

· 临床研究 ·

美托洛尔联合有氧运动改善高血压患者骨骼肌功能性抗交感及运动能力的疗效观察

崔彩¹ 吴翠平² 王晨宇³¹河南建筑职业技术学院, 郑州 450064; ²郑州大学医院, 郑州 450007; ³郑州航空工业管理学院, 郑州 450015

通信作者: 王晨宇, Email: wchenyu@126.com

【摘要】 目的 探讨单独服用美托洛尔以及美托洛尔联合中等强度有氧运动对男性轻度原发性高血压患者骨骼肌交感缩血管反应、功能性抗交感及运动能力的影响。**方法** 采用随机数字表法将 30 例男性轻度(1 级)原发性高血压患者分为药物组及观察组。药物组仅服用美托洛尔, 观察组在服用美托洛尔同时辅以有氧运动, 运动强度为 50%~70% 最大摄氧量(VO_{2max}) 水平, 每次运动 30~45 min, 每周运动 3~5 次。于治疗前、治疗 12 周后利用递增负荷运动试验测定患者最大摄氧量(VO_{2max})、峰值功率(PP)并描计运动过程中主观疲劳感觉(RPE)曲线, 利用多普勒超声仪测定安静时和握力运动时冷加压实验(CPT)诱发的前臂血管电导(FVC)。交感缩血管参数采用 CPT 前、后 FVC 变化率(%FVC)表示, 功能性抗交感(即肌肉收缩抑制交感缩血管反应的能力)参数采用握力运动时%FVC 与安静时%FVC 的差值(Δ %FVC)表示。**结果** 治疗后观察组握力运动时%FVC[(-15.4±5.9)%]较安静时%FVC[(-31.8±7.2)%]明显下降($P<0.05$), 治疗后观察组 Δ %FVC[(15.8±7.1)%]、 VO_{2max} [(43.9±4.1 mL/kg/min)]和 PP[(212.7±22.7) W]均较治疗前明显增加($P<0.05$), 递增负荷运动试验中 RPE 曲线右移。治疗后药物组握力运动时%FVC[(-22.2±8.6)%]与安静时%FVC[(-28.3±9.0)%]无明显差异($P>0.05$), 治疗后药物组 Δ %FVC[(7.6±5.5)%]、 VO_{2max} [(38.8±4.1) mL/kg/min]与治疗前无明显差异($P>0.05$), PP[(172.6±22.0) W]较治疗前明显降低($P<0.05$), RPE 曲线左移。**结论** 美托洛尔联合中等强度有氧运动能显著改善男性轻度原发性高血压患者骨骼肌功能性抗交感, 提高运动能力, 减轻服用美托洛尔造成的运动不耐受。

【关键词】 高血压; 美托洛尔; 有氧运动; 交感缩血管反应; 功能性抗交感; 运动能力

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.07.012

Metoprolol combined with moderate-intensity aerobic exercise improves skeletal muscle functional sympatholysis and the exercise capacity of mildly hypertensive menCui Cai¹, Wu Cuiping², Wang Chenyu³¹Henan Technical College of Construction, Zhengzhou 450064, China; ²Zhengzhou University Hospital, Zhengzhou 450007, China; ³Zhengzhou University of Aeronautics, Zhengzhou 450015, China

Corresponding author: Wang Chenyu, Email: wchenyu@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of metoprolol and metoprolol combined with moderate intensity aerobic exercise on the sympathetic vasoconstriction response of skeletal muscle, functional sympatholysis and the exercise capacity of hypertensive men. **Methods** Thirty men with mild (stage 1) essential hypertension were divided into a drug group and an observation group. The drug group received only metoprolol while the observation group took metoprolol and performed aerobic exercise (intensity 50–70% of VO_{2max} , 30–45 min/time, 3–5 times/week) for 12 weeks. Before and after the experiment, the subjects' maximum oxygen uptake (VO_{2max}), peak power (PP) as well as a rating of perceived exertion (RPE) curve during exercise were determined using the graded exercise test. Forearm vascular conductance (FVC) induced by the cold pressor test was measured using Doppler ultrasound at rest and during a handgrip exercise. Sympathetic vasoconstriction response was manifested by the rate of change in the conductance (%FVC) before and after the cold pressor test. Functional sympatholysis (the ability of muscle contractions to inhibit sympathetic vasoconstrictor response) was quantified using the difference in the %FVC values (Δ %FVC) between the handgrip exercise and at rest. **Results** After the treatment, %FVC during the handgrip exercise was lower than at rest in the observation group. Δ %FVC had increased significantly, as had VO_{2max} and PP. The RPE curve during a graded exercise test shifted to the right in the observation group, but there was no significant change in the other observations. In the drug group, PP had decreased significantly and the RPE curve had shifted to the left.

