

# 鹤鹑动脉粥样硬化模型的探讨

马 杰 郭力辉 张秀敏 周 群

(辽宁省中医研究院 沈阳 110031)

**摘要** 本文用高脂饲料喂饲法制作鹤鹑动脉粥样硬化模型,观察鹤鹑造型后动脉粥样硬化斑块的发展及最佳造型时间。结果显示动脉粥样硬化病变程度与造型时间明显相关,且表明以4个月造型较为理想,届时主动脉有较明显的斑块,镜下内膜明显增厚,本文为研究动脉粥样硬化疾病提供了一种可靠的实验模型。

**关键词** 鹤鹑 动脉粥样硬化 疾病模型

为研究动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的病理及发展机制,要寻找理想的防治药物,探讨药物作用原理,常需要建立动物疾病模型。本文用高脂饲料喂饲法制作鹤鹑(*Coturnix coturnix*)AS模型,观察其造型后AS斑块的发展及最佳造型时间,为研究AS疾病提供可靠的实验模型。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物** 雄性鹤鹑40只,体重为 $118.9 \pm 8.45\text{g}$ ,用抽签法选取10只作为正常组

外,其余30只均为造型组。实验过程中,由于饲养笼具不理想,卡死6只,故余下34只。

**1.2 饲料** 沈阳嘉荣畜牧饲料有限公司生产的蛋鸡一号饲料。

**1.3 高脂饲料配方** 蛋鸡一号饲料中加入胆固醇、猪油、豆油各1%。

**1.4 主动脉标本制备** 造型组于喂高脂饲料后第1.5、4、8-9个月及在第9个月停喂高脂饲料后1-1.5个月时抽签处死部分鹤鹑,分离

主动脉及左、右头臂动脉,沿主动脉前壁中线纵行切开, Sudan IV 染色。

1.5 染色方法 A. 70% 乙醇漂洗 30s; B. 用 Herxheimers 液 ( Sudan IV, 5g, 70% 乙醇 500ml, 丙酮 500ml 混合配制) 大体染色 20min; C. 80% 乙醇分色 20min; D. 自来水冲洗 1h。

1.6 主动脉斑块分级标准<sup>[1,2]</sup> 0 级 (0 分)——内膜表面光滑,无奶油色变化,即无斑块; 0.5 级 (0.5 分)——内膜有广泛的奶油色变化,但无凸出于表面的斑块; 1 级 (1 分)——有明显的奶油色凸起斑块,面积小于 3mm<sup>2</sup>; 2 级 (2 分)——斑块面积大于 3mm<sup>2</sup>; 3 级 (3 分)——有许多大小不等的斑块,有的融合成片,大斑块的面积超过 3mm<sup>2</sup>; 4 级 (4 分)——动脉内膜的表面几乎全为融合的斑块所覆盖。

1.7 内膜厚度 显微镜下目镜测微尺测量。

## 2 结果

2.1 主动脉粥样硬化病变程度 造型组实验共持续 10.5 个月,内膜增厚不显著 (P < 0.2); 造型组及喂胆固醇饲料 1.5、4.8-9 个月后,动脉斑块平均积分与正常组比较均有显著性差异 (P < 0.01, P < 0.001), 在 4.8-9 个月后,内膜明显增厚,与正常组比较有显著性差异 (P < 0.05); 停胆固醇饲料后 1-1.5 个月,动脉内膜厚度及斑块积分与造型 8-9 个月比较差异显著 (P < 0.05), 说明停胆固醇饲料后 AS 有可能自然恢复。结果显示造型时间与病变程度有一定相关性,本组动物以 4 个月造型较为理想 (见表 1)。

表 1 高脂饲料对鹌鹑动脉粥样硬化的影响

组别	n (只)	AS 程度分级 (积分)						$\bar{X} \pm SD$	内膜厚度 ( $\mu\text{m}$ )
		0	0.5	1	2	3	4		
正常组	9	2	5	2				0.50 ± 0.35	26.97 ± 10.28
造型组	25			11	6	6	2	1.96 ± 1.02 <sup>△△△</sup>	35.75 ± 14.96
造型 1.5 个月	4			3	1			1.25 ± 0.5 <sup>△△</sup>	28.63 ± 13.32
造型 4 个月	7			3	2	2		1.86 ± 0.90 <sup>△△△</sup>	39.43 ± 9.99 <sup>△</sup>
造型 8-9 个月	7			1	1	3	2	2.86 ± 1.07 <sup>△△△</sup>	46.79 ± 18.84 <sup>△</sup>
停 1-1.5 个月	7			4	2	1		1.57 ± 0.79 <sup>△△</sup>	25.11 ± 5.29 <sup>*</sup>

1. △ 与正常组比较 △P < 0.01, △△P < 0.01, △△△P < 0.001,

2. - 与造型 8-9 个月比较 \*P < 0.05.

