

运动康复改善心肌梗死后心肌纤维化

李小灿 彭瑶函 赵相栋 陈婷

【摘要】 心肌纤维化是以细胞外基质蛋白过度沉积为主要特征的病理改变,过度的胶原沉积会破坏组织结构,导致心功能障碍。运动康复可通过抗炎作用、增强内源性抗氧化系统、促进干细胞募集等途径,纠正细胞外基质合成和降解失衡,改善心肌纤维化。该文介绍运动康复在改善心肌梗死后心肌纤维化中的作用。

【关键词】 运动康复;心肌梗死;心肌纤维化

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.007

心肌纤维化是多种心血管疾病进展到一定阶段的共同病理改变^[1]。对于心肌梗死患者,心肌纤维化程度越重,心功能越差^[2]。在心肌梗死早期,成纤维细胞的增殖和分泌是心肌自我保护过程。然而,随着胶原蛋白过度沉积,心脏出现病理性重构,破坏心肌兴奋-收缩耦联,易导致心律失常甚至猝死^[3-6]。

作为便利、成本低且副作用小的干预方法,运动康复能在提高运动能力的同时改善心功能,降低心肌梗死患者的病死率^[7-8]。研究证实,运动康复可减轻心肌梗死后的心肌纤维化过程,改善心功能^[9]。

1 心肌纤维化的病理机制

成纤维细胞的增殖,以及细胞外基质的过度沉积使成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,是导致心肌纤维化的细胞生物学机制^[3]。肾素-血管紧张素系统是影响心肌纤维化的神经内分泌因素,可促进心肌间质合成^[7]。氧化应激和炎症细胞因子也在心肌纤维化中发挥重要作用^[10]。转化生长因子(TGF)- β 可调节炎症反应向纤维化转变^[11]。在心肌梗死大鼠中,活性氧(ROS)增多、血管紧张素(Ang) II 水平升高可上调 TGF- β 表达,加速成纤维细胞增殖,促进间质胶原形成^[12]。此外,内皮素-1、机械拉伸、微小 RNA 等也能激活细胞内纤维化级联反应,诱导成纤维细胞活化^[13]。

研究发现,非选择性阳离子机械敏感通道(Piezo1)参与调节心肌纤维化^[14]。Liang 等^[15]发

现, Piezo1 在心肌梗死大鼠模型中表达上调。Piezo1 通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)-细胞外信号调节激酶(ERK)1/2/5 信号通路,刺激心脏成纤维细胞增殖。心脏特异性敲除 Piezo1 能降低心肌纤维化水平,改善心肌重构^[16]。

2 运动康复对心肌梗死后心肌纤维化的影响

2.1 不同运动方式对心肌梗死后心肌纤维化的影响

在运动干预中,运动对健康的影响与运动强度呈剂量反应关系^[17]。高强度间歇运动、持续有氧运动和抗阻运动均可降低心肌胶原容积分数,预防心脏恶性重构,其中高强度运动对心脏的保护作用是中等强度运动的 2 倍^[17]。Ghardashi 等^[18]发现,每天 40 min 高强度间歇训练可显著降低 12 周龄 Wistar 大鼠胶原蛋白(COL)-I、COL-III 和纤维连接蛋白 1 mRNA 表达水平。高强度间歇训练作为新兴的运动方式,在改善心脏病患者的有氧能力、无氧阈值及内皮和心脏功能方面优于持续性低强度运动^[19-20]。Tan 等^[9]研究发现,低强度运动可改善 8 周龄 C57BL/6 小鼠的心肌纤维化,而持续的高强度运动可能增加心脏的机械负荷,导致心肌纤维化水平增加。

近期研究发现,对于心肌梗死患者,抗阻运动是重要且安全的治疗手段^[21]。动物实验证实,4 周的抗阻运动干预可使心肌梗死大鼠的胶原容积分数降低 38.45%,表明抗阻运动能有效抑制心肌纤维化^[6]。但长期运动训练和长时间的剧烈运动可能会促进心肌纤维化,因此抗阻运动并不适合所有心血管疾病患者,尤其是合并心室壁运动障碍或严重

