

# 骨骼肌血管合成蛋白 VEGF 的调控通路研究综述

杨小月, 陈建明, 刘小龙, 张娟, 林家仕

(集美大学体育学院, 福建 厦门 361021)

**摘要:** 目前国内外学者研究运动对线粒体生物合成的通路比较成熟, 然而研究运动对骨骼肌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的具体通路较少。而骨骼肌中的血管因为线粒体生物合成提供氧气和能源物质, 所以两者关系密切。遂针对此现状通过文献查阅法和逻辑分析法, 综述以往国内外相关研究, 拟出主要的四条通过 VEGF 调控骨骼肌血管合成的通路, 为后来研究者提供理论依据和研究思路。

**关键词:** 血管合成; 血管内皮生长因子; 过氧化物酶体增殖物受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$ ; 信号转导通路; 心肺耐力

中图分类号: G804.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7413(2018)04-0062-07

## The Evolution of the Study of Exercise on Vascular Synthetic Protein VEGF Pathway in Skeletal Muscle

YANG Xiao-yue, CHEN Jian-ming, LIU Xiao-long, ZHANG Juan, LIN Jia-shi

(Sports Institute, Jimei University, Xiamen 361021, China)

**Abstract:** Domestic and foreign scholars have relatively mature research on mitochondrial biosynthesis pathway at nowadays. However, there are few studies on the specific pathways of vascular endothelial growth factor (VEGF) in exercise. Since blood vessels in skeletal muscles provide oxygen and energy substances because of mitochondrial biosynthesis, they are closely related to each other. Therefore this status at the moment, We did a systematic review to examine the 4 primary skeletal muscle synthesis pathway by regulation of VEGF. In order to the provide a theoretical basis and research ideas for later researchers.

**Key words:** vascular synthesis; vascular endothelial growth factor; peroxisome Proliferator Receptor  $\gamma$  Coactivator 1 $\alpha$ ; signal transduction pathway; cardiorespiratory fitness

运动作为一种生理刺激, 会导致骨骼肌内部物质发生适应性改变, 如线粒体生物合成和血管增生等。大量的研究表明过氧化物酶体增殖物受体  $\gamma$  共激活因子 1 $\alpha$  (Peroxisome proliferators-activated repty  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 是调控线粒体生物合成的核心因子, 对其上下游调控因子的研究也比较成熟。上游主要调控因子为腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)<sup>[1]</sup>、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK)<sup>[2]</sup>、钙调蛋白激酶 II (CaMKII)<sup>[3]</sup> 等; 下游主要调控因子为核呼吸因子 1 (NRF1)、核呼吸因子 2 (NRF2) 等<sup>[4]</sup>。线粒体生物合成依赖血管为其提供氧气和能源物质, 但是目前对骨骼肌血管合成的研究相对较少, 尤其是与 VEGF 相关的具体通路方面。近年来, 大量流行病学调查和干预性研究表明, 心肺耐力 (cardiorespiratory fitness, CRF) 是预测心血管和代谢性疾病风险 (血压、血脂、血糖、肥胖) 的独立因素, CRF 水平越高越有利于降

低疾病风险<sup>[6]</sup>。由于骨骼肌血管合成对 CRF 的提高具有重要作用, 因此, 研究运动诱导骨骼肌血管合成适应将有可能成为揭示高水平的 CRF 改善代谢性疾病风险因素这一重要理论的关键突破口。大量文献普遍认为 VEGF 是促进骨骼肌血管合成的核心的因子, 但却未见其相关的调控通路研究的文献综述。为此, 本文对四条主要通过 VEGF 调控骨骼肌血管合成的通路的研究成果进行综述, 旨在为后来研究者提供理论依据和研究思路。

## 1 VEGF 与骨骼肌血管合成

参与骨骼肌血管合成因子很多, 如成纤维细胞生长因子 2 (FGF-2), 它是一种强烈的分裂素, 作用于内皮细胞、平滑肌细胞和纤维母细胞, 可以上调 VEGF 和一氧化氮 (NO) 产物<sup>[7,8,9]</sup>。其他参与血管合成的

收稿日期: 2018-06-27

第一作者简介: 杨小月 (1992—), 女, 湖北武汉人, 在读硕士。研究方向: 运动与健康。

陈建明 (1972—), 男, 福建厦门人, 副教授。研究方向: 运动损伤防治与康复。(通讯作者)

