

· 综述 ·

有氧运动对高血压患者血管内皮功能的影响*

许 纲¹

研究表明,有规律地进行中等强度的有氧运动,可使轻度原发性高血压患者的收缩压下降 6—10mmHg,舒张压下降 4—8mmHg^[1-2]。WHO,特别是美国预防、检测、评估和治疗高血压全国联合委员会第七次报告(JNC-VII)^[3]建议那些轻中度原发性高血压患者,每天要进行 50%VO_{2max} 强度的有氧运动 30min,每周 5—7 次。按照上述指南,要坚持每次 30min 以上,每周 3 次以上的运动,10 周后运动的降压效应方能显现出来。研究表明,运动训练有利于改变冠心病的危险因素,包括高血压患者的安静状态血压^[4]。

持续运动 12 周可以提高内皮依赖性舒血管物质乙酰胆碱(acetylcholin, Ach)的释放,但对消心痛等非内皮依赖性舒血管物质没有影响^[5]。说明 Ach 所致的血管舒张可能与内皮功能的改善有关,而与血管平滑肌关系不大。长期中等强度的有氧运动可以增强健康人和高血压患者的内皮依赖性血管舒张作用。尽管运动的降压和降脂作用的机制尚未明确,但是通过 NO 生物活性的提高,改善了内皮功能,很可能是其中的一个主要调节机制^[5]。

1 NO 产生的增加

血流加快导致的血管切应力的增加可能是长期有氧运动改善血管内皮功能的一个机制。血管切应力的提高可以刺激血管释放 NO。10 天的踏车运动,可以使狗的冠状动脉内切应力增加,血管内 eNOS 的 mRNA 表达上调,由 Ach 刺激的 NO 释放增多^[6]。运动锻炼很可能通过提高血管的切应力,激活了多种信号转导途径,从而改善了内皮功能。内皮细胞膜上机械传感器,如小窝蛋白、G-蛋白、离子通道和整合素等感受切应力的变化,将刺激转换为生化信号,然后激活了 Ras/Raf/MEK/ERK^[10]和 c-Src 途径^[11],导致 eNOS 活性的提高。

内皮细胞的切应力的变化激活了酪氨酸激酶 c-Src,提示在运动过程中,c-Src 对 eNOS 基因表达的调节起着重要的作用^[11],这可能存在两个信号途径,一是通过 Ras/Raf/MEK/ERK 途径,一是通过尚未证实的途径将这个信号稳定下来。另外因切应力变化而增加的 c-Src,还可以提高胞外 SOD 的量,以清除活性氧 ROS。c-Src 可能是运动过程中一个重要的胞内信号分子,是切应力变化导致 eNOS 转录活性提高的核事件之一。切应力改变之所以能提高 eNOS 的转录活性,主要是通过 NF-κB 的 p50/p65 与人 eNOS 启动子上 GAGACC 序列的结合实现的^[12]。

切应力对内皮细胞的刺激还可以使 Akt 磷酸化并激活 Akt,切应力变化增加了胞内钙离子的浓度,从而引起 eNOS 上与 Akt 相关位点的磷酸化,这个位点在人体细胞中是 Ser¹¹⁷⁷,在牛细胞中是 Ser¹¹⁷⁹^[13]。可引起胞内非钙离子依赖性 eNOS 的磷酸化及活化的 PI3K 和 Akt 途径都参与了切应力变化导致的信号级联。

运动对热休克蛋白(heat shock protein, HSP)也是一个刺

激因素^[6]。有许多实验研究了 HSP90 与 eNOS 的相互作用,发现 HSP90 通过与 eNOS 形成一个 eNOS-HSP90 异聚体的形式,提高了 eNOS 的活性^[14-15]。尽管 HSP90 必须要结合到 Akt 才能使 Akt 活化,但 HSP90 激活的 eNOS 并不依赖于 Akt 上 Ser¹¹⁷⁷ 的磷酸化^[16]。

2 血管内皮生长因子

有规律的有氧运动可以促使血管内皮的功能和结构发生改变,从而使血管的功能和结构产生有益的变化,同时运动锻炼还可以提高骨骼肌内毛细血管的密度和毛细血管/肌纤维的比率。各种促进血管生成的因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在动物和人的血管生成中发挥着重要的作用。一次剧烈的运动就可以上调骨骼肌中 VEGF 的 mRNA 表达^[17-18],Lloyd 等^[17]发现,尽管大鼠在连续运动训练 12 天后,才有血管生成的出现,但在运动训练的初始阶段就可以检测到 VEGF 基因的表达,而且随着运动训练的进行,这个基因的表达量逐渐减少。说明在运动的早期,VEGF 蛋白水平的提高对血管生成有促进作用。另外,Fontana^[19]报告 VEGF 刺激了 HSP90-和 PI3K/Akt-依赖性 eNOS 磷酸化,导致 NO 产生的增加。

