

运动改善血管效应及其分子机制

米春娟 综述, 马珺 审校

(西安科技大学体育部, 陕西省西安市 710048)

[关键词] 运动; 动脉; 静脉循环; 肺循环; 内皮功能; 内皮祖细胞

[摘要] 本文以运动改善心血管功能为背景, 重点论述运动对血管功能改善的分子机制。具体从运动对不同血管分支的影响、运动对血管内皮功能的影响、运动对冠状动脉粥样硬化疾病中斑块形成的影响等几方面进行深入探讨, 以为血管相关疾病的预防与治疗提供理论依据。

[中图分类号] G804

[文献标识码] A

Exercise Improves Vascular Function and Its Molecular Mechanism

MI Chun-Juan, and MA Jun

(Physical Education of Department, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an, Shaanxi 710048, China)

[KEY WORDS] Exercise; Artery; Venous Circulation; Pulmonary Circulation; Endothelium Function; Endothelial Progenitor Cells

[ABSTRACT] Studies have shown that exercise improves cardiovascular function in both animals and human. The underlying mechanisms of exercise's effects on improvement of vascular function were discussed here, mainly focusing on aspects including exercise's effects on vascular branch, endothelial function, and coronary atherosclerosis disease, in order to provide theoretical evidence for the prevention and therapy of vascular diseases.

自从 1899 年瑞典人 Henschen 提出“运动心脏”的概念以来,人们对运动和心脏关系的研究就从未停止。直到近几年,随着对心血管疾病发病机制的深入探讨,人们越来越开始重视运动对血管影响的研究。虽然目前这方面研究数据还不是很多,但从已取得的成果来看,继续深入探讨血管与运动的关系将为心血管病防治提供全新的预防与治疗思路。本文重点围绕目前运动与血管功能研究的两个方面展开论述:(1)不同血管段其舒缩功能相关分子机制的不均衡性;(2)运动介导的心脏疾病中血管内皮功能改善的分子机制。

1 运动对各级分支血管的效应

不同的动脉分支其血管的舒缩功能是不同的。下游动脉分支在应答不同代谢需求时通过 4 种机制调节血管紧张度:(1)由内皮介导、切应力诱导的血管

舒张;(2)肌源性控制;(3)血管舒缩的新陈代谢;(4)交感神经的控制。对血管功能调节的不同机制取决于不同血管分支的功能。内皮依赖的血管舒张在直径小于 150 μm 的微血管和阻力血管中至关重要;而新陈代谢控制在小阻力血管中起主导作用,同时肌源性应答在增加灌流压中的作用也不容忽视。

1.1 运动对主动脉功能的影响

虽然主动脉被认为是研究包括小啮齿动物在内的动物内皮功能的最佳选择,但在人类血管研究中却很少被用到。事实上,衰老、冠状动脉疾病以及心肌梗死通常都伴有动脉硬化及其依从性降低。

在健康个体中,高强度运动导致血管重塑并伴随肱动脉毛细血管区域面积增加 51%,且增加末端毛细血管横截面积 8%,而主动脉扩张性却保持不变^[1]。然而,耐力和力量训练对改变主动脉依从性及血管硬度却有相反的效果,在一项研究中对耐力运动员和力量运动员的血浆内皮素 1、一氧化氮

[收稿日期] 2013-01-30

[基金项目] 陕西省自然科学基金项目(2012JM4027)

[作者简介] 米春娟,在读博士,讲师,研究方向为运动与心血管健康,E-mail 为 14351284@qq.com。通讯作者马珺,教授,研究方向为体育健康教育,E-mail 为 1422085271@qq.com。

和血管硬度,结果发现力量运动员的主动脉脉搏波速(衡量血管硬度的金标准)明显增高,而耐力运动员则相反。力量运动员体内内皮素 1 水平的增加与主动脉脉搏波的增高呈正相关。耐力训练后可降低主动脉硬度,这已在高血压和冠状动脉疾病患者身上得到证实。

1.2 运动对大动脉功能的影响

直径达 2~4 mm 的血管在临床研究中被作为首选靶点,因为它们的功能可以很容易通过非侵入和侵入式方法加以评价。在首次冠状动脉功能损伤的描述中,其内皮功能可作为评价心血管功能危险因素的关键指标并且能为冠心病提供重要的诊断和预后信息。

