维普资讯 http://www.cqvip.com

老年高血压的病理生理研究
血淋巴细胞β肾上腺素能受体的变化

第一医院内科 李春梅 陈运贞

提 要 用放射配基结合实验的方法测定70例老年、中年高血压患者及53例年龄相当的正常人的外周血淋巴细胞β受体数及反应性，并进行对比研究，同时分析了高血压患者β受体浓度与血流动力学指标间的关系。结果发现：在正常人中不同年龄及性别间β受体数量及反应性无统计学差别；老年高血压组较中年高血压组及老年对照组β受体数量明显降低，但反应性无差别；β受体数与血流动力学参数间无直线相关。结果提示β受体数量减少在老年高血压中可能参与高血压的发病，但并非主要因素

关键词 老年高血压；β受体；淋巴细胞

原发性高血压在老年人中常见而多发，是老年人死亡及致残的重要危险因素。迄今为止，其发病机制尚不完全清楚。大量研究已表明β肾上腺素能受体介导的功能随年龄减弱[1][2]，血淋巴细胞内环磷酸腺苷(CAMP)基础值及异丙肾上腺素刺激时的激发值，于老年人亦较年轻人低[3][4]。因此推测老年高血压的某些病理生理及血流动力学特点，如血浆去甲肾上腺素(PNE)增高，血浆肾素活性(PRA)偏低，外周血管阻力(TPR)明显增高等可能与细胞膜上β受体浓度减少或功能衰退有关。由于国内对高血压病的受体变化的研究甚少，本文试图对比分析老年与中年高血压患者血淋巴细胞 (L_C)β_2受体最大结合浓度(B_{max})和平衡解离常数(K_D)，及B_{max}与血流动力学参数的相关性，以了解老年高血压β受体变化趋势及其在高血压发病中的地位。

of nuclei, dilatation of T tubules, mutiple intercalated discs and increase of mitochondria and myofibrils But the atrial cardiac muscle cells with degeneration showed myofibrillar lysis, abnormal Z bands, mitochondrial swelling and extramembranous disruption, sarcoplasmic reticulum proliferation and dilatation, myelin figures formation and interstitial fibrosis These results suggested that the degree of hypertropy and degeneration of atrial cardiac muscle cells was related to the types, injuried size of congenital heart disease and the age, cardiac functional state of patients

KEY WORDS Congenital heart disease; Atrial cardiac muscle cells; Ultrastracture

维普资讯 http://www.cqvip.com

研究对象及方法

1. 研究对象 (1)高血压组，中年组36例，男16例，女20例，年龄38～59岁；老年组34例，男20例，女14例，年龄60～94岁。均经详细询问病史、体格检查、x线胸部透视、ECG、眼底及血、尿常规等检查，临床诊断（按WHO制定的标准）为Ⅰ-Ⅱ期原发性高血压病患者。凡合并心衰、严重肝肾及内分泌代谢疾病者不列入研究。进入研究前，停服全部降压药二周，代之以安慰剂。(2)正常对照组：中年组28人，男16人，女12人，年龄32-58岁；老年组25人，男16人，女9人，年龄61—92岁。均为血压正常的健康人。

2. 试剂与材料 ^{3}H—双氢心得舒（^{3}H—DHA，比放射性Ci/mmol）购自中国原子能研究所；dl-心得安购自北京第二制药厂；淋巴细胞分离液系上海试剂二厂产品；滤膜用上海红光造纸厂自制的49型玻璃纤维滤膜；离心机是BECKMAN TJ-6R低速冷冻离心机，放射性测定用BECKMAN 1801液体闪烁计数仪，阻抗微分仪采用国营亚光电工厂生产的SCXW-1型电流阻抗微分仪。

3. 实验方法

(1) LCβ受体B_{max}及K_D测定参照军事医学科学院介绍的方法[5]。取静脉血10ml，肝素抗凝，用Hank's液稀释后，加在淋巴细胞分离液表面，以400×g 10℃离心35min。收集淋巴细胞，用Hank's液稀释，以1500×g 4℃离心10min，沉淀的淋巴细胞用适量Hank's液悬浮，调整细胞浓度为5—9×10^6/ml。结合实验取淋巴细胞悬液50μl加入终浓度为0.8～4.0nmol/L3H—DHA溶液中，相应非特异结合管加入50μl 1mmol/L的dl—心得安，冰浴反应10min，迅速经玻纤滤膜抽滤，用10ml冰冷T_{ris}—HCl缓冲液冲洗，抽干滤膜，经烘干，置入甲苯闪液中，以液体闪烁计数仪测定其放射性。按Scatchard公式计算出β受体B_{max}及KD

(2) 血流动力学参数测定用阻抗微分仪根据Kubicek氏公式测算出心输出量(CO)、心脏指数(CI)、每搏作功指数(SWI)，总外周血管阻力(TPR)及血管顺应性(C)。