Conclusion Metoprolol can better improve functional sympatholysis and enhance exercise capacity when it is combined with moderate intensity aerobic exercise. That will alleviate any exercise intolerance in men with mild hypertension caused by taking metoprolol alone.

【Key words】 Hypertension; Metoprolol; Aerobic exercise; Sympathetic vasoconstriction response; Functional sympatholysis; Exercise capacity

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.07.012

交感神经系统对于调节机体外周阻力、维持血压稳定具有重要作用。机体运动时交感神经活性增强,内脏器官以及非工作肌(未参与收缩的骨骼肌)血管收缩,而工作肌(参与收缩的骨骼肌)血管收缩被交感神经激活的反应减弱(甚至发生舒张反应)。学者们将肌肉收缩抑制交感缩血管反应的生理现象称为功能性抗交感^[1]。

交感缩血管反应与功能性抗交感反应同时发生能促使心输出量向工作肌重新分布,保证工作肌充足血流灌注,进而维持运动能力^[1]。然而有研究发现,高血压患者肌肉收缩时其交感缩血管反应异常增强,功能性抗交感反应减弱,造成运动时骨骼肌血流量以及氧供应减少、组织缺氧,最终导致患者运动耐力下降并影响生活质量^[2]。抗高血压治疗包括药物干预和非药物干预两大类; β -受体阻滞剂是大多数高血压指南推荐的一线降压药物,其中美托洛尔属于高选择性 β_1 -受体阻滞剂,适用于不同严重程度高血压患者。但美托洛尔能减慢心率并降低心肌收缩力,因此容易造成运动耐力下降(即运动不耐受)^[3]。运动疗法(以有氧运动为主)作为高血压患者主要非药物治疗手段,具有经济、便捷、副作用小等优点。相关研究发现,规律的有氧运动能显著降低高血压患者安静时以及运动中血压水平^[4]。Mortensen 等^[5]报道,高血压患者经 8 周有氧运动后其骨骼肌功能性抗交感作用增强;而 Price 等^[6]则证实,单独服用美托洛尔对功能性抗交感并无影响作用。由此推测有氧运动可能对高血压患者服用美托洛尔诱发的不良反应具有缓解作用。基于此,本研究主要探讨单独服用美托洛尔以及美托洛尔联合有氧运动对男性轻度原发性高血压患者骨骼肌交感缩血管反应、功能性抗交感及运动能力的影响,为临床制订高血压综合治疗策略提供参考依据。

对象与方法

一、研究对象与分组

选择经郑州市某社区医院确诊的 30 例男性轻度(1 级)原发性高血压患者,即静息坐位状态下非同日 3 次测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)/舒张压(diastolic blood pressure, DBP)均为 140~159/90~99 mmHg^[7],排除继发性高血压、甲亢、贫血等影

响心率疾病患者,排除不宜使用美托洛尔的患者(如有房颤、急性心梗、心动过缓、房室传导阻滞、哮喘等)。所有研究对象在入选前均未接受任何治疗,无靶器官损害以及其他急慢性疾病;入选对象均对本研究目的、意义、流程以及可能存在的不良反应知情同意,并签署相关文件;同时本研究也经郑州大学医院伦理学委员会审核批准(批准文号:ZDLL2017-015)。采用随机数字表法将上述患者分为药物组及观察组,每组 15 例。

