

基于力量运动的内源性心肌保护研究述评

刘向辉, 郝选明

(华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006)

摘要: 力量运动激发内源性抗损伤能力是缺血心脏保护的有效措施。适宜力量运动可以获得预处理心脏保护效应, 为缺血预处理的临床应用提供了新的可能性, 并具有良好的应用前景。但力量运动因运动强度过大而导致心肌缺血及缺血再灌注损伤, 力量运动的心肌保护作用及应用存在多方面的问题。就力量运动引起相对心肌缺血及缺血再灌注损伤的细胞分子学特点、力量运动缺血预处理的基本特征及心肌保护作用的细胞信号转导机制与细胞内效应器及存在的问题进行阐述, 提出研究策略。

关键词: 运动生理学; 力量运动; 内源性心肌保护; 述评

中图分类号: G804.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7116(2009)10-0106-07

Endogenous myocardial protection of strength conditioning

LIU Xiang-hui, HAO Xuan-ming

(School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Strength exercise can suscitation the endogenous anti-damage ability, and it is the effect meaire to protect ischemia heart. Suitable strength training can obtain the cardiol preconditioning protective effect, provid a new chance to clinical application for IPC, and have favourable prospect. But strength training may induce myocardic ischemia and ischemical reperfusion injury because of high exercise intensity, there are still many questions need to be solved. The artide focused on the cellule and molecule character of myocardic ischemia and ischemical reperfusion injury induced by strength training, the essential feature of strength training preconditioning and the signal transduction mechanism and the intra-cellular effector of myocardial preservation, proposing the research strategy, concrescencing the theory of contemporary strength training, clarifying some hot questions and important future directions on endogenous myocardial protection of strength training.

Key words: exercise physiology; strength training; endogenous myocardial protection; commentery

自20世纪80年代中期Murry等^[1]发现缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)具有明显的心肌保护作用以来, 有关心肌内源性保护作用的研究引起了学术界的广泛关注。在研究方法上, 近年来基因工程技术、基因组学及蛋白质组学技术的快速发展有力推动了心肌内源性保护研究的进展。调动心肌内源性保护机制的主要措施也从经典的IPC拓展到药物预处理(pharmacological preconditioning, PPC)^[2]、远程预处理(remote preconditioning, RPC)^[3]、缺血后处理(ischemic post conditioning, I-postC)^[4]等领域。近来研究显示, 运动训练能产生类似缺血预处理效应, 即运动预处理

(exercise preconditioning, EP)。虽然人们对运动预处理进行了一些研究, 但关于力量训练的内源性心肌保护作用的研究信息还不多, 有关其心血管反应的结论又被一些因素, 特别是训练量和训练强度对力量训练的生理反应和长期适应的影响搞得更为复杂。目前在力量运动心肌内源性保护机制研究中还存在许多问题, 如不同方式与强度的力量运动的心肌缺血损伤的特点与规律、力量运动预处理早期相和延迟相心肌保护的基因转录和蛋白合成的差异及机制、力量运动预处理与其它形式的预处理的异同性研究等都还缺少相关研究信息。同时, 以往在研究思路与方法上的某些局限

收稿日期: 2009-04-13

作者简介: 刘向辉(1970-), 男, 副教授, 在站博士后, 研究方向: 运动健身康复及体能训练。

性也在一定程度上阻碍了力量运动心肌保护研究的快速进展。本文拟就力量运动引起相对心肌缺血及缺血再灌注损伤的细胞分子学特点、力量运动缺血预处理的基本特征及心肌保护作用的细胞信号转导机制与细胞内效应器及存在等问题的研究进行阐述, 提出研究策略, 并结合现代力量训练理论, 对力量运动的心肌保护作用研究方向进行分析和展望。

