DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.1987.03.001

降压治疗与细胞内离子的研究

第一医院内科 心血管组

陈运贞 雷 寒

提要：本文报告了37例原发性高血压（EHT）用钙离子阻滞剂硝苯吡啶和血管紧张素转换酶抑制剂巯甲丙脯酸的降压效果与细胞内Na、K和Ca含量的变化。结果显示EHT病人的白细胞Na、Ca增高而K正常。降压治疗后两组均显示白细胞Na降低，P值分别为硝组<0.01，巯组<0.05。白细胞Ca则仅在硝组降低，P值<0.025。对细胞膜转运异常与高血压的关系、降压治疗后细胞离子变化的机制及钙通道阻滞剂在降压治疗中的地位分别作了讨论

关键词：原发性高血压；钠泵；钙通道阻滞剂；血管紧张素转换酶抑制剂

原发性高血压（EHT）系临床最常见的疾病之一，是心、脑血管病的主要危险因素。由于EHT的危害性和治疗用药的社会开支，对EHT的合理与有效治疗就显得非常重要。众所周知，EHT的发病机制与病因迄今未明。曾有作者提出，从多方面的研究发现，提示本病可能属于在某一始动机制下发生的多机制性疾患。同时指出在EHT中经完全不同的药理学机制的处理，可获得几乎相同的降压效果[1]。然而，1975年Edmondson等[2]首先报导了EHT病人的白细胞内钠含量增高和^{22}Na外流速率减慢。近年来对高血压的"遗传性细胞膜离子转运缺陷学说"倍受关注[3,4]。认为EHT患者的细胞膜存在特异性生化缺陷，其Na^+～K^+泵受抑制，因而细胞内Na^+增高。细胞内Na^+增高，经细胞除极促使钙通道开放与Na^+～Ca^{++}交换减少，导致细胞内Ca^{++}增高，而Ca^{++}与血管平滑肌张力增高和血管收缩密切相关[5,6]。因此，可认为对EHT及其併发症的诊治已进入了一个细胞分子水平的研究领域。国内外资料已证实在EHT患者的细胞内Na^+与Ca^{++}增高而K^+无变化，并观察了降压治疗前后的离子变化[4,7,8]。对降压治疗后Ca含量的变化国内尚未见公开报告。本文拟重点对EHT患者降压治疗前后白细胞内Na、K、Ca含量的变化及其与所用药物种类的关系作初步探讨。

材料与方法

研究对象 自1986.4～86.12在本院高血压门诊诊治的EHT病人中，按郑州会议标准[9]确诊为Ⅰ、Ⅱ期者进入研究系列。选择应用硝苯吡啶和巯甲丙脯酸随机单盲试验治疗并有治疗前后白细胞内离子测定数据的病例共37名。治疗前停用一切降压药物二周。在治疗开始前和达到降压疗效或用药6～8周时作心阻抗图、超声心动图和白细胞Na、K、Ca含量测定。治疗方案系采用随机方法分为两组：硝苯吡啶组23例，剂量10mg，每日三次；巯甲丙脯酸组14例，25mg每日三次。药物种类采用编号法，病人不知所服药名（单盲法）。各种辅助指标的检测者也不知病情与标本或图纸间的关系。每1～2周随防血压及毒付反应一次，总疗程2月。

离子测定方法 由肘正中静脉缓慢抽血10ml。按下列步骤操作：经含有199培养液的葡聚糖溶液沉降红细胞后，分离白细胞；用（^{125}I—HSA）[25]碘标记的人血清白蛋白求得细胞间液纠正值；用

硝酸溶液将白细胞消化[10,11]；最后以原子吸收光谱法测得白细胞Na、K、Ca含量。

正常值的确定 测定23例不同年龄分布的正常人白细胞离子含量。每例均经病史、体检、胸透与心电图检查，确认无高血压、肝、肾、心与内分泌疾患。结果白细胞Na含量为 26.97±8.5mmol/K·W·W(毫摩尔/公斤细胞湿重,以后同)、K为56.32±11.52mmol/K·W·W、Ca为13.34±4.98mmol/K·W·W，与文献报告相近。与本实验室较大系列的高血压组测值比较，在EHT病人中，白细胞Na、Ca含量增高而K正常(P值分别为<0.005、<0.02，>0.2)。

统计学处理 正常组与高血压组及治疗前后各参数的比较均采用 t 检验，治疗后细胞离子变化与血压下降幅度间采用直线相关分析。

结　果

一、两组资料的可比性 两组病例治疗前的平均年龄、平均血压和白细胞内Na、K、Ca含量间无统计学差异（表1）。说明两组资料可比性较好。

表1 硝苯吡啶组与巯甲丙脯酸组治疗前情况比较($\bar{x}$±SD)

