

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-03-0172-05

敌百虫加重高脂饮食致兔动脉粥样硬化作用与降低对氧磷酶活性有关

熊小明, 周寿红, 胡敏, 刘立英

(中南大学药学院药理教研室, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 敌百虫; 兔; 动脉粥样硬化; 对氧磷酶; 血管内皮依赖性舒张反应

[摘要] 目的 为了探讨慢性口服有机磷酸酯类农药敌百虫能否导致动脉粥样硬化的发生及其机制。方法 32只健康新西兰兔随机分为正常饲料组、正常饲料+敌百虫 18 mg/(kg·d)组、正常饲料+高脂饲料组、正常饲料+高脂饲料+敌百虫组。动物单笼饲养 70 d, 处死后进行离体血管功能、生化参数及病理组织学分析以及血液生化参数的分析。结果 兔口服敌百虫 70 d 其血清对氧磷酶和胆碱酯酶及超氧化物歧化酶活性降低; 丙二醛含量升高; 血管内皮依赖性舒张反应降低。高脂饮食除导致与敌百虫相似的参数改变外, 尚有血浆总胆固醇和脂蛋白的升高及血管壁具有动脉粥样硬化特征的病理形态学改变。敌百虫单独导致了血管内功能的皮损伤、血浆一氧化氮浓度降低和诱发了氧化应激反应, 加重了高脂饮食的致动脉粥样硬化作用。结论 长期慢性口服敌百虫可加重高脂饮食的致动脉粥样硬化作用, 其机制可能与敌百虫降低体内对氧磷酶活性和触发机体的氧化应激反应有关。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effect of Organophosphorus Insecticide to Aggravate Hyperlipidemic Diet Inducing Atherosclerosis Related to Decrease of Paraoxonase Activity in Rabbits

XIONG Xiaoming ZHOU ShouHong HU Min, and LIU Liying

(Department of Pharmacology, Pharmaceutical College, Central South University, Changsha 410078, China)

[KEY WORDS] Trichlorfon Rabbit Atherosclerosis Paraoxonase Endothelium-Dependent Relaxation

[ABSTRACT] **Aim** It was presumed that Chronic orally organophosphorus insecticide may consume PON1 and result in development of atherosclerosis. The aim of the present study was to explore whether chronic orally organophosphorus insecticide trichlorfon has a similar or aggravating atherogenic effect of hyperlipidic diet and analyze the possible mechanisms. **Methods** 32 healthy male New Zealand rabbits were divided randomly into 4 groups with 8 rabbits in each group. They were fed a standard normal chow, normal chow plus trichlorfon 18 mg/(kg·d), the hyperlipidic (50 g/d) chow which containing 1% cholesterol and 7.5% yolk powder and 8% lard and trichlorfon plus hyperlipidic chow respectively. After 70 days, rabbits were sacrificed, the function, parameters of both biochemistry and pathohistology in isolated vessels and blood were analyzed. **Results** The treatment of trichlorfon and hyperlipidic diet resulted in a significant inhibition of the ACh-induced endothelium-dependent relaxation response, but did not in sodium nitroprusside induced endothelium-independent relaxation in isolated aortic rings from rabbits, a significant decrease of activity of both paraoxonase and superoxide dismutase and a significant increase of concentration of malondialdehyde in sera. An activity of cholinesterase was markedly decreased in the alone trichlorfon treated group, but was significantly increased in hyperlipidic diet group. Hyperlipidic diet resulted in pathologic changes of atherosclerosis examined by light microscopy including that the vascular intima became more rough and thicker than normal, a lot of lipid foam cells migrated to regions under intima, intimal and smooth muscle cells were arranged in more disorder than normal group, trichlorfon alone did not, but aggravated significantly those changes induced by hyperlipidic diet. **Conclusion** A long time orally trichlorfon could result in injuries of vascular endothelial function and accelerate atherogenic effects of hyperlipidic diet. The mechanism may be related to the decrease of PON1 activity in sera and oxidative stress reaction induced by trichlorfon.

