

DOI: 10.13376/j.cbls/2021076

文章编号: 1004-0374(2021)06-0718-08

## 运动干预肥胖性心肌病及其机制研究进展

徐祖杰, 吕彬彬, 秦英, 张冰\*

(清华大学体育与健康科学研究中心, 北京 100084)

**摘要:** 轻度至中度肥胖个体心脏结构和功能异常, 可诱导肥胖性心肌病的发生。研究发现, 运动干预是改善肥胖性心肌病的有效手段。适宜运动能降低肥胖患者心肌脂肪含量, 减轻左室心肌肥大, 提高左室舒缩功能, 改善心肌病理性重塑。研究表明, 适宜运动可以通过降低炎症和氧化应激、改善线粒体功能障碍、抑制脂质沉积和细胞凋亡以及调节 RAS 活性和 miRNA 表达等途径改善肥胖性心肌病。该文通过梳理国内外最新文献, 对肥胖性心肌病的运动干预疗效和机制进行分析, 旨在为肥胖性心肌病的运动干预及治疗靶点提供有价值的参考。

**关键词:** 肥胖; 肥胖性心肌病; 运动

**中图分类号:** G804.2; R541 **文献标志码:** A

## Research progress of exercise intervention on obese cardiomyopathy and its mechanism

XU Zu-Jie, LYU Bin-Bin, QIN Ying, ZHANG Bing\*

(Research Center of Physical Education and Health Science, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**Abstract:** Cardiac structure and function abnormalities in mild to moderate obese individuals can induce obese cardiomyopathy. Studies have found that exercise intervention is an effective means to improve obese cardiomyopathy. Appropriate exercise can reduce myocardial fat content in obese patients, reduce left ventricular myocardial hypertrophy, improve left ventricular diastolic and systolic function, and improve pathological remodeling of myocardial. Studies have shown that appropriate exercise can improve obese cardiomyopathy by reducing inflammation and oxidative stress, improving mitochondrial dysfunction, inhibiting lipid deposition and apoptosis, and regulating RAS activity and miRNA expression. By combing the latest domestic and foreign literature, this article analyzes the efficacy and mechanism of exercise intervention for obese cardiomyopathy, and aims to provide a valuable reference for exercise intervention and treatment targets for obese cardiomyopathy.

**Key words:** obesity; obese cardiomyopathy; exercise

近年来, 超重和肥胖已成为全球性公共卫生问题, 其发生率呈显著上升趋势。流行病学研究表明, 肥胖是心血管疾病的独立危险因素<sup>[1]</sup>。研究发现, 体重指数 (body mass index, BMI) 每增加 5 个单位, 心力衰竭的发生率和死亡率分别增加 41% 和 26%<sup>[2]</sup>。世界卫生组织 (WHO) 于 1948 年正式将肥胖性心肌病列入疾病名单。长期重度肥胖可导致心肌发生病理性重塑, 心脏结构和功能紊乱, 最终发展为高血压、心力衰竭、糖尿病和动脉粥样硬化等心血管疾病<sup>[3]</sup>。因此, 寻求有效改善肥胖性心肌病的方式方

法是当今临床的难题之一。

运动作为减脂减重的有效方式, 同时也是促进心血管健康的重要干预手段。现有研究提示, 适宜运动可以通过抑制炎症和氧化应激水平、改善线粒体功能障碍和心肌脂毒性、抑制细胞凋亡和心肌纤维化、调节肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-

收稿日期: 2021-01-20; 修回日期: 2021-03-25

基金项目: 教育部军民融合专项(2018Z05JDX004)

\*通信作者: E-mail: bzhang@mail.tsinghua.edu.cn

system, RAS) 活性和微小 RNA (microRNA, miRNA) 表达等途径改善肥胖个体心肌结构和功能, 进而改善肥胖性心肌病。本文综述了运动干预对肥胖患者心脏结构和功能的改善作用, 并进一步论述了运动干预改善肥胖性心肌病的生物学机制, 拟为肥胖性心肌病的治疗靶点提供新的思路和理论依据。

## 1 肥胖性心肌病概述

1933年, Smith 和 Willius<sup>[4]</sup>对 135 例肥胖死者进行解剖, 发现有 3 例死于心力衰竭, 首次提出肥胖可能诱导心功能紊乱的观点。Kasper 等<sup>[5]</sup>在 43 例出现充血性心力衰竭症状的肥胖患者中发现右心室血液动力学和心内膜活检异常, 因此将肥胖确认为心力衰竭的一个主要危险因素。2007年, Wong 和 Marwick<sup>[6]</sup>提出轻度至中度肥胖个体心脏结构和功能异常, 故将肥胖性心肌病定义为: 肥胖症患者中存在的不能用糖尿病、高血压、冠状动脉疾病或其他病因解释的心肌病变, 表现为收缩性或舒张性心力衰竭。