	硝组(n=23)	巯组(n=14)	p
平均年龄(岁)	54.5±7.6	51.3±6.9	>0.05
平均动脉压(mmg)	121±8.3	117±5.7	>0.05
Na(mmol/k·w·w)	32.64±12.78	33.16±10.11	>0.05
k(mmol/k·w·w)	57.86±12.08	57.3±12.76	>0.05
Ca(mmol/k·w·w)	19.09±7.62	18.71±10.31	>0.05

二、两组病例治疗前后白细胞离子变化 硝苯吡啶组（硝组）与巯甲丙脯酸组(巯组)经治疗后白细胞Na含量均明显下降，P值分别为硝组<0.01，巯组<0.05。提示硝组下降更为显著，治疗后Ca含量也有所下降，但巯组下降幅度小，经统计学处理无显著差别，P值分别为硝组<0.025，巯组>0.05(表2)。而细胞内K含量在两组中均无变化，与文献报告相同[4,7,8]。

表2 硝苯吡啶与巯甲丙脯酸治疗前后细胞离子变化(mmol/k.w.w)

	硝苯吡啶组(23例)			巯甲丙脯酸组(14例)		
	k	Na	Ca	k	Na	Ca
治疗前	57.86±12.08	32.64±12.78	19.09±7.62	57.3±12.76	33.16±10.11	18.71±10.31
治疗后	59.97±12.79	25.12±6.24	15.93±5.43	60.9±15	26.75±11.02	16.07±6.23
p	>0.25	<0.01	<0.025	>0.05	<0.05	>0.05

三、细胞内离子下降程度与血压下降幅度间的相关性分析 分别计算两种药物治疗后白细胞离子下降程度与收缩压和舒张压的下降幅度间的相关性，相关系数见表3、4。显示离子下降幅度与降压程度间无相关性。

表3 硝苯吡啶治疗后细胞离子与血压下降幅度的相关性

	白细胞 ΔNa	p	白细胞 ΔCa	p
ΔSBP	r=−0.125	>0.05	r=0.11	>0.05
ΔDBP	r=−0.126	>0.05	r=0.264	>0.05

表4 巯甲丙脯酸组治疗后细胞离子与血压下降幅度的相关性

	白细胞 ΔNa	p	白细胞 ΔCa	p
ΔSBP	$r=-0.054$	>0.05	$r=0.457$	>0.05
ΔDBP	$r=0.074$	>0.05	$r=0.076$	>0.05

讨 论

一、细胞膜转运异常与EHT的关系

原发性高血压患者的细胞内Na、Ca含量增高已被多数作者公认[3,4,7,8,12]。本组病例结果也与其一致。国内上海高血压研究所[3]以血细胞为研究模式，对EHT病人及其子女的细胞钠泵功能作了深入研究；认为EHT病人可能由于利钠因子的释放增加等原因，抑制了钠泵，使细胞内Na^+增加。由于细胞内钠增高使膜电位的负值降低而活化钙通道；使跨膜Na^+～Ca^{++}交换减少和促进交感神经节前纤维分泌去甲肾上腺素，后者使细胞内贮存钙游离化，由上述诸途径导致细胞内Ca^{++}增高[13]。EHT的基本病理生理是外周细小动脉痉挛与硬化，以致外周阻力增高。血管平滑肌的张力与收缩是由细胞内Ca^{++}浓度所决定[6]。至于控制细胞浆Ca^{++}浓度的调节机制是比较复杂的，涉及多种神经体液因素与受体。由电位依赖性钙通道或受体启动钙通道的经膜Ca^{++}流入和内钙由肌浆网、线粒体等处的释放，均可使细胞内Ca^{++}增高。平滑肌细胞内$[Ca^{++}]$经常保持$<10^{-7}$ M，当增加至$>10^{-6}$M时，就引起平滑肌细胞收缩，导致外周阻力增加与血压增高。至于钠泵功能异常的原因则尚待深化。

