

基于运动的心脏康复治疗冠心病的病理生理学研究进展

牛田瑶¹ 储祥玲¹ 龚倩²

¹安徽医科大学,合肥 230000; ²安徽医科大学第一附属医院心脏大血管外科,合肥 230022

通信作者:龚倩,Email:54xiaoqian@sina.com

【摘要】 基于运动的心脏康复是治疗冠心病的有效方法之一。运动训练可以通过多种途径改善冠心病患者的疾病状况和预后。本文从心脏血管方面小结了运动康复治疗相关机制的研究进展,以期冠心病患者的心脏康复治疗提供客观的病理生理学依据。

【关键词】 冠心病; 心脏康复; 运动训练; 病理生理

基金项目:安徽医科大学校级课题(2022xkj151);安徽医科大学第一附属医院院内项目(BSKY2019014)

Funding:Anhui Medical University(2022xkj151);The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University(BSKY2019014)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.10.018

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称“冠心病”,是指冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变,引起血管管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。近年来,中国冠心病患者的死亡率处于上升趋势,而部分欧洲国家冠心病患者的死亡率下降了30%左右^[1-4]。有研究报道,形成这一差异的原因可能是心脏康复在中国的普及性和依从性不理想,而基于运动的心脏康复可显著降低冠心病患者的心血管死亡率和住院率^[5]。一项关于全球疾病负担的研究显示,心脏康复医疗单位的地理分布与缺血性心脏病的发病率呈负相关^[6]。中国目前仅24%的医院开展了心脏康复项目^[7]。由此可见,开展推动我国心脏康复发展的相关工作迫在眉睫。

心脏康复包含7个部分:医学评估、社会心理评估、运动训练、心血管风险因素的管理、患者教育、行为评估、干预结果的评估^[8]。其中运动训练是心脏康复的核心内容,运动训练包括有氧运动、抗阻训练、柔韧性和平衡训练等。心脏康复有其适应证、禁忌证,并非简单的运动锻炼,因此心脏康复必须在专业康复医护团队的指导与监督下科学规范地进行^[9]。

美国心脏协会/美国心脏病学院和欧洲心脏病学会指南均将心脏康复列为IA类建议,其已成为除药物治疗和血运重建外又一项重要的冠心病治疗方法。为了促进心脏康复的临床应用,本文就基于运动的心脏康复治疗冠心病的病理生理学机制做一综述。

运动训练与血管内皮功能

血管内皮是大分子物质从血管管腔扩散到间质的选择性屏障,其可以调节迷走神经张力,调控炎症发展和血小板聚集,促进或抑制新生血管生长;血管内皮通过影响一氧化氮的释放,调节血管平滑肌的松弛与扩张状态,内皮功能障碍被认为由一氧化氮供应不足导致,此种状态下内皮易受氧化应激、炎症侵蚀和血管收缩的影响^[10]。在冠心病患者中,一氧化氮产生与失活之间的平衡遭到破坏,进而引起内皮功能障碍^[11]。有研究报道,运动训练可以促进一氧化氮的产生,提高生物利用度,从而使血管内皮功能部分恢复。目前有部分干预措施被证实

可以减轻内皮功能障碍,如他汀类药物和抗高血压类药物^[12]、有氧运动^[13]、抗阻运动^[14]等。研究表明,运动训练改善内皮功能障碍的机制是通过维持一氧化氮的可用性,预防氧化应激和炎症等病理生理过程,从而起到防治作用^[10]。基于运动的心脏康复有利于改善内皮功能,继而改善冠心病患者的运动能力和生活质量^[15]。

