

正常人餐后甘油三酯动态代谢对血清一氧化氮和血浆内皮素 1 的影响

林金秀¹, 柴大军¹, 吴可贵¹, 许昌声¹, 康 晴², 汤 冰³

(福建医科大学附属第一医院 1. 高血压研究所, 2. 营养科, 3. 核医学科, 福州 350005)

[关键词] 膳食脂肪类; 高甘油三酯血症; 一氧化氮; 内皮素 1

[摘要] 为探讨正常人脂肪负荷后甘油三酯动态代谢对血清一氧化氮和血浆内皮素 1 浓度的影响, 取 20 例正常人标准脂肪餐前(0 h)、餐后 2、4、6 和 8 h 外周静脉血, 分离血清, 测定甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A iv 和载脂蛋白 B 水平, 放射免疫法测定血浆内皮素 1 浓度, 比色法测定血清一氧化氮相对浓度, 计算一氧化氮/内皮素 1 比值。结果发现, 餐后 2 h 血清甘油三酯浓度显著高于餐前(2.19 ± 0.16 比 $1.161.16 \pm 0.11$ mmol/L, $P < 0.05$), 4 h 达到高峰(3.34 ± 0.37 mmol/L), 8 h 恢复至餐前水平。餐后 2 h 血浆一氧化氮浓度存在一过性升高(61.58 ± 5.97 比 42.50 ± 7.42 ng/L, $P < 0.05$), 6、8 h 又显著降低(37.60 ± 5.71 比 61.58 ± 5.97 ng/L; 30.76 ± 5.01 比 61.58 ± 5.97 ng/L, $P < 0.05$)。餐后 2 h 内皮素 1 浓度较餐前显著降低(99.08 ± 16.55 比 114.22 ± 16.45 ng/L, $P < 0.05$), 餐后 6、8 h 较 2 h 显著升高(113.82 ± 19.80 比 99.08 ± 16.55 ng/L, 121.02 ± 19.55 比 99.08 ± 16.55 ng/L, $P < 0.05$), 餐后 8 h 较 4 h 高(121.02 ± 19.55 比 103.45 ± 19.87 ng/L, $P < 0.05$)。同样, 一氧化氮/内皮素 1 比值在餐后 2 h 存在高峰(0.78 ± 0.13 比 0.46 ± 0.09 , $P < 0.05$), 餐后 6、8 h 又明显下降(0.42 ± 0.08 比 0.78 ± 0.13 ; 0.34 ± 0.09 比 0.78 ± 0.13 , $P < 0.05$)。提示餐后高甘油三酯血症影响一氧化氮和内皮素 1 之间的平衡, 正常人血管内皮细胞存在一过性的一氧化氮生成增加和内皮素 1 生成减少。

[中图分类号] R333.6

[文献标识码] A

Effect of Lipid Metabolism after Fat Loading on the Serum Concentration of Nitric Oxide and Plasma Endothelin 1 Level

LIN Jin- Xiu¹, CHAI Da- Jun¹, WU Ke- Gui¹, XU Chang- Sheng¹, KANG Qing², and TANG Bing

(1. Fujian Hypertension Institute, 2. Department of Nutrition, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

MeSH Dietary Fat; Hypertriglyceridemia; Nitric Oxide; Endothelin 1

ABSTRACT **Aim** To explore the effect of lipid metabolism after fat loading on the serum concentration of nitric oxide(NO) and plasm endothelin 1(ET-1) level. **Methods** 20 healthy subjects were given fat loading after fast for 12 ~ 14 h. Peripheral blood examples were drawn before and 2, 4, 6, 8 h after fat loading to determinate the concentration of triglyceride(TG), total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC), apolipoprotein A iv(ApoA iv), apolipoprotein B(ApoB) and glucose(Glu). Concentration of NO and ET-1 at different time point above were detected through colorimetry and radio-immune assay respectively. The ratio of NO/ET-1 was calculated. **Results** TG concentration began to ascent at 2 h(2.19 ± 0.16 vs 1.16 ± 0.11 mmol/L, $P < 0.05$) and reach the peak at 4 h(3.34 ± 0.37 vs 1.16 ± 0.11 mmol/L, $P < 0.01$) after fat loading. During the course, serum level of NO was highest(61.58 ± 5.97 vs 42.50 ± 7.42 ng/L, $P < 0.05$) and ET-1 plasma level was lowest at 2 h(99.08 ± 16.55 vs 114.22 ± 16.45 ng/L, $P < 0.05$). 4 h later, with the descendent of TG concentration, NO and ET-1 concentration came back to the basic level. There was a peak of NO/ET-1 ratio at the 2 h. **Conclusions** Transient triglyceridemia affects the production of NO and ET-1, which leads to a compensatory increasing production of NO and momentarily descendent of ET-1 level.

