

医学参考资料

冠心病专辑

一九七二年三月

目 录

动脉粥样硬化的发病原理

血浆脂蛋白与动脉粥样硬化的关系·····	(1)
冠心病中血栓的形成与血小板的关系·····	(4)
酸性粘多糖与动脉粥样硬化疾病的关系·····	(8)
动脉粥样硬化中动脉壁酶的变化·····	(13)
控制膳食对预防冠心病的效果·····	(16)
分子病理学的新进展：动脉组织及其粥样斑块中胆固醇的移动及代谢·····	(21)
血浆胆固醇、脂蛋白和罹患冠心病的关系·····	(25)
内皮细胞损伤在动脉血栓及粥样硬化形成中的作用·····	(26)
血小板药物学与血栓的关系·····	(27)
水质硬度的改变和心血管疾病地方死亡率的关系·····	(31)
动脉粥样硬化的一种实验模型：家猪·····	(32)

冠心病的病理生理

心绞痛的病理生理、治疗及疗效的评定·····	(33)
心肌缺血血液动力学的研究·····	(38)
心肌梗塞休克的病理生理和治疗·····	(41)
心肌梗塞与休克·····	(48)
心肌梗塞的急性代谢反应·····	(49)
心肌梗塞尸检材料的分析·····	(52)

冠心病的预防

心肌梗塞的预防·····	(53)
氨基甲酸吡啶 (Pyridinolcarbamate) 及女性素对主动脉及冠状动脉 粥样化的预防作用的研究·····	(60)
一种防治冠状动脉病的含核甙制剂·····	(63)
硫酸软骨素 A 减少冠心病·····	(65)
儿童“致动脉粥样硬化”膳食中掺杂纤维素对血液脂质的影响·····	(66)
硫酸昆布素对长期断续喂饲胆固醇的家兔动脉粥样硬化及血脂质的影响·····	(67)
免疫学方法预防实验性动脉粥样硬化·····	(69)

冠心病的诊断

冠心病患者监护设备的价值及其限度·····	(70)
冠状动脉造影及临床应用·····	(73)
冠状动脉疾病易患者的探测·····	(76)
急性心肌梗塞患者的无创性检查方法·····	(81)
用放射性同位素测定冠状动脉血流量·····	(84)
异丙肾上腺素对于正常人和冠状动脉硬化病人的心电图影响·····	(86)
心电图诊断复发性心肌梗塞的准确性·····	(87)

冠心病的治疗

动脉粥样硬化·····	(88)
抗心绞痛药物·····	(93)
β -肾上腺素能受体阻滞剂·····	(96)
冠状动脉硬化性心脏病的外科治疗·····	(102)
冠状动脉疾病的外科治疗·····	(109)
应用 Perhexilene Maleate 治疗心绞痛·····	(112)
心肌梗塞防治的进展和存在的问题·····	(113)
抗心律失常药物·····	(115)
室性心律失常的预防和治疗·····	(119)
急性心肌梗塞时抗心律失常药物的预防性应用·····	(122)
用溴苄乙胺处理急性心肌梗塞·····	(124)
口服葡萄糖、胰岛素和钾治疗心肌梗塞的对照研究·····	(125)
异丙基肾上腺素与胰高糖素合并滴注治疗心脏病患者的疗效·····	(126)
用抗凝剂和未用抗凝剂治疗病人的冠状动脉急性病变·····	(127)
扶助循环·····	(128)
心脏起搏器·····	(133)
急性心肌梗塞时暂时性起搏器的应用·····	(139)

