维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)02-0127-03

高脂血症大鼠的血管和内皮功能

秦 俭[1]、陈运贞[1]、周歧新[2]、蒋青松[2]、倪银星[3]

（1. 重庆医科大学临床学院心血管内科；2. 重庆医科大学基础医学院药理教研室；
3. 重庆医科大学临床学院内分泌科 重庆 400016）

【摘 要】目的：研究高脂血症大鼠的血管、内皮功能。方法：16只雄性Wistar大鼠随机分为正常组和高胆固醇高脂饮食组，喂养12周，测定血清一氧化氮（NO）和血浆内皮素（ET）水平，离体做主动脉条片对新福林(PE)的收缩反应、对乙酰胆碱（Ach）和硝普钠（SNP）的舒张反应。结果：两组大鼠NO和ET水平无显著性差异；主动脉条片对PE的收缩反应、对Ach和SNP的舒张反应亦无显著性差异。结论：高脂血症大鼠的血管、内皮功能均未发生明显改变。

【关键词】高脂血症；血管功能；内皮功能；Wistar大鼠

【中国图书分类法分类号】R589.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-09-24

Vascular and endothelial function in hypercholesterolemic rats

QIN Jian, et al

(Department of Cardiology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To study the effect of hypercholesterolemia on vascular and endothelial function in Wistar rats. *Methods*: Male Wistar rats were fed 2 % cholesterol diet for 12 weeks. Blood was drawn to determine the level of serum nitric oxide (NO) and plasma endothelin (ET); thoracic aorta was harvested for studies of vascular reactivity to phenylephrine (PE), acetylcholine (Ach) and sodium nitroprusside (SNP).*Results*: There were no significant differences between NC and HC group in the level of serum NO and plasma ET ($P<0.05$); responses (including the maximal responses) of the thoracic aorta to PE, Ach and SNP were not affected by 2% cholesterol diet. *Conclusion*: Vascular systolic function and diastolic function were not altered in hypercholesterole-mic rats.

【Key words】Hypercholesterolemia; Vascular function; Endothelial function; Wistar rats

1 材料与方法

1.1 试剂和仪器

胆固醇（进口，广州分装）；丙基硫氧嘧啶（上海复星朝晖药业有限公司）；胆酸钠（Serva，Feinbiochemica GmbH & Co）；Kreb，s液；新福林（上海禾丰制药）；氯化乙酰胆碱（上海化学试剂总厂所属上海试剂三厂）；硝普钠（中国医药（集团）上海化学试剂公司）；内皮素放免药盒（北京解放军总医院放射免疫试剂公司）；一氧化氮试剂盒（北京邦定泰克生物技术有限公司）；含95% O_2、5% CO_2的混合气；恒温水浴锅；通气沟；张力换能器（航天医学工程研究所）；LMS－2B型二导生理记录仪（成都仪器厂）。

1.2 动物及模型制备

140－200g健康雄性Wistar大鼠16只，按体重随机分为正常组7只和高胆固醇高脂组9只。动物先适应性喂养5天，然后正常组给予正常饲料，高胆固醇高脂组给予下列配方的饲料：2％胆固醇，0.2％丙基硫氧嘧啶，0.25％胆酸钠，5％猪油，8.3％全鸡蛋。共喂养12周。

1.3 外周血指标的测定

1.3.1 血脂测定 分别于入选时、喂养4周时给两组大鼠断尾并采取尾血，11～12周时麻醉后开胸，经心脏取血，用全自动生化分析仪测定血清总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL）。

1.3.2 一氧化氮（NO）测定 喂养4周时两组大鼠经断尾取血，12周时麻醉后开胸，经心脏取血，以化学法测定血清NO水平。

1.3.3 内皮素（ET）测定 喂养12周时经心脏取血，以放射免疫法测定两组大鼠血浆ET水平。

1.4 主动脉血管条片离体灌流实验

麻醉动物后开胸，迅速取出胸主动脉约2～3 cm，放入预先冲有混和气的冷Kreb's液中，并持续通入混和气，插入细玻璃棒，小心将血管剪成螺旋形，其两端用细线扎牢，一端固定于通气钩，然后置于37℃恒温浴槽，加入20 ml Kreb's液，并持续通入混和气，条片另一端连张力换能器，在LMS－2B型二导生理记录仪记录血管张力变化。血管条片在1g的最适静息张力下平衡60 min，其间每隔15 min换一次新

作者介绍：秦 俭（1966- ），女，副主任医师、博士，
主要研究方向：高血压、冠心病的防治。

维普资讯 http://www.cqvip.com

鲜的Kreb's液。

1.4.1 血管条片对PE的反应 血管条片平衡后，向浴槽内依次加入浓度递增的PE（终浓度为10^{-10} ~ 10^{-4} mol/L），并同步记录血管张力的变化，以各浓度引起的收缩幅度占最大收缩幅度的百分比表示血管条片对PE的反应，并计算EC_{50}（引起最大收缩效应的一半的药物浓度）。

