

DOI: 10.13376/j.cblls/2020107

文章编号: 1004-0374(2020)08-0855-09

# 有氧运动对人体微血管反应性的作用及机制研究进展

朱欢<sup>1,2</sup>, 高炳宏<sup>3\*</sup>

(1 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2 湖北民族大学体育学院,  
恩施 445000; 3 上海体育学院体育教育训练学院, 上海 200438)

**摘要:** 采用文献资料法总结有氧运动对普通人群、运动员、慢性病患者微血管反应性的干预效应及可能机制, 为有氧运动干预过程中微血管功能的研究提供理论支撑。研究表明:(1) 有氧运动能提高普通人群(中老年)、耐力性运动员微血管反应性, 预防与减少慢性疾病的发生, 提升运动表现;(2) 有氧运动能改善代谢性疾病、心血管疾病、癌症等疾病患者微血管反应性, 促进患者康复, 但人体研究案例较少, 未来应加强人体干预研究, 提高研究成果的科学性和应用性;(3) 微血管流体剪切应力增大是有氧运动提高微血管反应性的主要生物学机制。此外, 血管内皮生长因子生成增加、线粒体动力学改善、胰岛素水平与敏感性提高、促炎性细胞因子水平降低等在提高微血管反应性中也起到重要作用。

**关键词:** 有氧运动; 慢性病; 微血管反应性; 微循环血流灌注量; 流体剪切应力

**中图分类号:** G804.2; [R339.4]; R331 **文献标志码:** A

## Research progress in effects and mechanisms of aerobic exercise on human microvascular reactivity

ZHU Huan<sup>1,2</sup>, GAO Bing-Hong<sup>3\*</sup>

(1 School of Sports Science, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;

2 School of Sports, Hubei Nationalities University, Enshi 445000, China;

3 School of Sports Education and Training, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

**Abstract:** The aim of this research is to review the intervention effects and potential mechanisms of aerobic exercise on the microvascular reactivity of general population, athletes, and patients with chronic diseases, and provide the studies of microvascular function with theoretical supports during the intervention of aerobic exercise. The main results were as follows. (1) Aerobic exercise can enhance the microvascular reactivity of general population and endurance athletes, and control chronic diseases and improve sport performance. (2) Aerobic exercise can improve the microvascular reactivity of patients with metabolic, cardiovascular, cancer and other diseases, and promote the patients' recovery. However, there are few studies about the intervention research and more cases should be added to improve the scientificity and applicability of the research results in the future. (3) The increases of fluid shear stress in microvascular is the main biological mechanism of aerobic exercise that improves the microvascular reactivity. In addition, the production and increasing release of vascular endothelial growth factor, the improvement of mitochondrial dynamics, the enhancement of insulin levels and sensitivity, and the decreasing level of proinflammatory cytokine also play an important role in the improvement of microvascular reactivity.

**Key words:** aerobic exercise; chronic diseases; microvascular reactivity; microcirculation blood perfusion; fluid shear stress

收稿日期: 2020-04-08; 修回日期: 2020-06-16

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFF0301603); 国家自然科学基金面上项目(31771316); 2019年湖北省教育厅科学研究项目(B2019088)

\*通信作者: E-mail: gaobinghong@126.com

微循环作为机体物质与能量交换的唯一场所,与人体健康、运动能力有着密切的关系。一些疾病在发病的最初阶段微循环功能已明显异常,如在动脉粥样硬化、高血压发生早期,微血管内皮功能障碍先于大血管内皮功能障碍发生<sup>[1-2]</sup>。在一些疾病的康复(如糖尿病、冠心病等)过程中,微循环功能的改善也成为了促进疾病康复的重要环节。在竞技体育领域,微循环功能的改善是提高运动员运动表现的重要生物学基础<sup>[3]</sup>,因此改善微循环功能有着重要意义。在改善微循环功能的方法中,有氧运动对微血管反应性(microvascular reactivity, MR)的干预效应是主要的研究思路。微血管反应性是评价微循环功能的常用方法,指局部组织加热、血流阻断、药物注射(乙酰胆碱、硝普纳)等刺激下微血管血流灌注量的变化;该方法已成为研究微循环功能不可缺少的手段,其中微血管密度、血管舒张能力是影响微血管反应性的主要生物学因素<sup>[4]</sup>。多数研究<sup>[5-8]</sup>认为,中等强度的有氧运动能提高微血管反应性,改善微循环的功能,促进疾病的康复,延缓衰老的发生等,但也有学者<sup>[9-10]</sup>持不同观点。一项meta分析(5个随机对照试验,2个对照试验)指出<sup>[4]</sup>,有氧运动能提高人体皮肤微血管反应性,但不具有显著的统计学效应,原因在于研究纳入的样本量较少,缺乏足够的证据证明运动对微血管反应性的影响具有临床意义。此外,有氧运动影响微血管反应性的生物学机制尚不完全明确。基于此,本研究采用文献综述法总结有氧运动对人体微血管反应性的影响及机制,为有氧运动干预过程中微血管功能的研究提供理论支撑。

