

DOI: 10.13376/j.cbls/2022117

文章编号: 1004-0374(2022)08-1054-10

心脏与骨骼肌Smyd1及其运动干预研究进展

唐 杰, 蔡梦昕*, 田振军

(陕西师范大学体育学院暨运动生物学研究所, 西安 710119)

摘要: 组蛋白甲基转移酶 1 (SET and MYND domain containing 1, Smyd1) 是组蛋白赖氨酸甲基转移酶 SMYD 家族成员, 其表达具有肌组织特异性, 可通过甲基化组蛋白和非组蛋白, 在转录水平调控靶基因表达, 参与细胞结构组成和生理活动。研究发现, Smyd1 是调节心脏和骨骼肌发育的关键因子之一, 在肌节组装、肌细胞生长和线粒体能量代谢等过程中发挥重要生物学作用, 其表达异常与多种心脏和骨骼肌疾病的发生发展密切相关。运动可促进心脏和骨骼肌生长发育和功能改善, 同时调节正常生理和病理条件下 Smyd1 表达。Smyd1 是否可作为运动作用的靶点, 通过调控其下游分子和表观遗传改变, 参与运动效应值得研究。本文对近年来 Smyd1 的生物学表征及其在心脏和骨骼肌发育和成体功能维持中的作用进行梳理, 对其运动干预效应进行总结和展望, 以期临床心脏和骨骼肌疾病的治疗靶点及运动训练和康复干预的作用靶点筛选研究提供理论依据。

关键词: 组蛋白甲基转移酶 1; 心脏; 骨骼肌; 运动

中图分类号: G804.7; Q445 **文献标志码:** A

The role of histone methyltransferase Smyd1 in heart and skeletal muscle and impact of exercise intervention

TANG Jie, CAI Meng-Xin*, TIAN Zhen-Jun

(Institute of Sports and Exercise Biology, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

Abstract: Smyd1 (SET and MYND domain containing 1), a member of the histone lysine methyltransferase SMYD family, is a muscle-specific protein. Through methylating histone and non-histone proteins at the transcriptional level, Smyd1 plays an important role in maintaining cell structure and function. It has been reported that Smyd1 is a key factor in the development of heart and skeletal muscle by regulating sarcomere assembly, muscle fiber growth and mitochondrial energy metabolism. The abnormal expression of Smyd1 is closely related to the occurrence and development of a variety of heart or skeletal muscle diseases. Exercise can improve the development and growth of heart and skeletal muscle and regulate Smyd1 expression under physiological and pathological conditions. In this article, we review the biological characterization and function of Smyd1, summarize and prospect the effect of exercise intervention, thus trying to provide a theoretical basis for exploring the therapeutic targets of heart and skeletal muscle diseases and the mechanism of exercise intervention.

Key words: Smyd1; heart; skeletal muscle; exercise training

SMYD (SET and MYND domain-containing proteins) 家族 (Smyd1~5) 是一组重要的组蛋白赖氨酸

甲基转移酶, 主要通过调节组蛋白或非组蛋白的甲基化修饰, 调控其下游靶基因表达, 在胚胎发育、

收稿日期: 2022-04-18; 修回日期: 2022-06-06

基金项目: 国家自然科学基金项目(32171128); 国家自然科学基金青年科学基金项目(31701039); 中央高校基本科研业务费专项基金项目(GK202103121)

*通信作者: E-mail: warmxin123@126.com

炎症调节、染色体完整性维持等方面发挥重要作用^[1-4]。*Smyd1* 基因最早由 Hwang 和 Gottlieb^[5] 发现于小鼠细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 和胸腺细胞中, 因其转录方向与 CTL 细胞表面特异性抗原 *CD8b* 基因相反, 又称 *Bop* 基因。多种模式动物研究证实, 缺失 *Smyd1* 基因可导致胚胎发育异常而死亡。*Smyd1* 在肌节组装、肌细胞生长和分化以及线粒体能量代谢等方面发挥重要作用, 是心脏和骨骼肌发育及成体功能维持的重要调控因子。前期研究发现, *Smyd1* 表达受运动调节, 并参与运动心脏保护效应, 提示其是运动作用的潜在分子靶点。本文对近年来 *Smyd1* 的生物学表征、在心脏和骨骼肌发育以及成体功能维持中的作用及相关分子调控机制进行梳理, 对运动干预的作用及可能机制进行总结和展望, 以期探索临床相关疾病的发生机理, 筛选可能的治疗靶点及研究运动效应的作用靶点提供思路和依据。

1 *Smyd1*的生物学表征

SMYD 家族成员均含有 SET (suppressor of variegation, enhancer of zeste, trithorax) 和 MYND (myeloid-nervy-DEAF1) 两个保守的结构域^[1, 6]。其中, SET 结构域由约 130 个氨基酸组成, 主要负责甲基转移酶的酶促活性, 催化赖氨酸甲基化^[1, 7-9]。MYND 结构域是由 7 个半胱氨酸残基和 1 个组氨酸残基构成的锌指结构, 主要参与蛋白质互作^[1, 10-11]。与家族其他成员相比, 除了 SET 和 MYND 结构域以外, *Smyd1*~3 还含有一个 TPR (tetratricopeptide repeat) 序列的 C 末端结构域 (C-terminal domain, CTD)^[1], 调控甲基转移酶的活性。*Smyd1* 可甲基化组蛋白 H3 和 H4 的赖氨酸残基, 调节转录激活和抑制, 其中, H3 发生于 K4、K9、K27、K36 和 K79 位, H4 则发生于 K20 位。

Smyd1 基因在多物种间表达保守, 且具有肌组织特异性。研究发现, 斑马鱼 *Smyd1* 基因可选择性剪切为 *Smyd1a* 与 *Smyd1b* 两种变构体, 分别编码含有 486 个和 473 个氨基酸的蛋白质^[12-13]。而 *Smyd1b* 又可选择性剪切产生 *Smyd1b-tv1* 和 *Smyd1b-tv2* 两种功能异构体。斑马鱼胚胎受精后 6 h (hours post fertilization, hpf) *Smyd1a* 开始转录表达, 且其表达水平在体节形成过程中显著升高; 而 *Smyd1b* 表达较 *Smyd1a* 延后 5 h。原位杂交实验发现, *Smyd1a* 和 *Smyd1b* 首先表达于脊索两侧的两行近轴细胞 (发育为慢肌) 和肌节的外侧区域 (发育为快肌); 22

hpf 时, 表达于心原基; 48 hpf 时, 胸鳍肌出现二者表达; 72 hpf 时, 表达于头肌, 呈显著的肌组织特异性^[12]。*Smyd1* 主要定位于肌节 M 线处和细胞核中, 分别通过与肌球蛋白 (myosin) 结合控制肌节组装, 或通过其 MYND 结构域与组蛋白或非组蛋白结合, 调控基因转录^[14]。

