

# 低氘白酒对实验性高脂血症大鼠凝血及纤溶系统的影响

类春燕<sup>1</sup>, 沈才洪<sup>2</sup>, 卢中明<sup>2</sup>, 张宿义<sup>2</sup>, 宋立华<sup>1</sup>, 丛峰松<sup>3</sup>

(1. 上海交通大学农业与生物学院陆伯勋食品安全研究中心, 上海市 200240; 2. 四川泸州老窖股份有限公司, 四川省泸州市 646000; 3. 上海交通大学生命科学与技术学院, 上海市 200240)

[关键词] 白酒; 低氘水; 高血脂; 凝血; 纤溶

[摘要] **目的** 研究低氘水和白酒对高脂血症大鼠血脂、凝血及纤溶的影响。**方法** 设正常对照组, 建立大鼠的高脂血症模型, 同时对高脂血症大鼠连续白酒[0.01 L/(kg·d)]灌胃或/和自由饮用低氘水, 测定如下指标: 大鼠血浆甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、组织型纤溶酶原激活物及活性纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性。组织标本经苏木精-伊红染色法后观察各组大鼠的胸主动脉及肝脏的病理学变化。**结果** 与高脂模型组相比, 低氘水组大鼠高密度脂蛋白及组织型纤溶酶原激活物显著升高( $P < 0.05$ ), 活性纤溶酶原激活物抑制剂 1 显著降低( $P < 0.05$ ); 低剂量白酒组大鼠低密度脂蛋白及活性纤溶酶原激活物抑制剂 1 显著降低( $P < 0.05$ ), 凝血酶原时间、组织型纤溶酶原激活物显著升高( $P < 0.05$ ); 高剂量白酒组大鼠总胆固醇、高密度脂蛋白、凝血酶原时间及组织型纤溶酶原激活物均显著升高( $P < 0.05$ ); 低氘白酒高剂量组大鼠总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、凝血酶原时间及组织型纤溶酶原激活物均显著升高( $P < 0.05$ ), 甘油三酯、活性纤溶酶原激活物抑制剂 1 显著降低( $P < 0.05$ ); 低氘白酒低剂量组大鼠总胆固醇、甘油三酯及组织型纤溶酶原激活物显著升高( $P < 0.05$ ), 活化部分凝血活酶时间、活性纤溶酶原激活物抑制剂 1 显著降低( $P < 0.05$ )。 **结论** 低氘水和白酒分别作用于高脂大鼠时, 均可改善高脂大鼠的凝血和纤溶系统, 从而起到保护心血管系统的作用。低氘白酒作用于高脂大鼠时, 所带来的作用结果与普通白酒比较无显著性差异。

[中图分类号] R589.2

[文献标识码] A

## Effects of Deuterium Depleted Water and Liquor on Lipid Metabolism in Rat Models of Hyperlipidemia

LEI Chun-Yan<sup>1</sup>, SHEN Cai-Hong<sup>2</sup>, LU Zhong-Ming<sup>2</sup>, ZHANG Su-Yi<sup>2</sup>, SONG Li-Hua<sup>1</sup>, and CONG Feng-Song<sup>3</sup>

(1. Bor S. Luh Food Safety Research Center, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2. Lu Zhou Old-Celar Liquor Co., LTD, Luzhou, Sichuan 646000, China; 3. School of Life Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

[KEY WORDS] Liquor; Deuterium depleted Water; Hyperlipidemia; Blood Coagulation; Fibrinolysis Activity