对氧磷酶 (paraoxonase, PON1) 是体内分解有机

磷酸酯类 (organophosphorus, OP) 毒物和内酯化合物的酶。它在肝脏合成后很快与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 结合并进入血液循环。近年发现 HDL 的抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 作用除了其逆行转运胆固醇外, 更重要的是其抗氧化作用, 其抗氧化作用与 PON1 密切相关。PON1 在体内具有抗氧化和分解血浆氧化物的作

[收稿日期] 2008-11-10 [修回日期] 2009-02-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (30570754)

[作者简介] 熊小明, 学士, 实验师, 从事药理学教学和科研工作, 联系电话为 0731-2355077, E-mail 为 xiongxiangming51@msn.com。周寿红, 讲师, 博士研究生, 研究方向为生理学和心血管药理学, E-mail 为 zhoushouhong@126.com。通讯作者刘立英, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理学, 联系电话为 0731-2355077, E-mail 为 liyingliu2004@yahoo.com.cn。

用^[1,2]。长期与 OP 接触可导致体内 PON1 活性降低和心血管疾病的发生^[3,4]。作者推测机体长期暴露于低量 OP 农药,可消耗体内的 PON1,继而导致 As 发生。中国是使用有机磷酸酯类杀虫剂最多的国家之一,除了用作农业杀虫剂外,也用于环境的灭虫、灭蚊等。OP 杀虫剂对我国环境的污染也是相当普遍的。OP 类杀虫剂抑制胆碱酯酶引起的急性中毒已受到广泛研究和重视,但低剂量长期接触有机磷酸酯类引起的危害在国内很少报道。本研究以高脂饮食为对照,观察了长期口服低剂量敌百虫对家兔血管内皮功能的影响及致动脉粥样硬化的作用,并初步探讨了其机制。

1 材料与方 法

1.1 试剂

乙酰胆碱、苯肾上腺素、乙酸苯酯、硝普钠血清总胆固醇 (total cholesterol TC) 等, Signa 公司; 敌百虫 (trichlorfon) 粉剂, 长沙农科所, 为减少灌胃时对消化道的刺激作用, 使用前将其装入空心胶囊备用; 丙二醛 (malondialdehyde MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase SOD)、胆碱酯酶 (cholinesterase CHE) 等生化检测试剂盒, 南京建成生物工程有限公司; 其余试剂均为国产分析纯。

1.2 仪器

722 分光光度计, 上海仪器厂; 紫外分光光度计, 日本岛津生产; BCL410 生物信号采集系统, 成都仪器厂生产。

1.3 实验设计与分组

健康雄性新西兰兔 32 只, 体重 2.0 ± 0.5 kg (中南大学湘雅医学院动物学部), 随机分为 4 组, 每组 8 只。敌百虫组: 每天清晨空腹灌胃敌百虫一次 $[18 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ($4\% \sim 3\%$ 的 LD_{50}), 敌百虫在大鼠的 LD_{50} 为 $450 \sim 650 \text{ mg}/\text{kg}$]^[5], ④高脂组: 高脂由 1% 胆固醇、7.5% 蛋黄粉和 8% 猪油组成的高脂饲料 (50 g/d); ④高脂 + 敌百虫组 (敌百虫同 ④, 高脂同 ④); 普通饲料对照组。所有动物单笼饲养, 饮水不限, 补充普通饲料。

1.4 血标本的采集

实验前, 实验中期 (第 35 天), 实验结束 (第 70 天) 时, 动物禁食 12 h 于次日清晨从兔耳中央动脉取血 2 mL, 离心后将血清保存于 -70°C 冰箱。

1.5 血清总胆固醇和脂蛋白浓度、丙二醛含量、超氧化物歧化酶和胆碱酯酶活性的测定

MDA 含量、SOD 和 CHE 活性的测定均按试剂

盒说明进行操作。血清总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol LDLC) 浓度测定采用酶标法, 用日立 7170 型全自动生化分析仪测定。