1 力量运动与心肌缺血和细胞损伤的形成

缺血 (ischemia) 这个词源于希腊语 “ischein”、“haima”, 意思是限制血流^[5]。限制血流包括两方面的含义: 一是限制氧和心肌代谢底物的供给; 二是限制离子及代谢产物的流出。心肌缺血时, 减少心肌氧的消耗, 改变有氧和无氧代谢, 降低心肌收缩的速度和程度^[6], 减少能量储存, 如 ATP 和磷酸肌酸, 堆积代谢产物, 损伤能量依赖性离子泵(ATP 酶), 增加细胞内离子浓度, 如 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} ^[7]。以上几种损伤机制都是由于细胞结构的破坏, 如细胞膜、细胞骨架、细胞器^[8], 增加渗透压引起细胞肿胀失调, 破坏结构成分。最直接有害的作用是细胞酶的活性, 蛋白酶影响细胞骨架蛋白, 脂肪酶影响细胞膜内的磷脂。同时, 脂肪酸代谢产物和氧自由基的形成也能引起损伤^[9]。最后, 细胞膜的破坏引起细胞死亡。力量训练时常因强度过大而易导致心肌相对缺血, 有时会引起心肌功能障碍, 严重时导致心肌结构损伤。及时恢复缺血心肌组织的血供, 不仅能纠正缺血引起的心肌功能障碍, 而且可以使可逆性结构变化的心肌恢复正常。剧烈的力量训练会使自主神经兴奋, 可能引发冠状动脉痉挛, 进而引起心肌供血不足; 同时运动强度过大时会出现冠状动脉血流量相对不足。心肌缺血的后果是能量供应缺乏、细胞内钙超载、酸中毒、细胞凋亡, 最终引起心肌细胞结构和功能的损害。及时有效地恢复缺血心肌的再灌注是治疗心肌缺血的根本措施, 但是临床研究表明, 缺血心肌再灌注后, 有时损伤反而加重, 甚至发生致死性心律失常, 这就是再灌注损伤, 其可能机制有能量代谢障碍、氧自由基损伤、钙超载和中性粒细胞的作用。

力量运动方式和运动强度不同, 产生心肌缺血及缺血后再灌注损伤的特点可能有很大的差异, 在适宜的范围内, 力量运动引起的心肌相对缺血不但不会造成心肌的损伤, 而且可以产生内源性的心肌保护作用, 使可逆性结构变化的心肌恢复正常; 超出一定范围的力量运动则可能引起缺血性及缺血再灌注心肌损伤, 且难以恢复。这一定有其本身固有的规律和生物学机制。然而, 力量运动引发心肌相对缺血及缺血再灌注

损伤的阈强度规律及生物学机制还没有相关的研究报告。

2 力量运动缺血预处理与存在的问题

2.1 缺血预处理

1986 年 Mury 等^[10]提出缺血预处理的概念, 即预先反复、短暂缺血可减轻后续长期缺血所致心肌损伤的现象。历经 20 多年的研究证实, IPC 是一种强有力的内源性心脏保护现象, 认为 IPC 的产生不是因心肌侧枝循环的建立^[11], 而是由于一些物质的释放, 如腺苷^[12]、缓激肽^[13]及阿片类药物^[14]等触发引起。

目前, 预处理作为适应性现象, 已经延伸到不同种的应激刺激中, 对不同类型的细胞功能障碍均能产生保护作用。如心脏经过预处理后, 能减弱缺血产生的功能障碍, 减少心律失常及细胞凋亡的发生率^[15]。短暂的阻塞一条冠状动脉可以减少随后长时间邻近冠状动脉的坏死, 这个作用可能是缺血区局部信号物质渗透到邻近的组织^[16]。体内的某些应激反应也可诱导预处理。如短暂的心动过速或心脏的容积超负荷能诱导早期的预处理^[17], 短暂的热休克 42°C , 15 min 能诱导延迟相的保护^[18], 心肌细胞暴露到电磁区也被出示增加对低氧的耐受性^[19]。另外, 有证据表明预处理现象还存在于其它的器官中, 如中枢神经系统^[20]、骨骼肌^[21]、肺^[22]、肝^[23]、肠道^[24]和内皮细胞^[25]。此外, 缺血在其它器官, 如在大鼠的肾脏和小肠^[26]、兔子的骨骼肌^[27], 能对心肌产生保护作用, 称为“远程预处理”, 这种作用可能通过神经或体内激素所引起^[28]。

但由于 IPC 需要在心肌缺血前进行, 而临床上很难预测急性心肌缺血的时间, 这种不可预测性使 IPC 很难直接应用于临床。近年来实验发现, 缺血、高温、药物、运动等方法均可作为预处理手段, 诱导缺血耐受的发生^[29]。由于大多数预处理手段损伤性较大, 不能作为心肌缺血前的预防措施直接用于临床, 只有运动相对是一种对机体损伤较小, 更加安全有效的预处理手段, 力量运动也可以增加心肌缺血耐受性, 是一种有效的运动预处理方式。

