

第五节 动脉粥样硬化实验兔血液滞后环、粘弹性、触变性研究 以及脑基底动脉内皮细胞扫描电镜观察

1 本节提要

1.1 目的 为阐明动脉粥样硬化机理，本文用兔子为实验动物，喂以高脂、高胆固醇食物，造成动脉粥样硬化模型，同时观察其血液滞后环、粘弹性、触变性等流变学指标，并进行脑基底动脉内腔面内皮细胞扫描电镜观察。同时也喂以正常食物的对照组作对比，此外还用静脉注射甘露醇进行对如上实验模型的干预。

1.2 方法 (1) 设计 4 个实验动物组：A 组为对照组，喂以正常食物；B 组为动脉粥样硬化组，除正常食物以外还喂以高脂、高胆固醇食物；C 组为甘露醇干预组；D 组为 B、C 两组做法合并处理组。(2) 4 组动物饲养到期后抽静脉血，用上海航天局研制的 HT 流变仪，进行血液滞后环、粘弹性、触变性等流变学指标的观察。(3) 届时获取 4 组动物的脑基底动脉标本，继之进行其内腔面内皮细胞的扫描电镜观察。

1.3 结果 (1) 与对照 A 组（即正常食物组）相比，B 组（即喂以高脂、高胆固醇食物组）的血液滞后环、粘弹性、触变性等多项流变学的指标，观察到有高调 76% 促动脉粥样硬化方向的变化数据。(2) 与对照 A 组（即正常食物组）相比，C 组（即为甘露醇处理组）与 D 组（即为 B、C 两组合并处理组），它们的血液滞后环、粘弹性、触变性等多项流变学的指标，由于甘露醇的血液扩容作用，出现约 50% 的如上流变学指标的低调变化。(3) 脑基底动脉内腔面的内皮细胞扫描电镜观察展示：A 对照组，表面平整，细胞呈长梭形，细胞长轴与血管长轴平行排列，细胞间连接紧密；B 高脂高胆固醇食物组，内膜内皮细胞高低不平，呈现为搓板状，细胞间的连接断断续续，部分内皮细胞肿胀隆起，表面微绒毛少而粗短；C 单纯甘露醇注射组，内膜内皮细胞基本平整，但有少量非特异性损伤，部分内皮细胞隆起，如同卵石状态排列，示细胞的体积明显缩小；D 组即高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组，具有 B 与 C 两组共有特点，内皮细胞排列比较紊乱，但基本上仍平行于血管的长轴，隐约可见一些接近正常的内皮细胞。

1.4 结论 (1) 从血液滞后环角度，观察到正常人与正常兔子间有一定程度的区别。本文设计的制造动脉粥样硬化的模型与对照组相比是成功的，应用甘露醇进行干预后有明显的变化。(2) 从兔脑基底动脉内皮细胞扫描电镜观察展示，正常食物组细胞具有健康性，但高脂高胆固醇食物组的细胞已受损。C、D 两组的内皮细胞，既没有 A 组那么好，也没有 B 组那么坏，其形态学的观察处于 A 与 B 两组之间。(3) 对动脉粥样硬化的防治策略而言，本文以高脂、高胆固醇食物造成了兔子动脉粥样硬化的模型，说明不利的饮食与营养可达到致动脉粥样硬化的早期损伤表现，这也影射出如何科学地设计饮食谱，来达到避免动脉粥样硬化的发生是重要思路。(4) 血液滞后环、粘弹性、触变性以及有关流变学指标，在各组间差别大，通过血液既可测出正常或异常，如发现异常可进行科学的补液进行纠正，这对防治动脉粥样硬化以及心、脑血管病发生是值得的。

1.5 关键词：动脉粥样硬化，实验兔，血液滞后环，粘弹性，触变性，脑基底动脉，内皮细胞，扫描电镜

2 动脉粥样硬化的研究状况

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis) 是一组涉及到中老年人的病组, 它包括动脉硬化 (Arteriosclerosis)、小动脉硬化 (Arteriolosclerosis)、高血压性动脉硬化 (Hypertensive arteriosclerosis) 和老年性动脉硬化 (Aged arteriosclerosis)。为了阐明其发病机理及其防治对策, 近几个世纪来很多科学家发表了大量的论文。总结其病变基础大致认为是脂质代谢障碍, 受累的动脉病变从内膜开始, 一般先有脂质和复合糖类积聚、及血栓形成, 进而纤维组织增生及钙质沉着, 并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化, 导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄或闭塞, 它是冠心病、脑梗死、外周血管病以及各个脏器血管病变的重要原因[1]。此外, 关心动脉粥样硬化与力学有关的论文, 还认为它与血液流动的力相关, 如动、静脉均为血管系统, 为什么粥样硬化明显地发生在动脉, 而不太发生在静脉, 原因在于动脉承受着左心室的搏动力, 由它负责输送血液至所有器官、组织与细胞, 而静脉的力是比较低的或是负的, 因此粥样硬化发生在动脉; 又如高血压是动脉粥样硬化的先兆, 其患者发生的年龄要比正常血压者要早, 也说明这一点; 而且通过研究, 动脉粥样硬化的发生的地方在整个动脉树中, 不是处处均等的, 而大多数是发生在动脉的分叉口与转弯之处, 也就是说与血液的流动时属于层流或涡流有关。因为血液在直管动脉中的流动, 以层流为主; 而在分叉口与转弯之处, 即出现涡流或应力梯度加大[2]。血管内腔面衬着的内皮细胞对于层流或涡流的感觉与反应是不同的。血管内皮细胞的形状是梭形的, 在层流的状态下, 其长轴是顺着流动方向的, 相互之间排列也比较紧密有序。Flaherty 等将牛的一块方形主动脉片切下来, 然后旋转 90 度补回原处, 观察该方块片内皮细胞的形态变化, 结果是经动物自身修复后, 展示梭形的内皮细胞具长轴顺着流动方向排列是其本性与可塑性[3]。内皮细胞形态学的这种特性, 取决于其细胞骨架 F-Actin 的重排, DEWEY 等[4]用体外稳态流使分散的多角形的内皮细胞发生与流体轴方向作一致的排列后, 然后用涡流冲散其细胞排列序列, 再形成分散的多角形的内皮细胞后, 此时其 F-Actin 则排列在内皮细胞的外周。然后再用稳态流使分散的内皮细胞再次发生与流体轴方向一致的有序排列后, 其 F-Actin 则排列在内皮细胞的中心区域。证明内皮细胞具有这种形态学的改变与细胞骨架 F-Actin 的重排有关。随着细胞分子生物学的发展, 科学家们进行更加深入的研究, 发现 Piezo1 和 Piezo2 蛋白质是力激活的离子通道的, 又发现 Piezo1 是小鼠发育过程中内皮细胞不可缺少的力敏感离子通道[5]。DNA 的甲基化是表观遗传学的一个重要内容, 近来国际国内发表论文称, 在个体发育过程中, DNA 这一遗传物质, 其某些碱基 (如胞嘧啶) 会发生甲基化 (尤其是在疾病、衰老、癌症的情况下)。科技工作者考虑到动脉粥样硬化出现在动脉血液涡流情况下, 是否与 DNA 的高度甲基化有关, 实验用人脐带静脉内皮细胞的体外震荡流与层流相比, 前者 DNA 甲基化高, 证明了动脉粥样硬化容易发生于动脉分叉口与转弯处的证据[6]。以上文献对于阐明动脉粥样硬化具有重要的意义, 还有很多有关的研究论文由于本课题组的局限性没有加以总结。本课题组有兴趣参与这个领域的研究, 设计了动脉粥样硬化兔的实验, 并与血液滞后环、粘弹性、触变性等流变学指标联合观察, 并且对实验兔子的脑基底动脉内皮细胞进行了扫描电镜观察, 对于阐明动脉粥样硬化有流变学研究新资料的补充价值, 有关结果如下文所示。