一、一氧化氮的血管扩张与保护特性

一氧化氮是重要的内皮源性舒张因子,具有血管扩张作用,通过抑制血小板的聚集、黏附分子的表达、动脉内膜和中层白细胞的渗透、脂质的氧化来保护血管壁,所以一氧化氮对于维持血管内皮功能具有重要作用^[16]。在健康个体中,乙酰胆碱通过刺激内皮细胞产生血管舒张物质,从而引起冠状动脉血管适度的扩张;在冠心病患者中,乙酰胆碱由于内皮功能障碍引发冠状动脉血管收缩,而运动训练可以通过介导乙酰胆碱诱导的血管扩张改善冠状动脉血流^[16]。Hambrecht等^[17]的研究表明,在有内皮功能障碍的冠心病患者中,短期的运动训练可以迅速逆转内皮功能障碍,长期的运动训练可以近乎完全恢复内皮功能;抑制一氧化氮合酶后冠状动脉舒张被逆转,很大程度上表明了内皮功能的恢复是由一氧化氮介导完成的。

二、内皮型一氧化氮合酶的血管内皮保护功能

动物研究表明,在冠心病的早期阶段,由于一氧化氮合酶蛋白水平降低,冠状动脉内皮依赖性血管舒张作用部分减弱,但运动训练可使一氧化氮合酶蛋白水平及内皮功能恢复^[18]。剪切应力是一氧化氮合酶在信使RNA和蛋白水平的主要生理激活因子之一,在一氧化氮产生和内皮素之间提供了一个关键环节,包括反复增加的剪切应力^[19]。在冠状动脉搭桥手术患者中,内皮素导致一氧化氮合酶表达升高2倍,一氧化氮合酶磷酸化升高4倍,提示一氧化氮合酶的蛋白含量和活性均增高^[20]。在冠心病患者中,12周的运动训练可以降低一氧化氮合酶底物拮抗剂非对称二甲基精氨酸的水平^[21]。Hambrecht^[20]等的研究提供了一些细节,该研究选取了接受选择性冠状动脉搭桥术的严重冠心病患者,评估了其在运动训练时左乳内动脉的分子适应性,结果表明训练组患者左乳内动脉中丝

氨酸第 1177 位残基的一氧化氮合酶的磷酸化水平提高了 2 倍, 一氧化氮合酶的表达水平提高了 4 倍, 提示一氧化氮合酶的蛋白含量和活性均增高。此外, 一氧化氮合酶的活性依赖于辅助因子 BH4 和活性氧, 当 BH4 水平降低或存在高水平的活性氧时, 一氧化氮合酶二聚体解耦并产生超氧化物^[16]。动物实验研究发现, 经过运动训练的大鼠脉管系统中, 通过激活烟酰胺-腺嘌呤二核苷酸, 血管紧张素 II 1 型受体的表达会减少, 后者会驱动活性氧的产生, 进而导致一氧化氮的降解^[22]。

三、自由基失活导致血管内皮损伤

在引起血管内皮损伤的因素中, 活性氧, 具体来说是由自由基被认为是损害内皮功能和引发动脉粥样硬化的主要因素之一。氧化应激改变内皮功能的主要机制是超氧阴离子和氧化低密度脂蛋白等自由基使一氧化氮失活。这些自由基使内皮细胞对乙酰胆碱、血清素、凝血酶、缓激肽和其它介质的受体失活, 减弱内皮细胞对一氧化氮合酶的刺激, 从而减少一氧化氮的产生, 损害平滑肌细胞, 导致动脉粥样硬化斑块形成^[23-25]。此外, 自由基的产生可与一氧化氮分子发生反应, 产生过氧亚硝酸盐阴离子和二氧化氮, 增加血管细胞的炎症损伤, 降低细胞对一氧化氮的可利用性, 导致血栓形成^[26]。而高水平的运动训练能刺激内皮细胞内一氧化氮的分泌, 从而抑制炎症因子的表达^[27]。

四、高密度脂蛋白维持内皮功能稳态

高密度脂蛋白在内皮功能的稳态中扮演着重要角色, 如参与胆固醇的逆向运输, 抗炎、抗氧化作用, 包括内皮型一氧化氮合酶的激活和一氧化氮的产生^[11, 28]。因此, 冠心病患者的高密度脂蛋白功能障碍, 在一定程度上与一氧化氮生成障碍及内皮功能障碍有关。两项针对肥胖青少年和心力衰竭患者的研究表明, 规律的体育锻炼可以恢复内皮细胞中的反向胆固醇运输、高密度脂蛋白介导的内皮型一氧化氮合酶磷酸化及一氧化氮的生成, 从而改善内皮功能^[29-30]。

