

中链甘油三酯对血管平滑肌细胞增殖的双向作用

秧茂盛¹, 王雅琴²

(1.吉首大学医学院医学研究中心,湖南省吉首市 416000;2.湖北襄阳市中心医院药学部,湖北省襄阳市 441021)

[关键词] 中链甘油三酯; 主动脉血管平滑肌细胞; 细胞增殖

[摘要] **目的** 研究中链甘油三酯(MCT)对大鼠主动脉血管平滑肌细胞(RASMC)增殖的影响。**方法** 采用体外细胞培养、油红 O 染色观察细胞形态的变化;MTT 法、流式细胞术检测 MCT 对 RASMC 增殖的影响。**结果** 油红 O 染色结果显示,脂质浸润始于 125 mg/dL,随着 MCT 浓度的增高,浸润的细胞数量有所增加;高浓度情况下(2000 mg/dL),细胞形态变化较明显,胞体变大变圆,细胞突起增多,呈不规则形。MCT 对 RASMC 增殖的影响具有时间和浓度依赖性。在 24~48 h,62.5~250 mg/dL,表现为促增殖作用,其中 24 h,62.5 mg/dL 时增殖率最大约为 132.9%,与对照组相比差异有统计学意义($t = -4.5529, P = 0.0005$);24~48 h, ≥ 250 mg/dL 及 24~144 h, ≥ 500 mg/dL,表现为抑制增殖作用,其中 120 h,1000 mg/dL 增殖率最低约为 1.0%,与对照组相比差异有统计学意义($t = 68.8652, P < 0.0001$)。流式周期结果表明,与对照组比较,MCT 组出现 G₀/G₁ 期百分比降低($F = 5.56, P = 0.0039$)和 S 期百分比增高($F = 7.28, P = 0.0011$)。流式凋亡结果显示,除了 24 h 外,各时间点的凋亡百分比均比对照组低,其中 48~144 h 的凋亡率分别为 2.6% ($F = 1.86, P = 0.1591$)、0.9% ($F = 6.43, P = 0.002$)、0.9% ($F = 3.41, P = 0.0274$)、1.0% ($F = 5.76, P = 0.0033$) 和 2.1% ($F = 5.18, P = 0.0054$)。**结论** MCT 对 RASMC 增殖的影响具有双向性,即在低浓度短时间促进增殖作用,在中、高浓度抑制增殖作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Bidirectional Effects of Medium Chain Triglyceride on the Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells

YANG Mao-Sheng¹, and WANG Ya-Qin²

(1. Research Center of Medical Sciences, School of Medicine, Jishou University, Jishou, Hunan 416000; 2. Department of Pharmacology, the Central Hospital of Xiangyang City, Xiangyang, Hubei 441021, China)

[KEY WORDS] Medium Chain Triglyceride; Aortic Smooth Muscle Cells; Cell Proliferation

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of medium chain triglyceride (MCT) on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells (RASMC). **Methods** Cultured cells were used in this experiment. Oil red staining was used to observe changes in cell morphology. Effect of MCT on RASMC proliferation was tested by MTT and flow cytometry. **Results** Oil red staining results showed that the number of lipid-infiltrated cells increased as the concentration of MCT increased, the morphology of the cells changed more obviously at 2000 mg/dL, the cell body became larger, round and irregular. Effect of MCT on the proliferation of RASMC was in a time- and concentration-dependent manner. Promoting proliferation was observed on 24~48 h and 62.5~250 mg/dL, the highest proliferation rate was 132.9% ($t = 4.5529, P = 0.0005$) at 24 h and 62.5 mg/dL; On 24~48 h and ≥ 250 mg/dL, 24~144 h and ≥ 500 mg/dL, the inhibitory effects on proliferation was observed in each test group, the lowest proliferation rate was 1.0% ($t = 68.8652, P < 0.0001$) at 120 h and 1000 mg/dL. Flow cycle results showed that G₀/G₁-phase percentage of MCT group reduced ($F = 5.56, P = 0.0039$) versus the control group, while percentage of S-phase increased ($F = 7.28, P = 0.0011$). In addition to 24 h, the results of cell apoptosis test showed a decreasing in apoptosis percentage of MCT group compared with the control group; On 48~144 h, the apoptosis rate was 2.6% ($F = 1.86, P = 0.1591$), 0.9% ($F = 6.43, P = 0.002$), 0.9% ($F = 3.41, P = 0.0274$), 1.0% ($F = 5.76, P = 0.0033$) and 2.1% ($F = 5.18, P = 0.0054$), respectively.