目前, 针对肥胖性心肌病的治疗手段主要有药物治疗和运动干预等, 对于重度肥胖患者而言, 药物治疗多采用肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂、 $\beta$ -受体阻滞剂和二甲双胍等<sup>[7]</sup>。然而, 过多的使用拮抗剂和阻滞剂药物会在一定程度上恶化心肌代谢, 且有些药物并不适合肥胖患者。临床与动物实验研究表明, 运动干预是改善肥胖性心肌病有效且有充分临床证据的方法。与药物治疗相比, 运动干预具有无副作用、成本低等特点, 因此是肥胖性心肌病的首选治疗手段。

## 2 运动对肥胖性心肌病的影响

### 2.1 运动对肥胖患者心脏结构的影响

肥胖导致心肌结构不良性重塑, 主要表现为脂肪心和左心室心肌肥大。肥胖患者心肌组织脂质沉积, 而异位脂肪沉积可导致心外膜脂肪组织厚度增加, 诱导脂毒性心肌病的发生<sup>[8]</sup>。Bairapareddy 等<sup>[9]</sup>对 65 名超重和轻度肥胖者进行 12 周中低强度 (40%~60%  $VO_{2max}$ ) 的有氧运动干预, 结果显示, 运动干预组心外膜脂肪组织厚度显著降低。Christensen 等<sup>[10]</sup>对 50 名肥胖患者进行 12 周的耐力或抗阻训练干预, 磁共振 (MRI) 结果显示, 耐力训练和抗阻训练使心外膜脂肪组织质量分别减少了 32% 和 24%。

肥胖导致左心室心肌肥大, 主要表现为左心室

心肌重量增加、舒张末内径增大和左心室壁增厚<sup>[11]</sup>。Hinderliter 等<sup>[12]</sup>对 82 名肥胖患者进行 6 个月的有氧运动干预, 超声心动图结果表明, 运动干预显著降低左心室壁厚度, 减轻左心室心肌肥大。

因此, 适宜运动能降低肥胖患者心肌脂肪含量, 减轻左心室心肌肥大, 改善心肌病理性结构重塑。

### 2.2 运动对肥胖患者心脏功能的影响

肥胖患者心肌脂肪沉积和左心室肥大可诱导心肌功能紊乱, 表现为左心室舒张功能降低, 收缩功能受损。Franssen 等<sup>[13]</sup>采用超声心动图评估肥胖青少年的左心室收缩功能, 与体重正常青少年组相比, 肥胖青少年二尖瓣舒张晚期充盈波速度、二尖瓣舒张早期血流速度与二尖瓣舒张早期环运动速度的比值显著升高, 而二尖瓣舒张早期环运动速度显著降低。Ozkan 等<sup>[14]</sup>发现肥胖儿童左心室射血分数和短轴缩短率显著降低, 心肌结构功能异常。以上提示, 肥胖儿童和青少年存在亚临床左心室舒张功能降低和收缩功能受损。

研究发现, 运动锻炼对肥胖患者心功能具有良好的改善作用。Obert 等<sup>[15]</sup>对 28 名肥胖青少年进行 9 个月的有氧运动干预发现, 运动减肥后左心室二尖瓣环舒张早期峰值速度和收缩期峰值流速显著升高, 左心室重构得到明显改善。Schrauwen-Hinderling 等<sup>[16]</sup>研究发现, 3 个月的力量耐力训练显著降低男性超重肥胖个体心脏脂质含量, 提高左心室射血分数和舒张末径, 改善收缩功能障碍。然而, Millen 等<sup>[17]</sup>对 32 名肥胖患者进行 6 周的短期有氧运动干预后显示, 尽管运动提高了心肺适应性, 但无法有效改善肥胖导致的左心室舒张功能下降。

以上研究说明, 长期运动干预可以显著提高肥胖患者左心室舒张功能和收缩功能, 进而改善心肌功能重塑, 而短时间的运动锻炼对肥胖患者心功能的改善作用不显著。

## 3 运动改善肥胖性心肌病的潜在机制

### 3.1 运动抑制炎症和氧化应激水平, 提高抗氧化能力

炎症和氧化应激是心血管疾病发生发展的重要病理机制。肥胖作为一种具有炎症特征的慢性病, 可诱导心外膜和脂肪组织分泌释放多种促炎因子, 包括肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等, 这些炎症因子通过血液循环引起全身慢性炎症<sup>[18-19]</sup>。炎症反应进一步导致活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的局部积

累, 增强肥胖机体氧化应激水平, 打破心肌组织氧化-抗氧化系统的动态平衡。动物实验证实, 8周高脂饮食显著增加小鼠心肌线粒体 ROS 含量, 降低锰超氧化物歧化酶(manganese-containing superoxide dismutase, MnSOD) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 活性, 而线粒体靶向抗氧化剂显著改善肥胖小鼠心肌氧化应激损伤, 提高抗氧化能力<sup>[20]</sup>。