二、药物治疗及运动训练

药物组患者给予 12 周琥珀酸美托洛尔缓释片(商品名:倍他乐克,阿斯利康制药有限公司生产,规格:47.5 mg/片)口服,初始剂量为 23.75 mg,1 次/天,上午 7~9 点服药,若血压未达目标值(SBP/DBP <140/90 mmHg)则药物剂量增至每日 47.5 mg,记录患者服药情况。

观察组患者在药物组干预基础上辅以 12 周有氧运动,运动方式选择健身跑,运动时间段为每天 16:00~18:00,运动负荷逐渐增加,前 4 周运动强度控制在 50%~55%最大摄氧量(maximal oxygen consumption, VO_{2max})水平,每次训练 30 min,每周训练 3 次;后 8 周运动强度控制在 65%~70% VO_{2max} 水平,每次训练 45 min,每周训练 5 次。运动训练时患者均佩戴遥测心率表(Polar S810,芬兰)以保证运动强度处于靶心率范围内。运动时注意事项包括:在正式运动前、后分别进行 10~15 min 准备活动和整理运动,运动过程中嘱患者不要过度或突然用力、保持自然呼吸、不屏息憋气、不做过度弯腰动作等。于运动前、后监测患者血压并记录运动执行情况以及不良症状表现。

三、血液动力学测定

于入选时、治疗 12 周后(清晨 7:00~10:00)参照 Horiuchi 等^[8]报道的方法进行血液动力学测定。先利用电子握力计(WCS-100,中国)测试患者非优势侧手最大握力,具体测试方法如下:患者双手下垂置于体侧,掌心向内,测试臂稍向外展(但不超过 30°),要求患者以最大力量抓握测试仪持续 3 s,测试过程中手臂不能摆动,反复测试 3 次,每次间歇 5 min,取均值。休息 10 min 后患者取仰卧位,采用心电监护仪(PM-8000,中国)监测心率(heart rate,

HR) 及血压, 血压监测指标包括 SBP、DBP 及平均动脉压(mean arterial pressure, MAP), 利用多普勒超声仪(飞利浦 iE33 xMATRIX, 荷兰)测定非优势侧前臂血流量(forearm blood flow, FBF), 计算前臂血管电导(forearm vascular conductance, FVC) = $\text{FBF}/\text{MAP} \times 100$ 。待获取患者血液动力学参数后分别进行以下实验: ①安静休息 6 min, 在休息 2~4 min 期间进行冷加压实验(cold pressor test, CPT), 即患者将双脚浸入 3 ℃ 冰水混合液中, 水面到达踝关节位置^[8]; ②非优势侧手以 30% 最大握力进行 6 min 握力运动, 用节拍器控制运动节奏(20 次/分钟); ③在握力实验开始 2~4 min 期间进行 CPT; 获取上述各实验进行 2~4 min 时患者血液动力学参数(包括 HR、MAP、FBF 及 FVC 等)。交感缩血管反应采用 CPT 诱导的 FVC 变化率(%FVC)表示, 即安静时交感缩血管参数($\% \text{FVC}_{\text{安静}}$) = $(\text{FVC}_{\text{安静+CPT}} - \text{FVC}_{\text{安静}}) \div \text{FVC}_{\text{安静}} \times 100\%$, 握力运动时交感缩血管参数($\% \text{FVC}_{\text{握力}}$) = $(\text{FVC}_{\text{握力+CPT}} - \text{FVC}_{\text{握力}}) \div \text{FVC}_{\text{握力}} \times 100\%$; 功能性抗交感(即肌肉收缩抑制交感缩血管反应的能力)参数用握力运动时与安静时 %FVC 的差值($\Delta \% \text{FVC}$)表示, 即 $\Delta \% \text{FVC} = \% \text{FVC}_{\text{握力}} - \% \text{FVC}_{\text{安静}}$ 。