Conclusion Effect of MCT on the proliferation of RASMC is bidirectional, low concentration with short time showed promoting

[收稿日期] 2015-06-23

[修回日期] 2015-10-18

[基金项目] 吉首大学科研项目(jsdxreyjkyxm201304)

[作者简介] 秧茂盛,博士,教授,研究方向为心血管药理,E-mail 为 1724041576@qq.com。王雅琴,硕士,药师,研究方向为心血管药理,E-mail 为 598117113@qq.com。

effect, and the moderate and high concentration showed inhibiting effect.

甘油三酯(triglyceride, TG)是长链脂肪酸和甘油形成的脂肪分子。TG又称中性脂肪,由3分子脂肪酸和1分子甘油酯化而成,是体内能量的主要来源。根据其碳链长度的不同可被分为:短链甘油三酯(short chain triglycerides, SCT):其碳链上的碳原子数小于6的甘油三酯;中链甘油三酯(medium chain triglycerides, MCT):其碳链上的碳原子数介于6~12的甘油三酯;长链甘油三酯(long chain triglycerides, LCT):其碳链上的碳原子数大于12的甘油三酯^[1-2]。Kono等实验结果表明,MCT能抑制乙醇灌饲大鼠体内自由基及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生^[1],而TNF- α 能促进体外培养的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的增殖^[2]。孙静等^[3]发现:MCT具有降低血浆低密度脂蛋白胆固醇水平、降低促炎因子单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平和提升抗炎因子Adiponectin水平的作用,暗示MCT可能有助于减轻动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的炎症反应,从而减轻由炎症因子诱发的VSMC的增殖。此外,在作者的前期研究中,发现三油酸甘油酯(一种长链甘油三酯)对大鼠主动脉血管平滑肌细胞(rat aortic smooth muscle cells, RASMC)的增殖具有先促进后抑制作用^[4]。MCT是否对VSMC具有类似的效应还未明确,有待探索;并且,可为完善或验证甘油三酯对VSMC的影响提供新的证据。因此,本实验以RASMC为对象,观察MCT对VSMC增殖的影响,期望能为临床有效防治甘油三酯异常及其相关的心血管疾病提供新的实验证据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

MCT(LOT:131516,99.5%)购自德国萨索尔公司。DMEM培养基购自美国Gibco公司。胎牛血清购自美国Hyclone公司。荧光(FITC)标记羊抗小鼠IgG抗体(FITC-Goat Anti-Mouse IgG antibody)(BA1101,99%)购自武汉博士德生物工程有限公司。小鼠抗大鼠 α -actin单克隆抗体(monoclonal anti-actin, α -smooth muscle antibody)(A5228, >90%)、二甲基亚砜(DMSO)、MTT均购自美国Sigma公司。DAPI、细胞周期检测试剂盒(C1052)、细胞凋亡检测试剂盒(C1062)均购自上海碧云天生物科技有限公司。MCT溶解于完全培养基中,储备浓度

2000 mg/dL,4℃冰箱保存。

1.2 主要仪器

离心机(H1650-W,美国Sigma),细胞培养箱(2406-2,美国希尔顿公司),超净工作台(SW-CJ-2F,中国苏州净化设备有限公司),酶标仪(680,美国BIO-RAD),倒置荧光显微镜(TI-U,日本Nikon),流式细胞检测仪(FACSVantage SE,美国Becton Dicknson公司)。

