

· 论著 ·

硒联合维生素 B6 对高脂血症患者血脂水平的影响及机制研究

周晓丽¹ 孙毅娜² 钱智勇¹ 顾清³ 张倩¹ 李晶²

¹天津市疾病预防控制中心毒理科 300011; ²国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室(天津医科大学),天津市代谢性疾病重点实验室,天津医科大学代谢病医院内分泌研究所 300070; ³天津市疾病预防控制中心传染病科 300011

通信作者:李晶,Email:2003-victor@163.com;顾清,Email:guqing315@126.com

【摘要】 目的 研究硒联合维生素 B6 对高脂血症人群血脂的作用及脂代谢的影响,并探讨其调节机制。**方法** 将 2017 年 6-12 月体检出的高脂血症患者 100 例,按照区组随机方法分为对照组 50 例,试验组 50 例。试验组口服富硒酵母维生素 E 片(硒含量 50 $\mu\text{g}/\text{d}$)和维生素 B6 片(10 mg/d),对照组服用普通酵母维生素 E,连续干预 30 d。分别于试验第 0 天、第 30 天对全部受试者进行常规体格检查(包括血常规与生化检查),测定血清硒和维生素 B6 含量以及血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平;于试验第 30 天,检测试验组与对照组血清 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGR)、肝脂酶、脂蛋白脂肪酶(LPL)和总脂酶的水平,并采用荧光定量 PCR 法测定受试者全血中沉默信息调节因子 1(SIRT1)、过氧化物酶体增殖物活化受体 α (PPAR α)和固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)mRNA 的表达水平。**结果** 干预第 0 天、第 30 天,试验组各项体检指标与对照组相比,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),与第 0 天相比,对照组和试验组第 30 天血清白蛋白降低($t=5.942, 6.162, P$ 均 <0.05),其他各项体检指标均未见显著改变(P 均 >0.05);试验组第 30 天血清总胆固醇和 LDL-C 水平低于对照组第 30 天及自身第 0 天水平($t=2.960, 2.990, P$ 均 <0.05 ; $t=2.190, 2.086, P$ 均 <0.05);第 30 天,与对照组相比,试验组血清 HMGR 水平降低,肝脂酶、LPL 以及总脂酶水平升高($t=5.839, -2.072, 3.115, -2.323, P$ 均 <0.05)。试验组全血 SIRT1 和 PPAR α mRNA 表达水平高于对照组, SREBP-1c mRNA 表达水平低于对照组($t=6.295, 7.662, 6.857, P$ 均 <0.05);试验组第 30 天血清硒和维生素 B6 水平高于对照组第 30 天及自身第 0 天水平($t=-2.606, -2.710, P$ 均 <0.05 ; $t=-4.296, -3.690, P$ 均 <0.05)。**结论** 适量补充富硒酵母和维生素 B6 能够显著降低高脂血症人群血清总胆固醇和 LDL-C 水平,作用机制可能与二者调节 SIRT1、PPAR α 和 SREBP-1c 等关键脂代谢调节因子的表达水平以及脂代谢酶 HMGR、肝脂酶和 LPL 的分泌水平有关。

【关键词】 硒联合维生素 B6;高脂血症;脂代谢

基金项目:天津市卫生行业重点攻关项目(13KG138)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.001

Effects and mechanism of selenium combined with vitamin B6 on the level of blood lipid in patients with hyperlipidemia Zhou Xiaoli¹, Sun Yina², Qian Zhiyong¹, Gu Qing³, Zhang Qian¹, Li Jing².

