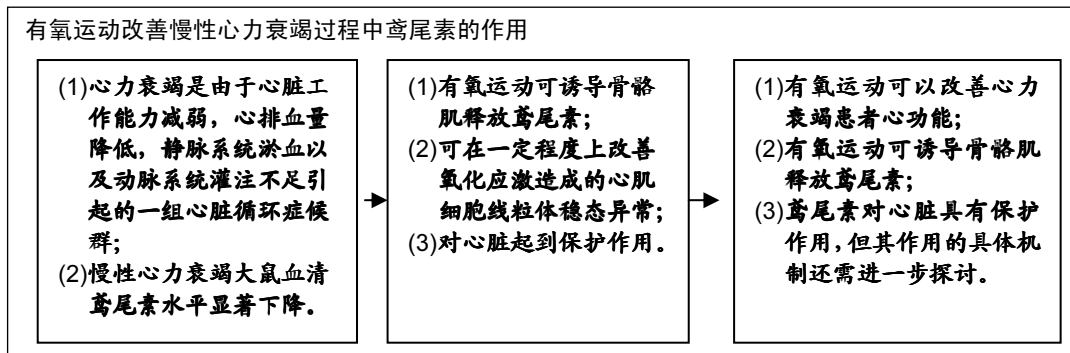


有氧运动通过鸢尾素改善慢性心力衰竭的机制

毋江波^{1,2}, 谢安青³, 张勇² (¹北京体育大学运动人体科学学院, 北京市 100084; ²天津体育学院运动生理与运动医学重点实验室, 天津市 301617; ³天津体育学院研究生院, 天津市 301617)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1115 ORCID: 0000-0001-6536-8533(毋江波)

文章快速阅读:



毋江波, 男, 1987年生, 河南省焦作市人, 汉族, 北京体育大学在读博士, 助理研究员, 主要从事细胞与运动分子生理学的研究。

通讯作者: 张勇, 博士, 教授, 博士生导师, 天津体育学院运动生理与运动医学重点实验室, 天津市 301617

文献标识码:A
稿件接受: 2018-11-22



文题释义:

心力衰竭: 是由于心脏工作能力减弱, 心排血量降低, 静脉系统淤血以及动脉系统灌注不足引起的一组心脏循环症候群。它与心肌线粒体稳态异常以及心肌能量代谢紊乱等密切相关。

鸢尾素: 是一种新发现的肌肉因子和脂肪因子, 可由运动诱导产生。鸢尾素可在一定程度上改善氧化应激造成的心肌细胞线粒体稳态异常, 包括提高能量代谢、抑制活性氧产生和改善线粒体网络结构。鸢尾素对心脏功能起保护作用, 可能成为慢性心力衰竭及其相关疾病的潜在治疗靶点。

摘要

背景: 慢性心力衰竭与心肌线粒体稳态异常以及心肌能量代谢紊乱等密切相关。解偶联蛋白 2 是位于线粒体内膜上的质子泵, 与心肌的氧化应激、能量代谢和细胞凋亡关系密切, 在慢性心力衰竭病理生理过程中起着极其重要作用。

目的: 总结鸢尾素对慢性心力衰竭的影响, 讨论有氧运动通过鸢尾素改善慢性心力衰竭的机制。

方法: 应用计算机检索 PubMed 和 CNKI 等数据库从 2001 年至 2018 年收录的与鸢尾素和慢性心力衰竭相关的文献。英文检索词为: “aerobic exercise”, “Irisin”, “chronic heart failure”, 中文检索词为: “有氧运动”, “鸢尾素”, “慢性心力衰竭”。排除无关和重复文献, 最后纳入 53 篇文章进行分析总结, 包括 8 篇中文和 45 篇英文文献。

结果与结论: 鸢尾素可抑制活性氧生成, 可以模拟有氧运动带来的良好效益, 在有氧运动改善慢性心力衰竭中起着重要的作用, 因此鸢尾素可作为运动治疗心力衰竭的潜在靶点。长期的有氧运动可能通过鸢尾素/活性氧/解偶联蛋白 2 途径改善心力衰竭过程。

关键词:

有氧运动; 慢性心力衰竭; 靶向治疗; 鸢尾素; Irisin; 解偶联蛋白 2; 活性氧; 锰超氧化物歧化酶; 线粒体稳态; 国家自然科学基金

主题词:

心力衰竭; 氧化性应激; 线粒体, 心脏; 组织工程

中图分类号: R455

基金资助:

国家自然科学基金(81370454), 项目负责人: 张勇; 天津市应用基础与前沿技术研究计划重点项目(14JCZDJC36600), 项目负责人: 张勇; 天津市自然科学基金青年项目(18JCQNJC12400), 项目负责人: 毋江波

Wu Jiangbo, Doctoral candidate, Assistant researcher, Sport Science College, Beijing Sport University, Beijing 100084, China; Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Corresponding author: Zhang Yong, MD, Professor, Doctoral supervisor, Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China

Mechanism of aerobic exercise improving chronic heart failure by irisin

Wu Jiangbo^{1,2}, Xie Anqing³, Zhang Yong² (¹Sport Science College, Beijing Sport University, Beijing 100084, China; ²Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China; ³Graduate School, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China)

Abstract

BACKGROUND: Chronic heart failure is closely related to the homeostasis of myocardial mitochondria and disorders of myocardial energy metabolism. As a proton pump on the membrane of mitochondria, uncoupling protein 2 is closely related to myocardial oxidative stress, energy metabolism and cardiomyocyte apoptosis. It

plays an extremely important part in the pathophysiological process of myocardium.

