

· 综 述 ·

运动性心肌微损伤的研究现状

刘 扬 综述, 吴志峰 审校

【摘要】 急性力竭和反复高强度运动后可出现运动性心肌微损伤现象。心肌的缺血缺氧反应、机体的神经内分泌改变、能量代谢障碍是运动性心肌微损伤发生的主要机制。抗氧化剂、小剂量血管紧张素转化酶抑制剂调节神经内分泌、改善线粒体功能、营养心肌细胞及运动预适应对心肌有保护作用,对预防高强度负荷运动过程中各种突发事件起到积极作用。

【关键词】 心肌微损伤;力竭运动;细胞凋亡;运动预适应

【中图分类号】 R87 【文献标志码】 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.04.021

适量的运动负荷可引起心脏结构可调节性、生理性重塑,有利于改善心脏功能。但急性力竭和高强度体能运动后可对机体产生不利影响,常导致运动性心肌微损伤。在体能运动训练中,部分人员因出现运动性心肌损伤,常常出现心悸、胸闷、呕吐等症状,可能导致心功能不全和心电活动不稳定,严重者可出现恶性心律失常,甚至猝死等。本文主要对运动性心肌微损伤现象的发生机制、评估及预防的研究现状做一综述。

1 心肌微损伤的发生机制

1.1 缺血缺氧反应 大运动量负荷时,心肌细胞可发生缺血缺氧性改变。高强度体能运动时,心脏对氧的需求量增加,但冠状动脉的储备能力不能相应满足心脏代谢需求,导致心肌组织相对供血不足,造成氧供应与需求失衡。研究认为力竭运动后的心肌损伤出现心肌脂质过氧化加强、钙离子超载等现象^[1]。近期的研究更进一步发现,力竭运动后心肌早期生长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趋化、聚集和氧自由基的产生,导致心肌缺血缺氧损伤的发生^[2]。反复心脏过度负荷后,由于心肌细胞过度肥大,单位面积毛细血管数量下降,与心腔相通的动脉腔管道及静脉发生闭锁,导致心脏的微血管栓塞,进一步加重心肌细胞缺血缺氧性改变。

1.2 神经体液调节的改变 当机体处于运动状态时,交感-肾上腺素系统被激活,兴奋性增高,血液中儿茶酚胺水平升高。过度训练时,心肌局部血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平升高,循环血浆中AngⅡ含量、肾素及血管紧张素转化酶(ACE)活性明显升高,

同时出现左室收缩功能下降,心搏出量减少。高强度体能训练导致心脏局部超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,细胞膜发生脂质过氧化损伤,使心肌局部AngⅡ大量溢出,从而促进心肌细胞的增生和心肌间质成纤维细胞的增殖导致运动性心肌损伤。一项通过对大鼠力竭运动过程中,心血管活性物质血液心钠素(ANP)的动态分析研究发现,力竭性运动时ANP在运动阶段、力竭时刻和力竭后恢复阶段具有差异性变化,并认为长时间运动时血浆ANP的不足可能是运动力竭发生的主要因素之一^[3]。

1.3 能量代谢障碍 研究证实:力竭运动过程中出现氧化磷酸化导致能力代谢障碍^[4]。Sun等^[5]报道,大鼠心脏组织对训练适应性与蛋白参与线粒体氧化磷酸化水平上调相关。心脏不停的舒缩,大部分能量来自于线粒体。适宜的负荷可使线粒体发生良好的适应性改变。力竭运动时,线粒体膜结构完整性破坏,功能下降,三磷酸腺苷(ATP)合成下降,并伴有退行性变及线粒体酶活性的下降,心肌超微结构的变化表现为心肌细胞线粒体密度增加,线粒体嵴断裂、溶解甚至空泡化,同时可出现心肌细胞线粒体DNA缺失,心肌线粒体转录因子A(mtTFA)表达下降,直接影响心肌纤维线粒体的氧化能力和能量产生^[6-7]。有研究表明,一次急性力竭运动后,大鼠心肌通过下调过氧化体增殖物受体 α (PPAR α)表达,减少心肌耗氧,增加心肌对缺血和缺氧的耐受性,对心肌有保护作用,但反复超负荷运动后,心肌PPAR α 表达紊乱,可能导致心肌能量代谢障碍,发生病理性心室重塑^[8]。