细胞因子包括血小板源性生长因子和转化生长因子、基质金属蛋白酶类、血纤维蛋白溶酶原、尿激酶、组织纤溶酶原激活物等。这些因子无故溶解将导致结构完整性消失,微血管功能也将丧失,最终将影响骨骼肌血管合成<sup>[10]</sup>。

血管合成被多条促血管新生因子所调控,同时也被调节毛细血管生成和复原的因子所调控<sup>[11,12]</sup>。在骨骼肌中,维持血管生成和毛细血管生长的最重要因子是 VEGF<sup>[13,14,15]</sup>,被认为是调控骨骼肌血管合成的核心因子。目前我们知道 VEGF 和其他促血管生长因子过程最初来源于鉴定抽芽式血管合成实验,而且主要是在骨骼肌中进行<sup>[16]</sup>。肌肉收缩时,储存于囊泡中的 VEGF 被分泌至小间隙<sup>[17]</sup>,作用于血管内皮细胞的 VEGF 受体,通过与其受体 VEGFR2 结合促进骨骼肌血管合成<sup>[18]</sup>。也有研究表明,当 VEGF 浓度较低时,骨骼肌中毛细血管与纤维比率将下降<sup>[19,20]</sup>。所以 VEGF 与其受体对骨骼肌血管合成作用突出。

2 不同运动方式与 VEGF 表达

不同运动方式可上调骨骼肌中的 VEGFmRNA 和蛋白表达。运动方式可分为一次急性运动和长期运动。一次急性运动包括间歇训练 (HIT)<sup>[21]</sup>、持续

性训练 (CONT)<sup>[22]</sup> 以及抗阻训练 (RE)<sup>[23]</sup> 等;长期运动干预包括到日常体力活动<sup>[24]</sup> 和 有氧训练<sup>[25]</sup> 等。1996 年,Breen EC 等对老鼠肌肉刺激模拟肌肉运动即刻后,VEGF mRNA 上调了 2~4 倍,在随后的 4 h 也有所增加,8 h 后恢复到安静状态下水平,同时 VEGF 蛋白增加和其 mRNA 增加一致<sup>[26]</sup>。2008 年,Riikka Kivelä 等对 48 只老鼠进行一次跑步运动实验,运动后 6 小时,VEGF-A 及其受体 VEGFR-2mRNA 分别增加了 25 % 和 29 %,VEGF-B 增加了 15% ( $P=0.05$ ) (如图 1),表明一次性运动可有效促进老鼠骨骼肌 VEGF mRNA 表达<sup>[27]</sup>。2014 年,Patrick Wahl 等对 12 名受试者进行三种运动方案,试验分别是 130 min 55 % 最大输出功率 (PPO)、4x4min95% PPO 和 4x30s 全力 (all-out),发现三种运动后 VEGF mRNA 明显上升,在运动后 30 分期间逐渐减少至运动前水平,表明运动均可上调 VEGF (如图 2),但是该实验并没有控制运动时间变量<sup>[28]</sup>。2016 年,Conor W. Taylor 等控制运动时间对 8 名运动员进行 HIT (4x30s 最大冲刺,间歇 4min) 和 CON (120 s 最大冲刺) 实验,运动 3 小时后发现 VEGF mRNA 显著升高,分别提高了 3.5 倍和 4.3 倍 ( $P=0.02$ ) (如图 3),表明运动方式对 VEGF mRNA 表达影响甚大<sup>[29]</sup>。

