

·综述·

## 运动、高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化\*

钟兴明<sup>1</sup> 何 榕<sup>2,3</sup>

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的病理基础,是研究心脑血管疾病发生机制以及探索预防、治疗和康复的突破口。新近的研究已经表明高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是致动脉粥样硬化的新的独立危险因素<sup>[12]</sup>,如何防治 HHcy 引起的动脉粥样硬化也成为了当前国内外研究的热点和新的方向。大量研究证实运动可以改善冠心病传统危险因素从而防治 AS<sup>[3-4]</sup>,但运动训练能否对 HHcy 致血管动脉粥样硬化提供另外一种保护作用,其可能的机制是什么?本文对运动、HHcy 与 AS 的关系进展进行综述研究,探讨运动性 HHcy 及其可能机制,有氧运动对 HHcy 致 AS 的影响。

### 1 同型半胱氨酸的生物学特性

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是体内蛋氨酸代谢过程中蛋氨酸脱甲基化后形成的重要中间产物,结构上与半胱氨酸、蛋氨酸相似。Hcy 的主要代谢途径包括:①再甲基化途径:在蛋氨酸合成酶的作用下,重新合成蛋氨酸;②转硫途径:生成半胱氨酸和  $\alpha$  酮丁酸,这是 Hcy 在体内主要的去路;③释放到细胞外液。

Hcy 不是人体所需 20 种必需氨基酸,但是可以和蛋氨酸、半胱氨酸进行互转。正常成人体内可以有微量 Hcy,其血浆浓度大约为 5—15  $\mu\text{mol/L}$ ,如果血浆 Hcy 浓度超过 15  $\mu\text{mol/L}$ ,通常被认为是 HHcy。在普通人群中,大约有 5%—7% 的人存在 HHcy,按照 Hcy 血浆浓度的不同,可分为轻度(16—30  $\mu\text{mol/L}$ )、中度(30—100  $\mu\text{mol/L}$ )和重度(大于 100  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>[5-6]</sup>。

### 2 HHcy 致动脉粥样硬化的机制

在 1976 年,Wilcken<sup>[7]</sup>首次报道了冠状动脉病变的患者血浆中同型半胱氨酸的水平异常升高。近来的研究表明,一些不存在传统的危险因素(如高血压、高脂血症、糖尿病、吸烟等)的冠心病患者中轻、中度 HHcy 占一定比例,年轻发病者更为明显。Arnesen 等<sup>[8]</sup>研究表明,冠心病患者组血浆 Hcy

水平明显高于正常组,血浆 Hcy 水平升高则冠心病相对危险性增大。Boushey 等<sup>[9]</sup>总结了多项研究结果显示, Hcy 每升高 5  $\mu\text{mol/L}$ ,冠心病的危险性增加 1.5 倍。Nielsen 等<sup>[10]</sup>检查了 15000 名妇女,发现 HHcy 者患冠心病的危险率比 Hcy 水平正常者高。这些前瞻性调查结果证实 Hcy 是一种新的动脉粥样硬化独立危险因素。

#### 2.1 内皮毒性作用

内皮功能障碍的本质是内皮损伤和修复之间动态平衡的破坏。同型半胱氨酸可引起内皮细胞损伤, Tsai 等发现, 0.1 mmol/L 和 1 mmol/L 同型半胱氨酸孵育培养的人脐静脉内皮细胞 DNA 合成分别下降 25% 和 75%。体外实验证明, HHcy 可以抑制内皮细胞的增殖,诱导内皮细胞凋亡和坏死,降低内皮依赖的血管舒张功能等效应。同时, Hcy 可以时间和剂量依赖减少外周血来源的内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)数量,抑制 EPCs 增殖、迁移、黏附和体外血管生成能力<sup>[11]</sup>,打破内皮损伤和修复之间的动态平衡,导致内皮功能障碍。具体包括以下方面:

