

L-精氨酸对高脂血症家兔主动脉和冠状动脉粥样硬化斑块面积的影响

焦鸿丽 刘易林^① 万腊香 胡隆梅^② 杨和平 杨永宗

(衡阳医学院分子生物学研究中心, 衡阳 421001)

Effects of L-arginine on Atherosclerotic Plaque Area of Aortae and Coronary Arteries in Rabbit with Hypercholesterolemia

JIAO Hong-Li^①, LIU Yi-Lin^②, WAN La-Xiang^③, HU Long-Mei^②, YANG He-Ping^① and YANG Yong-Zong^①
(^① Molecular Biology Center, Hengyang Medical College, Hengyang 421001, ^② Guangdong Province Yuebei Hospital, Shaoguan 512026, ^③ Nanyue Pharmaceutical Factory, Hengyang 421001, China)

ABSTRACT

Aim A large amount of literature reported that L-arginine-nitric oxide (L-Arg-NO) pathway involved in the formation and progression of atherosclerosis (As) induced by hypercholesterolemia. The purpose of this study is to determine the effects of L-arginine on the atherosclerotic plaque formation.

Methods New Zealand white rabbits ($n = 144$) were assigned to control group, nifedipine group, isosorbide dinitrate group, L-arginine group and hypercholesterolemic group, respectively. Experiment included a 90 days' treatment and 180 days' treatment. The percentage of atherosclerotic plaque covering aortic and coronary intima was measured.

Results The atherosclerotic plaque area was reduced by feeding with L-arginine at 1, 1.5 and 2 g/kg in each day at this study. While in nifedipine treated groups and in isosorbide dinitrate treated groups, the plaque area gave higher values than L-arginine treated

groups, but lower than those of hypercholesterolemic groups. The effects of L-arginine on anti-atherosclerosis was more significant than nifedipine and isosorbide dinitrate.

Conclusion L-arginine exerts strong anti-atherosclerotic effect in experimental rabbit. Nifedipine and isosorbide dinitrate has the similar effect but with a slightly weaker action.

KEY WORDS L-arginine; Aortae; Coronary artery; Plaque area; Atherosclerosis

摘要 选择健康雄性新西兰白兔 144 只(体重 2.0~2.2 kg), 分为空白对照组、硝苯吡啶组、消心痛组、L-精氨酸组和高胆固醇组。预防性给药 90 天, 治疗性给药是在预防性给药的基础上停喂胆固醇, 其余处理因素不变, 再观察 90 天。结果发现喂养 1、1.5 和 2 g/kg L-精氨酸均能减少高胆固醇血症所诱导的主动脉和冠状动脉粥样硬化斑块面积, 硝苯吡啶组和消心痛组的病变重于 L-精氨酸用药组, 但比高胆固醇组轻。L-精氨酸(1 g/kg)抗家兔动脉粥样硬化的效果优于硝苯吡啶(1.44 mg/kg)及消心痛(2.88 mg/kg)。以上结果表明, L-精氨酸有显著的抗实验性家兔动脉粥样硬化的作用, 硝苯吡啶和消心痛也有类似作用, 但效果不及 L-精氨酸。

关键词 L-精氨酸; 主动脉; 冠状动脉; 斑块面积; 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)及其防治是心血管领域重大课题之一。由于 As 是由多种致病因子引起的病程长、病变复杂的一种疾病, 所以现行的治疗是针对发病学不同环节采取不同的措施^[1]。临床上除了降脂药之外, 还常用抗血小板药、硝酸酯类扩血管药、抗氧化剂、抗血栓药和动脉内膜保护剂等。近年来有流行