室性心律失常患者。

2.2 运动康复改善心肌梗死后心肌纤维化的作用机制

2.2.1 抗炎作用

炎症反应是心肌梗死后的重要应激反应,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体在识别危险信号和心肌梗死后的炎症反应中发挥关键作用^[22]。NLRP3 炎症小体可促进 TGF- β 信号转导,同时诱导白细胞介素 (IL) -1 β 和 IL-6 过度释放来驱动心肌纤维化^[23]。林琴琴等^[24]发现,4 周的中等强度间歇运动可上调 miR-21 表达,并与磷酸酶张力蛋白同源物 / 磷酸激酶 B (PTEN/Akt) 形成负反馈回路,调控 NLRP3 炎症小体的激活,同时抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) -1 的活化及 IL-1 β 和 IL-18 的释放,发挥抗炎作用。在心肌梗死早期,中等强度运动可抑制促炎细胞浸润,降低促炎细胞因子 [如 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF) - α 和环氧化酶 (COX) -2] 表达,加速巨噬细胞从 M1 型转化为 M2 型,减轻梗死区的炎症反应和纤维化^[25]。Wang 等^[26]、耿元文等^[27]同样发现,4 周的高强度间歇训练可降低炎症细胞因子表达,抑制心肌间质胶原沉积和瘢痕形成,这可能与心脏和外周循环系统中内皮素 -1 和肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统活性受抑制相关。

炎症因子可调节基质金属蛋白酶 (MMP) 2 和 MMP9 水平,激活 Toll 样受体 (TLR),使肌成纤维细胞增多^[28]。Zhou 等^[29]发现,运动可通过调节 MMP2、MMP9 和基质金属蛋白酶抑制剂 2 蛋白表达,抑制 TGF- β 1- 细胞信号转导分子 (Smad) 2/3 信号通路,减轻心肌纤维化程度。急性心肌梗死后 TGF- β 1 通过调控 Smad 信号通路促进肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,最终导致间质纤维化和心脏僵硬程度增加,而早期运动可阻断 TGF- β 1 的调控网络,改善心肌纤维化。Ma 等^[11]研究发现,75% 最大负荷的抗阻运动可上调成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 表达,负调控 TGF- β 1 诱导的 Smad2/3 核易位,减少胶原沉积,选择性敲除 *FGF21* 会减弱运动干预的保护作用。Mehdipoor 等^[30]同样发现,抗阻运动能降低 TGF- β 1、Smad2/3、I 型和 III 型胶原等表达水平,阻止心肌纤维化进展。

2.2.2 抗氧化作用

过度的线粒体裂变可导致线粒体碎裂和 ROS 生成,诱发氧化应激。运动能调节氧化应激,抑制

ROS 过度产生,改善线粒体功能障碍。沉默信息调节因子 (SIRT) 1 是氧化应激的重要调节者,可激活内皮型一氧化氮合酶 (eNOS)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和叉头框蛋白 O3 等因子,抑制氧化应激并阻止氧化损伤。耿元文等^[27]研究发现,中等强度间歇运动干预可激活 SIRT1/ 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶 4 (Nox4) /ROS 信号通路,降低大鼠心肌抗氧化酶丙二醛和乳酸脱氢酶表达水平,提高 SOD 活性,减轻心肌梗死诱导的氧化应激。有研究报道,激活胆碱能抗炎途径能有效改善心肌梗死后心脏纤维化^[31]。8 周中等强度的有氧运动可通过活化 α 7 烟碱乙酰胆碱受体激活胆碱能抗炎途径,诱导 eNOS 表达增加,加速冠状动脉循环,进而减轻心脏纤维化,保护受损心脏^[32]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 -1 α (PGC-1 α) 作为主要的代谢调节因子,在心脏疾病中表达上调会导致心肌纤维化。4 周的高强度间歇运动可促进 SIRT1 表达并激活下游靶标 PGC-1 α ,触发旁分泌机制,激活抗纤维化信号通路以修复受损的心肌细胞^[33]。内质网应激和未折叠蛋白质反应的激活也具有促纤维化作用,有氧运动可调节心肌 ROS 及炎症因子水平,抑制内质网应激诱导的心肌纤维化。Cai 等^[34]研究证实,6 周的有氧运动可上调内源性抗氧化因子硫氧还蛋白 1 水平,恢复心脏蛋白酶体活性,改善心肌纤维化。

