

DOI: 10.13376/j.cblls/2025015

文章编号: 1004-0374(2025)02-0130-10

运动调控线粒体功能改善糖尿病心肌病的研究进展

陈明华, 张铭宸, 杨 晗, 王孝文*, 孙忠广*

(山东第二医科大学康复医学院, 潍坊 261053)

摘要: 作为糖尿病的并发症, 糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是一种排除高血压病、冠状动脉疾病和瓣膜病变的心室舒张或收缩功能障碍的疾病。DCM 长期发展可能导致心衰, 危害患者的身体健康。线粒体不仅在心肌细胞内提供能量, 而且还直接参与 DCM 的发生和发展, 其功能的正常运作对机体保持正常的心肌功能十分重要。本文主要对 DCM 相关的线粒体功能异常的表现和机制, 以及运动调控线粒体功能改善 DCM 的机制进行综述。结果发现线粒体功能障碍与 DCM 的发展存在密切联系, 线粒体自噬障碍、线粒体动力学失衡、线粒体生物合成紊乱、线粒体氧化应激、Ca²⁺ 调节异常以及能量代谢异常等都会导致 DCM, 而不同的运动方式可以调节线粒体功能, 延缓 DCM 的发生和发展。本文为 DCM 的治疗提供了新的靶点和通路, 为科学制定 DCM 的运动处方提供了理论依据。

关键词: 线粒体功能; 糖尿病心肌病; 运动干预

中图分类号: R542.2; R587.1 **文献标志码:** A

Research progress of exercise-regulated mitochondrial function to improve diabetic cardiomyopathy

CHEN Ming-Hua, ZHANG Ming-Chen, YANG Han, WANG Xiao-Wen*, SUN Zhong-Guang*

(School of Rehabilitation Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China)

Abstract: As a complication of diabetes, diabetic cardiomyopathy (DCM) is a condition characterized by ventricular diastolic or systolic dysfunction that occurs independently of hypertension, coronary artery disease, and valvular heart disease. Long-term progression of DCM may lead to heart failure, adversely affecting the health. Mitochondria not only supply energy to myocardial cells but also play a direct role in the onset and progression of DCM. Proper mitochondrial function is crucial for maintaining normal myocardial activity. This review focuses on the manifestation and mechanism of mitochondrial function abnormalities associated with DCM and explores the mechanisms of exercise-regulated mitochondrial function to improve DCM. The findings indicate that mitochondrial dysfunction is closely associated with the development of DCM, and mitochondrial autophagy disorder, imbalance of mitochondrial dynamics, mitochondrial biosynthesis disorder, mitochondrial oxidative stress, abnormal Ca²⁺ regulation and energy metabolism may contribute to its onset. Furthermore, various forms of physical activity can modulate mitochondrial functions, potentially delaying the onset and progression of DCM. This paper may identify new targets and pathways for DCM treatment and provide a theoretical foundation for the scientific formulating exercise prescription on DCM.

Key words: mitochondrial function; diabetic cardiomyopathy; exercise intervention

收稿日期: 2024-09-14; 修回日期: 2024-10-25

基金项目: 山东省自然科学基金青年项目(ZR2022QH094); 潍坊市科技发展计划(2022RKX087)

*通信作者: E-mail: wangxiaowen2003@163.com (王孝文); sunzhongguang@outlook.com (孙忠广)

糖尿病分为两种类型, 即 1 型糖尿病和 2 型糖尿病。近年来糖尿病发病率逐渐上升, 预估到 2050 年, 全世界约有十分之一的成年人患有糖尿病^[1]。糖尿病患者心血管疾病的发生率和死亡率明显高于非糖尿病患者^[2]。20 世纪 70 年代, Rubler 等^[3]在糖尿病患者中发现了一种特殊的疾病, 将其命名为糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM), 其是不同于冠心病、高血压和其他心脏疾病的特异性心肌疾病, 且 1 型糖尿病、2 型糖尿病患者中 DCM 患病率分别高达 14.5% 和 35.0%。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 和高血糖状态是引起糖尿病患者心肌细胞结构和功能异常及心室重塑的主要危险因素, 这种由糖尿病所引起的心肌异常就是 DCM 的主要临床表现^[4]。DCM 患者的心肌在相对应的阶段会出现不同程度的舒缩功能障碍, 若得不到及时的治疗, 极易发展为心力衰竭, 甚至死亡^[5]。

目前 DCM 的治疗策略主要是药物治疗和激素调节治疗等^[6-8]。例如, PDE5 (phosphodiesterase 5) 抑制剂西地那非、伐地那非及他达拉非等具有心脏保护作用, 可改善心脏结构和功能^[6]; 萝卜硫素可以通过激活机体内核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路来缓解 DCM 小鼠心脏的心肌细胞铁死亡^[7]; 褪黑素通过抑制 TGF- β 1/Smads 信号, 激活 NLRP3 炎症小体, 改善动物心功能障碍, 减少胶原沉积, 减少心肌炎症反应^[8]。

近期研究表明, DCM 的发生和发展与心肌细胞线粒体的功能变化联系密切。在心肌细胞中, 线粒体不仅发生氧化磷酸化产生 ATP, 为细胞的各种活动提供能量, 且对维持心脏的正常结构和功能也至关重要^[9]。因此, 未来可以从线粒体的结构和功能出发对 DCM 做出及时的诊断和治疗。

大量研究表明运动干预作为一种安全经济的疗法, 可以通过调节线粒体的结构和功能来改善 DCM 的发生与发展^[10-12]。因此, 本文将探讨线粒体功能异常与 DCM 的关系, 阐述线粒体功能在不同运动形式改善 DCM 过程中的作用。本文为 DCM 疾病的治疗提供了潜在靶点, 还可作为临床 DCM 患者制定运动处方的参考依据, 有效改善 DCM 患者的心肌功能, 提高其生活质量。

1 线粒体功能异常诱导 DCM 及其机制

线粒体的结构和功能与 DCM 密切相关, 在多数真核细胞的细胞质中均含有双膜结构的线粒体,

它含有少量的可进行自我复制的遗传物质, 还是进行有氧呼吸产生 ATP 的主要场所, 为机体代谢、细胞行使基本生物功能提供能量^[13]。线粒体产生的能量参与许多人体重要的生理功能, 例如维持代谢平衡、细胞数量平衡、钙离子平衡以及活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生等^[14]。在糖尿病的基础上, 心肌线粒体易出现功能障碍, 会导致 ATP 能量代谢紊乱, 进而影响 ROS 的生成、钙稳态的调节以及线粒体自噬、生物合成和动力学等功能的运作, 从而导致糖尿病和心血管疾病相关危险因素的发生, 最终诱导 DCM^[15]。