①炎症和氧化应激, Hcy 可促进内皮细胞分泌血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E-选择素(E-selectin)<sup>[12-13]</sup>、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)<sup>[14]</sup>、P-选择素(P-selectin)<sup>[15]</sup>、 $\beta$ 1-整合素( $\beta$ 1-integrin)<sup>[16]</sup>、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)等<sup>[17]</sup>黏附分子和趋化因子,进一步募集 T 细胞和单核细胞持续进入血管病变部位,产生炎症反应。此外,同型半胱氨酸在金属离子的存在下易发生自身氧化,生成多种强氧化物而产生细胞毒性,如超氧化物和过氧化氢、过氧化物和  $\cdot\text{OH}$  等,启动了膜脂质过氧化链式反应,破坏了细胞的完整性,同时还可以损伤线粒体 DNA,导致内皮细胞功能改变,甚至死亡脱落。

②内质网应激,研究发现同型半胱氨酸可活化培养的血管内皮细胞,引起内质网内蛋白质错误折叠并活化展开蛋白应答(unfolded protein response, UPR),导致内质网应激应答

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.09.027

\*基金项目:北京市教育委员会科技计划面上项目(KM 200910029004)

1 首都体育学院体育保健康复系,北京,100088; 2 北京大学第三医院心内科; 3 通讯作者  
作者简介:钟兴明,男,讲师; 收稿日期:2010-10-17

基因GRP78/BiP、RTP和Herp表达增加<sup>[18-19]</sup>,引起细胞功能障碍。

③干扰细胞L-精氨酸/NOS/NO途径,血中Hcy浓度与血管舒张程度呈反比。在动物研究中发现<sup>[20]</sup>,Hcy抑制内皮细胞合成一氧化氮(nitrous oxide, NO)并促进其降解,降低生物活性,从而导致血管舒张功能异常。

④改变内皮细胞的基因表达,诱导细胞凋亡。细胞内Hcy水平的升高可诱导生长停滞-DNA损伤诱导基因153(growth arrest-and DNA damage-inducible gene 153, GADD153)和T细胞死亡相关基因51(T-cell death-associated gene 51, TDAG51)等基因的表达<sup>[21]</sup>,导致内皮细胞凋亡。

## 2.2 促进血管平滑肌细胞增殖

血管平滑肌细胞增殖在动脉粥样硬化发生发展过程中具有重要作用。同型半胱氨酸可以直接刺激血管平滑肌细胞增殖,促进平滑肌细胞胶原产生和聚集。Hcy可使平滑肌细胞内细胞周期蛋白等基因表达增加,诱导静止期细胞进入分裂期,促进平滑肌细胞迅速增殖。在大鼠主动脉平滑肌细胞的培养基中加入0.1mmol/L同型半胱氨酸可使细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白A的mRNA表达增加,细胞DNA合成增加25%。加入1mmol/L同型半胱氨酸,则细胞DNA合成增加4.5倍。陈光慧等<sup>[22]</sup>报道,同型半胱氨酸可诱导fos癌基因和细胞周期调节蛋白cdc-2基因表达,促进血管平滑肌细胞周期从G0期向S期转化,引起平滑肌细胞增殖,促进了动脉粥样硬化发生。

## 2.3 活化单核巨噬细胞/T细胞

单核细胞向动脉壁的聚集是动脉粥样硬化发生的关键步骤,单核细胞迁移需要多种趋化因子的参与,MCP-1是其中比较重要的一种。研究表明Hcy可以在THP-1细胞系和人原代单核细胞引起MCP-1和IL-8的表达和分泌增高<sup>[23-24]</sup>。Hcy还可以上调单核细胞表面的MCP-1受体CCR2的表达,CCR2可以与MCP-1结合将单核细胞募集到MCP-1浓度高的部位<sup>[25]</sup>。进入内膜下的单核细胞在单核/巨噬细胞集落刺激因子的作用下分化为巨噬细胞。它是重要的致炎因素并且还是动脉粥样硬化中抗原非依赖的先天性免疫反应的重要介质。还原型的Hcy在Fe<sup>3+</sup>或Cu<sup>2+</sup>的催化作用下,氧化低密度脂蛋白(LDL)。Hcy还可以增加LDL的硝基化,并增加巨噬细胞清道夫受体对修饰的低密度脂蛋白结合,将更多的脂质摄取,从而加重泡沫细胞的形成<sup>[26]</sup>。