四、运动能力测定

参照文献[9]报道的内容, 于入选时、治疗 12 周血液动力学测定后次日(7:00~10:00)采用自行车测功仪(Monark 839E, 瑞士)进行递增负荷运动试验以测试患者运动能力; 随后休息 10 min 并检测患者安静坐位时 HR 及血压, 然后进行 10~15 min 放松活动(包括慢跑及肢体拉伸)以及 2 min 适应性蹬车训练(0 W)。递增负荷运动试验起始负荷设定为 60 W, 每 2 min 递增 30 W, 车轮保持 60 r/min 转速; 利用运动心肺测试系统(Cortex II, 德国)测定患者摄氧量(oxygen consumption, VO_2)、 CO_2 呼出量(carbon dioxide output, VCO_2)等气体代谢参数。在运动试验过程中, 当每级负荷结束时采用 Borg 主观感觉疲劳程度评定表(ratings of perceived exertion, RPE)(共有 6~20 级, 等级越高表示受试者感觉越费力)^[10]记录患者每级负荷主观疲劳感觉, 描绘 RPE 曲线以分析受试者对运动应激的耐受程度(抗疲劳能力)。如出现下列任一情况则终止运动试验: ①HR 达到或超过年龄预计最大心率水平($220 - \text{年龄}$); ②呼吸商(VCO_2/VO_2)超过 1.15; ③心电图缺血型 ST 段压低 $\geq 0.2 \text{ mV}$ 或较安静时进一步下降 $\geq 0.1 \text{ mV}$; ④因胸闷、心悸、气短或其他原因主动要求停止运动试验, 此时 VO_2 值即为患者 $\text{VO}_{2\text{max}}$, 运动负荷即为峰值功率(peak power, PP)。整个运动能力测试过程患者均佩戴心电监护设备(PM-8000, 中国)并在心内科医生

监督下进行。

五、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析, 计量资料经正态性检验符合正态分布, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内治疗前、后比较以及握力运动时 %FVC 与安静时比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、2 组患者基线特征变量比较

实验过程中药物组有 1 例患者未完成全部测试, 最终样本量为 14 例; 其用药剂量为 $(43.5 \pm 5.5) \text{ mg/d}$ 。观察组有 1 例患者因个人原因未完成运动计划, 最终样本量为 14 例; 其用药剂量为 $(39.2 \pm 4.3) \text{ mg/d}$, 与药物组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者在有氧训练过程中均耐受性良好, 除 5 例发生轻度延迟性肌肉酸痛(手指触压时有酸痛和僵硬感觉^[11])外再无其他运动相关不良症状。入选时 2 组患者年龄、身高、体重及体重指数(body mass index, BMI)详见表 1, 表中数据经统计学比较, 发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 入选时 2 组患者基线特征变量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	身高(m)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)
药物组	14	45.4 $\pm$ 3.0	1.74 $\pm$ 0.04	78.3 $\pm$ 10.4	25.9 $\pm$ 3.3
观察组	14	43.8 $\pm$ 4.6	1.76 $\pm$ 0.04	83.0 $\pm$ 9.7	26.9 $\pm$ 3.5

二、治疗前、后 2 组患者安静时血液动力学变化分析

入选时 2 组患者各项血液动力学参数(包括 HR、SBP、DBP、MAP、FBF 及 FVC)组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后与入选时比较, 发现 2 组患者 SBP、DBP、MAP 均明显下降($P < 0.05$), 观察组 FBF 及 FVC 均明显升高($P < 0.05$); 进一步组间比较发现, 治疗后观察组 SBP 及 MAP 均显著低于药物组水平, FBF 及 FVC 均显著高于药物组水平, 组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 具体数据见表 2。

三、治疗前、后 2 组患者交感缩血管反应(%FVC)变化分析

治疗前观察组、药物组握力运动时 %FVC[分别是 $(-26.1 \pm 6.4)\%$ 、 $(-21.0 \pm 8.2)\%$]均较安静时 %FVC[分别是 $(-29.4 \pm 5.8)\%$ 、 $(-25.2 \pm 6.9)\%$]无明显差异($P > 0.05$)。治疗后观察组握力运动时 %FVC[$(-15.4 \pm 5.9)\%$]较安静时 %FVC[$(-31.8 \pm 7.2)\%$]明显下降($P < 0.05$), 药物组握力运动时 %FVC[$(-22.2 \pm 8.6)\%$]与安静时 %FVC[$(-28.3 \pm 9.0)\%$]无明显差异