¹Department of Toxicology, Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China; ²NHC Key Laboratory of Hormone and Development (Tianjin Medical University), Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, The Metabolic Diseases Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; ³Department of Infectious Diseases, Tianjin Center for Disease Control and Prevention, Tianjin 300011, China

Corresponding author: Li Jing, Email:2003-victor@163.com; Gu Qing, Email:guqing315@126.com

【Abstract】 Objective To study the effects of selenium combined with vitamin B6 on blood lipid and lipid metabolism in patients with hyperlipidemia, and to explore its regulatory mechanism. **Methods** A total of 100 patients with hyperlipidemia detected by physical examination during June 2017 to December

2017 were divided into control group and experimental group according to stratified-block random method, with 50 cases in each group. Patients in experimental group took the selenium (50 $\mu\text{g}/\text{d}$) enriched yeast vitamin E tablets and vitamin B6 tablets (10 mg/d). Patients in control group took vitamin E tablets with ordinary yeast. Both of them were treated for 30 days. The routine physical examination (including routine blood test and blood biochemical examination) was performed on the 0th day and the 30th day, respectively. Serum level of selenium, vitamin B6, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) were measured. On the 30th day of the experiment, the levels of serum 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR), liver lipase, lipoprotein lipase (LPL) and total lipase were detected in both groups. The mRNA level of silencing information regulator 1 (SIRT1), peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c) in the whole blood were analyzed by real-time transcription polymerase chain reaction. **Results** The physical examination indexes of experimental group were not different from those in control group on the 0th day and the 30th day after the intervention (all $P > 0.05$). Compared with the 0th day, the level of serum albumin in control group and experimental group on the 30th day were decreased ($t = 5.942, 6.162$, all $P < 0.05$). Other physical examination indexes of control group and experimental group were not changed on the 30th day (all $P > 0.05$). The serum level of total cholesterol and LDL-C on the 30th day in experimental group were lower than those of control group and the 0th day when compared with itself ($t = 2.960, 2.990$, all $P < 0.05$; $t = 2.190, 2.086$, all $P < 0.05$). On the 30th day, compared with control group, the serum level of HMGCR was decreased but the liver lipase, LPL and total lipase levels were increased ($t = 5.839, -2.072, 3.115, -2.323$, all $P < 0.05$). The level of SIRT1 and PPAR α mRNA in the whole blood of experimental group were higher than those of control group, but the level of SREBP-1c mRNA was lower than that of control group ($t = 6.295, 7.662, 6.857$, all $P < 0.05$). The serum level of selenium and vitamin B6 in experimental group were higher than those of control group at the 30th day and the 0th day when compared with itself ($t = -2.606, -2.710$, all $P < 0.05$; $t = -4.296, -3.690$, all $P < 0.05$). **Conclusions** Moderate supplementation of selenium enriched yeast combined with vitamin B6 can reduce the level of serum total cholesterol and LDL-C among people with hyperlipidemia. The mechanism may be caused by the regulation of the expression of key lipid metabolic regulators such as SIRT1, PPAR α and SREBP-1c, as well as the secretion of lipid metabolism enzymes such as HMGCR, liver lipase and LPL.

【Key words】 Selenium combined with vitamin B6; Hyperlipidemia; Lipid metabolism

Fund program: Key Research Project of Tianjin Health Industry (13KG138)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.001

随着生活水平的提高,患有高脂血症的人数不断增加且呈年轻化趋势。研究表明,高脂血症是诱发动脉粥样硬化及心、脑血管疾病的重要危险因素^[1]。因此,对高脂血症的预防对控制心、脑血管疾病的发生有重大意义。研究表明,饮食干预对于控制高脂血症的发展有重要作用^[2]。硒是人体必需的元素之一,参与人体许多生理活动,如甲状腺激素的代谢、DNA 的合成、保护细胞膜免受氧化损伤、防止感染等,适量补硒有一定的防癌、抗氧化作用。富硒酵母是一种生物硒,是在培养酵母的过程中加入硒元素,酵母生长时吸收、利用了硒,使硒与酵母体内的蛋白质和多糖有机结合转化为生物硒,从而消除了化学硒(如亚硒酸钠)对人体的毒性作用和肠胃刺激,使硒能够更高效、更安全地被人体吸收利

