

Oxygen Stress and Cardiomyocytes Hypertrophy

Weimin Zhou^{1,2}, Zhenkun Ye^{1*}

¹Department of Physiology, School of Basic Medicine Science, Zhengzhou University, Zhengzhou Henan

²Zhengzhou Second Hospital, Zhengzhou Henan

Email: yezkh@zzu.edu.cn

Received: Feb. 1st, 2015; accepted: Feb. 19th, 2015; published: Feb. 25th, 2015

Copyright © 2015 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Redundancy redox molecular and mitochondrial dysfunction are one of the important mechanisms of physiological or pathological cardiac hypertrophy induced by exercise or hyperthyroidism, hypertension and other pathological stimulation, so we review reaction oxygen species generation and its role in the corresponding target signal molecule protein and its regulation mechanism in heart.

Keywords

Reactive Oxygen Species, Myocardial Hypertrophy

氧应激与心肌肥厚

周伟民^{1,2}, 叶振坤^{1*}

¹郑州大学基础医学院生理教研室, 河南 郑州

²郑州市第二人民医院, 河南 郑州

Email: yezkh@zzu.edu.cn

收稿日期: 2015年2月1日; 录用日期: 2015年2月19日; 发布日期: 2015年2月25日

摘要

在运动等生理性刺激或甲亢、高血压等病理性刺激会诱发心肌发生生理性或病理性心肌肥厚, 研究证实

*通讯作者。

众多细胞氧化还原失衡和/或线粒体功能紊乱是心肌肥厚过程发生和/或发展的重要机制之一。本文系统、深入地综述了心脏反应氧簇的产生和其作用于相应的靶向蛋白的信号分子及其调控机制。

关键词

反应氧簇, 心肌肥厚

1. 心肌肥厚

1.1. 心肌细胞

在机械性和体液因素刺激作用下,经多条信号通路和多种因素共同参与调控下,心肌蛋白合成增加,心肌细胞体积增加、直径增宽或长度增加、肌节数量增多,即心肌肥大。当心肌细胞过度肥大时可伴有心肌细胞增生,此时也可伴发间质细胞增殖,从而出现心肌肥厚。

1952年 Davies [1]首次报道了家族性肥厚性心肌病,在此家族9位兄弟姐妹中有5人患肥厚性心肌病,3人最终发生猝死。1958年 Teare 等对肥厚性心肌病进行了具体描述,他发现患者心室间隔肥厚并远远超过左心室游离壁厚度,且心肌细胞粗短、排列杂乱。随后 Goodwin 等医生先后对本病行外科手术治疗。从此,学界开始对肥厚性心肌病的发生机制展开了广泛系统的研究。研究发现,当心肌长期处于压力和/或容量负荷过重时,在神经、体液因素和其它促生长分子信号的调控下,心肌细胞肥大,以保证正常的心脏血液循环,可见,心肌肥大是机体的一种缓慢、有效的代偿功能。但是,由于肥大的心肌需氧量增加,而冠状动脉供血量常不能相应增加,这一矛盾必将导致心肌缺血,并渐进发展为心力衰竭,甚至猝死。

在高血压、心肌梗死、甲状腺功能亢进症或糖尿病等内分泌代谢病诱发的心肌代谢改变等病理性刺激下,心肌会出现向心性肥大或离心性肥大,进而出现心室的重构和扩张、间质纤维化和心输出量减少,这即是病理性心肌肥厚和心肌重构。病理性心肌肥厚在病变初始阶段是机体对高负荷的代偿反应,即生理性心脏肥大,这对机体是有益的。然而,持续病理性心肌肥厚将可能导致心肌细胞排列紊乱等形态学改变,同时伴有左室功能减退,多发生心律失常,最终发展为心力衰竭甚至猝死[2]-[6]。

1.2. 甲状腺激素与心肌肥大

1977年 Williams 已发现甲状腺激素(Thyroid Hormone, TH)增多时可以直接或者间接地刺激肾上腺能神经和改变左室负荷[7]。TH 增高引发的甲状腺功能亢进症可以降低血管阻力、心做功增多[8]。体外实验证实 T₄可使孤立的心肌细胞蛋白和核糖体合成的量和速度均增加从而诱发心肌肥大,这说明 TH 对心脏生长有直接效应[9]。随后,体内外实验证实 T₃可直接或间接地导致细胞肥大、蛋白合成增加和心功能相关靶基因的修饰或改变[10]。

