

· 基础研究 ·

有氧运动训练对高蛋白氨基酸饮食大鼠血浆组织纤溶酶原激活物/纤维蛋白溶酶原激活因子抑制物-1 和前列腺素 I_2 /血栓烷 A_2 系统的影响

任晓丽 杨波 张钧

【摘要】 目的 探讨有氧运动训练对高蛋白氨基酸饮食大鼠血浆组织纤溶酶原激活物/纤维蛋白溶酶原激活因子抑制物-1 (t-PA/PAI-1) 及前列腺素 I_2 /血栓烷 A_2 (PGI_2 /TXA $_2$) 系统的影响。**方法** 将雄性 Wistar 大鼠随机分为对照组、高蛋白氨基酸组及运动干预组。对照组喂饲普通饲料, 高蛋白氨基酸组及运动干预组大鼠喂饲含 3% 蛋氨酸的特制饲料, 同时运动干预组大鼠每日进行 90 min 无负重游泳运动, 每周训练 6 d。于实验进行 8 周后采用高效液相色谱法测定大鼠血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 含量, 选用发色底物法测定 t-PA 及 PAI-1 含量, 选用放射免疫非平衡法测定 6-酮-前列腺素 F_1 (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 及 TXB $_2$ 含量。**结果** 高蛋白氨基酸组大鼠血浆 Hcy 含量显著高于对照组, t-PA/PAI-1 及 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ 比值均较对照组显著降低 ($P < 0.05$); 与高蛋白氨基酸组比较, 运动干预组血浆 Hcy 含量明显降低 ($P < 0.05$), t-PA /PAI-1 及 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ 比值显著升高 ($P < 0.05$), 且上述各项指标与对照组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 高蛋白氨基酸饮食可诱发大鼠高半胱氨酸血症, 导致血浆 t-PA/PAI-1 和 PGI_2 /TXA $_2$ 系统失衡; 适宜有氧运动训练可降低高蛋白氨基酸饮食大鼠血浆 Hcy 水平, 纠正 t-PA/PAI-1 及 PGI_2 /TXA $_2$ 系统失衡, 从而预防高半胱氨酸血症发生。

【关键词】 高半胱氨酸血症; 前列腺素; 血栓素; 纤溶; 有氧运动

Effects of aerobic exercise on plasma tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 and postaglandin I_2 /thromboxanes A_2 in rats fed a high methionine diet REN Xiao-li*, YANG Bo, ZHANG Jun.

* Department of Preventive Medicine, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325035, China

Corresponding author: YANG Bo, Email: yb@wzmc.net

【Abstract】 Objective To observe the effects of aerobic training on plasma tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 and postaglandin I_2 /thromboxanes A_2 in rats fed a high methionine diet. **Methods** Ninety-six male Wistar rats were randomly divided into a normal diet control group (CR), a high methionine diet group (MR) and a high methionine diet plus 90 min aerobic training intervention group (T + MR). After 8 weeks of training, the plasma level of homocysteine (Hcy) 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, TXB $_2$, t-PA and PAI-1 were measured. **Results** Plasma Hcy in the MR group increased two-fold as compared with the CR group, whereas t-PA/PAI-1 and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ of the MR group decreased significantly. Plasma Hcy in the T + MR group significantly decreased, while plasma t-PA /PAI-1 and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ increased significantly compared with the MR group. The above parameters were not different in the T + MR group from those of the CR group. **Conclusions** Hyperhomocysteinemia could be induced by a high methionine diet. Proper training can decrease the plasma Hcy level of rats fed with a high methionine diet, and correcting the imbalance of t-PA /PAI-1 and 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ could prevent the development of hyperhomocysteinemia.