Hcy的毒性作用对T淋巴细胞有一定的损伤,Hcy可以通过活化caspases途径,导致PARP等细胞内的重要蛋白被剪切,最终发生凋亡,同时Dawson等<sup>[27]</sup>的研究表明,Hcy可以活化T淋巴细胞,其中主要是Th1细胞受到影响,可导致IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ 等致炎性细胞因子产生增多,加重炎症反应,促进动脉粥样硬化进展。

## 2.4 损伤成纤维细胞和血管基质

研究发现Hcy呈浓度依赖性地促进成纤维细胞的胶原合成与分泌,影响血管基质的表达,加重血管壁的重构<sup>[28]</sup>。0.1-1.0mmol/L浓度的Hcy可使离体大鼠成纤维细胞中[H]-脯氨酸掺入增加45%、50%、93%(P<0.5),使培养基介质中胶原蛋白含量增加33%-79%。同时Hcy导致的氧化代谢紊乱可以激活弹性蛋白酶并促进钙与氨基葡萄糖硫酸盐沉积于基质,促进和加重血管组织的钙化。

## 2.5 扰乱凝血/抗凝平衡

Hcy增加了血液中血小板的黏附性,破坏体内凝血和纤溶平衡,加速动脉粥样硬化进程,使机体处于血栓前状态。Hcy可以增加ADP诱导的血小板聚集,提高组织因子的活性,激活凝血因子V、XII等。另一方面,Hcy可以抑制抗凝血酶Ⅲ(antithrombin Ⅲ, AT-Ⅲ)与内皮细胞的结合,并减弱内皮细胞表面硫酸肝素蛋白多糖对AT-Ⅲ的活化作用,抑制了AT-Ⅲ的抗凝活性,还可以抑制纤溶酶活性,降低机体纤溶能力,从而导致机体凝血/抗凝失衡,促进血栓的发生<sup>[29]</sup>。

## 3 运动与Hcy

追踪文献报道发现运动与Hcy关系的研究还很少,主要集中在运动对不同人群血浆Hcy的影响。现有的研究结果尚模棱两可。运动与Hcy的真正关系仍然不清楚。一些横向往研究发现高水平的身体活动或运动表现为血浆Hcy浓度降低,但是也有一些报道证明运动不会抑制血浆Hcy水平,甚至导致血浆Hcy增加。

### 3.1 急性大强度运动致HHcy

许多研究发现血浆Hcy水平的增加是对急性高强度运动的反应。急性运动可提高蛋氨酸代谢,也使其中间代谢产物Hcy水平增加,并且在运动后数小时仍然保持较高水平。Gelecek N等<sup>[30]</sup>通过68名志愿者随机分组完成6周的亚极量急性有氧运动和长期有氧训练,对照研究运动对血浆Hcy及血脂的影响。发现亚极量急性有氧运动后即刻血浆Hcy增加。长期有氧训练组总胆固醇、LDL胆固醇明显降低,而血浆Hcy、HDL、甘油三酯无显著变化。结果表明亚极量急性有氧运动后血浆Hcy增加,不会因为训练周期或运动强度而发生改变。因此说明亚极量长期有氧训练的降脂作用独立于血浆Hcy水平。Duncan等<sup>[31]</sup>报道血浆Hcy水平在久坐试验者参加25周中等强度(65%-77%最大心率)步行后显著增加,但是在低等强度(45%-55%最大心率)步行训练后没有显著增加。Herrmann M等<sup>[32]</sup>通过对100名休闲运动员(马拉松运动,10000m跑,12000m山地自行车)为研究对象,研究探讨了不同类型急性耐力运动对血浆Hcy含量的影响,发现运动后血浆Hcy水平具有不同程度的增加,其变化与运动项目、运动周期、运动强度有密切关系,而且与运动时间成负相关。

