DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.09.010
第24卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 9
2002年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2002

文章编号:1000-5404(2002)09-1023-03

论著

高胆固醇血症辛伐他汀对动脉粥样硬化雄性兔性激素的影响及意义

覃 军,何作云 (第三军医大学附属新桥医院全军心血管内科中心,重庆 400037)

提 要:目的 观察高胆固醇及辛伐他汀对兔食饵性动脉粥样硬化(AS)形成过程中性激素水平的影响。方法 42只雄性新西兰兔(1.983±0.182)kg随机分为三组:①正常对照组(n=14):基础颗粒饲料120~150 g/只;②AS模型组(n=14):予以造模饲料,即在基础颗粒饲料中混合加入0.5 g/kg胆固醇粉;③舒降之组:(n=14):造模饲料+辛伐他汀(5 mg/kg)。于实验开始前及第8、12周末经耳缘静脉采血测定血脂(胆固醇、甘油三酯)、血清睾酮(TESTO)和雌二醇(E_2)。结果 与正常对照组相比,随着喂饲高胆固醇AS模型组和辛伐他汀组血脂逐渐升高、主动脉粥样硬化面积逐渐增大,辛伐他汀组血脂、主动脉粥样硬化面积均显著低于同期AS模型组;动态观察AS模型组和辛伐他汀组TESTO和E_2水平均无明显变化。结论 高胆固醇及辛伐他汀均不影响兔食饵性AS形成过程中性激素水平。

关键词:动脉粥样硬化;辛伐他汀;睾酮;雌二醇;血脂;兔
中图法分类号:R541.4;R589.2;R977.12 文献标识码:A

Effects of cholesterol and simvastatin on testosterone and estradiol in atherosclerotic rabbits induced by high cholesterol dietary

QIN Jun, HE Zuo-yun (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of cholesterol and simvastatin on serum testosterone (TESTO) and estradiol (E_2) in atherosclerosis rabbits induced by high cholesterol dietary. Methods A total of 42 rabbits were equally randomized into 3 groups, normal control, atherosclerosis group induced by high cholesterol food, and simvastatin group fed by cholesterol-enriched diet with simvastatin (Zocor) addition. The levels of serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG) and TESTO and E_2 were estimated at the baseline, the end of 8 and 12 weeks after treatment. The extent of aortic atherosclerosis was measured with planimetry for the sudanophilic area. Results At the end of 8 and 12 weeks treatment, serum levels of TC, TG and aortic atherosclerosis areas in rabbits with high cholesterol food were increased compared with normal control group, while the levels of TC, TG and aortic atherosclerosis areas in simvastatin groups were less than that in atherosclerosis group ($P<0.01$). Both simvastatin group and atherosclerosis group have no change in testosterone and estradiol during the experiment. Conclusion Neither simvastatin nor cholesterol-enriched diet has no effect on serum testosterone and estradiol in atherosclerotic rabbits induced by high cholesterol dietary.

Key words: atherosclerosis; simvastatine; testosterone; estradiol; rabbits

血清脂蛋白是胆固醇形成性激素的主要来源,雌、雄性激素通过广泛分布于心血管系统的受体在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)发病的多个环节发挥作用[1]。他汀类药物通过抑制胆固醇合成过程中的限速酶—HMG-CoA还原酶而发挥其降血脂及抗AS的作用。作为有效调脂及抗AS药物,他汀类药物既降低血清胆固醇,也降低细胞内胆固醇。迄今,高胆固醇及他汀类药物在发挥调脂及抗AS作用中对性激素的影响欠明确。本实验采用食饵性兔AS模型,结合AS病理变化,动态检测血清睾酮(Testo)和雌二醇(E_2)变化,探讨高胆固醇及辛伐他汀对食饵性兔AS形成过程中性激素的作用及意义。

1 材料和方法

1.1 主要试剂

辛伐他汀采用杭州默沙东有限公司生产的舒降之片,血清睾酮(Testo)放免试剂盒和血清雌二醇(E_2)检测试剂盒均购自美迪科生物技术有限公司。

作者简介:覃 军(1961-),男,四川省达州市人,博士,副教授,主要从事动脉粥样硬化发病机制及防治方面的研究,发表论著16篇。电话:(023)68755546

收稿日期:2001-10-15;修回日期:2002-02-01

1.2 方法

1.2.1 实验分组及造模 42只雄性新西兰兔(1.983±0.182)kg(第三军医大学实验动物中心提供),随机分为3组并分笼喂养:①正常对照组(n=14):基础颗粒饲料120~150 g/只;②AS模型组(n=14):每天每只兔在基础颗粒饲料中混合加入胆固醇粉(0.5 g/kg);③舒降之组(n=14):造模饲料加辛伐他汀(5 mg/kg)粉碎后与高脂饲料混合喂饲。实验共12周。于实验开始前及第8、12周末经耳缘静脉采血测定Testo和E_2。