1.4.2 血管条片对乙酰胆碱（Ach）的舒张反应 血管条片以10^{-5} mol/L的PE预收缩后，依次向浴槽加入浓度递增的Ach（终浓度为10^{-9} ~ 10^{-4} mol/L），并同步记录血管张力的变化，以血管条片对累积浓度Ach舒张反应的幅度占血管条片对PE引起的收缩幅度之比表示血管对Ach的舒张反应，计算IC_{50}（引起最大舒张效应一半的药物浓度）。

1.4.3 血管条片对硝普钠（SNP）的舒张反应 用同(1.3.2)的方法，研究血管对SNP的舒张反应，所不同的是SNP终浓度为10^{-10} ~ 10^{-7}mol/L。

1.5 数据处理

结果以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较用SPSS统计包进行t检验，以$P<0.05$为有显著性。

2 结 果

2.1 血脂

正常组在喂养的不同时间血脂稳定，差异无显著性；而高脂组在喂养4周后TC明显增高，与入选时比较有显著性差异，且随着喂养时间的延长，TC并不继续升高；LDL于4周时开始升高，到12周时仍继续升高，和入选时比较差异有显著性；HDL增高的趋势同LDL，但其幅度更小。结果见表1。

2.2 血清NO

4周时正常组为205.75 ± 85.26 μ mol/L，高脂组为153.28 ± 18.94 μ mol/L，8周时正常组为186.23 ± 64.27 μ mol/L，高脂组为124.85 ± 50.39 μ mol/L。不论在4周或8周，两组大鼠血清NO之间差异无显著性，随着喂养时间的延长，正常组和高脂组血清NO均未发生明显变化（$P>0.05$）。

2.3 血浆ET

12周时大鼠心脏血浆ET水平：正常组为452.09 ± 108.99 pg/ml，高脂组为428.47 ± 109.31 pg/ml，两组间差异无显著性($P>0.05$)。

2.4 主动脉对PE的反应

高脂组主动脉收缩功能无明显改变，经统计与正常组差异无显著性，两组的EC_{50}分别为9.38×10^{-8} mmol/L和7.04×10^{-8}mmol/L。见图1。

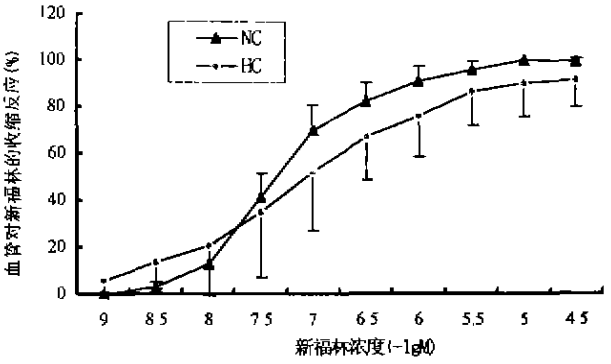


图1 主动脉对新福林收缩的量效曲线

2.5 主动脉对Ach的舒张反应

高脂组主动脉对Ach的舒张反应无明显改变，经统计与正常组差异无显著性，两组的IC_{50}分别为7.23×10^{-6} mmol/L和6.15×10^{-6} mmol/L。如图2。

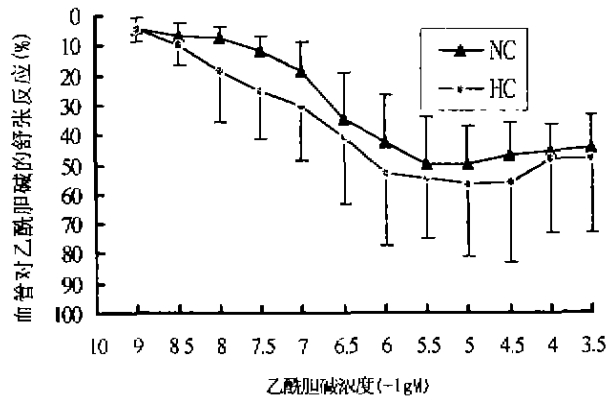


图2 主动脉对乙酰胆碱的舒张反应

2.6 主动脉对SNP的舒张反应

高脂组主动脉对SNP的舒张反应无明显改变，经统计与正常组差异无显著性，两组的IC_{50}分别为3.64×10^{-9} mmol/L和1.16×10^{-9} mmol/L。如图3。