1.3 细胞株

RASMC-A7r5由第三军医大学提供,DMEM培养基中加入10%的胎牛血清于37℃、5%CO₂、100%饱和湿度培养。

1.4 A7r5细胞的免疫荧光鉴定

使用4%多聚甲醛固定玻片30 min(要求爬片后细胞融合80%左右),PBS冲洗2次(5 min/次),滴加0.5% Triton-X100通透20 min, PBS冲洗5 min,2次。滴加5% BSA室温封闭20 min后甩去多余液体。滴加1:200小鼠抗大鼠平滑肌细胞肌动蛋白单克隆抗体(一抗),置于湿盒内4℃过夜。取湿盒于37℃温箱复温30 min,滴加1:100绿色荧光标记的羊抗小鼠-FITC-IgG抗体(二抗),37℃温箱避光孵育1 h, PBS冲洗3次(2 min/次)。滴加DAPI液(5 mg/L),室温避光显色15 min。激光共聚焦显微镜下观察,拍照。

1.5 A7r5细胞形态及脂质浸润分析

泡酸过夜后冲洗干净,用75%酒精浸泡,超净工作台上使用酒精灯火焰灼烧后轻置于6孔板的孔内;细胞悬液(密度为 1×10^9 个/L)接种到6孔板的盖玻片,每孔0.5 mL,细胞贴壁生长12 h后,吸出培养基,用PBS洗2~3次,每孔补加2 mL不同浓度梯度的MCT培养基;待细胞生长到规定时间(96 h)后,一步法油红O染色完成染色后使用倒置显微镜观察,拍照。

1.6 A7r5细胞增殖率检测

取对数生长期的A7r5细胞接种于96孔板(浓度 3.0×10^7 /L,每孔200 μ L),共接种6块细胞板,每块细胞板分别用作一个时间点的检测,每组各设置5个平行孔。以正常培养基培养24 h后,各细胞板分别加入含有0 mg/dL(对照组)、62.5 mg/dL、125 mg/dL、250 mg/dL、500 mg/dL、1000 mg/dL和2000 mg/dL MCT的培养基继续分别培养24 h、48 h、72 h、96 h、120 h和144 h。培养结束后使用MTT法检测细胞增殖率;每孔加5 g/L的MTT溶液20 μ L孵育4 h后终止培养,弃上清液后加入150 μ L DMSO

振荡 10 min。用酶联免疫检测仪测定各组细胞的吸光度值 (OD_{490})。细胞增殖率 = $(OD_{\text{实验组}} - OD_{\text{空白组}}) / (OD_{\text{对照组}} - OD_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。

1.7 A7r5 细胞周期检测

A7r5 细胞接种于 6 孔板 (浓度 $1 \times 10^8/L$, 每孔 2 mL, 3 孔为对照组, 另外 3 个孔为实验组), 共接种 6 块 6 孔板, 每块细胞板分别用作一个时间点的检测。培养 24 h 后, 各实验组均换成含有 500 mg/dL 的 MCT 培养基, 再分别培养 24 h、48 h、72 h、96 h、120 h 和 144 h 后, 流式细胞仪进行周期检测。

1.8 A7r5 细胞凋亡检测

A7r5 细胞接种于 6 孔板 (浓度 $1 \times 10^8/L$, 每孔 2 mL, 3 孔为对照组, 另外 3 个孔为实验组), 共接种 6 块 6 孔板, 每块细胞板分别用作一个时间点的检测。培养 24 h 后, 各实验组均换成含有 500 mg/dL 的 MCT 培养基, 再分别培养 24 h、48 h、72 h、96 h、120 h 和 144 h 后, 流式细胞仪进行凋亡检测。

1.9 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SAS9.1 统计软件进行数据的分析与处理。细胞增殖率、细胞各周期百