## 1 有氧运动对普通人群微血管反应性的干预效应及运动处方建议

### 1.1 微血管反应性的增龄性变化特征

微血管反应性的变化与年龄有着密切的关系。进入中老年阶段,微血管反应性随着年龄的增加而降低<sup>[11]</sup>。虽然增龄所导致的微血管生理性变化不同于病理性变化,但微血管反应性已下降。增龄导致微血管反应性变化的主要特征是内皮细胞合成一氧化氮(nitric oxide, NO)的能力降低以及一氧化氮的生物效应减弱,导致微血管扩张能力减退,局部刺激(如加热、血流阻断等)后微血管血流量的增加量减少。伴随着微血管反应性的下降,皮肤温度调

节机制紊乱、外周伤口愈合能力下降等随之发生,并诱发心脑血管疾病、溃疡、糖尿病、抑郁症甚至疟疾,因此中老年人群微血管反应性的运动干预是该研究方向的主要研究对象<sup>[4,12]</sup>。

### 1.2 有氧运动对普通人群微血管反应性的干预效应

长期的有氧运动能提高中老年人群微血管反应性,且心率储备(heart rate reserve, HRR)的百分比是相关运动干预制定运动强度的常用指标。研究表明,12周运动强度为70% HRR的有氧跑步运动和60%~75% HRR的有氧舞蹈运动均能显著提高受试者微血管反应性<sup>[13-14]</sup>。另有研究表明,24~36周运动强度为30%~75% HRR的有氧运动将绝经后妇女微血管反应性提高到与年轻女性相当的水平;但该研究发现,48周后未能将受试者微血管反应性进一步显著提升<sup>[12]</sup>。动物实验也表明,有氧运动能改善衰老大鼠(无高血压肥胖和糖尿病)内皮细胞功能,将微血管反应性提高到与年轻大鼠相当的水平<sup>[15]</sup>。综上,有氧运动能逆转微血管反应性的增龄性下降,减少血管内皮障碍疾病的发生。微血管反应性的提高对改善循环系统功能、提高最大摄氧量和心肺有氧能力以及提升整体健康程度有着重要的作用。2016年,美国心脏学会提出将心肺耐力列为第五大生命特征。心肺耐力作为衡量人体健康水平与身体能力的重要指标,是和肥胖、吸烟、饮酒、高血压、高血糖、高血脂等相媲美的独立因素,且能比这些因素更有力地预测死亡风险,因此微循环功能的改善对预防慢性疾病的发生有着重要作用<sup>[16]</sup>。

### 1.3 提高普通人群微血管反应性的运动处方建议

对于普通人群,微血管反应性的下降属生理性下降,微循环并未出现明显的病理性变化,因此微循环对运动负荷具备一定的承受能力。研究发现,12周运动强度为30% HRR的有氧运动干预不能显著提高绝经期妇女微血管反应性,而运动强度为45%~60% HRR的有氧运动显著提高了受试者微血管反应性<sup>[12]</sup>;另有研究指出,改善中老年人甲襞微循环功能的运动干预强度应不低于50% HRR<sup>[17]</sup>。综上,建议改善中老年人微血管反应性的运动强度在45% HRR以上,干预周期在10~12周以上。此外,长时间单一运动负荷的干预易使微循环产生适应,因此随着干预时间的延长可根据受试者体质适当提高运动强度、运动频率,对微循环产生新的刺激,诱导新的变化产生。

## 2 有氧训练对运动员(耐力性)微血管反应性的干预效应及训练应用建议

### 2.1 有氧训练对运动员(耐力性)微血管反应性的干预效应

有氧训练是提高耐力性运动员有氧能力的主要训练手段,而微血管反应性是决定有氧能力的重要生物学基础,并可作为判断运动员有氧能力变化(如高原训练)的敏感指标,因此提高微血管反应性对改善运动员有氧能力有着重要的作用<sup>[3]</sup>。本团队的研究表明,耐力性运动员(赛艇运动员)的微血管反应性明显高于同龄的普通人;而且运动等级越高,微血管反应性越大,微循环血流的基线值越低<sup>[18]</sup>。Marko等<sup>[19]</sup>的研究也表明,赛艇运动员微血管反应性显著高于同龄的普通人。一项meta分析综合相关研究(506名耐力训练运动员、15名力量训练运动员)指出<sup>[20]</sup>,优秀耐力运动员微血管内皮舒张能力(依赖式和非依赖式)高于同龄健康人,尤其是40岁以下和55岁以上的优秀运动员。综上,长期的有氧运动训练能显著提高运动员微血管反应性,有助于提升运动表现。

但运动员微血管反应具有一定项目特异性,与运动员身体不同部位的“改造”程度有关。本团队前期研究发现:赛艇运动员不同部位皮肤微血管反应性有着较大的差异,其中上肢长期发力拉桨导致肱二头肌微血管反应性显著高于股四头肌<sup>[21]</sup>。运动员微血管反应性的项目特异性与训练负荷的作用部位有关,当运动负荷长期作用于身体某一部位可引起微循环功能的显著改善,而其他部分改善程度相对较小。此外,本团队前期研究还发现,微血管反应性与运动员身体机能状态之间存在密切关系,当运动员机能状态不良时(运动性疲劳),微血管反应性明显降低<sup>[22]</sup>。综上,运动员进行微血管反应性测试时应考虑项目的负荷作用特点,选择具有代表性的位点,同时还要考虑运动员的身体机能状态,避免机能状态的变化影响微血管反应性监测的科学性。

