

·基础研究·

8周不同运动干预对心肌梗死大鼠心功能的影响*

黄 传¹ 万春晓^{1,2} 张嘉玮¹ 孟祥雪¹ 徐凯月¹ 史 昱¹

摘要

目的:探究8周高强度间歇性运动(high intensity interval training, HIIT)、中等强度持续运动(continuous moderate-intensity training, CMT)、静息(sedentary, SED)干预对心肌梗死(myocardial infarction, MI)后心脏功能的影响及其分子机制。

方法:24只大鼠随机分为对照组(CON)、心梗静息组(MI-SED)、心梗CMT组(MI-CMT)、心梗HIIT组(MI-HIIT),分别进行8周干预,观察实验终点时左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心肌梗死面积比及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC1- α)表达。

结果:干预8周后,①与MI-SED组比较,MI-CMT、MI-HIIT组梗死面积比均显著降低($14.93\pm 1.934\%$, $P_{\text{MI-CMT}}=0.000$; $16.72\pm 1.125\%$, $P_{\text{MI-HIIT}}=0.000$);②MI-HIIT组大鼠LVEF显著低于MI-CMT组($37.15\pm 7.141\%$ VS $47.22\pm 8.242\%$, $P=0.017$);③MI-CMT、MI-HIIT组PGC1- α 显著高于MI-SED组($P_{\text{MI-CMT}}=0.019$, $P_{\text{MI-HIIT}}=0.022$);④在MI-SED、MI-CMT、MI-HIIT组中,PGC1- α 与LVEF呈正相关,而与梗死面积比呈负相关($P<0.05$)。

结论:8周的CMT和HIIT效果均优于SED,CMT和HIIT可以激活PGC1- α 的表达,改善心梗后的心肌纤维化程度,且8周的CMT干预保护并改善心功能的效果最佳。

关键词 心肌梗死;心脏康复;高强度间歇性运动;中等强度持续运动

中图分类号:R541, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2020)-08-0926-06

Effects of 8 weeks different exercise interventions on cardiac function in rats with myocardial infarction/
HUANG Chuan, WAN Chunxiao, ZHANG Jiawei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,
2020, 35(8): 926—931

Abstract

Objective: To explore the effects and molecular mechanism of 8 weeks high intensity interval training (HIIT), moderate intensity-intensity training (CMT), and sedentary (SED) intervention on cardiac function after myocardial infarction(MI).

Method: Twenty-four rats were randomly divided into control group (CON), MI plus SED intervention group (MI-SED), MI plus CMT group (MI-CMT), and MI plus HIIT group (MI-HIIT), and interventions were performed for 8 weeks, respectively. At the end of the experiment, left ventricular ejection fraction (LVEF), infarction area ratio, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- Alpha (PGC1- α) expression were observed.

Result: After 8 weeks of intervention, compared with MI-SED group, the infarction area ratio of MI-CMT and MI-HIIT group were significantly lower ($14.93\pm 1.934\%$, $P_{\text{MI-CMT}}=0.000$; $16.72\pm 1.125\%$, $P_{\text{MI-HIIT}}=0.000$); LVEF in the MI-HIIT group was significantly lower than that in the MI-CMT group ($37.15\pm 7.141\%$ vs $47.22\pm 8.242\%$, $P=0.017$); In MI-CMT and MI-HIIT group,PGC1- α level was significantly higher than MI-SED group ($P_{\text{MI-CMT}}=0.019$, $P_{\text{MI-HIIT}}=0.022$); In MI-SED, MI-CMT, MI-HIIT group, PGC1- α level was positively correlated

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.08.008

*基金项目:天津市自然科学基金重点项目(18JCZDJC98900);天津市卫生局重点发展项目(16KJ122)

1 天津医科大学总医院,天津市,300070; 2 通讯作者

第一作者简介:黄传,男,硕士研究生; 收稿日期:2019-04-22

with LVEF, while there was a negative correlation between PGC1- α level and the infarct size ratio ($P < 0.05$).

