

·基础研究·

## 10周游泳运动对高血压大鼠血浆一氧化氮、血管性血友病因子、P-选择素含量的影响

陈华卫<sup>1</sup> 窦丽<sup>2</sup> 张钧<sup>3</sup>

### 摘要

**目的:**研究运动对自发性高血压大鼠内皮功能、血小板活化状态的影响。

**方法:**10周龄,雄性自发性高血压大鼠(SHR)17只,随机分为对照组(8只)和运动组(9只)。运动组SHR进行为期10周,每周5次,每次60min的游泳运动训练。实验期间每两周测定SHR血压,10周运动后,测定血浆一氧化氮(NO)水平,血小板NO水平,血管性血友病因子(vWF)、P-选择素浓度的变化。

**结果:**运动组大鼠血压较对照组显著下降,血浆和血小板NO水平显著上升,血浆vWF和P-选择素显著降低。

**结论:**规则有氧运动能产生较平稳持续的降压效果,能明显改善高血压内皮功能和血小板活化状态,降低高血压血栓并发症的发生。

**关键词** 运动;高血压;内皮功能;一氧化氮;血小板活化

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2012)-10-928-04

**Effects of 10-week swimming exercise on plasma nitric oxide, von Willebrand factor and P-selectin production in spontaneous hypertension rats/CHEN Huawei, DOU Li, ZHANG Jun//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2012, 27(10):928—931**

### Abstract

**Objective:** To investigate the effects of exercise on endothelium function and platelet activity in spontaneous hypertension rats (SHR).

**Method:** Seventeen male SHR were divided into 2 groups randomly, control group (8 SHR) and exercise group (9 SHR). In exercise group SHR performed swimming exercise (5 times/week) at moderate intensity (60min/time) for 10 weeks. Resting blood pressure was measured fortnightly during exercise training period. After the exercise period, plasma nitric oxide (NO), platelet-derived NO level and plasma von Willebrand factor (vWF), P-selectin production were detected.

**Result:** Compared with control group, SHR resting blood pressure decreased significantly, plasma NO level and platelet NO level increased significantly, while plasma vWF and P-selectin production decreased in exercise group.

**Conclusion:** This study implies that long-term regular aerobic exercise can inhibit resting blood pressure gently and continuously in SHR, and can improve endothelium function and platelet activity significantly in hypertension, which can control the occurrence of thrombosis complicated in hypertension.

**Author's address** Department of P.E, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing, 210016

**Key word** exercise; hypertension; endothelium function; nitric oxide; platelet activation

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.10.008

1 南京航空航天大学体育部,南京,210016; 2 南京林业大学体育部; 3 扬州大学运动人体科学研究所

作者简介:陈华卫,男,讲师; 收稿日期:2012-07-08

原发性高血压(essential hypertension, EH)是最为常见的心血管系统疾病,血栓性事件是其常见并发症之一,这与高血压患者体内存在血栓前状态(prothrombotic state, PTS)密切相关<sup>[1]</sup>。PTS涉及内皮功能的失调和血小板功能异常活化等众多环节<sup>[2]</sup>。研究表明<sup>[3]</sup>,高血压疾病状态下,内皮损伤标志物血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)浓度和血小板活化的重要指标P-选择素含量均不同程度的增高,进而促进高血压血栓症的发生发展。在心血管系统中,一氧化氮(nitric oxide, NO)不仅是一种强大的舒血管物质,能调节血管基础张力和维持血压稳定,还是一种内源性抗血栓药,能抑制血管损伤后的血小板黏附和聚集,拮抗血栓形成<sup>[4]</sup>。运动作为高血压患者的辅助治疗手段,能有效降低血压和血栓症的发生<sup>[5]</sup>,但其作用机制尚未完全阐明。本研究以SHR大鼠为实验对象,观察10周游泳运动对其血压,血浆和血小板内NO含量、血浆vWF浓度及血浆P-选择素的影响,以进一步探讨运动抗血栓形成的可能机制,为科学制定高血压运动处方提供实验数据和理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

10周龄,雄性SHR共17只(购自中科院上海实验动物研究中心)。随机分为对照组8只和运动组9只。分笼饲养,国家标准固定混合饲料喂养,自由进食饮水。运动方式:运动组SHR做无负重游泳,水温(30—32)℃,游泳水深60cm左右,内壁光滑。每次游泳60min,每周5次,共持续10周。

