



# 运动锻炼对抗太空失重性心肌萎缩的研究进展

## Research Progress on Exercise to Combat Space Microgravity Induced Myocardial Atrophy

汪毅<sup>1</sup>, 江宇豪<sup>2</sup>, 王勇<sup>1\*</sup>

WANG Yi<sup>1</sup>, JIANG Yuhao<sup>2</sup>, WANG Yong<sup>1\*</sup>

**摘要:**目的:从失重引起的心肌萎缩和运动促进生理性心肌肥大角度出发,探索失重对机体造成的损伤以及寻找对抗这些危害的策略。方法:在中国知网、PubMed、Web of Science等数据库以“运动”“运动锻炼”“失重”“微重力”“心肌萎缩”“心肌肥大”等为检索词,检索与分析相关文献,对失重引起心肌萎缩的基本症状和发病机制以及运动锻炼促进心肌生理性重塑的临床效果和可能的生物学机制进行综述。结果:1)失重及模拟失重会引起心肌萎缩;2)失重引起心肌萎缩的可能机制包括神经内分泌失调、代谢水平下降和血流动力学负荷下降等生理机制,以及Ca<sup>2+</sup>释放紊乱、蛋白降解系统激活和CKIP-1途径激活等分子机制;3)运动锻炼可以促进生理性心肌肥大,微重力环境下的运动锻炼应以抗阻+有氧模式为主;4)运动锻炼可通过eNOS/NO、IGF1/PI3K/Akt/mTOR以及AMPK/PGC-1 $\alpha$ /PPAR等多种分子途径介导生理性心肌重塑。结论:推荐将运动锻炼作为对抗失重环境引起的心肌萎缩的治疗措施。

**关键词:** 航天;微重力;失重;运动锻炼;心肌萎缩;心肌肥大

**Abstract:** Objective: This article starts from the perspective of myocardial atrophy caused by weightlessness and physiological myocardial hypertrophy promoted by exercise, in order to explore the damage caused by weightlessness to the body and find strategies to combat these hazards. Methods: By searching and analyzing relevant literature on databases such as CNKI, PubMed, and Web of Science using keywords such as “exercise”, “take exercise”, “weightlessness”, “microgravity”, “myocardial atrophy”, and “myocardial hypertrophy”, the basic symptoms and pathogenesis of myocardial atrophy caused by weightlessness, as well as the clinical effects and possible biological mechanisms of exercise in promoting myocardial physiological remodeling, were reviewed. Results: 1) Weightlessness and simulated weightlessness can cause myocardial atrophy; 2) the possible mechanisms of myocardial atrophy caused by weightlessness include physiological mechanisms such as neuroendocrine disorders, decreased metabolic levels, decreased hemodynamic load, and molecular mechanisms such as disrupted Ca<sup>2+</sup> release, activation of protein degradation systems, and the CKIP-1 pathway; 3) exercise can promote physiological myocardial hypertrophy, and exercise in a microgravity environment should mainly focus on resistance with aerobic mode; 4) exercise can be achieved through eNOS/NO, IGF1/PI3K/Akt/mTOR, and AMPK/PGC-1 $\alpha$ /PPAR and other molecular pathways mediate physiological myocardial remodeling. Conclusions: It is recommended to use exercise as an antagonistic treatment for myocardial atrophy caused by weightlessness.

**Keywords:** aerospace; microgravity; weight loss; exercise; myocardial atrophy; cardiac hypertrophy

**中图分类号:** G804.2 **文献标识码:** A

### 基金项目:

国家社会科学基金一般项目  
(20BTY029)

### 第一作者简介:

汪毅(1980-),男,教授,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为运动医学,E-mail:wang-yi@ruc.edu.cn。

### \*通信作者简介:

王勇(1973-),男,教授,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为军事体育学,E-mail:wuyong@ruc.edu.cn。

### 作者单位:

1. 中国人民大学,北京 100872;
2. 四川大学,四川 成都 100061
1. Renmin University of China, Beijing 100872, China;
2. Sichuan University, Chengdu 610065, China.

航天医学是研究人类在太空环境中的生理变化和健康问题的科学。在人类长期进化的过程中,人体各项机能都已很好地适应了地球引力环境,而太空环境与地球表面引力环境存在显著差异,如微重力、辐射等,这些因素都会对航天员的身体产生影响。当人体离开地球一定的距离后,就会产生多种不良反应(宋刚等,2022),在心血管方面表

现最为明显,如血液重新分布、心肌萎缩、动脉僵硬、体位不耐受等。其中,心肌萎缩是心脏结构和功能改变的关键因素,而后者变化将会影响航天员的身体安全及生命安全。

研究表明,心脏能够根据不同的环境刺激发生重塑。生理应激(如运动、怀孕)发生后心脏发育需求低(Hill et al., 2008),可导致适应性心肌肥大,其特征是心脏结构正常和功能改善,具体表现为心功能增强或维持正常、心脏重量增加,未发现心脏纤维化(Adams et al., 2008; Bernardo et al., 2018);病理性应激(如高血压等持续的超负荷)会引起适应性不良的心脏重塑,造成心脏功能的下降,其特征是心功能低下、心脏纤维化、细胞凋亡以及胎儿心脏基因的异位表达,如心房钠尿肽(atrial natriuretic polypeptide, ANP)和脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP),最终导致心力衰竭(Bernardo et al., 2010; Maillet et al., 2013; Nakamura et al., 2018)。在太空环境的微重力或无重力作用下,航天员的心脏系统也会受到一系列的不利影响。有研究显示,人体长期失重、卧床休息和其他心室去负荷状态也会造成心肌萎缩,同样会导致心功能下降(董德朋等, 2022; 杨芬等, 2008)。运动诱导的生理性心脏肥大可以减轻心肌萎缩,同时能够逆转心肌萎缩,具有重塑心肌的潜力。目前,尽管大多数研究提出宇航员可以在太空飞行中通过运动锻炼这一物理措施改善自身的心血管功能以及对抗其他失重诱发的疾病,但相关机制仍不明确。因此,探讨失重及模拟失重环境下心脏适应性改变的发生机制,以及运动锻炼能否有效改善该环境下的心肌重塑及其作用机制至关重要。为此,本研究基于分子层面,在中国知网、PubMed、Web of Science 等数据库以“运动”“运动锻炼”“失重”“微重力”“心肌萎缩”“心肌肥大”等为关键词进行检索,对运动与太空环境下心脏肥大和萎缩的表现特征、标志物机制以及血流动力学引发的心肌重塑等进行系统分析。

## 1 微重力环境下心肌重塑的表现及可能的分子机制

### 1.1 航天失重及地面失重模型

航天飞行时所处的辐射和微重力环境以及生活方式与在地球上有很大不同,已有研究表明,长期暴露在微重力情况下会影响机体多个系统,如肌肉骨骼系统以及心血管系统等(唐晖等, 2023; Scott et al., 2022)。德国航空航天中心在 2021 年发表的研究表明,许多在地面模拟失重环境和实际失重条件下进行的细胞、动物和人体研究都揭示了重力对心血管系统的影响,且航天飞行有可能导致血栓(Crea et al., 2021)。航天飞行后发生的细胞变化以及基因组改变都说明航天失重可以加速心血管老化,心血管发生的变化接近衰老 10 年进程所带来的影响,最终造成心血管功能失调(Scott et al., 2022)。Perhonen