血浆脂蛋白与动脉粥样硬化的关系

~~~文献综述~~~

廿世纪初,由于在主动脉粥样硬化斑块中发现有胆固醇,以及用喂饲胆固醇的方法可以在不同的动物引起高脂血症并产生动脉粥样硬化的病变,因而人们最早是研究胆固醇与动脉粥样硬化的关系。到目前,高胆固醇血症在动脉粥样硬化发病中的重要地位仍是大家所公认的。随后发现在人及实验动物模型中,高胆固醇血症常伴有其他脂质(如甘油三酯)的升高,以及血浆脂质在循环血液中并不是以单纯的胆固醇或甘油三酯的形式存在,而这些脂质事实上是血液中大分子复合物——脂蛋白——的一部分。脂蛋白在脂质的携带或运转方面有着重要的作用。近年来随着对脂蛋白的结构及功能的研究的开展,人们对高脂血症的诊断及治疗以及动脉粥样硬化发病方面也有了进一步的了解。

脂蛋白的成分及结构^[1]

脂蛋白的分子并非均一的,其分子大小及密度变化很大。正常情况下,按其密度的不同,主要可分为乳糜微粒、极低密度、低密度及高密度脂蛋白四种。用区带电泳法则可分为乳糜微粒、前 β 、 β 及 α 脂蛋白四个相应的带。第一种为外源性的,而后三者都是内源性的^[6]。由于外源性的乳糜微粒与内源性的前 β 部分的上浮速度有重叠,故用超速离心法不能将二者完全分开,但用纸上电泳法则可分开。

1. 高密度脂蛋白(HDL,密度为 $1.063\sim 1.20\text{ gm./ml.}$, α 脂蛋白):分子量为 $150,000\sim 380,000$ 。又可分为两种: HDL_3 ,分子量为 $150,000\sim 180,000$,含有53%的蛋白质、6个多肽(分子量为 $15,000$)。 HDL_2 ,分子量为 $340,000\sim 380,000$,含有33%的蛋白质、8个多肽。HDL的功能之一是运转内源性胆固醇^[15]。

2. 极低密度脂蛋白(VLDL,密度为 $0.94\sim 1.006\text{ gm./ml.}$, $\text{Sf } 20\sim 400, >400^*$,前 β 脂蛋白):含有大量的脂质,其中主要是甘油三酯,有少量多糖。其功能是携带甘油三酯,其中脂质含量并不恒定,随营养情况而异。分子为球形,直径 $>230\text{ \AA}$,其中蛋白质除 α 及 β 球蛋白外,还有一种原蛋白(Apoprotein) C。最近发现脂血症血清中极低密度脂蛋白(VLDL)的蛋白部分有两个多肽,在免疫化学上与 α 及 β 球蛋白不同。这两种多肽的分子量小于 $25,000$,约占VLDL蛋白质的50%。

VLDL中不含有HDL中那两个主要的多肽,但它们之间有另外两个多肽是类似的。这两种多肽在脂蛋白分子中可能与脂质的运转有关。有不少事实证明HDL及VLDL在结构及代谢上关系密切。

3. 低密度脂蛋白(LDL,密度为 $1.006\sim 1.063\text{ gm./ml.}$, $\text{Sf } 0\sim 12^*, 12\sim 20$, β 脂蛋白):为球形分子,平均直径为 $215\sim 220\text{ \AA}$,含有约22%的蛋白质。分析去脂质的、密度为 $1.029\sim 1.039\text{ gm./ml.}$,或 $\text{Sf } 4\sim 8$ 部分,发现其中有六个多肽。

不同的脂蛋白中在构型上相似,但氨基酸成分不同的多肽,可能与各该脂蛋白的生

理生化功能有关。氨基酸成分不同可能影响与脂质的结合，以至对脂质的运转。有人认为 LDL 系运转外源性胆固醇及胆固醇酯[9]。

LDL 的等电点为 pH 5.7，所以并非一硷性分子。LDL 含有某些带正电荷的基，如赖氨酸、精氨酸、卵磷脂、溶血卵磷脂、神经磷脂及脑磷脂，因而可与带负电荷的基团结合。作者们发现 LDL 的正电荷主要来自赖氨酸及精氨酸。LDL 的上述性质与动脉粥样硬化斑块的形成有密切关系。动脉内膜中含有大量带负电的大分子物质，如酸性粘多糖、胶原、弹力素 (Elastin)。当 LDL 从血液进入血管内膜时，必然与这些大分子接触，因而可能由于非特异性的静电作用而沉淀。纤维蛋白原也能象 LDL 那样被多价负离子所沉淀。

现在已知有两种可以使脂蛋白成分转变的酶，即血浆中卵磷脂-胆固醇转酰酶 (Acyl transferase)，可以催化胆固醇的酯化作用。肝脏合成的 LDL 中酯化胆固醇的比例较低，可能当进入血液后，在此酶的作用下有所改变。另外，脂蛋白脂肪酶可使肝脏合成的脂蛋白中的高甘油三酯含量降低而转变为血浆中的 LDL。

不同的脂蛋白中蛋白质与脂质含量见下表。

血浆脂蛋白的成分[6]

脂 蛋 白 种 类	成分* (%)			
	蛋 白 质	脂 质		
		胆 固 醇	磷 脂	甘 油 三 酯
高密度脂蛋白 (α)	45~55	18	30	2
低密度脂蛋白 (β)	20~25	43	22	10
极低密度脂蛋白 (前β)	2~13	9~23	9~23	46~74
乳糜微粒	0.5~2.5	2~12	3~18	79~94

* 占总量的%。

脂蛋白与动脉粥样硬化的关系

人们很早就注意到脂质代谢紊乱与动脉粥样硬化的发病有密切关系。某些家族性高脂血症患者冠心病发病率高，发病年龄早。近半个世纪以来，不少作者致力于高脂血症（特别是高脂蛋白血症）与动脉粥样硬化或冠心病发病关系的研究，以期寻找可靠的动脉粥样硬化或冠心病早期诊断指标，以及动脉粥样硬化的病因。虽然这一问题到目前还没有解决，但对高脂血症的诊断及治疗有一定帮助[17],[6],[10],[16]，对动脉粥样硬化斑块的形成也有了进一步的了解。

由血浆脂蛋白的成分可知：①高密度脂蛋白 (HDL) 升高很难引起血脂升高；②低密度脂蛋白 (LDL) 升高主要是引起胆固醇的升高，有时可伴有轻度的甘油三酯升高；③极低密度脂蛋白 (VLDL) 升高可引起甘油三酯的升高及不同程度的高胆固醇血症；④乳糜微粒升高可引起明显的甘油三酯升高，而胆固醇则无明显的升高。所以，高脂血症有不同的类型。从 1965 年起，有的作者[7]利用较全面的血清脂质分析，将脂血症分为五种类型[3],[16]。由于膳食对某些血脂（如乳糜微粒）影响较大，所以应早晨空腹取血做检查。另外，在观察期间，膳食尽量不要改变。有人认为动脉粥样硬化

患者的脂血症主要是由于内源性脂质合成增加^[8]以及脂质“清除”的障碍。在大多数患者这种代谢失调可能是由于长期进食过量的碳水化合物及饱和脂肪酸而引起胰岛素增多症 (Hyperinsulinism)、抗胰岛素作用 (Insulin resistance) 及葡萄糖耐量下降^[6]。作者们在弗雷明汉 (Framingham) 地区^[2]对 2,282 名男性及 2,848 名女性 14 年的观察发现, 在 50 岁以上的女性, S_{β} 20~400 脂蛋白浓度比用胆固醇浓度来预测冠心病的发病更有意义, 而在男性及 50 岁以下的女性则恰相反。有人认为冠心病的发病与血清脂质水平有关, 而与高脂血症的类型无关, 因而有的作者认为脂蛋白的分析对冠心病的诊断并不见得比总胆固醇和甘油三酯更说明问题^{[11][13]}。如胆固醇和甘油三酯不高, 一般不需要做脂蛋白的分析。但在 132 例健康人血清纸上电泳分析, 发现其中有 31% 的人有前 β 脂蛋白, 而在 50~59 岁的男性, 则 60% 的人有前 β 脂蛋白^[5]、前 β 带的出现与体重有关^[16]。格陵兰 (Greenland) 的爱斯基摩人, 食物主要是含有大量不饱和脂肪酸鱼类。对 130 名 (69 名女性、61 名男性) 30 岁以上的人的血脂分析, 发现其前 β 脂蛋白低于丹麦人及旅居丹麦的爱斯基摩人; 同时他们的冠心病发病率也极低^[12]。

当观察 120 名男性心肌梗塞十年存活率与血清胆固醇及各种脂蛋白含量的关系时, 作者们^[14]发现存活率与血脂水平无关, 但高脂血症可导致发病率高及发病年龄早。所以通过血脂分析确定高脂蛋白血症的类型, 采取治疗措施 (降血脂), 对预防冠心病有效。及至临床上发生冠心病, 再降低血脂, 并不能降低冠心病的死亡率。

血浆低密度脂蛋白 (LDL) 进入动脉壁, 形成斑块, 已成为动脉粥样硬化病因学说之一。血浆低密度脂蛋白 (LDL) 进入人的主动脉内膜, 曾间接地被证实过。最近有人发现, 在正常主动脉内膜中随着年龄的增加, 细胞外有脂质颗粒的沉积, 脂质的成分逐渐接近于血浆 S_{β} 0~12 的脂蛋白, 所以认为内膜脂质来自血浆低密度脂蛋白 (LDL)。实验发现用放射性碘标记的低密度脂蛋白 (LDL) 可以通过内膜进入动脉壁内^[4]。尽管目前实验方法还不够完善, 实验结果也不够一致, 但通过对冠心病患者血中的低密度脂蛋白 LDL 及动脉壁内的低密度脂蛋白 (LDL) 的研究, 说明二者是紧密相关的。

自家免疫高脂血症的问题^[1]

1960 年有人发现在有些骨髓瘤及大分子球蛋白血症 (Macroglobulinemia) 的病人伴有高脂血症, 甚至有的有黄色瘤。这种有黄色瘤的病人, 动脉粥样硬化的发病率也较高。后来发现骨髓瘤蛋白 (Myeloma protein) 是一种抗脂蛋白抗体。作者们也研究了一般的高脂血症的自家免疫问题, 发现也有抗脂蛋白的自家免疫抗体。这种抗脂蛋白自家抗体是与血液中的脂蛋白结合成一种可溶性的复合体而存在。其中的脂质比一般脂蛋白中的脂质运转较慢, 所以有人认为由于脂蛋白与抗体结合而阻抑了水解酶对脂蛋白的作用。最近发现有几例患者血液中脂蛋白脂肪酶的活性明显下降。抗脂蛋白自家抗体的发现为降低血脂开辟了一条新的途径, 对了解动脉壁上粥样硬化斑块的形成也可能有所帮助。

总之, 通过对脂蛋白蛋白部分的研究, 发现脂质的携带是与脂蛋白蛋白部分的一定构型及氨基酸成分有关的。血浆脂蛋白中极低密度及低密度部分, 尤其是低密度部分与冠心病的发病及动脉壁斑块形成有密切关系。脂血症患者的分型对诊断及降血脂治疗有一定帮助, 从而对冠心病的预防起一定作用。心肌梗塞的存活率与血脂水平无关, 但高血脂可导致冠心病发病率升高及发病年龄降低。

* Sf: 一个 Sf 单位速度等于在超速离心时, 在比重为 1.063 及温度为 26°C 的 NaCl 溶液中移动 10^{-13} 厘米/秒/达因/克。

(中国医学科学院阜外医院)

参 考 文 献

1. Jone, R. J. Atherosclerosis, Proceedings of the Second International Symposium. p. 144~208, Springer-Verlag, New York Inc. 1970.
2. Kannel, W. B., et al. Ann. Int. Med. 74(1):1, 1971.
3. Havel, R. J. Atherosclerosis, 11:3, 1970.
4. Scott, P. J., et al Atherosclerosis, 11:70, 1970.
5. Horder, M. et al. Atherosclerosis, 14:31, 1970.
6. Kuo, P. T. Med. Clin. N. Amer. 54(3):657, 1970.
7. Fredrickson, D. S. et al. Circulation, 31:321, 1965.
8. Kuo, P. T. J. A. M. A. 201:87, 1967.
9. Blaton, V., et al Atherosclerosis, 11:497, 1970.
10. Bogdade, J. D. Med. Clin. N. Amer. 54(6):1383, 1970.
11. Berge, K. G., et al Med. Clin. N. Amer. 54(4):1029, 1970.
12. Bang, H. O., et al Lancet, 1(7710):1143, 1971.
13. Masarei, J. R., et al Brit. Med. J. 1(5740):78, 1971.
14. Shanoff, H. M., et al Canad. Med. Ass. J. 103(9):927, 1970.
15. Reiser, R. D., et al J. Atheroscl. Res. 6:565, 1966.
16. Fredrickson, D. S. et al, New Eng. J. Med. 276:34, 94, 148, 215, 273, 1967.
17. Strisower, E. H. Med. Clin. N. Amer. 54(6):1599, 1970.

冠心病中血栓的形成与血小板的关系

