

· 基础研究 ·

运动对高蛋白氨酸饮食大鼠血浆 t-PA、PAI 含量和 t-PA/PAI 系统的影响

杨 波¹ 张 钧² 刘丽荣²

摘要 目的:探讨 8 周游泳运动对高蛋白氨酸饮食大鼠血浆 t-PA、PAI 和 t-PA/PAI 含量的影响。方法:雄性 Wistar 大鼠 24 只,随机分为正常饮食安静组(C 组)、高蛋白氨酸饮食组(M 组)和运动+高蛋白氨酸饮食组(T 组)。T 组和 M 组喂饲含蛋氨酸为 3% 的高蛋白氨酸饲料,T 组每日同时进行 90min 无负重游泳运动,C 组喂饲普通饲料,共 8 周。运动训练后测定血浆同型半胱氨酸含量、t-PA 和 PAI 含量。结果:M 组血浆同型半胱氨酸含量显著高于 C 组($P<0.01$),是正常安静饮食组的两倍以上,表明 M 组大鼠诱发高半胱氨酸血症;与 M 组相比,T 组血浆同型半胱氨酸显著性下降($P<0.01$),且与 C 组相比差异无显著性意义,表明适宜的运动可以降低高蛋白氨酸饮食大鼠血浆 Hcy 水平,预防高半胱氨酸血症形成。与 C 组相比,M 组大鼠血浆 t-PA 显著下降,PAI 含量显著提高($P<0.01$),t-PA/PAI 比值显著下降,表明高蛋白氨酸饮食大鼠血浆 t-PA/PAI 失衡,诱发纤溶功能紊乱;与 M 组相比,T 组大鼠血浆 t-PA 含量显著提高,PAI 含量显著下降($P<0.05$),t-PA/PAI 比值显著提高($P<0.01$),且与 C 组相比上述各项指标差异均无显著性意义。结论:适宜运动能明显通过改善高蛋白氨酸饮食大鼠血浆 t-PA/PAI 平衡,纠正纤溶系统功能紊乱,预防动脉硬化及其相关血栓性并发症发生。

关键词 运动;蛋氨酸;同型半胱氨酸;纤溶酶原激活物;纤溶酶原激活剂抑制物

中图分类号:R493, R542.2, R543

文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2006)-09-0804-03

Training effects on hypermethionine diets rats' plasma t-PA、PAI content and t-PA/PAI balance/YANG Bo, ZHANG Jun, LIU Lirong//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2006, 21(9): 804—806

Abstract Objective: To observe the training effects on hypermethionine diets rats' plasma PGI₂/TXA₂ content and PGI₂/TXA₂ balance. **Method:** Twenty-four male Wistar rats were randomly divided into the normal food matched control (C), high methionine diets group (M) and sports + hypermethionine diets group (T). T and M groups were fed with high methionine feedstuff containing 3% methionine. T group carried on 90 minutes swimming. C group feeds normal feedstuff. All rats were totally raised for 8 weeks. **Result:** Compared with C group, the plasma t-PA of group M descended obviously, the plasma PAI content obviously ascended, the plasma t-PA/PAI decreased ($P<0.05$), which showed that the hypermethionine diet rats plasma t-PA/PAI was out of balance, expressing fibrinolytic function foul-up intensely. Compared with M group, plasma t-PA content of T group obviously ascended, plasma PAI descended obviously ($P<0.01$), t-PA/PAI ascended obviously ($P<0.05$). Compared with C group all the indexes of T group were no difference ($P>0.05$). **Conclusion:** The appropriate sport can improve the hypermethionine diet rats plasma balance between t-PA and PAI obviously to correct the foul-up of fibrinolytic function, and to prevent AS and thrombus complications.

