

实验性动脉粥样硬化的形成及奴佛卡因的抑制作用問題*

張世榮 曹詠清

技术协助：姚文貞 崔云琦

动脉粥样硬化的产生,可由許多因素致成^[1-2]。自从 Н. Аниңков(1912)以高胆固醇飼料喂家兔,产生了本症,其后很多学者作了許多动物实验的研究工作,都确切地证实了;由于脂肪代謝,特别是胆固醇机能障碍,而产生了动脉粥样硬化。这些結果无论在血液脂肪生物化学測定,和在心脏血管系统的形态学变化上与人类产生此症基本相似^[3-5]。最近的解剖学和老年学积累不少的知識指出:人体衰老死亡有很多是伴随着心脏血管机能性障碍。其中很大部分是动脉粥样硬化。羅馬尼亞老年病研究所生物化学研究組 C. David(1957)曾以兔子形成了动脉粥样硬化,探討奴佛卡因(H₃)对病变的血管治疗作用,主要在血液脂肪变化上进行了一些工作,并未作形态学观察。本实验是配合防老研究工作,以类似的設計实验,在血液中进行总胆固醇、脂蛋白的測定,并結合到形态学观察作了进一步研究。

实验材料和方法

1. 实验材料: 实验用47只安格拉种长毛兔,在实验开始时,其重量为1.45—1.9公斤。分成三組,即7只为不作任何处理的对照組,20只喂食胆固醇,另20只喂食胆固醇的同时注射奴佛卡因。(下列簡称为:对照組、胆固醇組、奴佛卡因組)

2. 形成动脉粥样硬化实验方法: 分別用5%胆固

醇-花生油5毫升拌在菜中,和单以1克胆固醇拌在菜中喂食,其效果大致相同,后者对血清总胆固醇升高稍为快些。胆固醇拌在菜中喂食有相当的优点:把粉末状固体胆固醇拌在一定量的青菜中,在未喂給主食(基础膳食)前給予,兔子相当喜食,10分钟后,兔子把拌有胆固醇的蔬菜全部食完。因此喂食定量胆固醇也可以得到保証。喂食的进行,最初是隔日給予胆固醇,到血清胆固醇含量升到300—400毫克%时改为每日給予,可以加速动脉粥样硬化的形成。在兔子主食中,避免給予黃豆等含磷脂食物。

基础膳食飼料的成分:

麸子面	50%
燕麦	20%
高粮面	30%

蔬菜有:芹菜、蘿卜、蘿卜叶、小白菜、青草、番茄、甘薯叶。

20只兔子喂食胆固醇,同时用国产4%奴佛卡因針剂作肌肉注射,最初注射量为0.2毫升,待其慢慢适应一个月以后用0.4毫升,再过一个月增加到1毫升,又过一个月增至2毫升。間日进行。

实验前所有兔子,在同一条件的环境、食料飼养3个星期后开始实验,至这项工作告一段落为止持續了

* 本文承本室王煥榮、郑国章先生指导和王克勤教授指正謹此致謝。

6个月。

3. 分析方法:

(1) 取血:最初2个月中,每一个月在各实验组动物同时取血一次,中间2个月是20日左右取一次,最后2个月中改为10日左右取血一次,检查血清总胆固醇含量,并应用纸上电泳方法作血清脂蛋白测定。

取血是在空腹时,动物左耳边缘静脉刺破后让其自然流出收集。

(2) 血清总胆固醇测定法:我们采用了中国医学科学院生物化学系改良的 Zlatkis 法,经过回收率及重复性试验,结果良好,符合实验要求。

(3) 血清脂蛋白的测定:我们采取滤纸上电泳法,用 Whatman 1 号滤纸,缓冲液为 pH 8.6,离子强度 0.05 的巴比妥酸-巴比妥钠。血清标本为 0.01 毫升,应用电压为 8 伏特/每厘米滤纸长度,电流 0.8 毫安培/每厘米滤纸的宽度。通电 8 小时,在 100—105℃ 固定性烘干半小时,用 60% 甲醇饱和苏丹黑-B 染色 16 小时。

(4) 为了配合在生物化学测定的研究,并进行了形态学的观察,以喂食胆固醇组动物作为指示,当血清总胆固醇含量平均由 74.17 毫克%达到 337 毫克%时(105天)与 561 毫克%(146天)、848 毫克%(165天)时分别在各组取动物 1—4 只作解剖观察(除此以外在实验中途死亡的亦作解剖观察)。重点是主动脉弓及其下降部 6 毫米处,先用肉眼及实体解剖镜详细观察血管内膜类脂质浸润的程度,并计算和量度所形成的痰块的数量和大小。然后在各个标本中取心脏、血管(主动脉弓及其下降部分)、肝脏等组织,用作组织学和组织

化学方法观察,所用的染色方法见下表:

固定液 组织 染色法	Mcmanus 液			10%甲醚溶液		
	血管	心脏	肝脏	血管	心脏	肝脏
苏丹黑-B (显示类脂质)	+	+	+			
Foot's 法(显示网状纤维)				+	+	
Weigert氏法(显示弹性纤维)				+	+	
苏木精-伊红				+	+	+

表中各种染色方法,均为石蜡切片,厚度为 8—10 微米。组织片上的嗜苏丹黑染料颗粒,根据 H. W. Chalkley 方法作相对性定量。

实 验 结 果

本实验所得的体重,血清总胆固醇和脂蛋白的含量,形态学观察结果分述如下:

