

[文章编号] 1007-3949(2000)-02-0115-03

• 实验研究 •

卵磷脂脂质体对高脂血症兔动脉成形术后狭窄的影响

和渝斌¹, 王人彭², 曾小林², 徐宁生², 王克勤³

(1. 北京军区总医院心血管病研究所, 北京 100700; 2. 北京医科大学心血管病研究所, 北京 100083; 3. 中国协和医科大学生物化学教研室, 北京 100010)

[主题词] 卵磷脂脂质体; 动脉粥样硬化; 再狭窄; 脂蛋白

[摘要] 为了解口服卵磷脂脂质体对动脉粥样硬化兔动脉成形术后狭窄的影响, 将 50 只新西兰兔随机分为五组。观察组、高脂组、假手术组进食高脂饲料, 手术组和对照组进食普通饲料。观察组、手术组及高脂组分别行左侧髂动脉成形术, 观察组在动脉成形术后给予卵磷脂脂质体溶液干预。结果发现, 与高脂组比较, 观察组左侧髂动脉内径显著增大, 血管壁增厚, 胆固醇含量明显减少, 主动脉粥样硬化面积明显减小, 高密度脂蛋白胆固醇浓度明显增加, 极低密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇及甘油三酯浓度明显降低(P 均 < 0.05)。结果提示, 卵磷脂脂质体能减轻动脉粥样硬化兔动脉成形术后狭窄程度。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effects of Lecithin Phospholipid Liposomes on Arterial Narrowing after Balloon Angioplasty in Rabbits

HE Yu-Bin, WANG Ren-Peng, ZENG Xiao-Ling, XU Ning-Sheng, and WANG Ke-Qing

(Institute of Cardiovascular Disease, General Hospital of Beijing Command, Beijing 100700, China)

MeSH Lecithin Phospholipid Liposomes; Atherosclerosis; Arterial Narrowing; Lipoproteins

ABSTRACT **Aim** To evaluate the effects of lecithin phospholipid liposomes on arterial narrowing after balloon angioplasty in the atherosclerosis rabbits. **Methods** 50 New Zealand rabbits were divided into observation group (high lipid food plus lecithin phospholipid liposomes), operation group (no lipid food), non-operation group (high lipid food only), high lipid group (high lipid food only) and control group (no lipid food). The rabbits of the observation group, operation group and high lipid group were underwent balloon angioplasty in the left common iliac artery. The observation group was given lecithin phospholipid liposomes liquids. **Results** It had indicated the rabbits left iliac arterial lumen diameter was larger, its wall was thicker and its cholesterol concentration was smaller in the observation group than that of the high lipid group ($P < 0.05$). Aortic arterial plaque area in the observation group was less than that of the high lipid group ($P < 0.001$). In the observation group, higher HDLC, lower VLDLC, LDLC, TC and TG concentration can be observed than that of the high lipid group ($P < 0.05$).

Conclusion Lecithin phospholipid liposomes could effectively reduce arterial narrowing in the atherosclerosis rabbits.

本实验旨在观察卵磷脂脂质体对实验性动脉粥样硬化兔动脉成形后动脉平滑肌细胞增殖及动脉管腔再狭窄的影响, 为卵磷脂脂质体的抗动脉再狭窄提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 动物分组

选择 50 只纯种雄性新西兰兔(中国流行病学研

究所提供), 体重 2.0~2.5 kg, 随机分为观察组(高脂饲料+卵磷脂脂质体)、手术组(非高脂饲料)、假手术组(高脂饲料)、高脂组(高脂饲料)和对照组(非高脂饲料)。

1.2 模型建立

确认高脂饲料喂养兔血脂升高后, 观察组、手术组和高脂组分别行左侧髂总动脉成形术。将直径 2.5 mm × 20 mm 冠状动脉成形球囊导管送入左侧髂总动脉, 在 6 个大气压下间断扩张 3 次, 首次 1 min, 第二次 2 min, 第三次 3 min, 间隔 2 min, 以右侧髂动脉为对照。假手术组除不行髂动脉成形术外, 其余过程相同。观察组经口灌入卵磷脂脂质体^[1](按 1.5 mg/g 体重计算), 隔日一次, 其他组同时经口灌入

