

日本第12届河口湖学术讨论会

高血压和激素

唐彤 等译

吴德诚 罗德诚 审校



成都市科技情报研究所
成都市医学情报站



前 言

本书是日本第12届河口湖会议“高血压和激素”专题论文集，现根据原版翻译而成，除讨论和参考文献外，余皆收入本册。

由于高血压发病已证实和激素有关，世界各国对这方面的研究也逐渐增多。该书从基础理论方面系统地介绍了高血压和激素的关系，并对高血压的发病原理进行了探讨，且许多内容是著者的亲身经验，对一些新观点均有较详细的描述。

本书共分九章，其中包括自发性高血压和激素、高血压和前列腺素、高血压和血管舒缓素——激肽系统、高血压和中枢神经系统、高血压和第三因子、高血压和儿茶酚胺、高血压和肾素——血管紧张素系统、高血压和性激素、高血压和糖皮质激素等九部份。可供医药科研、临床和教学人员，以及医学院校研究生、医学生等参考。

成都市医学情报站

一九八〇年十月

目 录

1. 自发性高血压和激素	(家森幸男)	(1)
I 高血压和脑卒中模型——SHR和SHRSP		(1)
II SHR和SHRSP的内分泌特征		(2)
(1) 视丘下·垂体系		(3)
(2) 肾上腺功能		(3)
(3) 甲状腺功能		(5)
(4) 肾性因素		(5)
(5) 其它内分泌异常		(6)
(6) 环一磷酸腺甙		(6)
III 自发性高血压和激素		(6)
IV 脑卒中和激素		(7)
(1) 肾素——血管紧张素系统		(7)
(2) 性激素		(8)
V 从内分泌来看自发性高血压和原发性高血压的区别		(9)
2. 高血压和前列腺素	(小沢幸雄)	(11)
I 肾内前列腺素的生成·释放·破坏		(11)
II 前列腺素的降压原理		(12)
(1) 前列腺素和肾素——血管紧张素——醛固酮系统的对抗		(12)
(2) 前列腺素与缓激肽和血管舒缓素的协调		(13)
(3) 前列腺素和水·钠排泄		(14)
(4) 肾前列腺素和钠平衡		(15)
(5) 肾前列腺素和肾循环		(16)
(6) 前列腺素对周围血管壁的作用		(17)
III 前列腺素和各类高血压		(17)
(1) 人高血压的前列腺素动态		(17)
(2) 实验性高血压肾前列腺素的动态及反应		(18)
3. 高血压和血管舒缓素——激肽系统	(阿部圭志)	(21)
I 肾血管舒缓素和尿血管舒缓素		(21)
II 尿血管舒缓素和激肽的测定		(22)
(1) 尿激肽测定法		(22)
(2) 尿血管舒缓素测定法		(22)
III 原发性高血压肾血管舒缓素和激肽的产生		(23)
(1) 原发性高血压尿血管舒缓素的排出量		(23)

	(2) 原发性高血压尿激肽排出量	(24)
IV	尿血管舒缓素和肾素——血管紧张素——醛固酮系统	(24)
	(1) 尿血管舒缓素、激肽排出量和 PRA、PAC 的关系	(24)
	(2) 速尿加立位刺激对尿血管舒缓素排出的影响	(25)
	(3) 血管紧张素 II 对尿血管舒缓素的拮抗作用	(25)
	(4) 尿血管舒缓素和醛固酮	(26)
V	肾血管舒缓素和肾前列腺素	(27)
VI	讨 论	(29)
4.	高血压和中枢神经系统 (柊山幸志郎)	(30)
I	压力感受器反射	(30)
II	压力感受器反射的中枢调节	(31)
III	肾素——血管紧张素系统与中枢神经系统	(32)
IV	中枢神经的同种肾素——血管紧张素	(33)
V	神经性高血压	(34)
	(1) 实验性神经性高血压	(34)
	(2) 临床神经性高血压	(35)
5.	高血压和第 3 因子——高血压的发病原理和钠利尿激素 (水越 洋)	(37)
I	第 3 因子: 钠利尿激素	(38)
II	醛固酮分泌调节和未知因子	(39)
III	高血压发病原理和未知因子	(41)
6.	高血压和儿茶酚胺 (梶原长雄)	(45)
I	高血压和儿茶酚胺的合成	(45)
II	双同位素法测定儿茶酚胺的方法和条件	(48)
III	原发性高血压患者和血浆儿茶酚胺	(49)
IV	自发性高血压鼠和血浆儿茶酚胺	(51)
V	高血压发病诸因素与儿茶酚胺	(51)
VI	儿茶酚胺和肾素——血管紧张素系统	(53)
VII	儿茶酚胺和原发性高血压患者的脏器损害	(55)
7.	高血压和肾素——血管紧张素系统 (青井 涉)	(56)
	[A] 大分子量肾素	(56)
I	研究对象和方法	(56)
	(1) 用酸处理使非活性型肾素活化	(57)
	(2) 肾素的测定	(57)
II	结果和讨论	(57)
	(1) 肾素活化的适当 PH 值	(57)
	(2) 正常人及高血压患者中的活性型及非活性型肾素	(58)
	(3) 体位改变时活性型及非活性型肾素	(61)
	(4) 大分子量肾素	(62)
III	肾素原和大分子量肾素	(63)

