

· 论著 ·

运动调节炎症反应改善心肌梗死后心室重塑

张诗琴 刘子奇 李彬 贺轶宇 蒋学俊

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 武汉 湖北 430060)

【摘要】目的 探讨运动对心肌梗死(MI)诱发大鼠心室重塑的影响及相关机制。**方法** 对成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠进行冠状动脉左前降支结扎, 建立 MI 模型。大鼠被分为三组: 对照组(sham 组)、MI-久坐组(MI-Sed 组)和 MI-运动组(MI-Ex 组)。MI-Ex 组大鼠在 MI 建模手术后 1 周开始运动训练, 为期 4 周, 每周运动 6 d。运动干预结束后, 对各组大鼠进行研究。超声心动图用于评估心脏结构和功能。组织学分析用于评估心肌纤维化和肥厚等病理变化。用 Western blotting 评估核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3(NLRP3)相关炎症因子水平。**结果** MI 大鼠表现出心脏结构和功能异常、心脏肥大和心肌间质纤维化, 并伴有较高的 NLRP3 炎症小体表达。运动 4 周后, 随着 NLRP3 炎症小体被抑制, MI 大鼠的心脏功能得到改善, 心肌肥厚和心肌间质纤维化减轻。**结论** NLRP3 炎症小体在 MI 诱导的心室重塑模型中被激活。运动可改善心脏功能, 其机制与 NLRP3 炎症小体活化的减弱有关。

【关键词】 心肌梗死; 炎症; 运动**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.018

Exercise Modulates Inflammation to Improve Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction

ZHANG Shiqin, LIU Ziqi, LI Bin, HE Yiyu, JIANG Xuejun

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】Objective To explore effects of exercise on myocardial infarction(MI)-induced ventricular remodeling and the related mechanisms in rats. **Methods** Adult male Sprague-Dawley rats underwent the left anterior descending coronary artery ligation to generate MI model. The rats were divided into three groups: sham group, MI-sedentariness(MI-Sed) group, MI-exercise(MI-Ex) group. Rats in the MI-Ex group started exercise training 1 week after the MI surgery and lasted for a period of 4 weeks, with 6 days of exercise per week. Rats in all groups were studied at the end of the exercise intervention. Echocardiography was used to evaluate cardiac structure and function. Histological analysis was used to assess pathological changes such as myocardial fibrosis and hypertrophy. Western blotting was used to evaluate nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3(NLRP3) inflammasome. **Results** MI rats exhibited abnormal cardiac structure and function, cardiac hypertrophy, and myocardial interstitial fibrosis, accompanied by higher NLRP3 inflammasome expression. 4 weeks after exercise, cardiac function was improved in MI rats, cardiac hypertrophy and myocardial interstitial fibrosis was attenuated, with NLRP3 inflammasome inhibition. **Conclusion** NLRP3 inflammasome was activated in MI-induced ventricular remodeling model. Exercise improved cardiac function, the mechanisms accompanied by attenuation NLRP3 inflammasome activation.

【Keywords】 Myocardial infarction; Inflammation; Exercise

心肌梗死(myocardial infarction, MI)会引起心脏的结构和功能变化, 导致心室重塑^[1]。炎症反应在其中发挥了重要作用。MI 后, 免疫细胞浸润梗死区并释放炎症因子, 生成肉芽组织和新的血管促进梗死区愈合, 形成的瘢痕使室壁变薄, 同时成纤维化细胞分化为肌成纤维细胞代偿提供能量, 然而心脏的病理性肥厚和反应性纤维化最终导致室性心律失常和心功能不

全^[2-3]。在过去的几十年里, 大量动物实验研究^[4]表明, 抗炎疗法可以改善 MI 的心室重塑以及 MI 预后。

核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)炎症小体是由 NLRP3、含有 CARD 的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a

基金项目: 国家自然科学基金(81800444); 湖北省自然科学基金(2018CFB415)