2.2 缺血预处理的基本特征

预处理的典型特征是具有“记忆性”, 细胞能“记住”它们所受到的刺激, 对随后的应激刺激更具抵抗力。因而, 预处理产生的保护作用能持续一定时间(早期相 2 h, 延迟相 24~72 h)。在早期相和延迟相中, 由于二者在时间和程度上的不同, 产生的保护机制也不同, 但由于细胞的适应性, 也可能包含共同的过程, 这已在实验中被观察到, 然而, 由于诱导刺激的类型和程度不同, 产生的保护机制也许出现一些变化。当

然, 预处理的早期相保护出现早、消失快, 与基因转录及蛋白质合成的关系不大, 而与蛋白质间的相互作用、蛋白质翻译后修饰(如磷酸化等)有关。但有哪些蛋白质发生相互作用, 其网络关系是什么, 有哪些蛋白质发生了翻译后修饰改变、是何种修饰改变、各种修饰蛋白质之间存在何种联系等等, 仍需进一步研究阐明。由于上述变化发生快、消失快, 研究中不容易捕获这些变化, 因此研究的难度很大。力量训练尤其是爆发力练习比耐力运动或其它形式的运动更易引起机体心脏受损, 因此提前对心血管病人应用力量运动预处理, 使心肌细胞能“记住”它们所受到的力量运动刺激, 从而产生耐受性, 诱导心肌内源性保护作用, 提高心肌细胞对抗力量练习的能力。

预处理的另一特征是“全或无”现象, 即或者产生预处理, 或者没有产生^[30], 这取决于刺激强度。预处理之所以产生保护作用程度不同, 可能是由于虽然每一个细胞反应具有“全或无”现象, 而整个器官所表现的保护程度取决于多少个细胞产生了预处理保护作用。力量运动方式、强度和时间不同, 其预处理作用的程度肯定是有差异的。当力量运动方式是机体非常熟悉且强度较低时, 对机体产生的刺激较小, 可能很难引起预处理的保护作用。只有当力量运动对机体造成一定的刺激且在其适宜承受的范围内, 方能出现明显的心肌缺血预处理保护作用。因此, 并不是所有的力量运动都会产生明显的预处理保护作用, 它与力量运动方式、运动时间、运动强度等多种因素密切相关, 但目前还未见这方面的权威性研究报道。

2.3 缺血预处理的心肌保护机制

迄今为止已知最强的内源性心脏保护现象 IPC 的机制是通过诱导触发因子(triggers)释放, 经多条细胞内信号转导途径介导, 作用于多种效应器, 影响氧自由基的产生、钙超载等 I/R 损伤的关键环节而发挥心肌细胞的保护作用^[31]。

在内源性保护机制的研究中, 通常将 IPC 过程中释放、可以触发内源性细胞保护的一类物质称为触发因子。目前证实 IPC 的触发因子主要包括腺苷、Ach、一氧化氮、儿茶酚胺、血管紧张素 II、内皮素、阿片肽和氧自由基等。上述触发因子可以作为配体或直接活化相关细胞内信号因子而触发内源性心脏保护机制。其中腺苷通过 A1 和 A3 受体、Ach 通过 M1 受体、阿片通过阿片受体介导了内源性心脏保护作用。缓激肽通过 B2 受体、血管紧张素 II 通过 AT1 受体介导 IPC 的保护作用; 而膜离子通道方面, 已经证实线粒体 ATP 敏感钾 (mitochondrial ATP-sensitive potassium, mitoKATP) 通道是 IPC 内源性心脏保护的重要介导和

作用靶点。目前认为 IPC 细胞内信号转导途径包括磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)、丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG)、蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)、酪氨酸激酶和 JAK/STAT 等。

1) PI3K/Akt 途径。

PI3K/Akt 通路广泛存在于细胞中, 活化的 Akt 进一步磷酸化下游底物而发挥抗凋亡、促进细胞存活等生物学效应^[32], 是介导 IPC 内源性心脏保护的重要细胞内信号转导途径。已经证实, 犬在体心脏^[33]、大鼠离体灌注心脏、心肌梗死后心肌重塑和腹主动脉狭窄致心肌梗大大鼠心脏^[34], PI3K/Akt 途径通过激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和核糖体 S6 蛋白激酶(p70S6K)介导 IPC 限制 I/R 后心肌梗死范围的心脏保护作用; 再灌注前 5 min 给予 PI3K 阻滞剂 wortmannin 可以消除 IPC 限制离体大鼠心脏 I/R 后心肌梗死范围的保护作用^[35]。