用,此外富硒酵母还可以降低血低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、总胆固醇和甘油三酯水平。维生素 B6 可以提高大鼠体内抗氧化酶活性,减少脂质过氧化物的作用,从而保护机体免受自由基的损伤,能降低血 LDL-C 水平,在脂代谢中起重要作用。本研究旨在评价其在特定人群中食用的安全性和有效性,为硒联合维生素 B6 的开发利用提供数据资料,并为通过合理饮食有效防治高脂血症提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 研究对象为 2017 年 6-12 月在天津医科大学代谢病医院体检的本院职工及天津市老年大学学员中首次检出高脂血症者,其中符合标准并自愿参与试验且签署知情同意书者共 100 例,根据血脂水平区组随机方法,将受试者分为试验组和

对照组,每组 50 例。诊断标准:在正常饮食情况下,检测禁食 12~14 h 后的血脂水平,半年内至少有两次血脂检测,血清甘油三酯水平 ≥ 1.7 mmol/L,或血清总胆固醇水平 ≥ 5.6 mmol/L;或者是血清高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平 ≤ 0.9 mmol/L。排除标准:年龄在 18 岁以下或 65 岁以上者;妊娠或哺乳期妇女;对保健食品过敏者;合并有心、肝、肾和造血系统严重疾病者;精神病患者;短期内正在使用降脂药物及影响脂代谢药物,影响到对结果的判断者。

1.2 研究方法

1.2.1 干预方法 受试者干预前进行体格检查,以此作为干预效果评价的基准,试验组按推荐服用方法,服用富硒酵母维生素 E 和维生素 B₆,每日各 1 次;对照组则服用相同外观的安慰剂普通酵母维生素 E,试验期间各组不服用其他降脂药物,维持原生活、饮食不变。干预 30 d 后受试者进行体检,留取空腹抗凝全血、促凝血血清,放置 -80℃ 低温保存。

1.2.2 主要试剂 富硒酵母维生素 E,0.25 g/粒,含硒量为 50 μ g/粒,生产批号为 20170701,普通酵母维生素 E,0.25 g/粒,生产批号为 20170702,均由安琪酵母股份有限公司提供。维生素 B₆ 含量为 10 mg/粒,生产批号为 1703005,购于天津力生制药股份有限公司。

测定血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C 的试剂均购自中生北控生物科技股份有限公司。测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总蛋白、白蛋白、尿素氮、肌酐的试剂购自北京九强生物技术有限公司。血常规检测试剂包购自日本 Sysmex 公司。硒单元素溶液标准物质购自中国计量科学研究院。维生素 B₆ 标准品购自美国 SUPELCO。人血清卵磷脂胆固醇酯转移酶(LCAT)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGR)、总脂酶试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。全血总 RNA 提取试剂盒购自 ZYMO Research 公司,SYBR Premix Ex Taq(Tli RNaseH Plus)购自 TaKaRa 公司。沉默信息调节因子 1(SIRT1)、过氧化物酶体增殖物活化受体 α (PPAR α)和固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)引物由美国 Thermo Fisher 公司合成。

1.2.3 血清硒与维生素 B₆ 水平的测定 试验第 0 天、第 30 天分别用原子荧光光谱法和高效液相色谱法检测受试者血清硒、血清维生素 B₆ 水平。

1.2.4 一般状况的观察以及血常规、血生化等指标的测量 试验第 0 天和第 30 天,于天津医科大学代谢病医院体检中心对受试者进行身体一般状况的观察,包括精神、睡眠、饮食、血压,并行血常规、尿常规、便常规以及胸透、心电图的检查。试验第 0 天和第 30 天,收集受试者空腹抗凝全血与血清,用五分类血液分析系统对受试者血常规指标,包括白细胞计数(WBC)和红细胞计数(RBC)进行测定,同时用全自动生化分析仪测定血清生化指标,包括血清总蛋白、白蛋白、ALT、AST、肌酐、尿素氮水平。