通信作者: 蒋学俊, E-mail: xjiang@whu.edu.cn; 贺轶宇, E-mail: 951439951@qq.com

CARD, ASC) 和胱天蛋白酶原 (procaspase)-1 组成的多蛋白复合物, 是先天免疫系统的重要组成部分之一^[5]。心肌缺血发生时, NLRP3 炎症小体被激活参与心肌的凋亡过程^[6], 抑制 NLRP3 的表达可有效减轻心肌缺血引起的心室重塑^[7]。研究^[8]表明, 在小鼠 MI 模型中, 抑制 NLRP3 炎症小体可缓解 MI 后的早期炎症反应, 减轻纤维化并改善心脏功能。

大量证据^[9-11]表明, 适当的运动训练可缓解 MI 后的心室重塑, 有利于 MI 后的心脏功能恢复, 从而降低死亡率, 提高 MI 患者的临床净获益。因此, 运动训练被广泛推荐为 MI 的治疗策略。然而, 由于运动发挥治疗作用的机制十分复杂, 仍有待全面阐明。现有研究发现, 运动与降低白细胞介素 (interleukin, IL)-6 和 C 反应蛋白水平^[12]、升高脂联素和减少促炎细胞因子^[13]有关。目前有关运动调节 NLRP3 炎症小体的研究多是糖尿病、肥胖症等代谢性疾病方向^[14]。在本研究中, 笔者假设运动可抑制 NLRP3 炎症小体的活性来改善 MI 后的心室重塑。

1 材料和方法

1.1 动物分组

6~8 周雄性 SD (Sprague-Dawley) 大鼠, 体重 150~200 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 饲养于武汉大学人民医院动物实验中心, 在无特定病原体环境下, 室温 (22±2) °C, 12 h/12 h 光暗周期, 可自由获得食物和水。在适应环境 1~2 周后, 24 只大鼠通过结扎冠状动脉左前降支近端行 MI 建模手术, 一周内 12 只死于术后并发症, 将剩下 12 只随机分为 MI-运动组 (MI-Ex 组, $n=6$) 和 MI-久坐组 (MI-Sed 组, $n=6$); 6 只大鼠在没有结扎冠状动脉的情况下进行了类似的手术为对照组 (sham 组, $n=6$)。本研究经武汉大学人民医院伦理委员会批准 (WDRM20211008)。

1.2 药品和试剂

NLRP3、胱天蛋白酶-1 (caspase-1)、IL-18、IL-1 β 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体均购自 Cell Signaling Technology 公司。

1.3 MI 模型建立

大鼠术前禁食禁水 8 h, 3% 戊巴比妥钠溶液 (50 mg/kg) 腹腔注射麻醉大鼠后, 仰卧固定于手术操作台上。颈部备皮消毒, 剪开颈前皮肤, 钝性分离肌层, 显露出气管, 于第 3~4 气管软骨环切开气管行气管插管, 并连接小型动物呼吸机辅助呼吸, 呼吸机参数设置为呼吸频率 60 次/min, 潮气量为 2 mL/100 g。待呼吸稳定后, 于左侧第 4~5 肋间开胸, 打开心包找到左前降支, 用 6-0 的丝线于左心房和心尖连线上 1/3 处结扎大鼠左前降支, 复位心脏, 缝合皮肤^[15]。1 周后行

超声检测 MI 效果。

1.4 运动模型建立

MI-Ex 组大鼠从 MI 建模手术 1 周后开始运动训练。运动周期为 4 周, 6 d/周。于北京时间 18:00 (±30 min) 开始, 将大鼠置于电动跑笼中, 从 12 m/min 开始, 速度逐渐增加至 20 m/min。前 3 天为适应性运动, 分别持续 15、30、45 min。后续维持 50 min/d (包括 5 min 热身运动和 5 min 结束后缓冲运动), 中途休息 10 min。若大鼠出现跑步懈怠, 适当降低跑笼速度 (仍 > 12 m/min)^[16]。Sham 组和 MI-Sed 组除自由日常活动外不额外增加运动量。

