

有氧运动康复对慢性心力衰竭作用机制的研究进展

刘晓玲^{1,2}, 沈玉芹^{1,2}

【关键词】 有氧运动;慢性心衰;心脏康复

【中图分类号】 R49;R541.6 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.01.010

心力衰竭(heart failure, HF)简称心衰,是各种心脏结构和/或功能性疾病导致心室充盈和/或射血功能受损而引起的一组综合征,临床上以心排出量不足、组织血灌注减少为特征,并出现一系列症状和体征,其主要临床表现为呼吸困难、乏力和液体潴留。根据心衰发生的时间,分为慢性心衰(chronic heart failure, CHF)和急性心衰^[1]。心衰为各种心脏疾病的严重阶段,随着人口老龄化问题的加重及心血管疾病发生率激增,其发病率日渐升高,5年生存率与恶性肿瘤相似,预后较差。运动可以改善CHF患者运动耐力、生活质量及降低医疗开支等,目前运动康复已列为慢性稳定性心衰病人IA推荐证据^[2]。运动康复对CHF作用机制有诸多研究,本文主要讨论关于有氧运动对CHF作用机制的研究进展。

1 心脏康复与有氧运动

心脏康复(cardiac rehabilitation, CR)是康复医学中一个重要领域,作为心血管病非药物治疗和二级预防的重要措施之一,实践已有200多年,尤其近50多年快速发展并走向成熟^[3]。鉴于CR的疗效已得到大量临床研究的验证,美国心脏协会和心脏病学会及欧洲心脏病学会等均将CR列为心血管疾病防治的IA级推荐。运动康复是CR的一个重要组成部分,而有氧运动为其中一种重要的运动形式,是指人体长时间使用氧气并通过有氧代谢的方式在运动中获得能量,常见的有慢跑、游泳和步行等,经过有氧训练,可通过调控交感神经兴奋性、改善内皮功能、调节炎症免疫应答反应、改善心肌重构及骨骼肌利用能力,从而改

善循环系统功能,改善患者心肺耐力及生活质量。

2 有氧运动康复对CHF的作用机制

CHF的发生发展与多种病理生理机制有关。目前,有氧运动康复对CHF作用机制尚不明确,本文根据目前最新研究进展,将主要从神经体液、内皮细胞、抗炎作用、骨骼肌和心肌五个方面进行综述。

2.1 有氧运动康复对神经体液的影响 心衰发生发展与神经体液平衡改变密切相关,因为机体心输出量和器官灌注减少的影响,交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,增加心肌收缩、心率和血管收缩,增加了细胞外液量。但是,持续性神经体液兴奋会导致心肌功能的恶化,引起炎症反应、终末器官损害和骨骼肌紊乱,从而导致运动能力的恶化,心衰进一步发展。

CHF交感神经兴奋的具体机制尚不明确,目前普遍认为,中枢神经系统如前交感神经元放电增加和兴奋性膜受体的改变是主要原因^[4]。较多的文献表明,氧化应激增加是中枢交感神经兴奋的主要调节因子^[5-6]。CHF时活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和抗氧化保护机制之间的不平衡导致ROS的积累,从而导致氧化应激,前交感神经元中氧化应激的增加可能改变多个离子通道的活性,促使神经元的兴奋性增强^[7]。实验室数据表明^[5,8],头侧腹外侧延髓(rostral ventrolateral medulla, RVLM)中ROS升高,在CHF家兔的交感神经兴奋中起重要作用。此外,受损的抗氧化防御机制在CHF患者的氧化应激和交感神经过度活动中起重要作用^[9]。核因子红系2相关因子2(nuclear factor erythron 2 related factor 2, Nrf2)是调节抗氧化酶基因表达的主要转录因子,通过与AREs(II期抗氧化酶基因中的启动子区抗氧化反应元件)结合,在II期抗氧化酶转录调控中发挥重要作用^[10]。而有氧运动康复增强了CHF小鼠的RVLM中Nrf2基因的转录和翻译,使RVLM中ROS升