①广东省粤北地区人民医院, 韶关市 512026

②广州军区南岳制药厂, 衡阳市 421001

病学调查显示:食用坚果可以降低冠心病的发病率,推测是由于坚果中含有一种保护性物质,这种物质即 L-精氨酸^[2,3]。所以有人提出坚果抗动脉硬化的作用机理与 L-精氨酸—一氧化氮通路有关。一氧化氮(nitric oxide, NO)是在一氧化氮合成酶(nitric oxide synthetase, NOS)的催化下由 L-精氨酸生成的^[4]。给动物补充 L-精氨酸可以改善血管的内皮依赖性舒张,减轻 As 的程度^[5~7]。体外实验表明: NO 可抑制粒细胞和血小板的粘附和聚集^[8~10],抑制血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖^[11]。因此, L-精氨酸可通过多种环节发挥抗 As 的作用,本实验通过新西兰白兔长期喂养 L-精氨酸,研究了 L-精氨酸对动脉粥样硬化斑块形成的防治作用。

1 材料和方法

1.1 动物模型

采用南岳制药厂提供的新西兰品系健康雄性家兔 144 只,体重 2.0~2.2 kg,每组 6 只(动物环境合格证编号 022;兔合格证号为 021,合格证书为湖南省实验管理委员会 1994 年发)。先在实验环境下给予基础饲料喂养,基础饲料的配方见表 1。观察一周,然后耳静脉取血,分离血清,参照文献^[12],用酶试剂测定血清总胆固醇和甘油三酯。根据血脂水平,进行随机分组。给药期间每月测血脂一次,定期观察一般情况及称量体重。胆固醇饲料是在附表的基础上加上 2%胆固醇。

表 1. 实验家兔基础饲料配方(单位: g/kg).

黄豆	10	麸皮	20	食盐	1
玉米	10	草粉	30	生长素	1
大米	10	鱼粉	5	多维生素	1
小麦	10	贝壳粉	2	酵母	适量

1.2 动物分组

空白对照组以基础饲料喂养。硝苯吡啶(nifedipine)组以胆固醇饲料喂养。硝苯吡啶原料药由湖南省洞庭制药厂生产,批号 930906,剂量换算参照文献^[13]。三组剂量分别为每天 0.72、1.44 和 2.88 mg/kg。消心痛(isosorbide dinitrate)组以胆固醇饲料喂养。消心痛原料药由苏州第五制药厂生产,批号为

9401108。剂量设置分别为每天 1.44、2.88 和 5.76 mg/kg。L-精氨酸组以胆固醇饲料喂养。L-精氨酸的剂量设置分别为每天 0.5、1、1.5 和 2 g/kg。高胆固醇组以胆固醇饲料喂养。

上述为 90 天处理时的分组设计。180 天处理时的设计为停喂胆固醇,其余处理因素和分组不变,在 90 天处理的基础上再观察 90 天。

1.3 标本制备与动脉粥样硬化斑块面积测量

90 天处理组用药 90 天后,取出整条主动脉或冠状动脉,清除血管外周组织,洗去残血,纵向剪开,在 70%乙醇中短暂漂洗后,用 Herxheimers 液(苏丹 N 5 g, 70%乙醇 500 mL,丙酮 500 mL 混合配制)进行大体苏丹 N 染色,标本在 Herxheimers 液中浸泡 20 min 左右,取出后用 80%乙醇分色约 20 min,自来水冲洗 1 h。血管标本病变呈深红色。

主动脉粥样硬化斑块面积测量采用直接描图法,用透明胶片盖在经苏丹 N 染色的标本上,描出整条血管和斑块的轮廓,然后将塑料胶片盖在坐标方格纸上数格数。冠状动脉测量采用切片法,即心脏沿左冠状动脉前降支横切,每例取心脏切面数 5 块,每块作 5 张切片。在显微镜下用网格计数法计算斑块所占格数与血管所占格数之比,即为病变面积百分比。

1.4 血浆脂蛋白分离与蛋白含量测定

血浆极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)的分离采用密度梯度离心法^[13]。蛋白浓度定量采用 Lowry's 法。

1.5 统计学分析

采用方差分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 不同剂量精氨酸对主动脉和冠状动脉粥样硬化斑块面积的影响

2.1.1 不同剂量精氨酸对主动脉粥样硬化斑块面积的影响 无论是 90 天处理还是 180 天处理,每天 1、1.5 和 2 g/kg 精氨酸组与高胆固醇组相比较,主动脉粥样硬化斑块面积百分比有显著性差异($P < 0.05$)。0.5 g/kg 精氨酸组与高胆固醇组相比较差异无显著性($P > 0.05$)。0.5 g/kg 精氨酸组与其它三个剂量精氨酸组相比有显著性差异($P < 0.01$);其它三组间

的主动脉粥样硬化斑块面积占整条动脉面积之比无显著性差异($P>0.05$)(表 2, Table 2)。

Table 2. Effect of different dose of L-arginine on aorta atherosclerotic plaque area ($\bar{x}\pm s$, $n=6$).