运动抗炎和抗氧化应激的作用已得到广泛证实。研究发现, 8周抗阻运动可显著降低肥胖小鼠心肌 TNF- $\alpha$ 、ROS 和丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 改善炎症和氧化应激水平<sup>[21]</sup>。有氧运动显著促进肥胖大鼠心肌核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO1) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 蛋白表达, 提高抗氧化水平, 抑制心肌纤维化<sup>[22]</sup>。Alexandre-Santos 等<sup>[23]</sup>比较了两种不同运动量方案对肥胖大鼠心肌炎症和氧化应激的影响, 结果显示, 12周低运动量 (150 min/wk) 和高运动量 (300 min/wk) 均显著降低心肌 TNF- $\alpha$ 、IL-6、NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase 2, NOX2) 和 3-硝基酪氨酸 (3-nitrotyrosine, 3-NT) 蛋白表达, 上调 IL-10 蛋白表达, 但只有低运动量可以增加心肌 NADPH 脱氢酶 1 (NADPH quinone oxidoreductase 1, NQO1) 和过氧化还原蛋白 1 (peroxiredoxin 1, Prdx1) 蛋白表达, 激活 Nrf2 抗氧化信号通路, 抑制核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 活化。

以上研究提示, 运动可以抑制肥胖心肌炎症和氧化应激水平, 提高抗氧化能力, 但不同运动形式和运动时间的作用机制存在差异。

### 3.2 运动改善线粒体功能障碍, 提高心肌细胞代谢

线粒体是细胞的能量代谢中枢, 也是产生 ROS 的主要来源, 维持线粒体结构和功能稳态对心肌细胞活力至关重要。研究表明, 高脂饮食导致心肌线粒体 ROS 堆积, 心肌磷酸肌酸/ATP 降低, 线粒体膜电位和耗氧率下降, 线粒体含量减少, 最终导致心肌线粒体功能障碍<sup>[24-25]</sup>。此外, 高水平的 ROS 诱导细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 释放入细胞质, 激活心肌线粒体细胞凋亡途径, 促进心肌细胞凋亡, 损害心脏功能。电镜观察发现, 肥胖大鼠心肌肌节结构紊乱, 线粒体肿胀、空泡化, 脂滴堆积<sup>[26]</sup>。有研究指出, 线粒体 ROS 可能通过影响线粒体复合物 I 和 II 的翻译后修饰损害肥胖小鼠心肌线粒体呼吸功能, 而清除线粒体 ROS 可抑制心肌肥大并改善舒张功能<sup>[27]</sup>。蛋白质组学分析发现, 肥胖人群

脂肪组织线粒体含量下降, 表明肥胖机体线粒体受损。

运动可以通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (5'-adenosinemono phosphate ctivated protein kinase, AMPK) 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 的表达增加心肌线粒体数量和体积, 促进线粒体生物合成; 也可以通过激活心肌线粒体自噬, 清除受损的线粒体, 维持线粒体质量控制, 改善线粒体功能障碍, 进而提高心肌细胞代谢和能量供应。研究发现, 12周有氧运动和抗阻运动均显著提高肥胖大鼠心肌 PGC-1 $\alpha$ 、Cyt C 和琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 蛋白表达, 并且两种运动方式对上述指标没有显著差异<sup>[28]</sup>。8周有氧联合抗阻运动可显著激活高脂饮食大鼠心肌 AMPK, 上调沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 及其下游转录因子 PGC-1 $\alpha$  的表达, 进而改善心肌糖脂代谢紊乱<sup>[29]</sup>。Wen 等<sup>[30]</sup>以果蝇为模型, 高脂饮食喂养后进行运动干预, 结果表明, 运动显著促进了果蝇心肌 PGC-1 $\alpha$  的基因表达; 电镜观察发现, 运动后心肌肌原纤维排列规律, 线粒体数量增加, 心肌脂毒性得到明显改善。Hafstad 等<sup>[31]</sup>研究发现, 8周高强度间歇运动显著改善肥胖小鼠心肌线粒体呼吸能力, 提高线粒体 ATP 生成的摩尔数, 但对线粒体呼吸控制比 (respiratory control ratio, RCR) 无显著影响。Marques Neto 等<sup>[32]</sup>研究表明, 肥胖大鼠心肌线粒体 Ca<sup>2+</sup> 超载, 线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 通透性增加, 4周高强度间歇运动干预显著改善心肌线粒体 Ca<sup>2+</sup> 超载, 降低 MPTP 通透性。Palee 等<sup>[33]</sup>发现高脂饮食诱导肥胖大鼠心肌细胞 Ca<sup>2+</sup> 瞬变幅度及速率下降, 线粒体膜电位降低, 线粒体肿胀、空泡化, 而运动结合卡路里限制显著改善心肌细胞 Ca<sup>2+</sup> 瞬变异常, 提高线粒体膜电位, 改善线粒体功能障碍。

综上所述, 运动可以通过激活 AMPK 和 PGC-1 $\alpha$  的表达, 提高线粒体数量和功能, 改善线粒体功能障碍, 进而促进心肌细胞代谢。

### 3.3 运动抑制脂质沉积, 改善心肌脂毒性

肥胖发生时, 过多的脂肪组织可导致心肌脂质沉积, 诱导心肌细胞甘油三酯 (triglyceride, TG) 蓄积, 打破心肌脂质合成与分解的动态平衡。异位脂肪沉积可导致心肌胰岛素抵抗, 心肌细胞葡萄糖利

用率降低, 游离脂肪酸氧化增加。心肌能量代谢异常进一步导致甘油二酯和神经酰胺等脂毒性代谢产物大量堆积, 引发内质网应激, 启动细胞凋亡程序, 损害心功能<sup>[34]</sup>。

