



血管内皮功能障碍运动干预的血流剪切力作用机制研究进展

Research Progress on the Mechanisms of Wall Shear Stress in Exercise Intervention for Vascular Endothelial Dysfunction

时文霞¹, 谢军², 何玉凤³, 李旭龙⁴, 白爽², 韩晓伟¹, 唐东辉^{1*}
SHI Wenxia¹, XIE Jun², HE Yufeng³, LI Xulong⁴, BAI Shuang²,
HAN Xiaowei¹, TANG Donghui^{1*}

摘要: 血管内皮功能障碍是心血管疾病发生发展的初始环节,血流剪切力是影响血管内皮的重要血管力学因素,在维护血管内皮功能中发挥重要作用。血流剪切力能够激活下游信号转导、基因和蛋白质表达,直接影响内皮细胞形态、代谢和炎症表型,促进血管内皮功能障碍的发生和发展。运动作为一种非临床干预疗法可以产生不同程度的血流刺激,对血管内皮功能产生积极作用。研究通过综述血管内皮功能障碍的产生、血管内皮功能运动适应和血流剪切力之间的量效关系及其相关分子机制,总结了不同方式、时间和强度的运动在改善血管内皮功能障碍中的独特血流剪切力作用特点。

关键词: 血流剪切力;血管内皮功能障碍;运动

Abstract: Vascular endothelial dysfunction is the initial link in the development of cardiovascular diseases. Wall shear stress is an important vascular mechanical factor that plays an important role in maintaining vascular endothelial function. Wall shear stress can activate downstream signal transduction, as well as gene and protein expression, thereby directly affecting endothelial cell morphology, metabolism and inflammatory phenotype, and promoting the occurrence and development of vascular endothelial dysfunction. Exercise, as a non-clinical intervention therapy, can stimulate blood flow to different degrees and have a positive effect on vascular endothelial function. Through reviewing the occurrence of vascular endothelial dysfunction, as well as the dose-effect relationship and correlating molecular mechanisms between exercise adaption of vascular endothelial function and wall shear stress, the research discovers the unique characteristics of wall shear stress in improving vascular endothelial dysfunction through different methods, times and intensities of exercise.

Keywords: wall shear stress; vascular endothelial dysfunction; exercise

中图分类号:G804.7 文献标识码:A

基金项目:

国家自然科学基金项目(71874017)

第一作者简介:

时文霞(1992-),女,博士,主要研究方向为运动干预,E-mail:201931070014@mail.bnu.edu.cn。

*通信作者简介:

唐东辉(1964-),女,教授,主要研究方向为体质与健康、青少年体重控制、运动干预与心血管健康促进等,E-mail:tdh1964@bnu.edu.cn。

作者单位:

1. 北京师范大学,北京 100875;
 2. 首都体育学院,北京 100191;
 3. 广州南方学院,广东 广州 510970;
 4. 青岛理工大学,山东 青岛 266520
1. Beijing Normal University, Beijing 100875, China;
2. Capital University of Physical Education and Sports, Beijing 100191, China;
3. Nanfang College Guangzhou, Guangzhou 510970, China;
4. Qingdao University of Technology, Qingdao 266520, China.

血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化早期阶段的表征,主要特点是内皮细胞的正常稳态遭到破坏。血管内皮是覆盖在血管腔上的单层内皮细胞,是血液和管壁之间的直接接触点(Endemann et al., 2004)。内皮细胞通过释放血管舒张因子一氧化氮(nitric oxide, NO)和收缩因子内皮素-1(endothelin-1, ET-1)响应血流的变化,血管内皮功能障碍表现为血管舒缩物质失衡、炎症、氧化应激、血栓形成和内膜增生(Cyr et al., 2020; Duerschmidt et al., 2000)。有研究证实,作用在内皮细胞膜上的血流剪切力(wall shear stress, WSS)是血管功能和重塑适应的关键刺激因素。在适度范围内,较高的血流剪切力能够促进抗动脉粥样硬化基因表达并抑制促动脉粥样硬化基因表达,而这些舒缩血管基因的表达又与血管内皮功能的增强密切相关(Hahn et al., 2009)。体外细胞实验和

动物实验发现,当血流处于血管拐弯处或者血管狭窄部位时,血流内环境稳态异常,会出现逆行剪切力或震荡剪切力,进而促使促动脉粥样硬化基因(如ET-1、粘附分子、超氧化物和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸NADPH)的表达,减少抗动脉粥样硬化基因表达(Barakat et al., 2003; Cunningham et al., 2005)。

运动被认为是预防和改善血管内环境稳态、增强血管功能的非药物干预手段(李娟等, 2013; 唐东辉等, 2017; Li et al., 2023)。研究证实,运动后血流剪切力的变化是血管适应的主要刺激,运动期间动脉血流可能会出现不同顺/逆行模式的血流剪切力,以响应不同类型的运动(Green et al., 2017)。因此,不同形式、时间和强度的运动产生的血流剪切力模式不同,对血管内皮功能的影响也可能不同。基于此,本研究围绕血管内皮功能障碍和血流剪切力,以及不同形式、时间和强度运动调节血流剪切力改善血管内皮功能的剂量效应特征及其可能的机制进行综述。

1 血管内皮功能障碍

血管内皮最初被认为是循环系统中的一个惰性静止层,但随着研究的不断深入,现已证明血管内皮是一个具有自分泌和旁分泌功能的器官。血管内皮细胞通过自分泌、内分泌和旁分泌3种途径分泌NO、前列环素(PGI₂)、ET-1等血管收缩和舒张活性物质调节血管功能,血管内皮功能障碍最为显著的特征是内皮依赖性血管舒张功能下降(Godo et al., 2017; Rodbard, 1975)。发病生物学机制具体可表现为血管舒缩物质失衡、炎症反应、氧化应激和脂质沉积等(Xu et al., 2021)。

血管内皮细胞通过释放诱导血管舒张和收缩的分子来响应血流的变化,其中NO和ET-1是内皮细胞产生的最重要的舒缩血管因子,NO是由内皮细胞的NO合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)催化L-精氨酸产生,可扩散至血管壁平滑肌细胞激活鸟苷酸环化酶,介导环磷鸟嘌呤核苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)调控血管舒张(Masaki et al., 2006)。ET-1是一种收缩血管的物质,能够通过调节血管张力和直径等直接参与组织代谢需求的氧供应平衡(Scalera et al., 2002)。血管内皮活性物质分泌失衡是血管内皮功能障碍的主要发病机制,血管内皮在受到一系列有害因素作用时,内皮细胞释放的NO等舒张血管因子减少,ET-1等收缩血管因子增多,会打破血管平衡稳态,这种不平衡将使血管异常收缩,血小板粘附聚集,血管平滑肌增殖,产生血管壁的炎症反应,从而导致血管内皮功能障碍的发生(Dushpanova et al., 2016)。

过量的炎症因子也能够刺激血管内皮细胞,使其激活、损伤、凋亡,诱发不同程度的血管内皮功能障碍(Theo-

filis et al., 2021)。HIF-1(缺氧诱导因子)是介导炎症反应过程的重要信息传递分子,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管内皮细胞增生的重要因子,研究发现HIF-1能够激活产生VEGF,并诱发产生血管生成介质(He et al., 2021)。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是炎症反应的重要促炎因子, TNF- α 能够促进巨噬细胞浸润,激活JNK通路诱导ET-1生成及受体表达,导致ET-1/NO血管收缩失衡(Sprague et al., 2009; Xue et al., 2009)。microRNA-126(miR-126)作为内皮细胞中表达量最大的microRNAs,在内皮细胞炎症、血管张力调控、血管新生、动脉粥样硬化进程中发挥重要作用。研究发现在TNF- α 诱导的炎症中,内皮细胞miR-126表达下降,对作用靶点血管细胞粘附分子(vascular cell adhesion molecules-1, VCAM-1)的mRNA抑制减弱,可使内皮细胞表面的粘附分子VCAM-1表达增加,吸引更多的白细胞粘附,从而加重炎症反应(白爽等, 2018; Turner et al., 2014)。白介素-6(interleukin-6, IL-6)被认为是炎症过程中的中心环节,能够减少eNOS磷酸化而抑制NO生成,从而影响血管内皮舒张(Kwaifa et al., 2020; Viridis et al., 2015)。

氧化应激对动脉粥样硬化相关心血管疾病内皮损伤具有重要影响作用,它能够通过直接或间接作用损伤血管内皮细胞(Incalza et al., 2018)。当前研究已揭示氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、血管紧张素II(angiotensinII, AngII)等都可能诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成(di Pietro et al., 2016; Wang et al., 2018a)。NO生物利用度受损是血管内皮功能障碍的主要原因,ox-LDL能够通过其受体氧化性低密度脂蛋白受体-1(lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1)介导的精氨酸酶II参与细胞中精氨酸/鸟氨酸浓度调节,由于能竞争共同的底物L-精氨酸,进而下调eNOS表达,降低NO生物利用度,促进内皮氧化应激。ox-LDL还参与核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)转录,增加内皮细胞中粘附分子表达,从而导致内皮功能障碍(Jiang et al., 2022; Yuan et al., 2019a)。另外,当血管内皮对血浆LDL和富含甘油三酯的脂蛋白摄取增多,产生脂质沉积时,可能也会引起血管内皮对氧化应激的响应,导致P-选择素、E-选择素、VCAM-1和细胞间粘附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等粘附因子表达增高(Steyers et al., 2014)。

