

长期有氧运动对慢性心力衰竭大鼠心肌能量代谢的调节

王勇¹, 马延超²

(1. 潍坊学院 体育学院, 山东 潍坊 261061; 2. 洛阳师范学院 体育学院, 河南 洛阳 471022)

摘 要: 为探讨长期有氧运动对慢性心力衰竭大鼠心肌能量代谢的调节及可能机制。将结扎大鼠冠状动脉建立心梗后心衰模型, 休息 4 周后随机分为假手术安静组(Sham)、心梗安静组(MI-Sed)和心梗运动组(MI-Ex), MI-Ex 组进行为期 8 周的跑台运动, Sham 组和 MI-Sed 组保持安静状态。实验结束后, 左心室导管法测定血流动力学参数, 包括左心室收缩期压力(LVSP)、左心室舒张末期压力(LVEDP)、左心室压力最大上升速率($+(dp/dt)_{max}$)和左室压力最大下降速率($(-dp/dt)_{max}$); Masson 染色进行心脏组织病理学观察; 比色法测定心肌糖原、脂肪酸(FA)和乳酸含量; 实时荧光定量 PCR 检测心肌过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)和肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)mRNA 水平; Western blot 法检测心肌 AMPK、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)和过氧化物酶体增殖物受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)表达水平。结果得到, 与 Sham 组比较, MI-Sed 组 LVSP、 $\pm(dp/dt)_{max}$ 都非常显著性下降($P<0.01$), LVEDP 则都非常显著性升高($P<0.01$); 心肌糖原含量降低($P<0.01$)、FA 与乳酸含量升高(均为 $P<0.01$); 心肌 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 降低($P<0.01$), 磷酸化 AMPK α (p-AMPK α)蛋白水平升高($P<0.05$)、GLUT4 和 PGC-1 α 蛋白下降($P<0.01$)。与 MI-Sed 组比较, MI-Ex 组 LVSP、 $\pm(dp/dt)_{max}$ 都非常显著性升高($P<0.01$), LVEDP 则非常显著性下降($P<0.01$); 心肌糖原含量升高($P<0.05$), FA 和乳酸含量下降($P<0.01$); 心肌 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 以及 p-AMPK α 、GLUT4 和 PGC-1 α 蛋白水平均非常显著性升高($P<0.01$)。结果表明, 长期有氧运动通过激活 AMPK 及其下游信号通路改善了 HF 心脏的代谢性重塑并提高心功能。

关 键 词: 运动生物化学; 磷酸腺苷活化蛋白激酶; 心力衰竭; 能量代谢; 有氧运动; 代谢性重塑; 大鼠

中图分类号: G804.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2013)02-0135-06

Regulation made by long-term aerobic exercising on the myocardial energy metabolism of rats suffering a chronic heart failure

WANG Yong¹, MA Yan-chao²

(1. School of Physical Education, Weifang University, Weifang 261061, China;

2. School of Physical Education, Luoyang Normal College, Luoyang 471022, China)

Abstract: In order to probe into regulation made by long-term aerobic exercising on the myocardial energy metabolism of rats suffering a chronic heart failure and any possible mechanism, the authors established a post myocardial infarction heart failure model after having ligated the coronary artery of the rats, let the rats rest for 4 weeks, then divided them randomly into a sham operation sedentary group (Sham), a myocardial infarction sedentary group (MI-Sed) and a myocardial infarction exercising group (MI-Ex). The rats in the MI-Ex group exercised on a treadmill for 8 weeks, while the rats in the Sham and MI-Sed groups maintained a sedentary condition. After the experiment was completed, by using the left ventricle tube method the authors measured hemodynamic parameters, which include left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), maximal devel-

