

# 有氧运动对肿瘤组织微血管功能的干预研究进展

刘琦<sup>1</sup> 朱欢<sup>1\*</sup> 王康锋<sup>2</sup> 付贝伦<sup>1</sup> 李淼<sup>1</sup> 周术锋<sup>1</sup> 胡江平<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>湖北民族大学体育学院, 恩施州 445000; <sup>2</sup>广西民族师范学院体育学院, 崇左 532200)

**摘要** 有氧运动作为治疗肿瘤疾病的重要辅助手段, 在临床上已有广泛的应用。多数研究揭示, 有氧运动通过促进肿瘤“微血管功能正常化”发挥治疗作用。但也有研究指出, 运动不能有效改善肿瘤组织微血管功能。对于不同的研究结果, 运动时长、运动强度等可能是重要的影响因素。基于此, 该研究将从运动时长、运动强度等角度综述运动对肿瘤组织微血管的干预效果, 为改善肿瘤组织微血管功能提供理论依据和运动方案参考。研究表明: 微血管密度异常增大、微血管血流灌注不良是肿瘤组织微血管功能的主要变化特点, 使肿瘤组织出现缺氧状态。针对肿瘤组织微血管功能障碍, 单次(5~30 min)和持续2~8周(3~5次/周)的中低强度有氧运动均能改善肿瘤组织微血管功能。另外, 运动主要通过改善肿瘤微环境的相关因子水平和提高作用于微血管内皮细胞表面的顺性剪切应力, 发挥改善微血管功能的作用。

**关键词** 肿瘤组织; 血管功能正常化; 微血管密度; 血流灌注量; 运动干预

## Research Progress on the Intervention of Aerobic Exercise on Microvascular Function in Tumor Tissues

LIU Qi<sup>1</sup>, ZHU Huan<sup>1\*</sup>, WANG Kangfeng<sup>2</sup>, FU Beilun<sup>1</sup>, LI Miao<sup>1</sup>, ZHOU Shufeng<sup>1</sup>, HU Jiangping<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>School of Physical Education, Hubei Minzu University, Enshizhou 445000, China;

<sup>2</sup>College of Physical Education, Guangxi Normal University for Nationalities, Chongzuo 532200, China)

**Abstract** Aerobic exercise, as an important auxiliary treatment for tumor diseases, has been widely applied in clinical practice. Most studies have revealed that aerobic exercise exerts therapeutic effects by promoting the “normalization of tumor microvascular function”. However, some studies have pointed out that exercise cannot effectively improve the microvascular function of tumor tissues. These differing results may stem from factors such as exercise time and exercise intensity. Based on this, this study will review the intervention effects of exercise on the microvasculature of tumor tissues from the perspectives of exercise time and exercise intensity, providing theoretical basis and exercise program references for improving the microvascular function of tumor tissues. Studies have shown that the main characteristics of microvascular function in tumor tissues are abnormal increase in microvascular density and poor microvascular blood perfusion, which leads to hypoxia in tumor tissues. For the microvascular dysfunction of tumor tissues, both single (5-30 min) and regimens lasting 2-8 weeks (3-5 times/week) of moderate to low-intensity aerobic exercise can improve the microvascular function of tumor tissues. In addition, exercise mainly improves microvascular function by regulating the levels of related factors in the tumor microenvironment and increasing the laminar shear stress acting on the surface of microvascular endothelial cells.

**Keywords** tumor tissue; vascular normalization; microvascular density; blood perfusion; exercise intervention

收稿日期: 2025-05-06

接受日期: 2025-06-17

2025年湖北省自然科学基金体育创新发展联合基金(批准号: 2025AFD659)资助的课题

\*通信作者。Tel: 18817873692, E-mail: 1207105091@qq.com

Received: May 6, 2025

Accepted: June 17, 2025

This work was supported by the 2025 Hubei Provincial Natural Science Foundation Sports Innovation and Development Joint Fund (Grant No.2025AFD659)

\*Corresponding author. Tel: +86-18817873692, E-mail: 1207105091@qq.com

肿瘤是局部组织增生所形成的酸性高于健康组织的一种新组织, 肿瘤的发生是体细胞克隆演化的过程<sup>[1]</sup>。肿瘤疾病在世界范围内都有着极高的发生率, 如我国2022年新增恶性肿瘤病例约482.47万例, 粗发病率为341.75/10万, 即每10万人中新出现341.75例恶性肿瘤患者<sup>[2]</sup>。肿瘤组织的恶性增殖、转移及不良预后是导致高死亡率的关键因素, 在这个过程中肿瘤组织微血管功能障碍起到了关键作用。研究指出, 肿瘤组织微血管存在密度异常增大、血流灌注不良及灌注不均匀等障碍<sup>[3-5]</sup>。肿瘤组织微血管功能障碍使肿瘤组织内部缺氧, 促使肿瘤细胞通过异常增殖、转移或表型发生突变等抵抗低氧环境, 并进一步加剧缺氧程度。另外, 肿瘤组织微血管功能障碍所介导缺氧和高渗漏的微环境还会阻碍化疗药物向肿瘤细胞内的输送效率以及药物在肿瘤组织内部的分布, 影响药物的作用时间、速度、强度、持续时间等, 限制药物治疗效果, 同时促进免疫抑制和药物抵抗的发生<sup>[6]</sup>。因此, 改善肿瘤组织的微血管功能不仅有助于减少肿瘤细胞的恶化、降低转移风险, 且能提高药物的治疗效果。临床上, 传统的治疗方案以抑制肿瘤组织微血管生成为目的, 但疗效有限且易产生耐药性, 同时具有严重的副作用, 增大肿瘤细胞突变、转移的风险。针对传统治疗思路的问题, 促进肿瘤微血管功能正常化成为新的治疗策略<sup>[6]</sup>。

