

本文引用: 徐桂娥, 王丽君, 肖俊杰. 运动对心脏的保护作用及其机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 1-5.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-01-0001-05

· 代谢与心血管疾病专栏 ·

## 运动对心脏的保护作用及其机制的研究进展

徐桂娥<sup>1,2</sup>, 王丽君<sup>1,2</sup>, 肖俊杰<sup>1,2</sup>

(1. 上海大学附属南通医院(南通市第六人民医院) 上海大学老年医学研究院, 江苏省南通市 226011 ;

2. 上海大学上海器官修复工程技术研究中心 上海大学心血管研究所, 上海市 200444)

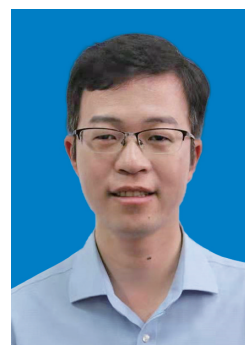
[栏目主持人简介] 肖俊杰, 国家优青, 上海市曙光学者, 上海市优秀学科带头人, 宝钢优秀教师奖获得者, 上海大学生命科学学院副院长, 上海大学医学院副院长, 上海器官修复工程技术研究中心主任, 上海大学心血管研究所负责人, 教授, 博士研究生导师。代表性论文发表在 *Circ*、*Nat Commun*、*Cell Metab* 等杂志。担任 *J Cardiovasc Transl Res* 等 7 本 SCI 杂志的副主编或者编委、国际心脏研究会中国分会秘书长、中国生物物理学会运动科学分会副会长、中国生理学会循环生理专业委员会委员等。主持国家重点研发计划、国家自然科学基金重点国际合作项目等。主要研究方向为运动保护心力衰竭的分子机制。

[关键词] 运动训练; 心脏保护; 心脏疾病

[摘要] 运动训练有益心脏健康, 可以改善心血管疾病患者的运动能力和生活质量, 降低其致死率和致残率。尽管运动的益处显而易见, 但是运动训练对于心脏疾病的保护机制尚不明确。本文重点综述了运动保护心脏的主要机制, 以及运动对于心肌梗死、缺血再灌注损伤、病理性心肌肥厚、心脏衰老等心脏疾病的保护作用及最新研究进展, 以期从“运动”这一独特视角, 为心脏疾病的防治提供新思路和新策略。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



### Research progress on cardiac benefits of exercise and its underlying mechanisms

XU Gui'e<sup>1,2</sup>, WANG Lijun<sup>1,2</sup>, XIAO Junjie<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Geriatrics, Affiliated Nantong Hospital of Shanghai University (The Sixth People's Hospital of Nantong) & Institute of Geriatrics, Shanghai University, Nantong, Jiangsu 226011, China; 2. Institute of Cardiovascular Sciences & Shanghai Engineering Research Center of Organ Repair, School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

[KEY WORDS] exercise training; cardioprotection; heart diseases

[ABSTRACT] Exercise training is beneficial to the heart. Exercise training will improve the exercise ability and quality of life of patients with cardiovascular diseases, and reduce their mortality and morbidity. Though exercise training benefits in the heart have been well accepted, the underlying mechanism remains to be explored. This review focuses on the main underlying mechanism of exercise benefits in the heart and the research progress of the protective effects of exercise in myocardial infarction, myocardial ischemic reperfusion injury, pathological cardiac hypertrophy, and cardiac aging. It aims to provide new ideas and strategies for the prevention and treatment of cardiovascular diseases from the unique perspective of “exercise”.

无论健康或疾病状态, 定期锻炼对心脏和其他脏器均有益处。临床研究表明, 运动是一种可以改

善心力衰竭患者心脏功能的干预手段<sup>[1]</sup>。与经常久坐的人相比, 运动可以显著降低人们患心血管疾

[收稿日期] 2021-08-03

[修回日期] 2021-11-15

[基金项目] 国家重点研发计划- 政府间国际科技创新合作重点专项(2018YFE0113500); 上海市科学技术委员会-上海器官修复工程技术研究中心(20DZ2255400); 国家自然科学基金- 重点国际(地区)合作研究项目(82020108002)

[作者简介] 徐桂娥, 硕士研究生, 研究方向为运动保护心脏的分子机制, E-mail 为 1415444827@qq.com。通信作者肖俊杰, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为运动保护心脏的分子机制, E-mail 为 junjiexiao@shu.edu.cn。

