·基础研究·

运动和高脂膳食对代谢综合征大鼠心肌细胞氧化应激反应的影响*

张崇林[1,2] 王 卉[1,2,3] 丁孝民[1,2] 刘绍生[1] 王世香[1] 夏 志[1]

摘要

目的:对代谢综合征(metabolism syndrome,MS)大鼠实施有氧运动和饮食干预,观察运动和高脂膳食对MS大鼠氧化应激反应(oxidative stress ,OS)的影响,探讨运动和饮食对MS大鼠心血管氧化应激作用的可能机制。

方法:70只雄性清洁级SD大鼠,随机抽取6只作为基础对照组(C),其余高脂高盐高糖饲养18周建立MS大鼠模型。MS模型大鼠随机分为普食安静(RC)、高脂安静(HC)、普食运动(RE)、高脂运动(HE)4组,每组6只。HE组和RE组行运动干预,HC组和HE组继续高脂饲料饲养,12周后同期处死。检测血清巨噬细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、粘附因子纤溶酶原激活物抑制剂I(PAI-1)、氧化应激型氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)水平;检测心肌组织MCP-1、PAI-1、ox-LDL、eNOS及过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARα)mRNA表达量。

结果:血清指标中,与C组比,HC与RC组ox-LDL、除RE组外MCP-1、HC组PAI-1、RC与RE组eNOS均显著升高($P<0.01$);与HC组相比,HE与RE组ox-LDL和MCP-1、PAI-1所有组均显著降低($P<0.05$,$P<0.01$)、eNOS RC与RE组显著升高($P<0.05$,$P<0.01$);与RC组相比,HE与RE组MCP-1均显著降低($P<0.05$,$P<0.01$);与HE组相比,RE组MCP-1显著降低($P<0.01$),eNOS显著升高($P<0.01$)。心肌组织中,与C组比,HC与RC组MCP-1、PAI-1显著升高,PPARα显著降低,RC、HE与RE组eNOS显著升高($P<0.01$);与HC组相比,HE与RE组MCP-1、PAI-1及RC组PAI-1显著降低,HE与RE组eNOS、PPARα及RC组eNOS显著升高($P<0.05$,$P<0.01$);与RC组相比,RE组MCP-1、PAI-1显著降低,eNOS、PPARα显著升高($P<0.05$,$P<0.01$);与HE组相比,RE组MCP-1显著降低($P<0.01$),eNOS显著升高($P<0.05$);PPARα与MCP-1和PAI-1呈负直线相关($P<0.01$)。

结论:MS大鼠氧化应激反应增强。运动和饮食干预均能降低MS大鼠心肌氧化应激反应。运动能提高氧化应激调节因子PPARα mRNA表达而饮食控制作用不大,PPARα mRNA表达增加进而调控MCP-1,PAI-1,eNOS mRNA的表达,可能是有氧运动抗氧化应激的机制。

关键词 有氧运动;高脂膳食;代谢综合征;氧化应激

中图分类号:R493,R541.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2022)-08-1039-07

Effects of exercise and high-fat dietary intervention on myocardial oxidative stress in male rats with metabolism syndrome/ZHANG Chonglin, WANG Hui, DING Xiaomin, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,2022,37(8):1039—1045

Abstract

Objective: Both aerobic exercise and dietary control could relieve . The objective of present study is to observe the effects of aerobic exercise and dietary control on oxidative stress (OS) in rats with metabolism syndrome(MS) and explore the underlying mechanisms.

Method: In this study, a total of 70 rats were used. 6 of them were randomly assigned to the control group and the rest were subjected to establish MS model by high-fat diet for 18wk. Subsequently, the MS model

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.08.005

*基金项目:江西省教育厅科技计划重点项目(GJJ170627);江西省教育厅科技规划项目(GJJ180582)

1 井冈山大学体育学院,江西省吉安市,343009; 2 井冈山大学体质研究中心; 3 通讯作者

第一作者简介:张崇林,男,博士, 副教授; 收稿日期:2021-04-30

rats were divided into HC(model control with high-fat diet), RC(model control with routine diet), HE(model training with high-fat diet) and RE(model training with routine diet) group for 12wk. Macrophage chemoattractant protein-1(MCP-1), plasminogen activator inhibitor I(PAI-1), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), and endothelial nitric oxide synthase(eNOS) were tested in serum, and the expression of MCP-1, PAI-1, eNOS and regulatory factor of OS Peroxisome proliferators-activated receptors-alpha(PPARα) were detected in myocardium.