2 血流剪切力对血管内皮功能的影响

血流剪切力是单位面积流动的血液与血管内皮之间产生的平行于血管内壁的摩擦力,对血管内皮功能具有重要的调节作用。血流模式决定了血流剪切力的大小和

方向,进而决定了剪切力的类型。一般情况下,在管腔平直部位,血流表现为单向稳定层流,即层流剪切力,大小为 $15\sim 70\text{ dyn/cm}^2$ 。而在管腔形状不规则部位,血流表现为扰动流,不稳定的血流产生低剪切力和震荡剪切力,低剪切力是指方向单向但大小 $<10\sim 12\text{ dyn/cm}^2$ 的周期性波动剪切力,震荡剪切力主要表现为在心脏收缩和舒张期间大小与方向(双向)变化明显,大小接近0(Zhou et al., 2014)。同时,在血管最狭窄部位,血流剪切力表现为高剪切力特点,大小约为 30 dyn/cm^2 (Li et al., 2014)。在整个血管系统中,施加在血管壁上的剪切力能够激活位于内皮细胞上的传感器,进而通过信号转导、基因和蛋白质表达直接影响内皮细胞形态、代谢和炎症表型,对血管内皮功能紊乱及后期动脉粥样硬化的发生发展产生重要影响(Chistiakov et al., 2017)。目前关于血管内皮功能障碍局部性血流动力学成因的假说主要有2种:1)高剪切力成因假说;2)较低剪切力和较高震荡剪切力成因假说。考虑到人体动脉系统中的血流剪切力正常范围为 $10\sim 70\text{ dyn/cm}^2$,根据人体正常生理条件来看,人体脉管系统不可能达到高剪切力,因此学界更倾向于第2种假说(姜宗来等, 2011)。

研究发现,正常生理范围内较高的血流剪切力有利于维持正常的血管内皮功能,过低的血流剪切力能够造成血管内皮受损。在不同血流状态下,血流剪切力大小和幅度可能不同,对血管内皮功能的作用也不尽相同。在层流状态下,血流剪切力是维持血管内皮正常功能的重要因素,其在一定范围内保持特定的方向和大小,积极调节血管管径、炎症,改善血管内皮功能。研究证实,血流剪切力和血管管径的变化密切相关,在正常生理状态下,血管管径越大,血流剪切力越低,但在非正常生理状态下,如肥胖者体脂肪过度堆积,机体对氧气和营养的需求增大,代偿性增加血管管径,降低血流剪切力以满足机体需要,从而在一定程度上降低血管内皮功能(Hamburg et al., 2010; Kappus et al., 2014)。同时,也有研究证实层流剪切力能够阻止血栓形成、粒细胞粘附等,对血管壁的细胞增殖、血栓形成及炎症的抑制起重要作用。如有研究发现,层流剪切力可以以KLF2依赖的方式上调转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)的表达,过表达TFEB可部分恢复被敲减的KLF2的含量,从而抑制内皮炎症反应,提示血流剪切力能够通过调节TFEB部分介导KLF2对内皮氧化应激和炎症的抑制,对血管内皮具有积极保护作用(Katakami, 2016; Nam et al., 2009; Song et al., 2019)。相反,在血管的分叉及拐弯处,血流处于一种扰动流状态,它能够形成各种旋涡,从而改变血流剪切力的大小和震荡幅度,这种异常的血流模式会引起血管在细胞和分子水平上产生不同的响应,对血管内皮功能紊乱的发生发展具有极其重要的影响(Barakat et al., 2003; Nam

et al., 2009; Sun et al., 2006)。Nam等(2009)探讨了扰动流状态下的低剪切力和震荡剪切力对血管内皮功能的影响,结果发现部分结扎促使促动脉粥样硬化基因上调,抗动脉粥样硬化基因下调,导致内皮功能障碍。而当内皮细胞处于低血流剪切力或扰动流剪切力时,可激活NF- κ B和MAPK信号通路,增加炎症因子(如TNF- α 和IL-1 β)、趋化因子(如MCP-1)和粘附分子(如P-selectin、ICAM-1、VCAM-1和E-selectin)等表达,增强单核细胞与内皮细胞的粘附能力,从而损伤血管内皮,降低血管内皮功能(Chatzizisis et al., 2007)。

3 运动对血管内皮功能的影响

基于影响血管内皮健康的危险因素和易感人群,关于运动与血管内皮功能主题相关的研究人群主要集中于肥胖人群(Boateng et al., 2021)、绝经女性(Lew et al., 2022)和老年群体(Haynes et al., 2021)等,关于血管内皮功能的运动干预方式主要以有氧运动、抗阻训练、有氧运动联合抗阻训练、高强度间歇训练(high intensity interval training, HIIT)及血流限制训练(blood flow restriction, BFR)等为主,且分别从运动干预改善炎症、氧化应激和心血管疾病危险因素等生理角度阐述不同运动方式对血管内皮功能影响的可能机制。

3.1 有氧运动对血管内皮功能的影响

研究已证实,以中等强度有氧运动(moderate intensity continuous exercise, MICT)($50\% \dot{V}O_{2\max}$)为主进行30 min的短期训练(<12 周),每周5~7次,能够有效提高血管内皮反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI),增强血管功能,预防并改善动脉粥样硬化性心血管疾病的发生和发展(Kelly et al., 2004; Kitzman et al., 2013)。唐东辉等(2017)从肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的角度探讨了MICT结合饮食对肥胖青少年血管内皮功能的影响及其可能的机制,发现6周MICT结合饮食干预后,肥胖青少年的RAAS活性显著提高,同时肥胖青少年的血管内皮功能得到增强,由此推测RAAS活性增强在运动改善血管内皮功能中起重要作用。该团队进一步通过探讨单纯MICT对肥胖小鼠胸主动脉内皮细胞分子粘附、血管内皮炎症的影响,发现8周MICT干预显著减少血清炎症因子,缓解肥胖小鼠内皮细胞分子粘附,改善血管内皮炎症,其作用可能与运动诱导miR-126增加相关,证实了MICT改善血管内皮功能的抗炎机制。而陈晓可等(2022)通过分析运动对绝经女性血管内皮功能影响的研究,发现12周MICT能够有效改善绝经女性血管内皮功能和血流动力学各指标,增加外周循环内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, 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。上述

研究均从生理学角度出发,证实且阐释了有氧运动对血管内皮功能具有良好的改善作用并分析了其可能机制。

3.2 抗阻训练对血管内皮功能的影响

抗阻训练已成为增强肌肉含量的有益干预方案,目前其对血管内皮功能的影响也受到各界关注(Buchanan et al., 2017; Morishima et al., 2018, 2019)。李世光等(2015)对 11 例男性进行 12 周抗阻训练后发现,抗阻训练能够有效提高老年人血管内皮功能,降低炎症反应水平;吕媛媛等(2016)探讨了抗阻训练对绝经女性血管内皮功能的作用,发现 12 周抗阻训练后,绝经女性血管内皮功能得到显著改善,该研究从血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因 D/I 多态性角度分析发现,不同 ACE 基因 D/I 表型指标变化存在一定差异,DD 型个体对于抗阻训练更为敏感。相关研究也表明,MICT 和抗阻训练相结合的联合运动方案是改善肥胖者血管内皮功能的有效方法。如唐东辉等(2017)研究发现,6 周的 MICT 结合抗阻运动干预能够显著降低肥胖者的炎症和氧化应激相关指标,有效改善肥胖青少年的血管内皮功能。该团队进一步研究发现,MICT 结合抗阻运动能够有效改善肥胖青少年血管内皮功能,且对于血脂异常的肥胖青少年,血管生成素样蛋白 8 可能参与了运动对血管内皮功能的改善过程(李娟等, 2013)。为了进一步探讨 MICT 和抗阻训练在改善血管内皮功能方面哪种更具优势,Cortes 等(2023)进行了 Meta 分析,发现 MICT 能够使超重和肥胖个体产生积极的内皮功能适应,即单纯 MICT 能够有效改善超重和肥胖个体的血管内皮功能,但单纯的抗阻训练并无类似的改善效果,由此可推测运动对血管内皮功能的影响可能取决于运动训练的方式,且相较于抗阻训练,MICT 对血管内皮功能的改善效果更佳。

3.3 血流限制训练对血管内皮功能的影响

BFR 又称加压训练,是在运动期间通过特殊的加压装置(一般为加压袖带或弹性绷带)对肢体(上肢或下肢最近端)进行外部加压,使静脉血流闭塞的同时部分阻塞动脉血流以提高训练效果的一种训练方法(魏佳等, 2019a)。作为一种适用于肌肉组织的辅助训练方法,能够在一定程度上减少抗阻运动对肥胖人群、老人等特殊人群可能造成的不良影响,逐渐在训练实践和科学研究领域受到关注,但是该训练对血管内皮功能的作用效果仍存在一定争议。BFR 的训练负荷可能是其影响血管内皮功能的重要因素,刘申等(2023)研究发现 BFR 能够使血管发生积极适应变化。有研究发现,低负荷 BFR 后 2 h 和 4 h 血管内皮生长因子、缺氧诱导因子- α 和一氧化氮合酶基因表达上调(Stanford et al., 2022),以上研究均证实低负荷的 BFR 能够有效改善血管内皮功能相关的生物标记物,在一定程度上对血管内皮功能产生积极影响。运动干预周期可能也是影响 BFR 改善血管内皮功能的一个

重要因素,Shimizu 等(2016)研究发现,与不进行 BFR 阻力训练组相比,4 周低强度 BFR 可以增加健康老年人的肌肉力量,增加反应性充血指数,降低血管性血友病因子,改善血管内皮功能。Meta 分析也发现,相比传统抗阻训练,当训练时间不超过 4 周时,低负荷 BFR 联合抗阻训练对血管内皮功能具有更积极的作用(Liu et al., 2021; Pereira-Neto et al., 2021)。但也有研究发现,BFR 可能会损伤血管内皮,降低血管内皮功能,“加压量”可能是一个重要的影响因素。Renzi 等(2010)探讨了慢走结合加压至 160 mmHg 的 BFR 对血管功能的影响,发现 BFR 步行后内皮功能降低,因为 BFR 的基本原理是缺血-再灌注,而缺血-再灌注可能会引起血管内皮功能障碍,由此推测 BFR 联合慢走后血管内皮功能降低,可能与训练中过高的加压量有关,因为加压量过大可能会诱导血管内皮严重缺血再灌注,进而损伤血管内皮。综上推测,BFR 对血管内皮功能积极作用可能受干预负荷、干预周期和“加压量”的影响。负荷过大、干预周期过长或过高的“加压量”都可能会在一定程度上损伤血管内皮,对血管内皮功能产生消极影响。

