

运动康复对心血管疾病内皮祖细胞的动员作用及机制

桂娅君, 郭媛, 廖彩秀, 彭然, 许丹焰

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 运动康复; 内皮祖细胞; 心血管疾病

[摘要] 内皮祖细胞是一种新型生物标志物, 其数量下降可预测心血管不良事件的高发生率。目前运动康复降低心血管疾病死亡率及提高患者生活质量已成为研究热点。大量研究证明运动康复可促进内皮祖细胞动员及改善内皮功能, 但其具体机制尚不十分明确。目前认为其可能与缺血刺激和重要体液因子的调节密切相关。文章将运动康复对心血管疾病内皮祖细胞的动员作用及机制作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Mobilization Effects and Mechanism of Exercise Training on Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease

GUI Ya-Jun, GUO Yuan, LIAO Cai-Xiu, PENG Ran, and XU Dan-Yan

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

[KEY WORDS] Exercise Rehabilitation; Endothelial Progenitor Cells; Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] As a new kind of biomarker, the decreased numbers of endothelial progenitor cells can predict the high incidence of cardiovascular events. Nowadays exercise rehabilitation has become a research hotspot, since it can reduce the morbidity of cardiovascular disease and improve the patients' quality of life. Multiple evidence has demonstrated that cardiovascular rehabilitation can mobilize the endothelial progenitor cells and improve endothelia function, but the mechanism of mobilization is not fully understood, which seems to be closely related to the ischemic stimulation and the regulation of important humoral factors. This review will summarize the effects of exercise training on mobilization of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease and discuss the possible mechanisms involved.

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)主要来源于骨髓, 是外周血中成熟内皮细胞的前体细胞。主要通过迁移、增殖、自身分化为成熟内皮细胞, 从而修复受损的内皮并参与新生血管的形成^[1-2]。它还以旁分泌的方式分泌多种生长因子, 从而促进 EPC 的增殖和存活。新的证据表明 EPC 尚可分化为心肌细胞及平滑肌细胞。因此, EPC 在维持内皮功能、血管发生、血管形成过程中起重要作用。已有研究证实, EPC 数量和功能下降所致的内皮功能紊乱与心血管疾病的发生发展密切相关, 且 EPC 的数量能够预测心血管事件和死亡。因此, 促进 EPC 动员和血管的再内皮化已成为防治心血管疾病的关键。许多刺激可从骨髓中动员 EPC, 其

中运动被认为是一种最主要的刺激。在过去的十年中, 大量研究证实了作为心脏康复核心部分的运动康复可刺激 EPC 从骨髓中动员到外周血, 从而发挥心脏保护作用。本文就运动康复对心血管疾病 EPC 的动员作用及机制进行综述, 以期为中心康复中应用运动康复提供有力的理论依据及解释其具体获益机制。

1 运动康复对心血管疾病 EPC 的动员作用

1.1 运动康复可促进冠心病 EPC 动员和改善内皮功能

运动康复可以动员骨髓来源的 EPC, 从而增加

[收稿日期] 2014-09-09

[修回日期] 2014-10-27

[基金项目] 国家自然科学基金(81170190、81372117)

[作者简介] 桂娅君, 硕士研究生, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 guiyajun716@sina.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。

冠心病患者循环中 EPC 数量。Adams 等^[3]研究发现,运动诱导心肌缺血的冠心病组 EPC 数量显著增多,在运动后 24 至 48 h 其数量达高峰(增加 3.3 ± 0.5 倍),且与血管内皮生长因子(VEGF)浓度呈正相关。该研究第一次证实了冠心病患者在经历一次短期运动诱导的心肌缺血后,就能增加其 EPC 数量及 VEGF 浓度。Steiner 等^[4]发现,冠心病或有心血管危险因素的患者进行为期 12 周,每周 3 次,每次 30 到 60 min 的有氧跑步运动后,循环中 EPC 数量明显增加(增加 2.9 ± 0.4 倍)。