Conclusion: 8 weeks of CMT and HIIT had better effects than 8 weeks of SED. Both CMT and HIIT can activate the expression of PGC1- α and reduce the degree of myocardial fibrosis after myocardial infarction, and CMT intervention for 8 weeks is better in protecting and improving cardiac function.

Author's address Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, 300070

Key word myocardial infarction; cardiac rehabilitation; high intensity interval training; continuous moderate-intensity training

心肌梗死(myocardial infarction, MI, 以下简称心梗)是导致死亡和身体残疾的主要原因之一,特别是在快速增多的老年人群中^[1]。帮助心梗患者恢复健康,回归社会是当前形势下急需解决的公共卫生问题^[2]。心脏康复作为一种重要的非药物干预手段,可以有效提高心脏功能,降低再发风险^[3-5]。运动促进心梗后患者的心脏康复早已有研究证实^[6]。

心梗后心肌细胞的纤维化会影响心室的舒缩功能^[7],导致左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低^[8]。研究表明不同强度或持续时间的运动可能加重或减轻病理性的室重塑^[9]。何种运动方式能更有效的提升心梗后的心脏功能,目前尚未充分了解。

高强度间歇性运动(high intensity interval training, HIIT)是最近受到关注的心脏康复方式,但是其在心脏康复中的收益依然存在争议。有研究证明,HIIT比中等强度持续运动(continuous moderate-intensity training, CMT)更有效的提升健康人的运动耐力^[10],但HIIT改善心梗后氧化应激水平的作用低于CMT^[11]。而其他研究发现CMT和HIIT的干预效果并没有明显差异^[12]。多项研究均表明8周的运动可以显著改善心梗后的心肌收缩功能及预后^[13-14],但其运动方式均不一致。本实验拟通过8周的不同运动模式干预,观察其对心梗后梗死面积、LVEF的影响,有助于临床制定最佳心脏康复方案。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1- α)目前被认为是运动诱导的调节因子^[15]。研究证实无论HIIT或是CMT都可以增强骨骼肌中PGC1- α 的表达,调控骨骼肌的能量代谢^[16-17]。其表达缺乏会促进心脏衰竭的发生^[18]。然而不同运动方式对梗死心肌中PGC1- α 表

达的影响目前少有研究,运动是否可以上调心肌PGC1- α 的表达,从而对梗死心肌产生影响,值得深入研究。

本研究通过8周的CMT、HIIT、静息(sedentary, SED)干预,观察心肌PGC1- α 的表达、左室射血分数、梗死面积比的变化,探究8周不同运动模式对心梗后心脏功能的影响及其分子机制。

1 材料与方法

1.1 动物模型及分组

将24只SPF级年龄7—8周,体重200—250g的SD雄性大鼠随机分配至4组:对照组(control group, CON),心梗静息组(MI plus SED group, MI-SED),心梗中等持续运动组(MI plus CMT group, MI-CMT),心梗高强度间歇运动组(MI plus HIIT group, MI-HIIT)。左前降支(left anterior descending, LAD)冠状动脉结扎手术如前所述^[19],II导联ST段弓背向上抬高大于0.1mV并持续0.5h以上显示心梗造模成功。CON组大鼠心脏进行同样手术,但不进行LAD结扎。

大鼠在标准条件下饲养(室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$,相对湿度 $50\% \pm 10\%$,保证12h昼夜节律循环,自由取食和饮水。所有程序按照美国国立卫生研究院(NIH)出版的《护理和使用实验动物指南》(NIH出版物第85—23号,1996年修订)执行,并经天津医科大学总医院伦理委员会批准。

1.2 实验方案

所有干预均在心梗术后1周开始,如前所述^[20],大鼠最大摄氧量(maximal oxygen uptake, $\text{VO}_{2\text{max}}$)的测定在坡度 15° 的小动物跑台上进行。 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 在每周实验开始时测定。

