

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.30.017

文章编号: 1005-8982(2017)30-0093-05

高血压前期血浆代谢组学特征分析

游志刚, 黄琳, 姜醒华

(南昌大学第二附属医院 心血管内科, 江西 南昌 331728)

摘要:目的 探讨高血压前期相关的血浆代谢变化。**方法** 选取 53 例高血压前期受试者,所有受试者血压 3 年内反复测量均在高血压前期范围。将该组受试者与年龄和性别匹配的 53 例血压正常受试者的血浆代谢谱进行比较。通过超高效液相色谱线性离子阱/静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-LTQ-Orbitrap MS)分析法对代谢谱进行分析。**结果** 调整体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、吸烟、酗酒、血脂谱、葡萄糖和胰岛素后,高血压前期组受试者表现出更高水平的溶血卵磷脂(lysoPC),其中包含 C14:0、C16:1、C16:0、C18:2、C18:1、C18:0、C20:5、C20:4、C20:3 及 C22:6,更高的脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)活性、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、白介素 6(IL-6)、尿 8-异前列腺素 F₂α,以及更高臂踝脉搏波传导速度(baPWV)。LysoPC(16:0)是对照组和高血压前期组血浆代谢物比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);LysoPC 与收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均呈正相关。调整混杂变量后,高血压前期组受试者 LysoPC(16:0)水平与 ox-LDL、Lp-PLA2 活性、8-异前列腺素 F₂α、ba-PWV 和 IL-6 呈正相关。**结论** 与高血压前期相关的 LysoPCs、Lp-PLA2 活性、ox-LDL、尿 8-异前列腺素 F₂α、IL-6 和 ba-PWV 升高,表明 LDL 氧化升高过程中,Lp-PLA2 催化 PC 水解,并导致氧化应激升高,从而促进炎症发展和增强动脉僵硬。

关键词: 高血压前期;代谢组学;溶源性卵磷脂

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

Plasma metabolomics characteristics in prehypertension

Zhi-gang You, Lin Huang, Xing-hua Jiang

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University,
Nanchang, Jiangxi 331728, China)

Abstract: Objective To investigate the alterations of plasma metabolism in prehypertension. **Methods** A group of 53 individuals were within the range of prehypertension during repeated measurements in a 3-year period. This group was compared with control group of 53 normotensive subjects who were matched for age and gender. Metabolomic profiles were analyzed with UPLC-LTQ-Orbitrap mass spectrometry. **Results** The prehypertensive group showed higher levels of lysophosphatidylcholines (lysoPCs) containing C14:0, C16:1, C16:0, C18:2, C18:1, C18:0, C20:5, C20:4, C20:3, and C22:6, higher activity of circulating Lp-PLA2, oxidized LDL (ox-LDL), interleukin 6 (IL-6), urinary 8-epi-PGF 2α, and higher brachial-ankle pulse wave velocity (baP-WV), by adjusting for factors including BMI, WHR, smoking, alcohol consumption, serum lipid profiles, glucose, and insulin. LysoPC (16:0) was a plasma metabolite for evaluating the difference between the control and the prehypertensive groups and it showed a significant statistic difference ($P < 0.05$) and independent association with DBP and SBP. The level of LysoPC (16:0) in the prehypertensive group was positively correlated with ox-LDL, Lp-PLA2 activity, 8-epi-PGF 2α, ba-PWV, and IL-6 by adjusting for confounding variables. **Conclusions** Prehypertension-associated increases in LysoPCs, Lp-PLA2 activity, ox-LDL, urinary 8-epi-PGF 2α, IL-6, and ba-PWV indicate increasing oxidative stress by Lp-PLA2-catalyzed hydrolysis of PC in increasing LDL oxidation process, which enhances proinflammation and arterial stiffness.

