

浅谈力竭运动诱发心肌细胞损伤的细胞分子水平机制的研究现状

杨天爱

重庆移通学院, 重庆市綦江区, 401429;

摘要: 目的: 对力竭运动诱发心肌细胞损伤的细胞分子水平机制的研究现状进行简单综述, 在总结目前已有的研究成果基础上, 进一步寻求心肌细胞损伤与其他运动损伤(如运动性疲劳、运动性肌肉损伤及运动免疫等)之间的相关联系, 试对运动造成心肌细胞损伤的机制进行深入探讨, 为如何避免运动引起心肌损伤的研究提供理论依据。方法: 收集、阅读有关力竭运动诱发心肌细胞损伤的相关文献资料; 分析实验过程中的大鼠力竭模型的建模过程、实验过程的可靠性以及最后的实验数据; 将研究方向进行分类, 并对同类研究方向的实验结果进行对比和整合; 总结同类研究方向的实验结果, 综述力竭运动诱发心肌细胞损伤的细胞分子水平机制的研究现状; 结合所写综述, 联系运动损伤, 试寻求运动损伤与力竭运动诱发心肌损伤机制的联系, 并综合运动实践, 试为如何避免运动引起心肌损伤提供理论依据。结论: 国内外对于力竭运动所导致心肌细胞损伤的细胞分子水平机制的研究具有多个研究方向, 但大部分集中在上述5个方向的研究, 每个研究方向的具体内容也十分多样, 研究结果相对可靠。

关键词: 竭运动; 心肌细胞损伤; 运动损伤; 现状

DOI: 10.69979/3029-2735.26.03.104

前言

国内外运动医学领域中有关“力竭运动诱发心肌细胞损伤的细胞分子水平机制研究”的课题研究相对常见。从近年的研究成果现况分析来看, 重点集中在研究长时间的大强度运动和一次性力竭的运动这两个项目, 研究方向大多为力竭运动情况下心肌细胞的缺血缺氧、心肌细胞的凋亡、心肌组织的氧化应激、心肌组织细胞的形态学变化以及心肌损伤标志物的含量变化。

力竭运动是指生物体在超出其体力的正常生理功能范围外, 不断进行剧烈运动的一种生理活动, 它通常会直接引起机体的各部组织产生一系列的生理变化。研究结果显示, 心脏是力竭运动结束后对其反应极为敏感的器官之一, 在实验中通常对心肌细胞进行深入研究来准确反应心脏出现的生理变化。心肌细胞是一种终末期的分化细胞, 其增殖和分化的能力很弱^[1]。关于心肌细胞发生损伤时会出现怎样的生理变化, 目前国内外对力竭运动诱发心肌细胞损伤的细胞分子水平机制的研究大致分为以下几类: 1.力竭运动可导致心肌细胞出现缺血或缺氧引起损伤^[2]; 2.力竭运动导致心肌细胞发生凋亡^[3]; 3.力竭运动可加剧心肌组织氧化应激水平^[4]; 4.力竭运动后心肌组织及心肌细胞的形态学变化^[5]; 5.长期连续运动致使心肌细胞疲劳时心肌损伤标志物的含量变化^[6]。

国内外在此方面研究成果较多且结果相对可靠, 然而研究力竭运动情况下的心肌损伤的机制暂未联系到其他运动损伤情况下的心肌细胞损伤, 应进一步研究探寻心肌细胞损伤与其他运动性损伤之间的相关性, 从而更全面地为运动医学、体育科学服务。