[作者简介] 林金秀, 男 1965 年出生, 副教授, 副主任医师, 完成肥胖和高血压病患者胰岛素抵抗的系列研究(1999 年省科技进步三等奖)、左室肥厚的系列研究、长效钙拮抗剂和长效血管紧张素转换酶抑制剂对 24 h 血压的影响(1997 年省科技进步三等奖)等多项重大临床研究。柴大军, 男, 1975 年出生, 安徽亳州人, 硕士研究生, 主要从事高血压患者餐后脂质代谢与血管内皮功能的关系、内皮细胞粘附分子表达等方面的研究。

许多年来,有关脂质代谢的临床研究一直集中在空腹水平上,对餐后血脂动态代谢的研究甚少。一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素 1(endothelin 1, ET-1)作为血管内皮细胞产生的重要血管活性物质在调节血管功能和血凝状态等方面具有重要的作用,但餐后血脂动态代谢对其有何影响还未见报道。本研究旨在通过标准脂肪负荷实验,探讨正常人餐后甘油三酯(triglyceride, TG)动态代谢对血浆 NO 和血清内皮素 1 浓度的影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择 20 例 1999 年 11 月~2000 年 4 月来本院门诊体检的健康人,男 11 例,女 9 例,年龄 35~58 岁(平均年龄 48 ± 8.5 岁)。5 例有吸烟史,4 例有饮酒史,均符合以下条件:空腹血清总胆固醇(total cholesterol, TC)水平 $< 5.7 \text{ mmol/L}$, TG 水平 $< 2.04 \text{ mmol/L}$; ④无消化不良史; ④无糖尿病、脑血管及肾病史,甲状腺功能正常; 未用过调脂药物及静脉注射肝素,试验前停用所有药物 5~7 天。

1.2 脂肪负荷试验

参照张原力等^[1]结合中国人饮食习惯制定的改良方案。热量为 600 kcal/m^2 体表面积,脂肪、蛋白质、碳水化合物提供的能量分别为 60%、14% 和 26%,餐中多不饱和脂肪酸和饱和脂肪酸的比例为 1:10,由本院营养科专职人员配制。受试对象在禁食 12~14 h 后的试验日清晨进食脂肪餐。整个试验过程中只允许受试对象进食少量开水和少量活动。

1.3 血脂和血糖测定

分别于餐前及餐后 2、4、6、8 h 5 个时间点采集外周静脉血分装,分别于即刻 37°C 水浴 45 min, 3500

r/min 4°C 离心 10 min 分离血浆和血清, -70°C 保存备测。氧化酶法测定血糖(glucose, Glu)、TG、TC(上海科华—东菱诊断用品有限公司提供试剂盒),免疫比浊法测定载脂蛋白(apolipoprotein, Apo) A iv、B,直接测定法测定高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) (日本第一化学株式会社提供试剂盒)。以上测定均在日本 7100 HITACH 全自动生化分析仪上进行测定,质控合格。血脂指标和血糖的批间变异系数分别为 TC 2.65%, TG 2.1%, HDLC 5.2%, 载脂蛋白 A iv 1.9%, 载脂蛋白 B 5%, 血糖 1.48%。本试验室国家定值质控血清编号为 15111/15112。

1.4 一氧化氮和内皮素 1 测定

一氧化氮测定用 Griess 反应法,以亚硝酸盐(NO_2^-)和硝酸盐(NO_3^-)作为 NO 相对含量。由北京解放军总医院东亚免疫技术研究所提供试剂盒。内皮素 1 测定用放射免疫法,中国北方免疫试剂研究所提供药盒。根据每份血浆 NO 和内皮素 1 浓度计算 NO/ET-1 比值。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 one-way ANOVA 进行检验。所有统计在 SPSS 10.0 软件下进行。

