

双蛋白对大鼠血脂的影响研究

闫文杰^{1,2}, 松伟¹, 韩迪², 李琥², 冯朵², 王靖^{2*}

(1. 北京联合大学生物化学工程学院, 北京 100023; 2. 农业农村部食物与营养发展研究所, 北京 100081)

摘要: 目的 探讨双蛋白对高脂模型大鼠血脂影响及作用机制。**方法** 饲喂高脂饲料制备高脂模型, 造模后根据血液生化指标分为空白组、高脂模型组、双蛋白低剂量组(0.83 g/kg)、双蛋白中剂量组(1.67 g/kg)、双蛋白高剂量组(5.00 g/kg) 5 组。连续灌胃 6 周后处死, 检测胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(total glyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。酶联免疫吸附测定乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、胰高血糖素(glucagon, GC)、胰岛素(insulin, INS)、3-羟基-3-甲酰基-CoA 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA) 含量。**结果** 与空白组比较, 模型组除 HMG-CoA 外其他指标均有显著差异($P<0.05$); 与模型组相比, 高剂量组 TG、LDL-C、TC 含量显著下降($P<0.01$ 、 $P<0.05$), GC、HDL-C、INS 含量显著提升($P<0.05$ 、 $P<0.01$), 各组 HMG-CoA 水平无显著差异。**结论** 双蛋白可降低模型大鼠血脂水平, 具有降低血脂的功能。其作用机制可能与调节 GC、ACC 等水平有关。

关键词: 双蛋白; 血脂异常; 作用机制

Study on the effect of double protein on blood lipid in rats

YAN Wen-Jie^{1,2}, SONG Wei¹, HAN Di², LI Hu², FENG Duo², WANG Jing^{2*}

(1. College of Biochemistry Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China; 2. Institute of Food and Nutrition Development, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100081, China)

ABSTRACT: Objective To explore the effect and mechanism of double protein on blood lipid in hyperlipidemic model rats. **Methods** The high-fat model was made by feeding high-fat diet. After the model was made, it was divided into 5 groups according to blood biochemical indexes: Blank group, high-fat model group, double protein low-dose group (0.83 g/kg), double protein medium dose group (1.67 g/kg) and double protein high-dose group (5.00 g/kg). After continuous gavage for 6 weeks, the rats were killed and the total cholesterol (TC), total glyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured. The content of acetyl-CoA carboxylase (ACC), glucagon (GC), insulin (INS) and 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA) was determined by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Compared with the blank group, the model group had significant differences in other indicators except HMG-CoA ($P<0.05$). Compared with the model group, the content of TG, LDL-C and TC in the high-dose group decreased significantly ($P<0.01$, $P<0.05$), and the content of GC, HDL-C and INS increased significantly ($P<0.05$, $P<0.01$). There was no significant

基金项目: 中国农业科学院农业科技创新工程项目(CAAS-ASTIP-2022-IFND)

Fund: Supported by the Innovation Engineering Project of the Chinese Academy of Agricultural Sciences (CAAS-ASTIP-2022-IFND)

*通信作者: 王靖, 研究员, 主要研究方向为食物与营养监测。E-mail: wangjing07@caas.cn

*Corresponding author: WANG Jing, Professor, Institute of Food and Nutrition Development, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, 12 Zhongguancun South st, Haidian District, Beijing 100081, China. E-mail: wangjing07@caas.cn

difference in HMG-CoA levels among the groups. **Conclusion** The double protein can reduce the blood lipid level of model rats and has the function of reducing blood lipid. The mechanism of action may be related to the regulation of GC and ACC levels.

KEY WORDS: double protein; dyslipidemia; mechanism of action

0 引言

血脂异常是指机体血液中脂蛋白代谢紊乱, 从而使胆固醇、高密度脂蛋白等相关指标偏离正常范围的情况, 若不加以重视可能导致严重的后果。目前研究表明, 血脂异常是多种疾病的诱发原因, 如糖尿病、冠心病、认知障碍、脑卒中等^[1-3]。上海市松江区疾病预防控制中心对该区 2016—2017 年 20~74 岁之间的 35928 名居民进行流行病学调查, 其中血脂异常的居民数量高达 27.54%^[4]。2018 年天津市对 15 个区 49 所幼儿园的 5943 名 5~6 岁儿童进行了血脂水平检查, 其中 10.3% 的儿童血脂水平出现了不同程度的异常情况^[5]。膳食结构可能是儿童血脂异常的主要原因, 经济发展导致孩子过多的摄入高糖、高油、高盐这类“三高”食品, 血脂异常逐渐年轻化。因此, 以普通食材为载体, 改善血脂异常的功能性食品研究开发就愈发的的重要。

