

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

高膽固醇血症兔子遭遇氧化催迫傷害研究-(1)腹部主動脈遭受氣球撐開受傷(2)長時間及(3)短時間冠狀動脈阻塞-再灌流之細胞生物學及生化探討

Studies of oxidative stress in diet-induced hypercholesterolemic rabbits -
Molecular biological and biochemical studies of (1)balloon injury of the
abdominal aorta, (2) long-term and (3) short-term coronary
occlusion-reperfusion.

計劃編號：NSC 90-2314-B002-279

執行期限：90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日

主 持 人：陳明豐 教授 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科
共同主持人：李源德 教授 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科
共同主持人：許秀卿 技正 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科

一、中文摘要

高膽固醇血症被證實和冠狀動脈疾病及其他區域性缺血性疾病相關聯。抗氧化物和抗氧化酵素可以保護細胞組織，避免過氧化物可造成的氧化性傷害，當過氧化物和抗氧化平衡失調即造成所謂氧化性催迫。本研究即在探討高膽固醇血症對在兔子模式中，缺血及再灌流後非缺血左心室之區域的抗氧化物及氧化性催迫的影響。高膽固醇血症造成心肌細胞中還原型 glutathione 的量下降，但在施於缺血/再灌流處理後，在非缺血區域則不具此種差異。在經缺血/再灌流之後，控制組的 glutathione 過氧化酵素活性有意義的增加，但在高膽固醇組則沒有變化，高膽固醇會引起脂質氧化物含量增加，在缺血/再灌流之後在非缺血區域此情形更形顯著，

而且伴隨磷脂过氧化物的增加。高膽固醇血症組的抗氧化能力在缺血/灌流後顯著下降，維他命 E 含量也相對地顯著下降，高膽固醇血症的情況下，經由缺血/再灌流的刺激，縱使非缺血組織也會產生一連串不利於組織修復的變化。

關鍵詞：心肌重塑、高膽固醇血症、氧化性催迫、抗氧化物。

Abstract:

This study was designed to explore the effect of hypercholesterolemia on the antioxidant reserve of the non-ischemic regions on the opposite wall of the left ventricle following acute coronary ligation-reperfusion in rabbits. Results shows

that, following coronary ligation-reperfusion, unexpected changes occurred in the thiol redox state and the activity of antioxidant enzymes in the non-ischemic region of the heart in rabbits fed regular chow or high cholesterol diets. In addition, these changes were less marked in hypercholesterolemic rabbits, which, instead, showed greater vitamin E consumption and TBARS production. In rabbits fed a regular diet, changes in the thiol redox state and the activity of antioxidant enzymes were seen in the non-ischemic region of the heart following coronary ligation-reperfusion. These adjustments to ligation-reperfusion insult were lost or attenuated in rabbits fed a cholesterol-enriched diet, resulting in aggravation of oxidative stress.

Keywords: Myocardial Remodeling、
Hypercholesterolemia、
Oxidative Stress、Antioxidant.

二、緣由與目的

高膽固醇血症被證實和冠狀動脈疾病及其他區域性缺血性疾病相關聯。增加血漿膽固醇是引發缺氧和後續氧化性傷害的重要原因之一。雖然高膽固醇血症和缺氧性血管疾病的相關性相當明確，但其真正生理作用機制仍不明。抗氧化物(例如：glutathione)和抗氧化酵素(例如：glutathione reductase)則可以保護細胞組織，避免過氧化物可造成的氧化性傷害，當過氧化物和

抗氧化平衡失調即造成所謂氧化性催迫。近來研究發現，氧化性催迫在心肌梗塞後心臟的重塑扮演重要角色，吾人已往研究證實高膽固醇血症會造成血漿之抗氧化防禦能力的下降，同時也會增加脂質過氧化物含量，此外，高膽固醇血症亦會增加梗塞面積。然而於高膽固醇血症是否對梗塞後心肌重塑有影響，並無完整資料，本研究即在探討高膽固醇血症對在兔子模式中，缺血及再灌流後非缺血左心室之區域的抗氧化物及氧化性催迫的影響。