OBJECTIVE: To review the effects of irisin on chronic heart failure and explore the mechanism of aerobic exercise improving chronic heart failure by irisin.

METHODS: A computer-based retrieval of PubMed and CNKI databases was performed to search relevant articles concerning irisin and chronic heart failure published from 2001 to 2018, using the keywords “aerobic exercise, irisin, chronic heart failure” in English and Chinese, respectively. After removal of repetitive and irrelevant articles, 53 eligible articles were finally reviewed, including 45 English and 8 Chinese articles.

RESULTS AND CONCLUSION: Irisin may inhibit the production of reactive oxygen species and simulate the good benefits of aerobic exercise. Irisin plays an important role in aerobic exercise improving chronic heart failure and serves as a potential target for exercise therapy for heart failure. Long-term aerobic exercise may improve heart failure through the irisin/reactive oxygen species/uncoupling protein 2 pathway.

Subject headings: Heart Failure; Oxidative Stress; Mitochondria, Heart; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No.81370454 (to ZY); the Key Project of Tianjin Application Foundation and Frontier Technology Research Program, No. 14JCZDJC36600 (to ZY); the Youth Project of Tianjin Natural Science Foundation, No. 18JCQNJC12400 (to WJB)

0 引言 Introduction

心力衰竭是由于心脏工作能力减损、心排血量降低、静脉系统淤血以及动脉系统灌注不足引起的一组心脏循环症候群。流行病学调查显示,心力衰竭患者一旦出现明显症状,其5年存活率与恶性肿瘤相仿,可达到50%^[1]。Matsuo等^[2]发现,慢性心力衰竭大鼠骨骼肌III型纤连蛋白组件包含蛋白5表达降低,血清鸢尾素水平显著下降,同时伴随着过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α 的下调。心力衰竭是诸多心血管疾病终末阶段的临床表现,而能量代谢障碍是影响心力衰竭发生发展的重要因素。心力衰竭时,心肌细胞ATP水平可降至正常状态的70%-75%,同时伴有解偶联蛋白2表达水平和游离脂肪酸浓度的增加^[2]。

近年来,临床和实验研究证明,适量的运动训练是心力衰竭综合治疗方案中的重要部分,其通过激活机体内源性调控机制达到健康效应^[4]。对心力衰竭患者分别进行12周高强度间歇有氧训练和中等强度有氧训练,结果发现高强度间歇有氧训练提高最大摄氧量的效果更显著(46% vs. 14%)^[5]。Tomczak等^[6]发现,高强度间歇有氧训练后左心室收缩末期容积减少6%,射血分数增加2.4%,高强度间歇有氧训练结束30 min后伴有左心室后负荷下降。12周有氧运动可降低红细胞分布宽度,同时提高了慢性心力衰竭患者的心功能和运动能力^[7]。外源性鸢尾素可部分改善氧化应激造成的心肌细胞线粒体稳态异常,包括提高能量代谢、抑制活性氧产生和改善线粒体网络结构。8周有氧运动训练可部分恢复心力衰竭后心功能的下降,并促进心肌线粒体生物合成^[8]。但心肌线粒体对运动的具体应答机制尚不清楚。

鸢尾素(Irisin)是Boström等^[9]于2012年发现的一种由运动后肌肉分泌的蛋白,能诱导白色脂肪棕色化,并刺激解偶联蛋白1的表达,改善代谢性疾病。最新研究发现,鸢尾素能靶向性地到达受损细胞的线粒体,与解偶联蛋白2直接结合,降低氧化应激反应,保护线粒体功能^[10]。解偶联蛋白2作为线粒体内膜上的质子转运体,参与调节氧化应激和能量代谢^[11]。因此,鸢尾素可能成

为慢性心力衰竭及其相关疾病的潜在治疗靶点。当前文章通过综述鸢尾素对慢性心力衰竭的影响,探索有氧运动通过鸢尾素改善慢性心力衰竭的可能机制。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索数据库 PubMed及CNKI等数据库。

1.1.2 检索时间范围 近18年(2001至2018年)。

1.1.3 检索词 英文检索词为“aerobic exercise”“Irisin”“chronic heart failure”,中文检索词为:“有氧运动”“鸢尾素”“慢性心力衰竭”。

1.1.4 检索文献类型 研究性论文、综述性论文和学位论文等。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①与文章主题相关度高的文献;②原创,观点明确,论据充分的文献;③内容相近的选择近期或在权威杂志发表的文献。