【Key words】 Hyperhomocysteinemia; Prostaglandin; Thromboxane; Fibrinolysis; Aerobic exercise

同型半胱氨酸也称高半胱氨酸 (homocysteine, Hcy), 是体内蛋氨酸循环代谢形成的中间产物之一。临床研究发现, 摄入过多含有蛋氨酸的食品将导致血浆中 Hcy 含量升高, 超过血浆正常值范围 (5 ~

15 $\mu\text{mol/L}$), 从而诱发高同型半胱氨酸血症^[1]。Hcy 通过直接或间接作用可诱发血管内皮功能障碍, 影响组织型纤溶酶原激活物 (tissue plasminogen activator, t-PA)/纤溶酶原激活抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 以及前列腺素 I_2 (prostaglandin I_2 , PGI_2)/血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA $_2$) 系统的平衡, 导致机体纤溶功能紊乱、血管痉挛及血小板聚集, 从而影响动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 等心血管疾病的发生、发展及转归^[2]。目前研究发现, 适宜运动锻

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.11.006

作者单位: 325035 温州, 温州医学院实验动物中心 (任晓丽); 温州医学院环境与公共卫生学院预防医学系 (杨波); 扬州大学运动医学研究所 (张钧)

通信作者: 杨波, Email: yb@wzmc.net

炼可以改善机体血管内皮的内分泌功能,调节体内 t-PA/PAI-1 和 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 的释放状态,从而发挥抗血栓及抗血管痉挛功效,降低 AS 及其它心血管疾病的发病率^[3-5]。本研究以高蛋白饮食大鼠为观察对象,探讨适宜有氧运动训练对其血浆 t-PA/PAI-1 和 $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 平衡状态的影响,为预防高半胱氨酸血症乃至 AS 等疾病提供新的途径。现报道如下。

材料与方法

一、实验动物及分组

共选取健康雄性 8 周龄 Wistar 大鼠 24 只,体重 (155 ± 5) g,由中国科学院上海实验动物中心提供。大鼠经适应性喂养 1 周后,采用随机数字表法将其分为对照组、高蛋白组及运动干预组,每组 8 只。

二、高半胱氨酸血症大鼠模型制作

按照文献^[6]介绍的方法将高蛋白组及运动干预组大鼠制成高半胱氨酸血症动物模型,其血浆 Hcy 浓度达对照组 2 倍以上表明制模成功^[7]。对上述 2 组大鼠喂饲含 3% 高蛋白的特制饲料,对照组则给予正常食物及饮水,共持续 8 周,分别记录各组大鼠日平均摄食总量。高蛋白饲料由南京安立默实验动物饲料有限公司加工制作,L-蛋氨酸为上海斐雅科技发展有限公司产品,批号为 20040210,符合 AJ192 版产品质量标准规定。大鼠饲料在制成颗粒以前,将原料分为两部分,一部分直接加工成普通饲料喂养对照组大鼠,另一部分按 3% 比例添加蛋氨酸制成颗粒饲料喂养高蛋白组及运动干预组大鼠。

三、运动方法

各组大鼠经适应性喂养 1 周后,运动干预组大鼠除每日给予高蛋白饲料外,还进行无负重游泳训练,每周训练 6 d;第 1 天游泳训练时间为 10 min,以后每天增加 10 min,到周末时增至 60 min;第 2 周在 60 min 基础上每天增加 5 min,到周末时增至 90 min,以后每次游泳时间则维持 90 min 不变,共持续训练 8 周。

四、大鼠日平均摄食总量测定

各组大鼠每天均给予等量颗粒饲料(其重量计为 D_1 ,约 200 g)喂养,待次日清晨大鼠游泳训练结束后将大鼠剩余食物称重并计为 D_2 ,前后 2 次称重结果之差即为该组大鼠当日摄食总量($D_1 - D_2$)。实验期间每日记录各组大鼠日摄食总量,于实验结束时将该组大鼠日摄食总量求和再除以各组大鼠只数及实验天数,即为各组大鼠日平均摄食总量(D),注: $D = \frac{\sum(D_1 - D_2)}{8 \times 56}$ 。

