



12周有氧运动对绝经女性血管内皮功能和内皮祖细胞的影响

Effects of 12 Weeks of Aerobic Exercise on Vascular Endothelial Function and Endothelial Progenitor Cells in Postmenopausal Women

陈晓可¹,何 辉^{1*},王文荣²

CHEN Xiaoke¹, HE Hui^{1*}, WANG Wenrong²

摘要:目的:通过测试绝经女性12周中等强度有氧运动干预过程中内皮依赖性血流介导的舒张(endothelium-dependent flow-mediated dilatation, FMD)、血流动力学以及内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)数量和功能的改变,分析有氧运动对绝经女性血管内皮功能以及循环EPCs的数量和功能的影响,以探讨有氧运动对EPCs和内皮功能的影响以及二者间的关系。方法:筛选30名健康绝经女性,随机分为运动组和对照组,运动组进行有氧匀速慢跑干预12周,每周5天,每天50 min,运动靶心率为 $(HR_{max}-HR_{rest}) \times 40\% + HR_{rest}$,对照组不采取运动干预。每隔4周检测所有受试者FMD、血流动力学和循环EPCs数量,检测干预前后EPCs增殖和迁移能力。结果:12周有氧运动干预后,运动组FMD($8.3\% \pm 1.4\%$)显著高于干预前($7.2\% \pm 1.6\%$),组间无显著差异,血流动力学指标包括收缩期峰值血流速度、阻力指数、波动指数和血流剪切力明显改善,运动组显著优于对照组。运动组循环EPCs数量($0.038\% \pm 0.015\%$)显著高于干预前($0.023\% \pm 0.016\%$),运动组显著优于对照组。运动组EPCs增殖(干预前 0.32 ± 0.08 ,干预后 0.51 ± 0.12)和迁移(干预前 10 ± 2 ,干预后 16 ± 4)能力显著增强。Pearson相关分析显示FMD变化和EPCs数量的变化无显著相关关系($r=0.198, P=0.498$)。结论:12周中等强度有氧运动改善绝经女性血管内皮功能,改善血流动力学各指标,提高循环EPCs基础水平,提高EPCs增殖和迁移能力。

关键词:内皮祖细胞;血管内皮功能;有氧运动;绝经女性

Abstract: Objective: To explore the effect of aerobic exercise on endothelial progenitor cells (EPCs) and vascular endothelial function and the relationship between EPCs and vascular endothelial function, this study analyzed the influence of 12 weeks of moderate intensity aerobic exercise intervention on endothelium-dependent flow-mediated dilatation (FMD), hemodynamics and the number and function of circulating EPCs of postmenopausal women. Methods: Thirty healthy postmenopausal women were randomly divided into exercise group and control group. Subjects of exercise group underwent 12 weeks of moderate intensity aerobic exercise test (50 min/day for 5 days/week), the target heart rate was $(HR_{max}-HR_{rest}) \times 40\% + HR_{rest}$. Control group did not take any intervention. Function of FMD, hemodynamics and the number of circulating EPCs was measured for all subjects every 4 weeks, the proliferation and migration function of EPCs were measured before and after the intervention. Results: After 12 weeks of aerobic exercise intervention, FMD in the exercise group ($8.3\% \pm 1.4\%$) was significantly higher than that before the intervention ($7.2\% \pm 1.6\%$), there was no significant difference between the two groups, the indexes of hemodynamics include peak systolic velocity, resistive index, pulsatility index and wall shear stress were improved in the exercise group, which was more significantly better than that in the control group. The number of circulating EPCs in exercise group ($0.038\% \pm 0.015\%$) was significantly higher than that before intervention ($0.023\% \pm 0.016\%$). The ability of proliferation (pre 0.32 ± 0.08 , after $0.51 \pm 0.12, P < 0.05$) and migration (pre 10 ± 2 , after $16 \pm 4, P < 0.05$) of EPCs were significantly increased. Pearson correlation analysis

基金项目:

中央高校基本科研业务费专项
(2019PT012)

第一作者简介:

陈晓可(1997),女,在读硕士研究生,主要研究方向为运动与健康促进, E-mail: chenxk678@163.com。

*通信作者简介:

何辉(1979),男,副研究员,博士,主要研究方向为运动与健康促进, E-mail: he_hui0402@126.com。

作者单位:

- 1.北京体育大学,北京 100084;
- 2.山东师范大学,山东 济南 250014
1. Beijing Sport University, Beijing 100084, China;
2. Shandong Normal University, Jinan 250014, China.

showed that there was no significant correlation between the change of number of FMD and EPCs ($r=0.198, P=0.498$). Conclusions: Twelve weeks of moderate intensity aerobic exercise improves vascular endothelial function, hemodynamics, the basal level of circulating EPCs and its proliferation and migration function in postmenopausal women.