Result: The data of markers of OS in serum showed that aerobic exercise and alimentary control have the effect of anti-oxidative stress in different way. The expression of many genes of OS were changed in aerobic exercise and alimentary control. PPARαthat is a regulatory factor for OS had a significant increase by aerobic exercise but not by diet control. PPARα was negatively correlated with MCP-1 and PAI-1.

Conclusion: OS increased in MS rats. Aerobic exercise and alimentary control could decrease the OS and reduce the damage in MS rats. PPARα, the OS regulatory factor, was just enhanced by aerobic exercise but not by diet control.The possible mechanism of exercise-induced anti-oxidation stress was to enhance the expression of PPARα which mediated the expression of OS related genes such as MCP-1, PAI-1, eNOS in cardiovascular.

Author's address College of Physical Education, Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi, 343009

Key word aerobic exercise; high-fat dietary; metabolic syndrome; oxidative stress

高能饮食和静坐少动生活方式增加了代谢性疾病的风险[1]。动脉硬化、冠心病等心血管疾病是代谢性疾病危险和致死率的主要因素。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一种集向心性肥胖、糖尿病/糖耐量减低、高血压、高脂血症等为一体的复杂代谢疾病。数据显示,中国贵阳城区40岁及以上人群,MS发病率男性为15.87%,女性为27.18%[2];南京市≥60岁的老年人中,MS患病率高达44.38%[3]。MS作为一个新的公共卫生问题,越来越受到学术界的关注。心血管疾病是MS的危险因素,研究表明MS患者发生心血管疾病的几率比非MS患者高61%[4]。在中国,2018年心血管病死亡率仍居首位,农村和城市心血管病分别占死因的46.66%和43.81%,每5人中就有2人死于心血管疾病[5]。因此,控制代谢综合征引起的心血管病变具有重要意义。

氧化应激(oxidative stress, OS)是机体活性氧(reactive oxygen species, ROS)与抗氧化系统紊乱引起的一系列适应性反应。ROS易与代谢小分子如低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)发生反应,形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)。在趋化因子(如基质细胞衍生因子、巨噬细胞趋化蛋白)的驱动下,ox-LDL作为OS源向心脏和血管定向运动,在粘附因子(如纤溶酶原激活物抑制剂)的作用下附着于血管壁,使动脉硬化,血管壁变窄,最终发展成一些致命的心血管疾病,如高血压、动脉粥样硬化、冠心病等。脂质代谢产生过多的小分子是OS的诱导因素,因此,代谢性疾病往往与OS的增强有关。研究证实,OS与高血压[6]、动脉粥样硬化[7]、糖尿病[8]等心血管疾病密切相关。

运动对OS具有双重作用[9],一般来说,高强度运动诱发OS,而中低强度有氧运动则具有抗氧化作用。目前大多数研究将有氧运动应用于患有代谢性疾病的人或动物,以探索运动的抗氧化功能[10—12],可能主要是代谢性疾病患者或动物承受不起高强度/高负荷的运动。此外,目前的研究主要集中在运动前后循环或组织中OS和抗氧化剂的变化,而不是OS过程。事实上,高强度运动诱导OS和中等强度运动实现抗氧化作用的生理机制尚不明确。

过氧化物酶体增殖物激活受体α(peroxisome proliferators-activated receptors-alpha, PPARα)是超核家族的一种核转录因子,已被证实在高血压[13]和炎症[14]的调节过程中发挥重要作用。高血压和炎症是OS的结果,因此有学者认为PPARα可能调控OS过程[15]。心血管氧化应激反应的发生,是刺激因子在趋化因子、黏附因子作用下的链锁反应过程,本研究从氧化应激反应发生的过程,采用少动和高能量饮食模拟MS大鼠模型,在有氧运动干预和饮食控制的条件下,探讨运动和饮食对MS氧化应激反应影响,并从氧化应激发生的信号通路探讨其机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