一、体重: 各组动物在实验的不同阶段产生了一些变化(见表 1 所示)。

表 1 体重记录

重量 (克)	天数	开始	36	75	105	130	146	165
组别								
对 照 组		1578	1600	1790	1807	1900	1952	2013
胆 固 醇 组		1733	1690	1732	1782	1803	1775	1757
奴 佛 卡 因 组		1646	1676	1842	1727	1731	1683	1625

表 2 各组动物在不同的实验时间中血清总胆固醇含量平均值

胆固醇含量 (毫克%)	天数	36	60	75	87	105	118	130	146	165
组别										
对 照 组		68.76± 3.5	64.80± 15.2	66.6± 3.4	79.3± 4.6	93.3± 16.1	106.4± 11.2	146±5.0	138±4.5	290± 28.0
胆 固 醇 组		74.17± 1.2	106.86± 11.3	207.5± 40	210±33	337.5± 23	431.86± 15.3	773 ± 51.2	561.2± 49	848.1± 72.1
奴 佛 卡 因 组		86.39± 9.9	77.8± 3.4	191.2± 17.2	164.6± 15.8	351.7± 29.1	439.8± 13.9	777.5± 44	611.4± 65	838.1± 79

表 3 在不同的实验时期各組动物血清胆固醇含量的差异比較

組別	處理 天數	類別								
		36	60	75	87	105	118	130	146	165
對照組 胆固 醇組	差數	6.35	42	120.5	131.2	244.2	325.6	636	323.8	558.13
	N	8	11	9	12	16	16	15	12	13
	p	$0.8 > p > 0.7$	$0.5 > p > 0.4$	$p < 0.005, 7$	$0.05 > p > 0.01$	$0.01 < p < 0.02$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$0.01 > p > 0.001$	$p < 0.001$
	t	$t < t_{0.05, 6}$	$t < t_{0.05, 9}$	$t > t_{0.05, 7}$	$t > t_{0.05, 10}$	$t > t_{0.05, 14}$	$t > t_{0.05, 14}$	$t > t_{0.05, 13}$	$t > t_{0.05, 10}$	$t > t_{0.05, 11}$
奴佛卡 胆固 醇組	差數	2.17	18.44	15.5	56	36.4	3.7	3.6	57.5	10
	N	9	13	14	21	25	25	18	16	16
	p	$0.9 > p > 0.8$	$0.8 > p > 0.7$	$p > 0.9$	$0.9 > p > 0.8$	$0.5 > p > 0.4$	$0.7 > p > 0.6$	$p > 0.9$	$p > 0.9$	$0.9 > p > 0.8$
	t	$t < t_{0.05, 7}$	$t < t_{0.05, 11}$	$t < t_{0.05, 12}$	$t < t_{0.05, 19}$	$t < t_{0.05, 23}$	$t < t_{0.05, 23}$	$t < t_{0.05, 16}$	$t < t_{0.05, 14}$	$t < t_{0.05, 14}$
奴佛卡 對照組 因組	差數	18.1	13	125.1	85	225.7	332.8	637.4	573.3	547.3
	N	9	12	12	12	17	17	13	12	13
	p	$0.8 > p > 0.7$	$0.8 > p > 0.7$	$0.05 > p > 0.02$	$0.09 > p > 0.05$	$0.02 > p > 0.01$	$0.01 > p > 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
	t	$t < t_{0.05, 7}$	$t < t_{0.05, 10}$	$t > t_{0.05, 10}$	$t > t_{0.05, 10}$	$t > t_{0.05, 15}$	$t > t_{0.05, 15}$	$t > t_{0.05, 11}$	$t > t_{0.05, 10}$	$t > t_{0.05, 11}$

表 4 各組动物在不同实验时间中血清脂蛋白含量(平均值)

組 別	105			118			146			165		
	实验天数			蛋白类别								
对 照 組	α	β	α/β	α	β	α/β	α	β	α/β	α	β	α/β
胆 固 醇 組	43.93	56.07	0.8199±0.08	42.73	57.27	0.7483±0.03	42.14	57.86	0.7393±0.03	23.35	76.65	0.3293±0.09
奴 佛 卡 因 組	22.79	77.21	0.2620±0.09	29.17	70.83	0.4500±0.04	19.81	80.19	0.2929±0.08	19.35	80.65	0.2588±0.05
奴 佛 卡 因 組	28.31	71.69	0.4267±0.07	24.75	75.25	0.3579±0.05	29.28	70.72	0.4076±0.09	12.16	87.84	0.2085±0.01

(1) 对照组:截至实验最后,各个动物表现出体重稳定地逐渐上升,与开始时比较是相当显著。

(2) 胆固醇组:从实验开始到3—4个月,一般动物体重稍有增加,到实验后期则稍有下降,但并不显著。

(3) 奴佛卡因组:与胆固醇组相似,但到实验后期下降较多。

二、血清总胆固醇含量:各实验组在实验过程各个时期血清总胆固醇含量测定结果见表2。

(1) 对照组:从表2可以看到,对照组动物,血清总胆固醇的含量有逐渐上升的趋势。由于我们喂给的基础膳食全部为植物性饲料,其变化原因应待进一步实验证实。

(2) 胆固醇组:前2个月由于用制成5%胆固醇油溶液作肌肉注射,可能由于未经制成乳化剂难于吸收或者是未经小肠吸收的原故,血清总胆固醇含量没有显著的上升(见表2)。在这基础上改用喂食方法,只进行了15天,血清总胆固醇含量即有显著增加,与对照组比较有显著的差别(见表3)。由此时起至实验最后

