

尼群地平对食饵性家兔动脉粥样硬化的影响

I. 对血浆总胆固醇和主动脉病变的作用

涂玉林 杨小毅 黄红林 万载阳 王北冰^①

(衡阳医学院心血管病研究所,^①内科学教研室, 衡阳 421001)

Experimental Study of Anti-atherosclerosis with Nitrendipine

I. Effects of nitrendipine on plasma cholesterol and aorta lesions

TU Yu-Lin, YANG Xiao-Yi, HUANG Hong-Ling, WAN Zai-Yang and WANG Bei-Bing

(Institute of Cardiovascular Disease, Hengyang Medical College, Hengyang 421001, China)

ABSTRACT On the basis of observation that nitrendipine has a role of anti-atherosclerosis, the effects of nitrendipine on experimental atherosclerosis of rabbits was studied. Results showed that nitrendipine had little effect on diet-induced hyperlipidemia, but it might inhibit the formation of aorta lesions and reduce the concentrations of cholesterol in aorta wall significantly, which suggest that nitrendipine has a significant function of anti-atherosclerosis.

KEY WORDS Atherosclerosis; Nitrendipine; Cholesterol

摘要 用新西兰白兔观察了尼群地平对实验性动脉粥样硬化的影响。结果发现,尼群地平对食饵性高脂血症影响不大,但可明显抑制其主动脉壁病变,降低主动脉组织胆固醇含量,表明尼群地平具有显著抗动脉粥样硬化作用。

关键词 动脉粥样硬化; 尼群地平; 胆固醇

动脉粥样硬化是缺血性心、脑血管疾病的主要病理基础,抗动脉粥样硬化药物的研究已受到人们的普遍重视。八十年代以来,有人研究了钙拮抗剂对动脉粥样硬化的防治作用,但结

果颇不一致^[1,2]。过去我们曾观察过硝苯吡啶对实验性动脉粥样硬化有明显抑制作用^[3]。新近我们观察了尼群地平对饲喂高胆固醇兔的影响,本文报告对血浆胆固醇和主动脉壁病变的作用。

1 材料与方法

实验选用新西兰白兔(New Zealand white rabbit, 上海实验动物中心供给)40只,雌雄各半(雌兔均未受孕),体重 2.0 ± 0.1 kg。动物引进后,单笼喂养,饮水不限,观察两周,未见异常表现。然后根据雌雄分别将动物随机分为4组,每组10只。第1组为对照组,普通饲料喂养^[3],第2~4组在普通饲料基础上加入1%(g/g)胆固醇,等量高脂饲料喂养。其中第2组作实验对照;第3组皮下注射尼群地平每日 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重,第4组皮下注射尼群地平每日 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重。尼群地平原料药由湖南洞庭制药厂提供(nitrendipine, 910108),用无水乙醇和丙二醇(3:1, v/v)作为溶剂^[4],临用时分别配制成 $30 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (供第3组用)和 $150 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ (供第4组用)溶液。溶剂空白用于第1、2组,均为 $0.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ 皮下注射。

实验8周。分别于实验前、实验后第4周和第8周耳缘静脉采血,用硫磷铁法测血浆总胆固醇(total cholesterol, TC),并记录心电图变化。实验结束时局麻下采用多道生理记录仪同步记录股动脉压和心室内压(结果另文报告)。过量麻醉下,打开胸腹腔,从主动脉冠状动脉开口处起,逐段分离,直至髂总动脉分支处,取出整条主动脉。常规剥离附着组织,苏丹IV染色观察。用求积仪测算病变面积,结果以病变区域占整条主动脉面积的百分数表示。参考文献[5~7]方法测定主动脉壁胆固醇,结果以每克干组织含胆固醇毫克数表示。