Author's address The Sports Medicine Staff Room of Sports Department in Wen Zhou Medical College, Wenzhou, 325035

Key words training; methionine; homocysteine; tissue plasminogen activator; plasminogen activator inhibitor

同型半胱氨酸,也称高半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是体内蛋氨酸代谢所形成的中间产物。大量临床研究已表明,饮食中蛋氨酸摄入过多会导致血浆 Hcy 含量升高,超过血浆正常值范围 5—15 μmol/L,可以诱发高同型半胱氨酸血症发生^[1],影响内皮纤溶和抗血栓活性,血管内皮细胞分泌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)比例失衡,诱发机体纤溶功能紊乱,血液呈高

凝状态,从而加速动脉粥样硬化斑块的形成和血栓的发生。适当的运动训练可以改善血管内皮功能,提高血浆 t-PA 含量和 t-PA/PAI 比值,有效的增加内皮纤溶活性,为预防心脑血管血栓栓塞性疾病的发生,提供了理论与实践依据。本文以高蛋白氨酸饮食

1 温州医学院运动医学教研室,温州,325035

2 扬州大学运动人体科学研究所

作者简介:杨波,男,医学硕士

收稿日期:2005-11-17

大鼠为研究对象, 进一步探讨适宜运动对血浆 t-PA、PAI 含量和 t-PA/PAI 平衡状态的影响, 为预防高半胱氨酸血症和动脉粥样硬化及其相关血栓性并发症的发生开拓新的领域和途径。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

选用健康雄性 8 周龄 Wistar 大鼠 24 只, 体重 $155 \pm 5\text{g}$, 由中国科学院上海实验动物中心提供。习服饲养后, 随机分为 3 组, 正常安静饮食(C 组)、高蛋氨酸饲料饮食组(M 组)和运动+高蛋氨酸饲料饮食组(T 组)。

1.2 建立高半胱氨酸血症大鼠模型

按照文献^[2]报道的建模方法建立高半胱氨酸血症的大鼠模型。即:除正常安静饮食组外, 其他 2 组大鼠喂饲 3% 的高蛋氨酸饲料饮食, 持续 8 周, 形成高半胱氨酸血症并分别记录各组大鼠日平均摄食总量。高蛋氨酸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 AJI92 版规定。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, 另一部分按 3% 的比例添加甲硫氨酸, 制成颗粒饲料。

1.3 运动方式

大鼠适应性喂养 1 周后, T 组除每日喂饲高蛋氨酸饲料外, 进行 90min 的无负重游泳运动, 每周 6 天。第一天运动时间为 10min, 以后每天递增 10min, 至周末增至 60min, 第二周每天递增 5min, 至周末增至 90min 运动, 以后维持此运动时间的游泳, 持续 8 周。

1.4 指标测定及方法

1.4.1 大鼠日平均摄食总量的计算:于饲养期开始, 各组大鼠给予等量颗粒饲料 D1 (每笼 100g, 共 200g), 次日清晨大鼠游泳训练结束后, 将该组剩余食物称重 D2, 两次纪录之差除以各组大鼠的只数即为日平均摄食总量(D), 即 $D=(D_1-D_2)/8$ 。

1.4.2 血浆同型半胱氨酸测定:试剂盒由北京阜外心血管病院中德分子医学中心提供。采用高效液相色谱法参照 Durand^[3]等的方法进行测定。

1.4.3 组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活剂抑制物活性的测定:严格按照试剂盒说明书, 采用发色底物法, 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。

1.5 统计学分析

统计学分析采用 SPSS 11.0 中多样本均数比较

的方差分析, 两两比较采用 SNK-q 检验比较处理。

2 结果

2.1 运动前后高蛋氨酸饮食大鼠日平均摄食总量变化

见表 1。各组大鼠饲养期间日平均摄食总量差异无显著性意义($F=2.140, P>0.05$), 经 SNK-q 检验两两比较, C 组日平均摄食总量略高于 M 组和 T 组, 差异无显著性意义($P>0.05$), 表明各组大鼠实验期间日平均摄食总量差异无显著性意义。

