

[J]. Proc Am Thorac Soc, 2007, 4(3):289-294

7 Friedberg J W, Kim H, Mccauley M, et al. Combination immunotherapy with a CpG oligonucleotide (1018 ISS) and rituximab in patients with non-hodgkin lymphoma: increased interferon-alpha/beta-inducible gene expression, without significant toxicity [J]. Blood, 2005, 105(2):489-495

8 Weigel B J, Rodeberg D A, Krieg A M, et al. CpG oligodeoxynucleotides potentiate the antitumor effects of chemotherapy or tumor resection in an orthotopic murine model of rhabdomyosarcoma [J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(8):3105-3114

9 Kalinski P, Hilkens C M, Wierenga E A, et al. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal [J]. Immunol Today, 1999, 20(12):561-567

10 Cho D, Campana D. Expansion and activation of natural killer cells for cancer immunotherapy [J]. Korean J Lab Med, 2009, 29(2): 89-96

11 Vazquez BN, Laguna T, Carabana J, et al. CD69 gene is differentially regulated in T and B cells by evolutionarily conserved promoter-distal elements [J]. J Immunol, 2009, 183(10): 6513-6521

(收稿:2011-05-20)

(修回:2011-05-25)

PM2.5 对高血脂症大鼠心血管系统的影响

朱泽轶 龙民慧 王 秦 王园园 蔡 欣 邹民吉 徐 涛 徐东群 徐东刚

摘要 目的 观察 PM2.5 对高血脂症大鼠心血管系统的影响,分析高血脂症大鼠是否存在易感性。方法 高脂饲料喂养诱导高血脂症的 Wistar 大鼠和普通饲料喂养的 Wistar 大鼠各 32 只,采用气管滴注不同剂量的 PM2.5 进行染毒,通过检测染毒后大鼠血清心肌酶、C 反应蛋白、血脂,测量血压、心率,观察不同浓度的 PM2.5 对心血管系统的影响。**结果** 大鼠经 PM2.5 染毒后,高血脂症组与对照组相比,心肌激酶、C 反应蛋白、血压和心率均有显著性差异 ($P < 0.05$),且随着 PM2.5 剂量的增加而升高。**结论** PM2.5 对正常和病理状态的大鼠心血管系统均有损伤作用,但对高血脂症大鼠心血管系统的影响明显高于正常大鼠,提示高血脂症大鼠受 PM2.5 影响具有易感性。

关键词 PM2.5 高血脂症 心血管系统 易感性

Effect of PM2.5 on Hyperlipemia Rats' Ardiovascular System Zhu Zeyi, Long Minhui, Wang Qin, et al. Institute of Basic Medical Sciences, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Abstract Objective To observe the effects of PM2.5 on cardiovascular system in high fat diet rats and to analysis whether there is susceptibility of high fat diet rats to PM2.5. **Methods** There were thirty two high fat diet induced hyperlipidemia Wistar rats and age-matched thirty two normal diet Wistar rats in the study. Creatine kinase, C reactive protein, blood lipids, blood pressure and heart rate were tested in order to observe effects of different concentrations of PM2.5 on the cardiovascular system after rats' tracheas were exposed to different doses of PM2.5 by instillation. **Results** Creatine kinase, C-reactive protein, blood pressure and heart rate of hyperlipidemia group were significantly different from those of the control group ($P < 0.05$), and above indicators were increased with the increase of the concentration of PM2.5. **Conclusion** The cardiovascular system of rats in normal and pathological state can be injured by PM2.5, but the effect of PM2.5 on cardiovascular system of hyperlipidemia rats is more serious than that of normal rats. These results prompted hyperlipidemia rats is susceptible to PM2.5.