此外, Ye 等^[15] 和 Becker 等^[16] 在人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 中同样检测到 *Smyd1* 表达, 并发现其参与内皮细胞的迁移与血管的生成。Mayfield 等^[17] 在大脑皮层和 C2C12 细胞诱导转化的神经样细胞中检测到 *Smyd1* 表达, 通过 KEGG 通路分析发现, *Smyd1* 和新生多肽相关复合物 α 亚基的骨骼肌和心肌特异性变体 (skeletal and heart muscle specific variant of nascent polypeptide-associated complex α , skNAC) 缺失可以导致退行性神经疾病相关因子表达异常。

2 *Smyd1*与心脏和骨骼肌发育

2.1 *Smyd1*与心脏发育

心脏是机体发育过程中最早形成和行使功能的器官之一。前期研究发现, *Smyd1a* 突变型斑马鱼心率和心脏形态与野生型无显著差异, 但单独敲除 *Smyd1b* 以及联合敲除 *Smyd1a* 和 *Smyd1b* 可导致心脏水肿、室壁变薄、心肌细胞肌节组装紊乱以及心脏结构异常且无搏动^[12, 18-19], 说明 *Smyd1a* 缺失并未影响心脏发育, 而 *Smyd1b* 在心脏发育过程中占主导作用, 是心肌细胞结构形成的关键因子。基于小鼠的研究发现, 胚胎期 7.75 天 (E7.75) 时, *Smyd1* 基因特异性表达于胚胎前心区, 随后沿心管表达, 最终表达于心房和心室的心肌层, 并持续整个发育过程; 出生后, 在心肌细胞中表达丰富^[20]。全身敲除或条件性敲除小鼠心脏 *Smyd1* 基因可影响小鼠心肌细胞分化, 降低心肌细胞增殖水平和内质网功能, 导致心肌细胞结构紊乱, 心脏发育缺陷, 胚胎在 E10.5 期死亡^[20-21], 且相对于左心室, 右心室发育不良和畸形现象更为严重^[20]。结合 *Smyd1* 表达的时空特性及基因敲除后的表型, 说明 *Smyd1* 在心肌细胞分化、肌节组装和心肌细胞功能维持中发挥重要作用, 是调控心脏发育的关键因子之一。

研究发现, 多种心脏转录因子参与 *Smyd1* 调控的心脏发育过程。其中, 肌细胞增强因子 2C (myocyte enhancer factor 2C, Mef2c) 是肌细胞生长分化的关键, 其编码的含有 MADS 框结构的转录因子, 可调控心肌细胞特异基因的表达和转录。

Mef2c 基因突变可导致 *Smyd1* 表达下降。*Mef2c* 可与 *Smyd1* 启动子上的 *Mef2* 反应元件直接结合进而调控 *Smyd1* 在前心区表达^[22]。而敲除 *Smyd1* 基因可降低心脏 LIM-同源结构域转录因子 1 (LIM homeobox 1, *Isl1*)、心脏神经嵴表达转录因子 2 (heart and neural crest derivatives expressed 2, *Hand2*)、T 框转录因子 5 (T-box transcription factor 5, *Tbx5*)、*Tbx1*、矮小身材同源框 2 (short stature homeobox 2, *Shox2*)、*Eya1* (EYA transcriptional coactivator and phosphatase 1) 和 *Irx4* (iroquois homeobox 4) 基因的表达^[20-21]，上调心房利钠因子 (atrial natriuretic factor, ANF) 水平，且 *Smyd1* 可与伴侣分子 ASH2L (absent small homeotic-2-like protein) 相互作用，通过促使 H3K4 三甲基化激活 *Isl1* 启动^[23]。综上提示，*Smyd1* 与多种心脏转录因子共同作用，调节心脏发育 (图 1)。

2.2 *Smyd1*与骨骼肌发育

缺失 *Smyd1* 基因的小鼠于胚胎期肌发生之前死亡^[20-21]，而斑马鱼胚胎具有透氧性，可在心脏无收缩情况下继续存活和发育 4~5 天，因此，前期多采用斑马鱼模型探索 *Smyd1* 在骨骼肌发育中的作用。研究发现，敲除斑马鱼 *Smyd1b* 基因可完全阻断骨骼肌肌原纤维组装，导致肌丝结构紊乱和肌节结构异常，胚胎无运动能力，但未影响发育过程中肌源性基因的表达和成肌细胞的形成，提示 *Smyd1* 可能在肌管分化和肌纤维成熟后期发挥作用^[12, 18, 24-25]。Tan 等^[12]发现，敲低 *Smyd1b* 基因的

斑马鱼，24~28 hpf 时即出现慢肌纤维的结构和功能异常；而 Just 等^[14]构建了斑马鱼 *Smyd1b* 突变模型并发现，48 hpf 时，慢肌纤维结构基本正常，但快肌纤维的肌原纤维组装存在缺陷。敲除 *Smyd1a* 对骨骼肌形态结构和功能无影响，但同时敲除 *Smyd1a* 和 *Smyd1b* 可导致肌节紊乱程度较单独敲除 *Smyd1a* 基因更为严重，且 48 hpf 时同样出现慢肌结构异常，推测早期胚胎 *Smyd1a* 基因的表达可能参与改善 *Smyd1b* 突变诱导的慢肌纤维发育缺陷^[24]。特异性敲除小鼠胚胎成肌细胞中 *Smyd1* 基因，可导致肌肉质量显著减少、肌细胞分化受损、肌纤维数量减少，以及肌肉特异性基因表达降低^[26]。爪蟾体内敲低 *Smyd1* 同样导致胚胎的肌肉缺损^[27]，而小鼠和斑马鱼 *Smyd1* 基因的异位表达能够拯救斑马鱼胚胎中 *Smyd1* 敲低或敲除诱导的缺陷^[24, 28]，说明 *Smyd1* 在骨骼肌发育过程中发挥重要调控作用，并具有一定的进化保守性。

研究 *Smyd1* 调控骨骼肌发育的机制发现，*Smyd1* 是肌细胞生成素 (myogenin, MyoG/Myf4)、生肌分化因子 (myogenic differentiation, MyoD/Myf3)、血清反应因子 (serum response factor, SRF) 和 *Mef2c* 的直接下游靶基因^[14, 29]。其中，MyoD 和 MyoG 等肌生成调节因子可与 *Smyd1* 基因启动子上的 E-box 位点相结合，而 SRF 可结合 CA₂G 位点，进而调控 *Smyd1* 表达^[29-32]。*Smyd1* 与 MyoD 可协同激活肌肉肌酸激酶 (muscle creatine kinase, MCK)，而 SRF 可