分比和细胞凋亡率等在同一时间点、不同浓度之间的比较, 均采用独立方差分析。细胞增殖率各浓度组与对照组之间的两两比较, 采用多重比较方法中的 Dunnet' *t* 检验方法。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 A7r5 细胞形态及免疫荧光鉴定

RASMC 来自第三军医大学, 与已经发表论文中使用的细胞是同一批次, 其鉴定结果与已经发表的论文一致^[4]: 细胞呈长梭形, 密度低时常交织呈网状, 密度高时呈漩涡状或者栅栏状, 呈典型的“峰-谷”状生长; 免疫荧光双标染色显示, 与细胞长轴平行的绿色结构是肌动蛋白 (平滑肌的特征蛋白) (图 1)。

2.2 MCT 对 A7r5 细胞形态及脂质浸润的影响

油红 O 染色结果发现, 脂质浸润始于 125 mg/dL, 随着 MCT 浓度的增高, 浸润的细胞数量有所增加; 高浓度情况下 (2000 mg/dL), 细胞形态变化较明显, 胞体变大变圆, 细胞突起增多, 呈不规则形 (图 2)。

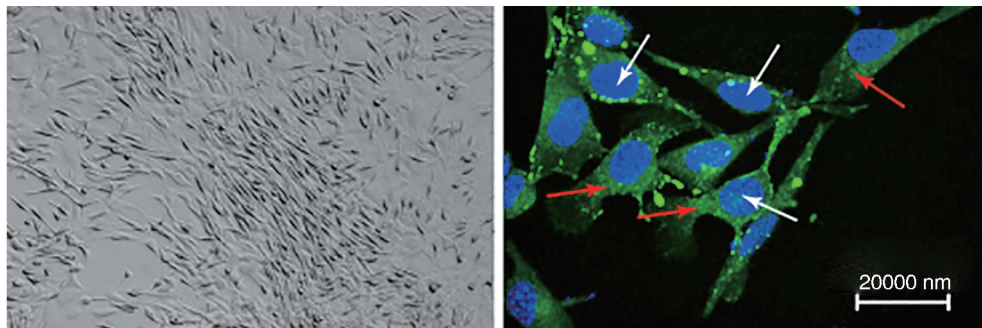


图 1. RASMC 显微形态学观察 (左图, 100 \times) 及免疫荧光鉴定 (右图, 400 \times) 红色箭头所指为肌动蛋白, 白色箭头所指为细胞核。

Figure 1. Microscopic morphology of RASMC (100 \times) and its identification (400 \times)

