

· 综 述 ·

运动相关心脏性猝死的研究进展

马成栋^{1,2}, 吴秋萍¹, 赵乾皓¹, 赵志强¹, 殷坤¹, 周南¹, 伍赛群^{1,2}, 成建定¹

1. 中山大学中山医学院法医学系, 广东 广州 510080; 2. 广东省公安厅刑事技术中心 法医病理学公安部重点实验室, 广东 广州 510000

摘 要: 体育锻炼可以降低心血管疾病的总体风险、延长寿命并提高生活质量,但同时也有研究表明,剧烈的体育运动与心脏性猝死呈一定的相关性。国内外对于运动相关心脏性猝死(sports-related sudden cardiac death, SrSCD)进行了多项回顾性或前瞻性研究。本文从SrSCD的概念、流行病学特征、常见病因、运动对心血管功能的影响、运动前筛查与评估等方面的相关研究进行综述,以期了解SrSCD的最新研究进展,为开展SrSCD的相关研究提供借鉴。

关键词: 法医病理学; 运动相关心脏性猝死; 运动; 综述

中图分类号: DF795.1 文献标志码: A doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2021.410407

文章编号: 1004-5619(2022)05-0618-07



Research Progress on Sport-Related Sudden Cardiac Death

MA Cheng-dong^{1,2}, WU Qiu-ping¹, ZHAO Qian-hao¹, ZHAO Zhi-qiang¹, YIN Kun¹, ZHOU Nan¹, WU Sai-qun^{1,2}, CHENG Jian-ding¹

1. Faculty of Forensic Medicine, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Key Laboratory of Forensic Pathology, Ministry of Public Security, Guangdong Forensic Science Institute, Guangzhou 510000, China

Abstract: Physical exercise can reduce the overall risk of cardiovascular disease, prolong lifespan and improve the quality of life, but some studies have shown that there is a certain correlation between vigorous physical exercise and sudden cardiac death. A number of retrospective or prospective studies on sports-related sudden cardiac death (SrSCD) have been conducted at home and abroad. This article reviews the related studies on the definition, epidemiological characteristics, common causes of SrSCD and effects of exercise on cardiovascular function, pre-exercise screening and evaluation of SrSCD, in order to understand the latest research progress on SrSCD and provide clues and references for SrSCD research.

Keywords: forensic pathology; sport-related sudden cardiac death; exercise; review

体育运动指以身体练习为基本手段、具有竞技性和(或)娱乐性的一类社会活动,是健康生活方式的重要组成部分。多项研究结果证实,规律的适度锻炼可以降低心血管疾病的总体风险^[1-5],还能提高生活质量和延长寿命^[6]。但同时应注意,不适当的运动强度和长时间的过量运动会增加心脏性猝死的风险^[3,7-9]。

猝死(sudden death, SD)是由于机体潜在的疾病或重要器官急性功能障碍导致的意外突然死亡,最根本

属性是自然性(即非暴力性),而剧烈的体力活动是猝死的诱因之一^[10-11]。运动相关心脏性猝死(sports-related sudden cardiac death, SrSCD)是指在运动过程中或停止运动后短时间内发生的、非创伤性的心源性突然死亡,大多数学者倾向于将猝死的时间限定在运动过程中和在停止运动后1 h内发生的突然死亡^[3,12-21]。

近年来,国际上对SrSCD的探索以回顾性研究为

基金项目: 法医病理学公安部重点实验室开放课题资助项目(GAFYBL201905);广州市科技计划资助项目(2019030015)

作者简介: 马成栋(1989—),男,硕士研究生,主要从事法医病理学研究;E-mail:846340140@qq.com

通信作者: 成建定,男,博士,教授,博士研究生导师,主要从事法医病理学研究;E-mail:chengjd@mail.sysu.edu.cn

引用格式: 马成栋,吴秋萍,赵乾皓,等. 运动相关心脏性猝死的研究进展[J]. 法医学杂志,2022,38(5):618-624,639.

To cite: MA C D, WU Q P, ZHAO Q H, et al. Research progress on sport-related sudden cardiac death[J]. Fayixue Zazhi, 2022,38(5):618-624,639.