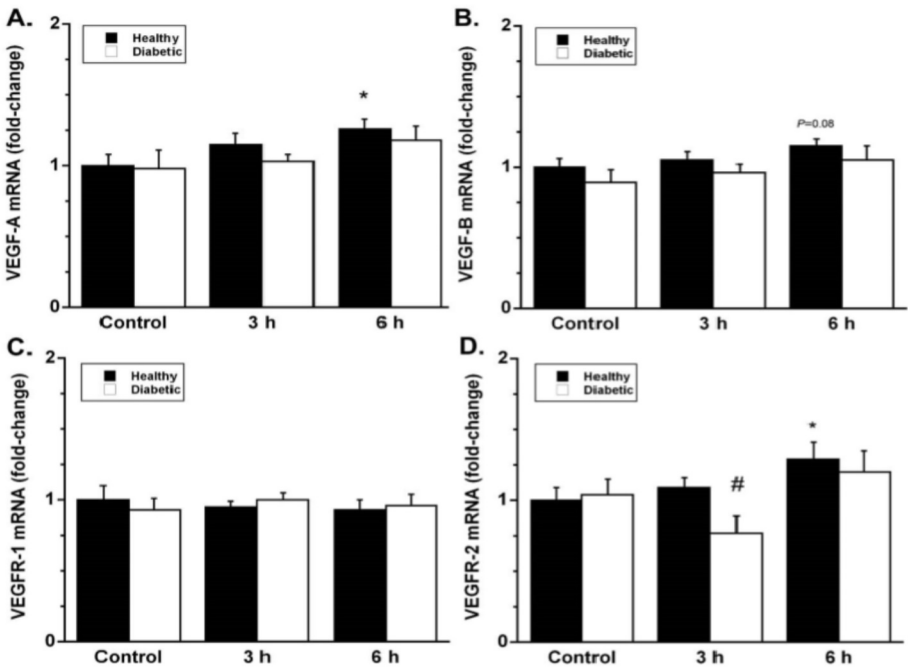


图 1 一次性运动对 VEGF mRNA 和其受体表达示意图(引自 Kivelä R,2008)

上述对运动方式的分析中,发现不同运动方式、运动强度、运动时间、受试对象等的差异,造成运动后 VEGF 提高的幅度不一样。目前,大多研究表明 HIIT 比 CON 运动方式对人体的生理刺激更大,运动后 VEGF 提高的幅度应该更大,然而 Conor W. Taylor 等的研究出现相反的结果:CON(120s 最大冲刺)比 HIIT(4x30s 最大冲刺,间歇 4min)提高 VEGF mRNA 的幅度更大(~4.3 VS ~3.5 倍,  $P = 0.02$ )。经过比较两种运动方案分析得出,可能是 HIIT 的间歇时间过长,虽然控制了运动的时间,但整个运动方案总时间不相等,后者明显比前者时间更长,这可能是造成 HIIT 提高 VEGF 的幅度不如 CON 的主要原因。另

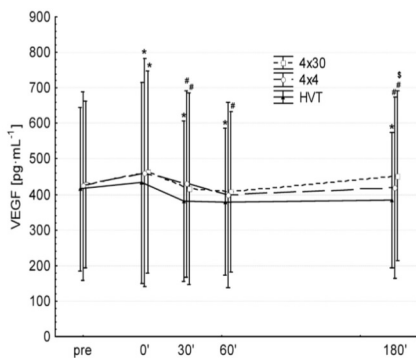


图 2 三种运动方案对 VEGF 表达示意图  
(引自 Patrick Wahl, 2014)

外,骨骼肌能量摄取速率具有强度依赖性,尤其在以有氧代谢为主的运动中,强度对加速骨骼肌血管合成速度起至关重要的作用<sup>[30]</sup>。因此,不同运动强度下,信号传导通路中关键节点酶的活性必然会随强度变化而变化,从而造成 VEGF 提高的幅度差异。人体实验和动物实验的受试对象也存在较大差异,人体实验受试者的心理和生活条件控制相对较难,而动物大多生活在统一饲养的动物房,生活条件容易把控。不同的运动方式均可上调 VEGF mRNA 和蛋白,但是其中的调节通路尚不清楚,因此研究运动对骨骼肌血管合成蛋白 VEGF 的调控通路意义重大。

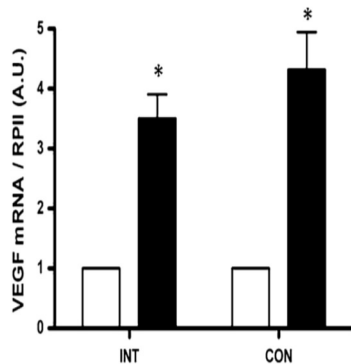


图 3 INT 和 CON 对 VEGF mRNA 表达示意图  
(引自 Conor W. Taylor, 2016)