病和发生心血管事件的风险<sup>[2]</sup>。

本文总结了运动训练如何保护心脏的分子机制,其中包括运动状态下心脏的生理性适应,以及病理状况(病理性心肌肥厚、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤、心脏衰老)下运动如何拮抗心脏损伤发生的最新研究进展。

## 1 运动保护心脏的主要功能

为了满足运动过程中增加的氧气和代谢需求,运动训练会引起心脏的生理和形态学发生适应性变化。规律运动可以改善血管舒张功能,增加冠状动脉血流量,减轻心肌氧化应激,增强心脏内皮细胞功能,促进血管新生,从而降低心血管疾病的发生风险<sup>[3]</sup>。运动训练可以诱导心脏发生生理性心肌肥厚,显著区别于病理性心肌肥厚,生理性心肌肥厚是一种良性可逆的保护性肥厚,不会伴随心脏纤维化及心功能下降<sup>[4]</sup>。心脏对于运动的良性适应与降低心血管疾病死亡事件密切相关,因此,作为干预手段的一种,运动训练也能拮抗病理性心肌肥厚、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤、心脏衰老等。

## 2 运动保护心脏

### 2.1 运动促进生理性心肌肥厚

生理性心肌肥厚主要表现为心脏质量增加以及心肌细胞体积增大。其中,IGF1-PI3K-Akt 信号通路是目前公认的运动诱导生理性心肌肥厚的经典通路之一。运动会促进胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor 1, IGF1) 分泌,结合并激活受体,进而招募胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 结合蛋白 (IRS1/IRS2) 后活化 PI3K-PDK1-Akt1 信号通路,从而诱导生理性心肌肥厚的发生。研究表明,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (Akt serine/threonine kinase 1, Akt1) 敲除小鼠进行运动训练,其心脏不能发生生理性心肌肥厚。在心肌细胞中, Akt1 能够抑制叉头框蛋白 O3 (forkhead box transcription factor 3, FOXO3) 促进心肌细胞生长。此外,丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联通路中,丝裂原活化蛋白激酶激酶-细胞外信号调节激酶激酶 (meiosis-specific serine/threonine-protein kinase 1, MEK1) 和 MEK2 能够响应运动刺激活化细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1/2), 促进生理性心肌肥厚的发生。

转录因子也被报道与生理性心肌肥厚密切相关。在心脏对运动的适应性响应中,转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白  $\beta$  (CCAAT/enhancer binding protein- $\beta$ , C/EBP $\beta$ ) 下调,能够促进生理性心肌肥厚的发生,并且抵抗病理性心肌重构<sup>[5]</sup>。运动训练通过激活 PI3K-Akt 信号通路下调 C/EBP $\beta$ , 进而上调转录因子 CREB 结合蛋白/具有富含 ED 尾端的 p300 蛋白相互作用反式激活物 4 (CBP/p300-interacting transactivator 4, CITED4), 促进生理性心肌肥厚的发生<sup>[6-7]</sup>。在小鼠心脏中,特异性过表达 CITED4 能够使小鼠在基础水平发生生理性心肌肥厚,并且抵抗病理性心室重构。除了转录因子的调控,转录后调控也被发现参与生理性心肌肥厚的发生。研究表明,运动训练上调微小 RNA (miRNA) miR-222 和 miR-17-3p 的表达,miR-222 通过下调靶基因细胞周期素依赖蛋白激酶抑制剂 1B (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, p27)、同源盒包含蛋白 1 (homeobox containing 1, HMBX1)、同源结构域相互作用蛋白激酶 1/2 (homeodomain interacting protein kinase 1/2, HIPK1/2) 介导生理性心肌肥厚并抵抗心肌缺血再灌注损伤所致的心功能异常和病理性心室重构<sup>[8]</sup>; miR-17-3p 通过靶基因组织型金属蛋白酶抑制因子 3 (metallopeptidase inhibitor 3, TIMP3) 和磷酸酶及张力蛋白同源蛋白 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)-Akt 信号通路调控心肌细胞增殖和肥大,过表达 miR-17-3p 能够保护心肌缺血再灌注损伤<sup>[9]</sup>。

