

L-精氨酸对冠心病高脂血症患者 血脂、脂过氧化物及血液流变学的影响

谭小进^① 戴爱国^① 文芳^① 廖文富^① 杨和平^② 邹飞雁^② 左根明^③

(衡阳医学院 ①附属第一医院内科, ②心血管病研究所, 衡阳 421001)

Effects of L-arginine on Serum Lipid, Lipoprotein, Apolipoprotein, Lipid Peroxide and Hemorheology in Patients with Coronary Heart Disease and Hyperlipemia

TAN Xiao-Jin^①, DAI Ai-Guo^①, WEN Fang^①, LIAO Wen-Fu^①, YANG He-Ping^②, ZOU Fei-Yan^② and ZUO Gen-Ming^③

(①Department of Internal Medicine, First Affiliated Hospital, ②Institute of Cardiovascular Disease, Hengyang Medical College, Hengyang, 421001; ③Hengyang Center Hospital, China)

ABSTRACT

Aim To investigate the effects of L-arginine on serum lipid, lipoprotein, lipid peroxide, and hemorheology in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia.

Methods 4 tables (0.25 g/tab) were given orally trice daily for 30 days in 30 patients with coronary heart disease and hyperlipemia. The serum lipid, lipoprotein apolipoprotein, lipid peroxide and hemorheology were measured before and after treatment.

Results ① L-arginine could significantly reduce serum total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) levels ($P < 0.01$), but increase high density lipoprotein cholesterol level ($P < 0.05$). ② L-arginine could greatly lower lipid peroxide level ($P < 0.01$), but increase superoxide dismutase activity ($P < 0.01$). ③ L-arg-

inine could decrease low shear of blood specific viscosity, erythrocyte sedimentation rate (ESR), equation K value of ESR, aggregative index of red blood cell and plasma specific viscosity ($P < 0.01$). ④ An increase of plasma arginine level was companied with the above changes.

Conclusions L-arginine releasing nitric oxide in vivo can suppress hyperlipemia and lipid peroxide and improve hemorheology in patients with coronary heart disease. Thus L-arginine may be used to treat coronary heart disease and hyperlipemia.

KEY WORD L-arginine; Coronary heart disease; Hyperlipemia; Lipid peroxide; Hemorheology

摘要 对30例冠心病高脂血症患者口服L-精氨酸治疗1月,观察其血脂、脂过氧化物、血液流变学的变化,及其与血浆精氨酸变化的关系。结果发现治疗后患者血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、脂蛋白(a)明显降低($P < 0.01$),而高密度脂蛋白升高($P < 0.05$);脂过氧化物明显降低,而超氧化物歧化酶活性增高($P < 0.01$);全血粘度低切变、血沉、血沉方程K值、红细胞聚集指数、血浆比粘度明显降低($P < 0.05$);同时伴有血浆精氨酸浓度明显增高($P < 0.01$)。结果提示口服L-精氨酸具有抗高血脂、抗脂质过氧化及改善血液流变学等作用。

关键词 L-精氨酸; 冠心病; 高脂血症; 脂过氧化物; 血液流变学

动物实验表明,加饲L-精氨酸不但可改善实验性高脂血症家兔之主动脉内皮依赖性舒张功能,抑制动脉粥样硬化形成^[1,2],而且可提高血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,可能有抗高脂血症家兔低密度脂蛋

③ 衡阳市中心医院

白氧化修饰作用^[3]。本文研究冠心病高脂血症患者口服 L-精氨酸后血脂、脂过氧化物及血液流变学的变化,并探讨这些变化与 L-精氨酸/一氧化氮的关系。

1 材料和方法

1.1 药物

L-精氨酸片由广州军区南岳制药厂提供。批号:湘卫药准字(1996)034045 号。每片含 L-精氨酸 0.25 g。

1.2 病例选择

30 例确诊为冠心病且有血脂一项或一项以上异常者:总胆固醇(total cholesterol, TC)>6.0 mmol/L、甘油三酯(triglyceride, TG)>1.22 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)>5.72 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)<0.78 mmol/L。其中 TC 异常者 21 例, TG 异常者 26 例, HDLC 异常者 19 例, LDLC 异常者 22 例。且除外严重肝、肾疾病、高血压Ⅲ期、妊娠及心肌梗塞(6 个月内)病变。男 14 例,女 16 例,年龄 40~69 (53±6)岁。

