

有氧运动诱导心肌肥大和心肌细胞增殖的研究进展

周云鹤*

(同济大学体育教学部, 同济大学生命科学与技术学院, 上海 200092)

摘要 适宜的运动负荷可刺激心肌生理性肥大和心肌细胞增殖, 但这种内源性生理过程的分子机制知之甚少, 因此有氧运动诱导心肌肥大和心肌细胞增殖的研究是目前发育生物学和细胞生物学领域的热点, 其具体分子机制以及生理价值具有重要的生物学和医学研究及应用意义。该文综述了近年来有氧运动诱导心肌肥大和心肌细胞增殖的研究进展, 旨在为相关领域的研究提供参考。

关键词 有氧运动; 心肌肥大; 心肌细胞增殖

Advances in the Research of Aerobic Exercise-induced Hypertrophy and Cardiomyocyte Proliferation

Zhou Yunhe*

(Department of Physical Education, School of Life Sciences and Technology, Tongji University, Shanghai 200092, China)

Abstract The heart in adult mammals grows in size in response to aerobic exercise with cardiac hypertrophy and cardiomyocyte proliferation, but little is known about the detailed molecular and cell biological mechanisms underlying physiological interventions. This review focuses on the most recent advances related to mechanisms of physiological hypertrophy induced by aerobic exercise.

Key words aerobic exercise; cardiac hypertrophy; cardiomyocyte proliferation

1 概述

运动对心脏正面或负面的影响一直存在争论。运动过量可引起心肌细胞大量凋亡^[1], 适宜而规律的运动则对心血管系统发挥多效有益的作用, 如运动锻炼增加的生理负荷可使心脏体积适应性增大^[2-3], 但这种生理性肥大可能带来的益处仍不清楚, 相关的分子机制也知之甚少。

心脏肥大是指心脏因应答过量负荷造成的血流动力学改变而产生的质量和体积增加^[4]。广义的心脏肥大是指一个心脏器官或心肌组织的部分或整体体积增大, 狭义的心脏肥大是指心肌组织或细胞

的体积增大, 即心肌肥大。肥大与增殖的区别在于: 肥大时, 细胞只表现为体积增大, 而不发生数量的改变; 增殖则代表着细胞数目的增多^[5]。一直以来, 人们认为心肌细胞是终末分化细胞。在胚胎及胎儿期, 细胞增殖是心脏增长的主要方式。出生后心肌细胞的分裂方式由胞质分裂(增殖)转向胞核分裂(终末分化)^[6], 所以运动引起的心脏肥大长期被归结为心肌细胞肥大的结果^[7]。

最近研究证明, 成年哺乳动物的心肌细胞在特异刺激下保留了有限的增殖能力^[8-9]。心肌细胞增殖可作为心脏损伤后修复再生的基础。然而, 这个过程是否也参与运动诱导的心肌生理性肥大和心功能增强仍不清楚。

关于运动性心脏肥大的机制研究还处于比较初级的阶段, 运动诱导的心脏肥大是否是病理学的基础? 运动是否能够改善心脏的功能? 运动诱导心肌细胞增殖究竟是弊大于利还是利大于弊? 总之, 运动对心脏的影响越来越引起人们的关注。本文将

收稿日期: 2013-04-02 接受日期: 2013-06-07

中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: 1430219032)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-65985591, E-mail: maggie211@tongji.edu.cn

Received: April 2, 2013 Accepted: June 7, 2013

This work was supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Grant No.1430219032)

*Corresponding author. Tel: +86-21-65985591, E-mail: maggie211@tongji.edu.cn
网络出版时间: 2013-09-11 14:31

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20130911.1431.006.html>

就有氧运动诱导心肌肥大和细胞更新的相关研究作一综述。

2 心肌生理性肥大和病理性肥大的差异

心肌肥大主要分为自然生长、心肌病理性肥大和生理性肥大三类。其中,病理性肥大是心肌应对病理刺激信号(如神经内分泌激活、主动脉瓣狭窄、炎症或心肌损伤等)引起的,是心血管疾病如心功能不全、心力衰竭和心律失常的重要病理基础^[10]。心脏生理性肥大是运动等生理性刺激引起的适应性肥大,虽然早期阶段和病理性肥大出现的形态非常相似,但不会引起疾病^[11]。而且,运动引起的内源性生理刺激可能是治疗心脏病的合理策略。事实上,有氧运动是我国古代和现代世界作为心血管疾病的初级治疗和次级预防推荐策略不可分割的部分。

2.1 心肌生理性肥大和病理性肥大的形态学差异

心肌生理性肥大和病理性肥大的早期形态学非常相似,都表现为室壁增厚和质量增加,解剖学水平上很难区分。细胞水平上,都表现出心肌细胞体积增大、直径增宽和肌节增加^[12]。

病理性心肌细胞肥大是心脏对抗血流动力学增加、肌损伤和神经激素应激等的共同反应。受损的心脏,肥厚机制被激活,心肌细胞生长,成纤维细胞增殖和细胞外基质沉积^[13],相应的心室壁增厚,左室重量增加,心肌纤维化及心脏舒张功能降低。从长远来看,可导致严重的收缩和舒张功能障碍,导致失代偿性充血性或纤维化心脏衰竭^[14]。