牛乳中的蛋白质含量约为 2.2%~4.4%^[6], 市面售卖牛乳类产品蛋白质含量约为 3%。乳清蛋白的主要组成有免疫球蛋白、乳铁蛋白等多种不同类型蛋白质^[7-8]。乳清蛋白在酸性条件下极易溶解, 因此服用后可在胃部中快速分解吸收。乳清蛋白具有降血糖、降胆固醇等功效^[9-11]。ZHANG 等^[12]研究发现乳清蛋白可以降低 ApoE^{-/-}模型小鼠胆固醇含量, 改善模型小鼠动脉粥样硬化情况, 并确定乳清蛋白的作用机制可能为增加了小鼠体内胆固醇转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1 的蛋白质表达。

大豆是人们日常食用的农作物, 其蛋白质含量高达 40%^[13]。大豆蛋白同时含有钙、磷、钾、钠、镁、锰、锌、铁、铜 9 种矿物元素以及天冬氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸等 17 种氨基酸^[14]。大豆分离蛋白是以大豆为原料加工而成的产品, 常作为辅料添加入食品中。大豆分离蛋白特点是营养丰富, 易于人体吸收, 胆固醇与脂肪含量低, 粗蛋白含量可达 90%以上^[15-16]。研究表明大豆蛋白及其水解物具有增强骨密度、降低血清胆固醇、增强免疫力的效果^[17-18]。郭连莹等^[19]对大豆蛋白最佳作用剂量进行了探讨, 结果显示 4 周之内, 15% 与 20% 的大豆蛋白具有降低胆固醇的效果, 10% 的大豆蛋白无作用。童星等^[20]实验结果表明 12.5% 与 25% 两个剂量的乳清蛋白可降低肥胖小鼠胆固醇水平。

乳清蛋白及大豆分离蛋白单独使用对于血脂的影响已有研究, 这两个活性成分单独灌胃, 对于高脂模型动物都具有降低血清胆固醇水平的效果^[21]。但单一蛋白使用时起效剂量较高, 已有研究表明 40% 的高浓度乳清蛋白具有

降低甘油三酯的效果^[22]。MEJIA 等^[23]对志愿者进行了观察, 结果表明每天摄入 25 g 大豆蛋白, 连续摄入 6 周后, 胆固醇(total cholesterol, TC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)水平有所下降, 起到降低胆固醇的效果。

前人实验多在于考察单一蛋白起效剂量及效果, 但对于蛋白类降血脂作用机制研究较少。大豆蛋白与乳清蛋白均具有降低胆固醇效果, 但二者一起使用是否有协同作用尚未有相关研究。故而本研究以乳清蛋白和大豆分离蛋白为原料, 探究加工制备而成的双蛋白营养固体饮料对高脂模型大鼠血脂水平的影响以及具体起效剂量, 并对比同等剂量的双蛋白作用效果是否优于单一蛋白, 以此确定双蛋白是否有协同作用。在此基础上进一步对双蛋白改善血脂的作用机制进行探讨, 以期后续相关产品研发提供剂量及作用机制依据的数据支持。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

1.1.1 实验动物

60 只无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性 SD (Sprague-Dawley)大鼠, 购于北京华阜康生物科技股份有限公司[许可证号为 SCXK(京)2019-0008]。养于北京联合大学应用文理学院保健食品功能检测中心[许可证编号为 SYXK(京)2017-0038], 实验期间动物室保持温度 20~26°C, 相对湿度 40%~70%。

1.1.2 试剂及仪器

双蛋白固体饮料样品由农业农村部食物与营养发展研究所提供。

TC 检测试剂盒(No.211771)、甘油三酯(total glyceride, TG)检测试剂盒(No.211101)、LDL-C 检测试剂盒(No.211581)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)检测试剂盒(No.211481)(南京建成生物科技有限公司); 乙酰辅酶 A 羧化酶检测试剂盒(acetyl-CoA carboxylase, ACC) (No.ml067532)、胰高血糖素(glucagon, GC)检测试剂盒(No.ml302640)、3-羟基-3-甲酰基-CoA 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase HMG-CoA)检测试剂盒(No.ml112658)、胰岛素(insulin, INS)检测试剂盒(No.ml260001)(上海酶联生物科技有限公司)。

T1000 电子天平(精度 0.1 g, 常熟市双杰测试仪器厂); AU480 生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司);

TDL-40B 离心机(上海安亭科学仪器厂); SPARK 酶标分析仪[帝肯(上海)贸易有限公司]。

1.2 实验方法

双蛋白人体每日推荐食用剂量为 20 g。按推荐剂量的不同倍数配制 3 个剂量。受试物配制方法为取 8.3 g、16.7 g、50 g 双蛋白复合营养粉, 双蒸水搅拌溶解后定容至 100 mL。每日灌胃体积为 10 mL/kg, 即低剂量 0.83 g/kg、中剂量 1.67 g/kg、高剂量 5.00 g/kg。受试物样品按照要求储存, 每天灌胃之前由动物室操作人员现用现配。