有氧运动作为治疗肿瘤疾病的重要辅助手段, 在临床上已有广泛的应用<sup>[7-8]</sup>。在有氧运动发挥治疗的过程中, 促进肿瘤微血管功能“正常化”是重要途径。SCHADLER等<sup>[9]</sup>以黑色素瘤和胰腺导管肿瘤小鼠为研究对象, 发现中等强度的跑步运动能增加肿瘤组织的血流灌注量, 促进肿瘤微血管正常化。另外, 运动干预还能使肿瘤组织缺氧分数显著下降, 有效缓解肿瘤组织的缺氧状态。运动还能重塑肿瘤组织微血管结构, 降低肿瘤微血管密度, 促进药物向肿瘤细胞输送, 提高药物治疗效果<sup>[10]</sup>。此外, 运动干预还能通过促进肿瘤微血管功能正常化调节肿瘤免疫微环境, 提高肿瘤细胞对免疫细胞的应答率, 改善免疫疗法的预后效果<sup>[11]</sup>。由此可见, 运动能对肿瘤组织微血管产生积极的干预效果, 且相比于药物治疗, 运动疗法无副作用, 是非药物治疗肿瘤血管正常化的理想方法。但也有研究指出, 运动不能增加肿瘤组织微血管密度<sup>[12]</sup>、提高血流灌注<sup>[13]</sup>及缓解缺氧状态<sup>[14]</sup>, 其原因可能与运动时长、运动

强度等有关。因此, 运动对肿瘤组织微血管功能的干预效果尚存在争议。鉴于此, 本研究通过中国知网、PubMed等数据库检索相关文献(检索时间截止到2025年4月20日), 系统总结运动对肿瘤组织微血管的影响, 为运动改善肿瘤组织微血管功能提供理论依据和运动方案参考。

## 1 运动时长对肿瘤组织微血管功能的干预效应

基于肿瘤患者特殊的病情以及运动安全性等因素考虑, 中低强度的有氧运动是临床上干预肿瘤组织微血管功能最常用的方式。相关研究中, 主要分单次有氧运动干预(微血管对单次有氧运动的急性反应)和长期有氧运动干预(微血管对长期有氧运动的适应性变化)两种方式。

### 1.1 单次有氧运动对肿瘤组织微血管功能的干预效应

单次干预主要旨在观察肿瘤组织微血管对运动的急性反应。MCCULLOUGH等<sup>[15]</sup>以原位植入前列腺肿瘤的小鼠为研究对象, 发现5 min低强度跑步运动使肿瘤组织微血管血流灌注量增加200%, 同时氧分压显著升高, 改善肿瘤组织缺氧状态。氧分压是反映微血管氧合水平的重要指标, 对判断肿瘤组织缺氧情况有着重要作用。肿瘤组织血流灌注不足及诱发的缺氧状态, 是限制肿瘤药物发挥作用的重要因素。因缺氧形成的酸性环境是促进肿瘤组织病理性微血管生成的重要条件。缺氧不仅能直接刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等血管生成因子生成, 还能诱导肿瘤细胞发生上皮-间充质转化, 其不仅能介导血管的生成, 还能抑制缺氧环境下抗血管因子的生成。另外, 肿瘤细胞的生长和繁殖所需的能量主要来自糖酵解过程, 缺氧会进一步使肿瘤依赖于糖酵解过程维持代谢, 导致内皮细胞中糖酵解的增加, 使乳酸过量积累, 乳酸被内皮细胞利用并激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 alpha, HIF-1 $\alpha$ ), 从而促进病理性血管生成。因此, 恢复肿瘤细胞的氧合状态是促进血管功能正常化的关键因素。该研究提示, 即使持续5 min的低强度单次有氧运动也能改善肿瘤组织的缺氧状态, 有助于提高药物的治疗效果。基于该研究结果, 认为对于肿瘤患者, 即使是低剂量的有氧运动干预也有助于微血管功能正常化, 对病

情的治疗有一定的促进作用。

GARCIA等<sup>[13]</sup>进一步对原位和异位(脂肪组织、转移瘤)前列腺肿瘤小鼠进行运动干预,发现5 min低强度跑步运动使原位肿瘤组织微血管血流灌注量增加180%,但异位肿瘤组织微血管血流灌注量却下降。不同肿瘤组织血流量的变化与宿主组织血流量及神经系统对微血管舒张功能的调控等有关。肿瘤组织微血管血流量来自宿主组织(或器官),运动过程中宿主组织血流量的变化决定了肿瘤组织的血流量大小。健康状态下,前列腺(原位肿瘤宿主组织)的血流量本身较高,加之运动过程中心输出量和平均动脉压增加,因此运动时前列腺组织血流量升高。另外,运动过程中去甲肾上腺素释放量增加,但由于肿瘤微血管结构不成熟(缺乏平滑肌细胞等),导致微血管无法对去甲肾上腺素所诱导的血管收缩作出有效反应。由于血管直径是调节血流的主要参数,运动时全身血流量和平均动脉压的增加,加上肿瘤微血管对去甲肾上腺素的收缩反应降低,进而使肿瘤微血管直径增大,肿瘤血流量增加。但由于皮下脂肪组织(转移肿瘤宿主组织)本身的血流量较少,加上运动时的血液重新分配现象,导致脂肪组织血流量显著减少,最终引起肿瘤组织的血流量减少。ELMING等<sup>[14]</sup>将运动时长延长到30 min得出相似结论,跑步运动使乳腺肿瘤小鼠的肿瘤组织缺氧分数下降37%,但在背部皮下肿瘤动物模型中未观察到类似效果。由于肿瘤的位置关系,运动所诱导的肿瘤组织微血管血流灌注和缺氧程度的改善可能并不总是同步出现<sup>[16]</sup>。以上研究提示,运动对肿瘤组织微血管血流量和缺氧的调控与肿瘤的位置有关,对转移肿瘤微血管功能的干预效果还需进一步明确。由于转移肿瘤所在的微环境条件更为恶化(如缺氧程度更深),可能会弱化或抵消运动对肿瘤微血管功能的干预效果。

