

# 运动训练中一氧化氮与内皮素对心血管系统作用的研究进展

康喜来, 田振军, 李振斌

(陕西师范大学 体育学院, 陕西 西安 710062)

**摘 要:**运动训练对心血管的舒张和收缩作用受一氧化氮和内皮素分泌水平的影响。从一氧化氮、内皮素的生物学功能,运动对一氧化氮和内皮素分泌的影响,适宜的运动训练引起一氧化氮和内皮素水平变化对心血管疾病的生理作用以及过度训练后一氧化氮和内皮素对心血管疾病的影响等方面,综述了一氧化氮和内皮素在运动训练条件下对心血管系统的生理、病理作用研究的进展情况。

**关键词:**运动训练;一氧化氮;内皮素;心血管系统

**中图分类号:**G804.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-7116(2004)05-0047-05

## Study progress on the effect of nitric oxide and endothelin on cardiovascular system under condition of physical training

KANG Xi-lai, TIAN Zhen-jun, LI Zhen-bin

(College of Physical Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

**Abstract:**The secretion level of nitric oxide and endothelin affects diastole and constriction of cardiovascular which being influenced training. This article expounds that the physical and pathologic function of nitric oxide and endothelin to cardiovascular on the condition of training from following points: the biology function of nitric oxide and endothelin; the secretion of nitric oxide and endothelin being influenced by training; proper training leading to the level change of nitric oxide and endothelin and affecting physical function of cardiovascular; cardiovascular disease being influenced by nitric oxide and endothelin after excessive training.

**Key words:**sports training; NO; endothelin; cardiovascular system

在心血管系统,一氧化氮(NO)是由血管内皮细胞产生并释放的血管舒张因子;内皮素则是新近发现的一种由内皮细胞合成、释放的生物活性肽,是迄今为止发现的体内最强的缩血管活性物质。它们对调节机体的心血管功能具有重要的生理、病理作用,因此成为生物医学的研究热点。运动作为一种特殊刺激将使机体产生一系列的适应性变化。本文综述了其在运动中的变化规律及对心血管功能的影响方面的研究进展。

### 1 一氧化氮、内皮素的生物学功能

1980年Fhurgott<sup>[1]</sup>发现血管扩张是由于血管内皮细胞释放一种能使平滑肌松弛的因子,这种效应是内皮衍生松弛因子(EDRF)介导的。1987年Palmer等<sup>[2]</sup>揭示EDRF的本质就是NO。催化NO生物合成的酶称为一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)。目前已确定的NOS的亚型有3种,分别为神经元性NOS(nNOS)、诱导性NOS(iNOS)和内皮性NOS(eNOS)。研究NO的生物学功能的文献较多,包括抑制蛋白酶合成和

抑制DNA合成、细胞分裂;抑制线粒体呼吸;刺激糖酵解;增加血管舒张,降低血压,抑制血小板聚集、黏附等方面<sup>[3]</sup>。另外,NO还参与免疫系统的正常功能,被认为具有非特异性免疫保护作用<sup>[4]</sup>。在NO的生物学作用中,还包括其细胞毒性的分子功能。在中枢神经系统中,神经元合成并释放出适量NO,并不产生毒性。但在脑出血时,适量的谷氨酸使神经元细胞产生过多的NO,引起神经元细胞死亡<sup>[5]</sup>。另外,体内过量的NO参与败血性休克伴有血压下降和重要脏器如心、肝、肾等的衰竭<sup>[6]</sup>。因此可以看出,NO的生物学作用具有双重性。

杨锡让等<sup>[7]</sup>在“运动生理学进展——质疑与思考”中提到,Masali在1988年发现,内皮细胞可以产生一类收缩物质,并从猪的主动脉内皮细胞中分离纯化出一种由21个氨基酸组成的血管活性多肽,称之为内皮素(Endothelin, ET)。ET是一种由血管内皮细胞合成并释放的生物活性肽,是迄今为止发现的体内最强的缩血管活性物质<sup>[8,9]</sup>,它作用时间长,范围广,不为 $\alpha$ 受体、 $H^1$ 受体及5-羟色胺(5-HT)受体阻

