

· 综述 ·

慢性心力衰竭患者并发肌少症的机制及其运动疗法的研究进展

侯国珍^{1,2}, 郭琪^{1*}, 韩佩佩¹

(¹上海健康医学院康复学院, 上海 201318; ²天津体育学院社会体育与健康科学学院, 天津 301617)

【摘要】 肌少症是老年慢性心力衰竭患者的常见并发症,也是影响患者预后的重要危险因素之一。近年来研究表明营养不良、身体活动不足、低肌血流量、炎症、激素改变、泛素-蛋白酶体系统、自噬、细胞凋亡及氧化应激等参与了老年慢性心力衰竭患者肌少症的病理过程,而运动疗法是其有效治疗途径,故本文对此进行综述,以期临床医务工作者提供参考经验。

【关键词】 肌少症;慢性心力衰竭;运动

【中图分类号】 R541.6

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.05.080

Progress research on pathogenesis and exercise treatment of chronic heart failure in patients complicated with sarcopenia

HOU Guo-Zhen^{1,2}, GUO Qi^{1*}, HAN Pei-Pei¹

(¹College of Rehabilitation Sciences, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China; ²College of Exercise and Health Sciences, TianJin University of Sport, Tianjin 301617, China)

【Abstract】 Sarcopenia is a common complication of elderly patients with chronic heart failure and one of the most important risk factors affecting the prognosis of patients. Research studies in recent years indicate that malnutrition, physical inactivity, low muscle blood flow, inflammation, hormonal changes, ubiquitin proteasome system, autophagy, apoptosis and oxidative stress play roles in the pathogenesis of sarcopenia induced by chronic heart failure, and exercise therapy is the effective treatment way. The research progress of these fields was reviewed in this paper, hoping to provide reference experience for clinical medical workers.

【Key words】 sarcopenia; chronic heart failure; exercise

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82172552).

Corresponding author: GUO Qi, E-mail: guoq@sumhs.edu.cn

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是心肌病及心肌梗死等多种心血管疾病的终末阶段^[1]。CHF在全球范围内的老年人群中普遍流行,其发病率和死亡率较高,且5年生存率与恶性肿瘤相近^[2]。我国人群 CHF 患病率为 0.9% (男性 0.7%, 女性 1.0%), 发病率为 0.7‰~0.9‰, 现有 450 万 CHF 患者, 每年新发 CHF 患者约 50 万例^[3,4]。肌少症作为 CHF 的并发症之一, 会严重影响 CHF 患者的临床表现、生活质量及预后。亚洲老年人群的肌少症患病率为 4.1%~11.5%^[5]。一项关于加重 CHF 共病的研究显示, CHF 患者肌少症的患病率为 19.5%, 且发病率较同龄健康组要高^[6]。近年来, 越来越多的证据表明 CHF 与肌少症相互作用, 会进一步导致老年患者生理功能的下降和死亡率的提高。运动是目前治疗 CHF 患者肌少症的有效措施。本

文就老年 CHF 患者肌少症的发病机制及其运动疗法进行综述, 以期给疾病的临床治疗提供参考依据。

1 CHF 患者肌少症的发病机制

CHF 患者肌少症的发病机制与营养不良、身体活动不足、低肌血流量、炎症、激素改变、泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)、自噬、细胞凋亡及氧化应激等有一定关系。CHF 患者心输出量减少和全身充血会导致食物摄入和运动能力降低, 促进炎症因子的释放, 增加交感神经兴奋性, 影响肌肉相关激素的分泌。这些因素共同作用于肌肉组织, 导致骨骼肌生长因子的下降和氧化损伤的增加, 从而增强 UPS 的活性, 并诱导自噬和凋亡。这些变化造成肌肉蛋白质合成和降解的失衡, 最终导致骨骼肌萎缩。

收稿日期: 2021-01-18; 接受日期: 2021-03-12

基金项目: 国家自然科学基金(82172552)