Key words PM2.5; Hyperlipemia; Cardiovascular system; Susceptibility

毒理学研究发现颗粒物 2.5 (particle material

2.5, PM2.5) 可以引起炎症^[1], 改变血管舒缩状态^[2,3], 有证据表明心脑血管罹患病人和心肺功能减退的老人短期暴露于较高浓度 PM2.5 的空气时, 其发生心脑血管事件的风险显著增加^[4]。戴海夏等^[5]研究发现大气 PM2.5 浓度上升 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 时, 总病死率上升 0.85% (95% CI: 0.32% ~ 1.39%)。所以加强敏感人群的保护和减少大气颗粒物的排放应成为未来环境保护重点关注的事件。本研究以正常喂养和高脂饲料喂养诱导高脂血症的 Wistar 大鼠作

基金项目: 国家重点基础研究计划 (973) 项目资助 (2011CB503803)

作者单位: 100850 北京, 军事医学科学院基础医学研究所 (朱泽轶、王园园、蔡欣、邹民吉、徐涛、徐东刚); 100021 北京, 中国疾病预防控制中心环境所 (王秦、徐东群); 510631 广州, 华南师范大学 (龙民慧) (注: 朱泽轶, 龙民慧为共同第一作者)

通讯作者: 徐东群, 电子信箱: dongqunxu@126.com; 徐东刚, 电子信箱: xudg@nic.bmi.ac.cn

为研究对象,观察 PM_{2.5} 对正常及病理状态下心血管系统的影响,探讨不同病理状态的大鼠对 PM_{2.5} 暴露后的反应差异,为解释颗粒物对心血管疾病罹患人群危害更加严重的流行病学研究结论提供实验数据,为阐明颗粒物暴露诱发或加重罹患人群病情进展的分子机制创造条件。

材料与方 法

1. 实验材料:64 只雄性 6 周龄 Wistar 大鼠,清洁级。购自军事医学科学院实验动物中心;大气细颗粒物 PM_{2.5} 由中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所采集和提供;胆固醇、胆酸钠、牛血清白蛋白、维生素 D₃ 购自北京普博欣生物科技有限公司;蛋黄粉购自北京金健力公司;其余生化试剂均购自北京化学试剂公司。

2. 实验方法:64 只健康雄性 Wistar 大鼠适应性喂养 1 周后,随机选取 32 只大鼠作为高血脂症组(模型组),模型组一次性灌注维生素 D₃ (25 W/kg),另外 32 只大鼠作为正常组。模型组大鼠通过尾静脉注射牛血清白蛋白(32mg/kg)进行免疫刺激,每周 3 次,共 4 周,腹腔注射卵清白蛋白(2.5mg/kg),每 3 日 1 次,共 5 次,同时给予高脂饲料喂养(20% 猪大油、5% 白糖、3% 胆固醇、0.15% 胆酸钠、0.12% 丙基硫氧嘧啶、1% 维生素 D,2% 蛋黄粉,69% 的基础饲料)。另外,饮水中加入硫酸亚铁(25mg/100ml),定期给予瓜子和杂食,改善其肠胃功能,增强抵抗力。正常组大鼠普通饲料喂养。64 只大鼠饲养 34 周后,将模型组与正常组大鼠分别随机分为 4 组,每组 8 只,分笼饲养,分别标记为未处理组、生理盐水组、低剂量组、高剂量组。

3. PM_{2.5} 染毒及指标检测:高、低剂量组大鼠气管滴注 PM_{2.5} 悬浮液染毒,滴注体积为 0.4ml,浓度分别为 8.0mg/kg,0.8mg/kg,每两天染毒 1 次,连续 7 次;生理盐水组大鼠滴注 0.4ml 生理盐水作为对照,最后一次滴注 24h 后,10% 水合氯醛麻醉大鼠,生物信号处理系统监测大鼠血压和心电图;腹

主动脉采血,3000r/min 离心,血样离心 10min,取血清,采用全自动生化分析仪(beckman 公司)测定血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)水平、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),所用试剂和方法按照说明书操作(Roche)。心肌激酶(creatine kinase, CK)、心肌激酶同工酶(CKMB)和 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)检测步骤按照说明书操作(北京金豪)。

4. 统计学方法:采用 *t* 检验,相关数据运用 SPSS 11.0 软件包统计分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 大鼠高血脂症模型的评价:与正常饲料喂养的大鼠比较,高脂喂养诱导高血脂症大鼠血清中 TC、LDL 含量呈显著性升高(*P* < 0.01),HDL 无统计学意义的升高(*P* > 0.05)(表 1)。血清中 TG 水平没有明显变化(*P* = 0.957)。