2.2 病理变化的光镜观察 (见图 1) 鹌鹑造型 1.5 个月,内膜仅有轻度改变,镜下可见少数泡沫细胞分散存在; 4 个月有较明显的斑块,镜下可见大量泡沫细胞,内膜明显增厚; 8-9 个月可见大量泡沫细胞,内膜增厚,纤维增生,有胆固醇结晶,细胞坏死较多,并有坏死区; 停喂高脂饲料 1-1.5 个月后,泡沫细胞减少,而裂隙空泡较多,仍可见胆固醇结晶和局部坏死细胞。病理显示:停喂高脂饲料后 AS 有自然恢复的趋势。

## 3 讨论

文献报道以鹌鹑造 AS, 所用油脂高达 20%<sup>[2]</sup>, 本实验结果表明, 用 1% 胆固醇及 2% 油脂喂饲同样可使鹌鹑诱发 AS 斑块, 且主动脉 AS 斑块的病理形态学变化的严重程度与造

型时间密切相关。实验提示, 若要观察药物对 AS 的治疗作用则造型时间不宜太短, 在造型 1.5 个月后抽查发现, 主动脉内膜病理改变不明显, 而造型 4 个月后, 主动脉斑块已有凸起, 主动脉内膜明显增厚, 因此认为动物以 4 个月造型较为理想。据 Armstrong<sup>[3]</sup> 在动物实验中见到, 当撤去致 AS 的饲料后, 发现在斑块缩小的同时, 病灶内细胞数量和细胞内脂质含量减少。本实验停油脂饲料 1-1.5 个月后, 病变减轻, 结果与 Armstrong 报道一致。

关于 AS 斑块在停喂油脂后能否很快消退, 报道尚少。有些学者认为<sup>[4,5]</sup>, 家兔在造型 2 个月停喂油脂 1-3 个月时, 由于过氧化脂质 (LPO) 仍处于较高水平, 主 AS 病变均未见消退, 反而加重, 停油脂 4 个月时, 病变明显减轻或趋静止。还有报道<sup>[6]</sup>, 家兔在造型 6 个月停