1.2.2 排除标准 ①研究内容与文章无关或重复的文献;②逻辑不严谨,可信度差的文献。

1.3 质量评估 按纳入标准和排除标准筛选,共纳入53篇文献进行综述,见图1。

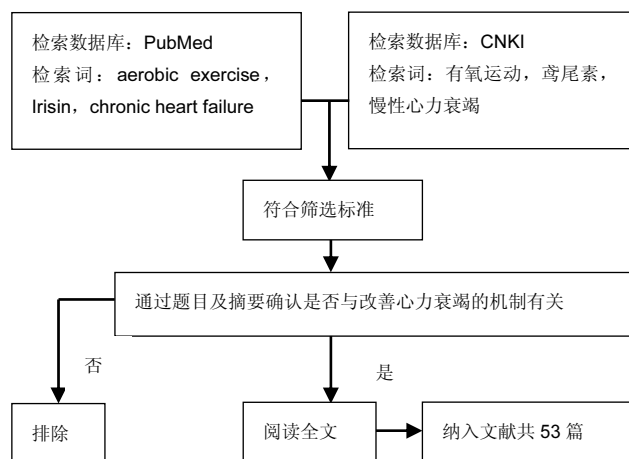


图1 文献检索流程图

2 结果 Results

2.1 线粒体稳态异常与心肌能量代谢改变导致心力衰竭

2.1.1 心力衰竭与线粒体稳态异常 为适应不同生理功能和细胞内不同部位的能量需要,线粒体在活细胞中不断地进行线粒体稳态重构,包括线粒体能量代谢、生物合成、融合与分裂、自噬等动态变化^[12],见表1。

表1 线粒体质量控制

途径	作用
线粒体蛋白酶	监测和降解线粒体膜间隙的错误折叠或未折叠的蛋白质
蛋白酶体系统	消除受损的线粒体外蛋白和不能转入的蛋白
囊泡运送到溶酶体或过氧化物酶体	清除氧化的蛋白和脂质
融合/分裂	调节线粒体网络的大小和形态
自噬	清除受损的线粒体

线粒体稳态异常包括线粒体生物合成异常、空间结构由融合趋向分裂和修复能力降低等,最终表现为心肌能量代谢障碍和氧化应激,它是心肌肥大和心力衰竭等多种心脏疾病的重要发病机制。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α 是调控线粒体质量控制体系的重要因子,它可以通过TFAM、NRF、Mfn2、SIRT3等途径参与调控线粒体能量代谢、生物合成、融合及抗氧化酶系表达^[13]。线粒体通过氧化磷酸化为机体提供90%以上的能量,并产生细胞内约95%的活性氧。线粒体是多种重要细胞信号转导平台的平台和整合中心,它对细胞能量代谢、氧化应激和信号转导等调控具有重要作用。Nakahira等^[14]证实,线粒体稳态异常参与炎症反应。线粒体稳态异常通过改变心肌代谢方式导致心力衰竭,而高脂饮食干预则会改善心力衰竭^[15-16]。线粒体异常分裂与心力衰竭有关,心力衰竭时Mfn2和Drp-1的比值下降,而Drp-1的特异性抑制剂Mdivi-1则可以通过恢复线粒体稳态以及增加心肌细胞线粒体中的Cx-43水平来改善心功能^[17]。心力衰竭时线粒体同样是氧化应激反应的中心,也是病理条件下活性氧的主要来源,它对心肌细胞生存和正常功能的维持起关键作用。

2.1.2 心力衰竭过程中心肌能量代谢变化 心脏既是一个高产能的器官,又是一个高耗能的器官,它最直接的供能物质是ATP。生理条件下,心脏的泵血功能能够适应机体不同水平的代谢需求,表现为心输出量随着代谢水平的升高而增加。而当心脏功能下降不能满足机体的代谢需求时,就表现为心功能不全或心力衰竭。正常心肌细胞中,60%~70%的能量来源于线粒体游离脂肪酸氧化,约20%来源于糖酵解及糖的有氧氧化,约10%来源于乳酸、酮体及氨基酸等代谢^[18]。脂肪酸在线粒体基质内进行 β -氧化,而由糖和乳酸代谢产生的丙酮酸则通过线粒体内膜上的丙酮酸脱氢酶复合体进行氧化。脂

肪酸和糖代谢产生的乙酰CoA,都会进入三羧酸循环。脂肪酸的 β -氧化、三羧酸循环产生还原型黄素腺嘌呤二核苷酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,产生的还原当量进入线粒体的电子传递链,产生跨膜电位促进ATP的生成。心力衰竭早期,脂肪酸的氧化代谢率正常或有少许增加,而在晚期或终末期脂肪酸氧化代谢显著减少。心肌细胞中,脂肪酸和葡萄糖代谢高度耦合,糖代谢水平降低则会增加脂肪酸代谢,反之亦然。

脂肪酸的利用分为脂肪酸摄取进入细胞质,脂肪酸的活化-脂酰辅酶A的生成,脂酰辅酶A转运至线粒体和线粒体内脂肪酸 β 氧化。肉碱脂酰转移酶1将肉碱与长链脂酰辅酶A结合,形成脂酰肉碱穿过线粒体外膜。心力衰竭时心肌细胞线粒体损伤引起线粒体外膜的肉碱脂酰转移酶1表达下调,导致线粒体脂肪酸摄取障碍。同时,各种致病因素引起氧含量降低,引起心肌代谢方式改变,导致重度心力衰竭时游离脂肪酸的利用明显减少,因而脂质沉积产生“心肌毒性”,这加重了能量代谢障碍。另外,心力衰竭时由于缺氧造成的活性氧增多以及游离脂肪酸的大量聚集引起了心肌解偶联蛋白2表达增加,而这又加速了心力衰竭的病理进程。