表 1 高脂喂养和正常喂养大鼠的血脂水平

类别	$(\bar{x} \pm s, \text{mmol/L})$			
	TC	TG	HDL	LDL
正常大鼠	2.24 ± 0.33	0.52 ± 0.16	1.71 ± 0.92	0.62 ± 0.48
高血脂症大鼠	8.213 ± 1.350*	0.53 ± 0.25	2.15 ± 0.64	5.66 ± 0.45*

* 与正常大鼠相比具有显著性差异,*P* < 0.01

2. PM_{2.5} 滴注对大鼠血压与心率的影响:高血脂症大鼠心率和血压均显著高于正常 Wistar 大鼠(*P* < 0.05),两种大鼠的血压和心率随着 PM_{2.5} 染毒剂量的增加而明显增加(*P* < 0.05),但高血脂症大鼠血压和心率随 PM_{2.5} 剂量增加其变化的趋势更为明显(*P* < 0.05)(表 2)。

表 2 滴注 PM_{2.5} 对高血脂症大鼠和正常大鼠心率及血压的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	心率(次/分钟)		血压(mmHg)	
	高血脂症大鼠	正常大鼠	高血脂症大鼠	正常大鼠
未处理组	365.8 ± 12.8 [△]	333.5 ± 17.1	131.8 ± 6.8 [△]	102.0 ± 7.3
生理盐水组	369.6 ± 8.1 [△]	341.5 ± 6.5	130.6 ± 8.1 [△]	105.5 ± 6.5
低剂量组	400.10 ± 12.52* [△]	370.0 ± 10.1*	148.10 ± 12.52* [△]	117.5 ± 3.1*
高剂量组	578.00 ± 14.08* ^{△#}	401.00 ± 8.16*	175.00 ± 4.00* ^{△#}	138.0 ± 3.2*

* 与生理盐水组相比有显著性差异,*P* < 0.05; [△] 与同剂量正常组相比有显著性差异,*P* < 0.05; [#] 与低剂量组相比有显著性差异,*P* < 0.05

3. PM_{2.5} 滴注对 CK 及 CK - MB 的影响:随着 PM_{2.5} 剂量增加,CK 和 CK - MB 的变化存在剂量效应依赖性,但高血脂症大鼠心肌酶谱变化更明显(表 3)(*P* < 0.05)。

4. PM_{2.5} 滴注对大鼠炎症状态指标 CRP 的影

响:随着 PM_{2.5} 剂量增加,CRP 在这两种大鼠血清中含量都呈增加趋势,在高血脂症组和正常组大鼠,高、低剂量组与生理盐水组大鼠相比均有明显差异(*P* < 0.05);高血脂症和正常 Wistar 大鼠不同处理组之间比较发现:高血脂症组大鼠血清 CRP 含量均显著高

表 3 滴注 PM2.5 对高血脂症大鼠和正常大鼠 CK 及 CK - MB 的影响 ($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	CK		CK - MB	
	高血脂症大鼠	正常大鼠	高血脂症大鼠	正常大鼠
未处理组	858.0 ± 27.3 [△]	295.20 ± 47.31	837.70 ± 42.25 [△]	229.30 ± 36.37
生理盐水组	854.00 ± 38.37 [△]	297.20 ± 28.32	844.20 ± 43.03 [△]	221.30 ± 39.56
低剂量组	1913.8 ± 15.1 * [△]	396.80 ± 25.62 *	1984.5 ± 127.5 * [△]	419.00 ± 54.54 *
高剂量组	4346.4 ± 349.0 * ^{△#}	630.10 ± 97.45 *	4725.2 ± 738.6 * ^{△#}	638.90 ± 65.03 *

* 与生理盐水组相比有显著性差异, $P < 0.05$; [△] 与同剂量正常组相比有显著性差异, $P < 0.05$; # 与低剂量组相比有显著性差异, $P < 0.05$

于正常组大鼠 ($P < 0.05$)。结果表明,随着染毒剂量增加,CRP 的变化存在剂量效应依赖性,并且高血脂症大鼠变化明显高于正常大鼠(表 4)。

表 4 滴注 PM2.5 对高血脂症大鼠和正常大鼠 C 反应蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s, U/L$)

组别	CRP	
	高血脂症大鼠	正常大鼠
未处理组	4.98 ± 0.48 [△]	0.47 ± 0.39
生理盐水组	4.98 ± 0.78 [△]	0.58 ± 0.41
低剂量组	52.8 ± 10.8 * [△]	11.71 ± 1.89 *
高剂量组	112.00 ± 15.99 * ^{△#}	42.67 ± 6.71 *