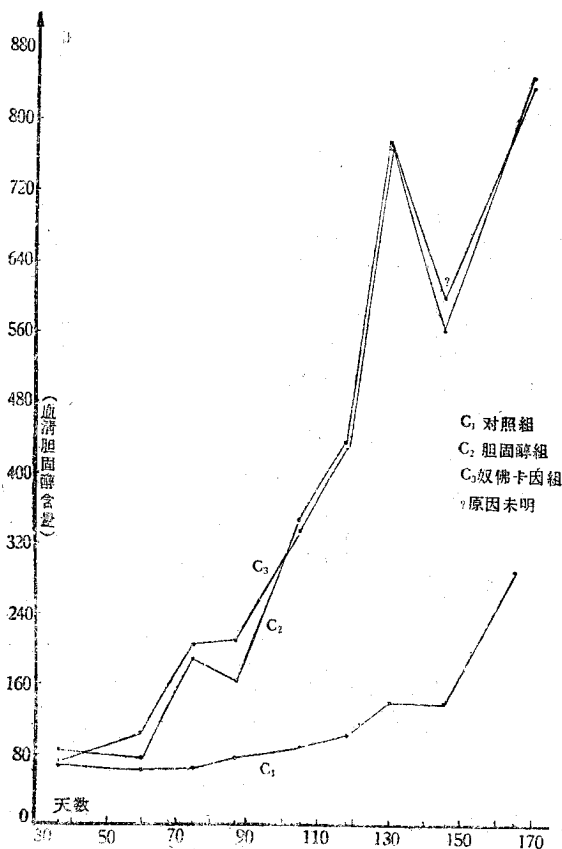


图1 比较各实验组动物血清总胆固醇含量变化

为止,几乎是直线上升(见图1),各个时期与对照组比较,均保持极显著的差异(见表3)。结果表明胆固醇含量的增高是经常的,实验时间愈长血清中胆固醇含量愈高,而增到一定高度后(约600毫克%以上)其变化比较缓慢,不同个体其含量升高及其达到“较稳定”程度有所不同。

(3) 奴佛卡因组:在各个时期中,动物的血清总胆固醇含量都是升高的,其结果与单喂胆固醇组大致相似(见表2)。因此胆固醇组与奴佛卡因组动物在各个时期血清总胆固醇含量比较无显著性差异(见表3)。

三、血清脂蛋白含量测定:当血清总胆固醇含量极显著的升高,在形态学上观察到肝脏、心脏和血管内膜有脂肪颗粒沉积现象的时候(105天),为了进一步探讨脂肪代谢障碍的发生,开始了应用纸上电泳方法测定血清脂蛋白含量。至实验最后为止,一共进行了五次*,与总胆固醇测定同时进行,结果见表4。

(1) 对照组动物:血清中 α 脂蛋白随实验时间愈长有下降的趋势,而 β 脂蛋白则相对增高,特别是在165天变化相当显著,与血清总胆固醇含量结果相符合。

(2) 胆固醇组: α 、 β 脂蛋白的含量产生极显著的变化(见表4)。 α/β 比值与对照组比较,从105天起至146天,都有极显著的差别(见表5),到165天由于对照组动物血清 β 脂蛋白含量相应地提高,本组动物

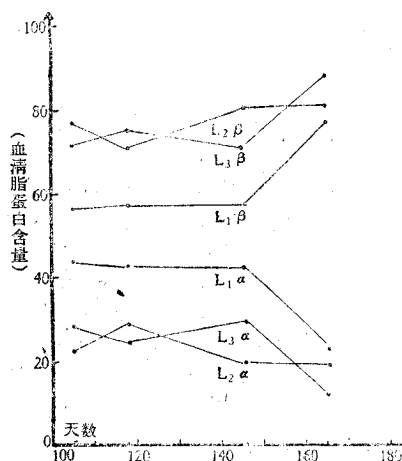
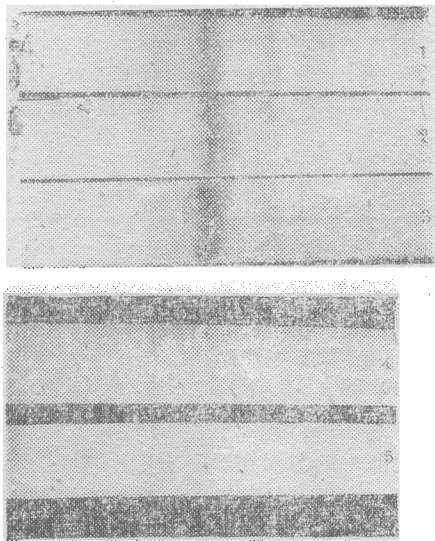


图2 比较试验动物血清脂蛋白含量变化(平均值%)

- L₁α 对照组 α 脂蛋白;
- L₂α 胆固醇组 α 脂蛋白;
- L₃α 奴佛卡因组 α 脂蛋白;
- L₁β 对照组 β 脂蛋白;
- L₂β 胆固醇组 β 脂蛋白;
- L₃β 奴佛卡因组 β 脂蛋白。