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974359);上海市卫健委先进适宜技术推广项目(2019SY014)

收稿日期:2021-03-02

作者单位:1. 同济大学附属同济医院,上海 200065;2. 同济大学医学院,上海 200092

作者简介:刘晓玲(1995-),女,硕士研究生,主要从事心脏康复相关基础与临床研究。

通讯作者:沈玉芹, sy_1963@126.com

高与抗氧化保护机制之间达到新的平衡,从而减少CHF氧化应激的损伤,进而调控交感神经兴奋性^[11]。

此外,有氧运动康复抑制CHF全身交感神经系统的激活,促进心脏交感神经功能恢复。研究表明有氧运动通过上调心脏交感神经元去甲肾上腺转运蛋白表达,促进对去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的再摄取,恢复交感神经末梢NE释放量;或通过上调 β 1-肾上腺素受体(β 1-adrenergic receptor, β 1-AR)和酪氨酸羟化酶、下调G蛋白偶联受体激酶2基因表达,促使 β 1-AR恢复功能性偶联(复敏),增强心脏交感活性、抑制全身交感活性,从而维持心脏功能,延缓CHF进展^[12]。另外,维持血管紧张素(angiotensin, Ang)II和Ang1-7之间的平衡在调节交感神经兴奋性中至关重要,有氧运动康复通过调控下丘脑室旁核AngII 1型受体(Ang II type 1 receptor, AT1R)的表达^[13],改善AT1R和AngII 2型受体之间的平衡,阻断RAAS进一步激活,使得AngII、醛固酮、血管加压素和心钠肽等水平降低,从而减轻心脏负荷,有利于CHF康复。

2.2 有氧运动康复对内皮细胞的影响 以往普遍认为“人的年龄和动脉血管年龄一样”,鉴于内皮细胞在动脉功能中的重要性,这一说法作些修改,“人的年龄和内皮细胞年龄一样”^[14]。完整内皮功能的关键组成部分是功能性内皮一氧化氮合酶(endothelium nitric oxide synthase, eNOS),它位于管腔内皮细胞膜上,与底物L-精氨酸结合产生一氧化氮(nitric oxide, NO)。NO的产生是调节血管舒张的主要因素,通过扩散作用,NO通过环鸟苷单磷酸依赖途径到达介质中的血管平滑肌细胞并引起松弛。心血管系统的内皮细胞功能障碍被认为是CHF病理生理学的主要机制。内皮功能障碍的潜在机制是^[14]:①eNOS底物和辅助因子的有效性降低(例如,L-精氨酸水平降低,竞争性eNOS抑制剂——不对称二甲基精氨酸[asymmetric dimethylarginine, ADMA]增加);②eNOS的数量和活性的减少或其级联激活通路受损,或ROS对NO的清除;③内皮细胞的血管再生祖细胞的数量减少或功能受损。

研究表明有氧运动训练后内皮细胞中eNOS蛋白表达水平升高了2倍,eNOS ser1177磷酸化水平升高了4倍^[15],有利于维持内皮正常功能。其机制为有氧运动康复增加层流剪切应力后,激活血管内皮生长因子受体2等受体或血小板内皮细胞粘附分子-1^[16]等启动级联信号^[17],从而使PI3K/AKT依赖的eNOS Ser1177位点磷酸化。此外,CHF中ROS的产生和抗氧化保护机制之间的不平衡导致ROS的积累也与内皮功能障碍之间的关系密切。在许多病理条件下(如

