

运动预适应激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路的心脏保护作用机制

李晶晶 徐鹏 田攀 孙亚薇 常玉梅 曹雪滨

【摘要】 力竭运动可引起运动性心脏损伤,而运动预适应产生运动性心脏保护作用。在运动预适应对心脏的保护机制中,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K-Akt)信号通路的激活在抑制心肌细胞凋亡的过程中发挥重要作用。通过干预激活 PI3K-Akt 信号通路,研究其对心肌细胞的影响,可为运动预适应的心脏保护作用提供理论依据。

【关键词】 运动预适应;力竭运动;磷脂酰肌醇 3-激酶;蛋白激酶 B;细胞凋亡

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.05.006

运动预适应对心脏有保护作用,其相关机制包括氧化应激机制、钙离子通道机制、炎症反应机制、线粒体能量代谢机制等,涉及众多信号转导通路。其中运动预适应可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K-Akt)信号通路,通过调节线粒体途径,减少心肌细胞凋亡,从而发挥心脏保护作用。

1 运动对心脏的影响

运动是把“双刃剑”,即过度运动使心肌细胞凋亡增加,引起心脏损伤,适当运动可对抗心肌细胞凋亡,具有心脏保护作用。研究运动性心脏损伤和保护机制,可深入了解运动对心脏的影响。

1.1 力竭运动对心脏的影响和机制

在激烈运动或超负荷运动时,机体会出现严重的心肌缺血缺氧,造成运动性心脏损伤。研究发现力竭大鼠会出现心肌纤维肿胀甚至断裂,进而引起心脏结构破坏和心肌损伤^[1-2]。心电活动异常和心功能障碍与心脏结构破坏和心肌细胞损伤有关。经历力竭运动的大鼠心电活动常不稳定,心律失常发生率增加^[3],心室内传导功能及心脏的收缩和舒张功能受损^[4]。过度运动时机体心肌缺氧严重,线粒体生物发生关键信号通路过氧化物酶体增殖物

激活受体 γ 辅激活子 1α (PGC- 1α)-核呼吸因子(NRF)1/NRF2 蛋白表达减少,线粒体呼吸功能降低,心肌细胞能量供应下降,造成不可逆的能量衰竭,引起心肌细胞损伤^[5-6]。此外,氧化应激与炎症反应也参与运动性心脏损伤。力竭运动后心肌氧化应激反应增强,并通过激活 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症体信号通路,增加下游炎症因子,引发心肌炎性反应^[7],加重心脏损伤。力竭运动可以促进心肌细胞凋亡的发生,它通过死亡受体和线粒体介导的细胞凋亡通路,减少 Bcl-2、增加 Bax 等凋亡调控基因的表达,从而发挥促心肌细胞凋亡作用^[1-2]。上述机制共同作用,相互影响,是运动性心脏损伤的发生基础。

1.2 运动预适应对心脏的影响和机制

适宜的运动可增强心肌对缺血缺氧的耐受性,减少心肌损伤,提高心功能,具有运动性心脏保护作用。运动预适应可以使心脏结构发生适应性改变^[8],增强心肌抵抗损伤能力,并通过减少心肌细胞膜的通透性,阻止损伤扩散^[9]。为稳定并维持正常的心肌细胞间信号转导和电传导偶联能力,运动预适应通过上调肌浆网钙泵的表达,促进钙离子返回肌浆网,增加钙离子处理能力,防止钙离子超载,从而对抗力竭运动所致的心电活动障碍^[10]。线粒体的有氧呼吸作用是细胞能量的来源,运动预适应通过上调线粒体 PGC- 1α -NRF1/NRF2 蛋白的表达,增加线粒体呼吸复合物 I、II 和 IV 的活性,改善心肌能量代谢水平,保证心肌细胞能量供应,从而减少细胞凋亡的发生^[11]。心肌降钙素基因相关肽

基金项目:全军医学科技“十二五”重点项目(13WS11J058);全军医学科研“十二五”面上项目(CWS12J064);后勤科研面上项目(CBJ13J002)

作者单位:067000 承德医学院(李晶晶);071000 保定,中国人民解放军第 252 医院心内科(徐鹏,田攀,曹雪滨),中心实验室(孙亚薇,常玉梅)