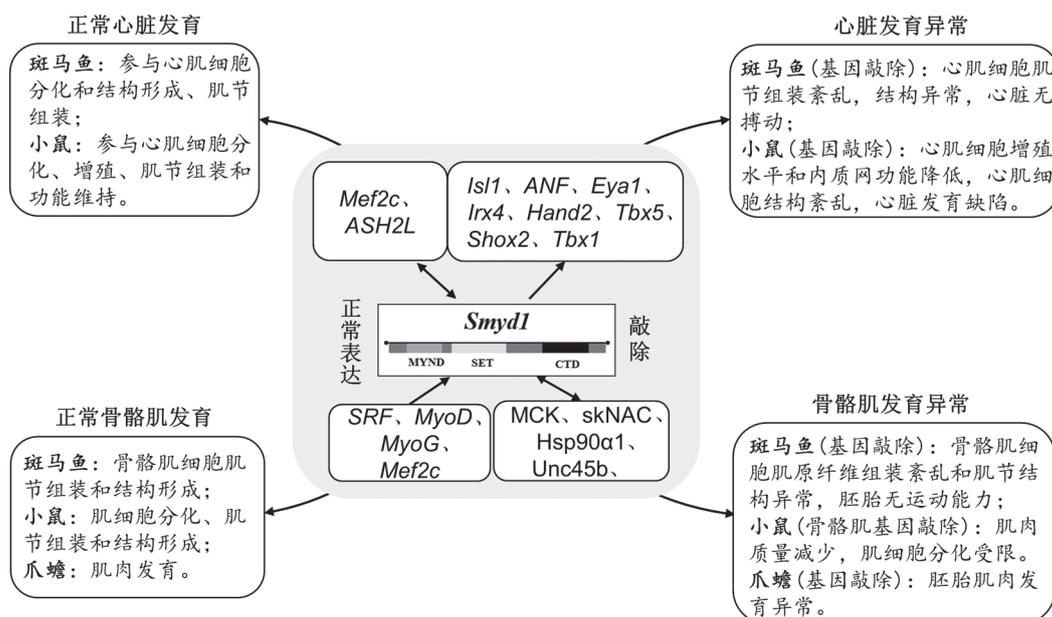


图1 *Smyd1*参与心脏和骨骼肌发育

与 MyoD 增强子上的 CArG 位点相互作用,实现对 MyoD 的调控^[33]。上述研究提示, Smyd1 可通过与肌生成因子的相互作用参与骨骼肌细胞的分化和肌纤维的形成过程(图 1)。

除肌生成调节因子外, Smyd1 可与多种伴侣分子共同作用,调节骨骼肌发育。其中,热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 是热休克蛋白家族成员,肌球蛋白分子伴侣 UNC45 属于 UCS (UNC45/Cro1/She4) 蛋白成员,二者作为伴侣分子,在肌纤维的组装和肌肉功能维持中发挥重要作用^[34]。研究显示,缺失 *Smyd1* 基因可显著上调 *Unc45b* 和 *Hsp90a1* 基因表达,推测缺失 *Smyd1* 后,肌节组装受损,引发细胞应激反应,扰乱肌纤维结构和功能,*Unc45b* 和 *Hsp90a1* 表达代偿性上调,激活细胞应激反应^[14, 18-19]。在斑马鱼发育过程中, *Smyd1b* 可与 *Hsp90a1* 和 *Unc45b* 协同作用,共同控制肌节组装和肌原纤维的形成^[25]。skNAC 是肌组织特异表达因子,其基因缺失可导致心肌和骨骼肌发育异常,而在肌纤维损伤后的修复过程中其基因表达显著升高^[35-36]。skNAC 可作用于 MYND 结构域,与 *Smyd1* 蛋白紧密结合,参与心脏发育和骨骼肌生长与再生过程^[36-38]。以上提示, *Smyd1* 可与 Hsp90、UNC45 和 skNAC 等调控因子协同调节肌组织生长与修复(图 1)。

此外,肝癌衍生生长因子(hepatoma-derived growth factor, HDGF)是一种具有促有丝分裂和血管生成活性的核蛋白,可作为转录抑制因子,抑制 *Smyd1* 基因表达。在 G-7 成肌细胞中, HDGF 过表达与转录共抑制因子 C 末端结合蛋白(C-terminal binding protein, CtBP)相互作用,特异性下调 *Smyd1* mRNA 表达和启动子的活性^[39],但 *Smyd1* 在 HDGF 对心脏和骨骼肌的调控功能中的作用尚无报道。

3 Smyd1与出生后心脏生长和病理变化

3.1 Smyd1与心脏生长

目前关于 *Smyd1* 与出生后心脏生长的研究多集中在控制心脏大小和维持心肌细胞内环境稳态等方面。有研究发现,胎牛血清可刺激新生大鼠心肌细胞肥大和 *Smyd1* mRNA 水平升高^[40]。而条件性敲除成年小鼠心脏 *Smyd1* 基因可导致心肌细胞肥大,心脏发生病理性重塑,并逐步演变为心力衰竭^[40]。这表明 *Smyd1* 在维持心肌细胞正常形态、限制成年心脏生长过程中发挥重要作用^[41]。

有研究通过成体心脏特异性 *Smyd1* 基因敲除

小鼠模型发现, *Smyd1* 缺失可导致心肌细胞中线粒体生物发生和能量代谢的重要调控因子,如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome-proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR α)、视黄素 X 受体 α (retinoid X receptor, RXR α) 表达显著下调,线粒体能量代谢功能严重受损^[41-42]。细胞实验同样证实,抑制心肌细胞 *Smyd1* 基因表达可诱导线粒体呼吸功能降低,而 *Smyd1* 基因过表达可逆转这一现象。荧光素酶报告分析显示 *Smyd1* 可激活 PGC-1 α 转录,进而调控线粒体能量代谢^[42],提示 *Smyd1* 在出生后心肌细胞线粒体能量代谢和功能调控过程中发挥重要作用。

敲除小鼠心肌 *Smyd1* 基因可导致多种氧化应激和内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)相关基因表达异常,如肌浆/内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 2 (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase 2, serca2)、Bcl-2 腺病毒/E1B 19kD 相互作用蛋白 3 (Bcl-2-adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3, bnip3)、肾上腺髓质激素(adrenomedullin, adm)、C/Ebp-同源蛋白质(C/Ebp-homologous protein, chop)、Jun 二聚蛋白 2 (Jun dimerization protein 2, jdp2)、假激酶同源蛋白 3 (tribbles pseudokinase 3, TRB3)、egl-9 家族缺氧诱导因子(egl-9 family hypoxia inducible factor, egl-9) 1 和 3 等^[21]。根据以往研究推测, *Smyd1* 表达异常诱导心肌细胞中结构蛋白组装受阻,线粒体能量代谢和功能活性异常,可能是触发 ERS 的关键。*Smyd1* 通过 MYND 结构域与 TRB3 结合,并通过 SET 结构域甲基化 TRB3,抑制其表达^[21],而 TRB3 可调控 ERS 诱导细胞凋亡的关键因子 CHOP 表达^[43],证实 *Smyd1* 通过 TRB3 介导对 ERS 的调控,但其具体机制仍需进一步研究探讨。

