

运动锻炼对血管内皮细胞影响的系统分析

刘国纯

重庆医科大学体育医学学院, 重庆 400331

摘要: 本研究运动文献资料、数理统计等方法, 研究运动锻炼在心脑血管疾病中起到重要作用的血管内皮结构的内皮细胞的影响。分析血管内皮在心血管疾病机制中的影响, 内皮祖细胞对于血管内皮的作用, 运动锻炼对于血管内皮尤其是对于内皮祖细胞的影响机制。为运动锻炼在高血压疾病康复中的运动提高较好的理论建议, 为相关研究的提供一般性理论参考。

关键词: 运动锻炼; 内皮细胞; 内皮祖细胞; 机制; 分析

前言

运动锻炼对于高血压等心脑血管疾病的益处已经得到了公认, 运动处方等已经广泛运用到了高血压、心脏病、糖尿病等慢性疾病的康复当中。随着研究的不断深入, 运动对于高血压等心脑血管的研究已经逐渐深入, 由最初的研究运动处方, 临床和基础研究表现出来的血压变化, 生理指标的趋于向好。逐渐形成了深入期分子生化水平的研究, 以及局部组织的积极性变化。而其中内皮细胞被公认为是一种活跃的、动态的、重要的组织, 在高血压的作用巨大。内皮细胞对于血液循环、血管张力调节、微血管通透性、信号传导和血管新生炎症反应都具有很重要的影响。内皮细胞是循环和身体各部分之间的连接系统。内皮细胞产生并依赖于接受刺激, 释放导致血管通畅的因素肌肉细胞收缩或松弛。血管张力的控制内皮细胞通过产生和释放如一氧化氮、前列腺素、血栓素、血管紧张素 W、内皮素-1 与反应性氧气种类。在生理水平下这些因素是动态平衡的。但是在疾病状态下这种平衡状态将会被打破。对人体健康产生危害, 而运动在某些方面能够对其产生积极的作用, 使其成为了研究的热点。

1 内皮细胞在心血管疾病中的作用

1.1 内皮细胞

内皮细胞被认为是一种活跃和动态的具有重要特性的组织, 如血液循环、血管张力调节、微血管通透性、信号传导和血管新生炎症反应^[1]。内皮细胞是循环和身体各部分之间的联系系统。内皮细胞产生并依赖于接受刺激, 释放导致血管通畅的因素肌肉细胞收缩或松弛血管张力控制内皮细胞通过产生和释放如一氧化氮, 前列腺素, 血栓素、血管紧张素 II、内皮素-1 与反应性氧气种类^[2]。在生理条件下, 这些因素是平衡的。物质生产不平衡通过内皮细胞导致一些情况和疾病, 如缺血, 血栓形成动脉粥样硬化、动脉高压、炎症和肿瘤因此, 血管内皮功能障碍人类疾病中重要的病理生理因素内皮功能障碍的主要特征是内皮功能的改变血管舒张和促炎症的诱导或血栓前状态^[3], 由于其临床重要性, 内皮功能障碍被认为是一种独立的心血管风险的预测因子。

1.2 内皮祖细胞

内皮祖细胞自 1997 年第一次研究表明其在肿瘤中的作用^[4]、在维持血管系统^[5]和缺血组织的恢复^[6]。越来越多的证据表明, 来自骨髓的循环早产细胞显著地调节心血管功能。这些干细胞的一个子集叫做内皮祖细胞 (EPC), 它能促进血管生成, 促进血管修复, 改善内皮功能。吸烟、糖尿病和高血压等血管危险因素已被证实能够减少 EPC, 研究表明血管健康和修复需要增加 EPC 的数量。有大量的研究支持使用循环 EPC 水平作为是一种细胞标志物, 来独立预测血管疾病。在小鼠模型中, 内皮祖细胞显示参与到缺血性组织并参与新的血管形成, 在关于其机制的文献内皮祖细胞诱导其血管生成影响。内皮祖细胞可以分化为成熟内皮细胞并直接进入新生血管^[7]或者, 最近研究表明, 通过旁分泌机制的方式内皮祖细胞的能力是它们在缺血新生血管形成中的核心作用对缺血性事件作出反应通过趋化因子-1 α 的活性发生。基质细胞因子-1 α 介导动员和贩运表达受体 CXCR4. 9-12 的干细胞或祖细胞基质细胞衍生因子-1 α 的诱导作用依赖于缺氧诱导因子-1 α , (一种转录因子, 在组织对缺氧的反应中起中枢调节作用) 的稳定基质细胞衍生因子-1 α 浓度为因此在最缺氧的