1.6 血清对氧磷酶活性的测定

参照文献 [6] 方法, 以乙酸苯酯为底物, 在缓冲液 (CaCl_2 2 mmol/L, Tris/HCl 0.1 mmol/L, pH 8.0) 中加入一定量的血清, 通过紫外分光光度计测定样本吸光度值。同时以苯酚浓度 (0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1 和 2 mmol/L) 为横坐标, 在 270 nm 波长处测得的吸光度值为纵坐标, 作标准曲线, 在标准曲线上读取样本管苯酚浓度。以每分钟催化 1 μmol 乙酸苯酯水解所需的酶量定为 1 U。单位体积血清 PON1 活性以 ku/L 表示。

1.7 一氧化氮含量测定

参照文献 [7] 方法, 遵照 NO 试剂盒说明进行操作, 样品处理后, 用 722 型分光光度计在 550 nm 处比色测定吸光度 OD 值, 根据公式计算出 NO 浓度。

1.8 血管环的制备及舒张功能的检测

方法同前^[8], 实验结束时, 兔在水合氯醛 (3 mL/kg) 麻醉下, 行颈总动脉放血处死, 迅速打开胸腔, 切取胸主动脉, 立即置于通以 95% CO_2 和 5% O_2 混合气体的克氏液 [mmol/L (NaCl 118, KCl 4.8, CaCl_2 2.5, MgSO_4 1.2, KH_2PO_4 1.2, NaHCO_3 24, 葡萄糖: 11, $\text{Na}_2\text{-EDTA}$: 0.03)] 中, 仔细去除血管壁外的脂肪及结缔组织, 将血管剪成 4~5 mm 长的环, 用两个不锈钢钩将血管环悬挂于含上述克氏液的浴槽中 (T 37°C , pH 7.4), 通过张力换能器将血管环张力记录于 BCL410 生物信号采集系统。静息张力为 6 g 平衡 90 min 后, 用苯肾上腺素 (0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 预收缩血管环, 待收缩反应达坪值后, 用累加剂量的 ACh 或 SNP 舒张血管环, 以苯肾上腺素产生的最大张力为 100%, 分别计算 ACh 和 SNP 引起的松弛百分率。

1.9 病理组织学检测

兔处死后, 切取主动脉弓, 肉眼观察有无动脉粥样硬化样改变, 标本用 10% 中性福尔马林液固定, 常规酒精脱水, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光镜下行病理学检查。

1.10 统计分析

所有数据用 SPSS 11.0 软件处理, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验, 组间两两比较用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 体重的变化

实验前兔体重组间无差异。高脂组和高脂 + 敌

百虫组从第 35 天起至第 70 天体重明显增加; 单独敌百虫组和正常组体重无明显改变。

表 1. 敌百虫和高脂饮食对兔血浆脂蛋白水平和一氧化氮浓度的影响 ($n = 8$, $\bar{x} \pm s$)

分 组	时 间 (周)	体 重 (kg)	TC (mg/L)	LDLC(mg/L)	HDLC(mg/L)	TG (mg/L)	NO ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	0	2.05 ± 0.05	1.22 ± 0.55	0.66 ± 0.41	0.47 ± 0.22	0.36 ± 0.17	
	5	2.14 ± 0.13	1.23 ± 0.63	0.72 ± 0.53	0.45 ± 0.17	0.38 ± 0.20	
	10	2.33 ± 0.24	1.24 ± 0.50	0.72 ± 0.54	0.45 ± 0.11	0.35 ± 0.18	86.5 ± 14.7
敌百虫	0	2.04 ± 0.04	1.18 ± 0.41	0.71 ± 0.59	0.51 ± 0.17	0.37 ± 0.06	
	5	2.12 ± 0.16	1.06 ± 0.49	0.59 ± 0.42	0.45 ± 0.11	0.38 ± 0.19	
	10	2.30 ± 0.20	0.99 ± 0.23	0.56 ± 0.19	0.47 ± 0.13	0.38 ± 0.16	56.7 ± 11.5 ^a
高脂	0	2.02 ± 0.03	1.21 ± 0.53	0.67 ± 0.53	0.46 ± 0.20	0.37 ± 0.17	
	5	2.30 ± 0.15 ^{ac}	14.62 ± 5.72 ^b	7.95 ± 1.83 ^b	0.83 ± 0.36	1.84 ± 0.26 ^a	
	10	2.48 ± 0.22 ^{ac}	22.51 ± 6.78 ^b	11.08 ± 1.34 ^b	0.62 ± 0.14	1.87 ± 0.23 ^a	54.4 ± 10.5 ^a
敌百虫 + 高脂	0	2.02 ± 0.04	1.20 ± 0.63	0.68 ± 0.51	0.43 ± 0.18	0.36 ± 0.18	
	5	2.32 ± 0.11 ^{ac}	14.98 ± 5.74 ^{bd}	5.87 ± 1.97 ^{bd}	0.63 ± 0.14	1.85 ± 0.19 ^a	
	10	2.58 ± 0.16 ^{ac}	20.04 ± 7.14 ^{bd}	9.81 ± 2.77 ^{bd}	0.69 ± 0.22	1.88 ± 0.22 ^a	41.3 ± 11.4 ^{bd}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$, 与单独的敌百虫组或单独的高脂组比较。