1.1 线粒体自噬

线粒体自噬是一种复杂的、多因子的细胞反应, 依赖于组织、能量、应激和信号转导环境, 可以选择性地清除多余或受损的线粒体, 在细胞内调节线粒体数量和维持线粒体正常的生理功能^[16]。在调节细胞内线粒体数量方面, 细胞凋亡与线粒体自噬密切相关。当细胞受到特定刺激后, B 细胞淋巴瘤因子 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族中的蛋白就会与线粒体外膜接触并使其通透化, 外膜开放的线粒体与细胞液接触后产生一系列级联反应, 最终导致细胞凋亡^[17]。线粒体自噬功能障碍会增加细胞凋亡信号的产生, 导致细胞稳态和生理活动出现障碍。已有大量线粒体模型表明, 受损线粒体的累积是线粒体自噬受抑制或处于异常状态的主要原因^[18]。除此之外, 损伤线粒体的累积不仅可以改变细胞自噬状态, 还会促进线粒体的生物合成, 进而改善线粒体的质量, 即细胞自噬途径与生物合成途径在线粒体的介导下产生密切联系^[19]。

在 DCM 患者中, 线粒体的脂肪酸氧化是心脏功能运作的主要能量来源。因为 DCM 患者的心脏对葡萄糖的利用减少, 为了维持正常的舒缩功能, 心脏便将脂肪酸作为主要的能量来源。相比于糖的氧化, 脂肪酸氧化会产生更高水平的氧化应激, 增加了线粒体自噬障碍的风险。因此, DCM 患者心肌中会出现线粒体自噬障碍, 心肌损伤所产生的氧化应激等问题会加剧线粒体功能障碍, 从而形成一个闭环, 不断加剧对心脏的损害^[20-21](图 1)。当用大剂量链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导糖尿病发病时, 心脏细胞中自噬核心分子 (MAP1LC3、ATG5 和 ATG12 等) 的表达会出现下降, 同时 PINK1 和 Parkin 等相关蛋白的水平也会降低, 但 BNIP3 蛋白表达没有变化^[22]。综上, 在糖尿病模型中, 特定的线粒体自噬信号会发生改变, 从而导致心肌细

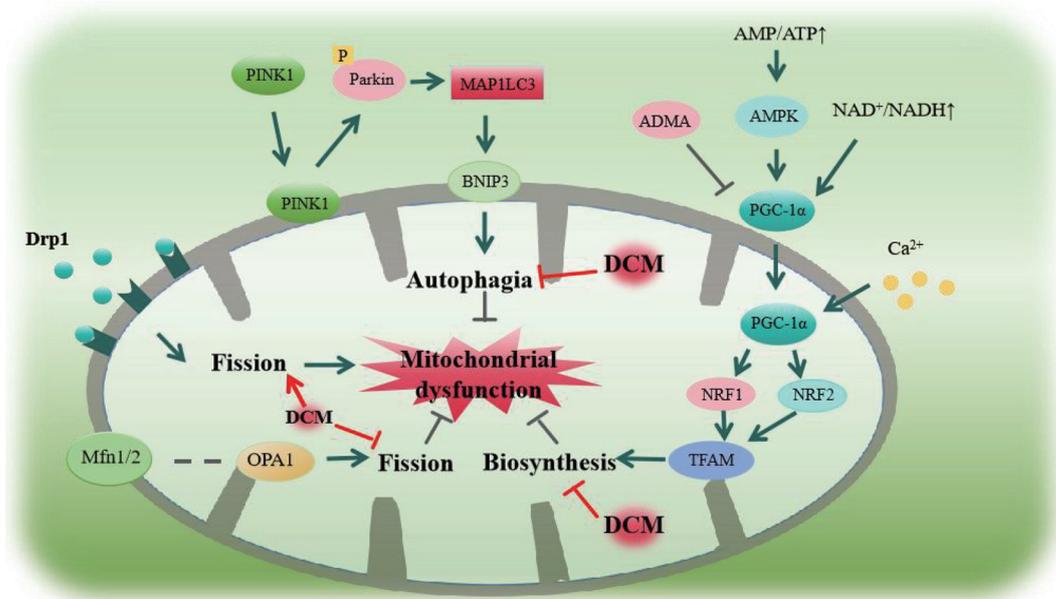
胞损伤, 诱导 DCM 的发生发展^[23-24]。

1.2 线粒体动力学

线粒体动力学是线粒体发挥功能的主要基础, 细胞中线粒体的长度、大小、数量以及形态都可以改变, 这种改变主要涉及融合和分裂两个方面^[25-26]。在一系列胞浆和线粒体外膜相关蛋白的干预下, 细胞中的线粒体完成分裂。在这一过程中涉及的蛋白质主要有分裂因子 1、线粒体分裂因子、线粒体动力学蛋白 49 和线粒体动力学蛋白 51^[27]。上述蛋白都是动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 的受体, 并且定位在线粒体外膜上, 线粒体分裂时这些蛋白可以募集 Drp1, 从而促进线粒体分裂^[28]。生理性的线粒体分裂可调节细胞的能量供应及代谢活动, 也支持细胞形态的维持, 细胞的这种生理结构基础是其发挥正常生理功能的前提^[29]。线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1 and 2, Mfn1/2) 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, Opa1) 在线粒体融合过程中发挥重要作用, 如 Mfn1/2 不仅介导相邻线粒体外膜融合, 还可以促进线粒体对 Ca^{2+} 的摄取, Mfn1/2 活性受鸟嘌呤核苷酸结合蛋白- β 亚单位 2 的调节, 因此线粒体融合也需要在一系列正常的级联反应下进行^[30]。正常规律的线粒体融合在增加线粒体嵴重塑方面具有一定的优势, 线粒体嵴不仅可维持线粒

体网络的稳定、提高细胞能量代谢的效率, 而且还可以将线粒体分配到不同的细胞器之间, 使其分布均匀, 便于细胞内物质的运输^[31]。

虽然两种糖尿病在临床表现上有相同的特征, 但在它们诱导的心肌病中, 线粒体动力学的变化及作用机制不是完全相同的^[32](图 1)。一项 STZ 诱导的 1 型糖尿病动物模型研究显示^[33], 当糖尿病小鼠心脏功能降低时, 相对应的心肌线粒体分裂会增加, 这是因为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1, PGC-1 α) 表达下调, 该蛋白具有抑制线粒体分裂的作用, 其表达下调会使 Drp1 表达去抑制, 导致线粒体分裂增加。因此, 为了缓解 DCM 的损伤, 可以使用适当的线粒体分裂抑制剂来减少心肌细胞的凋亡, 改善线粒体功能, 从而减轻 DCM 患者的症状。Makino 等^[34]研究发现, 心肌细胞 Mfn1 和 Opa1 的表达在高糖的环境下会下调, Opa1 中氧连接的 β -N-乙酰葡萄糖胺 (O-linked β -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc) 糖基化修饰也会增加, 导致线粒体融合降低。因此可以使用 O-GlcNAc 去糖基化酶 (GlcNAcase) 来减少 Opa1 的糖基化修饰, 恢复线粒体融合状态。在 2 型糖尿病导致的 DCM 动物模型中, 观察到心肌线粒体分裂



