

熱休克蛋白於脫水與體溫過熱對心臟功能與人體表現之影響

The impact of cardiovascular functions and human performance under dehydration and hyperthermia: The role of heat shock protein

¹曾志強 Tzu-Chiang Tseng ²吳志銘 Chih-Min Wu* ³陳怡舟 Yi-Chou Chen ¹林正常 Jung-Chang Lin

¹中國文化大學運動教練研究所 Graduate Institute of Sport coaching science Chinese Culture University

²正修科技大學休閒與運動管理系 Department of Leisure and Sports Management, Cheng Shiu University*

³明尼蘇達大學人體運動學博士班 School of kinesiology, University of Minnesota

投稿日期：2015 年 10 月；通過日期：2015 年 12 月

摘 要

在日常運動與工作環境中充滿各種刺激因素，如：失水、過熱、壓力...等。這些非致命的刺激因子，常引起某些特定的生理反應，熱環境失水引起體溫上升、血管阻力升高、心臟負荷增加...等，長時間處在這些反應下是否會影響到心血管系統？除了水分補給之外，身體自身在分子層面，如何針對環境中的這些刺激因子產生因應，是相當值得探究的議題。本文從日常工作與運動的角度切入，探討這些生理現象，包括：高體溫以及脫水情況下的心臟血管功能、補充水份與熱適應能力、細胞的反應機制，以及脫水與運動表現。並建議外在運動表現不足作為心血管系統有無過荷的指標。

關鍵字：失水、熱環境運動、熱休克蛋白、心血管功能

壹、緒論

對許多運動或重體力勞動者（如：建築工、消防隊員、新兵...等）來說，需面對環境中之各種刺激因子如：脫水（dehydration）、過熱或低氧（hypoxia）；並且，克服這些因素往往是（工作）成功的要件。從較極端的運動範例來看，一位鐵人三項或馬拉松選手，常忍受訓練與比賽的內外刺激，大幅地放大上述刺激效應，因此他們是相當理想的觀察研究對象，另外，建築工人、消防隊員也常面臨過熱或脫水，其它如拳擊、角力體重分級運動也常是熱環境下的自願脫水族。這些因子會不會影響到運動（工作）表現，或更重要的一身體健康，是令人關注的議題，人體如何應付這些刺激，將是本篇所要探討的方向。

一、心臟與神經系統在身體活動中所扮演的角色

在身體活動過程中，心臟系統的主要功能是擔任唧筒作用將充氧血、營養物質、以及賀爾蒙運送到工作肌群，並且製造適當的動脈壓將血液輸送到不同的肌群與器官(Rowell, 1993)。神經系統在活動一開始，立即產生反應，透過運動神經來提高交感神經系統的活性，激發心臟與血管並降低副交感神經的活性，讓感覺神經系統監控肌群以及循環系統中的代謝狀況、血壓、血液中的氧含量以及其它指標(pH 值、溫度...)

提供回饋訊息給中樞神經系統(Coyle, 2000)。心臟對於運動強度刺激所帶來的直接反應是增加心跳率、心輸出量使工作肌群得到更多的血液供應(Rowell, 1993)不過，正因為此種特徵，在徵召大量肌群的高強度運動（血流再分配）以及身體嚴重脫水時，心臟系統本身產生極大負荷。不管是脫水或體溫過高，它們分別能導致運動時每跳搏出量(stroke volume, 簡稱 SV)降低；此外，當高強度運動與脫水兩種因素結合後，對每跳搏出量所造成的降低，會明顯高於「高強度運動」與「脫水」兩者的相加後的淨值，並明顯減少心輸出量、平均動脈壓。在這種情況下，心跳率產生代償性增加(González-Alonso, Mora-Rodríguez, Below & Coyle, 1997; Montain & Coyle, 1992)。

二、脫水引起的激素調節反應

運動時，為了心血管系統的正常運作以及血液與電解質的平衡，交感神經系統啟動，神經末端釋出正腎上腺素並從腎上腺髓質分泌腎上腺素(Roy, Green & Burnett, 2000)，血漿中的交感神經活性增加伴隨腎激素(renin)的增加導致醛固酮(aldosterone)、血管收縮素的分泌，(Fallo, 1993)增加電解質以及腎臟水分再吸收、減少排汗率、增加心肌的收縮性以及內臟、

