

# 有氧运动减轻动脉粥样硬化斑块形成的研究进展

李宏伟, 邹家艳, 赖 敏, 王 梁

(赣南师范大学体育学院, 江西省赣州市 341000)

[关键词] 有氧运动; TLR4/NF- $\kappa$ B 通路; 动脉粥样硬化斑块; 炎症; 平衡免疫

[摘 要] 有氧运动的抗炎、调整血脂代谢、平衡免疫等作用可以稳定和减轻动脉粥样硬化斑块, 成为救治急性冠脉综合征(ACS)的重要措施。有氧运动可降低 ACS 的风险, 防范 ACS 的发生, 它的影响机制亟需探讨和研究。本研究综述了有氧运动减轻动脉粥样硬化斑块形成中的可能机制、作用及其进展。

[中图分类号] R87

[文献标识码] A

## Research progress of aerobic exercise alleviate atherosclerosis plaques

LI Hong-Wei, ZOU Jia-Yan, LAI Min, WANG Liang

(School of Sport, Gannan Normal University, Jiangxi, Gangzhou 341000, China)

[KEY WORDS] Aerobic exercise; TLR4/NF- $\kappa$ B pathway; Atherosclerotic plaque; Inflammation; Balanced immunity

[ABSTRACT] Effects of aerobic exercise on anti inflammation, regulation of blood lipid metabolism and balance immunity can stabilize and reduce atherosclerotic plaque (As), which becomes an important measure for the treatment of acute coronary syndrome (ACS). It is urgent to explore and study the mechanism because aerobic exercise can reduce the risk of ACS and prevent the occurrence of ACS. This paper reviews the possible mechanism, role and progress of aerobic exercise in reducing As formation.

急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)对人类的生存及健康危害极大<sup>[1]</sup>。尽管药物及介入的应用使 ACS 的治疗有了重大突破, 但是仍然无法挽救众多病人的生命。同时药物有并发症, 介入也不能从根本上解决该问题。目前研究表明, 有氧运动可减轻动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块严重程度, 它的机制与有氧运动的抗炎、调整血脂代谢、平衡免疫等作用有关, 但未完全阐明。最新研究显示, 在抗炎和平衡免疫中 Toll 受体(Toll-like receptor 4, TLR4)起重要作用。TLR4 激活并启动核因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)导致多种炎症基因的过度表达而导致 As 斑块形成, 继发侵蚀或破裂。有氧运动的抗炎和免疫抑制作用可以通过下调 TLRs、抑制 NF- $\kappa$ B、调控下游炎性因子而稳定或逆转 As 斑块。本文对以上进展进行综述, 探讨 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路在有氧运动减轻 As 斑块中的作用。

## 1 有氧运动减轻 As 斑块

有氧运动是增强人体吸入与使用氧气的耐久运动。它的运动特点是负荷量轻、有节律感、持续时间长。有氧运动除了主要由氧气参与供能外, 它还要求全身主要肌群参与, 有氧运动可改善心血管系统功能, 使心血管系统在结构和功能重塑, 产生良好的适应。有氧运动减轻 As 斑块最早是由 Ornish 等<sup>[2-3]</sup>在 1990 年提出, 他们研究了生活方式对冠心病患者冠状动脉狭窄程度发展的影响, 这种生活方式的变化包括严格的饮食、压力管理技术、戒烟和每周 3 h 的运动训练。干预组结果显示冠状动脉狭窄从 40% $\pm$ 17% 逆转到 38% $\pm$ 17%; 而对照组狭窄从 43% $\pm$ 16% 上升到 46% $\pm$ 19% ( $P=0.001$ ), 两组差异在 5 年以后的随访中更加明显, 干预组明显降低。紧接着 Haskell 等<sup>[4]</sup>在 1994 年斯坦福冠状动脉风险干预研究中, 将 300 名冠心病患者随机分到有氧运动组, 常规饮食组和多成分干预组。连续几