运动前高Hcy水平与低叶酸和低维生素B<sub>12</sub>有关。

### 3.2 运动员的运动性HHcy及其风险

规律的体育运动可以减少心血管疾病的发病率和死亡率,然而,竞技运动中不幸的心血管意外事件的仍在不断发生。近来运动员因心血管意外死亡报道不断增加<sup>[33-35]</sup>,虽然我们了解了很多运动性心血管意外死亡的原因和机制,但迄今为止,我们对竞技运动员运动中发生心血管意外风险的特质知之甚少。近年来,大量研究证明,即便是中度HHcy也是心血管发病率和死亡率的强力预警<sup>[36-37]</sup>。特别地,血浆Hcy浓度每增加5 μmol/L等同于总胆固醇升高0.6mmol/L的心血管风险。超过15 μmol/L的血浆Hcy冠状动脉疾病的发病风险提高2—4倍<sup>[38]</sup>。

迄今为止,运动相关的HHcy的研究数据还很有限,HHcy代谢改变引起在表面健康和无症状运动员身上的临床表现还很不明确。Borrione等<sup>[39]</sup>报道冬季优秀运动员中高Hcy发生率高于普通人群。健康游泳运动员3周定量负荷(30km/周)训练或高强度间歇训练(20km/周)后进行5d的恢复性训练,观察血浆Hcy水平的变化,结果发现大运动量训练后产生延迟性HHcy,且与训练强度无关<sup>[40]</sup>。Borrione等<sup>[41]</sup>通过对非职业竞技运动员与健康非运动员血浆Hcy的评估研究发现运动员的血浆Hcy水平明显高于对照组,HHcy在运动员和对照组中的患病率分别为47%和15%,没有发现HHcy和其他研究变量间的关联,特别是血浆叶酸盐、血压、LDH、CPK、HDL和总胆固醇(TC)以及IL-6。研究结果证实运动性HHcy的存在,其出现既与普通人群中发现的相同变量无关,也与特异的运动训练相关变量无关。作者认为可能是运动员对运动训练的适应性反应,是肌肉细胞蛋白合成加强的表现,但不排除继发性血管损伤的可能。显然,这需要继续深入研究运动员发生HHcy的原因、机制,以及运动性HHcy是否成为运动员心血管风险因素。

### 3.3 有氧运动训练对HHcy的影响

HHcy对动脉粥样硬化进展的影响越来越受到了大家的重视,然而至今为止仍然没有成熟的治疗方案。有氧运动能够减缓传统危险因素致动脉粥样硬化进展。然而有氧运动能否降低Hcy水平,延缓诱导的早发动脉粥样硬化?目前研究还不多。Rousseau等<sup>[42]</sup>报道间歇运动运动员(如足球、水球、橄榄球)与有氧运动运动员(跑步、游泳)血浆Hcy水平有显著差别(分别 $10.6 \pm 2.6 \mu\text{mol/L}$ ,  $9.2 \pm 2.0 \mu\text{mol/L}$ )。Gaume V<sup>[43]</sup>等报道长期耐力运动训练结合高叶酸和维生素B<sub>12</sub>补充可以有效降低血浆Hcy浓度,可能是预防HHcy相关疾病的关键。Okura等<sup>[44]</sup>通过20周规律性有氧运动研究对血浆Hcy影响的种族遗传性研究,发现HHcy组的血浆Hcy水平明显降低,但Hcy正常组的血浆Hcy水平却轻微升高,男性表现出种族差异。König等<sup>[45]</sup>发现高水平训练的三项全能运动员耐

力训练期组间无显著差异;急性剧烈运动后使血浆Hcy水平增加,但长期耐力运动Hcy浓度不增高;其中运动量最高的运动员,其血浆叶酸水平也最高,在训练期出现Hcy水平降低,而且在急性剧烈运动后Hcy的增加也很少。这些结果说明急性运动强度明显影响了血浆Hcy水平。急性剧烈运动诱导的血浆Hcy水平的增加与叶酸的基线水平和运动量有关。提示耐力运动和高血浆叶酸水平有可能降低Hcy水平,但还有待进一步研究。