Keywords: endothelial progenitor cells; vascular endothelial function; aerobic exercise; postmenopausal women

中图分类号:G804.2 **文献标识码:**A

截至 2020 年统计数据(《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组, 2021), 我国心血管疾病死亡率居于首位, 严重影响大众的健康, 预防心血管疾病的发生、探究其发病机制是当前研究的热点(Joseph et al., 2017)。长期的血管内皮功能失调可诱发多种心血管疾病, 如动脉粥样硬化(Ross, 1993)、高血压(Cardillo et al., 1998)、冠心病(张钧华, 2002)等, 逆转失调的血管内皮功能是心血管疾病防治的新趋势。血管内皮细胞不仅发挥着重要的屏障作用, 同时可合成和释放多种内皮衍生的血管活性因子, 对血管的正常生理活动具有重要调节作用(邱雅慧, 2007)。成熟的血管内皮细胞的前体细胞为内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs), 是一类具有游走特性且能定向增殖分化为成熟血管内皮细胞的前体细胞(刘隽炜等, 2001)。研究表明, EPCs 在维持内皮功能、血管发生、血管形成过程中起着重要作用(Conraads et al., 2013; Obi et al., 2014)。冠心病(Watt et al., 2016)、增龄(Sandri et al., 2011)、高血脂(Müller-Ehmsen et al., 2008)等多种心血管疾病危险因素会导致机体外周循环 EPCs 水平下降和功能受损, 促进 EPCs 动员和血管的再内皮化已成为防治心血管疾病的最佳途径。

血流剪切力升高等血流动力学的改善可以提高内皮依赖性血流介导的血管舒张功能(endothelium-dependent flow-mediated dilatation, FMD)(Ramos et al., 2016), 同时外周循环 EPCs 数量的增加加速了受损内皮血管的修复和再内皮化过程, 从而改善血管内皮功能。前人研究认为, 运动可以促进心血管疾病人群骨髓中 EPCs 动员, 增加外周循环 EPCs 数量(Cesari et al., 2013), 但也有研究表明, 中等强度运动或高强度间歇运动都没有使 EPCs 具有显著性差异变化(Rakobowchuk et al., 2012)。因此, 运动是否能增加外周血液中 EPCs 基础水平尚存在争议, 且针对长期有氧运动是否能提高女性增龄所导致的 EPCs 水平和功能下降的在体实验研究还需进一步探索。基于此, 通过对静坐少动健康绝经女性给予 12 周的对有氧运动干预, 探究长期有氧运动对人体 FMD 的影响以及对外周循环 EPCs 数量和功能的影响, 并探讨 FMD 与 EPCs 变化的关系。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取静坐少动健康绝经女性 30 名为研究对象, 使用计算机随机分配为两组, 即运动组(exercise group, EG)和

对照组(control group, CG)各 15 人。受试者纳入标准:

- 1) 采用美国 GE 彩超仪筛选无颈动脉粥样硬化斑块者;
- 2) 所有受试者进行病史询问, 确认无心血管疾病、糖尿病、高血压、高血脂、恶性肿瘤、感染或炎症性疾病等, 避免疾病参与影响血管内皮细胞功能, 减小无关变量的影响;
- 3) 3 个月内无服用心血管疾病相关药物;
- 4) 干预前受试者需通过《体能活动适应能力问卷》的检查;
- 5) 所有受试者进行详细的体格检查和实验室检查。

实验前所有受试者(表 1)充分了解本实验运动干预流程, 自愿参加本实验, 并签署知情同意书。研究符合医学伦理学标准。

表 1 受试者基本信息

Table 1 Basic Information of Subjects

变量	EG	CG
年龄/岁	57.60±3.20	58.33±3.06
绝经年限/年	4.53±1.60	4.87±1.55
体力活动水平 MET min/week	480.00±93.43	460.00±79.99

1.2 研究方法

1.2.1 有氧运动训练干预方案

根据美国运动医学学会推荐的活动强度, 界定干预强度为 $HR=[(HR_{max}-HR_{rest})\times 40\%]+HR_{rest}$ 。干预方案为: EG 进行电动跑台匀速慢跑干预, 共 12 周, 每周 5 天, 每天 50 min, 周末休息。每次运动前进行 10 min 的热身准备活动, 训练后有 10 min 的身体拉伸放松, 以避免不必要的身体损伤。正式干预前, EG 所有受试者进行为期 5 天的适应性训练(表 2), 适应性训练时期, 由测试者指导完成。适应性训练和正式干预运动均使用小米手环 4 对受试者心率进行监控。CG 不进行运动干预。

