

运动应激状态下的心肌热休克蛋白表达

万莉莉¹, 胡明华¹, 史绍蓉², 吴长初¹ (¹长沙医学院基础医学院, 湖南省长沙市 410219; ²湖南师范大学, 湖南省长沙市 410012)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 热休克蛋白因为具有分子伴侣、保护细胞、免疫、抗氧化、抑制细胞凋亡等生物学特性, 受到国内外分子生物学、环境科学尤其是医学领域的重视, 对其的研究甚多。近年来, 运动医学领域关于热休克蛋白的研究主要集中于运动应激下热休克蛋白的表达及其意义的研究, 但运动应激下热休克蛋白表达的机制尚不明确。
- 2 文章增加的新信息: 运动训练够引起心肌热休克蛋白的表达。急性运动应激能使机体发生许多的生理、生化变化, 心肌热休克蛋白会做出相对应的表达, 对心肌细胞进行保护。低强度运动能够诱导增加热休克蛋白 72 基因的表达, 抑制心肌细胞凋亡。大强度运动减少了热休克蛋白 72 基因的表达, 不能有效抑制心肌细胞凋亡, 不利于心肌的保护作用。
- 3 临床应用的意义: 运动诱导热休克蛋白表达对运动所致损伤的防护是有可能的, 适量的运动活动在增强心肌功能、预防心肌在各种应激情况下的损伤具有重要作用。

关键词:

组织构建; 组织工程; 热休克蛋白; 运动医学; 心肌; 运动应激

主题词:

运动医学; 热休克蛋白质类; 心肌

基金资助:

湖南省教育厅课题(13C1117)

摘要

背景: 热休克蛋白因其具有特殊的生物学特性, 在运动应激下探讨此类蛋白质在心肌的表达情况具有重要的研究价值。

目的: 了解国内外有关运动应激状态下心肌热休克蛋白表达的研究情况, 对不同运动应激下心肌热休克蛋白的表达特点及意义进行分析。

方法: 以“heat shock protein; myocardium; exercise stress”为英文检索词; 以“热休克蛋白; 心肌; 运动应激”为中文检索词, 检索 1991 年 1 月至 2014 年 1 月检索 PubMed 数据库及万方数据库与热休克蛋白的产生、分类及功能有关、与运动应激下心肌热休克蛋白的表达相关、与运动应激下心肌热休克蛋白表达的机制相关及运动应激下心肌热休克蛋白表达的意义相关的文献。最终选择 48 篇进行归纳总结。

结果与结论: 热休克蛋白具有免疫协同作用。研究报道, 运动训练能引起心肌热休克蛋白的表达。急性运动应激能使机体发生许多的生理、生化变化, 心肌热休克蛋白会做出相对应的表达, 对心肌细胞进行保护。低强度运动能够诱导增加热休克蛋白 72 基因的表达, 抑制心肌细胞凋亡。大强度运动减少了热休克蛋白 72 基因的表达, 不能有效抑制心肌细胞凋亡, 不利于心肌的保护作用。中等运动强度下, 热休克蛋白在不同运动时间的表达情况存在异议。运动诱导热休克蛋白表达对运动所致损伤的防护是有可能的, 适量的运动活动在增强心肌功能、预防心肌在各种应激情况下的损伤具有重要作用。

万莉莉, 胡明华, 史绍蓉, 吴长初. 运动应激状态下的心肌热休克蛋白表达[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(38):6216-6221.

Expression of myocardial heat shock protein under stress state

Wan Li-li¹, Hu Ming-hua¹, Shi Shao-rong², Wu Chang-chu¹ (¹School of Preclinical Medicine, Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan Province, China; ²Hunan Normal University, Changsha 410012, Hunan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Heat shock proteins have unique biological characteristics, and exploration of such proteins expressed in the myocardium under exercise stress has important value.

OBJECTIVE: To investigate the studies about the expression of myocardial heat shock proteins under stress condition, and analyze the expression characteristics of myocardial heat shock proteins under different stress conditions.

METHODS: A computer-based online retrieval was performed to find articles about the production, classification and function of heat shock proteins, as well as the expression of myocardial heat shock proteins published from January 1991 to January 2014 in PubMed database and Wanfang databases. The key words were “heat shock protein; myocardium; exercise stress” in English and Chinese. Finally 48 relevant articles were summarized.