### 3.4 运动致Hcy水平改变的代谢机制

血浆Hcy水平可能与运动者叶酸和维生素B<sub>12</sub>的营养及肌肉蛋白代谢调节有关。通过控制B族维生素摄入和B族维生素血浆水平研究身体活动与血浆Hcy的关系,结果发现在中高强度身体活动组,两者没有显著差异,除非身体活动强度非常高(大于758min/周)才出现差异<sup>[46]</sup>,结果提示运动方式和/或运动强度可能影响血浆Hcy水平。Sotgia等<sup>[47]</sup>研究发现中等强度运动后Hcy水平的改变与肌酸有关,肌酸是可能调节运动对Hcy影响的关键因素。

研究发现高强度的运动可能引发甲基转换的增加,从而导致Hcy产生增加。足够的甲基供给在运动相关的生化合成中起了重要作用,而Hcy生成途径中的S-腺苷-蛋氨酸(S-Adenosyl-methionine)是机体最重要的甲基供体。运动过程中肌酸发生磷酸化从而给肌肉收缩提供能量,因此在高强度急性运动时机体需要合成大量的肌酸<sup>[48]</sup>,消耗大量甲基,从而促进了S-腺苷-蛋氨酸向Hcy的转换,这可能是高强度急性运动时运动员血浆Hcy水平升高的原因之一。但是运动诱发的HHcy是运动训练的生理性适应,还是病理性过程还需要进一步深入研究证实。同时,运动生理学研究也显示运动过程中体内产生频繁的蛋白质转换以满足机体的需要<sup>[49-50]</sup>。这些蛋白质转换过程既可以使Hcy水平升高,也可以降低其浓度。中等强度运动即可使血浆蛋氨酸水平下降,从而促进了蛋氨酸的内源性合成,当叶酸及维生素B<sub>12</sub>供应充足时可使Hcy蓄积减少,浓度降低;相反,当训练时间延长时机体对维生素B<sub>6</sub>依赖的生化反应的需求增加,可能造成维生素B<sub>6</sub>浓度下降,Hcy分解反应减少,从而使Hcy浓度升高。

### 3.5 运动对HHcy诱导动脉粥样硬化的影响

近来的研究发现健康超重及肥胖老年人通过抗阻训练可降低运动诱导的氧化应激和血浆Hcy水平,降低心血管病风险<sup>[51]</sup>。关于有氧运动是否能够延缓HHcy诱导的早发动脉粥样硬化及其具体机制目前还没有报道。然而既往研究已经发现有氧运动能够明显提高机体的抗氧化能力,减少氧化应激的发生,而氧化应激的激活是HHcy促进动脉粥样硬化发生发展的重要发病机制,随着研究的深入我们可能会得到肯定的答案,为运动防治动脉粥样硬化提供新的依据。

#### 4 小结

运动对Hcy产生不同的影响,其差异主要表现为:运动员和普通人群Hcy水平的差异;急性运动与耐力运动的差异;不同运动项目、运动强度、训练周期对Hcy的影响不同;高叶酸水平影响运动后Hcy水平等。同时对运动相关性HHcy的发生原因和机制,运动相关性HHcy是否成为运动员心血管意外的独立危险因素等关键问题还有待开展纵向研究观察不同项目的优秀与非优秀运动员中HHcy的发生及影响因素;对有氧运动训练降低HHcy的作用机制,以及有氧运动对HHcy致动脉粥样硬化发展的防治作用还有待深入研究。