β受体B_{max}及KD和血流动力学参数的检查均安排在与测定基础血压相当的上午进行。

结 果

1. 正常对照组β受体B_{max}及KD

老年与中年正常对照组平均动脉压(MAP)相似无差异。中年组β受体B_{max} 668.17±126.95fmol/10^7cells，KD4.53±1.01nM；老年组B_{max}636.67±141.99fmol/10^7cells，KD4.54±1.24nM，每组间B_{max}及K_D无明显差异($p>0.05$)。性别间比较，B_{max}及K_D亦无统计学差别($p>0.05$)(表1，2)

2. 高血压组β受体$B_{max}$$KD_{max}$及血流动力学参数。

老年高血压组β受体B_{max}(564.25±106.96fmol/10^7cells)较中年高血压组B_{max}(613.82±96.10fmol/10^7cells)明显降低($p<0.05$)，两组KD值（分别为4.12±1.12nM，4.32±1.00nM)较相近，无统计学差

表1 正常对照组LCβ受体B_{max}及KD比较($\bar{X}\pm SD$)

组别	B_{max}(fmol/10^7cells) 总	男	女	KD(nM)
中年	668.17±126.95 (28)	679.23±131.90 (16)	653.42±124.17 (12)	4.53±1.01 (28)
老年	636.67±141.99 (25)	629.83±145.93 (16)	648.82±142.49 (9)	4.54±1.24 (25)
P	NS	NS	NS	NS

注：括号内为例数，以后同。
LC，淋巴细胞，以后同。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2　正常对照组男女间LCβ受体B_{max}及KD比较($\bar{X}\pm SD$)

组别	B_{max}(fmol/10^7 cells) 总	中年组	老年组	KD(nM)
男	654.53±139.11 (32)	679.23±131.90 (16)	629.83±145.93 (16)	4.49±1.16 (32)
女	651.45±128.86 (21)	653.42±124.17 (12)	648.82±142.48 (9)	4.58±1.06 (21)
P	NS	NS	NS	NS

异。高血压组与相应正常对照组比，仅老年高血压组较其正常对照组明显降低($p<0.05$)(表3)。两组高血压Ⅰ、Ⅱ期之间B_{max}(分别为$n_I=17$例，617.85±96.95fmol/10^7cells; $n_{II}=53$例，580.73±105.21fmol/10^7cells)无统计学差异($p>0.05$)。

表 3　各组LCβ受体B_{max}及KD比较($\bar{X}\pm SD$)

组别		B_{max} (fmol/10^7 cells)	P	KD (nM)	P
中年	对照(28)	668.17±126.95	NS	4.53±1.01	NS
	高血压(36)	613.82±96.10		4.32±1.00	
老年	对照(25)	636.67±141.99		4.54±1.24	
	高血压(34)	564.25±106.96	<0.05	4.12±1.12	NS
	P′	<0.05		NS	

注，P′，中年高血压与老年高血压比较。

在老年及中年高血压组中有血流动力学测定数据者分别为24例（平均年龄66岁）和18例（平均年龄49岁），两组的SBP、DBP及MAP无显著差异。在两组中，将β受体B_{max}分别与CI、SWZ、C、TPR及MAP作直线相关分析，发现均无相关性($p>0.005$)(表4)。与中年高血压组比，老年高血压组CO、SWI及C降低，TPR增高，但尚无统计学差异($p>0.05$)。

表 4　高血压组LCβ受体B_{max}与血流动力学参数的相关分析

组别	CI	SWI	C	TPR	MAP
中年 (18)	−0.029	−0.053	0.050	0.0001	−0.11
老年 (24)	0.054	0.147	−0.208	−0.048	−0.25

注：表内数据为相关系数 r

讨　论

1. 年龄及性别对LCβ受体的影响

激素及神经介质同其相应受体所形成的复合物数目与细胞的生物学效应密切相关。随年龄增长心血管对儿茶酚胺反应性降低、对β受体激动剂及拮抗剂敏感性下降[1][2]，提示β受体可能发生改变。本实验用放射配基结合法测定中年及老年正常人血LCβ受体，发现β受体浓度和亲和力不随年龄改变，性别间也无差异，与多数报道一致[3][6][7]。目前，关于β受体浓度与老化的关系，各家研究报道尚不完全一致。在动物实验方面，Abrass等[8]报道不同月龄大鼠的心肌