*通訊作者：吳志銘 Email：sugicalwu@gmail.com

地址：高雄市鳥松區澄清路 840 號

皮膚的血管收縮，讓血流分到工作肌群 (Roy, Green & Burnett, 2000)。如脫失水情況嚴重，將使心輸出量降低，血管阻力增加，使心血管系統及腎臟的負擔增加 (Pawelczyk et al., 1992)。在長時間中、高強度的運動下，脫水降低血漿量，後續在缺乏水分補給的情況下，將導致心血管系統與熱調節機能出狀況。如果血漿量降低到一定水平，除了心臟負擔增加外，也影響到皮膚循環的血流、出汗率、心輸出量、以及動脈壓 (González-Alonso, Mora-Rodríguez, Below & Coyle, 1995)。因過熱以及體內缺水所造成的心血管負擔，是否導致心肌過勞或血管內皮細胞受損？研究顯示，當心臟過度負荷時，會生成心房利鈉激素 (atrial natriuretic peptide, 簡稱 ANP) 以及 B 型利鈉尿肽 (B-Type natriuretic peptide, 簡稱 BNP) 這兩種化學物質，不論是在心肌細胞組織培養或活體心室缺損的案例中，這兩種物質的出現皆可作為心血管負擔的指標，同時，此兩種物質的增加與心壓過大、心容積過荷間的連帶關係，這已逐漸成為此研究領域的重要指標 (Lok, Mukerjee, Timms, Ashrafian, & Coghlan, 2004)。因此要判斷運動失水與伴隨的心臟負荷，這些物質的偵測技術不應忽略。

貳、高體溫過熱及脫失水情況下的心臟血管功能

骨骼肌肉系統的功能運作高度的仰賴心血管系統，包括維持適當的 SV、心輸出量、血壓來提供肌肉氧氣以及能量來源。研究指出，在為時兩小時的高溫與脫水情況下運動，可能導致心輸出量明顯降低，增加血管阻力，以及皮膚血管收縮與血壓升高 (González-Alonso, Mora-Rodríguez, Below & Coyle, 1997) 然而，在脫失水與高溫之間的關連上卻不清楚。研究人員設計了一個相當聰明實驗來定量：(1) 高溫。(2) 脫水。(3) 高溫結合脫水，對相關生理指標 (血管阻力、心跳率、每跳搏出量以及心輸出量) 的影響。結果發現，與控制組相較之下，高溫結合脫失水的情況對心臟所造成的影響最為明顯，SV 降低達 $20^{\circ} \pm 1\%$ ，心跳率也增加了 $9^{\circ} \pm 1\%$ ，他們認為：高溫或脫水兩者對心血管系統所造成的衝擊不但是獨立且具有加成作用，換句話說，它們各自會影響 SV 與 HR，兩種效應同時發生時更加重心血管系統的負荷。

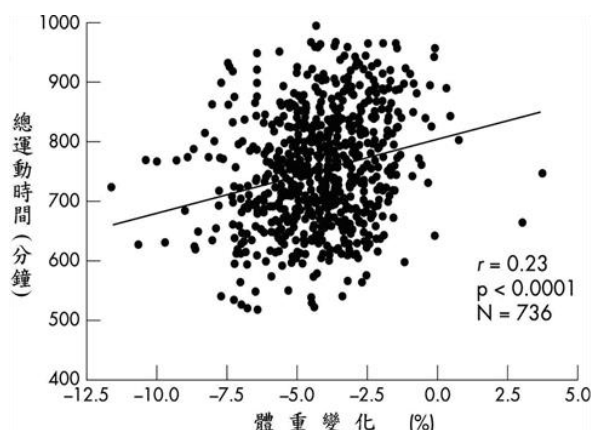
一、水份補給是防止體溫過高的關鍵？

若干研究曾探討脫水與體溫過高對心血管系統負荷與對運動表現所造成影響，體溫過高與心血管負荷的程度又反過來與脫水量有關 (Montain & Coyle,

1992; Armstrong et al., 1997)。究竟此種因素會破壞運動表現的能力，或者相反的，可否藉由運動表現的降低來推估心血管系統的負荷？在攝氏溫度 43°C 進行中等強度運動時，相較於在攝氏 26°C 之下，造成明顯的 SV ($\sim 20\text{ ml}$)、心輸出量 ($1.0\text{--}1.2\text{ l/min}$) 以及中樞血量 ($0.1\text{--}0.2$ 公升) 下降 (Rowell, 1993)。熱環境下脫水以及皮膚血流增加散熱，造成中樞血量減少、灌注壓降低。而此現象可透過在低溫環境下的冷卻效應，將血流儲存在中樞，進而避免中樞血量降低 (González-Alonso, Mora-Rodríguez & Coyle, 2000)。然而在脫水、體溫過高對運動表現的影響上，不少研究支持脫水與熱環境會影響表現 (Montain, and Coyle, 1992a ;1992b)。美國運動醫學會也呼籲，在運動中要盡量的補充水分，且盡可能在運動前就開始補充，以避免產生熱傷害 (Convertino et al., 1996)。