通信作者: 郭琪, E-mail: guoq@sumhs.edu.cn

1.1 营养不良

CHF患者往往因存在胃肠道淤血甚至腹腔积液而导致食欲减退、少食或厌食,进而发生营养物质的吸收障碍,极大地影响心肌的能量代谢,如此形成恶性循环,造成营养物质的吸收不良。厌食症是CHF患者的一个常见症状^[7],其与肌肉质量和力量的下降独立相关。治疗CHF的药物如地高辛,会引起患者食欲下降、厌食、恶心及呕吐等副作用^[8],最终导致患者营养不良。CHF时静息能量消耗增加,患者对营养物质的摄入、吸收不足或丢失可导致能量需求和消耗之间的负平衡,并导致蛋白质能量营养不良。

1.2 身体活动不足

运动能力的下降是肌肉质量和力量丧失的主要因素。健康人群长期卧床会造成肌肉体积减小、肌力及肌耐力下降。CHF患者心功能障碍严重影响心肺功能,更易存在身体活动不足和长期卧床的情况,这会进一步导致肌肉萎缩及其功能障碍。活动不足可以通过损害哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号和氨基酸转运体的表达来减弱肌肉蛋白质的合成^[9]。此外,长期卧床的老年人胰岛素敏感性也降低,这会进一步对肌肉内稳态产生负面影响^[10]。

1.3 低肌血流量

在CHF患者中,由毛细血管密度评估的低肌血流量是导致肌肉功能低下的一个潜在重要因素。心输出量减少导致骨骼肌血流量下降,从而影响肌肉质量和力量。CHF患者前臂和腿部的基线和反应性充血血流量峰值较低,提示CHF患者更易发生内皮功能障碍,而内皮功能障碍是肌少症的发病机制之一^[11]。此外,中心静脉压升高引起的灌注压梯度不足可加重组织缺血,促进乳酸堆积和肌肉功能障碍。

1.4 炎症

CHF是一种以慢性低水平炎症为特征的疾病,其炎症标志物增加,对心血管功能和骨骼肌都有持续的影响,是CHF和肌少症的一个交点。已证实炎症反应是CHF的发病机制之一,既往报道表明在CHF患者中白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)会异常高表达^[12]。释放到循环系统中的炎症介质会进一步激活全身炎症,促进肌肉萎缩。炎症标志物如TNF- α 、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和IL-6与肌肉质量和力量的下降有关,它们水平的增高提示其直接参与了肌少症的发病机制^[13]。这些分子具有诱导细胞凋亡、蛋白水解以及抑制肌肉结构蛋白基因编码转录的能力。此外,炎症细胞因子

还与UPS的激活有关,并可能引起厌食和脂解,从而导致肌少症,甚至导致恶病质。

1.5 激素改变

在CHF患者中,合成代谢激素的减少和分解代谢激素的增加与肌少症有关。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)是肌肉修复和生长的主要介质,它通过刺激卫星细胞增殖和肌肉蛋白质合成,抑制蛋白质水解、抵抗炎症反应和纤维化生长^[14]。IGF-1水平的降低会导致身体功能下降和肌肉减少。CHF患者的血管紧张素会在神经体液中代偿升高,并通过多种机制在肌少症的病理过程中发挥重要作用。血管紧张素II会改变IGF-1信号、增加细胞凋亡、增强肌肉蛋白分解和降低食欲,最终导致肌肉萎缩^[15]。睾酮与雄激素受体在细胞质中结合,通过丝裂原活化蛋白激酶途径促进蛋白质转录,从而增加肌肉蛋白质合成和肌肉质量。此外,睾酮还可阻断SMAD蛋白肌萎缩基因通路,抑制UPS减少蛋白质分解^[16]。CHF患者由于合成分解代谢失衡,睾酮水平通常较低,这与肌肉质量丧失、功能减退和不良预后有关。CHF患者肌肉抑制素的水平会显著上升^[17],而这会增强对肌肉质量的负性调节,从而引起肌少症。老年CHF患者通常具有较低的胃饥饿素水平,胃饥饿素具有调节食欲、促进食物摄入和生长激素释放等多种功能^[18]。因此,胃饥饿素水平的降低也与肌少症的发生有关。