60 只 SD 大鼠, 于适应性饲养室饲养后, 按体重随机分为空白、模型、低、中、高 3 个剂量 5 个不同组, 每组数量为 12 只, 6 只一笼混合饲养, 每组 2 笼。饲养期间空白组给予维持饲料, 模型组及低、中、高 3 个不同剂量组给予高脂饲料, 连续饲喂 8 周制备高脂模型。连续喂养 8 周后, 5 组大鼠均进行眼眶采血, 测定血清血脂 4 项指标, 并根据检测数据进行分组。根据人体每日推荐剂量 20 g/60 kg, 按照 2.5 倍、5 倍、15 倍设定 3 个受试物剂量组, 分组后按低剂量[0.83 g/(kg·BW), 2.5 倍]、中剂量[1.67 g/(kg·BW), 5 倍]、高剂量[5.00 g/(kg·BW), 15 倍]3 个剂量组给予双蛋白受试物, 空白组与模型组在此期间灌胃双蒸水, 连续灌胃至实验结束, 实验灌胃周期为 42 d, 各组动物灌胃体积均为 0.1 mL/(kg·BW)。实验期间不限制动物日常的摄食量以及饮水量, 垫料每 3 d 更换 1 次, 并且每周记录 1 次动物体重及摄食情况。

1.3 测定指标

连续称重灌胃 6 周后, 实验结束。5 个组大鼠均称量体重, 作为实验终末体重数据。6 周结束后将大鼠麻醉, 取血后处死, 剖取肝脏组织并冻存以备后续检测实验使用, 血浆离心后取血清备用, 使用血液生化分析仪检测常规血脂 4 项指标的水平, 酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测动物血清 GC、INS 的水平和检测动物肝脏组织 ACC 及 HMG-CoA 水平。

1.4 数据处理

软件选择 SPSS 22.0 版本, 数据以平均值±标准偏差($\bar{x} \pm s$)表示。两组之间进行独立样本 *t* 检验比较, 多组样本

数据方差分析(analysis of variance, ANOVA)进行比较, 两两比较用最小显著差法(least-significant difference, LSD), 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果与分析

2.1 空白组与高血脂模型对照组的血脂比较

与空白组相比, 模型组大鼠血脂常规 4 项指标的水平均有极显著差异($P<0.01$), 表明选择用高脂饲料喂养的造模的方法有效, 高脂模型建立成功, 数据结果见表 1。

表 1 空白组与模型组 4 项血脂水平对比(mmol/L, $n=12$)
Table 1 Comparison of 4 blood lipid levels between blank group and model group (mmol/L, $n=12$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白对照组	2.07±0.24	2.03±0.47	1.03±0.08	0.31±0.05
高血脂模型对照组	3.78±1.00##	2.99±0.94##	0.73±0.10##	1.60±0.61##

注: 与空白组相比, #表示差异显著($P<0.05$); ##表示差异极显著($P<0.01$), 下同。

2.2 单一蛋白与双蛋白对大鼠血脂影响的比较

前期文献检索结果表明, 乳清蛋白、大豆分离蛋白有一定调节胆固醇效果, 但起效剂量较高^[20-23]。因此实验首先对乳清蛋白、大豆分离蛋白和双蛋白对大鼠血脂的影响进行了初步对比。实验分为空白组、模型组、乳清蛋白组、大豆分离蛋白组、双蛋白组 5 个组, 双蛋白剂量为 5.00 g/kg 与正式实验一致, 乳清蛋白与大豆蛋白剂量与双蛋白中乳清蛋白及大豆蛋白一致。具体实验结果见表 2。结果表明, 单独使用乳清蛋白未对血脂产生影响, 单独使用大豆分离蛋白可降低 LDL-C 水平($P<0.05$), 但两者对 TC、TG 以及 HDL-C 均无显著效果, 可能原因是剂量过低未达到起效剂量。但给予动物同等剂量的双蛋白进行灌胃, 可显著改善动物血脂 4 项水平。由此可知, 同等剂量的双蛋白优于单一蛋白, 表明两个蛋白存在一定的协同作用。因此之后的正式实验仅对双蛋白的起效剂量及作用机制进行研究探讨, 不再设立乳清蛋白与大豆分离蛋白的单一蛋白对照组。