等(2001)使用心脏核磁共振评估左心室质量,发现其在航天飞行 10 d 后下降了 12%,生理性衰老模型同样表明衰老 10 年进程也会造成左心室质量降低(Hees et al., 2002)。此外,Alfrey 等(1996)、Lane 等(1996)研究发现,航天飞行 24 h 内血容量下降约 20%,红细胞数量下降约 10%(相当于体内血容量减少 700 mL),这种结果同样在生理性衰老过程中被观察到(Chung et al., 2010)。目前,美国国立卫生研究院已将航天模型作为心血管老化模型,用于心脏的病理生理学研究。综上,这类模型可作为一种辅助模型应用于心血管以及其他疾病的研究中,以共同丰富心脏病理生理学的相关研究成果。

目前,大多数航天飞行都是在低地球轨道和国际空间站上进行,在该高度上的物体仍然受到约 90% 的地球引力影响,而轨道上的速度刚好有效地抵消了这一引力,使得处于这一位置的物体形成了自由落体状态,即造成失重(Jirak et al., 2022)。同时,鉴于太空环境的复杂性以及宇航员选拔的困难性,真正处于太空环境的可观察样本量很少。此外,每个人承受能力的不同也可能使观察到的结果不可信。因此,大多数研究在地面的太空模拟环境模型中进行(汪毅等, 2023)。

在不同类型的研究中,地面模拟太空失重环境的模型也有所不同。在人类实验中,多采取卧床休息或头朝下(6°)卧床休息、干浸和抛物线飞行(李莹辉等, 2021),除常见模型外,也有学者提出其他类似模型,包括保持坐姿几个小时或将步行减少至每天 500 步以下,以及左心室辅助装置诱导的机械卸载等。其中,头朝下卧床休息是目前采用最多的太空失重环境模拟方法,这种模型可有效重现太空飞行中出现的变化(Du et al., 2021)。干浸是一种适当的太空飞行替代方案,该模型模仿了几种太空飞行的特征,如无支撑、体液集中化、禁闭、固定和运动功能减退等(Navasiolava et al., 2021)。在抛物线飞行模型中,尽管这是真实模拟太空微重力环境的唯一地面模拟模型,但在每个抛物线飞行期间,只有约 20 s 的微重力,而在此之前总有一个超重时期,这可能会影响数据的质量和完整性。此外,抛物线飞行的飞行成本高,飞行条件易受外界环境的影响,从而限制了这一模型的使用(Du et al., 2021)。在动物模型中,常见的有小鼠尾吊悬垂和恒河猴低头(10°)卧床休息。在细胞实验中,采用培养细胞的旋转壁容器(包括 2D 恒温机)和随机定位机使细胞进行二维和三维斜旋转,以此模拟微重力环境(李莹辉等, 2021; Zhang et al., 2017)。以上多种模型丰富了研究对象,并为探索太空提供了实证基础。

### 1.2 失重及模拟失重环境下的心肌萎缩

在微重力环境下,体液重新分布,引起大量血液由下肢转移至头部,不需要心脏大收缩做功来使血液在重力作用下向头部输送,进而导致心脏的结构和质量发生改

变,造成了心脏萎缩,从而造成心脏功能改变,这也是导致体位不耐受的原因之一。

多项研究显示,失重状态及其模拟环境会导致不同物种出现心肌萎缩的现象(表1)。心脏在太空中随着时间推移而萎缩,导致左心室质量降低(Perhonen et al., 2001; Scott et al., 2022),在太空飞行10 d后,心脏可能萎缩8%~10%(Tanaka et al., 2017)。有研究认为,尽管宇航员进行了适度运动,但在国际空间站停留340 d后,其心脏还是出现了不同程度的萎缩,心脏质量下降27%。同样的症状还发生在一位横渡太平洋(在159 d内游泳2 821 km)的长距离游泳者身上(MacNamara et al., 2021)。这2种情况的共同点是失重对心脏功能的影响。正常情况下,血液被重力引向腿部,心脏反复有力地收缩以维持

血液流动从而对抗这种引力。但在太空失重状态下,血液并不会被重力拉向腿部,因而心脏不需要像在地球上那样努力工作;而当进行长距离游泳时,水中的水压会抵消重力的影响,形成类似太空失重的情况。进一步的,心脏结构和质量改变会导致人体心室复极分散(Bolea et al., 2012)和低频振荡(Palacios et al., 2019),从而可能导致心脏复极紊乱与心律失常。在小鼠实验中观察到,心脏在舒张期和收缩期的内径与容积变化,导致左心室与右心室重塑和直立性低血压(Zhong et al., 2016)。同样在大鼠实验中发现心脏舒张期和收缩期内径和心室壁厚度降低,并且心脏的每搏输出量、心排血量和射血分数都显著下降(Liu et al., 2022)。

表1 失重及模拟失重模型对不同物种心肌萎缩的影响

Table 1 Effects of Weightlessness and Simulated Weightlessness Models on Myocardial Atrophy in Different Species

研究对象	n	实验方案	结果	研究文献
人	4	10 d太空飞行	4名航天员的心肌质量下降了7%~10%	Perhonen et al., 2001
人	8	习惯于久坐的男性水平卧床休息6周 (n=5)和12周(n=3)	6周组左心室质量下降8.0%±2.2%,12周组额外萎缩7.6%±2.3%	Perhonen et al., 2001
人	—	12周卧床休息	左心室质量下降了15%	Hill et al., 2008
人	2	8个月飞行	2名被试左心室舒张末期容积持续降低(14%, 29%),每搏量降低(15%, 12%)	Zhong et al., 2016
大鼠	—	航天飞行, COSMOS 2044任务	大鼠乳头状肌和心室肌纤维横截面积下降,心肌萎缩	Goldstein et al., 1992
大鼠	—	尾吊垂悬4~8周	心脏收缩功能下降,心脏萎缩面积增加	Liu et al., 2015
小鼠	34	后肢卸载28 d	后肢卸载28 d后,小鼠开始出现左心室内径增大和收缩力下降	Respress et al., 2014
果蝇	—	在国际空间站出生、发育1~3周	心脏体积和收缩力减小	Walls et al., 2020

注:—表示样本量未知。

在航天飞行中,心脏功能的正常发挥对航天员的生命健康至关重要。航天飞行对心血管所造成的影响主要包括体液转移、辐射等直接伤害以及压力增加和睡眠质量下降等间接伤害,且根据年龄和体质等自身基础素质会造成不同程度的心律失常、心脏萎缩和血管失调等(Scott et al., 2022)。在掌握失重环境将产生何种负面影响后,深入了解其发病机制至关重要。

### 1.3 失重和模拟失重引起心肌萎缩的相关机制

#### 1.3.1 生理机制

##### 1.3.1.1 血流动力学负荷下降

血流动力学负荷是心肌结构和收缩功能的关键调节因素。太空飞行后,血液总量减少,直接降低了机体的血流动力学负荷(邢文娟等, 2022; Homick et al., 1998)。这种改变使心肌细胞产生快速适应性,包括代谢物质的改变和蛋白合成/降解比率的改变,进而调节细胞存活和心肌基因表达的分子途径改变,最终导致心肌细胞重构。而血流动力学卸载下的心肌细胞重构则引起了心脏萎缩(Shibata et al., 2010)。

##### 1.3.1.2 神经内分泌调节失调

机体在受到外界刺激时,神经系统可以迅速做出反

应。神经系统在维持机体内环境稳态、保持机体完整统一性及其与外环境的协调平衡中起主导作用。长期航天飞行会导致神经体液调节回路发生适应性改变,从而影响心血管的结构和功能。研究表明,无论是在太空失重环境还是模拟失重环境下,失重均会导致交感神经受到抑制。而交感神经通过分泌去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等儿茶酚胺类物质作用于心脏和血管上的受体,从而刺激心脏和血管收缩,增强心血管功能,进而抑制心脏萎缩。