Basset 等[11]观察到甲状腺机能亢进大鼠的左心室舒张末期后壁和中隔的厚度均增加, Hu LW 等[12]发现甲亢大鼠左室壁厚度与左室体积比略有增加,说明 TH 造成的左室肥厚是一种向心性的肥大。Hu LW 等[12]还发现右心室较左心室肥大更明显,右心室压明显增加,并由此推测 TH 主要是通过诱发肺动脉高压引起右心室肥大。

TH 诱发的心脏肥大主要表现为心肌细胞宽度增加,但甲亢性心脏病常不伴有明显的心肌纤维化[13]-[17]。急性给予 TH 后,仅能引发血管内皮生长因子 α (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF- α) mRNA 和蛋白表达显著增高,但是并不能诱发毛细血管数量的增长和上皮细胞的增殖,大鼠心脏毛细血管密度下降,诱发心脏扩大和充血性心力衰竭[13]-[17]。

心肌细胞有两种肌球蛋白重链(Myosin Heavy Chain, MHC)基因表达, 它们是 α -MHC 和 β -MHC。甲亢早期常表现为代偿性的向心性肥大, 此时多为生理性肥大, 其特征是心肌细胞肌浆网钙泵和 α -MHC 的表达均增加, 而 β -MHC 表达将降低; 但是, 在甲亢晚期时, 长期的血压增高或心肌超负荷将会引起病理性心肌肥大, 其特征是心肌细胞肌浆网钙泵和 α -MHC 的表达均减少, 而 β -MHC 表达将增加。以上分道扬镳的结果是不同信号转导途径介导的结果[16]。生理性心肌肥大信号转导途径主要由类胰岛素样生长因子-1 介导, 随后激活磷脂酰肌醇-3-激酶(Phosphatidylinositol-3-Kinase, PI₃K)使得 AKT 磷酸化进而促进相应基因的表达, 表现出生理性肥大[18]; 而病理性肥大信号转导途径主要是通过激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 (Extracellular Regulated Protein Kinases 1/2, ERK1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶和 c-Jun 氨基末端激酶 1/2/3 (C-Jun N-Terminal Kinase1/2/3, JNK1/2/3)级联反应等信号来影响基因表达[19]。心肌的毛细血管密度增加速度小于心脏扩大的速度可能是生理性肥大发展至病理性肥大主要原因之一[17]。

血管紧张素 I (Angiotensin type I, Ang I)和血管紧张素 II (Angiotensin type II, Ang II)介导的转化生长因子 β 1 (Transforming growth factor β 1, TGF- β 1)增高是 TH 诱发心肌肥大的重要机制之一[20], TH 也可直接调控 PI3K/Akt-mTOR 信号通路促进心肌细胞肥大[21] [22], TH 还可通过激活肾素血管紧张素系统 (Renin-Angiotensin system, RAS)系统增加肾上腺素能受体的表达和/或诱发胞内钙离子超载及其所依赖的信号转导通路和氧应激作用等机制诱发缺氧缺血性的特殊心肌肥厚[23]。

TH 通过激活不同信号促进心肌细胞存活、减少心肌细胞死亡、调控心肌能量代谢方式、增强重构心肌收缩力、保护心肌细胞形态和骨架蛋白、逆转胚胎化心肌代谢和遗传表型的异常、调控心肌胶原生成和心脏室壁结构等多种效应改善重构心肌代谢、结构和功能[24]。

1.3. 运动与心肌肥大

1975 年 Morganroth 等应用超声心动图首次发现力量型运动员心脏出现左室壁增厚和左室重量增加的向心性肥厚。自此, 遗传因素和环境因素及不同运动项目和运动强度诱发的心肌肥厚对心肌结构和功能的影响及其与肥厚型心肌病的鉴别备受关注[25]。

运动生理学专家发现, 长期的有氧运动可改变心脏的形态和功能, 即“运动员心脏”。康复医学专家发现长期适当的运动可以有效地改善高血压心脏病患者的心脏功能。以上良性的心肌肥大被称之为“生理性心肌肥厚” [25]-[27]。