综上,单次(5~30 min)中低强度的有氧运动能改善肿瘤组织微血管功能,提高微血管血流量和氧合水平,改善肿瘤组织缺氧状态。需要指出的是,相比于其他常见慢性疾病微血管功能障碍的运动干预时间,该运动干预时间可能相对较短(5~30 min)。相关研究指出,对于2型糖尿病、肥胖、高血压等常见慢性患者微血管功能障碍,有氧运动干预的时间多为45~60 min/次<sup>[17-20]</sup>。对于肿瘤患者,其运动干预时间偏短(5~30 min)的原因与肿瘤患者运动耐受能力

有关,这也反映出肿瘤患者运动疗法的特殊性。相比于2型糖尿病、肥胖、高血压等常见慢性患者,肿瘤患者的身体机能和运动耐受能力更差,难以承受长时间的运动干预;同时肿瘤患者运动后的机能恢复能力也较弱,长时间运动干预可能会造成机体疲劳,运动后难以及时恢复,所以运动干预时间相对较短,单次有氧运动时长一般不超过30 min,该时间剂量可作为肿瘤患者的运动时长选择。

## 1.2 长期有氧运动对肿瘤组织微血管功能的干预效应

由于肿瘤组织微血管的收缩性和反应性下降,单次运动干预的效果可能难以持久,需进行长期运动干预。多项研究指出,单次有氧运动对肿瘤组织微血管功能干预效果能在长期干预中得到有效积累。MORRELL等<sup>[12]</sup>研究发现,2周中等强度(约等于人类的60%~70%最大摄氧量,45 min/次,5次/周)的有氧跑步运动通过调节内皮细胞鞘氨醇-1-磷酸受体1改善尤文肉瘤小鼠微血管通透性和缺氧情况,并提高药物化疗效果,但肿瘤微血管密度未发生显著变化。分析认为,肿瘤微血管密度未发生变化,但肿瘤组织的缺氧情况得到改善,说明运动提高了微血管血流灌注量并抑制了微血管生成,从而将更多的氧气运输到肿瘤组织内部。微血管血流灌注量和氧合水平对进入肿瘤组织的药物量和药物在肿瘤组织内的分布起到重要作用,且是药物发挥化疗效果的最大制约因素。药物对肿瘤细胞的疗效不仅取决于进入肿瘤组织的药量,且与药物的分布有关。肿瘤组织内部化疗药物的分布对药物作用时间、速度、强度、持续时间等起着重要作用,而肿瘤组织的血流量和膜通透性是决定这一过程的基础条件<sup>[6]</sup>。由于肿瘤组织血流灌注不足导致大面积的肿瘤区域无法暴露于药物中,严重影响了化疗及免疫治疗的疗效,尤其限制了需要氧气参与才能发挥作用的药物对肿瘤细胞的杀伤作用。因此,肿瘤组织灌注不良和缺氧区域的药物活性显著降低,药物无法达到肿瘤内部,影响药物在肿瘤内的均匀分布。另外,肿瘤微环境中过度表达的VEGF可通过调节多种GTP酶提高血管通透性,使药物在运输的过程中渗漏到肿瘤组织周围,减少进入肿瘤内部的药物量<sup>[5]</sup>。因此,运动可以通过改善肿瘤组织缺氧和血管通透性提高药物的治疗效果。

ELMING等<sup>[14]</sup>以背部皮下乳腺脂肪垫肿瘤动

物为研究对象得出相似结论, 2周递增强度的有氧运动(6~18米/min, 30 min/次, 7次/周)使肿瘤组织缺氧分数下降60%。另外, 3周中等强度(约等于人类的60%~70%  $VO_2$ max, 45 min/次, 5次/周)的有氧跑步运动通过钙调磷酸酶-NFAT-TSP-1信号转导调节植入黑色素瘤和胰腺导管腺癌小鼠内皮细胞剪切应力改善肿瘤微血管功能, 增加肿瘤组织的血流灌注量, 改善肿瘤缺氧状态<sup>[9]</sup>。XIAO等<sup>[21]</sup>以肝脏肿瘤小鼠为研究对象得出相似结论, 4周有氧游泳运动(30 min/天, 5天/周)通过抑制Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin信号通路提高肿瘤组织微血管血流灌注量, 缓解肿瘤细胞缺氧, 降低癌变程度。上述研究均指出长期有氧运动能改善肿瘤组织微血管功能, 且采用了不同的有氧运动模式, 这有助于丰富肿瘤患者运动内容, 为患者提供了更多的运动方式选择。在SCHADLER等<sup>[9]</sup>和XIAO等<sup>[21]</sup>研究中, 采取的是恒定强度的有氧运动, 该方式是最常见的运动模式。EL-MING在上述学者的研究基础上, 采用了递增强度的有氧运动。相比于恒定强度的有氧运动, 递增强度的有氧运动的依从性可能更高, 尤其是对于体质较差的肿瘤患者。该运动模式考虑了机体对运动强度的逐步适应过程, 进一步提高了运动依从性。运动依从性是影响运动干预效果的重要因素, 同时也是决定病人获得长久、持续性干预效果的重要条件。虽然恒定强度的有氧运动和递增强度的有氧运动均具有较好的运动依从性, 但由于递增强度的有氧运动模式在运动初始阶段, 运动强度相对偏低, 机体因运动造成的不适感觉相对较轻, 运动的依从性可能更高。有研究指出, 对于肿瘤患者的运动依从性测量, 中文版EARS具有良好的信效度, 可为评估肿瘤病人运动依从性提供可靠工具<sup>[22]</sup>。建议在制定或选择运动项目时, 通过EARS量表充分评估肿瘤患者的运动依从性, 避免后续因心理抵制等导致患者流失。综上, 上述研究中不同模式的有氧运动对肿瘤患者的运动疗法提供了更多的选择, 肿瘤患者可根据自身的状况选择相应的运动模式。