RESULTS AND CONCLUSION: Heat shock proteins have the immune synergy effect. Researches show that,

万莉莉, 女, 1985 年生, 湖南省岳阳市人, 硕士, 讲师, 主要从事运动心脏及其蛋白质组学的研究。

通讯作者: 胡明华, 在读硕士, 讲师, 长沙医学院基础医学院, 湖南省长沙市 410219

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.38.026
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)38-06216-06

稿件接受: 2014-07-10

Wan Li-li, Master, Lecturer, School of Preclinical Medicine, Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan Province, China

Corresponding author: Hu Ming-hua, Studying for master's degree, Lecturer, School of Preclinical Medicine, Changsha Medical University, Changsha 410219, Hunan Province, China

Accepted: 2014-07-10

exercise training triggers the expression of myocardial heat shock protein. Acute exercise stress leads to a variety of physiological and biochemical changes, accordingly myocardial heat shock protein will make the corresponding expression and protect myocardial cells. Low-intensity exercise can increase the expression level of heat shock protein 72, and inhibit cardiomyocyte apoptosis. High-intensity exercise reduces the expression of heat shock protein 72, which can not effectively inhibit cardiomyocyte apoptosis and is not conducive to the myocardial protective effect. The expression of heat shock protein under moderate-intensity exercise remains controversial. Exercise-induced expression of heat shock protein may have protection effect against damage induced by exercise, moderate exercise activities play an important role in enhancing myocardial function and preventing myocardial injury.

Subject headings: sports medicine; heat shock proteins; myocardium

Funding: a grant from Hunan Provincial Education Bureau, No. 13C1117

Wan LL, Hu MH, Shi SR, Wu CC. Expression of myocardial heat shock protein under stress state. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(38):6216-6221.

0 引言 Introduction

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs), 又称应激蛋白(SP), 是生物细胞在受高温、病原体或其他多种损伤因素的应激刺激下激活热休克蛋白基因, 编码合成的一类生物进化上最保守的、具有重要生理功能的保护性蛋白质^[1-2]。研究已经证明热休克蛋白能促进蛋白质的合成、折叠、装配、运输与变性蛋白的清除, 维持细胞蛋白的稳定, 提高细胞对应激源的耐受性, 使细胞维持正常的生理功能, 因此也被称作“分子伴侣”^[3]。自1974年热休克蛋白被发现以来, 该类蛋白质一直是生物学领域研究的热点。近年来, 运动与热休克蛋白的关系也受到运动医学领域广大科学工作者的重视, 其意义可能涉及到运动健身的指导、过度训练的预防及组织器官损伤保护等各个方面^[4-5]。

随着社会经济的发展及人们生活水平的提高, 近30年来, 心血管疾病的发病率及影响因素呈不断上升的因素, 对此, 国内外学者对生理心脏、病理心脏、运动心脏等进行了较多的研究, 以探讨心血管疾病的发病机制, 治疗、康复机制及运动对心脏的影响机制等。在慢性心血管疾病的预防及康复的研究中, 专家门认为运动的作用是不可替代的。热休克蛋白因其具有特殊的生物学特性, 在运动应激下探讨此类蛋白质在心肌的表达情况具有重要的研究价值, 目前已引起众多研究者的兴趣和重视。不同运动后, 心肌细胞内是否存在热休克蛋白的表达, 以及表达的规律及作用, 都将为心肌保护提供新的思路, 热休克蛋白作为细胞应激活动的指标, 对不同强度与形式的运动, 其反应和适应有很大差异。因此, 文章通过查阅大量相关的文献, 对不同运动应激下心肌热休克蛋白的表达特点及意义进行综述, 以期对深入运动与热休克蛋白的研究及心脏的保护研究提供新的思路。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索人相关内容: 第一作者。

检索时间范围: 1991年1月至2014年1月检索PubMed数据库及万方数据库。

检索词: 英文检索词包括“heat shock protein; myocardium; exercise stress”; 中文检索词包括“热休克蛋白; 心肌; 运动应激”。

1.2 入选标准

纳入标准: ①文章与热休克蛋白的产生、分类及功能有关的文献。②与运动应激下心肌热休克蛋白的表达相关的文章。③与运动应激下心肌热休克蛋白表达的机制相关的文献。④运动应激下心肌热休克蛋白表达的意义。

排除标准: 与研究目的相关性差及内容重复。

1.3 质量评估 文献筛选和质量评价由本文作者完成。计算机初检得到120篇文献, 其中英文文献59篇, 中文文献61篇。阅读标题和摘要进行初筛, 最终选择48篇进行归纳总结。

2 结果 Results

2.1 热休克蛋白的产生、分类及功能简介 1962年, Ritossa等^[6]发现将果蝇的培养温度提高1962到30℃时, 其幼虫的唾液腺的染色体上某一部位会出现“蓬松”的现象, 用³H尿嘧啶核苷酸掺入实验发现这些蓬松部位的基因具有转录活性而热诱导的蓬松现象所产生的产物是一组蛋白质。直到1974年, 这些产物才由美国学者Tissieres等^[7]用SDS-PAGE电波放射自显影第一次得到确定并定义为热休克蛋白。