年冠状动脉造影显示干预组最小血管腔直径每年减少  $0.024 \pm 0.067$  mm, 对照组每年减少  $0.045 \pm 0.073$  mm, 两组相比有明显的差异 ( $P < 0.02$ )。在整个 4 年的研究中, 干预组发生了 25 次心脏事件, 对照组发生 44 次心脏事件。同时, Schuler 等<sup>[5]</sup>在海德堡逆转研究中, 113 个冠心病患者被随机分到双因子干预组(低脂饮食和常规运动训练), 另一个是对照组。1 年后干预组平均血管腔直径没有明显变化 ( $0.000 \pm 0.038$  mm), 但对照组平均管腔直径下降了  $0.130 \pm 0.045$  mm ( $P < 0.05$ )。1993 年, Hambrecht 等<sup>[6]</sup>在运动消耗能量和最小狭窄直径变化相关性研究中发现, 冠状动脉狭窄减轻只有每周消耗 921 kJ 热量才能发生, 这相当于每周常规训练 5~6 h。以上研究提出了运动减轻 As 斑块的概念, 但这 3 项研究的干预组都是多重因子同时干预, 不能确定运动在延缓冠状动脉狭窄的进展中发挥多大作用, 只能显示有氧运动是减轻 As 斑块多种因素中的一种因素。也有学者认为目前关于运动能直接使冠状动脉粥样硬化斑块稳定或减轻的证据不充分, 因为运动的效应不能清楚地与运动对这些危险因素的控制分离开来<sup>[5-7]</sup>。Zaldivar 等<sup>[8]</sup>研究发现, 一次性有氧运动能诱导炎性物质的提高, 80%  $\text{VO}_{2\text{max}}$ 、30 mins 自行车运动可提高血清 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\alpha$  水平, 马拉松后血浆中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平也轻微提高, 显示有氧运动抗炎与运动的强度、方式有关。有氧运动的抗炎作用也与病理状态有关, 慢性肺结核病人进行中等强度运动结束后 TNF- $\alpha$  的浓度明显提高, 但是在同年龄健康组没有提高。有氧运动的抗炎作用还与血中的糖浓度有关, 运动长时间的马拉松赛, 运动即将结束时 IL-1 $\alpha$ 、IL-10 与血糖水平呈负相关<sup>[9]</sup>。另外长时间马拉松赛的运动员, 补充糖水以后与补充运动饮料进行比较, 其 IL-1 $\alpha$  和 IL-10 水平更高。最近研究表明, 运动中骨骼肌释放 IL-6 发挥内分泌作用, 改变糖、脂代谢<sup>[10]</sup>。运动中随着 IL-6 的灌入最终影响 IL-10 和 IL-1 $\alpha$  的合成, 其合成增多并降低对由于内毒素的介入导致的炎症反应<sup>[11-12]</sup>。特别是 Kadoglou 等<sup>[13]</sup>的研究表明, 运动中所释放的 IL-6 可引起 IL-1 $\alpha$ 、IL-10 的产生, 并调控内毒素所诱导的炎症反应, 进一步证明了运动可发挥抗炎作用。Badenhorst 等<sup>[14]</sup>随后的研究, 更进一步证明了 IL-6 有明显抗炎症作用, IL-6 灌入后, 继发诱导 IL-1 $\alpha$ 、IL-10 的产生, 因此, IL-6 作为一种抗炎症因子已经达到确证。