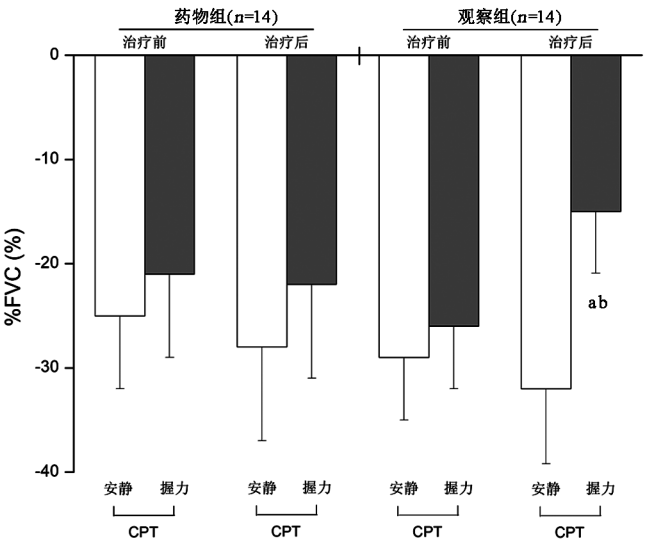
表 2 治疗前、后 2 组患者安静时血液动力学变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HR (b/min)		SBP (mmHg)		DBP (mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	14	78±6	69±5 ^a	142±5	123±10 ^a	91±5	82±5 ^a
观察组	14	75±9	65±6 ^a	144±4	114±8 ^{ab}	88±6	79±6 ^a

组别	例数	MAP (mmHg)		FBF (ml/min)		FVC (ml/min/100 mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	14	108±3	96±5 ^a	104±11	100±8	97±12	104±10
观察组	14	107±4	91±4 ^{ab}	108±13	120±10 ^{ab}	101±13	133±13 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与药物组相同时间点比较,^b $P<0.05$

($P>0.05$)。治疗后 2 组患者安静时%FVC 均较治疗前安静时%FVC 无明显变化($P>0.05$);另外观察组患者握力运动时%FVC 较治疗前明显下降($P>0.05$),而药物组握力运动时%FVC 较治疗前无明显变化($P>0.05$),具体情况详见图 1。



注:与组内安静时比较,^a $P<0.05$;与组内治疗前比较,^b $P<$

0.05

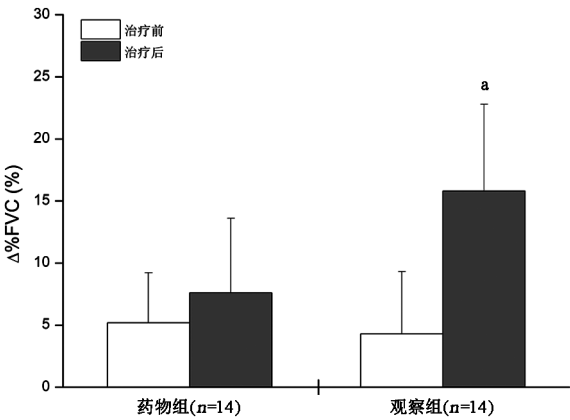
图 1 治疗前、后 2 组患者交感缩血管反应(%FVC)比较

四、治疗前、后 2 组患者功能性抗交感($\Delta\%$ FVC)变化分析

治疗前药物组、观察组功能性抗交感参数($\Delta\%$ FVC)分别为(5.2 ± 3.8)%和(4.3 ± 4.6)%,组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后发现观察组 $\Delta\%$ FVC [(15.8 ± 7.1)%]较治疗前明显升高($P<0.05$),而药物组治疗后 $\Delta\%$ FVC [(7.6 ± 5.5)%]较治疗前无明显变化($P>0.05$),具体情况详见图 2。

五、治疗前、后 2 组患者运动能力变化分析

治疗前 2 组患者 VO_{2max} 和 PP 组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后发现观察组 VO_{2max} 和 PP 均显著升高($P<0.05$),RPE 曲线右移;而药物组治疗后 PP 明显下降($P<0.05$),RPE 曲线左移。具体情况见表 3、图 3。