3.4 高强度间歇训练对血管内皮功能的影响

随着运动促进健康研究领域的发展,HIIT 逐渐成为运动干预策略制定的重要内容。研究认为与其他干预相比,HIIT 能够显著改善肥胖儿童和青少年的体脂、心肺功能、心脏泵血功能以及血液指标,也有研究认为在健康水平改善上,HIIT 与 MICT 差异不具有显著性,提出 HIIT 可能是运动干预血管内皮功能障碍的新方向(刘建秀等, 2019; Dias et al., 2018)。也有研究发现 HIIT 能够有效改善肥胖青年血管舒张功能且与血清 Adropin 浓度改变相关(魏胜敏等, 2019)。以往研究表明,血清 Adropin 能够通过激活血管内皮生长因子 2 途径上调 eNOS 表达,促进 NO 合成增加,最终起到保护血管内皮细胞的作用(Lovren et al., 2010)。相关 Meta 分析也表明,HIIT 在改善肱动脉血管功能方面比 MICT 更有效,可能与 HIIT 对传统心血管疾病危险因素、氧化应激、炎症和胰岛素敏感性等具有积极影响有关。研究发现对于肥胖人群来说,HIIT 能够显著降低体重,改善整体机能水平,调节脂质异常,减少低密度脂蛋白含量,改善血管内皮功能(Khalafi et al., 2022; Ramos et al., 2015)。Sawyer 等(2016)发现,肥胖成人对 HIIT 和 MICT 2 种运动干预会产生不同的血管适应,HIIT 能够有效改善肥胖者的 FMD,且更具有时效性。为了进一步探讨 HIIT、MICT 和抗阻训练 3 种不同运动方式对血管内皮功能的影响,O'Brien 等(2020)通过比较三者对老年人肱动脉血管内皮功能的影响,结果发现相较于抗阻训练,HIIT 和 MICT 能更有效地改善血管内皮功能,但只有 HIIT 对肱动脉的低血流和静息血流表现出更强的内皮敏感性。

综上,MICT、HIIT和抗阻训练都能在一定程度上改善血管内皮功能,但是考虑到运动促进健康的经济性、趣味性和有效性,HIIT可能是一种更好的选择。BFR极易受干预负荷、运动周期及“加压量”等因素影响,因此可能还需要研究进一步证实其对血管内皮健康促进的效果。

4 运动诱导的血流剪切力对血管内皮功能影响的特征分析

血管内皮细胞的表型和功能自始至终都会受到血管腔内血流剪切力的调节,运动作为一种机械“刺激”对血流剪切力的影响存在一定的“量效关系”,不同形式、时间和强度的运动会产生不同的血流剪切模式,从而对血管内皮产生不同的血流刺激(Cahill et al., 2016)。因此,选择合适的运动形式、时间和强度在临床上具有重要意义。

4.1 不同运动形式诱导血流剪切力对血管内皮功能的影响

4.1.1 有氧运动和抗阻训练

有研究观察并比较了30 min急性下肢功率自行车运动和上肢握力运动前后前臂血流量和血管内皮舒张因子NO的变化,发现握力运动后前臂平均血流量显著增加,低负荷功率自行车运动前臂平均血流量显著低于握力运动,但在120 W负荷功率自行车运动后平均血流量显著增加。针对不同方式运动后前臂血流反应模式的差异,可能是由于自行车运动期间产生的血管舒张逆行血流现象引起,而握力运动产生的逆行剪切模式较小,可忽略不计。该研究进一步通过测量单甲基精氨酸(L-NMMA)变化,以评估NO对血管充血反应的作用,发现自行车运动的平均血流低于握力运动,但L-NMMA的变化仅在自行车运动后显著(Green et al., 2005)。由此推测下肢自行车等MICT诱导的顺/逆行血流模式对剪切力介导的内皮细胞NO释放具有积极调节作用,而握力等抗阻运动因其运动特点并无显著的顺/逆行剪切模式,虽然这种血流模式能够增大血流量,但是对血管内皮的刺激作用可能相对较小。Thijssen等(2009a)进一步探讨了不同类型下肢运动对上肢肱动脉顺行/逆行血流量和剪切率的影响,发现与功率自行车和步行运动相比,坐位双侧伸膝运动后心率增加并不明显,但平均血流量和血流剪切力的增加最为明显。由此推测,相比于坐位双侧伸膝这种局部的自身抗阻运动,功率自行车和步行运动作为一种全身性MICT,能够充分调动机体各肌肉群运动,使心率显著增加,出现逆行血流和逆行剪切模式,进而血流量和顺行剪切力较低。提示,大肌肉群重复且有节奏的运动(如骑自行车、步行等)与肱动脉顺行和逆行血流及剪切力的增加有关,而局部抗阻运动(如握力)则不会引起相似的逆行血流和剪切模式。更有趣的是,有研究报道了下肢运动对血管功能的全身影响,发现下肢训练后,前臂血管扩张能力(即反应性充血血流峰值)显著增加,提示运动对动

脉舒张功能的影响具有全身性特点(Birk et al., 2012)。综上,不同的运动方式与不同的剪切力模式相关,可能会对内皮细胞产生不同的训练效果,从而对血管系统产生不同的影响,全身性大肌肉循环运动可能会诱导顺行/逆行剪切模式,而局部抗阻运动主要以单一的顺行剪切模式为主,相较于局部抗阻运动,前者对血管内皮的影响可能更大(图1)。

4.1.2 血流限制训练

BFR最初主要是为增加肌肉量而设计的一种运动方式,其原理是在加压的基础上抑制血流剪切力的变化刺激肌肉的生长(魏佳等, 2019b)。考虑到血流限制后,血流力学的变化最直接作用的部位就是血管内皮,虽然该训练方式能够促进肌肉力量的增长,但其施加的压力是否也能有效改善血管内皮,增加血管内皮功能仍存在争议。有研究通过对久坐的超重女性进行BFR干预发现,3周的训练能够促使其肌肉力量显著增加,但可能产生血管内皮功能障碍,降低血管自我调节能力。从血流剪切力的角度分析,BFR虽然能够有效改善血管内皮功能相关生物标记物,但它在一定程度上会导致血流发生紊乱,促进逆行剪切力的产生,NO表达下降,从而减弱动脉血流介导的血管扩张(刘申等, 2023; Cardozo et al., 2021; Stanford et al., 2022)。

在当前BFR相关研究中,加压量、血流剪切力和血管内皮功能之间的量效关系尚不清楚。Thijssen等(2009b)对健康男性青年肱动脉分别施加了25 mmHg、50 mmHg和70 mmHg的压力,探讨不同加压后逆行剪切力的变化及其所对应的血管内皮功能的变化情况,结果发现与未加压肢肱动脉相比,加压25 mmHg后血流剪切力和血管内皮功能无显著性差异,但是50 mmHg和70 mmHg加压刺激后剪切率显著增加,血流介导的血管内皮舒张功能显著下降,袖带加压导致逆行剪切力“剂量”依赖性增加。Paiva等(2016)设计了单次和长期握力联合80 mmHg BFR的干预手段,而Jenkins等(2013)通过对年轻健康男性前臂远端施加220 mmHg压力进行BRF,2个研究都发现加压训练肢逆行血流速度显著增加,逆行剪切和震荡剪切力显著增大。由此可知,对肱动脉施加 ≥ 50 mmHg的加压压力可能因产生逆行剪切和震荡剪切模式对内皮功能产生剂量依赖性的危害(Credeur et al., 2010)。考虑到BFR的加压袖带尺寸不同,所对应的压力也有所不同。100 mmHg的宽口袖带和120 mmHg的窄口袖带都能够完全限制个体的动脉血流。因此,BFR的加压压力应根据袖口宽度进行选择。然而,当前许多关于BFR的研究中对受试者上下肢动脉施加的压力范围是50~270 mmHg,尽管该压力范围内的训练能够抑制血流剪切力变化,刺激肌肉生长,但如果考虑到血管健康,施加压力的量还需要进一步斟酌。另外,基于Birk等(2012)研究团队对正常

体重男性进行握力训练联合 60 mmHg BFR,发现其能够有效消除或抑制运动带来的血流和剪切模式变化对血管内皮功能的影响。Shi等(2022a)通过袖带加压设备对肥胖男大学生肱动脉施加 60、80 和 100 mmHg 的压力,以操纵血流剪切力,进一步探讨急性 HIIT 对血管内皮功能的影响及血流剪切力的作用机制,发现对于肥胖年轻个体而言,60~80 mmHg 的压力进行 HIIT 后血流剪切力和血管内皮功能无显著变化,但是施加 100 mmHg 压力后,发现血流剪切力急剧增大,血管内皮功能显著下降。100 mmHg

的袖带压力可能过高,从而损伤血管内皮,降低血管内皮功能,尽管它可以有效增加血流剪切力。由此可知,BFR 中运动形式选择不同,对应施加的加压量可能也不同。除此之外,高龄、肥胖和高血压等人群的特点是逆行剪切力水平和内皮功能受损,考虑到过度的血流限制可能会再次损伤血管内皮,甚至可能对健康个体的内皮功能有害。因此,BFR 的科学性、普适性和安全性还需要更多的研究验证。

