

·综述·

运动在心血管内皮功能障碍中的研究进展*

林爱翠¹ 李雪萍¹

血管内皮除具有屏障作用外,还具有重要的内分泌功能,参与血管损伤的修复和免疫反应,维持血管收缩与舒张平衡、参与炎症反应过程等^[1]。血管内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化中早于形态学改变和临床症状的早期症状^[2],并且已被确定为心血管事件的独立预测因子^[3]。针对心血管系统血管内皮功能障碍的治疗有多种途径,其中运动锻炼对血管内皮功能的影响日益受到人们的重视,本文就运动对心血管内皮系统功能影响的动物和人体实验结果进行综述。

1 运动对动物血管内皮功能的影响

规律性的运动可以减缓动脉粥样硬化的进程。Matsuno 等^[4]对高胆固醇饮食的小鼠进行研究发现,每周运动5次,每次在坡度为5°、转动速度为15m/min的运动平板上运动1h(每运动15min休息2min),16周后高胆固醇饮食小鼠的主动脉管壁厚度显著低于每周只运动1次和不运动的小鼠。Fukao等^[5]给予8周大的雄性载脂蛋白缺陷的小鼠高脂饮食并使运动组小鼠进行自愿式跑转轮训练,平均运动距离为15145±3619m/24h,10周后检测主动脉窦和胸腹动脉的粥样硬化病变情况,结果显示运动组的粥样硬化斑块面积显著低于不锻炼的高脂饮食小鼠,且运动组每天的运动距离与粥样硬化斑块面积呈显著负相关。除了减缓动脉粥样硬化斑块的形成进程外,运动还可以增强斑块的稳定性。Pellegrin等^[6]研究显示,载脂蛋白缺陷的小鼠每天游泳50min,每周运动5次,6个月后小鼠血管动脉粥样硬化斑块稳定性增强,提示运动训练对于防止因斑块不稳定造成的心血管问题有重要意义。其他动物模型中,高脂高胆固醇饮食的猪进行中等强度的耐力训练可以在冠心病形成早期扭转因饮食导致的血管内皮功能障碍^[7];以70%最大运动能力每天运动1h的高胆固醇饮食新西兰兔的血管黏附因子和诱导型一氧化氮合酶表达显著低于不运动的高胆固醇饮食兔^[8]。

2 运动对正常人血管内皮功能的影响

Hopkins等^[9]采用改良心脏病风险评估量表评估了129名10岁左右健康儿童的内皮依赖性血管舒张功能(flow-me-

diated dilation, FMD)与身体活动情况的关系发现,8km/h的高强度运动与好的FMD显著相关。Devan等^[10]比较了有耐力运动习惯和没有锻炼习惯的年轻人(24±2岁&25±1岁)与中年人(48±2岁&50±2岁)的FMD发现,虽然年轻人之间没有什么差别,但有锻炼习惯的中年人比没有锻炼习惯的中年人FMD恢复快,且差异显著,提示运动可以预防年龄引起的血管内皮功能问题。老年人进行规律性体育锻炼是一种重要的非药物干预的保护血管内皮的方法^[11]。Daniel等比较了由30%心率储备的运动强度(前6周)逐渐增加到60%心率储备的运动强度(第12周)并维持到第24周的综合有氧训练前后中老年人(58.8±1.1岁)的血管壁厚度认为,运动可使人体上肢和下肢的血管管壁厚度都降低^[12],壁腔比明显降低,提示运动对血管壁有正面作用。生活方式紧张的人以中等强度每周运动3h,连续运动12周后可显著改善FMD、C反应蛋白、IL-6^[13]。