适量运动可诱发机体运动性心肌肥大, 这种心肌肥大反应一般是生理性的。然而, 持续过量运动如力竭实验将诱发病理性心肌肥大, 心肌严重缺血、缺氧, 心肌细胞可有明显的损伤, 患者出现心功能减退、心衰, 甚至猝死。研究发现, 心源性猝死占运动性猝死的 80% [28]-[30]。

此外, 康复医学专家发现运动疗法也可逆转或者恶化心肌肥大后的心功能损伤。2006 年程宇宁[31]报道高血压心脏病患者辅以运动疗法后, 患者心肌质量指数和左心室相对厚度降低, 左室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)随疗程增加而逐渐增加, 说明长期适度运动疗法有助于改善高血压应激后心功能和心肌肥大程度。但是, 2011 年张勇发现, 尽管运动训练可以促进心衰大鼠线粒体生物合成, 改善心能量代谢, 但是这种代偿不但不能代偿心衰后下降的心功能, 而且还可能加重心肌重构, 此过程可能与运动诱发线粒体生物合成活化有关[32]-[35]。可见, 关于运动疗法的效果有矛盾的报道, 其可能也是由于运动量和持续时间及运动对象机能状态差异所致。为此, 系统科学地研究确定适量运动必将裨益于有效提高运动员身体素质和心功能减退甚至衰竭患者的康复。

1.4. 生理性心肌肥厚与病理性心肌肥厚

生理或病理性刺激使心脏工作量增大时, 心肌会肥大代偿来降低心室壁压力和保持或甚至增强心泵

功能。尽管生理性心肌肥厚和病理性心肌肥厚在形态学上均表现为一致的心肌肥大，但是在心功能和临床转归上却南辕北辙。生理性心肌肥大时，心肌细胞的长度和宽度协调增加，心室容量与心室壁和室间壁厚度也是同步增加的，心收缩力增强、心力储备增加。然而，病理性肥大只会通过个体心肌细胞长度增加来实现室壁扩张，病理性心肌肥厚可导致心力衰竭或心律失常，研究发现，持续的病理肥大效应与心肌重构、心衰或猝死的危险性成正比[30]。病理性心肌重构指一系列分子和细胞机制诱发的细胞结构、形态、功能和遗传表型的异常，临床上表现为心肌细胞肥大、萎缩、坏死、凋亡等病理改变。

心脏不同性质的肥大反应是由不同的信号通路进行调控的，但是不同性质的刺激不一定就决定了特定信号途径的激活和抑制及肥大的最终性质[36]，如运动诱导的心肌肥大是否一定属于生理范畴，高血压等病理因素在引起心肌肥大的早期是否就是病理性的？肥大反应是一种长期的适应过程，更多时间点选取的研究设计显得非常重要。不同刺激诱发的肥大的性质及其与相关信号蛋白的关系需要尚待功能检查、组织检查及血液指标来进一步论证。

耐力训练和妊娠等诱发的生理性心肌肥大可以适应高负荷并维持正常收缩功能，鲜见长期病理反应。高血压或心梗后诱发的病理性心肌肥大会出现渐进发展的能债和收缩功能紊乱，心肌凋亡和组织缺氧，并且常最终发展为心衰甚至猝死。病理性心肌肥大特征心肌毛细血管床数量减少、血流量降低，细胞外基质改变诱发心肌纤维化、心室重塑和心室扩张，特异的基因表达和信号通路参与此过程[22] [23]。

2. 心肌肥厚与氧应激

2.1. 心脏的氧化还原信号

自由基(Free Radical, FR)学说是在 1956 年 Harman 提出的，FR 是指粒子外层轨道有未配对的电子基团。机体细胞 FR 的产生，有的是由细胞在利用氧的过程中即代谢产生的；有的是由于紫外线、X 光照射等物理因素和某些药物、抽烟、喝酒等化学因素产生的[37] [38]。

反应氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)主要是超氧阴离子(Superoxide Anion Radical, O_2^-)和羟自由基(Hydroxyl Radical, $HO\cdot$)，这两个均是氧自由基。此外，尽管过氧化氢(Hydrogen Peroxide, H_2O_2)不含有不配对的电子，即 H_2O_2 不是 FR，但由于 H_2O_2 在生成、利用、清除等代谢过程及其所作用或调控的生理和病理效应与 FR 极其相似，因此，学界常把 O_2^- 、 $HO\cdot$ 和 H_2O_2 作为哺乳动物的三大内源性 FR 来观察和研究[37] [38]。