断剂拮抗,可被异丙肾上腺素、心钠素及降钙素基因相关肽等激素抑制。因而,ET是一种内源性长效血管收缩因子。此外,ET还有强大的正性肌力作用,ET的缩血管及正性肌力作用可能与细胞外 $Ca^{2+}$ 内流和促进细胞内肌浆网贮存 $Ca^{2+}$ 释放入胞浆,增加胞内 $Ca^{2+}$ 浓度有关<sup>[10,11]</sup>。由于ET的缩血管升血压作用还可反射性引起心率抑制,故其在全身血管和局部血流调控以及维持机体内环境稳定中起重要作用。

## 2 运动训练对 NO 及 ET 分泌的影响

### 2.1 运动训练对 NO 分泌的影响

Shen 等<sup>[12]</sup>研究发现,经过 7~10 d 运动训练的犬,其冠状动脉血管中硝酸根生成增加。在 2~4 周运动训练大鼠骨骼肌也检测到 NO 增加。1994 年 Sessa 等<sup>[13]</sup>发现对狗进行为期一周的运动训练,可以引起冠状循环中微血管和大冠状动脉对某些激动剂所引起的 NO 释放的敏感性增高。从而认为,即使是很小量的运动都可引起血管内皮细胞产生 NO 增多,表明有氧训练对轻度高血压患者和轻度心功能障碍患者的血压稳定有益。殷松楼等<sup>[14]</sup>对大鼠进行为期 4 周,每天 15 h,每周 5 d 的游泳训练,通过组织化学染色发现训练组大鼠主动脉内膜和中膜中 NOS 活性增加。Laughlin 等人<sup>[15]</sup>研究,猪在同一负荷下训练 16~20 周后,冠状动脉各级分支内皮 eNOS 增加不同,51~100  $\mu\text{m}$  的动脉 eNOS 升高 10%~20%,100~300  $\mu\text{m}$  的微动脉 eNOS 可升高 60%~80%,2~3  $\mu\text{m}$  的大动脉基本无变化。Johnson<sup>[16]</sup>报道,猪经过 7 d 短时间训练,可使 eNOS 在肺动脉内皮上升高,而 16 周的长期训练并不改变 eNOS 含量,这与许多实验结果中大动脉 NO 无变化的现象是一致的<sup>[15,17]</sup>,可能是由于内皮功能性的适应不再出现在大动脉上,超微结构的适应降低了血管内皮对剪切力的效应<sup>[17]</sup>,但这种推测需进一步证实。总的来说,长期训练机体生成 NO 的基础量比不训练高,运动员安静时血浆 NO 比普通人高 20%~25%<sup>[18]</sup>。金其贵等<sup>[19]</sup>对大鼠进行为期 8 周的游泳训练,结果发现 1 h 游泳训练组大鼠血清 NO 含量显著高于对照组;而 2 h 游泳训练组血清含量则显著低于 1 h 训练组,并有低于对照组的趋势,认为适量的运动训练可使内皮细胞分泌 NO 增多,而长时间、大运动量的运动训练可以使内皮细胞分泌 NO 减少。

### 2.2 运动训练对 ET 分泌的影响

常芸等<sup>[20]</sup>研究发现,耐力性训练组心房肌组织中 ET 含量显著升高,并与心房组织中心钠素(ANF)含量改变一致;而心室肌组织中 ET 含量无明显改变,血浆中 ET 含量较对照组增加 12%,但无显著性差异。静力训练后,心房肌、心室肌及血浆中 ET 含量均无显著性变化。殷松楼等<sup>[14]</sup>对大鼠进行 4 周的游泳训练,每天 15 h,每周 5 d,发现训练组大鼠主动脉和血浆中 ET 含量与对照组相比均有显著性下降,故认为适宜的运动训练可以降低机体 ET 水平,这可能是心血管对运动产生的适应性反应。李维根等<sup>[21]</sup>对 Wistar 大鼠和 SHR(自发性高血压大鼠)进行了为期 10 周的游泳运动训练,采用放射免疫方法测定了心肌和血浆 ET-1 的含量,结

