

# 运动性与病理性心肌肥厚对比研究进展(综述)

漆正堂<sup>1</sup>, 潘进<sup>2</sup>, 许豪文<sup>1</sup>

(1. 华东师范大学 体育与健康学院, 上海 200062; 2. 上海体育学院 研究生部, 上海 200438)

**摘要** 综合分析了分子生物学上的研究成果, 说明(1)  $Ca^{2+}$  是介导心肌细胞肥大的中心环节(2) 心肌成纤维细胞的增殖及其(自)分泌功能可能是决定肥厚心肌架构的重要因素, 从而揭示运动性心肌肥厚与高血压性心肌肥厚在心脏机能上的差异可能与心肌架构密切相关。

**关键词** 高血压 心肌肥厚 钙离子 心肌架构

中图分类号 R542.2 文献标识码 A 文章编号 1006-7116(2002)03-0041-03

## Review on comparative study between exercise-induced and pathological myocardial hypertrophy

QI Zhen-tang<sup>1</sup>, PANG Jin<sup>2</sup>, XU Hao-wen<sup>1</sup>

(1. Institute of PE and Health, East China Normal University, Shanghai 200062, China;

2. Graduate Department, Shanghai Institute of Physical Education, Shanghai 200438, China)

**Abstract**: After summarizing a lot of data from molecular biology, the following inference has arrived: (1)  $Ca^{2+}$  is the central moment in the process of myocardial hypertrophy. (2) the multiplication and secretion of myocardial fibrocyte are important factors influencing the structure of myocardial tissue, exercise-induced myocardial hypertrophy is different from pathological myocardial hypertrophy in the structure of myocardial tissue.

**Key words** hypertension; myocardial hypertrophy;  $Ca^{2+}$ ; structure of myocardial tissue

运动性心肌肥厚与高血压性心肌肥厚在心脏机能上的巨大差异, 而在宏观形态学上的无明显差异, 激发了广大研究者作深入研究的兴趣。通常认为, 高血压病引起的左室肥厚被认为是心脏病发病率和死亡率增高的主要原因, 而运动引起的左室肥厚却被认为是一种良好的适应性改变<sup>[1]</sup>。为了探讨这两种原因引起的心肌肥大是否有质的差别, 广大研究者从肥大心肌的动力学、超微结构及其形成的分子机制等不同层次上进行了对比研究。

### 1 心肌舒缩性能和心力贮备

运动性和高血压性心肌肥大在心肌舒缩性能和心力贮备上的差别是显而易见的, 也是人们探讨这一问题的起点。在20世纪以前, 运动科学还没有产生, 在医学领域里的普遍看法是: 肥大心脏是有病的。因为大心脏经常与心血管疾病有关, 心脏的体积虽然增大, 心脏泵血功能却是大大受损。直至20世纪初, 一位瑞典医学家发现长跑运动员的心脏大乎寻常, 但是心率和血压并不高, 甚至低于正常值。于是, 运动性心肥和高血压性心肥从此有了区分, 运动性心肥在静息

状态下的血压和心率显著低于高血压性心肥, 并且不再伴随心血管疾病。随着实验技术的改进, 人们在肥大心脏的机能上有了更深入的认识。李春跃等<sup>[1]</sup>用腹主动脉缩窄加盐负荷法制作高血压性心肌肥大模型, 用游泳训练法制作运动性心肌肥大模型, 研究发现, 运动组室内压上升下降的最大变化率、心肌纤维缩短速度和等容收缩期最大压力变化率与等容收缩期室内压的比值显著高于高血压组, 表明运动组心肌舒缩性能强于高血压组。在给去甲肾上腺素(NE)的状态下, 高血压组心肌的反应性显著低于运动组, 表明高血压组的心力贮备低于运动组。实际上, 运动组静息状态下的血压较低本身就是其心力贮备占优的重要基础。这一研究从心肌舒缩性能和心力贮备上证实了运动性心肌肥大是一种良性的适应性反应。