* 第四次测定,发现血清变性,故数据未列入本文。

还維持在 146 天的水平，因此在这个时期兩組在統計学上比較沒有很显著的差別。結果証明，喂食胆固醇形成动脉粥样硬化的动物，血清 β 脂蛋白含量增高， α 脂蛋白的含量相对降低。与血清总胆固醇含量升高的結果相符合。



照片說明：經 60% 甲醇飽和苏丹黑染色 16 小时，滤紙上色带胆固醇組(1,2)和奴佛卡因組(3)与对照組(4,5)比較，前两組 β 脂蛋白显著提高。

(3) 奴佛卡因組：血清脂蛋白含量的变化基本上与胆固醇組相似(見表 4)。两者比較并无显著性差別(見表 5)。

四、形态学观察：以下分述 105,146,165 天在解剖和組織切片所观察的結果。

(1) 实验进行了 105 天，分別在对照組、胆固醇組及奴佛卡因組取 1—3 个动物杀死。在实体解剖鏡下观察主动脉弓及其下降部的內膜，无任何变化象征。但在組織切片用苏丹黑染色观察，胆固醇組和奴佛卡因組动物的动脉管內膜染色比对照組深，稍有增厚現象，似是一些微細而分布极其均匀的乳糜顆粒 (Chylomicron) 沉积。肝脏切片可以看到嗜苏丹黑顆粒增多，并且有很多大型顆粒出現(見图片 10)，在油鏡下观察，这些顆粒大多数都在肝細胞質內，平均每个細胞約有 6—8 个 (500 个細胞平均)，在細胞間隙也有較大的类脂質顆粒沉积。心脏也有相类似的顆粒沉积。而在心脏、血管的网状纖維及彈性纖維組織，未发现任何变化。

(2) 实验进行了 146 天，同上次一样在各組共取动物 6 只杀死(其中 2 只是突然死亡的)。結果除对照組外，所有动物主动脉弓都出現粥样硬化癥块，大小均为 0.1—0.3 厘米左右。由主动脉弓及其下降部 6 厘米处有 2—4 个斑块，大多数集中在主动脉弓分叉前的 0.5 厘米和弓部地方。只有 1 只动物在下降部发现有

表 5 在不同的实验時間各組动物血清脂蛋白 α/β 比值差异比較

处理天数 类别 組別		105	118	146	165
对 照 組 胆 固 醇 組	差数	0.5570	0.3325	0.4484	0.0711
	N	18	10	14	12
	p	* 0.01 > p > 0.001	* p < 0.001	* p < 0.001	0.6 > p > 0.7
	t	t > t 0.05, 16	t > t 0.05, 8	t > t 0.05, 12	t < t 0.05, 10
胆 固 醇 組 奴 佛 卡 因 組	差数	0.1655	0.0579	0.2354	0.0500
	N	23	12	13	16
	p	0.6 > p > 0.5	0.7 > p > 0.6	0.2 > p > 0.1	0.8 > p > 0.7
	t	t < t 0.05, 21	t < t 0.05, 10	t < t 0.05, 11	t < t 0.05, 14
对 照 組 奴 佛 卡 因 組	差数	0.3900	0.3904	0.2130	0.1211
	N	17	10	11	12
	p	* p < 0.01	* 0.05 > p > 0.02	p = 0.2	0.4 > p > 0.3
	t	t > t 0.05, 15	t > t 0.05, 8	t < t 0.05, 9	t < t 0.05, 10

* 极显著差异

2个癥块。

組織切片观察血管:胆固醇組和奴佛卡因組动物主动脉弓切片,用苏丹黑-B染色,发现內膜鋪上一层很厚、染色較深的类脂質(見图片17)。用H. E.染色可看出这层“新生”組織并无細胞結構。在一些类脂質附着的地方,內膜一些纖維发生溶解性破坏現象。

雷鎖辛-复紅染色:血管內弹性层,有多处产生局部弹性纖維溶解性破坏現象,显示出折光性很强的空隙(見图片15)。有一处产生显著的內膜小丘状突出(可能是癥块所在),这处弹性纖維特別致密,由許多細小的弹性纖維排列成网状,由于小丘状物突出使血管腔产生狭窄(見图片18)。

心脏:用苏丹黑-B染色发现,大小不同、染色甚深的类脂質顆粒,大量沉积在心脏肌纖維束上和束間,大的达到 $92.10-30.7$ 微米,中等大小的为 $30.7-12.28$ 微米,在一个視野中平均有 14 ± 0.35 个(10个視野平均值),在肌肉纖維之間,还存在大量折光性很强的类脂質滴状顆粒(見图片13)。对照組动物心脏切片中亦存在有細小的类脂質顆粒,最大平均是 $6.14-3.07$ 微米,在一个視野平均数量为 8 ± 0.4 个。因此喂食胆固醇后动物心脏脂肪顆粒增多和增大是显著的。

用Foot's 鍍銀染色法,胆固醇組和奴佛卡因組动物,心脏网状纖維显著增多,纏繞在肌小束和肌大束周圍,在橫切片上,可看見联成致密的网状。网状纖維粗細不等,显然很多是显著的增粗(見图片12)。

