

本文引用: 房文倩, 肖俊杰. 运动锻炼对心血管和代谢性疾病影响的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 277-286. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.04.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-04-0277-10

· 专家论坛 ·

运动锻炼对心血管和代谢性疾病影响的研究进展

房文倩^{1,2}, 肖俊杰^{1,2}

(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运动锻炼与心血管健康实验室, 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心脏再生与衰老实验室, 上海市 200444)

[专家简介] 肖俊杰, 教授, 博士研究生导师, 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。代表性论文发表在 *Circ*、*Nat Commun*、*Cell Metab* 等杂志。担任 *J Cardiovasc Transl Res* 等 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项目、国家自然科学基金杰出青年基金项目、国家自然科学基金重点国际合作项目等。主要研究领域: 运动锻炼防治心力衰竭的分子机制。

[摘要] 心血管和代谢性疾病在全球的患病率日益增加, 其引起的社会和经济负担日渐加重, 是人类重大的公共卫生问题。近年来, 大量证据表明, 适当的运动锻炼能够预防和治疗心血管和代谢性疾病。本文对运动锻炼在病理性心肌肥厚、心肌梗死、心肌病、心力衰竭和动脉粥样硬化等心血管疾病以及肥胖、糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病中调控的分子机制和治疗价值进行综述, 以期为进一步基于运动锻炼开展防治心血管和代谢性疾病的研究提供证据与思路。

[关键词] 运动锻炼; 心血管疾病; 代谢性疾病; 预防; 治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



Research progress on the effects of exercise training on cardiovascular and metabolic diseases

FANG Wenqian^{1,2}, XIAO Junjie^{1,2}

(1. Nantong Hospital Affiliated to Shanghai University & Sixth People's Hospital of Nantong & Exercise Training and Cardiovascular Health Laboratory, Shanghai University Institute of Geriatrics, Nantong, Jiangsu 226011, China; 2. Shanghai University & Shanghai Engineering Research Center of Organ Repair & Cardiac Regeneration and Ageing Laboratory, Institute of Cardiovascular Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

[ABSTRACT] The prevalence of cardiovascular and metabolic diseases is increasing all over the world, and the social and economic burden caused by it is increasing. It has become a major public health problem for mankind. In recent years, a large amount of evidence shows that proper exercise training can prevent and treat cardiovascular and metabolic diseases. This paper reviews the molecular mechanism and therapeutic value of exercise training in cardiovascular diseases such as pathological myocardial hypertrophy, myocardial infarction, cardiomyopathy, heart failure and atherosclerosis, and metabolic diseases such as obesity, diabetes and fatty liver, in order to provide evidence and ideas for further research on prevention and treatment of cardiovascular and metabolic diseases based on exercise training.

[KEY WORDS] exercise training; cardiovascular disease; metabolic disease; prevention; treatment

[收稿日期] 2021-11-24

[修回日期] 2022-03-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82000371); 国家重点研发计划-政府间国际科技创新合作重点专项项目(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项目(20DZ2255400)

[作者简介] 房文倩, 博士研究生, 博士后, 研究方向为基因或免疫细胞调控心血管疾病的发生和发展, E-mail: wfang1002@gmail.com。通信作者肖俊杰, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为运动锻炼保护心脏的分子机制, E-mail: junjiexiao@shu.edu.cn。

心血管和代谢性疾病是全球人类死亡的主要原因,严重危害着人类健康。我国心血管病患率处于持续上升阶段,据《中国心血管健康与疾病报告 2020》,我国心血管疾病患者人数已达 3.3 亿人。心血管和代谢性疾病所引起的社会和经济负担日渐加重,已成为重大的公共卫生问题,防治心血管和代谢性疾病刻不容缓。除了药物治疗之外,适当的运动锻炼也可以有效地预防和治疗心血管和代谢性疾病。本文总结了运动对于心血管和代谢性疾病影响的研究,其中包括心肌肥厚、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、心肌病、心力衰竭(heart failure, HF)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、肥胖、糖尿病和脂肪肝,以期对运动锻炼治疗或预防疾病的效果进行总结,为进一步开展运动锻炼防治疾病的研究提供参考。

1 运动锻炼与生理性心肌肥厚

心肌肥厚是一种心肌细胞为适应多种外界刺激因素下血循环的正常供应而产生的缓慢但有效的代偿性细胞肥大反应,分为生理性心肌肥厚和病理性心肌肥厚。

生理性心肌肥厚是在长期适当的运动锻炼作为一种慢性的负荷刺激因子作用下产生,不会引起心脏的纤维化以及心肌细胞的凋亡,心脏保持正常的生理结构,是心脏的一种良性适应性改变,有助于提高心功能。研究发现 14 周的自主跑轮运动可以使大鼠心肌细胞的体积增加 20%^[1]。运动锻炼诱导的生理性心肌肥厚伴随着心肌细胞数目的增加,表明运动锻炼在一定程度上可以增强心肌细胞有限的增殖能力^[2]。运动锻炼诱导的生理性心肌肥厚的调控机制主要包括以下几个方面(图 1)。

(1) 胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号通路(IGF-1/PI3K/Akt 信号通路): IGF-1 广泛参与调节心脏中各类生物学进程,包括细胞生长、增殖、分化、凋亡、收缩性和新陈代谢。运动员血清中 IGF-1 高表达^[3], 心肌细胞特异性敲除胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF1R)导致游泳运动诱导的小鼠心肌肥厚反应减弱^[4], 而 PI3K (p110) 位点突变可以消除 IGF1R 过表达诱导的心肌肥厚^[5]。另外的研究则发现, PI3K 下游的靶蛋白 Akt1 的持续高表达则会促进小鼠心脏显著肥大, 相反, Akt1 基因敲除使得