3.2 Smyd1参与心脏病理变化

成体心脏是终末分化器官,多种病理或生理性刺激可诱导心脏肥大^[44]。临床病例报告发现, *SMYD1* 基因突变的患者可出现原发性扩张型心肌病,人类 *SMYD1* 基因突变与心力衰竭和肥厚性心肌病的发生显著相关^[45]。动物实验表明,心肌梗死(myocardial infarction, MI)、异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)干预和主动脉缩窄(transverse aortic constriction, TAC)等模型均可诱导小鼠 *Smyd1* 表达代偿性升高和病理性心脏肥大^[40-41, 46];而激活 *Smyd1* 可阻止病理性细胞的肥大生长^[41],提示 *Smyd1* 可能是调控

心脏病理性肥大和病理进程发展的重要靶点。

对其细胞和分子调控机制相关文献进行梳理,发现 *Smyd1* 在病理性心脏氧化应激、炎症反应、心肌细胞线粒体能量代谢和 ERS 中发挥重要调节作用。

线粒体能量代谢紊乱可导致心肌细胞结构和功能障碍,诱导心肌细胞死亡,是发生心脏损伤,导致心力衰竭的直接因素。*Smyd1* 表达异常导致线粒体能量代谢紊乱,可能是造成心肌结构异常和心功能下降的潜在原因之一。有研究发现, *Perml* (PGC1/ESRR-induced regulator in muscle 1) 是一种 PGC1 与 ESRR 诱导的肌肉特异性因子,在心肌与骨骼肌中高度表达。*Perml* 可提高线粒体功能,增强机体抗疲劳能力,抑制 *Perml* 基因表达可以降低线粒体能量代谢相关蛋白的表达^[47-48]。心衰心脏中 *Perml* 表达显著降低, *Smyd1* 可直接作用于 *Perml* 的启动子,调控 *Perml* 的表达^[48],提示 *Smyd1* 可通过调控 *Perml* 水平,调节心衰心脏中心肌细胞的线粒体能量代谢。

线粒体是机体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成的主要场所之一,而 ROS 水平与细胞氧化还原状态密切相关。氧化还原反应异常可导致细胞内环境稳态失衡,诱发细胞产生应激反应。硫氧还蛋白 1 (thioredoxin 1, *Trx1*) 是机体重要的氧化还原调节蛋白,研究发现,在小鼠 TAC 模型和 HeLa 细胞中,与对照组相比,心脏 *Trx1* 基因过表达可显著上调 *Smyd1* 蛋白表达^[49]。但 *Smyd1* 在 *Trx1* 调节细胞氧化还原反应中的角色和作用机制尚不可知。基于 *Smyd1* 的功能推测:(1) *Trx1* 上调 *Smyd1*

表达,进而调控 PGC-1 α 、PPAR 和 *Perml* 等蛋白表达,调节心肌细胞线粒体能量代谢和功能;(2) *Trx1* 表达增加,提高细胞抗氧化水平,进而诱导 *Smyd1* 表达升高,促进细胞存活和生长。

近年研究发现,脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 干预(模拟脓毒血症引起的心肌病)可诱导大鼠心脏 *Smyd1* 表达降低,CHOP 表达上调,心肌细胞凋亡水平升高^[50]。过表达 *Smyd1* 可提高 LPS 干预的 H9C2 细胞活性,降低心脏损伤标志物乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和肌酸激酶同工酶 (creatin kinase isoenzyme, CK-MB) 生成,下调 B 淋巴细胞瘤 -2 相关 X 蛋白 (Bcl-associated X protein, Bax)、活化的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cleaved-cysteiny aspartate specific proteinase, c-caspase3)、炎症相关因子白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 以及 ERS 相关蛋白 CHOP、激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和葡萄糖调节蛋白 78 (Glucose regulated protein 78, GRP78) 等表达,提示 *Smyd1* 可能通过抑制病理心脏炎症反应、ERS 和细胞凋亡,发挥心脏保护效应^[50]。

以上结果说明,除调节肌细胞分化和结构形成外, *Smyd1* 在成体心脏大小、线粒体能量代谢、氧化应激及 ERS 中发挥重要调控作用(图 2)。探寻其在介导心脏病理发展中的具体作用机制,对遏制心脏疾病的发生发展意义重大。

4 *Smyd1*与出生后骨骼肌生长

目前有关出生后骨骼肌中 *Smyd1* 的功能及作

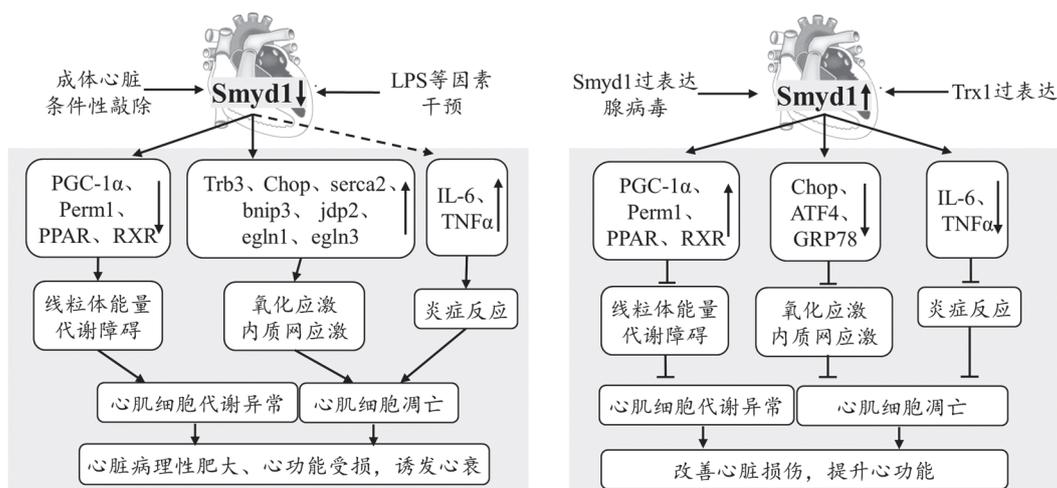


图2 *Smyd1*在成体心脏生理病理中的作用

用机制研究较少。在 C2C12 细胞中过表达 *Smyd1* 可诱导肌源性基因表达,促进肌管形成和成熟^[29]。特异性敲除成体小鼠 *Smyd1* 可导致非退行性肌病,出现肌肉体积减少、肌无力以及肌纤维的氧化增加和组装紊乱、细胞核向中央移位等现象,同时伴随着肌肉发育相关基因表达上调。*Smyd1* 对不同类型肌纤维的影响存在差异,即快肌纤维明显于慢肌纤维,且雄性明显于雌性^[51]。此外,有研究发现,*Smyd1* 是胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 的下游靶基因,IGF1 可通过促进 SRF 与 *Smyd1* 启动子的结合,上调 C2C12 细胞 *Smyd1* 的表达水平^[32]。基于此,说明 *Smyd1* 缺失导致已分化骨骼肌结构异常,诱导肌纤维损伤,且具有性别差异和纤维类型特异性。IGF1 是细胞生长和功能提升的强刺激因子,激活 *Smyd1* 表达,可能是其促进成体骨骼肌生长的重要机制之一。

