谱的变化,发现心肌促凋亡基因 Bok、转录因子 Nfkb α 表达显著上调,加速运动性心肌细胞凋亡的发生。最近研究也发现一次力竭运动后大鼠心肌 Bax、Bcl-2 基因表达发生改变,Bax 表达升高,Bcl-2 表达降低,同时 Bax/Bcl-2 比值升高,这种促凋亡基因表达上调、抑凋亡基因表达下调的结果说明了力竭运动可促使细胞凋亡的发生,TUNEL 检测也证实力竭运动后大鼠心肌细胞凋亡比例升高^[1]。

细胞凋亡可能是各种运动性损伤机制导致心肌细胞损伤并死亡的共同通路。氧化应激可能通过改变细胞通透性造成细胞损伤,间接促进细胞凋亡,同时也能直接促使凋亡基因的过度表达,最终导致细胞凋亡。

1.3 钙超载

心肌细胞中适度的 Ca^{2+} 对维持心肌细胞的正常生理功能至关重要,而细胞浆中 Ca^{2+} 浓度的调节主要依靠线粒体 Ca^{2+} 的正常转运。

大鼠力竭运动时,自由基生成增多,线粒体通道蛋白巯基发生氧化并出现交联,同时谷胱甘肽含量显著降低,多种因素共同作用导致了线粒体渗透性转运通道(MPTP)的打开。MPTP 是横跨在线粒体内外膜

之间的一种非选择性通道,其打开可使线粒体中的 Ca^{2+} 大量释放,导致细胞浆中 Ca^{2+} 浓度升高^[5-6],高浓度细胞 Ca^{2+} 会增加磷脂酶 A2 的活性,导致细胞膜磷脂广泛降解,膜磷脂降解产生的溶血磷脂、白细胞三烯、前列腺素等又可促进细胞膜结构进一步降解,从而加速 Ca^{2+} 外流。另外,细胞中钙浓度升高后,也可反过来促进 MPTP 的打开,加剧细胞内 Ca^{2+} 的积聚,导致钙超载。

钙超载对细胞的损害主要表现为:激活钙依赖性核酸内切酶,降解 DNA 链;激活谷氨酰胺转移酶,催化细胞内肽链间的转移,在肽链间形成共价键,使细胞骨架蛋白分子间发生广泛交联,有利于凋亡小体形成;激活核转录因子,加速细胞凋亡相关基因的转录^[7]; Ca^{2+} 在 ATP 的配合下使 DNA 链舒展,暴露出核小体之间连接区内的酶切位点,有利于核酸内切酶切割 DNA。

1.4 能量代谢障碍

心肌缺血缺氧时,能量代谢障碍是造成心肌损伤的主要因素。ATP 作为直接供给心肌能量的重要高能磷酸化合物,主要在线粒体中合成。有研究^[8]检测游泳力竭运动后大鼠肌肉能量代谢,发现力竭运动后 ATP 含量明显下降。ATP 明显下降可进一步引起一系列代谢的异常和紊乱,如可使细胞膜 Ca^{2+} -ATP 酶活力及肌质网钙摄取能力下降,使 Ca^{2+} 内流增加,并激活膜磷脂酶,产生氧自由基。另外依赖 ATP 的细胞膜泵活性降低,膜电位发生改变,导致心电图 ST 段改变,ATP 缺乏还会导致缺血区同非缺血区形成代谢梯度,成为引发恶性心律失常的主要因素之一。

线粒体是能量产生的主要场所,所以线粒体功能改变在心肌能量代谢障碍中扮演重要角色。线粒体通过三羧酸循环氧化分解底物,产生少量 ATP,同时产生大量的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸(FADH₂),两者可携带电子依次经线粒体内膜上的复合物氧化生成二氧化碳和水,在此过程中,质子逆浓度差从线粒体基质侧泵入到线粒体膜间隙中,使内膜两侧形成跨膜电位差,驱使 ADP 在 ATP 合成酶的作用下磷酸化生成大量 ATP,为机体生命活动提供直接的能量来源,线粒体氧化代谢过程及呼吸链电子传递过程中任何一个环节出现差错便会影响到线粒体 ATP 的产生。有关力竭运动后心肌细胞线粒体电子传递链复合体的研究发现,无论何种强度的运动都会对电子传递链中的复合体功能造成影响。研究还进一步发现,大强度与中等强度运动对线粒体电子传递链的影响有差异,大强度运动主要影响 FADH₂ 电子传递链复合体的活性;而