〔B〕血管紧张素·····	(河野 刚)	(65)
I 血管紧张素Ⅲ在人体内的生物学活性·····		(65)
II AⅡA在人体内的生物学活性·····		(70)
III AⅢA在人体内的生物学活性·····		(76)
8. 高血压和性激素·····	(猿田享男)	(79)
I 应用口服避孕药或雌激素伴发的高血压·····		(79)
(1) 发病率·····		(79)
(2) 临床表现·····		(79)
(3) 高血压的发病原理·····		(79)
II 各种雌激素和孕酮对血压和R-A系统的影响·····		(81)
III 妊娠高血压·····		(81)
9. 高血压和糖皮质激素·····	(出村 博)	(87)
I 柯兴氏综合征和高血压·····		(87)
II 血压和环状核甾酸·····		(89)
III 糖皮质激素的血管反应性及对环状核甾酸的影响·····		(90)
IV 糖皮质激素增加或缺乏与环状核甾酸的关系·····		(91)
(1) 临床研究·····		(91)
(2) 实验研究·····		(93)

1. 自发性高血压和激素

家森 幸男

緒 言

原发性高血压不是柯兴氏综合症或醛固酮增多症那类典型的内分泌性高血压，发病原理至今不明。虽然，随着肾素测定等检查方法的进展，与肾性高血压的鉴别已逐渐明确，但是否有部分低肾素型原发性高血压和某些盐皮质类固醇有关，现在还缺乏依据。

原发性高血压的实验研究以及自发性或遗传性高血压动物模型的运用，到六十年代才逐渐形成。众所周知，遗传性高血压大鼠（GHR）和自发性高血压鼠（SHR），是随年龄增长自发地成为高血压的，这是它们优于从前任何一种动物模型之处。尤其是SHR，不但发生高血压，还伴有心血管损害，其血流动力等病理生理和原发性高血压极为相似。因此，世界各国均用SHR作为实验模型，美国科学院还特地颁布了国际标准。

SHR高血压和原发性高血压一样复杂，不能只从内分泌方面追究它的原因。最近证实，神经体液和内分泌因素肯定参与了高血压的发生及维持。这样，部分高血压和它的并发症脑卒中可逐渐明瞭。本文先略述SHR和脑卒中、动脉硬化模型的内分泌概况；然后分析激素与高血压、脑卒中等合并症的关系；最后从内分泌的角度，把SHR和原发性高血压加以比较。

I 高血压和脑卒中模型—SHR和SHRSP

SHR是从Wistar-Kyoto大鼠（简称WK）中，挑选血压自发性升高的个体，经选择性繁殖后造成的自发性高血压鼠。该鼠从生后40日起血压开始上升，至60~90日用间接法测尾动脉血压，大约为200mmHg。该鼠最初心脏肥大，伴肾硬化，现已繁殖到第43子代。在20代以前，发生脑卒中的很少，勿需特殊处理。在盐负荷下，挑选易发生脑卒中的大鼠，预先使其繁殖，余下因患脑卒中心而死的大鼠后代，再进行选择，就得到发病率在80%以上的自发性脑卒中（脑出血，脑梗塞）模型。这个模型（SHRSP）作为自发性脑卒中模型在世界上是最早的。

表1 遗传性高血压各类鼠族

株 型	种 源	设 立	特 征	作 者
SHR: 自发性高血压鼠	Wistar-Kyoto	1962	高血压, 心血管损害	Okamoto Aoki
SHRSP: 卒中型自发性 高血压鼠	SHR	1973	严重高血压, 脑血管损害	Okamoto Yamori Nagaoka
ALR: 动脉脂类沉积鼠	SHR	1976	高血压, 反应性高胆固醇血症, 动脉脂质沉着	Yamori
obese SHR: 肥胖型自发性高血压鼠	SHRX Sprague-Dawley	1971	肥胖, 脂血症, 高血压	Koletsky
GHR: 遗传性高血压大鼠	Otago鼠 (Wistar)	1958	中等度高血压	Smirk Hall
MHR: 米兰自发性高血压鼠	Wistar	1974	轻度高血压	Bianchi
盐敏感鼠	Sprague-Dawley	1962	嗜盐性高血压	Dahl Heine Tassinari

给含SHR亚种的几组鼠族, 饲以高脂肪高胆固醇饮食, 经选择性繁殖, 先分离出易引起反应性高脂血症的大鼠。然后再给SHR喂养一周高脂肪高胆固醇饮食, 可得到迅速引起脑底动脉和肠系膜动脉脂肪沉着的鼠族, 这种鼠叫动脉脂类沉积鼠 (arteriolipidosis-prone rats)。这样一来, SHR不仅是高血压, 作为脑卒中和动脉硬化模型也很相宜。

其它从SHR发展来的动物模型, 如表1所示还有和Sprague-Dawley交配的肥胖型SHR, 此鼠除血压高外, 还具有显著肥胖和高脂血症的特点。在SHR以外的遗传性高血压鼠中, 都是血压轻度升高, 重度合并症少为主。而GHR还伴有神经功能亢进、血管高反应性、肾15-羟前列腺素脱氢酶 (15-PGDH) 活性降低等, 这些特点仍和SHR相同。Bianchi氏用移植实验分离SHR, 也证明肾脏在高血压发病原理中相当重要。盐负荷后血压易升高的盐敏感鼠 (salt-sensitive rat), 还存在肾乳头血流减少等因素。

现有的几种自发性高血压模型, 发病原理各有异同。而人原发性高血压的发病机理, 很可能就包括在这些不同原因的自发性高血压中。有典型血管并发症的高血压模型, 仍推SHR为最佳, 下面谈谈SHR和SHRSP的内分泌特征, 以及和自发性高血压的主要区别。