收稿日期: 2012-06-06

基金项目: 河南省科技厅项目“运动活化 AMPK 对泛素蛋白酶体途径降解蛋白质的研究”(102102310324)。

作者简介: 王勇(1979-), 男, 讲师, 硕士, 研究方向: 体育教育与人体科学。

opening rate of left ventricular pressure ($+(dp/dt)_{max}$) and maximal descending rate of left ventricular pressure ($-(dp/dt)_{max}$); by means of Masson dyeing the authors carried out histopathological observation; by using the colorimetric method the authors measured myocardial glycogen, fat acid (FA) and lactic acid content; by using real-time fluorescent quantitation PCR the authors determined myocardial peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) and carnitine palmitoyl transferase-1 (CPT-1) mRNA level; by using the Western blot method, the authors measured AMPK, glucose transporter (GLUT4), peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) protein of myocardium. The authors revealed the following findings: as compared with the rats in the Sham group, the LVSP and $\pm(dp/dt)_{max}$ of the rats in the MI-Sed group decreased significantly ($P<0.01$), their LVEDP increased significantly ($P<0.01$); their myocardial glycogen content decreased ($P<0.01$), their FA and lactic acid content increased ($P<0.01$); their PPAR α , CPT-1 mRNA decreased ($P<0.01$); their phosphorylated AMPK α (p-AMPK α) protein level increased ($P<0.05$), their GLUT4 and PGC-1 α decreased ($P<0.01$); as compared with the rats in the MI-Sed group, the LVEDP and $\pm(dp/dt)_{max}$ of the rats in the MI-Ex group increased ($P<0.01$), their LVEDP decreased significantly ($P<0.01$); their myocardial glycogen content increased ($P<0.05$), their FA and lactic acid content decreased ($P<0.01$); their PPAR α , CPT-1 mRNA and p-AMPK α , GLUT4 and PGC-1 α protein level of myocardium increased significantly ($P<0.01$). The findings indicate that long-term aerobic exercising improves the metabolic remodeling of a failing heart and enhances cardiac functions by activating AMPK and its downstream signal pathways.

Key words: sports biochemistry; adenosine monophosphate-activated protein kinase; heart failure; energy metabolism; aerobic exercising; metabolic remodeling; rat

心肌细胞代谢性重塑是心力衰竭(heart failure, HF)发生发展的重要机制。HF时心肌脂肪酸(fatty acid, FA)氧化减少、葡萄糖利用增加^[1], 能量代谢的效率增加, 这是心肌的自我保护机制。但同时糖酵解代谢增强, 乳酸产生增多造成酸中毒与心肌损害, FA利用减少, 脂质在心脏沉积并造成心肌细胞凋亡与脂毒性心脏异常^[2], 加之HF时线粒体生物合成减少^[3], 能量生成进一步下降, 即所谓的心肌能量饥渴(energy starvation)^[4], 心功能继之恶化, 因此心肌代谢性重塑又加速了HF进程。

有氧运动可改善HF患者心肌代谢异常, 但具体分子机制尚未明确。AMPK(磷酸腺苷活化蛋白激酶)是一种调节细胞内能量代谢的酶类, 其主要作用是通过激活下游信号转导途径促进能量产生, 维持细胞的能量平衡稳态。研究发现, AMPK在心脏的正常发育以及心肌代谢过程中起重要作用, 同时对心肌缺血-再灌注损伤起保护作用^[5]。关于运动与AMPK关系的研究主要集中在骨骼肌组织, 而在心肌表达的研究较少, Coven等^[6]和Musci等^[7]发现, 一次急性运动可上调正常心肌AMPK活性或表达量, 并呈现运动强度依赖性, 提示AMPK在心肌能量代谢以及对运动适应中起重要作用。但长期运动对HF心脏AMPK表达及对能量代谢的影响未见报道。本研究以心梗后慢性HF大鼠为模型, 观察8周有氧运动对心功能、心肌糖原、FA和乳酸含量以及AMPK α 、PPAR α 、CPT-1、GLUT4、PGC-1 α 基因表达的影响, 探讨长期有氧运动对HF心脏代谢性重塑的影响及可能机制。