线粒体呼吸链是哺乳动物内源性 FR 产生的最主要的部位。线粒体电子传递链(Electron Transport Chain, ETC)是 ROS 的主要来源，线粒体内膜是 ROS 主要发生部位，受线粒体状态影响。体外实验证实，在生理状态下，线粒体呼吸链中 0.2%~2.0%的 O_2 会转变为 O_2^- ，这也是体内 O_2^- 产生的最主要途径，但比例略小于体外反应。此外，NADPH 氧化酶(NADPH Oxidase, NOX)、非耦合的一氧化氮合酶(Nitric Oxide Synthase, NOS)、黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XO)、脂氧化酶(Lipoxygenases, LO)、髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)和细胞色素 P_{450} (cytochrome P_{450} , $cyt P_{450}$)同工酶也是 O_2^- 产生的主要途径[39]-[42]。

O_2^- 不能透过细胞膜，但在，超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)催化下歧化生成的更稳定的 H_2O_2 是易透膜的。 H_2O_2 较稳定，可被转运至远距细胞透膜造成细胞内氧化损伤。而且， H_2O_2 还可以与 Fe^{2+} 发生 Fenton 反应产生更活跃的 $HO\cdot$ ，产生严重的氧化损伤。为防止 H_2O_2 诱发一系列的细胞氧化损伤，谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GPx)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)和过氧化物还原酶(Peroxiredoxins, Prx)可将 H_2O_2 还原为稳定、无害的 H_2O 。中性粒细胞和单核细胞分泌的 MPO 可使 H_2O_2 与生理浓度的 Cl^- 反应产生次氯酸(HClO)，次氯酸是一个强氧化剂，可氯化酪氨酸，也可氧化赖氨酸、半胱氨酸和蛋氨酸[37] [38]。

NO 是心血管系统的另一个重要的 ROS，它主要是由诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和内皮型一氧化氮合酶(Endothelial nitric oxide synthase, eNOS)催化产生的。在生理状态下，NO 可通过靶向氧化修饰多肽或蛋白质的丝氨酸的巯基来调控蛋白功能[39]-[42]。

$O^{\cdot-}$ 与NO 的反应速度快于 $O^{\cdot-}$ 与SOD 的反应，因此，当NO 存在时， $O^{\cdot-}$ 主要与NO 反应生成过氧亚硝基(peroxynitrite, ONOO $^-$)，它是一个潜在的血管细胞氧化基。 $O^{\cdot-}$ 通过使NO 失活影响血管弹性。 $O^{\cdot-}$ 也可歧化成 H_2O_2 。 H_2O_2 是内皮衍生的(依赖性)超极化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)，可调控鼠和人的肠系膜动脉血管和人冠状动脉血管的舒张。SOD 通过延长NO 的半衰期和将血管收缩子 $O^{\cdot-}$ 转变为 H_2O_2 来在内皮依赖的舒张中起关键作用。长期SOD2 缺乏可使激动剂对动脉的舒张作用减弱，并影响动脉顺应性。NO 和 H_2O_2 都是通过激活酶的可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)来调控血管活性的。 H_2O_2 可通过氧化丝氨酸的巯基(thiols, -SH)改变蛋白功能来影响许多信号转导级联效应，而Prx 可逆转该效应。

NOS 是另一个产生 ROS 的主要酶。NOS 产生 NO，NO 参与重要第二信使 cGMP 的产生。在 NO 的产生过程中，当 NADPH 存在时，可产生 $O^{\cdot-}$ ，此过程使 ROS 更易出现。在容量负荷时，cytP450 和 XO 产生 ROS 方式与 NOS 类似。

生理刺激以微血管依赖方式激活 NOX $_2$ ，使 ROS 增多。负荷增大时诱发的 Ca^{2+} 降低会通过降低三羧酸循环脱氢酶的活力来降低线粒体抗氧化能力。此外，单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAO)、NOXs、XO、NOS、LO、MPO 也是心肌细胞 ROS 产生的主要途径[39]-[42]。