II SHR和SHRSP的内分泌特征

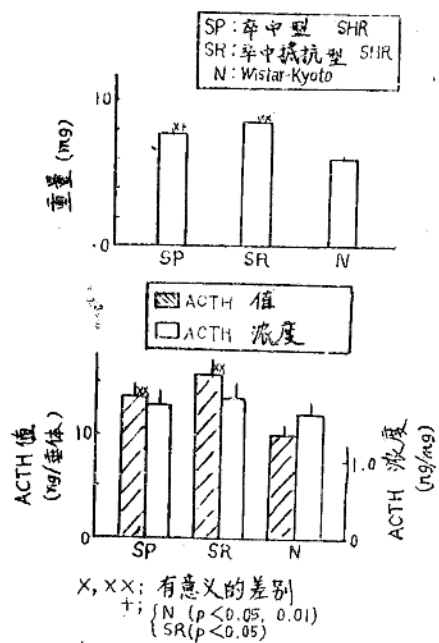
在SHR的早期研究中发现, 摘除垂体、甲状腺、用放射元素处理甲状腺, 给予甲基硫氧嘧啶、肾上腺全切等, 都可抑制高血压发生, 引起血压下降。加之组织化学的内分泌检

查,提示垂体、甲状腺、肾上腺一次或二次参与高血压之发病。另外,通过对 SHR 的遗传分析,证明是由少数主要基因调节。

但是,上述内分泌异常是否是高血压遗传的主要原因,现在还很难确定。由于 SHR 和正常血压鼠交配的第一子代有中间血压,所以在第二代,研究血压和多种内分泌的关系时,血压波动幅度甚大。因此,心脏为了维持升高的血压,除代偿性肥大外,还和垂体重量、血压水平互相关联,和肾上腺大小略有相关,和甲状腺大小则不相关。充分说明 SHR 的垂体和肾上腺,不仅和内分泌性高血压有关,还是自发性高血压的附加因素。

1. 视丘下·垂体系

SHR 的垂体重量和同族的 WK 正常血压鼠对照,差别很大(图1)。在电子显微镜下,SHR 垂体嗜硷性细胞肥大增生。实际上,促肾上腺激素(ACTH)和促甲状腺激素(TSH)含量较高,用同位素标记的赖氨酸(3H-赖氨酸)在垂体的结合也增加(图2)。但这个增加,用降压剂和切除交感神经可使之恢复正常。因此,



X, XX: 有意义的差别
 * { N (p < 0.05, 0.01)
 SR (p < 0.05)

图1 垂体重量和 ACTH

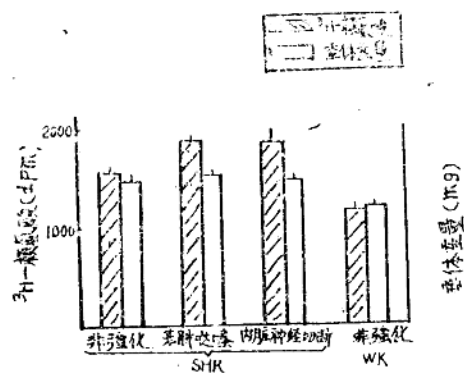


图2 3H赖氨酸在垂体的结合

肾上腺后血压要高。而去肾上腺后,适当补充皮质激素,仍有发生高血压的可能。显然,高血压的病因不能仅从肾上腺方面来考虑,但如果肾上腺功能都不能保持,要想维持高血压,那将是很困难的。

不是由于高血压发生代偿性变化,而是本质的机能亢进。

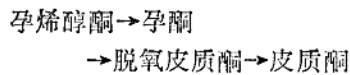
从上可知,在垂体调节中枢的视丘下变化时,用组织萤光法测知去甲肾上腺素增加,中枢胺代谢异常。一般视丘下 α 、 β -受体活动信息关系到垂体激素的分泌调节,而中枢调节的偏差,一方面是植物神经异常引起高血压,另一方面也导致内分泌调节失常。

2. 肾上腺功能

(1) 肾上腺皮质激素

肾上腺全切后,SHR 血压下降,若饲以1%盐水保持电解质平衡,也比正常血压鼠去肾上腺后血压要高。而去肾上腺后,适当补充皮质激素,仍有发生高血压的可能。显然,高血压的病因不能仅从肾上腺方面来考虑,但如果肾上腺功能都不能保持,要想维持高血压,那将是很困难的。

图3表示 SHR 的血浆类固醇值。从组织化学或电子显微镜来看,是轻度机能亢进;从定量来看,血浆皮质酮24小时波动不大,对应激反应的反应性不增加。血浆醛固酮也不增多,只是酮孕明显增加。相反,17 α -羟孕酮减少,17 α -羟化酶降低。但也和人不同;鼠族如下式所示:



这些是主要的皮质激素合成类。由于皮质酮是参与反馈的激素,因此,不能象对人的先天性肾上腺皮质增多症那样,来探索高血压的病因。在 ACTH 极限刺激下,肾上腺静脉血类固醇的生成如表 2 所示,从孕酮到脱氧皮质酮(DOC)的转化稍下降,DOC不增加。迄今为止,都认为肾上腺静脉血醛固酮增多,周围血不仅不变,反而减少,也有增加的。DOC外,18-羟-脱氧皮质酮(18-OH-DOC)不变,但也有减少的。盐敏感鼠 18-OH-DOC 增高,用第二代分析遗传的血压差是16%,这点和 SHR 不同。