游泳运动诱导小鼠的心肌肥厚反应减弱^[6]。此外, 雷帕霉素通过抑制 Akt 下游分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)阻断黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)过表达诱导的心肌肥厚^[7]。

(2) CCAAT 增强子结合蛋白 β (CCAAT enhancer binding protein β , C/EBP β)/Cbp/p300 结合转化激活因子 4 (Cbp/p300 interacting transactivator with Glu/Asp rich carboxy-terminal domain 4, CITED4): C/EBP β 是一个负向调控细胞增殖的转录因子。研究发现 C/EBP β 在游泳运动诱导的小鼠生理性心肌肥厚模型中显著下调, 体内和体外实验一致表明 C/EBP β 的敲除可以通过增加 CITED4 的表达促进心肌细胞的增殖以及心肌肥厚相关基因 Gata4、Tbx5 和 Nkx2.5 的表达^[2]。此外, 研究者进一步在动物中发现敲除 C/EBP β 可以通过抑制 p65 NF- κ B 从而抵抗压力负荷诱导的 HF^[8]。

(3) 糖蛋白 130 (GP130)/Janus 激酶(Janus kinases, JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路(GP130/JAK/STAT 信号通路): 心肌细胞特异性过表达 STAT3 可以促进生理性心肌肥厚, 并对阿霉素诱导的心肌损伤具有显著保护作用^[9], 在心肌肥厚过程中, 白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 家族的细胞因子如心脏营养素 1 (cardiotrophin-1, CT-1) 可以通过 GP130 引起 JAK 磷酸化, 进而激活 STAT3^[9]。此外, 研究发现心肌细胞中过表达 GP130/JAK/STAT 信号通路负调控因子细胞因子信号传递抑制物 1 (suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) 可促进压力超负荷引起的代偿性心肌肥厚向 HF 的转化^[10]。

(4) 细胞自噬: 在跑步机运动锻炼 5 周的小鼠心肌肥厚模型中, 敲除 HSP70 羧基末端相互作用蛋白(carboxyl terminus of HSP70-interacting protein, CHIP)后可以激活 Akt/糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 信号通路(Akt/GSK3 β 信号通路), 从而促进心肌肥厚, 并伴随自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3 II (microtubule-associated protein light chain 3 II, LC3 II)、自噬相关蛋白 5 (autophagy related 5, Atg5)、自噬相关蛋白 7 (autophagy related 7, Atg7) 和 Bcl-2 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 interacting protein 3, Bnip3) 表达的上调^[11], 提示细胞自噬与生理性心肌肥厚有一定的相关性。

(5) 非编码 RNA: 一方面是微小 RNA (microRNA, miRNA), 本实验室早前研究发现 miR-17-3p 和 miR-222

在游泳运动诱导的生理性心肌肥厚小鼠心脏中均显著升高^[12-13],miR-17-3p 通过靶向直接抑制组织金属蛋白酶抑制物 3 (tissue metalloproteinase inhibitory factor-3,TIMP-3)或间接抑制 10 号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10,PTEN),激活下游 Akt 信号通路,进而促进心肌细胞的增殖与肥大^[13];而 miR-222 通过靶向抑制 p27 和同源域相互作用蛋白激酶 1 (homeodomain interacting protein kinase 1,HIPK1)表达促进心肌细胞的增殖,靶向抑制含同源框 1 (homeobox containing 1,HMBX1)促进心肌细胞肥大^[12];进一步研究发现,miR-17-3p 和 miR-222 的过表达均可有效保护心脏缺血再灌注所导致的 HF。提示运动锻炼可以通过调控 miRNA 的表达介导心脏发生生理性心肌肥厚,从而有效抵抗心肌损伤的发生。另一方面是长链非编码 RNA (long non-coding RNA,lncRNA),本实验室最新研究发现 lncRNA CPhar 通过与 DEAD 盒解旋酶 17 (DEAD-box helicase 17,DDX17)结合,阻止 C/EBP β 对转录激活因子 7 (activating transcription factor 7,ATF7)表达的上调作用,从而正向调节生理性心肌肥厚,抵抗缺血再灌注造成的心肌损伤^[14]。此外,研究发现 lncRNA Mhrt779 通过调节 Brg1/Hdac2/p-Akt/p-GSK3 β 信号通路促进运动介导的抑制心肌肥厚的作用^[15]。lncExACT1 通过 Dachous 钙黏蛋白相关 2 蛋白 (dachous cadherin-related 2,DCHS2)调节 miR-222、钙调神经磷酸酶和 Hippo/Yap1 信号通路参与生理性心肌肥厚的调节^[16]。

研究发现中强度和高强度运动锻炼都可以造成大鼠的心肌肥厚;只有中强度运动锻炼组中 Akt/mTOR/p70^{S6K} 信号通路被显著激活,而高强度运动锻炼组中并没有。长期高强度运动锻炼可诱发心肌肥大,伴有心肌损伤,有发生病变的风险^[17]。因此,并不是所有类型的运动都可以促进生理性心肌肥厚,维持合适的运动锻炼强度至关重要。