表 2 受试者适应性训练方案

Table 2 Adaptive Training Program for Subjects

时间	运动强度/RPE	持续时间/min
第 1 天	10	30
第 2 天	10	30
第 3 天	11	40
第 4 天	11	40
第 5 天	11	50

正式干预过程(图1)中,测试者定期监督和电话回访,以保证干预方案的落实。使用主观体力感觉等级表(rating of perceived exertion, RPE)帮助受试者在干预过程中自我评价运动强度,RPE的监控范围为11~13。

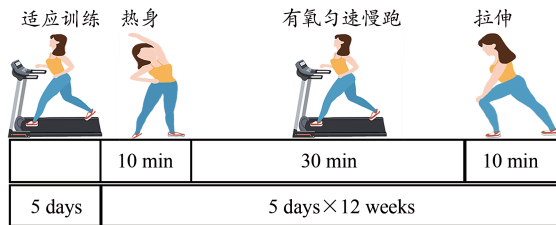


图1 有氧运动训练干预流程示意图

Figure 1. Schematic Diagram of Intervention Process of Aerobic Exercise Training

1.2.2 基础指标测试

分别在运动干预前和运动干预第4、8、12周的清晨测试受试者以下指标:1)用Inbody 720体成分仪测试身体质量指数(body mass index, BMI);2)使用水银血压计测试受试者收缩压(systolic pressure, SBP)和舒张压(diastolic pressure, DBP),同时测试心率(heart rate, HR);3)血脂测试:要求受试者提前12 h禁食,早上定时抽取空腹静脉血30 mL,静脉血采集后2 h内3 000 rpm离心分离血清,测试指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。各指标测试所需血样均在运动后48 h采取。

1.2.3 颈动脉局部血流动力学指标检测

采用美国GE vivid 7彩超仪测试清晨安静时颈动脉收缩期峰值血流速度(peak systolic velocity, PSV)、血管内径(NJ)后代入公式计算血流剪切力(wall shear stress, WSS),公式为: $\tau=4\eta V/D$,其中, τ 为血流剪切力/(dynes·cm⁻²), η 为血液黏滞度/(mPa·s⁻¹), V 为颈动脉最大血流速度/(cm·s⁻¹), D 为舒张期血管内径/cm,计算时取血液黏滞度 $\eta=4$ mPa·s (Malek et al., 1999)。同时测试血管搏动指数(pulsatility index, PI)和阻力指数(resistive index, RI)。

1.2.4 血管内皮功能测试

使用血管内皮功能检测仪(日本,UNEX EF)测试肱动脉内皮依赖性血流介导的内皮舒张功能,统一测量右侧手臂。测量基础管径后,袖带加压5 min后释放,反射性血流增加产生的血流切应力作用于血管壁,通过测量血管内径的变化率推测血管内皮功能。要求受试者在测试前禁食4 h,12 h前禁止烟、酒、咖啡因或抗氧化性药物,于安静、温度舒适的房间内休息至少10 min后测试。

1.2.5 流式细胞仪测定外周血内皮祖细胞水平

采取受试者于运动后约48 h的外周静脉血30 mL,取

100 uL全血细胞转移至流式管中,加入抗体CD34、CD309、CD133各20 uL避光孵育20 min,加入红细胞裂解液,室温裂解8 min,以适量磷酸缓冲盐溶液(phosphate-buffered saline, PBS)重悬细胞至单细胞悬液,上流式细胞仪检测并分析数据。

1.2.6 内皮祖细胞增殖能力检测

取外周静脉血5 mL/管,共6管,利用密度梯度离心法分离出单核细胞,转移至内皮基础培养基-2(endothelial basal medium-2, EBM2)(含20%FBS),并于37 °C培养箱中孵育,3天后弃未贴壁细胞,给予完全培养基继续培养至第7天后,用2.5 g/L胰酶消化贴壁细胞约3 min,此期间轻轻吹打,使细胞悬浮。此后离心,弃上清后重悬于内皮细胞培养基(endothelial cell growth medium-2, EGM-2),接种到96孔板,放入培养箱静置培养12 h后,在酶标仪下于波长450 nm处测光密度(optical density, OD)(Dzau et al., 2005)。

1.2.7 内皮祖细胞迁移能力检测

用2.5 g/L胰酶消化贴壁细胞,重悬于EGM-2培养基,加入Transwell小室上室,将小室置于24孔培养板中,在下室中加入500 uL含血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)(100 ng/mL)的培养基,培养24 h后,轻轻刮去滤膜上面的未迁移细胞,4%多聚甲醛固定10 min,使用4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI),溶液染色,于多波长激光共聚焦显微镜下鉴定DAPI染色阳性细胞,即迁移的EPCs,计数迁移细胞。