运动对于心脏的保护效应以及心血管系统的稳态维持也受到系统代谢物的调控,如运动训练会上调骨骼肌分泌的肌连接蛋白 (myonectin)。在心脏中 Myonectin 上调能够抑制心肌细胞凋亡和巨噬细胞炎症进而保护心肌缺血再灌注损伤<sup>[10-11]</sup>。在不同应激或病理状态下,免疫细胞具有较强的可塑性,能够分化形成不同类型的免疫细胞亚群执行特定的免疫功能。运动训练可以通过调节 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等免疫细胞的活性,发挥心脏保护作用<sup>[12-13]</sup>。对于心脏的保护中,运动通过调节脂肪组织瘦素的生成,抑制促炎性白细胞的生成,限制慢性炎症反应,从而保护心脏健康<sup>[14]</sup>。长期运动还会使循环外泌体中多种 miRNA 含量产生变化,其内溶物 miR-342-5p 的上调有助于抵抗心肌缺血再灌注损伤引发的心脏不良重构,从而保护心脏<sup>[15]</sup>。运动还可以改善机体的代谢。运动期间或运动后不久的糖酵解活性下降,调控了对心脏生长至关重要的基因,从而刺激心脏生理性重构。

## 2.2 运动拮抗病理性心肌肥厚

心肌肥厚可以分为生理性心肌肥厚和病理性心肌肥厚,与运动训练诱导的生理性心肌肥厚相比,病理性心肌肥厚会伴随心脏纤维化、心功能下降,最终发展为心力衰竭。研究表明,跑步运动训练 4 周能够显著降低主动脉弓缩窄术引起的大鼠左心室心功能障碍、心肌间质纤维化和内质网应激相关的心肌凋亡。运动训练还可显著改善自噬,通过调节腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)的活化增强自噬,进而减轻内质网应激引起的左心室功能障碍和心肌重构<sup>[16]</sup>。

运动训练能改善高血压所致的病理性心肌肥厚,热休克转录因子 1(heat shock factor 1, HSF1)在此过程中发挥了重要作用。研究表明,运动训练显著改善小鼠主动脉弓缩窄手术后的心室重构,促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1 $\alpha$ )的表达,HSF1 缺乏会显著减弱运动训练引起的这些保护效应<sup>[17]</sup>。

## 2.3 运动保护心肌梗死

在心血管疾病中,冠状动脉疾病是心肌梗死发生的最重要的前导因素<sup>[18]</sup>。冠心病的特点是经过长期脂质沉积后最终形成动脉硬化斑块。当动脉硬化斑块破裂时,内皮的破裂会刺激凝固过程,从而形成血栓。当血栓阻塞冠状动脉血流时,血管营养的心肌区域缺乏氧气供应,从而导致心脏组织坏死(发生炎症反应、胶原蛋白降解等)以及心肌梗死发生<sup>[19]</sup>。冠状动脉粥样硬化与冠状动脉内皮功能的渐进性损伤有关。由于内皮源性一氧化氮被认为是保持足够的血管反应所必需的,增加血液流动以及纠正内皮功能障碍已成为此类疾病治疗的目标。临床研究发现,运动训练后,身体血流动力学的改变会改善内皮功能,增加一氧化氮的产生,增强依赖内皮的血管扩张和冠状动脉血流量储备,从而减轻压力引起的心肌缺血损伤,进而拮抗心室不良重塑。此外,接受过心肌梗死手术的大鼠,经过 3 个月中等强度有氧运动,左心室中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )含量和 TNF- $\alpha$ /IL-10 比值均出现下降<sup>[20]</sup>,说明运动可以缓解心肌梗死所致的炎症反应。通常心肌梗死伴有心脏病理性肥厚、胶原蛋白沉积和细胞死亡,进而导致心室顺应性降低。游泳训练会影响大鼠心肌梗死手术后胶原蛋白编码基因的表达和心脏中 miR-29 家

族的表达<sup>[21]</sup>。研究表明,游泳训练能够增加 miR-29a/c 的表达,从而抑制心肌梗死的边缘区和远端区的胶原 Col1a1 和 Col3a1 的表达<sup>[21]</sup>。

心脏自主功能障碍也是心肌梗死后的重要问题,与心肌梗死后预后不良密切相关<sup>[22]</sup>。研究表明,压力反射敏感性受损会增加心肌梗死患者的死亡风险。动物实验表明,运动训练能改善压力反射敏感性,使自主功能正常化,有利于心肌梗死的旁分泌活动。在心肌梗死手术后,与肾上腺素能受体相关的心脏交感神经发生异常活动,而运动训练能够使自主神经反射和心脏交感神经的异常活动恢复正常<sup>[23]</sup>。