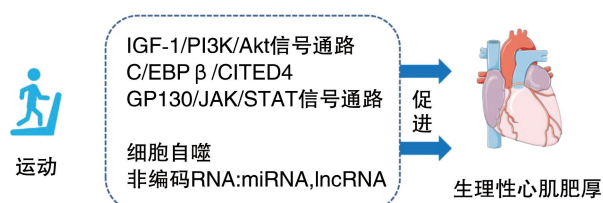


图 1. 运动锻炼促进生理性心肌肥厚

Figure 1. Exercise training promotes physiological myocardial hypertrophy

2 运动锻炼与病理性心肌肥厚

不同于生理性心肌肥厚,病理性心肌肥厚是心肌细胞对病理状况下压力或容量超负荷,以及多种生长因子或激素的过度刺激下所产生的结构和功能的改变,伴随有心肌细胞凋亡与心脏的纤维化,长期应激最终会导致心功能降低,引发 HF、心律失常和猝死。运动锻炼可以显著促进生理肥厚以提高心功能,但对于病理性心肌肥大来说,运动锻炼是一把双刃剑,正确的运动锻炼可以使心脏代谢正常化,而高强度的运动锻炼则会加剧病理性心肌肥厚的发生。

在大鼠中,组学和超声心动图数据显示 4 周中等强度的运动锻炼可以显著改善主动脉缩窄术 (transverse aortic constriction,TAC) 诱导的病理性心肌肥厚^[18],同时研究者通过小 RNA 深度测序发现运动锻炼显著改变了心脏中 32 个 miRNA 的表达,基因功能和信号通路分析结果显示这些 miRNA 可能通过调节钙离子和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase,MAPK) 信号通路参与调节病理性心肌肥厚^[18]。其他研究发现,跑步机运动锻炼 13 周改善了异丙肾上腺素诱导的大鼠病理性心肌肥厚,主要表现为心脏与体质量比重降低,心功能改善,胶原含量降低以及心肌细胞凋亡减少^[19],也有研究表明这一保护作用是通过胰舒血管素-激肽和血管生成途径介导的^[20]。其他机制方面,研究报告中等强度跑步机运动锻炼可以通过阻止核因子 κ B (nuclear factor- κ B,NF- κ B) 抑制蛋白的降解以及阻断 NF- κ B 信号通路,从而显著改善 TAC 诱导的病理性心肌肥厚^[21]。此外,L-NAME (N-硝基-L-精氨酸甲酯,一种非选择性一氧化氮合酶抑制剂)能够显著抑制运动锻炼对于异丙肾上腺素诱导母鼠病理性心肌肥厚的保护作用^[22]。最新研究发现,运动衍生的外泌体包裹的含有卷曲结构域的蛋白 80 (coiled-coil domain-containing protein 80,CCDC80) 羧基端作为心脏保护分子,通过抑制 STAT3 磷酸化可改善血管紧张素 II 诱导的心脏病理肥大^[23]。然而,有研究发现 8 周的跑步机适度运动锻炼 (46.7×10^{-2} m/s, 60 min) 可激活大鼠心脏组织中 Akt/mTOR/p70^{S6K} 信号转导通路,而高强度运动锻炼 (63.3×10^{-2} m/s, 60 min) 则不能^[17]。3 种不同的过度运动锻炼方式 (8 周的上坡、下坡、平地跑步机) 均显著促进了小鼠心脏纤维化,加剧了病理性心肌肥厚的发生^[24]。这些结果说明需要更多的研究来确定具体的适度的运动锻炼方案以改善病理性心肌

肥厚(图2)。

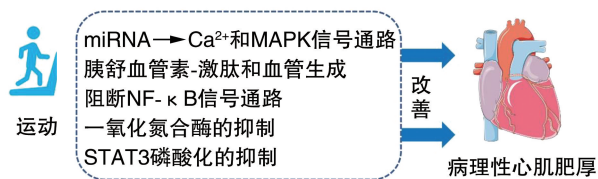


图2. 运动锻炼对病理性心肌肥厚的作用

Figure 2. Effect of exercise training on pathological myocardial hypertrophy

3 运动锻炼与心肌梗死

MI 是由于血栓阻塞冠状动脉血流,周围心肌区缺乏供氧,从而导致心脏组织坏死,是世界范围内的心血管疾病死亡的主要原因。久坐容易导致心血管疾病的发生,特别是冠心病,久坐也是 MI 的危险因素之一。越来越多的证据证实,运动锻炼作为辅助疗法可以预防 MI 未来并发症,增加 MI 患者的寿命和生活质量。

为了探究运动锻炼对于 MI 的影响,研究者通过在笼内安装滚轮,使得小鼠在 MI 术前 6 周与术后 4 周均可进行自主运动锻炼,结果显示运动锻炼虽然没有改善 MI 造成的心肌肥厚,但是组织学和磁共振成像分析显示运动锻炼使得 MI 小鼠左心室胶原含量、瘢痕生成、基质金属蛋白酶活性及促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 的表达均有所降低^[25]。此外,有研究报道,术前 12 周低至中度有氧运动(50 min/天,每周 5 天)使得异丙肾上腺素诱导的 MI 小鼠梗死面积减小,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成降低,并逆转了 MI 导致的抗氧化酶如超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的降低^[26]。除了运动对于 MI 的预防作用,其他研究者还研究了运动锻炼对于 MI 预后的影响,发现 MI 后第 1 天接受运动锻炼治疗,动物死亡率会有所升高^[25]。因此,对于啮齿类动物,往往是 MI 术后 1 周后开始运动锻炼。早期发现 8 周的自主滚轮运动虽然没有明显抑制 MI 造成的心室重构,但是在电刺激下运动小鼠的心脏更容易恢复,且运动锻炼的小鼠心脏的钙瞬态也有所增加^[27]。

术前和术后的运动锻炼均降低了 MI 诱导的心室重构。研究显示术前 8 周的中等强度运动锻炼(5 天/周)降低了大鼠心脏的胶原含量,并改善了心功能^[28]。术后 8 周和 10 周的中等强度运动锻炼降