根据分子量的大小, 热休克蛋白被分为以下几个家族^[8]: 大分子热休克蛋白($10^5-1.1 \times 10^5$)、热休克蛋白110(The HSPH family^[9])、热休克蛋白90(The HSPC family)、热休克蛋白70(The HSPA family)、热休克蛋白60(The HSPD family)、热休克蛋白40(The DNAJ family); 小分子热休克蛋白具有特殊的生物学功能, 普遍存在于所有的细胞内, 参与细胞正常的生长、发育和分化。在各种有害刺激下, 细胞通过改变基因表达的方式, 诱导热休克蛋白的产生而启动内源性保护机制, 能保护细胞不受或少受伤害, 许多热休克蛋白参与其他蛋白的折叠、解折叠、转位和组配, 但热休克蛋白本身不直接发挥生物作用, 而是通过改变或修饰其他蛋白质, 影响或调节其他蛋白质功能发挥间接生物作用, 故又称之为“分子伴侣”

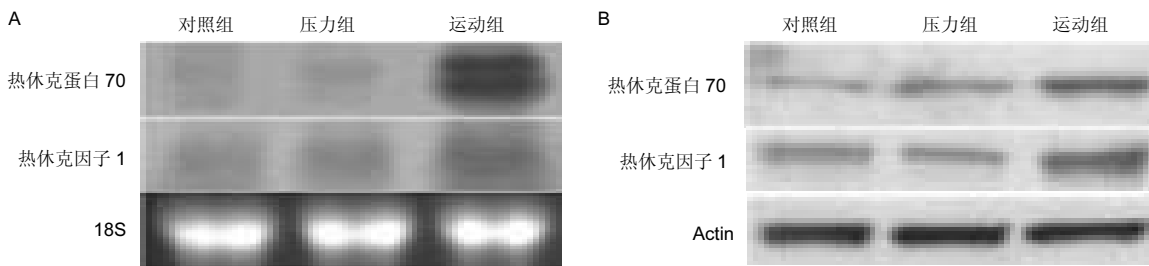


图1 各组大鼠热休克蛋白及HFS1的表达情况(A为转基因型, B为野生型)^[22]

图注: 运动组小鼠心肌热休克蛋白70和热休克因子1的表达较之高血压组和对照组均明显增加, 转基因小鼠心肌热休克蛋白70和热休克因子1的表达较之野生型小鼠增加更明显。

P(1.8×10^4 – 3.0×10^4)及泛素(7 000–8 000)等家族^[10-11], 而每个家族又由多个成员组成随着研究的不断深入, 新发现的热休克蛋白将不断加入相应的家族, 甚至可能组成新家族。

热休克蛋白具有免疫协同作用^[12], 可作为抗原分子载体, 由抗原或病原体激活巨噬细胞及淋巴细胞进行免疫应答时产生的各种免疫细胞因子也可诱导热休克蛋白的产生; 细胞周期中也存在热休克蛋白的合成及其在细胞中的分布以及应激诱导的热休克蛋白70蛋白之间的相互作用的调控, 因此, 热休克蛋白还参与细胞周期的调控, 在细胞凋亡中也发挥着作用^[13-14]; 目前研究认为缺血再灌注损伤与氧自由基有关, 热休克蛋白还具有抗氧化作用^[15-16]。

2.2 运动应激下心肌热休克蛋白的表达 许多应激原都能诱导心肌表达热休克蛋白, 包括热休克、缺血、压力和容量负荷、药物等^[17]。大量研究报道, 运动训练也能够引起心肌热休克蛋白的表达^[18-19]。Milne等, Liu等^[20-21]认为, 运动强度是诱导热休克蛋白表达的主要因素。杨兵生等^[22]发现: 热休克蛋白及其转录因子(热休克因子1)的表达只在运动模型中才能被活化(图1)。热休克蛋白作为细胞应激活动的指标, 对不同强度与形式的运动, 其反应和适应有很大差异。

2.2.1 急性运动对心肌热休克蛋白的影响 关于急性运动后心肌热休克蛋白的表达, 学者们的研究结果表现均一致: 即急性运动能增加心肌热休克蛋白的表达, 且运动时心肌的热休克蛋白mRNA表达与运动强度和运动量有关。如: Salo^[23]的实验发现大鼠力竭跑台运动后心肌中热休克蛋白72 mRNA的表达增加。Taylor等^[24]发现1次、连续3次(每次100 min)的急性运动及单纯的热休克反应都能增加热休克蛋白72的含量、改善心肌功能, 但热休克蛋白72含量的增加与心肌功能的改善之间却没有直接的联系。李爱萍等^[25]的研究显示: 高温和运动均会诱导心肌热休克蛋白70高表达且24 h后表达最高。Locke^[26]观察了0, 20, 40, 60 min(或至力竭)后大鼠心肌热休克因子和热休克蛋白72 mRNA的表达, 结果表明运动持续时间至40 min时, 心肌热休克因子开始出现(80%以上), 随运动时间延长热休克蛋白72 mRNA表达增加, 他们认为心肌热休克蛋白mRNA在运动开始后30–60 min间表达。另陈佩杰等^[27]使