主^[12-15],且主要集中于青壮年竞技运动员的SrSCD^[2,13],少数研究聚焦于休闲体育运动中发生的猝死^[4]。此外,尚有部分前瞻性研究将与运动相关的心搏骤停后经抢救复苏的病例纳入^[14],并提供了如何筛查高危猝死者 and 预防 SrSCD 等有价值的策略和信息^[3,14,16]。本文主要对此类猝死的文献进行综述,从 SrSCD 的概念、流行病学特征、主要死亡原因、运动对心血管的影响机制及筛查评估措施等方面进行梳理和分析,为开展国内 SrSCD 流行病学调查、建立风险评估机制等研究提供线索和借鉴。

1 SrSCD 的流行病学研究

1.1 SrSCD 的发生率

与猝死的发生率(我国每年约 40/10 万)^[10]相比,SrSCD 的发生率显著较低。一部分研究只统计了 SrSCD 的猝死者^[7-8,13,22],而另一些研究在此基础上也纳入了发生运动相关的心搏骤停后得以幸存的病

例^[3,23-24]。MARON 等^[23]报道,SrSCD 在美国人群中的发生率为 0.61/10 万。德国 1 项研究^[14]结果显示,SrSCD 在人群中的总体发生率为 0.44/10 万。MARIJON 等^[3]报道,SrSCD 在法国的总体发生率为 0.46/10 万。相关研究中 SrSCD 的发生率见表 1。

竞技运动员的 SrSCD 发生率明显高于非运动员。HOLST 等^[13]发现,丹麦竞技运动员的 SrSCD 发生率为 1.21/10 万,而非运动员仅为 0.13/10 万。GRÄNI 等^[17]发现,瑞士竞技运动员 SrSCD 发生率为 0.90/10 万,高于非运动员的 0.52/10 万。CORRADO 等^[16]在意大利威内托地区开展的研究结果显示,竞技运动员的 SrSCD 发生率为 2.3/10 万,非运动员为 0.9/10 万,竞技运动员与非运动员发生 SrSCD 的相对危险(relative risk,RR)达到 2.5。但由于非运动员的基数远大于竞技运动员,在发病的绝对数量上仍以非运动员更多^[2,25]。德国的 1 项研究^[14]结果显示,绝大多数 SrSCD 发生在非运动员人群(98%)。

表 1 SrSCD 的发生率
Tab. 1 The incidence of SrSCD

国家 (地区)	研究 类型	研究时段	纳入研究 病例数	运动员 人数	非运动 员人数	年龄分 布/岁	总体年均 发生率 /(人·10 万) ⁻¹	运动员年均 发生率 /(人·10 万) ⁻¹	非运动员年均 发生率 /(人·10 万) ⁻¹	参考 文献
意大利 (威内托)	前瞻	1979—2004 年	320	55	265	12~35	—	1.90	0.79	[16]
美国	回顾	1980—2006 年	1 866	1 049	—	8~39	—	0.61	—	[23]
挪威	回顾	1990—1997 年	23	—	23	17~34	0.90	—	—	[7]
丹麦	回顾	2000—2006 年	15	15	—	15~35	—	1.21	0.13	[13]
法国	前瞻	2005—2010 年	820 ¹⁾	50	770	10~75	0.46	0.98	0.22	[3]
瑞士	回顾	1999—2010 年	69	21	48	10~39	—	0.90	0.52	[17]

注:1)该项研究^[3]中包含了运动中发生心搏骤停后因抢救而幸存的患者;“—”表示该研究未涉及。

由于研究对象的特定性和研究方式的局限性,SrSCD 的真实发生率可能会被低估,原因之一是多数回顾性研究对于病例数据的选择和收集可能存在偏倚或遗漏。意大利威内托地区的研究^[16,26]显示,SrSCD 发生率为 2.3/10 万,高于其他回顾性研究^[3,14,23]报道的发生率,可能与该项研究为大规模的前瞻性研究有关。MARON 等^[23]发现,SrSCD 的发生率在 1980—2006 年不断增加,但并不能直接说明 SrSCD 真实发生率增加,而可能是由于病例检索和收集水平提升、媒体关注度和公众认知度提升所导致。