PTEN诱导假定激酶1重组蛋白(recombinant PTEN induced putative kinase 1, PINK1); 非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA); 线粒体转录因子A重组蛋白(recombinant transcription factor A, mitochondrial, TFAM); 微管相关蛋白3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3); 促凋亡调节蛋白(Bcl2/adenovirus E1B19kDa interacting protein3, BNIP3); 线粒体泛素连接酶(Parkin); 线粒体功能障碍(mitochondrial dysfunction)

图1 线粒体自噬、动力学和生物合成与DCM的联系

增加和融合减少,但其机制与1型糖尿病心肌病不同,2型糖尿病模型中心肌Mfn2的表达与DCM的症状呈负相关。当Mfn2表达下调时,12周龄的db/db小鼠心脏过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptors α , PPAR α)的表达下调,引发线粒体分裂增加、氧化应激增多,最终导致线粒体自噬途径过度激活,线粒体功能发生障碍,从而促进DCM的发生^[35]。Mfn2过表达会促进线粒体融合,从而产生一系列与上述相反的级联反应,最终减轻DCM的症状^[36]。Gawlowski等^[37]发现,低剂量STZ诱导的2型糖尿病小鼠在联合高脂饮食的基础上,心肌Drp1糖基化修饰增加,糖基化的Drp1与GTP结合后被激活,从细胞质转位到线粒体,从而诱导线粒体分裂。Ma等^[38]也证明了这一观点,在高脂饮食联合低剂量STZ诱导的环境中,大鼠心肌中的线粒体分裂蛋白Drp1、Fis1的表达上调,同时融合蛋白Mfn1/2表达下调,线粒体功能发生障碍。

1.3 线粒体生物合成

线粒体生物合成是细胞生命周期中线粒体合成生物大分子的过程,该过程不仅可以协调线粒体稳态,还可以使细胞发挥正常的生物功能。在糖尿病相关的心血管疾病中,线粒体生物合成紊乱会导致心肌能量供应不足。AMPK/PGC-1 α 信号通路是介导线粒体生物合成的必要途径,对于维持线粒体稳态具有重要作用。作为PGC-1 α 共激活剂,PPARs也介导线粒体的生物合成,并参与调控脂肪酸转运。研究发现,糖尿病大鼠PGC-1 α 和PPAR α 的mRNA表达下调,线粒体生物合成能力降低^[39]。临床中DCM发病时,PPARs与PGC-1 α 表达都出现了明显的下调^[40]。非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)作为一氧化氮合酶的内源性抑制剂在DCM发生时表达上升,其不仅可以损伤线粒体功能,还会导致心室增大^[41]。在一项关于DCM大鼠的实验中发现,ADMA含量的升高会降低PGC-1 α 启动子的活性,从而抑制线粒体生物合成^[42]。

线粒体生物合成在维持线粒体稳态和预防DCM中具有支持和保护作用。但DCM会影响线粒体生物合成,导致心肌和心血管功能异常^[43]。核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, Nrf1)是生物发生过程中的重要传导因子,它可以激活下游的线粒体转录因子A重组蛋白(recombinant transcription factor A, mitochondrial, TFAM),使其进入线粒体内部参与转录,而Nrf1受PGC-1 α 的调节,研究表明当患

有DCM时,PGC-1 α 表达下降的同时也降低了Nrf1的活性,导致线粒体生物合成障碍^[44](图1)。此外,级联反应上游的Ca²⁺也受DCM的影响,随着NADH含量的下降以及钙稳态的失衡,AMPK激活受阻,同时伴随ATP含量下降。这些都会导致下游的PGC-1 α 表达下降,从而使线粒体生物合成紊乱^[44]。

1.4 线粒体与Ca²⁺调节

线粒体是较大的钙存储器, Ca²⁺在心肌活动中起着关键作用。当心肌细胞内Ca²⁺超负荷时,会引起线粒体内Ca²⁺超载、氧化磷酸化过程受损以及ROS增加^[45]。其原因主要是一部分Ca²⁺通过钠钙交换体、肌浆网、线粒体钙单向转运体等机制泵出,影响了线粒体的呼吸作用。有研究表明高糖可以促使线粒体外膜的数量增加,线粒体中Ca²⁺数量也随之上升, Ca²⁺过多累积导致线粒体功能障碍,诱发氧化应激和心肌细胞凋亡等,加重DCM的进展^[46]。在高糖状态中,线粒体可以将Ca²⁺转运至体内形成一种保护性机制。然而,长期处于高糖状态,可引起心肌细胞器内Ca²⁺超负荷,导致呼吸作用及氧化磷酸化受损、Ca²⁺的摄入减少,增加DCM的发病风险^[47](图2)。

1.5 线粒体与氧化应激

线粒体的氧化应激是DCM发病的主要机制(图2)。较高的脂肪酸氧化速率并不能导致ROS过度生成,这意味着线粒体结构及功能紊乱一定参与其中^[48]。心肌线粒体外膜是一种可以使Ca²⁺通过线粒体的特殊蛋白结构,在介导线粒体发挥正常生理

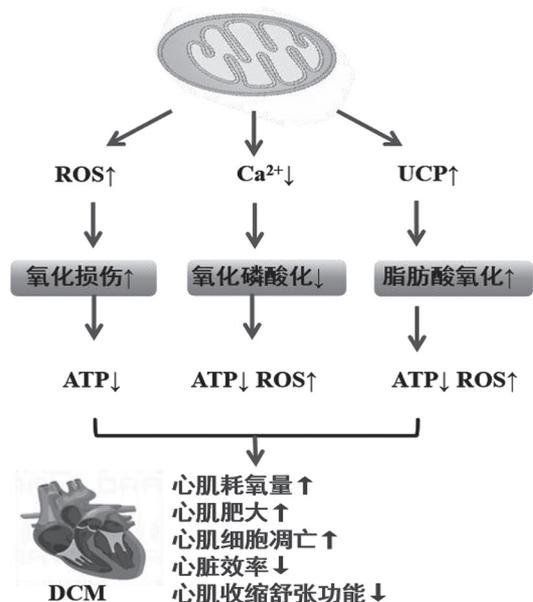


图2 线粒体氧化应激、钙稳态和能量代谢对DCM的影响

功能的过程中起着重要作用。一项基础研究表明^[49],高糖可以诱导线粒体外膜的通透性降低, Ca^{2+} 通过数量减少, ATP 合酶的活性降低, 致使线粒体 ROS 生成增多。增多的 ROS 会使心肌细胞的抗氧化能力下降, 促进 DCM 的发生和发展; ROS 产生过多也会进一步导致心肌细胞受损和线粒体功能紊乱, 受损线粒体增多, 相应 ATP 数量减少^[50]。由此产生的氧化应激反应进一步促进心肌细胞损伤, 引起心脏功能障碍, 增加患者后期出现心衰的可能性。此外, 与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者心肌细胞中的 ROS 水平相对较高, 氧化应激所导致的功能受损更加明显, 相对应的钙调控能力、心肌细胞能量供应以及心脏效能等也会下降, 成为心衰风险增加的主要原因^[51]。