### 2.2 微血管反应性在运动员训练中的应用建议

对于耐力性运动员,训练计划制定的理念与普通人的运动处方有着较大的差异。长期的耐力训练已将运动员微血管反应性提高到较高的水平,很难将其进一步显著提高,因此阶段性训练计划制定的目标并不是提升运动员微血管反应性,而是通过判断运动员训练后微血管反应性的变化和恢复情况,监测训练负荷的合理性与科学性。运动训练提高运

动成绩的本质是在训练负荷的刺激下机体不断被破坏与重建,以获得运动后的超量恢复,故训练负荷的制定既要使运动员微循环产生一定的损伤,同时不能显著降低微循环功能,因此训练计划制定的理念是将运动员微血管反应性控制在一定的范围之内,并能在训练结束后的恢复期达到或超过正常水平<sup>[23]</sup>。此外,训练计划的制定还要依据运动员当前的训练目标(如参赛、体能恢复等)。综上,运动员阶段性训练计划的制定目标并不是显著提升运动员微血管反应性,而是基于微血管反应性的变化判断训练负荷的科学性与合理性。

## 3 有氧运动对慢性病患者微血管反应性的干预效应及运动处方建议

微血管反应性下降所诱发的微循环障碍是肥胖、糖尿病、高血压、缺血性心脏病等疾病的重要发病机制,同时也是疾病典型的症状,因此提高微血管反应性、增加血流灌注水平对促进患者康复具有重要意义。

### 3.1 有氧运动对代谢病患者微血管反应性的干预效应

微血管反应性与机体物质能量代谢水平有着密切的关系,改善微血管反应性已成为促进肥胖、糖尿病等代谢性疾病患者康复的重要目标。微血管稀疏、微血管内皮细胞舒张能力下降是肥胖患者的典型症状,并导致患者运动耐受力降低,运动过程意外风险增加<sup>[24]</sup>。研究表明,6周运动强度为60%~70%最大心率的有氧运动和8周间歇性有氧运动均能显著提高肥胖青少年的微血管反应性<sup>[26]</sup>。另有研究证实,8周运动强度为80%最大心率的有氧运动也能显著提高青年高血压患者微血管反应性和血浆脂联素水平,且微血管反应性的提高先于血压降低发生<sup>[5]</sup>。相关动物实验表明,有氧运动训练能提高肥胖大鼠血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,诱导心脏微血管的生成,提高心肌血流灌注水平<sup>[25]</sup>。综上,有氧运动能提高肥胖患者微血管反应性,增强机体物质能量代谢水平,达到减重效果。

微血管反应性降低所导致的血流灌注不足、不均衡在糖尿病发生发展中发挥重要作用,并且是糖尿病典型的症状<sup>[26]</sup>,因此提高微血管血流灌注量是糖尿病患者康复的重要目标。研究发现,1型和2型糖尿病患者经过有氧运动干预后,微血管密度

和内皮依赖性舒张能力均明显升高<sup>[6-7]</sup>。此外,有研究证实,8周持续有氧运动训练和间歇有氧运动训练(两组等量能耗)均能提高2型糖尿病患者的有氧能力和微血管反应性充血能力,且间歇组干预效果更佳<sup>[27]</sup>。动物实验也表明,有氧运动能逆转2型糖尿病大鼠骨骼肌和心肌微血管稀疏以及内皮依赖性微血管反应性的受损<sup>[28]</sup>。但是,也有研究指出,2型糖尿病患者经过8周陆上有氧运动和水中的运动干预后,仅水中运动组微血管反应性显著升高<sup>[29]</sup>。此外,还有研究发现,16周运动强度为70%~80%最大心率的有氧运动干预未能提高2型糖尿病患者微血管反应性、最大摄氧量<sup>[10]</sup>。该研究指出,当受试者血糖控制较好时,微血管可能未出现明显损伤,此时运动干预对患者身体机能、微血管的影响较小,不能进一步提高患者的身体机能;同时,该研究还指出,运动干预并不能提高所有受试者微循环功能,仅能使一部分患者出现显著的干预效果,但患者整体上并不表现出显著差异<sup>[10]</sup>。综上,有氧运动对糖尿病患者的干预效应可能与患者微血管损伤程度及个体差异有关,微血管损伤程度越严重运动干预效果越好;而当患者血糖控制较好时或处于疾病初期时,运动干预效果可能并不显著。

### 3.2 有氧运动对心脑血管疾病患者微血管反应性的干预效应

以微血管反应性降低为特点的微循环障碍不仅在心脑血管疾病(如冠心病、心力衰竭、高血压、脑卒中等)的发生发展中发挥重要作用,且可以作为心脑血管疾病早期的诊断指标,因此改善微循环功能成为促进心脑血管疾病患者康复的非药物治疗目标<sup>[30-31]</sup>。但由于运动干预潜在的风险,有氧运动对心脑血管疾病微血管反应性的人体研究案例较少,相关研究以动物模型为主。Borges等<sup>[32-33]</sup>研究证实,冠心病患者微血管内皮依赖性舒张功能明显下降(减少36%),而6个月的有氧运动能提高患者微血管反应性,但每周2次的干预可导致患者微血管反应性进一步下降;因此,该研究指出,有氧运动逆转冠心病患者微血管反应性病理性下降可能有运动量阈值,建议每周干预次数不低于3次。

微血管稀疏、舒张能力下降能诱发高血压,并随着高血压的病程而加重。相关动物实验表明,有氧运动能增加自发性高血压大鼠骨骼肌纤维横截面积,改善微血管稀疏<sup>[34-35]</sup>;还有研究证实,8周有氧运动能改善地塞米松诱发的高血压大鼠心脏自主神经平衡能力、骨骼肌的血管紧张度,促进 VEGF