##### 1.3.1.3 代谢水平下降

代谢水平下降在一定程度上被证明可能是引起心肌萎缩的原因之一。进入太空后,由于离开了地球引力,不需要额外的能量代谢以维持身体克服重力,且由于空间的紧闭性和工作任务的艰巨性,身体活动的时间相对减少,导致代谢需求减少(郭娴等, 2022),从而降低对心排血量的需求,导致心脏萎缩,进而导致心功能下降(Zhong et al., 2016)。泛素-蛋白酶体系统激活和细胞自噬程序启动可能引起蛋白合成/蛋白降解的比值向降解方向移动,从而导致心肌萎缩,但相关分子机制尚不明确。此外,研究发现,通过体育锻炼加强心脏做功和补充蛋白质都可以很好地抵抗卧床引起的心肌萎缩(Dorfman et al.,

2007; Shibata et al., 2010)。

### 1.3.2 分子机制

#### 1.3.2.1 $Ca^{2+}$ 释放紊乱

$Ca^{2+}$  是机体内的常见信号转导体, 在增强心脏兴奋性和维持心脏的正常节律中起着重要的调节作用。在失重环境下, 钙信号改变在心肌萎缩的发生发展中扮演着重要角色。在长期模拟失重实验中, Respress 等 (2014) 对小鼠进行 28~56 d 的尾部悬吊后发现, 小鼠在 28 d 开始出现心脏萎缩和收缩力下降, 同时发现小鼠心脏的兰尼碱受体 2 (ryanodine receptor 2, RyR2) 磷酸化并出现心律失常。在大鼠实验中, Yu 等 (2001) 发现尾吊悬垂后的大鼠心肌收缩能力下降,  $Ca^{2+}$  依赖的肌动球蛋白 ATP 酶活性下降, 同时氨基端的心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 含量增加。cTnI 在正常的大鼠和小鼠中都存在, 而尾吊后 cTnI 含量升高, 因此推测该蛋白含量的升高可能是引起心肌收缩力下降的原因之一。此外, 在小鼠分离的心室细胞中, 表现出自发肌质网 (sarcoplasmic reticulum, SR)  $Ca^{2+}$  释放的频率增加。当细胞外  $Ca^{2+}$  浓度过高时, 心肌收缩能力不能相应增强, 就会出现心搏骤停。蛋白质印迹也表明 RyR2 和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 活化可能是尾吊小鼠 SR  $Ca^{2+}$  释放增强的基础 (Respress et al., 2014)。使用钙通道阻滞剂能很好地抑制太空飞行过程中心室早搏的问题 (Jennings et al., 2010), 这再一次证明了太空中的心律失常及其他问题与  $Ca^{2+}$  的释放失调有关。

#### 1.3.2.2 蛋白降解通路激活

1) 泛素-蛋白酶体系统。泛素-蛋白酶体系统是细胞内蛋白质降解的主要途径, 可调节动脉粥样硬化、缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R)、家族性心肌病、心肌肥厚和心脏衰竭等重要疾病的发生发展。泛素-蛋白酶体系统可调节由各种刺激引起的心脏重塑, 包括蓬乱蛋白 2 (dishevelled segment polarity protein 2, DVL2)、CaMKII 和组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylase 4, HDAC4) (Zhao et al., 2021a)。研究表明, 尾吊后小鼠心脏重塑中 HDAC4 信号被激活, 这可能导致心脏重塑和功能下降 (Ling et al., 2018)。在国际空间站中, 对苍蝇进行心脏研究发现, 其在微重力环境下心脏收缩性降低, 维持心脏结构和功能的基因和蛋白质也发生了变化, 其中, 蛋白酶体的基因表达上调, 这表明泛素化介导的蛋白质稳态调控微重力引起心肌重塑 (Zhong et al., 2021)。在模拟失重环境中, 蛋白印迹结果也表明, 失重可诱导 E3 泛素连接酶 (WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1, WWP1) 在小鼠和恒河猴心脏中的表达, 切除 WWP1 则可以逆转模拟微重力环境引起的心肌萎缩。此外, MuRF1 和 atrogin-1 表达都与促进心肌萎缩或抑制心肌肥大有关, 并且抑制其中任何一个都可在某些条件下减少心肌萎缩

(Willis et al., 2019)。在同一项研究中发现, 在模拟微重力诱导的心肌细胞中, 上述 2 个蛋白的表达水平显著增加, 这表明二者参与了微重力诱导的心肌萎缩。

2) 细胞自噬。研究表明, 自噬、蛋白质降解通路参与了心功能不全和萎缩的发生。在对大鼠进行尾部悬挂模型模拟身体活动不足的研究中发现, 其心脏萎缩面积增加, 其中, 自噬相关蛋白的表达和自噬体的数量在心脏组织中升高 (Liu et al., 2015)。LC3-II/I 和 p-mTOR/mTOR 的比值以及 Beclin-1 和 Vps34 的表达随着尾吊时间增加而增加, 心脏中自噬溶血体的数量也有所增加。值得注意的是, 抑制自噬可减少尾吊大鼠的心肌萎缩和功能障碍 (Liu et al., 2015)。

3) 钙蛋白酶 (calpain-1)/Rac1 信号通路。研究发现, 在尾部悬吊小鼠模拟微重力的地面模型中, calpain-1 缺失可以缓解心肌萎缩和心功能障碍 (Liang et al., 2020)。此外, 研究还发现尾部悬吊时间依赖性削减了野生小鼠的心肌细胞大小、心脏重量和心肌功能, 这些变化都伴随着 calpain-1 的激活。最后, 对比 *Capns1* 敲除小鼠和野生小鼠发现, 在进行尾吊 14、28 d 后, 野生小鼠心脏中的 calpain-1 水平均升高, 而在 *Capns1* 敲除小鼠中则没有发现这一现象, 表明尾吊激活了小鼠心脏中的 calpain-1。这些结果都提示了 calpain-1 在失重环境下对心肌萎缩的作用。研究发现, calpain-1 是促进 NADPH 氧化酶活性以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生增多并诱导氧化应激的条件之一 (Liang et al., 2019)。而 ROS 产生增多和抗氧化能力的改变是病理条件下和衰老过程中心肌损伤的关键因素 (Song et al., 2022)。ROS 的产生增多也是 I/R 的发病原因之一。在心肌细胞中, NADPH 有含 NOX2 的 NADPH 氧化酶和 NOX4 2 种亚型, 前者由膜结合复合物 (NOX2/gp91 和 P22) 和胞质复合物 (P40、P47、P67 和 Rac1) 组成。其中, NADPH 氧化酶活化涉及胞质亚基的磷酸化, 需要其胞质亚基易位到细胞膜上 (Belambri et al., 2018)。Rac1 的活化有助于 NADPH 氧化酶的胞质亚基易位到膜上以完全活化 (Babior et al., 2002)。Li 等 (2022) 将成年小鼠 (雄性 2 月龄) 尾部悬吊 28 d 后, 在小鼠心脏中发现 Rac1 增加, 进而激活了 NADPH (NOX2) 活化以及 ROS 的产生增多, 从而导致心肌异常。同时, 使用 Rac1 抑制剂和阿托伐他汀模拟微重力下的小鼠心肌萎缩, 发现这 2 类药物都可以减轻小鼠的心肌异常。

#### 1.3.2.3 CKIP-1 信号通路

CKIP-1 是一种含有 PH 结构域的酪蛋白激酶-2 相互作用蛋白-1, 作为支架蛋白在多种信号通路中发挥作用, 并在正常的心理功能中高度表达 (Ling et al., 2012)。Ling 等 (2018) 通过蛋白印迹和超声心电图发现, 在模拟微重力环境下 CKIP-1 表达水平下降, CKIP-1 过表达则会逆转模拟失重环境引起的小鼠和恒河猴心脏萎缩。Zhao