1.2.5 血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 和 HDL-C 水平的测定 用全自动生化分析仪分别测定试验第 0 天、第 30 天空腹血清总胆固醇、甘油三酯、LDL-C 和 HDL-C 水平。

1.2.6 脂代谢酶的测定 采用总脂酶检测试剂盒检测受试者血清脂蛋白脂肪酶(LPL)和肝脂酶活性。用 ELISA 试剂盒测定受试者 HMGR 和 LCAT 水平。上述试验操作方法详见试剂盒说明书。

1.2.7 荧光定量 PCR 检测脂代谢相关因子 mRNA 的表达 试验第 30 天,按照试剂盒说明书的操作方法,采用全血总 RNA 提取试剂盒提取受试者抗凝全血总 RNA,然后将 1 μ g 总 RNA 通过 Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit 进行反转录。Q-PCR 在 LightCycler[®] 480 (Roche 公司)设备中进行,每个样品设置 3 个重复,并以 3-磷酸甘油醛脱氢酶作为内参。25 μ l Q-PCR 反应体系:2 \times SYBR Green Master Mix 12.5 μ l, ddH₂O 8.5 μ l, Forward primer 1 μ l, Reverse primer 1 μ l, cDNA 2.0 μ l。Q-PCR 特异产物通过溶解曲线分析,相对 Ct 值法即 $X = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ 测定相对基因表达变化。用于 Q-PCR 的引物序列见表 1。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行统计学

表 1 荧光定量 PCR 引物序列及产物大小

基因	引物序列	长度 (bp)
SIRT1	上游引物:5'-AAACTTTGCTGTAACCCCTG-3'	418
	下游引物:5'-CAAGCCGCCTACTAATCT-3'	
PPAR α	上游引物:5'-CCAAGAGATTTTCGCAATCCA-3'	200
	下游引物:5'-AGCACAGCCTGGATAGCAAC-3'	
SREBP-1c	上游引物:5'-GCCTATTTAACCCACCCTATG-3'	251
	下游引物:5'-TGGCACTGACTCTTCTTGAT-3'	
GAPDH	上游引物:5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAT-3'	197
	下游引物:5'-GGCTGTGTCATCTCTCATGG-3'	

注:SIRT1:沉默信息调节因子 1;PPAR α :过氧化物酶体增殖物活化受体 α ;SREBP-1c:固醇调节元件结合蛋白-1c;GAPDH:3-磷酸甘油醛脱氢酶

分析。正态分布的计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据,同组试验前、后计量资料比较采用配对样本 t 检验,不同组之间计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 试验中试验组和对照组分别有 8 人和 2 人因失访、服用降脂药物或血糖升高等原因提前终止试验,最终有效例数为 90 例,试验组和对照组人数分别为 42 例和 48 例。试验组平均年龄为 (55.6 ± 10.7) 岁,对照组为 (57.7 ± 8.9) 岁 ($t = 1.043, P = 0.300$);试验组男、女比例为 14 : 28,对照组为 10 : 38,性别构成比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.790, P = 0.234$)。

2.2 富硒酵母与维生素 B6 联合干预对高脂血症人群常规体检指标的影响 由表 2 可以看出,试验第 0 天、第 30 天,试验组各项体检指标与对照组比较,差异均无统计学意义 ($t = 0.863, -0.151, 0.612, -0.536, -1.236, -1.850, -1.611, 1.610, -1.274, -0.746, P$ 均 > 0.05 ; $t = 0.272, -0.434, 1.091, -0.054, -0.158, -0.786, -1.893, -0.452, -0.251, -1.216, P$ 均 > 0.05);与第 0 天相比,对照组和试验组第 30 天血清白蛋白水平降低 ($t = 5.942, 6.162, P$ 均 < 0.05),但在人体正常生理值范围,无生物学意义。其他各项体检指标均未见显著改变 ($t = 0.071, -0.443, 1.658, -0.064,$