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是一类调节脂肪酸氧化的重要因子, 包括 PPAR $\alpha$ 、 $\beta/\delta$  和  $\gamma$  三种受体亚型。脂肪酸转位酶 (fatty translocase/cluster of differentiation 36, FAT/CD36) 作为 PPARs 的下游调节因子, 是脂肪酸分解代谢过程中的重要转运蛋白。肥胖时, 胞质中的 CD36 向细胞膜转运增加, 导致脂肪酸进入心肌细胞参与氧化供能。脂肪酸的过度摄取可诱导脂质沉积, 导致心肌脂毒性。Liu 等<sup>[35]</sup>对肥胖小鼠心肌组织进行转录组和脂质组学分析, 结果发现, 高脂饮食导致小鼠心肌 PPARs 信号转导和脂肪酸氧化增强, 激活心肌脂毒性。陶静等<sup>[36]</sup>采用 RNA 干扰的方法下调小鼠心肌 CD36 的表达后发现, 肥胖小鼠的心肌组织纤维化程度和心肌细胞凋亡率显著降低。研究表明, 肥胖小鼠心肌 PPAR $\alpha$  和 CD36 蛋白表达增加, 8 周有氧联合抗阻运动显著逆转其表达, 改善糖脂代谢紊乱<sup>[37]</sup>。高脂饮食喂养的果蝇心肌 TG 水平增加, 脂滴堆积, 诱导心肌脂质沉积; 而耐力训练显著降低 TG 水平, 抑制脂质沉积, 改善高脂饮食果蝇心肌脂毒性<sup>[30, 38]</sup>。Li 等<sup>[39]</sup>研究发现, 8 周游泳运动显著抑制肥胖小鼠心肌 PPAR $\alpha$  蛋白表达, 降低心肌 TG、神经酰胺和二酰基甘油水平, 改善心肌脂毒性。

因此, 运动可通过下调 PPAR $\alpha$  和 CD36 的表达, 抑制肥胖机体心肌脂质沉积, 改善心肌脂毒性, 保护心功能。

### 3.4 运动调节细胞自噬和内质网应激, 抑制心肌细胞凋亡

细胞自噬和内质网应激作为介导心肌结构功能和蛋白质质量控制的重要防御机制, 可清除心肌受损细胞器, 降解蛋白聚集体, 维持心肌细胞稳态<sup>[40]</sup>。当细胞自噬或内质网应激持续时间过长或过于强烈时, 可激活细胞内凋亡信号诱导心肌细胞凋亡。Hsu 等<sup>[41]</sup>比较了高脂饮食 2、4、8 和 16 周对小鼠心肌内质网应激、细胞自噬和细胞凋亡的影响, 研究发现高脂饮食 8 周即可激活小鼠心肌内质网应激, 上调促凋亡蛋白多聚 ADP 核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 的表达进而促进心肌细胞凋亡, 但高脂饮食对自噬活性没有显著影响。该团队进一步研究发现, 高脂饮食喂养小鼠 24 周后,

心肌自噬通量受损, 内质网应激和细胞凋亡被显著激活; H9C2 心肌细胞实验证实, 高脂饮食诱导的心肌细胞凋亡与细胞自噬和内质网应激过度激活有关<sup>[42]</sup>。Che 等<sup>[43]</sup>研究证实, 42 周的长期高脂饮食诱导小鼠心肌内质网应激上调, 自噬通量受损; 电镜观察发现, 心肌自噬体数量增加, 心肌结构和功能紊乱。以上研究结果提示, 高脂饮食的持续时间可能是影响心肌自噬水平的因素之一, 长期高脂饮食可以过度激活心肌细胞自噬和内质网应激, 促进心肌细胞凋亡, 损害心功能。

研究表明, 运动可以调节细胞自噬和内质网应激水平, 抑制心肌凋亡, 发挥心脏保护效应。12 周中等强度跑台训练显著下调肥胖大鼠心肌促凋亡蛋白 Fas (factor associated suicide)、半胱天冬氨酸蛋白酶 8 (cysteinyI aspartate specific proteinase 8, caspase 8)、caspase 9 和 caspase 3 的表达, 降低凋亡指数 Bax (Bcl2-associated X)/Bcl2 (B-cell lymphoma-2) 比值和 TUNEL 阳性凋亡细胞数量, 进而抑制心脏 Fas 依赖和线粒体依赖的细胞凋亡途径<sup>[44]</sup>。Peterson 等<sup>[45]</sup>同样发现, 有氧运动可以提高肥胖大鼠心肌抗氧化能力进而抑制细胞凋亡, 但对骨骼肌细胞凋亡没有显著影响。Kim 等<sup>[28]</sup>研究发现, 12 周有氧运动和抗阻运动两种运动方式均显著抑制肥胖大鼠心肌蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK) 介导的内质网应激信号通路, 但对葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78 kD, GRP78) 的表达均无显著影响, 且只有有氧运动抑制 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homology protein, CHOP) 的表达。Cui 等<sup>[46]</sup>对肥胖小鼠进行运动结合卡路里限制联合干预 6 周后发现, 心肌 LC3 II / I 比值显著提高, 提示运动可以上调肥胖小鼠心肌自噬活性。