等(2021b)通过在小鼠心肌细胞中利用 $\alpha$ -MHC启动子驱动CKIP-1 3'-UTR的特异性过表达,生成了过表达CKIP-1的转基因小鼠,与对照小鼠相比,前者抑制了尾吊悬垂诱导的病理性心脏重塑的基因上调,如BNP、III型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type III alpha 1 chain, Col3 $\alpha 1$ )和Col1 $\alpha 1$ 。CKIP-1 3'-UTR在模拟微重力后通过CaMKII-AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate AMP-activated protein kinase, AMPK)-过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPAR $\alpha$ )-肉碱棕榈酰转移酶1b(carnitine palmitoyltransferase 1b, CPT1b)轴诱导脂质沉积减少,从而抑制模拟微重力后的心脏萎缩和左心室功能障碍,进而发挥心脏保护作用(Zhao et al., 2021b)。在恒河猴实验中,45 d低头卧床休息导致病理性心脏重塑的基因表达量升高,包括Col3 $\alpha 1$ 、Col1 $\alpha 1$ 、BNP和 $\beta$ -MHC,同时检测到HDAC4、AMPK和ERK1/2磷酸化水平的变化(Ling et al., 2018)。其中,HDAC4以磷酸化依赖性方式在细胞质和细胞核之间穿梭,HDAC4的核输出可抑制心肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor 2, MEF2)的转录活性,而MEF2是心脏肥大的主要正调节因子(Kong et al., 2006)。AMPK可调节心脏稳态,是生理性心脏重塑的关键因素(Daskalopoulos et al., 2016)。ERK1/2是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员,其激活可调节病理性心脏重塑和心力衰竭(Ogata et al., 2014)。而心肌CKIP-1的过表达可抑制Ser246和Ser632处的HDAC4和Thr202/Tyr204处的ERK1/2磷酸化,以促进Thr172处的AMPK磷酸化,进而保护心肌免受伤害。综上,这些数据表明CKIP-1蛋白以及其调控的相关分子信号通路在心脏重塑中发挥着重要的作用。

在失重以及模拟失重环境下,心脏变小和质量降低,与机体离开地球的重力有关,这种环境的变化会使机体迅速对外界环境做出反应,尤其在神经系统方面。紧接着是体液发生改变,机体内的相关蛋白也做出相应的变化,以减少该环境对身体造成更大的损害。未来应深入研究失重环境下心肌细胞的分子和细胞学变化,包括基因表达、蛋白质合成、细胞信号传导等;开展长期的失重环境实验,观察心肌萎缩的长期影响,以及心脏功能的恢复情况。

## 2 运动锻炼引起的生理性心肌肥大及可能的分子机制

### 2.1 运动锻炼:失重环境引起的心肌萎缩的对抗策略

有氧运动是心脏康复的核心组成部分,可降低心脏病患者的心血管发病率和死亡率(Vega et al., 2017)。长期运动引起运动员心脏的压力和容量负荷持续升高,使心脏产生一系列的结构和功能适应,包括心室壁增厚、室间隔厚度增加、肌细胞增长、心脏质量增加、心肌细胞增厚等,这些适应统称为“运动员心脏”(Maron, 1986; Ma-

ron et al., 1995)。越来越多的证据表明,运动训练可以预防和改善心脏疾病,定期的运动与心血管风险事件的减少相关。运动诱导的生理性心肌肥大会在一定程度上维持心脏功能(Nakamura et al., 2018),定期进行耐力运动训练会使心脏产生适应,对心肌细胞非常有益,可预防I/R损伤和心脏超负荷等心肌损伤(Li et al., 2014; Powers et al., 2017)。尽管目前鲜见有关运动引起的心脏生理性肥大直接对抗微重力导致的心肌萎缩的研究证据,但就心脏的结构与功能而言,微重力环境所致的心室质量下降、心室容积下降和肌纤维横截面积下降等结构改变能够导致每搏输出量下降、心排量下降和心律失常等功能变化,这似乎与前文运动引起的心脏结构与功能适应相反,提示运动可以作为一种医疗手段维持心血管系统的适应性和健康。

在国际空间站中,机组人员每天被允许进行90 min阻力训练、60 min有氧训练(Loehr et al., 2015)。目前,国际空间站运动硬件包括自行车测力计、跑步机和高级电阻运动装置(Hedge et al., 2022; Macaulay et al., 2021),但这些处方并不能完全保护长时间太空飞行后航天员的心血管系统功能。因此,需要从分子层面探析运动引起的生理性肥大以及失重造成的心肌萎缩,以期找到更好的干预措施提供理论依据。一项地面研究发现,通过模拟失重状态下的低头卧床休息,与对照组相比,参与高强度综合有氧训练和抗阻训练的体育锻炼组能够更好地保留神经肌肉和心血管功能(Macaulay et al., 2021)。这一发现支持了MacNamara等(2021)的观点,即低负荷运动不足以防止失重环境引起的心肌萎缩。心脏和肌肉的结构与功能会随着所承受的负荷而改变,如果失重环境中的个体缺乏超负荷训练,同样可能会发生心肌萎缩。一项综述研究(董德朋等, 2022)表明,微重力环境下的运动应对已从早期的抗阻训练发展为有氧、灵活及本体感觉相结合的一体化训练;运动应对以抗阻+有氧模式为主,且能够实现有条件的优化组合;高强度间歇训练更适合太空防护方案(短时高效且总能耗低)。综上,建议以抗阻+有氧模式为主进行微重力环境中的运动锻炼。

### 2.2 运动锻炼改善心肌萎缩的相关分子机制

运动锻炼可以在多个方向对心血管健康产生有益影响。在神经生理方面,运动可以引起交感神经兴奋,同时减少释放儿茶酚胺的副交感神经活动,增加心率和心脏收缩力。运动也可以增加回心血量,促使左心室在收缩末期的容积和收缩力增加,从而引起心肌的生理性肥大。

#### 2.2.1 运动响应 $Ca^{2+}$ 释放调控eNOS/NO通路介导心脏保护

与失重环境下的 $Ca^{2+}$ 释放不同,运动诱导的血管剪切应力是增加细胞内 $Ca^{2+}$ 的有效刺激。首先,神经运动冲动到达血管神经末梢后促使乙酰胆碱释放,乙酰胆碱作用于血管内皮细胞G蛋白偶联受体,激活磷脂酶C(IP<sub>3</sub>、

DAG), 继而, IP3 在此得到释放, 导致  $Ca^{2+}$  浓度升高, 使得  $Ca^{2+}$  流入细胞, 这些流入的  $Ca^{2+}$  会与信使蛋白、CaM 相结合形成复合物激活一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)。NOS 有 3 种亚型: 神经元 NOS(nNOS、NOS-1)、诱导性 NOS(iNOS、NOS-2) 和内皮 NOS(eNOS、NOS-3)。其中, nNOS 和 iNOS 分别在神经元和内皮细胞中表达, 这 2 种亚型的活化取决于  $Ca^{2+}$  和 CaM; 而 eNOS 可以在心脏冠状动脉内皮和心肌细胞中表达 (Balligand et al., 2009), 除此之外, eNOS 在限制心脏功能障碍和心脏病重塑方面具有关键作用, 运动训练可以改善血管结构功能以及内皮稳态 (Forstermann et al., 2012)。其中, 运动导致心率加快和血流诱导的血管剪切应力增加激活了 eNOS 的活性并促进血管内皮细胞产生一氧化氮(NO) (Balligand et al., 2009)。NO 在内皮细胞中减少与内皮功能障碍密切相关, 而内皮功能障碍又与心血管死亡率相关 (Fernandes et al., 2017)。为了发挥 NO 的血管舒张作用, 这些生成的 NO 会扩散到邻近血管平滑肌细胞中, 在这里, NO 激活可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC), 以催化鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP) 向环鸟苷单磷酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 转化, 进一步导致肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC) 去磷酸化和蛋白