五、取样及检测方法

各组大鼠于运动干预组最后 1 次游泳结束并禁食

24 h 后称重,依次采用 2% 戊巴比妥钠按每千克体重 50 mg 进行腹腔注射麻醉,待麻醉剂生效后进行腹主动脉取血,部分血样注入到 120 μl 含 2% EDTA- Na_2 的无菌抗凝试管中供 Hcy 检测用;部分血样注入到含消炎痛-EDTA- Na_2 的抗凝试管中供 6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}$ (6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$) 及血栓素 B_2 (TXB_2) 检测用;余下血样全部注入到经 3.8% 枸橼酸钠预置的抗凝试管中,供 t-PA 及 PAI-1 测定用。上述血样抗凝试管均置于冰浴中预防溶血,常规制备血浆,抽取血浆于 -20°C 以下冰箱内保存、待测。

1. 血浆 Hcy 测定:检测仪器包括惠普 HP1100 型 HPLC 测定仪、HP1046A 型荧光探测器、C18 反相分析柱等;血浆 Hcy 检测试剂盒由北京阜外心血管病医院中德分子医学中心提供,采用高效液相色谱法测定,参照 Huang 等^[8]介绍的方法进行操作,取 240 μl 样品血浆,加入 60 μl 乙酰半胱氨酸(Fluka 公司产品)和 30 μl 3-丁基磷(美国 sigma 公司产品),混匀后于 4°C 水浴中作用 30 min,再加入 300 μl 预冷的高氯酸钠(0.6 mol/L),充分混匀后静置 10 min,经 2000 g 离心 10 min,取上清液 50 μl ,加入 10 μl NaOH(浓度为 1.55 mol/L)和 125 μl 硼酸缓冲溶液(浓度为 0.125 mol/L ,pH 值 = 9.5,含 4 mmol/L EDTA),再加入 50 μl S-DBF(浓度为 1 mg/ml),充分混匀后置于 60°C 水浴中作用 1 h,冷却后备用。

2. t-PA 及 PAI-1 活性测定:检测试剂盒由上海捷门生物技术合作公司提供,产品批号分别为 A21002 和 A22002,严格按照试剂盒说明书采用发色底物法进行测定。

3. 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 及 TXB_2 含量测定:检测试剂盒由中国人民解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供,产品批号分别为 R-69 和 R-70,严格按试剂盒说明书采用放射免疫非平衡法进行测定。

六、统计学分析

本研究所得数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,选用 SPSS 11.0 版统计学软件包进行数据处理,成组设计多样本均数比较采用方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠实验前后体重及日平均摄食总量比较
实验进行 8 周后,各组大鼠体重均较入选时有所增加;进一步分析发现,运动干预组及高蛋白组大鼠体重均明显低于对照组($P < 0.05$),并且运动干预组大鼠体重显著低于高蛋白组(均 $P < 0.01$),具体数据详见表 1,表明高蛋白饮食对大鼠体重具有明显抑制作用;游泳训练能进一步减轻高蛋白饮食大鼠

体重。对大鼠 8 周日平均摄食总量比较后发现,各组大鼠饲养期间日平均摄食总量组间差异均无统计学意义($P>0.05$),其中对照组大鼠日平均摄食总量略高于高蛋白组及运动干预组,但组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具体数据详见表 1。

表 1 各组大鼠实验前、后体重及日平均摄食总量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	体重(g)		日平均摄食总量(g/d)
		实验前	实验进行 8 周时	
对照组	8	152.5 ± 3.9	384.2 ± 9.5	20.39 ± 2.34
高蛋白组	8	153.4 ± 2.9	268.9 ± 10.1 ^a	19.07 ± 3.15
运动干预组	8	152.4 ± 4.7	240.0 ± 11.3 ^{ab}	19.34 ± 3.86

注:与对照组同期比较,^a $P<0.01$;与高蛋白组同期比较,^b $P<0.01$

二、各组大鼠血浆 Hcy 含量比较

实验进行 8 周后,对大鼠血浆 Hcy 含量比较后发现,组间差异具有统计学意义($P<0.05$);进一步分析发现,与对照组比较,高蛋白组大鼠血浆 Hcy 含量显著升高($P<0.01$),约是对照组的 2 倍以上;与高蛋白组比较,运动干预组大鼠血浆 Hcy 含量明显下降($P<0.01$),与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据详见表 2。