以上研究说明, 不同运动方式对肥胖心肌内质网应激的调节机制存在差异, 运动可以激活心肌细胞自噬活性, 抑制肥胖诱导的心肌细胞凋亡。

### 3.5 运动调节肾素-血管紧张素系统, 抑制心肌纤维化

肥胖患者 RAS 过度激活, 诱导心肌细胞肥大、凋亡和纤维化, 损害心功能。在经典的 RAS 途径中, 血管紧张素原被肾素裂解产生无活性的血管紧张素 I (angiotension I, Ang I), Ang I 通过血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 转换为具有生物学活性的血管紧张素 II (Ang II)。肥胖时 RAS 过度激活, Ang II 作为 RAS 最重要的效应成分能直接刺激心肌细胞肥大, 也可以通过细胞表

面受体刺激心肌成纤维细胞增殖,生成胶原结缔组织,诱导心肌细胞间质胶原沉积。Jin等<sup>[47]</sup>对小鼠进行36周的高脂饮食后发现,小鼠血清ACE、Ang II和醛固酮的水平显著升高,同时伴有心肌细胞增生肥大和心肌纤维化发生。研究发现,ACE抑制剂可以改善肥胖Zucker大鼠心肌脂质沉积和心功能,抑制遗传性肥胖小鼠心肌纤维化<sup>[48-49]</sup>。

研究表明,运动可以通过下调ACE和Ang II的表达调节RAS活性,抑制心肌纤维化,提升心功能。Barretti等<sup>[50]</sup>对肥胖Zucker大鼠进行10周游泳训练干预,结果表明,运动后血清ACE浓度没有显著变化,而Ang II浓度显著升高,但心肌血管紧张素受体2(angiotensin receptor 2, ATR2)蛋白表达、ACE浓度和基因表达以及Ang II浓度显著降低。Alexandre-Santos等<sup>[23]</sup>比较了不同运动量的有氧运动对肥胖大鼠心肌RAS活性的影响,结果表明,只有较大运动量可以降低心肌ACE和血管紧张素受体1(ATR1)的蛋白表达。12周的高强度间歇训练显著降低高脂饮食小鼠心肌ACE、ATR1和ATR2的表达,改善心肌肥大和胰岛素抵抗<sup>[51]</sup>。另有研究发现,8周有氧运动显著降低肥胖大鼠心肌I型胶原蛋白表达和心肌胶原容积分数,改善心肌纤维化<sup>[22]</sup>。

综上,不同形式的运动均可以调节RAS活性,抑制肥胖诱导的心肌纤维化。

### 3.6 运动调节心肌miRNA的表达

miRNA是一类长度为18~22 nt的内源性非编码单链RNA,可通过调控蛋白质编码基因调节心肌细胞肥大和纤维化等过程。研究发现,miRNA异常表达与肥胖性心脏病密切相关。Yang等<sup>[52]</sup>对肥胖大鼠心肌进行转录组分析以筛选表达异常的miRNA,并采用qRT-PCR进行验证,结果表明miR-141和miR-144的表达显著增加;通过体外实验进一步发现,抑制miR-141或过表达miR-144降低了棕榈酸处理过的心肌细胞中I型胶原和III型胶原的表达以及细胞横截面积,而过表达miR-141或抑制miR-144则诱导上述蛋白的表达以及细胞横截面积的进一步增加。Zou等<sup>[53]</sup>研究发现,心肌miR-410被高脂饮食显著上调;荧光素酶检测证实,Smad7(SMAD family member 7)是miR-410的直接靶基因;体内抑制miR-410的表达后发现,Smad7被激活进而抑制转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号通路,改善肥胖大鼠心脏纤维化。Kuwabara等<sup>[54]</sup>发现,高脂饮食诱导肥胖小鼠

心肌miR-451表达显著增加,心肌特异性敲除miR-451显著改善肥胖诱导的心脏肥大和功能紊乱。

研究表明,运动可以上调或下调肥胖机体心肌miRNA及其靶基因的表达,参与调节心肌细胞肥大、纤维化和血管再生等过程,进而改善肥胖性心脏病。miR-29家族在调节心肌间质方面发挥重要作用,可直接作用于靶基因I型和III型胶原蛋白,调控胶原合成过程。Silveira等<sup>[55]</sup>探讨了10周游泳训练对肥胖Zucker大鼠心肌miR-29家族的影响,结果表明,运动后心肌miR-29a和miR-29b没有显著变化,而miR-29c表达显著增加,进而抑制心肌纤维化;游泳训练还可显著抑制肥胖大鼠心肌miR-1表达,上调其靶基因钠钙交换蛋白1(sodium-calcium exchanger 1, NCX1)表达,增强心肌Ca<sup>2+</sup>信号转导。该团队的后续研究进一步发现,游泳训练显著抑制肥胖大鼠心肌miR-16的表达,上调其靶基因血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,诱导心肌血管生成<sup>[56]</sup>;游泳训练还可以显著下调肥胖大鼠心肌miR-208a表达,进而促进其靶基因MED13(Mediator13)的表达,改善心肌肥大<sup>[57]</sup>。