中等强度运动主要影响 NADH 电子传递链复合体的活性。

大量研究显示,力竭运动时出现心肌能量代谢障碍,可能与一种解耦联蛋白的高表达有关。其中 UCP2 是解耦联蛋白家族的一员,位于线粒体内膜上,可增加线粒体内膜对质子的通透性,降低线粒体内膜两侧的质子浓度差,使呼吸作用中的氧化与磷酸化作用解耦联,使能量以热能形式释放,造成能量代谢障碍。UCP2 的高表达虽然可能导致心肌能量代谢障碍;但有研究显示,UCP2 能限制自由基的产生,是机体遭受氧化应激损伤后代偿性的保护反应^[9-10]。

2 力竭运动与心肌组织结构改变

运动引起的缺氧缺血对心肌细胞结构的改变与临床缺血-再灌注损伤相似,但临床病理性缺血时机体通常处于静息状态,而运动时由于血流动力学性质改变和高后负荷致心肌强烈收缩的力学因素,使心肌肌原细胞结构改变十分明显。

研究观察力竭运动后大鼠心肌组织结构的改变,发现一次力竭运动后心肌组织苏木精-伊红染色示心肌细胞结构不清晰、着色不均匀、细胞边界模糊不清,并有局限性间质水肿等改变,心肌组织出现不同程度的嗜伊红染区,反复力竭运动各组除上述表现外,还可见心肌细胞肥大,部分心肌细胞有脂肪变性形成的空泡,肌细胞间隙增大,间质内可见大量红细胞渗出,心肌细胞除水肿外还有大片典型的玻璃样变性区。以上组织结构改变证明了不论是一次力竭运动还是反复力竭运动,都会造成心肌损伤,反复力竭运动较一次力竭运动对心肌组织结构的损伤更明显。

心肌蛋白质是心脏结构和功能的基础,力竭运动后心肌蛋白质组表达发生明显变化,导致心肌组织结构及功能发生改变。研究表明,运动引起心肌肥大发生时心肌细胞 α -肌球蛋白重链增加,而 β -肌球蛋白重链减少,属“生理性心脏重塑”。而多数“病理性心脏重塑”导致肌球蛋白重链异形体从含 ATPase 活性高的 α -肌球蛋白重链向含 ATPase 活性低的 β -肌球蛋白转变,导致最大收缩速率下降,心肌从功率高、耗能多的做功方式转变为功率低、耗能少的做功方式。另外研究通过蛋白组学技术发现递增运动负荷训练后大鼠心室肌 α -肌球蛋白重链和原肌球蛋白 1 的表达减少,这可能是由于力竭运动后心肌细胞结构破坏,细胞内蛋白水解酶外溢,导致心肌收缩蛋白的水解。

力竭运动能造成心肌形态结构的改变,与心脏胶原纤维结构的改变关系密切。大鼠心肌间质中广泛分布着胶原,主要以粗细两种纤维形式存在。大量的粗胶原纤维(Ⅲ型)主要走行于心肌细胞之间,细胶原

纤维(Ⅰ型)则以粗胶原纤维为支架编织成网,将心肌细胞固定于其间。疲劳运动可造成Ⅰ、Ⅲ型胶原纤维形态结构紊乱,其具体机制可能与力竭运动可造成细胞炎性因子与基质金属蛋白酶(MMPs)的变化有关,MMPs 的增加可改变心脏房室结Ⅰ、Ⅲ型胶原纤维形态结构和量的变化,其中已证实,MMP-9 激活后可参与心肌组织和骨骼肌组织的重构,且发现在力竭运动后其活性在心肌组织中增强^[11]。