$0.233, -0.599, -0.589, 1.647, 0.873, P$ 均 > 0.05 ; $t = 0.788, -0.170, 1.532, -1.018, -0.660, 0.040, 0.601, 0.504, 1.125, P$ 均 > 0.05)。

2.3 富硒酵母与维生素 B6 联合干预对高脂血症人群血脂水平的影响 由表 3 可以看出,与第 0 天相比,对照组第 30 天血清总胆固醇、LDL-C 水平升高 ($t = -2.487, -2.865, P$ 均 < 0.05),其余各项指标未见明显改变 ($t = -0.597, 0.412, P$ 均 > 0.05);试验组第 30 天血清总胆固醇、LDL-C 水平降低 ($t = 2.190, 2.086, P$ 均 < 0.05),其余各项指标未见显著变化 ($t = 2.427, 0.964, P$ 均 > 0.05)。第 0 天,试验组与对照组各项血脂指标差异无统计学意义 ($t = -0.155, -4.791, -2.933, -4.744, P$ 均 > 0.05);第 30 天,试验组受试者血清总胆固醇、LDL-C 水平低于对照组 ($t = 2.960, 2.990, P$ 均 < 0.05),其余各项指标未见显著改变 ($t = 1.750, -1.019, P$ 均 > 0.05)。

2.4 富硒酵母联合维生素 B6 对高脂血症人群脂代谢酶的影响 由表 4 可以看出,第 30 天,与对照组相比,试验组血清 HMGR 水平降低,肝脂酶、LPL 和总脂酶水平升高 (P 均 < 0.05),两组血清 LCAT 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 富硒酵母联合维生素 B6 对高脂血症人群脂代谢相关因子 mRNA 表达水平的影响 与对照组相比,试验组全血 SIRT1、PPAR α mRNA 表达水平升高, SREBP-1c mRNA 表达水平降低 (P 均 < 0.05),见表 5。

表 2 富硒酵母与维生素 B6 联合干预对受试者常规血生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^9/L$)	总蛋白 (g/L)	白蛋白 (g/L)	ALT (U/L)
对照组	48	第 0 天	5.92 \pm 1.63	4.63 \pm 0.47	74.87 \pm 3.85	46.60 \pm 2.42	24.01 \pm 14.22
		第 30 天	5.90 \pm 1.33	4.67 \pm 0.44	73.62 \pm 3.54	43.43 \pm 2.79 ^a	24.19 \pm 11.80
试验组	42	第 0 天	6.24 \pm 1.86	4.61 \pm 0.40	75.45 \pm 5.10	46.34 \pm 2.06	20.67 \pm 10.97
		第 30 天	5.97 \pm 1.16	4.63 \pm 0.43	73.94 \pm 3.82	43.40 \pm 2.30 ^a	23.72 \pm 16.03
组别	例数	时间	AST (U/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮 (mmol/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
对照组	48	第 0 天	22.30 \pm 6.06	69.33 \pm 15.46	4.92 \pm 1.13	148.67 \pm 21.50	82.22 \pm 15.47
		第 30 天	21.98 \pm 7.54	71.47 \pm 19.32	5.07 \pm 1.25	142.06 \pm 17.60	79.90 \pm 10.18
试验组	42	第 0 天	20.07 \pm 5.27	64.55 \pm 12.27	5.10 \pm 1.21	143.14 \pm 19.34	80.02 \pm 12.09
		第 30 天	20.86 \pm 5.66	64.42 \pm 15.44	4.95 \pm 1.10	141.14 \pm 16.98	77.29 \pm 10.13