区域缺血组织或皮肤伤口, 促进内皮祖细胞的掺入, 然而, 新动员的内皮祖细胞的特性和促进其生长的机制缺氧引起的骨髓释放不被理解。

1.3 内皮功能障碍

缺血, 血栓形成, 动脉粥样硬化、动脉高压、炎症和肿瘤等导致血管内皮功能障碍, 血管内皮功能障碍人类疾病中重要的病理生理因素内皮功能障碍的主要特征是内皮功能的改变血管舒张和促炎症的诱导或血栓前状态。由于其临床重要性, 内皮功能障碍被认为是一种独立的心血管风险的预测因子。众所周知, 内皮功能障碍与糖尿病和缺血性卒中的发病机制有关。此外, 它还可以在非心血管疾病如风湿病中观察到以及自身免疫性疾病在内皮细胞产生的物质中, 一氧化氮很突出, 是血管和心脏功能。生产不足一氧化氮, 如在衰老和一些疾病中, 可能导致活性氧种类和血液的增加压力, 对身体能力和一般健康提倡体育锻炼以促进健康健康与非药物治疗心血管疾病。经常从事运动锻炼能够获得许多健康方面的好处, 如身体的改善成分、物理容量胰岛素抵抗、内皮细胞功能, 动脉高压, 抗氧化状态质量都会有所改善也会对内皮系统产生重要影响。

2 运动锻炼对血管内皮影响

2.1 运动锻炼对血管内皮细胞影响

越来越多的证据表明, 运动可以预先调节内皮细胞 (EC) 对抗剪应力损伤通过提高内皮细胞一氧化氮合酶活性改善内皮功能。内皮祖细胞 (EPC) 能够分化成血管内皮细胞修复内皮损伤和血管生成。有几项证据表明, 有氧运动可降低包括高血压在内的一般人群的心血管发病率和死亡率。^[8, 9] 尽管运动抗动脉粥样硬化和抗高血压作用的机制尚不清楚, 但运动诱导的内皮功能的改善应与减少心血管事件。内皮功能障碍是动脉粥样硬化发病的第一步高血压还与一氧化氮 (NO) 生物利用度降低介导的内皮功能改变有关 运动可以通过增强高血压患者的内皮功能来预防心血管事件。事实上, 众所周知, 有氧运动可以改善高血压动物模型和高血压患者的内皮功能高血压^[10, 11]。环境活性氧 (ROS) 水平和释放 NO 水平之间的平衡在维持正常内皮功能中起着关键作用。运动时内皮功能改善的许多机制已经被假定。定期有氧运动对血压、脂代谢、糖代谢、神经内分泌因子和剪应力等有积极作用。虽然运动诱导内皮功能改善的确切机制尚未完全阐明, 但有研究表明, 有氧运动可增加内皮功能内皮一氧化氮合酶 (eNOS) 基因表达上调和血管内皮生长因子诱导的血管生成的产物, 并随着抗氧化防御系统成分活性的增强而减少 NO 失活, 如由于超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶, 以及 NADH/NADPH 氧化酶活性的降低, 导致无生物利用度的增加^[12]。这些发现表明运动增加了无生成, 减少了无失活, 导致无生物利用度增加。然而, 并非所有类型的运动都能改善内皮功能。它在临床上很重要选择适当的运动强度、持续时间、频率和种类, 因为高强度运动对人体有害血管^[13]。一般来说, 高血压管理指南建议运动强度为最大氧含量的 50% 轻度至中度原发性高血压患者的消费, 如散步、慢跑、骑自行车或游泳, 每次 30 分钟, 每周 5 至 7 次^[14]。