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of deuterium depleted water (DDW) and liquor on lipid metabolism, blood coagulation and fibrinolysis activity in experimental hyperlipidemic rats. **Methods** Normal control and hyperlipidemia model groups were designed. Experimental hyperlipidemia rats were administration of liquor [0.01 L/(kg·d)] or deuterium depleted water for 90 d. The levels of plasma triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL), and low density lipoprotein (LDL) were determined, and prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), tissue plasminogen activator (tPA) activity, and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) activity were measured. The pathological examination of the aorta structure and liver tissue was performed. **Results** Compared with model group, HDL and tPA significantly increased ( $P < 0.05$ ) and PAI-1 significantly decreased ( $P < 0.05$ ) in DDW group. LDL and PAI-1 significantly decreased ( $P < 0.05$ ) and PT and tPA significantly increased ( $P < 0.05$ ) in low dose liquor group. Further, TC, HDL, and PT and tPA in high dose liquor group significantly increased ( $P < 0.05$ ). The TC, HDL, LDL, and PT and tPA significantly increased ( $P < 0.05$ ) and TG and PAI-1 significantly de-

[收稿日期] 2011-03-18

[作者简介] 类春燕, 在读硕士研究生, 研究方向为功能性食品的生物学活性, E-mail 为 leichunyan1987@126.com。通讯作者丛峰松, 博士, 副教授, 研究方向为氘生物学效应, E-mail 为 fscong@sjtu.edu.cn。通讯作者宋立华, 博士, 副研究员, 研究方向为功能性食品的生物学活性, E-mail 为 lihua@sjtu.edu.cn。

creased ( $P < 0.05$ ) in high dose liquor with DDW group. The TC, TG, and t-PA significantly increased ( $P < 0.05$ ) and APTT and PAI-1 significantly decreased ( $P < 0.05$ ) in low dose liquor with DDW group. **Conclusions** Blood clotting system and fibrinolysis system in the experimental hyperlipidemic rats were improved by DDW and liquor, respectively. The combined effects of liquor and DDW on these 2 systems in hyperlipidemic rats were similar to those of liquor.

长期以来过度饮酒一直与各种心血管疾病密切相关<sup>[1]</sup>。但是近期的一些研究认为适量、规律饮酒对机体有益,如冠心病、动脉硬化、血栓及心肌梗死具有一定的保护作用<sup>[2-5]</sup>。尽管大量流行病学的研究显示适量饮酒会降低心血管疾病的发生率<sup>[6-9]</sup>。但适量饮酒的潜在危害性<sup>[10]</sup>,长期饮酒对人类平均寿命的影响<sup>[11]</sup>,以及饮酒习惯的差异对心血管疾病发生发展的影响<sup>[12,13]</sup>等方面仍存在不确定性结论,需要进一步的研究。

中国白酒与水的关系密切,长期以来人们一直关注如何采用好水来提高酒的品质,减少酒对人体的危害性。众所周知,自然界里存在的水一般由2个氢原子和1个氧原子组成,但氢原子有质量不同的3个同位素,质量为1的是氢(H);质量为2的是重氢(D),也称氘;质量为3的是超重氢(T),也称氚。自然界的水中,氘的含量约为150 ppm。以往研究发现,氘对生命体的生存发展和繁衍是有害的,低氘水(deuterium depleted water, DDW)在降低致癌基因表达、抑制癌变细胞生长、抗辐射和免疫保护<sup>[14-16]</sup>等方面作用已有研究报道。本实验拟采用高血脂症大鼠来观察低氘水、白酒以及低氘白酒对大鼠凝血和纤溶系统的影响,为低氘水在白酒产业的应用提供理论基础和实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物和主要试剂

雄性Wistar大鼠,上海交通大学药学院实验动物中心提供。动物生产和使用许可证号码分别为SCXK(沪)2003 0003和SYXK(沪)2007 0025。低氘水(体积分数0.0050%),由上海池天超轻水生物工程有限公司提供。52度白酒,由四川泸州老窖集团有限公司提供。

### 1.2 动物分组及给药

健康雄性Wistar大鼠70只,体重180~200 g,适应性喂养1周后随机分为7组,每组10只。饲养于室温20~25℃,相对湿度40%~70%的环境条件下,自由饮食。(A)正常对照组:普通饲料喂养,生理盐水灌胃,饮用普通水;(B)高血脂组(high fat diets, HF组):高脂饲料(55.5%基础饮料,11.79%蛋