肿瘤发生前进行长期有氧运动干预还能降低患肿瘤后微血管功能。韩冠宙等<sup>[23]</sup>以乳腺肿瘤小鼠为研究对象, 发现8周的有氧运动(25~30 min/次, 5次/周)能显著降低肿瘤小鼠白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和VEGF的含量; 同时患肿瘤前进行8周有氧运动能显著降低患肿瘤后的IL-6和VEGF水平(与患病前未

进行运动干预的患者相比), 在此基础上继续进行有氧运动能进一步降低患肿瘤后的IL-6和VEGF水平。该研究提示, 长期运动不仅具有抑制肿瘤生长和预防肿瘤的作用, 而且如果在肿瘤出现前进行运动, 运动对微血管功能的干预效应在患病后仍然存在。虽然运动对微血管功能的干预效果具有可逆性, 但这种效应不会在运动干预结束后立刻消失, 而是会持续一段时间, 该时间取决于运动对微血管功能的刺激程度。因此, 对于肿瘤的高危人群, 建议进行规律性的有氧运动, 使机体获得有益变化以对抗肿瘤的发生或减轻患病后的病情。此外, 该研究还提示, 患病前的长期有氧运动干预和患病后的长期有氧运动干预在效果上具有叠加效应, 相较于单一时段(患病前或患病后)的运动干预具有更好的干预效果。该研究也进一步证明长期有氧运动对肿瘤微血管功能的积极干预效果。

在有氧运动的基础上, 联合药物综合干预能带来更佳的效果。对于肿瘤的治疗, 药物干预是主要手段, 单一的运动干预不能形成有效的治疗策略。AMIN等<sup>[24]</sup>将运动干预与药物治疗相结合对乳腺肿瘤小鼠进行综合干预, 发现5周间歇性有氧运动联合药物(10~14 min/次, 5次/周)干预通过miR-21、miR-206和let-7a通路抑制乳腺肿瘤组织VEGF的表达, 抑制肿瘤微血管生成和肿瘤生长, 且运动联合药物干预的效果优于单纯的运动干预。肿瘤微血管形成是各种诱导和抑制血管形成分子间的局部平衡失调所致的, 增加诱导血管形成因子的活性或减少抑制因子的产生, 均能上调局部血管的生成能力。VEGF是促进血管生成最有效的阳性因子, 能促进微血管内皮细胞的分裂, 增加血管生成, 并增强微血管通透性。低氧刺激是促进VEGF表达的关键因素。除低氧因素外, 肿瘤组织中一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、去甲肾上腺素、血管紧张素-2等因子也会促进VEGF表达, 尤其是NO与VEGF相互调节, 相互影响, 共同调节血管生成和血管功能。该研究表明, 药物能在运动干预的基础上进一步抑制VEGF的表达, 减少肿瘤组织微血管的生成, 两者的干预效果具有叠加效应。另外该研究中使用的间歇性有氧运动方式还具有一定的优势。间歇性有氧运动模式具有休息期。在休息期内, 机体的恢复过程占优势(相比于消耗过程), 能在一定程度促进运动性疲劳消除, 减轻运动造成的疲劳

感,有助于提高下一运动时段机体对运动负荷的耐受能力和运动依从性。此外,即便在休息期内,小鼠的能量代谢水平仍处于较高水平,等同于一定强度运动刺激仍在进行。因此该运动模式的整体运动量得到提高,进而对肿瘤组织微血管产生更加显著的干预效果。该研究也为肿瘤患者运动疗法提供了新的运动模式选择。对于身体机能偏差的肿瘤患者,如果无法进行长时间的持续性运动,那么可采取间歇性有氧运动,减轻运动过程中的疲劳感,提高运动依从性。

综上,2~8周的有氧运动能对肿瘤组织微血管功能产生多种干预效果,表现为长期有氧运动能改善肿瘤组织微血管血流灌注状态,抑制肿瘤组织微血管新生,提高肿瘤组织的氧合水平,改善缺氧状态,提高药物治疗的效果。同时,运动疗法不会对肿瘤组织微血管产生副作用,是较为安全的干预治疗方式。对于肿瘤患者每周的有氧运动量,建议不低于75 min。根据美国运动医学学会的运动指南,癌症患者在身体情况允许下每周应进行75~150 min的有氧运动<sup>[25-26]</sup>。另外,患病前进行长期有氧运动还能提高患肿瘤后的治疗效果并和患病后的运动干预产生叠加的干预效果,减缓肿瘤的生成。此外,在传统有氧运动模式的基础上(恒定强度、持续性运动),递增负荷有氧运动和间歇性有氧运动在运动干预效果和运动依从性方面可能更具优势,是改善肿瘤患者微血管功能更具潜力的有氧运动干预方式,可在肿瘤患者中推广应用。

## 2 运动强度对肿瘤组织微血管功能的干预效应

### 2.1 中低强度运动对肿瘤组织微血管功能的干预效应

由于肿瘤患者特殊的病情,在制定运动方案时运动强度是首要考虑的因素。不同运动强度对肿瘤组织微血管功能的干预效果不尽相同。上述研究指出,中低强度的有氧运动能改善肿瘤组织微血管功能,促进血管功能正常化。中低强度运动对肿瘤组织微血管功能的有益影响与改善肿瘤微环境、提高血管内皮细胞剪切应力等有关。肿瘤微环境是肿瘤周围的细胞、细胞外基质、血管、免疫细胞和各种信号分子等组成的复杂环境<sup>[5]</sup>。肿瘤微环境对肿瘤细胞的生长、恶化、转移及不良预后等有着重要的

影响。中低强度运动能提高肿瘤微血管血流量,缓解肿瘤微环境缺氧状态,调控微环境中乳酸、血管生成因子、免疫与炎症因子、氧化应激因子等促进血管功能正常化<sup>[27]</sup>。