1.3 方法

1.3.1 给药方法 受试者先停用其它降血脂药及对血脂有影响的药物 2 周,而后每次口服 L-精氨酸片 1.0 g,每日三次,疗程一个月,期间不再加服其他任何药物。在治疗前及一个疗程后抽静脉血测下述有关物质浓度并测定血液流变学。

1.3.2 血脂、脂蛋白和载脂蛋白的测定 用甘油磷酸氧化酶法测血浆 TG;以胆固醇酯酶—胆固醇氧化酶—过氧化酶法测血浆 TC;以聚乙烯沉淀血清脂蛋白,用酶法测 LDLC 和 HDLC;用双抗体夹心法测脂蛋白(a);以全自动生物化学测定仪按全液体载脂蛋白(AI、B)测定试剂盒说明书测载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 B。

1.3.3 血清脂过氧化物及超氧化物歧化酶的测定

分离血清,按文献[3]测定血清脂过氧化物(lipid peroxide, LPO)含量,结果以丙二醛(malondialdehyde, MDA)生成量表示, SOD 按文献[3]测定,结果以 kU/L 表示。

1.3.4 血浆精氨酸浓度的测定 参照文献[1,2],以反相高效液相色谱法测定。

1.3.5 血液流变学指标的测定 按文献[4]方法取静脉血,加 EDTA 抗凝,用血液流变学测定仪(无锡医疗电子仪器厂)测全血比粘度(blood specific viscosity, BSV),红细胞压积(hematocrit, Hc)、红细胞沉降率

(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血沉方程 K 值(equation K value of ESR)、红细胞聚集指数(aggregate index of red blood cell, AIRBC)、血浆比粘度(plasma specific viscosity, PSV)、纤维蛋白原、红细胞电泳率等指标。

1.4 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 血脂、脂蛋白和载脂蛋白的变化

用 L-精氨酸治疗前后患者血脂、脂蛋白和载脂蛋白的测定结果见表 1(Table 1)。与治疗前相比较,可见用 L-精氨酸治疗后患者血清 TC、TG、LDLC 和脂蛋白(a)明显降低($P<0.01$), HDLC 升高($P<0.05$),但载脂蛋白 AI 和载脂蛋白 B 无明显变化。

Table 1. Effects of L-arginine on serum lipids and lipoprotein in patients with coronary heart disease($\bar{x} \pm s$, $n=30$).

Index	pretreat	post-treat
TC(mmol/L)	7.5±1.0	4.7±0.9 ^b
TG(mmol/L)	2.2±0.9	1.5±0.3 ^b
LDLC(mmol/L)	5.9±1.8	3.2±1.1 ^b
HDLC(mmol/L)	1.1±0.3	1.8±0.6 ^a
Lp(a)(mg/L)	478±125	165±57 ^b
Apo AI (g/L)	1.16±0.18	1.50±0.48
Apo B(g/L)	1.25±0.31	1.06±0.15

TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDC, low density lipoprotein cholesterol; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein(a); Apo AI, apolipoprotein AI; Apo B, apolipoprotein B. a, $P<0.05$, b, $P<0.01$, compared with pretreat.

2.2 L-精氨酸对血清脂过氧化物含量和超氧化物歧化酶活性的影响

用 L-精氨酸治疗前后患者血清脂过氧化物含量和超氧化物歧化酶活性测定结果见表 2 (Table 2)。与治疗前相比较,用 L-精氨酸治疗后患者丙二醛明显降低($P<0.01$),而 SOD 活性明显升高($P<0.01$)。

2.3 血浆精氨酸浓度变化

用 L-精氨酸治疗前后患者血浆精氨酸含量测定结果见表 2(Table 2)。与治疗前相比较,用 L-精氨酸治疗后患者血浆精氨酸浓度明显增加($P<0.01$)。

Table 2. Effects of L-arginine on serum MDA and SOD levels and plasma arginine level in patients with coronary heart disease ($\bar{x}\pm s$, $n=30$).