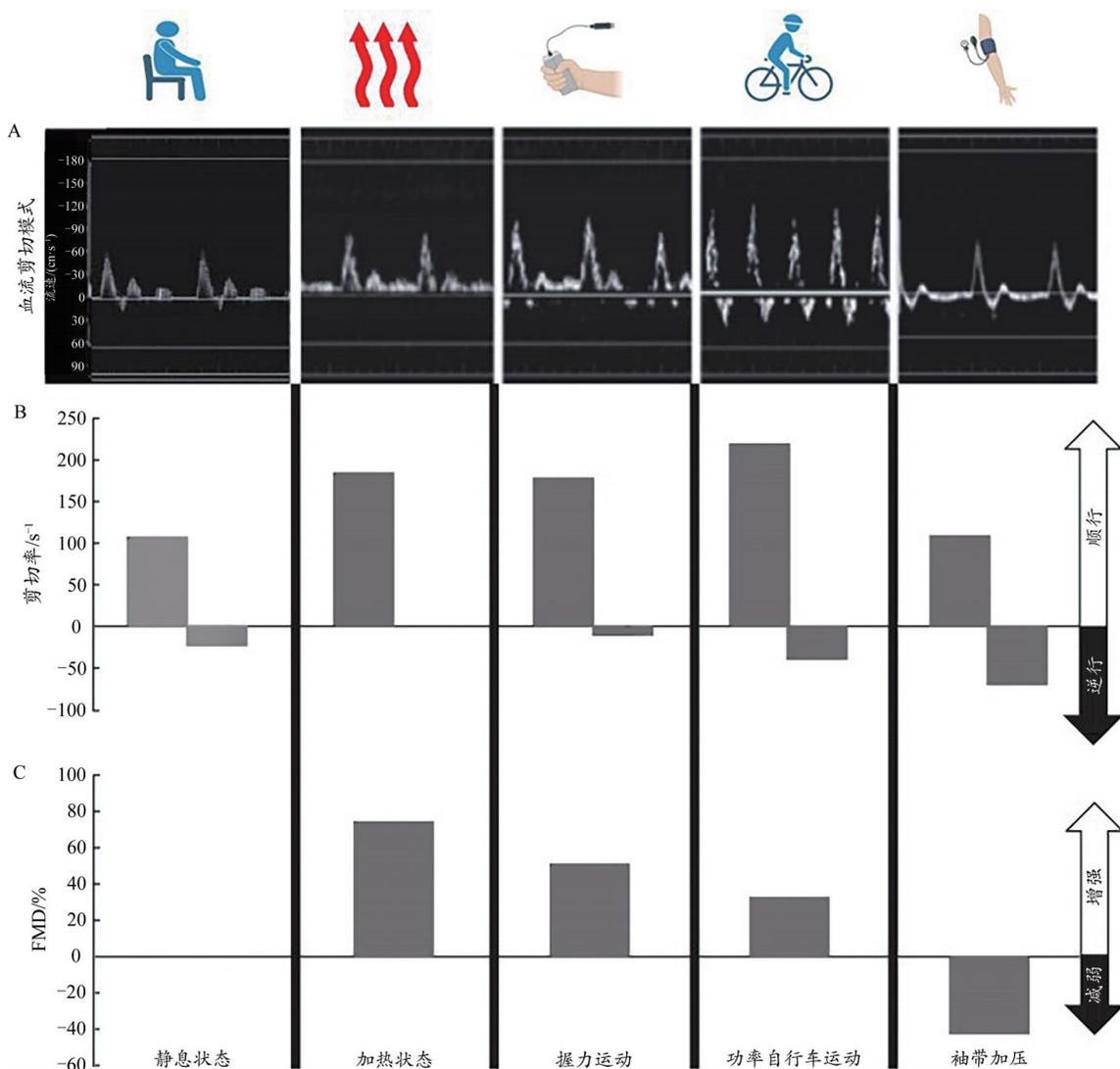


图1 不同方式干预对血流剪切模式、剪切率和血管内皮功能的影响(Birk et al., 2012; Thijssen et al., 2009b; Tinken et al., 2009)

Figure 1. Effects of Different Interventions on Blood Flow Shear Pattern, Shear Rate and Vascular Endothelial Function (Birk et al., 2012; Thijssen et al., 2009b; Tinken et al., 2009)

注:A. 多普勒血流剪切影像;B. 血流剪切率变化;C. 伴随血流剪切模式变化的血管内皮功能急性变化。

4.2 不同时间运动诱导血流剪切力对血管内皮功能的影响

4.2.1 急性运动和长期运动

根据运动周期的不同,本研究将运动时间分为急性运动和长期运动。因运动具有即刻健康效应,单次运动也可以对机体产生急性效应。那么单次运动和长期运动

对血流剪切力和血管功能的影响是否一致? Tinken等(2010)对健康男性实施单次30 min急性运动和8周握力训练,在此过程中对一侧肢进行60 mmHg袖带加压干预,使用无创性监测手段分析双臂肱动脉血流剪切力和血管内皮功能的变化。研究证实了血流剪切力是单次急性运动

改善血管内皮功能的重要生理刺激,而长期运动诱导的血流剪切力刺激能够对血管内皮结构和功能产生积极的

适应作用(图2)(Birk et al., 2012; Tinken et al., 2009, 2010)。

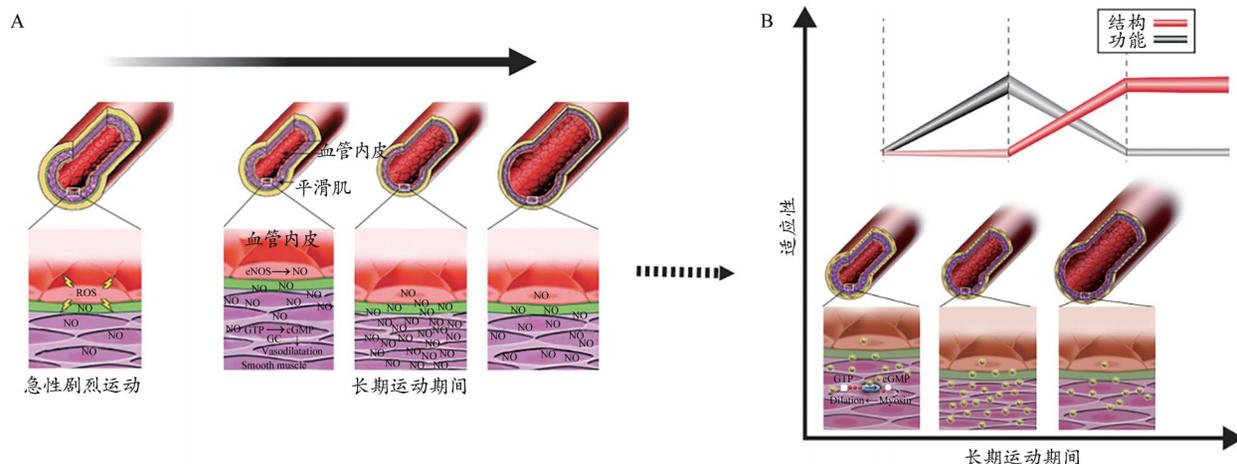


图2 急性和长期运动诱导血流剪切力对血管结构和功能的影响(Birk et al., 2012; Green et al., 2017; Laughlin et al., 1995; Tinken et al., 2008; Tronc et al., 1996)

Figure 2. Effects of Acute and Long-Term Exercise-Induced Shear Force on Vascular Structure and Function (Birk et al., 2012; Green et al., 2017; Laughlin et al., 1995; Tinken et al., 2008; Tronc et al., 1996)

注:A. 血管内皮功能的变化;B. 血管结构和功能的运动适应性变化。ROS. 活性氧;NO. 一氧化氮;eNOS. 内皮型一氧化氮合酶。

关于单次急性运动和长期运动诱导的血流剪切力刺激对长期久坐少动的群体血管内皮功能的影响存在一定的争议,有研究发现急性MICT后,久坐人群颈总动脉震荡剪切指数持续增加(刘海斌等, 2015);有学者对肥胖人群进行长期MICT研究,发现其能够有效增加肥胖青少年血流剪切力,降低震荡剪切指数(曹玲等, 2020)。震荡剪切指数是逆行剪切力占总剪切力(顺行剪切力+逆行剪切力)的比值,震荡剪切指数越大,表示逆行剪切力越大,震荡程度越大,对血管内皮功能的危害越大。急性和长期运动后对震荡剪切指数的影响大相径庭,推断可能是经过长期多次的急性刺激后,机体脂肪含量下降,心脏泵血功能加强,从而能够积极适应运动产生的血流刺激。另外,还有研究发现,运动对血流剪切力和血管结构的影响及血管对运动刺激的响应不同,静息状态下血流剪切力处于稳态,主要是由机体NO释放引起血管平滑肌细胞舒张。在急性或短期运动中,因运动初期肱动脉血流的逆行剪切力急剧增加,从而刺激血管内皮NO释放增加和相对应的血管舒张。而长期运动后,由于NO介导的血管重塑,导致血管管径增大,促使血流剪切力随结构变化而正常化,使血管内环境恢复到运动前水平,血管结构对运动刺激产生适应性(Green et al., 2018; Tinken et al., 2008)。

4.2.2 间歇运动和持续运动

根据是否有间歇时间可将运动分为持续运动和间歇运动,而不同的运动间歇时间会导致血流对血管内皮的力学刺激模式不同。有研究通过探讨相同强度下中

等强度持续运动和3种不同间歇运动模式对血管内皮功能的影响,发现强度一致,持续运动和3种不同间歇运动产生了不同的顺行/逆行剪切模式,且4种不同运动方式都能有效改善血管内皮功能,考虑到运动时间的经济性和运动形式的趣味性,间歇运动可能是一种可替换的运动形式(Lyall et al., 2019)。因为HIIT的健身效益逐渐被认可,有研究发现急性HIIT后,血流剪切力和震荡剪切指数显著增加,30 min后,血流剪切力恢复到正常值,但震荡剪切指数仍高于静息状态(Yuan et al., 2019b),这可能是由于单次HIIT后血流产生的急性变化所致,但该研究并未对HIIT后血管内皮功能的变化情况进行深入探讨。

为确定HIIT后血流剪切力的急性变化对血管内皮功能的作用,Shi等(2022a)探讨了急性高强度间歇训练(high intensity interval exercise, HIIE)对肥胖男大学生血管内皮功能的影响及血流剪切力的作用。结果发现,HIIE能显著改善肥胖男大学生的血流剪切力和血管内皮功能。通过袖带加压对受试者肱动脉施加60~80 mmHg压力,能够有效抑制急性HIIE干预后血管内皮功能的变化。该研究团队继续探讨了8周长期HIIT和MICT运动对肥胖男大学生颈总动脉血流动力学的影响,结果发现,8周的HIIT和MICT都能够有效改善部分血流动力学参数,但HIIT在震荡剪切指数的改善方面优于MICT,虽然该研究并没有直接测量逆行剪切力,但HIIT组与MICT组在顺行剪切力没有差异的情况下,HIIT后震荡剪切指数值明显下降,这表明长期的HIIT可以有效减少逆行剪切力,

改善内皮功能(Shi et al., 2022b)。Afousi 等(2018)探讨了 HIIT 和 MICT 对 2 型糖尿病患者血流剪切率和血管内皮功能的影响,其结果与 Shi 等(2022b)研究结果相似。HIIT 对震荡剪切力有积极影响的一个可能解释是 HIIT 在运动中有规律的休息时间,由此可抑制因强度过高产生的逆行剪切力,进而引起内皮损伤。提示,在单次急性运动中,特定间歇时间的运动能够改变运动中血流剪切模式,从而影响血管内皮功能。