果发现,训练组大鼠心肌 ET-1 含量比对照组升高 44%,血浆 ET 显著升高了 67%,但分别比 SHR 低 84%和 45%。金其贵等<sup>[22]</sup>通过对 SD 大鼠建立过度训练模型,发现过度训练组血浆 ET 含量较对照组非常显著地升高,而一般训练组较对照组血浆 ET 含量有所升高,但无显著性差异。洪长青等<sup>[23]</sup>对大鼠进行为期 6 周,每周 6 d 的持续训练、间歇训练和静力性训练,结果发现,持续训练组(每天 2 次,每次 150 min,中间休息 120 min)血浆 ET 含量上升,但与对照组相比无显著性差异;而间歇训练组(负重 5%,游泳 6 min 休息 4 min,连续进行 10 组)血浆 ET 浓度下降了 9.5%,与对照组相比具有显著性差异;静力训练组血浆 ET 水平无明显变化。Maeda 等<sup>[24]</sup>对 8 名健康男性受试者进行为期 8 周的运动训练(70% $VO_{2\text{max}}$ ,1 h,3~4 d/周),结果发现,运动训练后,机体 $VO_{2\text{max}}$ 显著增加,血清 NO 含量也显著增加,而血浆 ET-1 含量显著下降。当停止训练后,此种效应可以持续 4 周。在停止训练 8 周时,血浆 NO 和 ET-1 水平逐渐恢复至基础水平,从而他们认为慢性运动训练导致 NO 的增加和 ET-1 水平的下降可能对心血管系统产生有益的影响。金其贵等<sup>[25]</sup>对大鼠进行为期 8 周的游泳训练,结果发现 1 h 游泳训练组大鼠血浆 ET 含量有所下降,但不显著,而 2 h 游泳训练组血浆 ET 含量则显著上升,认为适量的运动训练可控制内皮细胞 ET 的分泌,而长时间、大运动量的运动训练可以促进内皮细胞 ET 的分泌。

综上所述,适宜的运动训练可以增强 NOS 活性,提高 NO 的水平;同时可以降低内皮细胞对 ET 的合成和释放,降低 ET 水平。而过量的运动训练可以降低 NOS 活性,降低 NO 的水平;同时可以增强内皮细胞对 ET 的合成和释放,提高 ET 水平。

## 3 适宜的运动训练引起 NO 和 ET 水平变化对心血管疾病的生理作用

研究表明,适宜的运动训练可以增强 NOS 的活性,提高 NO 的水平,由于 NO 与 ET 的生理拮抗作用,ET 分泌作用受到抑制,使 ET 水平降低,促进心肌纤维肥大,心肌冠状动脉、毛细血管数量增多,侧枝循环增加,血管口径增粗;可降低血液低密度脂蛋白,使血液高密度脂蛋白增多,防治动脉硬化的形成,调节心血管系统的内分泌功能。这对改善心血管系统的生理功能有着重要意义。

### 3.1 对动脉粥样硬化的作用

现已证明 ET 在动脉粥样硬化进程中是一种长效致病因素。ET 可促进血管平滑肌细胞(VSMC)或成纤维细胞的有丝分裂,使其细胞增生,这是导致动脉硬化的重要因素。而近年来发现 NO 系统可能是一个内源性抗动脉粥样硬化机制。导致动脉粥样硬化的高危险因素(肥胖、高血压等)均能引起血管内皮损伤、内皮功能不全、NO 合成减少。NO 抑制血小板和白细胞黏附功能减弱,血小板等有形成分大量黏附聚集形成血栓,引起血管腔狭窄,甚至急性闭塞;NO 抑制 VSMC 增生作用减弱,VSMC 大量增生和迁移,加速动脉粥样硬化<sup>[26]</sup>。