力竭运动时,心肌能量代谢的底物发生转变,脂肪酸氧化能力下降而葡萄糖酵解增强,这种转变将促使心肌重塑及心律失常的发生。心肌脂肪酸利用减少,会导致心肌组织脂质堆积,这可能是运动后心脏发生结构和功能改变的原因之一。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 是心肌脂质和能量代谢的重要调控转录因子,调控出生后心肌线粒体编码脂肪酸 β 氧化酶的大部分核基因,因此 PPAR α 表达的改变可影响细胞内脂肪酸 β 氧化的强度。力竭运动时,心肌缺血、缺氧,脂肪酸氧化减少,糖氧化增加,以减少心肌氧耗,增强心肌对缺血和缺氧的耐受性,这种能量代谢转换可能具有一定的心肌保护作用。一旦心肌灌注恢复,PPAR α 表达未及时恢复,虽然氧供应充足;但脂肪酸氧化未能增加,心肌能量供应相对不足,对缺血-再灌注的心肌恢复不利。而继发于 PPAR α 失活引起的脂肪酸 β 氧化能力慢性减少会最终导致心肌“能量饥渴”,就会发生病理性心室重构和心力衰竭。有研究显示反复超负荷力竭运动后,心肌表达紊乱,导致心肌能量代谢产生障碍,发生病理性心室重构。也有研究发现腺苷酸活化蛋白激酶,一种在真核生物细胞中广泛存在的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可通过激活 PPAR α 改变机体对葡萄糖和脂肪酸的摄取及代谢,加速脂肪酸氧化下降,抑制葡萄糖代谢,抑制心室肥厚^[12],这更证实了 PPAR α 及心肌能量代谢底物的改变在心肌组织重构中的重要作用。

3 力竭运动与心脏传导系统

运动性猝死多由于运动性心律失常的发生,心脏的电活动由心脏传导系统控制。心脏传导系统由窦房结、房室束、房室结、希式束、左右束支及普肯耶纤维组成,其特殊的组织结构和细胞特性决定心脏传导系统中的心肌细胞具有不同于普通心肌细胞的心电起搏和传导功能,是心脏心电活动产生、控制中心和冲动传导的重要部位。

KCNQ 基因是一种钾离子通道蛋白的编码基因,这种钾离子通道是电压门控钾离子通道的重要分支。目前,KCNQ 基因被划分为 KCNQ1 ~ KCNQ5 等 5 种亚

型,其中 KCNQ1 是心肌细胞膜上一种重要的离子通道,在心肌细胞的电生理活动中发挥重要作用^[13-14]。力竭运动会改变 KCNQ1 的表达,有研究探讨力竭运动后不同时相心脏窦房结、房室结和普肯耶纤维离子通道相关因子 KCNQ1 基因和蛋白水平的表达特点,发现不同力竭运动后,心脏传导系统细胞膜离子通道因子 KCNQ1 在 mRNA 和蛋白水平上分别在不同时相异常高表达,导致细胞膜钾离子通道的激活与失活波动改变^[15],改变动作电位时程,构成运动性心律失常发生的病理基础。

力竭运动不仅可影响心脏传导系统离子通道的改变,还能导致传导系统功能蛋白表达及分布的改变。其中连接蛋白(connexin, Cx)是心肌缝隙连接的重要构成单位,是介导心肌细胞间信息和能量物质交换的重要功能蛋白。在心脏传导系统中,窦房结、房室结、希氏束和普肯耶纤维的缝隙连接中大量存在 Cx40、Cx43 和 Cx45。研究发现 Cx40 缺陷小鼠 P 波增宽, PQ 间期延长,房内传导延迟 30%,在房室结出现 I 度房室传导阻滞,部分出现 QRS 波增宽的束支阻滞,同时心房发生自发性快速心律失常的概率明显增加。已有研究证实, Cx 表达降低及分布不均匀可导致心律失常的发生^[16]。一次力竭运动和反复力竭运动可导致心脏窦房结、房室交界区组织结构缺血缺氧性改变和连接蛋白表达减少、分布模式改变等缝隙连接结构功能异常的改变,上述改变可能是急性高强度运动后心律失常与心肌微损伤发生的重要机制^[17]。