运动训练与侧支循环

侧支是动脉间的连接, 可以在原有供血血管阻塞的情况下向心肌区域提供血液。侧支由原本存在的小动脉相互连接形成, 可邻接到与功能相关的传导血管, 提供旁路和替代血液供应^[31]。发达的侧支循环对改善心肌灌注和心脏收缩功能、减少心肌梗死面积、保护缺血心肌具有重要作用。

一、先天存在的侧支循环

血管生成这一过程涉及毛细血管的萌发, 而这些新形成的毛细血管缺乏血管平滑肌细胞, 没有壁细胞包围, 容易破裂^[32-33]。由于动脉粥样硬化的作用, 受损血管的毛细血管不能为受损组织提供充足的血液供应^[33]。而人类身体拥有先天存在的侧支动脉系统, 使受阻血流可以绕过动脉闭塞部位, 这些血管可以通过生长显著增加其管腔, 从而向受损的缺血区域提供有效的血流灌注, 这一过程被称为动脉发生, 其最终会产生结构正常、功能完全的动脉, 可以改善血管阻塞所带来的不利影响^[33-34]。

二、运动促进侧支循环发育

运动和缺血是促进侧支循环发育的两个主要机制, 冠心病患者的运动会诱发侧支循环形成, 进而发挥重要作用^[35]。有研究者在一项小型非随机试验中发现, 冠心病患者在经过 3 个月

的运动训练后, 侧支循环血流增加^[36]。对存在冠状动脉疾病的个体开展运动训练, 既能诱导动脉生成(先天存在的侧支小动脉的扩大和重塑), 又能促进缺血诱导的血管生成(毛细血管的生长和增殖)^[14, 37]。上述研究提示, 制订合理的运动康复方案对冠状动脉疾病患者的侧支循环发育是有益的。

三、缺氧促进侧支循环发育

缺氧是促进血管生成的主要刺激因素之一, 与缺氧诱导因子-1 的上调密切相关^[33]。局部氧压的下降, 促使肿瘤细胞、炎症细胞和结缔组织细胞产生血管生成分子, 如缺氧诱导的内皮细胞有丝分裂原、血管通透性因子和血管内皮生长因子^[38]。内皮细胞有丝分裂原对内皮细胞具有高度的特异性, 存在明显的血管生成特性, 通过与内皮受体胎肝激酶相互作用而分泌, 并发挥直接作用, 其表达受缺氧调控^[33]。研究表明, 运动可以激活基质细胞衍生因子-1 及其趋化因子受体轴, 诱导祖细胞募集, 进而促进侧支生长。此外, 有研究通过运动诱导可控性心肌缺血, 通过增加缺血区域血管内皮因子和受体胎肝激酶的局部表达, 促进了冠状动脉侧支的形成^[39]。还有一项研究提示低氧干预能通过 AMPK α 1/SIRT3 信号通路, 调控心肌梗死大鼠心肌组织的能量合成, 改善线粒体结构的完整性^[40]。

运动训练与血小板活化功能

正常血液循环时, 血小板处于静息状态。当血管内皮损伤或在某些病理生理刺激因子作用下, 血小板黏附、变形、聚集和释放等活化反应发生, 活化的血小板释放多种颗粒内容物(细胞因子和趋化因子)和特异的膜蛋白到血浆中, 或在血小板膜表面表达, 介导白细胞向血管内皮募集, 促进斑块的破裂与血栓的形成^[41-42]。