适宜的运动训练可以调节内皮分泌、改善 NO 和 ET 水平,使 NO 含量升高,发挥其舒张血管和抗血栓的作用;同时 ET 水平的降低有利于减弱其缩血管的作用,减少 VSMC 的增生,从而防治和减轻动脉粥样硬化<sup>[27]</sup>。Shen 等<sup>[12]</sup>的研究表明,长期的适宜运动训练(慢性运动)可以提高血浆 NO 水平和血小板的鸟苷酸(cGMP)水平,并抑制血小板黏附,发挥其抗血栓形成的作用。为体育锻炼防治心血管堵塞疾病以及运动康复医学中运动处方的制定提供了理论依据。

### 3.2 对冠心病及心肌梗死的防治和康复作用

喻艳林等<sup>[28]</sup>观察到冠心病患者血清水平明显降低,而 NO 水平明显升高,从而认为冠心病患者由于内皮细胞破坏,使 NO 的合成和释放减少、ET 分泌升高,导致冠状动脉内皮细胞功能紊乱,最终导致血管舒缩功能障碍。而冠状动脉对 ET 水平升高反应极为敏感,从而诱发血管痉挛,管腔进一步狭窄,诱发心绞痛、心肌严重缺血甚至心肌梗死。

适宜的运动训练可以改善内皮功能,从而调节 NO 和 ET 的分泌,改善 NO 与 ET 的比例,对防治冠心病及心肌梗死有着极其重要的意义。在运动康复中,有学者研究证实,冠心病患者经 12 周心脏康复方案训练后,尿中 NO 代谢物比基础值高 157%<sup>[29]</sup>。Hambrecht 等<sup>[30]</sup>研究表明,规律的进行体育锻炼可以促进 NO 合成,降低 ET 分泌。从而有助于心血管功能的恢复。但在对于冠心病患者进行运动康复医疗中应密切注意运动的量和强度,以免过量运动对机体的损害而加重病情。

### 3.3 对原发性高血压病人的康复作用

大量研究表明 NO、ET 与高血压程度密切相关。血压升高时血浆中 ET 水平升高,而 NO 水平降低。NO 水平的降低打破交感神经和肾素-血管紧张素的平衡,使血管进一步收缩,从而使血压升高;而 ET 水平的升高使机体对 ET 反应的酶活性升高,可高于正常 1~3 倍,故呈现强烈的升压效应。李言秋等<sup>[31]</sup>对大鼠的实验表明,静脉注射 ET 一次,血压升高时间可持续 40~60 min,低剂量持续滴注 1 周,血压维持在较高水平,而应用 ET 抗体或特异拮剂后,血压恢复正常。由此表明,ET 参与高血压的发病过程,也可反映出高血压的严重程度。姚素芬等<sup>[32]</sup>研究表明,原发性高血压患者经过 7 周的适宜运动训练后,血浆 ET 水平下降,血压亦随之下降,两者下降趋势呈平行关系。提示适宜运动训练对原发性高血压患者的降压作用可能是通过影响 NO 与 ET 比例来实现的。这也为运动改善高血压的康复开辟了一条非药物治疗途径。

## 4 过度训练后,NO 和 ET 对心血管疾病的影响

过度训练使机体缺血、缺氧进一步加剧。从而使机体交感神经兴奋,刺激肾上腺分泌增加,血浆儿茶酚胺及血管紧张素浓度增加,从而刺激 ET 分泌增加,抑制 NOS 活性,减少 NO 的生成,从而使内皮细胞功能紊乱。再加之过度训练后,机体内环境受理化因素的强烈刺激,从而使 ET 的对抗机制和降解活力减弱;NO 发挥其毒性作用,从而引起 NO 和 ET 的病理反应作用。