Hambrecht 等^[2]首次在临床上研究了耐力运动对人类冠状动脉内皮功能的影响:4 周的耐力运动在应对乙酰胆碱灌注时心外膜血管舒张提高达 54%,平均最大流速增加达 78%。但耐力运动对冠状动脉内皮功能的这种改善作用在改做低强度耐力运动后随即消失,且这种改变同运动持续时间有关^[3]。在随后研究运动对外周血管功能影响的实验中,Gokce 等^[4]测试了冠状动脉疾病患者 10 周腿部运动前后其肱动脉和股动脉的内皮功能,结果显示 10 周腿部运动明显改善了内皮依赖的、剪切应力介导的股动脉舒张,但这种效果并不出现在肱动脉上,推测运动效果受运动部位的限制。Beck 等^[5]实验表明运动通过恢复内皮对促红细胞生成素及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的应答进而改善冠状动脉疾病患者内皮依赖性血管舒张,此实验为揭示运动介导的大动脉血管舒张提供了新的分子靶点。黄霞等^[6]研究显示运动等生活方式干预可延缓糖耐量异常者血管病变的发展,具体表现在运动可降低冠状动脉内膜厚度,并提高其弹性。以上研究表明运动在大动脉血管病变的预防及治疗中起着不可忽视的重要作用。

1.3 运动对外周阻力动脉的影响

大和中等的阻力血管(直径 > 150 μm)主要受内皮介导的血管舒张的影响,其它小动脉则受代谢和肌源控制,而末梢微动脉舒缩的状态则主要受心肌代谢需求的影响。

1.3.1 运动对外周阻力血管代谢控制的影响

原则上来说,阻力血管的代谢控制以氧/代谢传感器偶联到血管平滑肌细胞上从而控制血管紧张度为基础。目前正在讨论的有 4 种模型:(1)位于血管壁的氧传感器使致血管舒张的前列腺素 G_2 产生以应答 PO_2 的减少,证据也表明前列腺素介导的血管舒张是通过 KATP 通道完成的;(2)当氧的供需

关系不平衡时,作为氧传感器的腺苷生成速度加速;(3)二氧化碳产生反过来导致组织酸中毒,这一现象被认为会增加冠状动脉血流量,而酸中毒同时又会增加腺苷 A_{2A} 受体的敏感性;(4)红细胞释放 ATP 能引起血管舒张,在低氧情况下红细胞对介导血管舒张至关重要。

在狗和小猪的实验中已经证实运动训练增加了阻力血管敏感性并使其对腺苷的应答达到最大。在人体实验中评估冠状动脉血流储备率应答冠状动脉腺苷灌注时发现,运动可使腺苷诱导的微血管功能改善达 29%。目前还没有确切的数据可以描述运动介导的冠状动脉特异改变。

1.3.2 运动对外周阻力血管肌源性控制的影响

猪在跑台运动后肌源性血管收缩可增加灌注压。大量证据也表明 L 型钙离子通道和蛋白激酶 C 决定运动状态下的肌源紧张度。研究证明猪在运动后增加了肌源紧张度与蛋白激酶 $C\alpha$ 表达,此与磷酸化有关,后者增加了平滑肌细胞钙离子通道的开放和细胞内钙离子浓度^[7]。

1.3.3 运动对外周阻力血管微循环和血管生成的影响

White 等^[8]研究表明 16 周运动使猪的心肌整个血管床横断面积增加达 37%。但在人体却很难评估运动对心肌血管形成的影响。然而,有关运动对骨骼肌影响的研究有很多。运动除了影响骨骼肌代谢改变和分解/合成代谢外,也对骨骼肌血管形成有影响。无论动物还是人体,长时间耐力运动都可以诱导骨骼肌毛细血管生成增加。其中研究最多的是 VEGF,它是内皮增生强有力的催化剂,并且对几乎所有新血管形成都起重要作用。一些研究也表明,在短时间耐力运动之后,骨骼肌的 VEGF 转录增加。已知局部骨骼肌缺氧导致缺氧诱导因子 1α (hypoxia inducible factor- 1α , HIF- 1α) 生成,进一步诱导 VEGF 产生。

