

# 慢性心衰心肌能量代谢调控与运动

黄治官, 郝选明

(华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006)

**摘 要:** 心肌能量代谢(MEM)障碍与慢性心力衰竭(CHF)发生发展相伴, 与病理性心肌肥厚及心功能异常密切相关。剖析了 CHF 病人的 MEM 特征, 综述了 CHF 的 MEM 信号分子及调控通路的研究进展, 以及运动干预对 CHF 患者的 MEM 相关信号调控通路的影响。心肌中 AMPK、PGC-1 $\alpha$ 、PKB/Akt 及 HIF-1 $\alpha$  等多条通路, 相互协调地调控 MEM。针对 CHF 的运动干预可能影响心肌代谢信号分子, 对缓解 CHF 的能量代谢障碍可能有重要作用, 这将是防治 CHF 的新思路。

**关键词:** 运动生理学; 心血管疾病; 慢性心力衰竭; 心肌能量代谢调控; 运动干预; 综述  
**中图分类号:** G804.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7116(2009)04-0108-05

## Chronically failing myocardial energy metabolism regulation and exercising

HUANG Zhi-guan, HAO Xuan-ming

(School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** Myocardial energy metabolism (MEM) disorder and chronic heart failure (CHF) are concurrently happening and developing, closely related to pathological myocardial hypertrophy and cardiac dysfunction. The authors dissected the MEM characteristics of CHF patients, and gave an overview of progress made in researches on CHF patient's MEM signaling molecules and regulating paths, as well as the effects of exercising intervention on CHF patient's MEM related signal regulating paths. In cardiac muscle AMPK, PGC-1 $\alpha$ , PKB/Akt and HIF-1 $\alpha$  regulate MEM harmoniously via multiple paths. Exercising intervention of CHF patients may affect MEM signaling molecules and play an important role in abating CHF patient's MEM disorder, which will be a new idea for preventing CHF.

**Key words:** sports physiology; cardiovascular disease; chronic heart failure; myocardial energy metabolism regulation; exercising intervention; overview

据估计,全世界 CHF(慢性心力衰竭)患者近 2 300 万人,其发病率和死亡率高,造成庞大的社会经济损失,已成为 21 世纪最重要的心血管病症<sup>[1]</sup>。与能量代谢障碍相伴的心室重构被认为是 CHF 的主要病理生理学机制,心衰(HF)心肌中高能磷酸化合物检测已经证实这一点<sup>[2]</sup>。药物干预 CHF 患者心肌能量代谢(MEM)相关信号分子及通路,是目前 CHF 临床治疗研究热点。通常细胞内代谢信号的变化出现在疾病的早期阶段<sup>[3]</sup>,所以弄清 CHF 发生及其发展早期心肌细胞能量代谢相关信号通路及运动的影响机制,对运动干预 CHF 的发展有重要意义。

## 1 CHF 心肌能量代谢

心脏是一个“杂食家”,可利用多种能源底物,如游离脂肪酸(FFA)、葡萄糖(Glu)、乳酸、丙酮酸和氨基酸。正常心肌细胞周围的毛细血管丰富,氧供充足,横管粗大,肌红蛋白、线粒体、细胞色素等都比骨骼肌丰富,因此 90%的 ATP 由氧化磷酸化途径产生,其中 FFA 优先利用以提供心肌所需能量的 60%~90%<sup>[4]</sup>,但是在心肌缺血缺氧时糖酵解成为产生 ATP 的主要途径以代偿有氧代谢障碍。CHF 心肌代谢受激素、心脏负荷、能源底物和氧供等多因素影响,最后出现能量代谢失代偿:1)部分原因是线粒体功能障碍,但是否