### 4.1 NO 和 ET 参与运动性心肌损伤的机理

Stawski 等<sup>[33]</sup>研究发现 ET-1 对缺血培养心肌细胞有直接毒性作用。用 ET 选择性受体拮抗剂 BQ-123 进行体内研究,发现 BQ-123 能缩小心肌梗死面积,这种保护作用不依赖于冠脉血流<sup>[34]</sup>。最近,Brummer 等<sup>[35]</sup>研究认为 ET-1 导致缺血性肌痉挛,恶化缺血后再灌注的心脏功能,这种作用可能是激活了心肌细胞的  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  交换,用受体选择性拮抗剂 PD155080 可对抗 ET-1 的这一作用。嗜中性白细胞也能被 ET-1 激活而释放氧自由基<sup>[36]</sup>,损伤心肌细胞。

过度训练使机体主要器官处于一种高度的缺血、缺氧状态。而缺氧是刺激心脏合成 ET-1 的一个重要因素,而短期 ET 浓度的升高对心脏的正性肌力作用是有利的,有利于运动性心脏的形成<sup>[36]</sup>。而长期的大负荷运动,ET 强烈的缩血管作用使心脏的后负荷加重,加重心衰,从而损害心功能。大量的 ET 还可以促发心肌原癌基因 c-fos 和 egr-1 的表达,使蛋白质合成增加,导致心肌过度肥厚。但这一方面研究的机制还不十分清楚,有待于进一步研究。另外,据调查,部分运动员在感冒等病理状态下进行大负荷运动后可导致心肌炎、心律失常等病理反应。NO 主要使心律减慢和抑制心肌收缩力,NO 抑制心肌细胞收缩/舒张与平滑肌细胞的机制是类似的,而病毒性心肌炎可诱导产生 NOS,而出现可逆的左心室功能失调,NO 产生过多可使心肌松弛,抑制心肌收缩功能而导致心肌病<sup>[37]</sup>。随着 NO 和 ET 研究进一步的发展,NO 和 ET 对心肌的毒素作用及与上述疾病的相关性进一步得到证实。而过度训练是否引起运动员心肌的炎性反应,是否与节律性异常反应有关,还有待于进一步研究。

综上所述,运动训练中 NO 和 ET 对心脑血管具有广泛的作用。适宜的运动训练已应用于心脑血管疾病的预防和运动康复医疗中。但在运动康复中,应根据病者的病情状况,适当的安排运动负荷,应防止过量运动负荷加重病情。而过度训练对心脑血管的损害作用,现已从 NO 和 ET 水平上得到初步认识。但其具体的生理、病理机制尚不十分清楚。尤其是过度训练对心肌炎的产生、运动性心肌损伤还处于探索阶段。并且 NO 和 ET 产病理反应时的负荷阈还有待于进一步研究。

### 4.2 NO 和 ET 与运动猝死

过度训练对机体的损害已被大量文献证实,有文献报道,过度训练可使内皮细胞功能紊乱,NO 与 ET 比例失调,导致心血管舒缩功能障碍。高水平的 ET 引起冠状动脉痉挛,管腔狭窄,从而诱发心肌缺血,严重者可导致心肌梗死<sup>[38]</sup>,这很可能是引起运动中猝死的原因之一。另有文献报道,急性衰竭性运动可打破内皮细胞中 NO 与 ET 的动态平衡。运动中机体的缺血、缺氧反应使 ET 分泌增加,ET-1 受体激活,促进钙内流,导致心肌  $\text{Ca}^{2+}$  超负荷和肌浆内质网功能障碍,造成心肌兴奋-收缩解耦联,导致心肌收缩功能发生障碍,严重者产生心肌顿抑甚至猝死<sup>[39]</sup>。另一方面,长期大负荷运动训练对体内内环境的破坏,促使 NO 和 ET 发生病理性反应。李宁川等<sup>[40]</sup>实验表明,长时间力竭性运动使脑组织中 iNOS 升高,诱导大量 NO 的产生。而 iNOS 活性的增强,