2 结果

2.1 脂肪负荷对血浆脂质、血糖和血压的影响

餐后 2 h 血浆 TG、载脂蛋白 A iv 水平即较餐前显著升高,餐后 4 h 达到高峰,以后逐渐降低,餐后 8 h 恢复到餐前水平。餐后 4 h 的载脂蛋白 B 浓度较餐前明显增加。HDLC、TC、血糖和血压在各时间点没有明显变化(表 1, Table 1)。

表 1. 脂肪餐负荷前后血浆脂质、血糖和血压水平的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Serum concentration of TG, TC, Glu, HDLC, Apo A iv, ApoB and blood pressure at different time points before and after fat loading in subjects

Index	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h
TG (mmol/L)	1.16 ± 0.11	2.19 ± 0.16^a	3.34 ± 0.37^{ab}	2.64 ± 0.22^{ac}	1.68 ± 0.15^{cd}
TC (mmol/L)	4.82 ± 0.24	4.72 ± 0.24	4.88 ± 0.22	4.95 ± 0.26	4.73 ± 0.20
HDLC (mmol/L)	1.60 ± 0.32	1.52 ± 0.35	1.52 ± 0.34	1.52 ± 0.34	1.52 ± 0.34
ApoA iv (mmol/L)	0.85 ± 0.33	1.28 ± 0.33^a	1.56 ± 0.58^a	1.45 ± 0.56^a	0.98 ± 0.24^{cd}
ApoB (mmol/L)	0.84 ± 0.18	0.90 ± 0.17	1.00 ± 0.23^a	0.96 ± 0.20	0.87 ± 0.17
Glu (mmol/L)	4.85 ± 0.54	4.53 ± 0.84	4.51 ± 0.76	4.67 ± 0.63	4.86 ± 0.61
SBP (mmHg)	116 ± 9	114 ± 8	115 ± 8	113 ± 8	114 ± 8
DBP (mmHg)	73 ± 8	74 ± 9	75 ± 7	75 ± 8	74 ± 9

a, b, c, d: $P < 0.05$, compared with 0 h, 2 h, 4 h, and 6 h, respectively

2.2 餐后甘油三酯动态代谢对一氧化氮、内皮素 1 和一氧化氮/内皮素 1 比值的影响

餐后 2 h 血浆 NO 浓度较餐前有明显升高 ($P < 0.05$), 餐后 6 h、8 h 的 NO 浓度有明显降低 ($P < 0.05$)。血浆内皮素 1 的浓度随着 TG 的动态代谢变化而变化, 餐后 2 h 的浓度较餐前 0 h 有明显降低 ($P < 0.05$), 而后随着时间的延迟逐渐升高, 餐后 6 h、8 h 的浓度较餐后 2 h 明显升高 ($P < 0.05$), 餐后 8 h 浓度较餐后 4 h 明显升高 ($P < 0.05$)。餐后 2 h 的 NO/ET-1 比值较餐前显著升高 ($P < 0.05$), 后又逐渐降低, 餐后 6 h、8 h 的 NO/ET-1 比值较 2 h 明显降低 ($P < 0.05$) (表 2, Table 2)。

表 2. 餐后甘油三酯动态代谢对一氧化氮、内皮素 1 和一氧化氮/内皮素 1 比值的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Effects of postprandial triglyceride metabolism after fat loading on the serum concentration of NO, plasma concentration of ET-1 and the ratio of NO/ET-1

Index	ET-1 (ng/L)	NO (ng/L)	NO/ET-1
0 h	114.22 \pm 16.45	42.50 \pm 7.42	0.46 \pm 0.09
2 h	99.08 \pm 16.55 ^a	61.58 \pm 5.97 ^a	0.78 \pm 0.13 ^a
4 h	103.45 \pm 19.87	45.47 \pm 6.04	0.55 \pm 0.09
6 h	113.82 \pm 19.8 ^b	37.60 \pm 5.71 ^b	0.42 \pm 0.08 ^b
8 h	121.02 \pm 19.55 ^{b,c}	30.76 \pm 5.01 ^b	0.34 \pm 0.09 ^b

a, b, c: $P < 0.05$, compared with 0 h, 2 h, 4 h.