运动训练还可诱导表观遗传修饰的改变。研究表明,运动训练会增强组蛋白赖氨酸甲基转移酶(SET and MYND domain containing 1, Smyd1)的表达,通过在培养的大鼠心肌细胞系中,利用中度氧化应激和 AMPK 活化实验,模拟运动对活性氧和 Smyd1 水平的影响,研究者发现活性氧诱导的 Smyd1 的中度上调是调节心肌梗死后心脏功能重构的重要机制之一<sup>[24]</sup>。

此外,运动对心肌梗死发生后的时程干预也一直被广泛关注。适度的运动训练是心脏康复的重要部分,不论是心肌梗死前和梗塞后的运动训练,对心脏都具有良性的重构效应,能够一定程度上改善患者的预后<sup>[25]</sup>。有研究显示,在大鼠心肌梗死手术后一天接受早期中等强度运动训练,心肌梗死区域的修复和心室重构可以显著改善,具体表现为心脏功能改善、梗死面积减小、心肌细胞凋亡减少、心肌纤维化和心肌细胞病理性肥大效应缓解、心脏血管新生增加等<sup>[26]</sup>。

## 2.4 运动保护心肌缺血再灌注损伤

心肌梗死是由严重持续的心肌缺血引起的不可逆损伤,及时恢复血流再通是临床上治疗心肌梗死的主要手段。再灌注治疗在一定程度上降低了由于心肌梗死造成的急性期死亡,但是其本身所造成的心肌损害和对心室重构的不良促进作用也严重影响了心肌梗死患者的预后。

运动训练能够通过上调 miR-222 和 miR-17-3p 保护心肌缺血再灌注损伤所致的心脏病理性重构。研究表明,滚轮训练和游泳训练均能增加 miR-222 的表达,上调 miR-222 能够诱导新生大鼠心肌细胞发生生理性肥大、促进增殖相关标志基因的表达以及抵抗血清剥夺或血清剥夺/阿霉素双重诱导所致的心肌细胞凋亡<sup>[8]</sup>。在动物水平,心肌特异性过表达 miR-222 能够抵抗心肌缺血再灌注损伤所致的心



功能异常<sup>[8]</sup>。运动训练还可以诱导 miR-17-3p 的表达,在细胞水平过表达 miR-17-3p 同样具有促进心肌细胞肥大、增殖和抵抗凋亡的效应。在小鼠中过表达 miR-17-3p 后行心肌缺血再灌注损伤手术,心功能和心脏纤维化显著改善<sup>[9]</sup>。此外,研究表明,运动训练能够诱导 CITED4 的表达,在心脏中特异性过表达 CITED4 能够促进心肌缺血再灌注损伤后心脏功能的恢复<sup>[7]</sup>。运动训练可以增加心肌细胞长链非编码 RNA CPhar 的表达,显著改善心肌缺血再灌注损伤所致的心功能下降、心脏纤维化和心室重构<sup>[27]</sup>。

运动可以通过调控线粒体通路,拮抗心肌缺血再灌注损伤,产生心脏保护作用<sup>[28]</sup>。运动可以调节线粒体的融合和裂变,改善线粒体动力学,从而介导对心肌缺血再灌注损伤的保护效应<sup>[28]</sup>。此外,高强度间歇训练能够靶向细胞坏死途径与 RIP1-RIP3-MLKL 轴,进而抑制心肌缺血再灌注损伤后心脏的不良重构<sup>[29]</sup>。

### 2.5 运动保护心脏衰老

衰老会增加罹患心脏疾病的风险,降低器官功能。游泳运动可以改善小鼠心脏结构,并提高衰老小鼠心脏的抗氧化防御能力<sup>[30]</sup>。同时,游泳运动还可通过增加 cGMP-PKG 信号,抑制氧化应激和内质网应激,从而改善衰老诱发的心脏功能障碍<sup>[31]</sup>。