1 研究对象和方法

1.1 实验动物

SPF级SD大鼠45只, 体质量260~320g, 雌雄各半, 由北京维通利华实验动物中心提供, 分笼饲养, 自由进食水。

1.2 心梗后HF模型的建立

大鼠随机分为心梗组(MI组, 30只)和假手术组(Sham组, 15只)。心梗组采用冠状动脉结扎术方法: 麻醉后连接呼吸机, 开胸暴露心脏, 由左心耳下方2~3mm处用0号丝线结扎左冠状动脉前降支。Sham组只开胸穿线, 不结扎, 其他操作同MI组。MI组再随机分为心梗对照组(MI-Sed组)和心梗运动组(MI-Ex组), 每组各15只。Sham组和MI-Sed组保持安静状态, MI-Ex组进行为期8周的运动训练。

1.3 有氧运动方案

采用Bedford等建立的大鼠跑台运动方案: 即5min热身(坡度为0°, 速度为5m/min)后, 坡度调为5°, 速度为10m/min(相当于45%VO_{2max}), 第1天训练15min、第2天30min、第3天45min, 从第4天开始均为60min。5d/周, 共训练8周。

1.4 血流动力学参数(心功能)测定

腹腔麻醉大鼠, 心导管插管至左心室, 连接压力换能器, 利用多媒体生物信号采集处理系统记录左心室收缩期压力(LVSP)、左心室舒张末期压力(LVEDP)、左心室压力最大上升速率($+(dp/dt)_{max}$)和左室压力最大下降速率($-(dp/dt)_{max}$)。

1.5 取材

大鼠断头处死后取心脏, 用生理盐水冲洗, 滤纸沾干后迅速将组织置于液氮中并转移至 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存待测。

1.6 心肌 FA、糖原和乳酸测定

均采用比色法测定心肌匀浆液中糖原质量分数、FA 浓度和乳酸质量摩尔浓度, 严格按照试剂盒(南京建成生物工程研究所)操作说明进行。单位分别为: mg/g 、 mmol/L 、 $\mu\text{mmol/g}$ 。

1.7 实时荧光定量 PCR 检测心肌 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 水平

将心肌匀浆后, 用 Trizol 法抽提总 RNA, 逆转录反应获得 cDNA, 实时荧光定量 PCR(ABI 7900HT 型荧光定量 PCR 仪, 美国)测定 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 含量, 引物序列见表 1, 扩增条件: 预变性 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 min; $94\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 s; $54\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 s; $72\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 min。共 40 个循环。以 β -actin 作为内参, 计算相对表达量。

表 1 引物序列及产物长度

基因名称	基因序列号	产物长度/bp	序列
PPAR α	NM_013196	509	上游 5'-AAGCCATCTTCACGATGCTG-3' 下游 5'-TCAGAGGTCCCTGAACAGTG-3'
CPT-1	NM_013200	690	上游 5'-TATGTGAGGATGCTGCTTCC-3' 下游 5'-CTCGGAGAGCTAAGCTTGTC-3'
β -actin (内参)	NM_031144	316	上游 5'-GAGACCTCAACACCCAG-3' 下游 5'-GCCATCTCTTGCTCGAAGTC-3'

1.8 Western blot 测定心肌总 AMPK α 蛋白、磷酸化 AMPK α 蛋白 (p-AMPK α)、GLUT4 和 PGC-1 α 表达水平

裂解细胞后提取细胞总蛋白, 采用 BCA 法进行蛋白定量。灌制 10% 的分离胶和 5% 的浓缩胶, 恒压 120 V、80 mA 预电泳 10 min, 上样, 进行 SDS-PAGE 电泳, 转移至 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 兔抗大鼠 AMPK α 、AMPK α -Thr172 磷酸化、GLUT4 和 PGC-1 α 多克隆抗体于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBST 洗涤 PVDF 膜。加二抗后室温孵育 1 h, 暗室中滴加发光底物混合物 2 mL 于 PVDF 膜上, 曝光、显影、定影。对目的蛋白进行光密度分析, 以 β -actin 为内参。目的蛋白相对含量 = 目的蛋白灰度值 / β -actin 蛋白灰度值。