1.2 发生 SrSCD 的性别分布

在 SrSCD 中,男性占绝大多数。MARON 等^[23]在对美国 1980—2006 年开展的 1 项关于 SrSCD 的调查

显示,男性占 89%。FINOCCHIARO 等^[27]关于 SrSCD 的报道中男性占 92%。而在 DE NORONHA 等^[2]的研究中,男性 SrSCD 占比达到了 96%,这可能与女性在体育运动中的参与率普遍较低有关。GRÄNI 等^[17]在瑞士开展的涉及 69 个病例的 SrSCD 研究中,男性达 63 例(91.3%)。德国的 1 项前瞻性研究^[14]中,发生心搏骤停的男女比例超过 20:1。意大利一项涉及 75 例 SrSCD 猝死者研究^[28]中,男性达 73 例(97.5%)。吴卫兵等^[29]分析了 2007—2016 年 110 例我国大学生运动猝死案例,男性 93 例(84.55%)远超女性。盛祥梅等^[30]研究表明,马拉松猝死高发人群主要以男性非职业选手为主,猝死原因与男性自身生理特点、潜在的心脏疾病和马拉松比赛经验等因素有关。出现上述

现象的可能原因包括:(1)男性与女性的生理结构不同,男性本身就是猝死的风险因素,而女性更不耐受疲劳、更少参与易诱发猝死的长时间剧烈运动^[30];(2)男性的体育参与率高于女性^[21,29];(3)男性更喜欢参与强度更大、对抗性更强、运动负荷更大、持续时间更长的运动^[21,26]。

1.3 与SrSCD相关的体育项目

SrSCD在普及程度高、运动强度大的体育项目中更易发生。在欧洲国家的多项研究中,足球和跑步是SrSCD高发的体育项目,可能与足球和跑步在欧洲国家的高参与率有关^[2]。TURK等^[31]在德国汉堡开展的1项回顾性研究结果显示,发生SrSCD的前3位高风险体育项目依次是足球、跑步、网球,并认为,参与者年龄较大、运动程度较剧烈、运动时间较长是导致此现象的主要原因。HOLST等^[13]对丹麦运动员进行了SrSCD相关调查,超过60%的死亡病例是在参加足球和跑步项目时发生的,这与该2项运动在丹麦的受欢迎程度成正比。英国FINOCCHIARO等^[27]的研究结果显示,跑步(25%)和足球(25%)项目中发生的SrSCD远高于其他体育项目。而在意大利^[16],运动员发生SrSCD的最常见体育项目为足球(45%)。SOLLAZZO等^[32]的研究发现,足球(33.7%)也是SrSCD最常见的高危项目。在美国^[23]则有所差异,发生SrSCD最常见的体育项目为篮球(33%)和足球(25%),这可能由于篮球在美国更受欢迎、参与程度更高。国内1项研究^[29]显示,跑步(36.36%)、篮球(26.36%)、足球(10.91%)为大学生运动猝死的常见体育项目。综上,SrSCD高发的运动项目可能具有以下特点:(1)在该地区广受欢迎、普及性强;(2)参与该项目的人群(包括竞技运动员和非运动员)具有相当规模;(3)运动强度较大,具有一定对抗性、竞技性或耐力性。

2 SrSCD的常见病因

2.1 心脏结构异常是SrSCD最主要的病因

SrSCD的病因为心脏性疾病^[2,23,33-34],常见的有肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)、致心律失常性右室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAD)、冠状动脉先天异常(coronary artery anomalies, CAA)、心脏离子通道病等。THIENE等^[28]对75例SrSCD猝死病例进行详细尸体解剖后发现,90%都存在心脏结构性异常,包括致心律失常性心肌病(27%)、CAD(24%)、CAA(16%)、HCM(5%)和心肌炎(4%)。MARON等^[23]在美国开展的1项长达26年、关

于竞技运动员的SrSCD研究结果显示,有36%的病因为HCM,CAA为15%,ARVC不足5%。意大利开展的1项包括了竞技运动员和非运动员人群SrSCD的前瞻性研究^[16]中,CAD(23%)是非运动员人群的首位病因,ARVC(24%)为运动员的主要病因,但HCM仅占约9%,除人群的遗传差异外,可能因为意大利开展的运动前筛查取消了部分具有潜在心肌疾病运动员的参赛资格有关。丹麦的1项回顾性研究^[13]发现,ARVC在总体人群的SrSCD病因中占27%。FINOCCHIARO等^[27]发现,具有ARVC的运动员在运动期间发生死亡的概率是患有其他心脏疾病运动员的6倍,这提示部分欧洲国家人群和美国相比可能具有一定的遗传学差异。在德国,CAD(29.8%)是造成SrSCD的主要病因^[14],瑞士的研究^[17]也有类似结论,CAD占SrSCD病因的29%。同时,SrSCD的常见病因呈现一定的年龄倾向性^[27]。CAD是35岁以上运动员发生SrSCD的主要病因^[3,14,33],但CAD在35岁以下的年轻运动员SrSCD的病因中占比较低^[31]。各项研究结论差异的可能原因包括:(1)研究方法差异,回顾性研究与前瞻性研究的侧重点不同;(2)检验方法和诊断标准存在差异;(3)不同国家和地区人群之间存在遗传差异等。