黄粉,12%猪油,0.2%猪胆盐,7%酪蛋白,13%奶粉,0.085% NaCl,0.425%酵母粉)喂养,生理盐水灌胃,饮用普通水;(C)低氘水组(HF+DDW组):高脂饲料喂养,生理盐水灌胃,饮用低氘水;(D)白酒高剂量组(high fat diets and high dose liquor, HF+HL组):白酒和蒸馏水按1:1比例稀释后灌胃,相当于26V/V白酒,同时予以高脂饲料喂养,饮用普通水;(E)白酒低剂量组(high fat diets and low dose liquor, HF+LL组):白酒和蒸馏水按1:5.7比例稀释后灌胃,相当于7.8V/V白酒,同时予以高脂饲料喂养,饮用普通水;(F)低氘白酒高剂量组(HF+HL+DDW组):白酒和低氘水按1:1比例稀释后灌胃,同时予以高脂饲料喂养,饮用低氘水;(G)低氘白酒低剂量组(HF+LL+DDW组):白酒和低氘水按1:5.7比例稀释后灌胃,同时予以高脂饲料喂养,饮用低氘水。各组大鼠每日灌胃体积为0.01 L/kg,连续给药90天。

### 1.3 样本采集

最后一次给药结束后禁食12 h,10%水合氯醛腹腔注射麻醉,眼眶静脉取血,分离血清置-20℃冰箱保存待测。血样采集后,颈椎脱臼处死动物,迅速剪下胸主动脉下段约1 cm,并取出肝脏组织,置4%甲醛固定,脱水、石蜡包埋、切片。

### 1.4 血脂测定

全自动生化仪测定血样中甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的含量及凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)的数值。

### 1.5 组织型纤溶酶原激活物及活性纤溶酶原激活物抑制剂1活性测定

酶联免疫分析法测定组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)、活性纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)活性。

### 1.6 组织学观察

取胸主动脉及肝脏组织的石蜡切片,苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色、封固,光学显微镜观察两者的病理学改变。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学分析。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  认为差异有显著性。

2 结 果

2.1 各组大鼠体重变化

实验期间各组大鼠体重呈上升趋势。实验进行 30 天后,高血脂组大鼠体重已明显高于正常对照组 ( $P < 0.05$ ),在实验中后期此增长趋势继续保持。实验结束时低氧水组、白酒高剂量组、白酒低剂量组、低氧白酒高剂量组大鼠体重明显低于高血脂组 ( $P < 0.05$ ),且低氧水组、白酒低剂量组以及低氧白酒低剂量组大鼠体重接近于正常对照组,而白酒高剂量组及低氧白酒高剂量组大鼠体重增长却异常缓慢(表 1)。

表 1. 实验期间各组大鼠体重变化( $\bar{x} \pm s$ ,  $g$ ,  $n = 10$ )  
Table 1. The body weight of different group rats during experiment

分 组	0 天	30 天	60 天	90 天
正常对照组	191 ± 17	332 ± 16 <sup>b</sup>	373 ± 16 <sup>b</sup>	445 ± 27 <sup>b</sup>
HF 组	193 ± 15	350 ± 15 <sup>a</sup>	407 ± 26 <sup>a</sup>	509 ± 33 <sup>a</sup>
HF + DDW 组	190 ± 17	344 ± 23	387 ± 29	462 ± 44 <sup>b</sup>
HF + HL 组	190 ± 15	307 ± 18 <sup>ab</sup>	353 ± 13 <sup>ab</sup>	393 ± 28 <sup>ab</sup>
HF + LL 组	193 ± 17	336 ± 18	386 ± 22	468 ± 35 <sup>b</sup>
HF + HL + DDW 组	193 ± 16	303 ± 16 <sup>ab</sup>	322 ± 19 <sup>ab</sup>	362 ± 38 <sup>ab</sup>
HF + LL + DDW 组	188 ± 16	343 ± 24	386 ± 27	506 ± 35 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与正常对照组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 HF 组比较。