1.9 心肌组织病理学观察

沿心脏长轴将心尖至结扎点取 2 mm 厚组织制作

切片, 40 g/L 多聚甲醛固定, 石蜡包埋, Masson 染色, 普通光镜观察各组心肌组织病理学变化。

1.10 统计学分析

所有数据使用 SPSS 15.0 统计软件进行数据分析。数据以“平均数 \pm 标准差”表示, 使用单因素方差分析进行统计学检验, 各组两两比较使用 LSD 检验。显著性水平定为 $P < 0.05$, 非常显著水平定为 $P < 0.01$ 。

2 结果及分析

2.1 大鼠血流动力学参数的变化

表 2 结果显示, 与 Sham 组比较, MI-Sed 组 LVSP、 $\pm(dp/dt)_{\max}$ 显著性下降(均为 $P < 0.01$), LVEDP 则显著性升高($P < 0.01$); 与 MI-Sed 组比较, MI-Ex 组 LVSP、 $\pm(dp/dt)_{\max}$ 显著性升高(均为 $P < 0.01$), LVEDP 则显著性下降($P < 0.01$)。

表 2 有氧运动对大鼠血流动力学参数 ($\bar{x} \pm s$) 的影响

组别	n/只	LVSP/mmHg	LVEDP/mmHg	$+(dp/dt)_{\max}/(\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1})$	$-(dp/dt)_{\max}/(\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1})$
Sham	15	137.26 \pm 11.55	4.18 \pm 1.76	4 324.64 \pm 465.19	4 237.06 \pm 381.92
MI-Sed	15	78.39 \pm 9.75 ⁴⁾	11.47 \pm 2.96 ⁴⁾	2 478.28 \pm 215.27 ⁴⁾	2 034.18 \pm 194.55 ⁴⁾
MI-Ex	15	108.35 \pm 13.20 ²⁾³⁾	7.55 \pm 1.69 ²⁾⁴⁾	3 674.82 \pm 298.35 ²⁾⁴⁾	2 838.48 \pm 251.62 ²⁾⁴⁾

与 MI-Sed 组比较, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; 与 Sham 组比较, 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$

2.2 心肌糖原、FA 和乳酸含量的变化

与 Sham 组比较, MI-Sed 组糖原质量分数降低($P < 0.01$), FA 浓度和乳酸质量摩尔浓度升高(均为

$P < 0.01$); 与 MI-Sed 组比较, MI-Ex 组糖原质量分数升高($P < 0.05$), FA 浓度和乳酸质量摩尔浓度下降(均为 $P < 0.01$)(见表 3)。

表 3 大鼠心肌糖原质量分数、FA 浓度和乳酸质量摩尔浓度 ($\bar{x} \pm s$) 的变化

组别	n/只	w(糖原)/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	c(FA)/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	b(乳酸)/($\mu\text{mmol} \cdot \text{g}^{-1}$)
Sham	15	4.17 \pm 1.30	0.62 \pm 0.08	122 \pm 27
MI-Sed	15	2.35 \pm 0.76 ⁴⁾	1.75 \pm 0.28 ⁴⁾	314 \pm 51 ⁴⁾
MI-Ex	15	3.78 \pm 0.62 ¹⁾	0.71 \pm 0.12 ²⁾	233 \pm 35 ²⁾⁴⁾

与 MI-Sed 组比较, 1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$; 与 Sham 组比较, 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$

2.5 心脏组织病理学改变

Masson 染色显示。Sham 组心肌细胞着色均匀, 无明显胶原成分。MI-Sed 组心肌纤维化程度明显, 只有少量心肌细胞。MI-Ex 组较 MI-Sed 组心肌细胞增多, 胶原纤维显著减少(见图 1)。

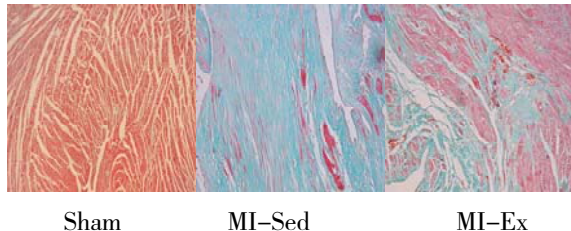
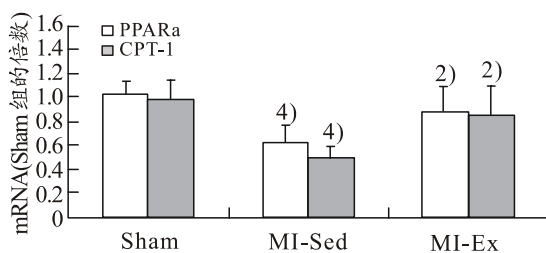