有线粒体功能和效率的明显变化还尚未确定<sup>[5]</sup>。2)代谢底物 Glu 氧化增加,可提高能源的使用效率,这是对缺血性 CHF 的有利补偿,相比之下 I 型糖尿病患者心肌中, Glu 摄取减少, PPAR $\alpha$  激活, FFA 氧化为主,积累的 FFA 减少<sup>[6]</sup>。由于氧化 Glu 比氧化 FFA 的氧耗成本低,所以抑制 FFA 摄取或氧化有利于糖尿病并发症 CHF 患者的治疗; 3)ATP 储备异常。通常需要能源时,CK(磷酸肌酸)迅速催化 CP 和 ADP 生成 ATP 与 C, CP/ATP 被用作衡量能量平衡,发生 CHF 时这个比率和 ATP 的流通紊乱。4)毛细血管的密度是心肌能量利用另一因素。HF 心脏肥大重塑后血管生成无法跟上,单位质量的心肌毛细血管及线粒体数目减少,使氧的弥散间距增大和氧利用能力降低,故心肌缺血缺氧,加剧 MEM 障碍<sup>[7]</sup>。5)心肌肌球蛋白 MHC 由较快的  $\alpha$ -MHC 型变为  $\beta$ -MHC 型, MHC ATPase 酶活性减弱, ATP 利用效率下降。在底物利用、氧供、ATP 产生、转运、利用等多环节产生代偿性变化的同时,相关代谢基因及蛋白产生变化,最后出现能量失代偿。

## 2 CHF 心肌能量代谢信号调控通路

### 2.1 AMPK 相关的信号调控通路

AMPK 由两个  $\alpha$  亚单位( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ )、两个  $\beta$  亚单位( $\beta_1$ 、 $\beta_2$ )和 3 个  $\gamma$  亚单位( $\gamma_1$ 、 $\gamma_2$ 、 $\gamma_3$ )组成,其中  $\alpha$  亚基起催化作用,  $\beta$  和  $\gamma$  亚基在维持三聚体稳定性和作用底物特异性方面起重要作用<sup>[8]</sup>。在 HF 缺血缺氧状态下, AMP/ATP 比值显著增高使 AMPK 激活,同时抑制 AMPK 的去磷酸化使 AMPK 保持磷酸化形式;上游的 AMPKK(如肿瘤抑制性激酶 LKB1)也可激活 AMPK,通常保持活性的 LKB1-STRAD-MO25 复合体使 AMPK  $\alpha$  持续磷酸化,它们的作用位点都是磷酸化 AMPK  $\alpha$  亚基 172 位苏氨酸<sup>[9]</sup>。另外细胞内钙离子增多通过激活 CaMKK $\beta$  使 AMPK 磷酸化,在受损组织中释放的核苷酸通过  $Ca^{2+}$ /钙调蛋白依赖性的蛋白激酶而非 AMP/ATP 比值来激活内皮细胞中的 AMPK<sup>[10]</sup>。AMPK 通过作用 GLUT4(Glu 转运子 4)增加心肌细胞 Glu 的摄入:一方面通过 AMPK/GEF/MEF 途径增加 GLUT4 的表达<sup>[11]</sup>;另一方面促进心肌细胞内 GLUT4 向膜的转位使 Glu 摄取增加。AMPK 可以通过抑制 mTOR<sup>[12]</sup>/p70S6K 来降低 p70S6K 介导的磷酸化而缓解对 IRS1 的抑制,从而加强胰岛素依赖的 PI3K/PKB/Akt 激活,恢复心肌细胞的胰岛素依赖的糖代谢途径。另外 AMPK 还可以通过抑制糖原合成激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )减少糖原合成和抑制糖异生<sup>[13]</sup>,为糖酵解提供更多的 Glu。

AMPK 也调节心肌 FFA 的代谢。一方面,促进 FFA 转移酶 FAT/CD36 向膜的转位,增加 FFA 的转运;另

一方面,通过磷酸化 ACC 第 79 位苏氨酸而抑制 ACC 活性,同时可磷酸化和活化丙二酸单酰辅酶 A 脱羧酶 (MCD),导致丙二酸单酰辅酶 A 浓度下降,减轻对 CPT-1 的抑制<sup>[9]</sup>,从而增加 FFA 的氧化而改善 CHF 心肌 FFA 的积累。此外,有研究发现骨骼肌中 AMPK 通过一些未知的信号途径调节 PGC-1 $\alpha$ <sup>[14]</sup>,进而发挥 PGC-1 $\alpha$  在调控 FFA 代谢和线粒体功能上的作用。心肌中 AMPK 是否能激活 PGC-1 $\alpha$  还未见报道。可见, AMPK 通过相关代谢通路直接和间接调控心肌代谢。但是由于 AMPK 上调的心肌中, FFA 代谢可能会抑制心肌 Glu 的有氧代谢,这就造成了心肌糖酵解相对旺盛与糖有氧氧化受抑制之间的矛盾,结果使心肌中质子和乳酸积累,可能进一步恶化能量代谢。所以总体上 AMPK 的激活调控心肌代谢是有利还是不利,尚无定论。