有许多研究表明,运动可导致骨骼肌中缺氧,组织的缺氧可促进 VEGF 基因表达的增加^[18]。低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)可与靶基因上的缺氧反应元件结合,VEGF 的一个受体 Flt-1 的缺氧反应元件位于 Flt-1 基因的启动子区域。在缺氧情况下,HIF-1 可以上调内皮细胞 VEGF 受体 Flt-1 基因的表达,而对另一个 VEGF 受体的 KDR 基因的表达没有影响。缺氧—HIF-1—VEGF 途径在运动训练诱导的骨骼肌血管生成中发挥作用^[7]。

3 NO 失活的减少

对高血压动物模型和高血压患者的研究都发现,其血管内皮的功能障碍与活性氧(ROS)有关。高血压病患者体内抗氧化物如 SOD、谷胱甘肽、VitC 和 VitE 的含量明显减少,高血压大鼠的血管壁内 NADH/NADPH 氧化酶的活性增加,该酶是血管壁上 ROS 的主要来源。而自发性高血压病患者口服抗坏血酸可修复受损的内皮依赖性血管舒张。

健康人低强度的运动锻炼并不会改变体内的氧化应激水平和内皮功能。但健康男性青年经过 12 周的大强度运动,可以提高体内的氧化应激水平,如血浆中 8-羟基-2-脱氧鸟苷的浓度和血清中丙二醛修饰的低密度脂蛋白浓度,而这种

* 审校:丁树哲(华东师范大学体育与健康学院)

1 上海市第十人民医院中医康复中心,上海市延长中路,200072

作者简介:许纲,男,副主任医师

收稿日期:2005-05-17

氧化应激产生的大量 ROS 使得 NO 失活增加, 减弱内皮依赖性的血管舒张。但没有发现健康人由运动引起的氧化应激的增强与内皮功能的障碍有关^[8]。在生理条件下, ROS 并不会大量产生, 但在运动过程中, 伴随着摄氧量的大幅度增加, 骨骼肌中 ROS 的产生会增加。

体内的抗氧化防御机制是多种因素共同作用的复杂过程。尽管运动可以导致 ROS 的增多, 但随着运动强度的增加, NO 的产生也逐渐增多。中等强度的运动可以使 NO 的增加超过 ROS 的增多, 大量产生的 ROS 对 NO 的灭活作用, 可以被 NO 的产生增加所抵消。抗氧化体系中的 SOD, GPx 和过氧化物酶 (CAT) 也都可以清除血管中的 ROS, 抑制 NO 的降解。这就增强了健康人的血管内皮功能。稳定的层流剪切力可以上调血管内皮细胞中 Cu/Zn-SOD 和 Mn-SOD 的基因表达^[20]。在多种动物模型中, 运动训练可以提高内皮细胞和动脉血管平滑肌细胞中 Cu/Zn-SOD 和 Mn-SOD 的蛋白水平和酶的活性^[21-22]。以中等强度运动 3 周, 可以提高野生型小鼠的 eNOS 和胞外 SOD 蛋白水平, 但对 eNOS 基因敲除小鼠的胞外 SOD 蛋白水平没有影响, 这是因为 eNOS 敲除小鼠的内皮源性 NO 对胞外 SOD 蛋白水平的影响, 是通过 cGMP/PKG 依赖途径调节的^[23]。

许多研究都显示, 多种组织如骨骼肌、心肌和红细胞中 GPx 和 CAT 的基因, 会对各种类型的运动产生适应性的变化。Takeshita^[24]对培养的牛动脉内皮细胞研究发现, 生理条件下的切应力就可以上调 GPx 的 mRNA 水平和 GPx 酶的活性。但 Johnson^[25]和 Urso^[26]的研究发现, 运动后包括 SOD 在内的抗氧化酶活性并没有增加。这可能与运动类型、种族、靶器官的组织特异性有关。