射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是老年人最常见的心力衰竭类型,尽管其病理基础尚不完全清楚,但是 HFpEF 典型表现是受中枢神经系统、呼吸系统、外周血管和骨骼肌异常等导致的运动不耐受<sup>[32]</sup>。运动训练可以调节骨骼肌慢性炎症,显著降低骨骼肌中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、iNOS 和 IL-1 $\beta$ ,改善外周血流,减少交感活化,抑制炎症<sup>[33]</sup>。骨骼肌病是限制心力衰竭患者运动能力的主要因素,运动训练可以通过增强线粒体密度和抗氧化能力以及减少运动中发生的早期磷酸肌酸消耗和早期过度酸化改善骨骼肌萎缩<sup>[34]</sup>。研究发现,24~30 个月的 C57BL/6 雄性小鼠表现出 HFpEF 的特征,包括左心室射血分数保留、亚临床左心室收缩功能障碍、舒张功能障碍、运动不耐受、病理性心肌肥厚等,然而运动训练可以逆转多种与衰老相关的信号通路,增加毛细血管密度,显著提高衰老小鼠的运动能力、改善小鼠心脏舒张和收缩功能<sup>[35]</sup>。长期运动训练会改善 D-半乳糖诱导的衰老大鼠心脏中 IGF1R 的水平,抑制心肌凋亡<sup>[36]</sup>。

## 3 总结与展望

运动作为一种有益的非药物治疗手段已被广泛认可和接受,在临床实践中发现其可改善心脏舒张和收缩功能障碍的指标,而中等强度的运动训练已成为大多数心血管疾病患者护理标准的一部分<sup>[37-38]</sup>。有研究提出,高强度间歇训练也可以安全地进行,并改善患者的心功能和生活质量<sup>[38]</sup>。值得注意的是,运动与心脏疾病的关系以及调控机制仍有许多空白,运动对于心脏的保护效应及其机制,以及如何将这些机制探索的发现转化为具有指导意义的治疗方案都是有待深入研究和探讨的问题。

### [参考文献]

- [1] 任 斌,刘达瑾,孔永梅,等. 心脏运动康复对 PCI 术后冠心病患者心肺功能及生活质量的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(9): 779-782.
- [2] GIELEN S, LAUGHLIN M H, O'CONNER C A. Exercise training in patients with heart disease: review of beneficial effects and clinical recommendations[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 57(4): 347-355.
- [3] ADAMS V, REICH B, UHLEMANN M, et al. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 313(1): H72-H88.
- [4] BERNARDO B C, OOI J, WEEKS K L, et al. Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: current knowledge and emerging concepts[J]. Physiol Rev, 2018, 98(1): 419-475.
- [5] BOSTRÖM P, MANN N, WU J, et al. C/EBP $\beta$  controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling[J]. Cell, 2010, 143(7): 1072-1083.
- [6] LERCHENMÜLLER C, RABOLLI C P, YERI A, et al. CITED4 protects against adverse remodeling in response to physiological and pathological stress[J]. Circ Res, 2020, 127(5): 631-646.
- [7] BEZZERIDES V J, PLATT C, LERCHENMÜLLER C, et al. CITED4 induces physiologic hypertrophy and promotes functional recovery after ischemic injury[J]. JCI Insight, 2016, 1(9): e85904.
- [8] LIU X, XIAO J, ZHU H, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling[J]. Cell Metab, 2015, 21(4): 584-595.
- [9] SHI J, BEI Y, KONG X, et al. miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Theranostics, 2017, 7(3): 664-676.
- [10] RABINOVICH-NIKITIN I, KIRSHENBAUM L A. Exercise-induced myonectin protects against ischemia-reperfusion injury[J]. Circ Res, 2018, 123(12): 1264-1266.
- [11] OTAKA N, SHIBATA R, OHASHI K, et al. Myonectin is an exercise-induced myokine that protects the heart from ischemia-reperfusion injury[J]. Circ Res, 2018, 123(12): 1326-1338.

