

# 尼群地平对食饵性家兔动脉粥样硬化的影响 II、血小板聚集性和血浆脂质过氧化物的变化

涂玉林 杨小毅 刘德平 万载阳  
(衡阳医学院心血管病研究所, 衡阳 421001)

## Experimental Study of Anti-atherosclerosis with Nitrendipine

### I. Effects of nitrendipine on platelet aggregation and plasma lipid peroxidation

TU Yu-Lin, YANG Xiao-Yi, LIU De-Ping and WAN Zai-Yang

(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 might inhibit the increase of platelet aggregation and lipid peroxidation induced by hypercholesterolemia, which suggest that the effect of nitrendipine anti-atherosclerosis is linked with these changes.

**KEY WORDS** Atherosclerosis; Nitrendipine; Platelet aggregation; Lipid peroxidation

**摘要** 本文报道尼群地平对食饵性动脉粥样硬化家兔血小板聚集性和血浆脂质过氧化物的影响。结果表明,尼群地平可抑制高脂血症诱导的血小板聚集性增加和脂过氧化物增多。提示尼群地平抗动脉粥样硬化作用,与这些变化有关。

**关键词** 尼群地平; 动脉粥样硬化; 血小板聚集性; 脂质过氧化

血小板是血液中与动脉粥样硬化发病关系最为密切的一种成分,激活的血小板可释放一系列血管活性物质,其作用贯穿动脉粥样硬化发病过程的始终<sup>[1]</sup>。而由自由基引发脂质过氧

化与动脉粥样硬化的关系,近年来得到广泛研究,越来越受到学者们的重视。我们在探索尼群地平抗动脉粥样硬化的机制时,观察了尼群地平对血小板聚集性和血浆脂质过氧化物的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

实验选用新西兰白兔(中国科学院上海实验动物中心提供)40只,随机分为四组,每组10只。第一组为正常对照组,第二组为高脂对照组,第三组为小剂量尼群地平组,第四组为大剂量尼群地平组。具体饲养及实验方法参见前文<sup>[2]</sup>。

### 1.2 血小板聚集性检测

选用 Wu KK 等<sup>[3]</sup>方法。将全部用品硅化后,自颈总动脉取新鲜全血,立即分别加入含有或不含有福尔马林的 EDTA-磷酸盐缓冲液中,离心制备富血小板血浆(plasma of rich in platelet, PRP),分别对两份 PRP 在高倍镜下行血小板计数。两份 PRP 的血小板数之差与血小板总数之比(即聚集沉淀的血小板数与总血小板数之比)反映循环状态下的血小板聚集程度。

### 1.3 血浆脂过氧化物含量测定

经硫代巴比妥酸反应后,采用高效液相色谱仪(991 光电二极管矩阵检测器,美国密理博公司)检测硫代巴比妥酸反应产物(thiobarbituric acid reactive substance, TBARS)<sup>[4]</sup>。取兔血浆 100 μl,加入 0.90 ml TBA 溶液,混匀后在 95℃ 水浴中加热 40 min,流水冷却至室温后,取此样品液 0.5 ml,再加入乙晴-吡啶混合液(4:1) 0.5 ml,混合 30 s 后,离心(4 000 r·min<sup>-1</sup>, 10 min),取上清液进样测定。标准品采用四乙氧基丙烷(1, 1, 3, 3-Tetraethoxy-propane, TEP, 系 Aldrich 产品)和硫代巴比妥酸(AR, 北京化工厂产品)。

## 2 结果

### 2.1 尼群地平对血小板聚集性的影响

单纯饲喂高胆固醇饮食的动物(第二组), 由于其血浆胆固醇急剧升高, 因而血小板聚集性显著升高, 与正常饮食对照组(第一组)相比差异具有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ )。如 Table 所示, 同样摄入高胆固醇饮食的动物, 同时接受尼群地平治疗, 其血小板聚集性没有明显增加, 与第一组相比,  $P > 0.05$ ; 而与第二组相比, 其差异则非常显著 ( $P < 0.01$ ), 表明尼群地平可以阻止高胆固醇血症导致的小血小板聚集性增加。

**Table. Effect of nitrendipine on the platelet aggregation in experimental rabbits ( $\bar{x} \pm s_x$ )**

Group	rate of platelet aggregation
control	0.194 ± 0.028 <sup>b</sup>
cholesterol	10.472 ± 0.027
CNI <sup>①</sup>	0.247 ± 0.021 <sup>ab</sup>
CNh <sup>②</sup>	0.237 ± 0.022 <sup>ab</sup>

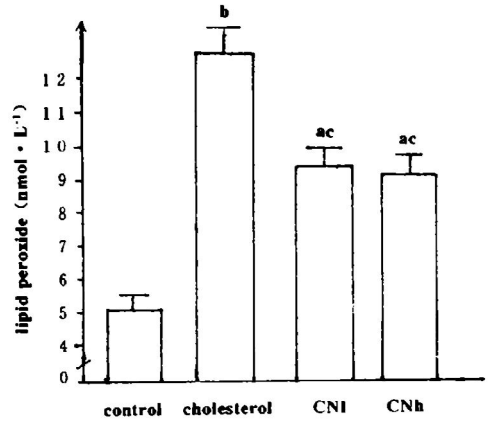
①cholesterol+nitrendipine of low dose (3 mg/kg · d);  
 ②cholesterol+nitrendipine of high dose (15 mg/kg · d).  
 a:  $P > 0.05$ , compared with control group;  
 b:  $P < 0.01$ , compared with cholesterol group.