这些报告结果的不一致,除取决于采血时麻醉的有无及实验条件的差别外,还因为未用

表2 有关 SHR 肾上腺类固醇产生的各种报告

类固醇	在活体内合成	肾上腺静脉血				周围血		
孕酮		↗				↑		
DOC	→	→	→	↓	↓			↗
18-OH-DOC	→			→	↓			↑→
皮质酮(B)	→	→	→	→	↓	→		↗
18-OH-B	→							
醛固酮	→		↑	→	↓	→	↓	↑→
对照鼠(条件)	W	WK (ACTH)	WK (地塞米松)	W (乌拉坦)	W	WK	WK	W
作者	Nicola 等 (1969)	Yamori 等 (1972)	Freeman 等 (1975)	Rapp 等 (1971)	Moll 等 (1975)	Yamori 等 (1974)	Freeman 等 (1974)	Tan 等 (1976)

W: Wistar 鼠, WK: Wistar-Kyoto 鼠

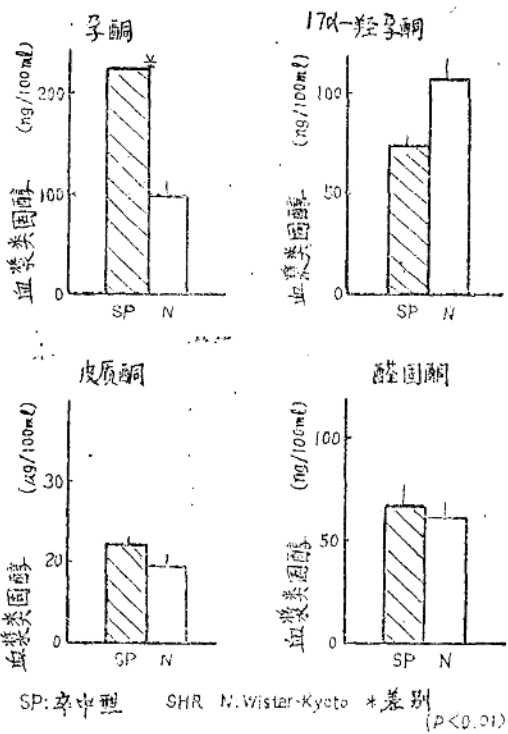


图3 SHR的血浆类固醇值

WK对照。这里，除高血压本身的差异，鼠族不同差别也可能很大。由于普通 SHR 是低肾素型高血压，就不能排除已知或未知的盐皮质类固醇参与了高血压之发生。即使大量使用盐皮质类固醇拮抗剂 Soludactone，SHR 的血压并不下降，说明其可能性很小。

(2) 肾上腺髓质的儿茶酚胺

在光学显微镜、电子显微镜下看到，肾上腺髓质的去甲肾上腺素贮藏细胞岛增生，定量分析也证实去甲肾上腺素增加。由于肾上腺素随着年龄增加，证明肾上腺的儿茶酚酶活性上升。

SHR 年龄增大，‘血内肾上腺素增加，很可能高血压的发生依靠神经末梢的去甲肾上腺素，而维持却靠肾上腺的肾上腺素。但摘出肾上腺髓质，对高血压并无影响，故认为肾上腺髓质的功能可能是引起高血压的原因，或至少可引起内脏交感神经的紧张亢进。

3. 甲状腺功能

大家知道 SHR 甲状腺重量增加，但用第2代分析，可见甲状腺重量的增加和高血压明显无关。甲状腺组织象是被促甲状腺激素（TSH）所激惹，三碘甲状腺原氨酸（T₃）和甲状腺素（T₄）减少。而周围血甲状腺激素的降低和 TSH 的增加，在生后15日即可看出，属遗传性变化。就是补充甲状腺素，也不影响血压，可以说这个情况和高血压的遗传无关。目前认为，甲状腺球蛋白及其水解酶异常，最终产物激素的降低并不导致反馈，只是引起TSH代偿性增加。

4. 肾性因素

(1) 肾素—血管紧张素系统

关于 SHR 血浆肾素的报告甚多，一般幼鼠偏高，随年龄上升增加，但也有减少的，也有和对照组没有差别的，结果不一。这些不同，除和正常血压对照组有差别外，和麻醉的有无，采血量的多寡，激惹状态的有无等实验条件关系也很大。

作者对照最合理的 WK 族，用保留导管、在无激惹和麻醉的情况下，采血少量测定。除伴血管病变的 SHRSP 外，其余都不增加。用血管紧张素（简称 Ang）拮抗剂及 Ang 免疫法，部分 SHRSP 血压下降，其它不降，说明肾素—血管紧张素系统的作用，是使 SHR 的高血压局限在重症化的某特定时期。

Ganten氏把Ang拮抗剂注入脑室，造成SHR仔鼠血压下降，提出脑内异种肾素是高血压发生的重要原因，但也有人反对。作者用生后7周的SHR和WK比较，先往脑室内注射Ang II，确认中枢性升压和饮水反应后，再往脑室注入两种Ang拮抗剂（10和40ug），然后再注射Ang II，达到阻滞升压和饮水反应的饱和量，发现拮抗剂本身并没有明显的降压作用（表3）。因此，可以说脑内同种肾素，特别在SHR高血压中并不起作用。另外，SHR肾内肾素的分子量分布也不同，其病理生理还不清楚。

表3 血管紧张素拮抗剂对生后7周的 SHR 幼鼠和 Wistar-Kyoto 鼠的中枢作用

	直接血压 (mmHg)	血管紧张素 II (100ng)		拮抗剂 (40ug)	
		施压效应 (mmHg)	致渴效应 (ml)	Sar. Ala	Sar. Ileu
SHR(10)	140±8	29±7	1.3±0.9	0±4	-2±4
WK(10)	121±3	29±2	0.9±0.6	-1±2	+5±2