[基金项目] 国家自然科学基金资助课题

[作者简介] 和渝斌, 男, 1959 年 12 月出生, 山西人。1993 年获北京医科大学医学硕士学位, 现从事心血管内科工作, 主要研究方向为冠心病及高血压病的临床与基础研究工作。

等量生理盐水。经颈动脉插入 5F 导管至腹主动脉行双侧髂总动脉造影, 每组取 5 例, 用 10% 中性福尔马林液动脉恒压 (90~100 mm Hg) 灌注 15 min 后^[1], 分离主动脉及左、右髂总动脉。

1.3 血清脂质测定

动脉成形术 30 天后抽血测定血清总胆固醇、甘油三酯和脂蛋白胆固醇。

1.4 主动脉内膜粥样斑纹面积测定

未经福尔马林液动脉恒压灌注兔主动脉行苏丹 IV 染色, 采用投影法测量主动脉根部至髂动脉分叉处主动脉内膜粥样斑纹面积 (以其所占整条主动脉内膜面积的百分比表示)。

1.5 髂动脉内径及管壁厚度测定

依据髂动脉造影结果, 用成形侧髂动脉内径与对侧髂动脉内径比较, 计算其缩小百分比。从主动脉与左、右髂总动脉分叉以下 10 mm, 垂直横断双侧髂动脉, 各取 10 mm 放入中性福尔马林液中 24 h, 做石蜡包埋、制片、苏木素-伊红染色。在光镜下测量血管壁厚度及进行形态学观察。

1.6 主动脉及髂动脉胆固醇含量测定

取主动脉 (主动脉根部至髂动脉分叉) 与左侧髂动脉 (分叉下 1 cm), 分别测定其胆固醇含量^[2]。

1.7 统计学方法

各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较用 t 检验。

2 结果

2.1 形态学分析

光镜下见高脂组兔髂动脉横断面血管壁中层增厚, 内弹力膜连续性不规则中断, 血管内膜明显增厚, 平滑肌细胞肥大、胞浆空泡易见。电镜下可见细胞内肌丝与致密体, 内质网、线粒体发达, 部分呈空泡状, 与对照组不同。观察组兔髂动脉壁内弹力膜连续性不规则中断, 血管内膜也有不同程度增厚, 平滑肌细胞形态介于高脂组与对照组之间, 胞浆空泡较高脂组明显减少, 电镜下内质网、线粒体肥大程度较高脂组明显减轻。主动脉内膜粥样斑纹面积、髂动脉内径、髂动脉管壁厚度及其胆固醇含量见表 1 (Table 1)。

表 1. 卵磷脂脂质体对动脉粥样硬化兔动脉成形术后狭窄的影响。

Table 1. The effects of lecithin phospholipid liposomes on arterial narrowing after balloon angioplasty in atherosclerosis rabbits ($\bar{x} \pm s$, $n=5$).

Groups	Atherosclerosis area (%)	Arterial cholesterol concentration (mmol/g)	Iliac arterial lumen diameter (left/right)	Left iliac arterial wall thick (mm)	Left iliac arterial cholesterol concentration (mmol/g)
Observation	0.30 ± 0.7	0.115 ± 0.030	0.53 ± 0.232	0.21 ± 0.062	0.205 ± 0.051
Operation	0.00 ± 0.00 ^d	0.017 ± 0.005 ^d	0.23 ± 0.13 ^c	0.32 ± 0.07	0.037 ± 0.043 ^d
Non-operation	0.56 ± 0.11 ^a	0.204 ± 0.049 ^a	0.99 ± 0.10	0.17 ± 0.09	0.195 ± 0.079 ^a
High lipid	0.59 ± 0.10 ^d	0.249 ± 0.041 ^d	0.13 ± 0.07 ^b	0.51 ± 0.07 ^c	0.495 ± 0.083 ^d
Control	0.00 ± 0.00	0.15 ± 0.003	1.03 ± 0.04	0.15 ± 0.03	0.030 ± 0.065

a: $P < 0.001$, compared with control group; b: $P < 0.05$; c: $P < 0.01$; d: $P < 0.001$, compared with observation group.