~~~文 献 综 述~~~

动脉粥样硬化是一种性质复杂的疾病, 病因多种多样, 就血栓学说方面来说, 目前较重视血小板粘连性原理、血小板动力学、血栓形成过程中凝血及抗凝血作用等的研究。为临床治疗冠心病提供了一些理论根据, 也为进一步改善药物疗效提供了新的途径。

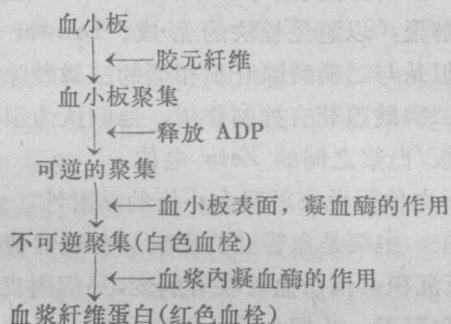
血栓形成的过程

动脉粥样硬化血栓学说已有 100 多年的历史。早在 1842 年, Rokitsansky 第一个提出了血栓学说, 他认为血栓与血液凝固有关, 在动脉内膜表面发现有纤维蛋白沉积。以后一些学者分别在动脉粥样硬化斑块上看到有纤维蛋白的沉积, 但不是在早期, 而是在逐渐发展过程中产生的。有的认为血管壁受损在初期结痂时, 纤维蛋白即形成了。有的认为纤维蛋白结合到动脉壁上, 然后内皮细胞覆盖于其上, 形成内膜增厚。以上这些解释虽有一定的实验根据, 但都不能完满地说明为什么纤维蛋白在正常情况下不沉积。

血浆纤维蛋白在管壁上的积聚与管壁内膜损伤有直接关系。French(1961)在显微镜

下直接观察动物血管损伤后的情况,发现在损伤处最初是血小板粘附与聚集,然后才出现纤维蛋白沉积。但因血小板较小,又退化快,不易辨认,所以很长时期以来被人们所忽视。French (1962, 1967) 用电子显微镜进一步观察了血栓形成的过程。用电刺激地鼠的颊囊后,第一步是局部内皮细胞壁消失,血小板紧密地聚集到已露出的内皮下的胶原纤维上,此时血小板还很容易解聚。第二步是聚集边上的血小板丢失其颗粒,释放出二磷酸腺苷,促使更多血小板粘附。第三步是血小板的凝血酶与纤维蛋白元作用,使之变成纤维蛋白,它与血小板互相交联,并有白细胞粘附,形成不可逆聚集,被称为白色血栓。当血液通过时,红细胞被阻滞而产生凝聚,形成红色血栓。血栓形成过程概括如下:

示意图 1



由于动脉内皮细胞受损伤,而使血小板聚集,是血栓形成的重要原因。但是血小板聚集的程度还和局部的血流情况有关,如血流缓慢,或形成涡流,血小板与血管壁接触多,即容易产生聚集。Mustard (1964) 观察到体外循环侧枝或动脉分枝处很容易沉积血小板,形成血栓。此外,动物实验表明,血液组成的改变与血栓形成也有密切关系。Connor 等给小鼠注射硬脂酸钠,在电子显微镜下能看到血栓形成的 5~10 分钟后小鼠即死亡。在正常情况下没有非酯化脂肪酸,因为血液内的脂肪酸与清蛋白结合成脂蛋白,正常时不致使血小板凝聚。Nordog 及 Chandler 喂大鼠 40% 饱和脂肪,几天之后,血小板聚集、粘附性增加很快。French (1967) 也观察到,若给大鼠或小鼠体内注射脂肪的乳状液或乳糜微粒,血小板也聚集很快。这些实验都进一步证实血脂的升高可促使血栓的形成。从而推论,动脉粥样硬化病人容易形成血栓与高血脂有密切关系。