() 鼠只数， ±：平均±标准误

(2) 血管舒缓素

因为尿内血管舒缓素排泄不一,若用WK对照,可见SHR减少,这和原发性高血压尿内血管舒缓素排泄减少是一致的。虽然高血压的原因还不清楚,但已能看出和高血压有关的一些生化学依据。今后,要依赖SHR病理模型,来阐明肾内血管舒缓素的生理作用,即和醛固酮、前列腺素、电解质代谢的关系。

(3) 前列腺素(PG)

有报导说SHR肾和血浆PGA增加,也有报导生后四月,肾脏分泌的PGA、PGE减少。因未用WK作对照,这些结果都有问题,如用WK对照,则发现SHR在出生2月以后,肾髓质微粒体PGE₂和PGF₂α的合成增加,这对高血压是相宜的。Armstrong氏用GHR证明:由于PGE₂的蓄积作用,和PG分解有关的15-羟前列腺素脱氢酶活性降低,使鼠对去甲肾上腺素的感受性增加,引起高血压。也有人用SHR和WK对比,在高血压发生前即得出同样结果。另外,因为SHR主动脉PGE₂和PGF₂α的合成增加,血管内PG的异常常导致血管高反应,也可能使血压上升。

PGE₂收缩血管的现象,是由于大鼠品种不同,还是由于实验条件不同,现在还有研究之必要。而SHR肾脏和血管分泌的PG,是高血压的原因呢还是结果,也就清楚了。

5. 其他内分泌异常

用电子显微镜研究SHR的垂体后叶,提示抗利尿激素(ADH)分泌亢进,但仍要作定量分析。众所周知,高血压合并糖尿病是很严重的,随着近年来免疫学的进展,即使合并轻度糖代谢异常,也要引起人们极大的注意。用SHR选择的亚种作耐糖试验(GTT),可得到一种高血糖种系。此鼠血浆免疫胰岛素量不仅不减少,反而升高,而GTT的反应性分泌也增加不多。这种SHR,作为今后研究高血压和糖代谢异常的动物模型,是很适合的。

6. 环-磷酸腺甙(cAMP)

由于激素的作用,可看到作为SHR第二信使的cAMP发生异常。在SHR主动脉,磷酸二酯酶活性增强,cAMP下降;在心脏,cAMP对高血糖素和异丙去甲肾上腺素呈反应性降低;在脑和肾上腺,cAMP下降。对儿茶酚胺和TSH,cAMP的生成在付睾脂肪组织明显降低;在视丘下,cAMP对异丙去甲肾上腺素也呈反应性降低。SHR的cAMP下降,大概与激素作用的细胞效应器异常有关,但在高血压发病原理中的地位,现在还不清楚。

Ⅲ 自发性高血压和激素

SHR高血压,首先是由于主基因的遗传,也受激惹和负荷盐等环境因素的影响。发病机理大致分为:①内分泌为主的体液因素;②神经因素;③血管因素。这三种都伴有不同程度的内分泌改变,任何一个都不能视为高血压的主要原因。用联体试验可见SHR血压不上升,加之此种方法无强体液性升压因子,因此,和体液传递结合的正常血压鼠,血压也不上升。

在神经因素方面,如中枢破坏试验、外科和药物的交感神经阻滞,都可致血压下降,防止高血压发生,且被很多国家证实。也即是说,中枢血压调节机制的偏差,是由于抑制血压的去甲肾上腺素作用机制和升压机制不平衡,引起血管运动神经紧张亢进;而高血压本身,就是周围血去甲肾上腺素和多巴胺β羟化酶增高所致。

这种情况首先发生在神经性波动性高血压,鉴于血管运动神经亢进,促进血管壁的非胶

原蛋白合成(神经——血管连接),无论高血压的始动因素是什么,血压升高本身就促进非胶原·胶原蛋白的合成(代偿性代谢变化),逐渐使血管发生器质性改变。非胶原蛋白的合成,引起中层肥厚(代偿性结构变化);胶原蛋白的合成,可发展为高血压性动脉硬化。由于血管壁的器质性变化,周围血管阻力增高,使高血压向固定性发展。

这样一来,可逆的功能性血管变化,通过代谢亢进就引起非可逆的血管构造改变。此连续过程又相当普遍,且是高血压的共同特点,不仅自发性高血压存在,任何实验性高血压都有。但这个过程可用降压药阻滞。血管的蛋白代谢,象利血平抑制胶原蛋白合成那样,不但受生长激素影响,还受性激素影响。因此认为:所有高血压向固定性转化,虽然不是特异性变化,但肯定与激素的参与有关。

IV 脑卒中和激素

高血压的合并症和恶性高血压的发生,都和体液因素参与有关。在原发性高血压中,有高肾素型和低肾素型之分,由于长期以来,都没有把肾素作为高血压的发病原因来探讨,只考虑是合并症的原因或作为判断预后的依据。

在实验室,用激惹和负荷盐的办法,使SHR脑卒中增加,这是肾上腺激素,特别是参与电解质代谢的类固醇的作用。实际上,给SHR11- β -羟化酶抑制剂,只要DOC增加,在盐负荷下即可发生恶性高血压。

在SHRSP中,把患脑卒中死亡的大鼠后代,经选择性繁殖,可得到一种新的鼠族,此鼠脑卒中的发生,与遗传因子关系极大,另外,初期就是急进型的严重高血压,也和脑卒中的发生密切相关。用“拉曳试验”证明动脉的物理化学变化,SHRSP的主动脉比生后2~3月更脆弱。由于脑卒中发生前,血小板的更新已加快,最近也证实它的大小分布不同,属继发性改变。总之,血小板的变化,对血管病变的发展和脑卒中的预测,可能有某些作用。而脑卒中的发病机理,可从下面两点来看体液因子所占的比重。