4.3 不同强度运动诱导血流剪切力对血管内皮功能的影响

研究已表明,低强度运动可能低于改善内皮功能的阈值,所以当前关于运动对血管内皮功能影响的研究主要集中在中等强度和高强度运动(Goto et al., 2003)。研究发现,不同强度的运动可能会产生不同的血流刺激,进而导致血流剪切力发生不同程度的变化。MICT 能够产生适中的血流剪切力变化,改善血管舒张功能(Shi et al., 2022b)。

相比于中等强度运动,Johnson 等(2012)研究发现,高强度运动后正常和平均血流剪切率高于中等强度运动,但是关于其对血管内皮功能的影响并未进行探讨。Vita 等(2008)研究发现,高强度剧烈运动可能会产生较高的血流剪切力,使内皮细胞释放 ROS,从而在一定程度上促使氧化应激的发生,诱导暂时性的血管内皮功能障碍。另外,体外细胞分子实验研究通过模拟中高强度运动诱导的脉动血流剪切力波形,探讨了不同强度运动诱导的血流剪切力及其生物分子响应,发现暴露于中等强度运动诱导的血流剪切力下,内皮细胞释放的血管舒张因子 NO 多于高强度运动诱导的血流剪切力环境。并且,在中等强度运动诱导的血流剪切力作用下,适度升高的活性氧 ROS 促进了 NO 产生,但在高强度运动诱导的血流剪切力下,内皮细胞释放出大量 ROS,从而衰减了 NO 生物利用度(Wang et al., 2018b)。在中等和高等强度运动后轴心血流速度和血流剪切力的幅值显著增大,并且血流剪切力幅值和频率的增大具有明显的运动强度依赖性,进一步证实运动强度可能是运动能否有效改善血管内皮功能的关键因素,尤其是中等强度运动(刘海斌等, 2015)。

综上,血流剪切力是调节运动诱导的血管适应的主要信号,是预防和改善内皮功能障碍的关键因素。急性运动能够引起血管功能的即刻变化,而反复持续的运动能够引起血管的慢性功能适应,并最终促进血管结构重塑。血管结构和功能变化的性质取决于运动负荷特征,如不同形式、时间和强度的运动,能够在一定程度上诱导不同的血流和剪切模式,对血管内皮功能的改善机制可能也有所不同,这一发现对运动干预具有重要启示意义,即有针对性的运动可以用于特定的生理适应,同时不会对内皮功能产生不利影响。

5 血流剪切力参与运动调节血管内皮功能障碍的作用机制

随着研究的不断深入,运动改善血管内皮功能障碍的血管生物力学机制逐渐被揭示,研究表明,运动训练过程中的血流剪切力能够激发细胞内一系列的生物信号响应,调控炎症、氧化应激和脂质沉积的变化,从而抑制血管内皮损伤,改善或提高血管内皮功能,降低心血管疾病发生风险(Cahill et al., 2016)。当前关于血流剪切力参与运动调节血管内皮功能障碍作用机制的探讨,主要是在体外使用血流剪切力模拟系统对所培养的细胞施加不同的血流剪切力,以模拟不同运动诱导的血流剪切力(Rashdan et al., 2015; Sathanoori et al., 2015)。本研究从血流剪切力调节血管活性物质平衡、炎症氧化应激和脂质沉积 3 方面进行阐述(图 3)。

5.1 参与调节运动介导的血管活性物质平衡反应

在层流状态下,血流剪切力能够促使血管内皮细胞上调 eNOS 和 NO,下调 ET-1,对血管内皮功能产生积极的作用(Zhou et al., 2014)。MICT 能够有效调节血管舒缩物质平衡,对血管内皮功能具有显著的改善作用。长期规律运动能够改善血管内皮功能可能是因为运动中血流速度的持续变化给血管内皮 eNOS 不断活化提供了源动力,从而保证血管舒张因子 NO 的大量分泌,以维持血管张力平衡和心血管功能的正常运行(张星等, 2022; Wu et al., 2019)。另外,MICT 刺激能够产生高水平的血流剪切力,引起机体的蛋白激酶 β (protein kinase β , Akt) 含量增加, Akt 通过 Akt/eNOS 通路,诱导 eNOS 磷酸化,增加 eNOS 活性,从而增加 NO 的生物利用度(Wang et al., 2010)。为探讨不同血流剪切力刺激对血管活性物质的影响,基础研究通过对内皮细胞施加不同的血流剪切力实验发现,与静态培养对照组相比,低剪切力(5 dyn/cm² 和 10 dyn/cm²)可以显著促进 ET-1 分泌,而较高的血流剪切力(15 dyn/cm²)则能够抑制 ET-1 分泌,且较大的血流剪切力对 ET-1 影响更大(Ziegler et al., 1998)。Zeng 等(2023)在体外细胞实验的基础上建立了不同血流剪切力激活细胞内 NO 和 ROS 动力学的数学模型,以模拟运动强度对恒流、脉动流和扰动流诱导的剪切力激活 NO 的动力学特性进行了分析和比较,发现中等强度运动诱导的血流剪切力最有利于内皮细胞 NO 生成的机制,由此进一步论证了 MICT 改善血管内皮功能的血流剪切力作用。也有研究观察了血流剪切力对内皮细胞作用 8~24 h 不等,发现 NO 分泌量与静态培养组相比均有显著增加,特别是血流剪切力为 15 dyn/cm² 时,内皮细胞 NO 的分泌量尤为显著。由此可见,血流剪切力对血管内皮功能相关活性物质的影响不仅取决于血流剪切力大小,还依赖血流剪切力的作用时长(Davis et al., 2004; Hambrecht et al., 2003)。因此,在制定改善血管内皮功能的运动干预中不仅要考虑运动的强度,更要合理设计运动的时长。

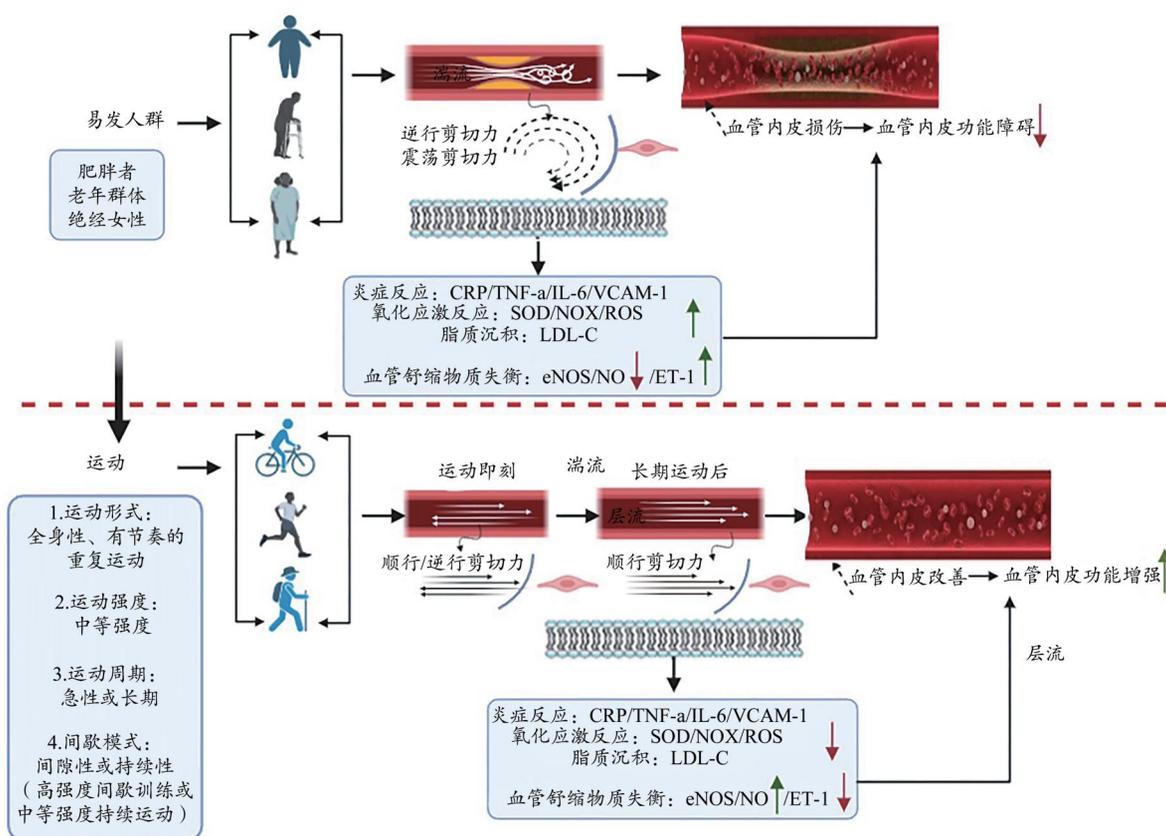


图3 运动改善血管内皮功能障碍的血流剪切力作用机制

Figure 3. Mechanism of Wall Shear Stress Induced by Exercise to Improve Vascular Endothelial Dysfunction

5.2 参与调节运动介导的抗炎和抗氧化应激反应

在层流状态下,血流剪切力具有抗炎抗粘附作用。研究发现,血管内皮处于较长时间高剪切力单向作用下,能够有效抑制粘附分子的表达,相反,长时间处于低剪切力刺激下,内皮细胞粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 及 E-选择素表达上调,从而诱导血管内皮损伤(Chatzizisis et al., 2007)。此外,Toll样受体是炎症反应中较为活跃的因子,新近研究发现,Toll样受体(Toll-like receptor 4, TLR4)的表达也受扰流剪切力的调控,TLR4内源性的配体 FN-EDA (fibronectin extradomain A)表达水平亦可被扰流剪切力诱导。提示,TLR4的活化可能部分介导扰流剪切力对 NF-κB 信号通路的活化及内皮炎症的促进作用。与之相对应,单向的层流剪切力可以通过 ERK5-MEF2 通路的活化上调 KLF2 转录,而 KLF2 作为 NF-κB 的负向调控分子,可显著抑制内皮细胞的增殖、氧化应激及炎症反应(Qu et al., 2020)。Piezo1 是一种在血管内皮细胞表达的拉伸激活离子通道,是早期血管发育所需的关键内皮机械传感器(Coste et al., 2010)。研究表明,Piezo1 可以感知血流中剪切力的变化,而血流剪切力激活 Piezo1 通道参与调控血管内皮炎症,影响血管内皮功能(Shinge et al., 2022)。层流和湍流均能激活机械敏感通道 Piezo1,但是层流的机械信号将通过 Piezo1 激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K/Akt/eNOS)通路转化为抗 AS 的信号;而紊乱的湍

