[文章编号] 1007-3949(2015)23-09-0959-06 ·文献综述·

运动锻炼促进冠心病血管生成的机制

肖乾凤, 郭 媛, 谭茗月, 彭 然, 赵 旺, 许丹焰

(中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 运动锻炼; 血管生成; 内皮祖细胞; microRNA

[摘 要] 近年来,以运动为核心的心脏康复在预防和治疗心血管疾病上具有重要作用。它能带来诸多心血管益处,越来越多证据支持运动能促进冠心病中血管的生成,但其机制尚未被完全阐明。其中,大量研究证明运动锻炼能增加内皮祖细胞(EPC)的数量及功能,促进血管生成。同时,运动能引起一些 microRNA 水平的变化,这些 microRNA 可参与血管生成过程。除此之外,有些 microRNA 水平的变化可能影响 EPC 功能而调节血管生成过程。该综述将集中讨论运动锻炼调节 EPC 和影响 microRNA 水平促进血管生成的这两条机制,为研究和治疗冠心病提供了新思路。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Mechanism of Exercise Training Promoting Angiogenesis in Coronary Heart Disease

XIAO Qian-Feng, GUO Yuan, TAN Ming-Yue, PENG Ran, ZHAO Wang, and XU Dan-Yan

(*Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan* 410011, *China*)

[**KEY WORDS**] Exercise Training; Angiogenesis; Endothelial Progenitor Cell; MicroRNA

[**ABSTRACT**] Recently, exercise-based cardiac rehabilitation has been an important role in preventing and treating cardiovascular diseases. It brings to a great deal of cardiovascular benefit, there is an increasing evidence support that exercise training can promote angiogenesis in coronary heart disease, but the mechanism of angiogenesis is still not fully clarified. Multiple research has proved out that exercise training can increase endothelial progenitor cell (EPC) number and promote EPC's function to accelerate angiogenesis. At the same time, exercise can also raise the change of microRNA level, while these microRNA may participate in the angiogenesis process. Besides, microRNA level changing may influence EPC function to modulate angiogenesis during physical exercise. This review will focus on discussing the role of exercise training in angiogenesis by EPC and microRNA level, which may provide a new idea to research and treat coronary heart disease.

众所周知,心血管疾病是我们社会最大的负担之一。目前,心脏康复是治疗冠心病的重要手段之一,而运动锻炼是促进心脏康复的主要途径。在动物心肌梗死模型中,Kraljevic 等[1]和 Bonilla 等[2]发现运动锻炼有预防心功能恶化及抗心律失常的作用。大规模的临床证据也证明了运动锻炼具有心血管保护作用。有两项大规模研究发现运动能明显地降低冠心病患者的全因死亡率、心血管死亡率和住院率[3-4]。另一项随机对照试验的系统回顾和荟萃分析发现运动能降低再发心肌梗死的几率[5]。因此,运动锻炼已经成为 2013 年 ESC 急性心肌梗死指南的 I 类推荐[6]。以运动为核心的心脏康复已经成为心肌梗死后二级预防的重要手段。

在冠心病中,运动能通过增加毛细血管交换能力、促进血管内皮扩张而改善内皮功能[7]。更重要的是,运动能促进心脏血管形成。运动能通过增加心脏中小血管直径和密度及冠状动脉侧支循环的形成,从而增加冠状动脉血流和心肌灌注;此外,通过促血管生成作用,运动还具有缺血再灌注损伤保护作用,阻止心肌细胞凋亡,减少心肌梗死

[收稿日期] 2014-09-21 [修回日期] 2014-10-27

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81170190、81372117)

[作者简介] 肖乾凤,硕士研究生,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 1205913351@ qq. com。郭媛,硕士研究生,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化。通讯作者许丹焰,博士研究生导师,研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化,E-mail 为 xudanyan02@ sina. com。