通信作者:曹雪滨,Email:caoxb252@163.com

(CGRB)是心肌内源性保护物质,参与运动预适应对心脏的保护作用。运动预适应可对抗力竭运动所致的大鼠心肌 CGRB mRNA 损伤,使心肌 CGRB 降低幅度减少,发挥运动性心肌保护作用^[12]。氧化应激和炎性反应也参与运动预适应对心脏的影响。研究发现运动预适应使心肌线粒体活性氧(ROS)生成减少,心肌抗氧化能力增强^[13],并通过降低力竭运动后 NLRP3 炎性体信号表达,抑制炎性通路,从而减少下游的白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18、IL-6 等炎性因子引起的心肌损伤^[7]。运动预适应可减少心肌细胞的凋亡。研究发现运动预适应使高血压大鼠心肌的 Fas、Fas 配体(Fas L)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肿瘤坏死因子受体 1(TNFR1)和 Fas 相关死亡结构域蛋白(FADD)、细胞色素 C(Cyt-C)、Bad、Bax、胱天蛋白酶(caspase)-3 蛋白表达水平降低,p-Bad、Bcl-2 蛋白表达水平增加,TUNEL 法检测发现大鼠心肌细胞凋亡指数下降^[14]。该研究结果表明运动预适应通过抑制 Fas 受体依赖的心肌细胞凋亡途径和线粒体介导的心肌细胞凋亡途径,改善高血压所致的心肌损伤^[14]。上述机制相互影响,产生心脏保护作用。

2 PI3K-Akt 信号通路和线粒体介导的细胞凋亡途径

PI3K-Akt 通路是调节细胞存活与凋亡的重要信号通路,其与 Bcl-2 蛋白家族有密切联系。Bcl-2 蛋白家族位于线粒体膜上,家族中促凋亡成员和抗凋亡成员的平衡决定着细胞的存亡^[15]。线粒体膜上的 Bcl-2 家族通过调控线粒体膜通透性转换孔(mPTP)的开放和关闭,调节 Cyt-C 和凋亡诱导因子等的释放,再通过 caspase 级联反应,影响细胞凋亡^[16]。

PI3K-Akt 信号通路激活后,活化的 Akt 可以使 Bad 磷酸化增加,Bcl-2 表达增加,Bax、caspase-3 表达降低,细胞凋亡减少^[17]。Bopassa 等^[18]研究证实 PI3K-Akt 信号通路激活后可抑制 mPTP 的开放。为探讨 PI3K-Akt 信号通路和线粒体介导的细胞凋亡途径的关系,Jie 等^[19]对新生大鼠心肌细胞进行培养,发现当 PI3K-Akt 信号通路激活后,mPTP 开放减少,在给予 PI3K-Akt 信号通路抑制剂 LY294002 后,该通路被阻断,mPTP 开放增加,这与 Bopassa 等^[18]和 Rahman 等^[20]的结论一致。为进一步明确 PI3K-Akt 信号通路通过线粒体介导的细胞凋亡途径对心肌产生的影响,Zhang 等^[21]对

大鼠心肌细胞进行缺血再灌注处理,发现激活 PI3K-Akt 信号通路后 Bcl-2 表达增加,Bax 表达降低,Cyt-C 释放增多,caspase-9 和 caspase-3 活性下降,心肌细胞凋亡减少。该研究进一步证实 PI3K-Akt 信号通路的激活可减少心肌细胞凋亡,给予心肌细胞 LY294002 预处理,发现激活 PI3K-Akt 信号通路后产生的心肌保护效应明显降低,表明 PI3K-Akt 信号通路激活后可通过线粒体途径减少心肌细胞凋亡,发挥心肌保护作用。

3 运动预适应对 PI3K-Akt 信号通路的影响

有研究通过建立高血压大鼠模型发现运动预适应使高血压大鼠心肌 p-PI3K、p-Akt、p-Bad、Bcl-2 的表达水平显著升高,Bad、caspase-3 的表达水平显著降低,心肌细胞凋亡指数减少,表明运动预适应通过激活 PI3K-Akt 信号通路,增强心肌促生存途径,发挥抗心肌凋亡作用^[22]。运动预适应激活 PI3K-Akt 信号通路,减少心肌细胞凋亡,是运动性心脏保护机制之一。