表达,提高比目鱼肌毛细血管密度<sup>[36]</sup>。此外,另有研究指出,中等强度耐力运动能增加 IIA 型、减少 IIB 型纤维,并促进毛细血管生成,因此有氧运动是改善高血压动物骨骼肌抗氧化能力的最佳方法<sup>[37]</sup>。综上,动物实验表明有氧运动能通过促进毛细血管增生,改善微血管稀疏,减少外周阻力,降低血压。此外,还有研究证实,有氧运动能改善慢性心力衰竭患者微血管氧分压,提高患者氧化磷酸化速率,减少对糖酵解和有限能源利用的依赖,以及预防以慢性灌注不足为特点的脑微血管障碍<sup>[38-39]</sup>。

综上,虽然已有学者研究表明有氧运动能改善心脑血管疾病微血管反应性,但相关研究多集中于动物实验,人体研究案例较少,导致人体研究的系统性不足,有氧运动能否改善心脑血管疾病微血管反应性需要更多的临床研究证据。未来,应围绕有氧运动对人体某一疾病微血管反应性的影响进行系统性研究,提高研究成果的应用性和科学性。

### 3.3 有氧运动对癌症患者微血管反应性的干预效应

缺氧是肿瘤组织的典型特征之一。缺氧能诱导组织毛细血管增生,但新生的血管不能使肿瘤组织像正常的组织形成良好和成熟的血管网络结构,而是形成混乱、功能失调的血管系统,进一步加重肿瘤组织的缺氧,导致肿瘤的侵袭性表型增加(转移潜能和治疗抵抗力增加),减弱药物治疗效果,产生不良预后<sup>[40]</sup>。研究发现,有氧运动可使肿瘤大鼠体内毛细血管密度增加,降低肿瘤细胞的生长速率,改善肿瘤组织缺氧现象,且运动加化疗手段的治疗效果显著优于单独的化疗<sup>[41]</sup>。另有一项研究支持上述结论:该研究发现,小鼠在肿瘤植入前进行4周有氧运动能够减缓肿瘤植入后的生长速率,但肿瘤植入后再进行运动虽能提高肿瘤小鼠生理机能,但不能改善肿瘤组织缺氧、血流灌注及生长速率<sup>[42]</sup>。综上,有氧运动能通过促进毛细血管增生提高微血管反应性,改善肿瘤组织缺氧,但相关研究主要以动物模型为主,临床研究案例较少。

此外,经皮氧分压的变化对改善肿瘤组织缺氧也有着重要的影响。经皮氧分压是毛细血管透过表皮渗透出来的氧气,能够反映组织供氧、血流及营养状况,其升高意味着微血管供氧状态改善。研究发现,有氧运动不能使大鼠毛细血管密度增加,但能提高毛细血管的氧分压(经皮氧分压),改善肿瘤组织缺氧,减少侵袭性表型的肿瘤细胞<sup>[43]</sup>。此外,有研究证实,4周的跑步运动虽然使肺癌小鼠血清 VEGF 水平升高,但存活率、肿瘤生长速率与对照

组相比无显著差异<sup>[44]</sup>。综上, 单独的毛细血管增生可能并不能有效地反映出肿瘤组织缺氧状态的改善, 而应综合经皮氧分压的变化判断肿瘤组织供氧情况, 建议将毛细血管数量、经皮氧分压共同用于评价肿瘤组织缺氧的改善情况。

### 3.4 有氧运动对其他慢性病患者微血管反应性的干预效应

微循环反应性下降、血流灌注不足是下肢静脉性溃疡、高纤维肌痛综合征、慢性肾脏疾病等慢性疾病的重要病因, 提高微血管反应性对于疾病的康复有着重要作用。研究证实, 有氧运动能提高下肢静脉性溃疡<sup>[45]</sup>、高纤维肌痛综合征<sup>[8]</sup>、慢性肾脏疾病<sup>[46]</sup>和类风湿关节炎<sup>[47]</sup>患者微血管反应性, 并能减轻与疾病相关的临床症状, 因此可作为促进这些疾病患者康复的辅助手段。

### 3.5 提高慢性病患者微血管反应性的运动处方建议

慢性病患者微循环已出现明显的病理性变化, 对运动强度的承受能力弱于普通人群, 因此慢性病患者运动强度的制定要依据微血管功能的变化。在疾病的初始和发展阶段, 建议改善慢性病患者微血管功能的运动强度控制在 30%~45% HRR 之间; 当微血管功能得到改善以及患者体质提高后, 可适当增加运动强度以获得最佳的干预效果, 但要注意将运动强度维持在有氧运动范围之内 (小于 70% HRR)。此外, 慢性病患者可通过提高运动频率和运动时间增加总的运动量, 达到改善微血管反应性的目的。有研究指出, 每周少于 90 分钟的运动量对代谢综合征患者影响较小, 每周 150 分钟能减轻体重和改善毛细血管密度, 每周 300 分钟能显著减少体内脂肪堆积和增大毛细血管密度<sup>[48]</sup>。Borges 等<sup>[33]</sup>研究发现, 高频有氧运动 (大于 3 次/周) 干预能提高冠心病患者微血管反应性, 但低频干预后 (1~2 次/周) 患者微血管反应性进一步降低。综上, 锻炼频率和持续时间对慢性病患者微循环功能有重要的影响, 在控制强度的条件下可通过增加运动频率和运动时间提高运动量。