### 1.2 指标测定

实验第10周末一次游泳训练24h后将大鼠依次用50mg/kg体重戊巴比妥腹腔注射麻醉,从腹主动脉取血,制备血浆和富血小板血浆,血浆用于测定血浆NO含量,vWF和P-选择素含量,富血小板血浆用于测定血小板NO含量。

**1.2.1 血压测定:**无创伤鼠尾尾套加压阻断法测量大鼠安静血压,采用RBP-IB型大鼠血压计(中日友好临床医学研究所提供)在大鼠清醒状态下间接测定尾动脉压。于实验第1、2、4、6、8、10周分别测量所有大鼠血压,整个过程均由同一人操作读数。

**1.2.2 血浆和血小板NO测定:**采用酶法,通过硝酸还原酶特异性将NO<sub>3</sub><sup>-</sup>还原成NO<sub>2</sub><sup>-</sup>,NO<sub>2</sub><sup>-</sup>与显色剂作用生成有色物质,根据显色深浅测定其浓度的高低,试剂由南京建成生物工程研究所提供,按照一氧化氮试剂盒说明书进行,血小板NO,取富血小板血浆,分别加入ADP诱导剂和生理盐水(NS)37℃孵育后测定血小板NO含量。

**1.2.3 血浆vWF和P-选择素测定:**采用双抗体酶联免疫法,试剂盒由上海太阳生物技术公司提供,测试严格按照说明书要求进行操作。

### 1.3 统计学分析

数据均以均数±标准差表示,用SPSS 11.5软件进行独立样本t检验,实验前后比较进行配对t检验。

## 2 结果

### 2.1 游泳运动前后自发性高血压大鼠血压的变化

10周游泳运动能使SHR血压下降,运动试验4周运动组SHR血压即出现明显下降( $P < 0.05$ ),运动试验10周后运动组SHR血压较实验前下降了6.2% ( $P < 0.01$ )。而对照组SHR大鼠在整个实验期间血压呈不断上升,血压较实验前升高了7.9% ( $P < 0.01$ )。见表1。

### 2.2 游泳运动对自发性高血压大鼠血浆NO、vWF、P-选择素含量的影响

运动组血浆NO含量较对照组显著性增加( $P < 0.05$ ),而血浆vWF、P-选择素含量较对照组显著性下降( $P < 0.01$ )。见表2。

### 2.3 游泳运动对自发性高血压大鼠血小板NO含量的影响

表1 有氧运动对自发性高血压大鼠血压的影响( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	训练前	训练4周后	训练10周后
对照组(n=8)	179.75 ± 2.71	185 ± 3.85 <sup>①</sup>	193.88 ± 4.97 <sup>③</sup>
运动组(n=9)	178.60 ± 3.37	174 ± 4.56 <sup>②④</sup>	167.56 ± 3.36 <sup>①③</sup>

与对照组比较:① $P < 0.01$ ;② $P < 0.05$ ;与训练前比较:③ $P < 0.01$ ;④ $P < 0.05$

表2 有氧运动对自发性高血压大鼠血浆NO、vWF、P-选择素含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NO( $\mu$ mol/L)	vWF(%)	P-选择素(ng/L)
对照组(n=8)	25.66 ± 6.27	48.53 ± 15.37	41.56 ± 12.35
运动组(n=9)	36.65 ± 8.26 <sup>①</sup>	31.71 ± 16.68 <sup>②</sup>	36.93 ± 9.54 <sup>②</sup>

与对照组比较:① $P < 0.05$ ;② $P < 0.01$

10周游泳运动训练后,运动组 SHR 血小板 NO 含量较对照组增加( $P < 0.05$ ),富血小板血浆经 ADP 刺激诱导后,运动组 SHR 血小板 NO 含量较对照组 SHR 显著性增加( $P < 0.01$ )。见表3。

表3 有氧运动对自发性高血压大鼠血小板 NO 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, \text{nmol}/10^5 \text{pt}$ )

组别	例数	ADP	NS
对照组	8	26.93 ± 1.97	21.37 ± 1.43
运动组	9	31.87 ± 3.31 <sup>②</sup>	23.43 ± 2.28 <sup>①</sup>