SD大鼠分别进行低强度(60% VO_{2max})、中等强度(75% VO_{2max})和高强度(85% VO_{2max})跑台运动1, 2和3 d, 大强度运动后心肌细胞热休克蛋白72 mRNA表达随运动持续时间的延长显著增加。Klang等^[28]研究发现, 许多细胞包括心肌细胞热休克蛋白在应激后3–5 h合成率最大, 应激后8 h合成停止, 细胞类型的不同, 热休克蛋白合成后保持的时间不同, 在几天到几周之间。

急性运动应激能使机体发生许多的生理、生化变化, 如体温升高, 体液pH值降低, 肌细胞 Ca^{2+} 浓度上升, 体内相对缺氧, 以致氧化应激引起心肌细胞损伤及心肌蛋白质变性, 在此应激反应下, 心肌热休克蛋白会做出相对应的表达, 对心肌细胞进行保护。

2.2.2 慢性运动对心肌热休克蛋白的影响

长期大强度运动对心肌热休克蛋白的影响: 胡亚哲等^[29]的研究报道, 心肌形态结构在有氧训练后(大鼠不负重, 每天游泳训练75 min, 每周训练5 d, 休息2 d, 共训练16周)发生适应性改变, 心肌细胞热休克蛋白70表达增加; 过度训练后(大鼠尾部负重体质量的5%), 每天训练180 min)则发生病理性改变, 心肌细胞热休克蛋白70表达较有氧训练组亦显著增加。原因可能是运动诱导心肌热休克蛋白的表达与运动强弱和心肌细胞的损伤有关, 随着运动负荷的增加, 机体内环境紊乱, 变性蛋白质增加, 进而诱导热休克蛋白mRNA表达增加。另有研究认为热休克蛋白表达与局部承受负荷细胞凋亡有关, 受力小细胞凋亡较少的部位, 热休克蛋白表达较弱; 受力大细胞凋亡较多的部位表达较强^[30]。但史绍蓉等^[31](采用递增运动负荷跑台训练7周, 坡度为0°)的研究报道, 运动后心室肌葡萄糖调节蛋白75(属于热休克蛋白家族)消失。研究证明热休克蛋白本身的累积可以通过负反馈的机制而调节热休克蛋白的翻译, 心肌长期承受过大的运动负荷时, 所产生的氧自由基会增多, 心肌细胞凋亡增加, 使心肌受损加重, 葡萄糖调节蛋白75本身可能会发生降解。金怡等^[13]的研究显示: 低强度运动能够诱导增加热休克蛋白72基因的表达, 抑制心肌细胞凋亡。对糖尿病心肌病变具有保护作用; 而大强度运动减少了热休克蛋白72基因的表达, 不能有效抑制心肌细胞凋亡, 不利于心肌的保护作用。

目前国内外有关大强度运动后心肌热休克蛋白表达

的研究并不多, 且研究结果不相一致, 有待进一步探讨。

长期中等强度运动对心肌热休克蛋白的影响: 长期中等强度运动是一种有氧运动, 是专家们推荐的较为适宜的健身运动, 探讨该运动负荷下热休克蛋白的表达具有重要的意义, 因此国内外对此运动强度下心肌热休克蛋白的研究较多, 且中等强度运动被筛选为诱导大鼠心肌细胞热休克蛋白mRNA表达的最适宜运动强度^[27]。Brown等^[32]1991年通过大鼠跑台实验(26.8 m/min, 平均(64.9±8) min, 坡度10%)研究肝脏、心肌、后肢比目鱼肌中热休克蛋白的诱导表达, 其热休克蛋白合成增加。Samelman等^[33]研究了慢性运动对大鼠心室肌的影响, 发现训练后热休克蛋白72/73表达分别增加26%、45%, 热休克蛋白60也显著性增加, 提示耐力训练有助于提高心肌热休克蛋白的表达。胡亚哲等^[29]的研究显示, 心肌形态结构在有氧训练后(大鼠不负重, 每天训练75 min, 训练16周, 每周训练5 d, 休息2 d)发生适应性改变, 心肌细胞热休克蛋白70表达增加。Demire等^[34]研究表明10-12周60 min/d的65%-75% VO_{2max}跑台耐力训练后, 大鼠心肌热休克蛋白72水平增加5倍。Powers等^[35]研究了耐力训练时间对热休克蛋白72表达水平的影响。大鼠以75% VO_{2max}的强度运动10周, 发现心肌热休克蛋白72表达水平随训练时间增加而增加。袁爱国等^[36-37]对4, 8, 12周70%-80% VO_{2max}跑台运动大鼠心肌蛋白质组的表达进行了研究, 结果显示, 4, 8周运动后, 左心室葡萄糖调节蛋白78(属于热休克蛋白家族)表达上调100倍, 12周运动后, 心房热休克蛋白β2上调50倍, 热休克蛋白60上调100倍。