1.5 超声心动图的测量

所有动物于 MI 建模手术 1 周后及取材前使用心脏超声测量心脏结构和功能。以异氟烷吸入麻醉后, 采用多功能超声诊断仪 (美国 GE 公司) 行经胸廓的二维和多普勒超声心动图检查, 测量左室舒张末内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左室收缩末内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左室舒张末容积 (left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末容积 (left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 和左心室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS)^[15]。所有指标均经三次测量后取平均值。

1.6 Western blotting 对 NLRP3 信号通路相关指标检测

Western blotting 采用聚丙烯酰胺凝胶电泳, 将心肌中的蛋白分离, 测定蛋白浓度。将蛋白质转移到聚偏二氟乙烯膜上, 与一抗、二抗分别孵育后, 经过显色检测出组织中特异性蛋白表达^[15]。用于检测心肌组织中 NLRP3、caspase-1、IL-18、IL-1 β 。

1.7 制备心肌细胞石蜡切片并染色

取材后生理盐水洗涤心脏, 去除多余的脂肪筋膜, 留下完整的左右心室, 使用 4% 多聚甲醛固定过夜。石蜡包埋切片后分别行苏木精-伊红 (hematoxylin and eosin, HE) 染色、麦胚凝集素 (wheat-germ agglutinin, WGA) 染色、马松 (Masson) 染色用于检测梗死周边区心肌细胞炎症浸润、细胞肥大、纤维化程度和面积。光学显微镜下观察并选取相同放大倍数拍照^[15]。

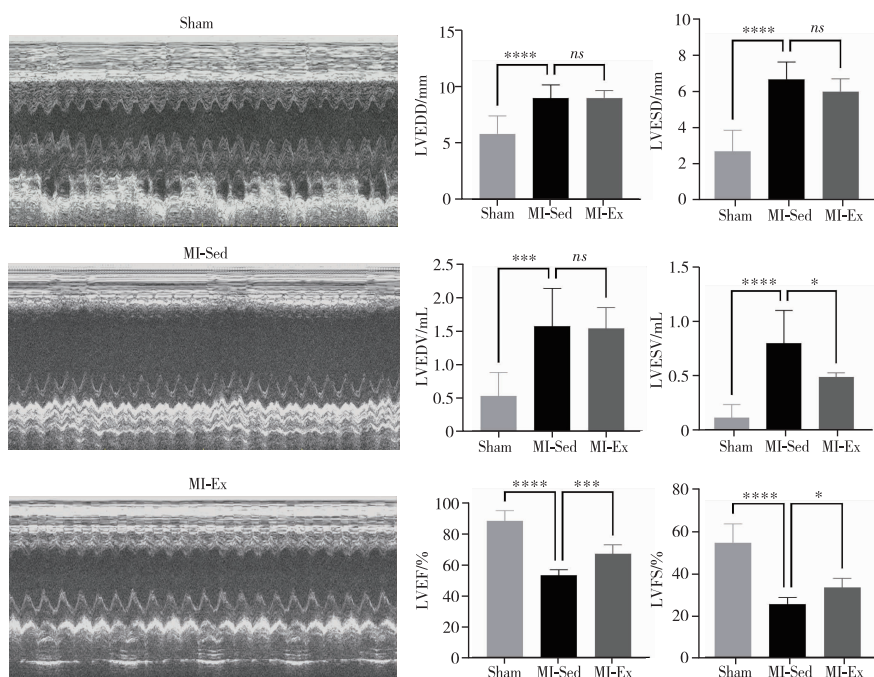
1.8 统计分析

图像均由 Image J 软件处理并进行计算。所有数据均以平均值 ± 标准差 (SD) 表示。GraphPad Prism 9 (美国) 用于统计分析。采用正态性和逻辑完整性测试评估数据正态分布情况。使用未配对的单向方差分析评估显著性, 并进行 Tukey 的多重比较检验^[15]。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