Keywords: prehypertension; metabolomics; lysoPC

高血压是动脉粥样硬化和心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的风险因素,但是高血压与动脉粥样硬化的相关性机制仍不清楚^[1-3]。美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第 7 次报告(the seventh joint national committee on prevention,detection,evaluation and treatment of high blood pressure,JNC 7)将血压值处于 120~139 mmHg(收缩压)或者 80~89 mmHg(舒张压)的人群列为高血压前期范畴^[4]。JNC 7 指出高血压前期人群应改变生活方式和行为习惯。高血压前期能够进展为高血压和动脉粥样硬化,被认为是早期 CVD。因此,分析和探讨高血压前期相关的血液循环代谢谱变化情况具有重要的临床意义。本研究以 53 例高血压前期受试者为研究对象,检测其代谢谱特征,并将其与 53 例年龄、性别匹配的血压正常对照组代谢谱进行比较。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2008 年 1 月-2011 年 12 月在本院进行常规体检的 600 例志愿者进行前瞻性队列研究,中位年龄(42.6±11.3)岁。高血压前期是指血压处于 120~139 mmHg 收缩压和 80~89 mmHg 舒张压范围。从 600 例志愿者中筛选出 53 例。其中,男性 29 例,女性 24 例;非肥胖、空腹血糖正常,3 年内所有常规体检显示血压均处于高血压前期范围。同时在 600 例志愿者中筛选出 53 例年龄和性别相匹配的血压正常受试者作为对照,3 年内所有常规体检显示血压均处于正常范围(收缩压 <120 mmHg,舒张压 <80 mmHg)。所有受试者对本研究均知情同意。

1.2 人体测量指标、血压、血液采集和饮食摄入评估

受试者测量身高和体重,计算体重指数(body mass index,BMI),同时测量腰围,采集静脉血,离心收集血浆或血清,置入 -80℃ 冰箱冷冻保存备用。采用 TM-2654 自动血压计(日本爱安德公司)测量左臂血压。采用半定量食物频率问卷以及 24 h 回忆法评估受试者一般饮食摄入量,并通过计算机辅助营养分析程序(CAN-pro2.0)以最近 3 d 食物记录为基础,计算受试者营养摄入量。

1.3 血脂谱和游离脂肪酸检测

Hitachi 7150 全自动生化分析仪(日本日立株式会社)检测受试者空腹总胆固醇、游离脂肪酸和三酰甘油(triacylglycerol,TG)水平。硫酸葡聚糖-镁沉淀

法沉淀对含载脂蛋白 B 的脂蛋白,酶法检测上清液中高密度胆固醇含量。血清 TG 水平 <400 mg/dl 的受试者,通过 Friedwald 公式间接估计低密度胆固醇浓度:低密度胆固醇 = 总胆固醇 - [高密度胆固醇(high density lipoprotein,HDL)+(TG/5)]。血清 TG 水平 ≥400 mg/dl 受试者低密度胆固醇浓度通过间接方法测定。

1.4 空腹血糖、胰岛素、改良稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数

Beckman 葡萄糖分析仪(美国 Beckman 公司)通过葡萄糖氧化酶法检测受试者空腹血糖水平。采用放射免疫测定法测定受试者胰岛素水平。采用下列方程计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index,HOMA-IR): $HOMA-IR = [\text{空腹胰岛素} (\mu\text{IU/ml}) \times \text{空腹血糖} (\text{mmol/L})] / 22.5$ 。

1.5 血清高灵敏度 C-反应蛋白、脂蛋白磷脂酶 A2 活性、血浆丙二醇及低密度脂蛋白粒径检测

放免法检测血清高灵敏度 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)含量(美国 Zepto-Matrix 公司)、脂蛋白磷脂酶 A2 活性(lipoprotein-associated phospholipase A2,Lp-PLA2)、血浆丙二醛(malondialdehyde,MDA)(日本精机株式会社),序列超速离心分离低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)。

1.6 血浆氧化型低密度脂蛋白、8-异前列腺素 F2 α 、血清白介素 6、白介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 及肱踝脉搏波传导速度检测

氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)、8-异前列腺素 F2 α 、血清白介素 6(interleukin-6,IL-6)、白介素 1 β (interleukin-1 beta,IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor,TNF- α)均采用酶联免疫反应法检测。肱踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocities,baPWV)检测采用 VP-1000 自动波形分析仪(日本欧姆林科林公司)测定。

1.7 受试者非靶向血浆代谢谱分析

1.7.1 样本制备和分析 800 μl 80%乙腈与 100 μl 血浆涡旋混匀,4℃、1 000 r/min,离心 5 min。氮气干燥上清液,并溶解在 10%甲醇中,涡旋混匀,4℃、1 000 r/min,离心 5 min。随后将上清液转移至玻璃小瓶。