(3) 165天后同样在各組共取动物9只解剖(其中4只是死亡后解剖的),結果全部动物的主动脉弓及其下降部都布满粥样硬化癥块,由动脉弓,心脏出口处至其下降部6厘米处共有5—8个左右(見图片6,7,8,9)。有些癥块很大,长达0.5厘米,闊0.3厘米,高0.2—0.3厘米左右。在2只动物突然死亡后解剖,在动脉弓分叉前0.3厘米处有大的癥块,此处血管壁产生严重的攣縮,显然这是严重的粥样硬化現象(見图片9)。在主动脉弓有严重的粥样硬化发生,同时发现心脏冠状动脉肌枝发生类脂質块堵塞,形成管腔严重狭窄(見图片19)。靠近堵塞血管周围的心肌纖維产生营养不良性退化。

結 果 討 論

綜合上述各方面观察結果表明:喂食胆固醇105天的动物,血清总胆固醇含量开始显著升高,观察心脏組織切片有明显大型的类脂質顆粒沉积。主动脉弓內膜似有分布均匀的乳糜顆粒,使血管內膜稍有增厚。显然是脂肪代謝机能障碍开始产生。繼續喂以胆固醇,血中总胆固醇含量持續地、几乎直綫地上升。血清脂

表 6 各組动物在不同的处理時間,主动脉弓及其下降部粥样硬化程度

天 数	組 別	对照組	胆固醇組	奴佛卡因組
150 天		0	+	+
146—148 天		0	++ +++	++ ++
165—170 天		0	++++ +++ +++ ++++	+++ ++ ++++ ++++

0—代表沒有粥样硬化。

++—解剖观察沒有发现癥块,而組織切片观察血管內膜具有微細的类脂質顆粒。

+++—代表有少数癥块,中等程度。

++++—已有多数癥块,严重程度。

++++—代表已有多数而較大的癥块,而且在主动脉弓及其下降部,产生狭窄或严重破坏現象,往往以至死亡。

蛋白含量也升高。这时在形态学观察,可以发现病情进一步发展;血管內膜显著增厚,心脏-血管纖維組織发生变化,血管內壁严重的粥样硬化癥块,有时使主动脉弓也产生狭窄現象。尤以冠状动脉肌枝最易产生堵塞,由此引起心肌纖維发生营养不良坏死。这时死亡也快降临,在实验后期,实验組动物死亡愈来愈多,每个进行尸检,則100%的动物主动脉弓及其下降部都产生严重的粥样硬化癥块(見表7)。

表 7

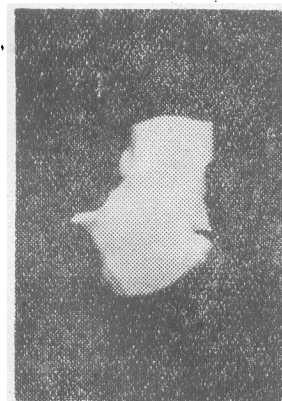
天 数	30	60	90	120	150	180	210
死亡数目							
組 別							
对 · 照 組			1				
胆 固 醇 組	1	2*	1*	3**	2+	2+	6+
奴 佛 卡 因 組		2*	1*	2**	1+	3+	4+

* 尸检未发现有粥样硬化癥块,可能由于严重的皮肤病感染死亡。

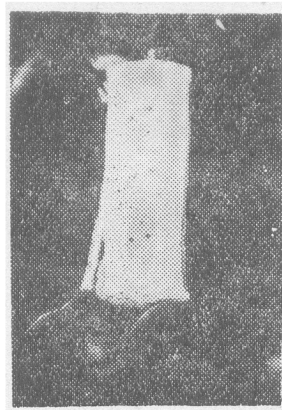
** 其中有4个动物产生粥样硬化癥块。

+ 全部动物都产生严重的粥样硬化。

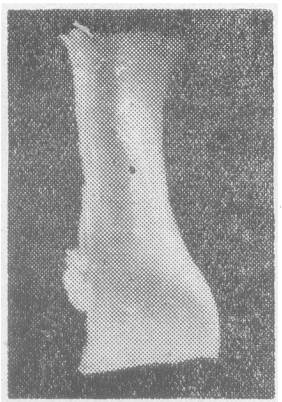
胆固醇在血中是主要的固醇,在体温时是固体状态,它与单个脂肪酸結合成为一个酯化合物-胆固醇酯,它占血清总胆固醇約70—75%,胆固醇酯含有很多的飽和脂肪酸,如硬脂酸;在体温时也是固体状态,而只含很少为液状或半液状的脂肪酸。在正常代謝进行是由中性脂肪、磷脂或蛋白質等,作为溶媒性或結合成液态或半液态运行。由于胆固醇及胆固醇酯在体温时