## 4 有氧运动提高微血管反应性的可能机制(图1)

### 4.1 微血管流体剪切应力增大

血管内皮细胞既是感应细胞, 也是效应细胞, 其不仅能够感受到血管中炎症物质、激素水平及剪切力等信号的变化, 还能根据感应信号分泌多种活性物质来调节机体<sup>[49]</sup>。血液在血管中流动对血管内皮细胞产生了流体剪切应力, 为了满足运动过程中

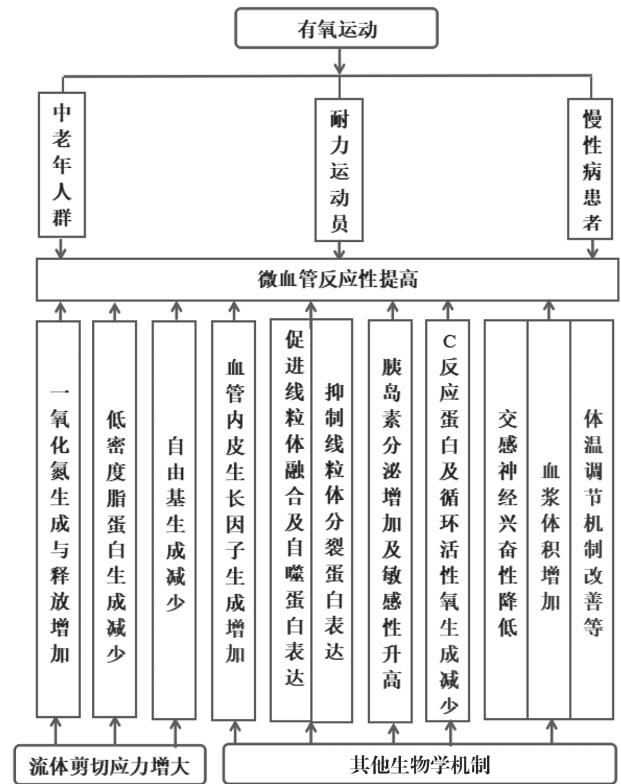


图1 有氧运动对人体微血管反应性的作用及可能机制

器官的血流供应, 血流重新分配, 骨骼肌、心肌等组织血流速度加快、血流量增加, 使血管表面流体剪切应力增大, 而血管流体剪切应力增大对微血管内皮细胞能产生多种有益效应<sup>[50]</sup>。

#### 4.1.1 促进内源性NO产生与释放

NO 作为血管舒张因子, 由 NO 合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化产生。血管内皮剪切应力增大能上调 NOS mRNA 的表达, 促进 NOS 将左旋精氨酸转换成 NO, NO 进入平滑肌与鸟苷酸环化酶中的  $Fe^{2+}$  结合, 产生环鸟苷酸使平滑肌舒张。这一过程可能受到  $Ca^{2+}$  浓度的调节。结构性 NOS 的活性受  $Ca^{2+}$  浓度的影响, 当  $Ca^{2+}$  进入细胞后可形成  $Ca^{2+}$ -CaM 复合物, 与 NOS 结合可导致其激活, 催化 NO 产生<sup>[51]</sup>。但有学者指出, 随着 NO 浓度的不断升高, 微血管平滑肌细胞对 NO 的敏感性及反应性可能降低, 即对 NO 产生耐受性<sup>[31]</sup>。耐受性产生后, 其他血管舒张因子将发挥重要作用, 如前列腺素和内皮衍生超极化因子能使乙酰胆碱介导的舒张能力增强, 尤其在手背部这一作用更明显<sup>[30]</sup>。综上, 有氧运动可引起微血管血流量增加, 使微血管流体剪切应力增大, 促进内源性 NO 产生与释放, 提高微血管反应性, 但其他舒张因子的作用仍需进一步研究。

#### 4.1.2 减少低密度脂蛋白对微血管内皮细胞的损伤

低密度脂蛋白是引起血管硬化的主要危险因素。氧化性低密度脂蛋白能直接损伤血管内皮细胞,导致细胞内皮细胞脱落、出现炎症反应并抑制 NO 的释放,而血管剪切应力的生理性增加能够减轻血管黏着斑过度重塑,促进内皮细胞附着基质,减少内皮细胞损伤,促进 NO 的合成与释放<sup>[52]</sup>。生成的 NO 能进一步降低低密度脂蛋白含量,对微血管内皮细胞产生保护作用<sup>[53]</sup>。综上,低密度脂蛋白能损伤微血管内皮细胞,而血管剪切应力的增加能减少低密度脂蛋白的产生,降低损伤的发生。

#### 4.1.3 抑制自由基的生成,减少NO的降解量

当血液中自由基增多时,自由基与 NO 结合,导致 NO 降解,而血管流体剪切应力生理性增加能上调抗氧化物质在内皮细胞的表达,促进机体抗氧化物质的生成以及减少自由基的产生,从而抑制自由基与 NO 的结合,进而减少 NO 的降解<sup>[54]</sup>。因此,在慢性病患者运动康复过程中,应注意将运动强度维持在有氧范围之内,避免高强度运动下自由基的产生,减少 NO 与自由基的结合,发挥 NO 的舒血管效应。