表 2 各组大鼠血浆 Hcy 含量比较($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	只数	Hcy 含量
对照组	8	8.670 ± 1.881
高蛋白组	8	23.02 ± 3.912 ^a
运动干预组	8	11.40 ± 2.199 ^b

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与高蛋白组比较,^b $P<0.01$

三、各组大鼠血浆 6-keto-PGF_{1α}、TXB₂ 含量及 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值比较

实验进行 8 周后,与对照组比较,发现高蛋白组大鼠血浆 6-keto-PGF_{1α} 含量显著降低,血浆 TXB₂ 含量明显升高($P<0.01$),6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值明显降低($P<0.05$);与高蛋白组比较,运动干预组大鼠血浆 6-keto-PGF_{1α} 含量显著升高,血浆 TXB₂ 含量明显降低,6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值明显升高($P<0.05$),并且上述指标与对照组比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具体数据详见表 3。

表 3 各组大鼠血浆 6-keto-PGF_{1α}、TXB₂ 含量及 6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)	TXB ₂ (pg/ml)	6-keto-PGF _{1α} / TXB ₂
对照组	8	328.6 ± 66.58	398.9 ± 101.4	0.869 ± 0.303
高蛋白组	8	160.1 ± 33.63 ^a	1373.8 ± 306.4 ^b	0.124 ± 0.043 ^a
运动干预组	8	286.4 ± 84.67 ^c	766.9 ± 475.3 ^c	0.548 ± 0.326 ^c

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与高蛋白组比较,^c $P<0.05$

四、各组大鼠血浆 t-PA、PAI-1 含量及 t-PA/PAI-1 比值比较

实验进行 8 周后,与对照组比较,发现高蛋白组大鼠血浆 t-PA 含量显著降低,PAI-1 含量明显升高($P<0.01$),t-PA/PAI-1 比值显著降低($P<0.05$);与高蛋白组比较,运动干预组大鼠血浆 t-PA 含量明显升高,血浆 PAI-1 含量显著降低($P<0.05$),t-PA/PAI-1 比值明显提高($P<0.05$),并且上述指标与对照组比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具体数据详见表 4。

表 4 各组大鼠血浆 t-PA、PAI-1 含量及 t-PA/PAI-1 比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	t-PA (IU/ml)	PAI-1 (IU/ml)	t-PA/PAI-1
对照组	8	0.533 ± 0.087	0.613 ± 0.087	0.877 ± 0.155
高蛋白组	8	0.342 ± 0.076 ^a	0.874 ± 0.083 ^b	0.394 ± 0.092 ^b
运动干预组	8	0.575 ± 0.094 ^c	0.673 ± 0.095 ^c	0.848 ± 0.117 ^d

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与高蛋白组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$

讨 论

Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物,大量研究已证实血浆中 Hcy 水平升高是导致 AS 发生、发展的一个独立危险因素。Morita 等^[7]报道,实验大鼠经含 0.3% 蛋氨酸的饲料喂养 8 周后,其血浆中 Hcy 水平是对照组的 2 倍,容易诱发高半胱氨酸血症。本实验选用雄性健康 Wistar 大鼠作为研究对象,经含 3% 蛋氨酸饲料喂养 8 周后,发现高蛋白组大鼠血浆 Hcy 含量达(23.02 ± 3.912) $\mu\text{mol/L}$,超过对照组 2 倍以上,提示高蛋白饮食诱发了大鼠高半胱氨酸血症,与上述研究结果基本一致。

运动训练作为一种能有效预防 AS 的重要手段,目前已在临床治疗中广泛应用。关于运动训练与高半胱氨酸的关系国内报道较少。Konig 等^[9]研究发现,长期进行中低强度训练的百米赛跑运动员其血浆中 Hcy 水平较正常人群显著下降;Vincent 等^[10]报道采用低强度抗阻力量训练可以降低 60 ~ 80 岁老年人群血浆中 Hcy 含量;本研究结果显示,适宜游泳训练可以预防由蛋氨酸摄入过量而引起的血浆 Hcy 升高,其治疗机制可能与增强 Hcy 代谢水平有关。