以上研究结果均显示中等强度运动下心肌热休克蛋白表达非常明显, 且随着运动时间的延长, 其表达水平逐渐增加, 随着运动时间的延长, 机体的疲劳累积, 心肌细胞的相对缺血程度增加, 内环境紊乱加剧, 进而蛋白变性增加, 进一步诱导心肌细胞表达热休克蛋白mRNA增加。但魏勇等^[38]的研究结果却与上述研究结果存在差异, 他们采用75% VO_{2max}的运动强度, 观察1, 2, 3周运动后大鼠心肌细胞热休克蛋白72 mRNA的表达, 结果显示, 运动可以造成心肌细胞热休克蛋白72 mRNA的表达增加, 长时间规律运动可以使热休克蛋白72 mRNA表达在细胞中累积, 但一定时间后热休克蛋白72 mRNA累积会逐渐减少, 运动适应后机体对原有应激原的反应会减小甚至消失, 对热休克蛋白的需求也会减少, 认为可能是同一运动强度下, 随着运动时间的延长, 机体逐渐出现运动适应, 对原有应激原的应激反应就会小甚至消失, 机体损伤和变性蛋白的量也会少, 热休克蛋白mRNA的表达也会减少。

在长期中等运动强度条件下, 魏勇等^[38]的研究表明, 1周运动后大鼠心肌细胞热休克蛋白72 mRNA表达明显增多, 2周运动后热休克蛋白72 mRNA表达较1周运动稍减少, 但无统计学意义; 3周运动后大鼠心肌细胞热休克蛋白72 mRNA表达较运动一两周减少, 且存在显著性差

异。而Powers等^[35]的研究显示10周内心肌热休克蛋白72表达水平随训练时间增加而增加, 另袁爱国, 刘建荣等^[36-37]也观察了12周内热休克蛋白的变化, 尚未出现热休克蛋白的表达下调, 说明中等运动强度下, 热休克蛋白在不同运动时间的表达情况存在异议, 需作更详细的探讨。

长期中小强度运动对心肌热休克蛋白的影响: 陈佩杰等^[27]的研究报道, 大鼠采用60% VO_{2max}运动1 d后心肌细胞热休克蛋白72 mRNA表达与对照组相比无显著性差异, 但随着运动时间的延长, 热休克蛋白72 mRNA表达逐渐增加; 实验组对8周60%-70% VO_{2max}运动大鼠心肌蛋白质组的表达进行了研究, 结果表明, 8周运动后心房肌分子伴侣亚基8(热休克蛋白60)表达上调6.3倍, 而12周70%-80% VO_{2max}跑台运动后, 大鼠心肌热休克蛋白家族表达出现大幅度上调(热休克蛋白β2与热休克蛋白60分别上调50倍、100倍), 热休克蛋白在小负荷运动下的无表达和低表达可能是小负荷运动后机体产生的应激反应较小, 心肌细胞的缺血程度相对较小, 大鼠能够适应该强度运动, 所以机体的蛋白质变性或损伤少, 不会诱导热休克蛋白的表达或导致热休克蛋白的表达较弱, 而随着运动时间的延长或运动强度的增加, 机体的疲劳累积, 心肌细胞的相对缺血程度增加, 内环境紊乱逐渐明显, 进而蛋白变性增加, 进一步诱导心肌细胞热休克蛋白mRNA增加。金怡等^[13]的研究显示: 低强度运动可以降低糖尿病大鼠的心肌凋亡, 增加心肌保护因子热休克蛋白72基因的表达, 低运动强度组心肌凋亡率和热休克蛋白呈负相关, 提示低强度运动可能通过增加热休克蛋白的合成抑制心肌细胞凋亡, 增强对心肌细胞保护作用。因此, 采用低强度运动处方将有助于慢性心血管疾病的发生和发展。