1.3 数据处理

所有数据均采用SPSS 23统计软件处理。所有连续变量数据做正态性检验,符合正态分布用平均值±标准差($M\pm SD$)表示,不符合正态分布用中位数和四分位间距来描述。通过正态分布检验,符合正态分布数据采用重复测量方差分析,不符合正态分布则采用非参数检验。同一时间点的组间比较采用独立样本 t 检验。运动干预前后差异采用配对 t 检验。变量之间的相关关系采用Pearson相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 12周有氧运动对绝经女性基础指标的影响

对绝经女性进行12周有氧运动干预,每4周测试各组受试者的基础指标,包括BMI、血压、心率和血脂4项指标(表3),结果显示,第12周对照组收缩压显著高于基础值,其原因可能是受季节因素影响(苏海, 2009; Iwahori et al., 2018),运动组干预后的血压相对于干预前未见显著差异,虽然可能同样受到季节性血压升高的影响,但由于运动可以降低血压(Börjesson et al., 2016),综合两种因素使得运动组血压升高不显著。其他各指标组间无显著差异,干预前后无显著差异。

表 3 12 周有氧运动干预基础指标变化

Table 3 Changes of Basic Indexes during 12 Weeks of Aerobic Exercise Intervention

组别	对照组				运动组			
	第 0 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周	第 0 周	第 4 周	第 8 周	第 12 周
BMI	24.86±1.50	24.46±2.45	25.11±2.13	23.99±2.15	23.55±1.95	23.84±1.51	22.45±1.75	22.44±1.81
SBP	107.67±7.70	110.53±6.73	104.67±6.63	114.60±5.53*	111.20±9.73	112.87±6.37	112.40±7.11	116.40±6.32
DBP	70.13±7.00	67.47±6.24	66.47±5.89	69.27±6.50	70.73±9.46	71.27±8.36	75.13±5.08	71.13±6.70
HR	65.13±7.04	64.67±5.55	64.73±5.92	65.47±5.20	64.33±6.21	66.47±5.00	61.13±4.50	65.73±6.02
TG	0.70±0.30	0.63±0.19	0.65±0.32	0.66±0.23	0.86±0.38	0.94±0.31	0.77±0.37	0.91±0.41
TC	3.97±0.65	3.68±0.66	3.76±0.58	3.77±0.46	3.98±0.67	4.10±0.80	3.81±0.57	4.01±0.68
HDL-C	1.24±0.24	1.18±0.14	1.19±0.12	1.21±0.16	1.14±0.15	1.24±0.30	1.17±0.19	1.18±0.27
LDL-C	2.12±0.56	2.25±0.75	2.16±0.48	2.35±0.65	2.17±0.64	2.43±0.69	2.23±0.54	2.33±0.57

注: BMI: 身体质量指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HR: 心率; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白。
*表示组内与干预前相比 $P < 0.05$; 下同。

2.2 12 周有氧运动对绝经女性 FMD 和血流动力学的影响

各组受试者 FMD 变化显示, 对照组在干预期内均无显著变化; 相对于有氧运动干预前, 运动组 FMD 逐渐增加, 第 12 周显著高于干预前, 组间比较无显著差异, 表明 12 周有氧运动干预可改善绝经女性 FMD。

运动组 PSV 随运动周期增加呈逐渐增加趋势, PI 和

RI 逐渐降低, 干预前后比较均有显著差异。运动组 WSS 于第 4、8、12 周相较于干预前均显著增加, 第 8 周时运动组 WSS 显著高于对照组, 12 周干预后运动组 PSV 显著高于对照组, 12 周干预后运动组 PI、RI 均显著低于对照组。可能受血流速度的影响, 运动组 RI 基线值较高于对照组(表 4)。

表 4 12 周有氧运动干预 FMD 和血流动力学的变化

Table 4 Changes of Vascular Endothelial Function and Hemodynamics during 12 Weeks of Aerobic Exercise

组别	对照组				运动组			
	干预前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	干预前	第 4 周	第 8 周	第 12 周
FMD/%	7.60±1.70	7.30±1.40	7.40±1.60	7.50±1.90	7.20±1.60	7.40±1.60	7.60±1.20	8.30±1.40*
NJ	0.62±0.07	0.64±0.05	0.64±0.06	0.63±0.05	0.61±0.07	0.60±0.07	0.60±0.06	0.60±0.05
PSV/(cm·s ⁻¹)	52.19±10.40	54.18±13.21	55.17±12.11	54.44±13.61	51.79±11.04	56.48±14.79	59.68±14.31	60.78±15.81**
PI	1.50±0.10	1.44±0.30	1.46±0.40	1.47±0.20	1.60±0.19	1.42±0.30	1.40±0.40	1.30±0.30**
RI	0.71±0.03	0.72±0.07	0.70±0.05	0.73±0.05	0.75±0.02#	0.71±0.07	0.71±0.04	0.69±0.07**
WSS/(dynes·cm ⁻²)	13.60±4.41	13.66±2.64	13.90±4.11	13.84±3.11	13.58±3.45	15.14±3.94*	15.91±3.21**	16.21±3.41**