有氧运动,特别是有规律的适度锻炼诱导产生心肌生理性肥大,包括适应性的左心室肥厚、四个腔室对称性扩张和心血管适应等^[15]。通常没有产生心电异常,不增加危及生命的相关室性心律失常风险^[16],也没有证据显示心肌损坏。流行病学资料表明,运动诱导心脏结构和生理功能适应改善,对延缓衰老、增加寿命等有积极作用^[17]。

2.2 心肌生理性肥大和病理性肥大的分子生物学差异

心肌病理性肥大由一系列神经体液因子影响,如血管紧张素II(ANG II)、内皮素(ET-1)、转化生长因子- β (TGF- β)、血管紧张素II和炎症调节因子(白细胞介素6, IL-6; 单核细胞趋化蛋白1, MCP-1)以及炎性细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞和肥大细胞)的浸润^[18]。病理性心肌肥大的发病机制研究主要集中在

PKG-1、PLC、PKC等信号通路在各种刺激下引发的级联反应。此外, ANP、BNP、 β -MHC和 α -skeletal actin等调节病理性心肌肥大的基因表达上调,而SERCA2a和 α -MHC等与收缩功能相关的基因下调^[19]。

有氧运动引起心肌细胞生理性肥大的相关因子、基因和信号通路等与病理性心肌肥大不同,反应信号途径之间的相互作用、细胞增殖与凋亡的调节、抑制或激活等各种关系仍待阐明。

3 有氧运动诱导心肌肥大和细胞增殖的表现

3.1 有氧运动诱导心脏肥大和细胞增殖的形态学研究

有氧运动的动物实验研究表明,运动可以显著地影响心脏大小、重量、心室壁厚度、血管形成和组织纤维化等形态学指标。如表1所示,在不同的实验研究中,运动组动物的心脏重量增加^[20-22]。心肌细胞大小的测量发现,运动组动物心肌细胞大小有不同程度的增大。运动组左室后壁舒张(LWPWd)和左室间隔舒张(LVSD)升高。此外,有氧运动通过增强冠状动脉微循环包括增加小动脉的直径和/或密度来适应性提高冠状动脉运输能力^[23],且与冠状动脉侧枝循环生成增加有关,而冠状动脉增量效益减少心脏疾病的风险^[24]。

Waring等^[21]分别对经过4周低强度(55%~60%最大摄氧量)和高强度(85%~90%最大摄氧量)跑台运动大鼠的心肌细胞体积进行测量。结果表明,两种强度有氧运动组大鼠的肥大心肌细胞(体积大于40 000 mm³)的细胞数量都多于安静对照组,而且运动组新生心肌细胞(体积小于10 000 mm³)的细胞数量也多于安静对照组,说明运动不仅促进了心肌细胞的肥大,而且诱导了心肌细胞的增殖。

以往在人体上的研究也表明,有氧或者耐力型运动(如跑步和游泳等)引起左心室壁厚度增加和左心室显著扩张(主要是偏心性肥大,心肌细胞长度的增加大于心肌细胞宽度的增加)。抗阻或者力量型运动(如举重和摔跤等)引起左心室容积减少,室壁增厚,轻度至中度离开心室扩张(多为向心性肥厚,心肌细胞长度的增加小于心肌细胞宽度的增加)。而力量和耐力训练的“混合型”运动(如赛艇、皮划艇、自行车等)则引起了最大程度左室扩张和室壁增厚^[25-27]。

综上所述, 有氧运动可增加心脏重量, 增大心肌细胞直径和细胞体积, 增大左心室壁厚度和左心室内径。

3.2 有氧运动诱导心脏功能改善的研究

有氧运动不仅影响心脏的形态学指标, 在心脏功能学指标方面也有重要的改善作用^[20-22]。

如表1所示, 以心脏重量与体重比值计算心系数, 运动组动物心系数有不同程度的提高。左室短轴缩短率(fractional shortening, FS)是心脏功能的一个重要参数, 用超声心动图测量运动组动物的FS在各种实验研究中均有显著提高。运动组动物的左室收缩压(LVSP)显著升高, 心率(HR)和左室舒张末压(LVEDP)均显著下降。因此, 有氧运动可以提高心系数和左室短轴缩短率等, 改善心脏的功能。

3.3 有氧运动诱导心肌细胞核密度变化的研究

心肌细胞的细胞核密度常常作为心肌细胞增殖的指标^[28]。小鼠的有氧运动实验发现, 运动组(132%)比对照组(100%)有一个小的核密度增加($P=0.07$), 但没有达到统计学意义^[20]。

双核细胞的变化也可以作为心肌细胞增殖的指标。人类出生时约25%的心肌细胞是双核, 一般来说这个比例在整个生命过程中保持不变^[29]。心肌细胞的形成有一个由小及大的发展过程, 新的心肌细胞需要4周以上的时间才能达到充分成熟的大小。4周的有氧运动训练研究发现, 运动大鼠新形成的心肌细胞还是单核的, 这部分细胞群没有检测到双核心肌细胞^[21]。而田振军等^[22]利用激光共聚焦扫描显