2.2 与解剖相关的因素限制了SrSCD病因的判定

由于各国对于猝死的尸体检验和解剖的法律政策不同,相当一部分的SrSCD病例并没有进行系统解剖,如潘怡雯等^[35]研究发现,国内大学生校内非创伤性死亡的103个案例中尸体检验比例为11.7%,仅通过尸表检查、临床检验、先兆症状和病史等对死因进行推定可能会导致死因分析出现偏差。此外,尸体检验的质量有所差异^[14],如ANGELINI等^[36]认为,传统的尸体解剖方法和标准可能会高估SrSCD心肌病的诊断,因为血液在死亡后的几个小时被心肌吸收,造成左心室外观肥大的假象,影响了心肌病的准确诊断。而即使是经过全面尸体检验,仍然有相当一部分无法得出明确死因。英国1项关于SrSCD的病因学研究^[27]结果显示,有42%病例的死因为心律失常猝死综合征(sudden arrhythmic death syndrome, SADS),这是一种心脏无明显结构异常的排除性诊断;DENORONHA等^[2]经过详细的大体和组织病理学检查,仍然有23%的SrSCD病例的心脏形态正常,这部分病例往往成为法医学及临床医学关注的重点。

3 运动对心血管功能的影响

3.1 运动短期内对心脏生理功能的影响

短期内,高强度的运动使人体对心脏的生理需求不断增加。在运动的初期,迷走神经兴奋性降低导致

心率增加;随后交感神经系统被激活,在神经末梢释放儿茶酚胺,并进一步促进肾上腺素和去甲肾上腺素释放到体循环中。这些激素持续提高心率和心脏收缩力,从而增加心脏的每搏输出量和心输出量^[9]。目前的研究结果^[12,16]表明,运动本身并不直接导致总体死亡率增加,但运动对心脏生理活动和代谢所产生的压力是致死性室性心律失常的重要触发因素。超负荷的体力活动、运动脱水、碳水化合物储备耗尽等运动产生的生理性因素,都可能导致交感肾上腺素能活动增加,触发心律失常、血压升高等有害的心血管反应^[20,37]。也有研究^[27,38-39]报道,在耐力性运动之后,心肌细胞损伤的生物标志物血清浓度会升高,房性和室性心律失常负担、心肌纤维化的风险均有可能增加。

3.2 长期高强度运动对心脏生理功能的影响

长时间维持心脏高负荷会导致心脏功能下降,甚至可能会导致一过性心功能损害,这种现象被称为运动性心脏疲劳(exercise-induced cardiac fatigue, EICF)^[38]。EICF的特点是运动后左心室收缩和(或)舒张功能急剧下降,表现为左心室收缩和充盈特性的下降^[38,40]。随着运动时间的延长,右心室功能下降幅度也不断增大^[41],长期运动对右心室功能的影响甚至大于对左心室的影响^[42],这可能是由于运动造成肺动脉压增强幅度高于对主动脉收缩压的增强效应^[43]。有研究^[1,44]结果显示,持续的剧烈运动可能会导致心脏中有害性的电生理结构重构。高强度或长时间运动,可能会导致氧化应激和随后的心肌细胞损伤^[1,45]。