2.3 运动应激下心肌热休克蛋白表达的机制 运动诱导热休克蛋白表达的确切机制不清, 但不外乎运动过程中机体出现的体温升高、能量供给受限、缺氧、自由基产生及细胞内钙超载等内环境紊乱, 导致蛋白质变性或损伤, 激活热休克基因的表达。

研究表明应激诱导的热休克蛋白是机体的内源性保护机制, 防御了多种应激对细胞造成的损伤, 如复性或降解了高温引起的蛋白变性, 修复了低氧、缺血、氧化应激等引起的蛋白损伤正是热休克蛋白这种独有的抗损伤能力, 才维持了机体受到应激时的细胞稳态, 从而确保了细胞存活。一般认为诱导热休克反应的应激原的共同特征是损伤或变性蛋白质, 不正常蛋白质可以激活热休克蛋白。大量研究表明, 应激诱导热休克蛋白的产生, 能减弱缺血再灌注对心肌的损伤, 减小心肌梗死面积、改善收缩功能, 弱化心肌细胞凋亡^[39-40]。但热休克蛋白是如何减小心肌损伤的呢? 一种看法认为是与热休克蛋白作为分子伴侣可以稳定蛋白质的结构有关。胞浆中的热休克蛋白72可以将线粒体蛋白质前体正确折叠然后把他们运送至线粒体; 有些酶需要热休克蛋白70的专门调控进入线粒体, 如热休克蛋

白75的表达增加, citrate合成酶的活性增加。而Suzuki等^[41-42]研究表明,含锰的超氧化物歧化酶与热休克蛋白72的关系密切,热休克蛋白72可能通过某种方式将含锰的超氧化物歧化酶的前体转运至线粒体,促进含锰的超氧化物歧化酶的生成,从而达到保护心肌的目的。另Lunz等^[43]对运动诱导心肌热休克蛋白的表达机制进行了探索,其结果显示:运动诱发心肌热休克蛋白的表达不依赖于一氧化氮,相反地一氧化氮合酶抑制剂的治疗可加强运动诱导的老鼠热休克蛋白的表达量。

2.4 运动应激下心肌热休克蛋白表达的意义 已经证明,增加心肌细胞热休克蛋白表达水平有助于其对各种应激,包括缺血-再灌注(I-R)损伤的保护作用。虽然热休克蛋白27、热休克蛋白90和其他热休克蛋白与心肌细胞应激保护均有关,但大多证据表明与细胞保护最密切的是热休克蛋白70(主要是热休克蛋白72),它在正常细胞中水平较低,而在应激状态下却可显著升高,因而受到广泛关注,是目前科学研究者最为关注,研究最深入的一种^[44-45]。

研究表明,热休克蛋白72与线粒体的氧化损伤保护密切相关,耐力训练提供了心肌细胞抗缺血-再灌注损伤的保护,短期(几天)和长期(几周到数周)的运动训练能明显增加心肌缺血-再灌注损伤的恢复^[46]。Locke等^[26]对大鼠进行3 d(30 m/min, 60 min/d, 坡度为0)的跑台训练,随后检测对照与运动大鼠的心肌力学与功能变化。结果发现,运动后大鼠心脏抗缺血损伤能力较对照组有明显提高,且这种改变与热休克蛋白72 mRNA表达相关。另Korzeniowska Kubacka^[47]对运动对心脏产生保护作用的机制进行了研究,结果表明:超氧化物歧化酶活性加强和sarcoK-ATP的表达上升在运动对心脏产生保护作用的机制中起到了重要的作用。同时他还提出热休克蛋白70的表达上升也可能是运动对心脏产生保护作用的机制之一。以上说明运动诱导热休克蛋白表达对运动所致损伤的防护是有可能的,适量的运动活动在增强心肌功能,预防心肌在各种应激情况下的损伤具有重要作用,因此运动锻炼在心血管疾病的临床治疗学方面具有一定意义。

近年来的研究显示,血压急性升高引起血流动力学的变化时,动脉壁热休克蛋白含量增加,这是对动脉壁的一种保护性反应,另有研究则表明,热休克蛋白70有助于维持应激状态下血管内皮细胞内环境的稳定^[48]。因此,通过对运动后心血管系统热休克蛋白表达的研究,可以从分子水平探讨运动对心血管疾病预防及康复的机制。此外,通过运动应激后心肌细胞热休克蛋白表达的研究,发现仅仅一次运动即可增加心脏保护性热休克蛋白的表达,那么在心脏病运动康复中寻找诱导热休克蛋白合成的适宜运动量和运动强度,就可能带给心脏病患者更加合理的运动处方,这就对现行的心脏康复方案提出了挑战。