面积[8-11]。

运动促进血管生成的机制主要包括以下几个方面：一、运动能激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)途径促进血管生成[10-12]；二、运动能促进一氧化氮的释放，激活内源性一氧化氮系统(endothelial nitric oxide system, eNOS)通路促进血管生成[9,12]；三、运动能促进内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的释放及分化而促进血管生成[13]；四、运动能通过影响一些血管生成相关的 microRNA 水平而促进血管生成。而这几条机制之间存在相互影响，其中，VEGF 能促进 eNOS 磷酸化而促进成血管细胞及内皮细胞分化，还能促进 EPC 分化而促进血管生成[14-15]。eNOS 能通过激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)促进 EPC 分化而促进血管生成[9]。此外，相关 microRNA 也可通过 VEGF 通路及 EPC 而影响血管生成(图 1)。

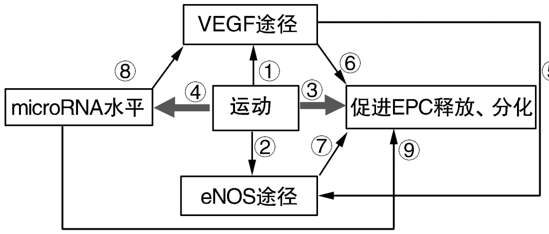

图 1. 运动促血管生成机制及其相互间的作用 ①运动通过 VEGF 途径调节血管生成；②运动促进 NO 释放影响 eNOS 通路调节血管生成；③运动通过调节 EPC 功能调节血管生成；④运动通过调节 microRNA 水平调节血管生成；⑤VEGF 促进 eNOS 磷酸化调节血管生成；⑥VEGF 调节 EPC 影响血管生成；⑦eNOS 通过 MMP 调节 EPC 影响血管生成；⑧microRNA 影响 VEGF 通路调节血管生成；⑨microRNA 影响 EPC 调节血管生成。

Figure 1. The mechanism of exercise training in angiogenesis and the interaction of each other ①Exercise training regulates angiogenesis by VEGF pathway; ②Exercise training promotes the release of eNOS to modulate angiogenesis; ③Exercise training modulates angiogenesis by influencing the EPC's function; ④Exercise modulates angiogenesis by regulating microRNA's level; ⑤VEGF modulates angiogenesis by promoting the phosphorylation of eNOS; ⑥VEGF influence angiogenesis by regulating EPC; ⑦eNOS influence angiogenesis by MMP ⑧MicroRNA modulates angiogenesis by influencing VEGF patheway; ⑨MicroRNA influence EPC to modulate angiogenesis.

以下将从两个主要方面阐明运动锻炼促进冠心病血管生成的机制：一方面是运动可以通过激活 EPC 来促进心脏新生血管生成；另一方面是运动可以调节 microRNA 水平来参与血管生成，并且阐述这两者之间的关系。

1 运动通过调节 EPC 促进血管生成

1.1 EPC 与冠心病的关系

EPC 来源于骨髓，受刺激后可以释放到外周血循环中。它能分化为内皮细胞，黏附、整合到新生血管中去，形成毛细血管结构和分泌促血管生成的生长因子而促进血管再生[16]，是新生血管形成的基础。因此 EPC 能增强内皮和血管生成，促进血管修复，从而改善内皮细胞功能和抑制动脉粥样硬化，改善心肌梗死后心室功能。血液中 EPC 数量下降与内皮细胞功能紊乱及心血管风险相关。在人类冠心病中，EPC 的数量、活性和迁移能力均下降，因此，血循环中的 EPC 数量及功能受损可作为判断冠心病严重程度的一个标志[17-18]。