如果 ROS 产生过多、利用不当或清除不利将会诱发体内细胞氧化还原代谢失衡，发生氧应激反应，改变分子的结构，修饰信号通路，ROS 可氧化脂质、蛋白质和 DNA 而诱发细胞氧化损伤，影响细胞的形态结构和炎症、免疫等病理生理过程，造成器官的功能异常甚至衰竭。研究发现，氧应激反应是动脉粥样硬化、高血压、甲亢心脏病、肥厚性心肌病等心血管疾病和血管内皮功能紊乱、缺血再灌注损伤、心力衰竭等病理生理过程发生和/或发展的重要机制之一，而且氧应激信号上调常可以预警心血管疾病。

氧化还原信号是指生理水平的 ROS 或 RNS 诱导蛋白修饰的过程。心脏氧化还原信号的生理作用是：1) 心肌细胞分化和增殖；2) 兴奋收缩耦联；3) 调控血流。心脏氧化还原信号的病理作用是：1) 钙调控紊乱、收缩异常和心率失常；2) 细胞死亡；3) 应激反应和保护心肌缺血再灌注；4) 心肌肥大和心衰；5) 间质纤维化和细胞外基质重塑[39]。

氧化还原反应直接通过改变心肌代谢水平或通过 ROS 反应参与几种信号通路的稳态。近二十年大量数据已证实 ROS 可以修饰改变或调控大量细胞内蛋白和信号通路的活性，从而时空地短暂调控靶蛋白参与的特异效应。如氧化还原信号可通过修饰离子通道和收缩蛋白的功能产生急性效应，也可通过蛋白激酶或氧化还原敏感转录因子(transcription factor, TF)产生慢性效应。Ca/Calmodulin-Dependent Kinase II、cAMP-Dependent Protein Kinase A、cGMP-Dependent Protein Kinase G、Cardiac Ryanodine Receptor、SR Ca-ATPase、Histone Deacetylases、Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase、Thioredoxin 等都是心肌氧化还原反应的敏感靶分子[39]。氧应激和氧化还原信号是左室肥厚的重要致病因子之一，同时也是心肌细胞对环境应激导致的泵功能降低的适应性反应。临床发现氧应激可以诱发心衰等疾病，但抗氧化剂对心脏疾病预防治疗效果并不显著。

2.2. 心肌肥大与氧应激反应

Davies 和 Harman 等人研究证实，机体 FR 产生的量与机体的运动强度紧密相关，剧烈运动会导致机体产生大量的 FR [43]-[48]，同时增强脂质过氧化水平，两者的协同作用可改变 Ca^{2+} -ATP 酶的效能，造成钙超载，直接影响肌肉的工作效能。研究证实 FR 可阻碍线粒体产生 ATP，影响了肌肉能量的供给。

FR 还能破坏肌酸磷酸酶等酶的结构,使众多酶的活性降低,甚至消失,进而影响细胞的许多功能。以上结果均说明 FR 是发生运动性疲劳的重要机制之一,可以认为 FR 作用是运动性疲劳发生和发展的合理解释之一。

目前的研究表明:运动强度越高,SOD 活力升高越明显,SOD 活力和 MDA 含量与静息值相比愈有显著性差异[49]-[51]。

心肌肥厚激动剂可使心肌细胞快速产生大量 ROS,转录后氧化修饰影响信号分子功能来调控心肌细胞的生长死亡[39]-[42]。氧应激与心肌肥厚关系密切,抑制氧应激可减弱心肌肥大和功能紊乱,但是很难确定 ROS 和信号机制改变点间的关系。

外源性 ROS 可调控心肌肥大众多信号通路,如激活 ERK1/2、JNK、p38MAPK、Akt、PKCs 和核因子- κ B(nuclearfactor- κ B, NF- κ B)等通路。血管紧张素 II、 α 肾上腺素能受体激动剂、内皮缩血管肽-1 等 G 蛋白偶联受体(Guanosine-binding Protein Coupled Receptor, GPCR)激动剂诱导的病理性心肌肥大可使内源性 ROS 增多,并激活 ERK1/2 和 NF- κ B 等通路[39]-[42]。