2) MAPKs。

MAPKs 是细胞外信号引起细胞核反应的共同通路。主要包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinases, ERKs)、应激活化蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)和蛋白激酶 p38(p38 MAPK)。其中, ERKs 介导 IPC 心脏保护^[36], 而 IPC 通过抑制 SAPK 活化发挥心脏保护作用^[37]。p38 MAPK 在 IPC 中的作用有以下 3 类报道: (1) IPC 激活 p38 MAPK 介导心脏保护作用; (2) IPC 抑制 p38 MAPK 活化减轻 I/R 损伤; (3) IPC 一过性激活 p38 MAPK, 但在后续长期 I/R 时 p38 MAPK 活性下降^[38]。上述实验结果的不一致可能与 p38 MAPK 亚型有关, p38 MAPK 包括 α 、 β 、 γ 、 δ 4 个亚型, 其中 p38 MAPK α 活化引起细胞死亡, 而 p38 MAPK β 活化则具有心脏保护作用, IPC 可以抑制长期缺氧诱导的 p38 MAPK α 活化, 而 IPC 激活 p38 MAPK β 介导心脏保护。

3) PKC。

PKC 共包括 3 类 11 个亚型: (1) 可以被 Ca^{2+} 和磷脂激活的经典 PKCs (PKC α 、 β I、 β II、 γ); (2) 仅被磷脂激活的新 PKCs (PKC δ 、 ϵ 、 η 、 θ 、 μ); (3) 不被 Ca^{2+} 和磷脂激活的非典型 PKCs (PKC τ 、 λ 、 ζ)。目前证实大鼠心脏 IPC 与 PKC α 、 δ 和 ϵ 有关, 而兔心脏 IPC 则涉及 PKC ϵ 和 η , IPC 中 PKC 的心脏保护作用是通过下游蛋白质的磷酸化而实现的^[39]。

4) 其它细胞内信号转导途径。

与内源性心脏保护机制有关的其它细胞内信号转导途径还包括: (1) PKG 可能通过 PKC 使 mitoKATP 通

道开放并抑制线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放而介导 IPC 的心脏保护作用。(2)PKA 的活化在 IPC 过程中有保护作用而在后续长期缺血中加重损伤。另外,酪氨酸激酶和 JAK/STAT 等调节也介导了 IPC 的内源性心脏保护。

2.4 内源性心肌保护的细胞内效应器

1)线粒体。

线粒体在细胞凋亡过程中起主开关作用,IPC 通过开放 mitoKATP 通道、抑制 mPTP 开放,抑制氧自由基产生和钙超载而发挥心脏保护作用。值得注意的是,近年来在线粒体与内源性心脏保护作用的研究中,带有 caspase 富集功能域的凋亡抑制因子(apoptosis re-pressor with a caspase recruitment domain, ARC)的作用开始引起重视,ARC 是迄今发现的、在心脏高度特异且大量表达的唯一抗凋亡蛋白,可通过特异地抑制 caspase-2 和 caspase-8 的活性抑制细胞凋亡^[40];另外,ARC 可以直接与 Fas 和带有死亡结构域的 Fas 相关蛋白(Fas-associating protein with a death domain, FADD)结合,抑制死亡诱导信号复合体(death-inducing signaling complex, DISC)的组装;ARC 也可以与促凋亡蛋白 Bax 的 C-末端直接结合,抑制 Bax 从胞浆到线粒体的转移,并抑制线粒体释放细胞色素 C 和稳定线粒体膜电位的功能。最近证实,HPC 诱导 ARC 表达上调并减轻缺氧/复氧所致心肌细胞凋亡,反义寡核苷酸抑制 ARC 的表达,消除 HPC 的上述心肌细胞保护作用,并证实 ARC 通过抑制细胞色素 C 释放和 caspase-3 活化介导 HPC 的心脏保护作用^[41]。