3 讨论

血管内皮是机体最大的自分泌、旁分泌和内分泌器官^[2]。在生理刺激和激素的调节作用下, 通过分泌多种生物活性物质来调节血管的紧张性和血管壁细胞的增殖, 其中一氧化氮和内皮素 1 占有重要地位。前者可以抑制白细胞的粘附、血小板的聚集, 减少内皮细胞粘附分子的表达, 抑制血管平滑肌细胞的增殖, 通过环磷酸鸟苷 (cGMP) 途径引起血管扩张。内皮素 1 在较低浓度时具有扩张血管作用, 但在高浓度时则是重要的血管收缩因子^[3], 在调节血小板聚集和细胞之间的粘附等方面具有与一氧化氮拮抗的作用。内皮素 1 和一氧化氮在生理状态下处于平衡状态, 共同参与维持机体内环境的稳定。

本研究应用标准脂肪负荷试验的方法, 发现正常人餐后随着富含 TG 脂蛋白 (triglyceride rich lipoprotein, TGRL) 的动态代谢, 血浆一氧化氮和内皮素 1 水平也出现了明显的变化。血清 TG 水平在餐后 2 h 开始升高, 餐后 4 h 达到高峰, 而后逐渐下降。一氧化氮在餐后 2 h 出现一过性生成增加, 内皮素 1 的浓

度则较餐前显著降低, 一氧化氮/内皮素 1 比例上升, 两者之间存在暂时性失衡。而后一氧化氮浓度逐渐下降, 到餐后 6~8 h 已和餐前无显著差别, 内皮素 1 浓度在餐后 2 h 以后开始逐步上升, 餐后 6~8 h 也回到了餐前水平, 两者之间又从失衡状态恢复至餐前的平衡状态。

Gary 等^[4]和 Hanneke 等^[5]研究发现高脂肪饮食和循环 TGRL 水平短暂升高均会导致一过性血管内皮功能损伤, 提示 TGRL 在动脉粥样硬化的发生和发展中起着重要作用。餐后 TGRL 升高损伤血管内皮的机制包括以下几个方面: 餐后高 TG 状态, 血浆抗氧化的能力下降, 白细胞会产生更多的超氧化物 (如反应性氧离子 reactive oxygen species, ROS), 且 ROS 的量和血浆 TG 的水平呈正相关^[6,7], 从而减少内皮一氧化氮的产生和加速一氧化氮的降解。④餐后 TGRL, 尤其是其餐后的代谢残粒对血管内皮细胞有直接的毒性作用, 对体外培养的血管内皮细胞进行的相关研究已证实了这一点^[8]。④血浆 TG 水平对改变低密度脂蛋白大小起到重要作用, 可使低密度脂蛋白转化为小颗粒致密低密度脂蛋白 (small density lipoprotein, sdLDL)^[9], 由于 sdLDL 不易被 LDL 受体识别而消除, 在血浆中的半衰期延长^[10], 较其它脂蛋白更易进入内膜下且滞留时间较长, 易于氧化, 导致内皮损伤。脂肪负荷后血清 TGRL 浓度的升高可以通过上述机制直接或间接对内皮细胞造成损伤, 使一氧化氮的破坏增加。在此应激条件下, 存在于健康人血管内表面的正常内皮为维持血管正常功能, 在可代偿的范围内, 内皮细胞生成的保护性活性物质多于致损物质, 因此出现一氧化氮的代偿性增加和内皮素 1 的生成一过性减少, 结果使得一氧化氮/内皮素 1 比例在餐后 2 h 显著上升。而后随着 TGRL 浓度的进一步上升, 出现失代偿, 一氧化氮的产出逐渐减少, 内皮素则渐渐增加, 两者又达到新的平衡状态。一氧化氮和内皮素 1 之间短暂的失衡不仅体现脂肪餐后循环中高 TG 水平对内皮造成的损害, 也反映了正常血管内皮良好的代偿功能, 有利于维持正常的血管功能和内环境的稳定。

本研究证实了高脂肪饮食会损伤血管内皮功能, 具体表现为血管内皮产生的一氧化氮代偿性增加后逐渐下降, 而内皮素 1 减少后再上升, 和国外相关研究结果一致^[11]。我们也发现正常血管内皮在暂时性高 TG 血症损伤的同时会出现一过性一氧化氮代偿性生成增加和内皮素 1 短暂性降低, 这一点还未见报道。类似的临床研究发现高脂肪饮食后 2 h 血管内皮依赖性扩张功能 (一氧化氮依赖性) 有所降低^[12]与