1.4 心肌细胞凋亡 多项研究表明,心肌细胞的异常凋亡可能是运动性心肌微损伤的主要机制之一。研究表明耐力训练可诱导大鼠DNA缺失及大鼠心室心肌细胞凋亡^[9]。进一步的实验发现,力竭运动

后大鼠的心肌细胞凋亡相关基因表达改变,细胞凋亡调控基因转录激活因子 3 (Atf3)、神经鞘氨醇激酶 (Sphk1) 的表达显著性上调,提示心肌细胞凋亡可能是运动性心肌微损伤的病理生理机制之一^[10]。廖兴林等^[11]对力竭运动后不同时相大鼠心肌钙调神经磷酸酶 A β (CnA β) 亚基水平的测定发现,反复力竭运动大鼠心肌 CnA β 蛋白含量升高,并认为 CnA β 可能通过诱发心肌细胞凋亡来参与运动性心肌微损伤发生过程。而有学者研究发现力竭运动后钙离子结合蛋白 A4 (S100A4) 表达升高,可抑制细胞的凋亡,对培养的心肌细胞具有促进生长和存活的作用^[12]。因此,细胞凋亡在运动性心肌微损伤发生过程中,是保护性机制还是损伤性机制,目前尚存有争议。

1.5 心肌局部炎症反应 一次力竭运动后即刻可出现心肌纤维变性、浑浊肿胀、心肌间血管及毛细血管扩张充血。通过对力竭运动后不同时相大鼠心肌组织形态学改变的研究发现,力竭运动后,不同时相大鼠的心肌细胞均有不同程度损伤,炎症细胞浸润灶逐渐增多,胞质嗜酸性增强,在运动后 48 h 最严重,且具有延迟性加重现象^[13]。多项对力竭运动大鼠炎症反应基因表达谱的研究发现,一次力竭运动后,大量趋化因子及受体表达显著上调,心肌真核细胞转录因子核因子 (NF- κ B) mRNA 和蛋白表达增加^[14]、心肌细胞间黏附因子-1 (ICAM-1) 水平升高^[15],表明细胞因子的激活,介导心肌局部炎症细胞的黏附和浸润,是构成运动性心肌微损伤的发生机制之一^[16]。

2 心肌微损伤的评估

心肌微损伤的长期积累可以影响运动的能力,甚至会造成运动性猝死。因此,对运动性心肌微损伤早发现及防治成为运动医学的重要工作之一。运动性心肌微损伤与病理性心肌损伤不同,运动性心肌微损伤程度相对较轻,无大面积心肌坏死,缺乏特征性心电图改变,缺乏有效的诊断方法和技术。现阶段有关运动性心肌微损伤诊断的研究相对较少。有研究发现变色酸-2R 亮绿染色可以敏感地反应运动性心肌微损伤的病理改变^[17]。但该方法对运动性心肌微损伤早期诊断的意义尚未明确且缺乏实用性。动态监测心肌损伤标志物是目前所采用的较好方式之一。通过对力竭运动后不同时相大鼠心肌肌钙蛋白 I (cTn-I)、肌红蛋白 (Mb) 水平的动态监测研究发现,动态联合监测血清 cTn-I、Mb 有助于心肌微损伤的早期特异性诊断^[18]。一项新兵长距离 (5

km) 负荷训练后血液 cTn-I 检测也证实,部分新兵在一次高强度体能训练后即刻和运动后 4 h 血液 cTn-I 升高。如何量化运动性心肌微损伤程度,以及评估的量化标准将更有实际的意义^[19]。有研究表明脂肪酸结合蛋白 (H-FABP) 可以作为心肌损伤的一种检测标准^[20],但起广泛应用于心肌损伤的检测还有待进一步论证。