运动激活 PI3K-Akt 信号通路,可减少心肌梗死后心肌损伤程度,具有心肌保护作用。有研究利用心肌梗死后大鼠进行间歇性跑台运动,通过检测大鼠心肌 p-PI3K、p-Akt、Bcl-2、Bax、caspase-3 表达水平及 TUNEL 阳性细胞数量,发现心肌梗死后大鼠心肌 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平及 Bcl-2/Bax 比值显著降低,caspase-3 表达水平显著升高,TUNEL 阳性细胞数目增加,心肌梗死后进行间歇跑台运动的大鼠较单纯心肌梗死后大鼠心肌 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平及 Bcl-2/Bax 比值显著升高,caspase-3 表达水平显著降低,TUNEL 阳性细胞数量显著减少。为明确 PI3K-Akt 信号通路对心肌的保护作用,该研究给予大鼠 PI3K 抑制剂 AG1478,发现运动训练对心肌梗死后大鼠的心肌保护效应显著减弱,证明间歇性跑台运动通过激活 PI3K-Akt 信号通路,减少心肌细胞凋亡^[23]。上述研究说明运动预适应通过激活 PI3K-Akt 信号通路,抑制细胞凋亡,发挥心肌保护作用,在运动性心脏保护作用中占有重要地位。

4 力竭运动对 PI3K-Akt 信号通路的影响

PI3K-Akt 信号通路是经典的抗凋亡、促存活的信号转导途径,在心肌、骨骼肌、脑组织等中均有表达,当其表达受抑制时会导致相应器官或者组织损伤。有研究发现力竭运动后大鼠心肌 p-Akt 表达水较对照组显著降低,运动预适应后的力竭大鼠心肌

p-Akt 表达水平与对照组相比无统计学差异,说明力竭运动抑制大鼠心肌 PI3K-Akt 信号通路,使大鼠心肌损伤程度增加^[24]。刘绍东等^[25]研究发现力竭运动后大鼠骨骼肌组织中 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达水平较正常对照组显著降低,力竭运动能阻断 PI3K-Akt 信号通路,引起骨骼肌线粒体功能障碍,使骨骼肌产生损伤。由此可见,力竭运动会抑制 PI3K-Akt 信号通路。

5 运动预适应通过激活 PI3K-Akt 信号通路发挥对力竭大鼠心脏保护作用的可能机制

运动预适应激活 PI3K-Akt 信号通路后,通过影响位于线粒体膜上的 Bcl-2 蛋白家族的平衡状况,抑制 mPTP 开放,减少 Cyt-C 和其他凋亡诱导因子的释放,抑制下游 caspase 级联反应,减少细胞凋亡,发挥对力竭大鼠的心脏保护作用。

综上所述,PI3K-Akt 信号通路在抗心肌细胞凋亡的过程中发挥重要作用,且该通路在高血压、糖尿病和缺血再灌注等运动预适应动物模型中的保护作用已经得到证实。在正常生理状态下,运动预适应能否影响 PI3K-Akt 信号通路的表达及通过该通路强化对心脏发挥保护作用,该通路如何对抗过度运动引起的运动性心脏损伤,尚需进一步探讨,以期科学制定训练方案、预防心脏病及制定康复治疗方案提供理论指导。

参 考 文 献

- [1] 孟丹,李鹏,黄雄,等. 短期和长期运动预适应对力竭大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(6):531-534.
- [2] 张龙飞,崔玉娟,平政,等. 红景天苷对力竭大鼠心肌线粒体呼吸功能的影响[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(11):1-5,10.
- [3] 马宏,田攀,李俊峡,等. 力竭运动和运动预适应对大鼠心脏跨室壁极离散度和缝隙连接蛋白 43 影响的研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3):292-296.
- [4] 徐鹏,康亨,刘海燕,等. 力竭运动后不同时相大鼠心电图、心功能变化及 Nrf2 的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2016, 30(2):146-151.
- [5] Ping Z, Zhang LF, Cui YJ, et al. The protective effects of salidroside from exhaustive exercise-induced heart injury by enhancing the PGC-1 α -NRF1/NRF2 pathway and mitochondrial respiratory function in rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:876825.
- [6] 崔玉娟,张龙飞,平政,等. 红景天苷对力竭大鼠心肌线粒体生物发生关键调控因子的影响[J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(11):6-10.
- [7] 焦春利,徐鹏,曹雪滨. 运动预适应调控力竭运动大鼠 NLRP3 炎性体信号通路保护心肌的机制研究[J]. 中华危重