2)内质网(endoplasmic reticulum, ER)。

ER 是真核细胞中调控蛋白质折叠、钙稳态和应激反应最重要的细胞器之一,对应激刺激非常敏感,多种因素如氧化应激、ER 内 Ca^{2+} 耗竭、蛋白质加工异常、某些蛋白表达过多、营养物质/葡萄糖/胆固醇耗竭等均可以导致 ER 内未折叠/错误折叠蛋白质的聚集和钙稳态失衡,出现内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。主要表现为葡萄糖调节蛋白类(glucose-regulated proteins, GRPs)、钙网蛋白(calreticulin, CRT)、蛋白质折叠酶等表达上调和 caspase-12、CHOP/GADD153 等促凋亡因子的表达及活化^[42]。一定程度的 ERS 可促进内质网功能恢复,长时间严重的 ERS 则诱导 ER 相关性死亡(ER-associated death, ERAD),造成组织损伤。ERS 是加重 I/R 的重要因素。Kin 等^[43]在沙鼠大脑缺血模型上证实,IPC 抑制 ERS 引起的蛋白合成和细胞凋亡;IPC 诱导 ERS 分子 ORP150 表达并保护神经元细胞。研究结果显示,HPC 可上调乳鼠心肌细胞内 GRP78 和 CRT 表达,抑

制 caspase-12 活化,并减轻后续长时间缺氧/复氧所致细胞凋亡,其机制涉及 p38 MAPK/NF- κ B 途径^[37]。内源性心脏保护中 ERS 的作用及其信号转导通路值得深入研究。

3)内源性保护蛋白。

已经证实与内源性心脏保护有关的内源性保护性蛋白质包括热休克蛋白、氧自由基清除酶、金属硫蛋白等^[31]。内源性蛋白质的差异表达或(和)翻译后修饰是内源性心脏保护的重要靶点,Arrell 等^[44]发现腺苷预处理成年兔心肌细胞使肌球蛋白轻链 1(myosin light chain 1, MLC1)磷酸化,以单磷酸化形式为主。PKC ϵ 是内源性心脏保护重要的信号分子,Ping 等^[39]证实,过表达 PKC ϵ 小鼠对心脏 I/R 损伤的耐受力增强,并证实与 PKC ϵ 心脏保护有关的应激蛋白包括 NOS、环氧合酶、HIF-1 α 、hemeoxygenase-1、热休克蛋白、醛糖还原酶等;与 PKC ϵ 心脏保护有关的细胞信号转导分子包括:Src 和 Lck 酪氨酸激酶、p38 MAPK、SAPKs、ERKs、PI3K 及其作用底物 Akt。同时发现,PKC ϵ 介导的心脏保护作用与某些蛋白质的翻译后修饰有关。有研究证实,HPC 诱导乳鼠心肌细胞内 18 种蛋白质表达改变,其中 6 种表达增高,12 种表达降低,质谱分析证实 HPC 诱导肌球蛋白轻链 3(myosin light chain 3, MLC3)表达下调、二磷酸核苷激酶(nucleoside diphosphate kinase)和 CRT 表达上调^[45]。

2.5 存在的问题

力量运动的心肌保护作用及应用存在多方面的问题。主要表现在:(1)不同强度和不同方式的力量运动引起相对心肌缺血及缺血再灌注心肌损伤的特点、规律和生物学机制还缺少相应的动物模型及人体实验研究。(2)力量运动预处理的早期相保护出现早、消失快,与基因转录及蛋白质合成的关系不大,而与蛋白质间的相互作用、蛋白质翻译后修饰(如磷酸化等)有关。但有哪些蛋白质发生相互作用、其网络关系是什么;有哪些蛋白质发生了翻译后修饰改变、是何种修饰改变,各种修饰蛋白质之间存在何种联系等等,仍需进一步研究阐明。由于上述变化发生快、消失快,研究中不容易捕获这些变化,因此研究的难度很大。(3)力量运动的心肌保护作用及其分子机制与其他形式的预处理有何异同、各自对心肌中基因与蛋白质表达谱有何影响、有何规律及差异、还有哪些新基因尚未发现、这些新基因有何功能、在心肌内源性保护中发挥何种作用等等,亦十分具有吸引力。(4)由于伦理学上的问题,各种力量运动 IPC 的临床应用仍存在一定障碍,不便操作,难以推广^[46]。其生理作用是否能与经典 IPC 的心肌保护作用相媲美,实用价值怎样,运动强度的