表 2 单一蛋白与双蛋白对大鼠血脂的影响(mmol/L, $n=12$)
Table 2 Effects of single protein and double protein on blood lipid in rats (mmol/L, $n=12$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白对照组	2.04±0.16	2.01±0.27	0.95±0.04	0.25±0.03
高血脂模型对照组	4.07±0.42##	3.55±0.44##	0.47±0.07##	2.36±0.15##
乳清蛋白组	3.77±0.25	3.44±0.39	0.47±0.10	2.30±0.12
大豆分离蛋白组	3.90±0.30	3.31±0.53	0.49±0.08	2.17±0.14*
双蛋白组	3.33±0.31**	3.08±0.60*	0.58±0.09**	1.67±0.12**

注: 与模型组相比, *表示差异显著($P<0.05$); **表示差异极显著($P<0.01$), 下同。

2.3 双蛋白对大鼠体重的影响

实验期间各组大鼠体重数据正常, 每周体重增长幅度正常, 各组大鼠精神状态、饮食及饮水、大小便等生理现象未见异常。空白组一直给予维持饲料, 故与模型组体重有所差异, 模型组及各剂量组体重无显著差异。数据结果见表 3。结果表明给予双蛋白受试物对大鼠体重、摄食、精神状态、排泄等无异常影响。由此可知本次实验所设 3 个剂量组的双蛋白安全性良好, 不会干扰大鼠正常发育及生存质量。

表 3 双蛋白对大鼠体重的影响(g, n=12)

Table 3 Effects of double protein on body weight of rats (g, n=12)

组别	初始体重	终末体重
空白对照组	315.99±15.80	414.06±39.53
高血脂模型对照组	322.01±17.97	455.22±41.74
低剂量组	321.73±14.63	450.13±33.40
中剂量组	322.08±16.23	450.03±39.06
高剂量组	313.88±21.28	448.92±39.80

2.4 双蛋白对大鼠 TG、TC、HDL-C、LDL-C 的影响

与模型组相比, 3 个不同剂量组给予双蛋白后, LDL-C 水平均显著降低, 且高剂量组效果最好($P<0.05$, $P<0.01$)。高剂量组 TC、TG 水平显著降低($P<0.01$, $P<0.05$), HDL-C 水平显著上升($P<0.05$)。结果表明双蛋

表 4 双蛋白对大鼠 TC、TG、HDL-C、LDL-C 的影响(mmol/L, n=12)

Table 4 Effects of double protein on TC, TG, HDL-C and LDL-C in rats (mmol/L, n=12)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白对照组	2.02±0.18	2.01±0.27	0.96±0.04	0.25±0.04
高血脂模型对照组	4.10±0.33##	3.48±0.52##	0.48±0.07##	2.37±0.16##
低剂量组	3.96±0.35	3.46±0.39	0.55±0.08*	2.25±0.14*
中剂量组	3.99±0.40	3.33±0.54	0.52±0.10	2.22±0.16*
高剂量组	3.34±0.33**	3.11±0.43*	0.59±0.11*	1.70±0.17**

表 5 双蛋白对大鼠血清 INS、GC 的影响(mU/L, n=12)

Table 5 Effects of double protein on serum INS and GC of rats (mU/L, n=12)

组别	INS	GC
空白对照组	3.12±0.62	6.84±1.60
高血脂模型对照组	16.41±2.40##	5.46±1.64#
低剂量组	17.40±3.00	4.83±1.86
中剂量组	20.90±1.98**	5.48±1.30
高剂量组	22.62±3.72**	6.76±1.10*

白可显著降低 TC、TG、LDL-C 水平, 增加 HDL-C 水平, 数据结果见表 4。由此可知高剂量双蛋白具有降低大鼠血脂水平的效果。结合以往检索文献可知, 单一蛋白多数仅能起到降低 TC 效果, 对 TG 影响较小或并不影响^[21]。本次实验发现高剂量的双蛋白可降低 TG, 且效果与剂量有一定相关性。

2.5 双蛋白对大鼠 INS、GC 的影响

与空白组相比, 模型组 INS 显著提升($P<0.01$); 与模型组相比, 中、高剂量组 INS 显著提升($P<0.01$)。与空白组相比, 模型组 GC 显著下降($P<0.05$), 与模型组相比, 高剂量组 GC 显著提升($P<0.05$), 数据结果见表 5。由此可知双蛋白能提高大鼠血清 INS 及 GC 水平。

单纯血脂模型之前少有涉及 INS 及 GC 指标, 血糖类指标多是糖尿病伴血脂模型检测。因此结合实验结果与已有文献推测, 造成胰岛素及胰高血糖素升高的原因可能是由于动物长期食用高脂饲料, 进而机体产生胰岛素抵抗的情况^[24]。即胰岛素清除血糖的能力降低, 因此导致体内胰岛素的分泌增加, 以维持血糖水平^[25-26]。但二者变化的具体原因有待进一步的研究。胰高血糖素水平有所提升, 且与剂量呈正相关。高剂量组改变与血脂水平改变剂量一致, 故推测双蛋白调节血脂可能与提高 GC 水平相关联。目前未见 INS 与血脂相关性研究, 变化趋势虽与剂量呈正相关, 但与血脂变化水平相关性不如 GC。故结合 GC 水平变化趋势与血脂数据结果推测, GC 水平的改变可能为双蛋白降低血脂水平的作用机制。