5 *Smyd1*的运动干预研究进展及展望

运动可促进心脏和骨骼肌结构改善和功能提升,并作为多种心血管和骨骼肌疾病的康复方式之一,但其具体分子机制和作用靶标尚未完全阐明^[52-53]。*Smyd1* 参与心脏和骨骼肌的运动应答,其在运动干预中的作用和分子机制具有重要研究价值。

5.1 *Smyd1*与运动性心脏肥大

长期规律运动可增加心脏每搏输出量,增强心肌收缩力和血管生成,提高心肌细胞的负荷承载力,促进心脏发生生理性肥大^[54-55]。*Smyd1* 与病理性心脏肥大的发生有关,但其在运动性心脏肥大中的作用尚无定论。本研究团队前期结果发现,间歇有氧运动可显著上调正常大鼠心肌 *Smyd1* 基因表达^[46],提升心脏功能,且 *Smyd1* 过表达可诱导 H9C2 心肌细胞结构蛋白表达显著上调,促进心肌细胞肥大,推测心脏 *Smyd1* 表达上调是促进心肌细胞肥大的重要机制。

多种信号因子参与运动性心脏肥大过程,如 IGF1、神经调节蛋白 1 (neuregulin 1, NRG1) 和 microRNAs 等。其中,IGF1-PI3K-Akt 信号通路在运动诱导心脏肥大中发挥重要作用^[54]。细胞实验证实,IGF1 是 *Smyd1* 的直接上游激活因子,推测运动同样可通过激活心脏 IGF1 及其信号通路,调节 *Smyd1* 的表达,促进心肌细胞肌节组装、细胞增殖和肥大,参与运动心脏的形成。除 IGF1 以外,其他细胞因子是否通过 *Smyd1* 发挥心脏保护效应,参与运动心脏的形成,需要进一步的实验探讨。

5.2 *Smyd1*参与运动改善病理性心脏功能

氧化应激和炎症反应是 MI 等缺血性心脏病发生发展的重要因素。MI 后,缺血缺氧诱导细胞内稳态失衡,ROS 过度生成,线粒体和内质网功能障碍,诱导细胞凋亡的发生^[56]。适宜的运动可作为多种心血管疾病(如 MI、高血压和糖尿病心肌病等)的有效干预方式^[57-59],但其作用靶点和分子机制仍未完全阐明。大量文献报道及前期研究发现,运动可抑制 MI 后心肌氧化应激水平和细胞死亡,改善心梗后心肌细胞的代偿性肥大,降低心肌纤维化,改善心脏功能^[46, 57, 60-68]。对其机制研究发现,运动可上调 Trx1、成纤维细胞生长因子 21 (Fibroblast growth factor 21, FGF21) 和 NRG1 等多种细胞因子和抗氧化酶表达,提高心肌抗氧化能力,减少氧化应激损伤和 ERS 水平,抑制心肌细胞凋亡^[57, 60-61]。同时,运动可有效提高 MI 小鼠心肌线粒体功能,上调 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1)、E3 泛素连接酶 Parkin 和视神经萎缩蛋白 1 (Optic atrophy protein-1, OPA1) 等蛋白表达,促进线粒体自噬,增强线粒体能量代谢^[68]。此外,运动可通过改变表观遗传修饰影响心脏病理和生理状态^[69]。*Smyd1* 作为经典的组蛋白赖氨酸甲基转移酶,在调节心肌细胞生长、氧化应激、炎症反应、线粒体能量代谢和 ERS 水平中发挥重要作用。因此推测,其同样参与病理性心脏的运动保护效应。前期研究证实,心梗心脏 *Smyd1* 表达升高,间歇有氧运动可进一步上调大鼠心肌 *Smyd1* 表达,改善心脏病理性重塑,提升心功能^[46]。但 *Smyd1* 在运动提升线粒体能量代谢和 ERS,改善炎症反应和细胞死亡中的具体作用机制和关键节点仍有待于挖掘。探讨 *Smyd1* 在运动心脏康复中的作用及其上下游调控机制,将为临床心血管疾病治疗的分子靶点及运动康复作用的靶标筛选提供重要依据。

此外,运动可调节正常和病理心脏 *Smyd1* 蛋白的表达,但存在运动方式差异。4 周高强度间歇有氧运动,即 10 m/min 适应性训练后,25 m/min (85%~90% VO_{2max}) 训练 7 min 和 15 m/min (50%~60% VO_{2max}) 训练 3 min,交替进行,共 50 min/天,可显著上调正常和 MI 大鼠心肌 *Smyd1* 基因和蛋白表达^[46],而 14 天的游泳训练对小鼠心脏 *Smyd1* 基因和蛋白表达无显著影响^[40],推测 *Smyd1* 的表达变化可能与动物种属、运动方式、运动负荷以及运动持续时间相关。但目前尚无文献对其进行系统研究。而心血管疾病患者运动康复处方的制定是现今临床

转化医学和运动康复学关注的重点问题，探寻 Smyd1 在不同方式、负荷和持续时间运动干预中的变化，对于运动效果的评估具有重要意义。

5.3 Smyd1是运动促进骨骼肌生长和功能的潜在靶点

运动是促进骨骼肌质量增长和损伤修复的有利干预方式。目前有关运动对骨骼肌 Smyd1 表达及其可能机制的研究尚无直接文献报道。基于 Smyd1 在骨骼肌发育过程中的重要作用，推测运动促进骨骼肌生长过程与 Smyd1 的表达调控密切相关。PGC-1 α 调控的线粒体生物合成以及 IGF1-PI3K/Akt/mTOR 等信号通路介导的蛋白质合成和葡萄糖代谢，是运动促进骨骼肌生长的重要路径。Smyd1 是 IGF1 下游有效靶点^[32]，而 Smyd1 可调控 PGC-1 α 的转录表达，提示其在成体骨骼肌生长和功能维持中发挥重要作用，但需要实验验证。