另外,提高微血管内皮细胞表面的顺性剪切应力也是中低强度运动改善肿瘤组织微血管功能的重要因素。剪切应力是血流施加于内皮细胞的机械刺激,对调节血管的完整性有重要作用。搏动性血流、血流速度加快以及血管内压增高所致的剪切应力是调控内皮细胞合成释放NO、ET-1等血管因子的生理基础<sup>[28-29]</sup>。NO是强效的气体血管扩张剂,能介导血管舒张反应,ET-1是最强的血管收缩因子,能引起血管产生强烈的收缩反应,并能反映血管内皮细胞的损伤程度。NO和ET-1的动态平衡在维持正常的血管内皮细胞功能中发挥重要作用<sup>[30-31]</sup>。中低强度的运动通过加快血流速度,增大作用在血管上的顺性剪切应力。在剪切应力的作用下,通过PI3K-Akt/PI3K-Akt与MEK-ERK1/2两种信号转导通路促使NO产生,同时抑制ET-1的释放,提高内皮细胞产生依赖性舒张功能,进而改善微血管功能障碍。另外,中低强度产生的剪切应力还能促进内皮细胞的可溶性血管因子分泌,抑制肿瘤内皮细胞的发展,使血管重塑。此外,运动诱导的血流剪切应力还能通过降低肿瘤组织氧化应激水平改善自然杀伤细胞功能,在内皮细胞募集自然杀伤细胞中发挥作用。因此,中低强度运动通过改善肿瘤微环境和提高内皮细胞剪切应力,从而增强肿瘤组织微血管功能。

### 2.2 高强度运动对肿瘤组织微血管功能的干预效应

相比于健康人群,肿瘤患者身体机能和运动耐受能力均明显下降,因此在承受高强度运动负荷时可能会造成机体缺氧,进而对肿瘤组织微血管功能产生不良影响。研究发现,高强度间歇性力竭运动(功率自行车,70 W至力竭尽,4个循环)不能改善术后前列腺肿瘤患者肿瘤组织的缺氧状态和增加微血管密度<sup>[32]</sup>。另外,高强度游泳运动不仅不能抑制肺癌小鼠肿瘤微血管生长,且进一步促进肿瘤微血管生成,为肿瘤的生长和转移创造条件<sup>[33]</sup>。在上述研究中,运动强度过大是导致干预效果不佳的关键因素。在生理剂量范围内,运动产生的血管剪切应力能通过调节NO/ET-1水平改善微血管内皮细胞功能,但运动(如高强度运动)产生的血管剪切应力超过生理剂量,会造成血管内皮细胞过度增殖、细胞

凋亡以及炎症反应, 损害血管内皮细胞的功能。另外, 除剪切应力的大小外, 剪切应力的类型(顺性、逆性、扰动性等)也是影响微血管功能的重要因素。对于肿瘤组织, 血管的形态高度不规则致使结构出现异常, 导致扰动性剪切应力增高。肿瘤组织微血管的分叉、卷曲、折叠等使血流在流经这些位置时出现振荡剪切力和低剪切力, 并使有害脂质更多地渗入血管壁, 形成脂质堆积, 影响血管内皮细胞功能。由于肿瘤组织微血管结构的异常变化, 本身已存在较大比例的逆性、扰动性剪切应力。高强度运动会进一步增大作用于血管内皮细胞的逆性、扰动性剪切应力, 导致内皮细胞分泌炎症介质和ET-1等因子, 损伤内皮细胞, 导致内皮功能障碍。

逆性、扰动性剪切应力还会抑制内皮细胞释放NO和降低NO的生物利用度。生理剂量的顺性剪切应力是促使内皮细胞产生NO的关键因素, 当逆性、扰动性剪切应力增大时, 顺性剪切应力的比例将会降低, 血流对内皮细胞的刺激作用减弱, 降低内皮细胞释放NO等生物活性因子的能力。另外, NO的生物利用度也是影响微血管功能的重要因素, 其大小取决于活性氧的产生和清除NO的酶和非酶反应之间的平衡。高强度运动会提高活性氧生成酶的活性, 降低内源性抗氧化保护, 促进活性氧和超氧化物的生成, 降低NO的生物利用率, 使微血管内皮依赖性舒张功能下降和血流灌注不足, 导致肿瘤细胞进一步缺氧, 加大肿瘤增殖、扩散及转移的风险, 不利于肿瘤的治疗。此外, 高强度运动会促进肿瘤细胞糖酵解代谢, 生成更多的酸性物质。相较于健康细胞, 由于肿瘤细胞代谢重编程导致乳酸产生增多, 其不仅通过自然杀伤细胞和T细胞活性受损、T细胞运动中断以及肿瘤相关巨噬细胞的肿瘤容许活性增加等抑制免疫反应, 且会促进病理性微血管生成, 增强具有侵袭性肿瘤细胞的活性<sup>[34]</sup>。

综上, 运动强度是影响运动对肿瘤组织微血管功能干预效果的重要因素。中低强度能使肿瘤组织微血管功能产生有益变化, 且是肿瘤患者相对安全的运动方式。根据以功能障碍为中心的中国癌症患者运动康复专家共识, 建议肿瘤患者有氧运动强度维持65%~75%的最大心率或主观疲劳值介于13~15之间<sup>[35]</sup>。但运动强度超过有氧强度的阈值, 可能会导致肿瘤组织微缺氧, 并促进肿瘤组织微血管增生以及抑制血管内皮细胞释放NO等血管活性

因子。另外, 肿瘤患者的身体机能通常较差, 对运动负荷的承受能力有限, 高强度运动可能会造成患者身体产生强烈应激反应, 增大不良心血管运动和运动损伤的发生风险。此外, 高强度运动还会进一步抑制肿瘤患者的免疫功能, 不利于肿瘤的治疗和预后。因此, 肿瘤患者的运动干预应以中低强度的有氧运动为主, 不建议采用高强度运动模式。在运动实践中, 为了避免因运动强度控制不当造成肿瘤组织缺氧, 建议肿瘤患者使用心率、主观疲劳量表、血氧饱和度表等作为监控运动强度的工具<sup>[36]</sup>。