急性心肌梗死(AMI)患者进行运动康复可以增加 EPC 的数量及提高运动耐量。Cesari 等^[5]报道 AMI 患者在运动踏车上进行为期 4 周,每周 3 次,每次 40 min 的有氧运动后,EPC 数量、峰值摄氧量(maximal oxygen consumption, VO_{2max})明显增加。相似地,在 Ikeda 等^[6]研究中,23 例进行过裸支架治疗的 AMI 日本男性,在 AMI 后的 11 天开始进行每天 30 到 60 min 的步行运动,结果 AMI 患者以中等强度有氧运动 3 个月后,其外周血中 EPC 数量及无氧阈以下的氧消耗均显著增高。2014 年, Krüger 等^[7]进行了一项关于日常运动康复对 AMI 患者 EPC 影响的横断面研究,发现运动总量、基础运动量及运动总时间与 $CD34^+/KDR^+$ 细胞数量均呈明显正相关。

运动诱导 EPC 的动员与运动所致的内皮功能提高密切相关。2010 年, Liao 等^[8]调查了二甲双胍对 2 型糖尿病患者 EPC 数量和内皮功能的影响,证实了 EPC 数量是血流依赖的血管扩张(flow-mediated dilation, FMD)的独立危险因素, EPC 数量的改变与 FMD 的改变显著相关。Steiner 等^[4]的研究支持此结论,冠心病患者有氧运动后 EPC 数量增加,且与 FMD 的改变及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的增加呈正相关。因此, EPC 数量可以成为衡量血管内皮功能的标志物。然而,有研究认为运动所致内皮功能改善与 EPC 数量相互独立。2012 年, Luk 等^[9]发现稳定型心绞痛患者有氧运动 8 周后,其 FMD 显著升高,伴随着心血管危险因素的降低,而 $CD34^+/KDR^+$ 细胞数量并无明显变化。

1.2 运动康复可促进慢性心功能衰竭患者 EPC 动员和改善功能

在慢性心功能衰竭患者中, EPC 和循环中血管形成细胞(circulating angiogenic cells, CAC)在维持内皮结构及功能完整中的作用下降,导致内源性修复机制受损。大量研究表明, EPC 数量增加和 CAC 功能紊乱的纠正得益于运动康复训练。

Van Craenenbroeck 等^[10]研究发现,慢性心功能衰竭患者在经过为期 6 个月,每周 3 次,每次 60 min 的运动踏车训练后,其循环中 $CD34^+/KDR^+$ 细胞数量显著增加。该研究第一次证明了运动可以增加 $CD34^+/KDR^+$ 细胞数量并纠正 CAC 功能紊乱。2011 年, Van Craenenbroeck 等^[11]的另一项研究发现,慢性心功能衰竭患者在一次踏车运动后,其 EPC 数量上升速度及幅度均低于健康组。

晚期心功能衰竭患者由于肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制 EPC 动员,其 EPC 水平明显下降^[12]。运动康复亦可促进晚期心功能衰竭患者的 EPC 动员,改善内皮功能。Erbs 等^[13]发现 37 名慢性心功能衰竭晚期患者(纽约心功能分级 3 级)进行为期 12 周,每天 20 至 30 min 运动踏车训练后,其 EPC 数量大幅增加, FMD 及左心室射血分数提高。

运动康复可有效增强 EPC 增殖和 CAC 迁移能力。2010 年, Van Craenenbroeck 等^[14]发现,慢性心功能衰竭患者 EPC 数量及 CAC 迁移能力均明显下降,在经过一次短期心肺运动后,不仅其 $CD34^+$ 细胞集落形成能力增强,而且 CAC 趋向于 VEGF 及基质细胞衍生因子 1(stromal cell-derived factor, SDF-1)的迁移能力在轻度和重度心功能衰竭患者中均明显升高接近正常水平。另外,研究者也发现 CAC 的旁分泌功能在运动后也显著提高。

运动康复是一种有潜力改善心室重构,逆转慢性心功能衰竭患者心功能的治疗方法。Gatta 等^[15]发现,慢性心功能衰竭患者进行有氧运动 3 周后,其 6 min 步行实验距离及循环中 EPC 数量显著增加,而血清中基质金属蛋白酶 1(matrix metalloproteinases-1, MMP-1)浓度显著下降,从而改善血管重塑。