一、血小板促血栓形成

血小板有不同类型的颗粒, 其会迁移至血小板表面, 并在被激活时将其内容物分泌至血浆中^[43], 促进细胞黏附。血小板中存在 3 种主要类型的分泌颗粒: α 颗粒、致密颗粒和溶酶体。 α 颗粒含有参与血栓形成和动脉粥样硬化的物质, 如纤维蛋白原、血管性血友病因子、血管内皮生长因子、血小板源生长因子等。致密颗粒含有二磷酸腺苷、钙离子和血栓烷 A₂, 这些均是有效的血小板激活剂。血小板膜表面主要有 2 种类型的糖蛋白: 第 1 类是血小板颗粒膜糖蛋白(platelet plasma membrane glycoprotein, GP), 主要包括 CD 62 P 和溶酶体膜蛋白, 其中 CD 62 P 也称为颗粒膜蛋白(GMP 140)、P-选择素和血小板活化依赖性颗粒外膜蛋白, 是目前所已知能直观反映血小板活化程度的特异性指标之一, 被认为是活化血小板标志物的金标准; 第 2 类是血小板质膜糖蛋白, 包括 GP I b-IX-V、GP II b-III a、GP I a-II a 等, 其中 GP I b-IX-V 及 GP II b-III a 与相应配体结合是引起血小板黏附聚集及血小板信号途径活化的重要机制^[44-45]。

GP I b-IX-V 复合物作为血小板表面受体, 在动脉血栓形成中起重要作用。GP I b-IX-V 主要通过结合其重要的配体, 即血管性血友病因子, 来促进活化血小板与内皮细胞和受损细胞壁的亚内皮结构的黏附。GP I b-IX-V 的另一种配体是血栓反应蛋白, 在血管性血友病因子缺失的情况下以高剪切速率介导血小板黏附^[46]。GP II b-III a 是血小板膜上含量较为丰富的糖蛋白, 可与纤维蛋白及血管性血友病因子结合, 在血小板聚集和信号传导中起重要作用^[45]。GP II b-III a 受体的表达是血小

板激活与聚集之间的纽带,会导致动脉系统中血栓的形成^[43]。

二、血小板促动脉粥样硬化斑块形成

血小板促进动脉粥样硬化斑块的形成是通过直接受体-配体相互作用或释放趋化因子来招募白细胞^[47]。血小板 GP IIb- α (GP IIb-IX-V 基质的一部分)与白细胞整合素 Mac-1 之间的相互作用是白细胞进入动脉粥样硬化斑块所必需的^[48]。P-选择素是另一种粘附受体,主要在激活的血小板和内皮细胞上表达,参与促进单核细胞和中性粒细胞进入动脉粥样硬化斑块,对动脉粥样硬化斑块的进展起到至关重要的作用^[49-50]。冠心病患者慢性全身性血管系统的炎症,会激活血小板和白细胞,促进单核细胞、白细胞与内皮细胞的黏附,从而导致动脉粥样硬化斑块形成^[51]。

三、长期运动可以降低血小板的反应性

Heber 等^[52]将急性冠状动脉综合征后接受心脏康复的患者,随机分配至中等强度耐力训练组、高强度间歇训练+中等强度耐力训练组,两组均训练 12 周,结果发现两组患者的血小板反应性均降低。急性剧烈的运动可以增加血小板的聚集性和反应性,但长期中等运动可以使血小板的聚集性和反应性下降^[53]。冠心病患者在运动训练后,血小板的反应性得到抑制,后续心血管事件的发生概率降低^[54]。

P-选择素表达是血小板反应性的标志,对血小板的黏附和聚集均有重要作用,且在病理生理学上与炎症和心血管疾病有关^[55]。血小板活化表达 P-选择素,P-选择素介导血小板黏附于内皮细胞,从而激活中性粒细胞,释放出血管活性物质和氧化代谢产物,收缩和阻塞血管,最终导致血栓形成。在冠心病患者中,血浆中 P-选择素的浓度变化,反映了冠状动脉粥样硬化过程中血小板活化和凝血酶激活的严重程度^[42]。低负荷运动训练引起的心肌缺血,可预防剧烈运动后血小板反应性的增加^[56]。所以,与短期剧烈的运动相比,长期进行运动锻炼可以降低冠心病患者的血小板反应性和血小板-白细胞结合物的数量,从而保护血管^[54]。

小结

综上所述,从运动影响心血管系统的病理生理学机制上来看,运动训练在心脏康复中起着重要的作用,可以有效地改善冠心病患者的预后,提高生存质量,降低死亡率。运动康复治疗对于冠心病的影响是多方面的,目前其相关机制的研究不够全面,今后可就基于运动的心脏康复个体化方案进行深入研究^[57]。

参 考 文 献

[1] Prescott E, Mikkelsen N, Holdgaard A, et al. Cardiac rehabilitation in the elderly patient in eight rehabilitation units in Western Europe: baseline data from the EU-CaRE multicentre observational study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2019, 26(10): 1052-1063. DOI: 10.1177/2047487319839819.