3 运动性心肌微损伤的预防

高强度的体能运动训练中,部分人员因出现运动性心肌损伤,常常出现心悸、胸闷、呕吐等症状,可能导致心功能不全和心电活动不稳定,严重者可出现恶性心律失常、甚至猝死等情况。针对运动性心肌微损伤,做到既适当控制心脏负荷,防止运动中心脏的病理性转变,又不影响身体运动能力的提高,是预防高强度体能训练中各种突发事件的重要环节。预防心肌微损伤的相关研究目前认为可以从两个方面入手,一是针对运动性心肌微损伤的发生机制,尤其是通过心肌微损伤发生的各个环节,二是合理的体能训练设计。

3.1 抑制氧化反应 使用抗氧化剂、清除氧自由基可减轻心肌细胞的缺血缺氧改变、改善心肌细胞线粒体功能、减轻细胞凋亡,从而减轻心肌微损伤的程度。有研究者将辅酶 NADH 应用于运动疲劳小鼠,发现可以减少细胞内活性氧 (ROS),增加由运动损伤引起的膜电位,进而改善线粒体功能,发挥心脏细胞的修复功能,起到对心脏的保护作用^[21]。还原型谷胱甘肽 (GSH) 可通过清除氧自由基减轻力竭大鼠心肌细胞凋亡^[22]。Aoi 等^[23]用抗氧化剂虾青素对力竭运动大鼠心肌微损伤的研究发现虾青素可减弱运动性心肌损伤。另有研究表明,补充 L-精氨酸可减少对大鼠力竭运动引起的心肌氧化损伤和炎症反应^[24]。

3.2 神经体液调节 抑制肾素-血管紧张素系统激活对运动性心肌微损伤产生保护作用。在压力和容量负荷的动物实验中,小剂量卡托普利抑制 Ang II 的合成与释放,可以阻止心肌结构和功能损害。

3.3 合理的体能训练设计 运动预适应晚期保护效应已被许多研究证实,其对力竭运动所致的急性心肌损伤晚期保护效应的研究亦有报道。动物实验研究表明,运动预适应可作为一种无损伤性预适应方式,能减轻力竭运动所致急性心肌损伤的程度,具有晚期保护效应^[25]。运动预适应是一种非损伤性预适应方式,能明显减轻力竭运动引起的急性心肌损伤和促进心脏功能恢复,与辅酶 Q10 联合应用

具有抑制力竭运动心肌所致的心肌脂质过氧化和细胞 DNA 损伤作用^[26]。

3.4 营养心肌细胞 另外,有研究通过检测新兵在运动前后及服用左卡尼汀后脂肪酸结合蛋白(H-FABP)含量表明,左卡尼汀对运动性心肌细胞有预防性保护作用^[20]。

力竭运动时,由于心肌的缺血缺氧反应、机体的神经内分泌改变、能量代谢障碍等因素,导致心肌微损伤。长期心肌微损伤的积累,可致心脏的病理性改变。抗氧化剂、小剂量血管紧张素转化酶抑制剂调节神经内分泌、改善线粒体功能、营养心肌细胞及运动预适应对心肌有保护作用,可提高运动员或指战员体能素质,对预防高强度负荷运动过程中各种突发事件起到积极作用。