### 3 运动对骨骼肌血管合成蛋白 VEGF 的调控通路

运动对骨骼肌血管合成蛋白 VEGF 的调控通路主要分两大组,即促进组和抑制组。促进组包含运动通过 PGC-1 家族 (PGC-1s) 和低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 调控通路;抑制组包含运动通过凝血酶敏感蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1) 和金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 调控通路。

#### 3.1 运动通过 PGC-1s 调控骨骼肌血管合成

PGC-1s 调控不同组织的代谢功能<sup>[31]</sup>,其家族由 PGC-1α、PGC-1β 和 PRC 组成。这三个转录调控者自身没有调控活性,但是可以结合 DNA 转录因子促进线粒体生物合成、脂肪酸氧化、控制糖异生、血管生成等<sup>[32]</sup>。

PGC-1s 在调控运动促进骨骼肌血管合成中发挥重要作用。2008 年, Zoltan Arany 等提出 PGC-1α 诱

导雌激素相关受体 α (ERRα) 促进 VEGF 表达,从而增强老鼠骨骼肌的血管合成,并且指出该通路与低氧诱导 HIF-1 通路独立。文中引出了原本控制线粒体生物合成的因子 PGC-1α 和 ERRα 也参与血管合成的表达,但是并没有通过实验完全证明两者与 VEGF 绝对相关<sup>[33]</sup>。直到 2009 年, Chinsomboon J 等通过实验证明了 PGC-1α 和 ERRα 与 VEGF 具有正相关性,并且首次较为完整地提出了运动促进骨骼肌血管合成的通路,即 β 肾上腺素-PGC-1α-ERRα-VEGF 轴。通过分别给老鼠注入生理盐水 (10mg/kg) 和 propranolol (10mg/kg, 一种肾上腺素受体抑制剂), 16 小时自由运动后发现注入生理盐水组的老鼠股四头肌的 PGC-1α 和 VEGF 表达被强烈诱导,相反注入 propranolol 老鼠组被明显抑制,证明了 β 肾上腺素调节运动诱导的 PGC-1α 和 VEGF (如图 4)。为了继续观察 PGC-1α 是否调节肾上腺素对 VEGF 的诱导,给 PGC-1α 敲除的和野生型老鼠注入 clenbuterol (一种肾上腺素受体激动剂), 6h 后取股四头肌发现 clenbuterol 使野生型

老鼠的 VEGF 表达增加了 ~2.5 倍( $p < 0.05$ ),而敲除 PGC-1 $\alpha$  组的 VEGF 没有被诱导,证明了  $\beta$  肾上腺素调节运动诱导 VEGF 表达需通过 PGC-1 $\alpha$  (如图 5)。通过敲除 ERR $\alpha$  实验证明了 PGC-1 $\alpha$  调控 VEGF 需通过 ERR $\alpha$  (如图 6)<sup>[34]</sup>。此后 2011 年,Rowe GC 等提出 PGC-1 $\beta$  (PGC-1 $\beta$  被确定为 PGC-1 $\alpha$  的同源体<sup>[35]</sup>,N 端激活区域的 40% 和 C 端 RNA 结合区域的 48%,许多功能与 PGC-1 $\alpha$  相似,包括线粒体程序的

激活<sup>[36]</sup>),通过诱导 VEGF 表达以促进骨骼肌血管合成,这个过程中需要 ERR $\alpha$  的参与,并且独立于 HIF-1 调控途径。在联合实验中,骨骼肌细胞 PGC-1 $\beta$  过表达依赖 VEGF,可增加邻近内皮细胞的迁移和骨骼肌血管密度,丰富了 PGC-1s 调控骨骼肌血管合成的体系,同时从侧面证明了 PGC-1s 对骨骼肌血管合成的关系非常密切。