1.2 运动锻炼通过调节 EPC 促进冠心病血管生成

运动锻炼能促进血管生成，其中一条最主要途径是增加循环中祖细胞及血管生成相关细胞的数量。Rehman 等[19]证明耗竭运动能迅速引起具有心血管危险因素的志愿者(包括糖尿病、吸烟、高脂血症、高血压等在内)血循环中 EPC 增加 4 倍，单核-巨噬来源的血管生成细胞增加 2.5 倍。Steiner 等[20]发现在冠心病和具有心血管危险因素的患者中，持续 12 周的运动锻炼能使循环中的 EPC 数量增加 2.5～3.3 倍左右。在对于已经接受他汀类治疗和血脂已经达标的冠心病患者中，参加运动锻炼同样获益[21]，能进一步使 EPC 数量增加 1 倍。Sandri 等[22]的三项研究发现运动锻炼能使稳定型冠心病及外周血管疾病患者的循环祖细胞(circulating progenitor cell, CPC)数量增加 4.4 倍。Adams 等[23]观察到对于有症状的冠心病患者，引起心肌缺血的运动能使 CPC 数量在 24 h 后增加 2.5～3.3 倍，48 h后增加 2.9～3.8 倍。同时，Rummens 等[24]研究发现，在男性血管重建的冠心病患者中，单项耗竭运动能明显增加血中 EPC 含量。在急性心肌梗死后一周进行短时程的持续运动也能引起 CPC 数量上升[25]。而参加 30 天运动康复的 112 名包括 83 名 ST 段抬高型心肌梗死在内的急性冠状动脉综合征患者的 EPC 数量也明显增加[26]。

在冠心病患者中，运动促进血循环中 EPC 大量增加，其中最主要的机制是促使 EPC 动员增强。运动锻炼能通过 β-肾上腺素信号通路增加交感活性而直接促进 EPC 从骨髓或边缘区分化迁移[19]。运动还能通过增加血中内源性一氧化氮引起 EPC 迁移、释放而增加 EPC 数量[21]。除增强 EPC 动员外，运动锻炼还能减少血中、骨髓及组织中 EPC 凋亡，

增强血循环中 EPC 存活,从而增加 EPC 数量[21]。

运动锻炼能促进血管生成的第二条途径在于促进 EPC 分化为内皮细胞,而内皮细胞是形成新生血管的基础结构。在血管生成的晚期阶段,EPC 能分化为内皮细胞,它能迁移到受损的血管壁中,分化成为成熟的内皮细胞[27]。Sarto 等[28]发现,持续 8 周的有氧运动能明显增加 EPC 分化为内皮细胞的潜能。Paul 等[21]发现在冠心病患者中,运动同样能增加 EPC 的这一分化潜能。

第三条途径在于运动能使 EPC 和 CPC 整合到血管结构中去,CPC 的黏附和整合功能对于新生血管生成过程具有重要作用[13]。Sandri 等[22]的三项随机研究证明,在冠心病患者中,运动能通过增加自导因子 CXCR4 的表达而促进 CPC 整合到内皮系统中。

第四条途径是运动可促进 EPC、血管生成相关细胞与促血管生长因子 VEGF 之间协同作用而促进血管生成[13,23]。研究表明,运动时,EPC 数量及血管生成相关细胞增加与 VEGF 增加呈正相关[23],而 VEGF 可直接增加这些细胞的迁移。Vasa 等[29]研究发现,在冠心病患者中,EPC 和 VEGF 数量下降可导致 EPC 对 VEGF 的反应下降,因此,运动可能使 EPC 对 VEGF 反应增加从而促血管生成。

2 运动锻炼通过改变 microRNA 水平调节冠心病血管生成

2.1 microRNA 参与血管生成

microRNA 是由长约 22 ~ 27 bp,高度保守的非编码区单链 RNA,它能与 mRNA 的 3' 端非翻译区结合以沉默或切割 mRNA,在后转录水平调节蛋白质的表达。它参与多种病理生理过程,许多基础和临床研究表明一些 microRNA 与血管生成过程密切相关[30-32]。microRNA 通过控制内皮细胞生长、迁移及毛细血管形成而影响内皮细胞血管生成。目前为止,miRNA-126、miR-23/27、miR-17-92、miR-130a、miR-424、miR-296 和 miR-210 是促进血管生成的 microRNA,而 miR-221/222、miR-92a、miR-34 和 miR-15b-16 是抑制血管生成的 microRNA。这些 microRNA 通过调节相应靶基因,蛋白及信号转导通路而参与血管生成过程,其中一些 microRNA 与 EPC 有着密切的联系,如表 1 所示。microRNA 水平的改变能引起血管生成的变化,而这些血管相关 microRNA 变化可受运动锻炼刺激的调节。