2.2 运动对于血管内皮祖细胞的影响

据报道, 有氧运动可改善健康个体和代谢综合征、充血性疾病患者的内皮祖细胞增殖、迁移和血管生成心力衰竭、

冠心病和糖尿病前期^[15-19]。之前更多的研究是聚焦在有氧运动对于代谢综合征的影响,但是越来越多的研究支持抗阻练习也可以改善患者的代谢状况如糖尿病。一项系统的回顾指出,抗阻运动可能比有氧运动更有效的改善非酒精性脂肪肝,心肺功能不良,或不能耐受或不能参加有氧运动的患者情况^[20]。最近,抗阻运动与有氧与阻力相结合的运动干预方案得以运用,因为它们能够增加外周循环中的内皮祖细胞的数量^[21-23]。

有研究潜在的诱因并调查员的内皮祖细胞是否与基线时的压力相同。在对健康志愿者进行30分钟的监控跑步锻炼之后取静脉血样本,鉴定内皮细胞分离和前体细胞。结果血浆基质细胞衍生因子-1 α 水平显著升高运动后立即增加近2倍,24小时后循环内皮祖细胞增加近4倍。运动后分离的内皮细胞显示集落形成增加,血管生成细胞因子的增殖、分化和分泌。血管内皮祖细胞对缺氧刺激。作者认为运动可以动员内皮祖细胞通过基质细胞衍生因子1 α 依赖性增强其功能发信号^[24]。内皮祖细胞的数量运动可以促进血管生成,增加增殖能力,分化、细胞因子分泌和缺氧反应。鉴于有证据表明运动有积极的再生作用,这可能是一种可能的有益机制。

2.3 有氧运动锻炼方案

运动运动内皮功能和内皮祖细胞相关影响的研究运动方案主要包括有氧运动、抗阻练习、有氧和抗阻联合训练、一次性急性运动等。在十六项研究中主要设计有氧运动干预实践一般为4周-6个月每周2-7次,时间为10-60分钟。强度主要集中在中高强度。抗阻练习相关研究要少于有氧运动方案支持次数^[25]。Edwin Chang在其研究中选用健康志愿者(n=5)进行30分钟的监控跑步保持心率大于140次/min。静脉血样本运动前、运动后10分钟和运动后24小时收集。对内皮细胞分离和鉴定前体细胞。结果发现血浆基质细胞衍生因子-1 α 水平显著升高运动后立即增加近2倍,24小时后增加近4倍循环内皮祖细胞^[24]。有氧运动训练已被确定为预防和治疗高血压的重要非药物工具^[26-37]。有证据表明,运动训练改善内皮功能,对抗微血管稀疏,降低血压^[38-41]。然而,运动训练引起的高血压血管重塑的机制尚不清楚。一个有吸引力的可能性是EPC在高血压中的数量和功能的增加。最近的研究表明,运动训练改善了BMEPC参数,这与内皮功能和血管生成的进展有关^[41, 43],这表明运动训练可以通过EPC的作用参与血管的同源停滞。虽然由研究证明了抗阻练习在某些生化指标的益处方面较有氧运动更加有效,但是从整体研究的采取方案来说,主要以有氧运动为主,周期一般4周以上,较为有效的是每周锻炼3-7次,而时长维持在30-60分钟,运动强度维持在50-80最大心率状态。而能够结合有氧和抗阻练习的锻炼将会更加有效果。