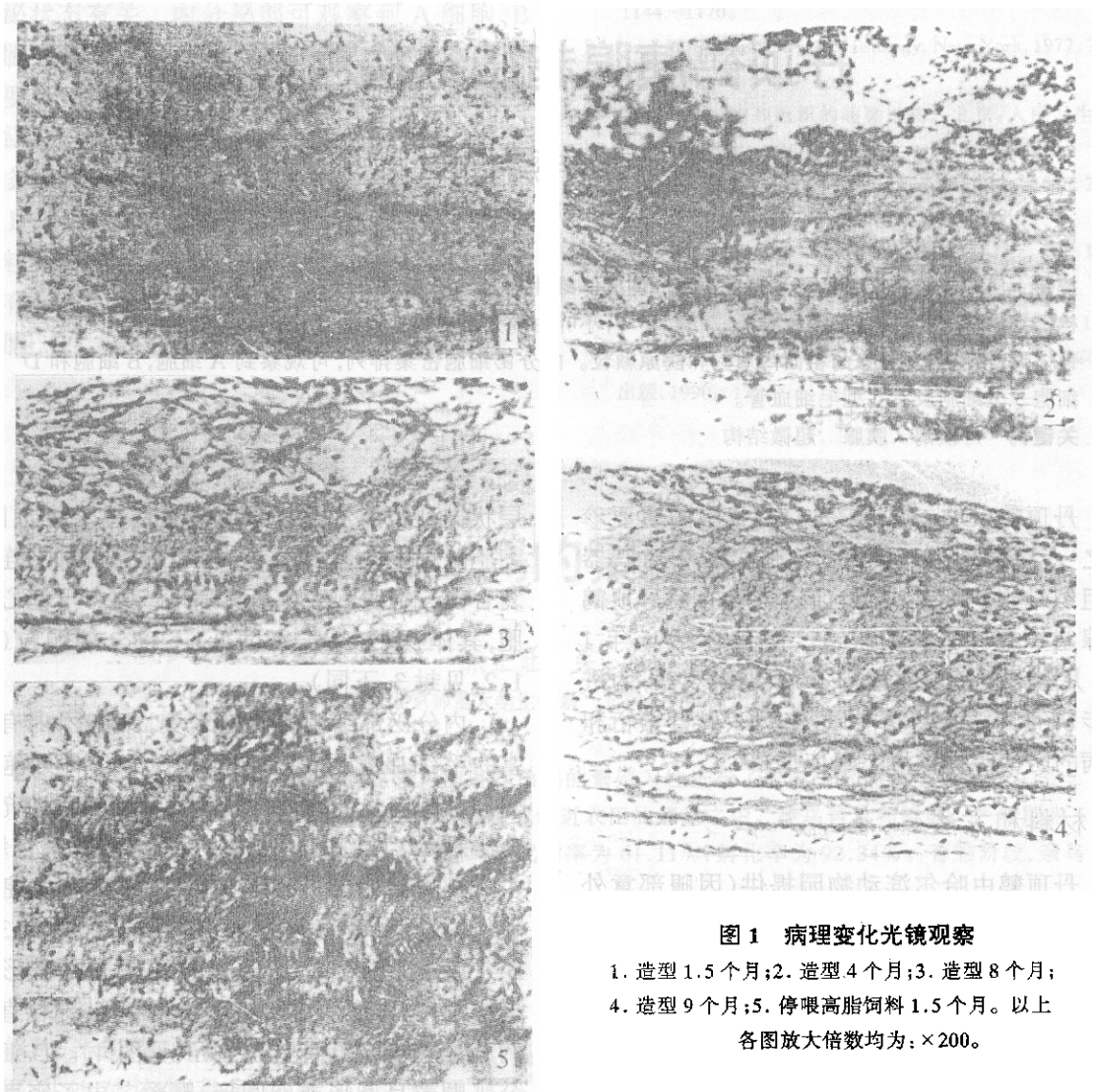


图 1 病理变化光镜观察

1. 造型 1.5 个月; 2. 造型 4 个月; 3. 造型 8 个月;  
4. 造型 9 个月; 5. 停喂高脂饲料 1.5 个月。以上  
各图放大倍数均为:  $\times 200$ 。

油脂 6、12 个月时, 冠状动脉病变明显减轻, 而 12 个月比 6 个月消退更加显著。现国内外已有各种动物实验取得 AS 病变消退的形态学和生物化学方面的证据<sup>[3-7]</sup>, 只是消退时间的不同。本实验用鹤鹑造型 9 个月停油脂 1-1.5 个月后, AS 病变减轻, 消退时间与文献报道的差异, 也许可用使用的实验动物不同, 动脉粥样硬变的组织发生学不同来解释, 这一机理究竟为何, 由于本实验的动物数量有限, 无法继续观察, 还有待于进一步研究。

### 参 考 文 献

- 1 陈 奇, 翁维良。动脉粥样硬化斑块分级标准和方法。中药药理研究方法学, 北京: 人民卫生出版社, 1994。520。
- 2 王 巍, 景厚德。鹤鹑动脉粥样硬化模型的建立。中华心血管病杂志, 1984, 12(3): 222。
- 3 weber G and LA. Carlson. Regression of arterial lesions: Fact and problem. International Conference on Atherosclerosis. Raven press, New York, 1978, 1-11。
- 4 王淑华, 卢咏才, 郭肇铮等。脂质过氧化、抗氧化酶与动脉粥样硬化发生发展和消退关系的研究。中华病理学杂志, 1992, 21(4): 238-240。
- 5 刘超然, 唐朝才, 杨 良等。橡胶种子油对实验性主动脉粥样硬化形成和消退的影响。中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 54-56。
- 6 高 达, 姚荣芬, 李子行等。实验性动脉粥样硬化斑块形成与消退的病理观察。中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 47-50。
- 7 Schettler G. Atherosclerosis, springer-verlag, Berlin, 1977, 259-262。

1 陈 奇, 翁维良。动脉粥样硬化斑块分级标准和方法。中