2.2 各实验组大鼠甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白含量的变化

与正常对照组大鼠相比,高血脂组大鼠血浆 TG 及 LDL 含量均显著升高,而 HDL 含量显著下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明本实验中高甘油三酯血症大鼠模型建立成功。与模型组相比,低氧水组 TC 和 HDL 含量显著上升( $P < 0.05$ ),TG 和 LDL 含量有下降趋势;白酒高剂量组 TC 和 HDL 含量均显著升高( $P < 0.05$ ),TG 和 LDL 含量无明显变化;白酒低剂量组的 LDL 含量显著下降( $P < 0.05$ ),TC、TG 和 HDL 含量变化不显著;低氧白酒高剂量组的 TC、HDL、LDL 含量显著升高( $P < 0.05$ ),TG 含量显著降低( $P < 0.05$ );低氧白酒低剂量组的大鼠血浆 HDL、LDL 含量无明显变化,而 TC、TG 的含量显著上升( $P < 0.05$ )(表 2)。

2.3 各实验组大鼠血浆凝血及纤溶的变化

与正常对照组大鼠相比,高脂模型组大鼠血浆 PT 显著性缩短( $P < 0.05$ ),APTT 也有缩短趋势,但差异不显著,t PA 的活性显著降低( $P < 0.05$ ),PAI-1 的活性显著增加( $P < 0.05$ ),说明高血脂症大鼠较正常大鼠的凝血系统活性增加,纤维蛋白溶解系统活性降低;与模型组相比,低氧水组大鼠 t PA 的活性显著增加( $P < 0.05$ ),PAI-1 的活性显著降低( $P < 0.05$ );白酒高剂量组大鼠 PT 显著延长( $P < 0.05$ ),t PA 活性显著升高( $P < 0.05$ );白酒低剂量组大鼠血浆 PT 显著延长( $P < 0.05$ ),APTT 有延长趋势但不显著,t PA 活性显著升高( $P < 0.05$ ),PAI-1 活性显著降低( $P < 0.05$ );低氧白酒高剂量组大鼠 PT 显著延长( $P < 0.05$ ),t PA 活性显著升高( $P < 0.05$ ),PAI-1 活性显著降低( $P < 0.05$ );低氧白酒低剂量组大鼠 APTT 显著缩短( $P < 0.05$ ),t PA 活性显著升高( $P < 0.05$ ),PAI-1 活性显著降低( $P < 0.05$ )(表 3)。

表 2. 各实验大鼠血浆 TG、TC、HDL、LDL 含量的变化( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Table 2. The plasma TG, TC, HDL and LDL concentration of different group rats

分 组	TG( mmol/L)	TC( mmol/L)	HDL( mmol/L)	LDL( mmol/L)
正常对照组	0.64 ± 0.12 <sup>b</sup>	1.34 ± 0.19	0.51 ± 0.08 <sup>b</sup>	0.20 ± 0.02 <sup>b</sup>
HF 组	0.95 ± 0.24 <sup>a</sup>	1.41 ± 0.13	0.43 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.34 ± 0.05 <sup>a</sup>
HF + DDW 组	0.88 ± 0.21 <sup>a</sup>	1.61 ± 0.08 <sup>ab</sup>	0.50 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.28 ± 0.05
HF + HL 组	1.01 ± 0.23 <sup>a</sup>	2.25 ± 0.17 <sup>ab</sup>	0.84 ± 0.09 <sup>ab</sup>	0.39 ± 0.03 <sup>a</sup>
HF + LL 组	1.09 ± 0.24 <sup>a</sup>	1.34 ± 0.18	0.48 ± 0.07	0.26 ± 0.05 <sup>b</sup>
HF + HL + DDW 组	0.68 ± 0.12 <sup>b</sup>	2.22 ± 0.12 <sup>ab</sup>	0.83 ± 0.06 <sup>ab</sup>	0.44 ± 0.04 <sup>ab</sup>
HF + LL + DDW 组	1.68 ± 0.40 <sup>ab</sup>	1.63 ± 0.09 <sup>ab</sup>	0.42 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.04 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与正常对照组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 HF 组比较。