激酶 G (protein kinases G, PKG) 活化, 两者都会促进平滑肌舒张, 从而达到保护心脏的目的 (熊江辉 等, 2022; Fernandes et al., 2017)。

此外, 运动涉及骨骼肌的机械拉伸和代谢应激, 能够促进激素(如 NE) 和生长因子[血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)] 的分泌, 二者可以与内皮细胞中的  $\beta_3$  肾上腺素受体 ( $\beta_3$ -adrenoceptor,  $\beta_3$ -AR) 和 VEGFR 结合, 进一步激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Akt) 信号传导以及 eNOS 的磷酸化 (唐晖 等, 2022)。运动诱导  $\beta_3$ -AR 激活是激活心脏中 eNOS 磷酸化和 NO 生成所必需的条件, 从而防止 I/R 损伤 (Calvert et al., 2011)。有研究表明, 运动诱导的 eNOS 主要在冠状动脉内皮中, 不激活心肌细胞中的 eNOS 磷酸化, 运动主要通过改善内皮依赖性冠状动脉松弛预防 I/R 损伤 (Farah et al., 2017)。也有研究发现, 运动诱导线粒体 eNOS/NO, 导致线粒体 ROS 产生减少和线粒体通透性过渡孔激活, 从而保护心脏免受 I/R 损伤 (Boulghobra et al., 2021)。

综上, 运动锻炼可以通过  $Ca^{2+}$  释放、激素和生长因子分泌等多种方式激活 eNOS 的活性, 从而保护血管及平滑肌功能的正常发挥, 进而达到保护心脏的目的 (图 1)。

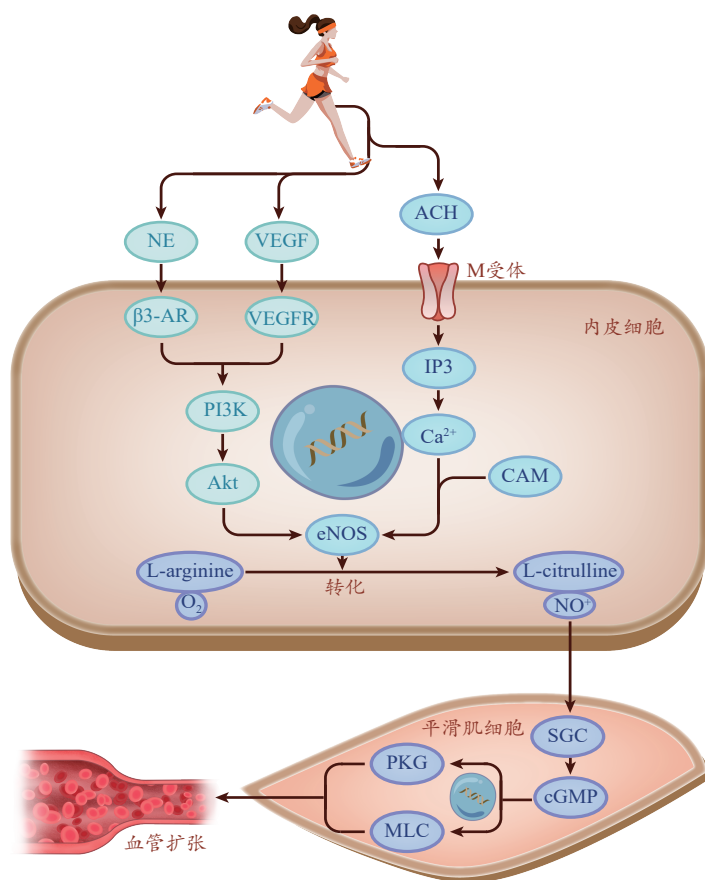


图1 运动通过调控 eNOS/NO 信号通路促进血管扩张

Figure 1. Exercise Promotes Vasodilation by Regulating the eNOS/NO Signaling Pathway

注: ACH. 乙酰胆碱; L-arginine.L-精氨酸; L-citrulline.L-瓜氨酸。

### 2.2.2 运动通过调控IGF1/PI3K/Akt/mTOR通路介导心肌肥大

运动训练可以促进体内生长激素的分泌,提高生长激素受体的活性,增强胰岛素的敏感性。大量研究表明,激活胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)/PI3K/Akt信号通路对多种心血管疾病(如心肌梗死、心肌I/R损伤、糖尿病性心肌病、心房颤动和心力衰竭)具有有益作用(Wang et al., 2019; Zeng et al., 2021; Zhang et al., 2023)。IGF1/PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是心肌肥大的经典信号通路。

IGF1是一种可以由肝脏和心脏释放的激素,在运动过程中,心脏交感神经活动兴奋增加,可以在心脏和血清中观察到IGF1水平的升高(Neri et al., 2001)。IGF1的作用发挥主要由受体IGF1R介导,它具有酪氨酸激酶活性,并通过PI3K/Akt信号通路传递作用。IGF1结合IGF1R可以募集含有SH2结构域的蛋白质,如IA类的PI3K(Vanhaesebroeck et al., 2010),然后促使PI3K/MAPK磷酸化。PI3K主要通过激活Akt通路发挥作用。激活后的Akt可激活mTOR, mTOR不具有酯激酶活性,而具有Thr/Ser蛋白激酶活性,能磷酸化蛋白底物Thr/Ser残基。mTOR可改善心肌代谢,同时保护心脏功能,但mTOR的长期激活可能增加病理性心脏肥大和肿瘤发病的风险。因此,需要限制mTOR的长期激活。

除此以外,运动还可以刺激神经调节素-1(neuregulin-1, NRG1)表达并激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, ErbB)/PI3K/Akt通路,从而促进心脏生长发育(Cai et al., 2016; Ferreira et al., 2018)。NRG1是一种有效的心肌细胞增殖剂,在心脏中,NRG1由内皮血管细胞特异性释放,并与心肌细胞表面的ErbB3/ErbB4结合,与ErbB2形成异二聚体(Wang et al., 2022)。运动主要通过心肌细胞的增殖和抑制心肌细胞的凋亡改善心脏功能。对患有心肌梗死的大鼠进行4周运动干预后发现,运动可以增加NRG1的表达,激活ErbB/PI3K/Akt信号传导,并可通过内源性再生促进心脏修复(Cai et al., 2016)。此外,对患有心肌梗死的大鼠进行联合处理[进行运动干预并注射ErbB抑制剂(AG1478)],发现心脏保护作用被抑制,表明ErbB的激活可能是运动诱导心脏再生和恢复的潜在机制。此外,NRG1-ErbB4还可以通过PI3K-Akt途径抑制巨噬细胞以减少心肌炎症和纤维化(Vermeulen et al., 2017),同时抑制心脏内质网应激以减少再灌注损伤(Fang et al., 2017)。这些研究表明,NRG1-ErbB途径的激活在心肌损伤中起着保护作用。