四氢生物蝶呤缺乏,L-精氨酸缺乏或ADMA水平升高等),eNOS解偶联,反应产生ROS而不是NO,影响内皮细胞功能。且ROS与NO反应生成过氧亚硝酸盐可使NO生物利用度降低,影响血管舒张。ROS是氧化代谢过程中具有活性的副产物,可来源于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸酶(niacinamide adenine dinucleotide phosphatase, NAD[P]H)氧化酶、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)和NOS等氧化酶,其可直接与磷脂、蛋白质、核酸相结合,破坏细胞功能甚至导致细胞凋亡、坏死。在CHF实验模型^[18-19]及患者^[20]中获得的骨骼肌样本内,NAD(P)H氧化酶和XO的蛋白表达及酶活性明显增加,ROS产生增加,使得抗氧化防御机制受损,进而损伤细胞;而有氧运动使得血管中抗氧化酶(如超氧化物歧化酶[superoxide dismutase, SOD]、过氧化氢酶)的表达增加,以及活性氧生成酶(如NAD[P]H氧化酶和XO)的表达减少,从而减少ROS的产生,减少氧化应激对机体的损伤,明显改善内皮功能,从而改善患者心血管系统,延缓心衰的进展。

2.3 有氧运动康复的抗炎作用 炎症因子是慢性心衰进展和预后的主要指标之一,CHF早期已有血浆炎症因子水平的升高,如主要促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等]和趋化细胞因子(如巨噬细胞化学诱导蛋白-1等)等。首先,炎症因子的激活可通过诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的激活增加氧化应激,抑制肌浆网 Ca^{2+} 的释放和受磷蛋白的表达,促进心肌细胞凋亡和心肌重构,影响心肌舒缩功能,进而加速CHF的进展。其次,炎症因子的增加也会通过增加ROS的生产、内皮细胞凋亡和增加内皮细胞粘附分子的表达,导致内皮功能障碍^[21]。此外,高水平的炎症因子对骨骼肌收缩和新陈代谢也有不利的影响,可通过促进氧化应激和骨骼肌细胞凋亡,降低胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)的表达,并可通过过氧亚硝酸盐和细胞色素c氧化酶的抑制诱导有氧代谢的iNOS表达受损,因此,持续升高的炎症因子水平导致肌肉分解代谢和消耗。

有氧运动康复对心衰患者有抗炎作用,有氧运动已被证明可以降低人群中促炎细胞因子和其他促炎标志物的循环水平^[22-24],CHF患者在进行有氧运动康复治疗以后,体内TNF- α 、IL-6等炎症因子会下降,降低炎症反应,减少iNOS的激活和氧化应激,减少心肌细胞凋亡和心肌重构,改善心脏功能;同时可以减少ROS的生产、内皮细胞凋亡和显著降低内皮细胞功能标志物Endocan和Syndecan-4,改善心脏内皮细胞功

能,有利于 CHF 康复。此外,在 CHF 患者中辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)明显升高,调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)明显降低,提示 Th17/Treg 失衡可能在 CHF 的发病机制中发挥作用^[25]。Th17 和 Treg 是近年来新发现的 CD4+T 细胞亚群,其中 Th17 发挥促炎性作用,Treg 发挥免疫抑制作用,它们在维持机体炎症免疫平衡方面发挥重要作用。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 IL-6 是诱导初始 CD4+T 细胞向 Th17 分化的关键的细胞因子^[26]。Treg 的分化发育和功能的发挥也受多种细胞因子的调节,在 IL-2 与 TGF- β 共同作用下,经由 STAT5 通路激活叉头/翼状螺旋转录因子 3(forkhead/winged helix transcription factor, Foxp3),进而调节 Treg 的分化过程。多项实验研究发现^[25,27],CHF 大鼠模型和患者中 Th17 明显增多,Treg 明显减少,且细胞因子 IL-6、IL-17、TNF- α 水平明显升高,但 TGF- β 水平显著下降;而有氧运动训练 12 周后,Th17/Treg 比值明显降低,且 IL-17、IL-6 和 TNF- α 水平降低,而 TGF- β 升高,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)也明显高于非训练组大鼠。结果表明,有氧运动能改善心衰 Th17/Treg 失衡,调节炎症免疫应答反应,进而改善心功能,有利于 CHF 康复。