1 力竭运动诱发心肌细胞损伤的细胞分子水平机制

1.1 力竭运动导致心肌细胞的缺血缺氧

机体在不断进行高强度的体能运动或力竭性运动时, 运动负荷量大, 随着运动时间的不断推移, 体内所储存的各种供能物质逐渐被消耗, 机体的需氧量也增大, 心肌细胞的需氧量也随之增加, 但心力储备仍不能满足心脏的代谢要求, 容易引起动脉供血不足, 导致心肌供血不足, 使得心肌细胞出现缺血或缺氧, 最终造成心肌细胞损伤^[7]。近年来研究发现, 力竭运动所导致的心肌细胞损伤, 会使心肌细胞出现脂质过氧化过程的加强、Ca²⁺超载等现象。近期的研究进一步发现力竭运动后心肌细胞生长早期应答基因锌指转录因子(Egr-1)迅速升高, 可能参与诱导炎性细胞的聚集、趋化和氧自由基的产生, 最终导致心肌缺血缺氧损伤的发生^[8]。同时研究发现, 力竭运动诱发心肌细胞损伤的机制和长时间大强度运动所导致的应激造成机体内内皮素和一氧化氮含量之间的失衡有关^[9]。通过建立空白对照组和力竭运动

组大鼠模型对该发现进行实验,分别于运动前和力竭运动后即刻测量内皮素和一氧化氮的含量,实验发现力竭运动组的大鼠心肌内皮素含量明显增加,而一氧化氮含量明显减少,二者之间的含量失衡,诱发心肌出现缺血或缺氧等现象,从而导致心肌损伤^[10]。

1.2 力竭运动导致心肌细胞发生凋亡

心肌细胞是一种终末期的分化细胞,正常情况是不发生分裂增值,也不发生凋亡。但当某种原因造成细胞凋亡异常发生时,心肌细胞的数量将会异常减少,且该减少是不可逆的,最终引发心肌损伤或导致原有心肌损伤加重。参与心肌细胞发生凋亡的主要基因包括诱导凋亡基因 *Bnip3* 和 *Bok* 以及转录因子 *Nfkb1a* 等。实验发现,一次性力竭运动后,大部分细胞凋亡基因即刻显著表达,且多为上调基因^[11],由此可见,力竭运动会发生心肌细胞凋亡,进而导致心肌细胞损伤已是不争的事实。血管紧张素 II (Ang II) 是一种参与机体血压及心血管系统稳态调控的一种效应物质,我国学者通过实验发现,急性力竭运动后 *AT1R* 和 *AT2R* 表达增加,24 小时后仍然维持较高水平的表达;运动后 *AIF mRNA* 表达增加,运动后 6 小时表达量达最大,24 小时开始下降。而 *AT1R* 和 *AT2R* 可能均参与介导急性力竭运动引起心肌细胞凋亡^[12]。

1.3 力竭运动加重心肌组织氧化应激水平

在力竭运动情况下,会导致心肌细胞某些物质活性和含量显著增加,致使细胞膜脂质过氧化,从而加剧心肌组织的氧化应激水平,进而导致心肌细胞细胞膜和心肌细胞器被破坏,最终导致心肌细胞出现损伤,这种损伤称为心肌运动性氧化应激损伤。研究表明,力竭或过度运动会诱导大量活性氧(ROS)在心肌细胞内生成,进而诱发氧化应激反应,引起心肌组织产生过氧化损伤^[13]。心肌细胞产生的 ROS 主要来源于线粒体呼吸、脂氧合酶和 NADPH 氧化酶 NOX。近期发现,在诱导 NOX 产生大量 ROS 从而导致心肌细胞损伤的过程中蛋白激酶 C (PKC) 发挥重要作用。PKC 可作为蛋白水解酶对 NOX 进行诱导^[14],也可被糖末基化的终末产物激活,间接性诱导 NOX^[15]。我国学者在研究中首次发现力竭运动可通过激活 PKC/NOX/ROS 途径从而导致心肌氧化应激损伤,力竭运动后,心肌细胞中 PKC、NOX 和 ROS 的含量显著增加,ROS 含量的显著增加,与心肌细胞中的抗氧化剂之间失去平衡,诱发 ROS 含量进一步增加,最终导致氧化应激反应发生,破坏心肌细胞结构^[16]。