大小、有效的运动负荷量范围如何确定等, 均有待进一步评估。

3 研究策略

力量运动激发与扶持机体内源性抗损伤能力是缺血心脏保护的有效措施。适宜力量运动可以获得预处理心脏保护效应, 为 IPC 的临床应用提供了新的可能性, 并具有良好的应用前景。虽然人们对运动预处理进行了一些研究, 但以往的研究多集中在耐力运动对心脏的保护作用及机制方面, 尽管取得了一些成果, 但其对心肌缺血再灌注损伤的益处还缺少直接证据。关于力量训练的内源性心肌保护作用及机制的研究信息还不多。力量练习是一个过程, 也是一个系统工程。不仅注重训练的阶段性和局部性, 还要兼顾长期性与完整性。不同视角和学科交叉为力量训练科学化建立了理论基础, 加强了联系性和系统性, 有助于提高训练整体水平。尤其是心血管运动康复时, 我们应当在科学方法论的指导下, 制定合理的综合力量运动处方, 合理采用不同形式、不同强度、不同时间的力量练习组合, 注意各种力量类型的训练顺序以及比重, 产生良好的内源性心肌保护作用, 才可能取得较为理想的力量练习的效果。

在力量运动内源性心脏保护作用研究中, IPC 对于再灌注后心律失常和心功能的影响以及老年和病变心脏后处理现象的研究亟待加强。力量训练的 IPC 保护机制仍是今后研究的热点, 所诱导的机体内源性保护体系非常复杂, 涉及多种因素及其相互作用的调节网络, PI3K 的种属及激活时间特异性、PKC 和 p38MAPK 不同亚型的作用及上述信号途径的交汇有待深入细致的研究, 而线粒体、肌浆网等亚细胞器和内源性保护蛋白的作用有望成为力量运动 IPC 机制研究的新热点; 力量训练时间与不同力量练习方式的研究成果将为内源性心脏保护的临床康复应用提供新途径, 将有力推动内源性心脏保护临床康复应用的进程, 使之成为缺血性心脏病防治有效的辅助方法。

2003 年, 随着人类基因组计划(human genomicproject, HGP)测序任务的提前完成, 生物医学已迈进后基因组时代, 在这一时期先后出现了蛋白质组学(proteomics)、转录组学(transcriptomics)、代谢组学(metabolomics)、生物信息学(bioinformatics)、相互作用组学(interactome)、生物过程(reactome)、系统生物学(systems biology)等多种新的概念和全新的思维模式, 以及转基因与基因敲除动物制备技术, 为生物医学研究开拓了新的研究领域, 促进了相应实验技术平台的飞速发展^[47]。尽管基因组学与蛋白质组学研究以及基

因敲除与转基因动物模型的使用推动了心肌内源性保护机制的研究, 但仍然存在众多的问题尚未解决。例如: (1)在力量运动 IPC 早期相, 心肌中基因表达变化并不明显, 心肌中蛋白质发生复杂的翻译后修饰及相互作用。在延迟保护相, 心肌中基因表达发生复杂变化。采用经典方法很难全面捕捉上述早期相及延迟相发生变化的基因或蛋白质, 因此高通量方法应成为这种研究策略的主要手段。(2)力量运动中心肌做功多, 耗氧量大, 因而产生的 ROS 多, 容易发生氧化应激。同时由于心肌中线粒体含量丰富, 容易激活凋亡信号转导通路而导致心肌损伤。由于上述特点, 在长期的进化过程中, 心肌细胞势必产生强大的抗损伤能力。这种抗损伤能力涉及哪些分子, 目前仍不十分清楚。因此利用“组学”技术, 努力寻找具有内源性保护作用的新分子, 具有重要的理论及应用价值。(3)多种“组学”方法的涌现, 为心肌损伤与心肌保护的研究提供了新思路。应用“组学”技术全面了解力量运动时心肌损伤与心肌保护的信号转导通路, 阐明内源性保护分子之间的相互关系及其网络, 是目前尚未解决的问题。