流信号则通过 Piezo1 和 G 蛋白家族中的 Gq/G11 激活整合素,进而通过粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)通路诱导内皮炎症反应(Albarrán-Juárez et al., 2018)。Hippo 信号通路则是另一条介导血流剪切力与内皮炎症的关键通路,Hippo 信号通路的活化可抑制其效应分子 Yap/Taz 进入细胞核,抑制内皮细胞增殖。研究发现,扰流剪切力可以促进 Yap/Taz 活化,激活 JNK 信号通路,促进内皮细胞炎症因子、趋化因子和粘附分子表达,反之单向的层流剪切力则可显著抑制 Yap/Taz 活化(Wang et al., 2016)。有研究表明,在血管内皮细胞上用小干扰 RNA 干扰 Piezo1 表达能抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞 YAP/TAZ 通路激活及相关炎症蛋白的表达,施加 Piezo1 激动剂 Yoda1 则增加了 Ca²⁺ 内流,引起 YAP 核转位,进而促进炎症发生,基于此可知血流剪切力可以通过激活 Piezo1 介导 YAP/TAZ 调节血管内皮炎症改善血管内皮功能障碍(Yang et al., 2022)。因此,科学合理的运动能够改善血管内皮功能可能与通过增加顺行剪切力,激活 Piezo1 通道调节血管内皮炎症改善血管内皮功能有关,但关于运动改善血管内皮功能的 Piezo1-YAP/TAZ-内皮炎症-血管内皮功能的分子机制还需要进一步证实(张嘉敏等, 2023)。另外,Olivon 等(2013)发现血流剪切力大小与活性氧呈正相关关系,血流剪切力越大,活性氧释放越多。层流和高血流剪切力因能降低

CD36 (ox-LDL 的受体) 的表达和单核细胞粘附以及 ET-1 的产生, 增加 NO 生成从而具有抗动脉粥样硬化形成的作用 (Natarajan et al., 2016)。与层流或动脉流相比, 扰动流能产生震荡并降低血流剪切力, 上调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 (nitrogen oxides, NOX) 的表达导致线粒体呼吸链的功能障碍, 诱导 ROS 水平升高, 破坏血管内皮稳态 (危当恒等, 2007; Ballermann et al., 1998)。持续高强度运动对血管内皮产生的不利影响在一定程度上是由于运动强度过高, 促使血液在血管中流动时产生扰动流, 血流震荡幅度增大, 机体活性氧释放增加, 进而产生氧化应激反应 (Gaucher et al., 2007)。综上所述, 血流剪切力通过调节内皮炎症、氧化应激反应对血管内皮健康发挥重要作用, 且其调节效应主要集中在不同的血流剪切力能够激活 Toll 样受体、Piezo1 受体及氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, oxLDL) 受体相关下游通路的表达, 对血管内皮炎症和内皮功能产生作用。不同的运动强度能够对血管内皮产生不同的血流剪切模式, 对血管内皮功能也具有不同的影响效果。长期或急性有氧运动主要是通过血流剪切力刺激后所产生的抗炎和抗氧化应激反应改善血管内皮功能, 而持续高强度运动对血管内皮产生的不利影响主要是由于运动强度过高, 震荡剪切力增加, 从而刺激内皮细胞产生氧化应激反应。因此, 未来关于运动诱导的血流剪切力对血管内皮功能影响的机制可围绕 Toll 样受体、Piezo1 受体及 oxLDL 受体等相关通路进行阐释。

5.3 参与调节运动介导的脂质沉积抑制反应

研究发现, 当血流处于血管分叉或拐弯处时, 会出现低剪切力或者震荡剪切力, 从而延长血液中脂质物质与管壁相关作用的时间, 导致有害脂质更多地渗入血管壁内, 在一定程度上形成脂质堆积, 进而对血管内皮产生不利的影响 (姜宗来等, 2011; 唐植辉等, 2007)。Zand 等 (1999) 发现高剪切力能够减少脂质沉积, 而低剪切力则能促进脂质沉积。Niwa 等 (2004) 进一步研究发现, 内皮细胞对低密度脂蛋白的摄取与血流速度成反比, 与血流剪切力成反比。这些结果均表明, 血流剪切力-内皮细胞生物学反应在血管壁局部低密度脂蛋白的堆积起重要作用。而长时间有节奏的有氧运动能够有效改善机体脂肪堆积, 由此推测, 可能因为强度适中的循环运动能够增加血流速度, 增大血流剪切力, 从而降低有害脂质物质在管壁的堆积和渗透。另外, 王贵学团队通过高脂饲料喂养小鼠构建动脉粥样硬化形成模型发现, 低剪切力促进动脉粥样硬化形成, 而高剪切力促进有大量新生血管浸润的易损斑块形成。该团队通过动物实验和细胞实验证实震荡剪切力可以促进血管内皮细胞吸收更多脂质, 导致血管内的脂质堆积。为了排除其他影响因素, 又对人脐

静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HU-VECs) 进行体外静态、层流血流剪切力 (12 dyn/cm²) 和震荡剪切力 [(0.5±4.0) dyn/cm²] 加载试验发现, 与静态及低血流剪切力相比, 震荡剪切力能够促进内皮细胞吸收更多的低密度脂蛋白 (Zhang et al., 2018)。从运动学角度分析, 相比于剧烈高强度运动促使血流产生的剧烈震荡, 持续性节奏性较强的有氧运动产生的血流状态, 速度更大的层流更能够抑制脂质的堆积。然而, 作为目前减肥降脂较受欢迎的 HIIT 能够诱导怎样的血流剪切模式及其改善血管内皮功能的脂质沉积抑制反应的具体机制, 依然有待进一步研究。

6 总结与展望

血管内皮功能障碍在心血管疾病的发病中发挥重要作用, 因此, 减缓这种病理状态在改善血管内皮功能障碍中具有极其重要的意义。生物力学相关的研究证实, 血流剪切力在维持血管内皮功能稳态中扮演重要角色。科学合理的运动作为一种积极的血流刺激能够有效调控剪切力, 进而在一定程度上改善血管内皮功能。不同形式、时间和强度的运动诱导的血流和剪切模式不同, 对血管内皮功能障碍的影响也不同。

1) 运动形式: 尽管抗阻运动也能有效诱导血流剪切模式的变化, 但是其对机体血管的影响是局部的, 因而存在一定局限性, 因此关于促进血管健康的运动形式的选择, 建议以全身性有节奏的重复性 MICT 为主。而对于 BFR 而言, 虽然其能够有效增强肌肉力量, 但是考虑到血管健康, 施加压力的量还需要进一步斟酌。

2) 运动时间: 单次运动能够对血流剪切力和血管内皮功能产生急性刺激作用, 长期运动诱导的血流剪切力刺激能够对血管内皮结构和功能产生积极的适应作用, 并且单次急性运动引起的血管功能改变对长期适应具有重要作用。对于中等强度运动来说, 无论是持续长时间的运动还是不同形式的间歇运动, 虽然血流及其剪切模式不同, 但是都能够有效改善血管内皮功能。

3) 间歇模式: 持续高强度运动可能会损伤血管内皮, 降低血管内皮功能, 而 HIIT 因其有特定的间歇休息时间可能在一定程度上能够弥补高强度运动的弊端, 调节运动中血流剪切力的模式, 对血管内皮功能产生积极作用。因此, 根据运动的即刻健康效应特点, 可以选择单次急性的间歇运动, 也可以选择长期多次的持续运动, 二者都能对血管健康产生积极影响。

4) 运动强度: 低强度运动诱导的血流及其剪切模式可能与静息态相似, 血管内皮功能无显著变化。中等强度运动能够产生适中的血流剪切力变化, 其诱导的血流剪切力最有利于内皮细胞 NO 生成, 对血管内皮功能的维持和增强效果更佳。高强度运动可能会产生较高的逆行

剪切力,极易造成氧化应激的出现,诱导暂时性血管内皮功能障碍。

综上所述,有节奏且全身性的 MICT 和 HIIT,无论是单次急性运动,还是长期运动都能够通过调节血流剪切模式,对血管内皮功能产生积极影响。抗阻训练的改善效果具有血管局部效应,BFR 虽然能够有效增强肌肉力量,但仍需要进一步探讨促进血管健康的合适压力。另外,不同方式、强度和时间的运动可能会产生不同的血流剪切力幅值和频率,可能是其中的关键调节因素,但目前关于不同方式运动产生的具体血流剪切力幅值尚不明确,并且不同方式运动诱导的血流剪切力改善血管内皮功能障碍更深层的力学生物学机制也不清楚,后续的研究可从细胞、分子层面进一步探讨不同方式、强度和时间的运动改善血管内皮功能障碍的血流力学信号转导通路。

参考文献:

白爽,唐东辉,侯玉洁,等,2018. 8周有氧运动对高脂喂养肥胖小鼠血管内皮炎症及microRNA-126表达的影响[J]. 体育科学, 38(8):59-66.

曹玲,时文霞,刘海斌,等,2020. 健步走对肥胖大学生体成分和血流动力学指标的影响[J]. 水动力学研究与进展(A辑), 35(5): 608-616.

陈晓可,何辉,王文荣,2022. 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[J]. 中国体育科技, 58(6):67-73.

姜宗来,邓小燕,2011. 心血管系统的发展趋势[J]. 透析与人工器官, 22(3):32-46.

李娟,唐东辉,陈巍,2013. 有氧运动结合抗阻训练对男性肥胖青少年心血管功能的改善及可能机制[J]. 体育科学, 33(8):37-42.

李世光,李伟,高前进,2015. 力量训练对增龄性血管内皮功能的影响及机制[J]. 中国康复医学杂志, 30(2):147-151.

