

## 低效价肝素对兔主动脉壁摄取<sup>125</sup>I-胆固醇的影响

陈 兆 荣 吴 葆 杰

(山东医科大学药理教研室, 济南)

**摘要** 低效价肝素(38 U/mg)50 mg/kg, 给家兔 iv, 可抑制兔主动脉壁摄取<sup>125</sup>I-CH, 在第12 h, 抑制率为53%, 对已被去甲肾上腺素损伤的动脉内皮, 肝素仍可降低主动脉壁<sup>125</sup>I-CH的摄取量, 抑制率为34.6%。iv<sup>125</sup>I-CH 50 μCi/kg 12 h后, 各组血中<sup>125</sup>I-CH的cpm无显著差异。但动脉壁与血中cpm的比值差异非常显著, 一次iv后, 肝素降低动脉内皮通透性的作用可持续24 h以上。

**关键词** 肝素; 胆固醇; 主动脉; 内皮细胞

肝素是一种多聚阴离子酸性粘多糖, 对内皮细胞有很高的亲和力, 可在内皮细胞表面形成一层保护性屏障<sup>(1)</sup>。Carr等<sup>(2)</sup>证明, 肝素可降低毛细血管壁的通透性。我们<sup>(3)</sup>曾用显微荧光扫描法和分光光度法, 证明肝素可降低兔主动脉内皮对伊文思蓝白蛋白复合物的通透性。由于胆固醇在动脉粥样硬化的形成过程中起重要作用, 我们又进一步研究了低抗凝效价肝素对兔主动脉壁摄取<sup>125</sup>I-胆固醇的影响。

### 材 料 和 方 法

<sup>125</sup>I-胆固醇(<sup>125</sup>I-CH), 比活性为1 mCi/mg, 纯度为98%, 由中国科学院原子能研究所提供; 肝素(38 U/mg, USP XX, 氨基葡萄糖占19.23%, 葡萄糖醛酸占27.48%, 硫酸基占26.84%)。由山东医科大学生化制药教研室提供; 重酒石酸去甲肾上腺素, 由广州明兴制药厂生产; 丙酮生理盐水溶液(丙酮—生理盐水=7:3); 家兔, 由山东医科大学实验动物室提供。

#### (一) 肝素对兔主动脉摄取<sup>125</sup>I-CH的影响

取体重2~3 kg的健康家兔27只, 随机分为3组: I组iv生理盐水1 ml/kg, 30 min后, iv去甲肾上腺素100 μg/kg; II组先iv 5%肝素溶液1 ml/kg, 30 min后, iv去甲肾上腺素100 μg/kg; III组先iv去甲肾上腺素100 μg/kg, 30 min后, iv 5%肝素溶液1 ml/kg。再过30 min后, 3组皆iv<sup>125</sup>I-CH 50 μCi/kg, 12 h后, 分别从心脏取血0.5 ml, 同时处死家兔, 分离主动脉弓、胸主动脉和腹主动脉, 并将其称重后, 分别用γ-免疫计数器测定放射性, 测定时间为60 s。

#### (二) 肝素在不同时间对伊文思蓝通透性的影响

取体重2~3 kg健康家兔50只, 随机分为两组: 一组iv生理盐水1 ml/kg; 另一组iv 5%肝素溶液1 ml/kg, 30 min后, 皆iv去甲肾上腺素100 μg/kg, 再过30 min后, 皆iv 1%伊文思蓝溶液5 ml/kg。分别于注射后3, 6, 12, 24和48 h, 每组处死家兔5只, 处死后立即剥离主动脉(自主动脉瓣至肾动脉分叉处), 称重后切碎, 放入4 ml丙酮—生理盐水中, 密闭24 h后, 用721型分光光度计以620 nm波长比色, 计算单位重量动脉壁伊文

思蓝摄取量。

## 结 果

### (一) 肝素对兔主动脉壁摄取<sup>125</sup>I-CH 的影响

1. 肝素对总主动脉摄取<sup>125</sup>I-CH 的影响 以每分钟放射性计数 (cpm) 作为<sup>125</sup>I-CH 摄取量指标, 比较用药组与对照组的差异, 并根据下式计算抑制率:

$$\text{抑制率} = \frac{\text{对照组摄取量} - \text{用药组摄取量}}{\text{对照组摄取量}} \times 100\%$$

结果见表 1。

Tab 1. The uptake of <sup>125</sup>I-CH in total aorta wall

Group	n	cpm/g ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )%	Inhibition rate
I	9	14614 ± 1491	
II	9	6908 ± 2850	52.7**
III	9	9551 ± 3807***	34.6*