1.6 泛素-蛋白酶体系统

UPS是依赖于三磷酸腺苷的蛋白水解系统,由泛素、泛素活化酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素连接酶(E3)和26S蛋白酶体构成。蛋白质分解代谢增强导致的肌原纤维蛋白水平的不平衡是CHF患者骨骼肌萎缩的一个主要决定因素,而其中起主要作用的是UPS的过度激活^[19]。UPS在细胞蛋白的降解中起着关键作用,由泛素激活、结合和靶向蛋白的协同酶系统组成,该酶系统会进一步降解泛素化的蛋白^[20]。这个过程是由一组E3来完成的,这些酶通过E2酶的作用来识别泛素化的蛋白质底物。两种E3s-Atrogin-1和MuRF-1是泛素介导的骨骼肌蛋白质降解的重要调节因子。它们是由肌肉生成抑制素/转化生长因子- β 信号转导诱导的,并与肌少症的发病机制密切相关^[21]。

1.7 自噬

自噬是细胞利用溶酶体降解细胞内受损细胞器及过多或异常蛋白质的过程,可通过平衡细胞合成和分解代谢以稳定细胞内环境。它是一个比较复杂的过程,包括起始、形成和降解,该过程由多种蛋白和信号通路协同完成,一个或部分蛋白或信号途径

抑制或激活均可能改变自噬结果^[22]。在 CHF 时,由于无法清除受损结构,会导致氧化应激增加、三磷酸腺苷生成减少、细胞分解代谢机制崩溃及细胞死亡^[23]。自噬在骨骼肌组织中一直维持低活性的状态以稳定细胞内环境。然而,在氧化应激、去神经支配及禁食等病理状态下,骨骼肌中的自噬会显著加强,从而导致蛋白质降解。衰老机体中自噬水平下降可能是肌少症的发病机制之一。为了维持骨骼肌质量,需要适当诱导或精确调节自噬过程,并通过自噬改善线粒体质量控制。自噬通常通过叉头框蛋白 O 和腺苷酸活化蛋白激酶信号及在分解代谢条件下增加,从而导致肌纤维萎缩^[24]。总之,自噬参与肌肉的维持,但在分解代谢条件下诱导的自噬可能是有害的。

1.8 细胞凋亡

肌核的细胞凋亡是骨骼肌萎缩的另一个分子机制。在骨骼肌中,由于肌细胞的多核性,细胞凋亡呈现出独特的特征,这一途径导致纤维萎缩而不是整个细胞死亡。此外,凋亡信号可通过激活 UPS 刺激肌肉蛋白质降解,导致纤维萎缩,而不依赖于肌核的清除。鉴于在肌肉萎缩期间蛋白质降解需要凋亡信号,所以肌肉蛋白质分解和凋亡是密切相关的。骨骼肌纤维中有两个具有不同生物能量和结构的线粒体亚群:肌膜下线粒体和肌纤维间线粒体,它们可能不同程度地参与了肌少症的发病机制,并对凋亡刺激表现出不同的敏感性^[25]。CHF 患者的肌肉中有比同龄健康对照组更高频率的肌核凋亡。

