

运动训练对左室射血分数保留心力衰竭患者活动耐量及生活质量的影响

卢文杰 潘亮 韩战营 王徐乐 王玺 邱春光

【摘要】 **目的** 观察个体化运动训练对左室射血分数保留心力衰竭患者活动耐量及生活质量的影响。**方法** 采用随机数字表法将 108 例左室射血分数(LVEF)保留心力衰竭患者分为运动训练组(55 例)和对照组(53 例)。对照组给予常规优化药物治疗,运动训练组在对照组用药基础上辅以个体化运动训练。于入选时及 12 个月后随访时分别采用 LVEF、6 分钟步行距离测试(6MWD)及明尼苏达心功能不全生命质量量表(MLHFQ)对 2 组患者活动耐量、生活质量情况进行评定,同时记录观察期间 2 组患者不良事件发生情况。**结果** 12 个月后随访时 2 组患者 LVEF 组间差异无统计学意义($P>0.05$);运动训练组 6MWD [(409.9±66.9)m]及 MLHFQ 评分[(37.8±3.6)分]均显著优于对照组(均 $P<0.05$)。12 个月后随访时 2 组患者 LVEF 均较入选时无明显改善(均 $P>0.05$);运动训练组 6MWD 较入选时显著改善($P<0.05$),而对照组无明显改善($P>0.05$);运动训练组及对照组 MLHFQ 评分均较入选时显著改善(均 $P<0.05$)。观察期间 2 组患者不良事件发生情况组间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 个体化运动训练可显著改善左室射血分数保留心力衰竭患者活动耐量及生活质量,同时还具有较好的安全性,但对患者射血分数的影响不显著。

【关键词】 运动训练; 射血分数保留心力衰竭; 活动耐量; 生活质量

Effects of exercise on activity tolerance and life quality after heart failure for patients with a preserved ejection fraction Lu Wenjie, Pan Liang, Han Zhanying, Wang Xule, Wang Xi, Qiu Chunguang. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
Corresponding author: Qiu Chunguang, Email: qcg123@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of individualized exercise programs on the activity tolerance and life quality of heart failure patients with a preserved ejection fraction. **Methods** Heart failure patients with a preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) were randomized to an exercise training group ($n=55$) or a control group ($n=53$). Both groups were given optimized heart failure drug therapy, while the exercise training group was additionally provided with individualized exercise training. The LVEFs, 6-minute walking distances (6MWDs), Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ) scores and adverse events were noted before the experiment and after 12 months of the intervention. **Results** After one year, no significant differences were found in the groups' average LVEFs or in the incidence of adverse events, while the average 6MWD and the average MLHFQ score of the exercise training group were significantly better than those of the control group. The average MLHFQ score decrease (7.8 points) was statistically and practically significant. **Conclusion** Individualized exercise training can significantly improve the activity tolerance and quality of life of patients with a preserved ejection fraction. It is safe, but the impacts on the ejection fraction are small.

【Key words】 Exercise; Heart failure; Activity tolerance; Quality of life

左心室射血分数保留心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是指由于左心室舒张期充盈受损,心搏量减少,左心室舒张末压增高而发生心力衰竭后出现一系列症状及体征,患者左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)大致正常而心脏舒张功能异常^[1]。国外临床研究发现

HFpEF在所有心力衰竭患者中所占比例为 40%~70%,平均约 55%^[2]。各种分型心力衰竭患者在不同治疗阶段均提倡限制体力活动及卧床休息,但可能会导致肌萎缩、静脉血栓、肺栓塞等并发症,进一步降低患者运动耐量并促使心力衰竭恶化^[3]。运动干预在心力衰竭患者治疗中开展较早,但进展缓慢。本研究拟通过比较在优化药物治疗基础上辅以个体化运动训练与单纯优化药物治疗对 HFpEF 患者活动耐量及生活质量的影响,以期对运动训练在 HFpEF

治疗中的推广提供参考依据。

对象与方法

一、研究对象

患者纳入标准包括：①年龄 ≥ 40 岁；②LVEF ≥ 50%；③符合 2014 年《中国心力衰竭诊断和治疗指南》^[4]、2016 年《ESC 急、慢性心力衰竭的诊断与治疗指南》^[5] 或 2017 年《AHA/ACC/HFSA 心力衰竭管理指南》^[6] 中关于 HFpEF 的诊断标准；④美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级为 II ~ IV 级；⑤患者或其家属对本研究知情同意并签署相关文件,同时本研究也经我院伦理委员会批准 (快审-2015-139)。患者剔除标准包括：①有严重心脏器质性疾病 (如瓣膜性心脏病、心肌病等)；②有严重心律失常或心源性休克病史；③有导致运动能力受限的严重肺部疾病 (如支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肺心病等)；④肢体活动障碍、失调；⑤有严重恶病质或恶性肿瘤等。

