

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.03.012

## CyclinD1 和 Bax 在甲状腺微小乳头状癌中的表达及意义\*

魏广民<sup>1</sup>, 周文波<sup>1△</sup>, 武伦<sup>1</sup>, 魏英<sup>2</sup>, 张睿<sup>3</sup>

(湖北医药学院附属东风医院:1.肝胆胰甲状腺外科;2.实验中心;3.病理科,湖北十堰 442000)

**[摘要]** **目的** 探究细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)和 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)蛋白在甲状腺微小乳头状癌中的表达及其价值。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 6 月该院病理科存档的甲状腺疾病手术病例石蜡标本,应用免疫组织化学(Maxvision™/HRP 免疫组织化学染色法),以单克隆抗体兔抗人 CyclinD1 和鼠抗人 Bax 标记检测 72 例甲状腺微小乳头状癌、65 例腺瘤组织和 60 例癌旁甲状腺正常组织,观察不同甲状腺组织中 CyclinD1 和 Bax 蛋白表达情况。**结果** CyclinD1 蛋白表达在甲状腺微小乳头状癌中的阳性率为 79.17%,与腺瘤组织( $\chi^2=14.730, P<0.01$ )、癌旁甲状腺正常组织( $\chi^2=80.404, P<0.01$ )的表达差异有统计学意义,其与患者年龄、性别及淋巴结转移无明显关联( $P>0.05$ )。Bax 蛋白表达在甲状腺微小乳头状癌中的阳性率为 66.67%,与腺瘤中的表达差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与癌旁甲状腺正常组织的表达差异有统计学意义( $P<0.01$ ),其与淋巴结转移有关联( $\chi^2=4.598, P<0.05$ ),与患者年龄、性别无明显关联( $P>0.05$ )。甲状腺微小乳头状癌中 CyclinD1 与 Bax 蛋白表达呈正相关关联( $\chi^2=11.463, r=0.435, P<0.01$ )。**结论** CyclinD1 和 Bax 蛋白在甲状腺微小乳头状癌中高表达,与甲状腺微小乳头状癌的发生、发展相关,两者联合检测有助于对甲状腺微小乳头状癌的诊断。

**[关键词]** 甲状腺微小乳头状癌; cyclinD1; Bax; 免疫组织化学**[中图分类号]** R736.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)03-0325-04

## Expression and significance of CyclinD1 and Bax in papillary thyroid microcarcinoma\*

Wei Guangmin<sup>1</sup>, Zhou Wenbo<sup>1△</sup>, Wu Lun<sup>1</sup>, Wei Ying<sup>2</sup>, Zhang Rui<sup>3</sup>

(1. Department of Liver Gallbladder Pancreas Thyroid Surgery; 2. Department of Experimental Center;

3. Department of Pathology, Affiliated Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the expression and value of CyclinD1 and Bax in papillary thyroid microcarcinoma. **Methods** The paraffin embedded specimens of thyroid diseases archived in the pathology department of our hospital from January 2014 to June 2015 were randomly selected. Expression of CyclinD1 and Bax were detected in 72 cases of papillary thyroid microcarcinoma, 60 cases of paracancerous normal tissue and 65 cases of adenoma by using the monoclonal antibody rabbit anti-CyclinD1 and rat anti-Bax labeling. **Results** The positive rate of CyclinD1 protein expression in papillary thyroid microcarcinoma was 79.17%, the difference in the expression between adenoma tissue and paracancerous normal tissue was statistical significant ( $\chi^2=80.404, \chi^2=14.730, P<0.01$ ), which had no obvious correlation with the patient's age, gender and lymph node metastasis ( $P>0.05$ ). The positive rate of Bax protein expression in papillary thyroid microcarcinoma was 66.67%, its difference with adenoma was not obvious ( $P>0.05$ ), but its difference with paracancerous normal tissue had statistical significance ( $P<0.01$ ), which had correlation with lymph node metastasis ( $\chi^2=4.598, P<0.05$ ), while had no obvious correlation with the patient's age and gender ( $P>0.05$ ). The CyclinD1 expression in papillary thyroid microcarcinoma was positively correlated with the Bax protein expression ( $\chi^2=11.463, r=0.435, P<0.01$ ). **Conclusion** CyclinD1 and Bax protein are highly expressed in papillary thyroid microcarcinoma, which is related with the occurrence and development of papillary thyroid microcarcinoma. Their combined detection is conducive to diagnose papillary thyroid microcarcinoma.