3 讨 论

表1 两组大鼠不同时期血脂测值比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	TC			HDL			LDL		
	入选时	4周	12周	入选时	4周	12周	入选时	12周	4周
正常组	1.25 ± 0.16	1.56 ± 0.25	1.78 ± 0.12	0.58 ± 0.15	0 74 ± 0 15	0.84 ± 0.13	032 ± 0.15	0.28 ± 0.07	0.25 ± 0.04
高脂组	1.18 ± 0.23	11 14 ± 2 23	12.85 ± 4.27	0 54 ± 0 17	1 45 ± 0.38	2.03 ± 0.41	0 33 ± 0 18	1.45 ± 0.38	3.92 ± 1.08

维普资讯 http://www.cqvip.com

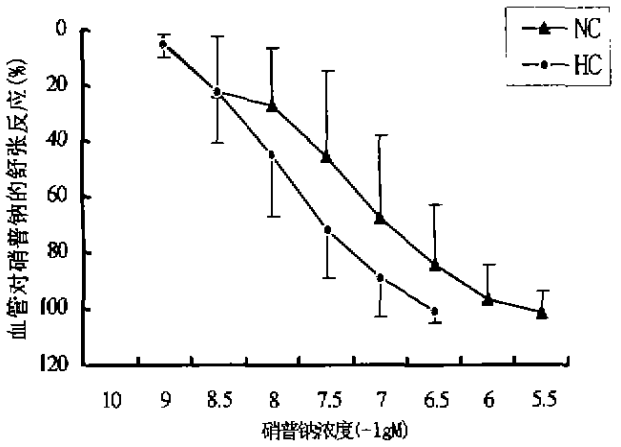


图3 主动脉对硝普钠的舒张反应

本研究结果显示，高胆固醇高脂饲料喂养大鼠4周后，其血脂即已显著增高，以后随着喂养时间的延长，到12周时 LDL仍在继续升高，与4周时比较，差异有显著性，HDL增高的趋势同LDL，但其幅度并不如前者大，而TC却并不随喂养时间的延长继续升高，TC在12周时与4周时的差异无显著性。因而以大鼠制作高脂血症模型是可行的。

有关高脂饮食对大鼠血管内皮功能影响的报道不一。1995年 Gauthier TW等[1]报道给 Sprague--Dawley大鼠高脂饮食2周，胸主动脉环内皮依赖性舒张功能即出现明显障碍，而Raij. L等[2]将 Dahl 盐敏感大鼠分为3组：正常组、高脂组（这两组均含硒和维生素E）和高脂并不含硒和维生素E组，共饲养18周，结果显示三组大鼠胸主动脉环对内皮依赖性血管舒张物质Ach和ADP的反应只在高脂不含硒和维生素E组才有障碍，胸主动脉光镜和透射电镜显示三组动脉内皮完整，均未见粥样硬化斑块形成，仅在高脂不含硒和维生素E组见到内膜厚度轻微增加并有少数巨噬细胞样细胞沉积，因而推论除脂质过氧化以外，其他辅助因子的共同参与对斑块的形成是必要的。本实验结果表明，高胆固醇高脂饲料喂养大鼠引起的高脂血症在12周内并不导致血管内皮功能障碍，表现在血中内皮分泌的舒血管物质NO和缩血管物质ET的水平并未发生显著性改变，主动脉条片对Ach的内皮依赖性舒张反应未见减弱，表明内皮功能依然健全；主动脉条片对PE的收缩效应和对SNP的非内皮依赖性舒张反应均未见减弱，表明血管平滑肌功能未受损伤。这和Raij. L等[2]报道的结果相似，也是对大鼠能抵抗高脂血症动脉粥样硬化斑块形成的一种解释。而其他种属如兔、猴、猪等在高脂血症时很容易发生血管功能上和结构上的异常[3~6]，在这点上充分显示出不同种属间的差异。进一步从分子水平探讨大鼠抵抗高脂血症动脉粥样硬化斑块形成的机理，将给人类冠心病的防治打下坚实的理论基础。

参 考 文 献

[1] Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, et al. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia[J]. Arteriol Thromb Vasc Biol, 1995;15:1652-1659.

[2] Rai j. L, Nagy J. Coffee K. et al. Hypercholesterolemia promotes endothelial dysfunction in vitamin E- and selenium-deficient rats[J]. Hypertension. 1993;22:56-61.

[3] Fillios LC, Andrus SB. Mann GV, et al. Experimental production of gross atherosclerosis in the rat [J]. J Exp Med, 1956;104:539-554.

[4] Mahley RW, Holcombe KS. Alterations of the plasma lipoproteins and apoproteins following cholesterol feeding in the rat [J]. J Lipid Res. 1977;18:315-324.

[5] 王景全，于雅媛，白小涓，等. 实验性高胆固醇血症兔离体主动脉功能变化的研究[J]. 中国医科大学学报，2000;29:423 - 424.

[6] Ellke FW, Armstrong ML, Harrison DG. Endothelium--dependant vascular elaxation is abnormal in the coronary microcirculation of atherosclerotic primates [J]. Circulation, 1990;81:1586-1593.