连续纳入 2015 年 11 月至 2016 年 12 月期间在郑州大学第一附属医院心内科治疗且符合上述标准的 HFpEF 患者 108 例,采用随机数字表法将其分为运动训练组 (55 例) 及对照组 (53 例), 2 组患者一般资料情况详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

对照组患者根据相关指南指导^[4-6] 给予优化心衰药物治疗 (如个体化应用 β 受体阻滞剂、螺内酯、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂等)。运动训练组在对照组治疗基础上辅以个体化运动干预,首先指导患者进行 6 分钟步行距离测试 (6 minutes walking distance, 6MWD) 以了解其活动耐量情况^[7]。如患者活动级别为 I 级 (相当于 NYHA 心功能分级 IV 级),其运动干预包括：①于病情稳定后开始被动运动,如活动各部位关节等,每次 5 ~ 10 min,每天训练 1 ~ 2 次；②帮助患者下床坐沙发或坐直背椅,开始阶段每次训练 10 ~ 30 min,每天训练 1 ~ 2 次,以后逐步增加训练时间；③协助患者下床吃

饭、洗脸等。如患者活动级别为 II 级 (相当于 NYHA 心功能分级 III 级),其运动干预包括：①指导患者床边站立,并在室内缓慢步行,每次步行 100 m,每天训练 2 次；②指导患者自行更衣、坐位大便、温水洗浴等。如患者活动级别为 III 级 (相当于 NYHA 心功能分级 II 级),其运动干预包括：①在走廊边进行步行训练,每次步行 500 m,每天训练 2 次；上一层楼梯,每天训练 2 次；自行坐位大便,站立洗浴；②每次步行 1000 m,每天训练 2 次,或骑自行车每次 15 min,每天骑行 2 次,可进行有氧运动训练 (如快走、慢跑等,持续 30 min)。上述运动干预均必须遵循渐进原则,一般从低运动量开始并逐渐增大训练负荷。每例患者在住院治疗期间均进行心率、血压及心电监护,出院后有专人进行远程心电监护,及时对患者运动训练给予个体化专业指导,同时备好急救药物及设备,以免发生严重意外。2 组患者治疗时间均为 12 个月。

三、疗效指标及检测方法

于入组时及 12 个月后随访时分别采用 LVEF、6MWD、明尼苏达心功能不全生命质量量表 (Minnesota living with heart failure questionnaire, MLHFQ)^[8] 对 2 组患者活动耐量及生活质量进行评定;同时记录研究期间 2 组患者不良事件 [包括死亡 (全因死亡及心源性死亡) 及非致死性心血管事件 (如心源性休克、急性冠脉综合征、恶性心律失常等)] 发生情况。

1. LVEF 检测:每例患者均由 3 位超声专科医师进行超声心动图检查,采用双平面 Simpson 法测量左室射血分数 (LVEF),取平均值进行数据分析。

2. 6MWD 测试:要求患者在 30 m 长走廊内来回行走,正式测试前向患者讲解测试目的及方法,嘱患者在 6 min 内尽可能快步行走,必要时可适当休息。测试前、后及测试期间密切监测患者呼吸频率、血压、心率及临床表现,若测试期间出现心绞痛、严重呼吸困难、恶性心律失常、晕厥等症状时须立即停止测试,测试过程中及时给予鼓励性语言提示,待 6 min 步行结束时记录患者行走距离。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (例)		心率 (次/分, $\bar{x} \pm s$)	心衰病程 (年, $\bar{x} \pm s$)
			男	女		
运动训练组	55	61.7 ± 9.6	28	27	71.6 ± 8.9	4.8 ± 2.4
对照组	53	60.6 ± 9.2	27	26	69.2 ± 9.2	5.3 ± 2.1

组别	例数	病史情况 [例 (%)]					NYHA 心功能分级 [例 (%)]		
		冠心病	血运重建史	高血压	糖尿病	房颤	II 级	III 级	IV 级
运动训练组	55	18 (32.7)	9 (16.4)	26 (47.3)	19 (34.5)	22 (40.0)	32 (58.2)	27 (30.9)	6 (10.9)
对照组	53	20 (37.7)	7 (13.2)	27 (50.9)	21 (39.6)	24 (45.3)	28 (52.8)	23 (43.4)	2 (3.8)