2.2 血浆一氧化氮和脂蛋白的变化

实验前, 实验开始后第 35 天, 第 70 天, 分别从耳静脉取血测定正常组、高脂组、敌百虫组、高脂 + 敌百虫组血浆脂蛋白浓度, 结果如表 1 所示, 高脂组、高脂 + 敌百虫组在第 35 天, 第 70 天测得的 TC、LDLC 浓度均显著高于正常组和单独的敌百虫组。其余各组 TC、LDLC 和 HDLC 均无显著性改变。在实验结束时 (第 70 天) 敌百虫和高脂饮食组, NO 的浓度明显降低, 与正常对照组比较, 差异有显著性 ($P < 0.01$), 敌百虫 + 高脂饮食组与单独的敌百虫组或高脂组比较, 差异有显著性 ($P < 0.01$)。

2.3 血管舒张反应

敌百虫和高脂饮食均导致了兔胸主动脉血管内皮依赖性舒张反应减弱。正常组, 单独敌百虫组, 单独高脂组, 敌百虫 + 高脂组乙酰胆碱 ($1\mu\text{mol/L}$) 诱导的血管最大舒张反应分别为 $89.02\% \pm 3.84\%$, $68.40\% \pm 7.12\%$, $66.84\% \pm 4.96\%$ 和 $57.01\% \pm 6.14\%$, 与正常组比较, 差异均有显著性 ($P < 0.05$), 敌百虫 + 高脂饮食组与单独敌百虫组或与单独高脂饮食组比较, 差异均有显著性 ($P < 0.05$)。

2.4 血清丙二醛含量和超氧化物歧化酶活性的变化

在敌百虫组、高脂组、敌百虫 + 高脂组所测得的 MDA 血浆浓度从实验第 35 天开始明显升高, 而

SOD 活性则明显降低。至实验第 70 天, 二者的变化更明显, 均显著高于实验前和正常组相应期间的结果。单独敌百虫组和单独高脂饮食组与敌百虫加高脂饮食组比, MDA 含量、SOD 活性在第 35 天、70 天差异均有显著性 (表 2)。

2.5 敌百虫和高脂饮食对血清对氧磷酶和胆碱酯酶活性的影响

敌百虫组、高脂饮食组、高脂饮食 + 敌百虫组 PON1 活性从实验第 35 天开始明显降低, 至第 70 天降低更明显。敌百虫加高脂饮食组其 PON1 活性的降低明显大于单独的敌百虫组和单独的高脂饮食组 ($P < 0.01$)。敌百虫组血浆胆碱酯酶活性显著降低。而高脂饮食组和敌百虫加高脂饮食组胆碱酯酶活性明显升高。

2.6 敌百虫和高脂饮食对血管壁形态学的影响

肉眼观察, 正常组和敌百虫组动物主动脉管腔光滑完整。高脂饮食组和敌百虫加高脂饮食组动物主动脉内膜表面尚光滑, 色黄无破溃, 但有针尖大小不规则形黄色斑点, 病灶主要位于血管弯曲的凸面处, 其表面尚光滑, 色黄无破溃。