1.7.2 超高效液相色谱法线性离子阱/静电场轨道阱

高分辨质谱 (ultra-high pressure liquid chromatography with a linear ion trap-high resolution Orbitrap mass spectrometry system, UHPLC-LTQ-Orbitrap) 分析代谢物 血清提取样本 (7 μ l) 注入超高效液相色谱仪色谱柱 (2.1 mm \times 50.0 mm, 1.7 mm, 美国沃特世公司), 色谱柱内耦合嵌入 UPLC-LTQ-Orbitrap XL (美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。0.1% 甲酸平衡样, 0.1% 甲酸的乙腈以 0.35 ml/min 的流速, 梯度洗脱样本 20 min。UPLC (美国沃特世公司) 分离代谢物, 并采用 LTQ-Orbitrap-XL (美国赛默飞世尔公司) 进行分析、分配。ESI 阳性模式下进行质谱测量, 喷雾电压为 5 kV。毛细管电压 (V)、管镜电压 (V) 和毛细管温度 (uC) 保持恒定, 分别为 35 V、80 V 和 37 $^{\circ}$ C。为进行质量控制, 每 10 个样本中加入 4 种标准化合物 (对乙酰氨基酚、磺胺地索辛、特非那定和利血平) 混合物, 采用 Xcalibur 2.1 和 MS Frontier 软件 (美国赛默飞世尔公司) 通过碰撞能阶梯 (55-65eV) 获得代谢物质谱 MS/MS 频谱。

1.7.3 数据处理和代谢物鉴定 所有数据, 包括保留时间、m/z 以及离子强度, 都通过由仪器自带的 SIEVE 软件收集分析。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 *t* 检验, 将偏态资料做对数转换, 相关分析用 Pearson 法, *P* < 0.05 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和高血压前期组受试者临床特征、炎症和氧化应激标志物及营养摄入特征比较

对照组和高血压前期组受试者平均收缩压/舒张压水平分别为 107/65 和 134/84 mmHg (见附表)。高血压前期受试者 BMI、腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR)、总胆固醇、LDL-胆固醇及 TG 高于对照组受试者。调整 BMI、WHR、吸烟、酗酒、血脂谱、葡萄糖和胰岛素后, 高血压前期组 Lp-PLA 2 活性、MDA、尿 8-异前列腺素 F2 α 、baPWV 及血清 IL-6 水平高于对照组。高血压前期组和对照组总热量预计摄入量差异无统计学意义, 分别为 (2 225 \pm 40) 和 (2 194 \pm 33) kcal/d。见附表。

2.2 非靶向血浆代谢谱分析结果

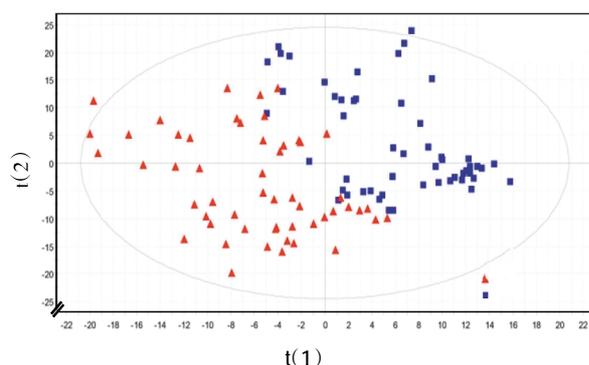
用偏最小二乘判别分析 (partial least square discriminant analysis, PLS-DA) 得分图导出对照组和高血压前期受试者血浆代谢物质谱数据 (见附图)。两组受试者血浆代谢物 PLS-DA 得分图分为 2 个互不交叉的部分能够区分。