### 2.2 PGC-1 $\alpha$ 相关的信号调控通路

人类 PGC-1 基因位于染色体 4p15.1 上。PGC-1 家族共有 3 个成员 PGC-1 $\alpha$ 、PGC-1 $\beta$  和 PGC 相关辅激活因子(PRC)<sup>[15]</sup>。PGC-1 $\alpha$  是第 1 个成员,主要表达于一些线粒体含量高和氧化代谢活跃的组织,如心肌、骨骼肌、肾脏、肝脏及棕色脂肪组织,是 PPAR $\gamma$ 、PPAR $\alpha$ 、NRFs、ERRs(雌激素介导性受体)等核受体的协同激活子。PGC-1 $\alpha$  是心脏代谢和做功必不可少的调控子。介导心脏做功增加的信号转导通路(如高血压、主动脉缩窄、HF 等)都会通过 MEF2 刺激 PGC-1 $\alpha$  表达,通过细胞周期蛋白依赖性激酶-9(Cdk9)抑制 PGC-1 $\alpha$  表达<sup>[16]</sup>。钙依赖性磷酸化使 MEF2 激活,并与 2/组蛋白去乙酰酶(HDACs)分离。Cdk9 脱离内源性抑制剂而被激活。PGC-1a 与核呼吸因子 NRFs(NRF1 和 NRF2)结合调节 mtTFA 及线粒体生物活性,如 Cyt C、COX、ATP 合成酶及呼吸链合成酶亚单位等<sup>[17]</sup>;PGC-1a 与 PPARa 共活化可以调节 FAO,包括: FFA 摄取和酯化相关的 LPL、CD36/FAT、FATP1、FACS-1、FABP; Glu 氧化相关的 PDK4、GLUT4; 线粒体或过氧化物体  $\beta$  氧化相关的 MCAD、LCAD、VLCAD、M-CPT1(CPT $\beta$ )、ACO、双功能酶及 MCD; 解偶联蛋白 UCP3 和 UCP2<sup>[18]</sup>,并降低 NF-K $\beta$ 、AP-1、Egr-1 等调控氧化还原转录因子的基因表达;PGC-1a 与 ERRa(雌激素介导性受体)结合则同时发挥以上两种调节功能。在病理性心肌肥厚和 CHF 心肌中 PGC-1 $\alpha$  的表达和它的效应物,如 PPARs 和 ERRs 等均下调,这与 CHF 的 MEM 障碍一致。敲除 PGC-1 $\alpha$  基因的大鼠模型研究发现, PGC-1 $\alpha$  对于线粒体的生物合成过程是非必需的,同时心肌线粒体体积密度也没有显著改变,但耐力性运动能力下降、心肌细胞过早疲劳以及线粒体氧化磷酸

化和 FFA 氧化相关基因减少<sup>[19]</sup>。PGC-1 $\alpha$  基因的调控反应发生在肥大早期,提示了它是一个早期现象而不是病理性肥厚的间接结果<sup>[17]</sup>。

### 2.3 HIF-1 $\alpha$ 相关的代谢信号调控通路

HIF-1 是在缺血/缺氧条件下哺乳动物组织细胞产生的一种 bHLH 核转录因子<sup>[20]</sup>,以异源二聚体形式存在,包括 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  两个亚基。HIF-1 $\alpha$  是 HIF-1 的活性亚基和氧调节亚基<sup>[21]</sup>。HF 时心肌缺氧抑制 HIF-1 $\alpha$  蛋白降解,使细胞内 HIF-1 $\alpha$  蛋白迅速积累并转入核内与 HIF-1 $\beta$  蛋白结合,形成具有转录活性的二聚体<sup>[22]</sup>。HIF-1 诱导缺氧心肌内 iNOS 的基因表达,增加 NO 的产生,后者调节冠脉循环和心肌功能;HIF-1 使 VEGF 的转录和表达增强,VEGF 则促进内皮细胞增殖、新生血管形成和增加血管通透性,其中 AKT 和 GATA4 可能介导血管生成<sup>[23]</sup>。以上通路对补偿 HF 心肌的氧供有重要作用。在 CHF 后期,上调的心肌中肿瘤抑制蛋白质 p53 抑制 HIF-1 $\alpha$  的活性,阻断缺氧适应反应,恶化能量代谢,使心肌扩张<sup>[24]</sup>。