基于血流动力学实验研究, 有人对于两者机能上的差别给予了一种解释: 实验证明, 运动性肥大心脏的每搏量是增加的, 所以脉搏减缓, 而高血压性肥大心脏每搏量不变, 甚至还会因为较高的持续性后负荷而减少, 所以脉搏代偿性加快, 但这还是不一定能满足全身的供血需求, 尤其是心脏的

重量的绝对增加,这也就加剧了心肌缺血,引起功能障碍。这一解释是很具说服力的。然而,实验设备的改进,使人们有条件在超微结构和心肌肥大形成的分子机制上作进一步的探索。

## 2 超微结构

无论是何种原因引起的心肌肥大,大都表现为心肌细胞的肥大和间质成分的改变。心肌细胞肥大的实质是心肌细胞内核糖体的大量合成和细胞内的蛋白质绝对增加,形态上表现为心肌细胞体积增大<sup>[2]</sup>。

在电镜下观察,肥大心肌细胞的肌浆网都扩张, $Ca^{2+}$ 超载, T管也扩张,线粒体数目增多,体积增大,运动组增大较为显著,线粒体内嵴也增多,但高血压组中嵴排列混乱,模糊不清,细胞核出现小的溶解灶,异染色质失去正常的排列秩序,不同的是,运动组核孔变小,常染色质凝聚,高血压组核孔变大,甚至有少量染色质逃逸出核被膜,粗细肌丝都有短裂分离现象,明显水肿<sup>[2]</sup>。

总的来说,不论何种原因的肥大,在肌膜下,肌浆网、T管、线粒体、细胞核、肌丝、闰盘上都有不同程度的病理性损伤,不同的是,高血压性心肥 $Ca^{2+}$ 超载、线粒体内嵴的结构、闰盘、粗细肌丝明暗带的异常较为严重,而运动性心肥在肌膜下水肿、肌原纤维间水肿较严重。笔者认为,水肿应归因于 $Ca^{2+}$ 超载, $Ca^{2+}$ 的浓度升高引入了大量水分,同时 $Ca^{2+}$ 也被认为是影响心肌蛋白质合成、导致线粒体细胞核损伤的介导物质。由电镜下的观察结果来看,运动性心肥也存在病理性损伤,由此还不能很有说服力地解释两种心肌肥大在机能上的优劣。

## 3 心肌肥大形成的分子机制

### 3.1 $Ca^{2+}$ 是介导心肌细胞肥大的中心环节

心肌细胞肥大的本质是心肌细胞内蛋白质合成的绝对增加。在正常生长发育状态下,心肌细胞内蛋白质合成的动态平衡是由丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶C(PKC)信号转导通路调控的,该通路介导多种丝裂素刺激心肌细胞的生长和凋亡,与身体其他部位的发育相匹配,不会造成心肌细胞明显地相对肥大。但是有研究表明,在外界刺激(运动训练)或内在功能缺陷(高血压)的条件下,心肌细胞的肥大与胞内的 $Ca^{2+}$ 浓度升高有紧密的联系<sup>[4]</sup>。1998年,Molkentin<sup>[5]</sup>首次报道,钙调神经磷酸酶(CaN)受 $Ca^{2+}$ 活化后,能使胞质中的T细胞核因子(NFAT)去磷酸化转位入核,调节心肌细胞肥大基因的表达,其实质还是增加蛋白质的合成。所以,Ca-CaN通路被认为是运动性和高血压性心肌肥大的调控路径之一。

其次, $Ca^{2+}$ 也可作为核内的信号参与细胞的分裂、分化、DNA复制、基因转录等<sup>[6]</sup>。在核膜上,三磷酸肌醇与其受体(IP3-IP3R)的离合操纵核 $Ca^{2+}$ 通道,调节核钙平衡,当核外胞浆中的 $Ca^{2+}$ 浓度升高时,钙调蛋白(CaM)会抑制IP3与IP3R的结合,减弱核 $Ca^{2+}$ 的释放<sup>[7,8]</sup>,导致核 $Ca^{2+}$ 的聚集,从而调控核内的基因表达。因此,胞浆中 $Ca^{2+}$ 浓度升高对核内 $Ca^{2+}$ 的排挤作用也很有可能是运动性和高血压性心肌