近几年,过氧化物酶体增植物激活受体协同刺激因子 1α (peroxisome proliferator activated receptor- γ coactivator-1 alpha, PGC- 1α) 被认为在运动介导的 VEGF 转录中起重要作用。PGC- 1α 缺失小鼠在运动后骨骼肌毛细血管密度不发生改变^[9]。PGC- 1α 的重要作用在发现骨骼肌中过表达 PGC- 1α 可显著增加毛细血管密度后得到进一步支持。PGC- 1α 调节运动诱导的血管生成的上游信号是什么? 研究认为,其中一条通路是运动依赖的高能磷酸盐的调节和伴随的腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate active protein kinase, AMPK) 的激

活^[10]。然而,是否这条通路仅介导 VEGF 表达和毛细血管生成而在运动诱导的血管生成中不起作用还一直存在争议^[11]。除了 AMPK 被激活之外,运动激活 p38MAPK 通路同时也会激活 PGC-1 α ^[12]。还有重要的一点是,运动引起的活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加与 PGC-1 α 的激活也有关。由此推断,耐力运动可能通过 AMPK 和 p38MAPK 通路激活 PGC-1 α 或者是通过 ROS 引起 VEGF 转录增加,最终导致新血管生成。

1.4 运动对静脉循环的影响

与动脉相比,在与运动相关的心血管研究中静脉很少受到关注,原因是多方面的,包括研究方法的限制和对静脉循环的生理作用估计过低等。

衡量静脉功能最关键的参数是静脉依从性,它反映了储存在静脉系统的血流量,同时也反映了静脉血流量在应对压力、年龄、体位及身体活动等因素改变时的变化。缺乏身体活动使老年人静脉壁组成发生变化进而导致静脉依从性降低。然而,一旦参加耐力运动之后,无论年轻还是年老的男性受试者,他们的静脉依从性与其同龄对照组相比提高了 70%~90%。目前还不清楚这种改变是否主要与运动增加了静脉一氧化氮(nitric oxide, NO)利用率和降低了静脉平滑肌紧张度、交感神经 α 肾上腺素能对血管的舒缩控制或影响了弹性蛋白与胶原蛋白的比例有关。

对卧床休息的受试者进行研究,发现 52 天后他们的静脉依从性明显下降,而这种现象在其参加了阻力运动后并未出现。在心力衰竭患者中,用体积描计法测量其前臂静脉依从性和静脉血流量,发现运动显著提高了这两项指标,此种变化似乎与最大行走距离有关^[13]。虽然拉力测量体积描计法常被用于衡量运动对血管功能影响的研究中,目前为止,运动诱导的静脉依从性改变还未见报道。从动物实验中发现,4 周运动之后毛细血管包括静脉毛细血管区域均显著减少。

1.5 运动对肺循环的影响

肺动脉高压是心力衰竭和心脏瓣膜疾病的常见并发症。在肺动脉高压情况下,因为害怕发生致命的心血管危害事件,运动常常被认为是不利的,就像通常认为运动对心力衰竭不利一样,因而运动被“拒之门外”。

1.5.1 有关运动对肺循环影响的人体实验 关于运动对肺动脉压影响的第一份报道来自于对充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者的研究。Lee 等^[14]首次证明在 CHF 患者中运动会诱

导其静止时肺动脉压升高,随后 Hambrecht 等^[15]对 73 位 CHF 患者进行随访研究发现,经过 6 个月的耐力训练,患者的肺动脉血管阻力在静止和运动顶峰时均降低。新近临床研究也证实患有稳定的前毛细血管肺动脉高压患者在经过 15 周耐力运动后明显改善了 6 min 步行这一运动治疗处方的效果。