PGI₂ 和 TXA₂ 是花生四稀酸 (Arachidonic Acid, AA) 代谢过程中的中间产物,由于两者在体内半衰期较短且不稳定,所以国内、外均以测定 TXB₂ 及 6-keto-PGF_{1α} 作为评判其浓度的指标^[11]。机体血管内皮纤溶活性主要是通过调节 t-PA/PAI-1 系统平衡来实现,与 PGI₂/TXA₂ 系统的抗血管痉挛及血小板聚集作用形成连锁效应。因此当机体内皮组织受损或功能障碍时,t-PA/PAI-1 系统失衡,血管内皮局部纤溶活性下降,血液呈高凝状态;当 PGI₂/TXA₂ 系统失衡时,可诱发血管痉挛及血小板聚集增强,使血液呈高黏状态,两者作用最终导致血管痉挛、血栓或动脉硬化性等疾

病^[12]。有研究将内皮细胞置于 1.0~7.5 mmol/L Hcy 培育液中培养,发现其 t-PA 活性以及膜结合位点数量呈剂量依赖性降低,而且 Hcy 可以直接衍化内皮细胞受体膜联蛋白 II (Annexin II) 结合位点,阻止 Annexin II 与 t-PA 结合,导致血液中纤溶系统活性下降^[13-14];将 Hcy 注入狒狒体内可引发 10% 血管内皮细胞呈片状脱落,内皮下胶原暴露导致血小板活化、TXA₂ 合成增加^[15]。本实验结果显示,高蛋氨酸组大鼠血浆 t-PA 含量显著下降,而 PAI-1 含量明显升高,t-PA/PAI-1 比值显著降低($P < 0.05$),提示大鼠血管内皮纤溶活性下降,血液呈高凝状态;血浆 TXB₂ 含量显著增加($P < 0.01$),血浆 6-keto-PGF_{1α} 明显降低($P < 0.05$),6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值显著下降,提示机体血管痉挛、血小板聚集活性增强,血液呈高黏状态,表明血浆中 Hcy 升高可引起 t-PA/PAI-1 及 PGI₂/TXA₂ 系统失衡,其原因可能与同型半胱氨酸巯基自氧化过程中所释放的大量活性氧自由基有关^[16-17]。

大量研究证实,长期适宜运动训练能提高血浆中 t-PA 含量及 t-PA/PAI-1 比值,有效增加内皮纤溶系统活性;同时还能提高体内 PGI₂ 含量,有效抑制血小板 TXA₂ 的合成及释放,使 PGI₂/TXA₂ 比值升高,对血管痉挛及血小板聚集具有预防作用。如经常参加体育锻炼的老年人群,其血浆中 t-PA、6-keto-PGF_{1α}、t-PA/PAI-1 及 PGI₂/TXA₂ 比值均较同龄人群显著升高^[18];Ikeda 等^[19]对高血压大鼠进行 30 min 游泳训练后发现,运动组大鼠尿中 TXA₂ 代谢物含量较安静组下降了 33%,而尿中 PGI₂ 的代谢产物水平无显著变化,6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值明显升高,提示长期运动训练确可改善体内 PGI₂/TXA₂ 和 t-PA/PAI-1 系统状态。本研究也获得类似结果,如与高蛋氨酸组比较,运动干预组大鼠血浆 t-PA 含量显著升高,PAI-1 含量明显下降,t-PA/PAI-1 比值显著提高($P < 0.05$);6-keto-PGF_{1α} 含量显著升高,TXB₂ 含量降低,6-keto-PGF_{1α}/TXB₂ 比值显著提高($P < 0.05$),表明适宜运动训练可改善由血浆 Hcy 水平升高而诱发的 t-PA/PAI 及 PGI₂/TXA 平衡紊乱,对由高半胱氨酸血症导致的内皮功能障碍具有预防作用。目前有关适宜运动训练影响 t-PA/PAI 及 PGI₂/TXA₂ 系统平衡的确切机制尚未完全阐明,其中血浆 Hcy 水平升高以及自氧化过程中所释放的氧自由基可能是导致 t-PA/PAI-1 和 PGI₂/TXA₂ 失衡的重要原因,而适宜运动训练可以提高机体抗氧化能力,改善血管内皮细胞功能^[18],这可能是有氧运动预防高半胱氨酸血症大鼠 t-PA/PAI-1 和 PGI₂/TXA₂ 失衡的重要机制之一。