[2] Levi F, Chatenoud L, Bertuccio P, et al. Mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world: an update [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009, 16(3): 333-350. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328325d67d.

[3] Gupta R, Mohan I, Narula J. Trends in coronary heart disease epi-

miology in India [J]. Ann Glob Health, 2016, 82(2): 307-315. DOI: 10.1016/j.aogh.2016.04.002.

[4] Zhu KF, Wang YM, Zhu JZ, et al. National prevalence of coronary heart disease and its relationship with human development index: a systematic review [J]. Eur J Prev Cardiol, 2016, 23(5): 530-543. DOI: 10.1177/2047487315587402.

[5] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 16812-16823. DOI: 10.1002/jcp.28350.

[6] Qin Y, Tong X, Fan J, et al. Global burden and trends in incidence, mortality, and disability of stomach cancer from 1990 to 2017 [J]. Clin Transl Gastroenterol, 2021, 12(10): e00406. DOI: 10.14309/ctg.000000000000406.

[7] Zhang Z, Paek Q, Squires RW, et al. Availability and characteristics of cardiac rehabilitation programmes in China [J]. Heart Asia, 2016, 8(2): 9-12. DOI: 10.1136/heartasia-2016-010758.

[8] Taylor RS, Dalal HM, McDonagh ST. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes [J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(3): 180-194. DOI: 10.1038/s41569-021-00611-7.

[9] 袁丽霞, 丁荣晶. 中国心脏康复与二级预防指南解读 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(S1): 86-90. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.

[10] Ghisi GL, Durieux A, Pinho R, et al. Physical exercise and endothelial dysfunction [J]. Arq Bras Cardiol, 2010, 95(5): e130-e137. DOI: 10.1590/s0066-782x2010001500025.

[11] Winzer EB, Woitek F, Linke A. Physical activity in the prevention and treatment of coronary artery disease [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(4): e007725. DOI: 10.1161/JAHA.117.007725.

[12] Silva IV, Figueiredo RC, Rios DR. Effect of different classes of anti-hypertensive drugs on endothelial function and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3458. DOI: 10.3390/ijms20143458.

[13] Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the secondary prevention and rehabilitation section of the European association of preventive cardiology [J]. Eur J Prev Cardiol. 2021, 28(5): 460-495. DOI: 10.1177/2047487320913379.

[14] Liang M, Pan Y, Zhong T, et al. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic syndrome parameters and cardiovascular risk factors: a systematic review and network meta-analysis [J]. Rev Cardiovasc Med, 2021, 22(4): 1523-1533. DOI: 10.31083/j.rcm2204156.

[15] Bjarnason-Wehrens B, Nebel R, Jensen K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: the cardiac rehabilitation outcome study in heart failure (CROS-HF): a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(9): 929-952. DOI: 10.1177/2047487319854140.

[16] Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015, 57(5): 443-453. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.10.006.

[17] Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease [J]. N Engl J Med, 2000, 342(7): 454-460. DOI: 10.1056/NEJM200002173420702.