NADH/NADPH 氧化酶是血管内过氧化物最主要的来源, NADH/NADPH 氧化酶的失活, 可能对高血压病患者运动后血管内皮功能的改善有作用。Rush^[22]发现运动训练 16—19 周后, 可导致猪动脉内皮细胞 NADH/NADPH 氧化酶亚基中 p67^{phox}, 而不是 p47^{phox} 的减少。但他们的实验并没有说明运动对其他跨膜成分, 如 p22^{phox} 和 gp91^{phox}, 以及胞浆中成分 Rac1 的影响。Zalba^[27]发现, 在 SHR 大鼠的动脉中, ROS 远远多于 NO 的产生量, 而导致内皮功能的障碍, 这是 p22^{phox} 的 mRNA 表达上调, 以及 NADH/NADPH 氧化酶活性增加共同作用的结果。

有氧运动一方面可以通过上调 Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, 胞外 SOD, GPx 和 CAT 的基因表达及酶的活性; 另一方面使 NADH/NADPH 氧化酶的失活, 共同作用来减少 ROS 的产生, 从而抑制 NO 的降解。但运动是否改变了体内抗氧化系统, 目前尚不清楚。运动对 NADH/NADPH 氧化酶成分的影响, 其机制有待于今后进一步研究。

4 机械压力

随着血压的升高, 血管内皮功能障碍的表现也逐渐加重, 内皮功能障碍的程度与高血压的严重程度有高度相关性。所以大家往往会寄希望于通过降压来促进内皮功能的好转。尽管临床上有效地降压, 可以使原发性高血压病人前臂动脉血管内皮功能有所恢复, 但血压下降的幅度与内皮依赖

性血管舒张的增强之间并没有相关性^[28]。而血压正常的人有规律地进行有氧运动, 其血压没有发生改变^[8,31], 但其内皮功能可以有所改善。因此血压下降本身对动脉血管内皮功能的恢复似乎作用不大。研究表明, 是机械压力导致 NADH/NADPH 氧化酶活性的提高, ROS 产生增加, 对血管内皮功能产生不良影响。而去除了机械压力的作用, 对高血压病患者的血管内皮功能的改善有益^[29]。

5 缩血管物质

体内舒血管物质与缩血管物质的平衡对血管张力的调节起着重要的作用。血管紧张素 II (Ang II) 诱导的 NADH/NADPH 氧化酶活性增加, 是高血压患者体内过氧化物的主要来源^[30]。最近的研究发现, 健康男性在进行轻、中或大强度的有氧运动, 高血压患者进行中等强度的有氧运动时, 血浆中的 Ang II 并没有改变^[8,31]。目前不清楚局部 Ang II 的减少, 是否对高血压病患者运动导致的内皮功能的改善有作用。因为健康人的肾素-血管紧张素系统并不活跃, 所以他们在运动锻炼中 Ang II 对血管内皮功能的改善不起主要的作用。研究表明, 运动对血中内皮素-1 的水平影响不大^[31]。

长期的有氧运动可以明显地降低高血压患者血中去甲肾上腺素的浓度^[31], 使交感神经的兴奋性降低。有规律的运动锻炼, 可能降低高血压患者血中去甲肾上腺素水平, 使 Ach 诱导的 NO 释放增加, 从而对血管内皮起到保护作用。在健康人中, 任何强度下的运动前后, 血中去甲肾上腺素含量都变化不大, 但仅仅是中等强度的运动, 可以提高血管内皮的功能^[8]。所以对健康人来讲, 很难用交感神经系统兴奋性的变化来解释中等强度运动前后 Ach 的改变对血管的影响。

6 前列腺素和内皮源性超极化因子

其他内皮依赖性血管舒张物质, 如前列腺素和内皮源性超极化因子 (EDHF), 可能对运动导致的血管舒张有作用。Griffin^[32]发现, 慢性心肌梗死后, 运动训练可以通过提高 NO 和 EDHF 的含量, 促使猪冠状动脉内皮依赖性血管舒张。Yen^[33]报告长期运动, 可以通过提高 NO 和 EDHF 的产生, 而不是前列腺素的含量, 增强 SHR 大鼠的 Ach 诱导的血管舒张。另外服用前列腺素合成抑制剂后, 仅仅使 10% 的人因运动导致的血管舒张作用减弱, 也说明尽管切应力的改变可以刺激内皮细胞分泌前列环素, 但前列腺素在运动所导致的血管舒张中起的作用非常有限。