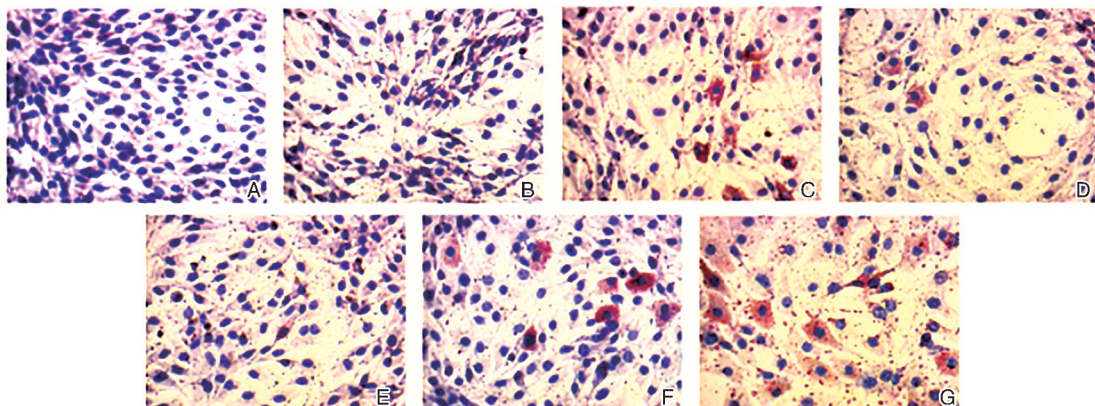


图 2. MCT 对 RASMC 形态及脂质浸润的影响 (400 \times) A 为对照组, B 为 62.5 mg/dL MCT 组, C 为 125 mg/dL MCT 组, D 为 250 mg/dL MCT 组, E 为 500 mg/dL MCT 组, F 为 1000 mg/dL MCT 组, G 为 2000 mg/dL MCT 组。

Figure 2. Effect of MCT on the shape of RASMC and lipid infiltration (400 \times)

2.3 MCT 对 A7r5 细胞增殖的影响

24~48 h, 62.5~250 mg/dL, RASMC 的增殖率均高于对照组; 24 h, 62.5 mg/dL 时增殖率最大约为 132.9% ($t = -4.5529, P = 0.0005$); ≥ 250 mg/dL 时开始出现抑制增殖作用, 在 1000 mg/dL 时增殖率最低, 与对照组相比增殖率分别下降约 67.8% ($t = 9.3776, P < 0.0001$)、82.8% ($t = 22.6588, P < 0.0001$)。

72~144 h, 在低浓度 (< 250 mg/dL) 时, 增殖率与对照组相差不大, ≥ 250 mg/dL 时表现为抑制增殖作用, 在 1000 mg/dL 时增殖率最低, 与对照组相比增殖率分别下降约 89.3% ($t = 59.1486, P < 0.0001$)、92.7% ($t = 127.1318, P < 0.0001$)、99% ($t = 68.8652, P < 0.0001$) 和 97.6% ($t = 93.183, P < 0.0001$) (图 3 和表 1)。

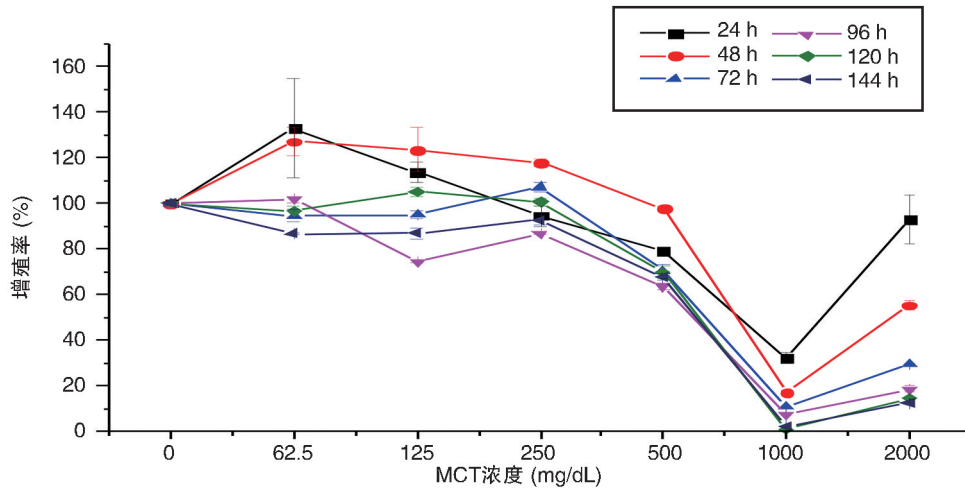


图 3. MCT 对 RASMC 增殖的影响

Figure 3. Effect of MCT on the proliferation of RASMC

表 1. 不同浓度 MCT 及不同时间处理的 RASMC 的增殖率 ($\bar{x} \pm s, \%, n = 5$)

Table 1. The proliferation rate of RASMC treated with different concentrations of MCT and at different time ($\bar{x} \pm s, \%, n = 5$)