**[Key words]** papillary thyroid microcarcinoma; CyclinD1; Bax; immunohistochemistry

甲状腺肿瘤是内分泌系统肿瘤中较为多见的肿瘤之一,而甲状腺乳头状癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,其发病率呈逐步升高的趋势<sup>[2]</sup>。直径小于或等于 1 cm 的甲状腺乳头状癌为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC)<sup>[3]</sup>。目前 PTMC 发病率约占甲状腺乳头状癌的 50%<sup>[4]</sup>。临床上 PTMC 高肿瘤分期、甲状腺外转移、淋巴管侵袭及转移的病例较多。PTMC 的发生、发展受多种癌基因、凋亡基因的调控。文献报道,细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)基因与甲状腺

肿瘤的出现有紧密关联<sup>[5]</sup>。细胞周期调控基因 CyclinD1 表达蛋白对 G1 期向 S 期转换有调控作用,其可致细胞增殖周期异常,从而导致肿瘤细胞凋亡受到抑制<sup>[6]</sup>。细胞凋亡存在于肿瘤发生、发展进程中,与肿瘤的生长密切相关<sup>[7]</sup>。Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)是 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)基因家族中促凋亡基因的代表<sup>[8]</sup>。本试验研究甲状腺良恶性组织中 Bax 蛋白表达情况,以探索细胞凋亡所发挥的作用。PTMC 细胞增殖与凋亡进程中, CyclinD1 与 Bax 蛋白表达有无关联,值得探索。本文应用

\* 基金项目:湖北省科学技术研究与开发项目(2014CFB310);湖北省教育厅青年人才项目(Q20162112)。 作者简介:魏广民(1987-),住院医师,在读硕士,主要从事肝胆胰甲状腺外科方面研究。 △ 通信作者, E-mail: zwbmail@163.com。

免疫组织化学技术,探究 CyclinD1 和 Bax 蛋白表达在甲状腺良、恶性肿瘤中发生、发展的意义,以及两者之间有无关联,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 6 月在本院肝胆胰甲状腺外科治疗的甲状腺疾病手术病例(有完备病例材料的病理科存档蜡块)。PTMC 72 例(甲状腺乳头状癌组),其中颈部淋巴结转移 8 例;男 25 例,女 47 例;平均年龄(45.1±8.16)岁。良性肿瘤 65 例全数为甲状腺腺瘤(甲状腺腺瘤组),其中男 20 例,女 45 例;平均年龄(52.3±11.75)岁。癌旁甲状腺正常组织 60 例(癌旁甲状腺正常组织组),其中男 18 例,女 42 例;平均年龄(47.6±10.55)岁。全部病例标本均经手术和病理学证实。纳入标准:遵照 PTMC 的诊断标准肿瘤直径小于或等于 1 cm;所选组织中均带有癌旁组织;术前无放化疗和免疫治疗病史。经病理检查确诊,72 例 PTMC 未发现甲状腺癌浸润。标本遵照常规取材、固定、石蜡包埋,4 μm 厚连续切片。

## 1.2 方法

**1.2.1 试验试剂** 即用型 CyclinD1 兔抗人单克隆抗体(克隆号 SP4,产品编号 RMA-0541),即用型 Bax 鼠抗人单克隆抗体(克隆号 2D2,产品编号 MAB-0254),EDTA 抗原修复液(pH=9.0,产品编号 MVS-0098/0099),即用型快捷免疫组织化学 Maxvision™/HRP 检测试剂盒(产品编号 Kit-5030),二氨基联苯胺法(DAB)染色试剂盒(产品编号 Kit-0016)均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

**1.2.2 试验方法** 用免疫组织化学(Maxvision™/HRP 免疫组织化学染色法)检测 CyclinD1、Bax 蛋白表达情况,严格遵照试剂盒说明书操作。具体操作步骤包括:(1)石蜡切片脱蜡、水化,自来水冲洗;(2)抗原 EDTA 热修复,磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,每次 3 min;(3)3%的双氧水孵育 10 min,PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;(4)去除 PBS,切片上滴加第一抗体,4℃过夜,PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;(5)去除 PBS,切片上滴加 Maxvision™/HRP 试剂,室温孵育 15 min,PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;(6)去除 PBS,切片上滴加新鲜配制的 DAB 显色试剂显色;(7)自来水冲洗终止显色,苏木素复染,1%盐酸乙醇分化,PBS 返蓝,切片经梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封固。以 PBS 替换一抗作为阴性空白对照,以迈新生物公司提供的阳性对照切片做阳性对照。