肥大的调控路径之一。

在电镜下观察到肥大心肌细胞中存在严重的 $Ca^{2+}$ 超载现象,似乎也证实以上两种调控路径具有可行性。心肌细胞肌浆网不如骨骼肌细胞发达,不能贮存足够的 $Ca^{2+}$ ,其舒缩过程的进行主要依赖胞外 $Ca^{2+}$ 的摄入。无论是运动还是高血压,都存在心脏后负荷的增加,迫使心脏收缩相应加强,心肌从胞外摄取 $Ca^{2+}$ 也相应增加,这可能是肌浆网 $Ca^{2+}$ 超载的重要原因。遗憾的是,运动性和高血压性心肌肥大都有 $Ca^{2+}$ 超载现象,深入到这一层次,也只能解释心肌细胞肥大的机制,还是不能区分运动性和高血压性心肌肥大到底有何不同。

### 3.2 心肌成纤维细胞的增殖及其旁(自)分泌功能

在心肌肥大过程中,心肌细胞的肥大无疑是占主要地位,但是心脏的舒缩性能和心力储备是否仅仅取决于心肌细胞呢?研究人员在心肌细胞肥大的机制上未能很好地区分运动性和高血压性心肌肥大的异同,便开始在心肌成纤维细胞上寻求突破。实验证明,心肌成纤维细胞的增殖及其旁(自)分泌功能在心肌肥大过程中的作用也不容忽视<sup>[3]</sup>,这或许是运动性和高血压性心肌肥大机能上巨大差异关键所在。

心肌成纤维细胞的自分泌是指其自身分泌物以自身为靶细胞,调节自身的增殖和胶原合成。实验结果显示,心室成纤维细胞能分泌内皮素(ET),以ET受体为中介,增加成纤维细胞内胶原蛋白的合成<sup>[3]</sup>。心肌成纤维细胞的旁分泌是指其分泌的某些肥大因子(如ET)作用于心肌细胞,促进心肌细胞的肥大<sup>[10]</sup>。李维根等<sup>[9]</sup>研究报道,内皮素除具有强大的缩血管作用外,还是一个强大的致心肌肥大的活性因子。实验结果显示,运动性心肥心肌和血浆中的内皮素(ET)、血管紧张素II(AngII)、心钠素(ANP)增幅显著低于高血压性心肥,运动引起的上述心源性活性肽变化要平稳。事实上,CaN的活化因子除 $Ca^{2+}$ 之外,ET对它也有活化作用<sup>[11]</sup>。而某些生长因子如血管紧张素II(AngII)、去甲肾上腺素(NE)也不是直接作用于心肌细胞,而是首先刺激心肌成纤维细胞分泌ET<sup>[3]</sup>。可见,心肌成纤维细胞分泌的ET不仅作用于自身的增殖,也作用于心肌细胞的肥大。高血压引起的ET激变有可能是高血压性心肥与运动性心肥机能差异的原因。

在分子生物学领域,有关心肌肥大的研究已深入到细胞核内部,对心肌细胞肥大的分子机制有了更深层的认识,但是还不能很清楚地解释运动性和高血压性心肌肥大的形成在分子水平上的差异。在运动学领域,有关两者的对比研究还停留在相关心源性活性肽(ET、AngII、ANP)及其mRNA的转录水平上,研究结果表明,运动引起的心源性活性肽的变化幅度小于高血压引起的。综合上述研究成果说明,运动性心肌肥大是一种循序渐进与功能相匹配的过程,而高血压性心肌肥大是一种恶性循环:高血压——心肌肥大——ET升高——高血压,而且血压还是持续性地处于高水平,与运动引起的短时血压升高不尽相同。(下转第45页)