注: NJ: 血管内径; PSV: 血流速度; PI: 搏动指数; RI: 阻力指数; WSS: 血流剪切力。#表示同一时间点组间比较 $P < 0.05$; 下同。

2.3 12 周有氧运动对绝经女性循环 EPCs 数量的影响

12 周运动干预期间, 分别对对照组和运动组每 4 周取血样 1 次, 检测受试者循环 EPCs 数量, 监控其数量变化, 结果显示(表 5), 运动组 EPCs 含量随运动周期增加均呈

逐渐增加趋势(图 2), 第 12 周时显著高于干预前。对照组在干预期间无显著变化。组间比较, 第 8 和 12 周运动组 EPCs 数量均分别显著高于对照组第 8 和 12 周。

表 5 12 周有氧运动干预循环 EPCs 数量的变化

Table 5 Changes in the Number of Circulating EPCs during 12 Weeks of Aerobic Exercise Intervention

组别	对照组				运动组			
	干预前	第 4 周	第 8 周	第 12 周	干预前	第 4 周	第 8 周	第 12 周
EPCs/%	0.025±0.015	0.023±0.014	0.021±0.010	0.024±0.012	0.023±0.016	0.025±0.013	0.028±0.012#	0.038±0.015**

2.4 12 周有氧运动对 EPCs 增殖和迁移的影响

于 12 周运动干预前和干预后对运动组 EPCs 增殖和迁移能力进行检测, 结果显示(表 6), 12 周干预后运动组 EPCs 吸光值显著增加(图 3), 表明相同条件下其增殖能

力提高; 运用 Transwell 小室计数其迁移个数(图 4), 在共聚焦显微镜下鉴定 DAPI 染色阳性细胞, 即迁移 EPCs(图 5), 结果表明, 干预后 EPCs 迁移能力显著提高。

2.5 FMD 变化量与 EPCs 数量变化量的相关分析

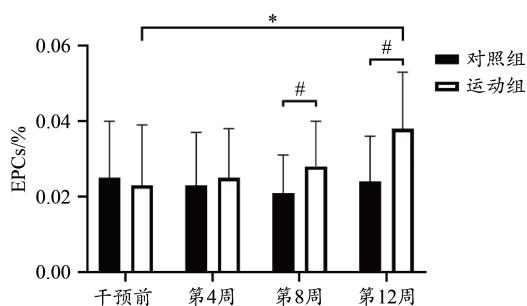


图2 12周有氧运动干预EPCs数量变化

Figure 2. Changes in the Number of EPCs during 12 Weeks of Aerobic Exercise Intervention

表6 12周有氧运动干预前后EPCs增殖和迁移能力的变化

Table 6 Changes in Proliferation and Migration Function of EPCs after 12 Weeks of Aerobic Exercise Intervention

	干预前	干预后
EPCs增殖变化/OD值	0.32±0.08	0.51±0.12*
EPCs迁移变化/个	10±2	16±4*

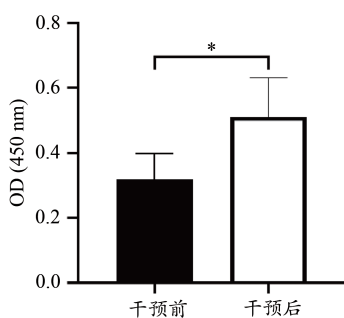


图3 12周干预前后运动组EPCs增殖变化

Figure 3. Changes of Proliferation of EPCs in Exercise Group after 12 Weeks Intervention

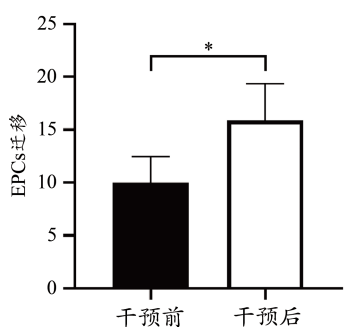


图4 12周干预前后运动组EPCs迁移变化

Figure 4. Changes of Migration of EPCs in Exercise Group after 12 Weeks Intervention

通过 Pearson 相关分析对 FMD 的改变量和循环 EPCs 水平的改变量进行相关分析(图6),两者未见显著的相关性($r=0.198, P=0.498$)。

3 讨论

通过对绝经妇女进行12周的中等强度有氧运动干

预,发现12周有氧运动可以改善绝经妇女FMD,增加血流剪切力,改善血流动力学指标,增加外周循环EPCs基础水平,并提高其增殖和迁移能力,从而提高机体血管内皮修复和再生能力,改善血管内皮功能。