二、身體的熱適應能力亦不應忽略

不過，一些來自運動場上的實地研究卻有不同的結果。早期的研究發現，受過訓練的人，在體溫過高與身體脫水的狀況下，仍然能夠維持相當好的運動能力 (Buskirk, Iampietro & Bass, 1958) 並且，熱環境下的工作能力是可以透過熱適應來達成的。Sharwood 等人 (2004) 以結合大會賽制的方式進行研究，他們調查了 2000 至 2001 在非洲所舉辦的 224 公里鐵人三項運動。在「賽前」先測量選手的各項生理值，並在「賽後」根據體重 (水份) 的流失量分成三組。他們發現，多數選手的體重皆因脫水而明顯降低，脫水程度越高的運動員，其血漿中鈉的濃度越高，賽後所有選手的平均體重流失為原先的 6% (全距為 $5.0\sim 10.7\%$)，這些體重流失的數據為正式研究報導過的最高水份流失數據，遠高於過去在實驗室控制下的失水體重流失數據 (2% 到 5%)。他們認為：體溫過高與脫水並沒有破壞運動員在此種極端環境下的運動表現。甚至於，在脫水與鐵人三項成績之間呈現出一種不明顯的負相關，亦即，許多個成績好的選手在抵達終點時身體都大量的脫水 (圖一)。另外，Latzka 等人 (1997) 的研究也發現，在熱環境下運動，不論運動前採用補水法 (euhydration)，高補水法 (hyperhydration) 或甘油高補水法 (glycerol hyperhydration) 都無法改變運動中身體的核溫、皮膚溫度、全身出汗率、局部出汗率、出汗閾溫度...等。他們的結論認為：事先補水與熱環境下運動能力並沒有直接關係，熱適應能力可能才是關鍵。亦即，身體忍受在相對高溫環境中持續做功的能力。



圖一、鐵人三項比賽的總比賽時間(成績)以及體重變化的百分比。
(資料引用自：Sharwood et al., 2004)

三、「脫水」不必然會影響運動表現

繼非洲鐵人賽後，2004 西澳大利亞鐵人三項比賽，Laursen 等人 (2006) 以相同的研究手法，調查體溫過高、脫水對人體運動表現的影響。同樣的，他們在賽前賽後登記各項重要生理指標進行比對，包括：平均比賽時間 (611 ± 49 分鐘)、平均心跳率 ($143 \pm$) 心跳/min)、平均核溫 ($38.1 \pm 0.3^\circ\text{C}$)，平均體重流失率 (2.3 公斤)。相較於其它在研究室內所做的過熱、缺水與運動表現降低的報告，他們指出，身體脫水 3% 並沒有損害這些鐵人三項運動員在熱環境下的表現，在比賽過程中，也沒有發現熱調節能力失常的情形，結論認為：菁英鐵人三項選手，可在失水達總體重 4~6% 的情況下，在熱環境運動而不損害表現。

這些研究的珍貴處在於與賽制結合，對研究對象而言，參賽（而非參加「實驗」）是他/她們最主要的目的，所以義無反顧的為自己的榮譽盡最大全力；與實驗室研究相較之下，在「人體能力」的定義上，更有挑戰性；此外，不管是人體或動物實驗，都需經過各機構的道德委員會的審核；持續十幾個小時人體脫水測試，難以得到批准，因此實驗室得到之結果，便顯得相對有限。這也是實地研究資料的珍貴之處！雖然，不同研究的範例產生截然不同的結果。從實驗室得到的相關數據來看，脫水（或脫水與熱環境加總）會加重心臟負荷（SV 降低、心跳率增加、動脈壓降低），但至少，從非常極端環境的鐵人三項運動員來看，脫水與體溫過高並沒有明顯影響到人體表現。除了熱適應外，對多數運動愛好者或特殊環境工作者而言，大家會更關心：這種非致命性（sub-lethal）刺激是否悄悄破壞心臟血管系統或是內臟器官？即使日常運動也免不了會碰到脫水、體溫過高或低氧。從許多嚴酷的