表 3 . 各实验大鼠血浆 PT、APTT、t-PA 及 PAI-1 含量的变化(  $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Table 3 . The measurements of plasma PT, APTT, t-PA and PAI-1 of different group rats

分 组	PT( s)	APTT( s)	t-PA( $\mu\text{g/L}$ )	PAI-1( $\text{ng/L}$ )
正常对照组	19.07 $\pm$ .00 <sup>b</sup>	26.48 $\pm$ .01	18.44 $\pm$ .89 <sup>b</sup>	739.41 $\pm$ 01.68 <sup>b</sup>
HF 组	15.80 $\pm$ .51 <sup>a</sup>	21.52 $\pm$ .32	8.06 $\pm$ .67 <sup>a</sup>	856.33 $\pm$ 11.24 <sup>a</sup>
HF + DDW 组	16.20 $\pm$ .24 <sup>a</sup>	20.63 $\pm$ .25	24.32 $\pm$ .3 <sup>b</sup>	643.67 $\pm$ 92.63 <sup>ab</sup>
HF + HL 组	18.02 $\pm$ .06 <sup>b</sup>	22.12 $\pm$ .22	16.06 $\pm$ .48 <sup>b</sup>	818.67 $\pm$ 84.24
HF + LL 组	17.40 $\pm$ .32 <sup>b</sup>	24.06 $\pm$ .58	13.90 $\pm$ .25 <sup>ab</sup>	426.67 $\pm$ 32.53 <sup>ab</sup>
HF + HL + DDW 组	17.68 $\pm$ .94 <sup>b</sup>	21.24 $\pm$ .64	22.77 $\pm$ .84 <sup>b</sup>	632.00 $\pm$ 73.03 <sup>ab</sup>
HF + LL + DDW 组	16.30 $\pm$ .19 <sup>a</sup>	17.90 $\pm$ .16 <sup>ab</sup>	15.91 $\pm$ .28 <sup>b</sup>	414.22 $\pm$ 76.67 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 HF 组比较。

2.4 各实验组大鼠胸主动脉及肝的苏木精-伊红染色

正常对照组大鼠胸主动脉壁层次清晰, 内膜薄, 中层平滑肌层均匀无萎缩、厚度正常, 外层为疏松结缔组织(图 1A)。模型组大鼠动脉切片内膜见动脉内皮细胞脱落, 内膜出现不规则隆起, 中膜平滑肌明显萎缩(图 1B); 低氧水组胸主动脉壁层次尚清晰, 中层平滑肌层无萎缩、均匀, 厚度尚正常(图 1C); 其余组大鼠胸主动脉内膜光滑, 无粥样硬化斑块突出, 内膜、中膜、外膜三层结构清楚(图 1D、E、F、G)。

正常对照组肝小叶结构清晰, 肝细胞索排列整

齐, 肝细胞大小较一致, 胞核居中, 胞质淡红色(图 2A)。模型组大鼠肝细胞呈广泛的气球样变, 细胞排列不规则, 细胞核多挤向细胞边缘, 核仁不清, 小叶内出现散在的点状坏死(图 2B); 低氧水组肝小叶结构正常, 胞核居中, 胞质丰富(图 2C); 白酒高剂量与低氧白酒高剂量组肝细胞气球样变, 胞核缩小, 并有大量脂肪滴, 即以酒精性脂肪肝病病理表现为主(图 2D、F)。白酒低剂量组与低氧白酒低剂量组肝细胞胞质疏松, 呈云雾状, 胞核状态正常, 较模型组有明显改善(图 2E、G)。