MCT 浓度	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h
0 mg/dL (对照组)	100.0 \pm 0	100.0 \pm 0	100.0 \pm 0	100.0 \pm 0	100.0 \pm 0	100.0 \pm 0
62.5 mg/dL	132.9 \pm 22.0 ^a	127.0 \pm 6.3 ^a	94.4 \pm 2.8 ^a	101.7 \pm 1.3 ^a	96.4 \pm 2.3 ^a	86.7 \pm 0.4 ^a
125 mg/dL	113.6 \pm 4.5	123.5 \pm 9.6 ^a	95.0 \pm 1.5 ^a	74.5 \pm 0.6 ^a	105.1 \pm 2.4 ^a	86.8 \pm 2.2 ^a
250 mg/dL	94.5 \pm 4.5	117.9 \pm 1.9 ^a	107.2 \pm 2.2 ^a	86.8 \pm 0.5 ^a	100.7 \pm 1.9	92.7 \pm 2.1 ^a
500 mg/dL	79.1 \pm 1.9 ^a	97.7 \pm 1.0	70.4 \pm 3.0 ^a	63.5 \pm 1.2 ^a	69.8 \pm 2.5 ^a	67.5 \pm 1.4 ^a
1000 mg/dL	32.2 \pm 2.2 ^a	17.2 \pm 0.6 ^a	10.7 \pm 0.3 ^a	7.3 \pm 0.3 ^a	1.0 \pm 0.1 ^a	2.4 \pm 0.1 ^a
2000 mg/dL	92.9 \pm 10.7 ^a	55.2 \pm 2.2 ^a	29.5 \pm 0.2 ^a	18.5 \pm 1.3 ^a	14.5 \pm 0.9 ^a	12.5 \pm 0.6 ^a
F 值	57.99	247.93	1259.42	5412.32	1872.24	2921.99
P 值	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.4 MCT 对 A7r5 细胞周期的影响

A7r5 细胞处理 24~144 h, 与对照组相比, MCT (500 mg/dL) 组的 G_0/G_1 期百分比都有所下降; S 期的百分比增加, 表明 MCT 能促进 RASMC 由 G_0/G_1 期向 S 期的转化 (表 2)。

2.5 MCT 对 A7r5 细胞凋亡的影响

除作用 24 h 时, MCT 组的凋亡率略高于对照组外, 其余各时间点的凋亡率都低于对照组 (表 3)。

3 讨论

多种细胞与 As 的病理进程有关。Ross^[5] 的内皮-损伤反应学说是 As 病理假说之一。高甘油三酯血症、高血压或促炎症介质等均参与了 As 的早期发生, 而单核细胞在内皮层吞噬低密度脂蛋白或氧化型低密度脂蛋白形成泡沫细胞, 直接导致内皮下炎症反应^[6]。近年来, VSMC 在 As 中的作用受到广泛

表 2. MCT 作用不同时间的 RASMC 周期百分比 ($\bar{x}\pm s, n=3$)Table 2. The cell cycle percentage of RASMC treated with MCT for different time ($\bar{x}\pm s, n=3$)

作用时间	对照组			500 mg/dL MCT 组		
	G ₀ /G ₁ 期	S 期	G ₂ /M 期	G ₀ /G ₁ 期	S 期	G ₂ /M 期
24 h	83.0%±1.2%	13.3%±1.0%	3.7%±0.5%	73.5%±0.7%	20.5%±0.4% ^a	6.0%±1.1% ^a
48 h	92.9%±1.8%	6.0%±1.9%	1.2%±0.1%	80.5%±0.6% ^a	14.0%±0.7% ^a	5.5%±0.3% ^a
72 h	91.4%±0.4%	7.7%±0.7%	0.8%±0.3%	86.1%±1.9% ^a	11.9%±2.7%	2.0%±0.9%
96 h	91.8%±3.4%	3.7%±4.7%	4.5%±1.3%	89.0%±2.3%	8.9%±2.5%	2.1%±0.3% ^a
120 h	97.8%±0.4%	1.5%±0.3%	0.7%±0.5%	88.9%±0.0% ^a	8.9%±0.6% ^a	2.2%±0.7%
144 h	94.3%±1.2%	3.0%±1.1%	2.7%±0.5%	82.8%±2.3% ^a	17.2%±2.3% ^a	0.0%±0.0% ^a