Groups	90 days'treatment	180 days'treatment
HC	12.5% \pm 1.6%	11.1% \pm 1.8%
L1	11.5% \pm 1.7% ^b	10.4% \pm 1.6% ^b
L2	8.6% \pm 1.3% ^a	8.1% \pm 1.5% ^a
L3	8.0% \pm 1.6% ^a	7.3% \pm 1.4% ^a
L4	7.6% \pm 1.8% ^a	7.1% \pm 1.7% ^a

HC: high cholesterol group. L1, L2, L3 and L4 represent 0.5 g/kg, 1 g/kg, 1.5 g/kg and 2 g/kg L-arginine groups, respectively. a: $P<0.05$, compared with HC group; b: $P<0.05$, compared with L2, L3 and L4 groups, respectively.

2.1.2 不同剂量精氨酸对冠状动脉粥样硬化斑块面积的影响 无论是 90 天处理还是 180 天处理, 1、1.5 和 2 g/kg 精氨酸组与高胆固醇组相比较有显著性差异($P<0.05$)。0.5 g/kg 精氨酸组与高胆固醇组相比无显著性差异($P>0.05$)。0.5 g/kg 精氨酸组与 1 g/kg 精氨酸组相比有显著性差异($P<0.01$)。1 g/kg 精氨酸组斑块面积占整条动脉面积的百分比与 2 g/kg 组相比有显著性差异($P<0.05$)。而与 1.5 g/kg 组相比无显著性差异($P>0.05$)(表 3, Table 3)。

Table 3. Effect of different dose of L-arginine on coronary atherosclerotic plaque area ($\bar{x}\pm s$, $n=6$).

Groups	90 days'treatment	180 days'treatment
HC	13.3% \pm 1.6%	12.3% \pm 1.6%
L1	12.1% \pm 1.5% ^b	11.4% \pm 1.0% ^b
L2	9.7% \pm 1.4% ^{acd}	9.0% \pm 1.6% ^{acd}
L3	8.5% \pm 1.6% ^a	8.2% \pm 1.7% ^a
L4	7.6% \pm 1.3% ^a	7.3% \pm 1.5% ^a

HC: high cholesterol group. L1, L2, L3 and L4 represent 0.5, 1, 1.5 and 2 g/kg L-arginine groups, respectively. a: $P<0.05$, compared with HC group; b: $P<0.05$, compared with L2, L3 and L4 groups, respectively; c: $P<0.01$, compared with L1 group; d: $P<0.05$, compared with L4 group.

2.2 不同剂量硝苯吡啶对主动脉及冠状动脉粥样硬化斑块面积的影响

2.2.1 不同剂量硝苯吡啶对主动脉粥样硬化斑块面积的影响 经单因素方差分析(one-way ANOVA)显示, 无论是 180 天处理还是 90 天处理, 常用量(每天 1.44 mg/kg)硝苯吡啶与低剂量(每天 0.72 mg/kg)硝苯吡啶组的斑块面积占整条动脉面积的百分比之间有显著性差异($P<0.05$), 但前者与高剂量(每天 2.88 mg/kg)硝苯吡啶组相比则无显著性差异($P>0.05$)。低剂量硝苯吡啶组与高胆固醇组的斑块面积占整条动脉面积的百分比之间无显著性差异($P>0.05$), 常用量和高剂量硝苯吡啶组与高胆固醇组的斑块面积占整条面积的百分比之间有显著性差别($P<0.05$)(表 4, Table 4)。

Table 4. Effect of different dose of nifedipine on aorta plaque area ($\bar{x}\pm s$, $n=6$).