2.6 双蛋白对大鼠 ACC、HMG-CoA 的影响

HMG-CoA 是合成胆固醇的限速酶。HMG-CoA 活性降低, 则机体内胆固醇合成速率下降, 减少胆固醇合成量^[27]。同时 HMG-CoA 还原酶也是他汀类降血脂药物的主要作用靶点。ACC 蛋白是脂代谢调节的作用机制之一, 也是研究的较多、较为明确的脂代谢调节机制。ACC 促进脂肪酸的合成, 进而增加脂肪酸含量。二者是血脂水平异常的关键因素, 也是相关药物研发的关键靶点。

与空白组相比, 模型组 ACC 活性显著升高($P<0.01$)。与模型组相比, 高剂量组 ACC 活性显著降低($P<0.05$); 各

剂量组 HMG-CoA 无明显变化, 数据结果见表 6。由此可知, 高剂量组双蛋白可降低大鼠肝脏中 ACC 水平。但 3 个剂量组对于 HMG-CoA 水平无影响。

表 6 双蛋白对大鼠肝脏 ACC、HMG-CoA 的影响($n=12$)
Table 6 Effects of double protein on ACC and HMG-CoA in rat liver ($n=12$)

组别	ACC/(pmol/L)	HMG-CoA/(ng/mL)
空白对照组	65.35±7.87	4.06±0.20
高血脂模型对照组	75.03±7.13##	3.84±0.19
低剂量组	73.99±5.42	3.81±0.33
中剂量组	72.40±6.89	3.82±0.35
高剂量组	70.13±4.69*	3.92±0.29

王少平等^[28]研究发现柴胡总皂苷可通过下调 ACC 的 mRNA 表达起到调节血脂作用。刁婷婷等^[29]发现山楂叶黄酮调节血脂作用机制为降低肝脏 p-ACC 蛋白表达。本次实验 HMG-CoA 未发生变化, 并且与给药剂量无相关性。因此根据本次实验结果认为双蛋白降血脂与 HMG-CoA 水平无关。ACC 水平有所降低, 且与剂量呈现相关性, 高剂量组血脂水平及 ACC 水平均有差异, 二者关联性强。结合已有文献推测, 双蛋白调节血脂机制与下调肝脏 ACC 水平有关。

3 讨论

高剂量组双蛋白具有降低大鼠血脂水平的效果。具体的表现为 3 个层面: (1)降低血清 TC、TG、LDL-C 水平, 提高血清 HDL-C 水平; (2)提高血清 GC 水平; (3)降低肝脏中 ACC 水平。因此推测双蛋白降低血脂水平机制可能与 GC、ACC 两个水平改变有关。

已有相关研究表明, 机体的激素水平变化可引起机体内 ACC 活性的改变。目前已知 INS 能增加 ACC 在机体内的活性。而胰升血糖素能降低机体内 ACC 的活性^[30]。TG 的合成与脂肪酸含量息息相关, 因此 ACC 含量提高使得机体内脂肪酸合成量增加, 从而促进了体内 TG 的合成^[31]。除此之外 ACC 水平与脂代谢、肥胖、糖尿病、高尿酸血症等密切相关。结合实验结果及已有文献推测双蛋白改善血脂水平作用机制可能与提高 INS、GC 水平, 导致激素水平变化, 从而使 ACC 磷酸化降低其活性有关^[30]。另有研究表明乳清蛋白在复合酶条件下水解产物对于 HMG-CoA 还原酶活性有抑制作用, 其抑制率最高为 10.2%, 但随着水解时间增加水解产物对 HMG-CoA 还原酶活性的抑制逐渐降低^[32-33]。本次实验结果显示 HMG-CoA 水平各组并无显著差异, 推测可能原因是乳清蛋白在复合酶条件下水解方式与常规水解不同, 产生了能够抑制 HMG-CoA 还原酶的物质。本次实验出现胰岛素升高, 给予受试物后大鼠血清中的胰岛素含量增加且有剂量趋势, 推测其原因可能与双蛋