2.2.3 促进干细胞募集

干细胞募集因子 [如粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、基质细胞衍生因子 (SDF)、干细胞因子 (SCF) 和 FMS 样酪氨酸激酶 3 (Flt3)] 和干细胞数量的增加,可保护心肌梗死后的心脏。G-CSF、SDF、SCF 和 Flt3 可使骨髓的干细胞转移至心脏等受损的器官^[35]。心肌梗死后的促炎性微环境可能会损害干细胞功能,而运动干预可恢复干细胞活性,增强对梗死心肌的保护作用^[36]。研究表明,酪氨酸蛋白激酶受体 C-kit 通过与配体 SCF 结合后发生磷酸化,进而激活下游信号通路,参与干细胞增殖和迁移^[35]。高强度间歇运动可通过增加组织中 G-CSF 和 C-kit 的表达水平,激活 p38 MAPK、Akt 和 ERK1/2 等信号通路,促进干细胞迁移^[37]。此外,在高强度间歇运动干预下,基质细胞衍生因子 1/CXC 趋化因子受体蛋白 4 表达上调,进而激活 Janus 激酶 3/ 信号转导及转录激活因子 3 (JAK3/STAT3) 信号通路,诱导干细胞向心脏归巢,

从而修复受损心肌^[17]。

3 小结

心肌纤维化的发生和进展受激素、生长因子、细胞因子及机械刺激等影响。运动康复可通过抗炎、抗氧化、促进干细胞募集等机制,调控胶原蛋白代谢,纠正细胞外基质合成和降解失衡,改善心肌纤维化。但对于某些心肺功能不耐受的心肌梗死患者,中、高强度运动干预可能存在风险,而低强度运动方式相对负荷低、易耐受,且安全性较高,因此在选择运动方式和运动强度时,应根据患者自身情况,选择适宜的运动处方。

参 考 文 献

- [1] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(6):1450-1488.
- [2] 王世强, 常芸. 运动延缓衰老所致心肌纤维化研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(3):313-319.
- [3] Liu MR, López de Juan Abad B, Cheng K. Cardiac fibrosis: myofibroblast-mediated pathological regulation and drug delivery strategies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 173:504-519.
- [4] Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis[J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(4):549-574.
- [5] Wu XK, Reboll MR, Korf-Klingebiel M, et al. Angiogenesis after acute myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(5):1257-1273.
- [6] Xi Y, Hao ML, Liang QQ, et al. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via Dip2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction[J]. J Sport Health Sci, 2021, 10(5):594-603.
- [7] 尹练, 赵静, 雷雪梅, 等. 运动产生鸢尾素对心肌纤维化的影响[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(23):3730-3736.
- [8] 何冰清, 范丽娟, 潘芷涵, 等. 运动康复在急性心肌梗死行经皮冠脉动脉介入治疗患者中的临床应用进展[J]. 国际心血管病杂志, 2024, 51(1):30-33.
- [9] Tan YZ, Feng P, Feng LL, et al. Low-dose exercise protects the heart against established myocardial infarction via IGF-1-upregulated CTRP9 in male mice[J]. MedComm, 2023, 4(6):e411.
- [10] Brand CS, Lighthouse JK, Trembley MA. Protective transcriptional mechanisms in cardiomyocytes and cardiac fibroblasts[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 132:1-12.
- [11] Ma YX, Kuang YX, Bo WY, 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.
- [12] Yue Y, Meng K, Pu Y, et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 133:124-130.
- [13] Pei JQ, Cai L, Wang F, et al. LPA₂ contributes to vascular endothelium homeostasis and cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. Circ Res, 2022, 131(5):388-403.
- [14] Braidotti N, Chen SN, Long CS, et al. Piezo1 channel as a potential target for hindering cardiac fibrotic remodeling[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15):8065.
- [15] Liang JL, Huang BS, Yuan GY, et al. Stretch-activated channel Piezo1 is up-regulated in failure heart and cardiomyocyte stimulated by Ang II [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(6):2945-2955.
- [16] Zhao XD, Kong YL, Liang BE, et al. Mechanosensitive piezo1 channels mediate renal fibrosis[J]. JCI Insight, 2022, 7(7):e152330.
- [17] 孙玉马, 马文超, 付常喜. 粒细胞集落刺激因子联合高强度间歇运动预处理改善急性心肌梗死大鼠心脏重塑[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(31):4987-4994.
- [18] Ghardashi Afousi A, Gaeini A, Rakhshan K, et al. Targeting necroptotic cell death pathway by high-intensity interval training (HIIT) decreases development of post-ischemic adverse remodelling after myocardial ischemia / reperfusion injury[J]. J Cell Commun Signal, 2019, 13(2):255-267.
- [19] Helgerud J, Høydal K, Wang E, et al. Aerobic high-intensity intervals improve VO_{2max} more than moderate training[J]. Med Sci Sports Exerc, 2007, 39(4):665-671.
- [20] Xiao L, He HM, Ma LL, et al. Effects of miR-29a and miR-101a expression on myocardial interstitial collagen generation after aerobic exercise in myocardial-infarcted rats[J]. Arch Med Res, 2017, 48(1):27-34.
- [21] 付常喜, 何瑞波, 马刚, 等. 不同运动模式影响心肌梗死致心力衰竭大鼠骨骼肌重塑的机制[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(2):221-230.
- [22] 赵勇, 陈佳显, 张远生. 石蒜碱通过抑制NLRP3炎性小体的激活改善心肌梗死后心力衰竭大鼠的心肌纤维化[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(10):2490-2496.
- [23] Talman V, Ruskoaho H. Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration[J]. Cell Tissue Res, 2016, 365(3):563-581.
- [24] 林琴琴, 张伟超, 王湘怡, 等. 间歇运动激活miR-21-PTEN-Akt通路抑制NLRP3炎症小体表达保护心肌梗死功能[J]. 中国体育科技, 2022, 58(2):82-88.
- [25] Liao ZF, Li D, Chen YL, 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] Wang BZ, Zhou RF, Wang Y, et al. Effect of high-intensity interval training on cardiac structure and function in rats with acute myocardial infarct[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131:110690.
- [27] 耿元文, 林琴琴, 王湘怡, 等. 间歇运动对心肌梗死大鼠心肌氧化应激和炎症的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(4):439-444.
- [28] Park S, Nguyen NB, Pezhouman A, et al. Cardiac fibrosis: potential therapeutic targets[J]. Transl Res, 2019, 209:121-137.