競技運動員身上，如：鐵人三項、馬拉松等極端項目上，發現人體似乎具有某種潛力，可以對抗這些外在刺激。

參、細胞對體溫過高過熱與失水刺激的可能反應

脫水、熱環境或低氧皆會影響到身體運作的恆常性，從細胞層次來看，當前有相當多研究從分子的層面來探討這些刺激對於細胞生理的影響。過去數十年間，在細胞生物學中最為熱門的研究領域之一，為一種蛋白家族，稱之為壓力蛋白（stress proteins）或稱為熱休克蛋白（heat shock proteins，簡稱 hsp）。如此稱呼是研究者最初在果蠅的唾腺及其它組織上發現，當高於體溫 5°C 的短暫的熱刺激時會引發果蠅產生特殊反應，合成一些平時在組織中少見的蛋白，這些蛋白的出現，提升果蠅的熱容忍度；後來也發現，它們並非僅對熱刺激起反應（Welch, 1992; Kregel, 2002）。產生熱休克蛋白的過程稱為熱休克反應（heat shock response，簡稱 HSR）它在基因層級編碼，使有機體在面對環境或自身所產生的各種刺激物時，能快速的透過 mRNA 進行蛋白轉譯工作，從內質網（endoplasmic reticulum，簡稱 ER）上生產熱休克蛋白、蛋白酶（protease）或其它類蛋白來保護細胞損害或修護錯誤折疊的蛋白（Bukau & Horwich, 1998）。會引發熱休克反應的刺激相當的廣，包括：溫度、重金屬污染、化學毒物、細菌感染、氧化壓力、組織發炎、缺氧...等等，熱休克蛋白按照其分子量大小，範圍大約從 10 ~ 110 kDa (kilodalton 的縮寫) 及不同功能、存在位置，被分成不同的家族（見表一）。

表一、熱休克蛋白家族在哺乳類細胞的位置與概略功能

HSP 家族	存在位置	概略功能
HSP27(sHSP)	細胞質、細胞核	穩定蛋白微絲、抗細胞凋亡
HSP60	粒線體	蛋白再摺疊、避免變質蛋白堆疊、促細胞凋亡
HSP 家族		抗細胞凋亡
HSP72(Hsp70)	細胞質、細胞核	蛋白再折疊、保護細胞
HSP73(Hsc70)	細胞質、細胞核	分子伴侶 (Molecular chaperones)
HSP75 (mHsp70)	粒線體	分子伴侶
HSP78	內質網(ER)	保護細胞、分子伴侶
HSP90	細胞質、細胞核、內質網	調節類固醇受體、蛋白質的易位
HSP110/104	細胞質	蛋白摺疊

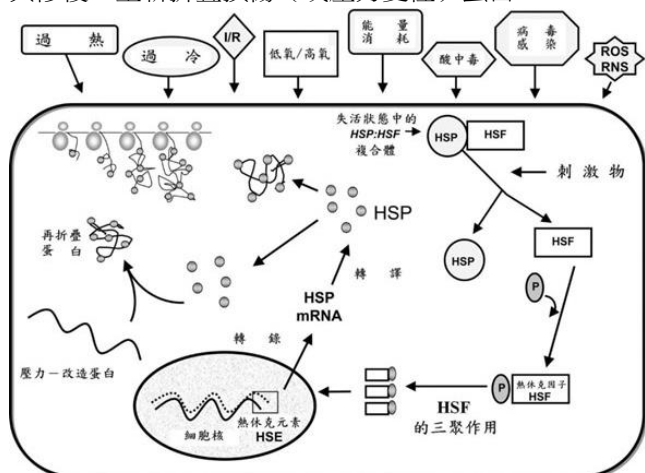
備註：HSP 熱休克蛋白；sHSP 小熱休克蛋白

資料引用於 Kregel (2002)。

它們出現在細胞核中、粒線體、肌漿網狀組織以及細胞質中。在哺乳類身上最廣泛被研究的為分子量介於 60 至 110 kDa 之間。在正常體溫 (~37°C) 或不同壓力的作用下熱休克蛋白的表達量會有所差異。在細胞的耐熱性方面，或細胞對抗反應性氧族 (reactive oxygen species, 簡稱 ROS)、心肌缺血再灌注 (ischemic reperfusion, 簡稱 I/R) 損傷或低氧、高氧等刺激方面，它們扮演著重要的角色。分子伴侶的工作是負責預防蛋白質的折疊失敗，以及防止折疊失敗的蛋白質在身體內的堆積。