3 实验技术与方法

3.1 实验家兔的分组与处理方法

表 1 示实验兔子的组别与各组的处理方法。

表 1 实验家兔的分组与处理方法

序号	组别	兔数	处理方法
A 组	对照组	6	食用兔子普通饲料 4 个月
B 组	高脂、高胆固醇食物组	8	食用兔子普通饲料的 79.5% 中加有 0.5% 胆固醇、15% 的蛋黄粉与 5% 猪油饲养 4 个月
C 组	甘露醇注射组	4	食用兔子普通饲料，至 4 个月的最后 20 天内，除了食用兔子普通饲料外，每日静脉注射 20% 的甘露醇，剂量 5ml/kg.
D 组	高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组	4	B、C 两组的做法进行联合处理

以上兔子随机分组，每只兔子饲养于单独的一个笼子中。

3.2 兔子血液采集、抗凝剂与滞后环、触变性、粘弹性等流变学实验完成时间：用肝素溶液(312.5 u./ml)作为抗凝剂与全血体积的比例为 1:10。从兔子的有关静脉采血后，放入试管中，轻轻摇匀，在 4 小时内在 25℃ 完成血液滞后环、触变性、粘弹性等的实验[7]。

3.3 兔子血液滞后环、触变性、粘弹性的实验数据采集的仪器：来自上海航天局新跃仪表厂由矫树魁高级工程师为首研制的 HT 新型流变仪（该仪器的研制成功在 1986 年获得上海市科学技术进步一等奖）。

3.4 兔子血液滞后环、触变性、粘弹性的实验数据采集与与曲线获得方法：按已报方法进行[7]。兔子与人的虽有区别，但也可与之作类似的处理。以下图 1 与说明前文虽有，让读者方便起见，在此做重复是必要的。

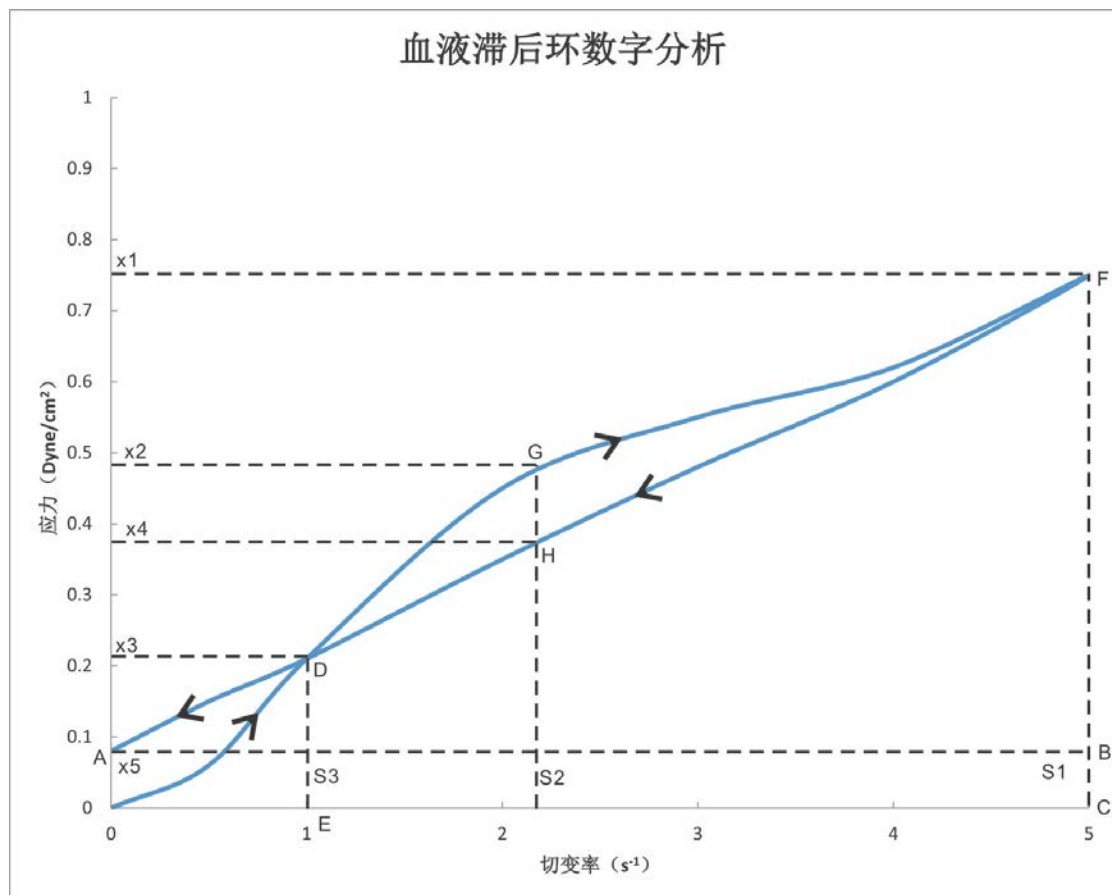


图 1 在三角波切变率为 $0-5-0 \text{ s}^{-1}$ 控制下一般人血液滞后环曲线与特征数值分析如下文所示(横坐标为切变率, 单位为 s^{-1} ; 纵坐标为应力, 单位为: dyne/cm^2)。注意 $1 \text{ dyne/cm}^2 = 100\text{mPa}$ 。

根据该仪器的主设计者矫树魁高级工程师的软件执行的内容如下[8]:

(1) 其特征切变率(s^{-1})数值设如下:

S1: 三角波切变率到达的峰值(5s^{-1})。

S2: 触变性环上升与下降曲线之间切应力差值最大时的切变率数值(每样品据实际数据确定的)。

S3: 粘弹性环与触变性环交界点的切变率(即上升线与下降线交点的切变率, 每个样品根据实际数据确定的)。

(2) 其特征切应力(dyne/cm^2)数值设如下:

X1: 三角波切变率的峰值(**S1**)时的血液所产生的切应力峰值。

X2: 切变率 **S2** 处的触变性环上升曲线的切应力值。

X3: 粘弹性环与触变性环交界点切变率(**S3**)处的切应力数值。

X4: 切变率 **S2** 处的触变性环下降曲线的切应力值。

X5: 滞后环下降线回复至切变率为 0s^{-1} 时的切应力(即为屈服应力数值)。

(3) 滞后环曲线所围面积(示能量的功率密度, 单位为 erg/s/cm^3 数值解释如下:

E(T): OADO 血液触变性环所围的面积, 示外应力如何驱散红细胞缢钱体为单个红细胞或较小的缢钱体时, 所耗散能量的功率密度。

E(E): DGFHD 血液粘弹性环所围的面积, 示在低切变率下驱散的单个红细胞或较小缙钱体又重新形成缙钱体储存能量的功率密度 (说明: 此储存能量的功率密度在实验结束后静止过程中以热能的形式散发在环境中)。

E(G): OCFHDAO 血液转动总消耗能量面积。它包含两块面积: 一块是 **OCBAO** 矩形面积和另一块 **ABFHDA** 的接近三角形面积。前者是保持血液具有流动性所必需的维持能量的功率密度, 后者是血液运动时所消耗能量的功率密度 (主要是克服血液内磨擦力能量的功率密度)。

5、组织形态学观察的生物材料收集: 兔子饲养 4 个月后, 由大学组织学教研室陈丽莲教授主持下, 处死动物, 按照肉眼、光镜、扫描电镜、透射电镜观察的分别要求, 进行取材 (包括有关组织与血管样本) 继之作后续实验研究。本文仅仅报道脑基底动脉内皮细胞扫描电镜观察结果。