Smyd1 参与肌组织的原始分化生长，可在一定程度上反映肌组织的发育状态^[1]，但 Smyd1 表达水平与肌细胞收缩舒张功能之间是否存在相关性尚无报道。通过肌肉活检检测 Smyd1 基因表达水平，能否作为肌组织发育状态、肌肉力量素质发展、肌肉损伤及修复程度的评价指标之一？通过转录组测序和蛋白质组学等技术，研究和分析骨骼肌中 Smyd1 的下游调控蛋白，进一步筛选用于无创性评价运动能力的相关指标，值得研究。

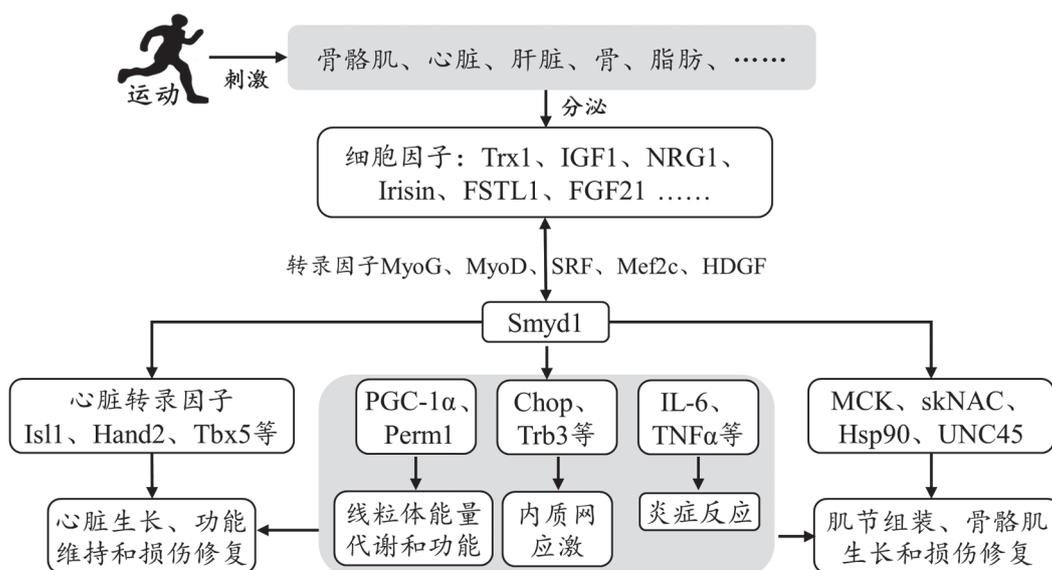
5.4 Smyd1是骨骼肌损伤修复的潜在靶点

骨骼肌损伤后修复和骨骼肌萎缩的防治是临床

医学和运动科学领域关注的热点问题。过度运动和外力作用等机械刺激可诱导骨骼肌损伤^[70]。成肌因子是促进骨骼肌修复的重要调控因子^[71]。Smyd1 介导成肌因子调控的肌细胞分化和骨骼肌发育过程，且缺失 Smyd1 的伴侣分子 skNAC 可导致小鼠骨骼肌损伤后修复能力明显下降^[36]，因此，Smyd1 可作为成体骨骼肌损伤修复的有效靶点。此外，Smyd1 与炎症因子 IL-6、IL-1、TNF α 和 NF- κ B p65 (nuclear factor kappa B subunit RelA/p65) 存在调控作用^[50, 72]。运动是缓解骨骼肌炎症的有效手段，在运动干预降低骨骼肌炎症和氧化应激过程中，运动是否通过 Smyd1 调控 IL-6 等因子转录水平，参与降低损伤后的炎症反应和氧化应激，发挥运动效应，值得研究。

5.5 Smyd1参与运动改善肌萎缩

衰老、慢性疾病、癌症等病理变化可诱导骨骼肌萎缩及恶病质的发生^[70-72]。MI 导致的骨骼肌质量降低和肌萎缩是导致患者生存质量下降，死亡率增加的主要原因之一^[76]。前期研究发现，间歇有氧运动可以提高 MI 大鼠骨骼肌 Smyd1 表达，降低骨骼肌泛素化降解和炎症因子表达，改善骨骼肌萎缩^[77]；且运动可有效提高 MI 小鼠骨骼肌线粒体的呼吸功能^[78]，并通过上调 Trx1 抑制骨骼肌 ERS 水平以及激活 SESN2/AMPK/PGC-1 α 通路、IGF1/IGF1R-PI3K/Akt 通路抑制细胞应激，改善 MI 小鼠骨骼肌质量丢失^[60, 79-80]。Smyd1 介导的线粒体能量代谢是



运动作用靶点、临床治疗潜在靶点、健康检测和运动能力评价指标

图3 Smyd1的运动干预研究进展与展望

否参与运动抑制骨骼肌萎缩过程, Trx1 是否调节 Smyd1 表达介导骨骼肌氧化还原状态, 进而调控骨骼肌细胞的命运和功能作用, 值得进一步深入研究。

此外, 运动可对机体产生系统性影响。近年来, 研究发现, 运动可促进包括骨骼肌、心脏、肝脏和脂肪等组织器官合成并分泌多种细胞因子, 以自分泌、旁分泌或内分泌的形式参与运动效应^[52-53]。运动在改善心脏和骨骼肌功能及促进损伤修复过程中, 通过何种细胞因子调控 Smyd1 的表达尚不清楚。揭示 Smyd1 运动干预的分子路径和调控网络对阐释运动作用机制具有重要意义(图3)。