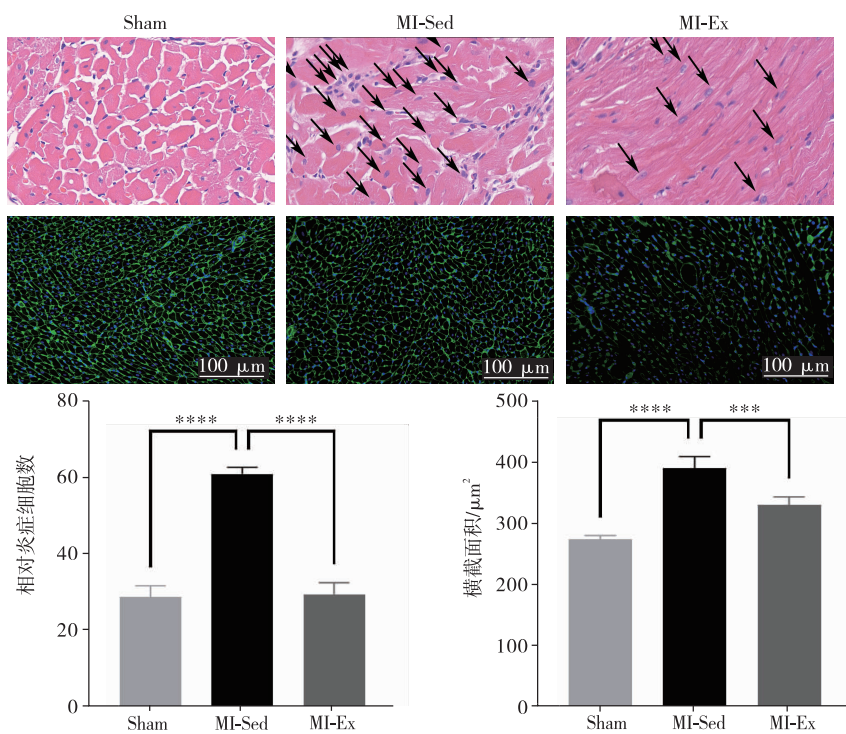
2.1 运动可改善 MI 后的心脏功能和结构变化

与 sham 组相比, MI-Sed 组 LVEDD、LVESD、LVEDV 和 LVESV 增加, LVEF 和 LVFS 均不同程度下降。与 MI-Sed 组相比, MI-Ex 组的 LVESV、LVEF 和 LVFS 略有改善, 而 LVEDD、LVESD 和 LVEDV 无显著变化(图 1)。



注: ns 表示 $P > 0.05$, * 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.001$, **** 表示 $P < 0.0001$ 。

图 1 运动对 MI 后大鼠心脏超声的影响



注: *** 表示 $P < 0.001$, **** 表示 $P < 0.0001$ 。

图 2 运动对 MI 后大鼠心肌炎症浸润和肥厚的影响

2.2 运动可缓解 MI 后的心肌炎症细胞浸润、肥厚和纤维化

HE 染色用于评估心肌炎症细胞浸润水平, WGA 染色用于评估心肌肥厚程度。结果显示, 与 Sham 组相比, MI 组梗死周围区炎症细胞数量均明显增加且心肌肥厚。与 MI-Sed 组相比, MI-Ex 组炎症细胞的浸润和心肌肥厚程度均减轻(图 2)。

笔者还通过 Masson 染色评估了心肌纤维化程度和 MI 面积。结果显示,与 Sham 组相比,MI 组出现纤维化,其中 MI-Ex 组相较于 MI-Sed 组纤维化程度降低,面积减小(图 3)。

2.3 运动降低 NLRP3 炎症小体的过度活跃性

为了验证运动对 NLRP3 炎症通路水平的影响,笔

者评估了心肌中 NLRP3、IL-1 β 、IL-18 和 caspase-1 的蛋白表达水平。MI-Sed 组炎症标志物(NLRP3、IL-1 β 、IL-18 和 caspase-1)的蛋白表达水平上调,而 MI-Ex 组炎症标志物的表达显著下调。这些结果表明,运动可抑制 MI 诱导的 NLRP3 炎症(图 4)。