力竭运动还可导致房室结糖原、乳酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、单胺氧化酶及乙酰胆碱脂酶等物质含量的变化。这些变化说明一次力竭运动后房室结糖原大量消耗,有氧代谢的能力下降,而无氧代谢的能力上升,同时房室结交感神经和胆碱能神经的兴奋性均减弱,这种改变可能是造成房室结功能减弱,发生运动性心律失常的重要影响因素。而对于反复力竭运动,窦房结细胞受多种因素影响,累积损伤程度更重。

4 保护机制

4.1 运动模式对心肌的保护作用

虽然大强度的力竭运动可造成明显的心肌损害,但规律的有氧运动却对心肌起到保护作用。大量研究显示适度的运动可对心肌的结构及功能起到保护作用。长期规律的有氧运动后线粒体产生适应性变化,从而起到保护机体免受过多活性氧损害的作用。大量研究检测了大鼠运动后线粒体呼吸链复合体酶的活性,发现有氧运动在中长期耐力运动中可有效提高大鼠体内呼吸链复合体酶的活性,提高机体的能量供给效率,从而对机体起到保护作用。

降钙素基因相关肽(CGRP)是一种非肾上腺素能和非胆碱能神经纤维分泌的多肽物质。CGRP 能神经纤维广泛分布于心血管系统,对心血管功能具有重要的调节作用。目前学者们普遍认为,中等强度的运动训练能引起血浆和心肌中 CGRP 产生和分泌水平的升高,对心肌收缩力的增强及冠状动脉循环的改善起到重要的调节作用,超负荷的运动训练使 CGRP 消耗过多,导致机体心血管内分泌功能失调^[18-19]。

还有研究显示规律运动可减轻冠状动脉疾病中缺血-再灌注对心肌的损害。心肌梗死中梗死相关血管开通后,会出现更严重的心肌损伤,称之为缺血-再灌注损伤。近年研究发现细胞凋亡是心肌缺血-再灌注损伤中的重要环节。有流行病学调查显示,规律运动可明显减少心肌缺血-再灌注损伤导致的病死率。对于规律运动可抵抗缺血-再灌注损伤的具体机制,有研究发现这可能与规律运动可使冠状动脉和心脏小动脉的直径增加,并增加心脏小动脉对一氧化氮和 Ca^{2+} 的反应性^[20]有关。另外规律运动还可能通过增强心肌细胞线粒体的抗氧化能力来抵抗氧自由基对心肌的损害,从而减轻缺血-再灌注的损伤^[21]。

根据动物实验获得的数据,合理的运动方式应为坚持每周 3 d 以上的每天 30 ~ 60 min 的运动训练,并且强度超过 50% 最大摄氧量。另外,必须一直坚持运动训练,因为运动终止,运动对心肌的保护作用也会随即终止。

4.2 运动预适应对心肌的保护作用

反复短暂的大强度运动使心肌对随后的损伤耐受性增强的现象,称为运动预适应(EP)。EP 可明显降低大强度力竭运动时血清心肌损伤标志物心肌肌钙蛋白 I 和 N 端脑钠肽激素原的浓度,使心肌缺血缺氧和超微结构改变减轻^[22]。EP 对力竭运动心肌的保护作用分为两个时相,早期保护效应时相和晚期保护效应时相,研究发现 EP 在早期保护时相具有明显的心肌保护效应,在晚期保护时相可明显提高大鼠的力竭运动能力。

大量研究对 EP 对力竭运动大鼠心肌保护效应中蛋白激酶 C(PKC)的作用进行了探讨。PKC 是 G 蛋白耦联受体系统中的效应物,是一种广泛存在于细胞内的多功能丝氨酸/苏氨酸激酶。某些 PKC 的亚型在心肌缺血缺氧时可促进 ATP 依赖性钾离子通道的开放和表达,对心肌起到保护作用。研究发现 EP 可抑制 δPKC 的过度表达,并促使 $\text{p-}\delta\text{PKC}^{\text{Thr507}}$ 向闰盘和细胞核等处转位,这可能是 EP 早期保护效应中细胞信号转导机制的关键环节。另外 EP 早期保护时相力竭