4 实验结果说明

4.1 实验性兔子血液滞后环曲线图

4.1.1 正常人 (男性、女性) 与兔子滞后环曲线的比较 (如图 2 所示)。

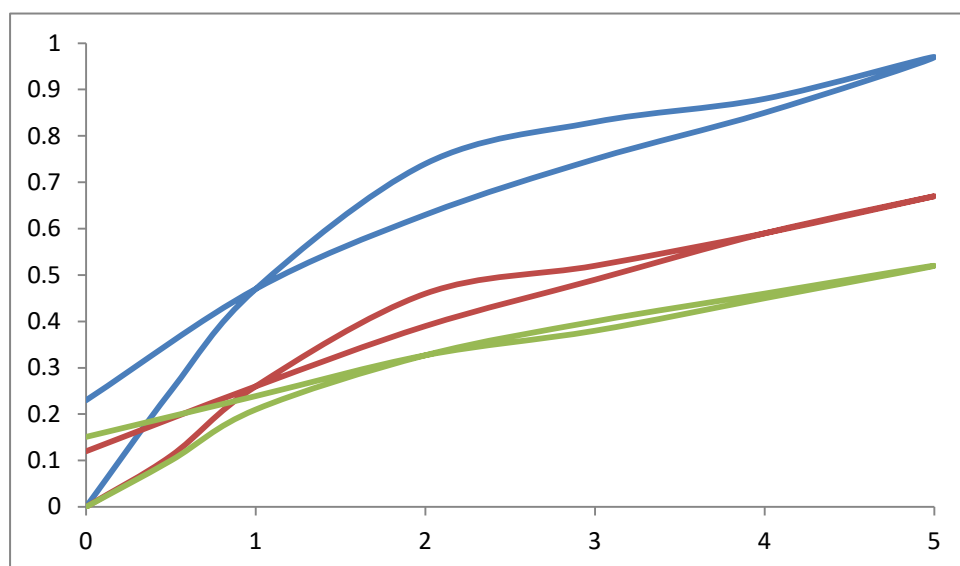


图 2 正常人男性滞后环曲线图 (30 例平均值, 高处的曲线)、正常人女性 (14 例平均值, 中间处曲线)、正常兔子对照组, 即 A 组 (6 例平均值, 下处的曲线)。说明: 横坐标为切变率, 单位为 s^{-1} ; 纵坐标为应力, 单位为: $dyne/cm^2$ 。

从图 2 可看出对照组兔子的滞后环曲线与人类的有着差别, 在于曲线的位置是低下的, 不论是逆时针的弹性环或顺时针的触变性环所围面积明显变小, 原因在于兔子是吃素的小动物, 血液中的红细胞数目 (即血细胞压积) 明显减少, 正常人类为 42% 左右, 而正常的兔子为 31% 左右, 此外血浆中有关成分低下, 由于这些原因正常兔子的滞后环上升线与下降线几乎并拢, 所围的面积有限。而人类是杂食的, 血液中红细胞数目较多, 血浆中的成分要比兔子丰富, 因此人类的血液滞后环与兔子相比在位置上要高的多, 而且不论是逆时针的弹性环或顺时针的触变性环所围的面积要大得多。如果强迫兔子吃荤, 吃高脂高胆固醇后其滞后环会发生如何变化, 图 3 就显示了有明显的差别。

4.1.2 正常食物组兔子（A 组）与高脂、高胆固醇食物组（B 组）滞后环曲线的比较（如图 3 所示）。

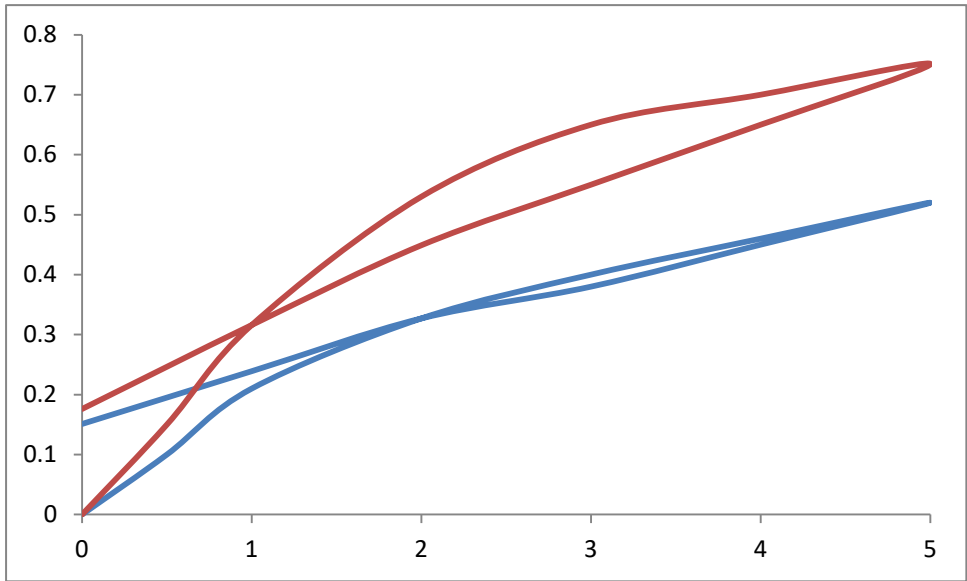


图 3 兔子高脂与高胆固醇食物组（即 B 组）的滞后环（上方环）与正常兔子对照组（即 A 组）滞后环（下方环）的比较（横坐标为切变率，单位为 s^{-1} ；纵坐标为应力，单位为：dyne/cm²）。

从图 3 可以看出兔子吃了高脂与高胆固醇食物后的滞后环变化很大，差别在于曲线的位置明显提高了，不论是逆时针的弹性环或顺时针的触变性环所围的面积明显变大了，原因在于兔子在吃荤了，血浆中脂质成分或有关其他成分也增加了，由于这些原因，兔子的滞后环上升线与下降线的地位提高，并且所围的逆时针的弹性环或顺时针的触变性环的面积明显变大，出现了人类血液滞后环的样子。从理论上可以说，兔子这个小动物心脏与血液顺环系统要与人类一样付出应有的能量负荷，是否可以说兔子吃了高脂与高胆固醇食物后的滞后环的如此变化，说明了这个动脉硬化的动物模型是成功的。

4.1.3 正常食物组兔子（A 组）与甘露醇注射组（C 组）滞后环曲线的比较（如图 4 所示）。

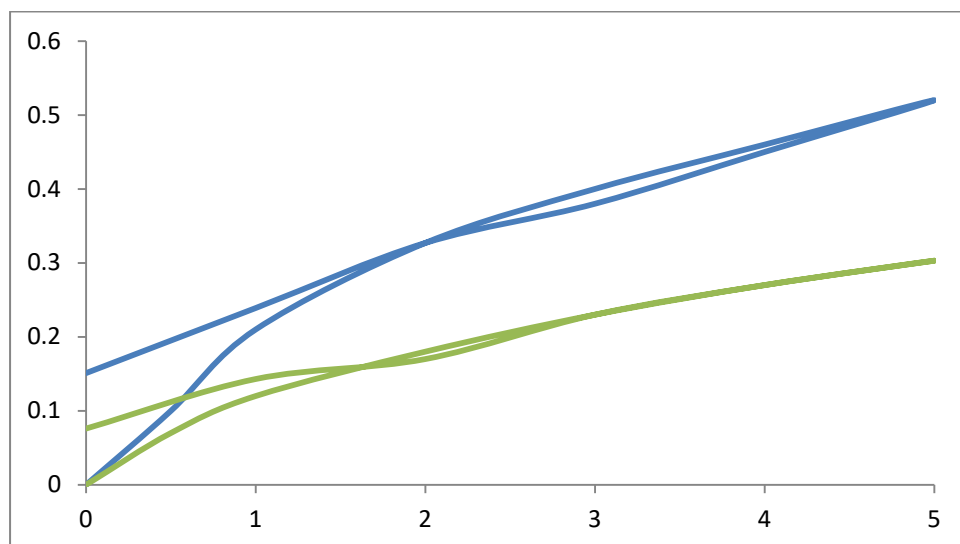


图 4 兔子注射甘露醇（即 C 组）滞后环（下方）与正常兔子对照组（即 A 组）滞后环（上方）的比较（横坐标为切变率，单位为 s^{-1} ；纵坐标为应力，单位为： $dyne/cm^2$ ）。