2.3 血浆代谢物鉴定结果

非靶向血浆代谢谱分析显示对照组和高血压前期组中有 932 种代谢物含量有差异, 其中 52 种代谢物差异超过 1 倍, 52 种差异代谢物中, 20 种已经被

附表 对照组和高血压前期组受试者临床特征、炎症与氧化应激标志物及营养摄入特征比较 (n=53)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	体重指数 / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	腰臀比 / ($\bar{x} \pm s$)	吸烟人数 比 / %	酗酒人数 比 / %	
对照组	51.10 \pm 0.94	29/24	107.40 \pm 0.94	64.60 \pm 0.94	23.20 \pm 0.28	0.88 \pm 0.01	41/12	16/37	
高血压前期组	51.10 \pm 1.30	29/24	134.10 \pm 0.76	85.00 \pm 0.56	25.30 \pm 0.37	0.91 \pm 0.01	46/7	23/30	
<i>t</i> 值	0.124	0.079	21.476	7.864	19.526	7.865	0.821	0.842	
<i>P</i> 值	0.972	0.989	0.000	0.001	0.000	0.001	0.205	0.159	
组别	总胆固醇 / (mg/dl)	LDL-胆固醇 / (mg/dl)	HDL-胆固醇 / (mg/dl)	三酰甘油 / (mg/dl)	葡萄糖 / (mg/dl)	游离脂肪酸 (mEq/L)	胰岛素 / (mIU/ml)	HOMA-IR	hs-CRP / (mg/dl)
对照组	184.70 \pm 5.39	116.10 \pm 4.60	51.70 \pm 2.05	89.60 \pm 10.40	92.00 \pm 1.28	468.80 \pm 32.0	7.88 \pm 0.46	1.79 \pm 0.10	1.15 \pm 0.24
高血压前期组	208.20 \pm 4.50	133.60 \pm 3.79	48.70 \pm 1.68	133.10 \pm 12.40	95.90 \pm 1.71	539.30 \pm 28.8	8.92 \pm 0.54	2.14 \pm 0.14	1.06 \pm 0.23
<i>t</i> 值	16.272	7.863	0.784	14.262	0.847	0.896	0.853	0.891	0.462
<i>P</i> 值	0.000	0.001	0.277	0.001	0.156	0.050	0.117	0.067	0.826
组别	LDL-胆固醇 粒径 / nm	Lp-PLA2 活性 / [nmol/(ml·min)]	丙二醛 / (nmol/ml)	氧化型 LDL / (u/L)	尿 8-异前列腺素 F2 α	baPWV / (cm/s)	IL-6 / (pg/ml)	IL-1 β / (pg/ml)	TNF- α / (pg/ml)
对照组	24.10 \pm 0.15	28.10 \pm 0.81	9.09 \pm 0.33	38.30 \pm 1.30	1 111.40 \pm 38.80	2431.70 \pm 44.50	2.00 \pm 0.12	0.61 \pm 0.10	6.78 \pm 0.73
高血压前期组	23.50 \pm 0.15	33.40 \pm 0.98	11.30 \pm 0.31	51.60 \pm 2.16	1 698.20 \pm 97.30	2 991.30 \pm 58.40	3.20 \pm 0.14	0.83 \pm 0.16	8.55 \pm 0.57
<i>t</i> / χ^2 值	4.749	29.185	19.526	22.894	23.172	24.892	26.173	0.895	0.897
<i>P</i> 值	0.005	0.001	0.000	0.000	0.001	0.001	0.001	0.053	0.046



附图 两组受试者血浆代谢物质谱数据 PLS-DA 得分图

证实。已经证实的 20 种差异代谢物中,3 种氨基酸(L-亮氨酸、L-苯丙氨酸、L-色氨酸)标准化峰值强度高于对照组,经 BMI、WHR、吸烟、酗酒、血脂谱、葡萄糖和胰岛素等混杂因素校正后,差异消失。经 Lp-PLA2 活性和 ox-LDL 等混杂变量校正后,高血压前期受试者 10 种 L-溶血卵磷脂(Lysophosphatidylcholines, LysoPCs) (C14 : 0, C16 : 1, C16 : 0, C18 : 2, C18 : 1, C18 : 0, C20 : 5, C20 : 4, C20 : 3, C22 : 6) 高于对照组受试者。

2.4 血压与临床和生化参数以及主要血浆代谢物相关

所有受试者 106 例, SBP 和 DBP 与 BMI、WHR、总和 LDL-胆固醇、TG、HOMA-IR、Lp-PLA2 活性、ox-LDL、MDA、8-异前列腺素 F2 α 、ba-PWV、IL-6、LysoPCs (C14 : 0, C16 : 1, C18 : 2, C18 : 1, C18 : 0, C20 : 5, C20 : 4, C20 : 3 及 C22 : 6) ($P < 0.05$) 及 IL-1 β ($P_{\text{SBP}}=0.040$, $P_{\text{DBP}}=0.020$) 呈正相关; 而与 LDL 粒径呈负相关 ($P < 0.05$)。收缩压也与色氨酸呈正相关 ($P=0.015$)。对年龄、性别、BMI、WHR、总胆固醇、HOMA-IR、Lp-PLA2 活性、亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和 LysoPCs (C14 : 0, C16 : 1, C18 : 2, C18 : 1, C18 : 0, C20 : 5, C20 : 4, C20 : 3 及 C22 : 6) 等 SBP 和 DBP 影响因素进行多元回归分析后发现, LysoPC (C16 : 0) ($b'=0.399$, $P=0.046$) 和 BMI ($b'=0.453$, $P=0.025$) 是 SBP 的独立预测因子。

