DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.02.022
第25卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 2
2003年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2003

文章编号:1000-5404(2003)02-0141-03

论著

复合微量营养素对高脂血症大鼠血浆 PGI_2、TXA_2 水平的影响

袁家林,石元刚 (第三军医大学预防医学系营养与食品卫生学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 观察复合微量营养素(硒、维生素E、维生素C、镁)对高脂饲料诱导的高脂血症大鼠血浆前列环素I_2(PGI_2)和血栓素A_2(TXA_2)水平的影响,为营养干预防治动脉粥样硬化(AS)提供实验依据。方法 60只幼年Wistar大鼠随机分为5组,分别饲以正常饲料、高脂饲料、高脂饲料补充微量营养素硒+维生素E+维生素C、高脂饲料补充镁、高脂饲料补充微量营养素硒+维生素E+维生素C+镁。饲养8周后测定大鼠血中脂质以及PGI_2和TXA_2含量。结果 复合微量营养素硒、维生素E、维生素C和镁能显著抑制高脂饲料诱导的大鼠血浆甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇以及血栓素A_2升高,降低TXA_2/PGI_2值,同时显著升高高密度脂蛋白胆固醇。结论 复合微量营养素硒、维生素E、维生素C和镁具有明显的降血脂作用,且降脂模式非常有利于预防AS,同时能降低TXA_2/PGI_2值,提示具有抗血小板聚集和促血管扩张作用。

关键词:高脂血症;复合微量营养素;前列环素I_2;血栓素A_2
中图法分类号:R151.43;R446.11;R589.202 文献标识码:A

Effects of micronutrient complex on the levels of PGI_2 and TXA_2 in plasma of rats with hyperlipidemia

YUAN Jia-lin, SHI Yuan-gang (Department of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of micronutrients selenium(Se), vitamin E(VE), vitamin C(VC) and magnesium(Mg) on levels of TXA_2, PGI_2 in plasma of rats with hyperlipidemia induced by high-fat and high-cholesterol diet. Methods Sixty Wistar juvenile rats were randomly divided into five groups. Each group was fed with normal diet, high-fat and high-cholesterol diet (HFD), HFD+Se+VE+VC, HFD+Mg, and HFD+Se+VE+VC+Mg, respectively. After eight weeks, the rats were sacrificed for the detection of levels of lipid, TXA_2 and PGI_2 in the blood. Result Micronutrient complex (Se, VE, VC, and Mg) can significantly inhibit the increase of blood triglycerol, total cholesterol, LDL-C and TXA_2 induced by HFD and can significantly increase HDL-C. Conclusion Micronutrient complex (Se, VE, VC, and Mg) has the lipid-lowering effect and can decrease TXA_2/PGI_2 ratio, which is beneficial to the prevention of atherosclerosis.

Key words: hyperlipidemia; micronutrient complex; PGI_2; TXA_2

高血脂与动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的发生有着密切的关系。血脂增高,特别是低密度脂蛋白胆固醇增高是AS的重要致病因素。各种危险因素引起血小板TXA_2生成过多、血管内皮合成PGI_2减少也是AS和冠心病心肌缺血发生和发展的重要原因[1]。文献[2,3]报道给大鼠补充维生素E和硒、单独补充镁均可抑制高脂饲料引起的血浆TXA_2升高、PGI_2降低,同时镁还有降低大鼠血脂的作用。本研究以不同组合的微量营养素(硒、维生素E、维生素C、镁)干预高脂膳大鼠,观察复合微量营养素对高脂饲料诱导的高脂血症大鼠PGI_2、TXA_2代谢的影响,为复合微量营养素防治AS提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

选择体重(70±10)g的幼年Wistar大鼠60只,雌雄各半,以基础饲料适应性喂饲1周。按体重和性别随机分为5组,每组12只,即正常饲料组、高脂饲料、硒(Se)+维生素E(VE)+维生素C(VC)组、镁(Mg)组和Se+VE+VC+Mg组。大鼠单笼饲养,自由摄食和饮水。营养干预8周后,股静脉取血观察各项分析指标的变化。