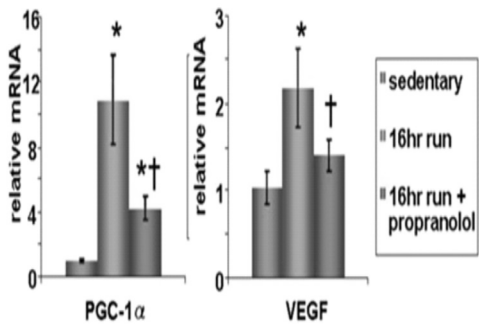


图 4 propranolol 对 VEGF 和 PGC-1 $\alpha$  的影响示意图

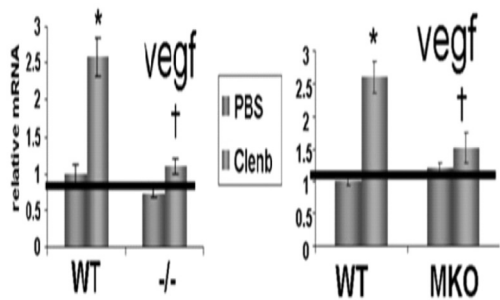


图 5 敲除 PGC-1 $\alpha$  对 VEGF 的影响示意图

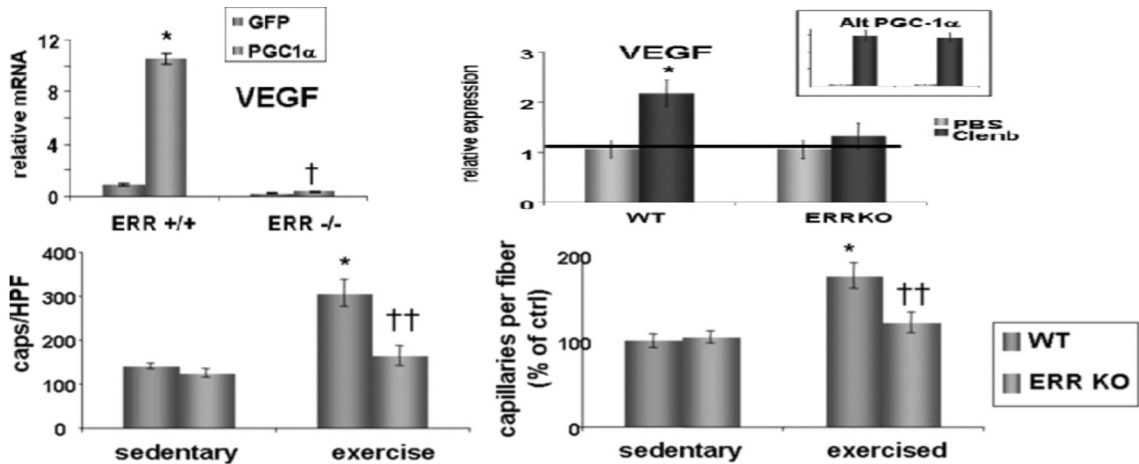


图 6 敲除 ERR $\alpha$  后运动对 VEGF 的影响示意图  
(引自 Chinsomboon J,2009)

值得一提的是,PGC-1 $\alpha$  亚基可精确调控运动对骨骼肌血管合成的途径。2014 年,Thom R 等对 PGC-1 $\alpha$  的两个特殊亚基进行研究指出:编码 PGC-1 $\alpha$  的特殊结构为 NT-PGC-1 $\alpha$  和 PGC-1 $\alpha$ 4,前者强烈地诱导 VEGF 表达,促进内皮细胞迁移和肌管形成,从而使骨骼肌血管增加,然而对线粒体基因没有影响;后者转基因表达也可诱导骨骼肌血管合成。并且通过敲除 NT-PGC-1 $\alpha$  和 PGC-1 $\alpha$ 4 以及 HIF-1 $\alpha$  后,VEGF 对低氧没有反应,表明以上两个亚基参与了 PGC-1 $\alpha$  调

控的骨骼肌低氧反应<sup>[36]</sup>。但是并没有说明运动也是通过 NT-PGC-1 $\alpha$  和 PGC-1 $\alpha$ 4 两个亚基发挥调控作用,因为 PGC-1 $\alpha$  亚基包括 PGC-1 $\alpha$ -a、PGC-1 $\alpha$ -b、PGC-1 $\alpha$ -c、NT-PGC-1 $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 4。运动到底通过以上亚基的两种或几种促进血管合成,我们尚不清楚;此外,哪种强度对骨骼肌血管合成影响最大,是强度越大合成速率就越大的正相关性关系? 还是中等强度越大,随后逐渐减少? 我们不得而知,还有待今后进一步研究。