表 2. 卵磷脂脂质体对高脂血症兔脂蛋白代谢的影响。

Table 2. The effects of lecithin phospholipid liposomes on lipid metabolism in high lipid rabbits ($\bar{x} \pm s$, $n=10$, mmol/L).

Groups	TC	TG	HDLC	VLDLC	LDLC
Observation	19.50 ± 6.092 ^e	2.34 ± 0.372 ^e	3.75 ± 0.25 ^f	0.47 ± 0.072 ^e	15.28 ± 2.982 ^e
Operation	6.50 ± 1.13 ^d	1.79 ± 0.05	2.90 ± 0.21 ^d	0.30 ± 0.01 ^c	3.25 ± 0.33 ^d
Non-operation	28.83 ± 5.34 ^c	3.83 ± 0.29 ^c	2.11 ± 0.33 ^d	0.77 ± 0.05	25.95 ± 3.05
High lipid	29.09 ± 6.13 ^b	3.95 ± 0.23 ^a	2.05 ± 0.30 ^b	0.39 ± 0.07 ^b	28.13 ± 3.17 ^b
Control	5.92 ± 0.93	1.65 ± 0.07	2.87 ± 0.23	0.33 ± 0.02	2.72 ± 0.51

a: $P < 0.05$; b: $P < 0.001$, compared with control group; c: $P < 0.05$; d: $P < 0.001$, compared with observation group; e: $P < 0.05$; f: $P < 0.001$, compared with high lipid group.

2.2 血清脂质含量

与高脂组比较, 观察组血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇含量降低 ($P < 0.05$), 高密度脂蛋白胆固醇含量增加 ($P < 0.001$), 见表 2 (Table 2)。

2.3 髂总动脉造影

高脂组扩张侧血管明显狭窄, 个别近 100%, 观察组扩张侧血管直径较对侧及对照组减小, 但较高脂组增大 ($P < 0.05$)。

3 讨论

卵磷脂脂质体减轻高脂血症兔动脉成形术后狭窄程度的因素是多方面的。它通过调整高脂血症兔脂质代谢, 使胆固醇在动脉壁沉积减少^[3], 以及通过直接促进动脉平滑肌细胞内胆固醇排出^[4], 一方面使高脂血症兔髂动脉平滑肌细胞内胆固醇含量降低, 动脉平滑肌细胞肥大程度减轻, 动脉平滑肌层变薄; 另一方面使动脉内膜下胆固醇含量减少, 减轻动脉粥样斑纹程度^[4-6]。此外, 它还能通过改善血液流变学, 降低全血粘度, 使血液有形成分在血管腔中的边流减少^[7], 血小板、红细胞等不易在血管受损部位附壁形成血栓, 减轻动脉粥样硬化程度。本实验结果提示, 在高脂环境下, 内皮受损后的动脉壁胆固醇含量明显高于非受损者。观察组动脉壁胆固醇含量明显低于其他组, 提示卵磷脂脂质体能减少胆固醇在动脉壁的沉积, 从而减轻动脉粥样硬化。

卵磷脂脂质体阻止胆固醇在细胞内沉积及促进胆固醇排出的作用与它能与脂蛋白相互作用, 获得载脂蛋白 A1、载脂蛋白 E 及游离胆固醇有关^[8]。当卵磷脂脂质体获得载脂蛋白 A1 后, 加快胆固醇从细胞内排出及激活脂酶^[4-6]; 当其获得载脂蛋白 E 后, 拮抗低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 与血管壁受体结合而减少胆固醇在细胞内沉积, 加速胆固醇的代谢^[8]。