**1.2.3 试验判定标准** 用已知阳性片作为阳性对照,PBS 缓冲液替换一抗当作阴性对照。每一张切片选取有意义的 10 个高倍镜视野,每个视野统计 100 个肿瘤细胞中的阳性细胞数量。由病理科两位医生用双盲的方法,对所有的片子进行观察。CyclinD1 阳性指细胞核中呈现出淡黄、棕黄或棕褐色颗粒,不着色或着色浅且不特异者为(-)。以阳性细胞或阳性细胞数小于 10%为(-),以阳性细胞数大于或等于 10%为(+). Bax 阳性指细胞膜和(或)细胞质中呈现出淡黄、棕黄或棕褐色颗粒,不着色或着色浅且不特异者为(-)。以阳性细胞或阳性细胞数小于 10%为(-),以阳性细胞数大于或等于 10%为(+).

**1.3 统计学处理** 运用 SPSS 17.0 软件对试验数据实行分析统计。应用  $\chi^2$  检验和 Fisher 精确概率法检验,同时应用 Pearson 列联系数分析阐明二者关联性,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

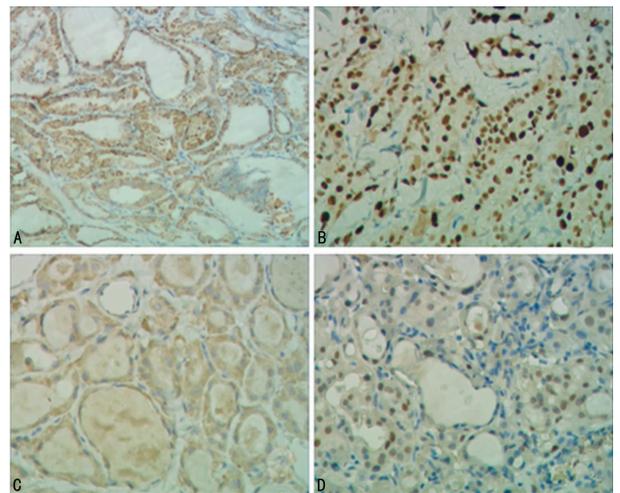
## 2 结果

**2.1 CyclinD1 在甲状腺良、恶性组织中的蛋白表达** CyclinD1 阳性表达部位定位于细胞核(图 1),其在甲状腺乳头状癌组、甲状腺腺瘤组、癌旁甲状腺正常组织组中阳性表达率为 79.17%、47.69%、0%。甲状腺乳头状癌组 CyclinD1 蛋白表达高于甲状腺腺瘤组( $\chi^2=14.730, P<0.01$ )、癌旁甲状腺正常组( $\chi^2=80.404, P<0.01$ );甲状腺腺瘤组 CyclinD1 蛋白表达高于癌旁甲状腺正常组织组( $\chi^2=35.538, P<0.01$ ),见表 1。

**2.2 Bax 在甲状腺良、恶性组织中的蛋白表达** Bax 阳性表达部位定位于胞膜和(或)细胞质(图 1),其在甲状腺乳头状癌组、甲状腺腺瘤组、癌旁甲状腺正常组织组中阳性表达率顺次为 66.67%、52.31%、0%。甲状腺乳头状癌组 Bax 蛋白表达高于癌旁甲状腺正常组织组( $\chi^2=60.009, P<0.01$ );甲状腺乳头状癌组 Bax 蛋白表达与甲状腺腺瘤组比较,表达差异无统计学意义( $\chi^2=2.931, P>0.05$ );甲状腺腺瘤组 Bax 蛋白表达高于癌旁甲状腺正常组织组( $\chi^2=40.510, P<0.01$ ),见表 1。

**2.3 PTMC 中 CyclinD1、Bax 蛋白表达与临床病理参数间的关系** CyclinD1 蛋白的表达与患者性别、年龄、淋巴结转移无明显关联性( $\chi^2=0.016, 1.317, 0.024, P>0.05$ )。Bax 蛋白的表达与淋巴结转移的关联性差异有统计学意义( $\chi^2=4.598, P<0.05$ ),与患者性别、年龄无明显关联性( $\chi^2=1.961, 10.113, P>0.05$ ),见表 2。