低了心肌梗死区域的胶原含量^[29-30]。在机制方面,有研究报道 3 个月中等强度有氧运动使得 MI 大鼠左心室 TNF- α 蛋白含量以及 TNF- α /IL-10 比值均有所降低^[31];而通过 miRNA 分析显示游泳运动增加了 MI 大鼠心脏边缘区和远端区 miR-29a、miR-29b 和 miR-29c 的表达,这些结果与游泳导致胶原蛋白表达和含量降低有关^[32]。关于运动锻炼对 MI 面积的影响,结果可能与运动锻炼方式相关,超声心动图和组织学数据显示跑步机和阻力运动锻炼能够显著减少 MI 面积^[33-34];然而,在游泳运动后并没有观察到这种现象^[32]。

通过以上研究,可以得出结论:不论是术前,还是术后,运动锻炼均可以通过改善心肌细胞增殖、血管生成和减少心肌细胞的凋亡促进心室重构,从而使得 MI 小鼠受益(图3)。

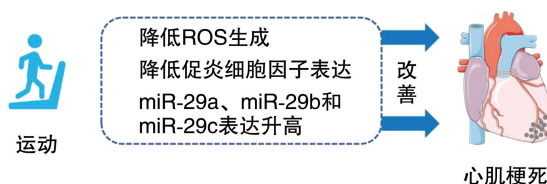


图3. 运动锻炼对心肌梗死的作用

Figure 3. Effect of exercise training on myocardial infarction

4 运动锻炼与心肌病

心肌病是指由不同病因引起的心脏机械和电活动异常的异质性心肌疾病,通常分为原发性心肌病和继发性心肌病。根据心脏结构和功能的主要临床特征,原发性心肌病主要分为肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)和致心律失常型右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)。继发性心肌病则指心肌病是全身性疾病的一部分。

HCM 主要特征为左心室壁增厚但无扩张,且射血分数保留或增加,临床表现以室间隔不对称性增厚为主,左心室流出道梗阻,伴有二尖瓣异常的左心房肿大。在细胞水平, HCM 表现为细胞肥大、心肌细胞代谢紊乱以及局灶性或间质纤维化。动物研究发现自愿滚轮运动锻炼通过调节 GSK-3 β 和环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化可以预防或逆转肌球蛋白重链突变引发的 HCM 小鼠的心脏纤维化、

心肌细胞凋亡和肥大标记基因的表达^[35]。HCM 是年轻运动员猝死最常见的因素之一,因此,美国心脏病学会基金会/美国心脏协会 (ACCF/AHA) 临床指南建议 HCM 患者不要参加高强度运动锻炼;然而,相比 HCM 非运动员,HCM 运动员的左心室舒张功能较为良好,且剧烈运动与 HCM 患者心律失常的发生无关^[36]。另有研究表明,16 周的中等强度锻炼可以有效升高 HCM 患者的最大摄氧量 (maximal oxygen consumption, $VO_{2\max}$)^[37]。从 HCM 患者的运动锻炼研究获得的现有证据表明,短期运动锻炼干预在这一人群中是安全的,同时需要进一步的研究来确定最佳的运动锻炼方案。此外,HCM 患者在早期就开始定期运动锻炼可能会带来良好的生理适应,并可能防止左心室增厚和纤维化的发展。

DCM 的主要特征是左心室增大和收缩性能下降。动物研究表明 4 周的自主滚笼运动锻炼通过促进线粒体生物发生和/或代谢显著改善了 DCM 小鼠的心功能、心脏纤维化^[38];另外的研究报道,游泳运动通过 IGF-1/PI3K (p110) 信号通路增加了雄性和雌性 DCM 小鼠的存活率,降低了病理性肥大标记基因的表达^[39]。个体研究表明,运动锻炼可以改善 DCM 患者心脏中胰岛素刺激的心肌葡萄糖摄取^[40]。

ARVC 是一组主要由心源性猝死和右心室衰竭引起的室性心律失常相关的心肌病,主要由桥粒复合体蛋白的遗传突变引起。ARVC 是运动引起心源性猝死的重要原因之一,研究表明运动锻炼可以加速 ARVC 疾病的发展^[41],而且,即使没有相关基因的异常,过度的耐力运动锻炼也可能导致 ARVC 的发生^[42]。因此,对于 ARVC 患者,应该避免耐力运动锻炼,适度的静态力量训练可能较为合理。

继发性心肌病中最常见的是糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM), DCM 独立于高血压或冠状动脉疾病,是由多种信号通路介导一系列系统性变化引发心脏功能和结构发生紊乱的一类疾病,患病率随着糖尿病的增加而增加^[43]。其最初特征是心肌纤维化、功能失调性重构和相关的舒张功能障碍,随后是收缩功能障碍,最后是 HF。目前的研究表明,运动锻炼可以通过改善或增加心肌代谢、线粒体的功能、心肌细胞抗氧化能力和 Ca^{2+} 的调节,抑制非氧化性葡萄糖通路、心肌脂毒性及活性氧的生成,对 DCM 有着显著的保护作用,是 DCM 重