1.2 营养干预的大鼠饲料配方

1.2.1 大鼠基础饲料配方 豆饼20%,小麦粉19%,玉米粉

作者简介:袁家林(1973-),男,重庆市人,硕士,助教,主要从事营养与动脉粥样硬化关系方面的研究。电话:(023)68752291

收稿日期:2002-02-28;修回日期:2002-06-25

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

15%，大米粉 20%，麸子 15%，鱼粉 5%，骨粉 3%，酵母 1%，食盐 1%，鱼肝油 1%。

1.2.2 动物分组和饲料配方

1.2.2.1 正常饲料组(Normal diet，ND) 喂饲基础饲料。

1.2.2.2 高脂饲料(High fat diet，HFD)组 在基础饲料配方基础上添加 10%的猪油和 1%胆固醇。HFD+Se+VE+VC 组：在高脂饲料基础上补充 Na_2SeO_3、VE 和 VC，使饲料中补充的 Se、VE 和 VC 的含量分别为 0.5 mg/kg、0.6 g/kg 和 1.2 g/kg。

1.2.2.3 HFD+Mg 组 在高脂饲料基础上补充 $MgCl_2$，使饲料中补充的 Mg 的含量为 220 mg/kg。

1.2.2.4 HFD+Se+VE+VC+Mg 组 在高脂饲料基础上补充 Na_2SeO_3、VE、VC 和 $MgCl_2$，使饲料中补充的 Se、VE、VC 和 Mg 的含量同上。

1.3 测定指标及方法

1.3.1 血脂测定 血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)用北京中生生物试剂公司试剂盒测定。动脉粥样硬化指数(AI)用公式计算：AI = LDL-C/HDL-C。

1.3.2 用放射免疫法测定血浆 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$(6-keto-$PGF_{1\alpha}$)、血栓素 B_2(TXB_2)。试剂盒为解放军总医院东亚免疫技术研究所产品。由于 TXA_2 和 PGI_2 性质极不稳定，目前难以直接测定。TXB_2 和 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 分别为血浆 TXA_2 及 PGI_2 的稳定代谢产物，故通常以测定 TXB_2 和 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 来反映 TXA_2 和 PGI_2 的血浆水平。

1.4 统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 t 检验。

2 结果

2.1 大鼠血脂变化

高脂饲料组大鼠血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 及 AI 显著高于正常饲料组，但 LDL-C 升高的幅度(224%)远大于 HDL-C(26%)，可见高脂饲料引起的大鼠血清 TC 升高主要是由于 LDL-C 升高所致。营养干预各组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 及 AI 均显著低于高脂饲料组，但营养干预各组大鼠血清 HDL-C 水平变化各不相同。与高脂饲料组相比，HFD+Se+VE+VC 组 HDL-C 未改变；HFD+Mg 组 HDL-C 降至正常饲料组水平；HFD+Se+VE+VC+Mg 组 HDL-C 显著升高。

表1 微量营养素对大鼠血脂的影响

Tab 1 Effects of micronutrients on serum lipid levels of rats

Group	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	AI
ND	0.38±0.05	3.55±0.32	2.77±0.28	1.80±0.16	1.55±0.19
HFD	2.54±0.25 *	20.30±0.47 *	8.97±0.48 *	2.27±0.25 *	4.00±0.51 *
HFD+Se+VE+VC	1.58±0.17 *#	6.66±0.33 *#	4.09±0.29 *#	2.07±0.15 *	1.98±0.13 *#
HFD+Mg	1.54±0.19 *#	6.85±0.46 *#	4.19±0.30 *#	1.75±0.21 *#	2.43±0.38 *#
HFD+Se+VE+VC+Mg	0.91±0.14 *#	5.17±0.29 *#	3.43±0.37 *#	5.33±0.44 *#	0.65±0.08 *#

*：$P<0.05$ *vs* ND；#：$P<0.05$ *vs* HFD

2.2 大鼠血浆 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$

与正常饲料组相比，高脂饲料组大鼠血浆 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 以及 TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 比值均显著升高，以 TXB_2 升高最为显著；与高脂饲料组相比，营养干预各组大鼠血浆 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 以及 TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 比值均显著降低，以 TXB_2 降低最为显著，见表 2。营养干预各组中，复合微量营养素硒、VE、VC 和镁降低 TXB_2 的作用最明显，但因其同时降低 6-keto-$PGF_{1\alpha}$，以致对 TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 比值的影响与单独补充镁没有显著性差异。

表2 微量营养素对大鼠血浆 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 和 TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 的影响

Tab 2 Effects of micronutrients on plasma levels of TXB_2, 6-keto-PGF1α and TXB2/6-keto-PGF1α ratio in rats