白提高了胰高血糖素的水平, 从而引起体内血糖升高有关。但激素水平产生变化的原因较为复杂, 具体变化的原因需要再进一步研究。

4 结论

本次实验通过高脂饲料建立高血脂模型, 研究了双蛋白对血脂的影响, 得出以下结论: 双蛋白高剂量组 [5.00 g/(kg·BW)] 具有降低血脂的效果, 同时可以提高血清及肝脏中 GC、INS、ACC 水平, 推测这些水平的改变便是双蛋白降血脂作用机制。不同剂量组双蛋白对于大鼠体重、精神状态、摄食情况均没有影响, 可知双蛋白样品安全性良好, 无明显不良反应, 可长期服用, 且功能实验结果表明双蛋白降血脂效果显著。可为双蛋白降血脂类功能食品的开发提供依据。本次实验发现 HMG-CoA 未发生改变, 与以往文献有一定出入, 具体原因有待进一步考证。

下一步可考虑研究方向: (1)对 ACC 上游及下游相关因子活性或含量变化进行进一步探究, 以此来判定使得 ACC 改变的具体原因。(2)对 HMG-CoA 变化原因深入探讨, 可考虑涉及不同的检测方法, 结合以往文献表明 HMG-CoA 变化趋势有出入, 但具体原因尚不明确, 可能与检测时数值不在峰值等有关。(3)高脂饲养的血脂模型血糖变化趋势, 以及样品降血脂机制是否属与改善胰岛素及胰高血糖素有关。降血脂同时是否对于血糖有一定的调节作用。(4)除此之外还可考虑其他相关指标确定作用机制, 如低密度脂蛋白受体、高密度脂蛋白受体等相关指标。

参考文献

- [1] 张冉冉, 牟洪娜, 王思明, 等. 老年人血清支链氨基酸水平升高与血脂异常关系的研究[J]. 心脑血管病杂志, 2022, 41(4): 348-353.
ZHANG RR, MU HN, WANG SM, *et al.* Association of increased serum branched-chain amino acid level with dyslipidemia in elderly population [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2022, 41(4): 348-353.
- [2] 王聘, 高建. 血脂水平与晚年认知障碍相关性的研究进展[J]. 山东第一医科大学学报, 2022, 43(4): 316-321.
WANG P, GAO J. Research progress on the relationship between serum lipids and cognitive impairment in recent years [J]. J Shandong First Med Univ Shandong Acad Med Sci, 2022, 43(4):316-321.
- [3] 曹兆, 刘相佟, 吕世云, 等. 脑卒中影响因素和风险因素的纵向队列研究[J]. 心脑血管病杂志, 2022, 41(4): 333-337.
CAO Z, LIU XT, LV SY, *et al.* Risk assessment and prediction longitudinal cohort research for stroke [J]. J Cardiovasc Pulm Dis, 2022, 41(4): 333-337.
- [4] 吴毅凌, 张玉, 朱寅峰, 等. 上海市松江区 20~74 岁居民糖尿病流行状况及影响因素分析[J]. 上海预防医学, 2022, 34(5): 475-480.
WU YL, ZHANG Y, ZHU YF, *et al.* Prevalence and influencing factors of diabetes mellitus among a community population aged from 20 to 74 in Songjiang District, Shanghai [J]. Shanghai J Prev Med, 2022, 34(5):