光学显微镜下, 高脂饮食组和敌百虫 + 高脂饮食组的血管壁内膜增厚, 管壁有弥漫性隆起, 管腔大小不规则, 内膜下间隙有泡沫细胞聚集, 中膜平滑肌细胞排列不规则。敌百虫加高脂饮食与单独高脂

饮食组比较,其泡沫细胞数目更多,内膜增厚更加明显。正常组和单独敌百虫组血管壁及管腔未见明显的异常改变(图 1)。

表 2 各处理组兔血清胆碱酯酶、对氧磷酶、丙二醛含量和超氧化物歧化酶活性的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	周	CHE (kU / L)	PON1 (kU / L)	MDA ($\mu\text{mol} / \text{L}$)	SOD ($\mu\text{U} / \text{L}$)
对照组	0	104.34 ± 9.66	71.96 ± 14.97	2.72 ± 0.35	666.87 ± 34.61
	5	102.88 ± 9.04	73.85 ± 11.37	2.64 ± 0.34	673.24 ± 37.57
	10	105.13 ± 11.56	72.39 ± 12.87	2.51 ± 0.41	680.61 ± 29.13
敌百虫组	0	101.08 ± 4.08	70.16 ± 16.38	2.53 ± 0.35	675.91 ± 41.46
	5	75.27 ± 8.42 ^b	63.85 ± 8.06 ^a	3.18 ± 0.48 ^a	597.17 ± 32.63 ^a
	10	65.09 ± 9.57 ^b	42.85 ± 8.50 ^b	4.16 ± 0.64 ^b	575.74 ± 13.24 ^b
高脂组	0	105.12 ± 11.56	71.45 ± 12.24	2.59 ± 0.34	672.62 ± 34.60
	5	119.33 ± 10.64	43.84 ± 5.29 ^b	10.55 ± 1.79 ^b	292.85 ± 5.76 ^b
	10	125.33 ± 13.89 ^a	32.20 ± 5.25 ^b	13.94 ± 1.06 ^b	246.17 ± 8.65 ^b
敌百虫 + 高脂组	0	102.34 ± 6.66	72.01 ± 10.54	2.61 ± 0.36	681.04 ± 42.47
	5	115.99 ± 10.30 ^c	34.36 ± 4.01 ^{bc}	13.29 ± 2.20 ^{bc}	246.07 ± 21.08 ^{bc}
	10	123.33 ± 10.61 ^{ac}	16.91 ± 4.05 ^{bc}	17.54 ± 2.67 ^{bc}	217.08 ± 19.24 ^{bc}

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c为 $P < 0.01$, 与单独的敌百虫组或单独的高脂饮食组比较。

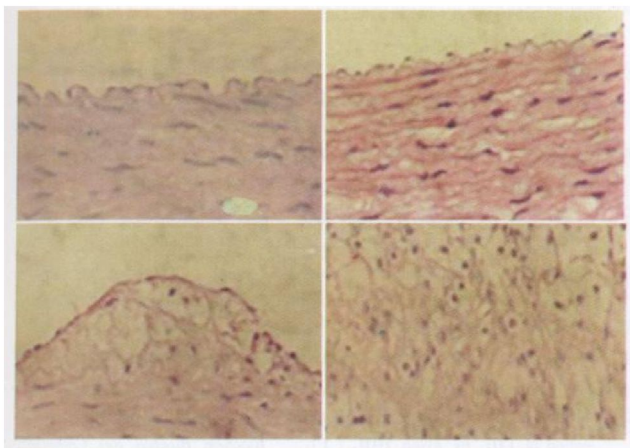


图 1 不同处理组兔的主动脉壁光学显微镜检查 ($\times 400$)

左上为正常对照组,右上为单独敌百虫组,左下为单独高脂饮食组,右下为敌百虫加高脂饮食组。

3 讨论

本实验首次在动物(兔)模型证明了有机磷酸酯类(OP)杀虫剂敌百虫长期低剂量进入机体可导致血管内皮依赖性舒张反应的降低,并加重了高脂饮食所致的血管壁As的病理形态学改变。