2.2 运动前后高蛋氨酸饮食大鼠血浆同型半胱氨酸含量变化

由表 2 可知, 经完全单因素方差分析, 各组血浆 Hcy 含量有极显著性差异($F=51.44, P<0.01$)。与 C 组相比, M 组血浆 Hcy 含量显著升高($P<0.01$), 是正常安静饮食组的两倍以上, 表明 M 组大鼠诱发高半胱氨酸血症。与 M 组相比, T 组血浆 Hcy 显著下降($P<0.01$), 且与正常安静饮食组相比无显著性差异, 说明适宜的运动可以降低高蛋氨酸饮食大鼠血浆 Hcy 水平, 预防高半胱氨酸血症的形成 (见表 2 和图 1)。

2.3 运动前后高蛋氨酸饮食大鼠血浆 t-PA、PAI 含量和 t-PA/PAI 变化

见表 3。与 C 组相比, M 组血浆 t-PA 含量显著下降, 血浆 PAI 含量显著提高($P<0.01$), t-PA/PAI 比值显著降低($P<0.01$), 表明高蛋氨酸饮食大鼠血浆 t-PA/PAI 失衡, 诱发纤溶功能紊乱。与 M 组相比, T 组大鼠血浆 t-PA 含量显著升高, 血浆 PAI 含量显著下降($P<0.05$), t-PA/PAI 比值显著提高($P<0.01$), 且与正常安静饮食组相比 T 组各项指标均无显著性差

表 1 各实验组大鼠日平均饮食总量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	日平均饮食总量 (g/d)
正常安静饮食组(C 组)	8	20.39 $\pm$ 2.341
高蛋氨酸饮食组(M 组)	8	19.07 $\pm$ 3.153
运动+高蛋氨酸饮食组(T 组)	8	19.34 $\pm$ 3.858

表 2 各实验组大鼠血浆同型半胱氨酸含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	同型半胱氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)
正常安静饮食组(C 组)	8	8.677 $\pm$ 1.881
高蛋氨酸饮食组(M 组)	8	23.02 $\pm$ 3.912 ^①
运动+高蛋氨酸饮食组(T 组)	8	11.40 $\pm$ 2.199 ^②

①与正常安静饮食组比较 $P<0.01$; ②与高蛋氨酸饮食组比较 $P<0.01$

表 3 各实验组大鼠血浆 t-PA、PAI-I 含量和 t-PA/PAI-I 比值变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	t-PA (IU/ml)	PAI(IU/ml)	t-PA/PAI
正常安静饮食组(C 组)	8	0.533 $\pm$ 0.087	0.613 $\pm$ 0.087	0.877 $\pm$ 0.155
高蛋氨酸饮食组(M 组)	8	0.342 $\pm$ 0.076 ^①	0.874 $\pm$ 0.083 ^②	0.394 $\pm$ 0.092 ^②
运动+高蛋氨酸饮食组(T 组)	8	0.575 $\pm$ 0.094 ^③	0.673 $\pm$ 0.095 ^③	0.848 $\pm$ 0.117 ^④

与正常安静饮食组比较① $P<0.05$, ② $P<0.01$; 与高蛋氨酸饮食组比较③ $P<0.05$, ④ $P<0.01$

异($P>0.05$),说明适宜运动能明显通过改善高蛋氨酸饮食大鼠血浆 t-PA/PAI 平衡,纠正纤溶系统功能紊乱,预防动脉粥样硬化及其相关血栓性并发症的发生(图 2)。