3 运动对心脏疾病患者血管内皮功能的影响

心脏移植后的患者每周运动3次,每次以60%最大心率运动40min可以使FMD、NOS、L-NMMA达到与正常人无显著差异的水平,且显著好于不进行体育锻炼的心脏移植者^[14]。冠心病患者和有心血管疾病风险者进行每周3次,每次30—60min,共12周的有氧跑步运动后,不仅内皮祖细胞增多,且内皮祖细胞的增多与FMD改善、NO合酶增多呈显著正相关,提示规律性的运动训练对心脏病患者和有心血管疾病风险者的血管内皮有正面作用^[15]。Walsh等^[16]将冠心病患者分为2组,实验组进行8周的下肢有氧和耐力训练,结果研究发现与对照组相比,虽然实验组患者的三硝酸甘油酯没有变化,但FMD有明显提高,从而认为运动训练可以作为心脏病患者改善血管内皮功能的方法。运动训练对冠心病患者血管内皮的作用可能会在很短的时间内就体现出来。稳定性冠心病患者每天进行3次,每次10min的功率划船仪和功率自行车训练,仅需4周患者的左乳内动脉内皮型eNOS和eNOS的Ser1177磷酸化水平就显著增高,提示血管内皮功能改善^[17]。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.12.024

*基金项目:国家自然科学基金课题(81101456)

1 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)康复医学科,江苏南京,210006

作者简介:林爱翠,女,讲师,博士; 收稿日期:2012-03-26

4 运动对肥胖者和糖尿病患者血管内皮功能的影响

肥胖儿童(14.7 ± 2.2 岁)经过6个月每周3次,每次60—90min的综合有氧运动锻炼可显著改善FMD和颈动脉内膜中层厚度,其他指标如心脏病风险、人体质量指数、腰臀比、体脂百分比、C反应蛋白等的改善也都有显著差异^[18]。另一项对肥胖儿童(8.9 ± 0.4 岁)的研究指出,由于研究方法不能确定脂肪是否被瘦体重代替,为期8周的每周3次,每次1h的全身性有氧训练虽然不能使这些肥胖儿童的体重、BMI和腰围下降,但其FMD却有显著改善,提示肥胖儿童的血管内皮损伤可以通过运动来改善^[19]。

糖尿病前期的患者服用罗格列酮6个月和进行有氧训练6个月都可以改善其胰岛素抵抗情况,并且有氧训练还可显著提高患者的FMD,而服用罗格列酮组和对照组患者的FMD则没有显著变化^[20]。以中到大强度每天运动1h的I型糖尿病青少年和儿童的FMD功能与正常不运动的同龄人一样,但没有同龄的运动组的人高^[21]。II型糖尿病患者进行3个月每天1h的有氧和抗阻训练可使FMD从 $7.3\% \pm 4.7\%$ 上升到 $10.9\% \pm 6.2\%$,并且这一效应可以在长达24个月的时间内持续降低心血管事件的发生率^[22]。但另外一组研究者对II型糖尿病易感者和正常人进行为期10周,每周3次,每次45min的70% VO_{2max}的耐力训练后没有发现其内皮功能的显著变化,他们认为运动对内皮功能正常的人无明显改善作用,并指出运动改善内皮功能的作用在初期是NO生成量的变化,到了后期才是FMD的变化^[23]。这一观点与Sixt等^[24]的研究结果一致,他们采用前4周住院治疗(每周5d,每天6次15min踏车训练),后5个月院外步行训练的方法治疗II型糖尿病患者,结果发现,患者的血管内皮功能在前4周并没有发生变化,但经过6个月训练后,血管内皮功能显著提高,其他指标如C反应蛋白等也有改善。

5 运动改善血管内皮功能的机制

运动改善血管内皮功能的确切机制目前尚无定论^[25],但与NO关系密切。NO是血管内皮细胞舒张因子,其生成量和活性增加有可能使受损的循环内皮细胞再生能力得到恢复^[26]。其机制可能与NO促进了NO-eGMP通路^[27]有关,但Akt介导的eNOS通路并不是粥样硬化斑块稳定、内皮功能改善途径^[28]。有人认为运动是通过使血管平滑肌细胞产生抗氧化酶SOD,从而阻止自由基的活动,并减缓NO的降解来改善血管内皮功能^[29]。也有人认为训练后血浆中硝酸盐类的增加与改善血管内皮功能有关^[30]或与H₂O₂含量变化^[31]、抑制NADPH氧化酶表达增加^[32]有关。