1.6 线粒体能量代谢异常

线粒体的能量代谢与 DCM 的发展密切相关(图 2)。心肌线粒体内膜中存在解偶联蛋白(uncoupling proteins, UCPs), 可以消除线粒体内膜跨膜电势梯度, 调节线粒体 ATP 的合成。UCPs 是关键的质子转运蛋白, 在线粒体中介导细胞的凋亡, 共有 5 种亚型, 在保护细胞免受氧化应激、对抗脂毒性方面具有重要作用^[52]。介导线粒体解偶联的方式有很多, DCM 患者心肌线粒体中的 UCP 可以将解偶联途径激活, 导致心肌功能障碍、ATP 生成减少^[53]。

此外, 线粒体解偶联还会使脂肪酸过氧化, 造成心肌细胞损伤。在心肌线粒体中, ATP 合成减少限制了心肌能量供应, 破坏了心肌代谢平衡, 导致心脏舒张速度减慢或收缩储备降低等。为了维持正常的生命活动, 心室会发生代偿性肥大, 进一步促进 DCM 的发生和发展^[54-55]。在一项关于糖尿病大鼠模型的研究中发现^[56], 大鼠体内低水平的 UCP2 和 UCP3 能够降低 ROS 的产生, 从而改善线粒体的功能。因此, 可通过提高 UCP2 和 UCP3 水平来减少氧化应激, 保护心肌线粒体功能, 预防糖尿病发展为 DCM。

2 运动干预调控线粒体功能改善 DCM

作为细胞能量代谢的中心场所, 线粒体功能在 DCM 的发病机制中起着关键作用。对于 DCM 来说, 心肌细胞线粒体的形态、数量都会发生变化, 内外膜结构等也会出现损伤, 线粒体稳态的平衡是预防和改善 DCM 的前提和基础。糖尿病患者心肌组织的超微结构变化是可以通过运动来减轻的^[57-58]。运动在改善 DCM 的过程中, 主要调节线粒体自噬、线粒体动力学、线粒体生物合成、线粒体氧化应激、钙稳态和能量代谢等功能。此外, 不同的运动方式对线粒体的调节功能不尽相同, 例如抗阻运动、耐力运动等(图 3)。

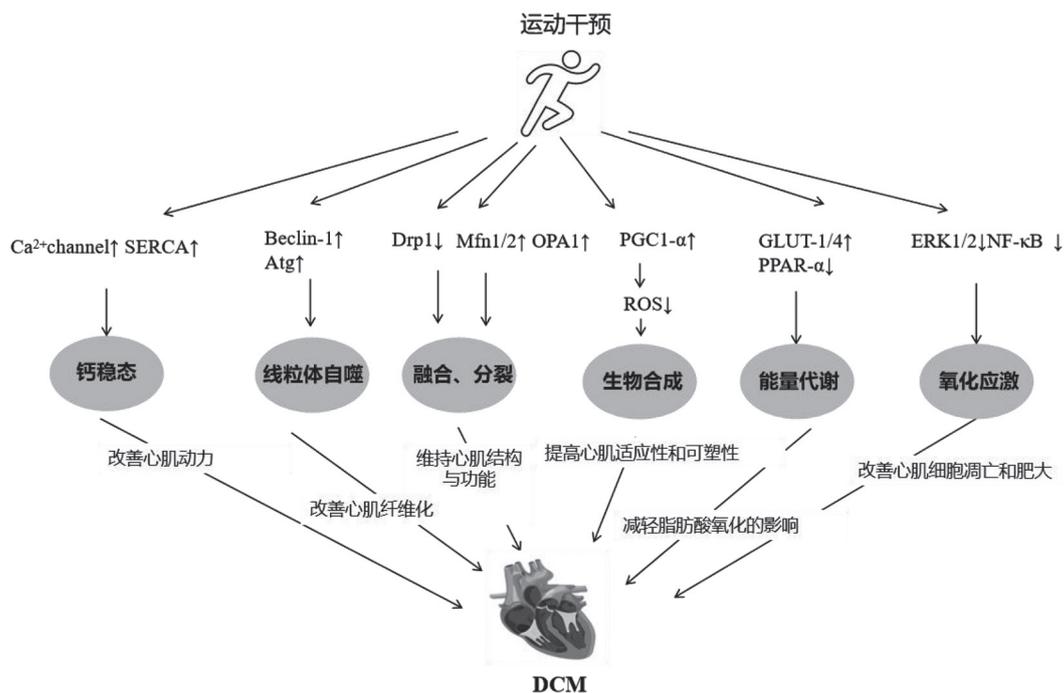


图3 运动干预调节线粒体功能改善DCM的机制

2.1 线粒体自噬在运动改善DCM中的作用

大量研究表明, DCM 患者心肌线粒体自噬功能出现紊乱, 线粒体自噬在受抑制或过度激活状态时, 都会引起受损线粒体积累, 从而加重心肌损伤^[59-60]。适量的运动干预可以逆转心肌线粒体自噬水平, 并且对心肌产生保护作用。如 Gonçalves 等^[61]研究表明, 与对照组相比, 高脂诱导的心肌损伤小鼠在进行有氧训练后, 其线粒体自噬和线粒体生物发生都恢复了正常。马晓雯等^[62]使用透射电镜设备发现, 适当的耐力训练可以提高动物心肌线粒体自噬水平, 增强心肌适应能力。这说明对于心肌线粒体功能损伤的患者来说, 适当的有氧运动有助于改善心肌线粒体功能。在一项对移植抗宿主病小鼠的 11 周跑台实验中发现, 与心肌自噬相关的蛋白酶 LC3II、Atg12, 以及 α -微管蛋白、过氧化氢酶和谷胱甘肽还原酶等均显著升高^[63], 这说明长期有氧运动训练可以显著提高线粒体的自噬功能。有临床研究表明, 运动预适应可以通过激活 AMPK-mTOR-ULK1 信号通路表达, 调控线粒体自噬, 保护心脏^[64]。因此, 心肌自噬可以通过长期的运动干预得到适应性提高, 对心肌线粒体起到保护作用。