### 2.4 PKB/Akt 相关的代谢信号调控通路

Akt 是 1991 年发现的相对分子质量约为 60 000、约含 480 个氨基酸残基的蛋白激酶,因其与 PKA 和 PKC 具有同源序列故又称 PKB 或 RAC-PK;因其可使 Ser/Thr 残基磷酸化故又称丝 Ser/Thr 激酶 Akt<sup>[25]</sup>。目前发现至少 3 种 Akt 同工酶: Akt1/PKB $\alpha$ 、Akt2/PKB $\beta$ 、Akt3/PKB $\gamma$ 。PKB/Akt 在 CHF 的 MEM 中有重要的调控作用:(1)从多途径促进心肌 GLUT4 向膜的转位以增加心肌的 Glu 摄取<sup>[26]</sup>,如在胰岛素信号途径中被磷酸化的 PKB/Akt2,启动其下游 PKB/AS160 途径促使 GLUT4 的转位<sup>[27]</sup>,同时 PKB/Akt 的其它底物 Rab GAP、TBC1D1、PIK5 等也可能参与 GLUT4 的转位<sup>[28]</sup>;(2)作为胰岛素调节糖原合成的信号级联系统中的一个重要支路,可能通过 PDK1-PKB-GSK3 通路调节心肌中糖原合成酶和葡萄糖的摄取<sup>[29]</sup>,并通过下调 PGC-1/PPAR $\alpha$ <sup>[30]</sup>来减少 FFA 的氧化;(3)CHF 心肌缺氧使 Akt 磷酸化,Akt 激活其下游靶蛋白 GSK-3 磷酸化,进而诱导 HIF-1 $\alpha$  蛋白的稳定、转录及表达,Akt 也可能通过激活 mTOR 的表达来促进 HIF-1 $\alpha$  的转录,从而启动 HIF-1 $\alpha$  相关代谢信号通路。

## 3 运动干预对 CHF 心肌能量代谢信号通路的影响

运动干预可逆转 HF 对骨骼肌能量代谢的有害影响,而对 MEM 的作用尚不太清楚。基于心梗动物模型的研究发现心梗前的运动训练有良好的保护作用。一些研究间接表明,运动训练可以改善 MEM,如改善

冠脉血流量和内皮依赖性血管舒张功能,增加阻力血管对腺苷的敏感性,改善心脏的氧和底物供应;同时减少 CHF 对心肌神经内分泌和促炎性细胞因子的有害负担而进一步减少心肌氧化应激,从而改善细胞内能量<sup>[31]</sup>。运动与心功能改善紧密相关<sup>[32]</sup>,这是否直接与运动改善 MEM 信号分子有关,各代谢信号通路之间有何关系,这引起了学者们的关注。

运动激活和强化心肌代谢 AMPK 信号通路。运动干预激活 CHF 心肌 AMPK,在经历中等和高等强度运动后 SD 大鼠心肌中 AMPK $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  的活性增强<sup>[33]</sup>。Musi 等<sup>[34]</sup>利用转基因大鼠进一步说明了剧烈运动能够增加大鼠心脏 AMPK 的活性。这是否因为运动中心肌细胞内相对增多的钙离子激活 CaMKK $\beta$  使 AMPK 磷酸化还有待研究,至少可以认为运动中心肌 AMP/ATP 比值适度的下降会进一步激活 AMPK。运动激活的 AMPK 通过以下途径进一步促进了心肌 GLUT4 的转位:(1)直接磷酸化 AS160,使 AS160 失活,从而活化 Rab-GTP 直接诱导 GLUT4 移位<sup>[27]</sup>;(2)AMPK 活化可提高胰岛素依赖性的 PKB/Akt 活性<sup>[13]</sup>;(3)通过 Akt-eNOS-NO 途径增强心肌胰岛素敏感性<sup>[35]</sup>,以利于 NO 舒血管功能的发挥。研究发现短期游泳运动显著促进 Zucker 肥胖糖尿病大鼠心脏 PKB(Akt)磷酸化,从而恢复 PKB/Akt 下游途径<sup>[36]</sup>。