心肌能量代谢异常是压力过载和心力衰竭的重要特征。心力衰竭时心肌底物利用变化、氧化磷酸化受损和ATP穿梭系统异常,导致心肌ATP合成和利用受限,心肌能量不足引起心功能下降。Van等^[19]提出了“心力衰竭代谢重构”的概念,指出慢性心力衰竭时心肌细胞葡萄糖、脂肪酸、乳酸和氨基酸等物质代谢的紊乱会引起心脏能量代谢途径改变,进而导致心肌结构和功能异常。代谢方式的改变引起了衰竭心肌对能量需求的增加,但同时也损害了ATP合成利用的能力。心脏作为人体的动力来源,心肌细胞必须不断再合成ATP以维持正常的泵血功能和舒缩功能。ATP生成紊乱可直接影响心脏的收缩功能。

2.2 鸢尾素与心力衰竭

2.2.1 鸢尾素的产生机制 Boström等^[20]发现运动可上调骨骼肌III型纤连蛋白组件包含蛋白5基因表达,其表达产物I型膜蛋白经剪切和修饰转变为一种新激素鸢尾素,并以内分泌的方式释放到血液中。鸢尾素在骨骼肌、心肌、脂肪和肾脏等组织中都有表达^[21]。有研究者结合临床资料发现,血浆鸢尾素水平可能是心肌、肾脏等器官组织损伤的标志物^[22]。运动使心肌FDNC5高表达,心肌比骨骼肌产生更多的鸢尾素,且会影响血液鸢尾素水平^[22-24]。

动物实验证实,运动能激活过氧化物酶体增殖物激活PGC-1 α -FNDC5/Irisin通路,促进骨骼肌和脂肪等组织分泌鸢尾素,使白色脂肪棕色化,从而增加能量消耗,降低了肥胖和糖尿病等慢性代谢疾病的发生。具体来说,运动会提高活性氧的水平,活性氧可以激活p38丝裂原活化

蛋白激酶, 而p38丝裂原活化蛋白激酶又进一步调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1 α 。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1 α 上调FNDC5表达, 使鸢尾素分泌增加, 鸢尾素作用于白色脂肪细胞并刺激UCP1的表达^[25]。ROS \rightarrow p38MAPK \rightarrow PGC-1 α \rightarrow Irisin途径是运动产生鸢尾素的分子机制。

2.2.2 鸢尾素保护心脏功能 鸢尾素对维持正常的心脏功能有重要作用。临床上也有诸多研究表明血清鸢尾素水平可以作为诊断心力衰竭和心力衰竭严重程度分级的重要指标及治疗心力衰竭的潜在靶点。莫显刚等^[26]对46例非糖尿病性扩张型心肌病(心力衰竭)患者和23例健康人的血清鸢尾素水平、心脏超声和相关生化指标进行检测, 结果发现心力衰竭患者循环鸢尾素水平显著降低, 且血清鸢尾素水平与左心室射血分数呈显著负相关, 认为左心室射血分数是血清鸢尾素水平独立影响因子。王小龙等^[27]测量了45例不同分级的慢性心力衰竭患者和20例健康人的血清鸢尾素水平, 结果发现慢性心力衰竭患者血清鸢尾素水平显著降低, 且随着病情的加重而逐渐降低, 故鸢尾素水平可作为血清生物标记物用于慢性心力衰竭的诊断及分级。Matsuo等^[2]发现, 慢性心力衰竭大鼠血清中鸢尾素水平显著下降, 且骨骼肌III型纤连蛋白组件包含蛋白5表达降低, 这种变化可能作为一种保护机制, 通过减缓脂肪细胞棕色化和维持能量平衡或通过调节肌萎缩起作用。

鸢尾素诱导的心脏保护和线粒体功能改善有关。Xie等^[23]发现, 鸢尾素抑制了H9C2心肌细胞增殖但会刺激其生长, 鸢尾素激活了PI3K-AKT通路, 这可能与观察到的细胞生长有关。一定浓度的鸢尾素使细胞内Ca²⁺和线粒体产热增加。在小鼠模型中, 这条通路与ERK, p38MAPK及STAT3通路都在注射重组鸢尾素后被激活。体内和体外实验的结果都证明了鸢尾素对心脏功能的重要作用。此外, 该研究还发现H9C2细胞膜上存在鸢尾素的特异性受体。Wang等^[28]通过实验观察鸢尾素对心肌缺血、再灌注心脏和心肌细胞的作用, 发现鸢尾素可通过降低乳酸脱氢酶漏出和心肌细胞凋亡减轻了缺氧/复氧的损害。鸢尾素抑制了线粒体膜通透性转换孔的开放和线粒体肿胀, 进而保护线粒体功能。