注:WBC:白细胞计数;RBC:红细胞计数;ALT:谷氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;与同组第 0 天相比,^a $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 富硒酵母与维生素 B6 联合干预对高脂血症人群血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	48	第 0 天	5.50 \pm 0.87	1.67 \pm 0.80	3.27 \pm 0.65	1.42 \pm 0.41
		第 30 天	6.03 \pm 1.30 ^a	1.75 \pm 0.85	3.67 \pm 0.78 ^a	1.39 \pm 0.38
试验组	42	第 0 天	5.82 \pm 0.99	1.70 \pm 1.04	3.54 \pm 0.74	1.56 \pm 0.41
		第 30 天	5.36 \pm 0.73 ^{ab}	1.46 \pm 0.67	3.22 \pm 0.62 ^{ab}	1.47 \pm 0.40

注:TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;与第 0 天相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$

表 4 富硒酵母联合维生素 B6 对高脂血症人群脂代谢酶的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LCAT(mg/L)	HMGR(mg/L)	肝脂酶(U/ml)	LPL(U/ml)	总酯酶(U/ml)
对照组	48	6.09 ± 2.71	37.11 ± 9.18	0.30 ± 0.06	0.40 ± 0.08	0.71 ± 0.13
试验组	42	7.00 ± 2.75	23.98 ± 5.19 ^a	0.34 ± 0.07 ^a	0.46 ± 0.08 ^a	0.79 ± 0.14 ^a
<i>t</i> 值		-0.972	5.839	-2.072	3.115	-2.323
<i>P</i> 值		0.338	<0.001	0.043	0.003	0.024

注:LCAT:卵磷脂胆固醇脂酰转移酶;HMGR:3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶;LPL:脂蛋白脂酶;与对照组相比,^a*P*<0.05

表 5 富硒酵母联合维生素 B6 对脂代谢相关因子 mRNA 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SIRT1	PPAR α	SREBP-1c
对照组	48	1.09 ± 0.05	1.08 ± 0.04	1.14 ± 0.45
试验组	42	1.42 ± 0.12	1.47 ± 0.12	0.86 ± 0.11
<i>t</i> 值		6.295	7.662	6.857
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:SIRT1:沉默信息调节因子 1;PPAR α :过氧化物酶体增殖物活化受体 α ;SREBP-1c:固醇调节元件结合蛋白-1c

2.6 试验前、后受试者血清硒与维生素 B6 的变化情况 第 0 天,试验组血清硒水平、维生素 B6 水平与对照组相比,差异无统计学意义($t=1.350$ 、 -0.023 , P 均>0.05),第 30 天,试验组血清硒水平、维生素 B6 水平均高于对照组($t=-2.606$ 、 -2.710 , P 均<0.05),同时,与第 0 天相比,试验组血清硒水平、维生素 B6 水平升高($t=-4.296$ 、 -3.690 , P 均<0.05),而对照组均无变化($t=-1.768$ 、 0.831 , P 均>0.05)。

表 6 高脂血症人群干预前、后血清硒和维生素 B6 水平 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=48$)		试验组($n=42$)	
	第 0 天	第 30 天	第 0 天	第 30 天
硒	2.26 ± 0.32	2.31 ± 0.33	2.10 ± 0.20	2.91 ± 0.64 ^{ab}
维生素 B6	9.16 ± 2.58	8.40 ± 3.21	9.13 ± 2.19	12.68 ± 4.43 ^{ab}

注:与对照组第 30 天相比,^a P <0.05;与同组第 0 天相比,^b P <0.05

3 讨论

我国高脂血症人群患病率一直居高不下,高脂血症已对人类健康构成重要威胁。血脂异常和微量元素密切相关^[3]。富硒酵母和维生素 B6 作为重要的膳食营养素,较降脂药物具有低不良反应、易摄入、易推广等优点,具有重要的研究价值。本研究在人群干预试验中,硒的干预分别采用亚硒酸钠和富硒酵母两种不同载体,富硒酵母是市场上最为常见的补硒保健品,是临床试验中最常用的补硒物品,较亚硒酸钠更为安全、不良反应低并易于吸收^[4,5]。采用普通酵母片作为对照能消除酵母的干扰,因此更加适用于人群干预试验。本研究结果显示,试验