运动通过影响心肌 PGC-1 $\alpha$  调控的代谢信号通路来干预 MEM。心肌肥厚和 HF 中 PPAR $\alpha$  和 PGC1- $\alpha$  的下调对心肌有益,因为它长期间接地促进 Glu 的使用来代替 FA 氧化,提高氧利用效率。但是,合适的运动作为间歇性的生理刺激,可能不同于长期的心肌压力超负荷病理性刺激。运动使心肌 PGC1- $\alpha$  上调,从而加强心肌 FFA 的代谢,减少心肌 FFA 和酸的积累,使 PGC1- $\alpha$  代谢信号通路发挥有利的作用<sup>[17]</sup>。运动诱导 PGC-1 $\alpha$  激活的机制尚不确定,可能有 Akt、STAT3(信号转导和转录激活因子 3)和 gp130(也称为白介素 6 信号转导子)等信号分子的参与,其通路可能包括 NOS/cGMP、p38MAPK-ATF2、Ca<sup>2+</sup>-Calcineurin-MEF2、CaMKIV-CREB、AMP-AMPK 等<sup>[31]</sup>。运动干预与 PKB/Akt 信号分子紧密相关。PKB/Akt 参与多条代谢信号通路,如上面提到的 Akt-eNOS-NO、PI3K-Akt-GSK3、Akt-NF $\beta$  等通路,它是信号通路网络的节点。运动激活心肌 PKB/Akt,增加 PKB/Akt 表达,对 CHF 的 MEM 有重要影响。

## 4 小结与展望

CHF 患者的 MEM 障碍通常与心肌肥厚及心功能异常相伴。AMPK、PGC-1 $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$  等分别从代谢

底物调控、线粒体功能及缺氧性适应等方面发挥作用,PKB/Akt 作为节点分子参与多条信号通路。病理性心肌肥厚相关信号分子,如 Gq/11 蛋白偶联受体、PKA、PKC、Ca<sup>2+</sup>/CAMKII、MAPKs、Calcineurin 等,以及心脏重塑相关的各种转录因子,如 MEF2、转录因子 GATA 结合蛋白 4(GATA4)、NFAT 和 HDACs,均可能影响 MEM 调控<sup>[7]</sup>。2003 年美国心脏学会发表的“运动与心力衰竭指南”系统阐述了运动防治心衰的作用及应用<sup>[7]</sup>,但尚缺少运动影响 CHF 患者 MEM 相关机制的阐述。心肌代谢信号通路网络复杂,有关运动对其影响的研究较少。通常短期的运动通过激素(胰岛素)或机械因素等影响心肌供能底物的选择以满足心肌能量需求,而量多的底物会抑制量少的底物供能途径;长期有规律的运动可能启动多条代谢信号通路,从基因和蛋白调控上使心肌代谢相关酶和心肌结构发生适应性变化<sup>[8]</sup>。基因组学、蛋白质组学、代谢组学等新学科的发展,将揭开 MEM 信号通路功能,为运动在 CHF 防治中的应用提供更有力的支持。

### 参考文献:

- [1] Rosamond W. Heart disease and stroke statistics-2008 update[J]. *Circulation*, 2008, 117: e25-e146.
- [2] Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1140-1151.
- [3] Jane Lise, Marcus C, Michael, et al. Genomics in cardiac metabolism[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79: 218-227.
- [4] Van der Vusse G J, van Bilsen M, Glatz J F. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45: 279-293.
- [5] Dieter G, Dmitry B, Shey-Shing, et al. Mitochondrial contact sites: Their role in energy metabolism and apoptosis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, 1762: 148-163.
- [6] Taha M, Lopaschuk G D. Alterations in energy metabolism in cardiomyopathies[J]. *Ann Med*, 2007, 39: 594-607.
- [7] James O, Mudd David A Kass. Tackling heart failure in the twenty-first century[J]. *Nature*, 2008, 451: 919-928.
- [8] 符庆瑛,高钮琪. 蛋白激酶 AMPK 的研究进展[J]. *生命科学*, 2005, 17(2): 167-172.
- [9] Grahame Hardie. Role of AMP-activated protein kinase in the metabolic syndrome and in heart disease[J]. *FEBS Letters*, 2008, 582: 81-89.
- [10] Hawley S A, Pan D A, Mustard K J, et al. Calmodulin-dependent protein kinase kinase is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase[J]. *Cell Metab*, 2005, 2: 9-19.
- [11] Musi N, Hirshman M F, Arad M, et al. Functional role of AMP-activated protein kinase in the heart during exercise[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(10): 2045-2050.
- [12] 赵贤,李世昌,李小英. mTOR 信号传导通路及运动对其影响的分子机制综述[J]. *体育学刊*, 2008, 15(6): 108-112.
- [13] Vernon W, Dolinsky, Jason R, et al. Role of AMP-activated protein kinase in healthy and diseased hearts[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291: H2557-H2569.
- [14] Zong H, Ren J M. AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation[J]. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2002, 99: 15983-15987.
- [15] 孙亮,朱小泉,王沥,等. 核辅激活因子 PGC-1 表达的分子调控机制[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2005, 21(4): 431-439.
- [16] Motoaki Sano, Michael D. Schneider. Energizer: PGC-1 $\alpha$  keeps the heart going[J]. *Cell Metabolism*, 2005: 216-218.
- [17] Brian N Finck, Daniel. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Coactivator-(PGC-1) Regulatory Cascade in Cardiac Physiology and Disease[J]. *Circulation*, 2007, 115: 2540-2548.
- [18] Janice M Huss, Daniel P Kelly. Nuclear receptor signaling and cardiac energetics[J]. *Circulation Research*, 2004, 95: 568.
- [19] Arany Z, Novikov M, Chin S, et al. Transverse aortic constriction leads to accelerated heart failure in mice lacking PPAR-gamma coactivator 1 $\alpha$  [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10086-10091.
- [20] Wang G L, Jiang B H, Rue E A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(12): 5510-5514.
- [21] Jiang B H, Rue E, Wang G L, et al. Dimerization, DNA binding, and transactivation properties of hypoxia-inducible factor 1[J]. *Biol Chem*, 1996, 271(30): 17771-17778.
- [22] Jiang B H, Zheng J Z, Leung S W, et al. Transactivation and inhibitory domains of hypoxia-inducible