Group	TXB_2 (ng/L)	6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (ng/L)	TXB_2/6-keto-$PGF_{1\alpha}$
ND	144.1±47.2	181.0±50.0	0.8±0.2
HFD	6805.9±929.6 *	397.8±60.8 *	17.5±4.1 *
HFD+VE+VC+Se	636.8±163.5 #*	232.8±68.2 #*	2.8±0.8 #*
HFD+Mg	319.7±130.5 #*	209.2±84.4 #*	1.7±0.9 #*
HFD+VE+VC+Se+Mg	261.1±142.2 #*	167.2±36.2 #*	1.7±1.2 #*

*：$P<0.05$ *vs* ND；#：$P<0.05$ *vs* HFD

3 讨论

血脂增高，特别是高胆固醇血症是 AS 的重要致病因素。血浆胆固醇以脂蛋白的形式存在，其中 60%～70%存在于 LDL 中。近年研究表明以 LDL-C 增高为主的Ⅱ型高脂血症能明显促进 AS 的发生。HDL-C 则参与胆固醇的逆向转运，即将外周组织胆固醇转运至肝脏进行代谢和排出体外，具有降低血中胆固醇的作用，故 HDL-C 是一重要的抗 AS 因子。近年研究显示，LDL-C 本身并不启动 AS 的过程，当其浓度增高，在血管中停留时间延长时，可被氧化成氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)而 oxLDL 具有明显的致 AS 作用[4,5]。文献[6,7]报道显示实验性高脂血症动物以及高脂血症和 AS 患者血浆脂质过氧化物确有明显升高，而 oxLDL 可能就是这种脂质过氧化物的主要存在形式。文献[8]报道给冠心病患者单独补充 VE 或 EC 均能有效降低脂质过氧化物水平但对血中 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平无明显影响。本研究以不同组合的微量营养素干预高脂膳大鼠，结果各组微量营养素均能有效降低高

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

脂膳大鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平和 AI 值, 以复合微量营养素 Se、VE、VC、Mg 的作用最显著, 但对 HDL-C 的影响各不相同。与高脂饲料组大鼠相比, 补充复合微量营养素 Se、VE、VC、Mg 组大鼠血浆 HDL-C 显著升高, 补充微量营养素 Se、VE、VC 组大鼠血浆 HDL-C 无显著性变化, 而单独补充 Mg 组大鼠血浆 HDL-C 却明显降低。本研究结果表明 Se、VE、VC 和 Mg 在降血脂方面具有很好的协同作用, 且降脂模式非常有利于预防 AS。

PGI_2 和 TXA_2 是花生四烯酸(AA)的代谢产物, 二者一起参与调节血小板活性和血管张力。PGI_2 合成减少或 TXA_2 合成过多与 AS 的发生有密切关系。PGI_2 主要由内皮细胞和血管平滑肌合成, 是强烈的血管舒张剂和血小板聚集抑制剂。TXA_2 主要由血小板合成, 是强烈的血管收缩剂和血小板聚集促进剂, 其作用正好同 PGI_2 相拮抗。TXA_2 在血小板中不能储存, 一旦生成就被释放入血, 因此血浆 TXB_2 水平基本反映血小板在体内的活化程度[9]。PGI_2 和 TXA_2 的平衡是维持正常血小板功能、血管张力以及保护内皮细胞免受损伤的重要环节。研究表明高血脂能影响 PGI_2 和 TXA_2 代谢, 升高 TXA_2/PGI_2 值[2,10], 冠心病患者血浆 TXA_2 水平显著高于正常对照[11]。体外实验表明 Se 或 VE 可抑制人血小板 TXA_2 形成, 但对人内皮细胞产生 PGI_2 无影响; VC 能刺激内皮细胞产生 PGI_2[12]。动物研究亦表明硒或 VE 缺乏可使内皮细胞释放 PGI_2 受到抑制, 而补充 Se 或 VE 可增加 PGI_2 生成, 抑制血小板 TXA_2 分泌[13]。本研究显示高脂膳能显著升高血浆 TXA_2 和 PGI_2 水平, 但以升高 TXA_2 的作用更为显著, 综合作用为升高 TXA_2/PGI_2 比值, PGI_2 的增加似乎是某种补偿机制。营养干预能显著抑制由高脂膳引起的 TXA_2、PGI_2 升高, 但以降低 TXA_2 的作用更为显著, 使 TXA_2/PGI_2 比值降低。提示微量营养素具有抗血小板聚集和促血管扩张作用, 有利于 AS 和冠心病的预防。复合微量营养素 Se、VE、VC 和 Mg 降低 TXA_2 的作用最明显, 但因其同时降低 PGI_2, 其对 PGI_2、TXA_2 代谢的综合作用与单独补充 Mg 相同。高脂血症可引起体内氧化应激, 促进脂质过氧化物产生[6,7]。脂质过氧化物能影响 TXA_2 和 PGI_2 合成通路中的 3 个关键酶, 即前列腺素 H 合成酶、TXA_2 合成酶、PGI_2 合成酶的活性。PGI_2 合成酶极易受脂质过氧化物的灭活, 而前列腺素 H 合成酶、TXA_2 合成酶对脂质过氧化物有较大的抵抗力, 且低浓度的脂质过氧化物为激活前列腺素 H 合成酶所必需[14,15]。本研究结果显示血浆 TXA_2 和 PGI_2 随着血清 TC 和 TG 的降低而降低, TXA_2 和 PGI_2 与血脂存在正相关关系, 这可能是由于脂质过氧化物促进了花生四烯酸代谢, 特别是激活 TXA_2 合成通路。复合微量营养素 Se、VE、VC 和 Mg 降低大鼠血脂以及抑制氧化应激可能是其影响花生四烯酸代谢、调节 TXA_2/PGI_2 平衡的机制之一。