组在连续服用富硒酵母(硒含量 50 $\mu\text{g}/\text{d}$)与维生素 B6 (10 mg/d)30 d 后,身体一般状况与对照组比较未见明显差异,血常规、血生化及一般生理指标与对照组相比,差异均无统计学意义(P 均<0.05),表明连续服用上述剂量富硒酵母和维生素 B6 对人体无明显不良影响。

人群试验表明,血硒水平与高脂血症存在联系,血清硒水平与 HDL-C 水平呈正相关^[6]。总胆固醇或 LDL-C 水平升高是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素。因此,对血脂异常的防治必须及早给予重视^[7]。动物实验证明,硒能降低大鼠血清总胆固醇和甘油三酯水平^[8]。1971 年 Rotruck 证实硒是谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的组成物质和维持酶活性的重要组成成分。硒既能通过降低 GSH-Px 活性分解过氧化物,又能增强维生素 E 的抗氧化能力,从而阻止过氧化物对细胞膜、线粒体及溶酶体膜上的脂质产生破坏性的过氧化反应,保护细胞膜的完整性、稳定性及细胞的正常功能^[9]。因此,通过抗氧化剂调节脂代谢是防治高脂血症和动脉粥样硬化的重要措施^[10]。流行病学研究证据指出,缺乏维生素 B6 是引发心、脑血管疾病的重要危险因素,与血脂水平联系密切^[11]。维生素 B6 主要以 5-磷酸吡哆醛的形式作为转氨基反应中的辅酶,参与 α -氨基酸脱羧和外消旋作用以及脂质和核酸的代谢,并且是糖原磷酸化酶的必需辅酶,能降低血同型半胱氨酸水平,减少动脉粥样硬化的发生。已证明吡哆醛与脂肪肝、高胆固醇血症、总脂质的蓄积有关,维生素 B6 可降低人群慢性疾病危险性^[12]。本研究结果发现,第 0 天,试验组血清硒水平及维生素 B6 水平与对照组相比,差异均无统计学意义(P 均>0.05),第 30 天,试验组血清硒水平及维生素 B6 水平均高于对照组(P 均<0.05),表明受试者对干预物的有效成分能较好的吸收。维生素 B6 缺乏可干扰胆固醇的代谢^[13]。维生素 B6 影响牛磺酸的生物合成和甘氨酸的分解代谢,调节胆酸与甘

氨酸、牛磺酸的结合;当结合胆酸排泄增加时,胆固醇转变为胆酸的速度加快,从而降低体内胆固醇的水平;体内维生素 B6 缺乏时,则导致胆固醇水平升高。本研究结果显示,试验组连续服用富硒酵母和维生素 B6 30 d 后,血清总胆固醇和 LDL-C 水平低于自身第 0 天水平,且低于对照组第 30 天水平 (P 均 <0.05),表明适量富硒酵母与维生素 B6 联合干预能够有效降低血脂水平。

在血浆脂蛋白代谢过程中,有许多脂酶起着很重要的作用,主要包括 LPL、肝脂酶和 HMGR。本研究发现,在补充富硒酵母与维生素 B6 30 d 后,与对照组相比,试验组血清 HMGR 水平降低,肝脂酶、LPL 及总脂酶水平升高 (P 均 <0.05);肝脏的脂质调控主要与脂肪合成和脂肪酸 β -氧化的代谢平衡有关,脂肪合成主要受 SREBP-1c 及由它介导的下游基因的调控, β -氧化主要由 PPAR α 、肉碱棕榈酰转移酶-1 等基因调节。SIRT1 是一个脂代谢的关键调节因子,通过抑制 SREBP-1c 增加脂肪酸代谢,防止脂质在肝脏的蓄积^[14]。同时,试验组全血 SIRT1、PPAR α mRNA 表达水平高于对照组, SREBP-1c mRNA 表达水平低于对照组 (P 均 <0.05)。本研究印证了硒与维生素 B6 通过上调 SIRT1 和 PPAR α ,下调 SREBP-1c 等关键脂代谢调节因子的表达水平,引起脂代谢酶 HMGR 水平降低,同时使肝脂酶、LPL 及总脂酶的水平升高,从而限制了内源性胆固醇的合成,加快胆固醇的外排并促使机体清理多余的脂肪酸与胆固醇,以达到调节脂代谢的效果。