与对照组比较:① $P < 0.05$ ;② $P < 0.01$

### 3 讨论

规律的持久运动训练作为一种独立降压因素,不但可降低血压而且提高了患者的生存质量<sup>[9-10]</sup>。冯红等研究表明<sup>[6]</sup>,6周无负重游泳运动可有效降低 SHR 大鼠血压,游泳4周后产生明显的降压效果。本研究结果显示,10周运动期间,运动组 SHR 血压呈逐渐下降趋势,至游泳第4周末时与实验前相比存在显著性差异( $P < 0.05$ )。Bobillier 等人发现8周游泳训练使3周龄雄性 SHR 大鼠的收缩压下降了24mmHg<sup>[7]</sup>。Song 等研究显示,SHR 大鼠经过4周游泳训练后,其收缩压由(208.4 ± 6.8)mmHg 显著下降到(187.2 ± 4.1)mmHg<sup>[8]</sup>。本实验结果显示随着运动周期增加,运动组 SHR 大鼠血压持续下降,至游泳第10周末与实验前相比存在非常显著性差异( $P < 0.01$ )。10周后,与对照组相比 SHR 大鼠血压下降了11mmHg,也存在非常显著性差异。这些实验结果表明持续有氧运动对 SHR 有持续降压作用,且在运动后4周降压效果出现显著变化,持续运动数周能有效地抑制血压的进一步增高。

EH 患者体内存在内皮细胞损伤和血小板功能的异常。高血压时血浆 vWF 含量显著增高,而 NO 含量显著降低,血液中 vWF 能与血小板结合,介导血小板膜向内皮下的胶原组织黏附,使血小板激活,并释放 TXA<sub>2</sub>、P-选择素及 α 颗粒蛋白等血小板聚集物,促使血小板形成不可逆转的聚集块,最终导致血小板血栓形成<sup>[11-12]</sup>。运动训练能改善血管内皮功能和血小板活化,对血浆 vWF、P-选择素及 NO 等血管活性物质均具有调节作用。Hilberg 等<sup>[13]</sup>研究结果显示,健康妇女参加12周的有氧运动训练后血浆 vWF

浓度显著下降,Sabelis 等<sup>[14]</sup>研究显示,6个月运动训练后 CHF 患者血浆 vWF 释放至正常人水平。Wang 等<sup>[15]</sup>研究也发现,运动训练可以降低血小板上 vWF 和 P-选择素的表达,从而降低由于血流剪切应力的改变而引起的血小板聚集反映。本研究结果显示,10周规则的中等强度游泳运动训练能显著降低 SHR 血浆 vWF 含量和 P-选择素含量。这与国内外大部分研究结果一致。资料表明<sup>[16-17]</sup>,血小板及内皮细胞来源的 P-选择素均促进高血压患者动脉粥样硬化的形成,正常人群血浆 vWF 含量和 P-选择素水平的升高是将来发生心血管不良事件的危险因素。本实验结果提示,适宜运动训练通过降低血浆 vWF 浓度和 P-选择素含量,改善了血管内皮功能的损伤和降低了血小板活化,防止血栓并发症的发生,这将有助于减少高血压将来发生心血管不良事件的危险。

机体内源性 NO 不仅具有强烈的血管舒张作用,还具有强大的抗血小板功能<sup>[4]</sup>,体内除内皮细胞可分泌释放 NO 外,血小板自身能合成和释放 NO,通过 GC 使 cGMP 水平增高,直接作用于血小板,抑制血小板的聚集和再募集,甚至使已经聚集的血小板解聚,能延缓动脉内血栓形成<sup>[18]</sup>。de Meirelles LR 等<sup>[19]</sup>研究结果显示12周有氧运动训练提高自发性高血压患者血小板内 NOS 活性,增强血小板 NO 系统负反馈调节功能。本研究测定了 SHR 血浆和血小板内 NO 的含量,结果表明10周游泳运动训练能明显提高 SHR 血浆 NO 含量,运动组 SHR 血小板 NO 含量较对照组显著性提高,用 ADP 诱导剂刺激富血小板血浆后测定血小板 NO 含量,运动组 SHR 血小板 NO 含量较对照组非常显著性提高,这表明运动训练能明显增强血小板内 NO 系统的负反馈调节功能,以抑制血小板进一步活化。NO 的基础合成对血管张力和血压的调节具有重要的作用<sup>[4]</sup>,说明运动降压作用与其促进 NO 的合成和释放有关。NO 在体内还具有抑制血小板功能的强大功能,可抑制血浆 P-选择素、vWF 含量<sup>[20]</sup>,国内学者<sup>[21]</sup>观察了控制食谱联合有氧运动对实验性肥胖大鼠血管内皮功能的影响,结果显示控制食谱联合有氧运动能增加 NO 释放,减少 ET 分泌,减少 vWF 分泌,纠正血管舒缩因子的分泌失衡,改善了血管凝血功能。从本研究

结果分析,运动后大鼠血浆P-选择素、vWF含量的降低可能与血浆和血小板NO释放的增加有关,血浆NO与血小板NO均能抗血小板进一步活化,但是否存在协同作用尚待进一步实验研究。