有氧运动减轻 As 斑块除与抗炎作用有关以外

还与其稳定 As 斑块有关。张栩等<sup>[15]</sup>以 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠建立 As 动物模型, 在坡度 0%、15 m/min 速度, 每天运动 30 min, 每周运动 6 天, 共运动 8 周, 测量了斑块面积和纤维帽的厚度, 易损指数, 并计算斑块的破裂率; 测定斑块内巨噬细胞、平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -actin)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs) MMP-9、MMP-14、IL-6 的蛋白水平。MMPs 是降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)最重要的酶类, MMPs 升高可导致斑块的稳定性下降。Ma 等<sup>[16]</sup>以 ApoE<sup>-/-</sup>并伴有糖尿病小鼠为研究对象及跑台运动的形式, 坡度为 5°, 跑台速度从 8 m/min 到 15 m/min(后 3 周), 持续 6 周, 测量了斑块内巨噬细胞数量, MMP-2、MMP-3、MMP-8 和 IL-6 水平及胶原和弹力纤维厚度和 MMP 抑制物 TIMP-2 水平, 血清中 MMP-2、MMP-3 的含量。结果显示, 有氧运动组斑块内巨噬细胞数量、MMP-2、MMP-3 及 MMP-8 水平下降、纤维帽厚度降低、内膜弹性层破裂程度下降, MMP-2 抑制物增加, 血清 MMP-2、MMP-3 水平下降。表明有氧运动减弱 As 损伤, 稳定了斑块, 其机制与炎症因子的抑制有关<sup>[17-18]</sup>。

综上所述, ①不管是在病人还是在实验动物, 有氧运动逆转 As 斑块形成已经成为共识; ②有氧运动和饮食等因素往往混合在一起干预; ③ApoE<sup>-/-</sup>小鼠是研究 As 的主要动物模型; ④有氧运动逆转 As 斑块形成的机制包括降血脂、上调相关受体、影响与脂代谢相关酶、提高抗氧化能力、血管保护以及抗炎作用。有氧运动的抗炎、调整血脂代谢、平衡免疫等作用可以稳定和减轻 As 斑块。因此, 探索 As、炎症、有氧运动之间的关系便成为重要的研究内容, 但还不清楚有氧运动是通过什么途径介导 As 的减轻, 以及有氧运动在什么程度上对 As 有减轻效应。

## 2 有氧运动影响 As 斑块的最新发现

Toll 受体(Toll-like receptors, TLRs)在有氧运动的抗炎、平衡免疫的作用中越来越受到重视<sup>[19]</sup>。TLRs 含有重要识别成分, 种类繁多的病原体相关模式分子(PAMPs)被其识别, 人类所能遇到的所有病原体及其产物几乎都可被其识别。TLR4 架起了炎症/免疫、脂质代谢与 As 形成之间的桥梁<sup>[20]</sup>。Takeda 等<sup>[21]</sup>在 As 斑块研究中发现, 在 As 斑块中存在大量的细胞因子, 该细胞因子与 TLRs 通路介导所致的脂质代谢有关。类似的研究还有, TLRs 表达

在健康人群和 As 患者的动脉中以及在 As 患者动脉斑块中,TLR4、TLR2 大量表达并主要集中表达于 As 斑块中的巨噬细胞和内皮细胞中。在 As 发病过程中,TLR4 的作用显示为多方面的,脂多糖 (lipopolysacchride, LPS) 作为内源性 (HSP60/70) 和外源性配体发挥了不同的作用<sup>[22]</sup>。TLR4 的结构分为 3 个结构区域。有两条途径是 LPS 激活的 TLR4 / NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[23-26]</sup>;依赖于髓样分化因子 88 (myeloid cell differentiation factor8, MyD88) 信号转导途径和非依赖 MyD88 的信号转导途径。IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK) 的激活是通过 MyD88 的羧基端与 TLR4 的胞内 TIR 区域结合,同时 IRAK 氨基端再与 MyD88 的氨基端结合<sup>[27-30]</sup>。接下来,肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor association factor 6, TRAF6) 同时再被激活, NF- $\kappa$ B 诱导激酶 (NIK) 被 TRAF6 激活,然后磷酸化,在 NF- $\kappa$ B 的抑制性亚基 I $\kappa$ B $\alpha$  促使下,与 NF- $\kappa$ B 分离并降解导致的。文献[29]显示,自行车运动员经过一次性 (55%~65% VO<sub>2max</sub>, 32~34℃) 的运动后即刻、2 h 休息后,静止状态者的单核细胞中检测 TLR1、TLR2、TLR3 和 TLR4 都显著低于运动状态者。而其中 TLR3 表现最为明显,在细胞内和细胞表面 TLR3 普遍表达,作用识别病毒双链 RNA。与活动较少者进行比较,积极、适当的体育健身活动者其变化为结果良性。