\* p < 0.05 as compared with I; \*\* p < 0.01 as compared with I; \*\*\* p < 0.05 as compared with II

2. 肝素对血中<sup>125</sup>I-CH 的影响 iv <sup>125</sup>I-CH 12 h, 各组血中 cpm 差异不显著。为了排除血浓度的影响, 计算动脉壁与血液 cpm 比值, 结果 II 和 III 组与 I 组相比, 差异非常显著, 但 II 和 III 组差异不显著, 见图 1。

3. 肝素对不同部位主动脉壁摄取<sup>125</sup>I-CH 的影响 iv 肝素后, 主动脉弓、胸主动脉和腹主动脉壁摄取<sup>125</sup>I-CH 皆较对照组为低 (P < 0.05)。在腹主动脉壁摄取<sup>125</sup>I-CH 的能力较其它部位强, 以对照组最为明显, 见图 2。

### (二) 肝素在不同时间对伊文思蓝通透性的影响

一次静注肝素 50 mg/kg, 在 3, 6, 12, 24 和 48h, 对伊文思蓝的通透性皆有显著抑制作用 (P < 0.01), 在 48 h, 虽有差异, 但不显著 (P > 0.05)。伊文思蓝的通透性在第 12 h 最明显, 见图 3。

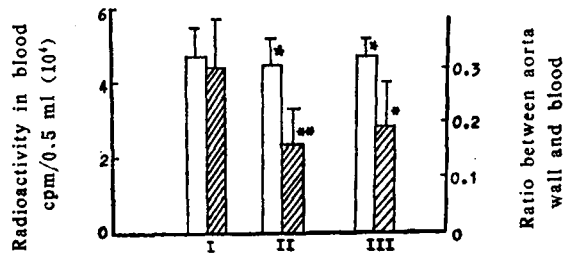


Fig 1. <sup>125</sup>I-CH in blood and the ratio between aorta wall and blood cpm. Data are plotted as  $\bar{X} \pm \text{SD}$  (n=9); □cpm; ▨aorta wall/blood cpm \* P < 0.05; \*\* P < 0.01; ★ P > 0.05

## 讨 论

肝素用于抗凝已有几十年的历史, 它除具有抗凝作用外, 还有降血脂、抗血栓、抗炎作用<sup>(4)</sup>。近年来又发现肝素具有防治动脉粥样硬化的作用<sup>(4)</sup>。Lazzarin等<sup>[5,6]</sup>曾证明, 在组织培养中, 肝素能抑制人动脉壁摄取标记的胆固醇, 经 24 h 温浴后, 肝素对动脉内皮摄取胆固醇的抑制率为 72%。在本实验预试中, 发现正常动脉壁也有一定的摄取胆固醇的能力, 注射去甲肾上腺素后, 可使胆固醇的渗透量在 12 h 内增加 3~5 倍。在主动脉的不同部位, 以腹主动脉渗透量增加最为明显, 提示腹主动脉对去甲肾上腺素的反应性比其它部位强。事先

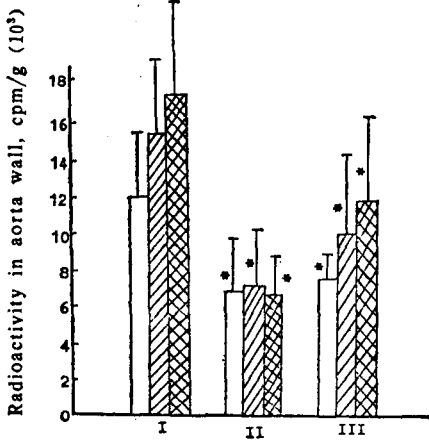


Fig 2. The uptake of <sup>125</sup>I-CH in different parts of aorta wall. Data are plotted as  $\bar{X} \pm SD$  (n=9); □ aortic arch; ▨ thorax aorta; ▩ abdominal aorta; \* P<0.05

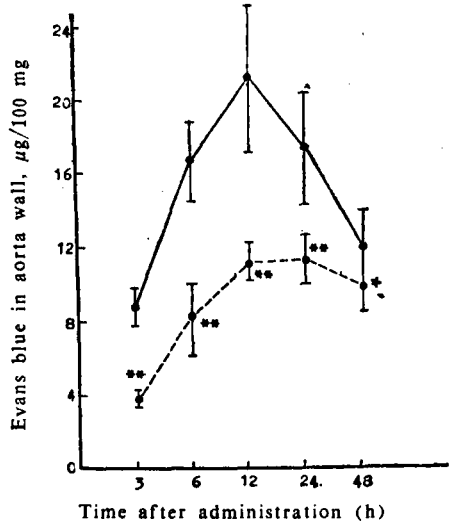


Fig 3. The uptake of Evans blue in aorta walls at different time. Data are plotted as  $\bar{X} \pm SD$  (n=5); — control group; --- heparin group; \*\* P<0.01; ★ P>0.05