(下转第 31 页)

- and NLRP3 inflammasome signaling in atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1126823.
- [32] Martino E, D'Onofrio N, Balestrieri A, et al. MiR-15b-5p and PCSK9 inhibition reduces lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction by targeting SIRT4[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1):66.
- [33] Wang K, Chen XZ, Wang YH, et al. Emerging roles of ferroptosis in cardiovascular diseases[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):394.
- [34] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060-1072.
- [35] Sarad K, Stefańska M, Kraszewska I, et al. Single-cell transcriptomics reveals subtype-specific molecular profiles in Nrf2-deficient macrophages from murine atherosclerotic aortas[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1249379.
- [36] Ding ZF, Liu SJ, Wang XW, et al. Hemodynamic shear stress via ROS modulates PCSK9 expression in human vascular endothelial and smooth muscle cells and along the mouse aorta[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(9):760-771.
- [37] Zhuang JL, Zhu H, Cheng ZQ, et al. PCSK9, a novel immune and ferroptosis related gene in abdominal aortic aneurysm neck[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):6054.
- (收稿:2024-03-20 修回:2024-09-10)
(本文编辑:王群)

=====

(上接第 27 页)

- [29] Zhou DL, Yu LF, Fu H, et al. Netrin-1 plays a role in the effect of moderate exercise on myocardial fibrosis in rats[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0199802.
- [30] Mehdiipoor M, Damirchi A, Razavi Tousi SMT, et al. Concurrent vitamin D supplementation and exercise training improve cardiac fibrosis via TGF- β /Smad signaling in myocardial infarction model of rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(1):75-84.
- [31] Niu XH, Liu RH, Lv X, et al. Activating $\alpha 7$ nAChR helps post-myocardial infarction healing by regulating macrophage polarization via the STAT3 signaling pathway[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(4):879-892.
- [32] 王友华, 马美, 陈伟, 等. 有氧运动调节副交感神经及其受体改善心肌梗大鼠心脏功能机制探讨[J]. *中国体育科技*, 2021, 57(11):52-58.
- [33] Chen Y, Huang Q, Feng Y. Exercise improves cardiac function in the aged rats with myocardial infarction[J]. *Physiol Res*, 2023, 72(1):27-35.
- [34] Cai MX, Xu ZJ, Bo WY, et al. Up-regulation of Thioredoxin 1 by aerobic exercise training attenuates endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction[J]. *Sports Med Health Sci*, 2020, 2(3):132-140.
- [35] 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.
- [36] Souza Vieira S, Antonio EL, de Melo BL, et al. Increased myocardial retention of mesenchymal stem cells post-MI by pre-conditioning exercise training[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(4):730-741.
- [37] Ghanimati R, Rajabi H, Ramezani F, et al. The effect of preconditioning with high-intensity training on tissue levels of G-CSF, its receptor and C-kit after an acute myocardial infarction in male rats[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):75.
- (收稿:2024-06-10 修回:2024-11-14)
(本文编辑:王群)