6 尚未明确的问题

虽然大量动物和人体实验表明运动可以改善血管内皮

功能,但对最佳运动类型、强度、时间、能耗等的选择尚不能完全确定。有研究报道有氧耐力训练可以作为心脏病患者改善血管内皮功能的方法^[14],但也有研究认为抗阻训练和有氧训练都可以提高患者的血管内皮功能^[33]。在运动强度方面研究发现,中等强度的运动即可改善血管内皮功能^[34—35]。但Tyldum等^[36]对高脂饮食后进行中等强度和大强度运动16—18h后的人进行监测发现,中等强度和大强度运动都可以促进血管FMD,但大强度运动显著好于中等强度运动。而Ghisi等^[37]综合多人对血管内皮的研究后指出,体育锻炼虽然非常重要,但是究竟多大强度的运动才能有效地改善血管内皮功能还没有定论。Pinho等^[38]也指出,目前所有的关于多大的运动强度才能起到保护血管内皮功能的作用的数据存在争论。运动时间方面,有研究发现4周的运动即可改善血管内皮功能^[17],而有的研究则认为需要更长的时间^[24]。LuK等人^[39]对116例冠心病患者的研究发现,在排除性别、年龄、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟和他汀类药物的影响后,平均每周有氧运动能耗达到1644MET的冠心病患者比低于该能耗的冠心病患者的FMD水平显著提高。而Green等^[40]在比较了未做治疗的高胆固醇血症、做治疗的高胆固醇血症、冠心病和II型糖尿病患者每周进行3次有氧训练8周后的生理指标指出,运动训练虽然可以显著提高患者的Ach和FMD,但它们与运动之间的剂量关系还不能确定。因此,运动量的高低也是需要确定的因素。另外在运动改善血管内皮功能的确切作用机制方面也存在很多争议。

参考文献

- [1] 钟海兰,卢新政. 血管内皮功能障碍与高血压[J]. 心血管病学进展, 2009, 30:62—65.
- [2] Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300:H2—12.
- [3] Romero-Corral A, Sert-Kuniyoshi FH, Sierra-Johnson J, et al. Modest visceral fat gain causes endothelial dysfunction in healthy humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56:662—666.
- [4] Matsumoto Y, Adams V, Jacob S, et al. Regular exercise training prevents aortic valve disease in low-density lipoprotein-receptor-deficient mice[J]. Circulation, 2010, 121:759—767.
- [5] Fukao K, Shimada K, Naito H, et al. Voluntary exercise ameliorates the progression of atherosclerotic lesion formation via anti-inflammatory effects in apolipoprotein E-deficient mice [J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17:1226—1236.
- [6] Pellegrin M, Miguet-Alfonsi C, Bouzourene K, et al. Long-term exercise stabilizes atherosclerotic plaque in ApoE knockout mice[J]. Med Sci Sports Exerc, 2009, 41:2128—2135.
- [7] Henderson KK, Turk JR, Rush JW, et al. Endothelial function in coronary arterioles from pigs with early-stage coronary disease induced by high-fat, high-cholesterol diet: effect of exercise[J]. J Appl Physiol, 2004, 97:1159—1168.
- [8] Yang AL, Chen HI. Chronic exercise reduces adhesion molecules/iNOS expression and partially reverses vascular respon-