### 3.2 运动通过 HIF-1 调控骨骼肌血管合成

HIF-1 有两种亚基其中 HIF-1 $\alpha$  被认为是分子氧气感应器。当氧气充足时,持续合成的蛋白会被降解,但是当氧气不足时,HIF-1 $\alpha$  就会被堆积。此外,HIF-1 的另一种亚基是 HIF-1 $\beta$ ,可结合 HIF-1 $\alpha$  形成 HIF-1,具有消炎、血管合成、脂肪合成、细胞内外基质重塑等功能<sup>[37]</sup>。

目前缺血和缺氧均可激活 PGC-1 $\alpha$  和 HIF-1 表达,从而促进骨骼肌血管合成。运动通过 PGC-1 $\alpha$  可促进血管合成,但是运动是否通过 HIF-1 也有如此作用? 2004 年, Mason SD 等通过敲除 HIF-1 $\alpha$  后,发现老鼠的运动时间相比野生型低,从糖酵解供能到有氧供能时间延长,而且重复运动使敲除老鼠组肌肉损害<sup>[38]</sup>。这种现象在人体中也观察到,表明 HIF-1 在肌肉供能的代谢控制中具有重要作用。2008 年 Zoltan Arany 等研究报道缺氧激活了 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  以促进 VEGF 表达,从而促进血管合成<sup>[33]</sup>。而且通过敲除 PGC-1 $\alpha$  或敲除 HIF-1 亚基实验证明了该途径不经过 PGC-1 $\alpha$ 。从缺氧状态下表明,PGC-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  为两条不同促进骨骼肌血管合成的通路,但是在运动状态下是否通过 HIF-1 $\alpha$  调控骨骼肌血管合成? 2014 年, Paula Rodriguez-Miguelez 等通过对 24 只老鼠进行离心运动实验,发现离心运动促进没经过训练的骨骼肌 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达增加,但是长期运动后此表达程度减缓<sup>[39]</sup>。证明了 HIF-1 $\alpha$  确实参与运动促进骨骼肌血管合成中,还指出 VEGF 通过激活内皮型一氧化氮合酶(eNOS)产生 NO,而 NO 又促进 HIF-1 $\alpha$  表达,最终增强 VEGF 表达,形成一个正反馈调控环。从文中可以总结出短暂的运动可以促进 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 等促血管合成因子的表达,而且提出 NO 参与调控过程的想法,但是没有证明其通路的顺序,是运动激活 eNOS 产生 NO,调控 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF,最终促进骨骼肌血管合成? 还是运动先促进 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 表达,VEGF 激活 eNOS 产生 NO,从而再回头促进前者基因表达从而增强骨骼肌血管合成? 其中的通路我们尚不清楚。

### 3.3 运动通过 TSP-1 和 TIMP-1 抑制 VEGF 表达

TSP-1 是一种基质细胞糖蛋白,首次在激活的血小板中发现,是 TSP 家族中研究最多的蛋白。TSP 家族有五种蛋白:TSP-1、TSP-2、TSP-3、TSP-4、TSP-5,其中 TSP-1 和 TSP-2 结构相似。很多正常细胞分泌 TSP-1,如内皮细胞、纤维母细胞、脂肪细胞、平滑肌细胞、单核细胞、巨噬细胞和转化细胞(恶性胶质瘤细

胞)。研究表明,TSP-1 对于毛细血管生成调节很重要,被认为可抑制血管生成<sup>[40]</sup>。敲除 TSP-1 的老鼠,血管生成相比野生型老鼠更高,表明 TSP-1 抑制血管生成。而 TIMP-1,一种血管生成复合物,对骨骼肌的毛细血管合成调节也相当重要,其发生机制可能是通过矩形金属蛋白(MMPs)以促进细胞外基质的退化,进而间接限制毛细血管生长。也有研究显示,TIMP-1 表达对肌肉活动很敏感,短暂的运动将增加 TIMP-1 mRNA 浓度,从而抑制 VEGF 表达<sup>[41]</sup>。

## 4 小结

综上所述,运动主要通过四条通路调控骨骼肌血管合成:PGC-1 $\alpha$ -VEGF 通路、HIF-1 $\alpha$ -VEGF 通路、TSP-1-VEGF 通路和 TIMP-1-VEGF 通路。其中 PGC-1 $\alpha$ -VEGF 通路尤为重要,可能影响其他三条通路的调控作用。若需解决上述关于是否存在起主导作用的信号通路的问题,则需要从较高层次或全新的视角提出几点假说:1) VEGF 表达虽是上述四条信号转导通路共同作用的结果,但仍存在着起主导作用的信号转导通路;2) 从动态的剂量(效应理论角度分析运动促进骨骼肌血管合成中重要的调控因子之间的相互作用也许大有裨益;3) 运动对信号通路网络的激活应该是全面的,VEGF 一定存在着对变量(运动强度和时间)大小的最佳范围。