图 1 各实验组大鼠血浆同型半胱氨酸含量变化

图 2 各实验组大鼠血浆 t-PA、PAI 含量变化

3 讨论

3.1 运动对高蛋氨酸饮食大鼠血浆 t-PA/PAI 系统的影响

血管内皮纤溶活性调节主要是通过维持 t-PA/PAI 系统平衡来完成的^[4]。因此,内皮受损或功能障碍致 t-PA/PAI 系统失衡,易诱发血管痉挛、血栓形成。动脉硬化性闭塞并导致相应临床病症。有关 Hcy 对血浆 t-PA/PAI 系统的影响研究均表明^[5-7],同型半胱氨酸造成内皮功能障碍,影响 t-PA 和 PAI 的正常分泌和释放,导致 t-PA/PAI 系统失衡,从而引起血栓性疾病的发生。内皮细胞在 1.0–7.5mmol/L 的 Hcy 培育液中培养,其 t-PA 活性以及其膜结合位点呈剂量依赖性降低,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,致血液中纤溶系统活性下降^[8]。本实验研究结果显示,与正常安静饮食组相比高蛋氨酸饮食组大鼠血浆 Hcy 含量显著升高,血浆 t-PA 含量显著下降而 PAI 含量显著升高,t-PA/PAI 比值显著下降,提示血管内皮纤溶活性下降,血液呈高凝状态,参与血栓形成和动脉硬化的发生与发展,与上述研究报道相一致。

研究表明,运动可以提高血浆 t-PA 含量和 t-PA/PAI 比值,有效地增加内皮纤溶活性,为预防心脑血管血栓栓塞性疾病的发生,提供运动康复的理

论与实践依据。本研究结果发现,与高蛋氨酸饮食组相比,运动组大鼠血浆 t-PA 含量显著升高、PAI 含量下降,t-PA/PAI 比值显著提高 ($P<0.01$),说明适宜的运动能降低血浆 Hcy 水平,增加血浆 t-PA 含量和降低 PAI 含量,改善 t-PA/PAI 平衡,提高内皮的促纤溶特性,这对于预防高半胱氨酸血症血内皮损伤和纤溶系统功能紊乱的发生有积极的作用。运动可以有效地预防高半胱氨酸血症纤溶功能紊乱的发生,其原因可能是由于运动引起血流动力学变化和儿茶酚胺释放增加,血管内皮功能进一步得到改善,使内皮 t-PA 释放增多,同时运动后血浆 Hcy 水平下降,减弱了 t-PA 与内皮结合的抑制作用而进一步使 t-PA 释放增加,PAI 释放减少,t-PA/PAI 比值增加。此外,高 Hcy 血症常伴有脂质代谢紊乱^[9],加速 LDL 氧化为 ox-LDL,刺激内皮分泌 t-PA/PAI 失衡^[10]。研究发现,适宜运动可以提高机体的抗氧化能力,降低 LDL 含量从而逆转 ox-LDL 升高,有效维持 t-PA/PAI 平衡,可能也是运动改善蛋氨酸饮食大鼠血浆 t-PA/PAI 平衡的机制之一。

3.2 运动对高蛋氨酸饮食大鼠血浆 Hcy 的影响

目前,大量研究表明血浆 Hcy 水平的升高,是导致动脉粥样硬化发生的一个独立危险因素。Morita H 等^[11]报道大鼠经过 8 周含蛋氨酸 0.3% 的饲料喂养后,血浆同型半胱氨酸水平达正常安静饮食组的 2 倍而诱发高半胱氨酸血症。本实验参照国内学者蔡东联^[2]的建模方法,选用雄性健康 Wistar 大鼠,以含 3% 的蛋氨酸饲料饮食喂养 8 周后,建立大鼠高半胱氨酸血症模型,M 组大鼠血浆同型半胱氨酸达 $23.02\pm 3.912\mu\text{mol/L}$,是正常安静饮食组($8.677\pm 1.881\mu\text{mol/L}$) 的两倍以上,与上述研究报道一致。Konig D 等^[12]研究发现,高水平训练运动员,血浆 Hcy 水平显著性下降且叶酸水平无显著性降低; Vincent KR 等^[13]也报道了采用低负荷的抗阻力量训练可以降低 60—80 岁的老年人血浆同型半胱氨酸含量,本研究结果提示,运动可以预防由于蛋氨酸摄入过量而引起血浆 Hcy 水平的升高,其原因可能是由于适宜运动训练提高了体内的叶酸储备水平所致。

4 结论

长期中等负荷的运动可以降低高蛋氨酸饮食大鼠血浆 Hcy 水平,预防高半胱氨酸血症形成。长期中等负荷的运动能明显通过改善高蛋氨酸饮食大鼠血浆 t-PA/PAI 平衡,纠正纤溶系统功能紊乱,预防

(下转 814 页)