[18] Henderson KK, Turk JR, Rush JW, et al. Endothelial function in cor-

- onary arterioles from pigs with early-stage coronary disease induced by high-fat, high-cholesterol diet: effect of exercise[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2004, 97(3): 1159-1168. DOI: 10.1152/jappphysiol.00261.2004.
- [19] Wienbergen H, Hambrecht R. Physical exercise and its effects on coronary artery disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(2): 218-225. DOI: 10.1016/j.coph.2012.12.003.
- [20] Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Circulation*, 2003, 107(25): 3152-3158. DOI: 10.1161/01.CIR.0000074229.93804.5C.
- [21] Richter B, Niessner A, Penka M, et al. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(6): 1306-1311. DOI: 10.1160/TH05-03-0158.
- [22] 沈静, 黄文军, 钮黎剑, 等. 运动康复治疗在心血管疾病中的机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(15): 124-127. DOI: 10.7619/jcmp.20211454.
- [23] Antoniadou C, Tousoulis D, Tentolouris C, et al. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice[J]. *Herz*, 2003, 28(7): 628-638. DOI: 10.1007/s00059-003-2417-8.
- [24] Singh U, Jialal I. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Pathophysiology*, 2006, 13(3): 129-142. DOI: 10.1016/j.pathophys.2006.05.002.
- [25] Lanza GA, Golino M, Villano A, et al. Cardiac rehabilitation and endothelial function[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2487. DOI: 10.3390/jcm9082487.
- [26] Yung LM, Leung FP, Yao X, et al. Reactive oxygen species in vascular wall[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2006, 6(1): 1-19. DOI: 10.2174/187152906776092659.
- [27] Kachur S, Lavie CJ, Morera R, et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in cardiovascular disease[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2019, 17(8): 585-596. DOI: 10.1080/14779072.2019.1651198.
- [28] Nichols S, McGregor G, Breckon J, et al. Current insights into exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and chronic heart failure[J]. *Int J Sports Med*, 2021, 42(1): 19-26. DOI: 10.1055/a-1198-5573.
- [29] Wesnigk J, Bruyndonckx L, Hoymans VY, et al. Impact of lifestyle intervention on hdl-induced eNOS activation and cholesterol efflux capacity in obese adolescent[J]. *Cardiol Res Pract*, 2016, 2016: 2820432. DOI: 10.1155/2016/2820432.
- [30] Adams V, Besler C, Fischer T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure promotes restoration of high-density lipoprotein functional properties[J]. *Circ Res*, 2013, 113(12): 1345-1355. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301684.
- [31] Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3134-3146. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv100.
- [32] Carmeliet P, Collen D. Genetic analysis of blood vessel formation role of endothelial versus smooth muscle cells[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 1997, 7(8): 271-281. DOI: 10.1016/S1050-1738(97)00093-5.
- [33] Buschmann I, Schaper W. The pathophysiology of the collateral circulation (arteriogenesis)[J]. *J Pathol*, 2000, 190(3): 338-342. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<338::AID-PATH594>3.0.CO;2-7.
- [34] Faris P, Negri S, Perna A, et al. Therapeutic potential of endothelial colony-forming cells in ischemic disease: strategies to improve their regenerative efficacy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7406. DOI: 10.3390/ijms21197406.
- [35] McKirnan MD, Bloor CM. Clinical significance of coronary vascular adaptations to exercise training[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1994, 26(10): 1262-1268.
- [36] Zbinden R, Zbinden S, Meier P, et al. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(2): 250-257. DOI: 10.1097/HJR.0b013e328056565dee.
- [37] Heaps CL, Parker JL. Effects of exercise training on coronary collateralization and control of collateral resistance[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 111(2): 587-598. DOI: 10.1152/jappphysiol.00338.2011.
- [38] Feng D, Nagy JA, Pyen K, et al. Pathways of macromolecular extravasation across microvascular endothelium in response to VPF/VEGF and other vasoactive mediators[J]. *Microcirculation*, 1999, 6(1): 23-44.
- [39] Ross M, Tormey P, Ingram L, et al. A 10 km time trial running bout acutely increases the number of angiogenic T cells in the peripheral blood compartment of healthy males[J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(10): 1253-1264. DOI: 10.1113/EP085771.
- [40] 党小红, 黄传, 万春晓. 间歇性低氧干预对心肌梗死大鼠 AMPK α 1/SIRT3 通路及心肌能量代谢的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2023, 45(1): 12-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.01.003.
- [41] Silva C. Reduction in platelet activation: a potential mechanistic link between regular exercise and its benefits for coronary artery disease[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116(3): 441-442. DOI: 10.36660/abc.20201198.
- [42] Manresa-Rocamora A, Ribeiro F, Casanova-Lizón A, et al. Cardiac rehabilitation improves endothelial function in coronary artery disease patients[J]. *Int J Sports Med*, 2022, 43(11): 905-920. DOI: 10.1055/a-1717-1798.
- [43] Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiological mechanisms[J]. *Psychosom Med*, 1991, 53(6): 643-668. DOI: 10.1097/00006842-199111000-00006.
- [44] Gremmel T, Frelinger AL, Michelson AD. Platelet Physiology[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2016, 42(3): 191-204. DOI: 10.1055/s-0035-1564835.
- [45] Linden MD. Platelet physiology[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 992: 13-30. DOI: 10.1007/978-1-62703-339-8_2.
- [46] Jurk K, Clemetson KJ, de Groot PG, et al. Thrombospondin-1 mediates platelet adhesion at high shear via glycoprotein Ib (GPIb): an alternative/backup mechanism to von Willebrand factor[J]. *FASEB J*, 2003, 17(11): 1490-1492. DOI: 10.1096/fj.02-0830fje.
- [47] Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2012, 1(1): 60-74. DOI: 10.1177/2048872612441582.