70只4周龄清洁级SD大鼠(体重60—19g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司)自由进食和饮水,12h:12h光照、相对湿度50%—60%、室温(22±2)℃条件饲养。随机抽取8只为基础对照组(C),标准啮齿动物饲料饲养。其余62只高脂膳食(配方:76%普通饲料基础,猪油20%,胆固醇和食盐各2%)饲养18周建立MS模型大鼠。MS成模标准参考国际糖尿病联合会(IDF)2005年的诊断标准,即患有中心性肥胖,加上胰岛素抵抗(IR)/糖耐量受损(IGT)、高血压、低高密度脂蛋白(L-HDL)和高甘油三酯血症中至少2项。经18周高脂饲养,成功复制MS大鼠40只(成模率64.5%)。MS成模大鼠随机分为模型高脂对照组(HC)、模型普食对照组(RC)、模型高脂运动组(HE)、模型普食运动组(RE)各10只。指标测试随机选取其中6只样本进行,其余样本另作他途。本研究得到井冈山大学医学伦理委员会批准。

1.2 干预方案

饮食干预方案,HC和HE组高脂膳食喂养;RC和RE组普食喂养。运动干预方案:HE和RE组大鼠施加大鼠跑台(ZH-PT动物跑台,安徽振华)运动干预,每周运动6天,第1周为适应性训练,运动方式从15m/min×30min、坡度为0逐渐调整为27m/min×60min、坡度5%,具体方案(运动时间(min)/速度(m/min)/坡度(%))从第1天至第6天分别为30/15/0、30/15/5、45/15/5、45/20/5、45/25/5、60/27/5。第2周开始维持60/27/5运动方案,此强度约为75%VO_{2max}水平[16]。运动安排在每天19:00—21:00。

1.3 处死与取材

所有大鼠在12周运动结束后,自由饮食12h,随后禁食12h。测量体重,3%戊巴比妥钠按1ml/kg体重腹膜注射麻醉,左心室取血致死。迅速摘除心脏,生理盐水冲洗干净,液氮保存,备测mRNA。全血20±2℃静置20min后,3500r/min离心15min(离心机:YXJ-2型,湖南湘仪),分离血清,-80℃保存。

1.4 血清指标检测

酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清中ox-LDL(试剂盒,F16355,上海西塘)、内皮细胞型纤溶酶原激活物抑制因子1(PAI-1)(试剂盒,F16510,上海西塘)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)(试剂盒,SXR0431502,上海森雄)含量,化学法测试血清eNOS(试剂盒,20141225,南京建成)浓度。所有测试严格按照试剂盒说明书操作。

1.5 RNA提取与cDNA合成

取约100mg心尖部位心肌组织,加入Trizol溶液(Invitrogen,Carlsbad,美国),超声匀浆器(IKA,Staufen,德国)匀浆。分光光度计(TU-1901,普析,北京)在260nm:280nm吸光度测定浓度和纯度;总RNA逆转录合成cDNA(revertaid™ first strand cDNA synthesis试剂盒,康贝,上海),用2μg总RNA、0.2μg随机引物、20mmol/L dNTP混合物、5×反应缓冲液(康贝)、20U核糖核酸酶抑制剂和200U Revertaid™ M-MuLVreverse(康贝)转录酶合成cDNA,总体积为20μl。反应在25℃下进行5min,然后在42℃下再进行60min,并通过酶在70℃下失活5min而终止。通过逆转录酶与反应板结果对照,以评估基因组DNA的携带污染和非特异性污染。

1.6 PCR mRNA检测

在GenBank查阅大鼠相关cDNA序列,用Primer5设计目的基因和内参GAPDH的引物(由上海生工生物工程提供),见表1。12.5μl 2×Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master(康贝),1μl cDNA,300nmol/L无核酸酶水目标基因引物混合液一式三份进行定量PCR反应。在Rotor Gene3000热循环仪(Corbett,澳大利亚悉尼)上进行扩增,参数如下:在95℃下活化10min,在72℃下变性30s、40个循环,并在60℃下退火1min。使用$2^{-\Delta\Delta CT}$方法相对于内参基因水平对靶mRNAs的水平进行量化。