2.4 有氧运动康复对骨骼肌的影响 骨骼肌是机体中最大的蛋白质库,维持其功能正常对于人体的运动和呼吸功能是至关重要的,骨骼肌功能障碍在 CHF 患者中会导致运动限制和日常活动的受损。证据表明^[28],CHF 患者的骨骼肌的肌肉萎缩主要与炎症、激素改变、氧化应激、自噬、凋亡等多种病理生理机制有关。CHF 心排量减少和全身充血导致食物摄入量减少和运动能力下降,促进炎症因子的释放,增加交感兴奋性,影响肌肉相关激素的分泌。这些因子共同作用于肌肉组织,导致骨骼肌生长因子下降,氧化损伤增加,增强泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasomes system, UPS)的活性,诱导自噬和凋亡,导致肌肉蛋白合成和降解的不平衡,从而导致骨骼肌肌肉萎缩。有氧运动康复对 CHF 骨骼肌的具体机制尚不明确,但可能与减少炎症、氧化应激和能量代谢及改善肌肉蛋白合成和降解之间的平衡有关,以下主要介绍与炎症免疫相关的机制。

有氧运动康复对 CHF 骨骼肌的影响,除了减少肌肉交感神经活动和血管收缩、改善氧化应激和炎症反应以外,还与促进骨骼肌再生及改善骨骼肌蛋白合成和降解之间的平衡有关。研究证实^[29],有氧运动康复上调了微小核糖核酸-1(micro ribonucleic acid, mi-

croRNA-1)水平,降低了 PTEN 蛋白的表达,有利于雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)上调刺激 p-AKT 蛋白合成的增加,PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制作用降低,有助于改善合成代谢/分解代谢平衡;升高的 microRNA-1 水平也降低了组蛋白去乙酰化酶 4(histone deacetylase 4, HDAC4),促进成肌细胞分化,且使得肌细胞增强因子 2C(myocyte enhancer factor 2c, MEF2c)、肌源性分化因子 D(myogenic differentiation factor D, MyoD)和卵泡抑素(follistatin, FS)的表达增加,进而激活成肌通路 mTOR/MyoD/microRNA-1/HDAC4/FS 刺激骨骼肌成肌融合,促进了骨骼肌的再生,从而改善 CHF 骨骼肌病变引起的运动不耐受,有利于 CHF 康复。

此外,有氧运动通过下调 UPS、肌生成抑制蛋白系统和刺激 IGF-1 信号通路来改善蛋白降解途径。UPS 是骨骼肌蛋白质降解的主要调控机制,多种细胞因子(如 TNF- α 、IL-6 等)、激素(糖皮质激素等)和肌生成抑制素上调 UPS,相反,胰岛素或 IGF-1 抑制 UPS^[30]。肌生成抑制素由肌细胞产生和释放,并通过自分泌机制调节肌肉生长和分化^[31],它与骨骼肌激活素受体结合,通过磷酸化激活 Smad2 和 Smad3^[32],从而抑制 AKT/mTOR1/p70S6K 信号通路和肌肉生长^[33]。CHF 的骨骼肌中肌生成抑制素的表达显著上调^[34]。IGF-1 可以预测 CHF 患者体内合成代谢的改变以及细胞因子和神经体液的激活。有氧运动可以通过多种机制对骨骼肌产生有益的作用:增加 IGF-1 表达和 IGF-1/肌生成抑制素比例,激活 IGF-1/AKT/mTOR 信号通路,增强胰岛素敏感性,降低 UPS 活性,增强线粒体生物发生,降低氧化应激,抑制炎症等^[35],从而减少骨骼肌中蛋白质降解和肌肉萎缩,维持骨骼肌的正常功能^[36],从而改善心衰患者的运动能力,延缓心衰进展。