要的非药物治疗策略^[43] (图 4)。

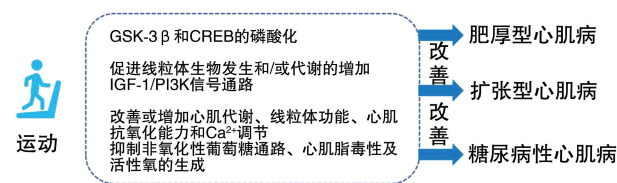


图 4. 运动锻炼对心肌病的作用

Figure 4. Effect of exercise training on cardiomyopathy

5 运动锻炼与心力衰竭

HF 是由心脏收缩或舒张功能受损引起的心脏循环障碍症候群,是许多心血管疾病的共同终点,包括冠状动脉疾病、瓣膜疾病、高血压,也是老年人死亡的主要原因之一。依据左心室射血分数是否发生变化,HF 分为射血分数保留 HF (HF with preserved ejection fraction, HFpEF) 和射血分数降低 HF (HF with reduced ejection fraction, HFrEF)。研究表明运动锻炼是一种保护 HF 的策略。

研究者探索了运动锻炼对于年龄小于 65 岁的 HFrEF 患者血流动力学的影响,发现运动诱导的 $VO_{2\max}$ 的增加有利于心脏适应、外周血管改变 (动脉导管内皮功能改善,全身和腿部血管阻力降低) 和骨骼肌适应 (氧化型肌纤维比例增加,氧化酶活性升高和肌肉萎缩减少),从而导致肌肉血流量增加以及对氧气摄取的增加^[44-46]。对于年龄大于 65 岁的 HF 患者,研究发现 4 周单车运动锻炼显著改善了平均年龄为 (72±5) 岁的 HFrEF 患者的左心室收缩和舒张功能^[47]。

运动锻炼对 HF 的改善作用可能与运动锻炼强度有关。高强度间歇运动锻炼对平均年龄 75 岁的 HFrEF 男性患者肱动脉内皮功能、股外侧肌线粒体功能和 $VO_{2\max}$ 的改善作用均优于中等强度的持续运动锻炼^[48]。然而, Ellingsen 等^[49] 研究发现高强度间歇运动锻炼和中等强度连续运动锻炼对 HFrEF 患者 $VO_{2\max}$ 和左心室重构的改善效果是相似的。由此看来,当前对于 HF 患者有氧训练最佳的强度还没有准确的定义。对于老年人来说,本身达到建议的运动锻炼目标往往很难,对于老年 HF 患者则更难。因此,还需要更多的研究来确定最佳的运动锻炼强度,探究运动锻炼改善 HF 的潜在机制以及提高运动锻炼坚持性的干预措施 (图 5)。

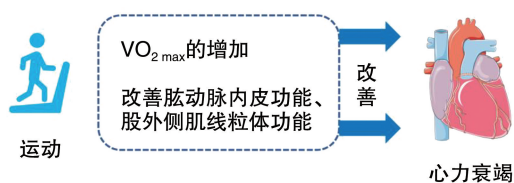


图 5. 运动锻炼对心力衰竭的作用

Figure 5. Effect of exercise training on heart failure

6 运动锻炼与动脉粥样硬化

As 是一种慢性、进行性的动脉疾病。该疾病是氧化应激、炎症、巨噬细胞功能障碍、内皮损伤、脂质沉积和遗传易感性相互作用的结果^[50-51]。As 疾病的危险因素包括吸烟、糖尿病、高血压、高脂血症和体育活动缺乏。内皮功能异常的情况下,血浆低密度脂蛋白的进入与清除的平衡被打破,其在血管的亚内皮空间不断积累。随着时间的推移,低密度脂蛋白的积累会在动脉壁内形成斑块,导致管腔狭窄,从而减少了对末端器官的血液供应。在某些情况下,斑块的破裂可导致血栓形成,严重阻碍血流。有证据表明,运动锻炼能够逆转这种病理变化^[52]。

研究表明,体力活动不足可导致内脏脂肪的积累,从而导致氧化应激和炎症级联反应的激活,最终促进 As 的发生^[53]。最新研究表明,有氧运动能够通过促进抗氧化蛋白 Sestrin 1 的表达抑制 As 过程中的炎症反应^[54]。运动可以通过上调血清 β -羟丁酸水平改善 As^[55]。规律的运动锻炼通过调节动脉壁重塑、斑块大小、巨噬细胞功能和炎症反应发挥对 As 的抑制作用^[56](图 6)。

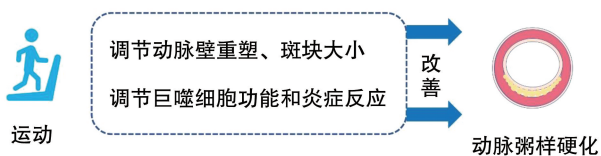


图 6. 运动锻炼对动脉粥样硬化的作用

Figure 6. Effect of exercise training on atherosclerosis

7 运动锻炼与肥胖

随着我国快速的经济发展和人口老龄化,代谢性疾病的患病率逐年增加。最常见的代谢性疾病包括肥胖、糖尿病和脂肪肝。它们都有其独特的特点,但也存在相互关联。尽管许多策略已经被用于治疗这些代谢性疾病,治愈这些疾病仍然是一个挑战。近年来,运动锻炼对这些疾病的干预治疗成为

研究热点。

肥胖是由于能量摄入和能量消耗之间的长期不平衡所致组织中脂肪过度堆积而引起的疾病。《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》结果显示,我国成年居民超重或肥胖超过 50%,6~17 岁的儿童青少年接近 20%,6 岁以下的儿童达到 10%。肥胖与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、心血管疾病和癌症均密切相关。大量研究表明,运动锻炼通过减轻体质量、改善新陈代谢以及降低其他相关疾病的风险,从而可以预防和治疗肥胖。