a 为 $P<0.05$, 与对照组同一时间点同一周期比较。

表 3. MCT 作用不同时间的 RASMC 凋亡率 ($\bar{x}\pm s, n=3$)Table 3. The apoptosis rate of RASMC treated with MCT for different time ($\bar{x}\pm s, n=3$)

分 组	24 h	48 h	72 h	96 h	120 h	144 h
对照组	3.0%±1.9%	2.8%±0.1%	2.9%±0.8%	5.8%±4.3%	4.2%±1.9%	4.0%±0.3%
500 mg/dL MCT 组	4.1%±1.4%	2.6%±0.4%	0.9%±0.1% ^a	0.9%±0.2% ^a	1.0%±0.2% ^a	2.1%±0.4% ^a

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

的关注, VSMC 异常的增殖与迁移是 As 的重要组成部分^[7]。已有的研究表明 As 患者的 VSMC 凋亡率高, 与粥样斑块不稳定有关^[8]。

血脂异常与 As 关系密切, 已达成共识^[9-10]。通过治疗高脂血症、降低血脂浓度, 有助于减轻或控制 As 斑块的形成; 例如: 小檗碱^[11]、葡萄籽多酚^[12]和中性胆固醇酯水解酶^[13]等均具有促进脂质代谢和转运、降低血浆胆固醇与甘油三酯水平、减少泡沫细胞形成, 从而产生一定的抗 As 作用。

实验结果表明: MCT 对 RASMC 增殖的影响也是双向性的, 既有促进作用, 也有抑制作用, 并且具有时间和浓度依赖性。参照美国国家胆固醇教育计划成人治疗组 III (NCEP-ATP III)^[14] 中甘油三酯血症的分类标准, MCT 的促细胞增殖浓度介于正常和低高甘油三酯血症范围 (62.5 ~ 250 mg/dL), 而 MCT 的抑制细胞增殖浓度位于极高甘油三酯血症 (>500 mg/dL) 的诊断标准内。细胞凋亡实验结果显示, 48 ~ 144 h 的实验组细胞凋亡率要低于对照组, 差异有统计学意义, 提示凋亡可能与 MCT 抑制细胞增殖的作用无关^[15]。

本实验结果进一步支持作者在三油酸甘油酯实验中获得结论^[4]。中、长链甘油三酯低浓度下的促进细胞增殖作用可能与其营养效应有关^[16-17], 而其脂质氧化毒性作用^[15, 18]至少可以部分解释在中、高浓度下对细胞增殖的抑制作用。

As 的显著特征之一是主动脉平滑肌细胞的增

殖, 高甘油三酯血清可明显刺激人胎儿 VSMC 的生长并引起细胞超微结构的改变^[19]; 殷忠等^[20]的后续研究结果却提示: 与正常血清相比, 高甘油三酯血清未能明显促进 VSMC 增殖; Mattern 和 Hardin 发现油酸(一种长链甘油三酯)可以减弱棕榈酸诱导 VSMC 凋亡的毒性^[21], 从而发挥保护 VSMC 的作用; MCT 较长链甘油三酯能更好的在肠道吸收, 更易参与组织细胞的生物氧化过程^[22]。上述独立研究结果的不一致性, 进一步证实了甘油三酯与 As 关系的不确定性^[23-24]。作者的本次实验结果和已经发表的前期研究结果^[4], 可为前人的不一致性发现^[23-24]提供一个较为合理的解释, 即 MCT 可能对 VSMC 的增殖具有促进或抑制双向作用。这种双向作用, 有可能通过既参与 As 病变初期的平滑肌细胞增殖, 又参与 As 病变晚期的平滑肌细胞缺失的病理过程, 从而发挥其诱导和加重 As 的作用。