1.7 统计学分析

数据分析采用SPSS16.0统计软件。全部数值以平均值±标准差表示,统计显著性设定为$P<$

表1 PCR反应的引物信息

目标基因名称	F-序列	R-序列	产物长度(bp)
PPARα	5'-ACTCGCAGGAAAGACTAGCA-3'	5'-AGCAGTGGAAGAATCGGACC-3'	143
MCP-1	5'-ACCATGACACTCTGCAACCA-3'	5'-CTCTCTCTTGAGCTTGGTGAC-3'	191
PAI-1	5'-ATTCTAGAGATGCAGATGTCTCCAGCC-3'	5'-CTCAAGCTTTCAGGGTTCCATCACTTG-3'	176
eNOS	5'-CTGCTGCCCCAGATATCTTC-3'	5'-TCCTCCCTGACGTCATGGAC-3'	230
GAPDH	5'-CGTTGACATCCGTAAAGAC-3'	5'-TGGAAGGTGGACAGTGAG-3'	159

0.05。采用单因素方差分析和Bonferroni方法或非参数Kruskal-Wallis检验比较各组间的平均值。采用直线相关分析各因素间的相关性。

2 结果

2.1 血清OS相关指标的变化

如表2所示，在有氧运动和/或饮食控制的干预下，血清中OS相关标志物有一定的变化。与C组相比，MS大鼠的ox-LDL、MCP-1和PAI-1显著降低（$P<0.05/0.01$），而eNOS显著升高（$P<0.05$）。与HC相比，单纯饮食干预仅增加eNOS，差异有显著性意义；单纯有氧运动干预而不进行饮食控制（HE）可降低ox-LDL、MCP-1和PAI-1，差异有显著性意义（$P<0.01$）；有氧运动和饮食控制（RE）干预均能降低ox-LDL、MCP-1和PAI-1，降低eNOS，差异有显著性意义（$P<0.01$），RE组与HE组比较，MCP-1和eNOS的变化有显著性意义（$P<0.01$）。

表2 血清氧化应激相关指标的变化 （$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	ox-LDL	MCP-1	PAI-1	eNOS
基础对照组（C）	6	318.3±52.00	590.3±69.91	9.047±2.437	7.953±0.562
高脂安静组（HC）	6	466.1±31.05②	920.3±97.89②	14.67±3.899②	8.743±0.847
普食安静组（RC）	6	411.1±46.12②	813.5±77.39②	11.68±1.859③	10.11±1.698②③
高脂运动组（HE）	6	360.7±72.08④	728.8±88.28②④⑤	9.180±0.513④	9.363±0.487①
普食运动组（RE）	6	342.7±67.85④⑤	539.0±85.54④⑥⑦	10.58±0.963④	11.07±1.109②④⑦

注：与C组比较：①$P<0.05$，②$P<0.01$；与HC组比较：③$P<0.05$，④$P<0.01$；与RC组比较：⑤$P<0.05$，⑥$P<0.01$；与HE组比较：⑦$P<0.05$，⑧$P<0.01$。

2.2 心肌组织OS相关因子mRNA表达变化

心肌OS发生过程标志物mRNA水平如图1所示，A、B、C、D分别为心肌组织MCP-1、PAI-1、eNOS、PPARα 4种标志物。与C组相比，MS大鼠的趋化因子MCP-1（$P<0.05$）和粘附因子PAI-1（$P<0.01$）显著升高，提示MS大鼠伴有OS增强。MS大鼠的抗氧化标志物eNOS增加，但无显著性意义，调节因子PPARα降低（$P<0.01$）。与HC相比，RC大鼠MCP-1（$P>0.05$）和PAI-1（$P<0.05$）降低，eNOS（$P<0.01$）和PPARα升高($P>0.05$)；HE和RE大鼠MCP-1和PAI-1水平下降更明显（$P<0.01$），eNOS和PPARα水平升高(与HE相比，RE大鼠MCP-1（$P<0.01$）和PAI-1（$P>0.05$）进一步降低，eNOS（$P<0.05$）和PPARα增加($P>0.05$)。

