

# 水蛭和水蛭素对实验性动脉粥样硬化的影响及其机理研究

范亚明 张颖 王绿亚 王朋 方虹 潘小冬 杜兰萍

(北京心肺血管医疗研究中心,北京安贞医院,动脉硬化研究室)

水蛭为水蛭科动物蚂蝗的全体,破瘀通经之中药,味苦咸腥,性平微寒,有小毒,入肝、膀胱两经,在我国已有数千年的应用历史。《本草纲目》记载水蛭逐恶血瘀血,破血瘀积聚。水蛭素是从医用水蛭的唾液腺中分离纯化的一种多肽物质,是凝血酶的特异抑制剂。近年来由于基因工程技术的建立,大量合成水蛭素已成为可能。本研究所用水蛭素为国内用基因重组技术合成的。本次研究主要观察水蛭全体和水蛭素对高脂血症家兔动脉粥样硬化形成的影响及其有关机理的探讨。

新西兰白兔 40 只,兔龄 4~6 个月,体重 2.0~2.5 kg,同一动物场购买之雄性健康家兔。随机分为四组,实验期三个月。①正常对照组 10 只,饲喂一般标准饲料,每日 100 g,分上、下午两次饲喂,饮水不限。②胆固醇组 10 只,饲喂添加 0.5% 的胆固醇料,喂法同上。③水蛭加胆固醇 10 只,饲喂每日添加 2g 水蛭粉的胆固醇料,喂法同上。④水蛭素加胆固醇组 10 只,除喂上述等量胆固醇料外,每周肌肉注射三次水蛭素,每次注射 0.5 ml/kg 体重的水蛭素溶液,内含水蛭素 230 ATU · kg<sup>-1</sup> 体重。实验前、实验 1.5 个月和实验三个月分别测定血脂(TC, TG, LDLC, HDLC 及亚组分 HDL<sub>2</sub>C, HDL<sub>3</sub>C)和凝血指标(凝血酶原时间、凝血酶凝结时间、第Ⅲ因子、纤维蛋白原之含量)。实验前后测定血中丙二醛(MDA)含量和体外血栓形成的时间、长度、重量等。实验结束时测定各组动物血中 6-酮-PGF<sub>1</sub>α、TXB<sub>2</sub>、PRA(肾素)、AⅡ(血管紧张素Ⅱ)的含量。气栓处死动物,取出主动脉、心、肝等组织,10%福尔马林固定,然

后用苏丹Ⅲ、Ⅳ染色,测定主动脉斑块面积(%)。取心脏中间三分之一处作连续冰冻切片,显微镜下观察并计算管腔完全被阻塞(粥样斑块)的心肌动脉数和正常(无斑块)的动脉数。另外测定主动脉、心脏、肝脏组织中脂质沉积量,以及血流动力学指标。

实验结果表明水蛭和水蛭素均具有明显的降脂作用,且水蛭降脂作用更明显。水蛭加胆固醇组和水蛭素加胆固醇组实验三个月时血清中 TC、TG、LDLC 均显著低于胆固醇组( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),而 HDL-C 均显著高于胆固醇组( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),亚组分 HDL<sub>2</sub>-C 增加比 HDL<sub>1</sub>-C 明显。心、肝、主动脉组织中脂质沉积也显著低于胆固醇组动物( $P<0.05$ )。水蛭和水蛭素具有明显抑制血脂上升和脂质在组织中的沉积,主动脉斑块面积(%)和心肌小动脉粥样硬化程度,水蛭加胆固醇组和水蛭素加胆固醇组均显著比胆固醇组轻( $P<0.01$ )。说明水蛭和水蛭素具有明显的抗动脉粥样硬化形成效果。另外实验期间水蛭加胆固醇组和水蛭素加胆固醇组动物血中脂质过氧化产物丙二醛(MDA)含量显著低于胆固醇组( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。血液粘度和血球压积也较胆固醇组低。凝血酶原时间和凝血酶凝固时间均较胆固醇组显著延长,且血栓的形成时间、长度、重量均较胆固醇组轻( $P<0.01$ )。说明水蛭和水蛭素均具有抗凝血和抗脂质过氧化及抑制血栓形成等作用。实验结果还说明水蛭和水蛭素可促进 PGF<sub>2</sub> 合成、抑制 TXB<sub>2</sub>、PRA、A<sub>1</sub> 产生和活性,由此说明水蛭和水蛭素对多种环节均有影响,这些环节均与动脉粥样硬化形成有密切关系,故提示上述多种作用环节也是抗动脉粥样硬化形成的机理。因此本研究结果表明大力开发和应用水蛭和水蛭素对防治心脏血管疾病有重要意义。水蛭和水蛭素在治疗动脉粥样硬化、冠心病、脑血管梗塞、脉管炎、高血压等心脑血管疾病方面具有广泛的应用前景。