肆、熱休克蛋白的主要來源

熱休克蛋白的表達量受到熱休克轉譯因子 (heat shock transcription factors, 簡稱 HSFs) 的調控 (Morimoto, 1998), 在脊椎動物身上, HSFs 基因的四個成員 HSF1~4 已經被分離出來。HSF1 與 HSF3 所扮演的角色為壓力-反應調節者 (Nakai, 1999)。在沒有壓力的作用下, 上述兩者處於非活性狀態存在於細胞質中 (Nakai, Kawazoe, Tanabe & Morimoto, 1995; Wu, 1995) 在熱或其它生理刺激的作用下 HSF 組成三聚體並在細胞核中聚集, 結合熱休克元素, 合成熱休克蛋白 (圖三)。當刺激物進入細胞後, 激活 HSFs, 使之與 HSPs 分離。隨後由蛋白激酶磷酸化在細胞質內形成 HSF 三聚體, 並進入細胞核之 HSP 基因促進區 (promoter region) 與熱休克元素 (heat shock elements, 簡稱 HSE) 結合, 轉錄熱休克蛋白 (如: Hsp70) 的信使 RNA (mRNA), 通過細胞核膜回到細胞質, 合成更多 HSP。熱休克蛋白的細胞保護機制包括擔任分子伴侶的任務, 協助細胞內新合成蛋白的排列及易位, 與修復、重新折疊損傷 (或壓力變性) 蛋白。



圖二、HSP70 合成的主要刺激來源。HSF: 熱休克轉譯因子, HSE: 熱休克元素, mRNA: 信使 RNA (改編自 Kregel, 2002)。

Currie 等人 (1988) 首先提出熱休克反應有助於心肌在缺血再灌注損傷之後的復原, 後續在更多哺乳類動物的研究中發現 hsp70 可降低心肌在缺血再灌注過程中的損傷, 亦得到相當多研究支持, 運動本身也是刺激心肌與骨骼肌細胞合成 hsp70 的手段, 提供這種有力的蛋白來對抗心肌的缺血再灌注損傷 (Paroo, Haist, Karmazyn & Noble, 2002)。不過, 運動強度卻扮演一種關鍵選項, Noble 等人 (1999) 觀察在轉輪上自發性低強度運動八週的大鼠心肌細胞上發現, hsp70 的數量並沒有明顯增加, 這與其它採用跑步機在高強度 (30 m/min) 下跑步引發 hsp70 的結果相反。甚至, 當實驗動物在低強度、但更長跑步距離的訓練下, 仍然無法引發可跟那些高強度跑步組相較的 hsp70。這種現象而在人體身上也得到佐證, Liu 等人 (1999) 在混合設計訓練計畫中, 採肌肉活檢法在男子划船選手的大腿股外側肌中發現, 運動引發的 hsp70 與每一組運動的強度有關。另外, 一些流行病學研究發現, 那些僅從事「中、低強度休閒活動」的族群中, 有較高的機會受到冠狀動脈心臟病的侵襲 (Morris et al., 1990; Lee, 2004)。這些證據可能間接支持 hsp70 在心血管系統方面的保護作用。

從心肌缺血、到基因突變等生理刺激所造成的蛋白損傷或錯誤折疊都會引發熱休克反應, 一些有力的基因轉植證據顯示, 在 hsp 基因過度表達的動物身上發現, 它們具有非常強的抗心肌細胞損傷能力 (Radford et al., 1996)。近十年來, 在熱休克蛋白的動物研究方面大概集中在下列幾個領域: (1) 熱休克蛋白 70 家族具有保護心血管系統的能力 (Fan et al., 2005; Kim et al., 2006; Reger et al., 2006), (2) 減少在缺血再灌注之後的心血管梗塞大小 (Hutter et al., 1996), (3) 抗肌肉損傷 (McArdle et al., 2004), (4) 透過抑制血漿中的 GOT 以及肝細胞中的 caspase-3 酵素, 提升肝細胞的保護 (Mikami, Sumida, Ishibashi & Ohta, 2004), (5) 保護老化過程中, 所產生的肌肉萎縮 (Selsby & Dodd, 2005; Broome et al., 2006), (6) 藉由抑制 c-Jun NH2 終端激酶的活化路徑來控制細胞凋亡 (Beere, 2005), (7) 抑制 β 類澱粉斑的形成, β 類澱粉斑被認為是造成阿茲海默症與其它神經性退化疾病的主要元兇 (Cohen et al., 2006; Evans, Wisen & Gestwicki, 2006) 以及 (8) 延長壽命 (Walker & Lithgow, 2003; Yokoyama et al., 2002)。惟動物實驗距實際人體的應用上可能仍有一段距離。