此外, 甘油三酯对离体培养 VSMC 产生的上述影响, 将在高甘油三酯血症大鼠的脏器动脉上如何表现, 是一个有趣的、重要的科学问题, 值得深入探索; 而且, 中、长链甘油三酯调控 VSMC 增殖的分子作用机制仍有许多未明之处, 也有待深入研究。

[参考文献]

- [1] Kono H, Enomoto N, Connor HD, et al. Medium-chain triglycerides inhibit free radical formation and TNF-alpha production in rats given enteral ethanol[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 278(3): G467-476.

- [2] Kim HM, Bae SJ, Kim DW, et al. Inhibitory role of magnolol on proliferative capacity and matrix metalloproteinase-9 expression in TNF-alpha-induced vascular smooth muscle cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(8): 1 083-091.
- [3] 孙静, 邓斌, 凌文华, 等. 中链甘油三酯对2型糖尿病肥胖和炎症反应的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(12): 1 053-056.
- [4] 王雅琴, 秧茂盛. 三油酸甘油酯对大鼠主动脉血管平滑肌细胞生长的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2014, 39(10): 1 384-390.
- [5] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(8): 488-500.
- [6] Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies [J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 450-458.
- [7] Patel A, Barzi F, Jamrozik K, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region [J]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2 678-686.
- [8] Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(10): 1 009-017.
- [9] 吴琳, 余显冠, 徐龙昌, 等. 血压变异性与冠状动脉病变的相关性分析 [J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(5): 474-478.
- [10] 何平平, 欧阳新平, 唐艳艳, 等. 甘油三酯水平升高与动脉粥样硬化性心血管疾病的联系的研究新进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(10): 951-954.
- [11] 贾燕珺, 李建军. 小檗碱的抗动脉粥样硬化作用及其机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(4): 364-368.
- [12] 连冠, 鱼毛毛, 徐璐, 等. 葡萄籽多酚降血脂及抗动脉粥样硬化的作用及机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(2): 121-126.
- [13] 孟磊, 谭艳美, 袁中华. 中性胆固醇酯水解酶与动脉粥样硬化 [J]. *中南医学科学杂志*, 2015, 43(2): 217-221.
- [14] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [M]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2 486-497.
- [15] Napoli C. Oxidation of LDL, atherogenesis, and apoptosis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1010: 698-709.
- [16] 宋竹涛, 张海燕, 吴书杭. 中/长链甘油三酯有利于危重患儿细胞外代谢环境的稳定研究 [J]. *海南医学院学报*, 2005, 10(4): 231-233.
- [17] 鲁珍元. 长链脂肪乳(LCT)国内外临床研究概况 [J]. *生命科学趋势*, 2003, 1(4): 133.
- [18] Salvayre R, Auge N, Benoit H, et al. Oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1585(2-3): 213-221.
- [19] 周晓霞, 周晓慧, 杨鹤梅, 等. 高甘油三酯血清促血管平滑肌细胞的生长作用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(4): 316.
- [20] 殷忠, 高好考, 李兰荪, 等. 人高脂血清对大鼠血管平滑肌细胞生长的影响及阿托伐他汀的干预作用 [J]. *心脏杂志*, 2008, 20(2): 180-183.
- [21] Mattern HM, Hardin CD. Vascular metabolic dysfunction and lipotoxicity [J]. *Physiol Res*, 2007, 56(2): 149-158.
- [22] Wanten GJ, Naber AH. Cellular and physiological effects of medium-chain triglycerides [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2004, 4(8): 847-857.
- [23] Watts GF, Karpe F. Why, when and how should hypertriglyceridemia be treated in the high-risk cardiovascular patient [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9(8): 987-997.
- [24] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 626-635.

(此文编辑 许雪梅)