- siveness in hypercholesterolemic rabbit aortae[J]. *Atherosclerosis*, 2003,169:11—17.
- [9] Hopkins ND, Stratton G, Tinken TM, et al. Relationships between measures of fitness, physical activity, body composition and vascular function in children[J]. *Atherosclerosis*, 2009,204:244—249.
- [10] Devan AE, Umpierre D, Harrison ML, et al. Endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: association with age and habitual exercise[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011,300:H813—819.
- [11] Virdis A, Ghiadoni L, Giannarelli C, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease in later life[J]. *Maturitas*, 2010, 67:20—24.
- [12] Green DJ, Swart A, Exerkate A, et al. Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodeling in human[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210:525—530.
- [13] Dod HS, Bhardwaj R, Sajja V, et al. Effect of intensive lifestyle changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 2010,105:362—367.
- [14] Schmidt A, Pleiner J, Bayerle-Eder M, et al. Regular physical exercise improves endothelial function in heart transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2002,16:137—143.
- [15] Steiner S, Niessner A, Ziegler S, et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2005,181:305—310.
- [16] Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, et al. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease[J]. *J Appl Physiol*, 2003,95:20—25.
- [17] Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2003,107:3152—3158.
- [18] Meyer AA, Kundt G, Lenschow U, et al. Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,48:1865—1870.
- [19] Watts K, Beye P, Siafarikas A, et al. Effects of exercise training on vascular function in obese children[J]. *J Pediatr*, 2004,144:620—625.
- [20] Desch S, Sonnabend M, Niebauer J, et al. Effects of physical exercise versus rosiglitazone on endothelial function in coronary artery disease patients with prediabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010,12:825—828.
- [21] Trigona B, Aggoun Y, Maggio A, et al. Preclinical noninvasive markers of atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes are influenced by physical activity[J]. *J Pediatr*, 2010,157:533—539.
- [22] Okada S, Hiuge A, Makino H, et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010,17:828—833.
- [23] Ostergaard T, Nyholm B, Hansen TK, et al. Endothelial function and biochemical vascular markers in first-degree relatives of type 2 diabetic patients: the effect of exercise training[J]. *Metabolism*, 2006,55:1508—1515.
- [24] Sixt S, Beer S, Blüher M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2010,31: 112—119.
- [25] Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation[J]? 2010,141:214—221.
- [26] Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease[J]. *Front Biosci*, 2008,13:424—432.
- [27] Pellegrin M, Berthelot A, Houdayer C, et al. New insights into the vascular mechanisms underlying the beneficial effect of swimming training on the endothelial vasodilator function in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 190:35—42.
- [28] Pellegrin M, Miguet-Alfonsi C, Bouzourene K, et al. Long-term exercise stabilizes atherosclerotic plaque in ApoE knockout mice[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2009,41:2128—2135.
- [29] Goto C, Higashi Y, Kimura M, et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress[J]. *Circulation*, 2003,108:530—535.
- [30] Laurent M, Daline T, Malika B, et al. Training-induced increase in nitric oxide metabolites in chronic heart failure and coronary artery disease: an extra benefit of water-based exercises[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009,16:215—221.
- [31] Thengchaisri N, Shipley R, Ren Y, et al. Exercise training restores coronary arteriolar dilation to NOS activation distal to coronary artery occlusion: role of hydrogen peroxide[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007,27:791—798.
- [32] Laufs U, Wassmann S, Czech T, et al. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005,25:809—814.
- [33] Vona M, Codeluppi GM, Iannino T, et al. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2009,119:1601—1608.
- [34] Watts K, Beye P, Siafarikas A, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,43:1823—1827.
- [35] Lan C, Chen SY, Wong MK, et al. Tai Chi training for patients with coronary heart disease[J]. *Med Sport Sci*, 2008,52: 182—194.
- [36] Tyldum GA, Schjerve IE, Tjonna AE, et al. Endothelial dysfunction induced by post-prandial lipemia: complete protection afforded by high-intensity aerobic interval exercise[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009,53:200—206.
- [37] Ghisi GL, Durieux A, Pinho R, et al. Physical exercise and endothelial dysfunction[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010,95:e130—137.
- [38] Pinho RA, Araujo MC, Ghisi GL, et al. Coronary heart disease, physical exercise and oxidative stress[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010,94:549—555.
- [39] Luk TH, Dai YL, Siu CW, et al. Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009,16:464—471.
- [40] Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, et al. Comparison of resistance and conduit vessel nitric oxide-mediated vascular function in vivo: effects of exercise training[J]. *J Appl Physiol*, 2004,97:749—755.