Groups	90 days'treatment	180 days'treatment
HC	12.5% \pm 1.6%	11.1% \pm 1.8%
N1	12.1% \pm 1.5% ^a	10.9% \pm 1.7% ^a
N2	10.3% \pm 1.7% ^b	8.1% \pm 1.5% ^b
N3	9.6% \pm 1.5% ^b	8.9% \pm 1.5% ^b

HC: high cholesterol group. N1, N2 and N3 represent 0.72, 1.44 and 2.88 mg/kg nifedipine groups, respectively. a: $P>0.05$, compared with HC group; b: $P<0.05$, compared with N2 and N3 group, respectively.

2.2.2 不同剂量硝苯吡啶对冠状动脉粥样硬化斑块面积的影响 经单因素方差分析(one-way ANOVA)显示, 无论是 180 天处理还是 90 天处理, 常用量与低剂量硝苯吡啶组的冠状动脉粥样硬化斑块面积占动脉壁面积的百分比之间有显著性差异($P<0.05$), 但前者与高剂量硝苯吡啶组相比则无显著性差异($P>0.05$)。高胆固醇组与低剂量硝苯吡啶组的斑块面积占动脉面积壁百分比之间无显著性差异($P>0.05$); 高胆固醇组与常用量和高剂量硝苯吡啶组的斑块面积占动脉壁面积的百分比之间有显著性差异($P<0.05$)(表 5, Table 5)。

Table 5. Effect of different dose of nifedipine on coronary plaque area ($\bar{x} \pm s$, $n=6$).

Groups	90 days'treatment	180 days'treatment
HC	13.3% \pm 1.9%	12.3% \pm 1.6%
N1	13.3% \pm 1.9% ^b	12.1% \pm 1.4% ^b
N2	11.2% \pm 1.6% ^a	10.1% \pm 1.7% ^a
N3	10.8% \pm 1.7% ^a	9.7% \pm 1.8% ^a

HC: high cholesterol group. N1, N2 and N3 represent 0.72, 1.44 and 2.88 mg/kg nifedipine groups, respectively. a: $P < 0.05$, compared with HC group; b: $P < 0.05$, compared with N2 and N3 group, respectively.

2.3 不同剂量消心痛对主动脉及冠状动脉粥样硬化斑块面积的影响

2.3.1 不同剂量消心痛对主动脉粥样硬化斑块面积的影响 经单因素方差分析(one-way ANOVA)显示,无论是180天处理还是90天处理的主动脉粥样硬化斑块面积占血管壁面积百分比,常用量(每天2.88 mg/kg)消心痛组与低剂量(每天1.44 mg/kg)或高剂量(每天5.76 mg/kg)消心痛组相比较均无显著性差异($P > 0.05$),但低剂量组与高剂量组相比较则有显著性差异($P < 0.05$)。高胆固醇组与低剂量消心痛组相比无显著性差异($P > 0.05$),常用量与高胆固醇组相比差异无显著性,而高剂量消心痛与高胆固醇组相比差别有显著性($P < 0.05$) (表6, Table 6)。

Table 6. Effect of different dose of isosorbide dinitrate on aorta atherosclerotic plaque area ($\bar{x} \pm s$, $n=6$).

Groups	90 days'treatment	180 days'treatment
HC	12.5% \pm 1.6% ^{ab}	11.1% \pm 1.8% ^{ab}
ID1	12.3% \pm 1.8% ^b	11.0% \pm 1.7% ^b
ID2	11.5% \pm 2.1% ^{ac}	9.9% \pm 1.6% ^{ac}
ID3	10.9% \pm 1.9% ^a	9.5% \pm 1.9% ^a

HC: high cholesterol groups. ID1, ID2 and ID3 represent 1.44, 2.88, and 5.76 mg/kg isosorbide dinitrate groups, respectively. a: $P > 0.05$, compared with ID1 group; b: $P < 0.05$, compared with ID3 group; c: $P > 0.05$, compared with HC group.