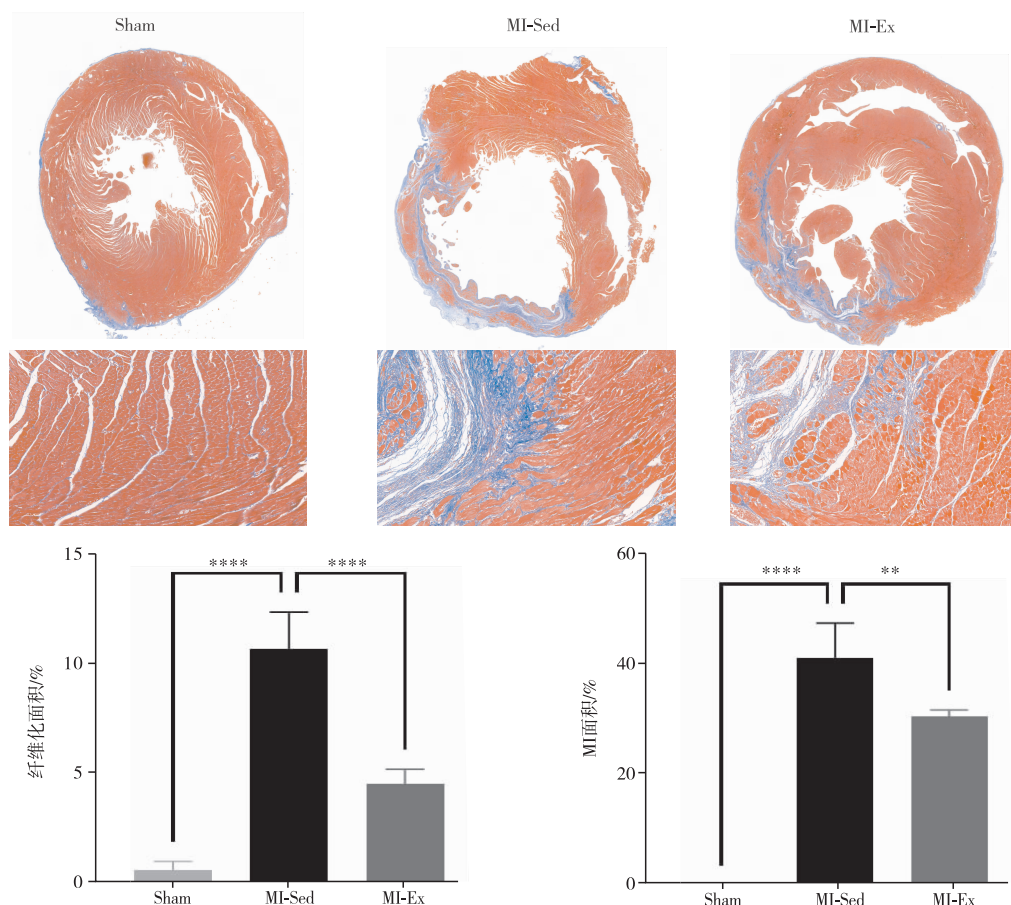


图 3 运动对 MI 后大鼠心脏纤维化的影响

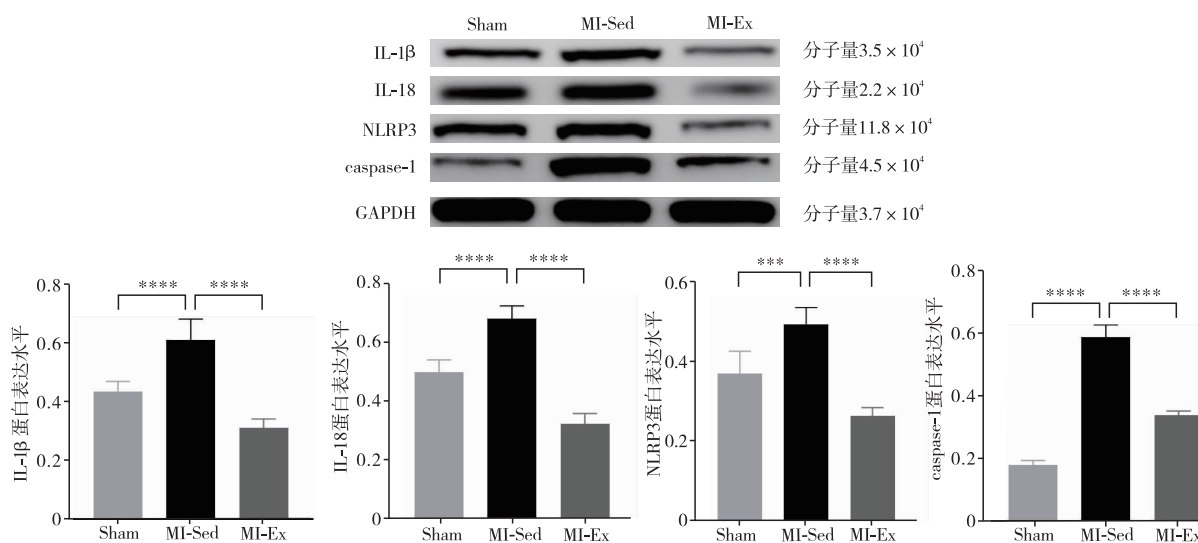


图 4 运动对 MI 后大鼠心脏炎症相关蛋白表达水平的影响

3 讨论与结论

本实验发现运动可调节 NLRP3 通路来改善 MI 后炎症反应,最终缓解 MI 后的心室重塑。虽然早期的研究已经探讨了运动对 MI 后心室重塑的影响,但并没有明确研究运动是否通过 NLRP3 通路参与缓解 MI 后心室重塑的过程。NLRP3 炎症小体可将 procaspase-1 转化为 caspase-1,进而催化 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 转化为各自的成熟产物,同时活化的物质还参与 gasdermin D 分子的形成诱导细胞凋亡,引起机体的炎症反应^[5]。本研究观察到 MI 周边区域的 NLRP3、IL-18 和 IL-1 β 的蛋白表达水平上调,意味着 MI 后 NLRP3 炎症小体的过度激活。NLRP3 炎症小体的激活可能是心脏肥大和纤维化发展为心力衰竭的原因。多项研究^[17-18]表明,NLRP3 炎症小体依赖性炎症促进了 MI 后左心室的不良重塑,而抑制 NLRP3 或其下游效应因子(IL-1 β 和 IL-18)可减轻心肌损伤并抑制心肌缺血后的心室重塑以及减少恶性心律失常的发生。本次研究中,运动明显降低了 NLRP3 炎症小体的表达,从而减少心肌细胞的程序性凋亡和坏死,减轻不良心室重塑。

既往的研究^[19-20]已经证明了不同运动模型对心脏的保护作用,然而这些作用的机制尚未完全阐明。运动效果因训练强度而异^[21]。笔者采用了中等强度(休息强度 3~6 倍的身体活动)的训练方法,可以观察到,久坐的 MI 大鼠在 5~6 周后心脏功能明显下降,而运动能明显改善其心脏功能和运动能力。并且在运动后的一个月无死亡出现,这表明中等强度的运动对 MI 大鼠是安全的。