* 与生理盐水组相比有显著性差异, $P < 0.05$; [△] 与同剂量正常组相比有显著性差异, $P < 0.05$; # 与低剂量组相比有显著性差异, $P < 0.05$

讨 论

大气污染物暴露容易诱发或加重心血管系统疾病易感人群的症状。研究表明发现短期暴露于大气颗粒物污染的冠状动脉疾病患者发生急性冠状动脉事件的危险性增加^[6]。高血脂症能诱发和加速动脉粥样硬化,是脑卒中、冠心病、心肌梗死、猝死的危险因素,多发于中老年。血清中 CK、CK - MB 水平是心肌损伤的重要诊断标准之一^[7]。CRP 是由肝脏合成的一种敏感的急性时相反应蛋白,是一种可反映机体各种急性炎症的指标^[8]。它可通过多种途径影响动脉粥样硬化的发生与发展,使动脉粥样硬化的斑块破裂,导致血栓形成,以致血管闭塞。

本研究选用高血脂症 Wistar 大鼠和正常 Wistar 大鼠为研究对象,研究高血脂症大鼠对 PM2.5 的易感性。研究发现染毒各组大鼠血液中 CRP 水平与相应的未处理组比较均有升高 ($P < 0.05$),高血脂症大鼠的 CRP 水平明显高于同一浓度处理的正常大鼠 ($P < 0.01$),且与颗粒物染毒浓度呈正相关。心肌中 CK 含量很高,在其他组织细胞中含量很少,特异性较强;其同工酶 CK - MB 的特异性、敏感性更高,是心

肌损伤的重要诊断标准之一。PM2.5 诱发的心肌缺血引起 CK、CK - MB 水平的升高,提示 PM2.5 能引起心肌缺血并导致心肌损伤。本研究证实 PM2.5 染毒后高血脂症大鼠 CK、CK - MB 水平高于正常大鼠 ($P < 0.01$)。通过观察血压、心率证实,PM2.5 对高血脂症大鼠血压、心率的影响高于正常大鼠 ($P < 0.05$),并呈现出正相关性。实验发现高血脂症大鼠和普通大鼠都受到 PM2.5 影响,但高血脂症大鼠受 PM2.5 影响明显大于正常组,表明高血脂症大鼠具有易感性。实验结果与已有的流行病学研究结果相符合,提示心血管疾病罹患人群可能是大气颗粒物污染的易感人群。

参 考 文 献

- 1 He F, Shaffer ML, Rodriguez - Colon S, et al. Acute effects of fine particulate air pollution on ST segment height: a longitudinal study [J]. Environ Health, 2010, 8(9): 68
- 2 Park SK, Auchincloss AH, O'Neil MS, et al. Particulate air pollution, metabolic syndrome, and heart rate variability: the multi - ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(10): 1406 - 1411
- 3 Schneider A, Neas LM, Graff DW, et al. Association of cardiac and vascular changes with ambient PM2.5 in diabetic individuals [J]. Part Fibre Toxicol, 2010, 2: 7 - 14
- 4 董晨, 曹强, 宋伟民. 大气 PM2.5 对自发性高血压大鼠心脏的急性毒作用 [J]. 环境与职业医学, 2006, 23(2): 96
- 5 戴海夏, 宋伟民. 大气 PM2.5 的健康影响 [J]. 国外医学·卫生学分册, 2001, 5: 299 - 303
- 6 Pope CA, Muhlestein JB, May HT, et al. Ischemic heart disease events triggered by short - term exposure to fine particulate air pollution [J]. Circulation, 2006, 114(23): 2443 - 2448
- 7 Roger VL, Weston SA, Gerber Y, et al. Trends in incidence, severity, and outcome of hospitalized myocardial infarction [J]. Circulation, 2010, 121(7): 863 - 869
- 8 Lim LS, Haq N, Mahmood S, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease screening in adults american college of preventive medicine position statement on preventive practice [J]. Am J Prev Med, 2011, 40(3): 381

(收稿: 2011 - 03 - 21)

(修回: 2011 - 03 - 24)