

运动训练对心肌梗死后心脏的保护作用及其机制研究进展

张凌云,白川川,舒彬

【关键词】 运动训练;心肌梗死;心脏保护

【中图分类号】 R49;R542.2 【DOI】 10.3870/zgkf.2018.01.016

目前,急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)是人类心血管疾病死亡的最主要原因之一,诊疗指南推荐的标准化治疗方案可改善AMI患者的临床症状,降低死亡率,但其不良心脏事件发生率仍居高不下^[1-3]。循证医学证据表明,以运动训练为基础的心脏康复能显著改善缺血性心脏病及心肌梗死后患者的生活质量^[4],降低再住院率及远期死亡率^[5]。运动训练对心肌梗死后心脏的保护作用主要表现为延缓左心室重塑、改善心肌细胞线粒体功能、促进心脏血管舒张及微血管再生、调节心脏自主神经系统平衡等方面,本文就此保护作用及其机制进展进行综述。

1 延缓左心室重塑

左心室重塑(Left ventricular remodeling, LVR)是指急性心肌梗死后左心室形态和大小的改变,同时伴有心肌细胞以及细胞外基质的病理性变化^[6]。Kraljevic等^[7]采用结扎大鼠左冠状动脉的方法制作心肌梗死模型,实验分为假手术组、心肌梗死对照组以及心梗后运动组。运动组大鼠进行每周5d,为期8周的高强度(85~90% VO₂ max, maximal oxygen uptake,最大摄氧量)间歇跑台运动;实验第4周发现,与假手术组比,心梗组大鼠左心室室腔增大,室壁变薄;第12周时,心梗对照组左心室收缩功能恶化,运动组的左心室短轴缩短率(Left ventricular fractional shortening, LVFS)仍停留在第4周水平,结果表明运动训练可防止心肌梗死后左心室收缩与舒张功能的减退,延缓心室重塑的发生。Almeida等^[8]将心肌梗死大鼠给予8周跑台运动。第1周以0.3km/h的速度

每天运动10min,第2周后每天增加10min直至60min,运动速度也由0.3km/h逐渐增至1.2km/h。结果发现,与对照组相比,心肌梗死大鼠左心室等容收缩期压力上升的最大速率(+dp/dt)显著升高,左心室舒张末期压力明显降低,心室壁胶原沉积减少,心肌肥厚程度降低,结果表明运动训练可减轻心肌梗死大鼠的心室重塑。

关于运动训练延缓或减轻心室重塑的机制,尚有争议。一种观点认为,运动训练通过抑制肾素-血管紧张素系统活性,减少血管紧张素II(Angiotensin II, AngII)、血管紧张素转换酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)生成,降低转化生长因子β1(Transforming growth factor-β1, TGF-β1)表达,延缓心室重塑;另一种观点认为,运动训练通过抑制基质金属蛋白酶2(Matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的表达,降低梗死后心肌I、III型原胶原RNA及胶原含量,减少心肌间质纤维蛋白含量,减轻心室重塑^[9]。还有一种观点认为,运动训练通过提高过氧化氢酶活性,降低血管紧张素受体1型(Angiotensinreceptor-1, AT1R)及Gp91蛋白表达,降低心肌细胞的氧化应激水平^[10],从而减轻心室重塑。

2 改善心肌细胞线粒体功能

急性心肌梗死不仅降低线粒体自噬能力,同时下调线粒体再合成水平。将心肌梗死模型大鼠进行8周高强度间歇运动,结果发现心肌梗死组心肌细胞线粒体活性降低37%,而运动训练组的心肌细胞线粒体活性仅降低17%,运动训练组的线粒体能量代谢水平也明显优于对照组,此结果提示运动训练可减轻心肌梗死后的心肌细胞线粒体损伤^[11]。Tao等^[12]通过结扎大鼠左冠状动脉制作心肌梗死模型,并将大鼠进行为期21d,每天2次的游泳运动。运动时间从最初的每次10min,逐渐增加至每次90min。21d后对大鼠心肌细胞线粒体免疫荧光染色发现,心肌梗死大鼠心肌细

基金项目:重庆市社会民生科技创新专项(X9456)

收稿日期:2017-09-01

作者单位:重庆医科大学附属大学城医院,重庆 401331

作者简介:张凌云(1992-),女,硕士研究生,主要从事心脏康复的基础与临床研究。

通讯作者:舒彬,shubin1017@163.com

胞线粒体荧光密度显著提高,同时线粒体相关编码基因表达显著上调。结果提示运动训练可增强心肌梗死大鼠的线粒体再合成能力。这些研究表明,运动训练不仅可改善线粒体自噬,增强线粒体活性,同时提高梗死心肌细胞线粒体再生能力,从而维护心肌细胞正常功能。