**2.4 PTMC 中 CyclinD1 与 Bax 蛋白表达的相关性** PTMC 中, Pearson 分析检测得出 CyclinD1 和 Bax 蛋白表达呈正相关关联( $P<0.01$ ),见表 3。



A: Bax 蛋白在 PTMC 中表达; B: CyclinD1 蛋白在 PTMC 中表达; C: Bax 蛋白在甲状腺腺瘤中表达; D: CyclinD1 蛋白在甲状腺腺瘤中表达。

图 1 Maxvision™/HRP 免疫组织化学染色法(×200)

表 1 CyclinD1 和 Bax 蛋白在 3 组中表达

组别	n	Bax			CyclinD1		
		-	+	阳性率	-	+	阳性率
		(n)	(n)	(%)	(n)	(n)	(%)
甲状腺乳头状癌组	72	24	48	66.67	15	57	79.17
甲状腺腺瘤组	65	31	34	52.31	34	31	47.69
癌旁甲状腺正常组织组	60	60	0	0	60	0	0

表 2 PTMC 中 CyclinD1、Bax 蛋白表达与临床病理参数间的关系

临床病理参数	n	Bax				CyclinD1					
		-(n)	+(n)	阳性率(%)	$\chi^2$	P	-(n)	+(n)	阳性率(%)	$\chi^2$	P
性别					1.961	0.161				0.016	0.899
男	25	11	14	56.00			5	20	80.00		
女	47	13	34	72.34			10	37	78.72		
年龄					10.113	0.736				1.317	0.251
<45 岁	41	13	28	68.29			11	30	73.17		
≥45 岁	31	11	20	64.52			4	27	87.10		
淋巴结转移					4.598	0.032				0.024	0.878
有	8	6	2	25.00			1	7	87.50		
无	64	19	45	70.31			14	50	78.13		

表 3 PTMC 中 CyclinD1 与 Bax 蛋白表达的相关性分析

Bax	n	CyclinD1(n)		r	$\chi^2$	P
		+	-			
+	48	44	4	0.435	11.463	<0.01
-	24	13	11			
合计	72	57	15			

3 讨 论

环境与遗传中的致癌因素,以共同或者序贯的方式对细胞基因组 DNA 产生非致命的打击损伤。一定程度上 DNA 的损伤,能激活原癌基因和引起凋亡基因的异常表达,从而导致靶细胞产生紊乱变化。损伤基因组 DNA 未及时修复,突变基因积累可致细胞癌变<sup>[9]</sup>。原癌基因是细胞增生、分化的重要调控元件,如细胞周期调控蛋白 CyclinD1<sup>[10]</sup>。CyclinD1 是由 CCN-DI 基因编码的原癌基因,基因定位于染色体 11q13,全长约 120 kbp,编码 295 个氨基酸构成的蛋白质,相对分子质量为  $34 \times 10^3$ <sup>[11]</sup>。细胞周期调控蛋白 CyclinD1 通过与 CDK4 或 CDK6 结合形成 CyclinD1-CDK4 或 CyclinD1-CDK6 复合物,该复合物磷酸化关键底物 Rb 基因,Rb 结合的转录因子 E2F 获得释放<sup>[12]</sup>,调控加速 G<sub>1</sub> 向 S 期转变的进程,增强 DNA 转录,致细胞周期缩短,细胞增殖速度加快<sup>[13]</sup>。

司海燕等<sup>[5]</sup>研究 CyclinD1 蛋白表达在甲状腺乳头状癌(79.2%)、甲状腺良性病变(27.5%)、正常甲状腺组织(0%)中的结果与本试验结果基本一致。CyclinD1 蛋白在甲状腺肿瘤组织中表达较强,提示甲状腺肿瘤组织较甲状腺正常组织的细胞增殖速度快。甲状腺乳头状癌组 CyclinD1 蛋白表达高于甲状腺腺瘤组、癌旁甲状腺正常组织组;甲状腺腺瘤组 CyclinD1 蛋白表达高于癌旁甲状腺正常组织组,提示细胞增殖速度随着甲状腺组织恶性程度增加而增快。CyclinD1 蛋白的表达与 PTMC 患者年龄、性别、淋巴结转移无明显关联性,张晓亮等<sup>[10]</sup>报道未发现 CyclinD1 蛋白与临床病理参数间的关系,与本试验结果基本一致,提示 CyclinD1 蛋白表达与 PTMC 的发生、发展密切相关。

肿瘤的出现,除去原癌基因的驱动,细胞凋亡基因的反常表达也有着关键性的作用。Bax 基因是 Bcl-2 基因家族中的促凋亡基因,Bcl-2 基因则抑制细胞凋亡。正常细胞内 Bcl-2 和