2.3 解偶联蛋白2在心肌中的作用 电子经线粒体呼吸链传递时, 可将质子(H⁺)从线粒体内膜的基质侧泵到内膜外侧, 从而产生膜内外的H⁺电化学梯度以储存能量, 当H⁺顺着浓度梯度回流时, 驱动ADP与Pi生成ATP。但线粒体在没有ADP时也能进行呼吸作用, 即H⁺不通过ATP合成酶也可以从线粒体内膜渗漏到基质中, 引起氧化磷酸化解偶联, 能量以热量的形式散发, 这个过程不产生ATP。而这种解偶联作用是由线粒体内膜上的解偶联蛋白介导的, 游离脂肪酸可促进H⁺经解偶联蛋白返流到线粒体基质中。

解偶联蛋白2作为解偶联蛋白家族的重要一员, 广泛存在于骨骼肌、心肌、胎盘、肝脏、胰腺、肾脏、肺、胃和小肠等组织。McLeod等^[29]发现, 心肌缺血预处理可以诱导解偶联蛋白2 mRNA表达升高, 减轻了氧自由基损伤, 增强了心肌线粒体对缺氧-复氧的耐受能力, 从而减轻了心肌缺血再灌注损伤, 这表明了解偶联蛋白2是心肌缺血再灌注损伤的心肌内源性保护蛋白。McLeod等^[30]还发现, 解偶联蛋白2基因敲除的心肌细胞对缺氧-复氧的耐受能力降低了, 进一步证实了解偶联蛋白2在心肌缺血中的保护作用。在野生小鼠的脾和肺中可以检测到解偶联蛋白2蛋白, 但并不能在心肌中检测到它。小鼠主动脉缩窄会引起心肌解偶联蛋白2 mRNA表达增加, 且手术3周后可检测到解偶联蛋白2蛋白。主动脉缩窄会引起左心室肥厚、ATP浓度降低、氧自由基水平升高及心肌线粒体解偶联蛋白2 mRNA和蛋白表达增加。解偶联蛋白2的选择性抑制剂京尼平处理则抑制了心肌肥厚和上述组织学/生化变化。此外, 主动脉缩窄诱导解偶联蛋白2敲除鼠的心肌肥厚及其相关变化不如野生型明显。因此, 抑制解偶联蛋白2的表达可减轻负荷过载诱导的心肌肥厚^[31]。解偶联蛋白2的主要生理功能是氧化还原调节, 减少氧自由基产生和免疫反应^[32]。此外, 解偶联蛋白2在脂质和脂肪酸代谢、葡萄糖代谢和三羧酸循环代谢产物的运输方面起着重要的作用^[33-35]。解偶联蛋白2与脂肪酸代谢关系密切^[36], 当脂肪酸 β -氧化增强时, 解偶联蛋白2 mRNA水平会相应地升高。生理条件下, 解偶联蛋白2的正常表达是保证心肌能量供应和维持心脏正常功能的重要保障, 但在心力衰竭等病理条件下, 解偶联蛋白2的大量表达可能会损伤心肌细胞^[37]。阿托伐他汀是临床治疗冠心病的常见药物, 实验发现, 阿托伐他汀通过下调解偶联蛋白2的表达, 改善心肌能量代谢, 抑制心肌肥厚, 最终降低心肌重构^[38]。

综上, 解偶联蛋白2与心力衰竭的发生发展关系密切, 在应激状态或者心力衰竭等病理条件下解偶联蛋白2表达升高。

2.3.1 解偶联蛋白2与心肌能量代谢 解偶联蛋白2参与游离脂肪酸转运, 心力衰竭和运动可能会通过调控解偶联蛋白2的表达影响心肌能量代谢。解偶联蛋白2解偶联的具体机制主要有两种假说: 解偶联蛋白2直接转运H⁺和通过脂肪酸循环转运H⁺^[39-40]。第一种假说认为, 解偶联蛋白2直接传递H⁺到线粒体基质, 或游离脂肪酸与辅酶Q结合后再通过解偶联蛋白2传递H⁺; 第二种假说认为, 游离脂肪酸与H⁺先结合形成中性复合物, 进入线粒体基质后再解离为游离脂肪酸和H⁺, 游离脂肪酸通过解偶联蛋白2转运至胞浆。这些都提示解偶联蛋白2参与脂肪酸的调节。解偶联蛋白2是线粒体膜上的一种质子通道, 游离脂肪酸为其提供一个必需的自由羧基, 它可

以促进 H^+ 经解偶联蛋白2返流到线粒体基质。

李楠等^[41]发现,心力衰竭大鼠血清游离脂肪酸水平升高的同时解偶联蛋白2表达增加,且解偶联蛋白2的表达量与血清游离脂肪酸浓度存在显著正相关。游离脂肪酸浓度升高可能通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体 α 调控心肌解偶联蛋白2表达^[42]。PPAR α 的激活可以增加解偶联蛋白2及其他自由基清除剂的表达,而激活过氧化物酶体增殖物活化受体 α γ 也可能通过影响解偶联蛋白3的基因转录间接调节解偶联蛋白2的表达^[43]。