血管内皮依赖性舒张反应的降低是早期As的一个重要特征,它发生在血管壁出现组织形态学改变之前^[9]。本实验发现兔进食小剂量敌百虫(3%~4% LD₅₀)导致了血管内皮依赖性舒张反应和血浆NO浓度的显著降低,提示敌百虫有致As的作

用。敌百虫加高脂饮食对生化参数和内皮依赖性舒张反应的影响,及动脉壁的As样的病理形态学改变模型组大于单独的高脂饮食组,提示敌百虫有加重高脂饮食致As的作用。

已知有机磷酸酯类农药进入体内后先经肝脏的细胞色素P450系统代谢为有生物活性的对氧磷,对氧磷在体内可通过2条途径对机体产生影响:①被PON1水解为无毒的化合物^[10];②抑制胆碱酯酶,使胆碱酯酶失活。小剂量的OP主要经PON1水解失去毒性(敌百虫在哺乳动物体内大部分被PON1水解成二甲基磷酸酯和三氯乙醇而失去毒性)。当大量OP农药进入机体而超过了PON1水解的限度时,OP则与胆碱酯酶结合而抑制胆碱酯酶产生有机磷酸酯类农药急性中毒反应。所以,低剂量OP长期进入机体主要以消耗PON1为主,而不会引起明显的急性中毒反应。本研究在兔模型证明长期低剂量进食敌百虫,在没有明显的中毒反应情况下,导致了血管内皮功能降低和促进了高脂饮食的致As作用。提示OP的环境污染可致心血管疾病的发生。

该研究证明,敌百虫随时间增长而降低了PON1活性,所以,作者推测敌百虫的致As作用主要与敌百虫消耗了体内的PON1有关。大量研究证明,PON1除了能水解OP类化合物外,也是体内一种重要的抗As因子。它通过其抗氧化作用和过氧化物酶样作用保护HDL在“氧化应激”反应中免受氧化和抑制氧化型低密度脂蛋白(oxidized low den-

sity lipoprotein, ox-LDL) 的形成, 降解 HDLC 和 ox-LDL 中胆固醇、磷脂、和长链不饱和脂肪酸中的过氧化物, 已知长链不饱和脂肪酸中的过氧化物, 如溶血性磷脂酰胆碱是致血管内皮损伤的有害物质^[11]。因 PON1 与 HDL 结合在一起, 可防止 HDL 和 LDL 氧化。因 HDL 被氧化后将失去逆行转运胆固醇的功能, 故 HDL 的抗 As 作用与 PON1 密切相关。文献报道敲除了 PON1 基因的小鼠比同窝野生型小鼠更易发生饮食诱导的 As^[12], 长期低剂量接触 OP 农药者其血浆 PON1 活性和浓度也明显降低, 如长期喷雾 OP 农药的花工或牧场的皮质工人^[13 14]、在海湾战争中长期接触 OP 的老兵, 其体内 PON1 的浓度均显著降低^[10]。最近的研究也已证明, 高脂饮食导致了大鼠血浆 PON1 活性显著降低^[6]。本研究结果与上述文献报道结果相吻合。

As 的发生除了血浆胆固醇和脂蛋白代谢异常外, 也涉及炎症与免疫反应, 其中“氧化应激”学说已被医学界广泛接受。在“氧化应激”反应中, LDL 被氧化修饰生成 ox-LDL, ox-LDL 被巨噬细胞识别和大量吞食, 使后者衍变成泡沫细胞而沉积于血管内膜下层。血管内皮损伤可增加单核细胞与内皮细胞的粘附和血管内皮的通透性, 导致血管壁内膜下间隙泡沫细胞的聚集。ox-LDL 中所含的氧化性磷脂和氧化胆固醇可促进细胞因子的释放、增加血小板的聚集和平滑肌细胞的增殖与迁移, 从而导致血管壁结构的改变。因此, ox-LDL 是 As 形成的起始因子和基础^[15 16], 而内皮细胞损伤是 As 形成的始动环节^[8 9]。本研究证明敌百虫导致了血管内皮功能的损伤的同时伴有血浆 SOD 活性降低和脂质过氧化代谢产物 MDA 浓度的增加。SOD 在体内起清除氧自由基的作用^[17], 血浆 SOD 的活性的降低和 MDA 的升高表明敌百虫导致了机体抗氧化和降解过氧化物的能力降低, 其机制可能与敌百虫消耗了体内的 PON1 有关。在本研究的时间范围内尚未观察到敌百虫直接致 As 斑块的形成, 但导致了血管 EDR 反应的显著性降低和脂质过氧化代谢产物的升高、加重了高脂饮食的致 As 作用。这为敌百虫的促 As 作用提供了可靠的依据。