1.3 运动康复可促进外周血管疾病患者 EPC 动员和改善内皮功能

2011 年, Sandri 等^[16]研究发现,外周血管疾病患者及健康志愿者在经历一次运动诱导的缺血训练后,两组 EPC 数量均明显增加,伴随着 VEGF 浓度增加。运动训练除可诱导外周血管疾病患者 EPC 动员外,也可增强其黏附功能。Sandri 等^[17]观察到外周血管疾病患者在进行 4 周运动诱导的缺血训练后,其 EPC 数量显著升高,并伴随着趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)高表达。已知 CXCR4 有助于促进 EPC 整合到内皮层中去,增强其黏附功能,促进受损内皮修复。与最佳药物治疗组相比, Schlager 等^[18]发现外周血管疾病患者进行为期 6 个月,每次 50 min 的间断步行训练后,其 EPC 数量升高,且非对称性二甲基精氨酸(ADMA)

水平明显下降。已知 ADMA 会影响精氨酸产生一氧化氮(nitric oxide, NO)的过程,从而引起心血管疾病。说明运动康复可使外周血管疾病患者 EPC 水平上升并改善内皮功能。

1.4 运动康复可促进高血压病者 EPC 动员和改善内皮功能

在心血管危险因素中,高血压被认为是 EPC 数量下降及功能损伤的重要独立因素。研究发现在高血压小鼠模型中,其 EPC 数量减少并加速衰老。Fernandes 等^[19]将 20 周的雄性小鼠随机分为 4 组,一组是高血压小鼠组(SHR),另一组是进行运动康复的高血压小鼠组(SHR-T),一组是对照组(WKY),另一组是进行运动康复的对照组(WKY-T)。运动方案是进行为期 10 周,每周 5 天,每天 60 min 的游泳训练。结果显示,SHR 组的外周血 EPC 数量及集落形成数较 WKY 组明显下降。在 SHR-T 组中,运动康复通过减慢其静息状态下的心率,从而有效降低其血压,并明显提高该组运动耐量及 VO_{2max} 。另一方面,运动康复使 SHR-T 组的 EPC 水平、内皮功能及氧化应激正常化并伴随着 VEGF 和 NO 水平的升高。这些结果一方面证实了高血压可以使小鼠循环中的 EPC 数量减少及内皮功能下降,更重要的是其提示运动康复除具有降压作用之外,还可以增加 EPC 数量及其增殖功能,从而促进外周血管重塑,修复损伤的内皮。

综上所述,运动康复是一个相对安全且可行的治疗措施,其获益人群除稳定型心绞痛、心肌梗死、心力衰竭、外周血管疾病、高血压患者外,还包括肺动脉高压、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、肥胖、糖尿病等患者。运动康复可促进 EPC 的动员及改善内皮功能已为大量研究所证实,但其动员的具体机制迄今为止尚未完全阐述清楚。目前认为,运动促进 EPC 动员的机制主要包括以下两个方面:(1)运动通过诱导缺血刺激促进 EPC 动员。(2)运动通过调节体液因子促进 EPC 动员。

2 运动康复促进心血管疾病 EPC 动员的机制

2.1 运动诱导的缺血刺激可促进 EPC 动员

运动诱导的缺血改变对刺激 EPC 释放是否是必需的一直存在着争议。有研究表明,短期运动诱导的组织缺血可能是促进 EPC 动员的机制之一。Sandri 等^[17]设计了三个随机试验来探索运动中的缺血刺激是否是动员外周血管疾病 EPC 的必要条

件之一。结果显示运动 4 周后只有缺血训练组 EPC 水平才升高,而非缺血和亚缺血组未发现此变化。这与 Adams 等^[3]的研究结果相似,其结果证实仅在进行了短期运动诱导心肌缺血的冠心病组中发现了 EPC 数量增加。因此,这些研究者认为运动诱导的缺血可能是动员 EPC 的必要条件。

其他研究者发现并非只有缺血性运动才可以增加 EPC 数量。短期持续的有氧运动康复也可以促进 EPC 动员,且具有时间依赖性。Winkler 等^[20]研究了持续有氧运动 240 min 的 18 例健康男性,并测定其循环中 EPC 水平与运动时间的关系。结果显示 EPC 水平随着运动持续时间的延长而增多,在 210~240 min 期间增长迅速,且在运动结束后 24 h 内下降至基础水平。表明有氧运动诱导的 EPC 增高呈时间依赖性,随运动持续时间延长而增多。