微镜观察, 8周有氧运动组动物的双核心肌细胞数量出现率显著多于对照组($P<0.05$)。因此, 有氧运动可以增加心肌细胞的细胞核密度和双核心肌细胞的数量。

3.4 有氧运动诱导心肌肥大和细胞增殖的增殖标记物研究

心脏是由各种肌肉和非肌肉细胞谱系组成, 包括心房/心室心肌细胞、传导系统的细胞, 冠状动脉和静脉的平滑肌细胞/内皮细胞, 心内膜细胞, 心脏瓣膜成分和结缔组织等^[30]。为了明确增殖心肌细胞的类型, 很多实验研究了心脏混合物分离过程中的心肌细胞特异性标记物和非心肌细胞的特异性标记物, 以及增殖细胞的生物学标记。

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)和Ki67都是细胞增殖的标记蛋白^[31]。有研究结果显示, 有氧运动小鼠和大鼠心肌的PCNA蛋白表达均显著升高, 表明有氧运动对心肌细胞周期产生影响^[20,22]。激光共聚焦显微镜观察心肌组织的心肌选择性蛋白 α -辅肌动蛋白和增殖标记Ki67双染, 结果显示, 相比于对照组, 运动组小鼠心肌细胞Ki67⁺染色显著增加, 频率为1%~5%^[20-21]。

溴脱氧尿苷(BrdU)可作为核苷类似物参与到增殖细胞的DNA合成中, 一般用于检测DNA的生物合成。对运动小鼠进行 α -辅肌动蛋白和BrdU双重染色, 发现运动组小鼠BrdU⁺心肌细胞与对照组相比大幅增加, 频率为1%~6%^[20-21]。BrdU⁺标记的是在运动过程中动物体内新形成心肌细胞的累积, 而Ki67⁺标记

表1 不同运动时间、不同运动方式及不同种类动物与同龄安静对照组的心脏形态学和功能比较

Table 1 Data from different exercised animals after different time of training compared with age-matched sedentary CTRLs

指标 Criteria	2周游泳运动小鼠 Mice 2 weeks swim	4周跑台运动高强度大鼠 Rats 4 weeks high run	8周跑台大鼠 Rats 8 weeks run
Body weight (g)		↓ 0.05< $P<1$	↓ $P<0.01$
Heart weight (g)	↑ $P<0.05$	↑ $P<0.01$	↑ $P<0.05$
LVPWd	↑ $P<0.05$	↑ $P<0.05$	
LVSd	↑ $P<0.05$	↑ $P<0.01$	
LVEDS		↓ $P<0.01$	
Cardiomyocyte cell size	↑ $P<0.05$	↑ $P<0.01$	↑ $P<0.05$
Heart/body weight ratio (g/g)	↑ $P<0.05$	↑ $P<0.01$	↑ $P<0.01$
Heart rate			↓ $P<0.05$
LVEDP			↓ $P<0.05$
LVSP			↑ $P<0.05$
Fractional shortening (%)	↑ $P<0.05$	↑ $P<0.01$	↑ $P<0.05$

LVPWd: 左室舒张期后壁; LVSd: 左室舒张期间隔; LVEDS: 左室收缩末期直径; LVEDP: 左室舒张末压; LVSP: 左室收缩压。
LVPWd: left ventricular posterior wall in diastole; LVSd: left ventricular septum in diastole; LVEDS: left ventricle end-systolic diamete; LVEDP: left ventricular end-diastole pressure; LVSP: left ventricular systolic pressure.

的是静止的或者动物处死前刚刚进入细胞周期的新心肌细胞。这也说明, 新的心肌细胞形成后有一个逐渐长大的发展过程^[32]。此外, 更特异性的有丝分裂标记物, 磷酸组蛋白3(PH3)在运动组动物的表达也升高。细胞分裂标记物Aurora B激酶的染色也证明, 运动确实促进完全的心肌细胞分裂。

以上这些细胞增殖标记物都是在运动诱导的生理性心肌肥大中被检测到的, 而高血压等病理性心肌肥大的动物模型中并没有检测到任何增殖标记的变化^[20]。因此, 有氧运动等生理刺激引起成体心脏中心肌细胞增殖标记物的表达升高, 而病理性心肌肥大没有心肌细胞增殖标记物的变化。

4 有氧运动诱导心肌肥大和细胞增殖的机制研究

4.1 有氧运动诱导心肌肥大和细胞增殖的生长因子研究

有氧运动诱导的心肌肥大是一个平衡的和可逆的生理性增长过程, 许多生长因子参与了细胞增殖的调控^[33]。近年来的研究表明, 在心肌的正常生长以及运动诱导的心脏生理性肥大过程中, IGF-1/IGF-1R/Akt轴扮演着重要的角色^[34]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种多功能细胞增殖调控因子, 对多种凋亡诱导因子处理的心肌细胞具有保护作用^[35]。最近, 该因子被证明随着运动上调, 参与生理性肥大^[36-37], 且其对心肌细胞的保护机制多与PI3K/Akt通路有关^[38]。

Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 主要调节心脏增长、心肌血管生成、葡萄糖代谢和心肌细胞死亡^[39]。Akt是PI3K的效应器, 在出生后心脏发育过程中必不可少。短期Akt的活化, 促进心肌生理性肥大和保护心肌损伤, 而其长期激活则会导致病理性肥大和心脏衰竭^[40]。

运动诱导的生长因子变化往往具有非单一性, 是多个因子相互作用的结果。7天及14天有氧训练后, 定量RT-PCR分析显示, 与安静对照组相比, 有氧运动诱导了大鼠心肌细胞包括IGF-1和TGF- β 1(transforming growth factor- β 1)在内的一系列生长因子基因簇的表达变化^[21]。其中, IGF-1在心肌的表达可以调节心肌干/祖细胞(cardiac progenitor cells, CPCs)的生存和功能^[41], 而TGF- β 1超家族, 包括激动素(activins)和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic

表2 有氧运动诱导心肌细胞增殖相关的生长因子基因簇
Table 2 The array of growth factors that were analysed in cardiomyocytes following Aerobic Exercise

生长因子 Growth factors		
Activins	Myocardin	PGF
BMP-2/4/10	Neuregulin 1	SDF-1
Cardiotrophin 1/2	NRG-1	TGF- β 1/ β 2/ β 3
EGF	Periostin	TNF
FGF-2/10	PDGF-A/B/C	VEGF-A
HGF	POSTN	Wnt3a/5a/11
IGF-1/2		

proteins, BMP), 刺激胚胎以及成体心脏干/祖细胞的心肌细胞分化^[42]。

此外, 有氧运动诱导的生长因子簇还包括血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。有趣的是, 神经调节蛋白1(NRG-1)、骨膜蛋白(POSTN)和骨形态发生蛋白(BMP-10)的表达也发生变化(表2)。NRG-1和POSTN已证明在调节压力超负荷心肌肥大和心脏损伤后心肌细胞的更新中发挥作用^[43]。BMP-9与BMP-10同源, 已显示其在体内刺激血管生成^[44]。

4.2 生长因子参与有氧运动诱导的心肌肥大和细胞增殖转录因子的表达调节

有氧运动诱导心肌肥大的发生、发展过程中, 多个信号转导途径参与心肌适应性生长和重塑过程。有氧运动诱导的Akt1活性增加不仅减少了转录因子CAAT区/增强子结合蛋白(C/EBP β)的表达水平, 而且增加了Tbx5、GATA4、TnI和 α -MHC的表达^[20], 且C-Jun氨基末端激酶(JNKs)磷酸化Akt引起了Akt的下游效应。因此, Akt连接了有氧运动诱导的生长因子信号通路和转录因子调控网络(图1)。

转录因子参与心肌病理性肥大机制的研究很多^[45], 但其在生理性肥大中的作用不甚清楚。最近的研究显示, 有氧运动诱导小鼠心肌肥大和心肌细胞增殖依赖于转录因子的表达变化, 由复杂的转录网络调控。

一项以定量PCR为基础, 对所有已知和预测的转录元件进行分析的研究表明, 175个转录因子参与调节有氧运动诱导的生理性肥大, 且与调节病理性肥大的96个转录因子没有重叠^[20]。这175个转录因子包括众所周知的与心脏分化和/或肥大有关的转录因