注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$

图 2 治疗前、后 2 组患者功能性抗交感($\Delta\%$ FVC)变化分析

表 3 治疗前、后 2 组患者 VO_{2max} 及 PP 变化分析

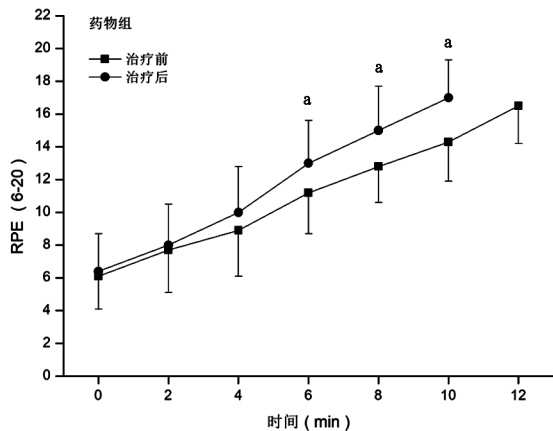
组别	例数	VO_{2max} (ml/kg/min)		PP (W)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
药物组	14	41.0±3.2	38.8±4.1	187.6±24.6	172.6±22.0 ^a
观察组	14	39.0±3.5	43.9±4.1 ^a	191.3±28.9	212.7±22.7 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$

讨 论

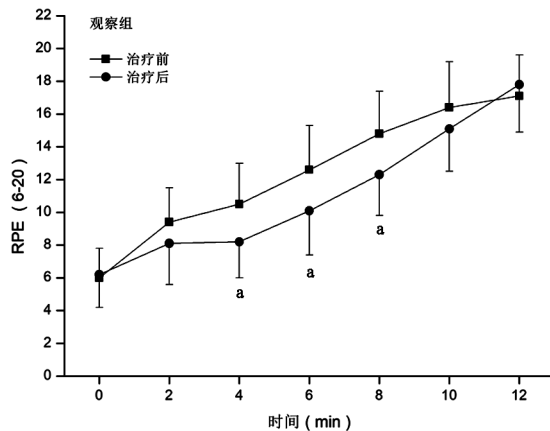
本研究结果显示,治疗前 2 组患者握力运动时%FVC 与安静时%FVC 无显著差异,提示高血压患者骨骼肌收缩抑制交感缩血管反应的能力减弱,即功能性抗交感受损;而功能性抗交感异常能导致运动时血压反应性增高,增加发生心血管不良事件的风险^[2]。本研究药物组患者治疗后安静时血压下降,但握力运动时%FVC 与安静时并无显著差异,提示单独服用美托洛尔对机体功能性抗交感并无明显影响,与 Price 等^[6]研究结果基本一致,同时也说明单纯降压并不能改善高血压患者功能性抗交感。

Mortensen 等^[5]研究发现,1 级高血压患者停药 2 周后进行 8 周有氧运动,在伸膝运动时由动脉灌注酪胺诱导的股动脉电导降低,证实规律有氧运动可改善功能性抗交感。本研究观察组患者治疗后在安静状态时血压明显降低(其 SBP 及 MAP 均低于药物组),握力运动时%FVC 较安静时下降, $\Delta\%$ FVC 则显著升高,



注:与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$

图3 递增负荷运动试验中2组患者RPE变化分析



提示美托洛尔联合有氧运动不仅能显著降低血压水平,同时还能增强高血压患者骨骼肌收缩抑制交感缩血管反应的能力,弥补单纯药物治疗不足;而功能性抗交感恢复有助于改善运动中异常的血压反应并降低心血管不良事件发生率^[2]。