关于运动训练改善心肌细胞线粒体功能的机制,尚不清楚。刘媛媛等^[13]研究发现,为期8周,每周5d,每天以20m/min速度运动进行1h的中等强度(78% VO_2max)运动训练能促使心肌细胞糖酵解作用增强,显著提高呼吸控制率(Respiratory control ratio, RCR),从而改善线粒体功能;Jiang等^[14]研究表明,以4min 80%~90% VO_2max 和3min 65%~75% VO_2max 为强度,每天1h,每周5d,共8周的有氧间歇运动可抑制ERK1/2-JNK-P53信号分子活性、增强过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)表达,从而提高心肌梗死后小鼠的RCR、线粒体呼吸复合体I、III、IV活性,改善线粒体功能;另有研究也证实,运动训练通过激活PGC-1 α 信号途径,增强心肌梗死大鼠的线粒体再合成能力^[12]。

3 舒张心脏血管、促进微血管再生

一氧化氮(Nitric oxide, NO)是一种由血管内皮细胞产生的重要血管调节因子。运动时全身血液重新分布,以冠状动脉及骨骼肌血流量增多为主。运动强度越大,血流速度越快,对血管内侧壁应切力则越大,进而激活一氧化氮合酶,使内皮细胞释放NO增多。NO通过环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)途径舒张血管平滑肌细胞,扩张血管,改善缺血组织周围血供,同时对抗肾上腺素等物质产生的血管收缩作用,增加心肌缺血区域血流量。研究证实,一次强度为55%~60% VO_2max 的60min运动训练可激活血管内皮细胞一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS),增加内皮细胞释放NO含量,促进心肌梗死区域血管舒张^[15]。Hotta等^[16]发现急性心肌梗死患者经伸展运动训练后,血管反应性充血指数增大,提示运动训练可改善心肌梗死患者的血管内皮细胞功能,促进NO释放,舒张心肌血管。

心肌梗死的病理生理基础是不稳定粥样斑块破裂并发血管栓塞,从而导致急性或亚急性心肌供氧的减少或缺血加重。除舒张局部未闭塞血管外,促进梗死区域微血管再生也是治疗心肌梗死的有效手段。有研究发现,运动训练能促进心肌梗死后心脏微血管的再生,原因可能是与运动训练促进血管内皮生长因子

(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、MMP-1、MMP-3、MMP-9、血小板衍生因子(Platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (Transforming growth factor, TGF- β)合成,诱导内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells, EPCs)增殖有关^[17-18]。

综上,运动能促进内皮依赖性血管舒张反应,增加缺血心肌局部冠状动脉血流量,同时促进梗死区域微血管再生,改善心脏血液供应,提高心肌梗死后患者的心脏功能。

4 调节心脏自主神经系统平衡

心脏受交感神经与迷走神经双重支配,二者相互制约、相互协调从而使心脏实现稳定的电生理平衡,保证心脏有效的收缩和舒张功能。在缺血性心脏病患者中,心脏交感神经过度活跃,而迷走神经作用被抑制^[19],心脏自主神经系统平衡功能被打破,心肌梗死患者常常出现快速性心律失常。故指南推荐,对ST段抬高型急性心肌梗死,若无禁忌症,应尽早使用 β 受体阻断剂,以改善心肌梗死的预后并降低死亡率^[20]。心率变异性(Heart rate variability, HRV)是指连续心动周期的微小差异,与急性心肌梗死后恶性心律失常及心源性猝死有密切关系,它不仅是评价心脏自主神经功能的可靠指标,也是预测恶性心律失常及心源性猝死的较好指标^[21-22]。HRV常用检测指标有低频功率(Low frequency, LF)、高频功率(High frequency, HF)以及LF/HF。当交感神经活跃时,LF增高,HF减小;相反的,迷走神经占主导作用时,LF降低,HF增高^[23]。李淑荣等^[24]以18名冠心病患者及14名非冠心病患者为实验对象,进行每周3次,每次40min的运动训练。12周后发现,与对照组比较,实验组LF、HF均显著升高,而LF/HF显著下降,表明运动训练使心率变异性增大,交感神经及迷走神经均有所兴奋,尤以迷走神经兴奋性增加为主。Oliveira等^[25]在对一组心肌梗死患者的随机对照试验中发现,8周的运动训练未能有效地改善心脏自主神经系统的功能。其原因可能是实验组HRV基础值较高,影响了心脏自主神经调节的变化幅度。此外,受试者服用的 β 受体阻断剂及血管转化酶抑制剂等药物均对HRV产生影响。故未能得出运动改善心脏自主神经功能的结论。

关于运动训练调节心脏自主神经系统平衡的机制,尚不清楚。可能与运动训练改善神经分布区域血液供应有关^[26],也有可能运动训练抑制炎症细胞因子在左心室的聚集有关^[27]。

5 结语

随着心脏康复热的兴起,越来越多的证据表明,运

动训练可延缓左心室重塑、改善心肌细胞线粒体功能、促进心脏血管舒张及微血管再生、调节心脏自主神经系统的平衡等,从而实现对梗死心脏的保护作用。除此之外,运动训练的心脏保护作用还体现在抗炎、增强心肌收缩能力、抑制缺血再灌注损伤导致的心律失常及心肌顿抑等方面^[28-29]。运动训练对心肌梗死后心脏的保护作用及其机制,已成为当前运动心脏康复的研究热点之一。