2.3.2 解偶联蛋白2与心肌活性氧 解偶联蛋白2是能量代谢调节过程中的重要分子^[44],它通过“质子漏”将线粒体内膜外侧的 H^+ 运回到基质,降低内膜两侧的 H^+ 电学梯度,氧化过程与ADP磷酸化过程解偶联,减少ATP合成,以热量的形式释放能量。同时,呼吸链上的电子回漏减少,活性氧的生成减少,减轻了对组织细胞的损伤^[40]。线粒体呼吸链是生物活性氧的最主要来源,活性氧增加可上调解偶联蛋白2表达并增强其活性,血浆游离脂肪酸增高可上调解偶联蛋白2 mRNA表达^[45]。反之,解偶联蛋白2表达增强,也能通过其解偶联作用抑制活性氧和游离脂肪酸的增加。

耐力训练可以减缓运动相关的解偶联蛋白2增加,通过减少活性氧生成提高线粒体的氧化磷酸化效率。解偶联蛋白2很可能是运动氧化应激负反馈调节的始动环节,而活性氧则是这一调控过程的信号转导分子^[37]。Bo等^[46]发现,未训练大鼠在一次性亚极量急性运动中,大鼠心肌解偶联蛋白2 mRNA在45 min时达到峰值;在急性运动恢复期,解偶联蛋白2 mRNA在3 h后显著升高;耐力训练后,解偶联蛋白2 mRNA较训练前显著下降。Boss等^[47]发现,4周跑台有氧训练后,大鼠的心肌组织中解偶联蛋白2 mRNA下降,有氧运动可以下调解偶联蛋白2的表达,作用机制可能是有氧运动提高了机体的抗氧化酶活性,使活性氧生成减少,进而下调解偶联蛋白2表达。

2.4 鸢尾素调控活性氧和解偶联蛋白2 鸢尾素具有调节脂代谢和氧化应激的作用。Zhang等^[48]研究发现,鸢尾素通过抑制ROS/p38MAPK/NF κ B信号通路的激活降低了炎症基因的水平。Nod样受体P γ in3炎症小体在缺血性卒中检测无菌组织的细胞损伤和介导氧化应激中起重要作用,氧葡萄糖剥夺激活了PC12神经细胞的氧化应激和ROS-NLRP3炎症信号通路,而鸢尾素或NLRP3抑制剂逆转了氧葡萄糖剥夺诱导的氧化应激和炎症反应^[49]。

鸢尾素能够上调解偶联蛋白1表达,而解偶联蛋白2与解偶联蛋白1具有55%-60%的同源性。Erden等^[50]发现给雌性SD大鼠脑中注射鸢尾素后小脑和纹状体解偶联蛋白2和解偶联蛋白3 mRNA表达增加,下丘脑、垂体、海马和皮质区的解偶联蛋白2 mRNA表达降低。Tekin等^[51]发现长期在雄性大鼠侧脑中注射鸢尾素可

以在不增加体质量的情况下增加食物摄入量,这和下丘脑中生长激素、神经肽Y和解偶联蛋白2 mRNA表达增加,以及瘦素和前阿黑皮素mRNA表达减少有关。这些结果表明,鸢尾素可以影响解偶联蛋白2的水平。

Chen等^[10]研究发现,经过缺血再灌注处理的小鼠肺中的解偶联蛋白2表达下降,而外源性鸢尾素能部分恢复解偶联蛋白2的表达,在缺氧再复氧损伤的A549细胞中也发现相似的结果。鸢尾素可与解偶联蛋白2物理性结合进而有效防止解偶联蛋白2降解,这可能与鸢尾素减轻氧化应激和改善线粒体功能有关。该实验证实,在应激状态下鸢尾素可以直接作用于解偶联蛋白2,参与调节线粒体功能,调节活性氧和能量代谢。然而,鸢尾素对解偶联蛋白2敲除鼠的保护作用明显降低,这从反面证明了解偶联蛋白2在鸢尾素保护胰岛素抵抗导致的肺损伤中起作用。鸢尾素和解偶联蛋白2在保护肺损伤中均具有重要的作用。

鸢尾素在心肌缺血再灌注中对心肌有保护作用,其主要机制可能是鸢尾素能靶向性地到达受损细胞的线粒体,并与锰超氧化物歧化酶共定位,抑制锰超氧化物歧化酶降解,减少活性氧生成,抑制Bax凋亡蛋白表达和凋亡通路关键激酶Caspase3的活性,从而减少心肌细胞凋亡。肢体远端缺血预适应可以诱导循环中鸢尾素含量升高,血浆鸢尾素可向受损心肌转移,它可能是介导骨骼肌远端缺血预适应保护的重要内源性媒介之一^[52]。鸢尾素可能是应激条件下参与病理性氧化应激再平衡的重要内源性因素。活性氧产生与线粒体膜电位之间是非线性关系,这意味着膜电位的小幅降低可以抑制活性氧产生,而不会明显降低氧化磷酸化的效率,线粒体氧化磷酸化的温和解偶联可能代表了抗氧化应激的第一道防线。急性氧化应激条件下,解偶联蛋白2通道被激活;而过量氧化应激时,解偶联蛋白2通道关闭。而锰超氧化物歧化酶在维持活性氧水平中起中心作用,但它降低活性氧产生的能量成本较高,因为其依赖于ATP和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,而后二者在心力衰竭中均减少^[53]。