从图 4 可以看出，兔子注射 20%甘露醇后，与对照组相比明显地滞后环上升线与下降线的地位下降，所围的逆时针的弹性环或顺时针的触变性环的面积明显变小或几乎消失，减少了应付出的能量负荷。20%的甘露醇属于高渗透压物质，进入血液以后，血液要主动地向周围组织吸收水份，因此临床上希望通过这种治疗，达到消除组织水肿的目的。图 4 示血液确实得到扩容，滞后环上升线与下降线的地位下降，并且有所分开的上、下线所围的面积几乎并拢，如所围的逆时针的弹性环或顺时针的触变性环的面积明显变小，说明了甘露醇扩容的效果。在临床用这个方法治疗中风病人的脑水肿是普遍的。如果兔子饲养高脂与高胆固醇食物并同时注射甘露醇，是否可以阻止该动物不发生图 3 那样的滞后环形态的变化，图 5 将显示这一结果。

4.1.4 正常食物组兔子(A 组)与高脂、高胆固醇食物和注射甘露醇组(即 D 组)滞后环曲线的比较(如图 5 所示)。

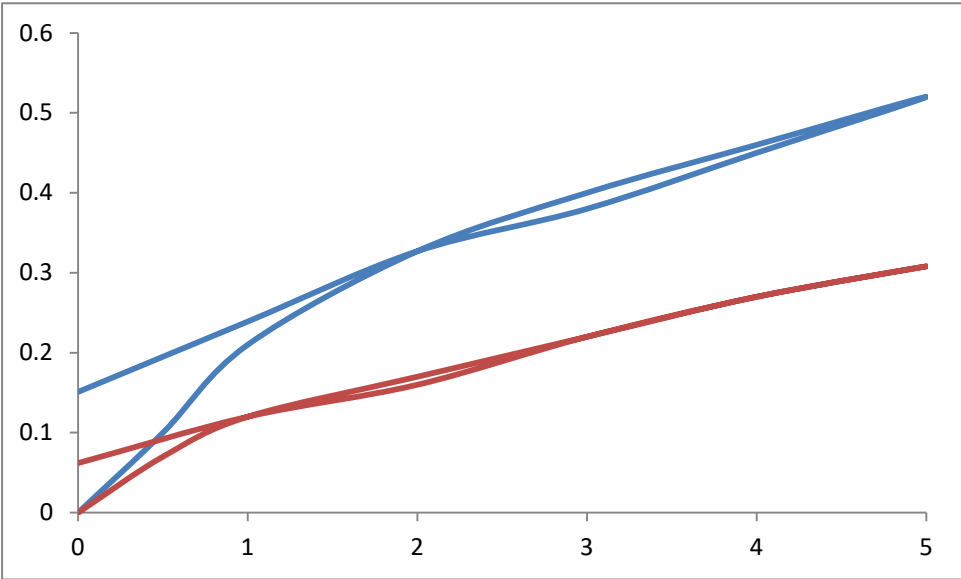


图 5 兔子饲养高脂与高胆固醇食物并同时注射甘露醇组（上方，即 D 组）滞后环与正常兔子对照组（下方，即 A 组）滞后环的比较（横坐标为切变率，单位为 s^{-1} ；纵坐标为应力，单位为： $dyne/cm^2$ ）。

从图 5 可见兔子饲养高脂与高胆固醇食物并同时注射甘露醇（即 D 组）其滞后环与正常兔子的对照组比较，结果从血液流变学角度，可以避免出现 B 组的滞后环图像的出现，说明甘露醇的干扰超过高脂与高胆固醇食物引起的血液滞后环的变化，但是高脂与高胆固醇食物引起的血管动脉硬化效果，血液滞后环是不能代替的。这仅仅说明在消除血液滞后环的异常上补液干扰是有效的，如甘露醇、低分子右旋糖苷、5%葡萄糖、生理盐水等立即可以改变血液滞后环的作用。通过补液干扰与修正血液滞后环的异常，是可选择用以预防与治疗各种疾病的重要手段。

4.2 实验性兔子血液滞后环、触变性与粘弹性特征数值（结果如表 2 所示）。

表 2 实验性兔子血液滞后环、触变性与粘弹性采集资料（各项资料说明见如上实验方法 4）

组别	Hct (%)	S1 (s^{-1})	S2 (s^{-1})	S3 (s^{-1})	X1(dyn e/cm^2)	X2(dyn e/cm^2)	X3(dyn e/cm^2)	X4(dyn e/cm^2)	X5(dyn e/cm^2)	E(E)(erg/s $/cm^3$)	E(T)(erg/s $/cm^3$)	E(G)(erg/s $/cm^3$)
A	38	5	3.76	2.26	0.52	0.457	0.327	0.411	0.154	0.107	0.084	1.78
B	36	5	2.23	1.03	0.751	0.53	0.316	0.449	0.176	0.122	0.253	2.86
C	33	5	1.83	1.38	0.303	0.180	0.143	0.166	0.076	0.071	0.000	1.02
D	33	5	1.98	1.45	0.308	0.183	0.146	0.166	0.062	0.080	0.000	1.03

表 2 数据均来自图 2、3、4 和 5 中（每项目意义上文实验方法 4 中已有详释）。其有关项目的直方图如下文图 6~11 所示。

4.2.1 屈服应力（即 X5），如图 6 所示。

屈服应力对于液体而言，即为推动液体发生流动的最小应力，应力的大小体现了液体流动容易与困难，从图 6 可见 A、B、C、D 的 4 组中，B 组最大（即高脂、高胆固醇食物组最大），C、D 两组（均注射甘露醇的组）为最低。说明推动 B 组血液发生流动的最困难，而 C、D 两组（均注射甘露醇的组）为容易（因为血液扩容与稀释之故）。

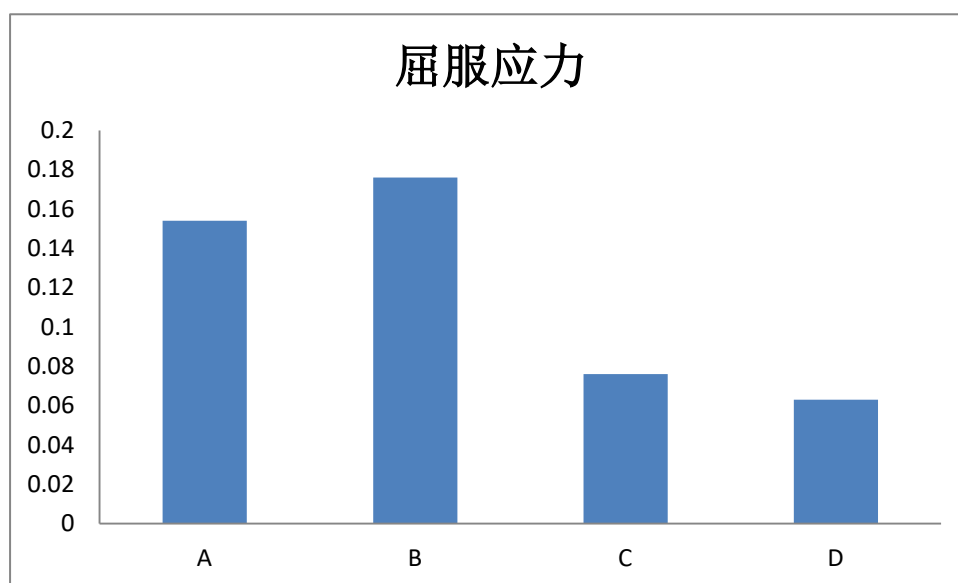


图 6 四个实验组 A、B、C、D 的屈服应力的比较（纵坐标，单位为 dyne/cm^2 ）；横坐标为组别：A，对照组；B，高脂、高胆固醇食物组；C，甘露醇注射组；D，高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组）。可以看出 B 组最大（即高脂、高胆固醇食物组最大），C、D 两组（均注射甘露醇的组）为最低。说明推动 B 组血液发生流动最困难，而 C、D 两组（均注射甘露醇的组）为容易（因为血液扩容与稀释之故）。