然而,目前大部分研究集中于运动干预肥胖机体心肌miRNA及其靶基因表达的变化趋势层面,未来的研究应采用体内过表达或基因敲除等方法,进一步明确相关miRNA在运动改善肥胖性心脏病中的作用及其机制。

## 4 总结与展望

适宜运动能降低肥胖患者心肌脂肪含量,减轻左心室心肌肥大,提高左心室舒张功能和收缩功能,改善心肌结构和功能的病理性重塑。运动可能通过以下途径改善肥胖性心脏病(图1):(1)抑制炎症和氧化应激水平,提高抗氧化能力;(2)改善线粒体功能障碍,提高心肌细胞代谢;(3)抑制脂质沉积,改善心肌脂毒性;(4)调节细胞自噬和内质网应激,抑制心肌细胞凋亡;(5)调节肾素-血管紧张素系统,抑制心肌纤维化;(6)调节心肌miRNA的表达。

研究发现,表观遗传机制(DNA甲基化、RNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA)与肥胖性心脏病的发生发展关系密切<sup>[58]</sup>。近期研究发现,运动可以通过调控表观遗传机制促进心脏健康,降低心脏疾病的发生风险,进而发挥运动的心脏保护效应<sup>[59]</sup>。因此,运动对肥胖性心脏病的表观遗传调控作用值得进一步深入研究。此外,据文献报道,心血管疾

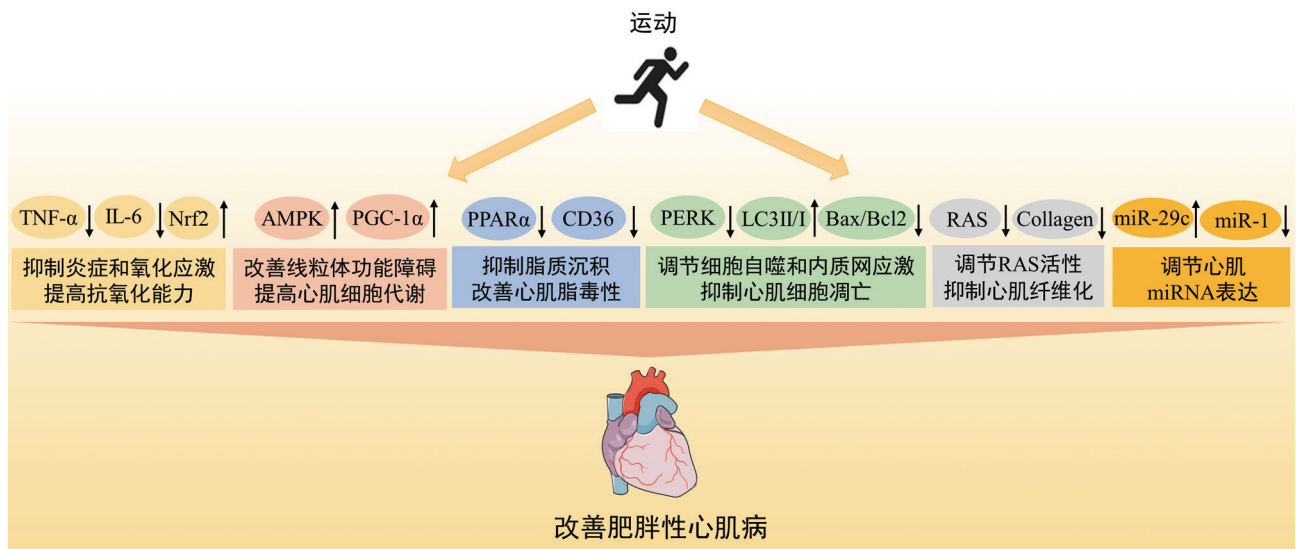


图1 运动改善肥胖性心肌病的潜在分子机制

病患者存在肥胖悖论, 即慢性心力衰竭患者中轻中度肥胖患者的生存率显著高于较轻体重者<sup>[60]</sup>。同时, 运动对老年人的心脏保护作用存在着一定的争议<sup>[61]</sup>。因此, 聚焦于人口统计学特征和临床特征, 进一步明确运动干预对特殊肥胖性心肌病患者的改善作用意义重大。

运动疗法将是未来肥胖性心肌病治疗中一种非常重要又有效的手段。然而, 针对肥胖性心肌病的运动处方仍未制定, 未来研究应明确肥胖性心肌病患者的最佳运动类型、强度、频率和持续时间, 以确保运动干预的安全性和有效性, 这是目前运动干预肥胖性心肌病临床应用及其机制研究的主要问题。