3.3 运动引起心脏适应性变化可能的分子机制和基因调控机制

目前的研究结果^[46]表明,运动主要通过影响心脏线粒体转录调控回路和骨骼肌基因表达,进而引起心脏发生适应性的改变,其中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)发挥了重要作用。早期的研究^[47]发现,PGC-1 α 是棕色脂肪细胞线粒体生物反应中的诱导因子之一,而近年来研究^[48]结果表明,在运动因素影响下,发生PGC-1 α 表达改变的小鼠模型出现了心脏线粒体DNA功能等方面的缺陷。PGC-1 α 还通过与雌激素相关受体(estrogen-related receptor, ERR)的作用促进线粒体生物反应^[49],而ERR直接影响着包括三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)、电子传递链和氧化磷酸化等与线粒体能量代谢相关的基因表达。此外,还有CCAATenhancer结合蛋白 β (C/EBP β)和CITED4^[50],核红细胞2 p45相关因子2(nuclear erythroid 2 p45-related factor 2, Nrf2)^[51],非编码RNA

如miR-29^[52]、miR-222^[53]等,均从基因调控层面参与心脏在运动影响下的适应性变化。

4 SrSCD风险的筛查与评估

4.1 SrSCD健康问卷筛查的局限性

SrSCD虽然发生率较低,但对于猝死者家庭和社会舆论依然具有相当大的影响。多项课题针对具有猝死风险的高危人群是否应该开展运动前的筛查和评估进行了研究。DE NORONHA等^[2]对于SrSCD的病因学进行了回顾性研究,发现运动性猝死多数是由于无症状的心肌病或原发传导异常所致,超过80%的病例没有既往症状和家族史,所以通过健康问卷的形式进行筛查难以确定潜在的心脏疾病。英国的1项研究^[27]结果显示,运动员SrSCD中超过80%的死亡是在没有先兆症状的情况下突然发生的,这表明仅根据病史和体格检查进行心脏疾病筛查和猝死风险评估存在较大局限性。

4.2 心电图在SrSCD筛查中的重要作用

心电图(electrocardiogram, ECG)作为运动员筛查的有效手段,发现潜在心血管疾病的敏感性优于病史和体格检查^[22]。自1982年意大利引入系统体育前筛查以来,意大利威内托地区^[8]竞技运动员SrSCD的年发生率下降了89%(从1979—1980年的3.6/10万人年下降到2003—2004年的0.4/10万人年),而未筛查的非运动人群SrSCD的发生率没有显著变化。意大利使用12导联ECG作为主要筛查工具,结合病史、体格检查、运动测试、电生理检查、心血管造影等手段,通过识别患有潜在心肌病和离子通道病的运动员,有效地减少了SrSCD的发生率^[8,16]。瑞士^[17]要求对竞技运动员进行强制性运动参与前筛查(pre-participation screening, PPS),ECG检查是其中的重要组成部分。德国运动医学和预防协会建议将静息心电图作为休闲运动参与者的强制性检查^[14]。美国提出了相关建议和准则,主要涉及竞技运动员具备参赛资格和取消资格的标准,以确保具有潜在心血管疾病的竞技运动员的健康安全^[54]。在美国,ECG是竞技运动员的常规检查,但是假阳性问题可能会造成过度的比赛限制,需要应用适合运动员的ECG解释标准进行评估^[33]。DREZNER^[55]在其研究中提出18个重点诊断筛查要点,降低了假阳性率,使得筛查的敏感性和特异性均更加合理。马云等^[56]针对2000—2008年奥运会备战周期中的1806名中国国家队优秀运动员建立了国内竞技体育运动员运动性猝死的三级预防体系,有效地预防了高危运动员参赛,并在大型运动会上防止了运动猝死的发生。其中一级预防是预防猝死最重要的

环节,ECG、超声心动图异常为首要危险因素,形体测量、心肌酶学检查异常和家族心脏病史阳性为参考危险因素。

4.3 其他筛查方法和策略

欧洲心血管影像学会的1项专家共识^[57]认为,当超声心动图不能给出明确的诊断时,冠状动脉断层扫描(coronary cardiac tomography,CCT)和心脏核磁共振(cardiac magnetic resonance,CMR)可以对CAD、HCM等疾病进行进一步评估和诊断,但由于辐射等问题,暂时只应用于部分ECG检查阴性的病例中。ANGELINI等^[58]提出1种基于MRI的筛查方法,并认为加入MRI检查可以辅助性提高心电图和(或)超声心动图的诊断精度,有效防止运动员出现运动相关性高危心血管事件。CMR增强了对左心室的定量评估,可以更加精确地描述不同性别、年龄、BMI和种族人群的异常和高危范围,同时CMR图像采集也更为方便和迅速(约10~15 min)。