3 结束语

运动对于心脑血管疾病的影响益处所在以及得到公认,在心脑血管疾病中起到重要作用的血管内皮细胞的功能障碍是产生心脑血管疾病的主要原因,而运动锻炼能够很好的改善血管内皮的功能和结构,而其中内皮祖细胞对于血管新生具有重要作用。运动锻炼能够影响内皮祖细胞的足以来实现内皮功能的改善,从而很好的获得心脑血管疾病的康复作用。然后运动对于内皮祖细胞的研究还有待完善,其机制有待进一步发掘。

参考文献

[1]Kiseleva RY, Glassman PM, Greineder CF, Hood ED, Shuvaev VV, Muzykantov VR. Targeting therapeutics to endothelium: Are we there yet[J]. Drug Deliv Transl Res, 2018, 8(4):883-902.
 [2]Persson PB. The multiple functions of the endothelium: More than just wallpaper[J]. Acta Physiol, 2015(4):213:747-9.
 [3]Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases[J]. Int J Biol Sci, 2013(10):1057-69.

[4]Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. Science, 1997(275):964-967.
 [5]Rumpold H, Wolf D, Koeck R, Gunsilius E. Endothelial progenitor cells: A source for therapeutic vasculogenesis? [J]. J Cell Mol Med, 2004(8):509-518.
 [6]Tepper OM, Capla JM, Galiano RD, et al. Adult vasculogenesis occurs through in situ recruitment, proliferation, and tubulization of circulating bone marrow-derived cells[J]. Blood, 2005(105):1068-1077.
 Crosby JR, Kaminski WE, Schattman G, et al. Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation[J]. Circ Res, 2000(87):728-730.
 [8]Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study[J]. Am J Med, 1984(76):4-12.
 [9]Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men[J]. N Engl J Med, 1993(328):538-545.
 [10]Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Oxidative stress and endothelial function in cardiovascular diseases[J]. Circ J, 2009(73):411-418.
 [11]Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension[J]. N Engl J Med, 2002(46):1954-1962.
 [12]Hollander J, Fiebig R, Gore M, Bejma J, Ookawara T, Ohno H, Ji LL. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training. Am J Physiol 1999; 277: R856 - R862.
 [13]Abraham P, Saumet JL, Chevalier JM. External iliac artery endofibrosis in athletes[J]. Sports Med, 1997(24):221-226.
 [14]Guidelines Sub-Committee. 1993 Guideline for the management of mild hypertension: memorandum from World Health Organization/International Society of Hypertension meeting[J]. J Hypertens, 1993(11):905-911.
 [15]Tsai H-H, Lin C-P, Lin Y-H, Hsu C-C, Wang J-S. High-intensity interval training enhances mobilization/functionality of endothelial progenitor cells and depressed shedding of vascular endothelial cells undergoing hypoxia. Eur J Appl Physiol [J]. 2016, 116(11-12):2375-88.
 [16]Sonnenschein K, Horváth T, Mueller M, et al. Exercise training improves in vivo endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011, 18(3):406-14.
 [17]Sandri M, Viehmann M, Adams V, et al. Chronic heart failure and aging - effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(4):349-58.
 [18]Sen S, Islam A, Witkowski S. Changes in function and gene expression in endothelial progenitor cells (EPCs) leads to improvement in flow mediated dilatation and serum markers in patients with prediabetes following aerobic exercise[M] Paper presented at: DIABETES, 2014.
 [19]Hoellriegel R, Beck E, Woitek F, et al. Regular physical exercise training partially corrects