1.4 力竭运动后心肌组织细胞的形态学变化

力竭运动后由于心肌细胞受损,会导致心肌组织出现形态学变化。通过进行对比实验,对所制标本分别进行苏木精伊红染色法和苏木精-碱性复红-苦味酸染色法,在显微镜下进行观察和拍照、对比。在 HE 染色下,正常对照组染色均匀、心肌纤维清晰,细胞核呈碱性,细胞质红染,可见清晰横纹;力竭运动组肌纤维紊乱,肌纤维断裂。在 HBFP 染色下,正常对照组着色均匀,心肌纤维结构清晰,细胞核呈卵圆形,核大小均匀,细胞质丰富;力竭运动组心肌纤维着色不均匀,细胞质内有片状或有较多的斑点状的大红色缺血缺氧部位^[17]。

1.5 长期连续运动致使心肌细胞疲劳时心肌损伤标志物的含量变化

运动性心脏损伤是指力竭运动、过度负荷运动或不适宜的运动对心脏造成的不良影响,也被称为力竭性心脏损伤。心肌损伤标志物是指可以在血液中检测出的由损伤的心肌细胞渗透出来的物质。在运动医务监督中,常用到的指标有:肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、血清谷草转氨酶 (AST),但研究发现,上述指标并不是心肌损伤时出现的特异性标志物,在骨骼肌损伤等其余非心肌损伤时中也可发现上述标志物含量的升高。近年来有研究发现,力竭后大鼠心肌肌钙蛋白 (cTnI) 水平显著升高,且持续时间超过 24 小时。cTnI 在心肌细胞完整的情况下不能透过细胞膜进入血液循环,但是在心肌细胞受损时,将会迅速地透过细胞膜进入血液。cTnI 可以特异性地反应受多种原因导致的心肌细胞损伤,适用于单纯性的运动性心肌损伤的诊断和合并骨骼肌损伤等情况下的心肌损伤的诊断,且诊断心肌损伤和疲劳的特异性和敏感性高于 CK、CK-MB、AST 等指标。

2 分析与总结

本文在对力竭运动诱发心肌细胞损伤的细胞分子水平机制的研究现状进行简单综述。1.在力竭运动中心肌细胞的需氧量变大,心力储备的不足致使动脉供血不足,从而导致心肌供血不足,使得心肌细胞缺血缺氧最终造成心肌细胞损伤;同时在力竭运动后,心肌细胞内 *Egr-1* 的含量迅速升高以及内皮素含量增加、一氧化氮含量减少导致二者含量失衡,均可诱发心肌细胞的缺血缺氧。2.力竭运动可导致心肌细胞的凋亡异常发生,造成心肌细胞不可逆的减少,从而导致心肌细胞损伤。急性力竭运动后 *AT1R* 和 *AT2R* 的表达增加,运动后 24 小时仍可维持较高水平的表达而 *AT1R* 和 *AT2R* 可能均参与介导急性力竭运动引起心肌细胞凋亡的异常发生。3.在力竭运动情况下,可导致心肌运动性氧化应激损伤,

该损伤主要由 ROS 的大量产生造成。力竭或过度运动会使得心肌细胞内 PCK 变得活跃, PCK 可直接或间接诱导 NOX 产生大量的 ROS。实验过程中发现, 力竭运动后, 心肌细胞中的 PCK、NOX 和 ROS 的含量均明显增加, ROS 含量的增加, 使得与心肌细胞中的抗氧化剂的含量比例失衡, 导致氧化应激反应发生, 致使心肌细胞损伤。4. 力竭运动后, 心肌组织细胞出现排列紊乱、横纹排列不整齐及模糊的现象, 并伴随细胞肿大、肌纤维变形且出现断裂、细胞核肿大、细胞间隙增加, 心肌细胞受损明显。5. 近年来有研究发现, 力竭后大鼠心肌钙蛋白 cTnI 水平显著升高, 且持续时间超过 24 小时, cTnI 在心肌细胞膜完整时无法透过细胞膜进入血液, 但心肌细胞一旦损伤, 将会迅速透过细胞膜进入血液循环。cTnI 可以特异性地反应受多种原因导致的心肌细胞损伤, 且诊断心肌损伤和疲劳的特异性和敏感性高于 CK、CK-MB、AST 等指标。

综上所述, 国内外对于力竭运动所导致心肌细胞损伤的细胞分子水平机制的研究具有多个研究方向, 但大部分集中在上述 5 个方向的研究, 每个研究方向的具体内容也十分多样, 研究结果相对可靠。