### 4.2 其他生物学机制

#### 4.2.1 肌肉活动产生的机械应力促进血管内皮生长因子生成与释放

毛细血管增生是缺氧、代谢、血液动力学和机械应力等多种因素相互作用的复杂过程,并由促血管生成信号和抗血管生成信号控制。促血管生成因子有利于新毛细血管的生长,而抗血管生成因子限制新毛细血管的生长,导致毛细血管缺失或稀疏,因此毛细血管的增生是正向与反向因子协同调节的过程。在这一过程中,VEGF 是促进毛细血管增生的主要正向机制。VEGF 是一种特异的、强烈的血管内皮细胞促分裂因子和血管生成因子,是目前已知的作用最强、特异性最高的血管生成诱导剂,具有促进内皮细胞生长、增大毛细血管密度以及增加微血管通透性等功能<sup>[55]</sup>。在运动中,肌肉活动过程中的机械力(如剪切应力和被动拉伸)引起细胞间的信号转导,促进肌肉间质中 VEGF 增加,并作用于毛细血管内皮上的 VEGF 受体,刺激血管生成,保证骨骼肌氧气和营养物质的供应;同时,VEGF mRNA 在运动后表达增加,补充运动过程 VEGF 的丢失<sup>[56]</sup>。肌肉活动产生的机械应力独立于 HIF-1 途径刺激骨骼肌 VEGF 释放和毛细血管生成过程。

#### 4.2.2 腺苷酸活化蛋白激酶介导的线粒体动力学(融合、分裂及自噬)改善

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是调节线粒体功能的关键酶,其介导的线粒体动力学(融合、分裂及自噬)的改善能促进微血管产生适应性变化。有研究发现,AMPK 基因敲除后小鼠腓肠肌毛细血管密度和氧分压明显低于对照组,而给予敲除鼠肌肉电刺激后小鼠氧分压下降推迟<sup>[57]</sup>。进一步在敲除鼠腓肠肌中过表达过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )后,线粒体合成增加,且敲除鼠毛细血管密度和肌细胞氧分压高于对照组<sup>[58]</sup>。此外,人体及动物研究均表明,有氧运动能通过 AMPK 途径促进骨骼肌线粒体融合蛋白及自噬蛋白表达,抑制分裂蛋白表达,改善线粒体动力学<sup>[59]</sup>。综上,AMPK 所介导的线粒体动力学改善能增加毛细血管密度及氧分压,提高微血管功能。

#### 4.2.3 提高胰岛素水平及敏感性,促进NO的产生并对内皮细胞产生保护作用

胰岛素能刺激内皮型 NOS (eNOS) 磷酸化,催化 NO 产生,降低活性氧的产生,增加抗氧化物质基因的表达,减少黏附因子的表达,从而对内皮细胞产生保护作用。当胰岛素水平降低时,炎症级联反应激活引起内皮功能障碍,造成平滑肌细胞的异常增殖和血管肥大以及血管硬化的发生,而有氧运动能改善胰岛素的分泌并提高血管舒张时对胰岛素的敏感性,促进 NO 的产生并对内皮细胞产生保护作用<sup>[5,60]</sup>。综上,胰岛素分泌的增加及敏感性的提高能对血管内皮细胞产生保护作用,提高微血管功能,而微循环功能的改善又能进一步提高机体能量代谢水平,改善胰岛素等代谢因子的分泌,依次形成良性循环。

#### 4.2.4 促炎性细胞因子的水平降低等其他因素

反应蛋白和循环活性氧与运动的炎症反应有关,并损伤血管内皮细胞,有氧运动能降低源自内皮细胞、脂肪组织、骨骼肌和单核血细胞的促炎性细胞因子水平,减少其对微血管内皮细胞的损伤<sup>[60]</sup>。此外,交感神经兴奋性的降低、血浆体积的增加、心输出量的提高及体温调节机制的改善对微血管反应性的提高也起着重要作用<sup>[28]</sup>。

综上,有氧运动提高微血管反应性的机制是多种生物学因子相互作用的过程,其准确的生物学机制尚不完全明确,有待于进一步深入研究。

## 5 结论

(1) 有氧运动能提高普通人群、耐力性运动员微血管反应性, 预防与减少慢性疾病的发生, 提高运动表现。

(2) 有氧运动能改善代谢性疾病、心血管疾病、癌症等疾病患者微血管反应性, 促进疾病的康复, 但相关临床研究较少。未来应加强此方面的研究, 提高研究成果的科学性和应用性。

(3) 微血管流体剪切应力增大是有氧运动提高微血管反应性的主要生物学机制。此外, 肌肉活动产生的机械应力可促进血管内皮生长因子生成与释放, 改善腺苷酸活化蛋白激酶介导的线粒体动力学(融合、分裂及自噬), 提高胰岛素水平与敏感性, 降低促炎性细胞因子水平等, 在提高微血管反应性中也起到重要作用。