二、降压治疗后细胞内离子变化的机制探讨

本文资料中应用两种不同药理学机制的血管扩张剂—钙通道阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂，均取得降压效果，其有效率分别为93.62%和74.29%(另文报导)。两组病例均使白细胞Na含量明显降低，P值分别为<0.01，<0.05而以硝组差别更为显著。白细胞Ca含量的降低则仅硝组引起的变化具有统计学意义。Gray等报导[14]钙阻滞剂异搏停在EHT降压治疗中可逆转白细胞的钠转运；提出可能是该药阻断了Ca^{++}内流和改变了Ca^{++}的细胞内分布导致细胞内Ca^{++}下降。细胞内Ca^{++}下降可增加钠的膜通透性，抑制Na^+—Ca^{++}交换以减少Na^+内流，此外Ca^{++}本身尚有抑制钠泵的作用，当细胞内Ca^{++}减少时钠泵功能可获改善，最终导致细胞内Na^+降低。本文结果硝苯吡啶组治疗后细胞内离子变化显著可符合上述见解。噻嗪类利尿剂治疗后改善钠泵功能的结果尚不一致，而肼苯达嗪降压后则细胞内离子无改变[4,7]。鉴于肼苯达嗪系直接作用于平滑肌的血管扩张剂，由此推论本文所用的巯甲丙脯酸所引起的细胞Na含量的降低并非由血管扩张所继发，而是导致血管扩张的因素。提示转换酶抑制剂使血管紧张素Ⅱ减少而AⅡ可能具有抑制钠泵的作用。

本文所用两种药物的降压效果，硝苯吡啶明显优于巯甲丙脯酸$P<0.05$。分析两组病例的平均年龄、治疗前的平均动脉压和细胞内离子水平均相仿，而且经相关性分析治疗后离子下降程度与降压幅度无直线相关。两组疗效差别是否与本组病例低肾素型占67.6%（另文报导）有关，抑或巯甲丙脯酸在细胞膜水平改善细胞内Na、Ca含量较硝苯吡啶为差。由于本文未能测定细胞内游离钙，也未测定细胞膜ATP酶活性，所以进一步的研究是很必要的。

三、钙通道阻滞剂在EHT治疗中的地位

本文资料中硝苯吡啶组的降压效果明显优于巯甲丙脯酸组，而且降压治疗后硝苯吡啶这一种二氢吡啶类钙通道阻滞剂显示更为显著的细胞内Ca含量的下降与细胞膜钠泵.

功能改善。提示硝苯吡啶作为针对EHT发病的膜离子转运异常环节的治疗是合理而有效的。硝苯吡啶组的降压有效率高达93.6%，较成都三院张氏[15]的近期疗效82%为高。文献报告[1,16]钙通道阻滞剂硝苯吡啶与异搏停用于治疗高血压，作为单一用药或与β阻滞剂、甲基多巴和利尿剂联合用药都有肯定疗效。在高血压合併冠心病心绞痛时，由于钙通道阻滞剂对冠状动脉的显著扩张以及抑制血小板聚集，防止动脉粥样斑块形成的作用[16,17]，更应该是优先选用的药物。

参 考 文 献

[1] Connell JMC: TIPS 1986; 10:412.

[2] Edmondson RPS et al, Lancet 1975; 1:1003.

[3] 赵光胜：中华心血管病杂志 1986; 14:52.

[4] Araoye MA et al, Am H J 1978; 96:731.

[5] 贾国爱：心血管病译文 1986; 4:10.

[6] Movsesian MA: Prog Cardiov Diseases 1982; 25:211.

[7] 杜凤和等：中华内科杂志 1985; 24:705.

[8] 钱永巍等：上二医学报 1984; 1:5.

[9] 全国心血管病防治座谈会：中华心血管病杂志 1979; 7:81.

[10] Baron DN et al: Clin Sci 1969; 37:205.

[11] Ambrassionic E et al, Clin Sci 1979; 57:325s.

[12] Zidek W et al, Clin Sci 1982; 63:41s.

[13] Blaustein MP, Am J Physiol 1977; 232: C165.

[14] Gray H H et al, Br Med J 1984; 288: 673.

[15] 张廷杰等：中华心血管病杂志 1985; 13: 102.

[16] Dargie H et al, Br Heart J 1981; 46:8.

[17] Mehta JL, Am J Cardiol 1985; 55:158B.

ANTIHYPERTENSIVE THERAPY AND INTRACELLULAR CATIONS

Dept. of Internal Medicine, The First Hospital

Chen Yunzhen et al

Thirty-seven essential hypertensive patients were treated with nifedipine and captopril. The effects of both drugs on high blood pressure and inteacellular cations were reported.

A significant reduction in leucocyte Na concentration compared to the baseline were noted after therapy ($P<0.01$ in the group using nifedipine and $P<0.05$ in the other group). However, the intracellular Ca concentration was decreased signicantly only in the patients group using nifedipine, $P<0.025$.

The relationship between the defect in ions transport crossing the celluar member and essential hypertension, the mechanism of leucocyte cation reduced after therapy and the role of calcium antagonists in antihypertensive therapy were discussed respectively

KEY WORDS: Essential hypertension; Sodium pump; Calcium antagonist; Angiotensin converting enzyme inhibitor