刘海斌,覃开蓉,元文学,等,2015. 急性中等强度有氧运动对久坐人群颈总动脉硬度与血液动力学的影响[J]. 水动力学研究与进展A辑, 30(6):721-728.

刘建秀,方雯,王帝之,等,2019. 高强度间歇训练促进儿童青少年健康:现状·机制·可行性[J]. 体育科学, 39(8):61-72.

刘申,姬卫秀,唐佳福,等,2023. 加压训练对心血管系统的作用研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 42(5):401-406.

吕媛媛,熊开宇,赵丽,2016. 抗阻训练和ACE基因D/I多态性对绝经女性血管内皮功能的影响[J]. 北京体育大学学报, 39(4): 50-54.

唐东辉,侯玉洁,白爽,等,2017. 运动结合饮食控制通过降低RAAS系统活性改善男性肥胖青少年血管内皮功能[J]. 体育科学, 37(9):48-54.

唐植辉,汪南平,钱煦,2007. 血流剪切力在动脉粥样硬化形成中的作用[J]. 生理科学进展, 38(1):37-42.

危当恒,王贵学,王佐,等,2007. 剪切应力对家兔血管内膜增生及动脉粥样硬化斑块形成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 15(6): 410-414.

魏佳,李博,冯连世,等,2019. 血流限制训练的方法学因素及潜在安全性问题[J]. 中国体育科技, 55(3):3-12.

魏佳,李博,杨威,等,2019. 血流限制训练的应用效果与作用机制[J]. 体育科学, 39(4):71-80.

魏胜敏,高前进,王二利,2019. 高强度间歇训练对肥胖青年血清adropin水平和血管内皮功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 34(9):1058-1064.

张嘉敏,陈志欣,李素娟,等,2023. Piezo1在运动调节免疫中的作用及分子机制研究进展[J]. 体育科学, 43(2):70-77.

张星,李嘉,高峰,2022. 运动裨益心血管健康:从分子机制到临床应用[J]. 中国科学:生命科学, 52(2):174-189.

AFOUSI A G, IZADI M R, RAKHSHAN K, et al., 2018. Improved brachial artery shear patterns and increased flow-mediated dilatation after low-volume high-intensity interval training in type 2 diabetes[J]. *Exp Physiol*, 103(9):1264-1276.

ALBARRÁN-JUÁREZ J, IRING A, WANG S P, et al., 2018. Piezo1 and Gq/G11 promote endothelial inflammation depending on flow pattern and integrin activation[J]. *J Exp Med*, 215(10):2655-2672.

BALLERMANN B J, DARDIK A, ENG E, et al., 1998. Shear stress and the endothelium[J]. *Kidney Int*, 67:S100-S108.

BARAKAT A I, LIEU D, 2003. Differential responsiveness of vascular endothelial cells to different types of fluid mechanical shear stress[J]. *Cell Biochem Biophys*, 38(3):323-343.

BIRK G K, DAWSON E A, ATKINSON C, et al., 2012. Brachial artery adaptation to lower limb exercise training: Role of shear stress[J]. *J Appl Physiol*, 112(10):1653-1658.

BOATENG S Y, OLFERT I M, CHANTLER P D, 2021. Role of perivascular adipose tissue and exercise on arterial function with obesity[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 49(3):188-196.

BUCHANAN C E, KADLEC A O, HOCH A Z, et al., 2017. Hypertension during weight lifting reduces flow-mediated dilation in non-athletes[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 49(4):669-675.

CAHILL P A, REDMOND E M, 2016. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health[J]. *Atherosclerosis*, 248:97-109.

CARDOZO G G, LOPES K G, BOTTINO D A, 2021. Acute effects of physical exercise with different levels of blood flow restriction on vascular reactivity and biomarkers of muscle hypertrophy, endothelial function and oxidative stress in young and elderly subjects - A randomized controlled protocol[J]. *Contemp Clin Trials Commun*, 22:100740.

CHATZIZISIS Y S, COSKUN A U, JONAS M, et al., 2007. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling - Molecular, cellular, and vascular behavior[J]. *J Am Coll Cardiol*, 49(25):2379-2393.

CHISTIAKOV D A, OREKHOV A N, BOBRYSHV Y V, 2017. Effects of shear stress on endothelial cells: Go with the flow[J]. *Acta Physiol*, 219(2):382-408.

CORTES M B, DA SILVA R S N, DE OLIVERIRA P C, et al., 2023. Effect of aerobic and resistance exercise training on endothelial function in individuals with overweight and obesity: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Sci Rep*, 13(1): 11826.

COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, et al., 2010. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*, 330(6000):55-60.

- CREDEUR D P, HOLLIS B C, WELSCH M A, et al., 2010. Effects of handgrip training with venous restriction on brachial artery vasodilation[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 42(7):1296-1302.
- CUNNINGHAM K S, GOTLIEB A I, 2005. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Lab Invest*, 85(1):9-23.
- CYR A R, HUCKABY L V, SHIVA S S, et al., 2020. Nitric oxide and endothelial dysfunction[J]. *Crit Care Clin*, 36(2):307-321.
- DAVIS M E, GRUMBACH I M, FUKAI T, 2004. Shear stress regulates endothelial nitric-oxide synthase promoter activity through nuclear factor κ B binding[J]. *J Biol Chem*, 279(1):163-168.
- DI PIETRO, FORMOSO G, PANDOLFI A, 2016. Physiology and pathophysiology of oxLDL uptake by vascular wall cells in atherosclerosis[J]. *Vasc Pharmacol*, 84:1-7.
- DIAS K A, INGUL C B, TJØNNA A E, et al., 2018. Effect of high-intensity interval training on fitness, fat mass and cardiometabolic biomarkers in children with obesity: A randomised controlled trial[J]. *Sports Med*, 48(3):733-746.
- DUERRSCHMIDT N, WIPPICH N, GOETTSCH W, et al., 2000. Endothelin-1 induces NAD(P)H oxidase in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 269(3):713-717.
- DUSHPANOVA A, AGOSTINI S, CIOFINI E, et al., 2016. Gene silencing of endothelial von willebrand factor attenuates angiotensin II-induced endothelin-1 expression in porcine aortic endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 6: 30048.
- ENDEMANN D H, SCHIFFRIN E L, 2004. Endothelial dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 15(8):1983-1992.
- GAUCHER C, DEVAUX C, BOURA C, et al., 2007. In vitro impact of physiological shear stress on endothelial cells gene expression profile[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 37(1-2):99-107.
- GODO S, SHIMOKAWA H, 2017. Endothelial functions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37(9):E108-E114.
- GOTO C, HIGASHI Y, KIMURA M, et al., 2003. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans- Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress[J]. *Circulation*, 108(5):530-535.
- GREEN D J, BILSBOROUGH W, NAYLOR L H, et al., 2005. Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: Relative contribution of nitric oxide[J]. *J Physiol*, 562(2):617-628.
- GREEN D J, HOPMAN M T E, PADILLA J, et al., 2017. Vascular adaptation to exercise in humans: Role of hemodynamic stimuli[J]. *Physiol Rev*, 97(2):495-528.
- GREEN D J, SMITH K J, 2018. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(4): a029819.
- HAHN C, SCHWARTZ M A, 2009. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(1): 53-62.
- HAMBRECHT R, ADAMS V, ERBS S, 2003. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 107(25): 3152-3158.
- HAMBURG N M, MOTT M M, BIGORNIA S J, et al., 2010. Maladaptive enlargement of the brachial artery in severe obesity is reversed with weight loss[J]. *Vasc Med*, 15(3):215-222.
- HAYNES A, NAYLOR L H, SPENCE A L, et al., 2021. Effects of land versus water walking interventions on vascular function in older adults[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 53(1):83-89.
- HE Q, MA Y, LIU J, et al., 2021. Biological functions and regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor-1 α in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 12: 801985.
- INCALZA M A, D'ORIO R, NATALICCHIO A, et al., 2018. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Vasc Pharmacol*, 100:1-19.
- JENKINS N T, PADILLA J, BOYLE L J, et al., 2013. Disturbed blood flow acutely induces activation and apoptosis of the human vascular endothelium[J]. *Hypertension*, 61(3):615-621.
- JIANG H, ZHOU Y W, NABAVI S M, et al., 2022. Mechanisms of oxidized LDL-mediated endothelial dysfunction and its consequences for the development of atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 9: 925923.
- JOHNSON B D, WALLACE J P, 2012. A comparison of postexercise shear rate patterns following different intensities and durations of running in healthy men[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 32(3): 234-240.
- KAPPUS R M, FAHS C A, SMITH D, et al., 2014. Obesity and overweight associated with increased carotid diameter and decreased arterial function in young otherwise healthy men[J]. *Am J Hypertens*, 27(4):628-634.
- KATAKAMI N, 2016. Utility of carotid wall shear stress as a predictor of coronary atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 23(3): 290-291.
- KELLY A S, WETZSTEON R J, KAISER D R, et al., 2004. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: The role of exercise[J]. *J Pediatr*, 145(6): 731-736.
- KHALAFI M, SAKHAEI M H, KAZEMINASAB F, et al., 2022. The impact of high-intensity interval training on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 9: 1046560.
- KITZMAN D W, BRUBAKER P H, HERRINGTON D M, et al., 2013. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 62(7):584-592.
- KWAIFA I K, BAHARI H, YONG Y K, et al., 2020. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: Molecular mechanisms and clinical implications[J]. *Biomolecules*, 10(2): 291.
- LAUGHLIN M H, 1995. Endothelium-mediated control of coronary vascular tone after chronic exercise training[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 27(8):1135-1144.
- LEW L A, ETHIER T S, PYKE K E, 2022. The impact of exercise training on endothelial function in postmenopausal women: A systematic review[J]. *Exp Physiol*, 107(12):1388-1421.
- LI Q Q, et al., 2023. Advancements in the regulation of different-intensity exercise interventions on arterial endothelial function[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 24(11):306.