综上,鸢尾素可以影响解偶联蛋白2表达,耐力运动可能通过鸢尾素/活性氧/解偶联蛋白2途径抑制或降低解偶联蛋白2的表达。

3 结论 Conclusions

解偶联蛋白2与心肌氧化应激,能量代谢和心肌细胞凋亡关系密切。运动可以诱导机体产生鸢尾素,从而保护心脏功能。对心力衰竭患者来说,有氧运动可以改善机体的氧化应激,提高机体抗氧化酶活性,减少活性氧的产生,从而下调运动相关的心肌解偶联蛋白2表达。解偶联蛋白2表达下降抑制了游离脂肪酸向线粒体内转运,从而降低了游离脂肪酸对心肌线粒体的毒性作用,有利于心力衰竭的康复;解偶联蛋白2的下调也会减少

质子泄漏, 增加ATP合成, 从而增加心肌收缩供能。然而, 解偶联蛋白2调控游离脂肪酸代谢的具体机制还需进一步研究。

鸢尾素在有氧运动改善慢性心力衰竭中起重要作用, 并且这种作用很可能是通过活性氧和解偶联蛋白2。鸢尾素能靶向性地到达受损细胞的线粒体, 抑制锰超氧化物歧化酶降解, 减少活性氧生成。耐力运动可能通过鸢尾素/活性氧/解偶联蛋白2途径抑制或减缓解偶联蛋白2的表达, 使心肌线粒体氧化应激和能量代谢处于新的动态平衡, 从而改善心力衰竭。但鸢尾素对心力衰竭患者发挥作用的具体机制有待进一步研究。

作者贡献: 毋江波设计并成文, 谢安青收集资料, 张勇审校。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金(81370454); 天津市应用基础与前沿技术研究计划重点项目(14JCZDJC36600); 天津市自然科学基金青年项目(18JCQNJC12400)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究 and 文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] Bayeva M, Gheorghide M, Ardehali H. Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(6):599-610.

[2] Matsuo Y, Gleitsmann K, Mangner N, et al. Fibronectin type III domain containing 5 expression in skeletal muscle in chronic heart failure-relevance of inflammatory cytokines. *J Cachexia Sarcopenia*. 2015;6(1):62-72.

[3] Murray AJ, Panagia M, Hauton D, et al. Plasma free fatty acids and peroxisome proliferator-activated receptor in the control of myocardial uncoupling protein levels. *Diabetes*. 2005;54(12):3496-3502.

[4] De Maeyer C, Beckers P, Vrints CJ, et al. Exercise training in chronic heart failure. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013;4(3): 105-117.

[5] Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086-3094.

[6] Tomczak CR, Thompson RB, Paterson I, et al. Effect of acute high-intensity interval exercise on postexercise biventricular function in mild heart failure. *J Appl Physiol*. 2011;110(2): 398-406.

[7] 程蕾. 有氧运动和抗心力衰竭药物联合作用对慢性心力衰竭患者红细胞分布宽度、心功能及运动能力的影响[J]. *中国体育科技*, 2013, 49(1):52-56, 77.

[8] 刘涛, 张敏, 徐栋, 等. 运动促进慢性心力衰竭大鼠心肌线粒体生物合成与心肌重构[J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30(3):250-256.

[9] Boström P, Wu J, Jedrychowski M P, et al. A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463-468.

[10] Chen K, Xu Z, Liu Y, et al. Irisin protects mitochondria function during pulmonary ischemia/reperfusion injury. *Sci Transl Med*. 2017;9(418):1-14.

[11] Sreedhar A, Zhao Y. Uncoupling protein 2 and metabolic diseases. *Mitochondrion*. 2017;34:135-140.

[12] Wallace DC. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1405-1412.

[13] Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008;454(7203):463-469.

[14] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2011;12(3):222-230.

[15] Akhmedov AT, Rybin V, Maringarcía J. Mitochondrial oxidative metabolism and uncoupling proteins in the failing heart. *Heart Fail Rev*. 2015;20(2):227-249.

[16] Wai T, Garciaprieto J, Baker MJ, et al. Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice. *Science*. 2015;350(6265):1121-1134.

[17] Givvimani S, Pushpakumar S, Veeranki S, et al. Dysregulation of Mfn2 and Drp-1 proteins in heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014;92(7):583-591.

[18] Doenst T, Nguyen TD, Abel ED. Cardiac metabolism in heart failure-implications beyond ATP production. *Circ Res*. 2013; 113(6):709-724.

[19] Van BM, Smeets PJ, Gilde AJ, et al. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res*. 2004;61(2):218-226.

[20] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382): 463-468.

[21] Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein Irisin in biological tissues. *Peptides*. 2014; 61:130-136.

[22] Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides*. 2014; 55(5):85-91.

[23] Xie C, Zhang Y, Tran TDN, et al. Irisin controls growth, intracellular Ca^{2+} signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136816.

[24] Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more Irisin than skeletal muscle. *Peptides*. 2014;52(2):68-73.