1.9 氧化应激

研究发现在心脏损伤或心肌细胞缺氧后,自由基会增加,继而释放超敏 C 反应蛋白、N 末端 B 型脑钠肽前体及血清淀粉样蛋白 A 等炎症因子,对氧化应激产生诱导作用^[26]。氧化应激参与了一些与年龄有关的疾病,包括肌少症和心力衰竭^[27,28]。CHF 患者氧化应激标志物的水平会升高,这与运动耐受性降低和预后不良相关。在衰老过程中,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生可能会由于呼吸系统功能的改变和抗氧化细胞防御受损而急剧增加^[29]。ROS 参与多种细胞信号传导过程,并且可能会引起肌少症。高水平的氧化应激可使肌细胞的线粒体受损,进而导致肌细胞功能受损^[30],加速骨骼肌损伤和退化,从而导致肌少症的发生。肌肉氧化损伤可能与兴奋-收缩偶联的机制有关。在肌少症中参与 Ca²⁺释放和摄取的组成部分氧化状态的改变可能会导致 Ca²⁺转运不平衡。此外,CHF 患者 ROS 生成会显著增加,从而改变了可收缩肌球蛋白和肌动蛋白的结构,最终降低了肌肉的收缩力。

2 运动对老年 CHF 患者肌少症的影响

2.1 运动防治的机制研究

目前,运动训练是治疗肌少症最有效的方法。运动训练可以通过不同的机制对骨骼肌产生有益的影响:mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex1, mTORC1) 的激活、氧化应激的减少、炎症的抑制、UPS 活性的降低、线粒体生物合成能力的增强、胰岛素样生长因子 1/肌肉抑制素比值的增加以及胰岛素敏感性的增强^[31,32]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 参与调节线粒体生物合成和功能的信号通路,进而管理控制肌肉形态和生理功能^[33]。运动训练能极大地促进 PGC-1 α 表达,是保护肌肉免受多种降解和破坏的关键,如蛋白水解、炎症、氧化损伤、自噬和凋亡^[34]。此外,运动训练可以提高迷走神经活性及降低交感神经活性,从而改善 CHF 患者的内皮功能。运动训练主要包括有氧运动和抗阻运动,这两者与 CHF 患者住院时间减少和生活质量改善有关。

2.2 有氧运动训练

一项针对 CHF 患者的研究表明,每天进行 20 min 自行车有氧运动(70%最大耗氧量),并没有改变血清中 TNF、IL-1 β 或 IL-6 的水平^[35]。然而,有氧运动显著降低了骨骼肌中的这些细胞因子和一氧化氮合酶的局部水平。这表明 20 min 的有氧运动可以有效地减少局部炎症,而这可以减轻 CHF 患者的肌肉萎缩。另外,有氧运动训练使年龄<55 岁的 CHF 患者含有 63 的三联基序(骨骼肌萎缩的分子标志物)的表达降低了 33%,使老年患者(年龄>65 岁)有 63 的三联基序的表达减少了 37%^[36],表明运动训练可有效阻断心力衰竭患者 UPS 的激活,且与年龄无关。

对 CHF 患者经过有氧运动干预后,其骨骼肌在结构、代谢、激素、抗氧化和抗炎等方面均具有良好的适应性^[37]。高强度的有氧运动可使 II 型纤维向 I 型纤维转变,也会增加 I 型和 II 型纤维的横截面积。这些与运动相关的横截面积和纤维类型的结构改变会使毛细血管密度和毛细血管(纤维)比率增加,从而会增加氧气和营养物质的输送。有氧运动可通过降低 E3 中肌肉环因子-1 的表达来阻止 UPS 的激活,从而防止下游蛋白质降解^[36],进而阻止肌萎缩的发生。刘杞等^[38]研究表明,有氧运动可显著降低 CHF 患者内皮功能标志物 Endocan 和炎症反应标志物 IL-6、TNF- α 及 Syndecan-4,提示适度的有氧运动可改善内皮细胞功能并降低炎症反应,这有利于减轻 CHF 患者的肌肉萎缩。

2.3 抗阻运动训练

抗阻运动能增强患者的肌肉力量,部分逆转骨骼肌的异常代谢,改善运动功能,减少运动时过度通气,从而减轻患者易乏力和气促等症状,使患者的活动能力和心功能得到改善^[39]。一般认为,抗阻运动通过增加纤维横截面积、蛋白质合成(通过激活mTOR通路^[40])和肌原纤维数量来改善肌肉质量和强度^[41]。一项针对CHF患者的研究发现,18周以上的抗阻运动能够改善下肢肌肉力量;然而,这与整个肌肉大小或单个肌肉纤维横截面积的改善无关,而是与肌丝功能的改善有关^[42]。