2.2 线粒体动力学在运动改善DCM中的作用

高分裂、低融合是 DCM 中线粒体功能紊乱的主要病理表现。Mfn2 不仅是线粒体融合的相关蛋白, 也是 PGC-1 α 的作用靶点。通过短期耐力训练可以增加 PGC-1 α 蛋白的表达, PGC-1 α 表达的上升也间接增加了 Mfn2 蛋白水平, 从而改善线粒体融合^[65]。此外, 有氧运动训练可以上调 Mfn2 和 Opa1 蛋白表达, 该运动还可以使线粒体分裂蛋白 Drp1 表达下调, 即通过线粒体动力学重构来减轻线粒体功能障碍^[66]。线粒体动力学还可通过有氧运动得到改善, 有氧运动干预可上调 Mfn1 和 Mfn2 蛋白以及下调 Drp1 蛋白, 抑制线粒体过度裂变, 减少心肌纤维化。DCM 高分裂的特点会导致心脏组织出现纤维化病理特征, 运动可以通过抑制 Drp1 相关蛋白的表达促使线粒体向低分裂的方向发展, 对心肌起保护作用^[67]。因此, 运动训练可以提高线粒体动力学, 进而改善心肌结构和功能, 是治疗和预防 DCM 的重要手段。

2.3 线粒体生物合成在运动改善DCM中的作用

运动干预可以促进生物合成, 生物合成可以降低 ROS 水平, 维持心肌线粒体稳态平衡和正常的生理功能。正常浓度的葡萄糖会促使细胞内电子向

线粒体内膜转移, 但如果糖浓度较高, 电子传递链饱和会导致电子被迫转移到氧中产生氧离子^[68]。生物合成中生成的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 可以使氧离子被还原成过氧化氢, 而过氧化氢可以在线粒体能量合成中起到氧化作用; 高血糖状态也会导致线粒体功能障碍, 引起心肌氧化应激反应^[69]。有研究发现, 有氧运动与心肌中 PGC-1 α 和 Nrf2 的蛋白水平成正相关关系, 激活的 PGC-1 α 会增加线粒体中 TFAM 和 Nrf1 相关基因的表达, 而 Nrf2 的激活主要用于线粒体的酶蛋白合成以增强酶防御系统, 这在降低心肌组织氧化应激水平方面至关重要^[70]。有氧运动可以有效增加大鼠骨骼肌内 PGC-1 α 蛋白的表达量, 提高骨骼肌线粒体的生物合成能力, 并且 8 周中等强度运动还可以减少心肌 ROS 的生成^[71]。临床研究表明, 人体骨骼肌线粒体呼吸链超复合体的形成与运动有着密切联系, 运动干预除了增强呼吸链功能外, 还可增强线粒体生物合成^[72]。综上, 长期运动干预可以促进线粒体生物合成, 减少 DCM 动物模型或患者心肌的 ROS 生成, 防止心肌功能损伤, 维持正常功能。

2.4 线粒体氧化应激在运动改善DCM中的作用

线粒体氧化应激是导致 DCM 患者心肌损伤的主要原因, 不仅可以激活心肌细胞凋亡和纤维化等相关通路影响心肌细胞功能, 还会损伤线粒体 DNA 影响心肌组织再生。运动干预可以抑制氧化应激所激活的信号通路, 对心肌结构和功能起到保护作用。一项关于糖尿病小鼠的研究发现, 有氧运动训练可以抑制糖尿病小鼠的 NF- κ B 信号通路, 改善心肌氧化应激反应和细胞凋亡^[73]。还有研究表明, 运动干预在降低线粒体氧化应激的同时抑制 ERK1/2 信号通路的活性, 从而改善心肌细胞凋亡和肥厚^[74]。对于 DCM 患者, 运动干预可以抑制细胞凋亡通路所导致的心肌细胞坏死, 改善心脏收缩和舒张功能, 其主要原因是运动干预防止了线粒体膜电位去极化和 ATP 合酶的逆向转运^[75]。综上, 运动训练可以通过干预线粒体氧化应激反应来改善心肌结构和功能。

2.5 线粒体钙稳态在运动改善DCM中的作用

Ca²⁺ 稳态是心肌细胞发挥功能和信号转导的重要媒介, 其参与的生理过程包括细胞收缩和能量生产等。心肌线粒体 Ca²⁺ 稳态失调可以影响心肌收缩功能, 是 DCM 的主要发病机制之一。有氧运动可以调节 DCM 相关的心肌 Ca²⁺ 稳态, 改善心肌细胞的舒缩功能, 即心肌线粒体发挥生理功能离不开运

运动干预对 Ca^{2+} 的调节, 心肌线粒体 Ca^{2+} 水平过低会导致心肌收缩功能下降, 出现低血压等症状^[76]。8周有氧运动训练能够提高大鼠心肌线粒体 Ca^{2+} 水平, 促进 Ca^{2+} 通道损伤修复, 从而改善 DCM 相关的心脏收缩功能^[77]。高糖导致心肌细胞内 Ca^{2+} 水平增加, 钙超载会导致线粒体的正常功能被破坏。运动可以上调心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶 (Sarco endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, SERCA) 的表达, 减少肌浆网中的钙渗漏, 起到改善心肌功能、防止心衰的作用^[78]。上述研究表明有氧运动可以调节心肌线粒体 Ca^{2+} 的水平使其保持稳态, 改善 DCM 相关的心脏舒缩功能障碍。

2.6 线粒体能量代谢在运动改善DCM中的作用

DCM 患者心肌脂肪酸含量增加, 葡萄糖氧化能力降低, 这使得心肌线粒体脂肪酸代谢增加, 导致心脏耗氧量增加, 心脏结构和功能发生变化, 加速 DCM 的发展。有氧运动可以促进葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT-1) 和 GLUT-4 的生成, 改善心肌细胞中脂质累积所导致的脂毒性和心肌肥大^[79]。有氧运动在减少线粒体对脂肪酸利用的同时, 还可以抑制 PPAR- α 激活, 促进线粒体对葡萄糖的摄取和利用^[80]。此外, 心肌线粒体呼吸链功能受损与线粒体解偶联增强有关, 运动干预可以抑制脂肪酸和 ROS 之间的解偶联, 增加 ATP 能量再生, 保护心脏正常的舒缩功能^[81]。总体来说, 运动干预可以增加线粒体对葡萄糖的利用以及减少对脂肪酸氧化的依赖, 从而改善 DCM 相关的心脏结构和功能。

3 不同运动类型对线粒体功能的调节和对DCM的影响

3.1 耐力运动

长时间、低强度的耐力运动锻炼, 旨在提高心血管健康和身体持久能力。耐力运动不仅可以增加心肺功能、改善血液循环, 而且在线粒体功能调节方面也具有重要作用。研究表明, 低氧联合耐力运动可以诱导线粒体自噬, 具有正常线粒体功能的动物在耐力运动干预之后, 线粒体自噬相关因子的表达出现上升趋势^[82]。在生物合成方面, 耐力运动可以通过激活 ROS/AMPK 途径调节组蛋白的甲基化, 促使快肌纤维向慢肌纤维转变。中等强度耐力运动可以使心肌 PGC-1 α 蛋白表达和 mtDNA 含量增加, 激活线粒体生物合成信号^[83]。在正常线粒体能量代谢的基础上, 有氧耐力训练可以显著提高心肌线粒