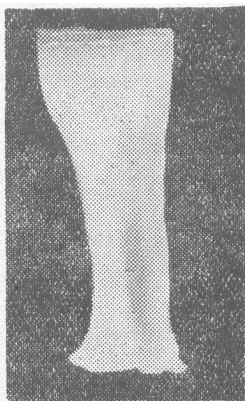
图片 1 105天对照組动物血管(主动脉弓)
内膜无粥样硬化斑块



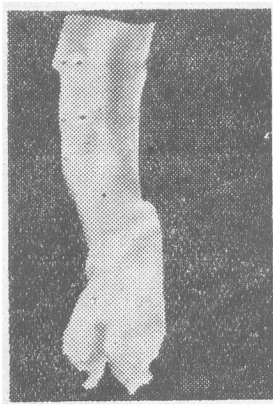
图片 2 146天对照組动物血管(主动脉弓部)
内膜无粥样硬化斑块



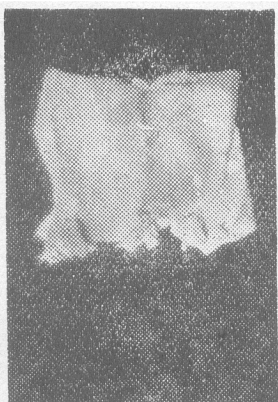
图片 3 105天胆固醇組,血管(主动脉弓部)
内膜无粥样硬化斑块



图片 4 105天奴佛卡因組,血管内膜无粥样
硬化斑块



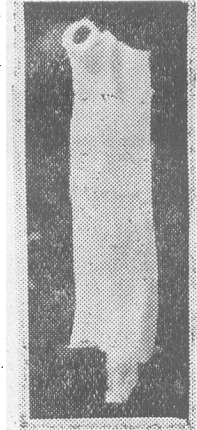
图片 5 146天胆固醇組主动脉弓部发现粥
样硬化斑块



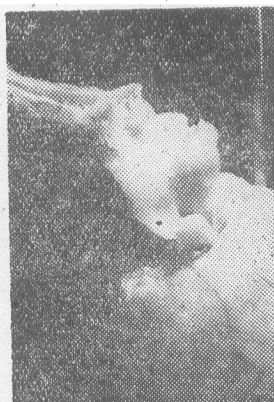
图片 6 165天胆固醇組(10号)主动脉弓分
叉前0.5厘米处产生严重的粥样硬
化斑块



图片 7 165天奴佛卡因組动物粥样硬化斑块
遍布于主动脉弓及其分枝处



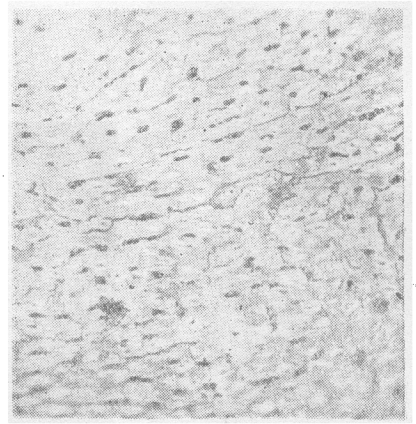
图片 8 165天奴佛卡因組动物主动脉弓下
降部产生粥样硬化斑块向血管内
壁“侵蚀”现象



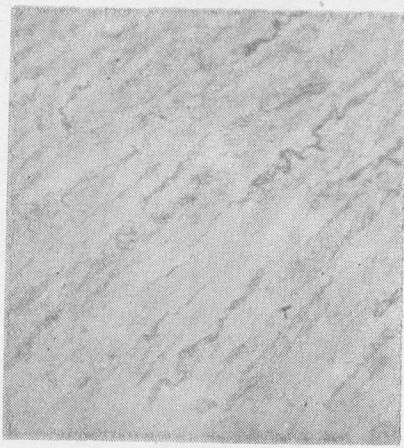
图片 9 165天胆固醇組动物,一大型粥样硬
化斑块沉积在主动脉弓分叉前 0.5
厘米处,使血管壁发生挛缩(新鮮标
本)



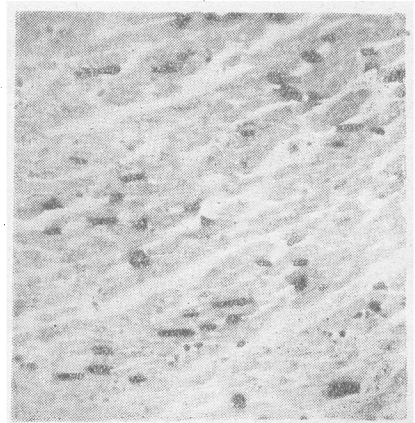
图片 10 105天胆固醇组 9 号动物示肝细胞质内大型脂肪颗粒。苏丹黑-B 染色。(×738)



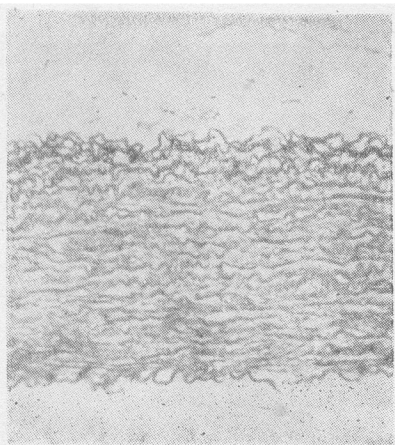
图片 11 不喂食胆固醇对照组,心脏有很少细小的网状纤维在肌束之间。Foot's 镀银法。(×139)



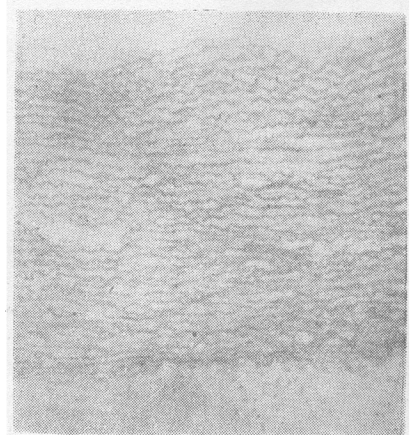
图片 12 喂食胆固醇组 7 号动物心脏网状纤维增多变粗, 缠绕在肌小束和肌大束周围 Foot's 镀银法。(×139)



图片 13 喂食胆固醇同时注射奴佛卡因,心脏肌产大型类脂质块沉积。苏丹黑染色。(×118)