2 结果

8周的实验喂养期间,动物生长良好,体重

明显增加, 组间没有差异。两个尼群地平组亦未不良反应。

2.1 对血浆总胆固醇的作用

实验前, 各组血浆总胆固醇水平的差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。实验后的第4周和第8周, 喂饲高脂饲料的第2~4组动物血浆总胆固醇水平急剧升高, 而且持续在高水平 (Table 1), 与对照组相比较, 差异有极显著性意义 ($P < 0.001$); 3组血浆总胆固醇水平上升速度基本一致, 组间的差异没有统计学意义 ($P > 0.05$)。这些结果表明, 不管是大剂量, 还是小剂量尼群地平, 都不能阻止高胆固醇饮食诱导的实验性高脂血症的形成。

Table 1. Effect of nitrendipine in the plasma total cholesterol of experimental rabbits ($\bar{x} \pm s$, mmol $\cdot$ L $^{-1}$).

Groups	0 week	4th week	8th week
control	2.36 $\pm$ 0.23	1.93 $\pm$ 0.36	2.07 $\pm$ 0.21
cholesterol	2.31 $\pm$ 0.23	10.96 $\pm$ 3.13	19.78 $\pm$ 4.05
CNl	2.38 $\pm$ 0.23	12.72 $\pm$ 2.67	20.54 $\pm$ 3.50
CNh	2.36 $\pm$ 0.26	12.93 $\pm$ 2.77	21.03 $\pm$ 3.58

CNl: cholesterol + nitrendipine of low dose (3 mg/kg $\cdot$ d).

CNh: cholesterol + nitrendipine of high dose (15 mg/kg $\cdot$ d).

2.2 对主动脉壁病变的作用

实验动物主动脉内膜面形态见 Figure。第1组动物主动脉内膜面未见任何病变。第2组动物主动脉内膜面有肉眼可见的斑块, 病变面积占整条主动脉面积的 $9.6 \pm 1.3\%$ 。第3、4两组动物主动脉病变面积明显减小 (Table 2), 与第2组相比较, 第3组 (低剂量尼群地平) 减少了69% ($P < 0.001$), 第4组 (高剂量尼群地平) 减少了79% ($P < 0.001$)。结果说明, 尼群地平有减轻主动脉粥样硬化斑块形成的作用。

2.3 对主动脉壁胆固醇含量的影响

主动脉壁组织胆固醇含量如 Table 2 所示。与对照组比较, 第2~4组都升高 ($P < 0.05$), 尤以第2组为甚 ($P < 0.001$), 这与主动脉壁病变程度一致。与第2组相比较, 第3和第4组主动脉壁胆固醇含量明显降低 ($P < 0.001$), 说明尼群地平轻度阻止主动脉粥样硬化斑块形成的作用与它能减缓胆固醇进入主动脉壁的作用有关。

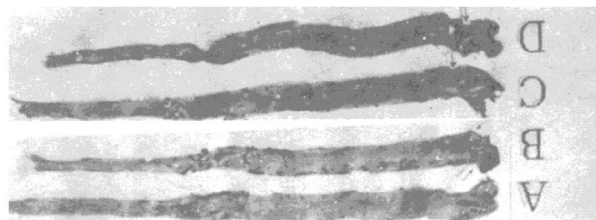


Figure. Effect of nitrendipine on the area of Sudan V-positive intimal lesions in the aorta.

A. control (normal-diet)

B. cholesterol diet

C. cholesterol + nitrendipine of low dose

D. cholesterol + nitrendipine of high dose

Table 2. Effect of nitrendipine in the aorta lesions and the concentration of cholesterol in aorta wall ($\bar{x} \pm s_x$).

Groups	the degree of aorta lesions (%)	concentration of cholesterol in aorta wall (mg/g wet tissue)
control	0	4.16 $\pm$ 0.27
cholesterol	9.6 $\pm$ 1.3	12.68 $\pm$ 1.24 ^{##}
CNI	3.0 $\pm$ 1.3 [*]	6.63 $\pm$ 0.73 [*]
CNh	2.0 $\pm$ 0.7 [*]	6.17 $\pm$ 0.65 [*]

CNI:cholesterol+nitrendipine of low dose (3 mg/kg · d)

CNh:cholesterol+nitrendipine of high dose (15 mg/kg · d)

* $P < 0.001$, compared with cholesterol

$P < 0.05$, ## $P < 0.001$, compared with control.