3 展望

近几年, 国内外运动医学工作者试图在细胞分子水平上更进一步找到导致心肌损伤的具体原因, 并寻求预防和解决的方法, 同时探寻与其他运动损伤(如运动性疲劳、运动性肌肉损伤等)的相关性。本研究并没有寻求到力竭运动诱发心肌细胞损伤机制与其他运动损伤的具体联系, 但并不能证明两者之间没有相关性。目前关于二者之间的具体关系并没有一个准确的答案, 也具有较大的争议。

参考文献

[1] 徐文, 钱钰, 殷劲. 过度疲劳状态模型大鼠心脏功能及心肌细胞凋亡调控因子的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(19): 3074-3079.

[2] 刘晓莉, 苏美华, 乔德才. 运动疲劳诱导小鼠心肌细胞氧化应激与 DNA 损伤[J]. 中国运动医学杂志, 2018(05): 621-623.

[3] 公雪, 李晓燕, 张红明. 运动预适应对急性运动性损伤后心肌组织氧化应激及凋亡的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2019, 44(02): 46-50.

[4] 侯莉娟, 刘晓莉, 乔德才. 大鼠游泳运动疲劳模型建立的研究[J]. 实验动物科学与管理, 2005(01): 1-3.

[5] 谢文杰, 周刚, 谢金美, 刘姣, 李鹏飞, 扬帆, 崔迪. 一次性力竭运动模型大鼠心肌氧化损伤的作用途径[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(02): 247-252.

[6] 张洁, 沈金康. 女子自行车运动员多日赛期间心肌损伤指标监控及人参和果糖干预效果的实验研究[J]. 体育科研, 2019, 35(04): 58-61.

[7] 刘扬, 吴志峰. 运动性心肌微损伤的研究现状[J]. 东南国防医药, 2014, 16(04): 401-403.

[8] 袁旭鑫, 常芸. 力竭运动后不同时相大鼠心肌 Egr-1 蛋白的变化及其在运动性心肌微损伤发生中的作用[J]. 体育科研, 2018, 33(04): 30-34.

[9] Cornu O, Bavadekar A, Godts B, et al. Impact ion bone grafting with freeze-dried irradiated bone. Part II. Changes in stiffness and compactness of morselized grafts: experiments in davers [J]. Acta Orthop Scand, 2003, 74(5): 553-558.

[10] 潘忠勉, 李杰, 李翠霞, 杨枝创. 力竭性运动对大鼠心肌缺血缺氧的影响[J]. 广西医学, 2018, 35(06): 678-680.

[11] 廖兴林, 常芸. 运动性心肌微损伤发生中炎症反应基因表达谱的研究[J]. 中国运动医学杂志, 2019, 29(01): 34-37+55.

[12] 李世成, 孙雪荣, 罗齐军, 熊静宇, 李红. 急性力竭运动后大鼠心肌细胞 Ang II 受体表达的时间研究[J]. 湛江师范学院学报, 2013, 34(06): 122-128.

[13] 许思毛, 上官若男, 彭峰林, 等. 运动预处理对大负荷跑台运动引起的大鼠心肌损伤干预作用及其机制探讨 [J]. 体育科学, 2012, 32(7): 45-52.

[14] Zeng Q, Han Y, Bao Y, et al. 20-HETE increases NADPH oxidase derived ROS production and stimulates L-type calcium channel via PKC-dependent mechanism in cardiomyocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019; 299(4): H1109-1117.

[15] 成永霞, 刘贵波, 颜彬, 等. PKC/NADPH 氧化应激途径对大鼠心脏微血管内皮细胞 eNOS 脱偶联的影响[J]. 基础医学与临床, 2018, 33(1): 82-87.

[16] 路富林, 余琦, 魏明. 运动预处理对大鼠心脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(3): 323-327.

[17] 李翠霞, 潘忠勉, 李杰. 运动预适应对力竭性运动大鼠心肌形态学影响的研究[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(04): 534-536.