体 ATP 合成酶的活性, 增强线粒体的呼吸功能, 提高线粒体动力蛋白的活性^[84]。综上所述, 在治疗 DCM 的各项运动策略中, 可以通过耐力训练调节线粒体的功能, 预防和改善 DCM 的发生和发展。

3.2 抗阻运动

抗阻运动是指肌肉在克服外来阻力时进行的主动运动, 主要目的是训练人体肌肉、增强肌肉力量。除此之外, 抗阻运动还可以用于线粒体功能的调节。朱凯等^[85]研究发现, 抗阻运动可以降低心肌炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平, 促进心肌相关功能基因 Nrf1 和 TFAM 的表达; 在正常心肌功能的基础上, 抗阻运动可以增加抗氧化酶的活性, 并且明显降低心肌氧化应激水平和心肌细胞凋亡水平。抗阻运动在增加肌肉收缩力量的同时, 也促进了蛋白质的合成, 起到了提高线粒体功能的作用^[86]。在调控心肌线粒体能量代谢方面, 抗阻运动可以增加 SIRT3 的表达, 从而调控线粒体 LCAD 和 b-HAD 蛋白的乙酰化和活性, 增加心肌蛋白的合成^[86]。8周的耐力训练还增加了线粒体 SOD 的活性以及抑制 p38 MAPK、NF- κ B p50 和 NF- κ B p65 的 mRNA 表达^[87]。9周的耐力训练可以提高正常大鼠线粒体融合蛋白 Mfn1、Mfn2 和 Opa1 的表达水平, 同时显著降低线粒体分裂蛋白 Drp1、Fis1 的表达^[65]。上述研究证明了抗阻运动可以改善 DCM 的线粒体动力学表现, 进而改善 DCM 疾病症状。

4 结语与展望

综上所述, 线粒体在运动训练改善 DCM 病理发展过程中发挥了重要作用, 机制包括线粒体动力学、自噬、生物合成、氧化应激、钙稳态以及能量代谢等。对于 DCM 患者, 运动过程中线粒体功能的改变是对运动的适应性反应, 这意味着通过运动训练得到的改善是可以长期保持和存在的。深刻理解线粒体功能与 DCM 的联系以及运动干预改善线粒体功能的机制是治疗 DCM 的关键。本文的创新性在于通过线粒体的功能将运动干预与 DCM 相联系; 描述了运动调控线粒体功能改善 DCM 的机制以及不同的运动方法对线粒体功能调节的作用, 为未来新的运动治疗策略的推广提供更好的理论基础。

运动干预治疗 DCM 还面临着相应挑战, 需要不断地实践和探索。具体如下: (1) 未来通过临床试验尽早发现线粒体的功能改变, 从而对 DCM 做出鉴别和诊断; (2) 不同的运动类型对心肌产生的

生物学效应不尽相同, 如何深刻理解不同运动类型所产生的生物学效应对靶向改善 DCM 至关重要; (3) 在临床实践中探索何种运动方式调控线粒体功能对 DCM 的改善更有效, 是否可以根据 DCM 所表现出的线粒体功能障碍来制定个性化的运动干预措施。

[参 考 文 献]

- [1] Guzman-Vilca WC, Carrillo-Larco RM. Number of people with type 2 diabetes mellitus in 2035 and 2050: a modelling study in 188 countries. *Curr Diabetes Rev*, 2024, 21: e120124225603
- [2] Tian X, Chen S, Xu Q, et al. Longitudinal cardiovascular health measured by life's essential 8 metrics with incident diabetes: a 13-year prospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40: e3757
- [3] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 1972, 30: 595-602
- [4] 刘峰兆, 赵丽娟, 李纪新, 等. 中药调控自噬干预糖尿病心肌病的研究进展. *中国中药杂志*, 2024, 49: 3714-24
- [5] Seferović PM, Paulus WJ, Rosano G, et al. Diabetic myocardial disorder. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association of the ESC and the ESC Working Group on Myocardial & Pericardial Diseases. *Eur J Heart fail*, 2024, 26: 1893-903
- [6] Numata G, Takimoto E. Cyclic GMP and PKG signaling in heart failure. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 792798
- [7] Wang X, Chen X, Zhou W, et al. Ferroptosis is essential for diabetic cardiomyopathy and is prevented by sulforaphane via AMPK/NRF2 pathways. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12: 708-22
- [8] Che H, Wang Y, Li H, et al. Melatonin alleviates cardiac fibrosis via inhibiting lnc RNA MALAT1/miR-141-mediated NLRP3 inflammasome and TGF- β 1/Smads signaling in diabetic cardiomyopathy. *FASEB J*, 2020, 34: 5282-98
- [9] Ketenci M, Zablocki D, Sadoshima J. Mitochondrial quality control mechanisms during diabetic cardiomyopathy. *JMA J*, 2022, 5: 407-15
- [10] 朱悦, 张蒙, 张源源, 等. 跑台运动通过下调p38MAPK信号抑制细胞焦亡改善2型糖尿病小鼠心肌纤维化的研究. *中国康复医学杂志*, 2024, 39: 1417-29
- [11] 徐诺, 薛睿, 赵彦, 等. 不同运动方式对2型糖尿病大鼠心肌病影响的系统综述. *糖尿病新世界*, 2023, 26: 43-9
- [12] 马坤, 谢金凤, 刘金美, 等. 运动介导氧化应激改善糖尿病性心肌病的研究进展. *生命科学*, 2021, 33: 490-501
- [13] 韩晓婷, 宋海燕. 线粒体功能障碍在糖尿病心肌病中的作用研究进展. *心血管康复医学杂志*, 2024, 33: 94-7
- [14] Kobroob A, Kumfu S, Chattipakorn N, et al. Modulation of sirtuin 3 by N-acetylcysteine preserves mitochondrial oxidative phosphorylation and restores bisphenol A-induced kidney damage in high-fat-diet-fed rats. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46: 4935-50
- [15] 王一硕, 罗皓文, 王晨旭, 等. 线粒体动力学在糖尿病心肌病中的研究进展. *心血管病学进展*, 2023, 44: 1111-15
- [16] Pang J, Hou J. Research progress of traditional chinese medicine in the treatment of chronic heart failure. *J Contemp Med Sci*, 2024, 6: 183-8
- [17] Quarato G, Mari L, Barrows JB, et al. Mitophagy restricts BAX/BAK-independent, Parkin-mediated apoptosis. *Sci Adv*, 2023, 9: eadg8156
- [18] Liu D, Qin H, Gao Y, et al. Cardiovascular disease: mitochondrial dynamics and mitophagy crosstalk mechanisms with novel programmed cell death and macrophage polarisation. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107258
- [19] Liu L, Li L, Chen G, et al. Crosstalk between mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain mitochondrial homeostasis. *J Biomed Sci*, 2023, 30: 86
- [20] Zhao J, Peng Y, Fu W, et al. PLEKHM2 deficiency induces impaired mitochondrial clearance and elevated ROS levels in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Cell Death Discov*, 2024, 10: 142
- [21] Mihalovic M, Mikulenkova P, Linková H, et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in patients after acute stroke: relation to stroke severity, myocardial injury, and impact on prognosis. *J Clin Med*, 2022, 11: 2552
- [22] Ghazal NA, Agamia YT, Meky BK, et al. Cinnamaldehyde ameliorates STZ-induced diabetes through modulation of autophagic process in adipocyte and hepatic tissues on rats. *Sci Rep*, 2024, 14: 10053
- [23] Zhang S, Peng B, Qi Y, et al. Dual response Hst1@CBTC hydrogel promoting diabetic wounds healing by improving mitochondrial autophagy and inhibiting ferroptosis via Nrf2/HO-1. *Chem Eng J*, 2024, 492: 152358
- [24] Yang L, Gao Z, Zhao H, et al. Resveratrol delays diabetic cardiomyopathy fibrosis by regulating mitochondrial autophagy. *Altern Ther Health Med*, 2025, 31: 143-9
- [25] Chang X, Li Y, Cai C, et al. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in diabetic heart. *Metabolism*, 2022, 137: 155313
- [26] Sygitowicz G, Sitkiewicz D. Mitochondrial quality control: the role in cardiac injury. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27: 96
- [27] Li D, Li Y, Pan W, et al. Role of dynamin-related protein 1-dependent mitochondrial fission in drug-induced toxicity. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107250
- [28] 岳欢, 德德玛, 丁铭格, 等. 线粒体动力学在糖尿病心肌病中的作用及调节机制. *生理学报*, 2024, 76: 128-36
- [29] Scheffer DDL, Garcia AA, Lee L, et al. Mitochondrial fusion, fission, and mitophagy in cardiac diseases: challenges and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36: 844-63
- [30] 张丽丽, 欧亚, 张萍淑, 等. 脂肪基质细胞诱导为星形胶质细胞过程中线粒体融合/分裂蛋白的变化及与凋亡的关系. *生命的化学*, 2023, 43: 1317-22
- [31] Hu C, Shu L, Huang X, et al. OPA1 and MICOS regulate mitochondrial crista dynamics and formation. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 940
- [32] Zhou L, Su W, Wang Y, et al. FOXO1 reduces STAT3