Index	pretreat	post-treat
MDA($\mu\text{mol/L}$)	7.1 ± 1.5	4.3 ± 0.6
SOD(kU/L)	67 ± 33	103 ± 34
Arginine(mmol/L)	1.0 ± 0.4	4.6 ± 4.0

MDA: malondialdehyde; SOD: superoxide dismutase. $b_1P<0.01$, compared with pretreat.

Table 3. Effects of L-arginine on hemarheological index in patients with coronary heart disease ($\bar{x}\pm s$, $n=30$).

Index	pretreat	post-treat
Blood specific viscosity		
low shear(20 s^{-1})	8.1 ± 1.7	7.1 ± 1.1^a
high shear(80 s^{-1})	4.6 ± 0.6	3.8 ± 0.6
Hematocrit(%)	48 ± 8	36 ± 4^b
ESR(mm/h)	40 ± 20	29 ± 13^b
Equation K value of ESR	125 ± 45	80 ± 31^b
AIRBC	4.1 ± 1.3	3.5 ± 0.8^b
Plasma specific viscosity	1.82 ± 0.15	1.62 ± 0.20
Fibrinogen(g/L)	2.8 ± 0.7	2.4 ± 0.6
RBC electrophoresis(s)	16.9 ± 0.9	16.9 ± 0.8

ESR: erythrocyte sedimentation rate; AIRBC: aggregative index of red blood cell; RBC:red blood cell. $a_1P<0.05$, $b_1P<0.01$, compared with pretreat.

2.4 L-精氨酸对血液流变学的影响

治疗前后患者血液流变学各项指标的测定结果见表 3(Table 3)。与治疗前相比较,用 L-精氨酸治疗后患者 BSV 低切变、Hc、ESR、ESR 方程 K 值、AIRBC 和 PSV 明显降低($P<0.05$),但 BSV 高切变、纤维蛋白原和红细胞电泳

等无明显变化($P>0.05$)。

3 讨论

血脂代谢紊乱是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要危险因素。降低高脂血症患者 TC、TG 和 LDLC 水平,提高 HDLC 水平,对于防治这类疾病具有重要意义。脂蛋白(a)是一种新的含载脂蛋白 B 的脂蛋白,近年来发现血清脂蛋白(a)浓度升高与冠心病发病密切相关,系冠心病的独立危险因素之一^[5]。本研究表明,口服 L-精氨酸不仅可降低患者血清 TC、TG 和 LDLC 浓度,增加 HDLC 水平,而且可降低脂蛋白(a)水平。结合以前所发现的 L-精氨酸可防止兔实验性动脉粥样硬化病变形成^[2],提示长期口服 L-精氨酸可通过改善血脂代谢紊乱来防治冠心病。

本研究发现 L-精氨酸能明显降低患者脂过氧化物含量,提高 SOD 活性,因而支持以前的动物实验结果^[3],认为 L-精氨酸抑制 LDL 的氧化修饰过程可能也为其防治冠心病的重要机制之一。

高脂血症是全血粘度和血浆粘度增高的主要原因,从而导致血流不畅,减少心脏等重要器官的灌注量,损伤心肌细胞,且可促进血管内血栓形成,引起心肌缺血,甚至梗死。本研究发现, L-精氨酸明显降低患者 BSV 低切变、PSV、Hc、ESR 等,其机制可能与 L-精氨酸改善血脂代谢紊乱有关。因而, L-精氨酸改善高脂血症血液粘度对防治冠心病具有重要意义。

L-精氨酸作为合成一氧化氮(nitric oxide, NO)的前体物质,许多实验表明它在血液中的浓度与体内 NO 的释放量呈密切的剂量依赖关系^[6]。NO 或其他相关成分是最重要的内皮源性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)^[7],不仅可扩张血管,而且能抑制单核细胞—内皮细胞间的相互作用^[8],降低血小板粘附聚集反应^[9],抑制血管平滑肌细胞增殖^[10]。本研究表明,口服 L-精氨酸后血浆精氨酸水平明显升高,且有前述抗高脂、抗脂质过氧化和改善血液粘度等作用,其机制可能与体

