

· 基础研究 ·

有氧运动对心肌梗死大鼠心肌能量代谢及线粒体呼吸功能的影响

李琴凤¹ 魏钦¹ 刘晓哲² 黄玲³

¹郑州航空工业管理学院体育与公共艺术部, 郑州 450046; ²郑州大学第五附属医院乳腺外科, 郑州 450002; ³火箭军特色医学中心神经内科, 北京 100088

通信作者: 黄玲, Email: hling198010@163.com

【摘要】 目的 观察有氧运动对心肌梗死致慢性心力衰竭大鼠心脏能量代谢及线粒体呼吸功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 45 只 SD 大鼠分为假手术组、心衰对照组及心衰运动组。采用冠状动脉结扎术将心衰对照组及心衰运动组大鼠制成心肌梗死模型, 术后 4 周时心衰运动组大鼠给予为期 8 周的跑台有氧运动。于运动干预结束后采用超声心动图检测各组大鼠心功能, 采用递增负荷跑台实验测定大鼠运动能力, 采用磁共振波谱法测定大鼠心肌磷酸肌酸 (PCr) 及三磷酸腺苷 (ATP) 含量, 采用细胞呼吸测量仪评估大鼠心肌线粒体呼吸功能。**结果** 心衰对照组 PCr 含量、PCr/ATP 比值、线粒体呼吸链复合体 I 和 II 的耗氧量、左心室缩短分数 (FS)、射血分数 (EF) 以及递增负荷实验最高跑速、力竭距离和力竭时间等均不及假手术组水平 ($P < 0.05$); 心衰运动组 ATP 含量、复合体 I 耗氧量、左心室 FS 和 EF、递增负荷实验最高跑速、力竭距离和力竭时间均显著优于心衰对照组水平 ($P < 0.05$), PCr/ATP 比值组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 规律有氧运动能改善慢性心力衰竭大鼠心脏做功能力, 表现为心功能及运动能力增强, 其作用机制可能与上调心肌 ATP 水平及改善线粒体复合体 I 功能有关; 另外 PCr/ATP 比值可能不适合作为评估运动训练对心脏有益影响的生物标志物。

【关键词】 有氧运动; 心肌梗死; 心力衰竭; 能量代谢; 线粒体呼吸

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.10.002

The effects of aerobic exercise on myocardial energy metabolism and mitochondrial respiration after myocardial infarction

Li Qinfeng¹, Wei Qin¹, Liu Xieze², Huang Ling³

¹Physical Education and Art College of Zhengzhou University of Aeronautics, Zhengzhou 450046, China; ²Department of Breast Surgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China; ³Department of Neurology, The PLA Rocket Force Medical Center, Beijing 100088, China

Corresponding author: Huang Ling, Email: hling198010@163.com

【Abstract】 Objective To explore any effect of aerobic exercise on cardiac energy metabolism and mitochondrial respiration after myocardial infarction. **Methods** Forty-five Sprague-Dawley rats were randomly divided into a sham operation group, a heart failure control group and a heart failure exercise group. Myocardial infarction was induced in the heart failure groups using coronary artery ligation. Four weeks after the successful modeling, the heart failure exercise group underwent 8 weeks of aerobic treadmill exercise. The cardiac function and exercise ability of all of the rats were then observed using echocardiography and the incremental treadmill exercise test. Myocardial creatine phosphate (PCr) and adenosine triphosphate (ATP) were measured by magnetic resonance spectroscopy, and the respiratory function of the myocardial mitochondria was evaluated by using cell respirometry. **Results** Compared with the sham operation group, the average PCr content, PCr/ATP ratio, oxygen consumption of mitochondrial respiratory chain complexes I and II, left ventricular shortening fraction (FS) and ejection fraction (EF), maximum running speed, exhaustion distance and exhaustion time in the incremental treadmill exercise test were all significantly worse in the heart failure control group. Moreover, the average ATP content, complex I oxygen consumption, left ventricular FS and EF, and the maximum running speed, exhaustion distance and exhaustion time in incremental treadmill exercise of the heart failure exercise group were all superior to those of the heart failure control group. However, no significant differences were observed in the average PCr/ATP ratio between the heart failure exercise and control groups. **Conclusions** Regular aerobic exercise can improve cardiac performance after chronic heart failure, at least in rats. The mechanism may be related to increased levels of myocardial ATP and better mitochondrial complex I functioning.