1. 肾素——血管紧张素系统

在临床上,肾素和恶性高血压的关系已很清楚,但目前仍未肯定肾素增加是恶性高血压的原因,还是血管病变的结果。作者把不同年龄的SHRSP,用留置导管、在无麻醉下采血少量的办法,检查血浆肾素时值的变化,同时了解采血时被破坏的肾素和肾内肾素的关系。

SHRSP与SHRSR和正常血压鼠相比,血浆肾素浓度从生后5月开始增加,6月后特别明显。即发生重度高血压后,血浆肾素才开始增加,此时,病理组织上已存在肾动脉和脑动脉坏死、脑出血和脑梗塞。因此,不能说重度高血压的病因是肾素。由于血浆肾素上升不一定在血管病变之前,故不认为肾素是重度高血压和高血压血管病变的原因,特别不能成为动脉坏死的理由。其实,随着血管病变的发展,是肾血流障碍引起肾素增加。

但是,血内释放的肾素,使血管病变更严重,还可导致恶性循环。若给Ang抑制剂,即使SHR血压不降,SHRSP也要下降。可以认为肾素——血管紧张素系统,是SHRSP末期发生重度高血压的原因之一。关于血浆肾素浓度和肾内肾素活性间的关系如图4所示,SHRSP同SHRSR和正常血压鼠WK明显不同,不是肾内肾素分泌增加引起血浆肾素浓度上升,

而是肾内肾素更易被释放。和前面的结果合起来考虑就是：SHR肾内肾素分子量分布不同，SHRSP肾内肾素易被释放。但肾素生成、释放的病理尚有待进一步研究。

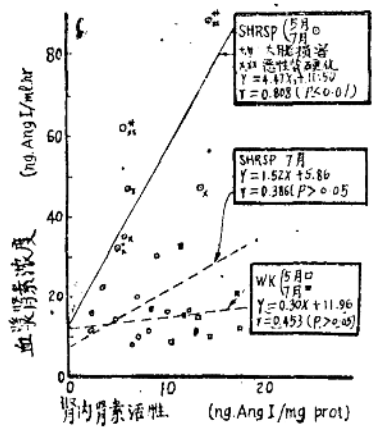


图4 SHRSP的血浆肾素浓度和肾内肾素活性

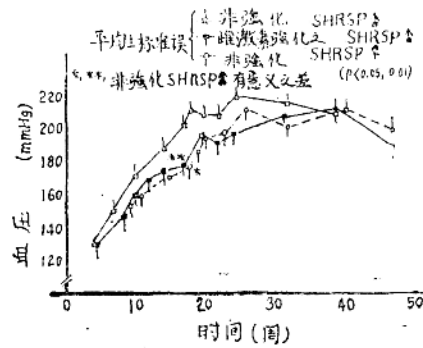


图5 长期用雌激素对雄SHRSP血压的影响

2. 性激素

从免疫学的观点来看脑卒中的发生率，男女有差别。日本以高血压为主因引起的脑卒中、脑出血和脑梗塞，更年期前男比女多，说明性激素参与了该病之发生。事实上，SHRSP的重度高血压，首先就有性别差异，雌鼠比雄鼠发病晚且症状重（图5）。长期观察SHRSP，发现幼鼠脑卒中很少，如把雄性幼鼠阉割，肌注长效雌二醇（10~20μg/只/周），长时间后就和雌鼠一样，发生重度高血压的时机也被推迟，且长期生存下去，使脑卒中的发生率明显下降（图6）。

反之，摘除雌SHRSP的性腺，长期给予雄性素，早期就可发生严重的雄型高血压，脑卒中的发病率也增加。实验证明，雌激素能抑制重度高血压和预防脑卒中；雄性素可促使重度高血压发展，增加脑卒中的发病率。

作为性激素的作用原理，雌激素对动脉壁可抑制同位素标记脯氨酸(3H脯氨酸)的摄取、抑制胶原增加、使动脉硬化发展延缓、减少周围血管阻力的增加。相反，雄性素使3H脯氨酸摄取增强，促进高血压性动脉硬化发展。这样，性激素通过血管的代谢使用，使重度高血压和脑卒中等合并症的关系更为密切。若利用此原理，进一步研究性激素作用少、对血管的作用和性激素又相同的类固醇，那么，脑卒中预防医学的发展，是很有希望的。

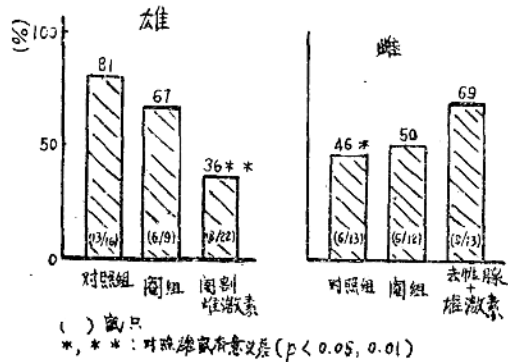


图6 性激素对SHRSP脑卒中发生率的影响

V 从内分泌来看自发性高血压和原发性高血压的区别

原发性高血压和自发性高血压，都属内分泌性高血压的证据尚不足，而是周围血去甲肾上腺素增加，多巴胺羟化酶上升的结果。这占原发性高血压的绝大部分，在发病的某特定时期，上述因素的参与，和SHR相类似。两者和内分泌有关的主要对比参见表4。