NOX 通过 H_2O_2 和 $O^{\cdot-}$ 等 ROS 介导心肌肥大保护通路。敲除 NOX 基因的小鼠会出现显著心肌肥厚和收缩功能紊乱,而 NOX 转基因小鼠可以显著抑制压力过负荷诱发的心肌肥大和心衰。血管主要表达 NOX₂ 和 NOX₄。心肌肥大、心衰或衰老等心应激刺激 NOX₄ 表达,是过负荷心 ROS 主要来源。NOX₄ 主要定位于心肌细胞线粒体或内质网,介导线粒体功能紊乱和凋亡。NOX 诱发的 ROS 触发心梗后心肌重塑和 AngII 诱发的心肌细胞死亡[39]-[42]。

研究发现 NOX₄ NAPDH 氧化酶是胚胎干细胞(Embryonic Stem, ES)内 ROS 的主要来源,而且 H_2O_2 浓度和时间依赖地促进 ES 的分化和增殖[39]-[42]。

2010 年 Boström 报道 C/EBP β (CCAAT/Enhancer-Binding Protein β)具有控制耐力运动诱发的成年哺乳类动物心脏生理性生长和抗病理性重构的作用,此过程由 CITED4(Cbp/P300-Interacting Transactivator, With Glu/Asp-Rich Carboxy-Terminal Domain 4)介导[52] [53]。

评估何时何地 ROS 产生和哪些信号分子被 ROS 转录后修饰时必须的,这是有效特异治疗心脏疾病必须的。因为它可清晰地很好理解在心脏疾病中的作用,信号分子的转录后氧化修饰将成为后续 10 年主要研究领域[39]。

基金项目

国家自然科学基金重点项目(30230330); 卫生部基金(2005-01); 河南省科技攻关计划项目(1121023 10680); 河南省博士后研发基地对接项目“IGF-1 在甲状腺结节鉴别诊断中的应用”。

参考文献 (References)

- [1] Davies, K.J., Quintanilha, A.T., Brooks, G.A., et al. (1982) Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **107**, 1198-1205.
- [2] 陈兰英 (1999) 高血压心肌肥厚机制的研究进展. *心血管医学专业论坛*, **5**, 12-14.
- [3] Santos, X.C., Anrayana, N, Zhang, M, et al. (2011) Redox signaling in cardiac myocytes. *Free Radical Biology & Medicine*, **50**, 777-793.
- [4] Madamanchi, N.R. and Runge, M.S. (2013) Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radical Biology & Medicine*, **61**, 473-501.
- [5] 席翼, 王国军, 文立等 (2007) 5000 米跑耐力训练对新兵有氧耐力及左心室结构和功能的影响. *中国运动医学杂志*, **1**, 39-44.
- [6] Maron, B.J. and Pelliccia, A. (2006) The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*, **114**, 1633-1644.