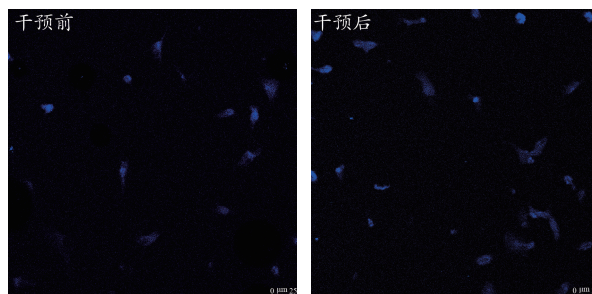


图5 干预前后运动组EPCs迁移图片

Figure 5. Migration of EPCs in the Exercise Group before and after Intervention

注:比例尺=1:25 μm。

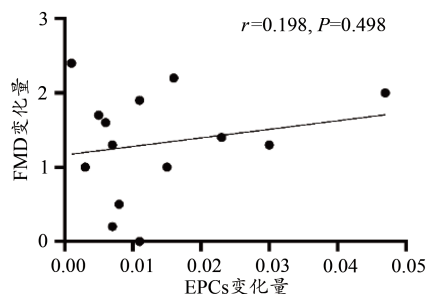


图6 FMD变化量与EPCs变化量相关分析图

Figure 6. Correlation Analysis Diagram between the Changes of Numbers of FMD and EPCs

长期运动使FMD升高的原因可能是若干一次性急性运动带来的累积效应。有研究表明,一次急性运动可快速动员大量的EPCs,原因可能是急性大强度运动使机体内产生大量的强氧化物质,并损伤血管内皮细胞,因此机体在运动时需要动员大量的内皮祖细胞以代偿和修复血管内皮受损部位(Rehman et al., 2004),在长期多次修复的过程中逐渐改善FMD。一次性急性运动过程中,机体循环EPCs快速增加,且随运动持续时间的延长而增加(Möbius-Winkler et al., 2009),在运动后恢复期,运动时动员的EPCs在不断修复血管转为成熟血管内皮细胞的过程中循环数量不断减少,运动停止后的24~48 h内可逐渐恢复至基础水平(Möbius-Winkler et al., 2009)。因此,一次性急性运动虽然可使循环EPCs水平迅速增加,但却不能维持较长时间,在运动停止后又逐渐下降至原有水平。

本研究显示,有氧运动干预12周后机体循环EPCs水平才出现显著增加,结合前人研究表明(Cesari et al., 2009; Craenenbroeck et al., 2010),EPCs数量的改变具有

时间积累效应,有氧运动需达到一定的持续时间才能显著提升外周循环 EPCs 的基础水平。Rakobowchuk 等(2012)的研究发现,中等强度运动或高强度间歇运动都没有使 EPCs 具有显著性差异变化,其研究中运动干预只持续了 6 周时间,干预时间短可能是 EPCs 数量没有显著改变的原因。在其他研究中存在由于时间短使 EPCs 数量没有升高的相似结果,Cesari 等(2009)对接受过心脏手术(心脏瓣膜置换术或者冠状动脉搭桥)的患者进行仅 2 周有氧运动后,未发现 EPCs 数量增加,与之相似的是,Craenenbroeck 等(2010)证实了对于慢性心功能衰竭患者,1 次短期运动并未引起 EPCs 水平改变,却在经过 6 个月有氧运动后显著增加。有研究认为,对于患有心血管疾病的人群,运动刺激更容易使其循环 EPCs 数量增加(Cesari et al., 2013; Watt et al., 2016),且随着运动周期增加,EPCs 数量增加幅度更大,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(Kruger et al., 2014),运动干预后循环 EPCs 数量的增加幅度甚至大于 3 倍初始值(Steiner et al., 2005)。综上所述,短期运动不能使机体循环 EPCs 基础水平发生显著变化,结合本研究可以看出,中等强度有氧运动至少需 12 周才可显著提升 EPCs 数量。

长期运动可改善机体循环 EPCs 的功能。绝经女性由于增龄和绝经等因素使机体产生的一氧化氮(nitric oxide, NO)含量降低(Wu et al., 2019),而 NO 是诱导机体动员 EPCs 归巢的重要诱导因子(Cubbon et al., 2010),从而使绝经妇女循环 EPCs 含量减少和功能受损(黄振华等, 2018)。本研究显示,长期中等强度有氧运动干预可提高增龄绝经女性循环 EPCs 水平,同时改善其增殖和迁移能力,与本研究相似的是,Sandri 等(2011)的研究发现,通过适当提高有氧训练的强度,仅 4 周运动干预即可提高患有慢性心力衰竭人群的循环 EPCs 水平,提高 EPCs 迁移能力。在相同的运动时间和运动量的条件下,80% $\dot{V}O_{2max}$ 的高强度间歇训练比 60% $\dot{V}O_{2max}$ 的中等强度持续性训练更容易提升 EPCs 水平,同时对 EPCs 功能的改善更为显著(Tsai et al., 2016)。本实验未分析对照组 EPCs 的增值和迁移能力,但以往研究表明,EPCs 数量和功能随着年龄的衰老而下降(Rauscher et al., 2003; Sandri et al., 2015),因此,运动组经 12 周有氧运动后其循环 EPCs 功能的改善应是运动的结果,可排除年龄使其功能增加的可能性。