血小板聚集在血栓形成中的作用

从以上许多事实说明血小板的聚集对血栓的形成起很重要的作用,所以近年来研究血小板粘附性及聚集的原理颇为广泛,现仅概括两方面叙述。

血浆表面活性假说:表面活性系指表面化学及表面电荷的变化。Davies (1958) 提出动脉粥样硬化和冠心病与血浆表面活性的关系。他用正常人及病人的血测定红细胞泳动度(一定电压下在单位时间内所走的距离),观察到病人的红细胞泳动较慢,但用生理盐水洗涤红血球后,病人与正常人红血球的泳动度差别很小,说明其差异在于血浆的变化。血液中的有形物质表面都带有某种电荷,如红细胞、血小板、乳糜微粒等带有负电荷。Karppinen (1970) 实验证实,红细胞表面是糖蛋白,它上面的涎酸在血浆中解离,带负电荷。血小板和红细胞很相似,血浆的表面活性也同样作用于血小板,如果血浆表

面活性降低,血小板即会产生聚集。Davies (1967)测定了100例心脏病病人的红血球泳动度及血小板粘附性,结果发现心脏缺血与红细胞和血小板泳动度有平行关系,都有所下降。French (1970)将内皮细胞用钌染料(Ruthenium dye)染色,发现其表面是糖蛋白,带有负电荷。因此,在正常情况下红细胞与血小板不互相凝聚,同时也不会粘附在内皮细胞表面。当血浆活性有变化时,如在冠心病中血浆表面活性降低,血小板粘附性增强,因此,容易形成血栓。

Zeta-电位*假说:Dawber 等人(1968)认为血浆是一个亲水胶体,血小板可被看作为胶核,它的稳定性取决于两方面:一是胶体颗粒/溶液(血浆)之间的 Zeta 电位,另一方面是溶液内的离子性质及浓度。凡是能使 Zeta-电位降低的物质,对血小板起促进聚集的作用;反之,可抑制血小板聚集。Kerr 等(1963)观察到饱和脂肪酸可降低血小板 Zeta-电位,使血小板粘附性增加。Owren (1964)做非饱和脂肪酸,恰与饱和脂肪酸相反,可使血小板解聚,以避免栓块的形成。Drawer 同时也观察到二磷酸腺苷可使血小板粘附性增强,但是与二磷酸腺苷很相似的三磷酸腺苷及一磷酸腺苷都无此作用。很有趣的是腺嘌呤对二磷酸腺苷有抑制作用,他们认为很可能抑制剂吸附在血小板的表面,从而增加了血小板/血浆之间的 Zeta 电位。

Dawber 等人用 Zeta-电位假说来解释血小板的粘附性,他们认为血管内皮细胞与血液之间产生 Zeta-电位差,主要是血管壁的影响。在正常情况下,内皮细胞对血液的 Zeta-电位足以排斥血小板沉积;但当血管壁有病变,局部内皮细胞的 Zeta-电位变化,以致不能排斥血小板粘附和沉积,长期如此,即容易形成栓史。

血栓形成中的凝血及抗凝血作用

凝血与抗凝血作用是统一体内诸矛盾中的一对矛盾,正常时它们经常处于动态平衡。当条件有所变化时,平衡失调,矛盾向某一方转化。凝血作用增强,抗凝血作用即相应地降低,容易形成血栓。

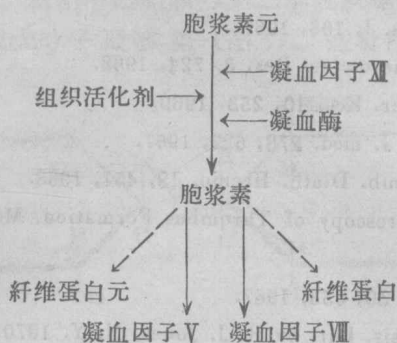
1908年 Nolf 提出机体内凝血与抗凝血作用的关系,认为血液循环中纤维蛋白的凝固是经常发生的,凝固的物质沉积于血管内壁,但很快就被溶纤维蛋白体系溶解。通过近些年的研究(许多事实),说明与他的观点还比较接近。

凝血作用的基本途径(凝血酶元 $\rightarrow$ 凝血酶;纤维蛋白元 $\rightarrow$ 纤维蛋白)从1943年以来,至今未变。廿多年以来在研究血浆及血小板内的凝血因子方面,则有不少进展,现已发现有13种凝血因子,每种因子的化学本质及其在凝血作用中所起的作用,都有了一定程度的了解。但争论未决的问题也不少,今仅就与冠心病治疗有关的方面作简介。

体外的实验表明,在一般情况下,凝血酶在一定时间内并不是无限度的产生,在几分钟内凝血酶即停止了活动,而其含量也减少。使其停止活动的因素可能有四:①凝血过程中产生的抑制物,直接作用于活化的凝血因子;②在凝血过程中,凝血因子的消耗或失活;③凝血的过程使溶解纤维蛋白的体系活化;④肝脏有清除凝血因素的作用。但这些推测在体内是否如此,还有待证实。Alexander 进行体外研究,观察到胞浆素元(Plasminogen)在活化凝血因子Ⅷ及组织活化剂的激活下转变为胞浆素。产生的胞浆素直接抑制凝血因子Ⅷ及Ⅴ,从而阻断凝血酶元转变成凝血酶,使凝血作用便不能继续进行;同时又作用于纤维蛋白使其降解,凝块也不易形成。Larrieu (1971)研究纤维蛋白被胞浆素作用后的降解产物对血小板的作用,实验表明降解产物可抑制血小板的聚集

及其粘附性。胞浆素的抗凝血作用可用简图表示如下（示意图 2）：

示意图 2



（参考：Scand. J. Haem. Suppl. 15, 1971）

至于胞浆素元如何被激活，Todd 指出局部组织可以产生促使纤维蛋白溶解的活化物。Holemans 观察到，血内胞浆素元活化剂来自肾组织，并经常被释放到血液中去，且静脉血内的含量比动脉血内为多。

在许多情况下，尤其是在动脉粥样硬化及心肌梗塞的疾病中，血液处于“高凝状态”。Ygge (1970) 在临床观察了手术后及产后血液内凝血作用情况，测定纤维蛋白元及多种凝血因子，发现这些因子活动都增高。他们认为高凝状态就是凝血体系活性增强。Hashmi (1969) 测定了心肌梗塞后病人血内纤维蛋白元的含量，发现其数值较高，他认为这是纤维蛋白溶解活性降低所致。Mototaka 等 (1970) 测定了心肌梗塞病人发病前后的凝血时间、多种凝血因子、纤维蛋白元、及优球蛋白溶解时间，测定的结果使他认为“高凝状态”可能是血小板粘附性增高、凝血因子活性都在高限，而纤维蛋白溶解作用降低，并认为这些因素可能是动脉粥样硬化病人容易形成栓块的主要原因。Badaw (1970) 观察了冠心病及冠心病合并糖尿病的病人，测定了血小板粘附性、凝血因子、及纤维蛋白溶解的活性，他发现冠心病病人血小板粘附性及血凝活性增强，而纤维蛋白溶解活性降低。糖尿病合并冠心病的病人与上述情况相似，但程度上更严重，可能系糖代谢的不正常，更加速了血栓的形成。