目前设计CHF训练方案主要取决于患者的整体健康状况。对于CHF患者[纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心力衰竭分级I~III级],阻力运动应使用机器辅助动态运动、小阻力或借助弹力带进行力量训练^[43]。整体健康状况良好的患者(NYHA I级)可进行全身抗阻运动,而受限制较大的患者(NYHA II~III级)应进行单侧的肌肉训练。此外,建议进行短阶段的训练,包括相对较少的重复次数和较短的训练时间(每次20~30 min)。在强度方面,建议范围为个人一次重复最大力量的40%~60%,自感劳累度从“轻松”(Borg表等级为11)到“有点困难”(Borg表等级为13)。但是由于这一人群的特殊性,更高强度的训练带来的安全问题仍然有待进一步探究。

抗阻运动与有氧运动相结合是一种有益的方法,可以抵消CHF患者常见的负性外周副作用。此外,也可以改善CHF患者的心功能及运动耐力,从而改善患者的生活质量^[39]。

3 小结

肌少症和CHF相互影响,会导致患者运动能力下降和心血管不良事件的发生,也会导致患者功能下降及不良预后。更全面地了解CHF患者肌少症的发病机制,有助于疾病的早发现早治疗,为探讨更多的治疗方法提供理论依据。目前对运动防治老年CHF患者肌少症的理解尚不深入,应积极探索出更适合这一人群的运动训练方案。

【参考文献】

[1] Abazid RM, Khalaf HH, Sakr HI, *et al.* Effects of Ramadan fasting on the symptoms of chronic heart failure[J]. Saudi Med J, 2018, 39(4): 395-400. DOI: 10.15537/smj.2018.4.22011.

[2] Malagoli A, Rossi L, Bursi F, *et al.* Left atrial function predicts cardiovascular events in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2019, 32(2): 248-256. DOI: 10.1016/j.echo.2018.08.012.

[3] 金雪娟,周京敏,葛均波. 心力衰竭流行病学的研究进

展[J]. 中国临床医学, 2013, 20(6): 852-855.

Jin XJ, Zhou JM, Ge JB. Progress in heart failure epidemiology[J]. Chin J Clin Med, 2013, 20(6): 852-855.

[4] 黄峻. 中国心力衰竭流行病学特点和防治策略[J/OL]. 中华心脏与心律电子杂志, 2015, 3(2): 2-3. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2015.2.002.

Huang J. Epidemiological characteristics and prevention strategies of heart failure in China[J/OL]. Chin J Heart Heart Rhythm (Electron Ed), 2015, 3(2): 2-3. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2015.2.002.

[5] Chen LK, Lee WJ, Peng LN, *et al.* Recent advances in sarcopenia research in Asia: 2016 update from the Asian Working Group for sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2016, 17(8): 767.e1-767.e7. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.05.016.

[6] Fülster S, Tacke M, Sandek A, *et al.* Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF)[J]. Eur Heart J, 2013, 34(7): 512-519. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs381.

[7] Liguori I, Curcio F, Russo G, *et al.* Risk of malnutrition evaluated by mini nutritional assessment and sarcopenia in noninstitutionalized elderly people[J]. Nutr Clin Pract, 2018, 33(6): 879-886. DOI: 10.1002/nep.10022.

[8] 林爱玲, 王晓秋, 李萍, 等. 地高辛中毒的观察与护理[J]. 中国实用医药, 2019, 14(11): 189-191. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.11.110.

Lin AL, Wang XQ, Li P, *et al.* Observation and nursing of digoxin poisoning[J]. Chin Pract Med, 2019, 14(11): 189-191. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.11.110.