- LI X H, YANG Q, WANG Z, et al., 2014. Shear stress in atherosclerotic plaque determination[J]. *DNA Cell Biol*, 33(12):830-838.
- LIU Y J, JIANG N, PAGN F F, et al., 2021. Resistance training with blood flow restriction on vascular function: A meta-analysis[J]. *Int J Sports Med*, 42(7):577-587.
- LOVREN F, PAN Y, QUAN A, et al., 2010. Adropin is a novel regulator of endothelial function[J]. *Circulation*, 122(11):S185-S192.
- LYALL G K, DAVIES M J, FERGUSON C, et al., 2019. In-exercise vascular shear rate during acute continuous and interval exercise: Impact on endothelial function and miR-21 [J]. *J Appl Physiol*, 127(6):1754-1762.
- MASAKI T, SAWAMURA T, 2006. Endothelin and endothelial dysfunction[J]. *P JPN Acad B-Phys Biol Sci*, 82(1):17-24.
- MORISHIMA T, IEMITSU M, OCHI E, 2019. Short-term cycling restores endothelial dysfunction after resistance exercise[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 29(8):1115-1120.
- MORISHIMA T, TSUCHIYA Y, LEMITSU M, et al., 2018. High-intensity resistance exercise with low repetitions maintains endothelial function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 315(3): H681-H686.
- NAM D, NI C W, REZVAN A, et al., 2009. Partial carotid ligation is a model of acutely induced disturbed flow, leading to rapid endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(4):H1535-H1543.
- NATARAJAN M, ARAVINDAN N, SPRAGUE E A, et al., 2016. Hemodynamic flow-induced mechanotransduction signaling influences the radiation response of the vascular endothelium[J]. *Radiat Res*, 186(2):175-188.
- NIWA K, KADO T, SAKAI J, et al., 2004. The effects of a shear flow on the uptake of LDL and acetylated LDL by an EC monoculture and an EC-SMC coculture[J]. *Ann Biomed Eng*, 32(4):537-543.
- O'BRIEN M W, JOHNS J A, ROBINSON S A, et al., 2020. Impact of high-intensity interval training, moderate-intensity continuous training, and resistance training on endothelial function in older adults[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 52(5):1057-1067.
- OLIVON V C, FRAGA-SILVA R A, SEGERS D, et al., 2013. Arginase inhibition prevents the low shear stress-induced development of vulnerable atherosclerotic plaques in ApoE^{-/-} mice [J]. *Atherosclerosis*, 227(2):236-243.
- PAIVA F M, FERNANDES I A, NÓBERGA A C, et al., 2016. Effects of disturbed blood flow during exercise on endothelial function: A time course analysis [J]. *Braz J Med Biol Res*, 49(4): e5100.
- PEREIRA-NETO E A, EWTJWAOTE J, BOYLE T, et al., 2021. Effects of exercise training with blood flow restriction on vascular function in adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Peerj*, 9: e11554.
- QU D, WANG M Y, SONG W C, et al., 2020. Focal TLR4 activation mediates disturbed flow-induced endothelial inflammation [J]. *Cardiovasc Res*, 116(1):226-236.
- RAMOS J S, DALLECK L C, TJONNA A E, et al., 2015. The impact of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on vascular function: A Systematic review and meta-analysis[J]. *Sports Med*, 45(5):679-692.
- RASHDAN N A, LLOYD P, 2015. Fluid shear stress upregulates placental growth factor in the vessel wall via NADPH oxidase 4 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 309(10):H1655-H1666.
- RENZI C P, TANAKA H, SUGAWARA J, 2010. Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 42(4):726-732.
- RODBARD S, 1975. Vascular caliber[J]. *Cardiol*, 60(1):4-49.
- SATHANOORI R, ROSI F, GU B J, et al., 2015. Shear stress modulates endothelial KLF2 through activation of P2X4 [J]. *Purinergic Signal*, 11(1):139-153.
- SAWYER B J, TICLER W K, BHAMMAR D M, et al., 2016. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults[J]. *J Appl Physiol*, 121(1):279-288.
- SCALERA F, DITTRICH R, BECKMANN M W, et al., 2002. Effect of endothelin-1 on intracellular glutathione and lipid peroxide availability and on the secretion of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cells [J]. *Eur J Clin Invest*, 32(8): 556-562.
- SHI W X, LIU H B, CAO L, et al., 2022a. Acute effect of high-intensity interval exercise on vascular endothelial function and possible mechanisms of wall shear stress in young obese males[J]. *Front Physiol*, 13:966561.
- SHI W X, CHEN J G, HE Y F, et al., 2022b. The effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on visceral fat and carotid hemodynamics parameters in obese adults[J]. *J Exerc Sci Fit*, 20(4):355-365.
- SHIMIZU R, HOTTA K, YAMAMOTO S, et al., 2016. Low-intensity resistance training with blood flow restriction improves vascular endothelial function and peripheral blood circulation in healthy elderly people[J]. *Eur J Appl Physiol*, 116(4):749-757.
- SHINGE S A U, ZHAGN D F, DIN A U, et al., 2022. Emerging piezol signaling in inflammation and atherosclerosis; a potential therapeutic target[J]. *Int J Biol Sci*, 18(3):923-941.
- SONG W C, ZHANG C L, GOU L S, et al., 2019. Endothelial TFEB (Transcription Factor EB) restrains IKK (I κ B Kinase)-p65 pathway to attenuate vascular inflammation in diabetic db/db mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39(4):719-730.
- SPRAGUE A H, KHALIL R A, 2009. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 78(6):539-552.
- STANFORD D M, MOUSER J G, CHATLAONG M A, 2022. A narrative review of the effects of blood flow restriction on vascular structure and function[J]. *Physiol Int*, 109(2):186-203.
- STEYERS C M, MILLER F J, 2014. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 15(7):11324-11349.
- SUN N, WOOD N B, HUGHES A D, et al., 2006. Fluid-wall modeling of mass transfer in an axisymmetric stenosis: Effects of shear-dependent transport properties[J]. *Ann Biomed Eng*, 34(7):1119-1128.
- THEOFILIS P, SAGRIS M, OIKONOMOU E, et al., 2021. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction[J]. *Biomedicines*, 9(7):781.
- THIJSSSEN D H J, DAWSON E A, BLACK M A, et al., 2009a. Bra-

- chial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 41(5):1072-1079.
- THIJSSSEN D H J, DAWSON E A, TINKEN T M, et al., 2009b. Retrograde flow and shear rate acutely impair endothelial function in humans[J]. *Hypertension*, 53(6):986-992.
- TINKEN T M, THIJSSSEN D H J, HOPKINS N, et al., 2009. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans[J]. *Hypertension*, 54(2):278-285.
- TINKEN T M, THIJSSSEN D H J, BLACK M A, et al., 2008. Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans[J]. *J Physiol*, 586(20):5003-5012.
- TINKEN T M, THIJSSSEN D H J, HOPKINS N, et al., 2010. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans[J]. *Hypertension*, 55(2):312-318.
- TRONC F, WASSEF M, ESPOSITO B, et al., 1996. Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16(10):1256-1262.
- TURNER M D, NEDJAI B, HURST T, et al., 2014. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1843(11):2563-2582.
- VIRDIS A, DURANTI E, ROSSI C, et al., 2015. Tumour necrosis factor- α participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: Role of perivascular adipose tissue[J]. *Eur Heart J*, 36(13):784-794.
- VITA J A, HOLBROOK M, PALMISANO J, et al., 2008. Flow-induced arterial remodeling relates to endothelial function in the human forearm[J]. *Circulation*, 117(24): 3126-3133.
- WANG L, LUO J Y, LI B, et al., 2016. Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow [J]. *Nature*, 540(7634):579-582.
- WANG X Y, HAN X J, LI M H, et al., 2018a. Ticagrelor protects against AngII-induced endothelial dysfunction by alleviating endoplasmic reticulum stress[J]. *Microvasc Res*, 119:98-104.
- WANG Y H, WANG S P, WIER W G, et al., 2010. Exercise improves the dilatation function of mesenteric arteries in postmyocardial infarction rats via a PI3K/Akt/eNOS pathway-mediated mechanism[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 299(6): H2097-H2106.
- WANG Y X, YU W, LI S, et al., 2018b. The analysis of wall shear stress modulated by acute exercise in the human common carotid artery with an elastic tube model[J]. *CMES*, 116(2):127-147.
- WU N N, TIAN H, CHEN P, et al., 2019. Physical exercise and selective autophagy: Benefit and risk on cardiovascular health [J]. *Cells*, 8(11): 1436.
- XU S W, ILYAS I, LITTLE P, et al., 2021. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: From mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 73(3):924-967.
- XUE J P, THIPPEGOWDA P B, HU G C, et al., 2009. NF- κ B regulates thrombin-induced ICAM-1 gene expression in cooperation with NFAT by binding to the intronic NF- κ B site in the ICAM-1 gene[J]. *Physiol Genomics*, 38(1):42-53.
- YANG Y, WANG D Y, ZHANG C X, et al., 2022. Piezo1 mediates endothelial atherogenic inflammatory responses via regulation of YAP/TAZ activation[J]. *Hum Cell*, 35(1):51-62.
- YUAN T, YANG T, CHEN H, et al., 2019a. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis[J]. *Redox Biol*, 20:247-260.
- YUAN W X, LIU H B, LUAN Z L, et al., 2019b. Acute effect of high-intensity interval cycling on carotid arterial stiffness and hemodynamics[J]. *Bio Med Res Int*, 2019(3):1-8.
- ZAND T, HOFFMAN A A H, SAVILONIS B J, et al., 1999. Lipid deposition in rat aortas with intraluminal hemispherical plug stenosis. A morphological and biophysical study [J]. *Am J Pathol*, 155(1):85-92.
- ZENG X, XUE C D, LI Y J, et al., 2023. A mathematical model for intracellular NO and ROS dynamics in vascular endothelial cells activated by exercise-induced wall shear stress[J]. *Math Biosci*, 359: 109009.
- ZHANG K, CHEN Y D, ZHANG T, et al., 2018. A novel role of Id1 in regulating oscillatory shear stress-mediated lipid uptake in endothelial cells[J]. *Ann Biomed Eng*, 46(6): 849-863.
- ZHOU J, LI Y S, CHIEN S, 2014. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(10): 2191-2198.
- ZIEGLER T, BOUZOURÈNE K, HARRISON V J, et al., 1998. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18(5):686-692.

(收稿日期:2024-01-25; 修订日期:2024-03-04; 编辑:丁合)