从以上几方面研究，可以看到动脉粥样硬化病人由于代谢紊乱造成的血脂改变，直接影响血小板及内皮细胞表面活性，使血小板容易粘附在血管壁上；血小板的聚集进一步促使组织（包括血小板本身）释放凝血物质，所以凝血作用处于高活动状态。在这种情况下很容易形成血栓。目前临床对冠心病治疗药物虽多，但总括起来不外乎几方面：第一是降低血脂的药物，如 Dipyridamole，它可降低血脂，同时也作用于血小板，使其粘附性下降，可能与改变血浆表面活性有关。第二是抗凝血药物，如纤维蛋白溶酶等，主要作用于凝血与抗凝血体系的因子，抑制了作用中的某一环节。第三是促使血小板聚集的药物，如 Carbochromene，及前列腺素等，可抑制 ADP 与血小板聚集作用。也有人认为前列腺素的作用之一是使血小板内环——磷酸腺苷活化，抑制血小板聚集。以上这些临床病人观察，对今后提高药物疗效开展理论研究都提供了新的途径。

（中国医学科学院基础医学组）

* 粒子与液体两相，在电场中对移动时出现的电位叫动电位，简称 Zeta 电位。

参 考 文 献

1. H. Badaw, et al. *Angiology*, 21, 511, 1970.
2. Davies, D. et al. *Card. Res. I*, 108, 1967.
3. Davies, D. F. et al. *J. Atheroscler. Res.* 8, 724, 1968.
4. Davies, D. F. *J. Atheroscler. Res.* 10, 253, 1969.
5. Daniel, Deykin. *New Eng. J. med.* 276, 622, 1967.
6. Dawber, J. G. et al. *Thromb. Diath. Haemo.* 19, 451, 1968.
7. French, J. E. *Electron Microscopy of Thrombus Formation, Modern Trends in Pathology*, 1967.
8. French, J. E. *Path. Micro.* 30, 653, 1967.
9. French, J. E. *Atherosclerosis*, Edt. by R. J. Jones, N. Y. 1970. p. 80.
10. Hashmi, J. A. et al. *J. Atheroscler. Res.* 10, 277, 1969.
11. Karppinen & P. I. Halonen. *Advances in cardiology*, Vol. 4, p. 175, 1970.
12. Larrieu, M. J. *Scand. J. Haem. Snppl.* 13, 1971.
13. Mototaka, et al. *Jap. Heart J.* II. 450, 1970.
14. Mustard, J. F. et al. *J. Atheroscler. Res.* 4, 1, 1964.
15. Poole, J. N. et al. *J. Atheroscler. Res.* 1, 251, 1961.
16. Warren, B. A. *Brit. Med. Bull.* 20, 213, 1964.