不同人群各自所对应的循环 EPCs 基础值的正常范围尚待确定。由于循环 EPCs 的特异性表面标志目前尚缺乏统一的意见,常用的鉴定方法是根据其细胞表面表达的标记物,如 VEGFR-2、AC133、CXCR4、CD34 等以及造血干细胞标志物(Lin⁻)的缺失(刘隽炜等, 2011)。本研究所采用的 EPCs 特异性标志蛋白为 CD34、CD309 和 CD133,在以往的研究中,不同的研究使用了不同的标志

性蛋白来识别和定量循环 EPCs 的绝对数量(Hirschi et al., 2008),因此关于不同年龄阶段或不同性别对应的循环 EPCs 基础值的正常范围还有待确定,同时绝经所带来的一系列变化如雌性激素的降低等因素是否会影响循环 EPCs 的正常水平和其功能,以及运动刺激机体动员 EPCs 修复血管内皮的机制等问题还需进一步研究。

本研究中 FMD 与 EPCs 的改变无显著相关,Luk 等(2012)的研究中也发现 FMD 的增高与 EPCs 的变化无明显相关关系,推测其原因可能是 FMD 不仅受 EPCs 变化的影响,同时还受其他多种变化因素的影响。在本研究中,受试者基础指标无显著变化,而 FMD 却显著增加,排除基础指标变化的影响,本研究发现,WSS 等血流动力学多个指标均有所改善,这些指标的改善都会影响 FMD(Obi et al., 2014),且 FMD 的变化还与 hsCRP 和 leptin 等(Flo et al., 2016)多种因子的改变具有一定的关系,这些因素的影响都可能是导致 FMD 与 EPCs 无显著相关的原因,同时干预前后 FMD 和 EPCs 变异性大,个体间变化具较大差异,Rakobowchuk 等(2012)对健康受试者进行 6 周高强度间歇运动干预后也发现受试者循环 EPCs 数量变异性较大。

4 结论

12 周中等强度有氧运动干预可以改善绝经女性 FMD,改善血流动力学各指标,血流剪切力变化较血管内皮功能敏感。外周循环 EPCs 基础水平需至少 12 周的中等强度运动才能使其显著提高并维持在一定水平,12 周有氧运动干预可提高 EPCs 增殖和迁移能力。提示,对于具有一定运动风险的绝经女性甚至包括其他中老年人群,通过长期低风险中等强度有氧运动可改善因增龄导致的 EPCs 数量和功能降低的现象,以此修复和改善中老年人血管内皮功能。

参考文献:

- 黄振华,廖瑾莉,罗瑛,等, 2018. 绝经后期超重女性循环内皮祖细胞数量和功能的变化及与内皮功能的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 26(6):605-610.
- 刘隽炜,董念国, 2011. 内皮祖细胞研究进展[J]. 心血管病学进展, 32(4):528-531.
- 邱雅慧, 2007. 血管内皮细胞的功能以及损伤修复与动脉粥样硬化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 11(10):1927-1933.
- 苏海, 2009. 血压的季节性变化[J]. 中华高血压杂志, 17(10): 880-883.
- 张钧华, 2002. 血管内皮功能障碍与冠状动脉疾病[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 4(1):3-5.
- 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组, 2021.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 19(7):582-590.
- BÖRJESSON M, ONERUP A, LUNDQVIST S, et al., 2016. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: Narrative review of 27 RCTs[J]. Brit J Sports Med,