2.3 心肌组织OS相关因子mRNA表达相关性分析

对心肌组织中PPARα与MCP-1、PAI-1和eNOS的mRNA表达的相关性检验结果显示，PPARα与MCP-1和PAI-1呈负的直线相关，相关系数具有显著性意义（$P<0.01$）；PPARα与eNOS无直线相关关系。见表3。

表3 心肌组织氧化应激相关因子mRNA表达的相关性分析

r	N	MCP-1	PAI-1	eNOS
PPARα	30	-0.628①	-0.643①	0.210

注：①$P<0.01$

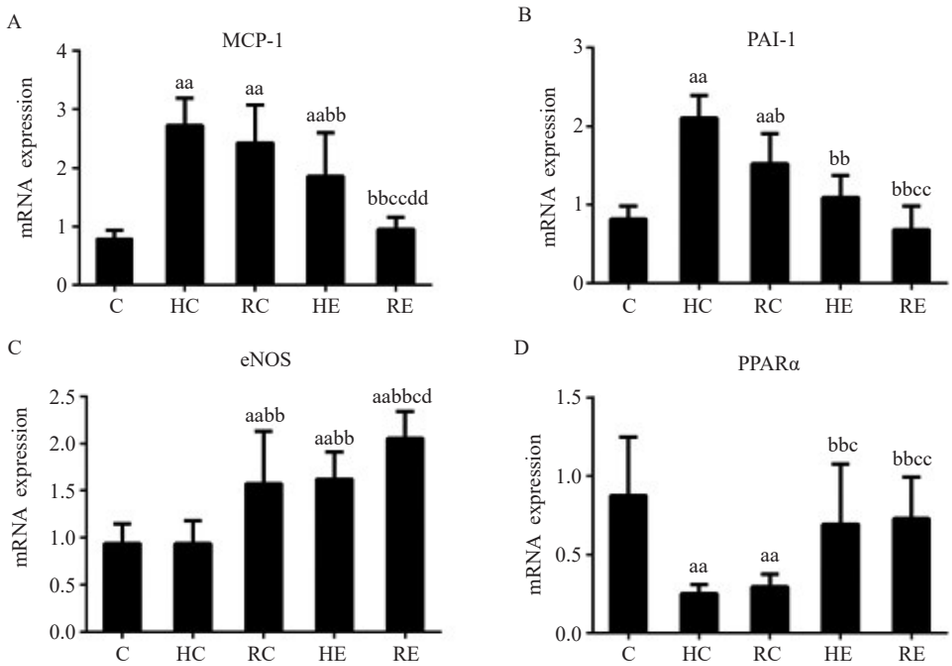
3 讨论

3.1 运动和饮食对趋化因子、粘附因子和抗氧化因子的影响

由于糖脂代谢紊乱，代谢综合征是心血管疾病的重要病因，当大量小分子脂质分子在心血管系统积聚导致OS部分升高时，代谢综合征就出现了。心血管自由基出现，抗氧化防御失衡是一种病理状态。氧化低密度脂蛋白（ox-LDL）是指LDL中的脂质被氧化而直接诱导自由基的过程。ox-LDL水平的变化直接反映了机体OS水平。ox-LDL的生物学特性是被巨噬细胞和平滑肌细胞迅速消耗，是泡沫细胞形成的主要因素，在心血管疾病中起着重要作用，在apoE-/-和WT（野生型）小鼠腹腔内诱导产生的泡沫巨噬细胞，泡沫程度随时间逐渐加重。Yunsuk Koh等[17]对27例肥胖者的以中等强度（最大心率的70%）训练4周后，可在体重未出现明显的情况下，血清ox-LDL水平显著降低。可见，通过减少ox-LDL的生成，最终达到各种抗氧化作用，从而减轻对血管的损伤。本研究发现MS大鼠血清ox-LDL浓度显著升高（$P<0.05$），运动降低MS大鼠血清ox-LDL水平，但仍高于正常对照组；单纯控制饮食对MS大鼠血清ox-LDL水平无明显影响。