酸性粘多糖与动脉粥样硬化疾病的关系

~~~ 文 献 综 述 ~~~

动脉粥样硬化是危害人类生命的一种疾病。人们从事于这方面的研究工作已有百余年的历史。有些人认为这种疾病主要是由于机体内脂质代谢紊乱,构成主动脉、冠状动脉和肾动脉血管壁内膜脂质浸润而形成粥样斑块。病理形态学的研究认为粥样斑块的形成不只是简单地脂质浸润,同时在动脉壁也伴有结缔组织异常增生。应用组织化学特异染色法观察到病变斑块纤维组织增生和基质中酸性粘多糖 (Glycosaminoglycans, Acid mucopolysaccharide, 以下简称 GG) 都有变化。人们为了进一步阐明形成动脉粥样斑块的根本原因,若只从脂质浸润学说进行研究是不够全面的,也必须从主动脉壁结缔组织中 GG 的变化进行探讨。因此近年来,关于血管壁中 GG 的组成、代谢生理功能等问题,愈来愈多地吸引学者们的注意,他们借助于现代科学技术的发展,在这个领域的研究已逐渐展开,在临床上已应用某些 GG 预防和治疗动脉粥样硬化,也获得一些进展。本文拟就这方面的一些动态进行简单的介绍。

酸性粘多糖的基本概念

酸性粘多糖 (GG) 是生物机体内结缔组织基质中特有成分之一,它是由己糖醛酸

(包括葡萄糖醛酸和艾杜糖醛酸)与己糖胺(亦称氨基己糖,包括葡萄糖胺和半乳糖胺)通过 1→3 糖甙键结合成双糖(图 1),该双糖是聚合酸性粘多糖的基本单位。若干双糖基本单位重覆聚合,即是第一双糖中己糖胺与第二单位双糖中己糖醛酸通过 1→4 糖甙键结合。如此连续结合,形成大分子聚多糖(图 1)。这类化合物类似细胞中的核酸,

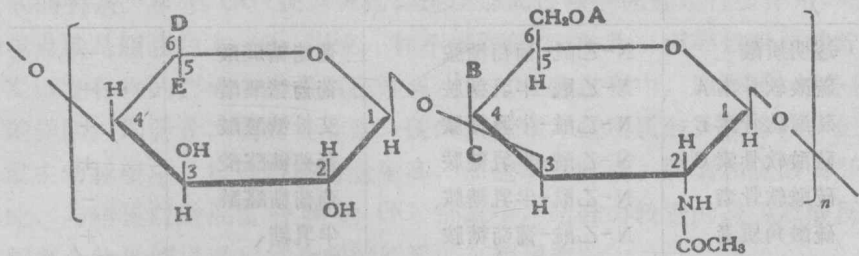
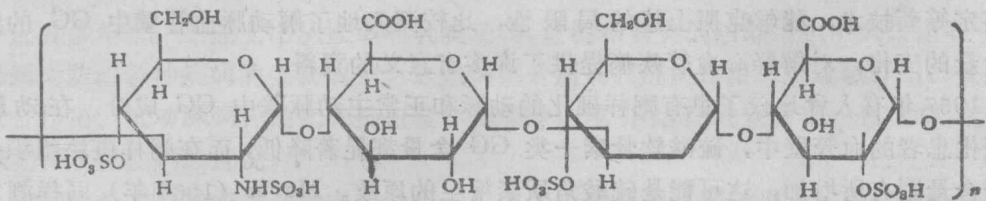


图 1 透明质酸、硫酸软骨素 A、B、C 的双糖基本单位构造式

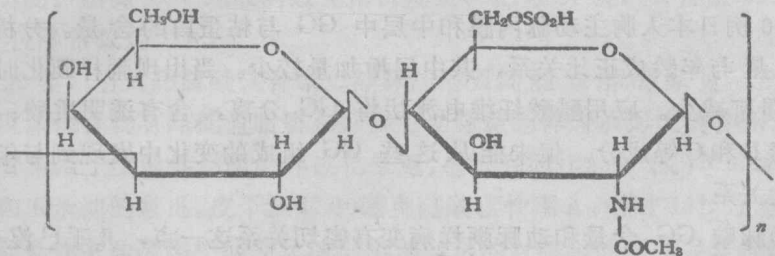
	己糖胺				
	A	B	C	D	E
透明质酸 (琉璃聚糖醛酸)	H	H	OH	-COOH	H
硫酸软骨素 A (软骨素-4-硫酸酯)	H	-OSO ₃ H	H	H	H
硫酸软骨素 B (肤质硫酸酯)	H	-OSO ₃ H	H	H	-COOH
硫酸软骨素 C (软骨素-6-硫酸酯)	-SO ₃ H	OH	H	H	H

后者是由若干单分子核苷酸聚合而成的大分子多聚核苷酸。因为其分子中含有醛酸,故称为酸性粘多糖。

目前已从一些动物的结缔组织中分离出八种 GG, 按其化学组成为两类。一类在其己糖胺分子上连结硫酸酯,包括有硫酸软骨素 A、硫酸软骨素 B、硫酸软骨素 C、肝素、硫酸类肝素和硫酸角质素(图 2)。另一类分子中不结合硫酸酯,包括有透明质酸



肝素基本单位



硫酸角质素基本单位[N-乙酰-6-硫酸酰-D-葡萄糖胺-α-(1→4)-D-半乳糖]

图 2 肝素和硫酸角质素构造式

和软骨素（表 1）。近年来，人们已对这些 GG 的物理化学性质、化学结构和生理功能进行较详细的研究。

表 1 结缔组织中酸性粘多糖的化学组成

名 称	氮 基 糖	糖 醛 酸	硫 酸 酯
透明质酸	N-乙酰-葡萄糖胺	葡萄糖醛酸	-
硫酸软骨素 A	N-乙酰-半乳糖胺	葡萄糖醛酸	+
硫酸软骨素 B	N-乙酰-半乳糖胺	艾杜糖醛酸	+
硫酸软骨素 C	N-乙酰-半乳糖胺	葡萄糖醛酸	+
硫酸软骨素	N-乙酰-半乳糖胺	葡萄糖醛酸	-
硫酸角质素	N-乙酰-葡萄糖胺	半乳糖	+
肝素	N-硫酸酰-葡萄糖胺	葡萄糖醛酸	+
肝素-单硫酸	葡萄糖胺	?	+

表 1 中各种 GG 广泛地分布在动物结缔组织中，它们的分布和组成是随机体组织器官不同、年龄增长、组织病变和疾病情况而有差异的。每种 GG 都具有其特殊的生理功能，例如动物生长期、创伤愈合期、抗过敏作用、胶原病、成骨、组织老化以及动脉粥样病变等等生理或病理的变化，都与结缔组织中的代谢有着密切关系。

主动脉壁中酸性粘多糖的分布与年龄和粥样病变的关系

形成动脉粥样斑块的病变过程与其结缔组织中 GG 的含量和组成变化是有密切联系的。过去对血管壁进行了许多组织化学、病理形态学和生物化学方面的工作。但是，由于技术条件的限制，在这方面的的工作进展不大，研究内容只限于血管壁中总 GG 含量变化，不能反映出血管壁组织中层、内膜和粥样斑块中 GG 的组成和含量的变化。因此，对于阐述粥样斑块形成的作用原理帮助不大。近十多年来，应用一些分离、提纯、和鉴定等新技术，能够克服上述的局限性，比较深入地了解动脉血管壁中 GG 的组成和含量的变化，对解释心血管疾病提供了许多有意义的资料。

1957 年有人曾比较了患有粥样硬化的动脉和正常主动脉壁中 GG 成分。在动脉粥样硬化患者的血管壁中，硫酸软骨素一类 GG 含量都显著降低，而在粥样斑块组织中的己糖含量则有所增加，这可能是硫酸角质素增生的原故。Meyer (1960 年) 同样测定死者主动脉壁 GG (干重) 的含量是 0.85~1.2%，并发现硫酸软骨素 B 和硫酸类肝素的含量是随年龄增长而增加，透明质酸和硫酸软骨素 C 的含量和前两者成反比关系。Nakamura 等人曾测定 26 例日本人胸主动脉内膜和中层中 GG 与粘蛋白的含量。分析结果，内膜中 GG 总含量与年龄成正比关系，其中层增加量较少。当出现粥样硬化时，在两层组织中 GG 含量都减少。应用醋酸纤维电泳法将 GG 分离，含有透明质酸、硫酸类肝素和硫酸软骨素 B 和 C 等成分。但未能从这些 GG 组成的变化中发现到与年龄增长或粥样病变之间的关系。

至于主动脉壁 GG 含量和动脉粥样病变有密切关系这一点，几乎已没有疑问。人们很重视 GG 在早期动脉粥样硬化中的病理关系。早期病变是可以预防的，因为是可逆的。Klyustra 等人测定主动脉内膜、中层和各个阶段粥样硬化病变的斑块中的 GG 总含量，

并分别测定透明质酸、硫酸软骨素C、硫酸类肝素和硫酸软骨素B的含量,结果指出GG的总浓度是由于组织种类和斑痕而有所差异,但是同粥样硬化病变各个阶段的关系是较小的。透明质酸浓度是随年龄增长和粥样硬化病变发展而减低。在第一阶段时,硫酸类肝素含量最高;第二阶段时,硫酸软骨素含量最高。没有发现硫酸软骨素-B和病变各阶段之间的关系。至于GG在动脉粥样斑块形成过程中究竟起什么作用,还有争论。