实验过程中敌百虫对兔血清总胆固醇、HDLC、LDLC 及体重无明显影响, 而高脂饮食引起了兔体重和 LDLC、TC 显著升高, 说明敌百虫致血管内皮功

能损伤的机制不依赖血浆脂蛋白的改变、二者致 As 的机制不完全相同。研究发现, 敌百虫降低了胆碱酯酶的活性, 而高脂饮食增加了胆碱酯酶的活性, 后者的机制将有待进一步探讨。有机磷酸酯类农药长期低剂量进入机体有与高脂饮食相似的致血管内皮功能损伤的作用, 并可加重高脂饮食的致 As 作用, 其机制可能与消耗了体内的 PON1, 继而触发氧化应激反应有关。

[参考文献]

- [1] Chambers JE. PON1 multitasks to protect health [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008 **105** (35): 12 639-640
- [2] Mackness B, Durrington P, McKelvie P, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study [J]. *Circulation*, 2003 **107** (22): 2 775-779
- [3] Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular medicine [J]. *ACTA BIOMED*, 2005 **76** (Suppl 2): 50-57
- [4] van H inbergen TM, van Tits LH, Roest M, et al. The story of PON1: how an organophosphate-hydrolysing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine [J]. *Neth J Med*, 2006, **64** (2): 34-38
- [5] Rao T, Fuke C, Takaesu H, et al. A case of fatal trichlorfon and methidathion poisoning [J]. *Legal Medicine*, 2002 **4** (3): 182-186
- [6] 伍海涛, 熊小明, 刘立英, 等. 银杏叶提取物对高脂饮食所致血管内皮功能损伤的保护及与对氧磷酶活性的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004 **12** (4): 410-414
- [7] Thomas S, Kotamraju S, Zielonka J, et al. Hydrogen peroxide induces nitric oxide and proteasome activity in endothelial cells: a bell-shaped signaling response [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007 **42** (7): 1 049-061
- [8] Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraoxonase and coronary heart disease [J]. *Atheroscler*, 2002 *Suppl 3* (4): 49-55
- [9] 李鹏, 刘立英, 周寿红, 等. 对氧磷对血管内皮细胞的损伤作用及机制探讨 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007 **15** (9): 666-670
- [10] Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA, et al. Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium-dependent relaxation in the pig coronary artery [J]. *J Clin Invest*, 1990 **86** (1): 75-79
- [11] Furlong CE. PON1 status and neurologic symptom complexes in Gulf war veterans [J]. *Genome Res*, 2000 **10** (2): 153-155
- [12] Mackness MI, Mackness B. Lack of protection against oxidative modification of LDL by avian HDL [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998 **247** (2): 443-446
- [13] Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, et al. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003 **34** (6): 774-784
- [14] Hernandez AF, Mackness B, Rodrigo L, et al. Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in greenhouse workers with long term pesticide exposure [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2003 **22** (11): 565-574
- [15] Mackness B, Durrington P, Povey A, et al. Paraoxonase and susceptibility to organophosphorus poisoning in farmers dipping sheep [J]. *Pharmacogenetics*, 2003 **13** (2): 81-88
- [16] Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis [J]. *FASEB J*, 2001 **15** (12): 2 073-084
- [17] 张桂清, 曾秋棠, 曹林生, 等. 氯沙坦对兔实验性动脉粥样硬化血管内皮的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2003 **19** (3): 309-313

(此文编辑 李小玲)