根据美国运动医学学院的相关科学声明^[57],不限制饮食的条件下,坚持大约 150 min/周的中等强度运动,体质量可能会减轻约 2~3 kg,但这远远没有达到临床显著减轻的标准($\geq 5\%$),而达到这一效果则需要每周坚持 225~420 min 的中等强度运动^[58]。研究发现,22 周的有氧运动、阻力运动以及联合训练均能有效降低肥胖青少年的全身脂肪和腰围,而且相比之下,联合训练效果更佳^[59]。对于成年人,有氧运动和力量锻炼被证明是治疗肥胖的重要途径^[60]。机制研究表明,适度的有氧运动可以通过改善线粒体功能、抑制炎症信号通路的激活来减轻肥胖诱导的胰岛素抵抗^[61]。

8 运动锻炼与糖尿病

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病,分为 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、T2DM 以及妊娠糖尿病。T1DM 也称为胰岛素依赖型糖尿病,是由于胰岛素分泌不足引起;T2DM 则是胰岛素非依赖型糖尿病,由于机体对胰岛素不敏感,即胰岛素抵抗造成;妊娠糖尿病是由于妊娠期胰岛素需求相应增加等原因所致。2020 年最新中国糖尿病流行病学数据显示,中国大陆糖尿病患者总数估计为 1.298 亿,4 次全国流行病学调查显示糖尿病患病率目前仍保持增长趋势。研究表明,运动锻炼可以改善葡萄糖代谢和胰岛素敏感性,对于糖尿病有着潜在的治疗作用。

有规律的运动锻炼可以在多个方面提高 T1DM 患者糖尿病管理,如提高胰岛素敏感性、控制体质量和血脂、降低全身炎症,最重要的是,提高心肺功能以及预防心血管疾病的发生。因此,运动锻炼被稳定地纳入 T1DM 的治疗策略中^[62]。有氧运动和阻力运动都已被证明可以通过不同的机制改善

T1DM 的新陈代谢和功能^[63]。缺乏运动锻炼被认为是诱发 T2DM 的重要因素之一,多项研究报道定期运动锻炼可以延迟或预防 T2DM 的发生^[64-65]。随机试验发现,150 min/周的运动锻炼结合饮食控制使得体重减轻,可降低危险人群患 T2DM 的风险率达 58%^[64-65];在预防 T2DM 效果方面,单独运动锻炼干预已被证明与单独饮食或饮食与运动锻炼相结合的方案一样有效^[65]。总的来说,运动锻炼可以改善 T2DM 患者的血糖水平、体质量、血脂、血压、心血管疾病并发症、死亡率和总体生活质量^[66]。而对于妊娠糖尿病,饮食疗法和运动锻炼的生活方式干预,或两者结合,是妊娠糖尿病的一线治疗选择^[67]。运动锻炼是实现妊娠糖尿病血糖控制的一种经济有效的方法,同时避免了胰岛素治疗,主要益处包括降低体质指数,改善新陈代谢,降低早产和出生体质量低的风险,以及降低产后糖尿病的发生率^[68]。

9 运动锻炼与脂肪肝

脂肪肝是由各种原因引起的肝脏中脂肪过多堆积的一种病变,分为酒精性脂肪性肝病和 NAFLD。NAFLD 发展阶段包括单纯性脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化和肝癌。鉴于与代谢综合征如肥胖和胰岛素抵抗关系密切,NAFLD 已成为全球最常见、增长速度最快的慢性肝病之一,而目前还没有用于治疗 NAFLD 的药物。研究表明,包括运动锻炼在内的生活方式干预可以降低 NAFLD 患者的肝脏脂肪含量^[69],提示运动锻炼是一种 NAFLD 潜在的治疗方法。

体质量减轻对于肝脏获益最大,减轻 7% ~ 10% 可显著减少肝脏脂肪变性,改善 NAFLD^[69]。最近 1 项对于 116 名西班牙儿童(8 ~ 12 岁) NAFLD 患者的研究显示,经过 22 周高强度有氧训练,参与儿童的肝脏脂肪变性、肥胖和心脏代谢危险因素均显著降低^[70]。迄今为止最大的 1 项研究直接比较了有氧运动和阻力运动对于 NAFLD 患者的治疗效果,计算机断层扫描结果显示,8 个月的有氧运动而非阻力运动显著降低了超重成人的肝脏脂肪^[71]。另有研究指出有氧运动和阻力运动均可减少 NAFLD 患者的肝脏脂肪变性^[72-73];而对于心肺适应性差或运动不耐受的 NAFLD 患者,阻力运动可能比有氧运动更可行^[74]。2 种运动锻炼方式改善 NAFLD 的机制也不尽相同,有氧运动主要是促进脂解,上调解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1)

和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ) 等能量代谢相关蛋白的表达,以及改变脂肪细胞因子的分泌;阻力运动则主要是促进 II 型肌纤维的细胞肥大,激活葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4)、AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 及小窝蛋白等能量代谢相关信号通路,改变肌细胞因子的分泌,从而改善肝脏的病理状态^[75]。

研究者综合以往的研究,结合时间、强度以及运动锻炼方式,提出 NAFLD 患者每周至少 3 天、每天 150 ~ 300 min 中等强度到高强度的有氧运动 (50% ~ 70% $VO_{2\max}$),才能对肝脏功能有显著改善作用^[76]。

10 结 语

运动锻炼是预防和治疗心血管与代谢性疾病的有效方法。不同的运动锻炼参数,如类型、时间、频率和强度都会影响运动锻炼的效果。针对不同的疾病,还需要更多的研究来确定最佳的运动锻炼强度,探究运动锻炼改善心血管和代谢性疾病的潜在机制以及开发提高运动锻炼坚持性的干预措施。

[参考文献]