4.2.2 峰值时的表观黏度（即 $x1/s1$ ），如图 7 所示。

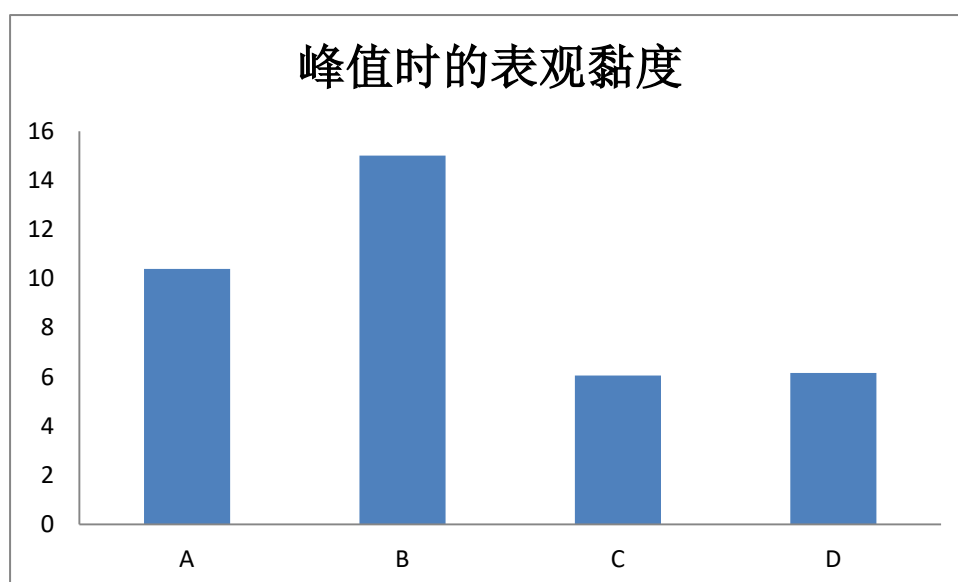


图 7 四个实验组 A、B、C、D 的峰值时血液表观黏度的比较（纵坐标，单位为 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ）；横坐标为组别：A，对照组；B，高脂、高胆固醇食物组；C，甘露醇注射组；D，高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组）。

表观黏度是表达非牛顿流体的黏性指标，数值是来自同时的切应力与切变率相除的商，对于本文而言滞后环的峰值切应力为 $x1$ ，切变率为 $s1$ ，即为两者相除

的商。从图 7 看出，4 组中也是 B 组最大（即高脂、高胆固醇食物组最大），C、D 两组（均注射甘露醇的组）为最低。也说明推动 B 组血液发生流动的最困难，而 C、D 两组（均注射甘露醇的，）为容易（因为血液扩容与稀释之故）。

4.2.3 上升线与下降线相交时的表观黏度（即 x_3/s_3 ），如图 8 所示。

同理可通过上升线与下降线相交时的切应力 x_3 ，与其切变率 s_3 相除，所获得的商即是。从图 8 看出，4 组中也是 B 组最大（即高脂、高胆固醇食物组最大），C、D 两组（均注射甘露醇的组）为最低（因为血液扩容与稀释之故）。也说明推动 B 组血液发生流动的最困难，而 C、D 两组（均注射甘露醇的组）为容易。

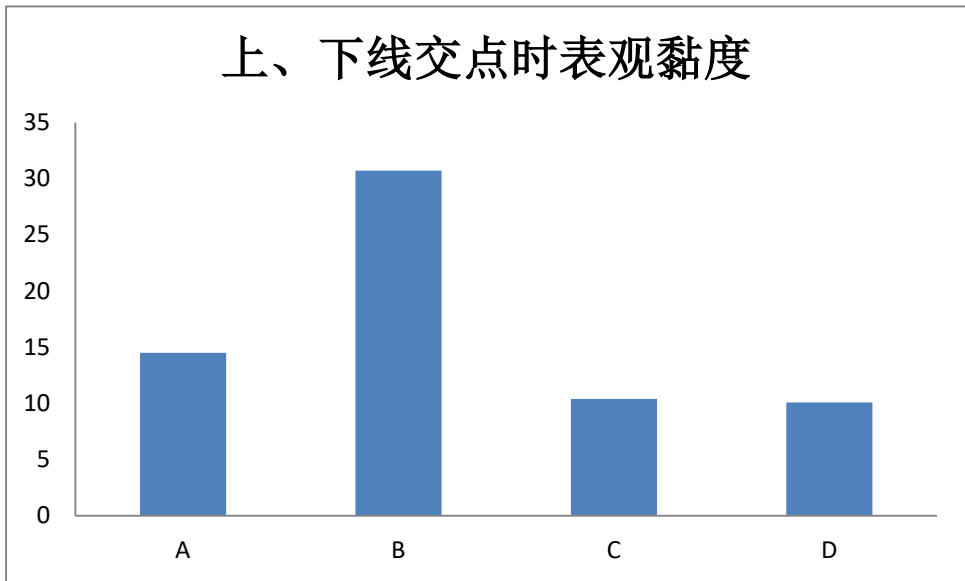


图 8 四个实验组 A、B、C、D 的上升线与下降线相交时血液表观黏度的比较（纵坐标，单位为 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ ）；横坐标，为组别：A，对照组；B，高脂、高胆固醇食物组；C，甘露醇注射组；D，高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组）。

4.2.4 粘弹性环所围面积（即 E（E）数值），如图 9 所示。

所谓粘弹性环所围面积与血液经过剪切流动以后，本来的红细胞缢钱体被驱散为单个红细胞，当血液剪切流动停止时，红细胞又重新形成缢钱体所吸收的能量有关。如果重新形成的缢钱体更加坚固，那么吸收的能量就越多，粘弹性环所围面积就体现了出来。从图 9 可以看出，从图 8 可见 A、B、C、D 的 4 组中，B 组面积最大（即高脂、高胆固醇食物组最大），C、D 两组（均注射甘露醇的组）为最小。说明推动 B 组血液红细胞从新形成的缢钱体比较坚固，而 C、D 两组（均注射甘露醇的组）为不坚固。

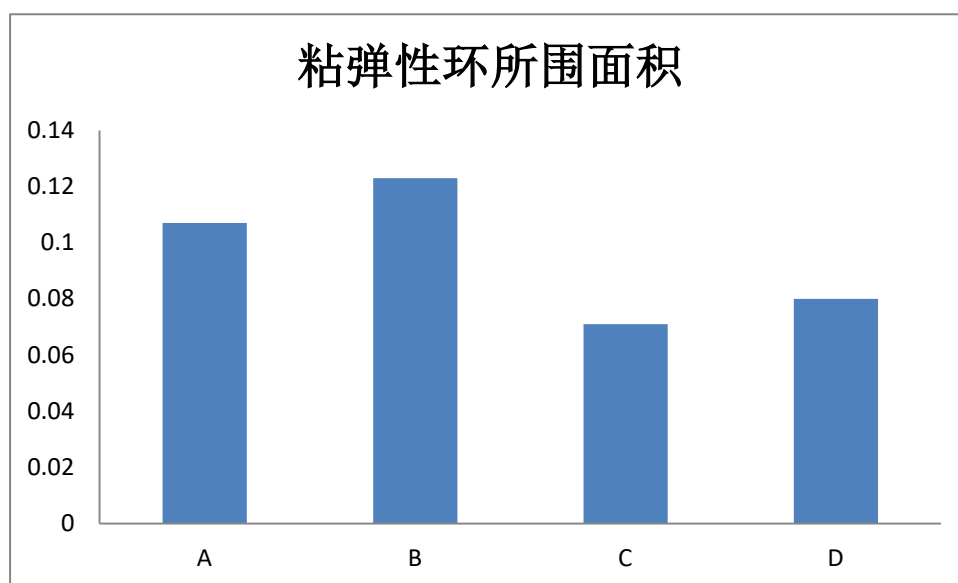


图 9 四个实验组 A、B、C、D 的粘弹性环所围面积的比较（纵坐标，单位为 erg/s/cm^3 ）；横坐标为组别：A，对照组；B，高脂、高胆固醇食物组；C，甘露醇注射组；D，高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组）。