### [参 考 文 献]

- [1] Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the framingham heart study. *Circulation*, 1983, 67: 968-77
- [2] Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, 2016, 133: 639-49
- [3] Bhatheja S, Panchal HB, Ventura H, et al. Obesity cardiomyopathy: pathophysiologic factors and nosologic reevaluation. *Am J Med Sci*, 2016, 352: 219-22
- [4] Smith HL, Willius FA. Adiposity of the heart: a clinical and pathologic study of one hundred and thirty-six obese patients. *Arch Intern Med*, 1933, 52: 911-31
- [5] Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 1992, 70: 921-4
- [6] Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4: 436-43
- [7] Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4: 480-90
- [8] Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr Obes Rep*, 2016, 5: 424-34
- [9] Bairapareddy KC, Maiya AG, Kumar P, et al. Effect of aerobic exercise on echocardiographic epicardial adipose tissue thickness in overweight individuals. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2018, 11: 303-12
- [10] Christensen RH, Wedell-Neergaard AS, Lehrskov LL, et al. Effect of aerobic and resistance exercise on cardiac adipose tissues: secondary analyses from a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*, 2019, 4: 778-87
- [11] Litwin SE, Adams TD, Davidson LE, et al. Longitudinal changes in cardiac structure and function in severe obesity: 11-year follow-up in the utah obesity study. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e014542
- [12] Hinderliter A, Sherwood A, Gullette EC, et al. Reduction of left ventricular hypertrophy after exercise and weight loss in overweight patients with mild hypertension. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 1333-9
- [13] Franssen WMA, Beyens M, Hatawe TA, et al. Cardiac function in adolescents with obesity: cardiometabolic risk factors and impact on physical fitness. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43: 1400-10
- [14] Ozkan EA, Khosroshahi HE, Kilic M, et al. Obesity-related cardiovascular behavior in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20: 1559-65
- [15] Obert P, Gueugnon C, Nottin S, et al. Impact of diet and exercise training-induced weight loss on myocardial mechanics in severely obese adolescents. *Obesity (Silver*

- Spring), 2013, 21: 2091-8
- [16] Schrauwen-Hinderling VB, Hesselink MK, Meex R, et al. Improved ejection fraction after exercise training in obesity is accompanied by reduced cardiac lipid content. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1932-8
- [17] Millen A, Norton G, Avidon I, et al. Effects of short-term exercise training on tissue doppler indices of left ventricular diastolic function in overweight and obese individuals. *J Sports Sci*, 2014, 32: 487-99
- [18] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, 259: 87-91
- [19] Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71: 2360-72
- [20] Jeong EM, Chung J, Liu H, et al. Role of mitochondrial oxidative stress in glucose tolerance, insulin resistance, and cardiac diastolic dysfunction. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: e003046
- [21] Effting PS, Brescianini SMS, Sorato HR, et al. Resistance exercise modulates oxidative stress parameters and TNF- $\alpha$  content in the heart of mice with diet-induced obesity. *Arq Bras Cardiol*, 2019, 112: 545-52
- [22] 张磊, 严玉, 刘崑, 等. 8周有氧运动改善肥胖诱导心肌纤维化过程中核因子E2相关因子2通路的作用. *中国组织工程研究*, 2021, 25: 2650-6
- [23] Alexandre-Santos B, Alves R, Matsuura C, et al. Modulation of cardiac renin-angiotensin system, redox status and inflammatory profile by different volumes of aerobic exercise training in obese rats. *Free Radic Biol Med*, 2020, 156: 125-36
- [24] Tong M, Saito T, Zhai P, et al. Mitophagy is essential for maintaining cardiac function during high fat diet-induced diabetic cardiomyopathy. *Circ Res*, 2019, 124: 1360-71
- [25] Rayner JJ, Peterzan MA, Watson WD, et al. Myocardial energetics in obesity: enhanced ATP delivery through creatine kinase with blunted stress response. *Circulation*, 2020, 141: 1152-63
- [26] Zhou X, Ma L, Habibi J, et al. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the Zucker obese rat. *Hypertension*, 2010, 55: 880-8
- [27] Sverdlov AL, Elezaby A, Qin F, et al. Mitochondrial reactive oxygen species mediate cardiac structural, functional, and mitochondrial consequences of diet-induced metabolic heart disease. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: e002555
- [28] Kim K, Ahn N, Jung S. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51: e7508
- [29] 田阁, 徐昕, 李国平. 运动通过AMPK信号通路改善高脂诱导的II型糖尿病小鼠心肌糖脂代谢. *体育科学*, 2018, 38: 49-54+78
- [30] Wen DT, Zheng L, Li JX, et al. Endurance exercise resistance to lipotoxic cardiomyopathy is associated with cardiac NAD<sup>+</sup>/dSIR2/PGC-1 $\alpha$  pathway activation in old *Drosophila*. *Biol Open*, 2019, 8: bio044719
- [31] Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E, et al. High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. *Diabetes*, 2013, 62: 2287-94
- [32] Marques Neto SR, Castiglione RC, da Silva T, et al. Effects of high intensity interval training on neuro-cardiovascular dynamic changes and mitochondrial dysfunction induced by high-fat diet in rats. *PLoS One*, 2020, 15: e0240060
- [33] Palee S, Minta W, Mantor D, et al. Combination of exercise and calorie restriction exerts greater efficacy on cardioprotection than monotherapy in obese-insulin resistant rats through the improvement of cardiac calcium regulation. *Metabolism*, 2019, 94: 77-87
- [34] Li SJ, Liu CH, Chu HP, et al. The high-fat diet induces myocardial fibrosis in the metabolically healthy obese minipigs--the role of ER stress and oxidative stress. *Clin Nutr*, 2017, 36: 760-7
- [35] Liu Z, Ding J, McMillen TS, et al. Enhancing fatty acid oxidation negatively regulates PPARs signaling in the heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 146: 1-11
- [36] 陶静, 钱润芳, 陈俊婷, 等. 下调CD36在心肌中的表达对肥胖小鼠心肌纤维化和凋亡的影响. *医学研究杂志*, 2019, 48: 25-30
- [37] 田阁. AMPK $\alpha$ 2基因缺乏对糖尿病心肌病运动干预的影响及机制研究[D]. 北京: 北京体育大学, 2018
- [38] Wen DT, Zheng L, Yang F, et al. Endurance exercise prevents high-fat-diet induced heart and mobility premature aging and dsir2 expression decline in aging *Drosophila*. *Oncotarget*, 2018, 9: 7298-311
- [39] Li S, Qian X, Gong J, et al. Exercise training reverses lipotoxicity-induced cardiomyopathy by inhibiting HMGCS2. *Med Sci Sports Exerc*, 2021, 53: 47-57
- [40] Zhang Y, Sowers JR, Ren J. Targeting autophagy in obesity: from pathophysiology to management. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 356-76
- [41] Hsu HC, Liu CH, Tsai YC, et al. Time-dependent cellular response in the liver and heart in a dietary-induced obese mouse model: the potential role of ER stress and autophagy. *Eur J Nutr*, 2016, 55: 2031-43
- [42] Hsu HC, Chen CY, Lee BC, et al. High-fat diet induces cardiomyocyte apoptosis via the inhibition of autophagy. *Eur J Nutr*, 2016, 55: 2245-54
- [43] Che Y, Wang ZP, Yuan Y, et al. Role of autophagy in a model of obesity: a longterm high fat diet induces cardiac dysfunction. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 3251-61
- [44] Lee SD, Shyu WC, Cheng IS, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23: 566-73
- [45] Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, et al. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *J Appl Physiol* (1985), 2008, 105: 1934-43
- [46] Cui M, Yu H, Wang J, et al. Chronic caloric restriction and