内释放 NO 增多有关。因而,口服 L-精氨酸可望成为防治冠心病高脂血症的有效药物。

参考文献

- 1 杨爱莲,唐显庆,王小平,等. L-精氨酸能改善血管内皮依赖性舒张和抗动脉粥样硬化的损伤. 中国动脉硬化杂志, 1995, 3(1): 36~39.
- 2 杨和平,杨爱莲,王小平,等. L-精氨酸抗家兔动脉粥样硬化内皮损伤. 中国动脉硬化杂志, 1995, 3(1): 40~44.
- 3 杨永宗,陈颜芳,刘易林,等. L-精氨酸对高脂血症家兔血浆脂蛋白、一氧化氮和脂过氧化物的影响. 中国动脉硬化杂志, 1995, 3(3): 206~211.
- 4 翁雄良,廖福龙,吴云鹏,等. 血液流变学研究方法及其应用. 北京: 科学出版社, 1989: 57~143.
- 5 Loscalo J. Lipoprotein (A); A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis*, 1990, 10: 672~678.
- 6 Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Res*, 1991, 43: 109~142.
- 7 Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988, 333: 664~666.
- 8 Weyrich AS, Ma XL, Lefer AM. The role of L-arginine in ameliorating reperfusion injury after myocardial ischemia in the rat. *Circulation*, 1992, 86: 279~288.
- 9 Provost P, Lam JYT, Lascooste T, et al. Endothelium-derived nitric oxide attenuates neutrophil adhesion to endothelium under arterial flow conditions. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 331~335.
- 10 Tarry WC, Makhoul RG. L-arginine improves endothelium dependent vasorelaxation and reduces intimal hyperphasia after balloon angioplasty. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 939~943.

(1997-02-24 收到)

• 国家标准选登 •

文摘编写规则

(GB6447-86)

5 文摘的要素

- 5.1 目的——研究、研制、调查等的前提、目的和任务,所涉及的主题范围。
- 5.2 方法——所用的原理、理论、条件、对象、材料、工艺、结构、手段、装备、程序等。
- 5.3 结果——实验的、研究的结果,数据,被确定的关系,观察结果,得到的效果,性能等。
- 5.4 结论——结果的分析、研究、比较、评价、应用,提出的问题,今后的课题、假设、启发、建议、预测等。
- 5.5 其他——不属于研究、研制、调查的主要目的,但就其见识和情报价值而言也是重要的信息。

6 编写文摘的注意事项

- 6.1 要客观、如实地反映一次文献,切不可加进文摘编写者的主观见解、解释或评论。如一次文献有明显原则性错误,可加“摘者注”。
- 6.2 要着重反映新内容和作者特别强调的观点。
- 6.3 要排除在本学科领域已成常识的内容。
- 6.4 不得简单地重复题名中已有的信息。
- 6.5 书写要合乎语法、保持上下文的逻辑关系,尽量

同作者的文体保持一致。

- 6.6 结构要严谨,表达要简明,语义要确切。一般不分段落。
- 6.7 要用第三人称的写法。应采用“对……进行了研究”、“研究了……现状”、“进行了……调查”等记述方法标明一次文献的性质和文献主题,不必使用“本文”、“作者”等作为主语。
- 6.8 除非该文献证实或否定了他人已出版的著作,否则不用引文。
- 6.9 要采用规范化的名词术语(包括地名、机构和人名);尚未规范化的词,以使用一次文献所采用者为原则。新术语或尚无合适汉文术语的,可用原文或译出后加括号注明原文。
- 6.10 商品名需要时应加注学名。
- 6.11 缩略语、略称、代号,除了相邻专业的读者也能清楚理解的以外,在首次出现处必须加以说明。
- 6.12 应采用国家颁发的法定计量单位。
- 6.13 要注意正确使用简化字和标点符号。