CON组与MI-SED组手术后动物置放在饲养笼

中,保持恒温恒湿的环境,给予充足鼠粮与水,每天光照/黑暗各12h循环,模拟正常的生活环境,无特别运动方案干预。MI-CMT组在训练时间里持续50%—60%VO₂的跑台(众实迪创公司,中国北京)训练,每次持续训练49min,1次/天,5天/周。MI-HIIT组在训练时间里交替进行4min85%—90%VO₂跑台训练和3min50%—60%VO₂的跑台训练,重复7次,共49min/d,5天/周^[21]。MI-CMT组和MI-HIIT两组在训练前后都会有5min,强度为40%VO₂的热身和整理运动。

1.3 MASSON染色

干预结束后,将大鼠处死,取下心脏,使用生理盐水进行反复冲洗。在心脏结扎点至心尖部位取约厚度3mm的横截面,放入10%的福尔马林中。将组织固定于石蜡中,包埋制备心脏石蜡切片,切成厚度7μm石蜡切片,脱水并进行MASSON染色(索莱宝公司),在MASSON染色切片中,胶原纤维呈蓝色,心肌呈红色。心肌梗死面积采用Image J图像采集软件(National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)进行计算,计算蓝色胶原纤维所占百分比。

1.4 心动超声检查

使用Vevo770型号超声仪(Visualsonics Inc, Canada),用17.5MHz探头,采用M模块采集LVEF,分别测3个心动周期取平均值。在心梗后1周及干预结束后各做一次检查。

1.5 蛋白质印记分析

提取距离心梗区3—4mm的围梗死区心肌总蛋白,采用BCA试剂盒定量蛋白浓度。以β-Actin作为等量蛋白质上样对照,取60μg蛋白/泳道进行SDS-PAGE凝胶电泳分离总蛋白,随后100V恒压将蛋白转至硝酸纤维素膜上,室温下5%脱脂牛奶封闭1h,分别加入PGC1-α(1:1000, Abcam, UK)、内参β-Actin抗体(1:1000, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA),4℃孵育过夜,加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:2000, Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA)室温孵育1h, ECL化学发光法通过凝胶电泳成像仪显影。

1.6 统计学分析

数据用统计软件SPSS22.0和Graphpad Prism6.0处理,本研究中定量资料经Shapiro-Wilks

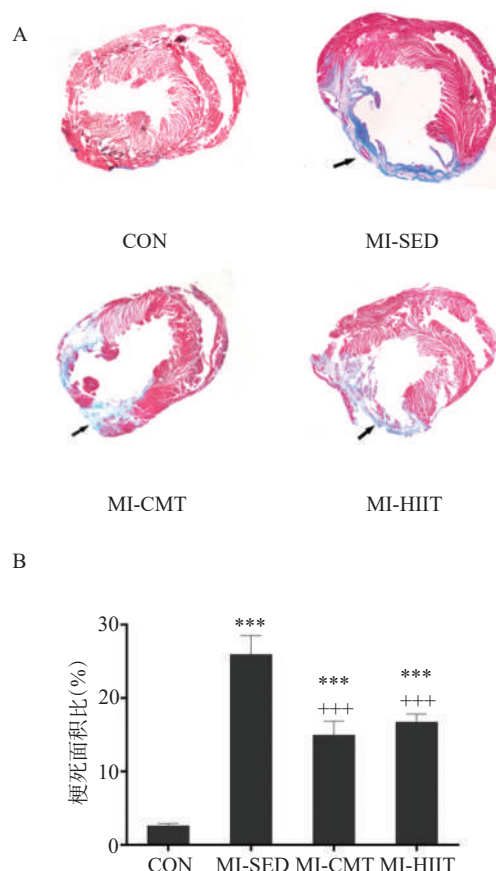
检验后,数据均满足正态性,以均数±标准差表示。组间比较用方差分析,各组之间两两比较用LSD方法, $P<0.05$ 为差异具有显著性意义。