## 参考文献

- [1] COMBES A, DEKERLE J, WEBBORN N, et al. Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and CaMKII phosphorylation in human skeletal muscle[J]. *Physiol Rep*, 2015, 9(3): 120-125.
- [2] KIM SH, ASAKA M, HIGASHIDA K, et al.  $\beta$ -Adrenergic stimulation does not activate p38 MAP kinase or induce PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(8): 44-52.
- [3] LEE CW, YANG FC, CHANG HY, et al. Interaction between salt-inducible kinase 2 and protein phosphatase 2A regulates the activity of calcium/calmodulin-dependent protein kinase I and protein phosphatase methylesterase-1[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(30): 8-19.
- [4] DOMINY JE, PUIGSERVER P. Mitochondrial Biogenesis-Through Activation Of Nuclear Signaling proteins[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(7): 14-18.
- [5] BRIEN SE, JANSSEN I, KATZMARZYK PT. Cardiorespirato-

- ry fitness and metabolic syndrome; US National health and nutrition examination survey 1999-2002 [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2007, 32 (1) : 143-147.
- [6] KRAUS WE, HOUMARD JA, DUSCHA BD, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasminogen activator [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (19) : 1483-1492.
  - [7] CARTLAND SP, GENNER SW, ZAHOR A, et al. Comparative Evaluation of TRAIL, FGF-2 and VEGF-A-Induced Angiogenesis In Vitro and In Vivo [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (12) : 25.
  - [8] ZHAO Y, ADJEI AA, et al. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor [J]. *Oncologist*, 2015, 20 (6) : 660-73.
  - [9] WANG Y, APPIAH-KUBI K, WU M, et al. The platelet-derived growth factors (PDGFs) and their receptors (PDGFRs) are major players in oncogenesis, drug resistance, and attractive oncologic targets in cancer [J]. *Growth Factors*, 2016, 34 (1-2) : 64-71.
  - [10] ZHAO Y, PANG Q, LIU M, et al. Treadmill Exercise Promotes Neurogenesis in Ischemic Rat Brains via Caveolin-1/VEGF Signaling Pathways [J]. *Neurochem Res*, 2016; 17.
  - [11] EGGINTON S. Invited review: activity-induced angiogenesis [J]. *Pflügers Arch*, 2009, 457: 963-977.
  - [12] HØIER B, NORDSBORG N, ANDERSEN S, et al. Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training [J]. *J Physiol*, 2012, 590: 595-606.
  - [13] GAO Y, ZHAO Y, PAN J, et al. Treadmill exercise promotes angiogenesis in the ischemic penumbra of rat brains through caveolin-1/VEGF signaling pathways [J]. *Brain Res*, 2014; 83-90.
  - [14] OLFERT IM, BIROT O. Importance of anti-angiogenic factors in the regulation of skeletal muscle angiogenesis [J]. *Microcirculation*, 2011; 316-330.
  - [15] FALEIROS CM, FRANCESCATO HD, PAPOTI M, et al. Effects of previous physical training on adriamycin nephropathy and its relationship with endothelial lesions and angiogenesis in the renal cortex [J]. *Life Sci*, 2017: 43-51.
  - [16] AMARAL SL, LINDERMAN RI, MORSE MM, et al. Angiogenesis induced by electrical stimulation is mediated by angiotensin II and VEGF [J]. *Microcirculation*, 2001; 57-67.
  - [17] HØIER B, PRATS C, QVORTRUP K, et al. Subcellular localization and mechanism of secretion of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle [J]. *FASEB J*, 2013; 3496-504.
  - [18] MILKIEWICZ M, HUDLICKA O, VERHAEG J, et al. Differential expression of Elk-1 and Flt-1 in rat skeletal muscle in response to chronic ischemia; Favourable effect of muscle activity [J]. *Clin Sci (Colch)*, 2003; 73-82.
  - [19] EGGINTON S, HUSSAIN A2, HALL-JONES J, et al. Shear stress - induced angiogenesis in mouse muscle is independent of the vasodilator mechanism and quickly reversible [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2016, 218 (3) : 153-166.
  - [20] UCHIDA C, NWADOZI E, HASANEE A, et al. GMuscle-derived vascular endothelial growth factor regulates microvascular remodelling in response to increased shear stress in mice [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214 (3) : 49-60.
  - [21] GIBALA MJ, MCGEE SL, GARNHAM AP, et al. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1α in human skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 106 (3) : 929-934.
  - [22] VAINSHTEIN A, TRYON LD, PAULY M, et al. Role of PGC-1α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308 (9) : 710-719.
  - [23] DE FILIPPIS E, ALVAREZ G, BERRIA R, et al. Insulin-resistant muscle is exercise resistant; evidence for reduced response of nuclear-encoded mitochondrial genes to exercise [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294 (3) : 607-614.
  - [24] PASTORE S, HOOD DA. Endurance training ameliorates the metabolic and performance characteristic of circadian clock mutant mice [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114 (8) : 1076-1084.
  - [25] CALVO JA, DANIELS TG, WANG X, et al. Muscle-specific expression of PPAR gamma coactivator-1α improves exercise performance and increases peak oxygen uptake [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104 (5) : 1304-1312.
  - [26] BREEN EC, JOHNSON EC, WAGNER H, et al. Angiogenic growth factor mRNA Responses in muscle to a single bout of exercise [J]. *J Appl Physiol*, 1996; 55-61.
  - [27] KIVELÖ R, SILVENNÖINEN M, LEHTI M, et al. Exercise-induced expression of Angiogenic growth factors in skeletal muscle and in capillaries of healthy and diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2008; 13.
  - [28] WAHL P, JANSEN F, ACHTZEHN S, et al. Effects of high intensity training and high Volume training on endothelial microparticles and angiogenic growth factors [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4) : 24.
  - [29] TAYLOR CW, INGHAM SA, HUNT JE, et al. Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1α and VEGF mRNA expression in trained individuals [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2016, 116 (8) : 45-54.