### 3 运动频率对肿瘤组织微血管功能的干预效应

运动频率是影响运动干预的重要因素, 其决定运动干预效果能否有效积累。在上述学者的研究中, 干预频率多为5次/周, 该干预频率能显著改善肿瘤组织微血管功能。但相关研究主要以动物模型为主, 以临床患者的干预研究较少。相比于动物模型, 肿瘤患者身体机能的变化更加复杂, 对运动负荷的承受能力有限, 因此对运动频率有着更高的要求。因此, 基于运动干预的安全性和运动效果有效积累等因素考虑, 以及结合中国癌症患者运动康复专家共识, 认为3~5次/周的运动能显著改善肿瘤组织微血管功能<sup>[31]</sup>。当长期运动干预方案中的干预频率仅1次/周时, 运动难以有效的抑制肿瘤的生长, 其效果甚至不如单次运动的干预效果<sup>[37]</sup>。另有研究指出, 当周运动频率低于3次时, 运动干预不能对微血管功能产生显著效果<sup>[38]</sup>。作者团队以久坐人群为研究对象也得出, 每周1~2次的运动干预不能对微血管功能产生显著干预效果<sup>[39]</sup>。以上研究均揭示, 当运动频率低于3次时, 运动干预不能对肿瘤组织微血管功能产生显著效果。因此, 对于肿瘤患者, 建议每周运动频率维持在3次及以上。随着运动干预的进行, 肿瘤患者的运动耐受能力可能会得到提高, 此时可适当提高运动频率, 增加整体运动量, 以获得更好的干预效果。

## 4 结论与展望

### 4.1 小结

微血管密度异常增大、微血管血流灌注不良是肿瘤组织微血管功能的主要变化特点, 使肿瘤组织出现缺氧状态。针对肿瘤组织微血管功能障碍, 单

次(5~30 min)和持续2~8周(3~5次/周)的中低强度有氧运动均能改善肿瘤组织微血管功能。另外,运动主要通过提高肿瘤微环境的相关因子水平和作用于微血管内皮细胞表面的顺性剪切应力,发挥改善微血管功能的作用。

## 4.2 研究展望

**4.2.1 创新运动方式探寻更加有效的运动干预手段** 如前所述,递增强度的有氧运动、间歇性有氧运动等创新性有氧运动方式不仅对肿瘤患者微血管功能有较好的干预效果,且患者的运动依从性更好,这对于提高肿瘤患者治疗效果有着重要意义。建议后续研究在充分考虑肿瘤患者病情和运动能力的基础上,将递增强度的有氧运动、间歇性有氧运动等创新性有氧运动方式应用到肿瘤患者运动干预治疗方案,并传统有氧运动模式的效果进行对比。另外,在有氧运动基础上,将中低强度的抗阻运动也加入到运动方案中。有研究显示,抗阻运动和与有氧联合抗阻运动也能改善肿瘤患者微循环功能<sup>[40-41]</sup>。但由于多种因素的限制,目前该方面的研究成果较少。建议在后续研究中,以患者病情和体质为依据,将抗阻运动、有氧联合抗阻运动逐步应用到运动干预治疗方案中,为提高肿瘤患者微血管功能提供更加有效、更具针对性的运动干预方式。

**4.2.2 深入探究运动改善肿瘤患者微循环功能的潜在机制** 虽然已有研究证实,运动主要通过提高肿瘤微环境的相关因子(如乳酸、血管内皮生长因子、免疫与炎症因子、氧化应激因子等)水平改善肿瘤患者微循环功能。但由于肿瘤微环境的复杂性,除上述因子外,可能还存在影响肿瘤微循环功能的其他因子,如碱性成纤维细胞生长因子可能也对肿瘤微血管的生长起到重要作用,但目前有关该方面的研究较少。此外,运动提高作用于微血管内皮细胞的剪切应力调节NO等血管因子水平也是改善肿瘤患者微循环功能(微血管舒张功能)的重要的机制。但血管舒张有内皮依赖性舒张和非内皮依赖性舒张两种形式,仅测定NO的浓度无法明确微血管舒张的类型。因此,为了深入了解运动对肿瘤患者微血管舒张功能的影响,建议后续通过离子渗透法(注射乙酰胆碱和硝普纳)明确患者微血管舒张功能的变化。