- [7] Williams, L.T., Lefkowitz, R.J., Watanabe, A.M., et al. (1977) Besch HR Jr Thyroid hormone regulation of betaadrenergic receptor number. *The Journal of Biological Chemistry*, **252**, 2787-2789.
- [8] Morgan, H.E. and Baker, K.M. (1991) Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation*, **83**, 13-25.
- [9] Sanford, C.F., Griffin, E.E. and Wildenthal, K. (1978) Synthesis and degradation of myocardial protein during the development and regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in rats. *Circulation Research*, **43**, 688-694.
- [10] Liang F, Webb P, Marimuthu A, et al. (2003) Triiodothyronine increases brain natriuretic peptide (BNP) gene transcription and amplifies endothelin-dependent BNP gene transcription and hypertrophy in neonatal rat ventricular myo-cytes. *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 15073-15083.
- [11] Basset, A., Blanc, J., Messas, E., Hagège, A. and Elghozi, J.L. (2001) Renin-angiotensin system contribution to cardiac hypertrophy in experimental hyperthyroidism: An echocardiographic study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **37**, 163-172.
- [12] Hu, L.W., Benvenuti, L.A., Liberti, E.A., Carneiro-Ramos, M.S. and Barreto-Chaves, M.L. (2003) Thyroxine-induced cardiac hypertrophy: Influence of adrenergic nervous system versus rennin-angiotensin system on myocyte remodeling. *American Journal of Physiology*, **285**, R1473-R1480.
- [13] 赵敬国, 王福文 (2001) 力竭性运动后不同时相大鼠心肌形态结构的改变观察. *中国运动医学杂志*, **3**, 316-317.
- [14] 黄超, 洪李锋, 肖学军, 胡良焱, 范莹, 邹军 (2010) 甲状腺素致心肌细胞肥大的机制探讨. *武汉大学学报*, **6**, 759-762.
- [15] 晏浩, 李文林, 徐建军 (2010) 甲状腺素与心肌重构研究进展. *中国老年学杂志*, **30**, 3016-3018.
- [16] 王笑, 刘志华 (2011) 甲状腺功能亢进并发心血管疾病的研究进展. *心血管病学进展*, **3**, 445-447.
- [17] 顾伟梁, 陈长勋 (2007) 甲状腺素引起心肌肥厚的作用机制及中药对其的干预. *时珍国医国药*, **7**, 1560-1562.
- [18] Dillmann, W. (2010) Cardiac hypertrophy and thyroid hormone signaling. *Heart Failure Reviews*, **15**, 125-132.
- [19] Wakatsuki, T., Schlessinger, J. and Elson, E.L. (2004) The biochemical response of the heart to hypertension and exercise. *Trends in Biochemical Sciences*, **29**, 609-617.
- [20] Kinugawa, K., Younekura, K., Ribeiro, R.C., Eto, Y., Aoyagi, T., Baxter, J.D., et al. (2001) Regulation of thyroid hormone receptor isoforms in physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Circulation Research*, **89**, 591-598.
- [21] Wang, B., Ouyang, J. and Xia, Z.Y. (2006) Effects of triiodo-thyronine on angiotensin-induced cardiomyocyte hypertrophy: Reversal of increased β -myosin heavy chain gene expression. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **84**, 935-941.
- [22] 吴向起 (2013) 基因与药物抑制 Rheb1/mTORC1/S6k 信号通路对小鼠病理性心室重构具有保护作用. 博士学位论文, 南京医科大学, 南京.
- [23] 叶勇 (2012) 芪苈强心胶囊对改善压力超负荷引起的小鼠心肌肥厚的相关机制研究. 硕士学位论文, 复旦大学, 上海.
- [24] Cohn, J.N., Ferrari, R. and Sharpe, N. (2000) Cardiac remodeling—Concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, **35**, 569-582.
- [25] 马继政 (2007) 运动诱发心肌病猝死机制的初步研究. 博士学位论文, 南京医科大学, 南京.
- [26] 马继政, 季鹏 (2010) 肥厚型心肌病与运动员心脏. *体育科技*, **1**, 78-80.
- [27] 廖静雯, 曾凡星, 李奕, 吴迎 (2013) 长期不同强度运动诱导 p70S6K 和 4EBP1 对心肌肥大的作用. *北京体育大学学报*, **12**, 62-67.
- [28] 席翼, 王国军, 文立, 张勇, 张秀丽, 宫成强, 等 (2007) 5000 米跑耐力训练对新兵有氧耐力及左心室结构和功能的影响. *中国运动医学杂志*, **1**, 39-44.
- [29] Maron, B.J. and Pelliccia, A. (2006) The heart of trained athletes: Cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation*, **114**, 1633-1644.
- [30] Zou, Y., Song, L., Wang, Z., Ma, A., Liu, T., Gu, H., et al. (2004) Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: A population-based echocardiographic analysis of adults. *American Journal of Medicine*, **116**, 14-18.
- [31] 程宇宁, 张善纲, 吴赛珠 (2006) 运动疗法对高血压患者心室重建及心功能的影响. *心血管康复医学杂志*, **3**, 211-213.
- [32] 刘涛, 张敏, 徐栋, 刘树森, 吉力立, 张勇 (2011) 运动促进慢性心衰大鼠心肌线粒体生物合成与心肌重构. *中国运动医学杂志*, **3**, 250-256.