可损伤内皮细胞并释放大量的 NO 和 ET,使心血管造成破坏和损伤,并对局灶细胞产生细胞毒素作用,扩大缺血灶,促使细胞凋亡,严重者引发脑卒中<sup>[41]</sup>。李峰等<sup>[42]</sup>的研究表明一次性大负荷的运动训练可使脑组织中 ET-1 表达增强,从而引起局部血管持续收缩,导致相应部位缺血。但长期大负荷的运动训练是否会加重 ET-1 对脑循环紊乱的作用,从而诱发脑梗死还有待于进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Fhurgott R F, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine[J]. *Nature*, 1980, 228: 373 - 376.
- [2] Palmer R M J, Ferride A G, Monocada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium - derived relaxing factor[J]. *Nature*, 1987, 327: 524 - 526.
- [3] Forstermann Ulrich, Closs E I, Pollock J S, et al. Nitric oxide synthase isozymes characterization, Purification, molecular cloning and functions[J]. *Hypertension*, 1994, 23: 1121 - 1131.
- [4] Nathan C, Hibbs J B. Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity[J]. *Curr Opin Immunol*, 1991, 3: 65 - 70.
- [5] Dawson V L, Dawson T M, London E D, et al. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures [J]. *Pro Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 6368 - 6371.
- [6] Evans C H, Stefanovic - Racic M, Lancaster J. Nitric oxide and its role in orthopaedic disease [J]. *Clin ortho and Related Res*, 1995, 312: 275 - 294.
- [7] 杨锡让, 傅浩坚. 运动生理学进展 - 质疑与思考 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2000: 109.
- [8] 石幼琪, 钟振新, 石湘芸. 不同强度、不同方式运动对血浆内皮素的影响 [J]. *北京体育大学学报*, 2000, 23(3): 338.
- [9] 石湘云, 姚松朝, 杨 晔. 血管活性物质与临床 [M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1993.
- [10] Malek Am. Regulation of endothelin, gene is transcriptionally mediated and independent of protein kinase c and cAMP [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90(13): 5999.
- [11] Kremor S G. Simultaneous fluorescence measurement of calcium and membrane potential response to endothelin [J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(6): C1032.
- [12] Shen W Q, Zhang X P, Zhao G, et al. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1995, 27: 1125 - 1134.
- [13] Sessa W C, Pritchard K, Seyesdi N, et al. Chronic exercise in dogs increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression [J]. *Circ Res*, 1994, 74: 349 - 353.
- [14] 殷松楼, 张宝慧. 运动对大鼠胸主动脉内皮素和一氧化氮合成酶的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 1998, 17(1): 8.
- [15] Laughlin M H, Pollock J S, Amann J F, et al. Training induces nonuniform increase in eNOS content along the coronary arterial tree [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 90: 501 - 510.
- [16] Lynelle R Johnson, James W E Rhsh, James R Turk, et al. Short - term exercise training increase Ach - induced relaxation and eNOS protein in porcine pulmonary arteries [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 90: 1102 - 1110.
- [17] Johnson L R, Larghlin M H. Chronic exercise training does not alter pulmonary vasorelaxation in normal pigs [J]. *J Appl Physiol*, 2000, 88: 2008 - 2016.
- [18] Andrew J Maxwell, Hoalky V HO, Christine Q LE, et al. L - Arginine enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production [J]. *J Appl Physiol*, 2001, 90.
- [19] 金其贯, 徐碧君. Vitamin E 对大运动量训练大鼠内皮细胞内分泌功能的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2000, 19(3): 278.
- [20] 常 芸, 林福美. 不同类型运动心脏的内分泌改变特征 [J]. *中国运动医学杂志*, 1996, 15(3): 162.
- [21] 李维根, 李昭波, 高云秋, 等. 运动性和高血压性心肌肥大时心源性活性肽变化比较 [J]. *中国运动医学杂志*, 2000, 19(1): 27 - 28.
- [22] 金其贯, 方 明, 黄叔怀, 等. 过度训练对大鼠血浆内皮素和降钙素基因相关肽水平的影响 [J]. *体育科学*, 1998, 18(1): 18 - 20.
- [23] 洪长青, 邓树勋. 三种训练对大鼠循环系统内分泌的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2000, 19(1): 51.
- [24] Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelin - derived factors, endothelin - 1, and nitric oxide, in healthy young humans [J]. *Life Sci*, 2001, 20: 69(9): 1005 - 1016.
- [25] 金其贯, 李宁川, 孙新荣, 等. 牛磺酸对大运动量训练大鼠内皮细胞内分泌功能的影响 [J]. *体育科学*, 1999, 19(6): 90.
- [26] 陈世德, 陶新智. 一氧化氮的生理作用与心血管疾病的研究进展 [J]. *蛇志*, 2002, 14(1): 67 - 69.
- [27] 黄碧宏. 一氧化氮在冠心病中的作用 [J]. *汕头大学医学院学报*, 1999, 12(2): 91.
- [28] 喻艳林. 一氧化氮、内皮素在冠心病发病中作用的探讨 [J]. *天津医药*, 1998, 26(11): 677 - 678.
- [29] Rodriguez - Plaza L G, Alfieri A B, Cubeddu L X. Urinary excretion of nitric oxide metabolites in runners, sedentary individuals and patients with coronary artery disease: effects of 42 km marathon, 15 km race and a cardiac rehabilitation program [J]. *J Cardiovasc Risk*, 1997, 4(5/6): 367 - 372.
- [30] Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial Dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic Heart Failure [J]. *Circulation*, 1998, 15(24): 2709 - 2715.
- [31] 李言秋, 刘德民. 内皮素与心血管疾病 [J]. *枣庄师专学报*, 2000, 17(2): 17 - 19.