- 50(6):356-361.
- CARDILLO C, KILCOYNE C M, QUYYUMI A A, et al., 1998. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension[J]. *Circulation*, 97(9):851-856.
- CESARI F, MARCUCCI R, GORI A M, et al., 2013. Impact of a cardiac rehabilitation program and inflammatory state on endothelial progenitor cells in acute coronary syndrome patients[J]. *Int J Cardiol*, 167(5):1854-1859.
- CESARI F, SOFI F, CAPORALE R, et al., 2009. Relationship between exercise capacity, endothelial progenitor cells and cytochemokines in patients undergoing cardiac rehabilitation[J]. *Thrombosis Haemostasis*, 101(3):521-526.
- CONRAADS V M, CRAENENBROECK E M, MAEYER C, et al., 2013. Unraveling new mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. Role of exercise training[J]. *Heart Failure Rev*, 18(1):65-77.
- CRAENENBROECK E M V, HOYMANS V Y, BECKERS P J, et al., 2010. Exercise training improves function of circulating angiogenic cells in patients with chronic heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 105(5):665-676.
- CUBBON R M, MURGATROYD S R, FERGUSON C, et al., 2010. Human exercise-induced circulating progenitor cell mobilization is nitric oxide-dependent and is blunted in south asian men[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol*, 30(4):878-884.
- DZAU V J, GNECCHI M, PACHORI A S, et al., 2005. Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases[J]. *Hypertension*, 46(1):7-18.
- FLO K, BLIX E S, HUSEBEKK A, et al., 2016. A longitudinal study of maternal endothelial function, inflammatory response and uterine artery blood flow during the second half of pregnancy[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 95(2):225-232.
- HIRSCHI K K, INGRAM D A, YODER M C, 2008. Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biol*, 28(9):1584-1595.
- IWAHORI T, MIURA K, OBAYASHI K, et al., 2018. Seasonal variation in home blood pressure: Findings from nationwide web-based monitoring in Japan[J]. *BMJ Open*, doi: 10.1136/bmjopen-2017-017351.
- JOSEPH P, LEONG D, MCKEE M, et al., 2017. Reducing the global burden of cardiovascular disease, Part 1[J]. *Circulation Res*, 121(6):677-694.
- KRUGER K, KLOCKE R, KLOSTER J, et al., 2014. 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*, 116(5):532-537.
- LUK T, DAI Y, SIU D, et al., 2012. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: A randomized controlled trial[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 10(1):830-839.
- MALEK A M, ALPER S, IZUMO S, 1999. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis[J]. *Jama*, 282(21):2035-2042.
- MÖBIUS-WINKLER S, HILBERG T, MENZEL K, et al., 2009. Time-dependent mobilization of circulating progenitor cells during strenuous exercise in healthy individuals[J]. *J Appl Physiol*, 107(6):1943-1950.
- MÜLLER-EHMSSEN J, DANIELA B, THORSTEN S, et al., 2008. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: Beneficial effects of weight reduction[J]. *Eur Heart J*, 29(12):1560-1568.
- OBI S, YAMAMOTO K, ANDO J, 2014. Effects of shear stress on endothelial progenitor cells[J]. *J Biome Nanotechnol*, 10(10):2586-2597.
- RAKOBOWCHUK M, HARRIS E, TAYLOR A, et al., 2012. Heavy and moderate interval exercise training alters low-flow-mediated constriction but does not increase circulating progenitor cells in healthy humans[J]. *Exp Physiol*, 97(3):375-385.
- RAMOS J S, DALLECK L C, RAMOS M V, et al., 2016. 12 min/week of high-intensity interval training reduces aortic reservoir pressure in individuals with metabolic syndrome: A randomized trial[J]. *J Hypertension*, 34(10):1977-1987.
- RAUSCHER F M, GOLDSCHMIDT-CLERMONT P J, DAVIS B H, et al., 2003. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 108(4):457-463.
- REHMAN J, LI J, PARVATHANENI L, et al., 2004. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells[J]. *J American College Cardiol*, 43(12):2314-2318.
- ROSS R, 1993. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s[J]. *Nature*, 362(6423):801-809.
- SANDRI M, BECK E B, ADAMS V, et al., 2011. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18(1):55-64.
- SANDRI M, VIEHMANN M, ADAMS V, et al., 2015. Chronic heart failure and aging-Effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: Results from the Leipzig Exercise Intervention in Chronic heart failure and Aging (LEICA) study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 23(4):349-358.
- STEINER S, NIESSNER A, ZIEGLER S, et al., 2005. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 181(2):305-310.
- TSAI H H, LIN C P, LIN Y H, et al., 2016. High-intensity Interval training enhances mobilization/functionality of endothelial progenitor cells and depressed shedding of vascular endothelial cells undergoing hypoxia[J]. *Eur J Appl Physiol*, 116(11-12):2375-2388.
- WATT J, KENNEDY S, AHMED N, et al., 2016. The relationship between oxidised LDL, endothelial progenitor cells and coronary endothelial function in patients with CHD[J]. *Open Heart*, doi: 10.1136/openhrt-2015-000342.
- WU W Z, HU D J, WANG Z Y, et al., 2019. Endothelial progenitor cell impairment mediated vasodilation dysfunction via diminishing nitric oxide production in postmenopausal females[J]. *Mol Med Rep*, 19(3):2449-2457.

(收稿日期:2020-03-05; 修订日期:2022-04-06; 编辑:尹航)