维普资讯 http://www.cqvip.com

细胞、淋巴细胞及肺组织的β受体浓度无变化；而Bylund等[9]则发现大鼠红细胞β受体浓度随年龄增长而降低。当研究老化对人体β受体的影响时，Roth等[9]首先报道，随增龄人血LCβ受体浓度呈直线下降趋势；但以后不少学者[3][7]却发现β受体浓度不随年龄改变，性别间也无差异。这些不同结果报道的原因尚不清楚，可能与研究方法的差异、不同亚群LCβ受体浓度[10]等因素有关。儿茶酚胺发挥生物学效应的信号传递系统主要由受体蛋白、鸟核苷酸结合调节蛋白（G或N蛋白）及腺苷酸环化酶的催化亚基(C)组成。Abrass等[11]曾研究发现，老年人及年轻人血LC N蛋白活性无差异，但老年人C催化亚单位活性降低；本实验及多数研究令人信服地表明β受体不受年龄及性别的影响，支持在正常人群中与年龄相关的对儿茶酚胺反应性降低，不是β受体数与功能改变的观点，反应性降低的原因是否与同β受体相偶联的腺苷酸环化酶复合物缺陷有关，尚需进一步研究证实。

2. β受体的变化在老年高血压发病中的地位

β受体是交感神经控制心血管的重要受体。β受体兴奋使心率增快，心肌收缩力增强、血管平滑肌舒张、肾素分泌；神经突触前膜β_2受体兴奋使神经末梢释放去甲肾上腺素增加。老年高血压的某些特点，如心血管对β受体激动剂及拮抗剂敏感性降低，心肌组织内儿茶酚胺浓度下降、以及与中青年高血压相比，PRA偏低，β受体阻滞剂的降压效果较差，提示可能与β受体改变有关。本实验结果发现、老年高血压β受体浓度较中年高血压及老年正常对照明显降低，为上述推论提供了依据。但Brodde等[12]研究发现，高血压患者LCβ受体浓度较同龄正常对照明显增高，β受体浓度与MAP呈明显正相关；而Doyle等[13]发现高血压与正常人LCβ受体浓度无差异，本文中β受体浓度与Brodde和Doyle等报道的结果均不相符，是否与前述影响β受体浓度测定结果诸因素有关尚难确定。本实验在老年及中年高血压组中，均未发现β受体浓度与血流动力学参数间有直线相关，结合Brodde及Doyle等发现，以及近年来，不少资料[14][15]支持外周血管反应性异常及血管结构改变是高血压发病的主要机制等论点，提示β受体浓度降低可能与老年高血压的发病有关，但并非主要机制。

至于在老年高血压中β受体减少的原因尚不清楚。已知随增龄血浆去甲肾上腺素增加[16]，有人认为这可能使β受体发生降调作用而浓度减少。然而，这种可能性似乎很小，因为去甲肾上腺素与β_2受体的亲和力低，要使β受体发生降调作用所需的去甲肾上腺素浓度很高，而体内的血浆去甲肾上腺素不可能达到这样高的水平。

参考文献

[1] Brummelen PV, et al. Clin Sci 1981; 60:571

[2] Vestal RE, et al. Clin Pharmacol Therapy 1979; 26:181

[3] Halper JP, et al. Life Sciences 1984; 35(8):855

[4] Krall JF, et al. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52(2):863

[5] 单京瑞，等. 军事医学科学院院刊 1988; 12(1):73

[6] Landmann R, et al. Life Sciences 1981; 29:1761

[7] Abrass IB, et al. J Gerontol 1988; 36(3):298

[8] Abrass IB, et al. J Gerontol 1982; 37:156

[9] Bylund DB, et al. Life Sciences 1977; 21:403

[10] Pochet R, et al. Clin Exp Immunol 1979; 38:578

[11] Abrass IB, et al. J Clin Endocrinol Metab 1982; 55(5):1026

[12] Brodde OE, et al. J Cardiovasc Pharmcol 1984; 6:678

维普资讯 http://www.cqvip.com

[13] Doyle V, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4:738
[14] Webb RC, et al. Am Heart J 1981; 102 (2):251
[15] Folkow B, et al. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 10(supple 4):S25
[16] Ziegler MG, et al. Nature 1976; 261 (5558):333
[17] 沈家麒, 等. 上海第二医学院学报 1981; 1 (1):27

EVALUATING THE PATHOGENETIC ROLE OF BETA-ADRENERGICRECEPTOR FROM PERIPHERAL LYMPHOCYTES IN ELDERLY HYPERTENSION

Li Chuenmei et al

(Department of Int. Medicine, First Hospital)

By using radioligand binding assay, the maximal binding capacity (Bmax) and irritability (KD) of β-receptors of the peripheral lymphocytes from 53 normotensives and 70 hypertensives aged from 38 to 94 years were measured. In the meanwhile, hemodynamic parameters were determined in a part of patients. It was shown that both Bmax and KD of the β-receptors of the lymphocytes in normotensive people did not change with aging and sex. However, the elderly hypertensive patients had a significantly lower Bmax than age-matched normal controls and middle-aged hypertensive patients. There were no significant linear correlation between β-adrenoceptor Bmax and hemodynamic parameters. Conclusion: The decreased density of β-adrenoceptor may contribute to the pathogenesis of hypertension in the elderly, but it does not play an important role

KEY WORDS Elderly hypertension; β-adrenoceptor; Lymphocytes