Bax 保持动态平衡,如 Bcl-2 基因表达蛋白相对增多,细胞处于存活状态;相反,Bax 基因表达蛋白相对增多,细胞将要开启细胞凋亡闸门。细胞接受信号刺激后,Bax/Bcl-2 的比值变化对细胞继续存活或者凋亡,起着关键性的作用<sup>[14]</sup>。(1)Bax 蛋白将从细胞质迁徙到线粒体,以 BH3 结构域识别线粒体膜上 Bcl-2 蛋白,联系产生非同源二聚体,起抗凋亡的效用;(2)游离的 Bax 蛋白互相联系产生同源二聚体,并从胞液迁徙到线粒体膜上,插入线粒体外膜后并形成孔道,增加线粒体膜的渗透性,促进细胞色素 C 释放到细胞质,并开启细胞凋亡程序闸门,激活下游 Caspase 瀑布反应,最终致细胞凋亡<sup>[15]</sup>。因此,Bax 基因是凋亡途径中的关键控件。

本试验蛋白阳性表达率与成克伦<sup>[16]</sup>报道 Bax 蛋白表达在甲状腺癌、甲状腺腺瘤中的结果基本一致。Bax 蛋白在甲状腺肿瘤组织中表达较强,提示甲状腺肿瘤组织较甲状腺正常组织的细胞凋亡速度快。甲状腺乳头状癌组 Bax 蛋白表达高于癌旁甲状腺正常组织组;甲状腺乳头状癌组 Bax 蛋白表达与甲状腺腺瘤组比较,表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ );甲状腺腺瘤组 Bax 蛋白表达高于癌旁甲状腺正常组织组。甲状腺乳头状癌组与甲状腺腺瘤组中 Bax 蛋白表达较强,且甲状腺乳头状癌组与甲状腺腺瘤组无明显差异,癌旁甲状腺正常组织组无表达;说明甲状腺乳头状癌组与甲状腺腺瘤组凋亡速度差异无明显,甲状腺肿瘤组织较甲状腺正常组织的细胞凋亡速度快。提示 Bax 蛋白表达与 PTMC 的发生、发展相关。Bax 蛋白的表达与 PTMC 患者淋巴结转移有关联,与患者年龄、性别无明显关联性,提示 Bax 蛋白表达与 PTMC 的发生、发展、侵袭转移相关。

在 PTMC 中 CyclinD1 和 Bax 蛋白高表达,且 CyclinD1 和 Bax 蛋白表达呈正相关关联,提示两者可能共同参与 PTMC 的发生、发展进程。甲状腺肿瘤细胞生长到一定程度,其增殖和凋亡维持相对平衡,高度恶性肿瘤细胞增殖速度增快,其凋亡速度亦增快<sup>[17]</sup>。然而,CyclinD1 和 Bax 基因的具体协同作用机制,目前还未阐明,需要下一步继续深入探究。

参考文献

[1] 陈晓东,周本成,赖日权,等.细胞角蛋白表达在甲状腺乳头状癌诊断中的应用[J].诊断病理学杂志,2003,10(1): 25-26.