表4 从内分泌观察自发性高血压和原发性高血压的区别

	自发性高血压	原发性高血压
脑	酶改变 胺神经元 $\uparrow \downarrow$ 同种肾素 ?	?
垂体	重量 $\uparrow$ 代谢 $\uparrow$ TSH $\uparrow$ ACTH $\nearrow$ ADH $\nearrow$ 催乳激素 $\rightarrow$	?
肾上腺皮质	醛固酮 $\rightarrow$ (或 $\uparrow$) DOC, 18-OH-DOC $\rightarrow$ 皮质酮 - $\rightarrow$ 孕酮 $\rightarrow$	醛固酮 $\rightarrow$ 18-OH-DOC $\uparrow \rightarrow$ 16- β -DHEA $\uparrow ?$ 孕酮 $\uparrow \rightarrow$
髓质	NE, E $\uparrow$	NE, E $\uparrow ?$
甲状腺	TSH $\uparrow$, T ₃ , T ₄ $\downarrow$	T ₄ $\downarrow ?$
肾	肾素—血管紧张素 血管舒缓素 前列腺素	
	SHRSP (老) $\uparrow$ SHRSR $\rightarrow$ (或 $\downarrow$) SHR < WK PGA $\uparrow$ (或 $\downarrow$) PGE ₂ $\rightarrow$ $\uparrow$ PGF ₂ α $\rightarrow$ $\uparrow$	$\uparrow \rightarrow \downarrow$ $\downarrow$?
胰岛腺	GTT $\downarrow$	GTT $\rightarrow \downarrow$
性腺 雌激素	并发症 $\text{♀} < \text{♂}$	并发症 $\text{♀} < \text{♂}$

首先SHR的脑和垂体，人除剖检外，欲在高血压发病时检查，是不可能的。SHR的甲状腺有典型改变，但和高血压之发病无直接联系，这和部分原发性高血压患者相同。关于肾上腺，自发性高血压的卒中——阻力型和部分原发性高血压的低肾素型，虽估计到已知和未知的盐皮质类固醇异常，但都缺乏确切证据。关于肾素——血管紧张素系统，其活性上升、正常、降低的某些方面，两者均很相似。SHRSP活性上升，对临床和血管病变的关系上、在诊断和预测方面，都能利用此系统作为可靠的依据。

前面指出SHR肾素分子量异常，随着临床上高肾素检查的进展，也许会成为阐明原发性高血压肾素产生、分泌的关键，SHR和原发性高血压患者，尿内血管舒缓素减少，如果高血压病人的后代也减少，姑且不论和遗传性高血压成因的联系，两者的相同点，倒可能成为高血压遗传生化学的标志。

至于前列腺素，于血管的作用机理差别很大，且基础方面不明之处甚多，现在比较鼠

和人高血压的异同，还为时尚早。

从免疫学和临床上观察高血压的糖代谢异常，和SHR表现相同。而高血压在同一基础上的糖代谢异常，很可能参与一次或两次，对这个问题的最终解决，SHR是有价值的。

高血压的合并症，特别是脑卒中，其发生和性激素的关系，人鼠是一致的。有关性激素的作用原理正在逐渐阐明。

综上所述，SHR的部分内分泌所见，和原发性高血压是一致的，作为人的实验模型也很相宜。总之，不论内分泌因子在高血压发病原理中的地位如何，可以认为SHR对高血压及其合并症的诊断和预测，能起到良好的作用。

结 語

研究原发性高血压及其典型的合并症，如脑卒中、动脉硬化等，使用了SHR、SHRSP、动脉脂质沉着大鼠，迄今为止，在内分泌方面，已取得很大成绩。这些内分泌所见，不一定是高血压及其合并症的主要原因，但血浆肾素——血管紧张素系统、尿中血管舒缓素排泄、血内儿茶酚胺量等，却和原发性高血压极为相似。仅从内分泌学的观点来看，SHR也是原发性高血压最好的动物模型。今后，继续加强研究SHR的内分泌学病理，不仅可能弄清楚高血压和高血压性疾病的发病原理，而且在诊断、治疗和预防本病方面，也都大有希望。

〔唐 彤译 吴德诚 魏敦训审校〕

2、高血压和前列腺素

小沢 幸雄

緒 言

同时发现能降压的前列腺素 ϵ (简称PG)和能升压的肾素-血管紧张素,对高血压的研究是一个很大的飞跃。1956年Lee氏从家兔肾髓质分离出“Medullin”,经确定属PG类以来,研究高血压和PG时,就不再考虑肾脏的重量了。

I 肾内前列腺素的生成·释放·破坏

一般认为,体内合成PG最强的地方是精囊,其次是肾、肺、胃肠道,其它组织都很低。但精液中PG量再高,对全身性PG的维持也无影响。有报告说双肾摘出的患者,血中PG值是健康人的10~20%,认为肾内PG对调节血中PG的关系极大。

而肾内生成PG最强的是肾髓质间质细胞,储藏PG的是间质细胞内脂肪颗粒(以下简称MICL颗粒),现已判明,它的先质是以花生四烯酸为主的非饱和脂肪酸。此后又报告,肾乳头集合管细胞合成能力很强,在中髓质层,有一高浓度PG的新的肾组织,被称为间质细胞类脏器变形的肾髓质体。