1.5.2 有关运动对肺循环影响的动物研究 经过低压缺氧造模的大鼠首次被用于肺动脉高压运动研究。大鼠在低压缺氧情况下进行 4 周和 6 周运动(相当于 2 500、5 500 m),结果发现伴随海拔升高增加的静息肺动脉压在两组运动大鼠中明显低于对照组,而且运动 6 周组比 4 周组的静息动脉压更低^[16]。在随后的研究中发现,6 周运动能降低低氧和血管紧张素 II 诱导的血压升高。这些结果进一步被 Favret 等^[17]研究证实,他们证明运动改善了肺部气体交换并减弱了低氧肺动脉高压症状,但不能阻止持续低氧下肺动脉高压的发生。

实验证明跑台运动改善了实验兔主动脉和肺动脉环的乙酰胆碱诱导的内皮依赖性血管舒张。在用手造模的慢性肺动脉闭塞的微型实验猪研究中发现,长时间运动能通过增加 NO 和降低前列腺素类缩血管物质的生成以提高内皮依赖性血管舒张。本质上来说,运动诱导的肺动脉舒缩的改变取决于内皮损伤的程度和运动持续时间。

在大鼠模型上,Handoko 等^[18]通过不同剂量的野百合碱诱导代偿型和渐进型肺动脉高压。结果发现,运动仅对代偿型肺动脉高压大鼠有益,此种效果伴随着运动耐量和右心室毛细血管生成增加,而渐进型肺动脉高压大鼠却随着心输出量的降低过早死于右心室衰竭。此结果也为不同类型的肺动脉高压运动疗法提供了参考。

2 运动对血管内皮功能的影响

著名生理学家 Rudolf Altschul(1901~1961)曾经说过“看一个人的老化程度要看他的动脉,鉴于内皮细胞在维持动脉功能中的重要性,我应该修正之前的话为:看一个人的老化程度应该先看他的内皮细胞”,也许连他本人都没有想到他的预言在半个世纪之后竟达成了科学共识。为什么内皮研究对阐明运动介导的心血管保护机制如此重要,其原因可能有以下几个方面:(1)内皮功能损伤已经被认为是动脉粥样硬化的必要条件,因此,预防内皮功能损伤能够预防动脉粥样硬化的发生。(2)内皮功能损伤预示着进一步的心血管事件发生,因此衡

量内皮功能可作为临床上评价心血管事件的标志。

(3)大量的测试方法被用于评价动物和人的内皮功能。比如对比运动前后血管内皮功能时,可用臂/径向超声波、磁共振成像和静脉闭塞体积描记法。这些经典方法越来越被辅以半自动设备使用,例如用数字脉冲幅度张力测定法测量微血管功能^[19]。

内皮功能的完整与内皮型一氧化氮合酶(endothelium nitric oxide synthase, eNOS)的功能密不可分。内皮功能损伤潜在的机制包括:(1)降低 eNOS 底物及辅因子的有效性,例如 L 精氨酸水平降低及竞争性 eNOS 抑制剂非对称二甲基精氨酸(asymmetrical dimethylarginine, ADMA)增加;(2) eNOS 质量和活性降低以及一氧化氮被 ROS 失活;(3)内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)引起的血管再生。

2.1 运动对 eNOS 底物/辅因子活性的影响

当 eNOS 出现功能障碍时,此时它不再生成 NO 而是产生超氧阴离子,造成 NO 生物利用度降低及氧化应激增加,导致或加重内皮功能障碍,该现象被称为 eNOS 脱偶联(eNOS uncoupling)。其产生机制包括:NO 生成的重要辅助因子四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH₄)缺乏,缺少 L 精氨酸,热应激蛋白 90(heat stress protein-90, HSP-90)、eNOS 在苏氨酸残基 495 位点上的脱磷酸化,或者 ADMA 水平升高^[20]。至于 BH₄ 浓度,细胞培养实验首次证明增加层剪切力可显著增加 BH₄ 水平;这一结果在运动的大鼠模型中被再次验证。此外,运动也可以降低循环中 ADMA 的水平。

2.2 运动对 eNOS 活性和氧化应激的影响

为了评定血管中 NO 产生的分子机制,研究者将冠状动脉疾病患者随机分为接受冠状动脉搭桥术组和 4 周耐力运动组,结果发现运动组的左胸廓内动脉内皮细胞的 eNOS 蛋白表达、eNOS 丝氨酸 1177 位点的磷酸化水平分别比对照组提高了 2 倍和 4 倍。同时也发现 Akt 磷酸化和 eNOS 磷酸化水平呈正相关,eNOS 磷酸化和 Delta 平均峰值血流波也存在线性相关。