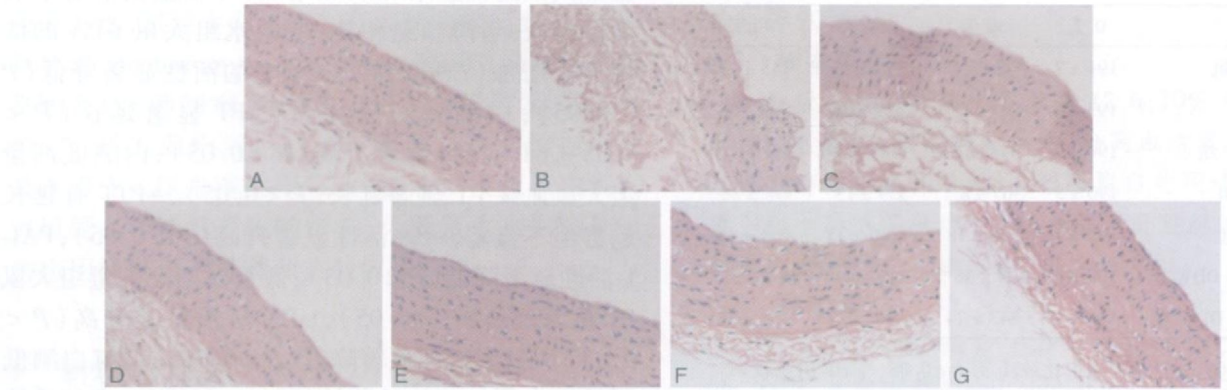


图 1. 各实验大鼠胸主动脉病理学观察( HE  $\times 40$ )  
Figure 1. The pathologic observations of the aorta structure of different group

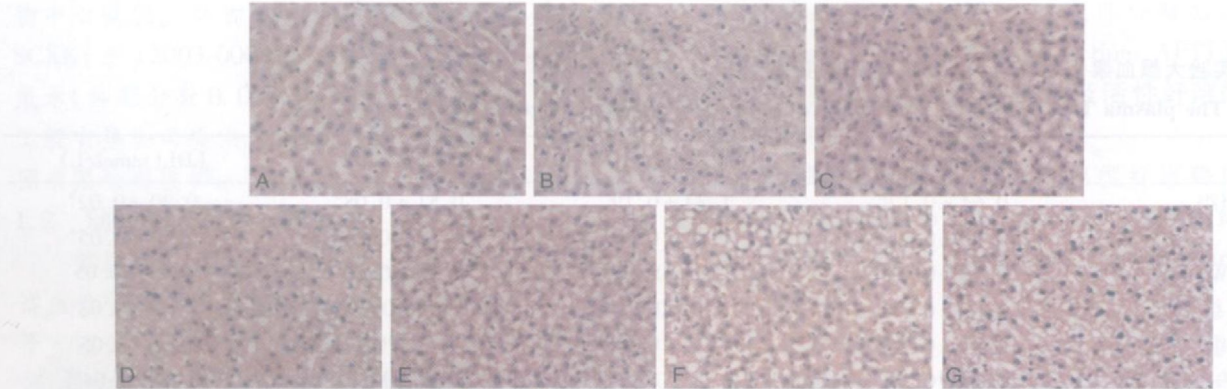


图 2. 各实验大鼠肝脏病理学观察( HE  $\times 40$ )  
Figure 2. The pathologic observation of liver tissue of different group rats



### 3 讨 论

已有大量的流行病学研究证实适量饮酒对心血管疾病具有保护作用<sup>[17,18]</sup>,关于酒精保护心脏的机理目前尚不明确,但有报道<sup>[19,20]</sup>指出,酒精可使血浆中 HDL 增高,这是对冠心病及动脉粥样硬化起防御作用的主要机制之一,且 LDL 的氧化产物可能是介导动脉粥样硬化的最重要因素。