1.2.2 血清TESTO和E_2测定 按试剂盒说明书操作,由FJ-2008GY免疫计数器直接读出结果(单位分别为ng/ml、pg/ml)。

1.2.3 血脂测定 采用酶法测定血清TC、血清TG。

1.2.4 兔主动脉AS面积测定 实验第8周末三组均随机处死7只,第12周末处死剩余实验兔并行主动脉AS面积测定。染色方法[2]:取自降主动脉起始处至腹主动脉分叉处主动脉,剪除血管外结缔组织及脂肪,纵向剖开,生理盐水冲洗残血,将血管条放置于10%甲醛液中固定45~60 min,再将血管条取出用生理盐水冲洗后,置苏丹Ⅳ染色液中(染色液量是组织体积的5~6倍,染色液只用1次)染色10 min,生理盐水冲洗。将血管条放置在滤纸上,以透明胶片覆盖用黑色彩笔描出内膜苏丹Ⅳ着色部及整条主动脉轮廓,用体视法计算出两部分的面积,求出斑块面积占整条主动脉面积的百分比[3]。

1.3 统计学处理

所有数据以$\bar{x}\pm s$表示。采用Matlab 11.0版专用统计分析程序对各个组数据进行单因素方差分析。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 结果

2.1 血脂变化

入选时各组 TC、TG 水平无显著性差异。实验过程中正常对照组血脂两项无明显改变，随实验进程，舒降之组和 AS 模型组 TC、TG 逐渐升高。实验第 8、12 周末，舒降之组 TC、TG 均显著低于 AS 模型组。

2.2 主动脉 AS 面积测定

正常对照组各实验兔主动脉苏丹Ⅳ染色均无鲜红着色(AS 面积为零)。随实验进程 AS 模型组与舒降之组均出现面积大小不等的不规则着色区并逐渐增大，实验第 8、12 周末舒降之组主动脉 AS 面积均显著低于同期 AS 模型组，见表 1。

表 1 动脉粥样硬化面积变化(%，$\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of aortic atherosclerosis areas in 3 groups of rabbits(%，$\bar{x}\pm s$)

Group	8 week(n=7)	12 week(n=7)
Normal control	0	0
Atherosclerosis	35.29±9.41 *	42±9.69
Simvastatin	21.86±7.58▲	27.29±6.89▲

▲: $P<0.01$ *vs* AS group

2.3 血清 TESTO 及 E_2 变化

实验前及实验第 8、12 周末 3 组间及组内血清 ETSTO 及 E_2 均无明显差异($P>0.05$)，见表 2、3。

表 2 各组 ETSTO 变化(ng/ml，$\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Changes of serum testosterone in 3 groups of rabbits(ng/ml，$\bar{x}\pm s$)

Group	baseline (n=14)	8 week (n=14)	12 week (n=7)
Normal control	67.47±16.93	68.13±20.58	66.69±16.83
Atherosclereosis	63.64±19.13	64.81±20.43	67.4 ±17.65
Simvastatin	68.35±15.67	68.83±20.35	65.89±16.83

表 3 各组 E_2 变化(pg/ml，$\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of serum estradiol in 3 groups of rabbits(pg/ml，$\bar{x}\pm s$)

Group	baseline (n=14)	8 week (n=14)	12 week (n=7)
Normal control	56.55±17.33	55.43±19.95	55.69±13.45
Atherosclereosis	51.55±20.78	50.04±17.48	50.5 ±30.24
Simvastatin	50.93±20.37	55.55±21.11	53.67±19.66

3 讨论

本研究选择雄性兔实验性 AS 模型，既减少了由于雌、雄性兔的生理生化指标的差异而造成数据的离散度，也避免了雌性兔生理周期活动对生理指标的干扰。AS 模型组随实验进程其血脂逐渐升高，结合两个实验组主动脉均形成明显的脂质条纹和粥样斑块，证明复制食饵性高胆固醇血症及 AS 模型成功。动脉观察证实辛伐他汀对不同时期食饵性雄性兔 AS 中期(纤维-粥样斑块期)及晚期血脂及主动脉粥样硬化面积均有显著的抑制作用。