虽然 Adams^[3]和 Sandri^[17]的研究发现只有在短期缺血性运动情况下才出现 EPC 数量的增加,而在无缺血性运动时未发现此作用。这种现象可能是由于有氧促进 EPC 动员具有时间依赖性,有氧运动需达到一定的持续时间才可能对 EPC 产生积极作用。Cesari 等^[21]的研究进一步支持该理论,接受过心脏手术(心脏瓣膜置换术或者冠状动脉搭桥术)的患者进行仅 2 周有氧运动后,亦未发现 EPC 数量增加。Van Craenenbroeck 等^[10]证实了对于慢性心功能衰竭患者,一次短期运动并未引起 EPC 水平改变,却在经过 6 个月有氧运动后显著增加。

短期缺血运动诱导的 EPC 数量增长的作用维持时间较短。Sandri 等^[16]研究发现外周血管疾病患者进行短期步行运动后,其 EPC 水平于运动后 24 h 达高峰,72 h 降至正常水平。这与 Adams 等^[3]研究发现冠心病患者短期运动后,其 EPC 数量于运动后 24 至 48 h 达高峰结果相似。然而,长期有氧运动可较长时间维持 EPC 升高的有利作用,直至运动停止较长时间后其有利作用才会逐渐消失。Schlager 等^[18]发现外周血管疾病患者有氧运动 6 个月后,其 EPC 水平显著增高,运动终止 6 个月后其对 EPC 的有利影响才减弱。相似地,Sarto 等^[22]让慢性心功能衰竭患者进行 8 周有氧运动后,其增长的 EPC 水平在停止运动 8 周后才恢复至基线水平。

综上所述,可以推测短期运动诱导的缺血可能是促进 EPC 动员的机制之一,但是由于其对 EPC 水平上升的有利作用维持时间较短,而有氧运动可使 EPC 水平随运动持续时间延长而增多,说明只有长期的有氧运动才可以持续发挥 EPC 水平上升的有利作用。

2.2 运动通过体液因子调节 EPC 的动员

短期运动和长期运动都可以通过调节体液因子促进 EPC 动员。短期运动诱导生成缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α), 从而激活动员 EPC 的重要分子, 如 VEGF、SDF-1 及促红细胞生成素 (EPO) 等的转录, 其中 VEGF 是动员 EPC 最重要的体液因子。长期运动动员 EPC 的机制不同于短期运动, 其中内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)/NO 系统对于长期运动介导的 EPC 动员发挥着极其重要的作用。

2.2.1 缺血性运动和有氧运动均可通过 VEGF 发挥动员作用

研究发现, 短期运动诱导的缺血刺激能显著促进血清中 VEGF 浓度增加, 且与 EPC 数量增加呈正相关。Adams 等^[3]发现, 短期运动诱导缺血的冠心病患者在运动后 2 至 6 h, 其血清中 VEGF 浓度显著升高, 于最初缺血刺激后 2 h 达到高峰 (增长 4.0 ± 1.1 倍), 且伴随着 EPC 数量增加。Sandri 等^[16]研究发现, 外周血管疾病患者在一次高强度运动后, 其血清中 VEGF 浓度从 27.4 ± 3.1 ng/L 上升至 126.4 ± 12 ng/L。

有研究者认为, 只有缺血性运动才能促使血清 VEGF 浓度升高。Steiner 等^[4]研究发现冠心病或有心血管疾病高危因素的患者有氧运动 12 周后, 其血清中 VEGF 水平无明显改变, 他们认为可能是由于有氧运动并未使骨骼肌缺血, 而缺血是 VEGF 主要的诱导因子。这与 Adams 等^[3]发现只在运动性心肌缺血的冠心病患者中才发现血清中 VEGF 增加结果一致。