透過熱休克反應,引發 hsps 的數量似乎是利多於弊,但成果不應只看單方面,熱休克蛋白家族成員眾多,目前對於它們的功能尚未完全明朗,有幾個成員被懷疑可能與動脈粥樣硬化有關 (Foteinos et al., 2005)。此外,熱刺激或身體的核溫升高對哺乳類來說未必是件好事。在哺乳動物的腦中,有一系列的神經迴路,控制身體自主神經調節體溫的恆定。在下視丘旁室核 (paraventricular nuclei) 以及背脊中核 (dorsomedial nuclei) 的細胞上,一組迴路傳訊至脊髓交感前神經節細胞,控制身體產熱。Conti 等人 (2006) 利用基因轉植技術將解偶聯蛋白 2 (Uncoupling Proteins, 簡稱 UCP-2) 基因,轉植到小鼠身上,UCP-2 基因可調節另一種神經肽稱下丘泌素 (hypocratin) 其為下視丘側區 (上述兩區域) 引發身體產熱之細胞所分泌的蛋白。藉由此步驟,讓 UCP-2 基因在此區域表達,這相當於在這些實驗小鼠的下視丘側區放置一個小型的發熱器,干擾它們的溫度感知系統,使小鼠的正常體溫平均下降攝氏 0.3 至 0.5 度,它們的食慾與身體活動量都與正常鼠一樣,體重也明顯增加,但藉由這項身體降溫處置,它們比同類增加了 3 個月的壽命 (life span) 約人類增加 6~7 年的壽命。Conti 等人為第一例在哺乳類動物身上藉由降溫來延長壽命的先驅。此一結果,獨立於長時間以來在老化研究領域中,相當具有說服力的卡路里限制 (caloric restriction 簡稱 CR) 理論。表面上,也與熱環境下運動與熱休克蛋白現象產生邏輯上的衝突。

伍、結論與建議

本文從體溫過高、脫水的角度切入,探討這些刺激因子對人體運動表現的影響,並進一步探討細胞在遭受刺激時所產生的保護作用。體溫過高與脫水會不會影響到人體運動表現?從本篇引用的實驗室研究與實地研究比較,似乎得到截然不同的數據。這背後可能牽涉到:人體表現本身牽涉到眾多複雜因素,如:環境中之不同變項、個人動機、技能水平...等,這些在實驗設計上,難以將之完全排除。從細胞層面來看,答案顯得較為明朗。在合理的範圍內,細胞可面對許多外界刺激,產生自我保護作用。熱休克蛋白在細胞的修護上,目前已在動物 (與部分人體上) 上累積相當可觀的成果,希冀未來能從更多研究中得到更新的資訊。總結如下:

1. 在非運動員或運動員 (尤其是一些速度性運動項目) 身上,補水的時間與策略可能不盡相同;甚至於,不同項目運動員補水的時間點,頻率也不相同。建議

應採用個別化的補水措施。2. 對於受過規律、系統化訓練的人來說,熱環境、脫水不必然會影響到運動表現。3. 是否因為身體脫水而造成心血管系統損傷,可能要經由一些生化指標 (如: ANP 或 BNP) 來進行判斷較為客觀,而非僅從外在的運動表現或口頭報告來推定。

陸、參考文獻

- Armstrong, L. E., Maresh, C. M., Gabaree, C. V., Hoffman, J. R. S. A., Kavouras, R. W., & Kenefick, J. W., et al. (1997). Thermal and circulatory responses during exercise: effects of hypohydration, dehydration, and water intake. *Journal of Applied Physiology*, 82, 2028-2035.
- Beere, H. M. (2005). Death versus survival: functional interaction between the apoptotic and stress-inducible heat shock protein pathways. *Journal of Clinical Investigation*, 115, 2633-2639.
- Broome, C. S., Kayani, A. C., Palomero, J., Dillmann, W. H., Mestrlil, R., & Jackson, M. J., et al. (2006). Effect of lifelong overexpression of HSP70 in skeletal muscle on age-related oxidative stress and adaptation after nondamaging contractile activity. *FASEB Journal*, 20(9), 1549-1551.
- Buskirk, E. R., Iampietro, P. F., & Bass, D.E. (1958). Work Performance After Dehydration: Effects of Physical Conditioning and Heat Acclimatization. *Journal of Applied Physiology*, 12, 189-194.
- Bukau, B., & Horwich, A. L. (1998). The Hsp70 and Hsp60 Chaperone Machines. *Cell*, 92(3), 351-366.
- Cohen, E., Bieschke, J., Perciavalle, R. M., Kelly, J. W., & Dillin, A. (2006). Opposing activities protect against age-onset proteotoxicity. *Science*, 313, 1604-1610.
- Conti, B., Sanchez-Alavez, M., Winsky-Sommerer, R., Morale, M. C., Lucero, J., & Brownell, S., et al. (2006). Transgenic Mice with a Reduced Core Body Temperature Have an Increased Life Span. *Science*, 314 (5800), 825-828.
- Convertino, V. A., Armstrong, L. E., Coyle, E. F., Mack, G. W., Sawka, M. N., & Senay, L. C., et al. (1996). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and fluid replacement, *Medicine &*