NO 生物利用率也受 ROS 影响,在动物和人体实验中均发现,运动能增加血管中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的表达,并能降低诸如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和黄嘌呤氧化酶等影响 ROS 产生的酶的表达。此外,冠状动脉疾病患者经过 4 周运动之后其体内的血管紧张素 III 型受体表达与安静对照组相比明显降低^[21]。

2.3 运动和內皮祖细胞

对出生后血管生成和 EPCs 来源于成人骨髓的

描述改变了我们对健康及疾病个体血管可塑性的观念。除了 EPCs 之外,间充质干细胞也有引起血管再生的可能性^[22]。无论是间充质干细胞还是 EPCs 都从骨髓被动员以应对局部缺血、运动和神经激素因子,而且它们都对维持内皮细胞层的完整性起重要作用。EPCs 的数量和功能与心血管危险因素、疾病严重程度、可预知的心血管事件以及心血管原因导致的死亡有关。

对于运动诱导的血流改变或缺血应激对刺激 EPCs 释放是不是必需的还一直存在争议。在两项临床研究发现,运动性缺血时循环内皮祖细胞增加,而基底膜基质化验表明在非缺血运动时也能改善 EPCs 功能^[23,24]。其他研究者也发现并非缺血性运动才可以增加 EPCs 细胞数量^[25]。然而长时间剧烈运动(如半程马拉松、马拉松等)则没有改变或显著增加循环内皮祖细胞数量^[26,27]。

EPCs 从骨髓动员的主要机制可能依赖于在 VEGF 或胎盘生长因子等动员因子出现的情况下 eNOS 的激活情况。用基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)或基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)敲除小鼠所做的基因靶向研究证明,MMP-9 对缺血诱导的 EPCs 动员至关重要并且导致新血管形成。在分子/细胞水平,EPCs 动员还包括以下机制:在稳态条件下,EPCs 存在于骨髓腔内,通过诸如血管细胞粘附分子的粘附作用绑定到基质细胞上。我们怎样解释运动诱导的 EPCs 动员呢?在一些研究中已经证明运动增加了 NO 的浓度,后者反过来能激活存在于骨髓的 MMP-9^[28],最终提高了内皮祖细胞的动员率。虽然动物实验已证明剪切应力诱导的 NO 产生对于 NO 介导的 EPCs 动员是至关重要的,但这方面一直还缺乏运动相关的实验数据,因此,上述提到的争论还有待于进一步实验验证。

3 运动对冠状动脉粥样硬化疾病中斑块形成的影响

虽然近几年的研究不再聚焦于运动终止斑块形成。但在 20 年前,一系列血管造影长期随访研究证明,如果辅以生活方式干预和脂质摄入控制,经常性耐力锻炼能阻碍冠状动脉粥样硬化的形成甚至降低动脉缩窄率。国内学者新近研究表明:有氧运动可减少 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块面积和斑块负荷^[29],同时强调运动过程中动态监测运动强度,指导运动方案至关重要。令人遗憾的是,目前

除了血管内超声技术之外,还没有任何一项更精确的技术能洞察血管内斑块的形成。

4 结语与展望

运动对血管的有益效果主要是通过改善主动脉和大阻力血管的内皮介导的血管舒张、提高肌源性控制、增加小阻力血管的代谢舒张来实现的。其次,运动通过提高内皮祖细胞的动员使血管再生增加。近来,运动可改善肺动脉的内皮依赖性血管舒张也得到证实。

考虑到运动的临床效果和为了确定药物干预的新靶点,寻求运动对心血管改善的效果应进一步着眼于发现其中的分子机制。然而,运动对有些区域(如微循环和静脉系统)的效果还不完全清楚,需要进一步的深入研究。

[参考文献]

[1] Petersen SE, Wiesmann F, Hudsmith LE, et al. Functional and structural vascular remodeling in elite rowers assessed by cardiovascular magnetic resonance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(4): 790-797.