然而, 大部分研究者认为并非只有缺血性运动才可以促进 VEGF 水平升高, 有氧运动亦可促进 VEGF 水平升高。邱峰等^[23]为探究心肌缺血和有氧运动诱导 VEGF 表达的时间规律, 将 24 只健康成年小型猪建立可控性心肌缺血模型, 缺血组进行每天 2 次、每次 2 min 的单纯持续缺血刺激 8 周, 运动组除缺血刺激外, 还进行每天 1 次、每次 30 min 持续 8 周的平板有氧运动。结果心肌缺血组和运动组诱导的血清 VEGF 浓度分别在第 2 周和第 4 周达到高峰, 然后进入平台期。运动组血清中 VEGF 含量持续上升至第 4 周达高峰, 并显著超过单纯缺血刺激组。可能是由于持续的有氧训练可通过反复刺激 VEGF 蛋白合成, 从而抵消 VEGF 下降的趋势并使其维持在较高水平。提示有氧运动康复对于诱导 VEGF 表达有独立作用, 这为心血管康复中应用间断性中等强度有氧运动康复提供有力的理论依据。

Fernandes 等^[19]认为运动康复可能通过 VEGF/eNOS 依赖的信号通路促进高血压小鼠 EPC 动员,

提高其外周毛细血管密度。VEGF 与主要分布在内皮细胞上的 VEGF 受体结合后, 通过蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (serine threonine protein kinase, Akt) 依赖性的 eNOS 磷酸化, 激活骨髓基质细胞中的 eNOS 产生 NO, 进一步激活骨髓中基质金属蛋白酶 9 (matrix metallo proteinases-9, MMP-9), 促使细胞从静止状态转变为增殖状态, 并且把它们动员到外周循环。此外, VEGF 还可刺激血管内皮细胞分泌 NO 以维持正常血管功能及改善血流动力学。

2.2.2 运动可通过 NO 促进 EPC 的动员

运动康复可上调 eNOS 基因的表达, 同时也可降低产生活性氧 (ROS) 的酶活性, 从而提高 NO 浓度, 促进 EPC 动员及内皮功能改善。Fernandes 等^[19]发现, 高血压小鼠组血清中 NO 浓度较健康小鼠组显著下降 (9.2 ± 0.7 mmol/L)。而游泳运动 10 周后, 高血压小鼠的 EPC 水平及功能正常化, 伴随着 NO 浓度显著上升 (21.1 ± 1.9 mmol/L)。Steiner 等^[4]通过研究冠心病或有心血管危险因素的患者进行 12 周跑步运动后, 发现其 EPC 数量明显增加, 且与 FMD 的改变及 NOS 的增加呈正相关 ($r = 0.83, P < 0.001$)。由于 FMD 代表着 NO 依赖性内皮功能, 这种正相关意味着 NO 依赖性血管反应与 EPC 动员之间存在关联。说明有氧运动所致的 NO 改变在 EPC 动员及血管功能中发挥重要作用。

一方面, 运动康复可通过促进 eNOS 的 mRNA 表达上调, 从而产生高浓度 NO。在动物模型中, 抑制或者消除 eNOS 的活性, 则运动导致循环中 EPC 的增长作用就会被消除。因此, eNOS 被认为是 EPC 动员所必须的。Laufs 等^[24]发现实验小鼠进行 28 天有氧运动后, 仅在野生型小鼠组中发现其 EPC 数量增加, 而 eNOS 基因被敲除的小鼠组未发现此变化。他们认为运动康复可能使血管剪切力增加, 使血管内 eNOS 的 mRNA 表达上调, 通过 Akt 依赖型的 eNOS 磷酸化刺激 NO 的释放增多, 进一步激活 MMP-9, 从而促进从骨髓中动员 EPC。

另一方面, 运动康复可通过降低 ROS 的酶表达, 使 NO 失活减少, 从而增强内皮依赖性血管扩张功能。Fernandes 等^[19]发现, 高血压小鼠组血清 ROS 产物浓度较健康小鼠组显著升高 (33.8 ± 2.8 nmol/L), 而游泳运动 10 周后, 高血压小鼠组的 ROS 产物浓度接近于健康小鼠组水平 (6.3 ± 0.8 nmol/L), 伴随着 NO 浓度升高。研究认为, 由于高血压小鼠血管壁内 NADPH 氧化酶的活性增加, 从而使小鼠血清中 ROS 浓度增高。而运动康复可降低该氧化酶的活性, 抑制 ROS 产生。