上述组织主要是肾内PG磷脂酶A的作用,其先质要通过中间体环状过氧化物。这个中间体(PGG_2 , PGH_2),具有 PGE_2 , PGF 数百倍的作用,而对循环系统的作用,目前还不太清楚。生成的PG,作为细胞内分子不储存在原生质,而是刺激后向细胞外释放。由于肾髓质PG代谢酶活性弱,对维持PG释放很有利。肾皮质PG代谢酶活性强,就使肾内PG迅速代谢,随着肾皮质PG一同进入肾髓质。一般来说,肾脏生成的PG,合成为 PGE_2 , PGA_2 , $\text{PGF}_2\alpha$ 。其中, PGE_2 和 $\text{PGF}_2\alpha$ 由中间体合成; PGA_2 不能合成,由 PGE_2 衍化而来。在血中,把 PGE_2 衍化为 PGA_2 的是PGA,它的〔同分〕异构酶活性也低。

前列腺素的 PGA_2 ,五环极性很少,因和白蛋白紧密结合有困难,肺失活率亦低,故以前都认为 PGA_2 是循环激素。但是,通过组织匀浆和肾切片,发现花生四烯酸及 PGE_2 并无合成 PGA_2 的功能,把放射性 PGE_2 作示踪物,用抽出实验提取回收率,证明抽出过程中PGA是人工产物,关于它的存在还有疑问。

1972年,Änggård氏报告,肾髓质PGE浓度能和人精液的高浓度相匹敌,为17 $\mu\text{g/g}$ 。但用快速冷冻法测定,其浓度不过是0.005 $\mu\text{g/g}$,提示常温下生成力才显著。所以,用孵化法测定肾髓质PGE的生成释放量,比肾髓质PGE浓度更能证明该组织的PG生理活性。

肾脏生成的PG,不仅通过血管进入血内,还通过肾小管管腔,表现肾脏的某些特征。

血内和白蛋白结合的PG复合物，由静脉经肺向动脉流动时，被分布在全身的PG代谢酶破坏，在肺循环和肝循环，消失率最高。一次灌注实验的PG非活化率，PGE、PGF是90%，PGA是64%。由于某些原因肺PG的非活化率由95%降到90%时，从肺到动脉脱逸的PG量就达到它的2倍。Golub氏最近报导，肺循环的脱逸量占全部脱逸量的1/3左右。因此，肾PG不仅是局部激素，还活跃于周身PG之中，呈循环激素样作用。从药理方面来看，PGE₂也有显著的降压作用。由于PGF₂α升压作用弱，是以收缩平滑肌为主，今后，在高血压和PG的研究方面，PGE系的动向是特别值得注意的。

II 前列腺素的降压原理

1. 前列腺素和肾素—血管紧张素—醛固酮系统的对抗

除肾灌注压降低、肾缺血、交感神经刺激、致密斑的钠浓度减少可致肾素释放外，速尿、利尿酸、胍苯噻嗪等利尿降压药，也可致肾素释放。而PG的释放恰恰也是由于肾灌注压降低、肾缺血、交感神经刺激等引起，故说肾素和PG释放相互依存，不是完全没有道理的。

给犬肾动脉注入血管紧张素（Ang），PG样物质的释放比肾静脉高；注入去甲肾上腺素，结果相同。如果让犬一侧肾动脉狭窄，使肾素—血管紧张素系统亢进，会导致双肾PG的释放。通过肾乳头切片在试管内观察PG的生成释放，即使Ang不使血管收缩，也直接刺激PG。特别是Ang III，比Ang I·II作用更强。另外，对肾乳头切片的交感神经，去甲肾上腺素、异丙肾上腺素有刺激作用，苯氧苄胺、心得安具有阻滞作用，而且还存在着影响肾PG生成的其它可能（图1）。

相反，给麻醉犬肾动脉注射PGE₁，反而引起肾静脉血浆肾素活性增高。

Larsson给麻醉家兔的肾动脉注入生成PG先质的花生四烯酸（C20:4），结果肾内肾素增加（图2）。Weber用家兔肾皮质切片研究PG和肾

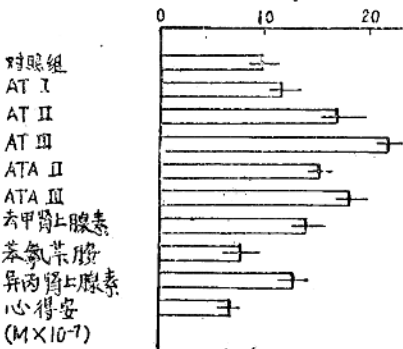


图1 鼠肾乳头切片的PGE生成释放量，AT群示交感神经作用物和肾PG生成释放量的关系

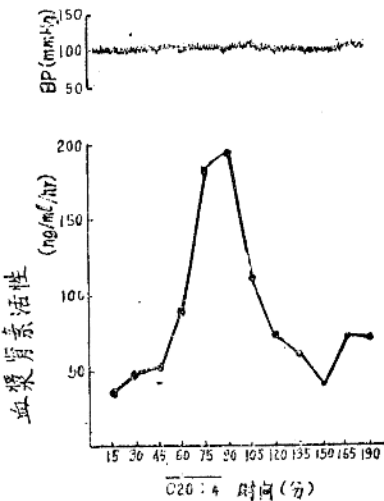


图2 麻醉家兔注入C20:4（15mg/kg/min）对血压和血浆肾素活性的影响

内肾素释放的直接关系，使用花生四烯酸、天然PGG₂、PG内过氧化物（EPA）、PGE₂、PGF₂α和PG阻滞剂，结果发现花生四烯酸、PGG₂、EPA使肾素释放增加；PG阻滞剂使肾素释放减少；PGE₂无效；PGF₂α也使肾素释放减少。说明PGE和PGF₂α抗肾内肾素释放（图3）。花生四烯酸使肾素释放增加，还可能是PGE₂中间体EPA的特异性作用。