#### 参考文献

- [1] Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects[J]. *Am J Med*, 2002,112(7):556—565.
- [2] 靳轶敏,胡洁,乔芳芳. 同型半胱氨酸血症与缺血性脑血管病的相关性研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2004,19:455—456.
- [3] 钟兴明,姚鸿恩,陈佑学. 运动锻炼对冠心病患者的康复作用及其机制[J]. *中国康复医学杂志*, 2007,22:570—573.
- [4] 谭思洁,杨凤英. 冠心病患者康复Ⅲ期运动处方的研制及效果观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2008,23:150—152.
- [5] Still RA, McDowell IF. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease[J]. *J Clin Pathol*, 1998,51(3):183—188.
- [6] Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, et al. Assessment of homocysteine status[J]. *J Inher Metab Dis*, 1997,20(2):286—294.
- [7] Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism[J]. *J Clin Invest*, 1976,57(4):1079—1082.
- [8] Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease[J]. *Int J Epidemiol*, 1995,24(4):704—709.
- [9] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes[J]. *Jama*, 1995,274(13):1049—1057.
- [10] Nielsen NE, Brattstrom L, Hultberg B, et al. Plasma total homocysteine levels in postmenopausal women with unstable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2000,151(2):423—431.
- [11] Chen JZ, Zhu JH, Wang XX, et al. Effects of homocysteine on number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood[J]. *J Mol Cell Cardiol* 2004,36(2):233—239.
- [12] Wang G, Woo CW, Sung FL, et al. Increased monocyte adhesion to aortic endothelium in rats with hyperhomocysteinemia: role of chemokine and adhesion molecules[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002,22(11):1777—1783.
- [13] Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model[J]. *J Clin Invest*, 2001,107(6):675—683.
- [14] Postea O, Krotz F, Henger A, et al. Stereospecific and redox-sensitive increase in monocyte adhesion to endothelial cells by homocysteine[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006,26(3):508—513.
- [15] Rongioletti M, Baldassini M, Papa F, et al. Homocysteinemia is inversely correlated with platelet count and directly correlated with sE- and sP-selectin levels in females homozygous for C677T methylenetetrahydrofolate reductase[J]. *Platelets*, 2005,16(3—4):185—190.
- [16] Shastri S, Tyagi SC. Homocysteine induces metalloproteinase and shedding of beta-1 integrin in microvessel endothelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2004,93(1):207—213.
- [17] Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease[J]. *Circulation*, 2001,103(22):2717—2723.
- [18] Nonaka H, Tsujino T, Watari Y, et al. Taurine prevents the decrease in expression and secretion of extracellular superoxide dismutase induced by homocysteine: amelioration of homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress by taurine[J]. *Circulation*, 2001,104(10):1165—1170.
- [19] Ingram AJ, Krepinsky JC, James L, et al. Activation of mesangial cell MAPK in response to homocysteine[J]. *Kidney Int*, 2004,66(2):733—745.
- [20] Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia[J]. *J Clin Invest*, 2000,106(4):483—491.
- [21] Hossain GS, van Thienen JV, Werstuck GH, et al. TDAG51 is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia[J]. *J Biol Chem*, 2003,278(32):30317—30327.
- [22] 陈光慧,朱燕青,张晨晖,等. 同型半胱氨酸/半胱氨酸诱导血管平滑肌细胞中的新cDNA[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 1998,14:8—14.
- [23] Sung FL, Slow YL, Wang G, et al. Homocysteine stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells leading to enhanced monocyte chemotaxis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2001,216(1—2):121—128.
- [24] Zeng X, Dai J, Remick DG, et al. Homocysteine mediated expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human monocytes[J]. *Circ Res*, 2003,93(4):311—320.