图 1 各组心肌组织病理学变化

2.6 心肌 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 的变化

心肌 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 的变化规律一致, 即 MI-Sed 组显著低于 Sham 组($P<0.01$), MI-Ex 组显著高于 MI-Sed 组($P<0.01$)(见图 2)。

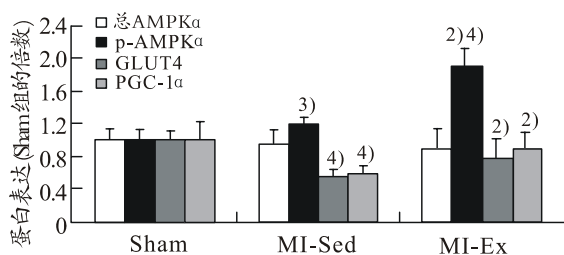


与 MI-Sed 组比较, 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$; 与 Sham 组比较, 3) $P<0.05$, 4) $P<0.01$

图 2 心肌 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 的变化

2.7 心肌总 AMPK α 、p-AMPK α 、GLUT4 和 PGC-1 α 蛋白的变化

心肌总 AMPK α 蛋白在各组差异无显著性($P>0.05$)。p-AMPK α 在 MI-Sed 组高于 Sham 组($P<0.05$), MI-Ex 组则分别高于 MI-Sed 组和 Sham 组($P<0.01$)。GLUT4 和 PGC-1 α 变化趋势一致, 即在 MI-Sed 组低于 Sham 组($P<0.01$), 在 MI-Ex 组高于 MI-Sed 组($P<0.01$)(见图 3)。



与 MI-Sed 组比较, 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$; 与 Sham 组比较, 3) $P<0.05$, 4) $P<0.01$

图 3 心肌总 AMPK α 、p-AMPK α 、GLUT4 和 PGC-1 α 蛋白的变化

3 讨论

本研究探讨了长期有氧运动对 HF 大鼠心肌能量代谢的影响发现, 运动通过活化 AMPK, 上调下游靶分子(GLUT4、PPAR α 、CPT-1 和 PGC-1 α)的基因表达, 进而促进 FA 利用、葡萄糖摄取与有氧氧化、线粒体生物合成增加、心肌有氧代谢能力提高, 减少了心脏脂质沉积与乳酸堆积, 因此改善了 HF 后心脏代谢性重塑并提高心功能。

3.1 HF 后心肌代谢性重塑及运动的良性效应

本研究成功建立心梗后 HF 模型, 即 MI-Sed 组表现出典型的心梗后心室舒缩功能下降(LVSP、 $\pm(dP/dt)_{max}$ 显著性下降, LVEDP 则显著性升高), 同时心肌糖原质量分数减少、FA 浓度堆积、乳酸升高、线粒体生物合成减少。8 周有氧运动后, 与 MI-Sed 组比较, MI-Ex 组心功能改善(LVEDP 显著性降低, LVSP、 $\pm(dP/dt)_{max}$ 显著性升高), 糖原质量分数升高, FA 浓度和乳酸质量摩尔浓度下降。上述结果提示, 心梗后 HF 心脏发生代谢性重塑, 能量产生减少、酸中毒和脂毒性造成心功能进一步下降, 有氧运动则延缓了这一病理过程的发生, 这与临床流行病学的研究一致^[8-9]。但运动如何通过调节能量代谢进而改善心功能, 至今仍不清楚。由于 AMPK 在心肌能量代谢中起关键作用且运动应激可使其活化^[6-7], 因此, 推测运动诱导的 AMPK 上调可能参与了对 HF 后心肌代谢性重塑的调节。