基于力量运动的心肌保护研究领域存在的诸多问题以及后基因组时代各种“组学”技术的发展, 心肌保护研究面临着新的挑战和机遇。可采用传统研究方法与基因组学、蛋白质组学、生物信息学及系统生物学技术相结合, 对下述问题进行进一步探讨: (1)揭示力量运动心肌损伤时蛋白质、基因、microRNA 表达谱及信号转导通路的变化, 明确其网络关系, 促进力量运动心肌损伤的早期干预及预防。(2)从分子伴侣角度进一步探讨力量运动时 HSPs 的心肌保护机制, 探讨能特异性诱导 HSPs 表达的适宜的力量运动方法, 寻找力量运动时心肌中具有内源性保护作用的其它新分子。(3)力量运动心肌重塑发生过程中胚胎心肌基因重新表达的意义与调控机制及对心肌保护的指导意义。(4)采用转基因及基因敲除技术深入探讨各种力量运动中心肌内源性保护蛋白的心肌保护作用及机制。(5)探讨不同方式、不同强度、不同训练时间的力量运动的心肌保护作用机制及差异。观察心肌的不同反应及心肌基因和蛋白质表达谱、microRNA 表达谱的差异及其规律, 并深入开展心肌保护相关基因的功能研究。

参考文献:

- [1] Murry C E, Jennings R B, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 1124-1136.
- [2] Szekeres L. Drug-induced delayed cardiac protection

- against the effects of myocardial ischemia[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 108(3): 269-280.
- [3] Zhou J J, Jin Z X, Gao F. Remote preconditioning in the heart[J]. *Prog Physiol Sci*, 2005, 36(3): 227-229(Chinese).
- [4] Kloner R A, Rezkalla S H. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70(2): 297-307.
- [5] Virehow R. Die cellula athologien ihrer begrundung auf physiologische gewebelehre[M]. Berlin: Hirschwald, 1858: 122.
- [6] Jennings R B, Reimer K A. The cell biology of acute myocardial ischemia[J]. *Annurev Med*, 1991, 42: 225-246.
- [7] Jennings R B, Murry C E, Steenbergen C J, et al. Development of cell injury in sustained acute ischemia[J]. *Circulation*, 1990, 82(Suppl.11): 2-12.
- [8] Ganote C, Armstrong S. Ischemia and the myocyte cytoskeleton: review and speculation[J]. *Cardiovasc Res*, 1993, 27: 1387-1403.
- [9] Janssen M, Vander M P. Anti oxidant defences in rat, Pig guinea Pig and human hearts: comparison with xanthine oxidoreductase activity[J]. *Cardiovasc Res*, 1993, 27: 2052-2057.
- [10] Murry C E, Jennings R B, Reimer K A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74: 1124-1136.
- [11] Kuzmin A I, Gourine A V, Molosh A I. Effects of preconditioning on myocardial interstitial levels of ATP and its catabolite during regional ischemia and reperfusion in the rat[J]. *Basic Res Cardiol*, 2000, 95: 127-136.
- [12] Schulz R, Post H, Vahlhaus C, et al. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon. Its relation to adenosine and bradykinin[J]. *Circulation*, 1998, 98: 1021-1029.
- [13] Schultz J E J, Rose E, Yao Z, et al. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 1995, 268: H2157-H2171.
- [14] Regien G, Caroline L. Bradykinin mediates cardiac preconditioning at a distance[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278: H1571-H1576.
- [15] Piot C A, Padmanaban D, Ursell P C, et al. Ischaemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo[J]. *Circulation*, 1997, 96: 1598-1604.
- [16] Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al. Regional ischemic 'preconditioning' Protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion[J]. *Circulation*, 1993, 87: 893-899.
- [17] Kloner R A, Przyklenk K, Whittaker P, et al. Preconditioning stimuli and inadvertent preconditioning[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1995, 27: 743-747.
- [18] Marber M S, Latchman D S, Walker J S, et al. Cardiac stress Protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1993, 88: 1264-1272.
- [19] Di Carlo A L, Farrell J M, Litovitz T A. Myocardial protection conferred by electromagnetic fields[J]. *Circulation*, 1999, 99: 813-816.
- [20] Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A, et al. Effect of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta[J]. *Ann Thorac Surg*, 1997, 63: 1315-1320.
- [21] Pang C Y, Neligan P, Xu H, et al. Role of ATP-sensitive K⁺-channels in ischaemic preconditioning of skeletal muscle against infarction[J]. *Am J Physiol*, 1997, 273: H44-H51.
- [22] Du Z Y, Hicks M, Winlaw D, et al. Ischaemic preconditioning enhances donor lung preservation in the rat[J]. *J Heart Lung Trans Plant*, 1996, 12: 1258-1267.
- [23] Kume M, Yamamoto Y, Saad S, et al. Ischaemic Preconditioning of the liver in rats: implications of heat shock protein induction to increase tolerance of ischemic-reperfusion injury[J]. *J Lab Clin Med*, 1996, 128: 251-258.
- [24] Hotter G, Closa D, Prados M, et al. Intestinal preconditioning is mediated by transient increase in nitric oxide[J]. *Biochem Bio Phys Res Comm*, 1996, 222: 27-32.
- [25] Przyklenk K, Kloner R A. Preconditioning: A balanced perspective[J]. *Br Heart J*, 1995, 74: 575-577.
- [26] Ghob C G, Schoemaker R G, Vandendoel M A, et al. Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue[J]. *Circulation*, 1996, 94: 2193-2200.
- [27] Birnbaum Y, Hale S L, Kloner R A. Ischaemic preconditioning at a distance, Reduction of myocardial infarct size by Partial occlusion of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit[J]. *Circulation*, 1997, 96: 1641-1646.