以上 TLR4 信号转导可简化为:LPS 与 TLR4 结合→联合蛋白 MyD88→激活 IRAK4→IRAK4 磷酸化并与 MyD88 分离→IRAK4 与 TRAF6 结合→激活 NF- $\kappa$ B 诱导激酶 (NIK)→激活 I $\kappa$ B $\alpha$  激酶 (I $\kappa$ K)→I $\kappa$ K 磷酸化 NF- $\kappa$ B 的抑制性亚基 I $\kappa$ B $\alpha$ →NF- $\kappa$ B 激活→转入细胞核内启动多种炎症介质,如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  表达。有氧运动对 TLR4 的影响可简化为:有氧运动→良性降低细胞表面 TLR4 表达→以上通路良性抑制→IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  减少→抗炎→免疫稳定。

### 3 有氧运动逆转 As 斑块的研究展望

As 是机体免疫失衡导致的炎症性病变,TLRs 架起了有氧运动、As 免疫反应和慢性炎症相互作用的桥梁。NF- $\kappa$ B 是 As 炎症信号通路的关键因子,TLR4/NF- $\kappa$ B 信号转导通路的活化介导了众多炎症因子的表达,并且这些炎症因子参与了 As 的反应,但尚不清晰有氧运动如何启动 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号转导通路。如果应用 TLR4 阻断剂 (-anti-TLR4,

HTA125) 对 TLR4 途径阻断后,As 斑块是否发生良性变化;以及再应用 NF- $\kappa$ B 抑制剂-吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) 对 NF- $\kappa$ B 抑制后,上述良性变化是否更显著? 有氧运动能否下调 TLR4 表达水平,启动自身负调控系统,减弱 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的过度表达,恢复机体免疫平衡,使由炎症-免疫失衡引起的 As 斑块减轻? TLR4 如何调控 NF- $\kappa$ B? NF- $\kappa$ B 如何抑制炎症因子的表达? 以及众因子的相互关系? 有氧运动影响 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路调控的中介子转接蛋白 MyD88、IRAK4、IRAK6、TAK1、TKK $\beta$ 、I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B,阻断该通路后,有氧运动的上述影响作用是否减弱? 有氧运动影响 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路激活后产生的效应子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ ,阻断该通路后,有氧运动的上述影响作用是否也减弱? As 斑块形成的主要发病机制是炎症-免疫反应失衡,TLR4/NF- $\kappa$ B 信号转导通路与炎症发病 (As) 有重要关系,有氧运动有很好的抗炎/平衡免疫的效应 (可以减轻 As 斑块形成),那么有氧运动平衡免疫,减轻 As 斑块形成的机制是否由 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号转导通路介导实现?

如果以上问题得以在今后的研究中阐明,那么有氧运动减轻 As 斑块的部分分子机制就清晰了。有氧运动的抗炎、调整血脂代谢、平衡免疫等作用稳定和减轻动脉粥样硬化斑块的新机制为救治 ACS 提供新依据,为降低 ACS 的风险、防范 ACS 的发生提供更新的理论和实践支持。

#### [参考文献]

- [1] 温德惠, 张晓文, 董云. 急性冠状动脉综合征患者 non-HDLc/HDLc 比值与颈动脉斑块的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(5): 503-506.
- [2] Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease: the Lifestyle Heart [J]. Lancet, 1990, 336(48): 129-133.
- [3] Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease [J]. Mod Med, 1999, 281(15): 1 380-312.
- [4] Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: the Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) [J]. Circulation, 1994, 89(3): 975-990.
- [5] Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al. Regular physical exercise and low-fat diet, effect on progression of coronary heart disease [J]. Circulation, 1992, 86(1): 1-11.
- [6] Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various in-

- tensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(2): 468-477.
- [7] Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise [J]. *Circulation*, 1997, 96(8): 2 534-541.
- [8] Zaldivar F, Wang RJ, Nemet D, et al. Constitutive pro- and anti- inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(4): 1 124-133.
- [9] Xiang L, Rehm KE, Marshall GD. Effects of strenuous exercise on Th1/Th2 gene expression from human peripheral blood mononuclear cells of marathon participants [J]. *Mol Immunol*, 2014, 60(2): 129-134.
- [10] Steensberg A, Keller C, Starkie RL, et al. IL- 6 and TNF- alpha expression in, and release from, contracting humanketale muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(1): 272- 278.
- [11] Van HG, Steensberg A, Sacchet ti M, et al. Interleukin - 6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3 005-010.
- [12] Amadio EM, Serra AJ, Guaraldo SA. The action of pre-exercise low-level laser therapy (LLLT) on the expression of IL-6 and TNF- $\alpha$  proteins and on the functional fitness of elderly rats subjected to aerobic training[J]. *Lasers Med Sci*, 2014, 30(3): 1 127-134.
- [13] Kadoglou N, Kapelouzou A, Moustardas P, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training promote atherosclerotic plaque stabilization in apolipoprotein E knockout mice with diabetic atherosclerosis[J]. *Eur J Histochem*, 2013, 57(1): 3-10.
- [14] Badenhurst CE, Dawson B, Cox GR. Acute dietary carbohydrate manipulation and the subsequent inflammatory and hepcidin responses to exercise [J]. *Eur J Appl Physiology*, 2015, 115(12): 2 521-530.
- [15] 张 栩. 有氧运动对动脉粥样硬化斑块易损性及基质金属蛋白酶、IL-6 水平的影响[D]. 山东: 山东大学博士学位论文, 2011: 21-31.
- [16] Ma C, Zhou W, Yan Z. Toll-like receptor 4 (TLR4) is correlated with delayed cerebral ischemia (DCI) and poor prognosis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359(1-2): 67-71.
- [17] 谭 玉, 陈皆春, 张照婷. 急性脑梗死患者颈动脉和椎动脉超声特征[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(10): 1 011-014.
- [18] 井永乐, 郭绪昆, 王 伟. 单核细胞源性微囊泡与冠心病及其危险因素的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(10): 1 069~080.
- [19] Pasini AF, Anselmi M, Garbin U, et al. A Single bacterial immune evasion strategy dismantles both MyD88 and TRIF signaling pathways downstream of TLR4[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 18(6): 682-693.
- [20] Kawai AS. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. *Nature Immunol*, 2010, 11(5): 374-384.
- [21] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors[J]. *Annu Re Immunol*, 2013(21): 335-376.
- [22] Rolin O, Smallridge W, Henry M, et al. Toll-like receptor 4 limits transmission of bordetella bronchiseptica[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): 85 229-231.
- [23] 高 明, 敖 越, 栾新红. Toll 样受体信号转导的负调控机制研究进展[J]. *动物医学进展*, 2015, 38(11): 21-25.
- [24] Nickel T, Emslander I, Sisic Z, et al. Modulation of dendritic cells and toll-like receptors by marathon running[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(5): 1 699-708.
- [25] Choi DH, Kwon IS, Koo JH, et al. The effect of treadmill exercise on inflammatory responses in rat model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type [J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2014, 18(2): 225-233.
- [26] Flynn MC, Mcfarlin BK, Phillips MD, et al. Toll like receptor 4 and CD14 mRNA expression are lower in resistive exercise-trained elderly women [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 95(5): 1 833-844.
- [27] Ma Y, He M, Qiang L. Exercise therapy downregulates the overexpression of TLR4, TLR2, MyD88 and NF- $\kappa$ B after cerebral ischemia in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 14(2): 3 718-733.
- [28] Uchida M, Oyanagi E, Kawanishi N, et al. Exhaustive exercise increases the TNF- $\alpha$  production in response to flagellin via the upregulation of toll-like receptor 5 in the large intestine in mice[J]. *Immunol Lett*, 2014, 158(1-2): 151-158.
- [29] Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): 39-48.
- [30] Neubauer O, Sabapathy S, Lazarus R, et al. Transcriptome analysis of neutrophils after endurance exercise reveals novel signaling mechanisms in the immune response to physiological stress [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114(12): 1 677-688.