从体重的实验结果来看,白酒高剂量以及低氘白酒高剂量组大鼠体重增长异常缓慢,我们认为这是由于酒精摄入过多,导致代谢过程中摄氧量增加,代谢速率增加,以及酒精在微粒体氧化过程中 ATP 产生量减少所致。饮酒能使甘油三酯增加,但差异无显著性,可能这是因为乙醇使脂肪组织中释放过量游离脂肪酸,大量饮酒使体内的氧化磷酸化和脂肪酸  $\beta$  氧化受损,使血液和肝细胞内游离脂肪酸增加,脂肪酸在肝脏内合成 TG。研究结果显示,低剂量白酒组 LDL 含量显著降低,高剂量白酒组 HDL 明显升高。有关饮酒能升高血浆高密度脂蛋白的确切机理尚不清楚,有人推测,酒精可能通过促进肝脏合成和分泌载脂蛋白 (apolipoprotein, APO) 及增加甘油三酯酶活性,从而使血浆 HDL 水平升高<sup>[21]</sup>。

从凝血指标结果看,在高脂模型组中,反映外源性凝血途径活化程度的 PT 较正常对照组有明显缩短;反映内源性凝血途径活化程度的 APTT 也有缩短趋势。这可能是高甘油三酯血症 极低密度脂蛋白 (hypertriglyceridemia very low density lipoprotein, HTG-VLDL) 及乳糜微粒 (chylomicrons, CM) 使凝血因子活性增高,引发大量凝血酶生成而使凝血活性增强,PT 和 APTT 明显缩短<sup>[22]</sup>。此外,高脂模型组大鼠的 PAI-1 活性显著升高,从病理切片来看,高脂模型组主动脉内膜有轻微血栓形成,这与有关报道<sup>[23]</sup>一致,即血栓形成或血管阻塞后血浆 PAI-1 活性明显增高,其机制为 PAI-1 活性增高,抑制了纤溶系统。本实验高脂模型组 t-PA 活性与对照组无显著差异,推测可能是由于 PAI-1 增高,与 t-PA 结合而使 t-PA 失活所致<sup>[24]</sup>。

本研究结果显示,无论是低剂量白酒还是高剂量白酒均可使大鼠的 PT 显著性延长,说明白酒具有抗凝血功能。研究证实酒精能导致凝血因子浓度降低、血栓素合成减少,造成凝血系统功能的低下<sup>[25]</sup>。同时,低剂量白酒组和高剂量白酒组大鼠 PAI-1 活性均显著降低,t-PA 活性均显著升高,病理切片显示主动脉内膜形态趋于正常。有人认为正是由于酒精的这种抗凝功能以及其激活纤溶的特点,

才为其保护冠心病、中风等与凝血直接相关的心血管疾病提供了基础<sup>[26]</sup>。

本研究结果显示,饮用低氘水的高血脂大鼠血浆的 HDL 含量显著上升,PAI-1 的活性显著降低,t-PA 活性显著升高,表明低氘水可改善高脂大鼠的血脂水平及纤溶系统活性。然而,低氘白酒作用于高血脂大鼠时,所带来的作用结果与普通白酒比较无显著性差异。