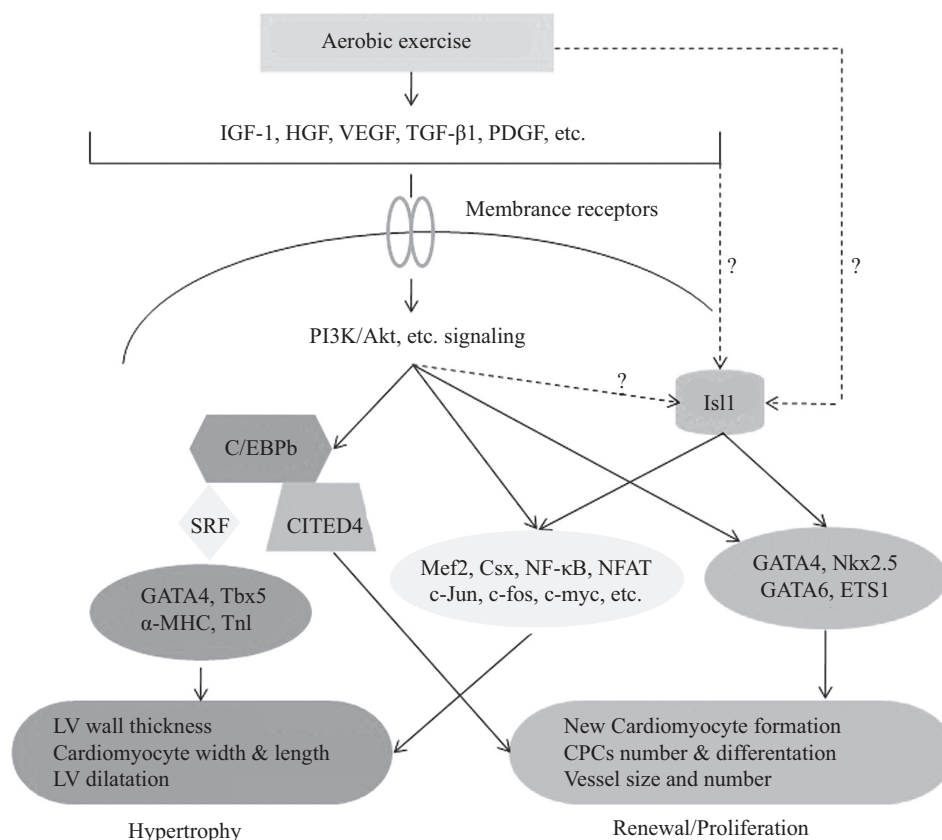


图1 有氧运动诱导的生长因子、转录因子和心肌干/祖细胞标志物的关系(根据参考文献[20-21,28,30,37,56,59]等绘制)

Fig.1 The relationships of Aerobic exercise-induced growth factors, transcription factors, and cardiac stem / progenitor cells markers (modified from references [20-21,28,30,37,56,59])

子, 如心肌特异性转录因子(NKX2.5)^[46]、锌指转录因子(GATA4/GATA6)^[47]、T-box转录因子(TBX5)^[48]、肌细胞增强因子(MEF2C)^[49]和C/EBPβ。此外, 还揭示了运动诱发的转录因子簇变化, 如已知在心脏肥大或心肌分化中改变的因子, 包括转录共调节因子(PGC-1α)、主要组织相容性复合体(α-MHC)、心肌肌钙蛋白(TnI和TnT), 这些都在运动小鼠的心脏中上调^[20]。PGC-1α先前已被证明, 在防止心脏肥大之后的心功能不全中有重要作用^[50]。还有研究表明, Csx、c-Jun、c-fos、c-myc、NF-κB和NFAT在有氧运动诱导下也被激活^[48]。

4.3 转录因子参与有氧运动诱导心肌肥大和细胞增殖的心肌干/祖细胞激活

一些心肌转录调节因子能够激活心脏前体细胞, 其中包括锌指转录因子(GATA4/GATA5/GATA6)、心肌特异性转录因子(NKX2.5)、肌细胞增强因子(MEF2B和MEF2C)、T-box转录因子(TBX5和TBX20)、心脏和神经嵴衍生物表达转录子(HAND1和HAND2)、血清反应因子(SRF)和心肌素等。这些

转录因子与心肌干/祖细胞的不同组合和相互作用, 调控心脏特异性变化以响应内外环境的刺激^[51-52]。

4.4 有氧运动诱导心肌肥大和细胞增殖的心肌干/祖细胞的来源

有氧运动诱导的新生心肌细胞和毛细血管的来源一直备受关注。心脏组织存在心肌干/祖细胞(CPCs)^[53], 标记物包括Nkx2.5、GATA4、干细胞抗原-1(Sca-1)、干细胞因子受体(c-kit)、胎肝激酶1(fetal liver kinase 1, Flk1)和LIM同源结构域转录因子1(LIM-homeodomain transcription factor islet 1, Isl1)等干/祖细胞相关抗原^[41,54-57]。

已有的研究支持C-kit⁺ CPCs是新的分化心肌细胞的前体。在健康动物的心肌中, 约85%的总C-kit⁺ CPCs将成为心肌细胞系(Nkx2.5⁺)或血管细胞系(ETS-1⁺)。在人类、小鼠、大鼠、猪等哺乳动物物种的心脏组织中, C-kit⁺ CPCs细胞出现频率是1/(1 000~2 000)。而2周高强度有氧运动组大鼠的C-kit⁺ CPCs增加了2倍以上($P<0.05$), 随后有所下降, 但4周时仍然比安静组高^[21]。这表明有氧运动可使心肌组织c-kit蛋白

表达显著增加,提示有氧运动可提高心肌干/祖细胞的动员能力,促进干细胞数目的增加。但是心脏中存在多个干/祖细胞亚群,它们的分化和再生能力以及对心脏损伤修复的能力,目前的研究结果不尽相同。

*Isl1*基因最早由Karlsson等^[58]于1990年在大鼠中发现并克隆。*Isl1*⁺细胞被认为是内源性心肌祖细胞,可以分化生成心脏发育所需约三分之二的细胞,即可以分化成心肌细胞系、内皮细胞系和平滑肌细胞系^[59],还包括所有心血管隔室和传导系统的主要细胞类型^[30]。最近几年,*Isl1*被研究发现参与调控心脏发育,是目前已发现的心脏干/祖细胞所有标志物中唯一特异性表达的^[60]。

*Isl1*在心脏的发生发育中起着重要的调控作用^[61],尽管目前大多数研究结果显示 *Isl1*主要表达在心脏第二生心区^[62],但也有例证说明其在心脏第一生心区也有表达^[63]。这提示 *Isl1*⁺祖细胞可能是两类生心区的共同祖细胞,但还需进一步研究证实。同时研究表明, *Isl1*协同多个基因共同调控心脏发育过程中其他基因的表达,进而影响整个心脏发育的过程,如 *Isl1*与*GATA4*及*Nkx2.5*的协同作用^[64]。*Isl1*和*GATA*直接调控的目的基因是*Mei2c*^[65]等(图1)。