3.2 运动诱导的 AMPK 信号通路参与了 HF 大鼠心肌能量的调节

研究表明, AMPK 在心脏的正常发育以及心肌代谢过程中起重要作用, 同时对心肌缺血-再灌注损伤起保护作用^[5, 10]。运动时, AMP 与 ATP 比值升高诱导 AMPK 活化^[6], 因此一次急性运动可活化 AMPK^[7], 并呈现运动强度依赖性, 提示 AMPK 在心肌能量代谢以及对运动适应中起重要作用, 但长期运动训练对病理心脏 AMPK 表达的影响尚无报道。在本研究中, 经过 8 周运动训练, 总 AMPK α 蛋白在各组差异无显著性, p-AMPK α (AMPK 磷酸化后才能被激活, 所以只有 p-AMPK α 具有生物活性)在 MI-Ex 组显著高于 MI-Sed 组和 Sham 组, 说明长期有氧运动可持续上调 AMPK 表达水平, 这与长期运动可提高骨骼肌、脂肪与肝脏 AMPK 活性的研究结果相似^[11-12], 同时提示, AMPK 在运动改善 HF 大鼠代谢性重塑中扮演重要角色。

1)运动活化 AMPK-PGC-1 α 信号通路与线粒体生物合成。

正常心肌细胞的主要供能物质是 FA, 可产生 60%~70%ATP, 其余大约 30%ATP 由葡萄糖代谢供给, 因此, 线粒体在心肌细胞供能过程中起着至关重要的

作用。PGC-1 α 是调节线粒体生物合成的关键性信号分子, 其表达增加激活包括核呼吸因子(NRFs)及线粒体转录因子 A(Tfam)在内的一组转录因子, 启动线粒体 DNA 复制和转录而诱导线粒体生物合成^[13]。AMPK 作为 PGC-1 α 的上游信号分子, 可上调其表达^[14]。本研究发现, MI-Sed 组 PGC-1 α 蛋白水平显著低于 Sham 组, 提示 HF 时线粒体生物合成减少, 这与前人的研究一致^[5]。MI-Ex 组 p-AMPK α 和 PGC-1 α 均较 MI-Sed 组显著升高, 推测长期有氧运动可激活 AMPK-PGC-1 α 信号通路, 促进心肌线粒体生物合成^[15]。临床研究指出, 运动能力下降、易疲劳和肌无力是影响 HF 患者生活质量的主要因素, 这与 HF 时心输出量和最大摄氧量(VO_{2max})降低以及有氧代谢能力下降密切相关。而 PGC-1 α 上调使线粒体容积密度增加并与 HF 患者 VO_{2max} 和无氧阈的变化正相关^[16]。因此, 运动诱导 AMPK-PGC-1 α 上调改善了 HF 时能量产生, 心脏收缩功能和有氧能力(VO_{2max})随之提高^[17], 为代谢性重塑的良性变化奠定了物质基础。

2) 运动活化 AMPK-PPAR α 信号通路与 FA 代谢。

FA 是正常心肌安静时的主要能量底物, PPAR α 能够调控编码心肌线粒体大部分 FA 氧化酶的基因表达^[18], 其中 CPT-1 催化长链 FA 进入线粒体, 是决定 FA 氧化的限速酶之一。最新的研究指出, PPAR α 是 AMPK 下游的靶分子, 即 AMPK 可上调 PPAR α 表达, 两者构成 AMPK-PPAR α 信号通路, 对维持心肌能量代谢稳态发挥重要作用^[19-20]。此外, AMPK 还可激活 PGC1 α , PGC1 α 作为转录协同激活因子, 与 PPAR α 结合促进 FA 代谢酶的表达。