6 结论

多种模式动物实验已证实, Smyd1 在肌节组装和肌纤维形成中发挥关键作用, 是心脏和骨骼肌发育的关键因子, 其表达异常可导致心脏和骨骼肌相关疾病的发生, 其作用机制与心脏发育和肌细胞发生相关转录因子、线粒体能量代谢和细胞内质网稳态调节相关因子表达密切相关。运动是心脏和骨骼肌生长和损伤修复的有效干预措施, 可调控 Smyd1 在肌组织中的表达。Smyd1 是否可作为运动效应靶点, 其参与运动改善心脏、骨骼肌形态结构和收缩功能的潜在作用和分子机制值得进一步的研究探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Du SJ, Tan X, Zhang J. SMYD proteins: key regulators in skeletal and cardiac muscle development and function. *Anat Rec (Hoboken)*, 2014, 297: 1650-62
- [2] Kidder BL, He R, Wangsa D, et al. SMYD5 controls heterochromatin and chromosome integrity during embryonic stem cell differentiation. *Cancer Res*, 2017, 77: 6729-45
- [3] Stender JD, Pascual G, Liu W, et al. Control of proinflammatory gene programs by regulated trimethylation and demethylation of histone H4K20. *Mol Cell*, 2012, 48: 28-38
- [4] Tracy C, Warren JS, Szulik M, et al. The Smyd family of methyltransferases: role in cardiac and skeletal muscle physiology and pathology. *Curr Opin Physiol*, 2018, 1: 140-52
- [5] Hwang I, Gottlieb PD. Bop: a new T-cell-restricted gene located upstream of and opposite to mouse CD8b. *Immunogenetics*, 1995, 42: 353-61
- [6] Spellmon N, Holcomb J, Trescott L, et al. Structure and function of SET and MYND domain-containing proteins. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 1406-28
- [7] Jenuwein T, Laible G, Dorn R, et al. SET domain proteins modulate chromatin domains in eu- and heterochromatin. *Cell Mol Life Sci*, 1998, 54: 80-93
- [8] Marmorstein R. Structure of SET domain proteins: a new twist on histone methylation. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28: 59-62
- [9] Dillon SC, Zhang X, Trievel RC, et al. The SET-domain protein superfamily: protein lysine methyltransferases. *Genome Biol*, 2005, 6: 227
- [10] Matthews JM, Bhati M, Lehtomaki E, et al. It takes two to tango: the structure and function of LIM, RING, PHD and MYND domains. *Curr Pharm Des*, 2009, 15: 3681-96
- [11] Liu Y, Chen W, Gaudet J, et al. Structural basis for recognition of SMRT/N-CoR by the MYND domain and its contribution to AML1/ETO's activity. *Cancer Cell*, 2007, 11: 483-97
- [12] Tan X, Rotllant J, Li H, et al. Smyd1, a histone methyltransferase, is required for myofibril organization and muscle contraction in zebrafish embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 2713-18
- [13] Li H, Xu J, Bian YH, et al. Smyd1b_tv1, a key regulator of sarcomere assembly, is localized on the M-line of skeletal muscle fibers. *PLoS One*, 2011, 6: e28524
- [14] Just S, Meder B, Berger IM, et al. The myosin-interacting protein SMYD1 is essential for sarcomere organization. *J Cell Sci*, 2011, 124: 3127-36
- [15] Ye X, Qian Y, Wang Q, et al. SMYD1, an SRF-interacting partner, is involved in angiogenesis. *PLoS One*, 2016, 11: e0146468
- [16] Becker S, Steinemann G, Karle W, et al. Stability of Smyd1 in endothelial cells is controlled by PML-dependent SUMOylation upon cytokine stimulation. *Biochem J*, 2021, 478: 217-34
- [17] Mayfield RD, Zhu L, Smith TA, et al. The SMYD1 and skNAC transcription factors contribute to neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 9: 100129
- [18] Li H, Zhong Y, Wang Z, et al. Smyd1b is required for skeletal and cardiac muscle function in zebrafish. *Mol Biol Cell*, 2013, 24: 3511-21
- [19] Jiao S, Xu R, Du S. Smyd1 is essential for myosin expression and sarcomere organization in craniofacial, extraocular, and cardiac muscles. *J Genet Genomics*, 2021, 48: 208-18
- [20] Gottlieb PD, Pierce SA, Sims RJ, et al. Bop encodes a muscle-restricted protein containing MYND and SET domains and is essential for cardiac differentiation and morphogenesis. *Nat Genet*, 2002, 31: 25-32
- [21] Rasmussen TL, Ma Y, Park CY, et al. Smyd1 facilitates heart development by antagonizing oxidative and ER stress responses. *PLoS One*, 2015, 10: e0121765
- [22] Phan D, Rasmussen TL, Nakagawa O, et al. BOP, a regulator of right ventricular heart development, is a direct transcriptional target of MEF2C in the developing heart. *Development*, 2005, 132: 2669-78
- [23] Wang Z, Schwartz RJ, Liu J, et al. Smyd1 orchestrates early heart development through positive and negative gene regulation. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 654682
- [24] Cai M, Han L, Liu L, et al. Defective sarcomere assembly in smyd1a and smyd1b zebrafish mutants. *FASEB J*, 2019, 33: 6209-25

- [25] Prill K, Windsor Reid P, Wohlgemuth SL, et al. Still heart encodes a structural HMT, SMYD1b, with chaperone-like function during fast muscle sarcomere assembly. *PLoS One*, 2015, 10: e0142528
- [26] Nagandla H, Lopez S, Yu W, et al. Defective myogenesis in the absence of the muscle-specific lysine methyltransferase SMYD1. *Dev Biol*, 2016, 410: 86-97
- [27] Kawamura S, Yoshigai E, Kuhara S, et al. Smyd1 and Smyd2 are expressed in muscle tissue in *xenopus laevis*. *Cytotechnology*, 2008, 57: 161-8
- [28] Gao J, Li J, Li BJ, et al. Expression and functional characterization of Smyd1a in myofibril organization of skeletal muscles. *PLoS One*, 2014, 9: e86808
- [29] Li D, Niu Z, Yu W, et al. SMYD1, the myogenic activator, is a direct target of serum response factor and myogenin. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37: 7059-71
- [30] Du SJ, Rotllant J, Tan X. Muscle-specific expression of the Smyd1 gene is controlled by its 5.3-kb promoter and 5'-flanking sequence in zebrafish embryos. *Dev Dyn*, 2006, 235: 3306-15
- [31] Lassar AB, Buskin JN, Lockshon D, et al. MyoD is a sequence-specific DNA binding protein requiring a region of myc homology to bind to the muscle creatine kinase enhancer. *Cell*, 1989, 58: 823-31
- [32] 王娟, 叶湘漓, 姜丽, 等. IGF-1通过SRF结合位点调节SMYD1在C2C12细胞中的表达. *中国生物化学与分子生物学报*, 2010, 26: 1113-20
- [33] L'Honore A, Rana V, Arsic N, et al. Identification of a new hybrid serum response factor and myocyte enhancer factor 2-binding element in MyoD enhancer required for MyoD expression during myogenesis. *Mol Biol Cell*, 2007, 18: 1992-2001
- [34] Ni W, Odunuga OO. UCS proteins: chaperones for myosin and co-chaperones for Hsp90. *Subcell Biochem*, 2015, 78: 133-52
- [35] Munz B, Wiedmann M, Lochmuller H, et al. Cloning of novel injury-regulated genes. Implications for an important role of the muscle-specific protein skNAC in muscle repair. *J Biol Chem*, 1999, 274: 13305-10
- [36] Park CY, Pierce SA, von Drehle M, et al. skNAC, a Smyd1-interacting transcription factor, is involved in cardiac development and skeletal muscle growth and regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 20750-5
- [37] Sims RJ 3rd, Weihe EK, Zhu L, et al. m-Bop, a repressor protein essential for cardiogenesis, interacts with skNAC, a heart- and muscle-specific transcription factor. *J Biol Chem*, 2002, 277: 26524-9
- [38] Sirinpong N, Brunzelle J, Ye J, et al. Crystal structure of cardiac-specific histone methyltransferase Smyd1 reveals unusual active site architecture. *J Biol Chem*, 2010, 285: 40635-44
- [39] Yang J, Everett AD. Hepatoma-derived growth factor represses SET and MYND domain containing 1 gene expression through interaction with C-terminal binding protein. *J Mol Biol*, 2009, 386: 938-50
- [40] 李帆. Smyd1基因在心肌肥大中的调控作用[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2011
- [41] Franklin S, Kimball T, Rasmussen TL, et al. The chromatin-binding protein Smyd1 restricts adult mammalian heart growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311: H1234-47
- [42] Warren JS, Tracy CM, Miller MR, et al. Histone methyltransferase Smyd1 regulates mitochondrial energetics in the heart. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E7871-80
- [43] Cunard R. Mammalian tribbles homologs at the crossroads of endoplasmic reticulum stress and mammalian target of rapamycin pathways. *Scientifica (Cairo)*, 2013, 2013: 750871
- [44] Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15: 387-407
- [45] Fan LL, Ding DB, Huang H, et al. A *de novo* mutation of SMYD1 (p.F272L) is responsible for hypertrophic cardiomyopathy in a Chinese patient. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57: 532-39
- [46] 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. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7010
- [47] Cho Y, Hazen BC, Gandra PG, et al. Perm1 enhances mitochondrial biogenesis, oxidative capacity, and fatigue resistance in adult skeletal muscle. *FASEB J*, 2016, 30: 674-87
- [48] Oka SI, Sabry AD, Horiuchi AK, et al. Perm1 regulates cardiac energetics as a downstream target of the histone methyltransferase Smyd1. *PLoS One*, 2020, 15: e0234913
- [49] Liu T, Wu C, Jain MR, et al. Master redox regulator Trx1 upregulates SMYD1 & modulates lysine methylation. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1854: 1816-22
- [50] Chen M, Li J, Wang J, et al. SMYD1 alleviates septic myocardial injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85: 2383-91
- [51] Stewart MD, Lopez S, Nagandla H, et al. Mouse myofibers lacking the SMYD1 methyltransferase are susceptible to atrophy, internalization of nuclei and myofibrillar disarray. *Dis Model Mech*, 2016, 9: 347-59
- [52] Chow LS, Gerszten RE, Taylor JM, et al. Exerkines in health, resilience and disease. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18: 273-89
- [53] 张星, 李嘉, 高峰. 运动裨益心血管健康: 从分子机制到临床应用. *中国科学: 生命科学*, 2022, 52: 174-89
- [54] Weeks KL, Bernardo BC, Ooi JYY, et al. The IGF1-PI3K-Akt signaling pathway in mediating exercise-induced cardiac hypertrophy and protection. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1000: 187-210
- [55] Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, et al. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart*, 2012, 98: 5-10
- [56] Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res*,