3. MLHFQ 评分^[8]:该量表共有 21 个评定项目,分别从身体领域(题 2~7,12,13)、情绪领域(题 17~21)及其它领域(题 1,8~11,14~16)对患者生命质量情况进行评定。每个项目按照 0~5 分计分,0 分表示最好,5 分表示最差,各项目评分相加为实际得分,MLHFQ 总分为 0~105 分,分数越高表示患者生命质量越差。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据处理,计量资料经检验均呈正态性分布,治疗前、后 2 组患者计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前、后组内比较采用配对 t 检验,计数资料组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后 2 组患者 LVEF、6MWD 及 MLHFQ 结果比较

12 个月随访期间 2 组共有 5 例(4.6%)患者发生死亡事件,最终运动训练组、对照组分别有 52 例、51 例患者完成既定方案干预,并获得完整超声心动图、6MWD 及 MLHFQ 评分数据。入选时 2 组患者 LVEF、6MWD 及 MLHFQ 评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。12 个月后随访时发现 2 组患者 LVEF 均较入选时无明显改善(均 $P > 0.05$);运动训练组 6MWD 较入选时显著改善($P < 0.05$),而对照组 6MWD 无明显改善($P > 0.05$);2 组患者 MLHFQ 评分均较入选时显著改善(均 $P < 0.05$)。进一步组间比较

发现,随访结束时 2 组患者 LVEF 组间差异仍无统计学意义($P > 0.05$);而运动训练组 6MWD 显著优于对照组($P < 0.05$);MLHFQ 评分则明显低于对照组,组间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体情况见表 2、图 1。

二、随访期间 2 组患者不良事件(死亡及非致死性心血管事件)发生情况比较

运动训练组全因死亡率(5.5%)与对照组全因死亡率(3.8%)组间差异无统计学意义($P > 0.05$);运动训练组发生非致死性心血管事件患者共有 5 例(9.1%),对照组也发生 5 例(9.2%),2 组非致死性心血管事件发生率组间差异也无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 3。

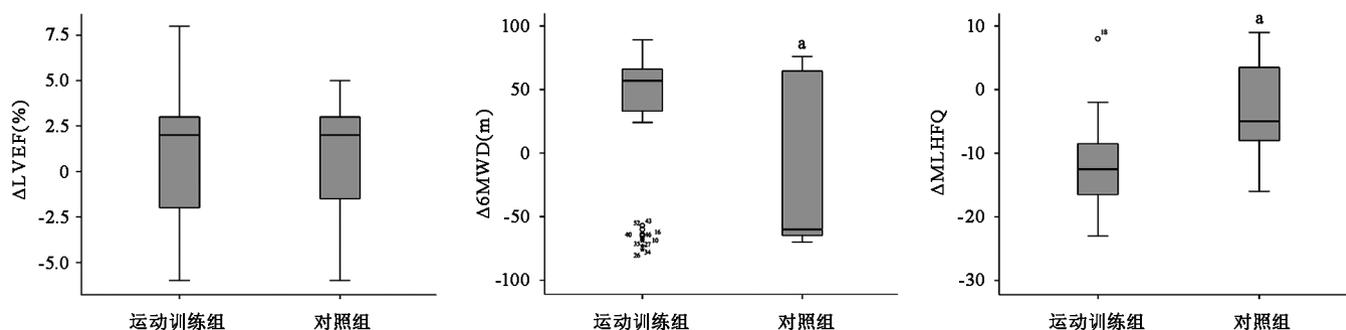
讨 论

关于左室收缩功能正常心力衰竭的报道最早见于 1984 年^[9]。此后,人们逐渐认识到心室舒张功能障碍在诱发心力衰竭中的重要意义,针对舒张性心力衰竭的研究已成为近年来基础及临床研究热点。早年有研究统计,HFpEF 和射血分数下降心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者的年死亡率分别为 8.7%和 18.9%^[10];而近年来两项大规模调查发现,HFpEF 的死亡率仅稍低于 HFrEF,分别为 22%~29%和 26%~32%^[11],已成为较为严重的公共健康问题之一。目前采用药物治疗 HFpEF 的相关研究已开展较多,但涉及运动训练治疗 HFpEF 则鲜见报道,并且该疗法在临床治疗中还存在一定争议。