关于运动与功能性抗交感的关系目前尚未明确。Mizuno 等^[12]通过动物实验发现,自发性高血压大鼠经12周自主跑轮运动(有氧运动)后其功能性抗交感明显改善,但仍有部分研究得到阴性结果。Wimer 等^[13]证实,6周握力训练对高血压患者上肢功能性抗交感并无显著影响;Mortensen 等^[14]发现受试者经5周单腿伸膝训练后,其运动肢功能性抗交感与对侧非运动肢并无显著差异。上述研究结果存在差异可能与实验对象、运动时间、运动方式、交感激活方法以及测试部位等诸多因素有关。例如,Mizuno 等^[12]研究证实,运动改善骨骼肌功能性抗交感的效应与运动强度具有正相关性;本研究运动方案持续时间较长(12周),运动强度渐进式增加(50%~70% VO_{2max}),因此能对交感神经支配的血管调控产生显著影响。

有氧运动改善功能性抗交感的机制尚不清楚。相关动物实验及临床研究均发现,一氧化氮(nitric oxide, NO)是介导功能性抗交感的关键因素^[1],而血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)诱导的氧化应激灭活NO是高血压大鼠/患者功能性抗交感受损的重要机制^[2, 15]。既往有多项研究均证实,有氧运动能下调Ang Ⅱ表达^[16]、提高抗氧化能力^[17]、上调一氧化氮合酶表达并增加NO含量^[18]。因此,推测有氧运动可能是通过抑制肾素-血管紧张素系统对高血压患者产生降压和改善功能性抗交感的双重效应。

高血压患者运动时肌肉血流灌注减少,运动能力下降并影响其生活质量^[2]。本研究发现,治疗后药物组患者在递增负荷运动试验中PP下降、RPE曲线左

移,说明单独服用美托洛尔可进一步降低高血压患者运动耐力并增加亚极量运动时的疲劳感受,可能与该药抑制心肌 β_1 -受体介导的正性变时、变力和变传导作用导致运动时心输出量下降有关^[19],与美托洛尔常见的副作用(如疲劳、运动不耐受)相吻合。李寿霖等^[20]发现,服用2周选择性 β_1 -受体阻滞剂未降低高血压患者运动耐力,可能与服药时间较短以及未限制服用药物种类(包括酒石酸美托洛尔片、琥珀酸美托洛尔缓释片、富马酸比索洛尔片等)有关。本研究观察组患者治疗后 VO_{2max} 和PP升高、RPE曲线右移,提示服用美托洛尔同时进行有氧运动能提高患者抗疲劳能力,降低进行亚极量运动时的生理反应,进而减轻药物副作用,推测可能与功能性抗交感改善、运动时骨骼肌血流灌注增加有关。一项大样本调查研究证实,运动能力与心血管死亡率具有高度相关性,是高血压患者预后的强预测因子。结合本研究结果推测,运动能力增强可降低患者死亡率并改善其生活质量^[21]。此外本研究观察组患者美托洛尔每日剂量低于药物组,说明规律有氧运动能减少药物用量,从而进一步降低药物不良反应及改善生活质量,形成良性循环。

综上所述,单纯服用美托洛尔能减弱高血压患者运动能力,对患者骨骼肌交感缩血管反应以及功能性抗交感无明显影响;在服用美托洛尔同时辅以有氧运动能改善患者功能性抗交感并提高运动能力,减轻服用美托洛尔造成的运动不耐受,并且该运动康复处方安全、有效,患者依从性较好,可作为高血压患者药物治疗的有益补充。

参 考 文 献

- [1] Segal SS. Enhanced functional sympatholysis through endothelial signalling in healthy young men and women [J]. J Physiol, 2016, 594 (24): 7149-7150. DOI: 10.1113/JP273454.
- [2] Vongpatanasin W, Wang Z, Arbique D, et al. Functional sympatholysis