研究证实, 压力过负荷 HF 模型 8 周后, PPAR α mRNA 和蛋白水平均显著低于对照组^[19]。本研究发现, 虽然 MI-Sed 组 AMPK 有一定程度升高, 但 PPAR α mRNA 在 MI-Sed 组显著低于 Sham 组, 提示少量活化的 AMPK 不足以上调 PPAR α 或者存在其他网络式信号转导途径(如 PGC1 α 下调)。伴随 CPT-1 的表达下调, 心肌 FA 含量显著升高, 这是 HF 时 FA 利用减少的重要分子机制。HF 时 FA 供能减少, 一方面, 可减少缺血缺氧状态下心肌氧耗(FA 氧化耗氧量多于葡萄糖), 但同时可造成脂质在心脏沉积, 诱导心肌细胞凋亡和脂毒性心脏异常。临床研究发现, HF 患者心肌内出现明显的脂质沉积, 而且心肌细胞间脂质沉积与收缩功能失调及心功能衰竭有关^[2]。

耐力运动可上调心脏 PPAR α 表达水平^[21], 与研究结果一致, 即经过 8 周有氧运动, MI-Ex 组 PPAR α 、CPT-1 mRNA 水平显著高于 MI-Sed 组, 说明长期有氧运动激活了 AMPK-PPAR α 信号通路, 加之 PGC1

α 上调、线粒体生物合成增加使心肌能够更有效的氧化、利用 FA 供能, 心脏 FA 含量显著降低, 减轻了心脏脂质沉积并改善脂毒性心脏异常。

3) 运动活化 AMPK-GLUT4 信号通路与葡萄糖代谢。

葡萄糖代谢约占正常心肌能量代谢的 1/3。AMPK 可通过上调 GLUT4 表达以及转位而促进葡萄糖摄取并增强糖酵解作用^[22]。本研究发现, HF 时 GLUT4 蛋白表达下调, 这与 Tian 等^[19]的研究结果一致, 他们还发现, 虽然 GLUT4 总蛋白降低, 但肌膜上的 GLUT4 占总蛋白的百分比却增加, 提示 HF 时 AMPK 代偿性增加可促进 GLUT4 向肌膜转位, 从而增加葡萄糖摄取。然而由于 GLUT4 总量减少, GLUT4 在肌膜的相对增多并不能满足 HF 时心肌的能量供应。HF 时糖酵解效率明显增强, 心肌糖原含量减少, 乳酸堆积增多、酸中毒进一步影响心功能^[23]。

一次急性运动可上调 GLUT4 表达^[24], 其意义在于通过增强糖酵解作用及时为心肌提供能量(糖酵解供能效率均较 FA 和糖有氧氧化高)。但长期运动上调 GLUT4 表达的意义可能不同于一次急性运动。在本研究中, MI-Ex 组 GLUT4 蛋白水平显著高于 MI-Sed 组, 提示长期有氧运动通过活化 AMPK 促进 GLUT4 表达, 葡萄糖摄取增加。与此同时, MI-Ex 组心肌乳酸含量较 MI-Sed 组显著性降低(但仍高于 Sham 组), 说明长期有氧运动促使 HF 时糖酵解供能向糖有氧氧化供能转变。其可能机制是长期运动通过增加线粒体生物合成、舒张血管(特别是冠状动脉)增加血流量, 机体的有氧代谢能力增强, 同时 FA 氧化利用增加又可通过葡萄糖-脂肪酸循环^[25]抑制糖酵解的关键酶——丙酮酸脱氢酶和磷酸果糖激酶, 使糖酵解供能逐渐转向糖有氧氧化供能。因此, 心肌乳酸堆积减少, 心功能随之改善。

HF 时心肌能量代谢的特点是由优先利用 FA 转变为糖酵解供能为主并造成酸中毒和脂质沉积, 同时线粒体生物合成减少, 随着 HF 发展进程, 脂肪酸与葡萄糖的利用均显著下降; 运动则使 FA 氧化、葡萄糖利用以及线粒体生物合成均增加, 这是心肌对长期训练适应的结果。

综上所述, 长期有氧运动通过激活 AMPK 及其下游信号通路改善了 HF 心脏的代谢性重塑并提高运动心功能。

参考文献:

[1] van B M, van N F A, der Vusse G J. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental

- tal?[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(3): 420-428.
- [2] Sharma S, Adroque J V, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart[J]. *FASEB J*, 2004, 18(14): 1692-1700.
- [3] Garnier A, Fortin D, Delomenie C, et al. Depressed mitochondrial transcription factors and oxidative capacity in rat failing cardiac and skeletal muscles[J]. *J Physiol*, 2003, 551(Pt 2): 491-501.
- [4] Neubauer S. The failing heart-an engine out of fuel[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(11): 1140-1151.
- [5] Kim A S, Miller E J, Young L H. AMP-activated protein kinase: a core signalling pathway in the heart[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 196(1): 37-53.
- [6] Coven D L, Hu X, Cong L, et al. Physiological role of AMP-activated protein kinase in the heart: graded activation during exercise[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285(3): E629-636.
- [7] Musi N, Hirshman M F, Arad M, et al. Functional role of AMP-activated protein kinase in the heart during exercise[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(10): 2045-2050.
- [8] Keteyian S J. Exercise training in congestive heart failure: risks and benefits[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2011, 53(6): 419-428.
- [9] Yeh G Y, McCarthy E P, Wayne P M, et al. Tai chi exercise in patients with chronic heart failure: a randomized clinical trial[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(8): 750-757.
- [10] Lopaschuk G D. AMP-activated protein kinase control of energy metabolism in the ischemic heart[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(Suppl 4): S29-35.
- [11] Langfort J, Viese M, Ploug T, et al. Time course of GLUT4 and AMPK protein expression in human skeletal muscle during one month of physical training[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2003, 13(3): 169-174.
- [12] Takekoshi K, Fukuhara M, Quin Z, et al. Long-term exercise stimulates adenosine monophosphate-activated protein kinase activity and subunit expression in rat visceral adipose tissue and liver[J]. *Metabolism*, 2006, 55(8): 1122-1128.
- [13] 韩雨梅, 张勇. PGC-1 α 在运动诱导骨骼肌线粒体生物合成中的调控作用[J]. *中国运动医学杂志*, 2010, 29(4): 494-497.
- [14] Scarpulla R C. Metabolic control of mitochondrial biogenesis through the PGC-1 family regulatory network[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(7): 1269-1278.
- [15] Kemi O J, Hoydal M A, Haram P M, et al. Exercise training restores aerobic capacity and energy transfer systems in heart failure treated with losartan[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76(1): 91-99.
- [16] Garnier A, Fortin D, Zoll J, et al. Coordinated changes in mitochondrial function and biogenesis in healthy and diseased human skeletal muscle[J]. *FASEB J*, 2005, 19(1): 43-52.
- [17] Wisloff U, Loennechen J P, Currie S, et al. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca²⁺ sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 54(1): 162-174.
- [18] Madrazo J A, Kelly D P. The PPAR trio: regulators of myocardial energy metabolism in health and disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(6): 968-975.
- [19] Meng R S, Pei Z H, Yin R, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase inhibits cardiac hypertrophy through reactivating peroxisome proliferator-activated receptor-alpha signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 620(1-3): 63-70.
- [20] Meng R, Pei Z, Zhang A, et al. AMPK activation enhances PPARalpha activity to inhibit cardiac hypertrophy via ERK1/2 MAPK signaling pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 511(1-2): 1-7.
- [21] 方子龙, 陈敏, 张志文, 等. 耐力训练和注射丙酸睾酮对雄性大鼠肝脏、心脏和腓肠肌 PPAR α 表达的影响[J]. *天津体育学院学报*, 2006, 21(3): 197-200.
- [22] Bergeron R, Shulman G I. Translocation of myocardial GLUT-4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(2 Pt 2): H643-649.
- [23] Dolinsky V W, Dyck J R. Role of AMP-activated protein kinase in healthy and diseased hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(6): H2557-2569.
- [24] 龚豪杰, 谢谨, 张楠, 等. 不同强度运动对 AMPK α 2 三种不同基因状态鼠 MEF2/GLUT4DNA 结合活性的影响[J]. *体育科学*, 2011, 31(2): 55-63.
- [25] 房冬梅, 冯美云. 运动对心肌组织能量代谢的影响[J]. *体育科研*, 2002, 23(4): 16-18.