- [2] 洪良利,秦杰升,黄杰雄,等. NF- $\kappa$ B p65、CyclinD1 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及意义[J]. 海南医学, 2014 (12):1853-1855.
- [3] 王丽,董军明,罗金芳,等. 甲状腺微小乳头状癌中 syndecan-1 和 EGFR 的表达[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22 (4):221-224.
- [4] Kunavisarut T, Kak I, Macmillan C, et al. Immunohistochemical analysis based Ep-ICD subcellular localization index (ESLI) is a novel marker for metastatic papillary thyroid microcarcinoma[J]. BMC Cancer, 2012(12):523.
- [5] 司海燕,程晓明,孔凡立,等. ER $\alpha$ 、cyclinD1 在人甲状腺乳头状癌组织中的表达及意义[J]. 重庆医学, 2013, 42(6): 674-677.
- [6] Liang S, Mu K, Wang Y, et al. CyclinD1, a prominent prognostic marker for endometrial diseases[J]. Diagn Pathol, 2013, 8(1):138.
- [7] 周正斌,周瑞,黄震,等. 生存素和 Caspase-3 蛋白在食管癌前病变及癌组织中的表达及意义[J]. 江苏大学学报(医学版), 2014, 24(4):342-345.
- [8] 苏丽娟,李敏,李媛,等. Pim-3、Bax 与 XIAP 在食管鳞癌中的表达及意义[J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 372 (2):144-147.
- [9] Yamamoto K, Lee BJ, Li C, et al. Early B-cell-specific inactivation of ATM synergizes with ectopic CyclinD1 expression to promote pre-germinal center B-cell lymphomas in mice[J]. Leukemia, 2015, 29(6):1414-1424.
- [10] 张晓亮,胡向阳,杨懿,等. HER-2、CyclinD1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(7): 958-961, 962.
- [11] 董明,魏辉,赵理智,等. p53、CyclinD1 和 Ki67 在双原发癌第二原发癌中的表达及其意义[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(22):3339-3343.
- [12] 陈晶晶,陈炯. 柠檬酸和 EDTA 对 cyclinD1 和 TdT 抗原修复的应用比较[J]. 安徽医药, 2015, 9(10):1901-1904.
- [13] Liu W, Yin T, Ren J, et al. Activation of the EGFR/Akt/NF- $\kappa$ B/cyclinD1 survival signaling pathway in human cholesteatoma epithelium[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271(2):265-273.
- [14] Vafaiyan Z, Gharaei R, Asadi J. The correlation between telomerase activity and Bax/Bcl-2 ratio in valproic acid-treated MCF-7 breast cancer cell line[J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18(7):700-704.
- [15] Ryu B, Ahn BN, Kang KH, et al. Dioxinohydroeckol protects human keratinocyte cells from UVB-induced apoptosis modulated by related genes Bax/Bcl-2 and caspase pathway[J]. J Photochem Photobiol B, 2015 (153): 352-357.
- [16] 成克伦. c-IAP1 和 bax 蛋白在甲状腺癌中的表达与细胞凋亡[J]. 肿瘤防治研究, 2009, 36(10):855-857.
- [17] 葛建荣. 细胞凋亡与胃癌的发生发展[J]. 临床消化病杂志, 2003, 15(5):236-238.

(收稿日期:2016-07-06 修回日期:2016-09-30)

(上接第 324 页)

- pressure and pulse wave velocity as metrics for evaluating pathologic ageing of the cardiovascular system[J]. Blood Pressure, 2014(23):17-30.
- [14] Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement[J]. Hypertension, 1996, 27(5): 1188-1191.
- [15] Sramek P, Simeckova M, Jansky L, et al. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures[J]. Eur J Appl Physiol, 2000, 81(5):436-442.
- [16] Siems WG, Brenke R, Sammerburg O, et al. Improved antioxidative protection in winter swimmers[J]. QJM, 1999, 92(4):193-198.
- [17] Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease[J]. Endocrine, 2004, 24(1):1-13.
- [18] Marczin N, Bundy RE, Hoare GS, et al. Redox regulation following cardiac ischemia and reperfusion[J]. Coron Artery Dis, 2003, 14(14):123-133.
- [19] 任爱华,王雁,朱利月. 运动锻炼对高血压患者血压和血管弹性的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2005, 14(3): 201-202.
- [20] Galle J. Atherosclerosis and arteriitis: implications for therapy of cardiovascular disease[J]. Herz, 2004, 29(1):4-11.
- [21] Lombardi G, Ricci C, Banfi G. Effect of winter swimming on haematological parameters[J]. Biochem Med, 2011, 21 (1):71-78.
- [22] 王禾,赵泽霖. 冬泳锻炼对老年人血脂、心功能的影响[J]. 沈阳体育学院学报, 2011, 23(30):69-71.
- [23] 宁冬梅. 脑动脉粥样硬化患者脂蛋白(a)与血脂相关指标的检测分析[J]. 井冈山医学学报, 2006, 13(2):42-43.
- [24] 党娜,黄秀珍,林诚,等. 运动训练改善高血压大鼠动脉压力反射功能[J]. 中华高血压杂志, 2015, 19(1):47-51.
- [25] 衣雪洁. 运动对胰岛素抵抗相关疾病的影响[J]. 沈阳体育学院学报, 2005, 17(2):8-11, 27.
- [26] Athanase B, Bernard W, Joesph I, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications[J]. Am J Hypertens, 2002(15):1101-1108.
- [26] Lee H, Park J, Choi I, et al. Enhanced functional and structural properties of high-density lipoproteins from runners and wrestlers compared to throwers and lifters[J]. BMB Rep, 2009, 42(9):605-610.
- [26] 张勇,杨锡让. 运动与脂蛋白代谢研究进展[J]. 天津体育学院学报, 1997, 12(3):3-8.

(收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-10-09)