表 1. microRNA 与血管生成及其相关作用部位

Table 1. MicroRNA regulate angiogenesis and theirs target

microRNA	内皮上的靶点	血管生成中的作用	参考文献
miR-126	Sprouty 相关蛋白 Spred-1、磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 2(PIK3R2/p5-β)、基质细胞衍生因子 1(SDF-1)	促进 VEGF 依赖的血管生成	[30,33]
miR-23/27	Sprouty2、sema6A 蛋白	促进 EPC 迁移	[30]
miR-17-92cluster	基质金属蛋白酶 1、抗血管生成蛋白 TSP1	增强血管生成	[34]
miR-130a	抗血管生成同源基因 GAX、HOXA5	促进内皮细胞结构形成和肿瘤血管形成	[30,35]
miR-132	GTP 酶激活蛋白 p120RasGAP		[30-31]
miR-424	Cullin2 基因	增加内皮细胞增殖	[30-31]
miR-296	细胞生长因子调节酪氨酸激酶酪	促进血管生成	[30-31]
miR-210	氨酸激酶受体配体 Ephrin-A3	促进血管生成 刺激毛细血管形成和细胞迁移	[30]
miR-221/222	干细胞因子受体 C-kit、STA5A		[30,36]
miR-92a	整合素 β-5	阻止内皮细胞迁移、增生和血管生成	[30]
miR-34	沉默信息调节因子 SirT1	抑制血管生成 通过诱导衰老抑制血管生成	[30-31]
miR-15b-16	血管内皮生长因子	抑制血管生成	[32]

2.2 运动锻炼引起 microRNA 水平的改变

尽管目前证据不多,但仍能说明运动可引起血管相关的 microRNA 水平的变化。其中,miR-126、miR-27、miR-210 水平上升,miR-16 水平下降,而 miR-221 和 miR-222 的变化趋势尚无定论。

运动可引起某些促血管生成 microRNA 水平上

升。DA Silva 等[37]发现在大鼠中有氧运动锻炼可以促进 miR-126 水平明显增加,miR-126 直接或间接调节血管生成相关通路:丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶(protein kinase B,Akt)/eNOS 作用于 VEGF 而促进心脏血管生成。另一项大鼠模型研究发现有氧运动后 miR-27a 和 miR-27b 水平增加,而 miR-27 可以通过抑制抗血管生成蛋白 Sprouty2 和 sema6A 而具有强烈的促血管生成作用[38]。在人体中,Bye 等[39]发现在低耗氧峰值的正常人血清中,运动与 miR-210 水平上升相关,而 miR-210 可以作用于受体酪氨酸激酶配体 Ephrin-A3 而促进毛细血管生成。

除引起一些促血管生成 microRNA 水平上升外,运动还能使一些抗血管生成 microRNA 水平下降。有氧运动锻炼能引起大鼠 miR-16 水平下降[40],miR-16 可通过作用于 VEGF 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 减少内皮细胞增殖、迁移及毛细血管条索的形成,抑制内皮细胞形成新生血管。在运动锻炼的男性参与者中,3 天持续运动后血清 miR-221 水平显著下降[41]。miR-221 是强烈的阻止血管生成的因子,它能调节血管生成的干细胞生成因子受体 C-kit 而阻止内皮细胞的迁移、增殖而抑制血管生成。因此,运动引起 miR-16 及 miR-221 水平的下降也能加速血管生成。