然而,本试验结果中硒联合维生素 B6 对降低高血脂症人群血清甘油三酯水平未见显著效果,原因可能是由于人体试验混杂因素难以控制,高甘油三酯血症人群构成比较低,加之甘油三酯水平不稳定,同时人群试验样本例数仅为 90 例,不是十分理想。因此,课题组会在后续研究中,优化试验设计,采用更加合理的抽样方式,增加样本例数,并加强质量控制与偏差分析,使试验结果更加可靠。同时,本研究对富硒酵母联合维生素 B6 调节脂代谢的机制研究没有足够深入,在以后的研究工作中需继续对其机制进行更加深入的探索。

参 考 文 献

- [1] Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease[J]. BMJ, 1994, 308(6925): 367-372.
- [2] 石瑞新, 裴燕. 饮食干预对老年糖尿病患者血糖和血脂的影响[J]. 实用预防医学, 2012, 19(2): 239-241. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2012.02.034.
- [3] 简勋, 张耿新, 邱晓敏. 高脂血症患者硒水平与血脂关系探讨[J]. 广东医学, 2003, 24(8): 848-849. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2003.08.030.
- [4] 陈长兰, 邹丰宁, 孟雪莲, 等. 硒对人体的作用机理及科学补硒方法[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2016, 43(2): 155-168. DOI: 10.3969/j.issn.1000-5846.2016.02.011.
- [5] Rayman MP, Infante HG, Sargent M. Food-chain selenium and human health: spotlight on speciation[J]. Br J Nutr, 2008, 100(2): 238-253. DOI: 10.1017/S0007114508922522.
- [6] Chen C, Jin Y, Unverzagt FW, et al. The association between selenium and lipid levels: a longitudinal study in rural elderly Chinese[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2015, 60(1): 147-152. DOI: 10.1016/j.archger.2014.09.005.
- [7] 李莹, 陈志红, 周北凡. 血脂和脂蛋白水平对我国中年人群缺血性心血管事件的预测作用[J]. 中华心血管病杂志, 2004, 32(7): 643-647.
- [8] 肖萍, 王宏星. 维生素 E 和硒对血脂代谢的影响[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(15): 865-866.
- [9] 张忠诚, 戴承功, 刘学沂. 微量元素与病毒性肝炎[J]. 广东微量元素科学, 2002, 9(1): 10. DOI: 10.3969/j.issn.1006-446X.2002.01.004.
- [10] Stokes KY, Cooper D, Taylor A, et al. Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33(8): 1026-1036.
- [11] Friso S, Lotto V, Corrocher R, et al. Vitamin B6 and cardiovascular disease[J]. Subcell Biochem, 2012, 56: 265-290. DOI: 10.1007/978-94-007-2199-9_14.
- [12] 张继荣. 糖尿病周围神经病变与维生素 B 的关系及其危险因素分析[D]. 哈尔滨医科大学, 2010.
- [13] Sermet A, Aybak M, Ulak G, et al. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on *in vitro* platelet sensitivity to different agonists[J]. Arzneimittelforschung, 1995, 45(1): 19-21.
- [14] Merksamer PI, Liu Y, He W, et al. The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link[J]. Aging (Albany NY), 2013, 5(3): 144-150. DOI: 10.18632/aging.100544.

(收稿日期: 2018-07-15)

(本文编辑: 饶颖)