运动后 HSP70 的 mRNA 表达水平显著下降,说明 EP 能提高心肌的应激适应能力。EP 晚期保护时相 δ PKC 和 HSP70 的表达均明显升高,提示两者相互调节并一同参与了 EP 晚期心肌保护效应^[23]。

国内外学者研究发现蛋白酪氨酸激酶 2 (JAK2) 也参与了 EP 对心肌的保护效应。JAK/STAT 信号通路是细胞内一条重要的信号传导通路,研究表明许多细胞因子[干扰素、白介素(IL)-2、IL-4、IL-6、睫状神经营养因子等]和生长因子(表皮生长因子、血小板衍化生长因子、集落刺激因子等)都利用该信号传导途径诱导细胞的增殖、分化或凋亡。国外研究发现运动训练后,可使 JAK2 蛋白磷酸化增加,并可降低血清中游离脂肪酸浓度,说明运动训练可通过激活 JAK2 信号通路,加强脂肪酸氧化,保证能量供应^[24]。另外有研究观察了 EP 后心脏 JAK2 mRNA 和蛋白表达水平的变化,发现与直接力竭运动组相比,EP 组心脏 JAK2 mRNA 和蛋白表达水平均升高,这也说明 EP 可能通过激活 JAK/STAT 信号通路,对心脏发挥保护作用。

在 EP 对力竭运动心肌的晚期保护效应中,缝隙连接蛋白 Cx43 的 mRNA 和蛋白表达水平也会升高, Cx43 表达水平升高可加强心肌细胞间的信号传导,对维持心肌细胞的正常生理功能和抗心律失常有重要作用,EP 可通过上调 Cx43 的表达在力竭运动所致心肌损害的晚期保护效应中发挥重要作用^[25]。

4.3 外源性干预物质对心肌的保护作用

一些外源性的心肌保护因子也可抑制力竭运动对心肌组织结构和功能的损害。辅酶 Q (CoQ) 位于线粒体内膜上,是一个和蛋白质结合不紧密的辅酶。氧化呼吸链中的限速步骤是电子在细胞色素 B 到 C1 之间传递,CoQ 作为底物可能与限速步骤有关。有研究通过补充 CoQ₁₀,观察力竭运动对骨骼肌线粒体呼吸链酶复合体 I、II 和 III 活性影响,发现补充 CoQ₁₀ + 有氧训练组大鼠跑台运动至力竭的时间显著延长,单纯补充 CoQ₁₀ 并不能有效提高大鼠运动至力竭的时间,外源性补充 CoQ₁₀ 可提高力竭运动后即刻骨骼肌线粒体呼吸链功能。另外国外研究发现补充 CoQ₁₀ 可抑制细胞脂质过氧化,并可防止细胞 DNA 的损伤^[26]。

肉毒碱简称肉碱,又称卡尼丁,有 L 型和 D 型之分,其中 L-肉碱具有生物活性,D 型是其竞争者。肉碱是线粒体膜上转运活化的长链脂肪酸穿过细胞内膜,进入 β 氧化酶活跃的线粒体基质的唯一载体,是脂肪酸 β 氧化的限速酶,在能量代谢调节中起重要作用。肉碱具有提高心肌线粒体呼吸酶活性及保护线粒体膜结构完整性的作用,提高线粒体能量产生速

率,减轻力竭运动所致心肌细胞能量代谢障碍。有研究发现外源性补充 L-肉碱可显著提高线粒体氧化呼吸链复合体 I ~ IV 活性,提高线粒体氧化呼吸功能,并能显著提高超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛浓度,起到抗氧化应激的作用,对力竭运动后心肌起到保护作用^[27]。

红景天苷是植物红景天的主要有效药性成分,可通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路发挥对急性力竭大鼠心肌的保护作用。MAPK 作为细胞内信号传递网络途径之一,参与细胞的生长、发育、分裂、分化、转化、死亡以及细胞间协调等多种细胞活动。研究发现红景天苷对急性力竭运动受损心脏的保护作用可能与清除氧自由基,减轻膜脂质过氧化损伤,并通过影响 MAPK 信号转导通路中相关 ERK、p38 磷酸化水平,延缓或减轻应激刺激诱导的细胞凋亡等机制有关。