近年来,部分回顾性研究对SrSCD的流行病学特征、性别分布、高发的体育项目、常见的病因等方面进行了深入调查,部分前瞻性研究还对具有SrSCD风险的运动员的筛查与预防进行了探索。本文通过文献综述,希望从以下几方面为国内SrSCD的进一步研究提供一些线索:(1)加大我国SrSCD的流行病学调查力度;(2)提高可疑SrSCD猝死者的尸体解剖率;(3)应用基于基因组学检测技术的分子解剖等技术探寻SrSCD的常见病因、病理机制与分子机制;(4)建立有效的运动前筛查评估方法和机制,分对象进行差异化医学筛查、常规体格检查与赛前医学筛查共同识别风险人群,以降低SrSCD的发生。

参考文献:

- [1] WU N N, TIAN H L, CHEN P J, et al. Physical exercise and selective autophagy: Benefit and risk on cardiovascular health[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1436. doi:10.3390/cells8111436.
- [2] DE NORONHA S V, SHARMA S, PAPADAKIS M, et al. Aetiology of sudden cardiac death in athletes in the United Kingdom: A pathological study[J]. *Heart Br Cardiac Soc*, 2009, 95(17):1409-1414. doi:10.1136/hrt.2009.168369.
- [3] MARIJON E, TAFFLET M, CELERMAJER D S, et al. Sports-related sudden death in the general population[J]. *Circulation*, 2011, 124(6): 672-681. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.008979.
- [4] BAUMAN A E. Updating the evidence that physical activity is good for health: An epidemiological review 2000—2003[J]. *J Sci Med Sport*, 2004, 7(1): 6-19. doi:10.1016/S1440-2440(04)80273-1.
- [5] BERNARDO B C, OOI J Y Y, WEEKS K L, et al. Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: Current knowledge and emerging concepts[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1):419-475. doi:10.1152/physrev.00043.2016.
- [6] AREM H, MOORE S C, PATEL A, et al. Leisure time physical activity and mortality: A detailed pooled analysis of the dose-response relationship[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(6): 959-967. doi:10.1001/jamainternmed.2015.0533.
- [7] SOLBERG E E, GJERTSEN F, HAUGSTAD E, et al. Sudden death in sports among young adults in Norway[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17(3):337-341. doi:10.1097/HJR.0b013e328332f8f7.
- [8] STOCKMAN J. Trends in sudden cardiovascular death in young competitive athletes after implementation of a preparticipation screening program[J]. *Yearb Pediatr*, 2008, 2008: 220-222. doi:10.1016/S0084-3954%2808%2970398-1.
- [9] EIJSVOGELS T M H, FERNANDEZ A B, THOMPSON P D. Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 99-125. doi:10.1152/physrev.00029.2014.
- [10] 丛斌. 法医病理学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社, 2016:375.
CONG B. Forensic pathology[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016:375.
- [11] 成建定,刘超. 猝死法医病理学[M]. 广州:中山大学出版社, 2015:2.
CHENG J D, LIU C. Forensic pathology of sudden death[M]. Guangzhou: Sun Yat-sen University Press, 2015:2.
- [12] MORENTIN B, SUÁREZ-MIER M P, MONZÓ A, et al. Sports-related sudden cardiac death due to myocardial diseases on a population from 1-35 years: A multicentre forensic study in Spain[J]. *Forensic Sci Res*, 2019, 4(3): 257-266. doi:10.1080/20961790.2019.1633729.
- [13] HOLST A G, WINKEL B G, THEILADE J, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark—Implications for preparticipation screening[J]. *Heart Rhythm*, 2010, 7(10): 1365-1371. doi:10.1016/j.hrthm.2010.05.021.
- [14] BOHM P, SCHARHAG J, EGGER F, et al. Sports-related sudden cardiac arrest in Germany[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(1): 105-112. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.021.
- [15] ALLOUCHE M, BOUDRIGA N, AHMED H B, et al. Sudden death during sport activity in Tunisia: Autopsy study in 32 cases[J]. *Ann Cardiol An-*