[9] Drummond MJ, Dickinson JM, Fry CS, *et al.* Bed rest impairs skeletal muscle amino acid transporter expression, mTORC1 signaling, and protein synthesis in response to essential amino acids in older adults[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(9): E1113-E1122. DOI: 10.1152/ajpendo.00603.2011.

[10] Coker RH, Hays NP, Williams RH, *et al.* Bed rest worsens impairments in fat and glucose metabolism in older, overweight adults[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2014, 69(3): 363-370. DOI: 10.1093/gerona/ghl100.

[11] Dos Santos MR, Saitoh M, Ebner N, *et al.* Sarcopenia and endothelial function in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating comorbidities aggravating heart failure (SICA-HF)[J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18(3): 240-245. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.09.006.

[12] Eskandari V, Amirzargar AA, Mahmoudi MJ, *et al.* Gene expression and levels of IL-6 and TNF α in PBMCs correlate with severity and functional class in patients with chronic heart failure[J]. Ir J Med Sci, 2018, 187(2): 359-368. DOI: 10.1007/s11845-017-1680-2.

[13] Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, *et al.* Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009, 64(11): 1183-1189. DOI: 10.1093/gerona/ghp097.

[14] Hu Z, Ai N, Chen W, *et al.* Loss of growth hormone gene (gh1) in Zebrafish arrests folliculogenesis in females and delays spermatogenesis in males[J]. Endocrinology, 2019, 160(3): 568-586. DOI: 10.1210/en.2018-00878.

[15] Delafontaine P, Yoshida T. The renin-angiotensin system and the biology of skeletal muscle: mechanisms of muscle wasting in chronic disease states[J]. Trans Am Clin Climatol Assoc, 2016, 127: 245-258.

[16] 王一可, 阳洪波, 王林杰, 等. 下丘脑-垂体-靶腺激素与肌肉减少症相关性研究进展[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(12):