BMI、WHR、吸烟、酗酒和 LDL 胆固醇等因素校正后, 高血压前期受试者 LysoPC (C16 : 0) 水平与 ox-LDL、Lp-PLA2 活性、8-异前列腺素 F2 α 、IL-6 呈正相关, 而与对照组无关。高血压前期组 LysoPC (C16 : 0) 水平与 LysoPC (C14 : 0, C16 : 1, C18 : 2, C18 : 1, C18 : 0, C20 : 5, C20 : 4, C20 : 3, C22 : 6)、ba-PWV 呈正相关 ($P < 0.05$)。血清 IL-6、IL-1、TNF

与尿 8-异前列腺素 F2 α ($r=0.262$, 0.281 及 0.373 , $P=0.007$, 0.042 及 0.006) 和血浆 MDA ($r=0.449$, 0.279 和 0.277 , $P=0.001$, 0.043 和 0.044) 呈正相关。

3 讨论

高血压前期受试者和血压正常受试者代谢谱有差异, 其中包括 LysoPCs (C14 : 0, C16 : 1, C18 : 2, C18 : 1, C18 : 0, C20 : 5, C20 : 4, C20 : 3 及 C22 : 6) 和氨基酸 (L-亮氨酸、L-苯丙氨酸、L-色氨酸)。10 种差异 LysoPCs 中, 大部分含有长链酰基 (即 $C \geq 16$)。该结果与 CHEN 等^[5]和 JIANG 等^[6]研究结果一致, CHEN 等^[5]研究发现, 长链 LysoPC ($C \geq 16$) 能够引起血管舒张功能障碍。JIANG 等^[6]研究发现, 自发性高血压大鼠血浆中长链酰基 LysoPCs 含量增加。本研究发现, LysoPC (C16 : 0) 是在高血压前期和血压正常受试者中差异最明显的血浆代谢物, 与以往有研究发现 LysoPC 升高是动脉僵硬的重要诱因相类似。

LysoPC 仅占非氧化型 LDL 总 PC 含量的 1% ~ 5%; 然而, LDL 氧化过程中, LDL 所含 PC 的 40% ~ 50% 会转化为 LysoPC^[7-10]。本组高血压前期受试者血浆 Lp-PLA2 活性、血浆 ox-LDL、LysoPCs 和尿 8-异前列腺素 F2 α 水平高于血压正常受试者。这些结果与之前研究报道的高 ox-LDL 受试者 Lp-PLA2 和 8-异前列腺素 F2 α 水平高于低 ox-LDL 受试者结果一致, 代谢综合征患者血浆 ox-LDL 和 Lp-PLA2 活性呈正相关。

高血压前期受试者 LysoPC (C16 : 0) 与 ox-LDL、Lp-PLA2 活性和 8-异前列腺素 F2 α (氧化应激敏感标志物) 相关, 提示 LDL 氧化升高过程中, Lp-PLA2 催化 PC 水解, 提高氧化应激水平。本研究结果与以往关于 Lp-PLA2 活性升高与高胆固醇血症猪模型中 LysoPC、ox-LDL、细胞因子水平升高相关的研究结果一致。中年非肥胖男性血液循环中 LysoPC (C16 : 0) 水平与尿 8-异前列腺素 F2 α 密切相关^[11-12]。LysoPC 能够促进外周血单核细胞 IL-6 释放、调节微血管内皮细胞表达和分泌的正常 T 细胞激活、增强人单核细胞 TNF 和 IL-1 的释放能力。此外, 流行病学研究证实炎症标志物 IL-6、IL-1、TNF 血浆浓度升高与 SBP 和 DBP 升高或高血压状态相关^[13]。与该研究结果一致, 本研究显示, 高血压前期组受试者 baPWV、血清 IL-6 水平、脂质过氧化物 (包括 8-异前列腺素 F2 α 和 MDA) 水平升高, 且 LysoPC (C16 :