- 病急救医学, 2016, 28(7):618-623.
- [8] Radovits T, Oláh A, Lux Á, et al. Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy: hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume analysis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(1):H124-H134.
- [9] Quindry JC, Hamilton KL. Exercise and cardiac preconditioning against ischemia reperfusion injury[J]. Curr Cardiol Rev, 2013, 9(3):220-229.
- [10] French JP, Quindry JC, Falk DJ, et al. Ischemia-reperfusion-induced calpain activation and SERCA2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, 290(1):H128-H136.
- [11] 赵沐霖,曹雪滨. 运动预适应对力竭大鼠心肌线粒体生物发生及呼吸功能的影响[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(z1):50.
- [12] 张招,王洋,徐鹏,等. 降钙素基因相关肽参与运动预适应对急性力竭大鼠心脏保护作用的研究[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(4):369-373.
- [13] Frasier CR, Moukdar F, Patel HD, et al. Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria[J]. Cardiovasc Res, 2013, 98(1):47-55.
- [14] Huang CY, Yang AL, Lin YM, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts[J]. J Appl Physiol, 2012, 112(5):883-891.
- [15] Tsubaki M, Takeda T, Asano RT, et al. Rebamipide suppresses 5-fluorouracil-induced cell death via the activation of Akt/mTOR pathway and regulates the expression of Bcl-2 family proteins[J]. Toxicol In Vitro, 2018, 46:284-293.
- [16] Lim SY, Davidson SM, Hausenloy DJ, et al. Preconditioning and postconditioning: the essential role of the mitochondrial permeability transition pore[J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(3):530-535.
- [17] Zhang H, Xiong ZY, Wang J, et al. Glucagon-like peptide-1 protects cardiomyocytes from advanced oxidation protein product-induced apoptosis via the PI3K/Akt/Bad signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2):1593-1601.
- [18] Bopassa JC, Ferrera R, Gateau-Roesch O, et al. PI 3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(1):178-185.
- [19] Jie B, Zhang X, Wu X, et al. Neuregulin-1 suppresses cardiomyocyte apoptosis by activating PI3K/Akt and inhibiting mitochondrial permeability transition pore[J]. Mol Cell Biochem, 2012, 370(1/2):35-43.
- [20] Rahman S, Li JY, Bopassa JC, et al. Phosphorylation of GSK-3 β mediates intralipid-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. Anesthesiology, 2011, 115(2):242-253.
- [21] Zhang J, He Z, Guo J, et al. Sulfiredoxin-1 protects against simulated ischaemia/reperfusion injury in cardiomyocyte by inhibiting PI3K/AKT-regulated mitochondrial apoptotic

pathways[J]. Biosci Rep, 2016, 36(2):e00325.

[22] Huang CY, Yang AL, Lin YM, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts [J]. J Appl Physiol, 2012, 112(5):883-891.

[23] 谭支内, 蔡梦昕, 陈婷, 等. 间歇运动激活心肌梗大鼠心肌 NRG1-PI3K/Akt 通路抑制心肌细胞凋亡[J]. 北京体育大学学报, 2016, 39(6):69-76, 83.

[24] Yuan Y, Pan SS, Wan DF, et al. H₂O₂ signaling-triggered PI3K mediates mitochondrial protection to participate in early cardioprotection by exercise preconditioning[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:1916841.

[25] 刘绍东, 张彦秋, 曹江, 等. 有氧耐力训练对大鼠骨骼肌线粒体功能及 PI3K-Akt 蛋白的表达影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2016, 32(1):55-58.

(收稿:2018-12-28 修回:2019-06-14)
(本文编辑:胡晓静)



(上接第 269 页)

[22] Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez MC, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction[J]. JACC Heart Fail, 2015, 3(1):50-58.

[23] DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, et al. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure [M]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 147:75-100.

[24] Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A, et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(18):1761-1767.

[25] Haykowsky M, Scott J, Esch B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling[J]. Trials, 2011, 12:92.

(收稿:2019-03-26 修回:2019-07-30)
(本文编辑:胡晓静)