- 2001, 88: 529-35
- [57] Cai M, Wang Q, Liu Z, et al. Effects of different types of exercise on skeletal muscle atrophy, antioxidant capacity and growth factors expression following myocardial infarction. *Life Sci*, 2018, 213: 40-9
- [58] Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*, 2006, 114: 1482-9
- [59] Crisafulli A, Pagliaro P, Roberto S, et al. Diabetic cardiomyopathy and ischemic heart disease: prevention and therapy by exercise and conditioning. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2896
- [60] Cai M, Xu Z, Bo W, et al. Up-regulation of Thioredoxin 1 by aerobic exercise training attenuates endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction. *Sports Med Health Sci*, 2020, 2: 132-40
- [61] Ma Y, Kuang Y, Bo W, et al. Exercise training alleviates cardiac fibrosis through increasing fibroblast growth factor 21 and regulating TGF- β 1-Smad2/3-MMP2/9 signaling in mice with myocardial infarction. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 12341
- [62] 宋伟, 田振军. 间歇低氧与间歇运动对心梗大鼠心肌HIF-1 α 、miR-126表达及血管新生影响的对比研究. *中国体育科技*, 2021, 57: 45-51
- [63] 刘纽, 田振军. 心梗大鼠通过有氧运动激活PI3K-Akt-PKG-1/p-PLN-SERCA2a通路抑制心肌细胞凋亡改善心功能. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48: 698-708
- [64] 郝美丽, 席悦, 田振军. 抗阻运动通过刺激骨骼肌FSTL1分泌抑制心梗大鼠心肌细胞凋亡及其机制探讨. *体育科学*, 2020, 40: 67-78
- [65] 田振军, 薄文艳, 李达刚. 早期间歇运动干预激活心肌NRG1-SERCA2a通路改善心梗大鼠心功能. *北京体育大学学报*, 2019, 42: 137-47
- [66] Jiang H, Jia D, Zhang B, et al. Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115: 28
- [67] Xi Y, Hao M, Liang Q, et al. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction. *J Sport Health Sci*, 2021, 10: 594-603
- [68] Li H, Qin S, Liang Q, et al. Exercise training enhances myocardial mitophagy and improves cardiac function via Irisin/FNDC5-PINK1/Parkin pathway in MI mice. *Biomedicines*, 2021, 9: 701
- [69] Wu G, Zhang X, Gao F. The epigenetic landscape of exercise in cardiac health and disease. *J Sport Health Sci*, 2021, 10: 648-59
- [70] Cheng AJ, Jude B, Lanner JT. Intramuscular mechanisms of overtraining. *Redox Biol*, 2020, 35: 101480
- [71] Zammit PS. Function of the myogenic regulatory factors Myf5, MyoD, Myogenin and MRF4 in skeletal muscle, satellite cells and regenerative myogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 72: 19-32
- [72] Shamloul A, Steinemann G, Roos K, et al. The methyltransferase Smyd1 mediates LPS-Triggered up-regulation of IL-6 in endothelial cells. *Cells*, 2021, 10: 3515
- [73] von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14: 323-41
- [74] Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab*, 2012, 16: 153-66
- [75] Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev*, 2019, 99: 427-511
- [76] Suzuki T, Palus S, Springer J. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*, 2018, 5: 1099-107
- [77] 梁巧琴, 刘亚南, 田振军. 间歇运动降低炎症和蛋白泛素化降解改善心梗导致的大鼠骨骼肌萎缩. *北京体育大学学报*, 2018, 41: 59-69+87
- [78] 徐祖杰, 田振军. 骨骼肌心磷脂酰基转移酶1的运动强度变化特征及其对氧化应激和线粒体自噬的影响. *中国体育科技*, 2020, 56: 75-81
- [79] 冯丽丽, 李博文, 田振军. 运动激活SESN2/AMPK/PGC-1 α 通路改善心梗诱导的骨骼肌减少. *北京体育大学学报*, 2021, 44: 128-37
- [80] Feng L, Li B, Xi Y, et al. Aerobic exercise and resistance exercise alleviate skeletal muscle atrophy through IGF-1/IGF-1R-PI3K/Akt pathway in mice with myocardial infarction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322: C164-76