4.2.5 触变性环所围面积（即 E (T) 数值），如图 10 所示。

所谓触变性环所围面积指的是在剪切流动过程中红细胞缢钱体被驱散成为单个红细胞所需要的能量，红细胞缢钱体越加坚固所需要的能量就越多，这也就从所围的面积反映了出来。从图 10 可以看出，A、B、C、D 的 4 组中，B 组面积最大（即高脂、高胆固醇食物组最大），C、D 两组（均注射甘露醇的组）为最小。说明推动 B 组血液红细胞的缢钱体比较坚固，驱散成为红细胞所需要的能量大，而 C、D 两组（均注射甘露醇的组）则相反，所围的面积几乎为零。

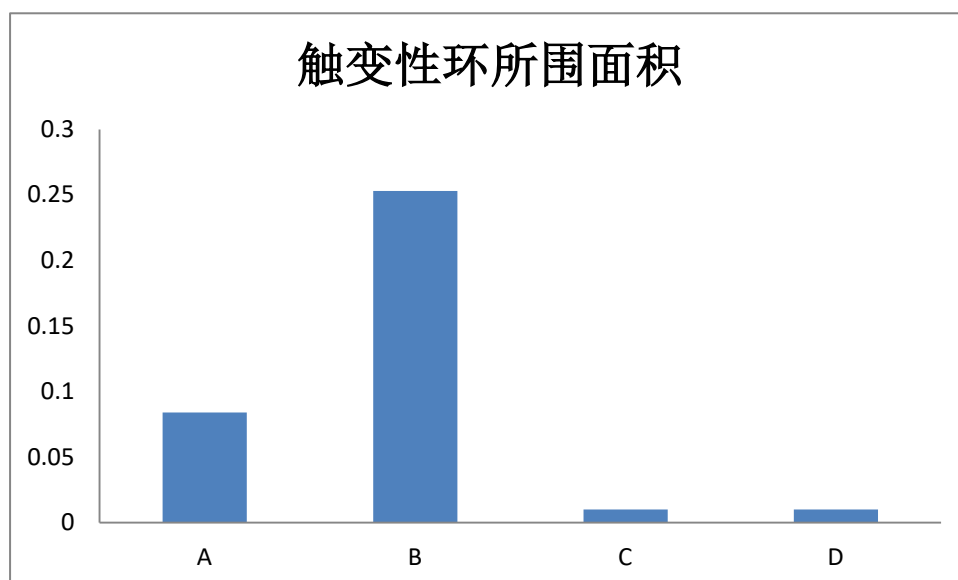


图 10 四个实验组 A、B、C、D 的触变性环所围面积的比较（纵坐标，单位为 erg/s/cm^3 ）；横坐标，A，对照组；B，高脂、高胆固醇食物组；C，甘露醇注射组；D，高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组）。

4.2.6 总消耗功率密度所围的梯形面积（即 E（G）数值），如图 11 所示。

总消耗功率密度所围的梯形面积，是指血液在三角波切变率推动下，发生剪切流动的消耗的内磨擦力，也就是曲线下除开触变性环以外，曲边梯形下的全部面积。从图 11 可以看出，A、B、C、D 的 4 组中，B 组面积最大（即高脂、高胆固醇食物组最大），C、D 两组（均注射甘露醇的组）为最小。说明推动 B 组血液流动过程消耗的内磨擦力的能量最大，而 C、D 两组（均注射甘露醇的组）则相反，所围面积小得多。

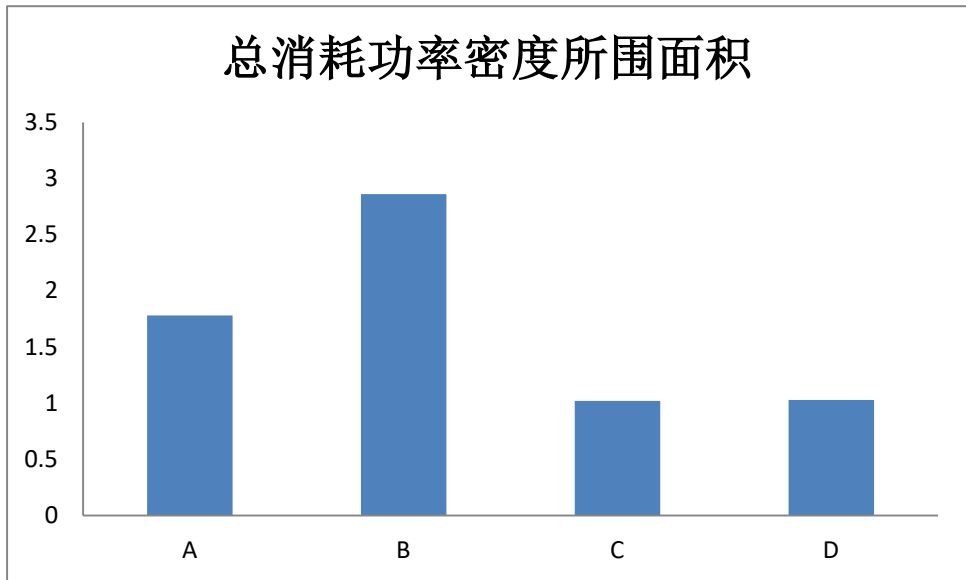


图 11 四个实验组 A、B、C、D 总消耗能量所围面积的比较（纵坐标，单位为 erg/s/cm^3 ）；横坐标为组别：A，对照组；B，高脂、高胆固醇食物组；C，甘露醇注射组；D，高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组）。

4.3 与对照组相比的差别及其正负变化趋势

将表 2、图 2~11 有关的特征数据中的三个实验组（即 B、C、D），分别与对照组 A 作比较（即相除），就可算出 B、C、D 偏离对照的程度，判断出它们偏离正、负倾向性，如果想除以后所得的商数大于 1 即为正性变化，反之则为负性变化，计算结果如表 3 所示。

表 3 B、C、D 三组偏离对照组（即 A 组）的程度及其总变化方向

	屈服应力，即 x5	峰值时的表观黏度，即 x1/s1	上、下线相交时表观黏度，即 x3/s3	粘弹性环所围面积即 E（E）	触变性环所围面积即 E（t）	总消耗功率密度所围面积，即 E（G）	总平均值	偏离 A 组百分率及变化方向
B 组/A 组	1.14	1.44	2.12	1.14	3.01	1.61	1.75	增 75%
C 组/A 组	0.49	0.58	0.71	0.66	0	0.57	0.51	减 49%
D 组/A 组	0.41	0.59	0.70	0.74	0	0.58	0.52	减 48%

表 3 示 B 组与 A 组相除所得的商数，表中的 6 个项目均大于 1（处 1.14~3.01 之间），平均值为 1.75，发生了正性 75% 变化。C 组与 A 组相除所得的商数，表中的 6 个项目均小于 1（处 0~0.71 之间），平均值为 0.51，发生了负性的 49%

变化。D 组的结果与上述差不多,表中的 6 个项目也均小于 1(处 0~0.74 之间),平均值为 0.52,发生了负性的 48%变化。

4.4 实验动物兔脑基底动脉内皮细胞扫描电镜观察(如图 12、13、14、15 所示)