3 前景与展望

运动康复是临床中防治心血管疾病所必要的,因其能明显降低心血管疾病的致死率及致残率。许多有力的证据证明了运动康复可促进冠心病、慢性心功能衰竭、周围血管疾病、高血压病等患者 EPC 动员,从而增加其数量及改善内皮功能。它可能与运动性缺血刺激和重要体液因子(如 VEGF、SDF-1、NO)等的调节有关。但运动对动员 EPC 的具体分子信号通路仍有待进一步研究。进一步研究不同运动处方(频率、强度、运动持续时间、间歇时间)对动员 EPC 的影响将更有助于指导心血管疾病患者开展康复训练。

[参考文献]

[1] Leone AM, Valgimigli M, Giannico MB, et al. From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(8): 890-899.

[2] Mobius-Winkler S, Holtriegel R, Schuler G, et al. Endothelial progenitor cells; implications for cardiovascular disease. *Cytometry Part A* [J]. *J Int Soc Anal Cytol*, 2009, 75(1): 25-37.

[3] Volker Adams KLAL, Stephan Gielen FECS. 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Ikeda N, Yasu T, Kubo N, et al. Daily exercise and bone marrow-derived CD34⁺/133⁺ cells after myocardial infarction treated by bare metal stent implantation [J]. *Circ J*, 2008, 72(6): 897-901.

[7] Krüger K, Klocke R, Kloster J, et al. Activity of daily living is associated with circulating CD34⁺/KDR⁺ cells and granulocyte colony-stimulating factor levels in patients after myocardial infarction [J]. *J Appl Physiol*, 2014, 116(5): 532-537.

[8] Liao YF, Chen LL, Zeng TS, et al. Number of circulating endothelial progenitor cells as a marker of vascular endothelial function for type 2 diabetes [J]. *Vasc Med*, 2010, 15(4): 279-285.

[9] Luk T H, Dai Y L, Siu C W. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2010, 19(4): 830-839.

[10] Van Craenenbroeck EM, Hoymans VY, Beckers PJ, et al. Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010,

105(5): 665-676.

[11] Van Craenenbroeck E M, Bruyndonckx L, Van Berckelaer C, et al. The effect of acute exercise on endothelial progenitor cells is attenuated in chronic heart failure [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111(9): 2 375-379.

[12] Geft D, Schwartzberg S, Rogowsky O, et al. Circulating apoptotic progenitor cells in patients with congestive heart failure [J]. *PLoS One*, 2008, 3(9): e3 238.

[13] Erbs S, Holtriegel R, Linke A, et al. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function [J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(4): 486-494.

[14] Van Craenenbroeck E M, Beckers P J, Possemiers N M, et al. Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*. 2010, 31(15): 1 924-193.

[15] Gatta L, Armani A, Iellamo F, et al. Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodelling in chronic heart failure patients [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 155(3): 409-413.

[16] Sandri M, Beck EB, Adams V, et al. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2011, 18(1): 55-64.

[17] 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.

[18] Schlager O, Giurgea A, Schuhfried O, et al. Exercise training increases endothelial progenitor cells and decreases asymmetric dimethylarginine in peripheral arterial disease: a randomized controlled trial [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1): 240-248.

[19] Fernandes T, Nakamuta JS, Magalhães FC, et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis [J]. *J Hypert*, 2012, 30(11): 2 133-143.

[20] Winkler SM, Hilbert 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.

[21] Cesari F, Sofi F, Caporale R, et al. Relationship between exercise capacity, endothelial progenitor cells and cytochemokines in patients undergoing cardiac rehabilitation [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(3): 521-526.

[22] Sarto P, Balducci E, Balconi G, et al. Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure [J]. *J Cardiac Failure*, 2007, 13(9): 701-708.

[23] 邱峰, 励建安, 陆晓, 等. 心肌缺血和有氧运动康复诱导 VEGF 表达时间规律的实验研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(3): 193-197.

[24] Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cell, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis [J]. *Circulation*, 2004, 109(2): 220-226.