3 前景与展望 Prospect

热休克蛋白因为具有分子伴侣、保护细胞、免疫、抗氧化、抑制细胞凋亡等生物学特性,受到国内外分子生物学,环境科学尤其是医学领域的重视,对其的研究甚多。近年来,运动医学领域关于热休克蛋白的研究也逐渐增多,主要集中于运动应激下热休克蛋白的表达及其意义的研究,但运动应激下热休克蛋白表达的机制尚不明确,需进一步探讨,另在热休克蛋白的生物学特性方面,运动应激下关于其免疫这一特性的研究较少。随着运动应激下热休克蛋白研究工作的不断深入,将为运动健身处方的制定、心血管疾病的预防及康复、运动训练的安排等提供科学的、更加明确理论指导。

作者贡献: 综述设计为第一作者和通讯作者,资料收集为全体作者,第一作者成文并对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 热休克蛋白-是在从细菌到哺乳动物中广泛存在一类热应急蛋白质。当有机体暴露于高温的时候,就会由热激发合成此种蛋白,来保护有机体自身。许多热休克蛋白具有分子伴侣活性。按照蛋白的大小,热休克蛋白共分为5类,分别为热休克蛋白100,热休克蛋白90,热休克蛋白70,热休克蛋白60以及小分子热休克蛋白。

作者声明: 文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Snoeckx LH, Cornelussen RN, Van Nieuwenhoven FA, et al. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev.* 2001;81(4):1461-1497.
- [2] Latchman DS. Review: Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovasc Res.* 2001;51(4):637-646.
- [3] Snoeckx LH, Cornelussen RN, Van Nieuwenhoven FA, et al. Heat shock proteins and cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev.* 2001;81:1461-1497.
- [4] 王凤阳,张学林. 热休克蛋白(Hsp72)与运动训练的研究进展[J]. *北京体育大学学报*, 2004, 27(4):493-495.
- [5] Tokor H, Mina minor T, Komuro I. Role of heat shock transcriptional factor 1 and heat shock proteins in cardiac hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18(3):88-93.
- [6] Ritossa FM. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia.* 1962;18(1):571-573.
- [7] Tissieres A, Mitcheli HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*. Relation to chromosomal puffs. *Mol Biol.* 1974;84:389-398.
- [8] 黄勇. 运动与热休克蛋白[J]. *山西师大体育学院学报* 研究生论专刊, 2007, 3(22):97-99.
- [9] Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones.* 2009;14(1):105-111.