然而,在 Fenandes 等[38]和 Baggish 等[42]研究发现有氧运动可以引起 miR-221 和 miR-222 水平不同程度的升高,而 miR-221 和 miR-222 水平上升可以阻止血管生成,与前面所提到运动引起 microRNA 水平改变促进血管生成相矛盾。因此,运动引起这些 microRNA 水平的变化还有待于进一步验证。而且,目前在冠心病中,尚无研究证明运动可导致以上这些血管生成 microRNA 水平的改变。

3 microRNA 和 EPC 之间的关系

在运动促进冠心病血管生成机制中,microRNA 和 EPC 之间仍有一定的联系。已有研究发现 miR-126 和 miR-130a 上升对 EPC 具有促进作用[43]。Meng 等[44-45]发现这两种 microRNA 能促进 EPC 的增殖、迁移、分化及集落形成潜能,而 miR-130a 还可减少 EPC 的凋亡,其主要机制是 miR-126 和 miR-130a 能分别作用 EPC 中的靶基因 Spred-1 和 Runx3 而直接促进 EPC 功能。这两种 microRNA 还可通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/VEGF 和 PI3K/Akt /eNOS 信号通路而影响 EPC 促血管生成功能。因此,在糖尿患者中,这两种 microRNA 水平下降明显损害 EPC 功能。而 miR-221/222、miR-92a、miR-34a 上升对 EPC 具有损害作用[43,46]。Zhang 等[47]研究发现,冠心病患者 EPC 中 miR-221 通过沉默 PAI 基因抑制 EPC 增殖,从而影响 MAPK/ERK 信号通路抑制血管生成。此外,miR-34a 可通过抑制 sirt1 基因而诱导 EPC 凋亡,损害血管生成过程[46]。

冠心病患者 EPC 中某些血管生成相关的 microRNA 表达变化也可影响 EPC 功能。研究发现,在冠心病患者外周血 EPC 中,miR-126 表达水平下降,miR-221/222、miR-92a 水平增加,EPC 中这些 microRNA 水平的变化导致 EPC 功能紊乱及再生能力减低[47-49]。而 Minami 等[49]研究发现,冠心病患者中 miR-221/222 水平与 EPC 水平直接呈负相关。

然而,目前尚没有证据证明 EPC 可以影响某些血管生成相关 microRNA 的变化[50]。但已有研究证明,miR-126、miR-130a、miR-221/222、miR-92a、miR-34a 均可在 EPC 中表达[42,46]。故 EPC 是否可影响这些 microRNA 变化尚需进一步研究。

4 展 望

依赖于运动锻炼的心脏康复已经成为心血管疾病特别是心肌梗死后治疗的重要手段,将来治疗冠心病可能会更加强调运动锻炼、EPC 移植和干预血管生成相关 microRNA。然而,尚未有直接的证据证明运动可以通过一些特定的 microRNA 作用于 EPC 而促进血管生成。因此,需要更多的研究证明在冠心病模型中,运动可以通过影响 microRNA 调节 EPC 功能而促进血管生成。

[参考文献]

[1] Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, et al. Aerobic interval training attenuates remodeling and mitochondrial dysfunction in the post-infraction failing rat heart[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99 (1): 55-64.
[2] Bonilla IM, Belevych AE, Sridhar A, et al. Endurance exercise training normalizes repolarization and calcium-handling abnormalities, preventing ventricular fibrillation in a model of sudden cardiac death[J]. Appl Physiol (1985), 2012, 113 (11): 1 772-783.
[3] Oldridge N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited[J]. Future Cardiol, 2012, 8 (5): 729-751.

[4] Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 7: CD001800.

[5] Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am Heart J, 2011, 162 (4): 571-584.

[6] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2012, 33 (20): 2 569-619.

[7] Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training[J]. Am Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 302 (1): H 10-23.