- [30] RUSSELL AP, FOLETTA VC, SNOW RJ, et al. Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(4): 1276-1284.
- [31] LIN J, HANDSCHIN C, SPIEGELMAN BM. Metabolic control through the PGC-1 family of transcription coactivators[J]. *Cell Metab*, 2005, 1: 361-370.
- [32] MUN CHUN CHAN, ZOLT. ARANY. the many roles of PGC-1 $\alpha$  in muscle-recent developments[J]. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2014, 63: 441-451.
- [33] ARANY Z, FOO SY, MA Y, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$ [J]. *Nature*, 2008: 8-12.
- [34] CHINSOMBOON J, RUAS J, RANA K GUPTA. The transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$  mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009: 1-6.
- [35] ROWE GC, JANG C, PATTEN IS, et al. PGC-1 $\beta$  regulates angiogenesis in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011: 55-63.
- [36] THOM R, ROWE GC, JANG C, et al. Hypoxic induction of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis in muscle by truncated pgc-1 $\alpha$ [J]. *J Biol Chem*, 2014: 1-7
- [37] RODRIGUEZ-MIGUELEZ P, LIMA-CABELLO E, MARTÍNEZ-FLÓREZ S, et al. Hypoxia-inducible factor-1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase induced by eccentric exercise[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2015, 118(8): 1075-83.
- [38] MASON SD, HOWLETT RA, KIM MJ, et al. Loss of skeletal muscle HIF-1 $\alpha$  results in altered exercise endurance[J]. *PLoS Biol*, 2004: 288.
- [39] PAULA RODRIGUEZ-MIGUELEZ, ELENA LIMA-CABELLO. Hypoxia-inducible factor-1 modulates the expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase induced by eccentric exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118: 1075-1083.
- [40] LASSE GLIEMANN, JESPER OLESEN, RASMUS SJØRUP BIENSØ. Resveratrol modulates the angiogenic response to exercise training in skeletal muscles of aged men[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014: 11-19.
- [41] HOIER B, NORDSBORG N, ANDERSEN S, et al. Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training[J]. *J Physiol*, 2012, 590(3): 595-606.

[责任编辑 魏 宁]