综上,运动可通过IGF1和NRG1参与PI3K/Akt/mTOR信号通路,通过抑制巨噬细胞和心脏内质网的应激作用,进而参与心肌细胞的生理发育(图2)。

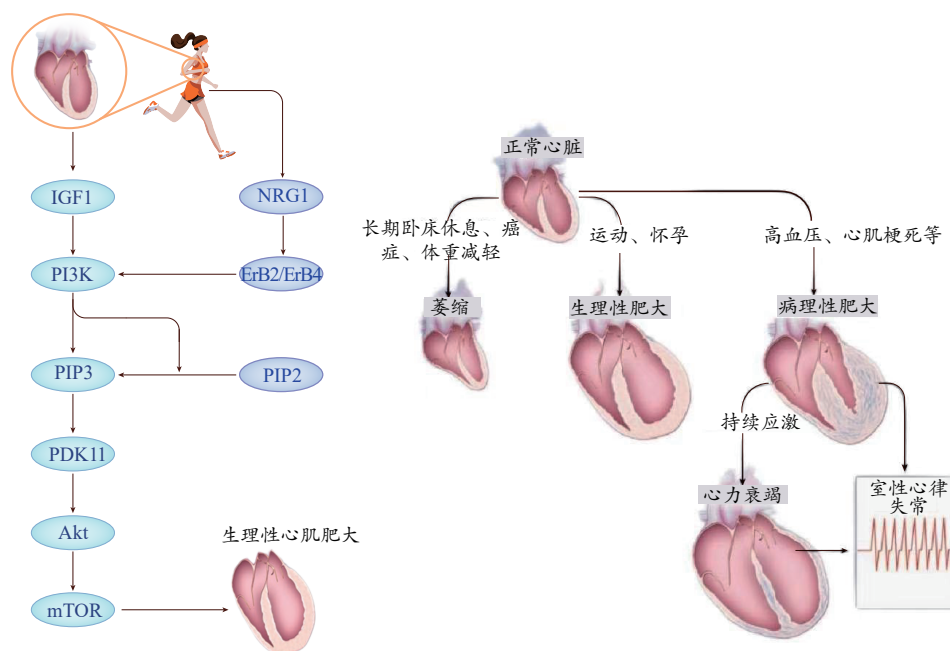


图2 运动通过诱导IGF1/PI3K/Akt信号通路来保护心脏

Figure 2. Exercise Protects the Heart by Inducing the IGF1/PI3K/Akt Signaling Pathway

注:PI2. 磷脂酰肌醇4,5-二磷酸;PIP3. 磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸;PDK1. 磷酸肌醇依赖性激酶-1。

### 2.2.3 运动通过调节代谢途径调控AMPK/PGC-1 $\alpha$ /PPAR信号通路介导心脏保护

研究表明,运动可通过调节代谢途径对心肌损伤起

到保护作用(Chen et al., 2022),其中,AMPK通路得到了较多关注。在运动中,ATP/AMP比值的降低激活了AMPK。研究表明,跑步机跑步和自愿轮式跑步会增加AMPK磷

酸化 (Coven et al., 2003)。在动物实验中, 对比 4 周自愿运动的 C57BL/6J 小鼠与久坐不动的小鼠发现, 4 周运动显著增加了 Thr172 处的 AMPK 磷酸化 (Calvert et al., 2011)。

AMPK 升高也会引起 PGC-1 $\alpha$  的升高与激活, PGC-1 $\alpha$  主要在一些线粒体含量高和氧化代谢活跃的组织中优先表达, 如心肌和骨骼肌。PPAR 是 PGC-1 $\alpha$  的受体, 其亚型 PPAR $\alpha$  在心肌细胞中高度表达, 可通过运动激活 (Madrazo et al., 2008), 并可与类视黄醇受体 (retinoid X receptor, RXR) 相互作用, 形成 PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$ /RXR 复合物, 改善脂肪酸氧化, 防止高水平的脂肪酸累积, 进而改善心脏功能 (Dobrzyn et al., 2013); 另一亚型 PPAR $\gamma$  在心肌细胞中表达水平较低, 其表达和活性也受心脏组织和心外组织 (骨骼肌) 运动影响 (Liu et al., 2022)。激活的 PGC-1 $\alpha$  也可以激活其他转录伴侣来参与线粒体生物合成, 进而保护心肌功能。例如, 可以激活核呼吸因子 1/2 和雌激素相关受体, 其激活后能够参与线粒体生物发生基因的转录 (如核编码的线粒体转录因子 A) 和能量代谢, 包括三羧酸循环和氧化磷酸化 (Lehman et al., 2002)。这些结果都表明了运动可以通过代谢相关通路介导生理性心肌肥大发生。

### 3 结论

空间飞行中, 尽管航天员适应良好且功能正常, 但长期的太空适应会导致心肌萎缩和心肌质量下降, 这些现象均能够造成返回后的医学问题。运动锻炼可通过 eNOS/NO、IGF1/PI3K/Akt/mTOR 以及 AMPK/PGC-1 $\alpha$ /PPAR 等多种分子途径介导生理性心肌重塑, 进而对抗心肌萎缩, 增加心肌质量, 因此, 推荐将运动锻炼作为对抗失重环境引起的心肌萎缩的治疗措施。此外, 目前大多数太空飞行是基于低地球轨道和空间站进行的, 且飞行时间不长, 航天员人数较少, 导致研究结果存在一些差异, 这些差异尚未得到一致的解释。同时, 除了航空医学, 跨学科的研究方法和全面的知识体系对于进行太空探索研究具有重要意义, 有待将交叉学科的思路和方法深度引入微重力环境下运动对心脏的保护作用研究。

### 参考文献:

- 董德朋, 汪毅, 2022. 助力中国航天: 微重力环境运动应对理论与实践探索[J]. 体育科学, 42(9): 55-71.
- 郭娴, 唐玉婷, 汪毅, 等, 2022. 失重肌萎缩的营养防护策略[J]. 载人航天, 28(2): 271-278.
- 李莹辉, 孙野青, 郑慧琼, 2021. 中国空间生命科学 40 年回顾与展望[J]. 空间科学学报, 41(1): 46-67.
- 宋刚, 朱玉萍, 汪毅, 2023. 运动防治失重性运动系统退化的研究进展[J]. 体育科学, 43(6): 71-87.
- 唐晖, 赵一平, 黄丹, 等, 2022. 肌源性 IL-6 对骨骼肌细胞胰岛素抵抗的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 38(5): 530-536.
- 唐晖, 赵一平, 唐朝, 等, 2023. 运动因子应用于微重力领域的研究进