【参考文献】

- [1] Dunlay SM, Pack QR, Thomas RJ, et al. Participation in Cardiac Rehabilitation, Readmissions, and Death After Acute Myocardial Infarction[J]. The American Journal of Medicine, 2014,127(6): 538-545.
- [2] 郑淑瑛,蒋戈利,李俊峡. 急性心肌梗死后康复运动研究的进展与趋势[J]. 中国循证心血管医学杂志 2017,9(4):502-503.
- [3] 白瑾,张永珍. 心肌梗死心脏康复的循证医学证据[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(9):8-9.
- [4] Saeidi M, Mostafavi S, Heidari H, et al. Effects of a comprehensive cardiac rehabilitation program on quality of life in patients with coronary artery disease[J]. ARYA Atheroscler,2013,9(3): 179-185.
- [5] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. [European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)] [J]. G Ital Cardiol (Rome),2013,14(5): 328-392.
- [6] Zornoff L A, Paiva S A, Duarte D R, et al. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications [J]. Arq Bras Cardiol,2009,92(2):150-164.
- [7] Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart[J]. Cardiovasc Res,2013,99(1): 55-64.
- [8] Almeida S A, Claudio E R, Mengal V, et al. Exercise training reduces cardiac dysfunction and remodeling in ovariectomized rats submitted to myocardial infarction[J]. PLoS One,2014,9(12): e115970.
- [9] Garza M A, Wason E A, Zhang J Q. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction[J]. World J Cardiol, 2015,7(2):52-64.
- [10] Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res,2009,81(3): 457-464.
- [11] Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart[J]. Cardiovasc Res,2013,99(1): 55-64.
- [12] Tao L, Bei Y, Lin S, et al. Exercise Training Protects Against Acute Myocardial Infarction via Improving Myocardial Energy Metabolism and Mitochondrial Biogenesis[J]. Cell Physiol Biochem,2015,37(1):162-175.
- [13] 刘媛媛,曹雪滨,平政,等. 不同强度跑台运动对大鼠心肌线粒体-底物能量代谢的影响[J]. 临床心血管病杂志,2014(12):1090-1093.
- [14] Jiang H K, Wang Y H, Sun L, et al. Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics[J]. Int J Mol Sci,2014,15(4):5304-5322.
- [15] Tanaka L Y, Bechara L R, Dos S A, et al. Exercise improves endothelial function: a local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species[J]. Nitric Oxide,2015,45:7-14.
- [16] Hotta K, Kamiya K, Shimizu R, et al. Stretching exercises enhance vascular endothelial function and improve peripheral circulation in patients with acute myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2013,54(2):59-63.
- [17] Ross M D, Wekesa A L, Phelan J P, et al. Resistance exercise increases endothelial progenitor cells and angiogenic factors[J]. Med Sci Sports Exerc,2014,46(1):16-23.
- [18] Bellafiore M, Battaglia G, Bianco A, et al. The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis[J]. J Transl Med,2013,11:283.
- [19] Kunz V C, Borges E N, Coelho R C, et al. Linear and nonlinear analysis of heart rate variability in healthy subjects and after acute myocardial infarction in patients[J]. Braz J Med Biol Res,2012, 45(5):450-458.
- [20] O'Gara P T, Kushner F G, Ascheim D D, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation,2013,127(4):529-555.
- [21] Saleem S, Majeed S M. Impact of diabetes on heart rate variability in patients with acute myocardial infarction[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad,2012,24(2):50-53.
- [22] Coviello I, Pinnacchio G, Laurito M, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated by primary angioplasty[J]. Cardiology,2013,124(1):63-70.
- [23] Ward A, Arrighi H M, Michels S, et al. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates[J]. Alzheimers Dement,2012,8(1):14-21.
- [24] 李淑荣,刘洵,陈彦平,等. 康复运动对冠心病患者心脏自主神经功能的影响[J]. 中国康复医学杂志,2014,29(7):619-623.
- [25] Oliveira N L, Ribeiro F, Teixeira M, et al. Effect of 8-week exercise-based cardiac rehabilitation on cardiac autonomic function: A randomized controlled trial in myocardial infarction patients[J]. Am Heart J,2014,167(5):753-761.
- [26] Shin S, Bai S J, Rha K H, et al. The effects of combined epidural and general anesthesia on the autonomic nervous system and bioavailability of nitric oxide in patients undergoing laparoscopic pelvic surgery[J]. Surg Endosc,2013,27(3):918-926.
- [27] Barboza C A, Souza G I, Oliveira J C, et al. Cardioprotective Properties of Aerobic and Resistance Training Against Myocardial Infarction[J]. Int J Sports Med,2016,37(6):421-430.
- [28] Powers S K, Smuder A J, Kavazis A N, et al. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection[J]. Physiology (Bethesda),2014, 29(1):27-38.
- [29] 庞琳琳,张会永,李芹,等. 跑步运动对猪心血管系统的影响[J]. 心血管病学进展,2016,37(4):430-434.