为了检验多媒体组合教学在运动生物化学教学中的效果,我们对实验班期末理论考试成绩进行统计,该班平均分为78.4,标准差为6.25,优秀率为11.9%,及格率达100%,据 $X-S$ 分析模型可知,学生平均水平较高,且相对集中的水平属优良状态。根据正态分布的性质,当 $X=78.4$ , $S=6.25$ 时,分数 $87.7(X \pm 1.5S)$ 分以上属优秀,在 $78.4 \sim 87.7$ 分属良好,实验班学生期末理论考试成绩优良等级的实际人数(39人)要比理论人数(29人)整整多出10人,因此,可以认为实验班学生理论课考试成绩平均水平较高于正常水平,说明在运动生物化学教学中应用多媒体组合,扩大了教学信息的传输途径,丰富学生学习活动的情景,加深了印象,方便记忆与理解,提高教学效果。

#### 参考文献:

- [1] 李克东,谢幼如.多媒体组合教学设计(第2版)[M].北京:科学出版社,1994.
- [2] 林文强.运动生物化学[M].北京:人民体育出版社,1999.
- [3] 李克东.现代教育技术与教育现代化[M].汕头:汕头大学出版社,1997.
- [4] 姜凤华.现代教育评价[M].广州:广东人民出版社,1997.
- [5] 王锐城.教育心理学[M].广州:广东人民出版社,1997.

[编辑:邓星华]

(上接第42页)

心脏作为泵血器官,它的机能也不仅仅与心肌细胞有关。由于心源性活性肽的平稳调节作用,运动性心脏心肌细胞增大、心肌成纤维细胞的增殖、间质成分的增多是协同的,因而对心脏功能有利,而高血压心脏由于心源性活性肽的激变导致三者无序的增殖,反而对心脏功能不利。心肌架构的不合理是高血压性肥大心脏在机能上日趋恶化的主要原因。这一论断得到了组织学研究的证实:高血压性心肥,心肌胶原网络重构,使心室壁变得僵硬,引发心肌舒缩功能障碍,而运动性心肥表现为心肌细胞、血管、间质成比例地增生,侧枝循环大量建立,有效地缓解了心肌肥大可能引发的心肌相对缺血,维护了心脏的泵血机能<sup>[12]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] 李春跃.运动性与病理性左室肥厚心肌力学的对比研究[J].中国运动医学杂志,2001,20(3):241-243.
- [2] 佟长青.运动性与高血压性肥大心脏心肌细胞超微结构的对比研究[J].中国运动医学杂志,2001,20(2):158-159.
- [3] 龚素珍.心室成纤维细胞条件培养液促进成纤维细胞胶原合成和增殖[J].生理学报,2001,53(1):18-22.
- [4] Hongo K. Effect of stretch on contraction and the transient ferrent ventricular muscles during hypoxia and acidosis[J]. Am J

Physiol,1995,269:690-697.

- [5] Molkentin JD. A calcineurin dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy[J]. Cell,1998,93:215-228.
- [6] 刘键.心肌肥厚大鼠心肌细胞核三磷酸肌醇受体的特性[J].生理学报,2001,53(4):281-285.
- [7] Iino M. Dynamic regulation of intracellular calcium signals through calcium release channels[J]. Mol Cell Biochem,1999,190:185-190.
- [8] Iino M. Calcium-dependent immediate feedback control of inositol 1,4,5-trisphosphate-induced  $Ca^{2+}$  release[J]. Nature,1992,360:76-78.
- [9] 李维根.运动性与高血压性心肌肥大时心源性活性肽变化比较[J].中国运动医学杂志,2000,19(1):27-28.
- [10] Harada M. Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardio cyte hypertrophy[J]. Circulation,1997,96:3737-3744.
- [11] 符名桂.Ca<sup>n</sup>依赖的信号通路在大鼠心肌肥大中的作用及调节[J].生理科学进展,2001,33(1):52-54.
- [12] Weher KT. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overload myocardium[J]. J Cardiovasc Pharmacol,1987,10:37.

[编辑:李寿荣]