由于*Isl1*是目前已发现的心脏祖细胞所有标志物中唯一特异性表达,而*Isl1*⁺心肌祖细胞及其后代在胚胎发育期、出生后直到成年都存在^[66],且*Isl1*参与心肌肥大调节^[67],因此, *Isl1*⁺细胞具有成为有氧运动诱导心肌细胞增殖的内源性心肌干/祖细胞来源的可能性。但是有氧运动能否诱导*Isl1*⁺心肌祖细胞自我更新与分化目前未见报道。

5 讨论

综上所述,有氧运动降低实验动物体重,增加心脏重量,增大心肌细胞直径和细胞体积等形态学指标,提高心系数和左室短轴缩短率等心功能指标。

有氧运动可以增加心肌细胞的细胞核密度和双核心肌细胞的数量,引起成体心脏中心肌细胞增殖标记物的表达提高。

有氧运动诱导心肌肥大和心肌细胞增殖,主要是引起特异的生长因子、转录因子等一系列基因簇和心肌干/祖细胞标志物的表达变化,形成复杂的调控网络,诱导心脏适应性肥大,促进心肌细胞更新和分化。

有氧运动如何促进成年哺乳动物心脏心肌干细胞的动员、增殖和分化机制尚未阐明,其确切的发育生物学和细胞生物学机制有待研究。成年哺乳动物内源性心肌干/祖细胞(CPCs)在新心肌细胞形成的生理性心脏重塑中的作用,仍然未知。有氧运动诱导心肌细胞增殖的来源一直是一个未解之谜,是心脏原有心肌细胞的分裂,还是干/祖细胞的自我更新与分化,抑或是骨髓间充质干细胞、内皮祖细胞和造血干细胞的动员?适当的谱系追踪研究有待进行。

有氧运动诱导心肌细胞肥大的机制和增殖细胞来源的研究,对运动学、生物学以及临床医学特别是心脏学方面的进展具有重要的意义。

致谢——

对费俭教授的文字校对工作表示感谢。

参考文献 (References)

- 1 Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Poss J, *et al.* Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(6): 470-82.
- 2 West RR, Henderson AH. Cardiac rehabilitation and exercise training. *Heart* 2013; 99(11): 753-4.
- 3 Vanzelli AS, Medeiros A, Rolim N, Bartholomeu JB, Cunha TF, Bechara LG, *et al.* Integrative effect of carvedilol and aerobic exercise training therapies on improving cardiac contractility and remodeling in heart failure mice. *PLoS One* 2013; 8(5): e62452.
- 4 Lee YI, Cho JY, Kim MH, Kim KB, Lee DJ, Lee KS. Effects of exercise training on pathological cardiac hypertrophy related gene expression and apoptosis. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97(2): 216-24.
- 5 Schwartz RJ, Schneider MD. CAMTA in cardiac hypertrophy. *Cell* 2006; 125(3): 427-9.
- 6 Laguens R, Cabeza Meckert P, Vera Janavel G, del Valle H, Lascano E, Negroni J, *et al.* Entrance in mitosis of adult cardiomyocytes in ischemic pig hearts after plasmid-mediated rhVEGF165 gene transfer. *Gene Ther* 2002; 9(24): 1676-81.
- 7 Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36(12): 1751-9.
- 8 Kajstura J, Urbanek K, Perl S, Hosoda T, Zheng H, Ogorek B, *et al.* Cardiomyogenesis in the adult human heart. *Circ Res* 2010; 107(2): 305-15.
- 9 Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, *et al.* Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 324(5923): 98-102.
- 10 Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy: Beyond the image and defining the human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(5): 941-7.
- 11 Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Fujii N, Miyazaki H, *et al.* Cardiac hypertrophy by hypertension and exercise training