The PCr/ATP ratio may not be a suitable biomarker for evaluating the benefits of exercise for the heart.

【Key words】 Aerobic exercise; Myocardial infarction; Heart failure; Energy metabolism; Mitochondrial respiration

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.10.002

心力衰竭(简称心衰)是各种心脏疾病的终末阶段,患者由于心脏泵血功能受损而无法达到正常的循环需求,其临床表现主要包括呼吸困难、水肿及乏力等^[1]。由冠状动脉疾病引发的心肌梗死是慢性心力衰竭患者最常见的病因^[2]。相关社区调查研究表明^[3],约 30% 的心肌梗死患者在确诊后 1 年内死于心衰。尽管目前临床治疗能在一定程度上改善心衰患者预后,但患者寿命及生活质量仍明显降低^[4]。有大量证据显示,运动疗法对心衰患者身心健康具有积极作用;如规律运动能抑制心脏重塑,改善心肌氧化代谢、心室功能及冠状动脉循环,有助于提高患者运动功能及生活质量^[5]。然而关于运动改善心脏结构及功能的生物学机制尚不明确,因此针对心衰患者的运动康复处方(包括运动强度、时间、频率等)仍未统一。

心肌细胞维持高能磷酸盐代谢是保证心肌功能正常运转的必要前提。相关研究指出,心衰发病机制与心肌细胞能量代谢受损及线粒体功能障碍有关^[6];虽然具体分子机制尚未明确,但可以肯定的是,心肌线粒体功能异常是细胞高能磷酸盐含量下降的主要原因^[7]。心肌磷酸肌酸(phosphocreatine, PCr)与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)比值(PCr/ATP)下降与心衰患者心功能分级密切相关,并且是心血管疾病患者死亡的强预测因子^[8],因此探索心肌代谢变化对于深入了解心衰发病机制以及评估治疗效果和预后具有重要意义。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是代谢组学的重要研究方法;对于慢性心衰患者,磷(³¹P)-MRS 可用于检测心肌氧化磷酸化过程中的关键代谢产物 PCr 及 ATP 含量^[9]。联合应用³¹P-MRS 和原位线粒体呼吸测试能准确反映心衰时心肌细胞的功能情况,同时还有助于进一步了解心衰能量代谢重塑的潜在机制。基于此,本研究拟对由心肌梗死诱导的慢性心衰大鼠进行 8 周有氧运动干预,并采用³¹P-MRS 和原位线粒体呼吸测试方法观察对大鼠心脏能量代谢及线粒体呼吸功能的影响。

材料与方法

一、实验动物与模型制备

选取 3 月龄雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 45 只,体重(210±15)g,分笼饲养,自由饮水摄食,室温(24±2)℃,相对湿度 40%~60%,12 h/12 h 昼夜交替。取 30 只实验大鼠并采用结扎左冠状动脉前降支方法将

其制成急性心肌梗死模型,具体操作如下:采用 1%戊巴比妥钠按 40 mg/kg 体重标准腹腔注射麻醉大鼠,连接心电图肢体导联,于左胸第 3、4 肋间开胸,在靠近左心耳根部位置用 0 号丝线结扎左冠状动脉前降支,心电图监测如显示 QRS 波宽大畸形、ST 段弓背上抬超过 0.2 mV 则视为结扎成功。术后连续 3 d 给予青霉素肌肉注射以预防感染。余 15 只大鼠则给予假手术治疗,即只开胸但不结扎冠状动脉,其余处理均与急性心肌梗死模型大鼠相同。

术后 4 周时急性心肌梗死模型大鼠存活 26 只,假手术大鼠存活 14 只。所有大鼠均进行超声心动图检测,将射血分数<40%作为慢性心衰造模成功标准,共有 2 只大鼠不符合该标准,因此入选慢性心衰大鼠共有 24 只。采用随机数字表法将其分为心衰对照组和心衰运动组,每组 12 只;将假手术大鼠纳入假手术组,共有 14 只大鼠。在后续实验过程中,由于意外死亡、拒跑等原因共剔除 4 只大鼠,因此假手术组、心衰对照组及心衰运动组最终样本量分别为 13 只、11 只及 10 只。