### [参 考 文 献]

- [1] Tang DH, Bai S, Li XL, et al. Improvement of microvascular endothelial dysfunction induced by exercise and diet is associated with microRNA-126 in obese adolescents. *Microvasc Res*, 2019, 123: 86-91
- [2] Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, et al. ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation position paper on coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 741-55
- [3] 高炳宏, 朱欢, 张昊楠. 优秀男子赛艇运动员6周高原训练无创微循环相关指标变化特点研究. *西安体育学院学报*, 2017, 34: 99-105
- [4] Lantinga SM, Johnsonbc NA, Baker M, et al. The effect of exercise training on cutaneous microvascular reactivity: a systematic review and meta-analysis. *J Sci Med Sport*, 2016, 20: 170-7
- [5] Pasqualini L, Schillaci G, Innocente S, et al. Lifestyle intervention improves microvascular reactivity and increases serum adiponectin in overweight hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20: 87-92
- [6] de Moraes R, Van Bavel D, de Brito Gomes M, et al. Effects of nonsupervised low intensity aerobic excise training on the microvascular endothelial function of patients with type 1 diabetes: a non-pharmacological interventional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 23
- [7] Naylor LH, Davis EA, Kalic RJ, et al. Exercise training improves vascular function in adolescents with type 2 diabetes. *Physiol Rep*, 2016, 4: e12713
- [8] Esen E, Çetin A. Microvascular functions in patients with fibromyalgia syndrome: effects of physical exercise. *Turk J Phys Med Rehabil*, 2017, 63: 215-23
- [9] Morrissey C, Montero D, Raverdy C, et al. Effects of exercise intensity on microvascular function in obese adolescents. *Int J Sports Med*, 2018, 39: 450-5
- [10] Middlebrooke A, Elston L, Macleod K, et al. Six months of aerobic exercise does not improve microvascular function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 2006, 49: 2263-71
- [11] Tew GA, Saxton JM, Hodges GJ. Exercise training and the control of skin blood flow in older adults. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16: 237-41
- [12] Tew GA, George KP, Cab NT, et al. Endurance exercise training enhances cutaneous microvascular reactivity in post-menopausal women. *Microvasc Res*, 2011, 83: 223-8
- [13] Hurley DM, Williams ER, Cross JM, et al. Aerobic exercise improves microvascular function in older adults. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51: 773-81
- [14] Suksom D, Phanpheng Y, Soogarun S, et al. Step aerobic combined with resistance training improves cutaneous microvascular reactivity in overweight women. *J Sports Med Phys Fitness*, 2014, 55: 1547-54
- [15] Hotta K, Chen B, Behnke BJ, et al. Exercise training reverses age-induced diastolic dysfunction and restores coronary microvascular function. *J Physiol (Lond)*, 2017, 595: 3703-19
- [16] 刘晓丽, 刘超能, 王人卫, 等. 心肺功能在健康风险预测中的应用. *中国运动医学杂志*, 2018, 37: 158-65
- [17] 曹峰. 长期有氧运动对中老年人甲襞微循环的影响. *中国应用生理学杂志*, 2017, 33: 178-80
- [18] 朱欢, 高炳宏, 张昊楠. 不同运动水平赛艇运动员肱二头肌微循环血流储备能力变化特点及其与运动训练关系研究. *南京体育学院学报(自然科学版)*, 2015, 14: 30-5
- [19] Marko S, Ana Stupin LR, Lidija R, et al. Acute exhaustive rowing exercise reduces skin microvascular dilator function in young adult rowing athletes. *Eur J Appl Physiol*, 2018, 118: 461-74
- [20] Montero D, Walther G, Diaz-Canestro C, et al. Microvascular dilator function in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47: 1485-94
- [21] 朱欢, 高炳宏. 优秀赛艇运动员不同部位肌肉微循环血流灌注量的变化特点. *中国应用生理学杂志*, 2014, 30: 435-7
- [22] 朱欢, 高炳宏. 高原训练期间赛艇运动员微循环血流速度的变化与Hb、BU、CK关系的研究. *河南师范大学学报(自然科学版)*, 2016, 44: 176-82
- [23] 朱欢, 高炳宏. 微血管反应性在耐力性运动员训练中的应用. *中国运动医学杂志*, 2019, 38: 907-14
- [24] Brinkmann C, Bloch W, Brixius K. Exercise during short-term exposure to hypoxia or hyperoxia-novel treatment strategies for type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28: 549-64
- [25] Tiago F, Lilian C, Úrsula S, et al. Exercise training restores the cardiac microRNA -16 levels preventing microvascular rarefaction in obese zucker rats. *Obes Facts*, 2018, 11: 15-24
- [26] Okada H, Tanaka M, Yasuda T, et al. Decreased microcirculatory function measured by perfusion index is a novel indicator of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *J Diab Invest*, 2020, 11: 681-7
- [27] Mitranun W, Deerochanawong C, Tanaka H, et al.