0)、IL-6、8-异前列腺素 F2 α 和 MDA 呈正相关。

LysoPC 占总血浆磷脂的 5%~20%,是由血浆中卵磷脂-胆固醇酰基转移酶作用而形成^[4]。本研究观察到 LysoPC(C16:0)水平和其他 LysoPCs(C14:0、C16:1、C18:2、C18:1、C18:0、C20:5、C20:4、C20:3 及 C22:6)水平之间呈正相关。与体重较轻的对照受试者相比,超重/肥胖、胰岛素耐受性受试者 LysoPCs(C14:0、C16:0、C18:0 及 C18:1)和支链或芳香族氨基酸水平升高。本组受试者调整 BMI、WHR、吸烟、酗酒、血脂谱、葡萄糖和胰岛素后,对照和高血压前期受试者间亮氨酸,苯丙氨酸和色氨酸水平差异消失。然而,两组间 LysoPCs 水平有差异,提示 LysoPCs 在高血压前期具有重要作用。

总的来说,本研通过对血压正常和高血压前期受试者血浆代谢组学进行分析后发现, LysoPC(C14:0、C16:1、C18:2、C18:1、C18:0、C20:5、C20:4、C20:3 及 C22:6)等 10 种 LysoPC 在两组受试者中有差异,该结果为早期对高血压前期受试者进行干预提供新的靶点和思路。

参 考 文 献:

- [1] 王忠祥,王发祥. 心血管疾病非传统危险因素的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2015, 12(1): 82-84.
- [2] ZHENG Y, YU B, ALEXANDER D, et al. Metabolomics and incident hypertension among blacks: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Hypertension*, 2013, 62(2): 398-403.
- [3] 王敏臣,杨晓清. 180 例老年人高血压临床特征分析[J]. 中国临床新医学, 2014, 3(9): 846-849.
- [4] JONES D W, HALL J E. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure and evidence from new hypertension trials[J]. *Hypertension*, 2004, 43(1): 1-3.
- [5] CHEN L, LIANG B, FROESE D E, et al. Oxidative modification of low density lipoprotein in normal and hyperlipidemic patients: effect of lysophosphatidylcholine composition on vascular relaxation[J]. *Journal of Lipid Research*, 1997, 38(3): 546-553.
- [6] JIANG H, NIE L, LI Y, et al. Application of ultra-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry to metabolic study on spontaneously hypertensive rats and intervention effects of Ping Gan prescription[J]. *Journal of Separation Science*, 2012, 35(4): 483-489.
- [7] SCHAEFFER D F, RIAZY M, PARHAR K S, et al. LOX-1 augments oxLDL uptake by lyso PC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma[J]. *Journal of Lipid Research*, 2009, 50(8): 1676-1684.
- [8] 覃小丽,杨博,王永华. 人初乳脂肪酸组成及 sn-2 位脂肪酸分布的研究[J]. 食品工业科技, 2010, 22(5): 81-84.
- [9] STAFFORINI D M, SHELLER JR BLACKWELL T S, SAPIRSTEIN A, et al. Release of free F2-isoprostanes from esterified phospholipids is catalyzed by intracellular and plasma platelet-activating factor acetylhydrolases[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(8): 4616-4623.
- [10] KONO N, INOUE T, YOSHIDA Y, et al. Protection against oxidative stress-induced hepatic injury by intracellular type II platelet-activating factor acetylhydrolase by metabolism of oxidized phospholipids in vivo[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(3): 1628-1636.
- [11] 高良,周慧,朱敏,等. 肥胖对中老年男性糖耐量、胰岛素、血脂及纤维蛋白原水平的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2006, 8(8): 16-18.
- [12] MALHOTRA S, SHARMA R, KLINER D E, et al. Relationship between silent myocardial ischemia and coronary artery disease risk factors[J]. *Journal of Nuclear Cardiology Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 2013, 20(5): 731-738.
- [13] SKOOG T, DICHTL W, BOQUIST S, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men[J]. *European Heart Journal*, 2002, 23(5): 376-383.
- [14] KOUGIAS P, CHAI H, LIN P H, et al. Lysophosphatidylcholine and secretory phospholipase A2 in vascular disease: mediators of endothelial dysfunction and atherosclerosis[J]. *Medical Science Monitor*, 2006, 12(1): RA5-16.

(王荣兵 编辑)