2 结果

2.1 心肌纤维化水平

以马松染色中蓝染部分所占梗死面积比表示心肌纤维化水平。干预8周后,与CON组($2.60 \pm 0.346\%$)比较,MI-SED($25.93 \pm 2.578\%$)、MI-CMT($14.93 \pm 1.934\%$)、MI-HIIT组($16.72 \pm 1.125\%$)梗死面积比均显著增高($P=0.000$)。与MI-SED组比较,MI-CMT、MI-HIIT组梗死面积比均明显下降($P_{MI-CMT}=0.000$, $P_{MI-HIIT}=0.000$)。但MI-CMT较MI-HIIT组梗死面积比无显著性差异,见图1。

图1 8周干预后各组大鼠梗死面积比较



A: 心肌马松染色,红色部分为正常心肌,蓝色部分为胶原纤维(黑色箭头);B: 各组梗死面积比(%). *** 表示该组与CON组比较具有显著性差异, $P<0.001$;+++表示该组与MI-SED组比较具有显著性差异, $P<0.001$ 。

2.2 LVEF

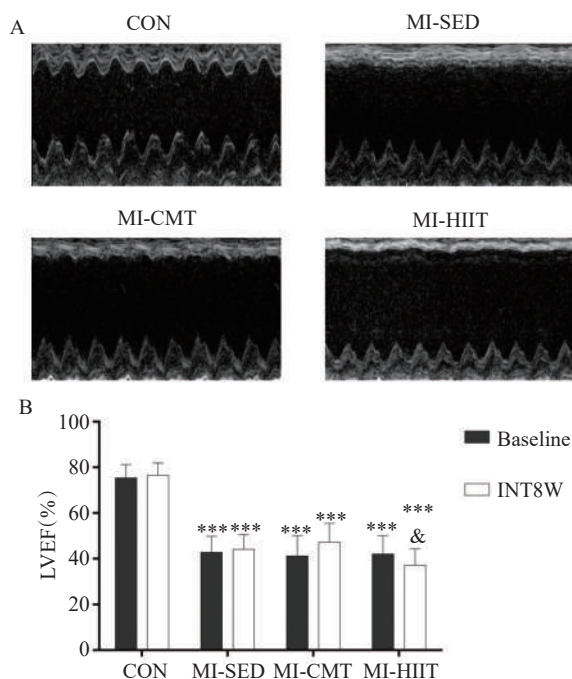
大鼠8周干预前后心脏超声显示,SED,CMT,HIIT同CON比较,左室前壁运动幅度减低呈平坦状,提示左室前壁出现梗死。

组内比较,各组干预前后LVEF均无明显变化。与CON组比较,干预前或干预8周后,各组大鼠LVEF均明显降低($P=0.000$)。8周干预前,MI-SED、MI-CMT、MI-HIIT三组之间LVEF均无明显差异。干预8周后,MI-CMT、MI-HIIT组LVEF与MI-SED组比较均无显著差异,但MI-HIIT组($37.15 \pm 7.141\%$)LVEF显著低于MI-CMT组($47.22 \pm 8.242\%$, $P=0.017$),见图2。

2.3 PGC1- α

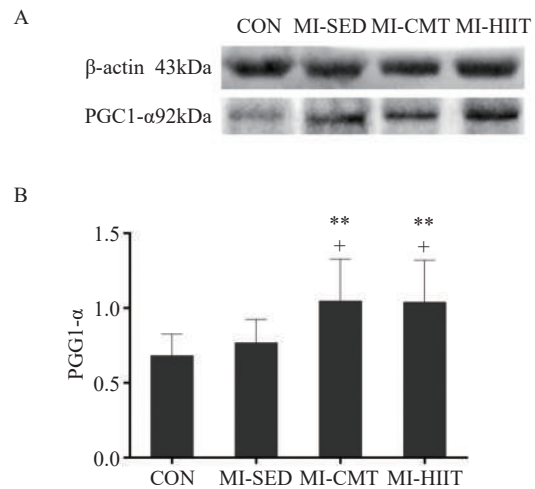
干预8周后,与CON组相比,MI-CMT、MI-HIIT组大鼠PGC1- α 蛋白表达均出现了增高($P_{MI-CMT}=0.003$, $P_{MI-HIIT}=0.004$)。与MI-SED组比较,MI-CMT、MI-HIIT组蛋白表达显著增高($P_{MI-CMT}=0.019$, $P_{MI-HIIT}=0.022$)。MI-CMT与MI-HIIT组之间PGC1- α 表达无显著性差异($P=0.958$),见图3。