曲美他嗪 (TMZ) 是临床常用的抗心肌缺血药物,主要作用机制是选择性抑制心肌细胞内线粒体 β 氧化中长链 32 酮酰辅酶 A 硫解酶的作用,将氧化代谢底物由脂肪酸转向葡萄糖,利用有限的氧产生更多的 ATP,提高心肌收缩功能,减少乳酸性酸中毒和钙超载,并增加磷脂的合成以保护心肌细胞,从而改善心功能。有研究发现在心肌缺血-再灌注损伤中, TMZ 可使 Bcl-2 表达显著上调,凋亡蛋白 caspase-3 表达降低,说明 TMZ 对大鼠心肌缺血-再灌注损伤后细胞凋亡有抑制作用^[28]。另外研究发现 TMZ 还可减轻心肌缺血-再灌注后氧化应激的损伤,并且 TMZ 还可减少心肌损伤中 MPTP 的打开,阻止细胞渗透性的改变及钙超载的发生^[29],对运动后心肌具有保护作用。

另外也有研究发现从罗汉果中提取的罗汉果黄酮在力竭运动时,可使 PPAR α 表达上调,促进脂肪酸 β 氧化,提高心肌能量产生速率。沙棘叶提取物也可通过抑制力竭运动后的氧化应激对运动后心肌损害起到保护作用^[30]。

5 结论

针对力竭运动所致心肌组织结构及功能损伤的研究在不断深入,已有多种损伤机制被证实,这些损伤机制可通过多种途径及相互作用共同在运动性心肌损伤中扮演重要角色,在宏观上进一步造成了心肌组织结构的改变,心脏传导系统功能的异常,以及心脏收缩功能的减弱;但对于其中具体触发机制,以及各损伤机制间的相互作用过程仍需进一步深入的探讨。

[参考文献]

[1] Oláh A, Németh BT, Mátyás C, et al. Cardiac effects of acute exhaustive exercise