- Science in Sports & Exercise*, 28 (10), i-vii.
- Coyle, E. F. (2000). Physical activity as a metabolic stressor. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (2), 512-520.
- Currie, R. W., Karmazyn, M., Kloc, M., & Mailer, K. (1988). Heat-shock response is associated with enhanced postischemic ventricular recovery. *Circulation of Research*, 63, 543-549.
- Evans, C. G., Wisen, S., & Gestwicki, J. E. (2006). Heat Shock Proteins 70 and 90 Inhibit Early Stages of Amyloid beta-(1-42) Aggregation in Vitro. *Journal of Biological Chemistry*, 281(44), 33182-33191.
- Fallo, F. (1993). Renin-angiotensin-aldosterone system and physical exercise. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 33, 306-312.
- Fan, G.-C., Ren, X., Qian, J., Yuan, Q., Nicolaou, P., & Wang, Y., et al. (2005). Novel Cardioprotective Role of a Small Heat-Shock Protein, Hsp20, Against Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation*, 111(14), 1792-1799.
- Foteinos, G., Afzal, A. R., Mandal, K., Jahangiri, M., & Xu, Q. (2005). Anti-Heat Shock Protein 60 Autoantibodies Induce Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice via Endothelial Damage. *Circulation*, 112(8), 1206-1213.
- González-Alonso, J., Mora-Rodríguez, R., Below, P. R., & Coyle, E. F. (1995). Dehydration reduces cardiac output and increases systemic and cutaneous vascular resistance during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 79, 1487-1496.
- González-Alonso, J., Mora-Rodríguez, R., Below, P. R., & Coyle, E. F. (1997). Dehydration markedly impairs cardiovascular function in hyperthermic endurance athletes during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 82, 1229-1236.
- González-Alonso, J., Mora-Rodríguez, R., & Coyle, E. F. (2000). Stroke volume during exercise: interaction of environment and hydration. *American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology*, 278, 321-330.
- Hutter, J. J., Mestril, R., Tam, E. K., Sievers, R. E., Dillmann, W. H., & Wolfe, C. L. (1996). Overexpression of heat shock protein 72 in transgenic mice decreases infarct size in vivo. *Circulation*, 94, 1408-1411.
- Kim, Y. K., Suarez, J., Hu, Y., McDonough, P. M., Boer, C., & Dix, D. J., et al. (2006). Deletion of the Inducible 70-kDa Heat Shock Protein Genes in Mice Impairs Cardiac Contractile Function and Calcium Handling Associated With Hypertrophy. *Circulation*, 113(22), 2589-2597.
- Kregel, K. C. (2002). Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance, *Journal of Applied Physiology*, 92, 2177-2186
- Latzka, W. A., Sawka, M. N., Montain, S. J., Skrinar, G. S., Fielding, R. A., Matott, R. P., & Pandolf, K. B. (1997). Hyperhydration: thermoregulatory effects during compensable exercise-heat stress. *Journal of Applied Physiology*, 83(3), 860-866
- Laursen, P. B., Suriano, R., Quod, M. J., Lee, H., Abbiss, C. R., & Nosaka, K., et al. (2006). Core temperature and hydration status during an Ironman triathlon. *British Journal of Sports Medicine*. 40, 320-325.
- Lee, I. M. (2004). No pain, no gain? Thoughts on the Caerphilly study. *British Journal of Sports Medicine*, 38, 4-5.
- Liu, Y., Mayr, S., Opitz-Gress, A., Zeller, C., Lormes, W., & Baur, S., et al. (1999). Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. *Journal of Applied Physiology*, 86, 101-104.
- Lok, B. Y., Mukerjee, D., Timms, P. M., Ashrafian, H. & Coghlan, J. G. (2004). Natriuretic Peptides, Respiratory Disease, and the Right Heart. *Chest*, 126, 1330-1336.
- McArdle, F., Spiers, S., Aldemir, H., Vasilaki, A., Beaver, A., & Iwanejko, L., et al. (2004). Preconditioning of skeletal muscle against contraction-induced damage: the role of adaptations to oxidants in mice. *The Journal of Physiology*, 561(1), 233-244.
- Mikami, T., Sumida, S., Ishibashi, Y., and Ohta, S. (2004). Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of rats exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *Journal of Applied Physiology*, 96, 1776-1781.