- 1767-1772. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2019.12.027.
- Wang YK, Yang HB, Wang LJ, *et al.* Research progress on the correlation between hypothalamic-pituitary-target gland axis hormone and sarcopenia[J]. *Basic Clin Med*, 2019, 39(12): 1767-1772. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2019.12.027.
- [17] Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, *et al.* Increased plasma myostatin in heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(7): 734-736. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr024.
- [18] Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, *et al.* Ghrelin[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(6): 437-460. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr024.
- [19] Saitoh M, Ishida J, Doehner W, *et al.* Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: review update 2016[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 238: 5-11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.155.
- [20] Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10): 2121-2129. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.04.023.
- [21] Gumucio JP, Mendias CL. Atrogin-1, MuRF-1, and sarcopenia[J]. *Endocrine*, 2013, 43(1): 12-21. DOI: 10.1007/s12020-012-9751-7.
- [22] 李文静, 廖海含, 张楠, 等. 自噬参与心脏衰老调控的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(3): 323-325. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.026.
- Li WJ, Liao HH, Zhang N, *et al.* Research progress of autophagy involved in cardiac senescence regulation[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis*, 2020, 22(3): 323-325. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.03.026.
- [23] De Meyer GRY, De Keulenaer GW, Martinet W. Role of autophagy in heart failure associated with aging[J]. *Heart Fail Rev*, 2010, 15(5): 423-430. DOI: 10.1007/s10741-010-9166-6.
- [24] Sanchez AMJ, Csibi A, Raibon A, *et al.* AMPK promotes skeletal muscle autophagy through activation of forkhead FoxO3a and interaction with Ulk1[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(2): 695-710. DOI: 10.1002/jcb.23399.
- [25] Marzetti E, Hwang JCY, Lees HA, *et al.* Mitochondrial death effectors: relevance to sarcopenia and disuse muscle atrophy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(3): 235-244. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.05.007.
- [26] 宫京梅, 程英. 血清总胆汁酸水平在冠心病患者的变化及回归分析[J]. *宁夏医学杂志*, 2016, 38(7): 595-597. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2016.07.0595.
- Gong JM, Cheng Y. The changes of total bile acid level in serum and logistic regression analysis in coronary heart disease (CHD) patients[J]. *Ningxia Med J*, 2016, 38(7): 595-597. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2016.07.0595.
- [27] Curcio F, Ferro G, Basile C, *et al.* Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach[J]. *Exp Gerontol*, 2016, 85: 1-8. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.007.
- [28] Liguori I, Russo G, Curcio F, *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757-772. DOI: 10.2147/cia.S158513.
- [29] Viña J, Borras C, Abdelaziz K M, *et al.* The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(8): 779-787. DOI: 10.1089/ars.2012.5111.
- [30] 崔怡宁, 孙颖. 老年慢性心力衰竭合并肌少症的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(6): 656-658. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.06.026.
- Cui YN, Sun Y. Research progress of chronic heart failure complicated with sarcopenia in the elderly[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis*, 2018, 20(6): 656-658. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2018.06.026.
- [31] Phu S, Boersma D, Duque G. Exercise and sarcopenia[J]. *J Clin Densitom*, 2015, 18(4): 488-492. DOI: 10.1016/j.jocd.2015.04.011.
- [32] Nascimento CM, Ingles M, Salvador-Pascual A, *et al.* Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132: 42-49. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.035.
- [33] Ji LL, Kang C. Role of PGC-1 α in sarcopenia: etiology and potential intervention — a mini-review[J]. *Gerontology*, 2015, 61(2): 139-148. DOI: 10.1159/000365947.
- [34] Lira VA, Benton CR, Yan Z, *et al.* PGC-1 α regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(2): E145-E161. DOI: 10.1152/ajpendo.00755.2009.
- [35] Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, *et al.* Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(5): 861-868. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00848-9.
- [36] Gielen S, Sandri M, Kozarek I, *et al.* Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study[J]. *Circulation*, 2012, 125(22): 2716-2727. DOI: 10.1161/circulationaha.111.047381.
- [37] Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, *et al.* Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health[J]. *Circ Res*, 2019, 124(5): 799-815. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312669.
- [38] 刘纪, 吴涛. 有氧训练对慢性心力衰竭患者血清 Endocan、Syndecan-4 以及炎症因子的影响[J]. *江西医药*, 2019, 54(11): 1388-1390. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.11.028.
- Liu Q, Wu T. Effects of aerobic training on serum Endocan, syndecan-4 and inflammatory factors in patients with chronic heart failure[J]. *Jiangxi Med J*, 2019, 54(11): 1388-1390. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.11.028.
- [39] 罗智敏, 李容, 赵华云, 等. 抗阻训练联合有氧训练对慢性心力衰竭患者心功能和运动耐力及生活质量的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(13): 1490-1494. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.13.011.
- Luo ZM, Li R, Zhao HY, *et al.* Effects of combined resistance-aerobic training on cardiac function, exercise endurance and quality of life in patients with chronic heart failure[J]. *Chin Gen Pract*, 2014, 17(13): 1490-1494. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.13.011.
- [40] Moore DR, Atherton PJ, Rennie MJ, *et al.* Resistance exercise enhances mTOR and MAPK signalling in human muscle over that seen at rest after bolus protein ingestion[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 201(3): 365-372. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02187.x.
- [41] Atherton PJ, Smith K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise[J]. *J Physiol*, 2012, 590(5): 1049-1057. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.225003.
- [42] Toth MJ, Miller MS, Vanburen P, *et al.* Resistance training alters skeletal muscle structure and function in human heart failure: effects at the tissue, cellular and molecular levels[J]. *J Physiol*, 2012, 590(5): 1243-1259. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.219659.
- [43] Piña I L, Apstein CS, Balady GJ, *et al.* Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention[J]. *Circulation*, 2003, 107(8): 1210-1225. DOI: 10.1161/01.cir.0000055013.92097.40.