- in a rat model[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 3(182):258-266.
- [2] Zhang J, Ibrahim MM, Gong DZ, et al. UCP2 protects against amyloid beta toxicity and oxidative stress in primary neuronal culture[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 8(74):211-214.
 - [3] Karch J, Kanisicak O, Brody MJ, et al. Necroptosis interfaces with MOMP and the MPTP in mediating cell death[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):520-532.
 - [4] de Giusti VC, Caldiz CI, Ennis IE, et al. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) as signaling molecules of intracellular pathways triggered by the cardiac renin-angiotensin II-aldosterone system (RAAS) [J]. *Front Physiol*, 2013, 5(4):126.
 - [5] Korotkov SM, Konovalova SA, Brailovskaya IV. Diamide accelerates opening of the Tl(+) -induced permeability transition pore in Ca(2+) -loaded rat liver mitochondria[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(1-2):360-364.
 - [6] Riojas-Hernández A, Bernal-Ramírez J, Rodríguez-Mier D, et al. Enhanced oxidative stress sensitizes the mitochondrial permeability transition pore to opening in heart from Zucker Fa/fa rats with type 2 diabetes [J]. *Life Sci*, 2015, 11(141):32-43.
 - [7] Ding Y, Xie L, Chang CQ, et al. Activation of γ -aminobutyric acid(A) receptor protects hippocampus from intense exercise-induced synapses damage and apoptosis in rats[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2015, 128(17):2330-2339.
 - [8] Sun YW, Pan SN, Chen ZA, et al. Changes in energy metabolism in the quadriceps femoris after a single bout of acute exhaustive swimming in rats; a ³¹P-magnetic resonance spectroscopy study [J]. *Chin Med J*, 2014, 127(5):937-944.
 - [9] Dando I, Fiorini C, Pozza ED, et al. UCP2 inhibition triggers ROS-dependent nuclear translocation of GAPDH and autophagic cell death in pancreatic adenocarcinoma cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1833(3):672-679.
 - [10] Wang R, MoYung KC, Zhang MH, et al. UCP2 - and non-UCP2-mediated electric current in eukaryotic cells exhibits different properties[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015, 22(24):19618-19631.
 - [11] Cabuk H, Avcı A, Durmaz H, et al. The effect of diclofenac on matrix metalloproteinase levels in the rotator cuff[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(12):1739-1744.
 - [12] Choi JK, Kim S, Hong HR, et al. Exercise training improves whole body insulin resistance via adiponectin receptor 1 [J]. *Int J Sports Med*, 2015, 11(3):258-265.
 - [13] Cui J. Voltage-dependent gating: novel insights from KCNQ1 channels[J]. *Biophys J*, 2016, 110(1):14-25.
 - [14] Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening[J]. *Eur Heart J*, 2015, 12(28):110-121.
 - [15] Imai M, Nakajima T, Kaneko Y, et al. Novel KCNQ1 splicing mutation in patients with forme fruste LQTI aggravated by hypokalemia[J]. *J Cardiol*, 2014, 64(2):121-126.
 - [16] Paul M, Wichter T, Gersch J, et al. Connexin expression patterns in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(10):1488-1495.
 - [17] Chang Y, Yu T, Yang H, et al. Exhaustive exercise-induced cardiac conduction system injury and changes of cTnT and Cx43[J]. *Int J Sports Med*, 2015, 36(1):1-8.
 - [18] Sun XJ, Pan SS. Role of calcitonin gene-related peptide in cardioprotection of short-term and long-term exercise preconditioning[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(1):53-59.
 - [19] Daneshyar S, Gharakhanlou R, Nikoob R, et al. The effect of high-fat diet and streptozotocin-induced diabetes and endurance training on plasma levels of calcitonin gene-related peptide and lactate in rats[J]. *Can J Diabetes*, 2014, 38(6):461-465.
 - [20] Heaps CL, Robles JC, Sarin V, et al. Exercise training-induced adaptations in mediators of sustained endothelium-dependent coronary artery relaxation in a porcine model of ischemic heart disease [J]. *Microcirculation*, 2014, 21(5):388-400.
 - [21] Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, et al. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2014, 29(1):27-38.
 - [22] van der Linden N, Klinkenberg LJ, Leenders M, et al. The effect of exercise training on the course of cardiac troponin T and I levels; three independent training studies[J]. *Sci Rep*, 2015, 16(5):18320-18328.
 - [23] Hao Z, Pan SS, Shen YJ, et al. Exercise preconditioning-induced late phase of cardioprotection against exhaustive exercise; possible role of protein kinase C delta[J]. *J Physiol Sci*, 2014, 64(5):333-345.
 - [24] Bustamante M, Fernández-Verdejo R, Jaimovich E, et al. Electrical stimulation induces IL-6 in skeletal muscle through extracellular ATP by activating Ca(2+) signals and an IL-6 autocrine loop [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(8):E869-E882.
 - [25] Wang K, Xu BC, Duan HY, et al. Late cardioprotection of exercise preconditioning against exhaustive exercise-induced myocardial injury by up-regulation of connexin 43 expression in rat hearts[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(8):658-663.
 - [26] Nogueira BG, Sampaio BF, Souza MI, et al. Coenzyme Q10 and α -Tocopherol Prevent the Lipid Peroxidation of Cooled Equine Semen[J]. *Reprod Domest Anim*, 2015, 50(6):1003-1010.
 - [27] Atalay Guzel N, Erikoglu Ozer G, Sezen Bircan F, et al. Effects of acute L-carnitine supplementation on nitric oxide production and oxidative stress after exhaustive exercise in young soccer players[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2015, 55(1-2):9-15.
 - [28] Chen J, Lai J, Yang L, et al. Trimetazidine prevents macrophage mediated septic myocardial dysfunction via Sirt1[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 11(13):733-742.
 - [29] Dedkova EN. Mitochondria-mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 6(59):41-54.
 - [30] Dubey S, Deep P, Singh AK. Phytochemical characterization and evaluation of anticataract potential of seabuckthorn leaf extract[J]. *Vet Ophthalmol*, 2015, 4(2):147-152.

收稿日期:2016-01-11 修回日期:2016-02-25