二、大鼠运动能力测定与运动方案制订

于术后 4 周以及末次训练 48 h 后利用递增负荷跑台实验测定大鼠运动能力,具体测试方法如下^[10]:设置跑台起始运动负荷为 5 m/min,每 2 min 增加 1.5 m/min,直至大鼠力竭(坡度 0°),记录大鼠力竭时间、力竭距离以及最后一组负荷对应的跑速(即最高跑速)。分组后心衰运动组大鼠给予有氧跑台训练,运动强度为 60%最高跑速,跑台坡度为 0°,每次运动时间为 40 min,每周运动 4 次,持续干预 8 周。假手术组及心衰对照组大鼠该期间均无特殊干预。

三、大鼠心脏结构及功能检查

于术后 4 周以及末次运动能力测定结束 48 h 后采用 Visualsonics Vevo770 型小动物超声图成像系统评估大鼠心脏结构及功能情况。实验大鼠经腹腔麻醉后仰卧位固定,取胸骨旁左室短轴切面进行测量,选用 MS-250 型超声探头,设置超声频率 30 MHz,固定聚焦深度 12.7 mm,采用配套 VIVO STRAIN 软件进行数据分析。具体检测指标包括左心室舒张末期径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、缩短分数(fractional shortening, FS)及射血分数(ejection fraction, EF)等。

四、大鼠心肌能量代谢测定

待超声检查结束后,腹腔麻醉各组大鼠并断头处死,迅速取出心脏称重并转移至预冷的心脏停搏液中,去掉心房及梗死区组织,将心室肌剪碎,加入 2 倍体积的 40%高氯酸,匀浆后离心(9000 rpm)20 min。取上清液用氢氧化钾(10 mmol/L)中和并调节 pH 值至 7.5,经离心(9000 rpm)20 min 后取上清液并加入到 Chelex-100 离子交换柱上过柱,将交换后的提取物溶液移入至 5 mm 的核磁管中,采用磁场强度 14.1 T(600 MHz)的超导磁共振波谱仪(DRX600,美国 Bruker 公司)测试³¹P 图谱,获取 ATP、PCr 及无机磷酸(inorganic phosphate, Pi)曲线,通过测量各物质波峰下面积占总面积的百分比(%)来分析各代谢产物的相对含量,同时计算 PCr/ATP 比值。

五、大鼠心肌线粒体呼吸功能检测

每只大鼠取 50~100 mg 心肌组织,置于预冷的提取介质中,充分剪碎后加胰蛋白酶孵育 20 min。经组织匀浆后,采用差速离心法分离线粒体,先以 2000 rpm 离心 5 min,取上清再以 10000 rpm 离心 10 min,弃上清后将沉淀以储存介质悬浮,线粒体蛋白定量采用 Bradford 法。

采用底物-解偶联-抑制剂滴定法检测线粒体呼吸功能。将 300 μg 线粒体悬液加入到澳大利亚产 Oxy-graph-2K 型高分辨率细胞呼吸测量仪反应舱内,稳定 5 min 后关闭舱室。在没有二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)滴定的情况下,采用谷氨酸(G, 10 mmol/L)和苹果酸(M, 2 mmol/L)诱导复合体 I 呼吸泄漏(CI_{leak});然后加入 5 mmol/L ADP 检测复合体 I 的氧化磷酸化能力(CI_{OXPHOS}),之后再加入 10 mmol/L 琥珀酸诱导最强氧化磷酸化反应,即复合体 I 和复合体 II 的最大呼吸能力[(C I + C II)_{OXPHOS}]。再采用寡霉素和三氟甲氧基苯胺羰基氰化物滴定法测定线粒体电子传递系统(electron transport system, ETS)的最大解耦呼吸容量[(C I + C II)_{ETS}],加入 0.5 μmol/L 鱼藤酮后检测复合体 II 的非偶联呼吸功能(C II_{ETS})。上述指标均以氧通量为单位(pmol/s/mg)。

六、统计学方法

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 20.0

版统计学软件包进行数据分析,组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA),多重比较采用最小显著差异法(least-significant difference, LSD), $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠体重及心脏质量比较

各组大鼠体重组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与假手术组比较,心衰对照组及心衰运动组大鼠心脏质量、心脏质量/体重比值均明显增加($P < 0.05$);与心衰对照组比较,心衰运动组大鼠心脏质量及心脏质量/体重比值有增加趋势,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 1。

表 1 干预前、后各组大鼠体重及心脏质量比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	只数	体重(g)	心脏质量(g)	心脏质量/体重比值(mg/g)
假手术组	13	347.6±25.5	0.96±0.11	2.83±0.46
心衰对照组	11	321.7±43.2	1.25±0.26 ^a	3.91±0.53 ^a
心衰运动组	10	319.8±38.6	1.29±0.31 ^a	4.08±0.50 ^a