MCP-1是一种单核细胞趋化因子，在调节血管

图1 心肌组织氧化应激相关mRNA表达变化



注:C:基础对照组;HC:高脂安静组;RC:普食安静组;HE:高脂运动组;RE:普食运动组。与C组比较:a $P<0.05$,aa $P<0.01$;与HC组比较:b $P<0.05$,bb $P<0.01$;与RC组比较:c $P<0.05$,cc $P<0.01$;与HE组比较:d $P<0.05$,dd $P<0.01$。

内皮细胞相关粘附分子表达中起重要作用。它具有调节单个核细胞粘附和进入动脉壁的双重功能,在心血管OS反应中起重要作用[18—19]。多种刺激物,如肥胖、糖尿病、心血管疾病等都能促进MCP-1表达的增加[20]。Jürime等[21]研究表明,运动后MCP-1增加是机体炎症反应的重要预测因子,延缓MCP-1在机体感染后的升高,而有氧运动能显著降低MCP-1的表达。本研究结果发现,高脂喂养诱导的MS大鼠血清中MCP-1含量明显高于正常饮食诱导的MS大鼠。无论饮食控制与否,运动干预均可刺激心肌MCP-1mRNA的表达,单纯饮食控制对心肌MCP-1的表达无明显影响。说明有氧运动可减少血管内趋化因子的分泌、小分子的积累和血管氧化应激反应。

血管内皮细胞是血浆PAI-1的主要来源,它能抑制纤维蛋白的降解,促进其在血管壁的沉积,刺激平滑肌细胞的增殖,是心血管疾病的标志之一[22]。血管紧张素、内毒素、脂多糖等都能增加内皮细胞PAI-1的合成和分泌,其中大部分都能直接影响PAI-1基因上DNA序列调控(如激活PAI-1基因上的糖皮质激素反应元件等),从而刺激基因转录,提高mRNA水平或增强其稳定性,即高脂饮食和心血管疾病及炎症的PAI-1表达增加。耐力运动能有效控制糖尿病大鼠血糖,提高血清NO和eNOS含量,降低心肌PAI-1表达[23]。高脂饲养大鼠经4周游泳运动干预,血清PAI-1显著降低,而无干预组则显著上升。对糖尿病大鼠的运动干预显示,随着血清NO和NOS含量的升高,心脏PAI-1的表达降低,推测有氧运动使PAI-1的表达增加,增强了NO和NOS对心血管系统抗氧化应激的作用。本研究对MS大鼠进行了运动干预,血清PAI-1浓度和心肌mRNA表达的变化支持上述研究,改变饮食后MS大鼠心肌PAI-1表达降低。

血管内皮损伤会导致自由基清除障碍,自由基的积累会加重脂质过氧化,加速心血管疾病的发生和发展[24]。作为心血管重要的抗氧化成分,eNOS与L-精氨酸反应,产生NO,保护血管。有研究发现,糖尿病或心血管疾病患者的血清eNOS浓度和心脏血管eNOS表达降低,同时血清NO含量降低[25]。ox-LDL还可以通过限制eNOS功能底物L-精氨酸的使用来减少NO的生成。L-精氨酸的减少会导致eNOS产生的NO减少,产生超氧阴离子,增加心血管OS,加速心血管损伤[26]。大量研究表明,有氧运

动可改善心血管疾病患者的代谢疾病和eNOS表达，促进内皮细胞释放NO，降低高脂饮食对心血管系统的脂毒损伤，而90min的运动效果要比45min的运动效果要好得多。对于MS大鼠，本研究结果表明血清eNOS浓度和心肌mRNA表达的增加可能是MS大鼠心血管抗氧化自我保护的结果。运动干预和饮食控制后，eNOS浓度进一步升高，说明运动和饮食控制对心血管抗氧化作用有促进作用。