三、結果與討論

高膽固醇血症造成心肌細胞中還原型 glutathione 的量下降，但在施於缺血/再灌流處理後，在非缺血區域則不具此種差異。抗氧化酵素的活性在高膽固醇組與控制組並無差異，在經缺血/再灌流之後，控制組的 glutathione 過氧化酵素活性有意義的增加，但在高膽固醇組則沒有變化，相對地 glutathione 還原酵素在膽固醇組則是增加，而控制組卻無變化。進一步偵測過氧化物含量，高膽固醇會引起脂質氧化物含量增加，在缺血/再灌流之後在非缺血區域此情形更形顯著，而且伴隨磷脂过氧化物的增加。利用冷光偵測法在探討非缺血區域組織的抗氧化能力時，高膽固醇血症組的抗氧化能力在缺血/灌流後顯著下降，同時組織中的維他命 E 含量也相對地顯著下降，但在控制組則沒有顯著變化。本結果顯示在高膽固醇血症的情況下，經由缺血/再灌流的刺激，縱使非缺血組織也會產生一連串不利於組織修復的變化，此種降

低抗氧化力的改變，勢必對於後續的心臟重塑產生影響，目前已知氧化性催迫是影響心肌重塑的重要因子，而對於高膽固醇所引發的不利結果，值得進一步探討。

四、計畫成果自評

本計劃如原先假說，證實高膽固醇血症對缺血/再灌流的傷害具有惡化效用，特別是發現對非缺血區域也有影響，對於整個心肌重塑至為重要，此成果預期引領後續的進一步研究推演可為關鍵之發現。

五、參考文獻

1. Hoshida S, Yamashita N, Igarashi J, et al. A nitric oxide donor reverses myocardial injury in rabbits with acute hypercholesterolemia. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278:741-6.
2. Mansuy P, Mougnot N, Ramirez-Gil JF, et al. Effects of prolonged propranolol treatment on left ventricular remodeling and oxidative stress after myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 806-13.
3. Kinugawa S, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. Treatment with dimethylthiourea prevents left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction in mice: role of oxidative stress. *Circ Res* 2000; 87: 392-8.
4. Hsu HC, Lee YT, Chen MF. Effect of fish oil and vitamin E on the antioxidant defence system in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Prostaglandin* 2001; 66:99-108.
5. Chen MF, Hsu HC, Liao CS, Lee YT. Vitamin E supplementation attenuates myointimal proliferation of the abdominal aorta after balloon injury in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Prostaglandins* 1998; 56: 219-38.
6. Wallidus G, Regnstrom J, Nilsson J, Johansson J, Schafer-Elinder L, Moelgaard J, Hadell K, Olsson AG, Carlson LA. The role of lipids and antioxidative factors for development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1993; 71: 15B-9B.
7. Rosenfeld ME, Khoo JC, Miller E, Paethasarathy S, Palinski W, Witztum JL. Macrophage-derived foam cells freshly isolated from rabbit atherosclerotic lesions degrade modified lipoproteins, promote oxidation of low density lipoproteins, and contain oxidation-specific lipid-protein adducts. *J Clin Invest* 1991; 87: 90-9.
8. Chen MF, Hsu HC, Lee YT. The role of vitamin E on the anti-atherosclerotic effect of fish oil in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Prostaglandins* 1999; 57: 99-111.
9. Chen MF, Hsu HC, Lee YT. Effect of acute exercise on the changes of lipid profiles and peroxides, prostanoids and platelets activation in hypercholesterolemic patients before and

after treatment. Prostaglandins 1994; 48:
157-74.

10. Maulik N, Yoshida T, Das DK. Regulation of cardiomyocyte apoptosis in ischemic reperfused mouse heart by glutathione peroxidase. Mol Cell Biol 1999; 196: 13-21.
11. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. Am J Pathol 1996; 148: 291-300.
12. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemic-reperfusion injury. Cardiovasc Res 2000;47: 446-456.