- [10] Maglara AA, Vasilaki A, Jackson MJ, et al. Damage to Decloping mouse skeletal muscle myotubes in Culture proectiveef-fect of heat shock protines. *Physiol.* 2003;(3): 837-846.
- [11] 杨德洪,陈佩杰.运动应激与热休克蛋白的表达[J].中国临床康复,2002,6(23):3554-3555.
- [12] Yamaguchi H, Osaki T, Kai M, et al. Immune Response against a Cross-Reactive Epitope on the Heat Shock Protein60 Homologue of Helicobacter pylori. *Infection and Immunity.* 2000;68(6):3448-3454.
- [13] 金怡,江钟立,招少枫,等.低强度运动对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的保护作用[J].中国康复医学杂志,2009,24(1):15-19.
- [14] Huang CC, Lin TJ, Chen CC, et al. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(6):697-706.
- [15] 王诚,王军力.热休克蛋白在运动医学界的研究进展[J].解放军体育学院学报,2004,23(1):99-102.
- [16] Taylor RP, Starnes JW. Reactive oxygen species are not a required trigger for exercise-induced late preconditioning in the rat heart. *Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;303(9): 68-74.
- [17] Marshall HC, Ferguson RA, Nimmo MA, et al. Human resting extracellular heatshock protein72 concentration decreases during the initial adaptation to exercise in a hot humid environment. *Cell Stress & Chaperones.* 2006;11(2):129-134.
- [18] Febbraio MA, Mesa JL, Chung J, et al. Glucose ingestion attenuates the exercise -induced increase in circulating heat shock protein72 and Heat shock protein60 in humans. *Cell Stress Chaperones.* 2004;9(4):390-396.
- [19] 陈艳,任建生.不同负荷训练对大鼠心肌细胞热休克蛋白70表达的影响[J].通化师范学院学报,2009,30(2):58-60.
- [20] Milne KJ, Noble EG. Exercise-induced elevation of HSP70 is intensity dependent. *J Appl Physiol.* 2002;93(2):561-568.
- [21] Liu Y, Lormes W, Wang L, et al. Different skeletal muscle HSP70 responses to high-intensity strength training and low-intensity endurance training. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(3):330-335.
- [22] 杨兵生,刘强,毛威,等.适应性心肌肥大机制中热休克蛋白及其转录因子1的正向调控作用[J].浙江医学,2011,33(4):35-39.
- [23] Salo DC. Hsp and other possible heat shock oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle heart and liver during exercise. *Free Rad Biol Med.* 1991;11:239-246.
- [24] Taylor RP, Harris MB, Starnes JW. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. *Am J Physiol.* 1999;276:1098-1102.
- [25] 李爱萍,崔书强,徐金成,等.高温环境下急性力竭运动对大鼠心肌 HSP70及血浆心钠素的影响[J].中国运动医学志,2010,29(2): 188-191.
- [26] Locke M. The cellular stress response to exercise: role of stress proteins. *Exerc Sport Sci Rev.* 1997;25:105-136.
- [27] 陈佩杰,魏勇,杨德洪,等.不同强度运动后大鼠心肌细胞热休克蛋白72mRNA的表达[J].中国运动医学志,2004,23(6):624-628.
- [28] Klang J, Tsokos G. Heat shock protein 70kDa: molecular biology[J]. *Biochemistry And Physiology Pharmacol Ther.* 1998;(80):183-201.
- [29] 胡亚哲,陈艳,扈诗兴,等.运动训练诱导大鼠心肌细胞热休克蛋白70表达[J].中国运动医学志,2009,28(5):561-563.
- [30] 扈盛,胡亚哲.热休克蛋白70在末端病中表达的研究[J].中国运动医学杂志,2002,21(3):232-234.
- [31] 史绍蓉,刘田,龚丽,等.递增负荷训练对大鼠心肌蛋白质组影响的研究[C].北京:第八届全国体育科学大会,2007.
- [32] Brown CR. The constitutive and stress inducible forms of HSP70 exhibit functional similarities and interact with one another in an ATP-dependent fashion. *J cell Biol.* 1993;120: 1101-1112.
- [33] Samelman TR. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training. *Exp Physiol.* 2000;51:92-102.
- [34] Demirel H, Powers S, Cailland C, et al. Exercise training reduces myocardial lipid peroxidation following short-term ischemia reperfusion. *Med sci sports Exerc.* 1998;(30): 1211-1216.
- [35] Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia - reperfusion in the rat. *Jphysiol.* 1998;(275):1468-1477.
- [36] 袁爱国.运动心脏重塑过程中大鼠左室肌蛋白质组差异表达的研究[D].长沙:湖南师范大学,2008.
- [37] 刘建荣.运动心脏重塑过程中大鼠心房肌的比较蛋白质组学研究[D].长沙:湖南师范大学,2008.
- [38] 魏勇,陈佩杰,杨德洪,等.不同周期运动后大鼠心肌细胞热休克蛋白72 mRNA的表达[J].中国运动医学杂志,2003,22(2):129-132.
- [39] 凡启为,肖国强.运动对骨骼肌、心肌中热休克蛋白表达影响的研究进展[J].体育学刊,2005,12(5):123-125.
- [40] 彭峰林,张林,邓树勋.间歇运动对缺血再灌注大鼠心肌HSP70表达的影响[J].西安体育学院学报,2009,26(5):565-569.
- [41] Suzuki K, Murtuza B, Sammut IA, et al. Heat shock protein72 enhances manganese superoxide dismutase activity during myocardial ischemia-reperfusion injury, associated with mitochondrial protection and apoptosis reduction. *Circulation.* 2002;106(suppl[1]):270-276.
- [42] Moran M, Delgado J, Gonzalez B, et al. Responses of rat myocardial antioxidant defenses and heat shock protein HSP72 induced by 12 and 24-week treadmill training. *Acta Physiol Scand.* 2004;180(2):157-166.
- [43] Lunz W, Davel AP, Rossoni LV, et al. L-NAME treatment enhances exercise-induced content of myocardial heat shock protein72 (Hsp72) in rats. *Cell Physiol Biochem.* 2011;27(5): 479-486.
- [44] Cernila B, Cresnar B, Breskvar K. Molecular characterization of genes encoding cytosolic Hsp70s in the zygomycete fungus *Rhizopus nigricans*. *Cell Stress Chaperones.* 2003;8(4): 317-328.
- [45] Milne KJ, Wolff S, Noble EG, et al. Myocardial accumulation and localization of the inducible 70-kDa heat shock protein, Hsp70, following exercise. *Appl Physiol* 2012;113(6):53-60.
- [46] 陆阿明,陆爱云.运动与热休克蛋白表达[J].上海体育学院学报, 2002,26(3):35-38.
- [47] Korzeniowska Kubacka I. Physical training as an effective way to protect the heart against ischaemia. *Kardiol Pol.* 2011;69(3): 75-79.
- [48] 蔡爱芳,葛新发,侯晓晖,等.应激蛋白在运动应激中的研究进展[J].武汉体育学院学报,2003,37(6):37-40.