从临床角度看, 选择一种合适的干预手段, 有效降低血压, 对促进血管内皮功能的改善有非常大的作用。运动作为高血压患者的一种非药物治疗的主要方法之一, 不仅有助于控制体重、降低血脂、促进机体代谢, 还能够产生明显的降压效果, 更能够改善血管内皮的功能, 预防和减少由于剧烈运动引起血压增高而造成的心血管事件, 减少抗高血压药物的剂量、医疗费用及与药物相关的副作用, 从而改善患者的生存质量。值得我们临床工作者进一步研究。

参考文献

- [1] Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure re-

- sponse to dynamic physical training [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2001,33: 1229—1233.
- [2] Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2004,36(1):4—8.
- [3] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [J]. *Hypertension*, 2003,42(6):1206—1252.
- [4] Arita M, Hashizume T, Wanaka Y. Effects of antihypertensive agents on blood pressure during exercise [J]. *Hypertens Res*, 2001,24(6):671—678.
- [5] Higashi Y, Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: Role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients [J]. *Pharmacol Ther*, 2004,102(1):87—96.
- [6] Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002,22:1547—1559.
- [7] Gavin TP, Wagner PD. Attenuation of the exercise-induced increase in skeletal muscle Flt-1 mRNA by nitric oxide synthase inhibition [J]. *Acta Physiol Scand*, 2002,175:201—209.
- [8] Goto C, Higashi Y, Kimura M, et al. The effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress [J]. *Circulation*, 2003,108: 530—535.
- [9] Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression [J]. *Circ Res*, 1994,74: 349—353.
- [10] Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998,18: 677—685.
- [11] Davis ME, Cai H, McCann L, et al. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003,284: H1449—H1453.
- [12] Davis ME, Grumbach IM. Shear stress regulates endothelial nitric oxide synthase promoter activity through nuclear factor kappa B binding [J]. *J Biol Chem*, 2004,279(1):163—168.
- [13] Dimmeler S, Fleming I. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation [J]. *Nature*, 1999, 399: 601—605.
- [14] Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation [J]. *Cardiovasc Res*, 1999,43: 532—541.
- [15] Russell KS, Haynes MP, Caulin-Glaser T. Estrogen stimulates heat shock protein 90 binding to endothelial nitric oxide synthase in human vascular endothelial cells. Effects on calcium sensitivity and NO release [J]. *J Biol Chem*, 2000,275: 5026—5030.
- [16] Brouet A, Sonveaux P, Dessy C, et al. HSP90 and caveolin are key targets for the proangiogenic nitric oxide-mediated effects of statins [J]. *Circ Res*, 2001,89: 866—873.
- [17] Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, et al. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003,284: H1668—H1678.
- [18] Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC, et al. Angiogenesis growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 2003,96:19—24.
- [19] Fontana J, Fulton D, Chen Y, et al. Domain mapping studies reveal that the M domain of HSP90 serves as a molecular scaffold to regulate Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase and NO release [J]. *Circ Res*, 2002,90: 866—873.
- [20] Hollander J, Fiebig R, Gore M, et al. Superoxide dismutase gene expression in skeletal muscle: fiber-specific adaptation to endurance training [J]. *Am J Physiol*, 1999,277: R856—R862.
- [21] Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, et al. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation [J]. *J Exp Med*, 1999, 189:1699—1706.
- [22] Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003,284: H1378—H1387.
- [23] Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, et al. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training [J]. *J Clin Invest*, 2000,105:1631—1639.
- [24] Takeshita S, Inoue N, Ueyama T, et al. Shear stress enhances glutathione peroxidase expression in endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 273: 66—71.
- [25] Johnson P. Antioxidant enzyme expression in health and disease: Effects of exercise and hypertension [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2002,133: 493—505.
- [26] Urso ML, Clarkson PN. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation [J]. *Toxicology*, 2003,189: 41—54.
- [27] Zalba G, Beaumont FJ, San Jose G, et al. Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2000,35:1055—1061.
- [28] Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers, diuretics on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: A multicenter study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000,35: 284—291.
- [29] Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:1999—2001.
- [30] Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2002,346: 1954—1962.
- [31] Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide [J]. *Circulation*, 1999,100: 1194—1202.
- [32] Griffin KL, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training improves endothelium-mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion [J]. *J Appl Physiol*, 1999,87: 1948—1956.
- [33] Yen MH, Tang JH, Sheu JR, et al. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Life Sci*, 1995, 57: 2205—2213.