[25] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38- α -PGC-1 α -Irisin-betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte*. 2014;3(1):67-68.

[26] 莫显刚, 冯健, 张莉, 等. 心力衰竭患者循环irisin水平与心功能的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(8):860-863.

- [27] 王小龙,刘同祥,赵新祥,等.慢性心力衰竭患者体内 irisin 水平的变化及临床价值的研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2015, 9(16):2996-3000.
- [28] Wang H, Zhao YT, Zhang S, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2017;232(12):3775-3785.
- [29] McLeod CJ, Hoyt RF, Sack MN. UCP2: A functional target in delayed preconditioning induced cardioprotection. *Cardiovasc J Afr*. 2004;15(4suppl1):S4-S6.
- [30] McLeod CJ, Aziz A, Hoyt RF Jr, et al. Uncoupling proteins 2 and 3 function in concert to augment tolerance to cardiac ischemia. *J Biol Chem*. 2005;280(39):33470-33476.
- [31] Ji XB, Li XR, Ding H, et al. Inhibition of uncoupling protein 2attenuates cardiac hypertrophy induced by transverse aortic constriction in mice. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(5): 1688-1698.
- [32] Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, et al. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet*. 2000; 26(4):435-439.
- [33] Bouillaud F. UCP2, not a physiologically relevant uncoupler but a glucose sparing switch impacting ROS production and glucose sensing. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2009; 1787(5):377-383.
- [34] Vozza A, Parisi G, De LF, et al. UCP2 transports C4 metabolites out of mitochondria, regulating glucose and glutamine oxidation. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(3): 960-965.
- [35] Diano S, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling protein 2(UCP2)in glucose and lipid metabolism. *Trends Mol Med*. 2012;18(1):52-58.
- [36] Fan JG, Zheng XY, Tian LY, et al. Dynamic changes of plasma levels of prostacycline and thromboxane A2 and their correlation with the severity of hepatic injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Chin J Hepatol*. 2004;12(11): 681-683.
- [37] 纪丽丽,李晓燕.线粒体解偶联蛋白2在心力衰竭及运动心肌损伤中的研究进展[J].中国循证心血管医学杂志,2015,7(4):566-571.
- [38] Yang C, Zhao D, Liu G, et al. Atorvastatin Attenuates Metabolic Remodeling in Ischemic Myocardium through the Downregulation of UCP2 Expression. *Int J Med Sci*. 2018; 15(5):517-527.
- [39] Ramsden DB, Ho PW, Ho JW, et al. Human neuronal uncoupling proteins4 and 5(UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Brain Behav*. 2012;2(4):468-478.
- [40] Jezek P, Engstova H, Zackova M, et al. Fatty acid cycling mechanism and mitochondrial uncoupling proteins. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1365(1-2):319-327.
- [41] 李楠,王江,高峰,等.心力衰竭大鼠解偶联蛋白2 表达及其对线粒体功能的影响[J].岭南心血管病杂志,2009,15(6):474-478.
- [42] 李楠.调节底物代谢对衰竭心肌代谢重构的干预作用及相关机制研究[D].重庆:第三军医大学,2010.
- [43] Chuang YC, Lin TK, Huang HY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors gamma/mitochondrial uncoupling protein 2 signaling protects against seizure-induced neuronal cell death in the hippocampus following experimental status epilepticus. *J Neuroinflamm*. 2012;9(1):184-202.
- [44] Fine EJ, Miller A, Quardros EV, et al. Acetoacetate reduces growth and ATP concentration in cancer cell lines which over-express uncoupling protein 2. *Cancer Cell Int*. 2009; 9(7):14-25.
- [45] Rousset S, Alvesguerra MC, Mozo J, et al. The Biology of Mitochondrial Uncoupling Proteins. *Diabetes*. 2004;53 (Suppl1):S130-135.
- [46] Bo H, Jiang N, Ma GD, et al. Regulation of mitochondrial uncoupling respiration during exercise in rat heart: Role of reactive oxygen species(ROS)and uncoupling protein 2. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(7):1373-1381.
- [47] Boss O, Samec S, Desplanches D, et al. Effect of endurance training on mRNA expression of uncoupling protein 1, 2, and 3 in rat. *Faseb J*. 1998;12(3):335-339.
- [48] Zhang Y, Mu Q, Zhou Z, et al. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *Plos One*. 2016;11(6):e0158038.
- [49] Peng J, Deng X, Huang W, et al. Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Mol Immunol*. 2017;91:185-194.
- [50] Erden Y, Tekin S, Sandal S, et al. Effects of central Irisin administration on the uncoupling proteins in rat brain. *Neuroscic Lett*. 2016;618:6-13.
- [51] Tekin S, Erden Y, Ozyalin F, et al. The effects of intracerebroventricular infusion of irisin on feeding behaviour in rats. *Neurosci Lett*. 2017;645:25-32.
- [52] 王震.不同药物干预心、肾缺血再灌注损伤的作用与机制研究[D].重庆:第三军医大学,2015.
- [53] Mailloux RJ, Harper ME. Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production. *Free Radical Bio Med*. 2011;51(6):1106-1115.