- [25] Wang G. Homocysteine stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 receptor (CCR2) in human monocytes: possible involvement of oxygen free radicals[J]. *Biochem J*,2001,357(Part1):233—240.
- [26] Griffiths HR, Aldred S, Dale C, et al. Homocysteine from endothelial cells promotes LDL nitration and scavenger receptor uptake[J]. *Free Radic Biol Med*,2006,40(3):488—500.
- [27] Dawson H, Collins G, Pyle R, et al. The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function[J]. *Mech Ageing Dev*,2004,125(2):107—110.
- [28] Guo YH, Chen FY, Wang GS, et al. Diet-induced hyperhomocysteinemia exacerbates vascular reverse remodeling of balloon-injured arteries in rat[J]. *Chin Med J (Engl)*,2008,121:2265—2271.
- [29] 范伯丽, 董会奕, 蒋宝琦, 等. 同型半胱氨酸血症血小板及内皮细胞活性的体内研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2004,32:126—130.
- [30] Gelecek N, Teoman N, Ozdirenc M, et al. Influences of acute and chronic aerobic exercise on the plasma homocysteine level[J]. *Ann Nutr Metab*,2007,51(1):53—58.
- [31] Duncan GE, Perri MG, Anton SD, et al. Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors[J]. *Prev Med*,2004,39(5):894—902.
- [32] Herrmann M, Schorr H, Obeid R, et al. Homocysteine increases during endurance exercise[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003,41(11):1518—1524.
- [33] Einecke D. The athletic career, unfortunately not really atypical. From model athlete to infarct candidate[J]. *MMW Fortschr Med*,2002,144(38):6—7.
- [34] Pipe A. The adverse effects of elite competition on health and well-being[J]. *Can J Appl Physiol*,2001,26(Suppl):S192—201.
- [35] Fitterman LG, Myerburg R. Sudden death in athletes:An update[J]. *Sports Med*,1998,26(5):335—350.
- [36] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. *JAMA*,2002,288(16):2015—2022.
- [37] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. *BMJ*,2002,325(7374):1202.
- [38] Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease[J]. *BMC Cardiovascular Disorders*,2006,6:38.
- [39] Borriore P, Pigozzi F, Massazza G, et al. Hyperhomocysteinemia in winter elite athletes: a longitudinal study[J]. *J Endocrinol Invest*,2007,30(5):367—375.
- [40] Herrmann M, Wilkinson J, Schorr H, et al. Comparison of the influence of volume-oriented training and high-intensity interval training on serum homocysteine and its cofactors in young, healthy swimmers[J]. *Clin Chem Lab Med*,2003,41(11):1525—1531.
- [41] Borriore P, Rizzo M, Spaccamiglio A, et al. Sport-related hyperhomocysteinemia: a putative marker of muscular demand to be noted for cardiovascular risk[J]. *Br J Sports Med*,2008,42(11):594—600.
- [42] Rousseau AS, Robin S, Roussel AM, et al. Plasma homocysteine is related to folate intake but not training status[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005,15(2):125—133.
- [43] Gaume V, Mougou F, Figard H, et al. Physical training decreases total plasma homocysteine and cysteine in middle-aged subjects[J]. *Ann Nutr Metab*,2005,49(2):125—131.
- [44] Okura T, Rankinen T, Gagnon J, et al. Effect of regular exercise on homocysteine concentrations: the HERITAGE Family Study[J]. *Eur J Appl Physiol*,2006,98(4):394—401.
- [45] König D, Bissé 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[J]. *Ann Nutr Metab*, 2003,47(3—4):114—118.
- [46] Joubert LM, Manore MM. The role of physical activity level and B-vitamin status on blood homocysteine levels[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2008,40(11):1923—1931.
- [47] Sotgia S, Carru C, Caria MA, et al. Acute variations in homocysteine levels are related to creatine changes induced by physical activity[J]. *Clin Nutr*, 2007,26(4):444—449.
- [48] McMahon S, Jenkins D. Factors affecting the rate of phosphocreatine resynthesis following intense exercise[J]. *Sports Med*,2002,32(12):761—784.
- [49] Forslund AH, Hambraeus L, Van Beurden H, et al. Inverse relationship between protein intake and plasma free amino acids in healthy men at physical exercise[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2000,278(5):E857—E867.
- [50] Gibala MJ. Regulation of skeletal muscle amino acid metabolism during exercise[J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*,2001,11(1):87—108.
- [51] Vincent HK, Bourguignon C, Vincent KR. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults[J]. *Obesity*, 2006,14(11):1921—1930.