[48] Simon DI, Chen Z, Xu H, et al. Platelet glycoprotein ibalpa is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) [J]. J Exp Med, 2000, 192(2): 193-204. DOI: 10.1084/jem.192.2.193.

[49] Burger PC, Wagner DD. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development[J]. Blood, 2003, 101(7): 2661-2666. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2209.

[50] Ibrahim H, Kleiman NS. Platelet pathophysiology, pharmacology, and function in coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2017, 28(7): 614-623. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000519.

[51] Fernández-Rubio H, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Rodríguez-Sanz D, et al. Exercise training and interventions for coronary artery disease [J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022, 9(5): 131. DOI: 10.3390/jcdd9050131.

[52] Heber S, Fischer B, Sallaberger-Lehner M, et al. Effects of high-intensity interval training on platelet function in cardiac rehabilitation: a randomised controlled trial[J]. Heart, 2020, 106(1): 69-79. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315130.

[53] Andreotti F, Lanza GA, Sciahbasi A, et al. Low-grade exercise enhances platelet aggregability in patients with obstructive coronary disease independently of myocardial ischemia[J]. Am J Cardiol, 2001, 87(1): 16-20. DOI: 10.1016/s0002-9149(00)01265-0.

[54] Keating FK, Schneider DJ, Savage PD, et al. Effect of exercise training and weight loss on platelet reactivity in overweight patients with coronary artery disease[J]. J Cardiopulm Rehabil Prev, 2013, 33(6): 371-377. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000015.

[55] Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2003, 24(24): 2166-2179. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.08.021.

[56] Haynes A, Linden MD, Robey E, et al. Beneficial impacts of regular exercise on platelet function in sedentary older adults: evidence from a randomized 6-mo walking trial[J]. J Appl Physiol (1985), 2018, 125(2): 401-408. DOI: 10.1152/jappphysiol.00079.2018.

[57] Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the cardiac rehabilitation outcome study (CROS-II) [J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(16): 1756-1774. DOI: 10.1177/2047487320905719.

(修回日期:2023-09-02)
(本文编辑:凌 琛)

· 征订启事 ·

欢迎订阅《中华物理医学与康复杂志》

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复学专业的高水平学术期刊之一。本刊全面介绍本学科及相关领域领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验,以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用且与本学科密切相关的基础理论研究,及时反映我国物理医学与康复领域的重大进展。

本刊现设有述评、基础研究、临床研究、研究快报、个案报道、综述、讲座、继续教育、学术争鸣、外刊重要文章摘登、学会信息、康复器械与用品信息等栏目,并将依来稿情况随时作一些调整。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;2023 年每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。

订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部。

电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。

请及时关注本刊微信公众号。