- factor 1 alpha. Modulation of transcriptional activity by oxygen tension[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(31): 19253-19260.
- [23] Heineke J. Cardiomyocyte GATA4 functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in the murine heart [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3198-3210.
- [24] Sano M. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload[J]. *Nature*, 2007, 446: 444-448.
- [25] Matsui T, Nagoshi T, Rosenzweig A. Akt and PI3-kinase signaling in cardiomyocyte hypertrophy and survival [J]. *Cell Cycle*, 2003, 2(3): 220-223.
- [26] Ichiro Shiojima, Kenneth Walsh. Regulation of cardiac growth and coronary angiogenesis by the Akt/PKB signaling pathway[J]. *Genes & Dev*, 2006, 20: 3347-3365.
- [27] Kramer H F, Witczak C A, Taylor E B, et al. AS160 regulates insulin- and contraction-stimulated glucose uptake in mouse skeletal muscle [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281: 31478-31485.
- [28] Watson R T, Pessin J E. Bridging the GAP between insulin signaling and GLUT4 translocation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2006, 31: 215-222.
- [29] Alfonso Mora, Kei Sakamoto, Edward J McManus, et al. Role of the PDK1-PKB-GSK3 pathway in regulating glycogen synthase and glucose uptake in the heart[J]. *FEBS Letters*, 2005, 579: 3632-3638.
- [30] Cook S A, Matsui. Transcriptional effects of chronic Akt activation in the heart[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 22528-22533.
- [31] Renée, Bertrand, Xavier. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure[J]. *Cardiovascular Research*, 2007, 73: 10-18.
- [32] 王新建, 王颖. 运动疗法对改善心功能不全的效果[J]. *体育学刊*, 2004, 11(4): 56-58.
- [33] Michael Arad, Christine E Seidman, et al. AMP-activated protein kinase in the heart: Role during health and disease[J]. *Circ Res*, 2007, 100: 474-488.
- [34] Musi N, Hirshman M F, Arad M, et al. Functional role of AMP-activated protein kinase in the heart during exercise[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(10): 2045-2050.
- [35] Ma H, Zhang H F, Yu L, et al. Vasculoprotective effect of insulin in the ischemic/reperfused canine heart: role of Akt-stimulated NO production[J]. *Cardio-vasc Res*, 2006, 69(1): 57-65.
- [36] Huisamen B, Lochner A. Exercise modulates myocardial protein kinase B/Akt in Zucker obese rats[J]. *Heart*, 2005, 91: 227-228.
- [37] Izaäk Frederik Kodde A. Johan van der Stok. Metabolic and genetic regulation of cardiac energy substrate preference[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2007, 146: 26-39.
- [38] Ileana L, Carl S, Gary J, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention[J]. *Circulation*, 2003, 107: 1210-1225.

[编辑: 郑植友]