与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与心衰对照组比较,^b $P < 0.05$

二、各组大鼠心脏结构及功能比较

与假手术组比较,心衰对照组 LVEDD 及 LVESD 均明显增加($P < 0.05$),FS 及 EF 均明显降低($P < 0.05$),心衰运动组 LVEDD 及 LVESD 均显著增加($P < 0.05$);与心衰对照组比较,心衰运动组 LVEDD 及 LVESD 有减小趋势,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$),FS 及 EF 则显著升高($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

三、各组大鼠运动能力比较

与假手术组比较,心衰对照组大鼠力竭时间、力竭距离均明显缩短,最高跑速明显下降($P < 0.05$);与心衰对照组比较,心衰运动组大鼠力竭时间、力竭距离及最高跑速均显著增加($P < 0.05$)。具体数据见表 3。

四、各组大鼠心肌能量代谢情况比较

与假手术组比较,心衰对照组 ATP 含量无显著变化($P > 0.05$),PCr 含量及 PCr/ATP 比值则明显下降($P < 0.05$);与心衰对照组比较,心衰运动组 ATP 含量明显升高($P < 0.05$),PCr 含量及 PCr/ATP 比值均无显著变化($P > 0.05$)。具体数据见表 4。

表 2 各组大鼠心脏结构及功能比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	只数	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	FS(%)	EF(%)
假手术组	13	7.13±1.12	3.65±0.77	43.2±5.7	81.2±10.3
心衰对照组	11	10.60±2.01 ^a	9.77±1.32 ^a	19.1±4.3 ^a	35.7±6.1 ^a
心衰运动组	10	9.87±1.89 ^a	8.76±1.20 ^a	38.1±5.0 ^b	62.6±8.8 ^b

注:与假手术组比较,^a $P < 0.05$;与心衰对照组比较,^b $P < 0.05$

表 3 各组大鼠运动能力比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	力竭时间 (min)	力竭距离 (m)	最高跑速 (m/min)
假手术组	13	34.7±3.9	511.2±71.5	29.2±4.5
心衰对照组	11	14.3±2.9 ^a	287.3±41.1 ^a	15.6±3.3 ^a
心衰运动组	10	31.2±4.4 ^b	467.9±68.9 ^b	25.1±5.9 ^b

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与心衰对照组比较,^b $P<0.05$

表 4 各组大鼠心肌能量代谢情况比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	ATP (%)	PCr (%)	PCr/ATP 比值
假手术组	13	0.43±0.13	0.07±0.03	0.16±0.06
心衰对照组	11	0.39±0.16	0.02±0.01 ^a	0.05±0.03 ^a
心衰运动组	10	0.67±0.15 ^{ab}	0.03±0.01 ^a	0.04±0.02 ^a

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与心衰对照组比较,^b $P<0.05$

五、各组大鼠心肌线粒体呼吸功能比较

与假手术组比较,心衰对照组大鼠心肌细胞线粒体 C I_{leak}、C I_{OXPHOS}、(C I+C II)_{OXPHOS}、(C I+C II)_{ETS} 和 C II_{ETS} 均明显下降 ($P<0.05$);与心衰对照组比较,心衰运动组 C I_{OXPHOS} 明显升高 ($P<0.05$),其他参数均无显著变化 ($P>0.05$)。具体数据见表 5。

讨 论

本研究显示,心衰对照组 PCr 含量、PCr/ATP 比值、线粒体呼吸链复合体 I 及 II 的耗氧量、左心室缩短分数(FS)和射血分数(EF)、递增负荷实验最高跑速、力竭距离和力竭时间均不及假手术组水平 ($P<0.05$);而心衰运动组 ATP 含量、复合体 I 耗氧量、左心室 FS 及 EF、递增负荷实验最高跑速、力竭距离及力竭时间均较心衰对照组明显改善 ($P<0.05$),但 PCr/ATP 比值无显著变化 ($P>0.05$)。上述结果表明规律有氧运动能改善慢性心力衰竭大鼠心脏做功能力,有助于大鼠心功能及运动能力增强。