以上研究内容可为肿瘤患者运动疗法的制定和推广应用提供更有力的证据支撑。

## 参考文献 (References)

- [1] 刘灿, 翟巍巍, 吕雪梅. 肿瘤演化过程中的进化生态: 概念、应用与创新[J]. 遗传(LIU C, ZHAI W W, LÜ X M. Evolutionary ecology in tumor evolution: concepts, applications and innovation [J]. Heredity), 2025, 47(2): 228-36.
- [2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] AKABANE M, SHINDOH J, KOHNO K, et al. Subserosal vascular density predicts oncological features of T2 gallbladder cancer [J]. Langenbecks Arch Surg, 2023, 408(1): 73-9.
- [4] 汤洋, 徐婧, 瞿远珍, 等. 常见鞍区肿瘤患者视网膜微血管密度与视野损害的相关性研究[J]. 国际眼科杂志(TANG Y, XU J, QU Y Z, et al. Correlation between retinal microvascular density and visual field impairment in patients with common sellar tumors [J]. International Journal of Ophthalmology), 2023, 23(3): 488-93.
- [5] 田馨迪, 姚旭阳, 韩濡郁, 等. 肿瘤血管异常化的基础研究与临床应用进展 [J]. 中国实用外科杂志(TIAN X D, YAO X Y, HAN W Y, et al. Advances in basic research and clinical application of tumor vascular abnormality [J]. Chinese Journal of Practical Surgery), 2024, 44(6): 714-20.
- [6] 王漫达, 袁境晗, 梁敏, 等. 肿瘤血管在运动提高癌症化学药物治疗效果中的作用进展 [J]. 中国康复医学杂志(WANG M D, YUAN J H, LIANG M, et al. Progress on the role of tumor blood vessels in the improvement of the effect of chemotherapy treatment for cancer by exercise [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine), 2022, 37(12): 1708-12.
- [7] 陆纬, 段锐. 运动诱导的抗癌效应: 肿瘤铁死亡机制的潜在作用与前景[J]. 中国体育科技(LU W, DUAN R. Exercise-induced anticancer effects: the potential role and prospect of the mechanism of ferroptosis in tumors [J]. China Sports Science & Technology), 2025, 61(3): 23-30.
- [8] 江宇, 季铁成, 王长帅, 等. 运动疗法防治癌症的作用及相关分子机制[J]. 中国免疫学杂志(JIANG Y, JI T C, WANG C S, et al. Effect of exercise therapy in cancer prevention and treatment and related molecular mechanisms [J]. Chinese Journal of Immunology), 2024, 40(1): 208-19.
- [9] SCHADLER K L, THOMAS N J, GALIE P A, et al. Tumor vessel normalization after aerobic exercise enhances chemotherapeutic efficacy [J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 65429-40.
- [10] FLOREZ B C A, CARDOSO A C F, PARKER N, et al. Exercise during preoperative therapy increases tumor vascularity in pancreatic tumor patients [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 13966-73.
- [11] 夏睿阳, 杜成. 运动对肿瘤患者免疫检查点抑制剂疗效的影响与潜在机制[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志(XIA R Y, DU C. Effect and potential mechanism of exercise on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in cancer patients [J]. Electronic Journal of Tumor Metabolism and Nutrition), 2024, 11(6): 864-71.
- [12] MORRELL M B G, ALVAREZ-FLOREZ C, ZHANG A, et al. Vascular modulation through exercise improves chemotherapy efficacy in Ewing sarcoma [J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(9): e27835-55.
- [13] GARCIA E, BECKER V G, MCCULLOUGH D J, et al. Blood flow responses to mild-intensity exercise in ectopic vs orthotopic prostate tumors; dependence upon host tissue hemodynamics and vascular reactivity [J]. Appl Physiol, 2016, 121(1): 15-24.