#### [参考文献]

- [1] Lucas DL, Brown RA, Wassef M, et al. Alcohol and the cardiovascular system: research challenges and opportunities[ J ]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45( 12 ): 1 916-924.
- [2] Bianchi C, Negri E, La Vecchia C, et al. Alcohol consumption and the risk of acute myocardial infarction in women[ J ]. J Epidemiol Community Health, 1993, 47( 4 ): 308-311.
- [3] Janszky I, Mukamal KJ, Orth-Gomer K, et al. Alcohol consumption and coronary atherosclerosis progression — the Stockholm female coronary risk angiographic study[ J ]. Atherosclerosis, 2004, 176( 2 ): 311-319.
- [4] Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Alcohol consumption is associated with a decreased risk of venous thrombosis[ J ]. Thromb Haemost, 2008, 99( 1 ): 59-63.
- [5] Rimm EB, Williams P, Fosher K, et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors[ J ]. BMJ, 1999, 319( 7224 ): 1 523-528.
- [6] Friedman GD, Klatsky AL. Is alcohol good for your health?[ J ]. N Engl J Med, 1993, 329( 25 ): 1 882-883.
- [7] Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women[ J ]. N Engl J Med, 1995, 332( 19 ): 1 245-250.
- [8] Pearson TA. Alcohol and heart disease[ J ]. Circulation, 1996, 94( 11 ): 3 023-025.
- [9] Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men[ J ]. Lancet, 1991, 338( 8765 ): 464-468.
- [10] Zakhari S. Alcohol and the cardiovascular system: molecular mechanisms for beneficial and harmful action[ J ]. Alcohol Health Res World, 1997, 21( 1 ): 21-29.
- [11] Streppel MT, Ocke MC, Boshuizen HC, et al. Long term wine consumption is related to cardiovascular mortality and life expectancy independently of moderate alcohol intake: the Zutphen Study[ J ]. J Epidemiol Community Health, 2009, 63( 7 ): 534-540.
- [12] Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis[ J ]. Addiction,

- 2000, 95(10): 1 505 523.
- [13] Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, et al. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis[ J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(12): 3 001 - 006.
- [14] Gy ngyi Z, Somlyai G. Deuterium depletion can decrease the expression of C myc Ha ras and p53 gene in carcinogen treated mice[ J]. *In Vivo*, 2000, 14(3): 437 439.
- [15] Somlyai G, Jancs • G, J •kli G, et al. Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells [ J]. *FEBS Lett*, 1993, 317(12): 1 4.
- [16] Bild W, Stefanescu I, Haulica I, et al. Research concerning the radioprotective and immunostimulating effects of deuterium depleted water[ J]. *Rom J Physiol*, 1999, 36(34): 205 218.
- [17] Joline WJ Beulens, Eric B Rimm. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension[ J]. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 146(1): 9 10.
- [18] Renaud SC, Gue guen R, Conard P, et al. Moderate wine drinkers have lower hypertension related mortality: a prospective cohort study in French men[ J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(3): 621 625.
- [19] 王福伟, 张 翼, 谷双振. 酒精对心脏的保护和危害作用[ J]. *河北医科大学学报*, 1999, 20(6): 376 377.
- [20] 谢 屹, 王 雪. 长期饮酒与血压、血脂和血糖的关系[ J]. *华西医学*, 2008, 23(6): 1 513 514.
- [21] 丁书文, 史红霞, 陈雨振, 等. 白酒对大鼠血栓形成影响的实验研究[ J]. *中国预防医学杂志*, 2003, 11(4): 249 252.
- [22] Kjalke M, Silveira A, Hamsten A, et al. Plasma lipoproteins enhance tissue factor independent factor VII activation[ J]. *Arterioscler Thromb Vasc Bio*, 2000, 20(7): 1 835 841.
- [23] 孙东风, 诸骏仁, 宋后燕. 动脉粥样硬化患者血浆纤溶活性的变化及血脂的关系[ J]. *中国动脉硬化杂志*, 1996, 4(41): 264 267.
- [24] 沈 涛, 白 怀, 刘秉文. 实验性高甘油三酯血症大鼠凝血和纤溶的变化[ J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10(3): 199 202.
- [25] Rand ML, Packham MA, Kinlough Rathbone RL, et al. Effects of ethanol on pathways of platelet aggregation in vitro[ J]. *Thromb Haemost*, 1988, 59(3): 383 387.
- [26] Sumi H, Hamada H, Tsushima H, et al. Urokinase like plasminogen activator increased in plasma after alcohol drinking[ J]. *Alcohol*, 1988, 23(1): 33 43.
- (此文编辑 曾学清)