一种观点就是脂蛋白与GG形成一种不溶解的复合物,而导致脂质的贮留。体外试验已证实该复合物的形成,并指出在形成这类复合物过程中,脂蛋白与各种GG结合力是有差异的,即肝素>硫酸类肝素>硫酸软骨素>透明质酸>软骨素。但在高胆固醇血的白鼠主动脉壁中,透明质酸含量增高,而硫酸软骨素、肝素和硫酸类肝素含量都降低。因此,与脂蛋白结成复合物的GG都减少,结合力较差的透明质酸反而增加,可见不溶解复合物的假说难以完全解释脂质的沉积现象。

另一种观点就是GG能调节脂蛋白通过血管壁的运输作用。含硫酸的GG在正常主动脉内的含量较高,在正常情况下它与血浆脂蛋白形成复合物,从而减低了血管通透性,并限制自由脂蛋白渗入管壁,即使有少量自由脂蛋白渗入到正常血管壁内膜,也立即与脂蛋白脂肪酶接触,使脂蛋白分子中的甘油三酯分解成脂肪酸和甘油。当白鼠食入高脂肪-高胆固醇膳食时,血浆中脂蛋白浓度异常增高,而主动脉壁硫酸的GG含量较低,因此不能充分形成复合物来减低管壁通透性,使较多的自由脂蛋白容易进入主动脉壁,而脂蛋白分子中脂质就滞留在血管壁内膜,另外,有实验证明,在吃高脂肪高胆固醇饲料的鼠组织中,脂蛋白脂肪酶活性减低,仅能水解一小部分进入血管壁中的脂蛋白,而大部分脂蛋白没有被水解。可以认为GG通过与脂蛋白结合成复合物是达到调节脂蛋白渗入血管壁和激活脂蛋白脂肪酶的作用。以上两个观点都有一定的实验根据,究竟哪一种正确,还有待于学者们继续探讨。

酸性粘多糖在防治动脉粥样硬化的作用

近廿多年来,工业上已从许多哺乳类动物、鱼类和禽类的结缔组织中大量提取GG,并已用为防治各种疾病的生物制剂。这些制剂分别具有抗炎作用、抗过敏作用、促进创伤愈合作用、抗动脉粥样硬化和抗血凝作用等等。现介绍硫酸软骨素一类GG在防治动脉粥样硬化疾病的近况。

硫酸软骨素是较丰富地分布在动物软骨组织中的一类GG,用于实验性动物粥样硬化和临床治疗的制剂有硫酸软骨素A和硫酸软骨素C,多数是从牛气管及鼻中膈软骨组织中提取提纯的。该类GG经红外光谱仪鉴定、化学分析,N含量3.95%,平均硫含量4.3%,沉降常数是1.6。

早在1955年,有人用硫酸软骨素C静脉注射喂饲胆固醇的家兔(剂量5毫克/公斤/天),发现该化合物有降低血脂和抑制主动脉壁粥样斑块形成的作用。后来有人将含多硫酸软骨素给予实验性动脉粥样硬化家兔,也得到同样的效果。Morrison等人观察喂饲胆固醇和玉米油的家兔,皮下注射80毫克硫酸软骨素A,经过12周疗程后,注射硫酸软骨素A的家兔的主动脉粥样病变比注射生理盐水的对照组的病变显著地轻。Morrison还指出,硫酸软骨素A对实验性诱发的动脉粥样硬化动物如猴、白鼠、家兔和鸡禽等,都有降低血清胆固醇和抑制形成粥样斑块的作用。他曾用电离X-射线处理喂饲1%胆固醇的

家兔，12周后，在冠状动脉壁的斑块上含有大量脂质。当膳食中增加0.4%硫酸软骨素A后，其粥样斑块组织中脂质明显地消退。

Schiller 曾用硫酸软骨素A对人、哺乳动物和鸟禽的各种器官（包括主动脉和动脉组织）进行组织培养，通过体外实验，证实硫酸软骨素A具有“澄清”和降低组织脂质的作用。Branwood 用患动脉粥样硬化症死亡病人的新鲜冠状动脉、主动脉和其他动脉细胞进行组织培养，结果也进一步证实硫酸软骨素A具有降低或“澄清”脂蛋白和脂质的活性，特别对年青死者主动脉组织降低脂质活性的作用更为显著。

应用硫酸软骨素A和硫酸软骨素C防治动脉粥样硬化的临床经验显示，经一次剂量静脉注射后，能改善患者的心电图ST和T波的变化，同时也有延缓血栓形成时间的效果，并指出，硫酸软骨素C的活性较硫酸软骨素A为高。硫酸软骨素的抗凝血活性比肝素低，经过体外和体内试验都反映比肝素约低1/30倍。

Morrison（1969年）较全面地从临床观察硫酸软骨素A对冠状动脉粥样硬化疾病的疗效。被观察的病人为经心电图检查确诊是冠心病患者120例。按年龄、临床症状、血液化学检验指标，均匀地分为治疗组和对照组两组。两组病人中都具有促进发病的不利因素，如高血压、肥胖，糖尿病和吸烟习惯。在治疗期间，注意病人的膳食，供给含有多个不饱和脂肪酸的植物油、低胆固醇、低钠盐，同时也给予患者冠状动脉和动脉扩张药物、镇静剂和维生素等药物。

治疗组每人每日服硫酸软骨素A 1.5~10克，对照组不给予硫酸软骨素A治疗。在此期间，每两月进行血液常规测定，X-光胸透视和休息时心电图检查。对部分病人进行运动后心电图检查和眼科检查。还为其中27例做结膜微循环照相，测定血浆血栓形成时间和血球凝集时间。治疗结果显示，在治疗组中只有一例患者死于冠状动脉血栓。死者已有廿年冠心病史，心电图不正常，血清脂质和血清胆固醇都在正常范围。在对照组中，16例有心绞痛发作，其中4例死亡；7例是急性发作，立即送医院处理。从上述临床观察说明硫酸软骨素A有预防或治疗冠心病的效果。

1971年另一篇临床实验报告说明，也选择120名冠心病患者，分成两组，每组60病人。治疗组口服硫酸软骨素A，开始时剂量每天10克，以后改为1.5克。这组中只有6例发作。在对照组中有36例发作，其发作比例为6:36(1:6)。这篇报告和Morrison的报告是相符合的。作者进一步指出硫酸软骨素A具有防治心脏病的发作和减少死亡的疗效。

上述动物和临床实验结果都提出一致的结论，就是硫酸软骨素A具有防治动脉粥样硬化的作用和降低血清胆固醇的功能。并对其作用方式进行阐述。当动脉壁受到炎症损伤或脂质浸润时，其动脉壁组织中GG首先参予保护防御。实验性动物动脉粥样病变证明，硫酸软骨素A及C取代硫酸软骨素B是防御机制的一个组成部分。

最近从哺乳动物体内分离出一种不具有毒性的GG，它具有激活脂蛋白脂肪酶的作用，其抗血凝活性较低。它是在十二指肠被吸收，对喂饲2%胆醇膳食家兔有降低血清胆固醇的作用，同时也有防治主动脉壁粥样斑块形成的作用。该化合物没有过敏和毒性反应，分子中不含蛋白质，也没有诱导抗体生成的作用，经初步鉴定是硫酸类肝素。

（中国医学科学院基础医学组）

参 考 文 献

1. Stacey M., S. A. Barker. Carbohydrates of Living Tissues. 1962.