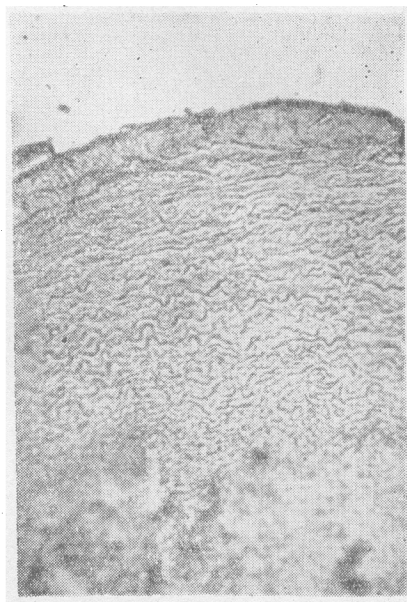
图片 14 不喂食胆固醇对照组动物146天示血管弹性纤维正常排列。雷锁辛-复红染色。(×83)



图片 15 喂食胆固醇同时注射奴佛卡因 26 号动物, 146天示血管内弹性层后中性层产生局部性弹性纤维溶解性破坏现象。雷锁辛-复红染色。(×90)



图片 16 不喂食胆固醇对照組动物146天主动脉弓无任何变化。苏丹黑染色。(×131)



图片 17 喂食胆固醇同时注射奴佛卡因 26 号动物 146 天示主动脉弓内膜铺上一层很厚的类脂质。苏丹黑染色。(×131)



图片 18 喂食胆固醇同时注射奴佛卡因26号动物146天示血管内弹性膜产生小丘状突出,由很多细小的弹性纤维排列成网状。雷锁辛-复红染色。(×131)



图片 19 喂食胆固醇 10 号动物冠状动脉肌枝产生类脂质沉积栓塞,在其周围心肌纤维产生退化。Foot's 鍍銀法。(×131)

是固体状态,不难设想,在不断喂食胆固醇的动物类脂质代谢平衡打破了,胆固醇过多以固体状态在某些器官中沉积下来。通过神经作用影响机体某些机能扰乱,刺激器官组织产生变化。如 Leary 氏发现饲以大量胆固醇的动物,肝脏与肾上腺组织的细胞中,沉积着胆固醇酯,可以刺激结缔组织增生。而在我们实验中,心脏、肝脏和血管产生的类脂质沉积及纤维组织变化等,可能由此引起。

实验结果表明:随着实验时间愈长,血清总胆固醇的含量愈升高,这种增加是经常的,而到达一定高度后其增长速度减慢,达到一“较稳定”状态。在不同的个体其升高以及达到“较稳定”的程度有所不同。当血清胆固醇含量增至一定高度(在我们实验中,一般动物约达 500 毫克%),无疑在心脏,血管壁的组织破坏是显著的。如我们实验中 105 天以前解剖 4 个实验组动物,其血清胆固醇未达 250 毫克%,没有一个形成粥样硬化斑块的,而到了 120 天以后所有死亡和杀死的动物,都形成了严重的动脉粥样硬化斑块,而它们的血清总胆固醇含量均在 450 毫克%以上。但其中因个体差异,而其严重程度不一。又如在 120 天有 3 只实验组动物,血清胆固醇 450—500 毫克%,由于严重的动脉粥样硬化而死亡。但不少动物到 165 天血清总胆固醇上升到 800—1000 毫克的还不致于立即死亡。这是与个体的感受性有关。然而必须是在血清总胆固醇的含量升高到一定高度后,动脉粥样硬化才会出现,实验中血清总胆固醇的升高与动脉粥样硬化似乎有一定的平行关系。Г. В. Троицкий 等(1957)的报告中曾提出相似的结果。

关于奴佛卡因对动脉粥样硬化发展和形成的抑制作用,效果是不够显著的。我们用了不同剂量的奴佛卡因,给喂食胆固醇的动物同时注射。在任何一个时期测量结果,血清总胆固醇均与单喂食胆固醇不注射奴佛卡因组的基本相似。而在脂蛋白测定中也是一

表 8 比较试验动物血中所含脂蛋白的平均值

蛋白质部分	对照组(不喂胆固醇)	试验组(喂胆固醇)	
		不经治疗	经治疗
α -脂蛋白	43.2%	18.15%	24.76%
β -脂蛋白	57.04%	82.12%	73.87%

[本实验所得数据(146天)]

蛋白质部分	对照组(不喂胆固醇)	试验组(喂胆固醇)	
		不经治疗	经治疗
α -脂蛋白	42.14%	19.81%	32.08%
β -脂蛋白	57.86%	80.19%	67.72%

样,不过有些数值看来 β 脂蛋白含量似稍有降低。与 C. David 在同样的工作结果相似(表 8)。David 认为这种结果是有意义的。他们联系到奴佛卡因施于老年人作治疗,结果使胆固醇含量有所增加。而同时脂肪酶也有增加。认为这种酶可能影响胆固醇增加,胆固醇的增加是由于动用了储藏的胆固醇的结果^[8]。但是我们分别在动脉粥样硬化发展不太严重的 105 天及达到严重的 146,165 天,三次在形态学观察结果与单喂胆固醇的动物比较是没有什么差别的,都产生了同样的变化。同样在肝细胞,心脏肌纤维和血管内膜都发生有类脂质严重沉积现象。在九次不同时期的血清总胆固醇含量测定结果,两组比较毫无差别,并无发现由于注射奴佛卡因,可使血液中总胆固醇含量提高之效。因此我们认为奴佛卡因单一因素,对动脉粥样硬化抑制或治疗作用效果是不显著的。David 的工作并未结合到形态学观察,显然他们的结果并未得到最后的验证,所假设的理论,值得进一步研究。