图2 各组大鼠干预前后LVEF的比较



A: 8周干预后心动超声检查图;B: 心梗后1周(Baseline)及8周干预后(INT8W)各组大鼠LVEF(%). ***表示该组与CON组比较具有显著性差异, $P<0.001$; &表示该组与MI-CMT组比较具有显著性差异, $P<0.05$ 。

图3 8周干预后各组大鼠心肌PGC1- α 蛋白表达



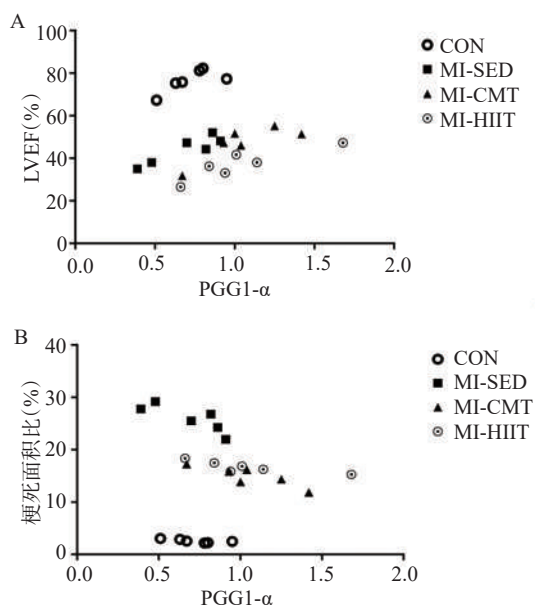
A: PGC1- α 蛋白印记条带图;B: 各组PGC1- α 蛋白表达的变化。 **表示该组与CON组比较具有显著性差异, $P<0.01$; +表示该组与MI-SED组比较具有显著性差异, $P<0.05$ 。

2.4 相关性分析

将8周干预结束后的PGC1- α 与LVEF、梗死面积进行相关性分析。PGC1- α 的增加与MI-SED、MI-CMT和MI-HIIT组中LVEF的增加呈正相关($R_{MI-SED}=0.913$, $P<0.05$; $R_{MI-CMT}=0.825$, $P<0.05$; $R_{MI-HIIT}=0.884$, $P<0.05$,图4A)。在MI-SED、MI-CMT、MI-HIIT组中PGC1- α 的增加与梗死面积比的增加呈负相关($R_{MI-SED}=-0.828$, $P<0.05$; $R_{MI-CMT}=-0.877$, $P<0.05$; $R_{MI-HIIT}=-0.846$, $P<0.05$,图4B)。相关性分析结果表明,PGC1- α 表达量的增加可能会导致LVEF的增加以及梗死面积的减少。

3 讨论

本研究发现,SED、CMT、HIIT干预心梗大鼠8周后:①与SED干预比较,CMT和HIIT干预均可以降低梗死面积;②与CMT干预比较,HIIT干预会降低大鼠的LVEF;③CMT和HIIT干预均提高大鼠心肌PGC1- α 表达水平,但是干预后两组之间的PGC1- α 数值没有显著性差异;④PGC1- α 与LVEF呈正相关,与梗死面积比呈负相关。这些结果表明,8周不同运动中,对于心功能保护的作用CMT优于HIIT,两者均优于SED。这可能是由于PGC1- α 的上调减少心肌梗死面积,增高心肌收缩力,激发对心脏的保