2. Klyustr, F. B. et al. J. Atheroscler. Res. 7, 301, 1967.
3. Dalber E. R. et al. Atherosclerosis, 13, 12, 1971.
4. Nakamura T. K. et al. J. Atheroscler. Res. 8, 891, 1968.
5. Seethauathau, P. et al. Atherosclerosis, 14, 65, 1971.
6. Movrison, L. M. et al. Circulat. Res. 19, 358, 1966.
7. Morrison, L. M. et al. Proc. Expt. Biol. Med. 119, 618, 1965.
8. Morrison, L. M. Angiology, 22, 165, 1971.
9. Izak, K., et al. Jap. Heart J. 9, 453, 1968.
10. Morrison, L. M. et al. Exp. Med. Surg. 27, 278, 1969.
11. Grossman, B. J. et al. Atherosclerosis 13, 103, 1971.

动脉粥样硬化中动脉壁酶的变化

——文献综述——

动脉也象其他器官一样,有它自身的酶系统,参与血管壁的物质代谢过程。还有一些催化特殊代谢的血管壁酶,如促使乳糜微粒、脂蛋白或甘油三酯的水解。研究动脉壁的酶对血管代谢的作用的目的是为了防治人的血管疾病并阐明其机理,特别是为了防治动脉粥样硬化。近年有关动脉壁酶的研究已有一定的进展,但很多重要的问题还未得到解决,距离防治血管疾病的要求还差得很远。兹将有关文献资料综述如下:

动脉壁的酶催化葡萄糖酵解,参与三羧酸循环,氧化磷酸化等代谢过程。有人认为动脉粥样硬化在开始时是酶系统有了改变,随后是血管壁代谢出现障碍^[1]。但要在血管代谢上系统地研究大量酶的活动情况,既不可能也不现实,只有从中间代谢中寻找较重要的或关键反应中一些酶进行研究。过去对动脉壁酶参与血管壁的代谢过程是注意不够的。某些酶通过三羧酸循环催化脂肪氧化,也间接表明它们起着某些抵抗脂质在动脉壁沉积的防御作用^[2]。

已知大鼠主动脉有轻度的呼吸作用,完整的主动脉氧摄入量,约为肝的十分之一。主动脉组织糖酵解是比较高的。多数代谢的能量可能来自碳水化合物。在人、牛和家兔的主动脉约75~80%葡萄糖进行无氧酵解,小部分为有氧氧化。

幼年时代主动脉及冠状动脉内许多酶的活性较低,而成年人则较高,40岁以后大多数血管壁酶的活性又降低,但乳酸脱氢酶和 β -葡糖苷酸酶则例外。有些酶与性别有明显的关系,如去生殖腺以后动物的主动脉壁内许多酶的活性有明显的改变^[2]。

对人主动脉生物化学和组织化学的研究表明,中层平滑肌细胞酶的活动影响着动脉的整个活动。只要这些细胞保持完整,动脉壁的代谢就能活跃地进行。在血管受损的情况下,它们的代谢能力显著降低,特别是三羧酸循环酶活性降低和某些磷酸单酯水解酶

活性升高。从易患和不易患粥样硬化病变的动脉段比较的结果说明，这一情况和平滑肌细胞的稠密度、代谢状态以及内膜肌弹力组织的增厚有关。一般认为动脉内膜进行性增厚是一种和年龄有关的现象，又可能是动脉粥样硬化发展的先决条件〔4〕。

各种可能造成动脉中层平滑肌或内皮下层平滑肌损伤的因素，均有可能引起酶活性的改变，如血流动力学、吸引力、涡流、脉搏波动等。在动脉发生进行性内膜增厚的过程中，影响了氧向中层的内部和中部的扩散，造成低氧或缺氧，致使三磷酸腺苷酶，5'-核苷酸酶和苹果酸脱氢酶活性降低，而乳酸脱氢酶则升高。在易患动脉粥样硬化的动脉中，三羧酸循环酶系统的活性降低，可以想象，血管壁的呼吸作用和氧化磷酸化也同时受损，降低了高能磷酸键的产生和血管壁的合成代谢。磷脂合成的降低也使疏水的脂类，特别是胆固醇的沉积增加，同时也削弱了血管壁消除硬脂酸的运转。看来，动脉粥样硬化发生的决定因素极可能是血浆脂质运转的障碍和动脉壁为消除这些障碍之间的矛盾〔4〕。

有人认为泡沫细胞是决定动脉粥样硬化的过程和转归的，它含有水解酶如酯酶和脂酶。泡沫细胞可以将它噬食的脂蛋白等复合物分解为氨基酸、磷脂、脂肪酸、胆固醇和胆固醇酯。氨基酸和磷脂由于具有相对的水溶性，可以从内膜逸出。脂肪酸部分氧化或水解为二氧化碳和水。泡沫细胞的渐进性坏死释放出胆固醇，胆固醇酯，粘多糖和水解酶等复合物，脂质和粘多糖成为不溶于水的凝聚物而在内膜中存积。此外，在泡沫细胞内还可能进行胆固醇的酯化和粘多糖的合成。因此，泡沫细胞是一个很重要的组织学内容，它在病变动脉中有改变脂质和粘多糖复合物的分子成分的作用〔3〕。

现将动脉粥样硬化中所观察到的动脉壁酶的变化附表说明如下：

动脉粥样硬化中动脉壁酶的变化

酶 类	在正常动脉壁中的活性	在动脉粥样硬化中的变化
I. 糖酵解酶		
1. 己糖激酶	人主动脉、肺动脉、年龄性改变不明显	降低8~24%
2. 磷酸葡萄糖变位酶		在中度或重度病变动脉中呈明显降低
3. 磷酸葡萄糖异构酶	人主动脉、肺动脉、年龄性改变不明显	降低23%
4. 醛缩酶	人在20岁以后随年龄增长而增加，牛随年龄增长而下降	降低30%
5. 乳酸脱氢酶	人主动脉、肺静脉在60岁以前升高、牛主动脉随年龄增长而下降，家兔、大鼠、鸡主动脉降低	人60~70岁病变血管降低16~28%，家兔粥样斑块升高，大鼠主动脉动脉粥样硬化病变中度重度时显著增加，狗粥样斑块内完全消失
6. 烯醇化酶	成年人主动脉内无年龄性改变	与正常动脉无差别
II. 三羧酸循环酶		
1. 乌头酸酶	人主动脉内无年龄性改变	
2. 延胡索酸酶	随人年龄增长而降低	人中度重度动脉粥样硬化时降低
3. 异柠檬酸脱氢酶		酶活性增加
4. 琥珀酸脱氢酶	狗、家兔主动脉较高，人主动脉低，随年龄增长而明显降低	家兔主动脉、大鼠胆固醇性动脉粥样硬化略升高，狗晚期病变部位消失
5. 苹果酸脱氢酶	人主动脉、肺动脉、冠状动脉无年龄性变化、牛主动脉随年龄增加而降低	降低14~19% (主动脉)，降低33% (冠状脉)