- [1] NATALI A J, TURNER D L, HARRISON S M, et al. Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes[J]. J Exp Biol, 2001, 204(Pt 6): 1191-1199.
- [2] BOSTROM 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.
- [3] NERI SERNERI G G, BODDI M, MODESTI P A, et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes[J]. Circ Res, 2001, 89(11): 977-982.
- [4] KIM J, WENDE A R, SENA S, et al. Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy[J]. Mol Endocrinol, 2008, 22(11): 2531-2543.
- [5] MCMULLEN J R, SHIOI T, HUANG W Y, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (p110 α) pathway[J]. J Biol Chem, 2004, 279(6): 4782-4793.
- [6] DEBOSCH B, TRESKOV I, LUPU T S, et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth[J]. Circulation, 2006, 113(17): 2097-2104.
- [7] CLEMENTE C F, XAVIER-NETO J, DALLA COSTA A

- P, et al. Focal adhesion kinase governs cardiac concentric hypertrophic growth by activating the AKT and mTOR pathways[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(2): 493-501.
- [8] ZOU J, LI H, CHEN X, et al. C/EBP beta knockdown protects cardiomyocytes from hypertrophy via inhibition of p65-NF kappa B[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 390(1-2): 18-25.
- [9] KUNISADA K, NEGORO S, TONE E, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(1): 315-319.
- [10] CITTADINI A, MONTI M G, IACCARINO G, et al. SOCS1 gene transfer accelerates the transition to heart failure through the inhibition of the GP130/JAK/STAT pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(3): 381-390.
- [11] XU T, ZHOU Q, ZHOU J, et al. Carboxyl terminus of Hsp70-interacting protein (CHIP) contributes to human glioma oncogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(5): 959-966.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] LIN H, ZHU Y, ZHENG C, et al. Antihypertrophic memory after regression of exercise-induced physiological myocardial hypertrophy is mediated by the long noncoding RNA Mhrt779 [J]. *Circulation*, 2021, 143(23): 2277-2292.
- [16] LI H, TRAGER L E, LIU X, et al. lncExACT1 and DCHS2 regulate physiological and pathological cardiac growth[J]. *Circulation*, 2022, 145(16): 1218-1233.
- [17] LIAO J, LI Y, ZENG F, et al. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy[J]. *Int J Sports Med*, 2015, 36(5): 343-350.
- [18] YANG F, YOU X, XU T, et al. Screening and function analysis of microRNAs involved in exercise preconditioning-attenuating pathological cardiac hypertrophy[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(5): 1069-1076.
- [19] SERRA A J, HIGUCHI M L, IHARA S S, et al. Exercise training prevents beta-adrenergic hyperactivity-induced myocardial hypertrophy and lesions[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(6): 534-539.
- [20] SILVA J A J R, SANTANA E T, MANCHINI M T, et al. Exercise training can prevent cardiac hypertrophy induced by sympathetic hyperactivity with modulation of kallikrein-kinin pathway and angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91017.
- [21] XU T, TANG H, ZHANG B, et al. Exercise preconditioning attenuates pressure overload-induced pathological cardiac hypertrophy[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1): 530-540.
- [22] REN J, YANG L, TIAN W, et al. Nitric oxide synthase inhibition abolishes exercise-mediated protection against isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in female mice[J]. *Cardiology*, 2015, 130(3): 175-184.
- [23] YIN A, YUAN R, XIAO Q, et al. Exercise-derived peptide protects against pathological cardiac remodeling[J]. *EBioMedicine*, 2022, 82(104164): 1-21.
- [24] DA ROCHA A L, TEIXEIRA G R, PINTO A P, et al. Excessive training induces molecular signs of pathologic cardiac hypertrophy[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(11): 8850-8861.
- [25] PUHL S L, MULLER A, WAGNER M, et al. Exercise attenuates inflammation and limits scar thinning after myocardial infarction in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(2): H345-H359.
- [26] FREDERICO M J, JUSTO S L, DA LUZ G, et al. Exercise training provides cardioprotection via a reduction in reactive oxygen species in rats submitted to myocardial infarction induced by isoproterenol[J]. *Free Radic Res*, 2009, 43(10): 957-964.
- [27] BITO V, DE WAARD M C, BIESMANS L, et al. Early exercise training after myocardial infarction prevents contractile but not electrical remodelling or hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(1): 72-81.
- [28] BOZI L H, MALDONADO I R, BALDO M P, et al. Exercise training prior to myocardial infarction attenuates cardiac deterioration and cardiomyocyte dysfunction in rats[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(4): 549-556.
- [29] XU X, WAN W, POWERS A S, et al. Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(1): 114-122.
- [30] YENGO C M, ZIMMERMAN S D, MCCORMICK R J, et al. Exercise training post-MI favorably modifies heart extracellular matrix in the rat[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2012, 44(6): 1005-1012.
- [31] 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, 2014(3): 1-11.
- [32] MELO S F, FERNANDES T, BARAUNA V G, et al. Expression of microRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(3): 657-669.
- [33] JORGE L, RODRIGUES B, ROSA K T, et al. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats; role in functional capacity and mortality [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(7): 904-912.
- [34] GRANS C F, FERIANI D J, ABSSAMRA M E, et al. Resistance training after myocardial infarction in rats; its role on cardiac and autonomic function [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 103(1): 60-68.
- [35] KONHILAS J P, WATSON P A, MAASS A, et al. Exercise can prevent and reverse the severity of hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2006, 98(4): 540-548.
- [36] DEJGAARD L A, HALAND T F, LIE O H, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250(2018): 157-163.
- [37] SABERI S, WHEELER M, BRAGG-GRESHAM J, et al. Effect of moderate-intensity exercise training on peak oxygen consumption in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1349-1357.
- [38] DELOUX R, VITIELLO D, MOUGENOT N, et al. Voluntary exercise improves cardiac function and prevents cardiac remodeling in a mouse model of dilated cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2017, 8(899): 1-8.
- [39] MCMULLEN J R, AMIRAHMADI F, WOODCOCK E A, et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase (p110 α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(2): 612-617.
- [40] STOLEN K Q, KEMPPAINEN J, KALLIOKOSKI K K, et al. Exercise training improves insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *J Nucl Cardiol*, 2003, 10(5): 447-455.
- [41] SABERNIAK J, HASSELBERG N E, BORGQUIST R, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(12): 1337-1344.
- [42] LA GERCHE A, ROBBERECHT C, KUIPERI C, et al. Lower than expected desmosomal gene mutation prevalence in endurance athletes with complex ventricular arrhythmias of right ventricular origin [J]. *Heart*, 2010, 96(16): 1268-1274.
- [43] HAFSTAD A D, BOARDMAN N, AASUM E. How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(17): 1587-1605.
- [44] HAMBRECHT R, GIELEN S, LINKE A, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2000, 283(23): 3095-3101.
- [45] HAMBRECHT R, NIEBAUER J, FIEHN E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(6): 1239-1249.
- [46] COATS A J, ADAMOPOULOS S, RADAELLI A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function [J]. *Circulation*, 1992, 85(6): 2119-2131.
- [47] SANDRI M, KOZAREZ I, ADAMS V, et al. Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: the Leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging (LEICA) diastolic dysfunction study [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14): 1758-1768.
- [48] WISLOFF U, STOYLEN A, LOENNECHEN J P, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study [J]. *Circulation*, 2007, 115(24): 3086-3094.
- [49] ELLINGSEN O, HALLE M, CONRAADS V, et al. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Circulation*, 2017, 135(9): 839-849.
- [50] 王敏, 李瑾. 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 265-270.
- WANG M, LI J. Progress on the role of inflammatory cells in atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 265-270.
- [51] 陈羽斐, 沈伟, 施海明. 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 74-80.
- CHEN Y F, SHEN W, SHI H M. Advances in studies on macrophage immunometabolism and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(1): 74-80.
- [52] THOMPSON P D. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(8): 1319-1321.
- [53] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis [J].

- Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [54] SUN Y, WU Y, JIANG Y, et al. Aerobic exercise inhibits inflammatory response in atherosclerosis via Sestrin1 protein [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 155(111581): 5531-5565.
- [55] XU Z, ZHANG M, LI X, et al. Exercise ameliorates atherosclerosis via up-regulating serum beta-hydroxybutyrate levels [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 1-16.
- [56] YANG J, CAO R Y, GAO R, et al. Physical exercise is a potential "medicine" for atherosclerosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 999(Chapter 15): 269-286.
- [57] DONNELLY J E, BLAIR S N, JAKICIC J M, et al. American College of Sports Medicine position stand: appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2009, 41(2): 459-471.
- [58] SWIFT D L, MCGEE J E, EARNEST C P, et al. The effects of exercise and physical activity on weight loss and maintenance [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(2): 206-213.
- [59] NEMET D. Childhood obesity, physical activity, and exercise [J]. *Pediatr Exerc Sci*, 2015, 27(1): 42-47.
- [60] FONSECA-JUNIOR S J, SA C G, RODRIGUES P A, et al. Physical exercise and morbid obesity: a systematic review [J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2013, 26(Suppl 1): 67-73.
- [61] RINGSEIS R, EDER K, MOOREN F C, et al. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise [J]. *Exerc Immunol Rev*, 2015, 21: 58-68.
- [62] PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE REPORT 2008. To the secretary of health and human services; part A: executive summary [J]. *Nutr Rev*, 2009, 67(2): 114-120.
- [63] GOODYEAR L J, KAHN B B. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity [J]. *Annu Rev Med*, 1998, 49: 235-261.
- [64] TUOMILEHTO J, LINDSTROM J, ERIKSSON J G, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(18): 1343-1350.
- [65] COLBERG S R, SIGAL R J, FERNHALL B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(12): 2692-2696.
- [66] GREGG E W, CHEN H, WAGENKNECHT L E, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes [J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2489-2496.
- [67] GILBERT L, GROSS J, LANZI S, et al. How diet, physical activity and psychosocial well-being interact in women with gestational diabetes mellitus: an integrative review [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 19(1): 60.
- [68] YAMAMOTO J M, KELLETT J E, BALSELLS M, et al. Gestational diabetes mellitus and diet: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(7): 1346-1361.
- [69] MUSSO G, GAMBINO R, CASSADER M, et al. A Meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 79-104.
- [70] LABAYEN I, MEDRANO M, ARENAZA L, et al. Effects of exercise in addition to a family-based lifestyle intervention program on hepatic fat in children with overweight [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 306-313.
- [71] SLENTZ C A, BATEMAN L A, WILLIS L H, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(5): E1033-E1039.
- [72] KEATING S E, HACKETT D A, GEORGE J, et al. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 157-166.
- [73] RODRIGUEZ B, TORRES D M, HARRISON S A. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(12): 726-731.
- [74] WHITSETT M, VANWAGNER L B. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(16): 2041-2052.
- [75] HASHIDA R, KAWAGUCHI T, BEKKI M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 142-152.
- [76] KEATING S E, GEORGE J, JOHNSON N A. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(10): 1247-1250.
- (此文编辑 曾学清)