2.5 有氧运动康复对心肌的影响 有氧运动康复对 CHF 心肌方面的有益作用的具体机制,除了前述的有氧运动对神经体液调节的影响外,根据目前的研究结果,主要与影响心肌重构的各种炎症免疫机制有关。心肌重构是慢性心衰发生发展的重要原因,心肌重构的主要与心肌肥大、心肌纤维化和细胞凋亡等密切相关,最终导致心功能下降。

研究表明,有氧运动康复可以改善心衰小鼠的心脏舒缩功能,部分减轻左室扩张和心肌肥大的程度,其具体机制与 β 3-AR-nNOS-NO 通路的心脏保护作用及减轻心肌氧化应激有关^[37]。有氧运动增加 β 3 肾上腺素受体(β 3-adrenergic receptor, β 3-AR)的表达,使神

经元型 NOS(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)活化产生 NO,从而减轻心肌肥厚的程度,缓解心肌重构,从而改善左室功能,延缓心衰进展。此外,有氧运动康复可以降低心肌 ROS 含量,提高心肌 SOD 水平,从而减轻心肌氧化应激的损伤,改善心功能,有利于 CHF 康复。

另外,CHF 心肌细胞外基质过度沉积引起的心肌纤维化在心肌重构中起着重要的作用^[38]。研究证实,TGF- β 、金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP-1)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP-1)等信号分子调控胶原的代谢反应,TGF- β /TIMP-1/MMP-1 信号通路出现异常会造成胶原沉积和纤维化^[39]。研究显示,运动训练特别是中低强度有氧运动可以通过抑制 TGF- β 过表达而调节 MMP-1/TIMP-1 的动态平衡,减少胶原沉积并减轻心肌纤维化,对胶原含量和胶原的空间排序及交互作用具有良性作用,从而抑制 CHF 心肌重构,改善心功能并提高患者生存质量,从而延缓心衰进展^[40-41]。

此外,鸢尾素/ROS/解偶联蛋白 2 途径被证实与心肌细胞凋亡密切相关,影响心肌重构。研究发现 CHF 患者血清鸢尾素水平显著降低^[42],病情越重,血清鸢尾素水平越低。而解偶联蛋白 2 与心肌细胞凋亡关系密切,生理条件下,其正常表达是保证心肌能量供应和维持心脏正常功能的重要保障,但在心衰等病理条件下,其大量表达可能损伤心肌细胞。心衰和运动可通过调控解偶联蛋白 2 的表达影响心肌能量代谢。对于 CHF,有氧运动可以诱导机体产生鸢尾素,改善机体的氧化应激,提高机体抗氧化酶活性,减少 ROS 的产生,从而下调运动相关的心肌解偶联蛋白 2 表达,进而降低游离脂肪酸对心肌线粒体的毒性作用,使心肌线粒体氧化应激和能量代谢处于新的动态平衡,从而减少心肌细胞损伤和凋亡,延缓心衰进展,有利于 CHF 的康复^[43]。

因此,有氧运动康复很可能是通过 β 3-AR-nNOS-NO 通路减轻心肌肥大、通过 TGF- β /TIMP-1/MMP-1 信号通路减少胶原沉积,并减轻心肌纤维化以及通过鸢尾素/ROS/解偶联蛋白 2 途径减少心肌损伤和凋亡等,从而减轻心肌重构程度,改善心功能,延缓心衰进展。