综上所述,本研究结果表明,长期中等负荷运动训练可有效降低高蛋氨酸饮食大鼠血浆 Hcy 水平,明显

改善 t-PA/PAI 和 PGI₂/TXA₂ 系统的平衡状态,从而预防高半胱氨酸血症形成。

参 考 文 献

- [1] Armando D, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*, 1997, 90: 1-11.
- [2] Murawska CE, Januszczyńska L, Zuwała JJ, et al. Melatonin decreases homocysteine level in blood of rats. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59: 717-729.
- [3] 原芳, 王丽霞. 有氧运动对轻度原发性高血压的疗效及内皮功能的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28: 824-825.
- [4] 黎明江, 王跃龄, 江洪, 等. 运动疗法对冠脉成形术后血管内皮功能及侧支循环的影响. *中国康复医学杂志*, 2007, 22: 915-917.
- [5] 张松江, 史绍蓉, 鄢力祥. 凝血纤溶系统与动脉粥样硬化血栓形成的关系及运动对其的影响. *现代预防医学*, 2006, 33: 2316-2319.
- [6] 蔡东联, 陈小莉. 高蛋氨酸饮食对大鼠生长及氨基酸代谢的影响. *中国临床营养杂志*, 2002, 10: 248-251.
- [7] Morita H, Kurihara H, Yoshida S, et al. Diet-induced hyperhomocysteinemia exacerbates neointima formation in rat carotid arteries after balloon injury. *Circulation*, 2001, 103: 133-139.
- [8] Huang QQ, Hui RT, Zhang CL. Application of HPLC for determination of homocysteine level in plasma. *Int J Med*, 1999, 3: 50-52.
- [9] König D, Bisse E, Deibert P, et al. Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine levels in endurance-trained men: interactions with plasma folate and vitamin B12. *Ann Nutr Metab*, 2003, 47: 114-118.
- [10] Vincent KR, Braith RW, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Prev Cardiol*, 2003, 6: 197-203.
- [11] Grose JH, Lebel M, Gbeassor FM. Imbalanced prostacyclin and thromboxane A2 production in essential hypertension. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res*, 1983, 11: 413-415.
- [12] Nascif AK, Hilário MO, Terreri MT, et al. Endothelial function analysis and atherosclerotic risk factors in adolescents with systemic lupus erythematosus. *Int J Adolesc Med Health*, 2007, 4: 497-505.
- [13] Hajjar KA. Homocysteine induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*, 1993, 91: 2873-2879.
- [14] Di MG, Davi G, Margaglione M, et al. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Invest*, 1993, 92: 1400-1406.
- [15] Durand P, Lussier CS, Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J*, 1997, 11: 1157-1168.
- [16] Weiss N, Keller C, Hoffmann U, et al. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med*, 2002, 7: 227-239.
- [17] Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke*, 2004, 35: 345-347.
- [18] 陈栋, 袁艳, 杨宏. 接受运动处方干预老年人凝血与纤溶系统的变化. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 33: 8545-8548.
- [19] Ikeda T, Gomi T, Sasaki Y. Effects of swim training on blood pressure, catecholamines and prostaglandins in spontaneously hypertensive rats. *Jpn Heart*, 1994, 35: 205-211.

(修回日期: 2010-06-19)

(本文编辑: 易 浩)