卵磷脂脂质体调脂作用及降低动脉壁胆固醇含量的作用还与其提高高密度脂蛋白胆固醇的作用有关。可能机制有: 完整卵磷脂脂质体在高脂血浆中稳定性高^[9], 能充分与血浆脂蛋白相互作用, 从血浆脂蛋白摄取载脂蛋白 A1、载脂蛋白 E 及胆固醇, 而成为在结构及功能上与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 相似颗粒^[10]。④HDL 与卵磷脂脂质体相互作用过程中, 表面胆固醇不断被卵磷脂脂质体摄取, 同时 HDL 又不断从卵磷脂脂质体获得

磷脂, 使 HDL 的磷脂与胆固醇比值增加, HDL 与其它脂蛋白及质膜之间的胆固醇浓度梯度增加, HDL 运输及摄取胆固醇的能力提高。④被降解后的卵磷脂脂质体碎片可融合盘状颗粒, 经脂酶作用成为与 HDL 结构及功能相似的颗粒, 起运送胆固醇的作用。卵磷脂脂质体在提高高密度脂蛋白胆固醇浓度的同时也减少了胆固醇在低密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇上的分布^[5,6]。新近研究表明, HDL 有抵抗 LDL 对血管内皮的损伤作用^[11], 卵磷脂脂质体通过提高高密度脂蛋白胆固醇浓度间接发挥保护血管内皮的作用。

本实验发现, 卵磷脂脂质体还能降低甘油三酯浓度, 更有利于卵磷脂脂质体发挥减轻动脉粥样硬化的作用。

参考文献

- [1] Post M, Borst C, Kuntz RE. The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty: a study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan micropig [J]. *Circulation*, 1994, **89**: 2 816-868
- [2] Ameli S, Hultgardh- Nilsson A, Cercek B. Recombinant apolipoprotein A- I milano reduces intimal thickening after balloon injury in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Circulation*, 1994, **90**: 1 935-941
- [3] 和渝斌, 徐宁生, 刘晓琴. 人工生物膜减轻兔动脉粥样硬化作用研究 [J]. *中华内科杂志*, 1996, **5**: 113-115
- [4] 王中燕, 余铭鹏, 许漫. 载脂蛋白/卵磷脂脂质体对培养的平滑肌细胞内胆固醇的清除作用 [J]. *中国循环杂志*, 1997, **12**: 111-113
- [5] 刘晓勤, 徐宁生, 孟庆玲. 脂质体改善动脉粥样硬化机制探讨 [J]. *中国药理学杂志*, 1992, **6**: 343-345
- [6] 徐宁生, 刘晓勤, 孟庆玲. 人工生物膜对卵磷脂胆固醇酰基转移酶及血脂的影响 [J]. *北京医科大学学报*, 1992, **24** (1): 65-66
- [7] 赵蕊, 刘晓勤, 徐宁生. 卵磷脂脂质体对高脂兔血液流变学的影响 [J]. *北京医科大学学报*, 1993, **5**: 93-95
- [8] Williams KJ, Werth VP, Wolff JA. Intravenously administered lecithin liposomes: a synthetic antiatherogenic lipid particle [J]. *Per-spect Biol Med*, 1984, **27**: 417-431
- [9] 和渝斌, 徐宁生, 柳剑英, 等. 卵磷脂脂质体稳定性测定 [J]. *北京医科大学学报*, 1995, **27** (增刊): 163
- [10] Klimov AN, Gurevich VS, Nikiforova AA, et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo [J]. *Atherosclerosis*, 1993, **100**: 13-18
- [11] David K Spady. Reverse cholesterol transport and atherosclerosis regression [J]. *Circulation*, 1999, **100**: 576-578

(此文 1999- 07- 16 收到, 2000- 05- 22 修回)

(此文编辑 文玉珊)