雌激素可通过多种机制发挥保护心血管系统和抗 AS 的作用[4]；研究表明，体外雌激素通过雌激素受体依赖性机制直接调控血管平滑肌细胞的几种因子的表达，抑制血管平滑肌细胞依赖性的血管外膜成纤维细胞迁移[5]，并且雌激素对兔的保护作用与血浆胆固醇水平的性别差异无关，而取决于动脉内皮的状态，并与单核细胞-内皮细胞沾附有关[6]。多数研究认为生理水平的雄激素具有保护心血管系统的作用[7]。如给予老年男性睾酮治疗，可明显提高血清睾酮和雄激素达到正常水平，降低 TG 和 LDL-c，但不改变 HDL-c 水平[8]。动物实验还发现雌激素及雄激素作用于不同的性别其效应不同：睾酮用于雄性家兔能抑制斑块形成，而用于雌性家兔则促进 AS 发生发展[9]。新近 Wenger 等[10] 研究发现雌激素用于男子冠心病二级预防在 0～4 个月时冠心病(CHD)事件明显增加。

通过采用随机化、交叉、安慰剂对照的研究发现，对于冠心病和高胆固醇血症的绝经后妇女，舒降之、雌激素替代治疗(ERT)和两者的合并治疗均明显降低总胆固醇及 LDL，单独 ERT 或与舒降之合用均明显降低 Lp(a)，而舒降之对此无明显作用；ERT 可通过对这些可溶性粘附分子 sICAM-I，VCAM-I 和 E-选择素的作用而减少 AS 形成及改善自发性溶栓，而他汀类药物则不能[11]。Bonapace 等[12] 进一步发现，他汀类药物可逆性抑制促分裂素的促平滑肌细胞增殖的作用，17β 雌二醇则能逆转他汀类药物所诱导的细胞增殖 G1 期静止、促细胞增殖。上述研究提示他汀类药物与性激素对 AS 的影响并不相同，其相互作用可能对 AS 的发生发展具有一定的意义。

雌激素、雄激素受体广泛分布于血管平滑肌细胞、巨噬细胞和血小板，受转录、翻译及翻译后修饰等多个水平的调节，并且不同年龄、不同生理及病理状态下人体性激素的相对动态变化更为复杂。孤立地观察血清 TESTO 和 E_2 的变化而并非其效应，难以真实说明激素与 AS 的复杂关系。本研究结合 AS 动态病理变化检测血清 TESTO 和 E_2，有助于阐明他汀类药物、性激素与 AS 的复杂关系。Travia 等[13] 对 24 例高胆固醇血症患者分别服用小、大剂量的他汀类药物治疗 6～36 个月，发现即使大剂量的他汀类药物对肾上腺皮质和睾丸的类固醇生成均无明显的影响。采用随机、双盲、多中心前瞻性的研究发现，对绝经期低雌激素妇女，普伐他汀单独或与雌激素联合替代疗法对内源性雌激素无影响，也无相关的副作用[14]。本研究结果表明，高胆固醇喂饲所形成的雄性兔 AS 发生发展与性激素水平无关，辛伐他汀在发挥调节血脂及抗 AS 过程中对性激素无直接影响或可能与性激素调节机制无关。提示他汀类药物在发挥调节血脂及抗 AS 过程中并不会通过性激素的变化而影响其抗 AS 的作用。

进一步研究他汀类药物与性激素的交互影响及其与 AS 的复杂关系，不仅有助于阐明 AS 的发病机制，

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

同时，也可能为开发新的更有效的抗 AS 药物提供理论线索。也可能开辟新的更安全有效的抗 AS 途径。

参考文献：

[1] Ruizeveld de Einter J A, Trapman J, Vermey M, *et al*. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study [J]. J Histochem Cytochem, 1991, 39(7): 927—936.
[2] 龚志锦，詹容洲 编著. 病理组织制片和染色技术[M]. 上海：科学技术出版社，1994. 136—145.
[3] Gundersen H J G, Bendsten T F, Korbo L, *et al*. Some new, simple and efficient sterological methods and their use in pathological research and diagnosis[J]. APMIS, 1998, 5(96): 379—394.
[4] Mendelsohn M E, Karas R H. Mechanisms of disease: The protective effects of estrogen on the cardiovascular systen[J]. N Engl J Med, 1999, 340(11): 1 801—1 811.
[5] Li G, Chen Y F, Greene G L, *et al*. Estrogen Inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration *in vitro*[J]. Circulation, 1999, 15(100): 1 639—1 645.
[6] Holm P, Andersen H L, Stender S. Gender gap in aortic cholesterol accumulation cell interaction[J]. Circulation, 1998, 24(98): 2 731—2 737.
[7] Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalssen I, *et al*. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits[J]. Circ Res, 1999, 84(7): 813—819.
[8] Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska Srzednicka J, *et al*. Effect of testosterone replacement therapy on lipoproteins in hypogonadal and elderly men [J]. Atherosclerosis, 1996, 1(121): 35—43.
[9] Bruck B, Brehme U, Gugel N, *et al*. Gnder-Specific differences in the effects of testosterone and estrogen on the development of atherosclerosis in rabbits[J]. Arteriocler Thromb Vasc Biol, 1997, 10(17): 2 192—2 199.
[10] Wenger N K, Knatterud G L, Canner P L. Early risks of hormone therapy in patients with coronary heart disease[J]. JAMA, 2000, 284(1): 41—43.
[11] Sbarouni E, Kroupis C, Kyriakides Z S, *et al*. Cell adhesion molecules in relation to simvastatin and hormone replacement therapy in coronary artery dieseae [J]. Eur Heart J, 2000, 12(21): 975—980.
[12] Bonapace I M, Addeo R, Altucci L, *et al*. 17 beta-estadiol overcomes a G1 block induced by HMG-CoA reductase inhibitors and fosters cell cycle progression without inducing ERK-1 and -2 MAP kinases activation [J]. Oncogene, 1996, 12(4): 753—763.
[13] Travia D, Tosi F, Negri C, *et al*. Sustained therapy with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors does not impair steroidogenesis by adrenals and gonads [J]. Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(3): 836—840.
[14] Ohta H, Komukai S, sugimoto I, *et al*. Effect of a HMG-CoA reductase inhibitor combined with hormone replacement therapy on lipid metabolism in Japanese women with hypoestrogenic lipidemia: a multienter double-blind controlled prospective study [J]. Maturitas, 1998, 29(2): 163—171.