- exhibits different gene expression of enzymes in energy metabolism. *Hypertens Res* 2003; 26(10): 829-37.
- 12 Yang KC, Jay PY, McMullen JR, Nerbonne JM. Enhanced cardiac PI3K α signalling mitigates arrhythmogenic electrical remodelling in pathological hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 2012; 93(2): 252-62.
 - 13 Weber KT, Sun Y, Diez J. Fibrosis is a living tissue and the infarcted heart. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(24): 2029-31.
 - 14 Diviani D, Maric D, Pérez López I, Cavin S, del Vescovo CD. A-kinase anchoring proteins: Molecular regulators of the cardiac stress response. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833(4): 901-8.
 - 15 Zaidi A, Sharma S. Exercise and heart disease: from athletes and arrhythmias to hypertrophic cardiomyopathy and congenital heart disease. *Future Cardiol* 2013; 9(1): 119-36.
 - 16 Biffi A, Maron BJ, Di Giacinto B, Porcaccia P, Verdile L, Fernando F, *et al.* Relation between training-induced left ventricular hypertrophy and risk for ventricular tachyarrhythmias in elite athletes. *Am J Cardiol* 2008; 101(12): 1792-5.
 - 17 Scharhag J, Lollgen H, Kindermann W. Competitive sports and the heart: Benefit or risk? *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(1/2): 14-23; quiz 24; e1-2.
 - 18 Zhang Z, Qu X, Ni Y, Zhang K, Dong Z, Yan X, *et al.* Triptolide protects rat heart against pressure overload-induced cardiac fibrosis. *Int J Cardiol* 2013; doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.001.
 - 19 Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2011; 90(2): 234-42.
 - 20 Bostrom P, Mann N, Wu J, Quintero PA, Plovie ER, Panakova D, *et al.* C/EBP β controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell* 2010; 143(7): 1072-83.
 - 21 Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, *et al.* The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *Eur Heart J* 2012.
 - 22 田振军, 蔡梦昕, 邢维新. 有氧运动对心肌细胞增殖/凋亡的影响及其机制探讨. *体育科学*(Tian Zhenjun, Cai Mengxin, Xing Weixin. The impact of aerobic exercise on cardiomyocyte proliferation/apoptosis and its mechanism. *China Sport Science*) 2012; 32(3): 6.
 - 23 Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302(1): H10-23.
 - 24 Ohta M, Tajiri Y, Yamato H, Ikeda M. Effects of exercise therapy alone and in combination with a calcium channel blocker or an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34(7): 523-9.
 - 25 Spence AL, Naylor LH, Carter HH, Buck CL, Dembo L, Murray CP, *et al.* A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. *J Physiol* 2011; 589(Pt 22): 5443-52.
 - 26 Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med* 1991; 324(5): 295-301.
 - 27 Barone R, Bellafiore M, Leonardi V, Zummo G. Structural analysis of rat patellar tendon in response to resistance and endurance training. *Scand J Med Sci Sports* 2009; 19(6): 782-9.
 - 28 Bersell K, Arab S, Haring B, Kuhn B. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell* 2009; 138(2): 257-70.
 - 29 Olivetti G, Cigola E, Maestri R, Corradi D, Lagrasta C, Gambert SR, *et al.* Aging, cardiac hypertrophy and ischemic cardiomyopathy do not affect the proportion of mononucleated and multinucleated myocytes in the human heart. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28(7): 1463-77.
 - 30 Laugwitz KL, Moretti A, Caron L, Nakano A, Chien KR. Islet1 cardiovascular progenitors: A single source for heart lineages? *Development* 2008; 135(2): 193-205.
 - 31 Maturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM, Turconi P, Cazzullo A, Rossi L. Expression of apoptosis and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in the cardiac conduction system of crib death (SIDS). *Adv Clin Path* 2001; 5(3): 79-86.
 - 32 Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: Cellular and molecular mechanisms. *Heart* 2012; 98 (1): 5-10.
 - 33 Accornero F, van Berlo JH, Benard MJ, Lorenz JN, Carmeliet P, Molkentin JD. Placental growth factor regulates cardiac adaptation and hypertrophy through a paracrine mechanism. *Circ Res* 2011; 109(3): 272-80.
 - 34 McMullen JR, Izumo S. Role of the insulin-like growth factor 1 (IGF1)/phosphoinositide-3-kinase (PI3K) pathway mediating physiological cardiac hypertrophy. *Novartis Found Symp* 2006; 274: 90-111; discussion 11-7, 52-5, 272-6.
 - 35 Karlowatz RJ, Scharhag J, Rahnenfuhrer J, Schneider U, Jakob E, Kindermann W, *et al.* Polymorphisms in the IGF1 signalling pathway including the myostatin gene are associated with left ventricular mass in male athletes. *Br J Sports Med* 2011; 45(1): 36-41.
 - 36 Dai DF, Rabinovitch PS, Ungvari Z. Mitochondria and cardiovascular aging. *Circ Res* 2012; 110(8): 1109-24.
 - 37 Agrawal R, Agrawal N, Koyani CN, Singh R. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy. *Pharmacological Research* 2010; 61(4): 269-80.
 - 38 Zhang KR, Liu HT, Zhang HF, Zhang QJ, Li QX, Yu QJ, *et al.* Long-term aerobic exercise protects the heart against ischemia/reperfusion injury via PI3 kinase-dependent and Akt-mediated mechanism. *Apoptosis* 2007; 12(9): 1579-88.
 - 39 Shiojima I, Walsh K. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway. *Genes Dev* 2006; 20(24): 3347-65.
 - 40 Chaanine AH, Hajjar RJ. AKT signalling in the failing heart. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(8): 825-9.
 - 41 Torella D, Rota M, Nurzynska D, Musso E, Monsen A, Shiraiishi I, *et al.* Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression. *Circ Res* 2004; 94(4): 514-24.
 - 42 Goumans MJ, de Boer TP, Smits AM, van Laake LW, van Vliet P, Metz CH, *et al.* TGF- β 1 induces efficient differentiation of human cardiomyocyte progenitor cells into functional cardiomyocytes *in vitro*. *Stem Cell Res* 2007; 1(2): 138-49.
 - 43 Oka T, Xu J, Kaiser RA, Melendez J, Hambleton M, Sargent MA, *et al.* Genetic manipulation of periostin expression reveals a role in cardiac hypertrophy and ventricular remodeling. *Circ Res* 2007; 101(3): 313-21.
 - 44 Suzuki Y, Ohga N, Morishita Y, Hida K, Miyazono K, Watabe T. BMP-9 induces proliferation of multiple types of endothelial