【参考文献】

- [1] 王东辉,熊若虹,郑兵,等.大鼠力竭游泳运动后不同时相心肌和血清 SOD、GSH-Px、MDA 和 Ca^{2+} 的变换[J].沈阳体育学院学报,2004,23(3):332.
- [2] 袁旭鑫.力竭运动后不同时相大鼠 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,2012,33(4):30-34.
- [3] Pan SS. Alterations of atrial natriuretic peptide in cardiomyocytes and plasma of rats after different intensity exercise[J]. Scand J Med Sci Sports,2008 18(3):346-353.
- [4] Kadaja L, Eimre M, Paju K, et al. Impaired oxidative phosphorylation in overtrained rat myocardium[J]. Exp Clin Cardiol,2010,15(4):e116-e127.
- [5] Sun B, Wang JH. Proteomic adaptation to chronic high intensity swimming training in the rat heart[J]. Comp Biochem Physiol, 2008,3(1):108-117.
- [6] 杨洁,郑嘉毅,周冬冬,等.小鼠与大鼠急性力竭运动方法的建立及其对心肌超微结构的影响[J].上海交通大学学报:医学版,2011,31(10):1366-1369.
- [7] Huang CC, Lin TJ, Chen CC. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats[J]. Eur J Appl Physiol, 2009,107(6):697-706.
- [8] 高瑞芳,常芸,刘云清,等.力竭运动后大鼠心肌组织结构改变及不同时相 PPAR α 表达的变化[J].中国运动医学杂志,2009,28(3):264-268.
- [9] Huang CC, Lin TJ, Chen CC. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats[J]. Eur J Appl Physiol,

- 2009,107(6):697-706.
- [10] 郭勇力,刘霞,张文峰,等.不同强度运动对大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中国临床康复,2004,8(9):1732-1733.
- [11] 廖兴林,常芸,高晓嶙,等.力竭运动后不同时相大鼠心肌 CnA β 的变化[J].中国运动医学杂志,2009,28(4):388-390.
- [12] 刘子泉,陈昀赞,王天辉,等.力竭运动致大鼠心肌损伤及 S100A4 蛋白表达变化[J].中国公共卫生,2011,5(27):584-586.
- [13] 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,2010,29(1):34-37.
- [14] 冀云肖,常芸.一次力竭运动后心肌核转录因子 KappaB 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,2012,33(4):25-29.
- [15] 彭泽肖,常芸.力竭运动后不同时相大鼠心肌细胞间黏附因子-1 的变化[J].中国运动医学杂志,2010,29(3):291-294.
- [16] 王晓春,梁玉记,王燕,等. NF- κ B-p65、ICAM-1 和细胞凋亡在力竭性运动诱发延迟性心肌损伤中的作用[J].心脏杂志,2013,10(2):240-242.
- [17] 李梁,白雪梅.力竭运动后大鼠心肌的变色酸-2R 亮绿染色[J].包头医学院学报,2009,25(4):20-21.
- [18] 王福文,赵敬国,王燕,等.力竭性运动后大鼠 CK、CK-MB 活性和心肌组织形态学的动态改变[J].中国应用生理学杂志,2011,27(1):52-56.
- [19] 孟永霞,浦奎,李慧,等.新兵运动后肌钙蛋白 I、心钠素、血管紧张素 II 的变化[J].武警医学院学报,2004,13(6):457-459.
- [20] 宋文全,裴士凤,陈丽萍,等.脂肪酸结合蛋白在心肌损伤中的临床观察[J].东南国防医药,2010,12(3):230-231.
- [21] 李萍.辅酶 NADH 对运动疲劳小鼠心肌细胞损伤的保护作用[J].武汉体育学院学报,2012,46(2):1366-1369.
- [22] 庞阳康,孙炎华.还原型谷胱甘肽对大鼠力竭运动后自由基和心肌细胞凋亡的影响[J].中国运动医学杂志,2008,27(2):219-220.
- [23] Aoi W, Naito Y, Sakuma K, et al. Astaxanthin limits exercise-induced skeletal and cardiac muscle amagen mice[J]. Antioxid Redox Signal,2003,5(1):139-144.
- [24] Lin WT, Yang SC, Tsai SC. L-Arginine attenuates xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in hearts of rats during exhaustive exercise[J]. Br J Nutr,2006,95(1):67-75.
- [25] 郝喆,潘珊珊.运动预适应晚期保护效应中大鼠心肌组织 ϵ PKC 的表达变化[J].体育科学,2012,32(7):39-44.
- [26] Okudan N, Revan S, Balci SS. Effects of CoQ10 supplementation and swimming training on exhaustive exercise-induced oxidative stress in rat heart[J]. Bratislav Lek Listy,2012,113(7):393-399.

(收稿日期:2013-12-26;修回日期:2014-05-03)

(本文编辑:潘雪飞)