- Montain, S. J., & Coyle, E. F. (1992). Fluid ingestion during exercise increases skin blood flow independent of blood volume. *Journal of Applied Physiology*, 73, 903–910.
- Montain, S. J., & Coyle, E. F. (1992). Influence of graded dehydration on hyperthermia and cardiovascular drift during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 73, 1340–1350.
- Morimoto, R.L. (1998). Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes & Development*, 12, 3788–3796.
- Morris, J. N., Clayton, D. G., Everitt, M. G., Semmence, A. M., & Burgess, E. H. (1990). Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *British Heart Journal*, 63, 325–334.
- Nakai, A. (1999). New aspects in the vertebrate heat shock factor system: HSF3 and HSF4. *Cell Stress & Chaperones*, 4(2), 86–93.
- Nakai, A., Kawazoe, Y., Tanabe, M., & Morimoto, R. I. (1995). The DNA-binding properties of two heat shock factors, HSF1 and HSF3, are induced in the avian erythroblast cell line HD6. *Molecular Cell Biology*, 15, 5268–5278.
- Noble, E. G., Moraska, A., Mazzeo, R.S., Roth, D. A., Olsson, M. C., & Moore, R. L., et al. (1999). Differential expression of stress proteins in rat myocardium after free wheel or treadmill run training. *Journal of Applied Physiology*, 86, 1696–1701.
- Paroo, Z., Haist, J. V., Karmazyn, M., & Noble E. G. (2002). Exercise improves postischemic cardiac function in males but not females: consequences of a novel sex-specific heat shock protein 70 response. *Circulation Research*, 90, 911–917.
- Pawelczyk, J. A., Hanel, B., Pawelczyk, R. A., Warberg, J., & Secher, N. H. (1992). Leg vasoconstriction during dynamic exercise with reduced cardiac output. *Journal of Applied Physiology*, 73, 1838–1846.
- Radford, N. B., Fina, M., Benjamin I.J., Moreadith, R.W., Graves, K.H., Zhao, P., Gavva, S., et al. (1996). Cardioprotective effects of 70-kDa heat shock protein transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 3, 2339–2342.
- Reger, P. O., Barbe, M. F., Amin, M., Renna, B. F., Hewston, L. A., & MacDonnell, S. M. (2006). Myocardial hypoperfusion/reperfusion tolerance with exercise training in hypertension. *Journal of Applied Physiology*, 100(2), 541–547.
- Rowell, L. B. (1993). Human cardiovascular control. New York: Oxford University Press.
- Roy, B. D., Green, H. J. & Burnett. M. E. (2000). Prolonged exercise following diuretic-induced hypohydration: Effects on cardiovascular and thermal strain. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 78(7), 541–547.
- Selsby, J. T., & Dodd, S. L. (2005). Heat treatment reduces oxidative stress and protects muscle mass during immobilization. *American Journal of Physiological- Regulatory, Integrative, & Comparative Physiology*, 289(1), 134–139.
- Sharwood, K. A., Collins, M., Goedecke, J. H., Wilson, G., & Noakes, T. D. (2004). Weight changes, medical complications, and performance during an Ironman triathlon. *British Journal of Sports Medicine*, 38, 718–724.
- Walker, G. A., & Lithgow. G. J. (2003). Lifespan extension in *C. elegans* by a molecular chaperone dependent upon insulin-like signals. *Aging Cell*, 2, 131–139.
- Welch, W. J. (1992). Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiological Review*, 72, 1063–1081.
- Wu, C. (1995). Heat shock transcription factors: structure and regulation. *Annual Review of Cell & Developmental Biology*, 11, 441–469.
- Yokoyama, K., Fukumoto, K., Murakami, T., Harada, S., Hosono, R., & Wadhwa, R., et al. (2002). Extended longevity of *Caenorhabditis elegans* by knocking in extra copies of hsp70F, a homolog of mot-2 (mortalin)/mthsp70/Grp75. *FEBS Letters*, 516, 53–57.