[8] Feairheller DL, Diaz KM, Kashem MA, et al. Effects of moderate aerobic exercise training on vascular health and blood pressure in African Americans[J]. Clin Hypertens (Greenwich), 2014, 16 (7): 504-510.

[9] Gielen S, Schuler G, Adams V. Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanism[J]. Circulation, 2010, 122 (12): 1 221-238.

[10] Silva JA Jr, Santana ET, Manchini MT, et al. Exercise training can prevent cardiac hypertrophy induced by sympathetic hyperactivity with modulation of kallikrein-kinin pathway and angiogenesis[J]. PLoS One, 2014, 9 (3): e91017.

[11] Wu G, Rana JS, Wykrzy kowska J, et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296 (2): H 389-395.

[12] Hoier B, Walker M, Passos M, et al. Angiogenic response to passive movement and active exercise in individuals with peripheral arterial disease[J]. Appl Physiol (1985), 2013, 115 (12): 1 777-787.

[13] Xiao M, Lu X, Li J, et al. Physiologic ischemic training induces endothelial progenitor cell mobilization and myocardial angiogenesis via endothelial nitric oxide synthase related pathway in rabbits[J]. Cardiovasc Med (Hagerstown), 2014, 15 (4): 280-287.

[14] Silva JF, Rocha NG, Nóbrega AC. Mobilization of endothelial progenitor cells with exercise in healthy individuals: a systematic review[J]. Arq Bras Cardiol, 2012, 98 (2): 182-191.

[15] Gentile C, Muise-Helmericks RC, Drake CJ. VEGF-mediated phosphorylation of eNOS regulates angioblast and embryonic endothelial cell proliferation[J]. Dev Biol, 2013, 373 (1): 163-175.

[16] Yoder MC. Human endothelial progenitor cells[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2 (7): a006692.

[17] Koutroumpi M, Dimopoulos S, Psarra K, et al. Circulating endothelial and progenitor cells: Evidence from acute and long-term exercise effects[J]. World J Cardiol, 2012, 4 (12): 312-326.

[18] 张毕奎, 牛盼盼, 李焕德, 等. 内皮祖细胞—抗动脉粥样硬化药物的新靶点[J]. 中南大学学报, 2013, 38 (3): 307-312.

[19] Rehman J, Li J, Parvathaneni L, et al. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophage-derived angiogenic cells[J]. Am Coll Cardiol, 2004, 43 (12): 2 314-318.

[20] 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 (2): 305-310.

[21] Paul JD, Powell TM, Thompson M, et al. Endothelial progenitor cell mobilization and increased intravascular nitric oxide in patients undergoing cardiac rehabilitation [J]. Cardiopulm Rehabil Prev, 2007, 27 (2): 65-73.

[22] 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.

[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] Rummens JL, Daniëls A, Dendale P, et al. Suppressed increase in blood endothelial progenitor cell content as result of single exhaustive exercise bout in male revascularised coronary artery disease patients[J]. Acta Clin Belg, 2012, 67 (4): 262-269.

[25] Brehm M, Picard F, Ebner P, et al. Effects of exercise training on mobilization and functional activity of blood-derived progenitor cells in patients with acute myocardial infarction[J]. Eur J Med Res, 2009, 14 (9): 393-405.

[26] Cesari F, Marcucci R, Gori AM, et al. Impact of a cardiac rehabilitation program and inflammatory state on endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome patients [J]. Int J Cardiol, 2013, 167 (5): 1 854-859.

[27] Kanzler I, Tuchscheerer N, Steffens G, et al. Differential roles of angiogenic chemokines in endothelial progenitor cell-induced angiogenesis[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108 (1): 310.