- [12] PEAKE J M, NEUBAUER O, WALSH N P, et al. Recovery of the immune system after exercise[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2017, 122(5): 1077-1087.
- [13] TURNER J E, SPIELMANN G, WADLEY A J, et al. Exercise-induced B cell mobilisation: preliminary evidence for an influx of immature cells into the bloodstream[J]. *Physiol Behav*, 2016, 164(Pt A): 376-382.
- [14] FRODERMANN V, ROHDE D, COURTIES G, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells[J]. *Nat Med*, 2019, 25(11): 1761-1771.
- [15] HOU Z, QIN X, HU Y, et al. Longterm exercise-derived exosomal miR-342-5p[J]. *Circ Res*, 2019, 124(9): 1386-1400.
- [16] MA Z, QI J, GAO L, et al. Role of exercise on alleviating pressure overload-induced left ventricular dysfunction and remodeling via AMPK-Dependent autophagy activation[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(5): 1022-1033.
- [17] TIAN X, ZHOU N, YUAN J, et al. Heat shock transcription factor 1 regulates exercise-induced myocardial angiogenesis after pressure overload via HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3): 2178-2188.
- [18] MCALOON C J, BOYLAN L M, HAMBORG T, et al. The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: an analysis of the world health organisation global health estimates data[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 224: 256-264.
- [19] 吴学平, 李志宏, 王新艳, 等. 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 899-904.
- [20] RODRIGUES B, LIRA F S, CONSOLIM-COLOMBO F M, et al. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction[J]. *Mediators Inflamm*, 2014; 702473.
- [21] MELO S S, FERNANDES T, BARAÚNA V G, et al. Expression of microRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2014, 33(3): 657-669.
- [22] RODRIGUES F, FERIANI D J, BARBOZA C A, et al. Cardioprotection afforded by exercise training prior to myocardial infarction is associated with autonomic function improvement[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 84.
- [23] CHEN T, CAI M X, LI Y Y, et al. Aerobic exercise inhibits sympathetic nerve sprouting and restores  $\beta$ -adrenergic receptor balance in rats with myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97810.
- [24] LIANG Q, CAI M, ZHANG J, et al. Role of muscle-specific histone methyltransferase (Smyd1) in exercise-induced cardioprotection against pathological remodeling after myocardial infarction[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7010.
- [25] PEIXOTO T C, BEGOT I, BOLZAN D W, et al. Early exercise-based rehabilitation improves health-related quality of life and functional capacity after acute myocardial infarction; a randomized controlled trial[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(3): 308-313.
- [26] LIAO Z, LI D, CHEN Y, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12): 8328-8342.
- [27] GAO R, WANG L, BEI Y, et al. Long noncoding RNA cardiac physiological hypertrophy-associated regulator induces cardiac physiological hypertrophy and promotes functional recovery after myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2021, 144(4): 303-317.
- [28] GHahremani R, DAMIRCHI A, SALEHI I, et al. Mitochondrial dynamics as an underlying mechanism involved in aerobic exercise training-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury[J]. *Life Sci*, 2018, 213: 102-108.
- [29] GHARDASHI A A, GAEINI A, RAKHSHAN K, et al. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Commun Signal*, 2019, 13(2): 255-267.
- [30] OZTURK N, OLGAR Y, ER H, et al. Swimming exercise reverses aging-related contractile abnormalities of female heart by improving structural alterations[J]. *Cardiol J*, 2017, 24(1): 85-93.
- [31] CHANG P, ZHANG X, ZHANG M, et al. Swimming exercise inhibits myocardial ER stress in the hearts of aged mice by enhancing cGMP-PKG signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(2): 549-556.
- [32] KITZMAN D W, NICKLAS B, KRAUS W E, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(9): H1364-H1370.
- [33] PEDERSEN B K. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 107(4): 1006-1014.
- [34] MIDDLEKAUFF H R. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(4): 537-546.
- [35] ROH J D, HOUSTIS N, YU A, et al. Exercise training reverses cardiac aging phenotypes associated with heart failure with preserved ejection fraction in male mice[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(6): e13159.
- [36] LAY I S, KUO W W, SHIBU M A, et al. Exercise training restores IGFIR survival signaling in d-galactose induced-aging rats to suppress cardiac apoptosis[J]. *J Adv Res*, 2021, 28: 35-41.
- [37] ALONSO W W, KUPZYK K A, NORMAN J F, et al. The heart camp exercise intervention improves exercise adherence, physical function, and patient-reported outcomes in adults with preserved ejection fraction heart failure[J]. *J Card Fail*, 2021, S1071-9164(21)00363-8.
- [38] CHAVELES I, PAPAACHOU O, MA S R, et al. Effects of exercise training on diastolic and systolic dysfunction in patients with chronic heart failure[J]. *World J Cardiol*, 2021, 13(9): 514-525.

(此文编辑 秦旭平)