（编辑　陈聪连）

文章编号：1000-5404(2002)09-1025-01

个案与短篇

层流手术室围术期低温致苏醒延迟 2 例

Two cases of the delayed palinesthesia caused by perioperative hypothermia in the operation room cleaned by laminar flow

陈伯成[1,2]，杨天德[1]，史　忠[1]，陶　军[1]，吴悦维[1]，张永富[1]，陈祥瑞[1]，张宽平[1]，谭　虎[1]　（[1]第三军医大学附属新桥医院麻醉科，重庆 400037；[2]解放军 303 医院麻醉科，南宁 530021）

我院层流手术室曾有 2 例胸科手术病人全麻后因围术期低温致苏醒延迟，现报告如下。

例 1：男，42 岁，68 kg，因左上肺肿瘤行左肺叶切除术，ASA Ⅱ级，以阿托品 0.5 mg，地塞米松 10 mg，咪唑安定 10 mg，万可松 8 mg，芬太尼 0.3 mg 静脉注射、诱导插管，用美国 Marquette 监测 BP、ECG、SPO2 $EtCO_2$，芬太尼、万可松、异丙酚静脉滴注维持麻醉。手术历时 3 h，术中层流手术间温度 18 ℃，关胸前以新洁尔灭和生理盐水 1 000 ml 冲洗后关胸并停麻醉药，术中输液 1 000 ml，尿量 300 ml，生命体征平稳，术毕血压 12.0/5.33 mmHg，心率 62～70 次/min，病人未清醒。以阿托品 0.5 mg，新斯的明 1 mg，氨茶碱 250 mg，催醒无效。触摸发现皮温低，遂测鼻咽温 33.1 ℃，怀疑低温致苏醒延迟，遂以电热毯加温并加盖被褥，以输血（液）加温器对 400 ml 全血加温输入，1 h 后鼻咽温升至 34.9 ℃，自主呼吸恢复并渐清醒，吸痰拔管后观察 10 min 生命体征平稳，$SPO_2 \geqslant 96\%$ 送回病房。

例 2：男，61 岁，51 kg，因食管癌根治术后食管瘘行胸腔廓清术，ASA Ⅲ级，心率 130 次/min，血压 21.3/13.3 mmHg，以氯胺酮 70 mg，咪唑安定 7 mg，万可松 6 mg，芬太尼 0.1 mg 静脉注射、诱导插管，以西地兰 0.2 mg 纠正心律，用异丙酚、万可松、芬太尼静脉滴注维特麻醉，术中生命体征平稳，从胸腔清除大量脓苔，并用 2000 ml 温新洁尔灭液反复冲洗。手术历时 4.5 h，术毕病人不醒，有轻微自主呼吸，呈点头状，血压降至 11.7/8.0 mmHg，心率降至 50～64 次/min，给予氨茶碱、阿托品、新斯的明后仍不醒，触皮温凉测鼻咽温 33.6 ℃，遂电热毯加热保温并加盖被褥，用输血（液）加温器加温全血 400 ml 后血压上升至 16.0/9.3 mmHg，HR 90～100 次/min，2 h 后鼻咽温升至 34 ℃，自主呼吸稍好转，仍不能拔管，带呼吸机送回监护病房，继续保温，4 h 后鼻咽温上升至 36.2 ℃，病人清醒、拔管。

（下转 1028 页）

作者简介：陈伯成（1965—），男，湖北省孝感市人，主治医师，主要从事心血管外科麻醉方面的研究，发表论文 17 篇。电话：(023)68755634

收稿日期：2001-08-10；修回日期：2001-10-11

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net