- [33] 张勇, 李静先, 陈家琦 (1994) 运动性疲劳状态下线粒体膜生物学特征的研究 I: 力竭运动后大鼠心肌和骨骼肌线粒体膜脂质过氧化变化. *体育科学*, **4**, 67-70.
- [34] 张勇, 李静先, 陈家琦, 等 (1996) 运动性疲劳状态下线粒体膜生物学特征的研究 II: 大鼠心肌和骨骼肌线粒体内膜流动性改变对内膜 ATP 酶活性的影响. *中国运动医学杂志*, **2**, 110-113.
- [35] 吕梅, 张勇, 李静先, 等 (1998) 运动性疲劳状态下线粒体膜生物学特征的研究 III: 递增负荷力竭性运动后大鼠肝线粒体膜 NADH-CoQ 还原酶及肝组织 NAD⁺的变化. *中国运动医学杂志*, **1**, 10-11.
- [36] Mailliet, M., van Berlo, J.H. and Molkenin, J.D. (2013) Molecular basis of physiological heart growth: Fundamental concepts and new players. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **14**, 38-48.
- [37] 赵克然, 杨毅军, 曹道俊 (2000) 氧自由基与临床. 第一版, 中国医药科技出版社, 北京, 1-56.
- [38] 赵世民, 傅善杰, 张庆文 (1993) 医学自由基基础与临床. 第一版, 山东大学出版社, 济南, 1-196.
- [39] Karakas, M., Koenig, W., Zierer, A., Herder, C., Rottbauer, W., Baumert, J., et al. (2012) Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: Results from the MONICA/KORA Augsburg study. *Journal of Internal Medicine*, **271**, 43-50.
- [40] Madamanchi, N.R. and Runge, M.S. (2013) Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, **61**, 473-501.
- [41] Burgoyne, J.R., Mongue-Din, H., Eaton, P. and Shah, A.M. (2012) Redox signaling in cardiac physiology and pathology. *Circulation Research*, **111**, 1091-1106.
- [42] Shao, D., Oka, S., Brady, C.D., Haendeler, J., Eaton, P. and Sadoshima, J. (2012) Redox modification of cell signaling in the cardiovascular system. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **52**, 550-558.
- [43] Davies, K.J., Quintanilha, A.T., Brooks, G.A. and Packer, L. (1982) Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **107**, 1198-1205.
- [44] Somani, S.M., Frank, S. and Rybak, L.P. (1995) Responses of antioxidant system to acute and trained exercise in rat heart subcellular fractions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **51**, 627-634.
- [45] 何守泰 (2009) 运动训练对大鼠心肌线粒体的影响. *华章教学探索*, **12**, 156-158.
- [46] 肖霞, 王公法, 王群 (2009) 过度训练对大鼠心肌线粒体 MAD, SOD, GSH-Px, PLA₂ 及 Ca²⁺浓度的影响. *海南大学学报: 自然科学版*, **1**, 34-37.
- [47] 王文成, 刘克敏 (2008) 力竭运动对小鼠心肌线粒体自由基代谢和线粒体功能的影响. *广州体育学院学报*, **1**, 106-107.
- [48] 张桂忠, 张勇, 姜宁 (2008) 急性运动中线粒体的抗氧化分子调控. *包头医学院学报*, **24**, 211-213.
- [49] 王磊 (2010) 力竭性运动致大鼠心肌损伤机制的初步探讨. 硕士学位论文, 山东师范大学, 山东.
- [50] 郭庆军 (2011) 大鼠游泳运动疲劳模型力竭标准的研究. 硕士学位论文, 第四军医大学, 西安.
- [51] 王晓伟, 曹雪滨 (2012) 力竭性运动对心脏影响的研究进展. *医学研究与教育*, **2**, 60-63.
- [52] Boström, P., Mann, N., Wu, J., Quintero, P.A., Plovie, E.R., Panáková, D., et al. (2010) C/EBPβ controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell*, **23**, 1072-1083.
- [53] Ryall, K.A., Bezzerides, V.J., Rosenzweig, A. and Saucerman, J.J. (2014) Phenotypic screen quantifying differential regulation of cardiac myocyte hypertrophy identifies CITED4 regulation of myocyte elongation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **72**, 74-84.

汉斯出版社为全球科研工作者搭建开放的网络学术中文交流平台。自2011年创办以来，汉斯一直保持着稳健快速发展。随着国内外知名高校学者的陆续加入，汉斯电子期刊已被450多所大中华地区高校图书馆的电子资源采用，并被中国知网全文收录，被学术界广为认同。

汉斯出版社是国内开源（Open Access）电子期刊模式的先行者，其创办的所有期刊全部开放阅读，即读者可以通过互联网免费获取期刊内容，在非商业性使用的前提下，读者不支付任何费用就可引用、复制、传播期刊的部分或全部内容。