图4 8周干预结束后的PGC1- α 与LVEF、梗死面积相关性分析

A: 干预8周后 MI-SED、MI-CMT、MI-HIIT 组大鼠 PGC1- α 与 LVEF 呈正相关 $R_{MI-SED}=0.913, P<0.05$; $R_{MI-CMT}=0.825, P<0.05$; $R_{MI-HIIT}=0.884, P<0.05$ 。
B: 干预8周后 MI-SED、MI-CMT、MI-HIIT 组大鼠 PGC1- α 与梗死面积比呈负相关, $R_{MI-SED}=-0.828, P<0.05$; $R_{MI-CMT}=-0.877, P<0.05$; $R_{MI-HIIT}=-0.846, P<0.05$ 。

护作用。

研究发现,运动训练可以改善心梗后的心肌纤维化,提高大鼠的心肺能力^[22-23]。一项荟萃分析的结果表明,运动可以减轻受损心肌的纤维化,改善心脏功能,增强身体活动能力^[24]。本研究中,CMT组和HIIT组的梗死面积明显低于SED组,提示运动对心肌纤维化的抑制作用。

本实验发现 MI-CMT、MI-HIIT 组心肌 PGC1- α 蛋白均明显高于 MI-SED 组,且 MI-CMT 与 MI-HIIT 组间并未具有明显差异。一些研究中同样发现运动可以激活 PGC1- α ,减轻心肌梗死诱导的损伤^[25-26]。Jiang 等^[27]研究发现,运动可以抑制心梗后的心肌重塑,促进心功能恢复,并指出这与 PGC1- α 的激活有关。其他研究也证实 PGC1- α 与心梗后心肌纤维的改善相关^[28]。这些证据表明 CMT 和 HIIT 运动都可上调 PGC1- α 蛋白表达,改善 MI 后的重塑,且两种干预对 PGC1- α 表达的影响并无明显差异。

LVEF 是反映心功能的重要指标。Holloway

等^[29]发现 HIIT 组干预后,健康成年男性出现 LVEF 下降。Pinho 等^[11]发现持续运动会比间歇运动更有效的改善心梗后的心功能,Ellingsen 等^[30]也认为 HIIT 在改善心室重塑方面并未比 CMT 具有优势,并指出可能与间歇期间运动强度较低有关。我们的研究发现,8周干预后,HIIT 组的 LVEF 较 CMT 组出现了显著下降,其间的机理有待进一步研究。

PGC1- α 与梗死面积比相关性研究显示两者呈负相关,而 PGC1- α 与 LVEF 呈正相关,表明 PGC1- α 与左心功能相关。研究显示运动可以激活 PGC1- α 的表达,改善心梗后的心室纤维化,对大鼠心脏产生保护作用。虽然 CMT 和 HIIT 干预后 PGC1- α 的表达无显著差异,但 HIIT 组较 CMT 组,梗死面积比出现了非统计学的上升,且 LVEF 明显下降,这些证据表明 8 周的 CMT 干预在改善心室纤维化,提高心功能方面的作用可能更优于 HIIT。

总之,我们的研究证明,8 周的 CMT 和 HIIT 干预可以通过上调心肌中 PGC1- α 蛋白的表达,减轻梗死心肌纤维化水平,但 8 周 CMT 干预改善心功能的作用最佳。

研究中发现 MI-CMT 和 MI-HIIT 组的 PGC1- α 表达、梗死面积比均无显著性差异,但 HIIT 组 LVEF 比 CMT 组显著下降,其间的机理值得进一步的研究探讨。

4 结论

8 周的 CMT 和 HIIT 效果均优于 SED,可以激活 PGC1- α 的表达,减轻心梗后的心肌纤维化水平,提高心脏功能。其中 8 周的 CMT 干预保护效果最佳。