3.2 运动可能通过增强PPARα来调节OS过程

PPARα是PPARs的一个成员，PPARs是配体激活的核受体超家族，是编码脂肪酸在心脏β氧化主要的核转录因子基因，与脂质和能量代谢密切相关。PPARα作为调节脂肪酸氧化酶基因表达的关键核转录因子在调节心肌能量代谢中起关键作用[27]。有氧运动时，PPARα可调控编码心肌线粒体大部分FFA氧化酶基因，从而改变代谢性疾病FFA氧化[28]。根据本研究结果显示，MS大鼠心肌PPARα mRNA表达显著降低（$P<0.05$），运动使其显著升高（$P<0.01$），同时心肌PPARα mRNA表达与MCP-1和PAI-1呈显著负相关（$P<0.01$），提示有氧运动可能通过增强MS大鼠心肌PPARα表达，进而下调趋化因子和粘附因子，起到对抗氧化应激的作用。Nemčeková等[29]采用Langendorff离体大鼠心脏灌流模型研究了在缺血再灌注中PPARα对OS的影响，结果表明，经PPARα激动剂WY14643的预处理，可增加心肌eNOs的表达，改善再灌注后的心功能。它表明PPARα可减轻心肌缺血再灌注损伤，保护再灌注心肌。激活PPARα能调节eNOs的表达。研究显示，PPARα基因缺失大鼠，抗氧化物超氧化物歧化酶2（SOD2）表达与活性显著降低，OS显著增加导致肌球蛋白功能障碍、脂质过氧化损伤和心肌收缩功能障碍[29]，提示PPARα在维持心脏ROS和内源性抗氧化稳态中起重要作用。大量研究表明PPARα是一种配体活化的转录因子，通过结合靶基因启动子区的PPAR反应组件（PPRE），转录调控和提高抗氧化基因的表达来发挥其抗氧化作用。PPRE位于多种抗氧化基因的启动子亚区。Ibarra-Lara等[30]对大鼠腹腔注射PPAR激动剂的预处理表明PPARα的激活能提高心肌缺血大鼠SOD1、SOD2和过氧化氢酶的表达和活性，抑制心肌氧自由基的产生和脂质过氧化，保护心脏。本研究结果，无论是否有饮食控制，运动都能增强心肌PPARα的转录，伴随eNOS表达增加，MCP-1、PAI-1基因表达降低，说明，PPARα可能是运动调控OS反应过程的重要因子。

综上所述，高脂饮食会产生线粒体活性氧，降低机体抗氧化酶活性，降低机体抗氧化能力，加速ox-LDL的形成。ox-LDL通过MCP-1的趋化作用进入血管内皮，促使内皮细胞eNOS与L-精氨酸发生反应，引起血管内皮损伤。同时，PAI-1的升高加速了内皮纤维化和细胞增殖，进一步损害了心血管功能。有氧运动能增加机体对氧的摄取、转运和利用，减少组织相对缺氧引起的自由基的产生，减少ox-LDL和MCP-1的生成，增加eNOS的表达，促进NO的释放，减轻心血管损伤。其机制可能与PPARα介导的心血管抗氧化信号转导途径有关。

参考文献

[1] Crooke R, Haseler C, Haseler T, et al. Physical activity and moving more for health[J]. J R Coll Physicians Edinb, 2020, 50(2):173—180.

[2] 袁新，李红，时立新，等.贵阳城区40岁及以上居民体质量变化与代谢综合征发病率的随访研究[J].中国全科医学，2017，20(17):2106—2110.

[3] 蔡瑞雪，巢健茜，孔令燕，等.南京市老年人代谢综合征流行病学调查研究[J].中国预防医学杂志，2019，20(11):1009—1013.

[4] Liu J, Chen Y, Cai K, et al. Association of metabolic syndrome with cardiovascular outcomes in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis[J]. J Endocrinol Invest, 2021:1—8.

[5] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2020概要[J].中国循环杂志，2021，36(6):521—545.

[6] Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, et al. Oxidative stress: a unifying paradigm in hypertension[J]. Can J Cardiol, 2020, 36(5):659—670.

[7] Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, et al. Targeting early atherosclerosis: a focus on oxidative stress and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:1—32.

[8] Zhang P, Li T, Wu X, et al. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies[J]. Front Med, 2020, 14(5):583—600.

[9] Dominik P, Michael R. The Janus head of oxidative stress in metabolic diseases and during physical exercise[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(6):41.