### 2.2 尼群地平对血浆脂过氧化物含量的影响

如 Figure 所示, 高脂饮食可导致其血浆脂过氧化物 (lipid peroxide, LPO) 含量急剧升高, 与第一组相比, 其差异有非常显著性意义 ( $P < 0.001$ )。若同时给予尼群地平治疗, 虽然不能使其 LPO 含量恢复至正常水平, 但较第二组却已明显减少。两个剂量的尼群地平组之间 LPO 含量差别不大, 与第二组相比, 其 LPO 水平平均降低 30% ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

血小板与动脉粥样硬化的关系十分密切, 早已为人们重视。当血小板聚集性增高时, 血小板粘附与释放反应也会加强。在血小板分泌释放的物质中, 与动脉粥样硬化有关的主要有血



**Figure. Effect of nitrendipine on the plasma lipid peroxidation in experimental rabbits ( $\bar{x} \pm s_x$ ).** CNI: cholesterol+nitrendipine of low dose; CNh: cholesterol+nitrendipine of high dose, a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.001$ ; compared with control group; c:  $P < 0.05$ , compared with cholesterol group.

小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子<sup>[5]</sup>和转化生长因子<sup>[6]</sup>等。其中, 尤为重要是 PDGF, 它可通过促进表型转化的启动而加快原代平滑肌细胞的表型转化。现已证明, PDGF 对血管平滑肌细胞、纤维母细胞和血液单核细胞及中性白细胞均有趋化作用<sup>[7,8]</sup>。尼群地平可以抑制高胆固醇血症诱导的血小板聚集性增加, 这显然有助于抑制高脂血症导致的动脉粥样硬化斑块的形成。从我们的实验结果<sup>[2]</sup>看, 尼群地平组动物的主动脉壁病变虽然减轻, 但仍有部分存在。既然尼群地平可以阻止高脂血症导致的小血小板聚集性增加, 为何不能完全防止动脉粥样硬化斑块的形成? 这至少说明, 虽然血小板在动脉粥样硬化中有很重要的作用, 但它不是唯一的。

1952年, Glavind 发现人的大动脉粥样硬化斑块病灶内有 LPO 存在。五岛雄一郎于 1978 年进一步证明 As 斑块内 LPO 增多, 并从自由基角度探讨了动脉粥样硬化发生机制。此后, 脂质过氧化与动脉粥样硬化的关系就越来越受到学者们的重视。脂质过氧化可以明显损伤血管内皮细胞, 陈瑗等<sup>[9]</sup>给兔静脉注射过氧化亚油酸 24 小时后扫描电镜观察到, 主动脉内 (下转 320 页)

(上接第 313 页)

皮细胞表面有深的溃疡和广泛的剥脱。还有人证明, LPO 可以促进平滑肌细胞的表型转化。在我们的实验中, 食饵性高脂血症可诱导血浆 LPO 急剧升高, 这与文献报道完全相符。采用尼群地平治疗, 可以部分地降低 LPO 的这种升高, 因而其动脉病变较轻。但尼群地平不能完全阻止 LPO 的这种升高, 这就部分地解释了其主动脉仍存在一定的病变。至于 LPO 和血小板两者在食饵性高脂血症诱导的动脉粥样硬化中的相互关系, 尚有待进一步研究。

## 参考文献

- 1 吴 龚, 徐也鲁. 血小板在动脉粥样硬化发病中的作用. *基础医学与临床*, 1991, 11(2): 96.
- 2 涂玉林, 杨小毅, 黄红林, et al. 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. *中国动脉硬化杂志*, 1994, 2(4): 153~155.
- 3 Wu KK, Hoak JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet*, 1974, 1: 924.
- 4 杨小毅, 涂玉林, 万载阳, et al. 硝苯吡啶抗动脉粥样硬化的实验研究 V. 对血浆脂质过氧化物的影响. *衡阳医学院学报*, 1991, 19(3): 104.
- 5 Oka Y, Orth DN. Human plasma epidermal growth factor/ $\beta$ -urogastrone is associated with blood platelets. *J Clin Invest*, 1983, 72: 249.
- 6 Tucker RE, Shipley GD, Moses HL. Growth inhibitor from BSC-1 cells closely related to platelet type  $\beta$  transforming growth factor. *Science*, 1984, 226: 705.
- 7 Seppa H, Grotendorst G, Seppa S, et al. Platelet-derived growth factor is chemotactic for fibroblasts. *J Cell Biol*, 1982, 92: 584.
- 8 陈大年译. 钙离子拮抗剂保护心脏的新概念: 缺血选择性. *心血管病学进展*, 1995, 16(4): 245.
- 9 陈 瑗, 周 玫. 脂质过氧化作用与动脉粥样硬化. *生物化学与生物物理进展*, 1989, 16(4): 278.

(本文 1995-12-01 收到)