4.4.1 A 组(即对照组):如图 12 所示。表面平整,内皮细胞呈长梭形,细胞长轴与血管长轴平行排列,细胞间连接紧密,表面有微绒毛覆盖着。



图 12 示 A 组(即对照组,正常食物组),其基底动脉内膜的内皮细胞表面平整,细胞呈长梭形,细胞长轴与血液流动平行排列,细胞间连接紧密,表面有微绒毛覆盖着。本图放大为 1000 倍。

4.4.2 B 组(即高脂、高胆固醇食物组):如图 13 所示。内膜的内皮细胞高低不平,呈现为搓板状,细胞间的连接断断续续,部分内皮细胞肿胀隆起,表面微绒毛少而粗短。

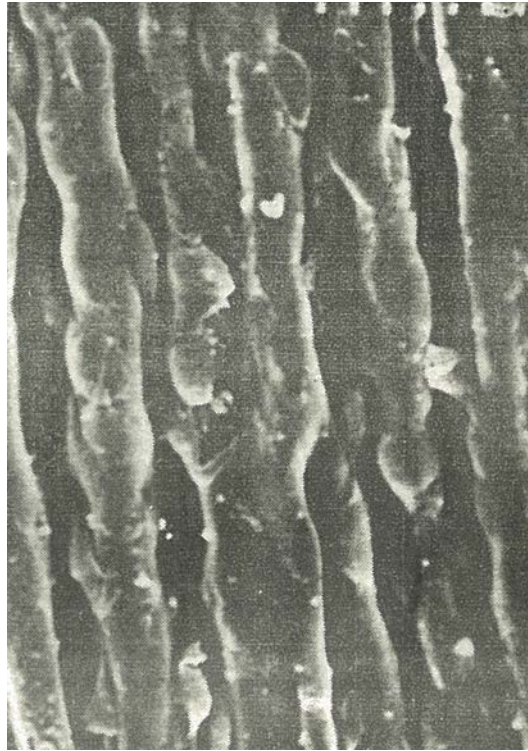


图 13 示 B 组，即高脂食物组，其基底动脉内膜的内皮细胞高低不平，呈现为搓板状，细胞间的连接断断续续，部分内皮细胞肿胀隆起，表面微绒毛少而粗短。本图放大为 1000 倍。

4.4.3 C组，（即甘露醇注射组）：如图 14 所示。内膜内皮细胞基本平整，有少量非特异性损伤，部分内皮细胞隆起，如同卵石状态，这种细胞的体积明显缩小。

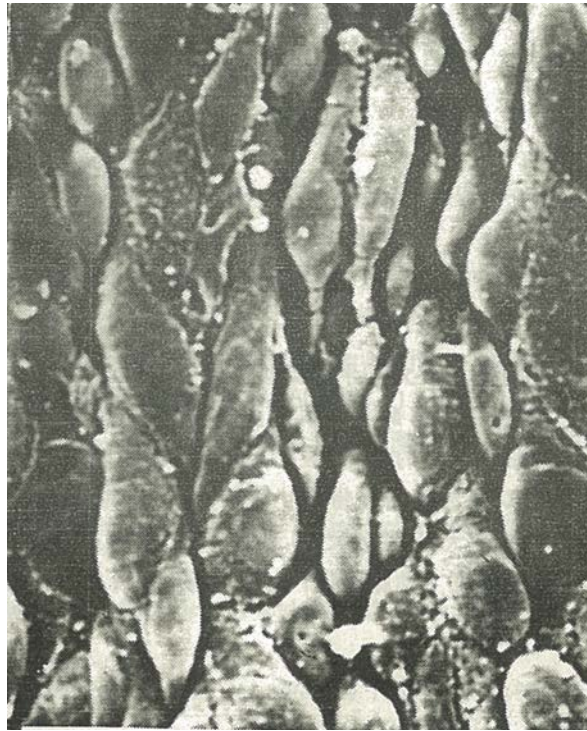


图 14 示 C 组，即甘露醇组，其基底动脉内膜的内皮细胞基本平整，有少量非特异性损伤，部分内皮细胞隆起，如同卵石状态，这种细胞的体积明显缩小。本图放大为 1000 倍。

4.4.4 D组，（即高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组）：如图 15 所示。兼有 B 组与 C 组特点，内皮细胞排列比较紊乱，但是基本上仍旧平行于血管的长轴，隐约可见一些接近正常的内皮细胞。

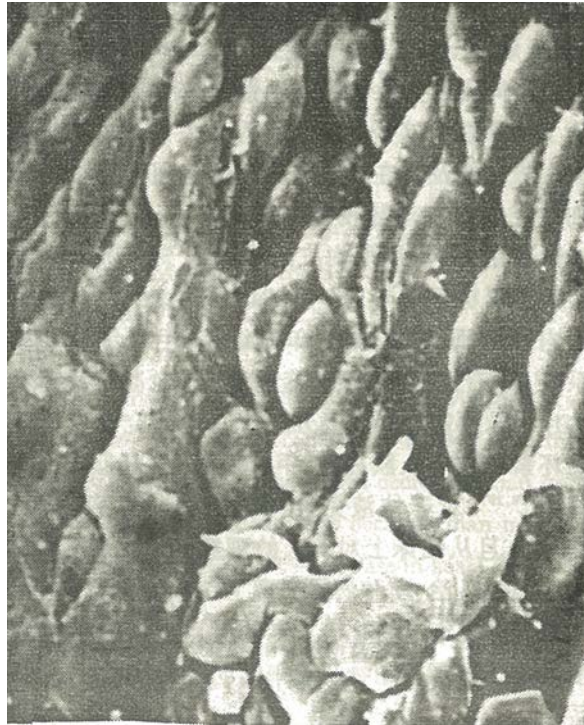


图 15 示 D 组，即兼 B 组（即高脂组）与 C 组（即甘露醇组）的合并处理组，其基底动脉内膜兼有 B 组与 C 组特点，内皮细胞排列比较紊乱，但是基本上仍旧平行于血管的长轴，隐约可见一些接近正常的内皮细胞形态。本图放大为 1000 倍。

5. 获得结论

5.1 本文从血液流变学与滞后环的角度来进行分析，可认为：正常人与正常兔子之间有区别。本文所设计的兔子实验组中，B 组的动脉粥样硬化实验与对照组（即 A 组）相比有明显的区别，应该说实验也是成功的。应用甘露醇进行干预后的 C 与 D 两组的变化与对照组相比也具有明显的差别，说明实验也是成功的。

5.1.1、正常兔与正常人相比血液滞后环有明显的不同：主要表现在兔子的 X1~X5 与 E (E)、E (T)、E (G) 值明显下降，不论是上升线或下降线的位置要比正常人低，上升线与下降线之间比较靠得近，所围的逆时针粘弹性环与顺时针触变性环所围面积小得多，以上原因是兔子属于食草动物，血细胞压积与人相比较，人是 45% 左右，而兔子仅仅 30% 左右，此外也说明兔心脏与血液循环中单位体积的流动所消耗的能量与人相比要小得多。

5.1.2、从四组动物实验可见：A 组（即对照组，正常食物组）与 B 组（即高脂、高胆固醇食物组）相比较，从血液滞后环角度来看，差别非常明显，后者的 X1~X5 与 E (E)、E (T)、E (G) 明显比对照组增加，上升线与下降线明显提高，并且两线间的距离拉开，所围的逆时针粘弹性环与顺时针触变性环所围面积明显增大，说明 B 组兔心脏与血液循环单位体积的血液流动所消耗的能量要大得多，说明这是由于让兔子吃高脂、高胆固醇的结果，向动脉粥样硬化进了一步，也说明 B 组的塑造动脉粥样硬化实验模型是成功的。