[28] Sarto P, Balducci E, Balconi G, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure[J]. Card Fail, 2007, 13 (9): 701-

708.
[29] Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, 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 (1): E 1-7.
[30] Caporali A, Emanueli C. MicroRNAs in postischemic vascular repair[J]. Cardiol Res Pract, 2012, 2012: 486702.
[31] Landskroner-Eiger S, Moneke I, Sessa WC. miRNAs as modulators of angiogenesis[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2013, 3 (2): a006643.
[32] Katoh M. Therapeutics targeting angiogenesis: genetics and epigenetics, extracellular miRNAs and signaling networks[J]. Int J Mol Med, 2013, 32 (4): 763-767.
[33] van Solingen C, de Boer HC, Bijkerk R, et al. MicroRNA-126 modulates endothelial SDF-1 expression and mobilization of Sca-1(+)/Lin(−) progenitor cells in ischemia[J]. Cardiovasc Res, 2011, 92 (3): 449-455.
[34] Suárez Y, Fernández-Hernando C, Yu J, et al. Dicer-dependent endothelial microRNAs are necessary for postnatal angiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105 (37): 14 082-087.
[35] Chen Y, Gorski DH. Regulation of angiogenesis through a microRNA (miR-130a) that down-regulates antiangiogenic homeobox genes GAX and HOXA5[J]. Blood, 2008, 111 (3): 1 217-226.
[36] Dentelli P, Rosso A, Orso F, et al. microRNA-222 controls neovascularization by regulating signal transducer and activator of transcription 5A expression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30 (8): 1 562-568.
[37] DA Silva ND Jr, Fernandes T, Soci UP, et al. Swimming training in rats increases cardiac microRNA-126 expression and angiogenesis[J]. Med Sci Sports Exerc, 2012, 44 (8): 1 453-462.
[38] Fernandes T, Hashimoto NY, Magalh ães FC, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory microRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin Ⅱ, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7) [J]. Hypertension, 2011, 58 (2): 182-189.
[39] Bye A, Rφsjφ H, Aspenes ST, et al. Circulating microRNAs and aerobic fitness-The HUNT Study[J]. PLoS One, 2013, 8 (2): e57496.
[40] Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR, et al. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors role of microRNAs-16, -21, and -126[J]. Hypertension, 2012, 59 (2): 513-520.
[41] Sawada S, Kon M, Wada S, et al. Profiling of circulating microRNAs after a bout of acute resistance exercise in humans[J]. PLoS One, 2013, 8 (7): e70823.
[42] Baggish AL, Hale A, Weiner RB, et al. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training[J]. Physiol, 2011, 589 (Pt 16): 3 983-994.
[43] Scott E, Loya K, Mountford J, et al. MicroRNA regulation of endothelial homeostasis and commitment—implications for vascular regeneration strategies using stem cell therapies[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 64: 52-60.
[44] Meng S, Cao J, Zhang X, et al. Downregulation of microRNA-130a contributes to endothelial progenitor cell dysfunction in diabetic patients via its target Runx3[J]. PLoS One, 2013, 8 (7): e68611.
[45] Meng S, Cao JT, Zhang B, et al. Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1[J]. Mol Cell Cardiol, 2012, 53 (1): 64-72.
[46] Zhao T1, Li J, Chen AF. MicroRNA-34a induces endothelial progenitor cell senescence and impedes its angiogenesis via suppressing silent information regulator[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 299 (1): E 110-116.
[47] Zhang X, Mao H, Chen JY, et al. Increased expression of microRNA-221 inhibits PAK1 in endothelial progenitor cells and impairs its function via c-Raf/MEK/ERK pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431 (3): 404-408.
[48] Zhang Q, Kandic I, Kutryk MJ. Dysregulation of angiogenesis-related microRNAs in endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 405 (1): 42-46.
[49] Minami Y, Satoh M, Maesawa C, et al. Effect of atorvastatinon microRNA 221/222 expression in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39 (5): 359-367.
[50] 张少言, 林赟霄, 陈 浩, 等. 血管新生与冠心病治疗性血管生成[J]. 心血管病学进展, 2014, 35 (1): 55-59.

(此文编辑　文玉珊)