表 2 12 个月后随访时 2 组患者 LVEF、6MWD 及 MLHFQ 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF (%)			6MWD (m)			MLHFQ 评分(分)		
		入选时	随访时	改善值	入选时	随访时	改善值	入选时	随访时	改善值
运动训练组	52	56.1±4.2	56.8±4.5	0.8±3.3	377.6±42.2	409.9±66.9 ^{ab}	30.4±52.8 ^b	50.0±5.6	37.8±3.6 ^{ab}	-12.3±5.6 ^b
对照组	51	56.4±4.1	57.2±5.2	0.8±3.1	364.4±48.1	358.6±81.3	-6.1±65.4 ^m	51.1±8.0	47.6±6.2 ^a	-3.2±6.4

注:与组内入选时比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$



注:与运动训练组比较,^a $P < 0.05$

图 1 12 个月后随访时 2 组患者 LVEF、6MWD 及 MLHFQ 改善值比较

表 3 随访期间 2 组患者不良事件(死亡及非致死性心血管事件)发生情况比较

组别	例数	全因死亡 [例(%)]	心源性 死亡 [例(%)]	非致死性心血管事件[例(%)]		
				心源性 休克	急性冠脉 综合征	恶性 心律失常
运动训练组	55	3(5.5)	1(1.8)	2(3.6)	3(5.5)	0(0.0)
对照组	53	2(3.8)	1(1.9)	2(3.8)	1(1.9)	2(3.8)

注:若同一患者发生多种不良事件,仅记录 1 次

有研究纳入年龄 ≥ 45 岁、LVEF $\geq 50\%$ 、NYHA 分级 II ~ III 级的窦性心律患者 67 例,对其进行为期 3 个月的运动锻炼,发现与未给予运动锻炼患者比较,运动锻炼组患者最大耗氧量明显增加,而 LVEF、血浆 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、6MWD、生活质量评价量表 SF-36(short form 36 questionnaire, SF-36)、MLHFQ 评分等均无明显改善^[12]。Kitzman 等^[13]纳入 LVEF $\geq 50\%$ 、NYHA 分级 II ~ III 级患者共 63 例,经 16 周运动锻炼后与未行运动锻炼组比较,发现运动训练组最大耗氧量、运动持续时间、6MWD、通气无氧阈及 SF-36 评分等均明显改善。Yeh 等^[14]研究发现,与有氧运动组(运动项目包括躯干/腰部、颈部、上下肢伸展运动,腿部/手臂有节奏运动及强化训练等)比较,每周 2 次、每次 1 h、为期 12 周的太极拳锻炼对 LVEF $\geq 50\%$ 、NYHA 分级 I ~ III 级患者最大耗氧量的改善作用与有氧运动相当,并且对患者 6MWD 结果及情绪状态具有明显改善作用。

本研究结果发现,12 个月后随访时运动训练组 LVEF 与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$);与入选时比较,运动训练组、对照组 LVEF 分别提高($0.8 \pm 3.3\%$)、($0.8 \pm 3.1\%$),组间差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。6MWD 可准确预测心力衰竭患者住院率及病死率,有时甚至优于 NYHA 心功能分级及左室射血分数等指标^[15]。本研究在随访结束时,发现运动训练组 6MWD 显著优于对照组,前者较入选时提高(30.4 ± 52.8)m,而对照组较入选时平均降低(6.1 ± 65.4)m,2 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。上述结果表明运动训练组患者活动耐量较入选时及对照组显著改善。MLHFQ 是评价慢性心力衰竭患者心理及日常生活能力从而了解其生活质量的重要工具^[8]。本研究在 12 个月后随访时发现运动训练组 MLHFQ 评分较入选时降低(12.3 ± 5.6)分,而对照组较入选时降低(3.2 ± 6.4)分,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示运动训练组患者生活质量明显优于对照组。

既往临床多建议心力衰竭患者休息,但近年来大量临床实践及本研究结果均显示,运动锻炼可显著改善心力衰竭患者病理生理状态,缓解症状,提高生活质量,同时还具有较好的安全性,其作用机制可能包括改善骨骼肌、修复血管内皮细胞、减少炎症因子释放及调