- exercise improve metabolic conditions of dietary-induced obese mice in autophagy correlated manner without involving AMPK. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 852754
- [47] Jin N, Wang Y, Liu L, et al. Dysregulation of the renin-angiotensin system and cardiometabolic status in mice fed a long-term high-fat diet. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 6605-14
- [48] Zaman AK, Fujii S, Sawa H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates hypofibrinolysis and reduces cardiac perivascular fibrosis in genetically obese diabetic mice. *Circulation*, 2001, 103: 3123-8
- [49] Toblli JE, Cao G, Rivas C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces lipid deposits in myocardium and improves left ventricular function of obese Zucker rats. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, 14: 1586-95
- [50] Barretti DL, Magalhaes Fde C, Fernandes T, et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain. *PLoS One*, 2012, 7: e46114
- [51] de Oliveira Sá G, dos Santos Neves V, de Oliveira Fraga SR, et al. High-intensity interval training has beneficial effects on cardiac remodeling through local renin-angiotensin system modulation in mice fed high-fat or high-fructose diets. *Life Sci*, 2017, 189: 8-17
- [52] Yang H, Xin X, Yu H, et al. MicroRNA expression profiles in myocardium of high-fat diet-induced obesity rat. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 1147-59
- [53] Zou T, Zhu M, Ma YC, et al. MicroRNA-410-5p exacerbates high-fat diet-induced cardiac remodeling in mice in an endocrine fashion. *Sci Rep*, 2018, 8: 8780
- [54] Kuwabara Y, Horie T, Baba O, et al. MicroRNA-451 exacerbates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy in mice through suppression of the LKB1/AMPK pathway. *Circ Res*, 2015, 116: 279-88
- [55] Silveira AC, Fernandes T, Soci ÚPR, et al. Exercise training restores cardiac microRNA-1 and microRNA-29c to nonpathological levels in obese rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1549014
- [56] Fernandes T, Casaes L, Soci U, et al. Exercise training restores the cardiac microRNA-16 levels preventing microvascular rarefaction in obese Zucker rats. *Obes Facts*, 2018, 11: 15-24
- [57] Fernandes T, Barretti DL, Phillips MI, et al. Exercise training prevents obesity-associated disorders: role of miRNA-208a and MED13. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 476: 148-54
- [58] Zhang Y, Ren J. Epigenetics and obesity cardiomyopathy: from pathophysiology to prevention and management. *Pharmacol Ther*, 2016, 161: 52-66
- [59] Wu G, Zhang X, Gao F. The epigenetic landscape of exercise in cardiac health and disease. *J Sport Health Sci*, 2020, DOI: 10.1016/j.jshs.2020.12.003 [Epub ahead of print]
- [60] Mahajan R, Stokes M, Elliott A, et al. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart*, 2020, 106: 58-68
- [61] Tian H, Chen P, Ren J. Physical exercise, autophagy and cardiometabolic stress in aging. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11: 5287-8