越来越多证据^[22]表明,运动可以减少心血管危险因素和心血管不良事件的发生,并且可以通过增强抗氧化能力来增强对心肌的保护作用。而运动对心血管的有益影响可能与减少心脏氧化应激、促进生理性心脏肥大、诱导血管反应、心脏代谢适应和全身反应有关^[23-24]。动物研究^[25-26]显示,早期(例如 MI 后 1 d)中等强度运动可明显降低 MI 心脏炎症细胞(CD45 白细胞和 CD48 巨噬细胞)的密度,增加抗炎细胞(CD206 巨噬细胞和 CD163 巨噬细胞)的密度。另一项小鼠研究^[27]表明,早期运动通过增加 c-Kit 和 Nkx2.5 mRNA 和蛋白质的表达诱导心肌细胞增殖,减轻心肌炎症、纤维化和瘢痕来改善不良左心室重塑。另外,抗阻运动通过激活 SESN2/AMPK/PGC-1 α 信号通路减少氧化应激、炎症和细胞凋亡,缓解 MI 小鼠的前额叶损伤和功能障碍^[28]。然而,本研究存在一些局限,局限于 MI 后运动的单个时间点和单一运动强度,目前关于不同运动强度或 MI 前条件下运动后梗死心脏炎症变化的研究有限,后续将通过对照实验设计预

防性运动及 MI 后不同时期开始不同强度运动探究大鼠体内 NLRP3 炎症小体变化情况及 MI 后不良重塑变化情况,进一步探究运动训练的强度或预防性运动对心肌细胞炎症浸润、心脏肥大、心肌纤维化及预后的影响。

综上所述,本次研究就运动调节 NLRP3 通路缓解 MI 后的心室重塑展开研究,验证运动可通过降低 NLRP3 炎症小体的过度活跃性,减轻 MI 后的心室重塑并改善心脏功能。

参考文献

- [1] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction [J]. *Lancet*, 2017,389(10065):197-210.
- [2] Yap X, Irei J, Lozano-Gerona J, et al. Macrophages in cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023,20(6):373-385.
- [3] Wu X, Reholl MR, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2021,117(5):1257-1273.
- [4] Viola M, de Jager SCA, Sluijter JPG. Targeting inflammation after myocardial infarction: a therapeutic opportunity for extracellular vesicles? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(15):7831.
- [5] Kelley N, Jeltama D, Duan Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(13):3328.
- [6] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019,19(8):477-489.
- [7] Grebe A, Hoss F, Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018,122(12):1722-1740.
- [8] Toldo S, Mezzaroma E, Buckley LF, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022,236:108053.
- [9] 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 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12341.
- [10] Bo W, Ma Y, Xi Y, et al. The roles of FGF21 and ALCAT1 in aerobic exercise-induced cardioprotection of postmyocardial infarction mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8996482.
- [11] Veiga ECA, Melo BL, Vieira SS, et al. Prior exercise training and experimental myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2020,75:e1293.
- [12] Monteiro-Junior RS, de Tarso Maciel-Pinheiro P, da Matta Mello Portugal E, et al. Effect of exercise on inflammatory profile of older persons: systematic review and meta-analyses[J]. *J Phys Act Health*, 2018,15(1):64-71.
- [13] Pedersen LR, Olsen RH, Anholm C, et al. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: a randomized trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019,18(1):127.
- [14] Sun Y, Ding S. NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and exercise intervention[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(24):13228.
- [15] Li B, Xu L, Liu J, et al. Phloretin ameliorates heart function after myocardial infarction via NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023,165:115083.
- [16] Najafipour H, Rostamzadeh F, Yeganeh-Hajahmadi M, et al. Improvement of cardiac function in rats with myocardial infarction by low-intensity to moderate-intensity endurance exercise is associated with normalization of klotho and SIRT1 [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021,77(1):79-86.