本研究中一氧化氮代偿性升高不一致,相关问题还有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 张原力,姜玉新,申建民,等. 脂餐负荷后血清甘油三酯反应水平与颈动脉内中膜厚度的关系[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(3): 164-167
- [2] Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79(5A): 3-8
- [3] Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium [J]. *Clin Cardiol*, 1997, 20: 113-1110
- [4] Gary D, Plotnick MD, Mary C, et al. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal [J]. *JAMA*, 1997, 278(20): 1682-1686
- [5] Hanneke W, Wilimink, Erik SG, et al. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 185-188
- [6] Hiramatsu K. Increased superoxide production by mononuclear cells of patients with hypertriglyceridemia and diabetes [J]. *Diabetes*, 1998, 37: 832-837

- [7] Pronai L, Hiramatsu K, Saiusa Y, et al. Low superoxide scavenging activity associated with enhanced superoxide generation by monocytes from male hypertriglyceridemics with and without diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 1991, 90: 39-47
- [8] Siedel MT, Booyse FM, Abrams A, et al. Lipolysed hypertriglyceridemic serum and TG-rich lipoprotein cause accumulation in and are cytotoxic to cultured human endothelial cells. High density lipoprotein inhibit this cytotoxicity [J]. *Throm Res*, 1990, 58: 251-264
- [9] Austin MA, Edwards KL. Small dense low density lipoprotein, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes [J]. *Curr Opin Lipid*, 1996, 7: 167-171
- [10] Witztum JL. Susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification [J]. *Am J Med*, 1993, 94: 348-349
- [11] Pia L, Maria E, Karin SG, et al. Transient Triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease [J]. *Circulation*, 1997, 96: 266-268
- [12] Vegel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79: 350-354

(此文 2001-10-09 收到, 2001-05-08 修回)

(此文编辑 朱雯霞)

•读者•作者•编者•

关于汉字文稿中名词术语使用英文缩写的规定

当一个多汉字的名词术语在汉字文稿中反复出现时,作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替;这样做,既节省篇幅,又避免繁琐重复,为多数期刊所称颂,本刊亦不例外。然而在编辑工作中发现,由于多种因素的影响,在使用名词术语的英文缩写时存在以下问题: ①名词术语的缩写不规范,英文字母的大小写不一致,如载脂蛋白(apolipoprotein),缩写为 apo 已不规范,而它却有 Apo 和 apo 两种写法;②用法不当,有的用在文题中,有的用作主题词。有的名词术语仅两三个汉字,为图方便,个别作者也用缩写词来代替。而且,第一次出现时,没有汉英全文对照,只有缩写,这是极不应该的。鉴于此,为求统一,本刊对汉字文稿中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定。

- 1 名词术语在 3 个(含 3 个)汉字内,一律使用汉字;多于 3 个汉字的,方可使用英文缩写词;如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等,都只能用汉字;但冠心病、肺心病等例外。
- 2 汉字文题、摘要、主题词、文内各级标题、图表题名、段首和句首中的名词术语,不得使用缩写词来代替。
- 3 名词术语的缩写词必须是英语字母。
- 4 缩写词第一次在文中出现时,必须按照下列格式来写:中文全文(英文全文,缩写)。如极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, vLDLC)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等,以下行文,可只写缩写词,不必注释汉

字。

5 缩写词在汉字文稿中不用复数。

6 缩写词字母之间不用连字符;若词末有数字,可在数字与左邻字母之间加连字符(用半字线),如 IL-1。

7 书写、打字或排版时,缩写词不移行。

8 名词术语的缩写原则

8.1 由两个或两个以上的词构成的名词术语,缩写时一律取实词首字母,全大写;如总胆固醇(total cholesterol, TC)。但相沿成习的写法例外,如氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)。

8.2 由主干词加前缀构成的单词名词术语缩写时,不论主干词和前缀之间是否有连字符,一律取前缀和主干词的首字母,全大写,如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)。

8.3 组合法构成的单词名词术语,其间若没有连字符,缩写时取首字母和另 1~2 个字母,首字母大写,余小写,如动脉粥样硬化(atherosclerosis, As),但相沿成习的写法例外,如动脉硬化(arteriosclerosis, AS)、甘油三酯(triglyceride, TG)、白细胞介素(interleukin, IL)等。

8.4 组合法构成的名词术语,其间有连字符的,按照上述第 8.1 条原则缩写。

以上规定,请广大作者自觉遵照执行。

中国动脉硬化杂志编辑部

(胡必利起草、修订)