- Continuous vs interval training on glycemic control and macro- and microvascular reactivity in type 2 diabetic patients. *Scand J Med Sci Sports*, 2014, 24: e69-76
- [28] Machado MV, Martins BL, Borges J, et al. Exercise training reverses structural microvascular rarefaction and improves endothelium-dependent microvascular reactivity in rats with diabetes. *Meta Syndr Relat Disord*, 2016, 14: 298-304
- [29] Suntraluck S, Tanaka H, Suksom D. The relative efficacy of land-based and water-based exercise training on macro- and micro-vascular functions in older patients with type 2 diabetes. *J Aging Phys Act*, 2017, 25: 446-52
- [30] Kim AS, Christian F, Rasmus K, et al. Exercise increases human skeletal muscle insulin sensitivity via coordinated increases in microvascular perfusion and molecular signaling. *Diabetes*, 2017, 66: 1501-10
- [31] 徐菲菲, 郭渝成, 刘秀华. 皮肤微血管功能检测的研究进展. *微循环学杂志*, 2014, 24: 71-6
- [32] Borges JP, Lopes GO, Verri V, et al. A novel effective method for the assessment of microvascular function in male patients with coronary artery disease: a pilot study using laser speckle contrast imaging. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49: e5541
- [33] Borges JP, Nascimento AR, Lopes GO, et al. The impact of exercise frequency upon microvascular endothelium function and oxidative stress among patients with coronary artery disease. *Clin Physiol Funct Imag*, 2018, 38: 840-6
- [34] 姜娜. 有氧运动改善高血压大鼠比目鱼肌微血管稀少的作用及机制[D]. 西安: 陕西师范大学, 2015
- [35] Herrera NA, Jesus I, Shinohara AL, et al. Exercise training attenuates dexamethasone-induced hypertension by improving autonomic balance to the heart, sympathetic vascular modulation and skeletal muscle microcirculation. *J Hypertens*, 2016, 34: 1967-76
- [36] 吴聪, 吴迎, 马珮冬, 等. 有氧运动对自发性高血压大鼠骨骼肌毛细血管稀疏的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26: 691-7
- [37] Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, et al. High-intensity interval and endurance training are associated with divergent skeletal muscle adaptations in a rodent model of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308: R927-34
- [38] Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O<sub>2</sub> transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309: H1419-39
- [39] Marina LT, Borges JP, Felipe F, et al. The impact of early aerobic exercise on brain microvascular alterations induced by cerebral hypoperfusion. *Brain Res*, 2017, 1657: 43-51
- [40] Kastelein AW, Vos LMC, van Baal JOAM, et al. Poor perfusion of the microvasculature in peritoneal metastases of ovarian cancer. *Clin Exper Meta*, 2020, 37: 293-304
- [41] Betof AS, Lascola CD, Weitzel D, et al. Modulation of murine breast tumor vascularity, hypoxia and chemotherapeutic response by exercise. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107: djv040
- [42] Buss LA, Ang AD, Barry H, et al. Effect of post-implant exercise on tumour growth rate, perfusion and hypoxia in mice. *PLoS One*, 2020, 15: e0229290
- [43] McCullough DJ, Nguyen LM, Siemann, DW, et al. Effects of exercise training on tumor hypoxia and vascular function in the rodent preclinical orthotopic prostate cancer model. *J Appl Physiol*, 2013, 115: 1846-54
- [44] Tsai MS, Kuo ML, Chang CC, et al. The effects of exercise training on levels of vascular endothelial growth factor in tumor-bearing mice. *Cancer Biomark*, 2013, 13: 307-13
- [45] Omar M, Mohammed A, Nigel S. The influence of exercise on ulcer healing in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*, 2018, 37: 160-8
- [46] Kirkman DL, Ramick MG, Muth BJ, et al. Effects of aerobic exercise on vascular function in nondialysis chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316: F898-905
- [47] Metsios GS, Antonios SK, Veldhuijzen van ZJJ, et al. Individualised exercise improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73: 748-51
- [48] Machado MV, Vieira AB, da Conceição F, et al. Exercise training dose differentially alters muscle and heart capillary density and metabolic functions in an obese rat with metabolic syndrome. *Exp Physiol*, 2017, 102: 1716-28
- [49] 王艺璇, 蔡军. 剪切力和拉伸应力对血管内皮细胞的影响. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 4: 38-41
- [50] 王艳霞, 刘海斌, 刘波, 等. 运动对动脉内皮功能的调控及血流剪切力的介导作用. *北京生物医学工程*, 2017, 36: 639-47
- [51] 韩锡萍, 张鹏, 于凡, 等. 高盐抑制胸主动脉内皮细胞一氧化氮生成及其机制. *中国药理学通报*, 2019, 35: 1251-6
- [52] 钟挺挺, 李燕玲, 何小洪, 等. 流体剪切应力对氧化型低密度脂蛋白诱导血管内皮细胞损伤及黏着斑重塑的影响. *山东医药*, 2018, 58: 1-4
- [53] 陆迪菲, 白歌, 马晓伟, 等. 内皮源性一氧化氮合酶及与糖尿病关系的研究进展. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27: 397-400
- [54] Conti FF, Brito Jde O, Bernardes N, et al. Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309: R1532-9
- [55] 钱洲曜, 王勇平. 血管内皮生长因子有望成为加速骨折愈合的全新治疗手段. *中国组织工程研究*, 2020, 24: 2759-69
- [56] Hoier B, Hellsten Y. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation*, 2014, 21: 301-14
- [57] Kano Y, Poole DC, Sudo M, et al. Control of microvascular PO<sub>2</sub> kinetics following onset of muscle contractions: role for AMPK. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 301: R1350-7
- [58] Kano Y, Miura S, Eshima H, et al. The effects of PGC-1 $\alpha$  on control of microvascular PO<sub>2</sub> kinetics following onset of muscle contractions. *J Appl Physiol*, 2014, 117: 163-70



- [59] 赵永才. 运动干预骨骼肌、心肌线粒体动力学研究现状——心肌线粒体动力学研究展望. 体育科学, 2016, 36: 77-83
- [60] Mikus CR, Rector RS, Arce-Esquivel AA. Daily physical activity enhance reactivity to insulin in skeletal muscle arterioles of hyperphagic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *J Appl Physiol*, 2010, 109: 1203-10