- metabolic alterations and improves peripheral endothelial function in pre-diabetic, adipose patients with coronary artery disease[M]. Paper presented at: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011.
- [20] Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1):142-52.
- [21] Ross MD, Wekesa AL, Phelan JP, Harrison M. Resistance exercise increases endothelial progenitor cells and angiogenic factors[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, 46(1):16-23.
- [22] Ribeiro F, Ribeiro IP, Gonçalves AC, et al. Effects of resistance exercise on endothelial progenitor cell mobilization in women[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17880.
- [23] Waclawovsky G, Umpierre D, Figueira FR, et al. Exercise on progenitor cells in healthy subjects and patients with type 1 diabetes[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2015(48):190-9.
- [24] Edwin Chang, Josemaria Paterno, et al. Exercise Induces Stromal Cell-Derived Factor-1 α -Mediated Release of Endothelial Progenitor Cells with Increased Vasculogenic Function[J]. *American Society of Plastic Surgeons*, 2015(05):340-349.
- [25] M. J. Pearson, N. A. Smart. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis[J]. *International Journal of Cardiology*, 2017(231):234-243.
- [26] Turgeon J, Haddad P, Dussault S, Groleau J, Maingrette F, Perez G, et al. Protection against vascular aging in Nox2-deficient mice: Impact on endothelial progenitor cells and reparative neovascularization[J]. *Atherosclerosis*, 2012(223):122-129.
- [27] Chen DD, Dong YG, Yuan H, Chen AF. Endothelin 1 activation of endothelin A receptor/NADPH oxidase pathway and diminished antioxidants critically contribute to endothelial progenitor cell reduction and dysfunction in salt-sensitive hypertension[J]. *Hypertension*, 2012(59):1037-1043.
- [28] Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease[J]. *Circ Res*, 2001(89):E1-E7.
- [29] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk[J]. *N Engl J Med*, 2003(348):593-600.
- [30] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2005(353):999-1007.
- [31] Matsumoto Y, Adams V, Walther C, Kleinecke C, Brugger P, Linke A, et al. Reduced number and function of endothelial progenitor cells in patients with aortic valve stenosis: a novel concept for valvular endothelial cell repair[J]. *Eur Heart J*, 2009(30):346-355.
- [32] Imanishi T, Kobayashi K, Hano T, Nishio I. Effect of estrogen on differentiation and senescence in endothelial progenitor cells derived from bone marrow in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2005(28):763-772.
- [33] Imanishi T, Moriwaki C, Hano T, Nishio I. Endothelial progenitor cell senescence is accelerated in both experimental hypertensive rats and patients with essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2005(23):1831-1837.
- [34] Pirro M, Schillaci G, Menecali C, Bagaglia F, Paltriccina R, Vaudo G, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitors and HOXA9 expression in CD34⁺ cells of hypertensive patients[J]. *J Hypertens*, 2007(25):2093-2099.
- [35] Van Zonneveld AJ, Rabelink TJ. Endothelial progenitor cells: biology and therapeutic potential in hypertension[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006(2):167-172.
- [36] Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update[J]. *Sports Med*, 2000(30):193-206.
- [19, 20] Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2000(18):1563-1572.
- [37] Melo RP, Martinho E Jr, Michelini LC. Training-induced, pressure-lowering effect in SHR wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. *Hypertension* 2003; 42:851-857.
- [38] Fernandes T, Magalhães FC, Redondo FRR, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21 and -126[J]. *Hypertension*, 2012(59):513-520.
- [39] Loomans CJ, Dao HH, Van Zonneveld AJ, Rabelink TJ. Is endothelial progenitor cell dysfunction involved in altered angiogenic processes in patients with hypertension? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2004(6):51-54.
- [40] Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis[J]. *Circulation*, 2004(109):220-226.
- [41] Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, 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.
- [42] Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Krahnke N, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemia syndromes: results of 3 randomized studies[J]. *Circulation*, 2005(111):3391-3399.
- [43] Wahl P, Block W, Schmidt A. Exercise has a positive effect on endothelial progenitor cells, which could be necessary for vascular adaptation processes[J]. *Int J Sports Med*, 2007(28):374-380.
- 作者简介: 第一作者: 刘国纯 (1989-), 男汉族, 湖南怀化人, 讲师, 硕士, 研究方向: 青少年体质健康、运动干预与慢性疾病预防, E-mail: 547769099@qq.COM。
项目基金: 重庆医科大学人文社会科学重点课题 (编号: 201729)。