参考文献

- [1] Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2001, 345(12): 892—902.
- [2] Hu DY. Exploring the cardiac rehabilitation/secondary prevention model for rejoining the fragmented medical services chain[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2012, 51(9):667—668.
- [3] Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 20(12): Cd011273.
- [4] Wan C, Li J, Yang C, et al. Dynamics of endogenous endothelial progenitor cells homing modulated by physiological

- ischaemia training[J]. *J Rehabil Med*, 2015, 47(1):87—93.
- [5] Wan C, Li J, Yi L. Enhancement of homing capability of endothelial progenitor cells to ischaemic myocardium through physiological ischaemia training[J]. *J Rehabil Med*, 2011, 43(6):550—555.
- [6] Kim HK, Hwang CL, Yoo JK, et al. All-extremity exercise training improves arterial stiffness in older adults[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49(7):1404—1411.
- [7] Frangogiannis NG. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair[J]. *Circ Res*, 2012, 110(1):159—173.
- [8] Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14):1742—1749.
- [9] Duncker DJ, van Deel ED, de Waard MC, et al. Exercise training in adverse cardiac remodeling[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(6):1079—1091.
- [10] Hafstad AD, Boardman NT, Lund J, et al. High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 111(5):1235—1241.
- [11] Pinho CA, Tromm CB, Tavares AM, et al. Effects of different physical training protocols on ventricular oxidative stress parameters in infarction-induced rats[J]. *Life Sci*, 2012, 90(13—14):553—559.
- [12] Pattyn N, Vanhees L, Cornelissen VA, et al. The long-term effects of a randomized trial comparing aerobic interval versus continuous training in coronary artery disease patients: 1-year data from the SAINTEX-CAD study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(11):1154—1164.
- [13] Zhao D, Sun Y, Tan Y, et al. Short-duration swimming exercise after myocardial infarction attenuates cardiac dysfunction and regulates mitochondrial quality control in aged mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:4079041.
- [14] Xu X, Wan W, Garza MA, et al. Post-myocardial infarction exercise training beneficially regulates thyroid hormone receptor isoforms[J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(6):743—748.
- [15] Ferraro E, Giammarioli AM, Chiandotto S, et al. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(1):154—176.
- [16] Granata C, Oliveira RS, Little JP, et al. Training intensity modulates changes in PGC-1 α and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle[J]. *FASEB J*, 2015, 30(2):959—970.
- [17] Shirvani H, Arabzadeh E. Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1 α [J]. *Eat Weight Disord*, 2018, 23(2):1—8.
- [18] Riehle C, Abel ED. PGC-1 proteins and heart failure[J]. *Trends in cardiovascular Medicine*, 2012, 22(4):98—105.
- [19] Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats[J]. *Circ Res*, 1979, 44(4):503—512.
- [20] Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, et al. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(6):753—760.
- [21] Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, et al. High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 114(8):1029—1041.
- [22] Mc GG, Gaze D, Oxborough D, et al. Reverse left ventricular remodeling: effect of cardiac rehabilitation exercise training in myocardial infarction patients with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2016, 52(3):370—378.
- [23] Izeli NL, Santos AJ, Crescencio JC, et al. Aerobic training after myocardial infarction: remodeling evaluated by cardiac magnetic resonance[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 106(4):311—318.
- [24] Garza MA, Wason EA, Zhang JQ. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(2):52—64.
- [25] Tao L, Bei Y, Lin S, et al. Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1):162—175.
- [26] Santos MHH, Higuchi MdL, Tucci PJF, et al. Previous exercise training increases levels of PPAR- α in long-term post-myocardial infarction in rats, which is correlated with better inflammatory response[J]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2016, 71(3):163—168.
- [27] Jiang HK, Wang YH, Sun L, et al. Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(4):5304—5322.
- [28] Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling[J]. *Oxid Med Cellular Longev*, 2017, 2017:3920195—3920195.
- [29] Holloway K, Roche D, Angell P. Evaluating the progressive cardiovascular health benefits of short-term high-intensity interval training[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2018, 118(10):2259—2268.
- [30] Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al. High-intensity interval training in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Circulation*, 2017, 135(9):839—849.