2.3.2 不同剂量消心痛对冠状动脉粥样硬化

斑块面积的影响 经单因素方差分析(one-way ANOVA)显示,无论是180天处理还是90天处理的冠状动脉粥样硬化斑块面积占血管壁面积百分比,常用量消心痛组与低剂量或高剂量消心痛组相比均无显著性差异($P > 0.05$),但低剂量组与高剂量组相比则有显著性差异($P < 0.05$)。高胆固醇组与低剂量和常用量消心痛组相比差别无显著性($P > 0.05$),而高胆固醇组与高剂量消心痛组相比差别有显著性($P < 0.05$) (表7, Table 7)。

Table 7. Effect of different dose of isosorbide dinitrate on coronary atherosclerotic plaque area ($\bar{x} \pm s$, $n=6$).

Groups	90 days'treatment	180 days'treatment
HC	13.3% \pm 1.6% ^{ab}	12.3% \pm 1.6% ^{ab}
ID1	13.2% \pm 1.5% ^b	12.2% \pm 1.9% ^b
ID2	12.3% \pm 1.8% ^{ac}	11.8% \pm 1.8% ^{ac}
ID3	11.5% \pm 2.1% ^a	10.8% \pm 1.9% ^a

HC: high cholesterol groups. ID1, ID2, and ID3 represent 1.44, 2.88 and 5.76 mg/kg isosorbide dinitrate groups, respectively. a: $P > 0.05$, compared with ID1 group; b: $P < 0.05$, compared with ID3 group; c: $P > 0.05$, compared with HC group.

2.4 常用剂量精氨酸与常用剂量硝苯吡啶和消心痛及高胆固醇的组间比较

主动脉粥样硬化斑块面积占整条血管面积的百分比,无论是治疗还是预防效果,常用剂量精氨酸及常用剂量硝苯吡啶与高胆固醇组相比有显著性差异($P < 0.05$)。常用剂量消心痛的数据虽然较高胆固醇组偏低,但无显著性差异($P > 0.05$)。常用剂量的精氨酸组与常用剂量的硝苯吡啶组及消心痛组相比有显著性差异($P < 0.05$)。

冠状动脉粥样硬化斑块面积占血管壁面积的百分比,无论是治疗还是预防效果,常用剂量的精氨酸及常用剂量的硝苯吡啶组与高胆固醇组相比有显著性差异($P < 0.05$)。常用剂量消心痛的数据虽然较高胆固醇组偏低,但无显著性差异($P > 0.05$)。常用剂量的精氨酸组与

常用剂量的硝苯吡啶组及消心痛组相比有显著性差异($P < 0.05$)。

2.5 L-精氨酸、硝苯吡啶和消心痛对血浆脂蛋白的影响

喂胆固醇饲料第 90 天常用量 L-精氨酸、硝苯吡啶和消心痛各组血浆脂蛋白变化与胆固

醇组相似,均见 LDLC 和 VLDLC 量明显增加,而 HDLC 没有改变。停喂胆固醇饲料,实验第 180 天高剂量精氨酸、硝苯吡啶和消心痛各组血浆脂蛋白中 LDLC 和 VLDLC 量均有所下降, HDLC 含量有所上升,各组变化无明显差别(表 8, Table 8)。

Table 8. The serum concentration of lipoprotein in each rabbit group (g/L, $\bar{x} \pm s$).

Group	90 days' treatment			180 days' treatment		
	VLDLC	LDLC	HDLC	VLDLC	LDLC	HDLC
Control	0.21 ± 0.16	0.96 ± 0.13	0.16 ± 0.04	0.20 ± 0.05	0.94 ± 0.14	0.14 ± 0.03
HC	0.41 ± 0.07 ^b	1.83 ± 0.21 ^b	0.15 ± 0.05 ^a	0.35 ± 0.06 ^b	1.23 ± 0.15 ^b	0.19 ± 0.07 ^b
HC+L-arginine	0.37 ± 0.06 ^{bc}	1.74 ± 0.27 ^{bc}	0.17 ± 0.06 ^a	0.34 ± 0.08 ^{bc}	1.26 ± 0.16 ^{bc}	0.21 ± 0.08 ^{bc}
HC+nifedipine	0.39 ± 0.05 ^b	1.81 ± 0.27 ^b	0.16 ± 0.04 ^a	0.34 ± 0.05 ^b	1.25 ± 0.13 ^b	0.20 ± 0.075 ^b
HC+ID	0.40 ± 0.08 ^b	1.84 ± 0.059 ^b	0.15 ± 0.05 ^a	0.36 ± 0.08 ^b	1.27 ± 0.14 ^b	0.20 ± 0.08 ^b