3 结语与展望

CHF 的发生发展主要与神经体液平衡改变、内皮细胞功能障碍、炎症反应增强、骨骼肌蛋白代谢失衡和心肌重构等多种病理生理机制有关。有氧运动康复是

CHF 有效的治疗方式,本文根据近几年的研究进展将有氧运动可能的作用机制进行综述,有氧运动主要是通过调控交感神经兴奋性、改善内皮功能、调节炎症免疫应答反应、促进骨骼肌再生及改善骨骼肌蛋白合成和降解之间的平衡,同时减轻心肌肥大、减少胶原沉积并减轻心肌纤维化和减少心肌损伤和凋亡等神经体液、内皮细胞、抗炎作用、骨骼肌和心肌等五个方面来改善心功能,延缓心衰进展。但是有氧运动对 CHF 的作用机制研究欠系统化,其具体机制难以完全阐释,故需进一步的深入研究,本综述给有氧运动对 CHF 作用机制深入研究提供参考。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J].中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
- [2] 李雪玉,王建荣.老年慢性心力衰竭患者运动康复的研究进展[J].中华护理杂志,2014,49(10):1257-1259.
- [3] 苏勇林,卢景康,郭华,等.慢性心力衰竭远程监测运动训练研究进展[J].第二军医大学学报,2018,39(4):438-442.
- [4] Gao L, Wang W Z, Wang W, et al. Imbalance of angiotensin type 1 receptor and angiotensin ii type 2 receptor in the rostral ventrolateral medulla: Potential mechanism for sympathetic overactivity in heart failure[J]. Hypertension, 2008, 52(4): 708-714.
- [5] Chao Y M, Lai M D, Chan J Y H. Redox-sensitive endoplasmic reticulum stress and autophagy at rostral ventrolateral medulla contribute to hypertension in spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertension, 2013, 61(6): 1270-1280.
- [6] Gao L, Wang W, Li Y L, et al. Superoxide mediates sympathoexcitation in heart failure: Roles of angiotensin ii and nad(p)h oxidase[J]. Circ Res, 2004, 95(9): 937-944.
- [7] Chan S H H, Chan J Y H. Brain stem oxidative stress and its associated signaling in the regulation of sympathetic vasomotor tone[J]. J Appl Physiol, 2012, 113(12): 1921-1928.
- [8] Delezie J, Handschin C. Endocrine crosstalk between skeletal muscle and the brain[J]. Front Neurol, 2018, 9: 698.
- [9] Gao L, Wang W, Liu D, et al. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure[J]. Circulation, 2007, 115(24): 3095-3102.
- [10] Reuland D J, McCord J M, Hamilton K L. The role of nrf2 in the attenuation of cardiovascular disease[J]. Exerc Sport Sci Rev, 2013, 41(3): 162-168.
- [11] Wafi A M, Yu L, Gao L, et al. Exercise Training Upregulates Nrf2 Protein in the Rostral Ventrolateral Medulla of Mice with Heart Failure[J]. J Appl Physiol, 2019, 127(5): 1349-1359.
- [12] 李晓霞,陈鲁沂,孙化玉,等.有氧运动改善慢性心力衰竭大鼠交感神经活性、心功能和运动能力[J].中国运动医学杂志,2015,34(8):775-780.
- [13] Zheng H, Sharma N M, Liu X, et al. Exercise training normalizes