参考文献:

[1] 严　镭. TXA_2-PGI_2 失衡与动脉粥样硬化性疾病[J]. 中国老年学杂志, 1996, 16(4): 120－122.

[2] 王福侠, 蔡梅雪, 祝寿嵩. 硒和/或维生素 E 预防大鼠内皮细胞损伤的实验研究[J]. 营养学报, 1997, 19(2): 163－166.

[3] 王福侠, 和　红, 李学礼. 镁对大鼠实验性动脉粥样硬化形成的预防作用[J]. 第二军医大学学报, 1997, 18(2)163－166

[4] Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance[J]. J Biol Chem, 1997, 272(34): 20963－20966.

[5] Steinberg D. Oxidative Modification of LDL and Atherogenesis[J]. Circulation, 1997, 95(4): 1062－1071.

[6] Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature[J]. Curr Atheroscler Rep, 1999, 1(2): 156－164.

[7] 刘时中, 杜壮基, 黄谷送, 等. 脂质过氧化与动脉粥样硬化[J]. 中华医学杂志, 1985, 65(9): 554－555.

[8] Singhal S, Gupta R, Goyle A. Comparison of antioxidant efficacy of vitamin E, vitamin C, vitamin A and fruits in coronary heart disease: a controlled trial[J]. J Assoc Physicians India, 2001, 49: 327－331.

[9] 傅良武, 赵华日, 熊一力, 等. API_{0134}对大鼠血浆和血小板血栓素 B2 生成和血小板聚集的影响[J]. 中国病理生理杂志, 1996, 12(1): 99－102.

[10] Pratico D, Cyrus T, Li H. Endogenous biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in 2 distinct murine models of atherosclerosis[J]. Blood, 2000, 96(12): 3823－3826.

[11] 蒋敏珍. 冠心病患者血浆内皮素、血栓素的变化及其意义[J]. 北京医学, 1996, 18(4): 253.

[12] Toivanen JL. Effects of selenium, vitamin E and vitamin C on human prostacyclin and thromboxane synthesis *in vitro*[J]. Prostaglandins Leukot Med, 1987, 26(3): 265－280.

[13] 刘为民, 李广生, 张秀云, 等. 硒和维生素 E 不足对大鼠血液流变学影响初探[J]. 营养学报, 1995, 17(3): 22－24.

[14] Ullrich V, Brugger R. Prostacyclin and thromboxane synthase: new aspects of hemethiolate catalysis[J]. Angrew Chem Int Ed Engl, 1994, 33(6): 1911－1919.

[15] Wade M L, Voelkel N F, Fitzpatrick F A. "Suicide" inactivation of prostaglandin I2 synthase: characterization of mechanism-based inactivation with isolated enzyme and endothelial cells[J]. Arch Biochem Biophys, 1995, 321(2): 453－458.

(编辑　薛国文)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net