Control: standard diet group. HC: ①2% cholesterol administrated 90 days as control of 2% cholesterol + 2% L-arginine, 2% cholesterol + 1.44 mg nifedipine and 2% cholesterol + 2.88 mg isosorbide groups. ②Standard diet was administrated 90 days after 2% cholesterol as control of 4% L-arginine, 2.88 mg nifedipine and 5.76 mg isosorbide groups. HC+L-arginine, HC+nifedipine and HC+ID(HC+isosorbide dinitrate); indicated that 2% cholesterol + 2% L-arginine, 2% cholesterol + 1.44 mg nifedipine and 2% cholesterol + 2.88 mg isosorbide were administrated 90 days respectively, and that 4% L-arginine, 2.88 mg nifedipine and 5.76 mg isosorbide were administrated after 90 days of prevention. a: $P > 0.05$, compared with control group; b: $P < 0.05$, compared with control group; c: $P > 0.05$, compared with HC group.

3 讨论

近年来,内皮源松弛因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF)/NO 作为具有多种功能的细胞内信息分子受到研究者的普遍关注。NO 不仅是一种舒血管物质,而且可以抑制白细胞与内皮细胞的相互作用,抑制血小板的聚集、粘附以及 SMC 的增殖。作为 NO 前体物质的 L-精氨酸已广泛应用于动物实验及人类疾病的探索性治疗,显示了良好的抗 As 的作用。

本研究结果显示常用量的 L-精氨酸抑制 As 形成以及促进 As 斑块消退的作用均优于常用量的硝苯吡啶和消心痛。L-精氨酸对 As 的防治作用呈量效关系:0.5 g/kg 精氨酸组的作用不明显,而 1 g/kg 精氨酸组则有明显的作用,再加大剂量对主动脉效果并不随剂量增大而增强,但对于冠状动脉随剂量增大而表现出作用增强。

L-精氨酸能减少主动脉和冠状动脉病变面

积的机理可能有以下几个方面。

首先,动物实验表明,补充 L-精氨酸能增加动物体内 NO 合成,且存在量效关系^[14]。补充 L-精氨酸可对抗高胆固醇血症时的内皮功能损伤^[5]。Drexler 等^[15]发现静脉滴注 L-精氨酸,可显著地改善心脏移植患者无内膜增厚的血管段的内皮依赖性舒张。因此,L-精氨酸可以通过改善内皮功能发挥抗 As 的作用,从而减少 As 斑块面积。

其次,Tsao 等^[16]实验表明:内皮源性 NO 在调节粘附分子和/或趋化蛋白的表达可能起重要作用。外源性 NO 能抑制单核细胞粘附培养的猪主动脉内皮细胞^[10],同时也能抑制其趋化性;NOS 的抑制能增加单核细胞趋化蛋白-1 的表达和分泌,上述资料表明:内源性 NO 可以调节内皮细胞—单核细胞的相互作用。

尽管一些研究显示了 L-精氨酸缺乏直接的抗氧化特性并发现 L-精氨酸抗细胞粘附的作用

不是由直接的抗氧化物介导的,但不能排除 L-精氨酸代谢产物(NO)可能干扰超氧阴离子的作用。已有实验表明 NO 能降低巨噬细胞 LDL 的氧化修饰,这种抑制作用可能是作用于自由基酶(如 NADPH 氧化酶)途径而实现的。因此 L-精氨酸抑制内皮细胞粘附作用与抗超氧阴离子有关。L-精氨酸可通过抑制白细胞粘附而发挥抗 As 的斑块形成的作用。