研究表明,临床上通过各种降压药物使血压降低,而心脏并发症却未相应减少,其原因可能与未能同时改善机体已存在的血栓及纤溶系统异常有关。本研究表明,运动不仅使大鼠血压下降,同时使血浆vWF和P-选择素含量均下降,说明运动不仅能达到降压的作用,同时还能控制血栓前状态,纠正血栓与止血系统的异常,从而可有效防治高血压血栓并发症的发生。

#### 4 结论

运动不仅能产生较平稳持续的降压效果,而且能有效降低血浆vWF和P-选择素含量,提高血浆和血小板NO水平,对高血压血管内皮损伤有改善作用,对血小板活化有抑制作用,这将有助于防治高血压血栓形成。

#### 参考文献

[1] Lip GY. Hypertension and the prothrombotic state[J]. *J Hum Hypertens*, 2000, 14(10-11):687-690.

[2] van den Born BJ, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5):922-927.

[3] Lip GY, Blann AD, Zarifis J, et al. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? A preliminary report [J]. *J Hypertens*, 1995, 13(12 Pt 2):1674-1678.

[4] Bian K, Doursout MF, Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008, 10(4):304-310.

[5] 陈达光.重视锻炼预防和治疗高血压与糖尿病[J].*高血压杂志*, 2003,11(1):1-3.

[6] 冯红,武晶琼,周春明,等.6周无负重游泳运动降低SHR大鼠血压的血浆蛋白质组学研究[J].*天津体育学院学报*,2010,25(5):400-403.

[7] Song YJ, Sawamura M, Ikeda K, et al. Training in swimming reduces blood pressure and increase muscle glucose transport activity as well as GLUT4 contents in stroke-phone spontane-

ously hypertensive rats[J]. *Appl Human Sci*, 1998, 17(6):275-280.

[8] Bobillier Chaumont S, Maupoil V, Jacques Lahet J, et al. Effect of exercise training on metallothionein levels of hypertensive rats[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2001, 33(5):724-728.

[9] 汪流,林秀瑶,许云辉,等.不同强度的有氧运动对高血压病患者动态血压和生存质量的影响[J].*中国康复医学杂志*,2009,24(11):1018-1020.

[10] 何敬和,姚丽,常震,等.太极拳对原发性高血压患者干预效果研究[J].*中国康复医学杂志*,2011,26(11):968-971.

[11] 夏小杰,管沁,邓海,等.降压治疗对原发性高血压患者血小板 $\alpha$ 颗粒膜蛋白-140及血管性假血友病因子(vWF)浓度的影响[J].*中国误诊学杂志*,2008,8(15):3531-3533.

[12] 李毅.血管内皮功能的研究进展[J].*检验医学与临床*,2010,7(13):1391-1393.

[13] Hilberg T, Nowacki PE, Müller-Berghaus G, et al. Changes in blood coagulation and fibrinolysis associated with maximal exercise and physical conditioning in women taking low dose oral contraceptives[J]. *J Sci Med Sport*, 2000, 3(4):383-390.

[14] Sabelis LW, Senden PJ, Fijnheer R, et al. Endothelial markers in chronic heart failure: training normalizes exercise-induced vWF release[J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(9):583-589.

[15] Wang JS, Li YS, Chen JC, et al. Effects of exercise training and deconditioning on platelet aggregation induced by alternating shear stress in men[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(2):454-460.

[16] 蔡乙明,马虹,王立军.高血压患者血栓形成与一氧化氮及血小板P-选择素的关系研究[J].*新医学*,2005,36(7):387-388,424.

[17] Roldán V, Marín F, Muiña B, et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(25):2496-2504.

[18] Gkaliagkousi E, Corrigan V, Becker S, et al. Decreased platelet nitric oxide contributes to increased circulating monocyte-platelet aggregates in hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(24):3048-3054.

[19] de Meirelles LR, Mendes-Ribeiro AC, Mendes MA, et al. Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: upregulation of the L-arginine-nitric oxide pathway[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2009, 19(1):67-74.

[20] Ritchie JL, Alexander HD, Allen P, et al. Effect of nitric oxide modulation on systemic haemodynamics and platelet activation determined by P-selectin expression[J]. *Br J Haematol*, 2002, 116(4):892-898.

[21] 陈瑶,李燕,汪翼,等.控制食谱联合有氧运动对实验性肥胖大鼠血管内皮功能的影响[J].*临床儿科杂志*,2006,24(5):406-409.