- 展及展望[J]. 中国体育科技, 59(11): 40-49.
- 汪毅, 董德龙, 2023. 中国航天体育科学的发展脉络与研究路向[J]. 北京体育大学学报, 46(8): 97-111.
- 邢文娟, 邢长洋, 凌树宽, 等, 2022. 长期航天飞行心血管保护: 问题与挑战[J]. 中国科学: 生命科学, 52(2): 190-203.
- 熊江辉, 李莹辉, 聂捷琳, 2002. 模拟微重力效应对心肌细胞一氧化氮水平的影响及其相关机制的研究[J]. 中国科学(C辑: 生命科学), 32(6): 568-573.
- 杨芬, 李莹辉, 丁柏, 等, 2008. 空间飞行条件下心肌细胞发生功能减退与微管解聚[J]. 科学通报, 53(5): 561-567.
- ADAMS V, DORING C, SCHULER G, 2008. Impact of physical exercise on alterations in the skeletal muscle in patients with chronic heart failure[J]. Front Biosci, 13: 302-311.
- ALFREY C P, UDDEN M M, LEACH-HUNTOON C, et al., 1996. Control of red blood cell mass in spaceflight[J]. J Appl Physiol (1985), 81(1): 98-104.
- BABIOR B M, LAMBETH J D, NAUSEEF W, 2002. The neutrophil NADPH oxidase[J]. Arch Biochem Biophys, 397(2): 342-344.
- BALLIGAND J L, FERON O, DESSY C, 2009. eNOS activation by physical forces: From short-term regulation of contraction to chronic remodeling of cardiovascular tissues[J]. Physiol Rev, 89(2): 481-534.
- BELAMBRI S A, ROLAS L, RAAD H, et al., 2018. NADPH oxidase activation in neutrophils: Role of the phosphorylation of its subunits[J/OL]. Eur J Clin Invest, 48(Suppl 2): e12951[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1111/eci.12951>.
- BERNARDO B C, OOI J, WEEKS K L, et al., 2018. Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: Current knowledge and emerging concepts [J]. Physiol Rev, 98(1): 419-475.
- BERNARDO B C, WEEKS K L, PRETORIUS L, et al., 2010. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies [J]. Pharmacol Ther, 128(1): 191-227.
- BOLEA J, CAIANI E G, PUEYO E, et al., 2012. Microgravity effects on ventricular response to heart rate changes[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2012: 3424-3427.
- BOULGHOBRA D, DUBOIS M, ALPHA-BAZIN B, et al., 2021. Increased protein S-nitrosylation in mitochondria: A key mechanism of exercise-induced cardioprotection[J/OL]. Basic Res Cardiol, 116(1): 66[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00906-3>.
- CAI M X, SHI X C, CHEN T, et al., 2016. Exercise training activates neuregulin 1/ErbB signaling and promotes cardiac repair in a rat myocardial infarction model[J/OL]. Life Sci, 149: 1-9[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.055>.
- CALVERT J W, CONDIT M E, ARAGON J P, et al., 2011. Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of  $\beta_3$ -adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: Role of nitrite and nitrosothiols[J]. Circ Res, 108(12): 1448-1458.
- CHEN H H, CHEN C, SPANOS M, et al., 2022. Exercise training maintains cardiovascular health: Signaling pathways involved and potential therapeutics[J/OL]. Signal Transduct Target Ther, 7: 306[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01153-1>.
- CHUNG C P, LIN Y J, CHAO A C, et al., 2010. Jugular venous hemodynamic changes with aging[J]. Ultrasound Med Biol, 36(11):



- 1776-1782.
- COVEN D L, HU X Y, CONG L, et al., 2003. Physiological role of AMP-activated protein kinase in the heart: Graded activation during exercise[J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285(3): E629-E636[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00171.2003>.
- CREA F, 2021. The new frontiers in prevention: From sports cardiology to spaceflight, and back to earth with cardiovascular disease and cancer[J/OL]. *Eur Heart J*, 42(1): 1-4[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1043>.
- DASKALOPOULOS E P, DUFEYS C, BERTRAND L, et al., 2016. AMPK in cardiac fibrosis and repair: Actions beyond metabolic regulation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 91: 188-200.
- DOBRYN P, PYRKOWSKA A, DUDA M K, et al., 2013. Expression of lipogenic genes is upregulated in the heart with exercise training-induced but not pressure overload-induced left ventricular hypertrophy[J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 304(12): E1348-E1358 [2024-02-19]. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00603.2012>.
- DORFMAN T A, LEVINE B D, TILLERY T, et al., 2007. Cardiac atrophy in women following bed rest[J]. *J Appl Physiol* (1985), 103(1): 8-16.
- DU J C, CUI J B, YANG J, et al., 2021. Alterations in cerebral hemodynamics during microgravity: A literature review[J/OL]. *Med Sci Monit*, 27: e928108 [2024-02-20]. <https://doi.org/10.12659/MSM.928108>.
- FANG S J, LI P Y, WANG C M, et al., 2017. Inhibition of endoplasmic reticulum stress by neuregulin-1 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Peptides*, 88: 196-207.
- FARAH C, NASCIMENTO A, BOLEA G, et al., 2017. Key role of endothelium in the eNOS-dependent cardioprotection with exercise training[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 102: 26-30.
- FERNANDES T, GOMES-GATTO C V, PEREIRA N P, et al., 2017. NO signaling in the cardiovascular system and exercise[J]. *Adv Exp Med Biol*, 1000: 211-245.
- FERREIRA R, NOGUEIRA-FERREIRA R, TRINDADE F, et al., 2018. Sugar or fat: The metabolic choice of the trained heart[J]. *Metabolism*, 87: 98-104.
- FORSTERMANN U, SESSA W C, 2012. Nitric oxide synthases: Regulation and function[J]. *Eur Heart J*, 33(7): 829-837.
- GOLDSTEIN M A, EDWARDS R J, SCHROETER J P, 1992. Cardiac morphology after conditions of microgravity during COSMOS 2044[J]. *J Appl Physiol* (1985), 73(2 Suppl): 94S-100S.
- HEDGE E T, PATTERSON C A, MASTRANDREA C J, et al., 2022. Implementation of exercise countermeasures during spaceflight and microgravity analogue studies: Developing countermeasure protocols for bedrest in older adults (BROA)[J/OL]. *Front Physiol*, 13: 928313[2024-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.928313>.
- HEES P S, FLEG J L, LAKATTA E G, et al., 2002. Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: Novel insights using three-dimensional magnetic resonance imaging[J]. *Am J Cardiol*, 90(11): 1231-1236.
- HILL J A, OLSON E N, 2008. Cardiac plasticity[J]. *N Engl J Med*, 358(13): 1370-1380.
- HOMICK J L, DELANEY P, RODDA K, 1998. Overview of the neurolab spacelab mission[J]. *Acta Astronaut*, 42(1-8): 69-87.
- JENNINGS R T, STEPANEK J P, SCOTT L R, et al., 2010. Frequent premature ventricular contractions in an orbital spaceflight participant[J]. *Aviat Space Environ Med*, 81(6): 597-601.
- JIRAK P, MIRNA M, REZAR R, et al., 2022. How spaceflight challenges human cardiovascular health[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 29(10): 1399-1411.
- KONG Y L, TANNOUS P, LU G R, et al., 2006. Suppression of class I and II histone deacetylases blunts pressure-overload cardiac hypertrophy[J]. *Circulation*, 113(22): 2579-2588.
- LANE H W, ALFREY C P, DRISCOLL T B, et al., 1996. Control of red blood cell mass during spaceflight[J]. *J Gravit Physiol*, 3(2): 87-88.
- LEHMAN J J, KELLY D P, 2002. Transcriptional activation of energy metabolic switches in the developing and hypertrophied heart[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 29(4): 339-345.
- LI H, CAO T, DING W, et al., 2022. Pharmacological inhibition of Rac1 attenuates myocardial abnormalities in tail-suspended mice[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 15(4): 805-815.
- LI Y, CAI M, CAO L, et al., 2014. Endurance exercise accelerates myocardial tissue oxygenation recovery and reduces ischemia reperfusion injury in mice[J/OL]. *PLoS One*, 9(12): e114205[2024-02-19]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114205>.
- LIANG L W, LI H L, CAO T, et al., 2020. Calpain activation mediates microgravity-induced myocardial abnormalities in mice via p38 and ERK1/2 MAPK pathways[J]. *J Biol Chem*, 295(49): 16840-16851.
- LIANG L W, YUAN W Y, QU L, et al., 2019. Administration of losartan preserves cardiomyocyte size and prevents myocardial dysfunction in tail-suspended mice by inhibiting p47<sup>phox</sup> phosphorylation, NADPH oxidase activation and MuRF1 expression[J/OL]. *J Transl Med*, 17(1): 279 [2024-02-18]. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2021-1>.
- LING S K, LI Y H, ZHONG G H, et al., 2018. Myocardial CKIP-1 overexpression protects from simulated microgravity-induced cardiac remodeling[J/OL]. *Front Physiol*, 9: 40 [2024-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00040>.
- LING S K, SUN Q, LI Y H, et al., 2012. CKIP-1 inhibits cardiac hypertrophy by regulating class II histone deacetylase phosphorylation through recruiting PP2A[J]. *Circulation*, 126(25): 3028-3040.
- LIU H, XIE Q, XIN B M, et al., 2015. Inhibition of autophagy recovers cardiac dysfunction and atrophy in response to tail-suspension[J/OL]. *Life Sci*, 121: 1-9 [2024-02-18]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.10.023>.
- LIU Q, CHEN L Y, LIANG X C, et al., 2022. Exercise attenuates angiotensin II-induced muscle atrophy by targeting PPAR $\gamma$ /miR-29b[J]. *J Sport Health Sci*, 11(6): 696-707.
- LOEHR J A, GUILLIAMS M E, PETERSEN N, et al., 2015. Physical training for long-duration spaceflight[J]. *Aerosp Med Hum Perform*, 86(12 Suppl): A14-A23.
- MACAULAY T R, PETERS B T, WOOD S J, et al., 2021. Developing proprioceptive countermeasures to mitigate postural and locomotor control deficits after long-duration spaceflight[J/OL]. *Front Syst Neurosci*, 15: 658985 [2024-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.658985>.
- MACNAMARA J P, DIAS K A, SARMA S, et al., 2021. Cardiac ef-