第三,动脉粥样硬化发生过程中,受斑块局部形成的细胞因子和生长因子的影响,血管 SMC 增殖,出现动脉壁变厚并发生纤维化。已有实验表明 L-精氨酸的代谢产物 NO 可抑制 SMC 增殖^[11]。有实验表明给予 L-精氨酸饮食可显著地减轻高胆固醇家兔冠动脉的内膜增厚。

还有,临床试验表明,口服 L-精氨酸不仅可降低患者血清胆固醇、甘油三酯和 LDLC 浓度,增加 HDLC 水平,而且可降低脂蛋白(a)水平^[17]。在家兔实验中虽观察到喂饲精氨酸后动物血 VLDLC 和 LDLC 较胆固醇组低,但无显著性差异,可能是由于:①家兔喂养高脂饮食后血液中 VLDLC 和 LDLC 过高,L-精氨酸不能抵抗过高的血脂。②在 As 消退中,虽然停喂了胆固醇,但肝脏或其它器官组织慢释放脂质,血液中 VLDLC 和 LDLC 仍保持较高水平。

总之,L-精氨酸-NO 途径通过改善内皮功能、抑制单核细胞粘附、抑制 SMC 增殖等方面起到抑制 As 斑块形成,减小斑块面积的作用。经本实验证实,L-精氨酸对斑块形成的防治作用优于临床上常用的硝苯吡啶及消心痛。

参考文献

- Gibbons GH, Dzau VJ. Molecular therapies for vascular diseases. *Science*, 1996, 272: 689~693.
- Fraser GE, Sadate J, Beeson WL, et al. A possible protection effect of nut consumption risk of coronary heart disease: the adventist health study. *Arch Inter Med*, 1992, 152: 1 416~424.
- Cooke JP, Tsao P, Singer A, et al. Anti-atherogenic effect of nut: Is the answer NO? *Arch Inter Med*, 1993,

153: 896~899.

- Palmer RMJU, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988, 333: 664~666.
- Cooke JP, Singer AH, Tsao P, et al. Antiatherogenic effect of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1 168~172.
- 王炳银,徐成斌. L-精氨酸抗家兔动脉硬化的研究. 北京医科大学学报, 1994, 26: 189~191.
- 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损伤. 中国动脉硬化杂志, 1995, 3(1): 36~39.
- Graaf JCD, Banga JD, Moncada S, et al. Nitric oxide functions as an inhibitor of platelet adhesion under flow conditions. *Circulation*, 1992, 85: 2 284~290.
- Provost P, Lam JYT, Lacoste L, et al. Endothelium-derived nitric oxide attenuates neutrophil adhesion to endothelium under arterial flow condition. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 331~335.
- Bath PMW, Hassall DG, Gladwin AM, et al. Nitric oxide and prostacyclin divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11: 254~260.
- Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilation and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat smooth muscle cells. *J Clin Invest*, 1989, 83: 1 774~777.
- 杨永宗,陈颜芳,刘易林,等. L-精氨酸对高脂血症兔血浆脂蛋白、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.
- 徐叔云,卞如濂,陈修(主编). 药理实验方法学. 人民卫生出版社, 1991: 179.
- Kitamura K, Lian Q, Carl A, et al. S-nitrosocysteine, but not sodium nitroprusside, produces apamin-sensitive hyperpolarization in rat gastric fundus. *Br J Pharmacol*, 1993, 109: 415~423.
- Drexler H, Fischell TA, Pinto FJ, et al. Effect of L-arginine on coronary endothelial function in cardiac transplant recipients. *Circulation*, 1994, 89: 1 615.
- Tsao P, Mcevoy LM, Dreler H, et al. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation*, 1994, 89: 2 176~182.
- 谭小进,戴爱国,文芳,等. 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. 中国动脉硬化杂志, 1997, 5(1): 41~44.

(1997-01-11 收到, 1997-08-31 修回)