[10] 李春艳，封飞虎，熊晓玲，等. 运动与饮食干预诱导男性肥

胖青少年的身体形态,身体成分及氧化应激的变化[J].体育科学,2017,35(7):663.

[11] Thirupathi A, Wang M, Lin JK, et al. Effect of different exercise modalities on oxidative stress: a systematic review [J]. BioMed Res Int, 2021, 2021(4):1947928.

[12] Elsamma C. Timely exercise for controlling glucose and oxidative stress[J].Eur J Appl Physiol,2016,116(5):1087—1088.

[13] Guo S, Som AT, Arai K, et al. Effects of angiotensin-II on brain endothelial cell permeability via PPARalpha regulation of para- and trans-cellular pathways[J]. Brain Res, 2019,1722:146353.

[14] Kim YR, Lee EK, Kim DH, at el. PPARα activation by MHY908 attenuates age-related renal inflammation through modulation of the ROS/Akt/FoxO1 pathway[J]. Exp Gerontol, 2017,92: 87—95.

[15] Qin SM, Yin JJ, Huang K. Free fatty acids increase intracellular lipid accumulation and oxidative stress by modulating PPARα and SREBP-1c in L-02 cells[J]. Lipids, 2016, 51(7): 797—805.

[16] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures[J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1979,47(6):1278—1283.

[17] Yunsuk Koh, Jin Park, Rick Carter. Oxidized low-density lipoprotein and cell adhesion molecules following exercise training[J]. Int J Sports Med, 2018, 39(2):83—88.

[18] Wu CM, Zheng L, Wang Q, et al. The emerging role of cell senescence in atherosclerosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 59(1):27—38.

[19] Singh S, Dixit A, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease[J]. Int Immunopharmacol, 2021:107598.

[20] 范锦勤, 张亚松, 张丽美,等. 累积运动对肥胖大鼠糖脂代谢和单核细胞趋化蛋白-1的影响[J]. 广州体育学院学报, 2020, 40(3):92—96.

[21] Jürimäe J, Purge P, Tillmann V. Serum sclerostin and cytokine responses to prolonged sculling exercise in highly-trained male rowers[J]. J Sports Sci,2021,39(5):591—597.

[22] Jung RG, Simard T, Labinaz A, et al Role of plasminogen activator inhibitor-1 in coronary pathophysiology[J]. Thromb Res, 2018, 164:54—62.

[23] Chengji W, Xianjin F. Treadmill exercise alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing plasminogen activator inhibitor expression and enhancing eNOS in streptozotocin-induced male diabetic rats[J]. Endocr Connect.2018, 7(4): 553—559.

[24] 成扶雨,余琪琪,袁伟.NADPH氧化酶在糖尿病心血管并发症中的研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(14):2342—2346.

[25] 王炀佳,张佳,李宾,等.Apelin-13通过e NOS/NO促进糖尿病小鼠主动脉细胞焦亡相关蛋白的表达[J].基础医学与临床, 2020,40(2):155—160.

[26] Wang Q, Zhao T, Zhang W, et al Poly (ADP-ribose) polymerase 1 mediated arginase II activation is responsible for oxidized LDL-induced endothelial dysfunction[J]. Front Pharmacol. 2018, 9:882.

[27] Warren JS, Oka SI, Zablocki D, et al. Metabolic reprogramming via PPARα signaling in cardiac hypertrophy and failure: From metabolomics to epigenetics[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 313(3):H584—H596.

[28] 杨亚维, 袁杰. PPARα抗氧化应激作用的研究进展[J].东南大学学报(医学版), 2016, 35(1):147—150.

[29] Nemčeková M, Čarnická S, Ferko M, et al. Treatment of rats with hypolipidemic compound pirinixic acid protects their hearts against ischemic injury: are mitochondrial K (ATP) channels and reactive oxygen species involved? [J]. Physiol Res, 2013,62(5):577—584.

[30] Ibarra-Lara L, Hong E, Soria-Castro E, et al. Clofibrate PPARα activation reduces oxidative stress and improves ultrastructure and ventricular hemodynamics in no-flow myocardial ischemia[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 60(4): 323—334.