- fects of repeated weightlessness during extreme duration swimming compared with spaceflight[J]. *Circulation*, 143(15):1533-1535.
- MADRAZO J A, KELLY D P, 2008. The PPAR trio: Regulators of myocardial energy metabolism in health and disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 44(6): 968-975.
- MAILLET M, VAN BERLO J H, MOLKENTIN J D, 2013. Molecular basis of physiological heart growth: Fundamental concepts and new players[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 14(1): 38-48.
- MARON B J, 1986. Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 7(1): 190-203.
- MARON B J, PELLICCIA A, SPIRITO P, 1995. Cardiac disease in young trained athletes. Insights into methods for distinguishing athlete's heart from structural heart disease, with particular emphasis on hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 91(5): 1596-1601.
- NAKAMURA M, SADOSHIMA J, 2018. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy[J]. *Nat Rev Cardiol*, 15(7): 387-407.
- NAVASIOLAVA N M, CUSTAUD M A, TOMILOVSKAYA E S, et al., 2011. Long-term dry immersion: Review and prospects[J]. *Eur J Appl Physiol*, 111(7): 1235-1260.
- NERI S G, BODDI M, MODESTI P A, et al., 2001. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes [J]. *Circ Res*, 89(11): 977-982.
- OGATA T, NAITO D, NAKANISHI N, et al., 2014. MURC/Cavin-4 facilitates recruitment of ERK to caveolae and concentric cardiac hypertrophy induced by  $\alpha$ 1-adrenergic receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(10): 3811-3816.
- PALACIOS S, CAIANI E G, LANDREANI F, et al., 2019. Long-term microgravity exposure increases ECG repolarization instability manifested by low-frequency oscillations of T-wave vector[J/OL]. *Front Physiol*, 10: 1510[2024-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01510>.
- PERHONEN M A, FRANCO F, LANE L D, et al., 2001. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight[J]. *J Appl Physiol*, 91(2): 645-653.
- POWERS S K, 2017. Exercise: Teaching myocytes new tricks[J]. *J Appl Physiol*(1985), 123(2): 460-472.
- RESPRESS J L, GERSHOVICH P M, WANG T N, et al., 2014. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice[J]. *Int J Cardiol*, 176(3): 994-1000.
- SCOTT J M, STOUDEMIRE J, DOLAN L, et al., 2022. Leveraging spaceflight to advance cardiovascular research on earth [J]. *Circ Res*, 130(6): 942-957.
- SHIBATA S, PERHONEN M, LEVINE B D, 2010. Supine cycling plus volume loading prevent cardiovascular deconditioning during bed rest[J]. *J Appl Physiol*(1985), 108(5): 1177-1186.
- SONG R, DASGUPTA C, MULDER C, et al., 2022. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism and protects heart function in myocardial infarction[J]. *Circulation*, 145(15): 1140-1153.
- TANAKA K, NISHIMURA N, KAWAI Y, 2017. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures [J]. *J Physiol Sci*, 67(2): 271-281.
- VANHAESEBROECK B, GUILLERMET-GUIBERT J, GRAUPER M, et al., 2010. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 11(5): 329-341.
- VEGA R B, KONHILAS J P, KELLY D P, et al., 2017. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise [J]. *Cell Metab*, 25(5): 1012-1026.
- VERMEULEN Z, HERVENT A S, DUGAUCQUIER L, et al., 2017. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 313(5): H934-H945.
- WALLS S, DIOP S, BIRSE R, et al., 2020. Prolonged exposure to microgravity reduces cardiac contractility and initiates remodeling in *Drosophila* [J/OL]. *Cell Rep*, 33(10): 108445 [2024-02-20]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108445>.
- WANG J R, LI Z, DU J J, et al., 2019. The expression profile analysis of atrial mRNA in rats with atrial fibrillation: The role of IGF1 in atrial fibrosis[J/OL]. *BMC Cardiovasc Disord*, 19(1): 40[2024-02-19]. <https://doi.org/10.1186/s12872-019-1013-7>.
- WANG Y, WEI J L, ZHANG P, et al., 2022. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair[J/OL]. *Front Pharmacol*, 13: 945206[2024-02-18]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.945206>.
- WILLIS M S, PARRY T L, BROWN D I, et al., 2019. Doxorubicin exposure causes subacute cardiac atrophy dependent on the striated muscle-specific ubiquitin ligase MuRF1 [J/OL]. *Circ Heart Fail*, 12(3): e5234[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005234>.
- YU Z B, ZHANG L F, JIN J P, 2001. A proteolytic NH2-terminal truncation of cardiac troponin I that is up-regulated in simulated microgravity[J]. *J Biol Chem*, 276(19): 15753-15760.
- ZENG B, LIAO X T, LIU L, et al., 2021. Thyroid hormone mediates cardioprotection against postinfarction remodeling and dysfunction through the IGF-1/PI3K/AKT signaling pathway [J/OL]. *Life Sci*, 267: 118977[2024-02-20]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118977>.
- ZHANG P, LI H L, ZHANG A, et al., 2023. Mechanism of myocardial fibrosis regulation by IGF-1R in atrial fibrillation through the PI3K/Akt/FoxO3a pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 101(5): 432-442.
- ZHANG Y, MORENO-VILLANUEVA M, KRIEGER S, et al., 2017. Transcriptomics, NF- $\kappa$ B pathway, and their potential spaceflight-related health consequences[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 18(6): 1166[2024-02-20]. <https://doi.org/10.3390/ijms18061166>.
- ZHAO D S, ZHONG G H, LI J W, et al., 2021a. Targeting E3 ubiquitin ligase WWP1 prevents cardiac hypertrophy through destabilizing DVL2 via inhibition of K27-linked ubiquitination[J]. *Circulation*, 144(9): 694-711.
- ZHAO Y L, ZHONG G H, DU R K, et al., 2021b. *Ckip-1* 3'-UTR attenuates simulated microgravity-induced cardiac atrophy [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 9: 796902[2024-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.796902>.
- ZHONG G H, LI Y H, LI H X, et al., 2016. Simulated microgravity and recovery-induced remodeling of the left and right ventricle[J/OL]. *Front Physiol*, 7: 274[2024-02-20]. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00274>.
- ZHONG G H, ZHAO D S, LI J W, et al., 2021. WWP1 deficiency alleviates cardiac remodeling induced by simulated microgravity[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 9: 739944 [2024-02-19]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.739944>.

(收稿日期:2024-01-27; 修订日期:2024-04-01; 编辑:高天艾)