- 475–480.
- [5] 胡童鑫, 李卫芹, 乔毅娟, 等. 天津市学龄前儿童血脂现状分析[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(1): 25–28.
HU TX, LI WQ, QIAO YJ, *et al.* Serum lipid profile and its associates in preschool children in Tianjin City [J]. *Chin J Public Health*, 2022, 38(1): 25–28.
- [6] 袁明美, 封聪, 王守云, 等. LC-MS/MS 法测定牛乳及其制品中 β -乳球蛋白的含量[J]. 化学研究, 2017, 28(2): 219–223.
YUAN MM, FENG C, WANG SY, *et al.* Determination of bovine β -lactoglobulin in dairy products by LC-MS/MS [J]. *Chem Res*, 2017, 28(2): 219–223.
- [7] 吴冬艳. 丙酮醛对 α -乳白蛋白的结构修饰作用研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2018.
WU DY. The effect of methylglyoxal on the structural modification of α -lactalbumin [D]. Tianjin: Tianjin University of Science and Technology, 2018.
- [8] 吴伦清, 潘宇. 乳清蛋白对代谢性疾病作用的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(17): 4362–4365.
WU LQ, PAN Y. Research progress of whey protein on metabolic diseases [J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(17): 4362–4365.
- [9] 任娇婷, 赖婷, 江燕清, 等. 乳清蛋白肽的酶法制备、分离纯化及活性评价[J]. 华南理工大学学报(自然科学版), 2015, 43(2): 1–7.
REN JY, LAI T, JIANG YQ, *et al.* Enzymatic preparation, separation, purification and antioxidant activity evaluation of whey protein peptides [J]. *J South China Univ Technol (Nat Sci Ed)*, 2015, 43(2): 1–7.
- [10] 李晓逸, 邹潇潇, 王全宇, 等. 乳清蛋白及其生物活性肽血压调节功能研究进展[J]. 中国食物与营养, 2022, 28(3): 69–72.
LI XY, ZOU XX, WANG QY, *et al.* Research progress of whey protein and its bioactive peptides in regulating blood pressure [J]. *Food Nutr China*, 2022, 28(3): 69–72.
- [11] 李飞, 刘红娟, 王龙. 乳清蛋白功能活性的研究[J]. 中国酿造, 2015, 34(7): 20–23.
LI F, LIU HJ, WANG L. Research of the functional activity of whey protein [J]. *China Brew*, 2015, 34(7): 20–23.
- [12] ZHANG Z, ZHANG R, QIN ZZ, *et al.* Effects of chronic whey protein supplementation on atherosclerosis in Apoe^{-/-} mice [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2018, 64(2): 143–150.
- [13] 赵博, 赵元寿, 苏小红. 大豆蛋白的研究进展[J]. 甘肃科技纵横, 2021, 50(12): 19–21, 24.
ZHAO B, ZHAO YS, SU XH. Research progress of soybean protein [J]. *Sci Technol Inform Gansu*, 2021, 50(12): 19–21, 24.
- [14] 邓文亚, 徐婧婷, 郭顺堂, 等. 火麻仁蛋白与大豆蛋白的营养评价及比较[J]. 食品工业科技, 2021, 42(23): 273–279.
DENG WY, XU JT, GUO ST, *et al.* Comparative study on nutritional evaluation of hemp seed protein and soybean protein [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2021, 42(23): 273–279.
- [15] 郑荣生, 张波, 童军茂, 等. 三种市售大豆蛋白产品理化特性研究[J]. 大豆科学, 2013, 32(1): 84–88.
ZHENG RS, ZHANG B, TONG JM, *et al.* Physicochemical properties of three kinds of commercial soybean protein products [J]. *Soybean Sci*, 2013, 32(1): 84–88.
- [16] 安红周, 吴文举, 周豫飞, 等. 大豆分离蛋白原料特性与组织蛋白品质关系的研究[J]. 中国粮油学报, 2021, 36(4): 30–36.
AN HZ, WU WJ, ZHOU YF, *et al.* Relation between features of soy isolate protein raw materials and textured protein quality [J]. *J Chin Cere Oils Ass*, 2021, 36(4): 30–36.
- [17] 王心怡, 陆守荣, 王鸿超, 等. 不同来源蛋白对小鼠衰老和肠道菌群的影响[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(12): 16–23.
WANG XY, LU SR, WANG HC, *et al.* Effects of proteins from different sources on aging and gut microbiota in mice [J]. *Food Ferment Ind*, 2022, 48(12): 16–23.
- [18] 何晓蕾, 任春元, 王孟雪. 富硒大豆蛋白肽对小鼠免疫及抗氧化功能的影响[J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2022, 34(2): 10–17.
HE XL, REN CY, WANG MX. Physiological activity of selenium-enriched soybean protein peptide [J]. *J Heilongjiang Bayi Agric Univ*, 2022, 34(2): 10–17.
- [19] 郭连莹, 徐超, 周波, 等. 大豆蛋白降胆固醇作用最佳剂量探讨[J]. 中国食物与营养, 2014, 20(5): 74–76.
GUO LY, XU C, ZHOU B, *et al.* Optimal dosage of soybean protein on lowering total cholesterol in serum [J]. *Food Nutr China*, 2014, 20(5): 74–76.
- [20] 童星, 徐加英, 邓悦婷, 等. 乳清蛋白对高脂饮食小鼠肠道胆固醇代谢的影响[J]. 营养学报, 2020, 42(1): 45–48.
TONG X, XU JY, DENG YT, *et al.* Effect of whey protein on intestinal cholesterol metabolism in mice fed with high fat diet [J]. *Acta Nutr Sin*, 2020, 42(1): 45–48.
- [21] 郭连莹, 徐超, 周波, 等. 大豆蛋白和小剂量他汀类药物联合降胆固醇的动物实验研究[J]. 沈阳医学院学报, 2014, 16(3): 157–159.
GUO LY, XU C, ZHOU B, *et al.* Combined effects of soybean protein and low dose statins on decreasing of cholesterol in hypercholesterolemia rats [J]. *J Shenyang Med Coll*, 2014, 16(3): 157–159.
- [22] 李伟, 童星, 徐加英, 等. 乳清蛋白对正常小鼠血糖和脂代谢的影响[J]. 中国乳品工业, 2010, 38(2): 21–23.
LI W, TONG X, XU JY, *et al.* Effects of whey protein on blood glucose and blood lipid in ICR mice [J]. *China Dairy Ind*, 2010, 38(2): 21–23.
- [23] MEJIA SB, MESSINA M, LI S, *et al.* A meta-analysis of 46 studies identified by the FDA demonstrates that soy protein decreases circulating LDL and total cholesterol concentrations in adults [J]. *J Nutr*, 2019, 149: 968–981.
- [24] 杜恩菊, 张译丹, 才让卓玛, 等. 普洱茶改善高脂饲料饲喂大鼠的胰岛素抵抗作用[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(23): 14–20.
DU ENJ, ZAHG YD, CAI RZM, *et al.* Improving insulin resistance effect of Pu'er tea on SD rats fed with high-fat diet [J]. *Food Res Dev*, 2020, 41(23): 14–20.
- [25] 王晓慧, 段佳琪, 徐孝娜, 等. CIC 对高脂膳食诱导的胰岛素抵抗的影响[J/OL]. 空军军医大学学报: 1–11. [2022-11-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1526.r.20220830.1141.003.html>
WANG XH, DUAN JQ, XU XN, *et al.* Effect of CIC on insulin resistance