3 讨论

动脉粥样硬化形成的过程与钙离子有关,早在 40 年代,就有人提出,钙离子是动脉粥样硬化发生发展过程中的一个重要危险因素。有关钙通道阻断剂与动脉粥样硬化关系的研究,国内外均有不少报告,但结果很不一致,有的甚至完全相反。我们于 1991 年曾进行了硝苯吡啶抗动脉粥样硬化的实验性研究,结果表明硝苯吡啶具有明显的抗动脉粥样硬化作用^[3]。但有人报告^[8],硝苯吡啶作为一种双氢吡啶类钙拮抗剂,具有扩张血管作用的同时,在临床上可引起头痛、面部潮红、踝部水肿等不良作用,因而我们继观察硝苯吡啶抗动脉粥样硬化作用之后,又探索了尼群地平对实验性动脉粥样硬化的影响。

尼群地平为一种新型的双氢吡啶类钙拮抗剂^[9],可选择性地扩张冠状动脉,增加心肌血流量,同时降低心肌氧耗。王敏^[10]报告,尼群地平可减小心肌梗塞范围,减少心肌释放肌酸激酶和乳酸脱氢酶同功酶 I,减轻梗塞区线粒体、肌原纤维的破坏。我们在动物实验中发现,即使采用大剂量皮下注射尼群地平(15 mg/kg · d),亦未见有明显的毒性作用。

在我们的实验中,接受高胆固醇饲料的三

个动物组,其血浆胆固醇均急剧升高,无论是或采用尼群地平,组间没有明显差异。然而,接受尼群地平治疗的动物,虽然不能阻止其高胆固醇血症的发生,但主动脉病变面积明显减小,主动脉壁胆固醇含量也显著减少。结果说明,尼群地平具有抗动脉粥样硬化作用。比较两个不同剂量的尼群地平组的结果,两组间虽然有一定的差异,但这种差异在统计学上没有显著意义。上述这些结果提示,尼群地平抗动脉粥样硬化作用不是通过降低血脂浓度而实现的,这与文献报告的其他钙拮抗剂的作用相同^[11-12]。

参考文献

- Henry PD. Calcium antagonists as antiatherosclerotic agent. *Arteriosclerosis*, 1990, **10**:963~965.
- Overturi M. Are calcium antagonists effective antiatherogenic agents? *Arteriosclerosis*, 1990, **10**:961~962.
- 涂玉林,杨小毅,陈新,et al. 硝苯吡啶抗动脉粥样硬化的实验研究 I. 对主动脉壁病变的影响. *新医学院学报*, 1991, **19**(3):84~89.
- Koibuchi Y, Sakais, Miuras, et al. Suppression of atherogenesis in cholesterol-fed rabbits treated with nitrendipine, a new vasoselective calcium entry blocker. *Atherosclerosis*, 1989, **79**:147~155.
- Folch J, Lees M, Stanley GHS. A simple method for the isolate and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem*, 1957, **226**:497.
- Woliusky H. Method for the isolation of intimamedia samples from arteries. *Proc Exp Biol Med*, 1970, **135**:364.
- 杨永宗,冯大明,金海燕. 利血平抑制动脉粥样硬化的实验研究. *中华心血管病杂志*, 1983, **11**(4):298.
- 刘力生. 抗高血压药评价. *中国心血管药理通讯*, 1991, (9):35.
- Rossouw DS, Luus HG. Evaluation of nitrendipine - a new calcium channel blocker. *SAMJ*, 1991, **79**(6):379~381.
- 王敏. 尼群地平对兔心肌梗死的保护作用. *中国药理学报*, 1993, **14**(3):277~278.
- 吴葆杰. 抗动脉粥样硬化研究进展概况. *中国心血管药理通讯*, 1991, (9):42.
- Lichter T. Suppression of atherogenesis by nifedipine in the cholesterol-fed Rhesus monkey. *Appl Pathol*, 1987, **7**:8~18.