- cells *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 10): 1684-92.
- 45 Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 45-79.
 - 46 Caprioli A, Koyano-Nakagawa N, Iacovino M, Shi X, Ferdous A, Harvey RP, *et al*. Nkx2-5 represses Gata1 gene expression and modulates the cellular fate of cardiac progenitors during embryogenesis. *Circulation* 2011; 123(15): 1633-41.
 - 47 Zhao R, Watt AJ, Battle MA, Li J, Bondow BJ, Duncan SA. Loss of both GATA4 and GATA6 blocks cardiac myocyte differentiation and results in acardia in mice. *Dev Biol* 2008; 317(2): 614-9.
 - 48 Akazawa H, Komuro I. Roles of cardiac transcription factors in cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2003; 92 (10): 1079-88.
 - 49 Munoz JP, Collao A, Chiong M, Maldonado C, Adasme T, Carrasco L, *et al*. The transcription factor MEF2C mediates cardiomyocyte hypertrophy induced by IGF-1 signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 388(1): 155-60.
 - 50 Arany Z, Novikov M, Chin S, Ma Y, Rosenzweig A, Spiegelman BM. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR-gamma coactivator 1alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(26): 10086-91.
 - 51 Harvey RP, Meilhac SM, Buckingham ME. Landmarks and lineages in the developing heart. *Circ Res* 2009; 104(11): 1235-7.
 - 52 Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 2008; 451(7181): 943-8.
 - 53 van Vliet P, Goumans MJ, Doevendans PA, Sluijter JP. Human cardiomyocyte progenitor cells: A short history of nearly everything. *J Cell Mol Med* 2012; 16(8): 1669-73.
 - 54 Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S, *et al*. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114(6): 763-76.
 - 55 Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H, Nakajima H, Nakajima HO, Rubart M, *et al*. Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts. *Nature* 2004; 428(6983): 664-8.
 - 56 Laugwitz KL, Moretti A, Lam J, Gruber P, Chen Y, Woodard S, *et al*. Postnatal Isl1⁺ cardioblasts enter fully differentiated cardiomyocyte lineages. *Nature* 2005; 433(7026): 647-53.
 - 57 Cai CL, Liang X, Shi Y, Chu PH, Pfaff SL, Chen J, *et al*. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell* 2003; 5(6): 877-89.
 - 58 Karlsson O, Thor S, Norberg T, Ohlsson H, Edlund T. Insulin gene enhancer binding protein Isl-1 is a member of a novel class of proteins containing both a homeo- and a Cys-His domain. *Nature* 1990; 344(6269): 879-82.
 - 59 Moretti A, Caron L, Nakano A, Lam JT, Bernshausen A, Chen Y, *et al*. Multipotent embryonic Isl1⁺ progenitor cells lead to cardiac, smooth muscle, and endothelial cell diversification. *Cell* 2006; 127(6): 1151-65.
 - 60 王磊, 侯玲玲, 关伟军, 马月辉. Islet1基因与心脏发育. *中国生物化学与分子生物学报*(Wang Lei, Hou Lingling, Guan Weijun, Ma Yuehui. Islet1 gene and heart development. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*) 2010; 26(5): 6.
 - 61 Prall OW, Menon MK, Solloway MJ, Watanabe Y, Zaffran S, Bajolle F, *et al*. An Nkx2-5/Bmp2/Smad1 negative feedback loop controls heart progenitor specification and proliferation. *Cell* 2007; 128(5): 947-59.
 - 62 Ye J, Boyle A, Shih H, Sievers RE, Zhang Y, Prasad M, *et al*. Sca-1⁺ cardiosphere-derived cells are enriched for Isl1-expressing cardiac precursors and improve cardiac function after myocardial injury. *PLoS One* 2012; 7(1): e30329.
 - 63 Brade T, Gessert S, Kuhl M, Pandur P. The amphibian second heart field: *Xenopus* islet-1 is required for cardiovascular development. *Dev Biol* 2007; 311 (2): 297-310.
 - 64 Ma Q, Zhou B, Pu WT. Reassessment of Isl1 and Nkx2-5 cardiac fate maps using a Gata4-based reporter of Cre activity. *Dev Biol* 2008; 323(1): 98-104.
 - 65 Fonoudi H, Yeganeh M, Fattahi F, Ghazizadeh Z, Rassouli H, Alikhani M, *et al*. ISL1 protein transduction promotes cardiomyocyte differentiation from human embryonic stem cells. *PLoS One* 2013; 8(1): e55577.
 - 66 Genead R, Danielsson C, Andersson AB, Corbascio M, Franco-Cereceda A, Sylven C, *et al*. Islet-1 cells are cardiac progenitors present during the entire lifespan: from the embryonic stage to adulthood. *Stem Cells Dev* 2010; 19(10): 1601-15.
 - 67 Huang ZP, Young Seok H, Zhou B, Chen J, Chen JF, Tao Y, *et al*. CIP, a cardiac Isl1-interacting protein, represses cardiomyocyte hypertrophy. *Circ Res* 2012; 110(6): 818-30.