- induced by high-fat diet [J/OL]. *J Air Force Med Univ*: 1-11. [2022-11-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1526.r.20220830.1141.003.html>
- [26] 孟繁词. 丹参酮胶囊联合苍附导痰汤治疗 PCOS 患者的疗效研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- MENG FC. Therapeutic effect of tanshinone capsule combined with Cangu Daotan decoction on PCOS patients [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018.
- [27] 罗伟刚, 王敏. 瑞舒伐他汀对高血压高血脂患者血脂水平、血液流变性及免疫功能的影响研究[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(9): 1189-1191, 1198.
- LUO WG, WANG M. Effects of rosuvastatin on blood lipid level, hemorheology and immune function in patients with hypertension and hyperlipidemia [J]. *Shaanxi Med J*, 2018, 47(9): 1189-1191, 1198.
- [28] 王少平, 于盈盈, 宋晓光, 等. 柴胡总皂苷降血脂作用及机制研究[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(4): 437-442.
- WANG SP, YU YY, SONG XG, *et al.* Study on hyperlipidemic effect and mechanism of saponins of *Bupleurum Chinense* [J]. *Chin J New Drug*, 2020, 29(4): 437-442.
- [29] 刁婷婷, 张雨晨, 陈创, 等. 山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血脂的影响及其机制[J]. *医药导报*, 2020, 39(6): 757-762.
- DIAO TT, ZHANG YC, CHEN C, *et al.* Effect and mechanism of hawthorn leaves flavonoids on blood lipid in hyperlipidemia rats [J]. *Her Med*, 2020, 39(6): 757-762.
- [30] 林志健, 张冰, 刘小青. AMPK-ACC 信号通路及相关代谢疾病的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(5): 474-477.
- LIN ZJ, ZHANG B, LIU XQ. Advances of researches on AMPK-ACC signaling pathway in metabolic diseases [J]. *Chin J Diabetes*, 2013, 21(5): 474-477.
- [31] 阿曼古丽·艾则孜, 王莹, 兰卫. 洋甘菊总黄酮通过抑制 ACC/FAS/DGAT2 通路减少 ApoE^{-/-}小鼠三酰甘油合成[J]. *中国医院药* 学杂志, 2022, 42(3): 229-234.
- AMGL AIZZ, WANG Y, LAN W. Total flavonoids of chamomile reducing triacylglycerol synthesis in ApoE^{-/-} mice by inhibiting ACC/FAS/DGAT2 pathway [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(3): 229-234.
- [32] 高学飞, 王志耕, 陆爱华. 乳清蛋白复合酶解条件优化及其水解产物对 HMG-CoA 还原酶活性的影响[J]. *食品工业科技*, 2007, (1): 72-74.
- GAO XF, WANG ZG, LU AIH. Research progress on the effect of whey protein on metabolic diseases optimization of complex enzymatic hydrolysis conditions of whey protein and the effect of hydrolysates on HMG-CoA reductase activity [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2007, (1): 72-74.
- [33] 孙景珠, 赵丽双, 刘丽波, 等. 乳清蛋白水解物的研究进展及应用[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(1): 316-320, 325.
- SUN JZ, ZHAO LS, LIU LB, *et al.* Research progress and application of whey protein hydrolysate [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2019, 40(1): 316-320, 325.

(责任编辑: 黄周梅 张晓寒)

作者简介

闫文杰, 教授, 主要研究方向为保健食品研发与机理研究。
E-mail: meyanwenjie@126.com

王 靖, 研究员, 主要研究方向为食物与营养监测。
E-mail: wangjing07@caas.cn