5.1.3、再从四组动物实验来看：C（即甘露醇注射组）与 D（即高脂、高胆固醇

食物与甘露醇注射联合处理组) 两组的 $X_1 \sim X_5$ 与 $E(E)$ 、 $E(T)$ 、 $E(G)$ 值明显比对照组下降, 上升线与下降线明显低下, 并且两线间的距离靠近, 所围的逆时针粘弹性环与顺时针触变性环所围面积小得很或消失, 以上说明 C 组与 D 组的兔子心脏与血液循环单位体积的血液流动所消耗的能量减少, 说明这是由于甘露醇的干预使血液扩容与稀释的结果 (但是扫描电镜展示内皮细胞也是有损伤的)。

5.2 从实验动物兔脑基底动脉内皮细胞扫描电镜观察的结果来进行分析, 可以获得如上相符的结论。

5.2.1 A 组 (即为正常食物组), 其基底动脉内腔内皮细胞表面平整, 呈长梭形, 其细胞长轴与血管长轴平行方向排列着, 细胞间连接是紧密的, 表面有微绒毛覆盖着, 标志着内皮细胞的健康状态的结构是这样的。

5.2.2 但是 B 组 (即高脂、高胆固醇食物组), 其内膜的内皮细胞高低不平, 呈现为 (手工洗衣服用的) 搓板状, 细胞间的连接断断续续, 部分内皮细胞肿胀隆起, 表面微绒毛少而粗短。这表示着已经明显地受到了损伤, 内皮细胞之间有裂缝, 脂肪也好、胆固醇也好、巨噬细胞也好, 从内皮细胞间的裂缝可以渗透到下层, 可以推测为以后形成泡沫细胞创造条件, 这就是动脉粥样硬化的病因或初始阶段, 因此本实验的动脉粥样硬化可以说是成功的。

5.2.3 C 组 (即甘露醇注射组): 内膜内皮细胞基本平整, 有少量非特异性损伤, 部分内皮细胞隆起, 如同卵石状态, 细胞的体积明显缩小。说明了甘露醇是高渗物质, 可以从血管周围组织与细胞吸水进入血液, 就使得内皮细胞体积明显缩小, 这是神经科消除病人脑水肿常用的注射液。为此我们纳入该组作为观察与对照, 以利于今后如何合理地使用甘露醇治疗脑水肿的效果, 应该说作为甘露醇是否有预防动脉粥样硬化作用是关系不相关的。

5.2.4 至于 D 组 (即高脂、高胆固醇食物与甘露醇注射联合处理组): 兼有 B 组与 C 组做法, 当然在扫描电镜观察到的细胞结构特点, 也两者兼而有之, 结果展示内皮细胞排列比较紊乱, 但基本上还平行于血管的长轴, 还隐约可见一些接近正常的内皮细胞。甘露醇注射具有血液扩容与血管周围细胞与组织具有消肿作用在此得到证实。

5.2.5 本文作者们的除了观察如上的基底动脉内皮细胞以外, 在组织学上还作了其他工作, 如脑基底动脉、胸主动脉、颈总动脉的本构关系与应力松弛曲线生物力学研究, 还有在血液循环障碍或动脉粥样硬化损害在各种器官的情况下, 认为是首先最早容易受攻击的器官不是心和脑, 而是肺部、肾脏系统。心与脑是最后受害的器官, 因此保护好其他器官, 也是免受心与脑被损害的前哨 (人体与高级生物具有天然的“丢卒保帅”的本能, 在血液循环系统发生障碍的情况下, 它宁可先牺牲非致命的器官如肺部、肾脏系统, 而保护与生命直接相关的心与脑) [9]。

5.3 对动脉粥样硬化发病机制与防治策略的思考

5.3.1 本文以高脂、高胆固醇食物造成兔子动脉粥样硬化的模型, 并用血液滞后

环、粘弹性、触变性的血液流变学项目加以证实，并用扫描电子显微镜观察，证明对血管内皮细胞的动脉粥样硬化的损害，说明不利的饮食与营养通过消化系统达到开始致病害，这是一个阐明发病机理和原因的贡献。这里也影射出如何科学地设计优良的饮食谱，来达到避免动脉粥样硬化的发生与延晚，这就是本文的研究目的衍生。值得说明的是，人体也是需要脂肪与胆固醇的，并不是废除脂肪与胆固醇，而是适量地摄取。因此作为营养学也好，营养师也好，作为饮食业工作者也好，要研究与提供怎样的食谱，对预防动脉粥样硬化或促进健康长寿是有利的，这是一个重要的课题，希望科学家们多出版这方面有关的读物[10]。

5.3.2 本文还介绍了血液滞后环、粘弹性、触变性以及有关血液流变学指标，对本文实验动物的检测，结果是对照组、实验组与运用甘露醇组，各组之间差别很大。血液是一个窗口，既然可以检测出是正常或是异常，如果异常如何又可以应用医学技术进行修正，之后又可以再检查修正后的效果。关键在于检测的仪器与做法是否精确，今后不要再出现以往那种，既增加病人不必要的经济负担，也不要出现损害卫生部门的声誉的事，卫生部门已经特别强调了这一精神[11]。

5.3.3 本文应用甘露醇对实验动物进行干预，检测结果是变化很大的。这也说明对于血液滞后环、粘弹性、触变性以及有关血液流变学指标检出异常者，如通过血液系统的科学的补液调整，是一个有效的途径，这是临床血液流变学研究与应用的重要方向[12]。

感谢：研制该仪器的主设计师是上海航天局新跃仪表厂的矫树魁高级工程师，测定期间由他指导和维持仪器性能,在此深表感谢。

参考文献

- [1] 苏镇培、高庆春. 脑卒中的发病机制[M]//黄如训、苏镇培. 脑卒中，人民卫生出版社，2001；25-40.
- [2] Davies P.F. Flow mediated endothelial mechano-transduction [J]. *Physiol. Res.* 1995, 75:519-560.
- [3] Flaherty JT, Pierce JE, Ferrans VJ, et al. Endothelial nuclear patteredns in the canine arterial tree with particular reference to hemodynamic events [J]. *Circ. Res.* 30: 23-33, 1972
- [4] Dewey JR CF, Bussol SR, Gimbrom JR MA, et al. The dynamic response of vascular endothelial cells to fluid shear stress [J]. *J. Biomech. Eng.* 1972, 103: 177-188.
- [5] Ranade Sanjeev S, Qiu Zhao-zhu, Woo Seung-Hyun, et al. Piezo1, a Mechanically Activated Ion Channel, is Required for Vascular Development in Mice [J]. *PNAS*, 2014, 111(28):10347-10352
- [6] Zhou Jing, Li Yi-Shuan, Wang Kuei-Chun, et al. Epigenetic Mechanism in

Regulation of Endothelial Function by Disturbed flow: Induction of DNA hypermethylation by DNMT1[J]. Cellular and Molecular Engineering, 2014, 7(2):218-224)

[7] 施永德: 健康人、冠心病与缺血性中风病人的血液滞后环、触变性与粘弹性的研究[J]。中国血液流变学杂志, 2023, 33(3):405-417.

[8] Jiao Shu-kui, Ying Yao-guo, Jiang Xiao-nian, et al. Structure, Features, and functions of Newest Shanghai Rheometer TM39 and its imitation for Blood Hysteresis Loop by a Mathematical Model. Journal of Applied Biomechanics, 1995, 10(Supplement):86-87.

[9] 赵晓源、陈丽莲、施永德. et al: 实验性慢性微循环障碍对大白鼠主要脏器的形态研究。解剖学杂志, 1990, 13(1): 10-14.

[10] 郑仙梅. 老年人的营养与饮食[M]//施永德、唐镇生. 中风的预报和预防. 上海科学技术文献出版社, 第1版第二次印刷, 1991, 91-114.

[11] 茅福成. 血液流变学检测现状调查及对策的思考[J]。上海医学检验杂志, 1999, 14(5):306~307.

[12] 周金台. 临床 3、6、9 补液法则[M]。科学出版社, 2019.