相关研究发现^[5],规律运动对心脏具有益处。Zhang 等^[11]研究报道,有氧运动能抑制心肌梗死大鼠心脏重塑、增强心功能。本研究心衰运动组大鼠经 8 周跑台运动后,经超声检查显示左心室 FS 及 EF 均明显升高,递增负荷运动实验中力竭时间、力竭距离及最高跑速均明显增加,提示慢性心衰大鼠心脏做功能力明显改善,表现为心功能及运动能力增强。此外本研究还发现,心衰对照组大鼠心脏质量、心脏质量/体

重比值、LVEDD 及 LVESD 均明显增加,提示其心脏出现病理性肥大,而心衰运动组上述指标与心衰对照组间差异并无统计学意义 ($P>0.05$),提示有氧运动能诱导心衰大鼠心脏表型由病理性肥大向生理性肥大转变,与长期从事耐力项目运动员的心脏结构类似^[12]。

相关动物实验及临床研究均证实,PCr/ATP 比值可作为评价心肌功能的重要生物标志物^[13]。Perseghin 等^[14]发现,长期从事专业训练的运动员 PCr/ATP 比值增高与其心脏舒张功能增强密切相关,因此推测规律运动同样能提高心衰大鼠心肌 PCr/ATP 比值。然而本研究心衰运动组大鼠经 8 周规律运动后,并未观察到 PCr/ATP 比值明显升高。与本研究结果类似,有 2 项临床随机对照试验均证实^[15-16],心脏病患者经低强度或中等强度运动后心功能明显改善,但 PCr/ATP 比值并无显著性改变,推测运动诱导心衰大鼠心功能改善并非由心脏能量学变化引起,因此 PCr/ATP 比值可能不是评估运动训练促进心功能恢复的适宜生物标志物。

线粒体电子传递链中复合体 I 负责将电子从烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)转移至辅酶 Q,在氧化磷酸化及 ATP 合成过程中均发挥重要作用。本研究发现,心衰运动组大鼠经 8 周规律有氧运动后,其心肌线粒体复合体 I 耗氧量显著增加,推测心肌细胞 ATP 水平升高可能与复合体 I 活性上调后线粒体氧化磷酸化作用增强有关。心脏组织另一种合成 ATP 的途径是 PCr 释放出高能磷酸键并转移给二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP),从而生成 ATP,因此认为 PCr 是 ATP 的能量存储库。上述能量生成过程需在酶的作用下完成,其中肌酸激酶(creatine kinase, CK)是最重要的同工酶之一,能催化高能磷酸键在 ATP 和 PCr 之间转移^[17]。线粒体 CK (mitochondrial CK, mtCK) 和肌原纤维 CK (myofibrillar CK, mmCK) 作为缓冲系统,能促进胞浆中的 PCr 向 ATP 转化,以维持 ATP 含量稳定。ATP 合成与 mtCK、mmCK 活性之间的稳态失衡可能是导致心衰大鼠 PCr 耗竭的重要原因之一^[18]。本研究结果显示,规律有氧运动并未恢复心衰大鼠心肌 ATP 与 PCr 失衡状态,而是仅增高了 ATP 含量。据相关文献报道^[19],

表 5 各组大鼠心肌线粒体呼吸功能比较 (pmol/s/mg, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	C I _{leak}	C I _{OXPHOS}	(C I+C II) _{OXPHOS}	(C I+C II) _{ETS}	C II _{ETS}
假手术组	13	35.5±4.3	15.2±2.6	265.1±61.0	211.5±51.3	19.8±3.1
心衰对照组	11	16.3±3.0 ^a	9.7±1.4 ^a	153.6±41.9 ^a	126.2±36.8 ^a	8.7±1.9 ^a
心衰运动组	10	18.5±3.8 ^a	21.5±4.3 ^{ab}	171.2±51.8 ^a	137.8±41.1 ^a	10.2±2.0 ^a

注:与假手术组比较,^a $P<0.05$;与心衰对照组比较,^b $P<0.05$

心衰时心肌 CK 酶活性发生异常。Kemi 等^[20]研究发现,心衰实验大鼠经 12 周运动干预后,其 mmCK 活性升高并恢复至正常水平(与假手术组无显著性差异),而 mtCK 活性并未发生改变。根据 Kemi 等^[20]报道内容并结合本研究结果推测,尽管有氧运动后心衰大鼠心肌 ATP 含量增加,但 mtCK 功能障碍可能是导致 PCr 无显著性变化的重要原因。