节交感/副交感神经功能等方面^[16-17]。Molina 等^[18]研究发现, HFpEF 患者骨骼肌质量减少,肌肉组织萎缩伴力量减弱,肌组织活检发现线粒体及线粒体酶含量均下降,慢肌纤维向快肌纤维转化。Bacurau 等^[19]研究表明,运动锻炼能通过激活胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)/苏氨酸激酶/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路抵消患者因心力衰竭引发的肌肉萎缩;同时运动锻炼还能增加肌肉毛细血管密度及数量,提高骨骼肌氧化酶活性,促使肌肉氧利用能力及代谢功能增强,提高肌肉收缩效率,从而改善机体运动耐力。心衰患者早期已有炎症因子激活,其中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)是心衰进程过程中的重要因子,能通过激活核因子活化 B 细胞 κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)和凋亡通路起作用,引起细胞凋亡、炎症反应、抑制心肌收缩及心肌重塑等^[20]。运动锻炼能提高血管内皮功能,增加细胞氧化酶活性及摄氧量,改善神经体液环境,减少炎症细胞因子(如 IL-6、血清高敏 C 反应蛋白、TNF 等)释放及下调脑钠肽水平^[16]。机体交感神经激活导致 β -肾上腺素受体功能减弱,进而影响心肌细胞钙离子摄取及释放,抑制心肌收缩和舒张,同时参与心肌肥大形成过程^[17]。运动锻炼能通过降低机体交感神经张力,提高迷走神经活性及心率变异率,促使 HFpEF 患者迷走及交感神经功能达到新的平衡,阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统异常激活,减少患者左心室舒张末期及收缩末期容积,降低左心室舒张末期压力,有助于加速左室重构,促进患者心脏功能增强^[21-22]。

综上所述,本研究结果表明,个体化、适度的运动训练可明显改善 HFpEF 患者活动耐量及生活质量,并且安全性较好,但对射血分数的改善作用不显著,如何为心力衰竭患者设计更优的运动方案还需进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2006, 355(3): 251. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
- [2] Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function, epidemiology, clinical characteristics, and prognosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(3): 317. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.046.
- [3] Keteyian SJ, Pina IL, Hibner BA, et al. Clinical role of exercise training in the management of patients with chronic heart failure [J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2010, 30(2): 67. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3181d0c1c1.
- [4] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014

- [J].中华心血管病杂志,2014,42(2):3.DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [5] Ponikowski P,Voors AA,Anker SD,et al.2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2016, 37 (27) : 2129. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [6] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70 (6) : 776. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [7] Gualeni A, D'Aloia A, Gentilini A, et al. Effects of maximally tolerated oral therapy on the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Am J Cardiol, 1998, 81 (11) : 1370. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00172-6.
- [8] Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan [J]. Am Heart J, 1992, 124 (4) : 1017. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90986-6.
- [9] Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, et al. Congestive heart failure with normal systolic function [J]. Am J Cardiol, 1984, 54 (7) : 778. DOI: 10.1016/S0002-9149(84)80207-6.
- [10] Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 33 (7) : 1948. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00118-7.
- [11] Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (3) : 260. DOI: 10.1056/NEJMoa051530.
- [12] Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58 (17) : 1780. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.054.
- [13] Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (7) : 584. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.033.
- [14] Yeh GY, Wood MJ, Wayne PM, et al. Tai chi in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Congest Heart Fail, 2013, 19 (2) : 77. DOI: 10.1111/chf.12005.
- [15] Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators [J]. JAMA, 1993, 270 (14) : 1702. DOI: 10.1001/jama.1993.03510140062030.
- [16] Stewart KJ, Badenhop D, Brubaker PH, et al. Cardiac rehabilitation following percutaneous revascularization, heart transplant, heart valve surgery, and for chronic heart failure [J]. Chest, 2003, 123 (6) : 2104. DOI: 10.1378/chest.123.6.2104.
- [17] 董兆强, 郭静, 蒋卫东, 等. 6分钟步行训练对射血分数正常心力衰竭患者运动耐力及左室舒张功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35 (1) : 17-21. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.01.005.
- [18] Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, et al. Skeletal muscle mitochondrial content, oxidative capacity, and Mfn2 expression are reduced in older patients with heart failure and preserved ejection fraction and are related to exercise intolerance [J]. JACC Heart Fail, 2016, 4 (8) : 636. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.011.
- [19] Bacurau AV, Jannig PR, de Moraes WM, et al. Skeletal 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.071.
- [20] Ueland T, Yndestad A, Dahl CP, et al. TNF revisited: osteoprotegerin and TNF-related molecules in heart failure [J]. Curr Heart Fail Rep, 2012, 9 (2) : 92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.071.
- [21] Wan W, Powers AS, Li J, et al. Effect of post-myocardial infarction exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system and cardiac function [J]. Am J Med Sci, 2007, 334 (4) : 265. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318068b5ed.
- [22] Coats AJ. Clinical utility of exercise training in chronic systolic heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8 (7) : 380. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.47.

(修回日期:2018-03-16)

(本文编辑:易浩)