- [28] Diekson E W, Lorbar M, Porearo W A, et al. Rabbit heart can be 'preconditioned' via transfer of coronary effluent[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277: H2451-H2457.
- [29] 陈虎, 蔡定芳. 脑缺血耐受及其机制的研究进展[J]. *国外医学: 脑血管疾病分册*, 2002, 10(3): 232-233.
- [30] Goto M, Liu Y, Yang X M, et al. Role of bradykinin in Protection of ischaemic preconditioning in rabbit hearts[J]. *Circ Res*, 1995, 77: 611-621.
- [31] Liu X H, Tang C S. Protection against ischemia-reperfusion injury: from bench to bedside[J]. *Chin J Cardiol*, 2006, 34: 677-679.
- [32] Cantley L C. The phosphoinositide 3-kinase pathway[J]. *Science*, 2002, 296: 1655-1657.
- [33] Fujita M, Asanuma H, Hirata A, et al. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292: H2004-H2008.
- [34] Zhu M, Feng J, Lucchinetti E, et al. Ischemic postconditioning protects remodeled myocardium via the PI3K-PKB/Akt reperfusion injury salvage kinase pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 72: 152-162.
- [35] Yang X M, Philipp S, Downey J M, et al. Postconditioning protection is not dependent on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanylyl cyclase activation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100: 57-63.
- [36] Liu X H, Su J Y. Progress in ischemic preconditioning[J]. *Prog Physiol Sci*, 2001, 32: 83-87.
- [37] Zhu X M, Liu X H, Cai L R, et al. Hypoxic preconditioning induces endoplasmic reticulum stress-related cardioprotection mediated by p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *Acta Physiol Sino*, 2006, 58: 463-470.
- [38] Hausenloy D J, Yellon D M. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 70: 240-253.
- [39] Ping P, Zhang J, Huang S, et al. PKC-dependent activation of p44/p42 MAPKs during myocardial ischemia-reperfusion in conscious rabbits[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276: 1468-1481.
- [40] Koseki T, Inohara N, Chen S, et al. An inhibitor of apoptosis expressed in skeletal muscle and heart that inter-acts selectively with caspases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 5156-5160.
- [41] Li Y Z, Liu X H, Zhu X M, et al. ARC is responsible for the cardioprotection of hypoxic preconditioning[J]. *Apoptosis*, 2007, 12: 1589-1595.
- [42] Zhu X M, Liu X H. Endoplasmic reticulum stress in ischemia/reperfusion and ischemic preconditioning[J]. *J Intern Path Clin Med*, 2006, 26: 177-180.
- [43] Kin H, Zhao Z Q, Sun H Y, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 62: 74-85.
- [44] Arrell D K, Neverova I, Fraser H, et al. Proteomic analysis of pharmacologically preconditioned cardiomyocytes reveals novel phosphorylation of myosin light chain1[J]. *Circ Res*, 2001, 14: 480-487.
- [45] Liu X H, Xu F F, Fu Y, et al. Calreticulin induces delayed cardioprotection through mitogen-activated protein kinases[J]. *Proteomics*, 2006, 6: 3792-3800.
- [46] Yellon D M, Hausenloy D J. Realizing the clinical potential of ischemic preconditioning and postconditioning[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2(11): 568-575.
- [47] Heidecker B, Hare J M. The use of transcriptomic biomarkers for personalized medicine[J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12(1): 1-11.

[编辑: 郑植友]