- activation and causes impaired mitochondrial quality control in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26: 732-44
- [33] Ding M, Feng N, Tang D, et al. Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway. *J Pineal Res*, 2018, 65: e12491
- [34] Makino A, Suarez J, Gawlowski T, et al. Regulation of mitochondrial morphology and function by O-GlcNAcylation in neonatal cardiac myocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300: R1296-302
- [35] Hu L, Ding M, Tang D, et al. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy. *Theranostics*, 2019, 9: 3687-706
- [36] 刘学霖, 陈敏, 张倩, 等. Mfn2在糖尿病心肌病中的作用及机制研究进展. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16: 882-5
- [37] Gawlowski T, Suarez J, Scott B, et al. Modulation of dynamin-related protein 1 (DRP1) function by increased O-linked- α -N-acetylglucosamine modification (O-GlcNAc) in cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 2012, 287: 30024-34
- [38] Ma T, Huang X, Zheng H, et al. SFRP2 improves mitochondrial dynamics and mitochondrial biogenesis, oxidative stress, and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9265016
- [39] 崔喜元, 杨丁, 王哲, 等. 基于PGC-1 α /PPAR α 信号通路探讨稳心颗粒对心梗后心衰大鼠能量代谢的影响. *海南医科大学学报*, 2024, DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20240722.001
- [40] 黄皓, 鲍蕾蕾, 李晓龙, 等. PPARs激动剂对糖尿病伤口的促愈合机制及研究进展. *实用药物与临床*, 2022, 25: 1127-31
- [41] Lee Y, Singh J, Scott SR, et al. A recombinant dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1-based biotherapeutics to pharmacologically lower asymmetric dimethyl arginine, thus improving post ischemic cardiac function and cardiomyocyte mitochondrial activity. *Mol Pharmacol*, 2022, 101: 226-35
- [42] 陈洁, 袁桥玉, 刘斌. 基于PPAR γ /PGC-1 α 通路探讨丹参素对糖尿病心肌病大鼠心肌线粒体功能的影响. *中药新药与临床药理*, 2024, 35: 1329-36
- [43] 石彦波, 杜书琴, 潘琪宏, 等. 线粒体功能障碍: 糖尿病心肌病防治新方向. *浙江工业大学学报*, 2024, 52: 416-22
- [44] 戴婧, 郑丽, 王亚兰, 等. 米诺环素调节AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对糖尿病心肌病大鼠心肌损伤的影响. *中国免疫学杂志*, 2023, <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/22.1126.R.20230607.1526.002.html>
- [45] Bertero E, Popoiu AT, Maack C. Mitochondrial calcium in cardiac ischemia/reperfusion injury and cardioprotection. *Basic Res Cardiol*, 2024, 119: 569-85
- [46] Wu S, Lu Q, Ding Y, et al. Hyperglycemia-driven inhibition of AMP-activated protein kinase α 2 induces diabetic cardiomyopathy by promoting mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes *in vivo*. *Circulation*, 2019, 139: 1913-36
- [47] Zhan J, Chen C, Wang DW, et al. Hyperglycemic memory in diabetic cardiomyopathy. *Front Med*, 2022, 16: 25-38
- [48] Hu Y, Lin Y, Yang J, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in selective fetal growth restriction. *Placenta*, 2024, 156: 46-54
- [49] Xie L, Yu QZ, Zhang R, et al. Phloridzin prevents diabetic cardiomyopathy by reducing inflammation and oxidative stress. *Eur J Pharmacol*, 2024, 984: 177032
- [50] Xu N, Liu S, Zhang Y, et al. Oxidative stress signaling in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and the potential therapeutic role of antioxidant naringenin. *Redox Rep*, 2023, 28: 2246720
- [51] Wu L, Gao J, Zhuang J, et al. Hypertension combined with atherosclerosis increases the risk of heart failure in patients with diabetes. *Hypertens Res*, 2024, 47: 921-33
- [52] Čater M, Križančič-Bombek L. Protective role of mitochondrial uncoupling proteins against age-related oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11: 1473
- [53] Yu JL, Jin Y, Cao XY, et al. Dexmedetomidine alleviates doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting mitochondrial reactive oxygen species generation. *Hum Cell*, 2019, 33: 47-56
- [54] Cao X, Nguyen V, Tsai J, et al. The SARS-CoV-2 spike protein induces long-term transcriptional perturbations of mitochondrial metabolic genes, causes cardiac fibrosis, and reduces myocardial contractile in obese mice. *Mol Metab*, 2023, 74: 101756
- [55] Rukavina-Mikusic IA, Adan JS, Alvarez S, et al. Melatonin prevents the cardiac mitochondrial dysfunction associated to early type 1 diabetes. *Free Radical Bio Med*, 2023, 208: S78-9
- [56] Ko TH, Marquez JC, Kim HK, et al. Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts. *Pflugers Arch*, 2018, 470: 263-75
- [57] Searls YM, Smirnova IV, Fegley BR, et al. Exercise attenuates diabetes-induced ultrastructural changes in rat cardiac tissue. *Med Sci Sports Exerc*, 2004, 36: 1863-70
- [58] Mohammadkhani R, Komaki A, Karimi SA, et al. Maternal high-intensity interval training as a suitable approach for offspring's heart protection in rat: evidence from oxidative stress and mitochondrial genes. *Front Physiol*, 2023, 14: 1117666
- [59] Yang C, Xiao C, Ding Z, et al. Canagliflozin mitigates diabetic cardiomyopathy through enhanced pink1-parkin mitophagy. *Int J Mol Sci*. 2024, 25: 7008
- [60] Svagusa T, Sikiric S, Milavic M, et al. Heart failure in patients is associated with downregulation of mitochondrial quality control genes. *Eur J Clin Invest*, 2023, 53: e14054
- [61] Gonçalves IO, Passos E, Diogo CV, et al. Exercise mitigates mitochondrial permeability transition pore and quality control mechanisms alterations in nonalcoholic steatohepatitis. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2016, 41: 298-306
- [62] 马晓雯, 常芸, 王世强, 等. 不同强度不同时间耐力训练对于大鼠心肌细胞自噬发生程度的影响. *中国运动医学杂志*, 2016, 35: 2731-44