在我们实验对照动物中发现,随着实验天数增加,血清总胆固醇和 β 脂蛋白有显著增加现象。我们实验动物所喂的基础膳食全部是植物性饲料,而且是年龄较老的兔子,因此血清中脂肪含量增高,是否可以说明老年动物在脂肪的合成与代谢机制上有所改变,抑或由于实验的疏忽等其他因素造成。有待进一步证实。

总 结

1. 喂食胆固醇的动物,血清总胆固醇含量显著增加,这种增加是经常的,与动脉粥样硬化有一定的平行关系,在实验后期胆固醇含量上升速度减慢。血清总胆固醇含量的增高以及达到“较稳定”程度在不同的个体有不同。

2. 喂食胆固醇动物,血清 β 脂蛋白显著增加, α 脂蛋白相对减少,这种变化比胆固醇含量较快达到“恒定”。

3. 喂食胆固醇动物,心脏、肝脏、血管发生类脂质沉积,这种沉积程度,随实验时间增长而加重。主动脉弓为粥样硬化发生最经常的、最集中的地方,斑块出现比其下降部为早。

由于类脂质沉积引起一些器官,如肝脏、心脏、血管等组织产生变化。

4. 喂食胆固醇同时注射奴佛卡因的动物与单喂胆固醇的动物比较,无论在血清总胆固醇,脂蛋白的含量测定或在形态学观察结果,没有显著差别,我们认为奴佛卡因单一因素对实验性动脉粥样硬化形成的抑制效果是不显著的。

参 考 文 献

- [1] A. Л. Мясников (徐五凤译): 1957. 诊断和治疗动脉粥样硬化的新资料. 中华内科杂志 2: 87.
- [2] 刘如松: 1955. 动脉粥样硬化成因的一些文献复习. 中华医学杂志 9: 843.
- [3] Leary, T.: 1941. The genesis of atherosclerosis. *Arch. path.*, 32: 507.
- [4] Blumgaht, H. L.: 1951. Blood lipids and atherosclerosis. *Am. J. of Med.*, 11: 271.
- [5] Gofman Lindgen et al.: 1951. Lipoproteins in atherosclerosis. *Am. J. of Med.*, 11: 358.
- [6] Rabson and Helpert: 1948. Sudden and unexpected natural death-coronary artery Sclerosis. *Am. Heart J.*, 35: 635.
- [7] Arthur R. Tamplin et.: 1954. Lipoproteins, Aging and coronary artery disease. *J. Geront.*, 9: 404.
- [8] A. Aslan (王焕葆译): 1959. 奴佛卡因 (H₂ 物质) 作为一种促进营养及返老还童因素作用的研究. 动物学杂志 3(4): 180.
- [9] C. David: 1957. Biochemische und physiologische Alterskriterien und ihre Veränderungen im Laufe der Behandlung als Rehabilitation smerkmale, aus der Erfahrung des Institus für Geridric in Bukarest. *Die Therapiewoche*, 8:1 (okt).
- [10] Hirsch, E. F., and Nailor R.: 1956. The relation of the composition of the blood to Atherosclerosis in experimental Heperlipemia. *A.M.N. Arch. path.*, 61: 469.
- [11] Noble, N. L., and Boucek, R. J.: 1955. Lipids of the serum and connective tissue of the rat and rabbit. *Circulatory Research*, 3: 344.
- [12] W. C. A. (Editorial): 1958. The chemistry of lipids as related to atherosclerosis. *Geriatrics.*, 13: 10.
- [13] D. M. Hegsted, S. B. Andrus et al.: 1957. The quantitative effects of Cholesterol, Cholic acid and type of fat on serum cholesterol and vascular Sudanophilia in the rat. *J. Nutrit.*, 63: 2.
- [14] Sol Roy Rosenthal, M.D., Ph.D., (Chicago): 1934. Studies in atherosclerosis-chemical experimental and morphologic. *Arch. path.*, 18: 473.
- [15] Capt. Waiter, M. Bortz (Mc), U. S. Army (Res) et al.: 1958. Fatty acid supplements to the cholesterol-fed rabbit. *Arch. path.*, 66: 2.
- [16] Iruine H. Page: 1954. The lewis a. CONNOR memorial lecmure; atherosclerosis, an introduction. *Circulation*, 10:1.
- [17] Г. В. Троицкий, Л. С. Тарасова: 1956. О влиянии веществ, увеличивающих содержание в крови α - и β - глобулинов, на развитие элементарной гиперхолестеринемии и атеросклероза. *Вопр. мед. химии.*, 2: 6.
- [18] П. Е. Лукомский: 1957. Некоторые вопросы профилактики и лечения атеросклероза. *Клин. мед.*, 8: 82.
- [19] Cesar. Somoza: 1958. Effects of reserpine on cholesterol levels in cholesterol fed rabbits. *Proc. Soc. Exp. Bio. & Med.*, 99:2.
- [20] Lester M., Morrisom, M. D.: 1958. Serum cholesterol reduction with lecithin. *Geriatrics*, 13:1.