- geiolo (Paris), 2013, 62(2): 82-88. doi: 10.1016/j.ancard.2012.08.030.
- [16] CORRADO D, BASSO C, RIZZOLI G, et al. Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(11): 1959-1963. doi: 10.1016/j.jacc.2003.03.002.
- [17] GRÄNI C, CHAPPEX N, FRACASSO T, et al. Sports-related sudden cardiac death in Switzerland classified by static and dynamic components of exercise[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 23(11): 1228-1236. doi: 10.1177/2047487316632967.
- [18] CHAPPEX N, SCHLAEPFER J, FELLMANN F, et al. Sudden cardiac death among general population and sport related population in forensic experience[J]. *J Forensic Leg Med*, 2015, 35: 62-68. doi: 10.1016/j.jflm.2015.07.004.
- [19] TORELL M F, STRÖMSÖE A, ZAGERHOLM E, et al. Higher survival rates in exercise-related out-of-hospital cardiac arrests, compared to non-exercise-related – a study from the Swedish Register of Cardiopulmonary Resuscitation[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(15): 1673-1679. doi: 10.1177/2047487317729251.
- [20] NIEBAUER J, BURTSCHER M. Sudden cardiac death risk in downhill skiers and mountain hikers and specific prevention strategies[J]. *Int J Environ Res Public Heal*, 2021, 18(4): 1621. doi: 10.3390/ijerph18041621.
- [21] MARIJON E, UY-EVANADO A, REINIER K, et al. Sudden cardiac arrest during sports activity in middle age[J]. *Circulation*, 2015, 131(16): 1384-1391. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011988.
- [22] HARMON K G, ZIGMAN M, DREZNER J A. The effectiveness of screening history, physical exam, and ECG to detect potentially lethal cardiac disorders in athletes: A systematic review/meta-analysis[J]. *J Electrocardiol*, 2015, 48(3): 329-338. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.02.001.
- [23] MARON B J, DOERER J J, HAAS T S, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006[J]. *Circulation*, 2009, 119(8): 1085-1092. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617.
- [24] HARMON K G, ASIF I M, MALESZEWSKI J J, et al. Incidence and etiology of sudden cardiac arrest and death in high school athletes in the United States[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(11): 1493-1502. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.021.
- [25] SWEETING J, SEMSARIAN C. Sudden cardiac death in athletes[J]. *Heart Lung Circ*, 2018, 27(9): 1072-1077. doi: 10.1016/j.hlc.2018.03.026.
- [26] CORRADO D, PELLICCIA A, BJØRNSTAD H H, et al. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: Proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(5): 516-524. doi: 10.1093/eurheartj/ehi108.
- [27] FINOCCHIARO G, PAPADAKIS M, ROBERTUS J L, et al. Etiology of sudden death in sports: Insights from a united kingdom regional registry[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(18): 2108-2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062.
- [28] THIENE G, RIZZO S, SCHIAVON M, et al. Structurally normal hearts are uncommonly associated with sudden deaths in athletes and young people[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23): 3031-3032. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.497.
- [29] 吴卫兵, 苏剑清, 王继红, 等. 我国大学生运动猝死特征规律及现场急救现状研究——基于近十年大学运动猝死案例调查[J]. *成都体育学院学报*, 2019, 45(3): 100-104. doi: 10.15942/j.jcsu.2019.03.016.
- WU W B, SU J Q, WANG J H, et al. Characteristics and first-aid analysis of exercise-related sudden death among college students in China—Survey of exercise-related sudden death cases based on the last ten years[J]. *Chengdu Tiyu Xueyuan Xuebao*, 2019, 45(3): 100-104.
- [30] 盛祥梅, 王世强, 肖刚, 等. 马拉松运动的心脏风险、猝死及防范策略[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(6): 1065-1068.
- SHENG X M, WANG S Q, XIAO G, et al. Cardiac risk, sudden death and prevention strategy of marathon[J]. *Xiandai Yufang Yixue*, 2021, 48(6): 1065-1068.
- [31] TURK E E, RIEDEL A, PÜESCHEL K. Natural and traumatic sports-related fatalities: A 10-year retrospective study[J]. *Br J Sports Med*, 2008, 42(7): 604-608. doi: 10.1136/bjsm.2007.038505.
- [32] SOLLAZZO F, PALMIERI V, GERVAZI S F, et al. Sudden cardiac death in athletes in Italy during 2019: Internet-based epidemiological research[J]. *Medicina*, 2021, 57(1): 61. doi: 10.3390/medicina57010061.
- [33] PETERSON D F, SIEBERT D M, KUCERA K L, et al. Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in US Competitive Athletes: A 2-Year Prospective Surveillance Study[J]. *Clin J Sport Med*, 2020, 30(4): 305-314. doi: 10.1097/jsm.0000000000000598.
- [34] HARMON K G, ASIF I M, MALESZEWSKI J J,