- [32] 姚素芬,高 军,宋广斗,等 有氧运动对高血压患者血压及血浆内皮素水平的影响[J]. 中国物理与康复杂志, 2002, 24(10):592-593.
- [33] Stawski G, Olsen B U, Grand P. Cytotoxic effect of endothelin - 1 during simulated is chemia in cultured rammyocytes[J]. Eur J Pharma Col, 1991, 201: 123.
- [34] Grover G J, Dzwonczyk S, Parhan C S. The endothelin - 1 antagonist BQ - 123 reduces in farcrt size in a canine model of coronary occlusion and reperfusion [ J ]. Cardiovasc Res, 1993, 27: 1613.
- [35] Brunner F, Upie L H. Role of endothelin A receptor in ischemic contracture and reperfusion injury[J]. Circulation, 1998, 94: 391.
- [36] Ishude K, Tskeshuge K, Minakami S. Endothelin - 1 enhances superoxide generation of neutrophils stimulated by the chemotactic peptide. N - formyl - methionyl - leucyl - phenylalanun [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 1990, 173: 496.
- [37] Carcy C, Siegfriod M R, Ma X L, et al. Antishock and endothelial protective actions of a NO donor in mesenteric ischemia and reperfusion[J]. Circ Shock, 1992, 38(3):290-296.
- [38] 林朝胜. 内皮素在心血管病中的发病学意义[M]. 国外医学生理病理科学与临床分册, 1994, 14(3):177-179.
- [39] 郭宝石,刘洪涛. 一氧化氮在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国运动医学杂志, 2002, 21(2):183-185, 194.
- [40] 李宁川,颜 军,金其贯,等. 力竭性运动对大鼠脑组织中一氧化氮合成酶活性的影响[J]. 现代康复, 2000, 4(12): 1875.
- [41] 李东燕,赵玉梅. 心血管病患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶含量测定临床观察[J] 西北国防医学杂志, 2001, 22(1):84.
- [42] 李 峰,杨维益,季绍良,等 运动性疲劳大鼠脑组织中一氧化氮合酶和内皮素 mRNA 表达的变化规律及中药“体复康”的调节作用[J]. 中国运动医学杂志, 2001, 20(2):116-120.

[编辑:郑植友]