- [63] Fiuza-Luces C, Delmiro A, Soares-Miranda L, et al. Exercise training can induce cardiac autophagy at end-stage chronic conditions: insights from a graft-versus-host-disease mouse model. *Brain Behav Immun*, 2014, 39: 56-60
- [64] Liu HT, Pan SS. Late exercise preconditioning promotes autophagy against exhaustive exercise-induced myocardial injury through the activation of the AMPK-mTOR-ULK1 pathway. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5697380
- [65] Rostamzadeh F, Najafipour H, Aminizadeh S, et al. Therapeutic effects of the combination of moderate-intensity endurance training and MitoQ supplementation in rats with isoproterenol-induced myocardial injury: the role of mitochondrial fusion, fission, and mitophagy. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116020
- [66] 唐亮, 王合霞, 王庆博, 等. 有氧运动调控线粒体质量控制系统逆转衰老大鼠心脏的病理性重塑. *中国组织工程研究*, 2024, 28: 2534-41
- [67] Rueggsegger GN, Pataky MW, Simha S, et al. High-intensity aerobic, but not resistance or combined, exercise training improves both cardiometabolic health and skeletal muscle mitochondrial dynamics. *J Appl Physiol*(1985), 2023, 135: 763-74
- [68] Michael B. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, 54: 1615-25
- [69] 费成璐, 吴雪平, 高琴, 等. SIRT1/PGC-1 α 在高糖状态下线粒体氧化应激损伤致足细胞凋亡中的作用. *中国中西医结合肾病杂志*, 2023, 24: 669-73
- [70] 刘平方, 蔡承哲, 冯小倩, 等. Nrf2-ARE信号通路影响糖尿病心肌梗死氧化应激的机制研究. *吉林医学*, 2023, 44: 3021-4
- [71] 李洁, 黄彩云, 王艳. 不同负荷运动训练对大鼠肝脏及骨骼肌线粒体呼吸链功能的影响. *上海体育学院学报*, 2020, 44: 68-74
- [72] Greggio C, Jha P, Kulkarni SS, et al. Enhanced respiratory chain supercomplex formation in response to exercise in human skeletal muscle. *Cell Metab*, 2017, 25: 301-11
- [73] Qi J, Li RJ, Fu LY, et al. Exercise training attenuates hypertension via suppressing ROS/MAPK/NF- κ B/AT-1R pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Nutrients*, 2022, 14: 3968
- [74] Shang Q, Bian X, Zhu L, et al. Lactate mediates high-intensity interval training-induced promotion of hippocampal mitochondrial function through the GPR81-ERK1/2 pathway. *Antioxidants*, 2023, 12: 2087
- [75] Wang X, Yan K, Wen C, et al. Simvastatin combined with resistance training improves outcomes in patients with chronic heart failure by modulating mitochondrial membrane potential and the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathways. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 8430733
- [76] Gao S, Yao W, Zhou R, et al. Exercise training affects calcium ion transport by downregulating the CACNA2D1 protein to reduce hypertension-induced myocardial injury in mice. *iScience*, 2024, 27: 109351
- [77] 江玲玲, 高德润, 杨光红, 等. 8周有氧和抗阻运动对糖尿病大鼠心肌钙代谢及左室舒张功能的影响. *中国运动医学杂志*, 2021, 40: 475-83
- [78] da Silva VL, Mota GAF, de Souza SLB, et al. Aerobic exercise training improves calcium handling and cardiac function in rats with heart failure resulting from aortic stenosis. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 12306
- [79] 周意男, 杨琨, 姜嘉悱, 等. 葡萄糖转运蛋白1/4基因多态性与运动能力的关系. *中国组织工程研究*, 2023, 27: 745-50
- [80] 吴卫东, 王伟欢, 刘帅, 等. 不同强度运动预防高脂膳食大鼠心肌脂质沉积效果及对miR-145-5p、KLF5、PPAR α 表达的影响. *中国康复医学杂志*, 2023, 38: 589-99
- [81] Xu L, Zou X, Gao Z, et al. Improved fatty acid profile reduces body fat and arterial stiffness in obese adolescents upon combinatorial intervention with exercise and dietary restriction. *J Exerc Sci Fit*, 2021, 19: 234-40
- [82] Li J, Zhang S, Li C, et al. Endurance exercise-induced histone methylation modification involved in skeletal muscle fiber type transition and mitochondrial biogenesis. *Sci Rep*, 2024, 14: 21154
- [83] Lu K, Wang L, Wang C, et al. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 2374-82
- [84] 林建健, 宋洁. 运动调控线粒体动力学变化的研究进展. *中国组织工程研究*, 2024, 28: 1767-71
- [85] 朱凯, 秦小鹏. 肉桂提取物与抗阻运动对肥胖大鼠心肌线粒体功能的保护作用. *分子植物育种*, 2024, 22: 7206-14
- [86] 黎茜. 抗阻运动调控肥胖大鼠心肌线粒体能量代谢. *北京体育大学学报*, 2017, 40: 48-53
- [87] Rouholamini SF, Aminaei M, Aminizadeh S. The effect of eight weeks of endurance training and MitoQ supplementation on antioxidant capacity and the expression of sestrin-2 and AMPK in cardiac tissue of aged rats. *Exp Gerontol*, 2024, 196: 112572