(下转第 768 页)

- independent predictor of long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome; a multi-center retrospective study[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(10):322.
- [4] Ganda OP. Triglyceride-rich lipoproteins, remnant-cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2023, 34(3):105-113.
- [5] Heo JH, Jo SH. Triglyceride-rich lipoproteins and remnant cholesterol in cardiovascular disease[J]. *J Korean Med Sci*, 2023, 38(38):e295.
- [6] Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, et al. Remnant lipoproteins are residual risk factor for future cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease and on-statin low-density lipoprotein cholesterol levels <70 mg/dL[J]. *Circ J*, 2019, 83(6):1302-1308.
- [7] Yang J, Wang Y, Xi Z, et al. Remnant-like particle cholesterol and the risk of major adverse cardiovascular events; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(12):452.
- [8] Martin SS, Faridi KF, Joshi PH, et al. Remnant lipoprotein cholesterol and mortality after acute myocardial infarction: further evidence for a hypercholesterolemia paradox from the TRIUMPH registry[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(11):660-667.
- [9] Langsted A, Madsen CM, Nordestgaard BG. Contribution of remnant cholesterol to cardiovascular risk[J]. *J Intern Med*, 2020, 288(1):116-127.
- [10] Wang QC, Wang ZY. Comparative analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio and remnant cholesterol in predicting cardiovascular events and mortality in general adult population[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):22362.
- [11] Castañer O, Pintó X, Subirana I, et al. Remnant cholesterol, not LDL cholesterol, is associated with incident cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(23):2712-2724.
- [12] Qin Z, Zhou K, Li YP, et al. Remnant lipoproteins play an important role of instant restenosis in type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention; a single-centre observational cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):11.
- [13] Huh JH, Han KD, Cho YK, et al. Remnant cholesterol and the risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes; a nationwide longitudinal cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):228.
- [14] Zhao Q, Zhang TY, Cheng YJ, et al. Prognostic impact of estimated remnant-like particle cholesterol in patients with differing glycometabolic status: an observational cohort study from China[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):179.
- [15] Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights; a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24):2313-2330.
- [16] Baratta F, Cocomello N, Coronati M, et al. Cholesterol remnants, triglyceride-rich lipoproteins and cardiovascular risk[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4268.
- [17] Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(5):858-866.
- [18] Bernelot Moens SJ, Verweij SL, Schnitzler JG, et al. Remnant cholesterol elicits arterial wall inflammation and a multilevel cellular immune response in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5):969-975.
- [19] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(7):485-508.

收稿日期:2024-02-18

(上接第 761 页)

- [17] Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):91-112.
- [18] Wang X, Guo Z, Ding Z, et al. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(9):e008024.
- [19] Naderi N, Hemmatinafar M, Gaeini AA, et al. High-intensity interval training increase GATA4, CITED4 and c-Kit and decreases C/EBP β in rats after myocardial infarction[J]. *Life Sci*, 2019, 221:319-326.
- [20] Wu G, Guo Y, Li M, et al. Exercise enhances branched-chain amino acid catabolism and decreases cardiac vulnerability to myocardial ischemic injury[J]. *Cells*, 2022, 11(10):1706.
- [21] Zhang YM, Lu Y, Tang Y, et al. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction[J]. *Disabil Rehabil*, 2016, 38(3):268-276.
- [22] Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP, et al. Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection[J]. *Free Radic Res*, 2014, 48(1):43-51.
- [23] Chen H, Chen C, Spanos M, et al. Exercise training maintains cardiovascular health: signaling pathways involved and potential therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):306.
- [24] Wang H, Xie Y, Guan L, et al. Targets identified from exercised heart: killing multiple birds with one stone[J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6(1):23.
- [25] Liao Z, Li D, Chen Y, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(12):8328-8342.
- [26] Boon RA, Dimmeler S. MicroRNAs in myocardial infarction[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(3):135-142.
- [27] Puhl SL, Müller A, Wagner M, et al. Exercise attenuates inflammation and limits scar thinning after myocardial infarction in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(2):H345-H359.
- [28] Feng L, Li B, Cai M, et al. Resistance exercise alleviates the prefrontal lobe injury and dysfunction by activating SESN2/AMPK/PGC-1 α signaling pathway and inhibiting oxidative stress and inflammation in mice with myocardial infarction[J]. *Exp Neurol*, 2023, 370:114559.

收稿日期:2024-01-04