- is impaired in hypertensive humans [J]. *J Physiol*, 2011, 589 (5) : 1209-1220. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.203026.
- [3] 牛小伟, 许涵, 贺生亮, 等. 卡维地洛与美托洛尔比较治疗原发性高血压效果的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13 (8) : 963-970. DOI: 10.7507/1672-2531.20130168.
- [4] He LI, Wei WR, Can Z. Effects of 12-week brisk walking training on exercise blood pressure in elderly patients with essential hypertension: a pilot study [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40 (7) : 673-679. DOI: 10.1080/10641963.2018.1425416.
- [5] Mortensen SP, Nyberg M, Gliemann L, et al. Exercise training modulates functional sympatholysis and α -adrenergic vasoconstrictor responsiveness in hypertensive and normotensive individuals [J]. *J Physiol*, 2014, 592 (14) : 3063-3073. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.273722.
- [6] Price A, Raheja P, Wang Z, et al. Differential effects of nebivolol versus metoprolol on functional sympatholysis in hypertensive humans [J]. *Hypertension*, 2013, 61 (6) : 1263-1269. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01302.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟 (中国) 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版) [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24 (1) : 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [8] Horiuchi M, Endo J, Thijsen DH. Impact of ischemic preconditioning on functional sympatholysis during handgrip exercise in humans [J]. *Physiol Rep*, 2015, 3 (2) : 1-9. DOI: 10.14814/phy2.12304.
- [9] 许绍哲, 朱荣. 短期高强度间歇训练对中老年男性原发性高血压患者安静时和握力运动中交感缩血管反应的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2018, 37 (6) : 468-478. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2018.06.002.
- [10] Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, et al. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2013, 113 (1) : 147-155. DOI: 10.1007/s00421-00012-2421-x.
- [11] Hotfiel T, Freiwald J, Hoppe MW, et al. Advances in delayed-onset muscle soreness (DOMS) : Part I: pathogenesis and diagnostics [J]. *Sportverletz Sportschaden*, 2018, 32 (4) : 243-250. DOI: 10.1055/a-0753-1884.
- [12] Mizuno M, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, et al. Exercise training improves functional sympatholysis in spontaneously hypertensive rats through a nitric oxide-dependent mechanism [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307 (2) : H242-251. DOI: 10.1152/ajpheart.00103.2014.
- [13] Wimer GS, Baldi JC. Limb-specific training affects exercise hyperemia but not sympathetic vasoconstriction [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112 (11) : 3819-3828. DOI: 10.1007/s00421-00012-2359-z.
- [14] Mortensen SP, Mørkeberg J, Thaning P, et al. Two weeks of muscle immobilization impairs functional sympatholysis but increases exercise hyperemia and the vasodilatory responsiveness to infused ATP [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302 (10) : H2074-2082. DOI: 10.1152/ajpheart.01204.2011.
- [15] Zhao W, Swanson SA, Ye J, et al. Reactive oxygen species impair sympathetic vasoregulation in skeletal muscle in angiotensin II-dependent hypertension [J]. *Hypertension*, 2006, 48 (4) : 637-643. DOI: 10.1161/01.HYP.0000240347.51386.ea.
- [16] Silva SD, Jara ZP, Peres R, et al. Temporal changes in cardiac oxidative stress, inflammation and remodeling induced by exercise in hypertension: Role for local angiotensin II reduction [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (12) : e0189535. DOI: 10.1371/journal.pone.0189535.
- [17] Lee S, Hashimoto J, Suzuki T, et al. The effects of exercise load during development on oxidative stress levels and antioxidant potential in adulthood [J]. *Free Radic Res*, 2017, 51 (2) : 179-186. DOI: 10.1080/10715762.2017.1291939.
- [18] Medeiros-Lima DJ, Mendes-Ribeiro AC, Brunini TM, et al. Erythrocyte nitric oxide availability and oxidative stress following exercise [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 65 (3) : 219-228. DOI: 10.3233/CH-16162.
- [19] Saggi DK, Narain VS, Dwivedi SK, et al. Effect of ivabradine on heart rate and duration of exercise in patients with mild-to-moderate mitral stenosis: a randomized comparison with metoprolol [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 65 (6) : 552-554. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000222.
- [20] 李寿霖, 张焱, 刘杰, 等. 选择性 β_1 受体阻滞剂对高血压患者运动耐力的影响 [J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23 (4) : 446-448. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.04.018.
- [21] Faselis C, Doumas M, Panagiotakos D, et al. Body mass index, exercise capacity, and mortality risk in male veterans with hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25 (4) : 444-450. DOI: 10.1038/ajh.2011.242.

(修回日期: 2019-04-20)

(本文编辑: 易 浩)