综上所述,规律有氧运动能显著改善心肌梗死诱导的慢性心衰大鼠模型心功能及运动能力,其治疗机制可能与上调心肌 ATP 水平及线粒体复合体 I 活性有关,同时还发现 PCr/ATP 比值在干预期间并无明显变化,因此认为 PCr/ATP 比值可能不适合作为评估运动训练对心脏有益影响的生物标志物。后续研究将深入观察心衰时线粒体生物学改变,以进一步揭示规律有氧运动对心肌能量代谢的影响机制。

参 考 文 献

- [1] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective [J]. *Circ Res*, 2021, 128(10): 1421-1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
- [2] Jenca D, Melenovsky V, Stehlik J, et al. Heart failure after myocardial infarction: incidence and predictors [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(1): 222-237. DOI: 10.1002/ehf2.13144.
- [3] Vasan RS, Enserro DM, Beiser AS, et al. Lifetime risk of heart failure among participants in the Framingham study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(3): 250-263. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.10.043.
- [4] Moradi M, Daneshi F, Behzadmehr R, et al. Quality of life of chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(6): 993-1006. DOI: 10.1007/s10741-0019-09890-2.
- [5] Patti A, Merlo L, Ambrosetti M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation programs in heart failure patients [J]. *Heart Fail Clin*, 2021, 17(2): 263-271. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.01.007.
- [6] Liu J, Wang C, Murakami Y, et al. Mitochondrial ATPase and high-energy phosphates in failing hearts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(3): H1319-1326. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1319.
- [7] Ranjbarvaziri S, Kooiker KB, Ellenberger M, et al. Altered cardiac energetics and mitochondrial dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2021, 144(21): 1714-1731. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053575.
- [8] Neubauer S, Horn M, Cramer M, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 1997, 96(7): 2190-2196. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2190.
- [9] DelleGrottaglie S, Scatteia A, Pascale CE, et al. Evaluation of cardiac metabolism by magnetic resonance spectroscopy in heart failure [J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(3): 421-433. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.02.010.
- [10] 朱政, 付常喜, 马文超, 等. 有氧运动调控自发性高血压模型大鼠心脏重塑的机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(14): 2231-2237. DOI: 10.12307/2022.488.
- [11] Zhang J, Huang C, Meng X, et al. Effects of different exercise interventions on cardiac function in rats with myocardial infarction [J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(5): 773-780. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.08.004.
- [12] Domenech-Ximenes B, Garza MS, Prat-González S, et al. Exercise-induced cardio-pulmonary remodelling in endurance athletes: not only the heart adapts [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27(6): 651-659. DOI: 10.1177/2047487319868545.
- [13] Ten Hove M, Neubauer S. MR spectroscopy in heart failure-clinical and experimental findings [J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12(1): 48-57. DOI: 10.1007/s10741-0007-9003-8.
- [14] Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, et al. Left ventricular function and energy metabolism in middle-aged men undergoing long-lasting sustained aerobic oxidative training [J]. *Heart*, 2009, 95(8): 630-635. DOI: 10.1136/hrt.2008.154716.
- [15] Beer M, Wagner D, Myers J, et al. Effects of exercise training on myocardial energy metabolism and ventricular function assessed by quantitative phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(19): 1883-1891. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.075.
- [16] Holloway CJ, Dass S, Suttie JJ, et al. Exercise training in dilated cardiomyopathy improves rest and stress cardiac function without changes in cardiac high energy phosphate metabolism [J]. *Heart*, 2012, 98(14): 1083-1090. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302145.
- [17] Mela-Riker LM, Bukoski RD. Regulation of mitochondrial activity in cardiac cells [J]. *Annu Rev Physiol*, 1985, 47: 645-663. DOI: 10.1146/annurev.ph.47.030185.003241.
- [18] Keceli G, Gupta A, Sourdon J, et al. Mitochondrial creatine kinase attenuates pathologic remodeling in heart failure [J]. *Circ Res*, 2022, 130(5): 741-759. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319648.
- [19] Lygate CA, Fischer A, Sebag-Montefiore L, et al. The creatine kinase energy transport system in the failing mouse heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(6): 1129-1136. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.03.899.
- [20] Kemi OJ, Høydal MA, Haram PM, et al. Exercise training restores aerobic capacity and energy transfer systems in heart failure treated with losartan [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 76(1): 91-99. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.008.

(修回日期: 2022-07-25)

(本文编辑: 易 浩)