- et al. Incidence, cause, and comparative frequency of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes[J]. *Circulation*, 2015, 132(1): 10-19. doi:10.1161/circulationaha.115.015431.
- [35] 潘怡雯,刘成,刘兰娟,等. 我国高校大学生校内非创伤性运动意外死亡事件诱因识别研究[J].首都体育学院学报, 2019, 31(3): 281-288. doi: 10.14036/j.cnki.cn11-4513.2019.03.017.
PAN Y W, LIU C, LIU L J, et al. Research on inducement identification of non-traumatic sports accidental death of college students in China[J]. *Shoudu Tiyu Xueyuan Xuebao*, 2019, 31(3): 281-288.
- [36] ANGELINI P, MUTHUPILLAI R, CHEONG B, et al. We have plenty of reasons to propose new, updated policies for preventing sudden cardiac death in young athletes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(8): e014368. doi:10.1161/JAHA.119.014368.
- [37] KESSLER K M. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 854-855. doi: 10.1056/nejm200103153441114.
- [38] DAWSON E, GEORGE K, SHAVE R, et al. Does the human heart fatigue subsequent to prolonged exercise? [J]. *Sports Med Auckl N Z*, 2003, 33(5): 365-380. doi:10.2165/00007256-200333050-00003.
- [39] O' HANLON R, GRASSO A, ROUGHTON M, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(11): 867-874. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.010.
- [40] MIDDLETON N, SHAVE R, GEORGE K, et al. Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2006, 38(4): 681-687. doi: 10.1249/01.mss.0000210203.10200.12.
- [41] LA GERCHE A, BURNS A T, MOONEY D J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes[J]. *Eur Heart J*, 2011, 33(8): 998-1006. doi:10.1093/eurheartj/ehr397.
- [42] MCCRORY P. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon[J]. *Yearb Sports Med*, 2008, 2008: 183-184. doi: 10.1016/S0162-0908%2808%2979259-6.
- [43] LA GERCHE A, HEIDBÜCHEL H, BURNS A T, et al. Disproportionate exercise load and remodeling of the athlete's right ventricle[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43(6): 974-981. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820607a3.
- [44] SHARMA S, MERGHANI A, MONT L. Exercise and the heart: The good, the bad, and the ugly[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(23): 1445-1453. doi: 10.1093/eurheartj/ehv090.
- [45] POWERS S K, JACKSON M J. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(4): 1243-1276. doi:10.1152/physrev.00031.2007.
- [46] VEGA R B, KONHILAS J P, KELLY D P, et al. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1012-1026. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.025.
- [47] PUIGSERVER P, WU Z D, PARK C W, et al. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*, 1998, 92(6): 829-839. doi:10.1016/S0092-8674(00)81410-5.
- [48] RIEHLE C, WENDE A R, ZHU Y, et al. Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(18): 3450-3460. doi:10.1128/MCB.00426-14.
- [49] SCARPULLA R C, VEGA R B, KELLY D P. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(9): 459-466. doi: 10.1016/j.tem.2012.06.006.
- [50] BOSTRÖM P, MANN N, WU J, et al. C/EBP β controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling[J]. *Cell*, 2010, 143(7): 1072-1083. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.036.
- [51] MUTHUSAMY V R, KANNAN S, SADHAASIVAM K, et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(2): 366-376. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.440.
- [52] SOCI U P R, FERNANDES T, HASHIMOTO N Y, et al. microRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats[J]. *Physiol Genom*, 2011, 43(11): 665-673. doi:10.1152/physiolgenomics.00145.2010.
- [53] LIU X J, XIAO J J, ZHU H, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(4): 584-595. doi: 10.1016/j.cmet.2015.02.014.
- [54] MARON B J, ZIPES D P, KOVACS R J, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Preamble, principles, and general considerations: A scientific statement from the American heart association and American college of cardiology[J]. *Circulation*, 2015, 132(22): e256-e261. doi: 10.1161/CIR.0000000000000236.