- [14] ELMING P B, BUSK M, WITTENBORN T R, et al. The effect of single bout and prolonged aerobic exercise on tumor hypoxia in mice [J]. *Appl Physiol*, 2023, 134(3): 692-702.
- [15] MCCULLOUGH D J, STABLEY J N, SIEMANN D W, et al. Modulation of blood flow, hypoxia, and vascular function in orthotopic prostate tumors during exercise [J]. *Natl Cancer Inst*, 2014, 106(4): 36-43.
- [16] 肖楚兰, 李峻辉, 李柏, 等. 运动对肿瘤血流灌注调节作用的研究进展[J]. *中国疗养医学*(XIAO C L, LI J H, LI B, et al. Research progress on the regulation of blood perfusion of tumor by exercise [J]. *Chinese Nursing Medicine*), 2024, 33(5): 50-4.
- [17] 文凡, 向阳, 朱欢, 等. 运动干预改善2型糖尿病患者的微血管功能[J]. *中国组织工程研究*(WEN F, XIANG Y, ZHU H, et al. Exercise intervention to improve microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chinese Tissue Engineering Research*), 2026, 30(5): 1225-35.
- [18] 肖哲, 周术锋, 朱欢, 等. 肥胖人群微血管反应性的变化及运动干预[J]. *中国组织工程研究*(XIAO Z, ZHOU S F, ZHU H, et al. Changes in microvascular reactivity in obese people and exercise intervention [J]. *Chinese Tissue Engineering Research*), 2023, 27(26): 4223-30.
- [19] 王成科, 朱欢, 董微微, 等. 运动对高血压患者微血管反应性的干预效应及可能机制研究进展[J]. *中国预防医学杂志*(WANG C K, ZHU H, DONG H H, et al. Research progress on the intervention effect and possible mechanism of exercise on microvascular reactivity in patients with hypertension [J]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*), 2021, 22(9): 726-31.
- [20] 朱欢, 高炳宏. 有氧运动对人体微血管反应性的作用及机制研究进展[J]. *生命科学*(ZHU H, GAO B H. Research progress on the effect and mechanism of aerobic exercise on human microvascular reactivity [J]. *Life Sciences*), 2020, 32(8): 855-63.
- [21] XIAO C L, ZHONG Z P, LÜ C, et al. Physical exercise suppresses hepatocellular carcinoma progression by alleviating hypoxia and attenuating cancer stemness through the Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway [J]. *Integr Med*, 2023, 21(2): 184-93.
- [22] 巫雨轩, 余鑫源, 罗新楚, 等. 运动依从性量表汉化及其在癌症病人中的信效度检验[J]. *护理研究*(WU Y X, YU X Y, LUO X C, et al. Sinicization of exercise compliance scale and its reliability and validity test in cancer patients [J]. *Nursing Research*), 2024, 38(21): 3799-805.
- [23] 韩冠宙, 曹国良, 韩江. 耐力运动对雌激素依赖性乳腺癌小鼠肿瘤血管生成的影响[J]. *中国康复医学杂志*(HAN G Z, CAO G L, HAN J. Effect of endurance exercise on tumor angiogenesis in mice with estrogen-dependent breast cancer [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*), 2015, 30(6): 584-6.
- [24] AMIN I, ALI M A, SADEGH AS, et al. MicroRNA-206, let-7a and microRNA-21 pathways involved in the anti angiogenesis effects of the interval exercise training and hormone therapy in breast cancer [J]. *Life Sci*, 2016, 151: 30-41.
- [25] 李蓉, 任震晴, 周洪昌, 等. 癌症患者高强度间歇训练运动康复研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*(LI R, REN Z Q, ZHOU H C, et al. Research progress on high-intensity interval training exercise rehabilitation in cancer patients [J]. *Cancer Prevention and Treatment*), 2023, 36(5): 440-6.
- [26] 张蕊, 陆美吉, 杨宇飞. 《以功能障碍为中心的中国癌症患者运动康复专家共识》解读及病例分享[J]. *世界中医药*(ZHANG R, LU M J, YANG Y F. Interpretation and case sharing of the expert consensus on sports rehabilitation of Chinese cancer patients centered on functional impairment [J]. *Chinese Medicine in the World*), 2023, 18(11): 1521-4.
- [27] HE A, PU Y, JIA C, et al. The influence of exercise on cancer risk, the tumor microenvironment and the treatment of cancer [J]. *Sports Med*, 2024, 54(6): 1371-97.
- [28] 时文霞, 谢军, 何玉凤, 等. 高强度间歇训练和中等强度持续训练对肥胖男大学生血管内皮功能和血流剪切力的影响[J]. *中国体育科技*(SHI W X, XIE J, HE Y F, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on vascular endothelial function and blood flow shear force in obese male college students [J]. *China Sports Science and Technology*), 2024, 60(7): 3-11.
- [29] 时文霞, 谢军, 何玉凤, 等. 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[J]. *中国体育科技*(SHI W X, XIE J, HE Y F, et al. Research progress on the mechanism of blood flow shear force in exercise intervention for vascular endothelial dysfunction [J]. *China Sports Science and Technology*), 2024, 60(3): 51-64.
- [30] 彭永, 朱欢, 刘尧峰, 等. 24周太极拳结合弹力带抗阻运动对2型糖尿病患者足背微循环功能的影响[J]. *首都体育学院学报*(PENG Y, ZHU H, LIU X F, et al. Effect of 24 weeks of Tai Chi combined with elastic band resistance exercise on the microcirculation function of dorsum foot in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Journal of Capital University of Physical Education*), 2023, 35(1): 77-85.
- [31] 彭永, 胡江平, 朱欢. 低负荷血流限制和高强度抗阻运动对男性运动青年大腿微循环功能的影响[J]. *中国组织工程研究*(PENG Y, HU J P, ZHU H. Effects of low-load blood flow restriction and high-intensity resistance exercise on thigh microcirculation function in male athletic youths [J]. *Chinese Tissue Engineering Research*), 2025, 29(2): 393-401.
- [32] DJURHUUS S S, SCHAUER T, SIMONSEN C, et al. Effects of acute exercise training on tumor outcomes in men with localized prostate cancer: a randomized controlled trial [J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(19): e15408-20.
- [33] 戈哲. 运动对乌拉坦诱导的肺癌小鼠治疗作用的机制研究[D]. 上海: 华东师范大学(GE Z. Mechanism study on the therapeutic effect of exercise on urata-induced lung cancer in mice [D]. Shanghai: East China Normal University), 2021.
- [34] 张锋敏, 余震, 庄成乐. 肿瘤患者的运动疗法应用进展和作用机制[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*(ZHANG F M, YU Z, ZHUANG C L. Advances in the application and mechanism of motion therapy in cancer patients [J]. *Electronic Journal of Tumor Metabolism and Nutrition*), 2022, 9(5): 549-54.
- [35] 中国康复医学会肿瘤康复专业委员会, 江苏省整合医学研究会. 以功能障碍为中心的中国癌症患者运动康复专家共识[J]. *中国康复医学杂志*(CHINESE SOCIETY OF REHABILITATION MEDICINE, PROFESSIONAL COMMITTEE OF ONCOLOGY REHABILITATION, JIANGSU PROVINCIAL SOCIETY OF INTEGRATIVE MEDICINE. Expert consensus on exercise rehabilitation of Chinese cancer patients centered on functional impairment [J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*), 2023, 38(1): 1-7.
- [36] 朱欢, 虞艳芳, 文凡, 等. 常见代谢性疾病微循环功能变化及有氧运动干预效应[J]. *湖北体育科技*(ZHU H, TUO Y F, WEN F, et al. Changes in microcirculatory function of common metabolic

- diseases and the intervention effect of aerobic exercise [J]. Hubei Sports Science and Technology, 2024, 43(3): 87-93.
- [37] BETTARIGA F, TAAFFE D R, GALVÃO D A, et al. Effects of short- and long-term exercise training on cancer cells *in vitro*: insights into the mechanistic associations [J]. Sport Health Sci, 2024, 14: 100994-1005.
- [38] BORGES J P, NASCIMENT A R, LOPES G O, et al. The impact of exercise frequency upon microvascular endothelium function and oxidative stress among patients with coronary artery disease [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2018, 38(5): 840-6.
- [39] 周术锋, 肖哲, 朱欢, 等. 12周有氧运动对习惯久坐大学生微循环功能的影响[J]. 中国学校卫生(ZHOU S F, XIAO Z, ZHU H, et al. Effect of 12 weeks of aerobic exercise on microcirculatory function of sedentary college students [J]. Chinese School Health), 2021, 42(9): 1332-9.
- [40] 许海阳, 孙巧丹, 卢红阳. 不同强度的抗阻运动对肺癌伴癌因性疲乏患者内分泌激素的调节作用[J]. 医疗装备(XU H Y, SUN Q D, LU H Y. Regulatory effect of resistance exercise of different intensities on endocrine hormones in patients with lung cancer with cancer-related fatigue [J]. Medical Equipment), 2024, 37(12): 5-8.
- [41] 李懿, 张小琴. 有氧运动结合抗阻运动对化疗期肺癌患者癌因性疲乏及生存质量的干预效果[J]. 现代养生(LI Y, ZHANG X Q. Effect of aerobic exercise combined with resistance exercise on cancer-related fatigue and quality of life in patients with lung cancer during chemotherapy [J]. Modern Wellness), 2024, 24(14): 1111-4.