[2] Hambrecht R, Wolff A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(7): 454-460.

[3] Gielen S, Erbs S, Linke A, et al. Home-based versus hospital-based exercise programs in patients with coronary artery disease: effects on coronary vasomotion[J]. *Am Heart J*, 2003, 145(1): E3.

[4] Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(2): 124-127.

[5] Beck EB, Erbs S, Mobius-Winkler S, et al. Exercise training restores the endothelial response to vascular growth factors in patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(3): 412-418.

[6] 黄霞, 谢秀梅, 朱小玲, 等. 生活方式干预对糖耐量异常者动脉内膜厚度及弹性的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(2): 149-160.

[7] Korzick DH, Laughlin MH, Bowles DK. Alterations in PKC signaling underlie enhanced myogenic tone in exercise-trained porcine coronary resistance arteries[J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96(4): 1 425-432.

[8] White FC, Bloor CM, McKirnan MD, et al. Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart[J]. *J Appl Physiol*, 1998, 85(3): 1 160-168.

[9] Chinsomboon J, Ruas J, Gupta RK, et al. The transcriptional coactivator PGC-1 α mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(50): 21 401-406.

[10] Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease[J]. *Biochem J*, 2009, 418(2): 261-275.

[11] Zwetsloot KA, Westerkamp LM, Holmes BF, et al. AMPK regulates basal skeletal muscle capillarization and VEGF expression, but is not necessary for the angiogenic response to exercise[J]. *J Physiol*, 2008, 586(Pt 24): 6 021-035.

[12] Akimoto T, Pohnert SC, Li P, et al. Exercise stimulates PGC-1 alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p39MAPK pathway[J].

J Biol Chem, 2005, 280(20): 19 587-593.

[13] Welsch M, Alomari M, Parish TR, et al. Influence of venous function on exercise tolerance in chronic heart failure[J]. *J Cardiopulm Rehabil*, 2002, 22(5): 321-326.

[14] Lee AP, Ice R, Blessey R, et al. Long-term effect of physical training on coronary patients with impaired ventricular function[J]. *Circulation*, 1979, 60(7): 1 519-526.

[15] Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2000, 283(23): 3 095-101.

[16] Kashimura O, Sakai A. Effects of physical training on pulmonary arterial pressure during exercise under hypobaric hypoxia in rats[J]. *Int J Biometeorol*, 1991, 35(4): 214-221.

[17] Favret F, Henderson KK, Allen J, et al. Exercise training improves lung gas exchange and attenuates acute hypoxic pulmonary hypertension but does not prevent pulmonary hypertension of prolonged hypoxia[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(1): 20-25.

[18] Handoko ML, de Man FS, Happe CM, et al. Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2009, 120(1): 42-49.

[19] Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, et al. Noninvasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(8): 3 715-722.

[20] Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease[J]. *Circulation*, 2006, 113(13): 1 708-714.

[21] Adams V, Linke A, Krankel N, et al. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2005, 111(5): 555-562.

[22] Huang NF, Li S. Mesenchymal stem cells for vascular regeneration[J]. *Regen Med*, 2008, 3(6): 877-892.

[23] Adams V, Lenk K, Linke A, et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(4): 684-690.

[24] Sandri M, Adams V, Gielen S, et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies[J]. *Circulation*, 2005, 111(25): 3 391-399.

[25] Adams V, Linke A, Breuckmann F, et al. Circulating progenitor cells decrease immediately after marathon race in advanced-age marathon runners[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(5): 602-607.

[26] Mobius Winkler S, Hilberg T, Menzel K, et al. Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals[J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107(6): 1 943-950.

[27] Goussetis E, Spiropoulos A, Tsironi M, et al. Spartathlon, a 246 kilometer foot race: effects of acute inflammation induced by prolonged exercise on circulating progenitor reparative cells[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2009, 42(3): 294-299.

[28] Iwakura A, Shastry S, Luedemann C, et al. Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9[J]. *Circulation*, 2006, 113(12): 1 605-614.

[29] 钟兴明, 何榕, 尤少华, 等. 有氧运动对高同型半胱氨酸血症载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(9): 782-786.