- enhanced sympathetic activation from the paraventricular nucleus in chronic heart failure: role of angiotensin II[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 303(4):R387-394.
- [14] Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms[J]. *Circulation*, 2010, 122(12): 1221-1238.
- [15] Hambrecht R, Adams V, Erbs S. et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2003, 107(25):3152-3158.
- [16] Fleming I, Fisslthaler B, Dixit M. et al. Role of pcam-1 in the shear-stress-induced activation of akt and the endothelial nitric oxide synthase (enos) in endothelial cells[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt18):4103-4111.
- [17] Jin Z G, Ueba H, Tanimoto T. et al. Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circ Res*, 2003, 93(4):354-363.
- [18] Bechara L R G, Moreira J B N, Jannig P R. et al. NADPH oxidase hyperactivity induces plantaris atrophy in heart failure rats[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(3):499-507.
- [19] Bowen T S, Rolim N P L, Fischer T. et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces molecular, mitochondrial, histological, and functional alterations in rat respiratory and limb skeletal muscle[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(3):263-272.
- [20] Linke A, Müller P, Nurzynska D. et al. Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(25):8966-8971.
- [21] Crimi E, Ignarro L J, Cacciatore F. et al. Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(4):292-300.
- [22] 王颖, 张虹. 运动康复治疗心力衰竭的作用机制研究[J]. *中国现代医生*, 2016, 54(32):165-168.
- [23] 刘杞, 吴涛. 有氧训练对慢性心力衰竭患者血清 Endocan, Syndecan-4 以及炎症因子的影响[J]. *江西医药*, 2019, 54(11):1388-1390.
- [24] 李哈, 冯茹, 陈红琢. 运动训练在心力衰竭患者心脏康复中的研究进展[J]. *中国康复*, 2020, 35(4):208-211.
- [25] Li N, Bian H, Zhang J. et al. The Th17/Treg imbalance exists in patients with heart failure with normal ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2010, 411(23-24):1963-1968.
- [26] 王维维, 沈茜. Th17 细胞和 Treg 细胞的细胞因子调节网络[J]. *生命的化学*, 2012, 30(2):269-273.
- [27] Chen Z, Yan W, Mao Y. et al. Effect of aerobic exercise on treg and th17 of rats with ischemic cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2018, 11(3):230-235.
- [28] 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.
- [29] Antunes-Correa L M, Trevizan P F, Bacurau A V N. et al. Effects of aerobic and inspiratory training on skeletal muscle microRNA-1 and downstream-associated pathways in patients with heart failure[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(1):89-102.
- [30] Attaix D, Ventadour S, Codran A. et al. The ubiquitin-proteasome system and skeletal muscle wasting[J]. *Essays Biochem*, 2005, 41:173-186.
- [31] Langley B, Thomas M, Bishop A. et al. Myostatin inhibits myoblast differentiation by down-regulating myod expression[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(51):49831-49840.
- [32] Sartori R, Milan G, Patron M. et al. Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(6):C1248-C1257.
- [33] Trendelenburg A U, Meyer A, Rohner D. et al. Myostatin reduces akt/torc1/p70s6k signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 296(6):C1258-C1270.
- [34] Lenk K, Erbs S, Hllriegel R. et al. Exercise training leads to a reduction of elevated myostatin levels in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(3):404-411.
- [35] Yin J, Lu X, Qian Z. et al. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure[J]. *Theranostics*, 2019, 9(14):4019-4029.
- [36] Bacurau A V N, Jannig P R, Moraes W M A M d. et al. Akt/mTOR pathway contributes to skeletal muscle anti-atrophic effect of aerobic exercise training in heart failure mice[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214:137-147.
- [37] Wang B, Xu M, Li W. et al. Aerobic exercise protects against pressure overload-induced cardiac dysfunction and hypertrophy via β_3 -AR-nNOS-NO activation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0179648.
- [38] Segura A M, Frazier O H, Buja L M. Fibrosis and heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(2):173-185.
- [39] Khanna A K, Hosenpud J S, Plummer M S. et al. Analysis of transforming growth factor-beta and profibrogenic molecules in a rat cardiac allograft model treated with cyclosporine[J]. *Transplantation*, 2002, 73(10):1543-1549.
- [40] Kwak H B, Kim J H, Joshi K. et al. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart[J]. *FASEB J*, 2011, 25(3):1106-1117.
- [41] 甄洁, 李晓霞. TGF- β /TIMP-1/MMP-1 信号通路在有氧运动改善心衰大鼠心脏重塑中的作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(12):1212-1216.
- [42] 王小龙, 刘同祥, 赵新祥, 等. 慢性心力衰竭患者体内 Irisin 水平的变化及临床价值的研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(16):2996-3000.
- [43] 毋江波, 谢安青, 张勇. 有氧运动通过鸢尾素改善慢性心力衰竭的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(11):1781-1787.