注射肝素，可抑制去甲肾上腺素引起的胆固醇渗透量，其抑制率为 53%。动脉内皮被去甲肾上腺素损伤后，再静脉注射肝素，仍可降低胆固醇的渗透量，抑制率为 34.6%。静脉注射 <sup>125</sup>I-CH 50 μCi/kg 12 h 后，各组血中 <sup>125</sup>I-CH 放射性比度无显著差异，但动脉壁对 <sup>125</sup>I-CH 的摄取差异非常显著，表明肝素抑制动脉壁摄取 <sup>125</sup>I-CH，并不是通过降低 <sup>125</sup>I-CH 的血液浓度，而是抑制了动脉内皮对 <sup>125</sup>I-CH 的通透性。一次静注后，肝素降低内皮通透性的作用可维持 24 h 以上，在第 12 h 作用最明显。

商品肝素抗凝活性很高，在临床的应用受到很大限制。近来，人们越来越重视对低抗凝效价肝素的研究。实验表明：低抗凝效价肝素抗炎作用增强，抗动脉平滑肌细胞增生的作用也增强<sup>(7)</sup>。我们也发现 38 U/kg 的肝素与 148 U/kg 的肝素，降低内皮通透性的作用无显著差异<sup>(3)</sup>。鉴于动脉内皮细胞损伤，通透性增加以致大量胆固醇渗入动脉壁是动脉粥样硬化的重要步骤，在动脉粥样硬化的防治过程中，采取有效方法保护内皮细胞，降低内皮通透性，对防止动脉粥样硬化的发生和发展，具有非常重要的作用。低抗凝效价肝素能降低内皮通透性，抑制动脉壁摄取胆固醇，又克服了抗凝效价高的缺点，在动脉粥样硬化的防治中，可能具有一定的有益作用。

参 考 文 献

1. Heibert LM and Jaques LB. The observation of heparin on endothelium after systemic injection. *Thromb Res* 1976;8:195.
2. Carr J, et al. The anti-inflammation action of heparin: Heparin as an antagonist to histamin, bradykinin and prostaglandin E<sub>1</sub>. *Ibid* 1979;16:507.
3. 陈兆荣、吴葆杰. 低抗凝效价肝素对内皮细胞的影响 (I). *山东医学院学报* 1985;(1):21.
4. Engelberg H. Heparin and atherosclerosis. *Am Heart J* 1980;99:359.
5. Lazzarin-Robertso A Jr. The uptake of labeled lipoproteins by isolated human and animal endothelial cells types, In: Horning EC and Lindgren P, eds. *Effect of drugs on synthesis and mobilization of lipid*. New York: Macmillan, 1963:193~198.
6. Lazzarin-Robertse A Jr. Effect of heparin on the uptake of lipids by isolated human and animal endothelial cell types. *Angiology* 1961;12:525.
7. Cuyton JR, et al. Inhibition of rat aorteral smooth muscle cell proliferation by heparin. *Circ Res* 1980; 46:825.

## EFFECT OF LOW ACTIVITY HEPARIN ON THE UPTAKE OF $^{125}\text{I}$ -CHOLESTEROL BY AORTA WALL IN THE RABBIT

CHEN Zhao-Rong and WU Bao-Jie

(The Department of Pharmacology, Shandong Medical University, Jinan)

**ABSTRACT** Low activity heparin (38 U/kg, USP XX) 50 mg/kg given intravenously to rabbits reduced the uptake of  $^{125}\text{I}$ -CH by the aorta wall. The inhibition rate was 53%. It was also found to inhibit the uptake of  $^{125}\text{I}$ -CH by the aorta wall which was damaged by prior injection of noradrenaline. The inhibition rate was 34.6%. Twelve hours after injection of  $^{125}\text{I}$ -CH 50  $\mu\text{Ci}/\text{kg}$  intravenously, the radioactivity in blood was not significantly different between the heparin treated and control groups, but ratio of radioactivity of the aorta wall and blood was significantly different. The effect of heparin on the endothelium permeability after a single intravenous injection lasted more than <sup>24</sup>h.

Key words 1) Heparin; 2) Cholesterol; 3) Aorta; ~~4) Endothelium~~ 4) Cardiovascular

1985, 20(10): 811-814  
(11)