DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.04.025

高血压病人血脂与细胞膜离子转运的关系

谭建聪* 刘光耀 杨成玉** 陈 伟** (第三军医大学附属大坪医院心血管内科)重庆,630042

提 要 目的:了解在高血压病中血脂对细胞膜离子转运的影响。方法:观察51例高血压病(EH)人及20例正常对照者血总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、载脂蛋白B-100(ApoB-100)及红细胞膜Na^+泵、Na^+/H^+交换、$^{45}Ca^{2+}$内流等。结果:EH病人TC、TG、LDL-c、红细胞Na^+/H^+交换、$^{45}Ca^{2+}$内流均增高,Na^+泵活性降低。$^{45}Ca^{2+}$内流与舒张压呈正相关($P<0.05$)。有家族史的EH病人TC、LDL-c与细胞$^{45}Ca^{2+}$内流呈正相关,无高血压家族史EH病人血脂与细胞离子转运无显著相关性。结论:血脂代谢异常可通过影响细胞膜脂结构,进而影响膜Ca^{2+}转运参与有遗传史的EH病人发病机理。

关键词 高血压;血脂;红细胞;离子转运
中图法分类号 R544.1

近年研究表明,高血压病(Essential Hypertension, EH)存在多种膜离子转运异常,因此认为EH实际上是一种细胞膜病,而EH常并有动脉粥样硬化、冠心病、脑血管病,与动脉粥样硬化密切相关的血脂在高血压病中的意义目前尚不明了,尤其是对血脂与膜离子转运关系、高血压与冠心病之间的内在联系方面报道甚少。本实验观察了51例高血压病人血总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、载脂蛋白B100(ApoB-100)及红细胞膜钠泵、Na^+/H^+交换、Ca^{2+}内流等,初步探讨了高血压病中血脂与细胞膜离子转运的关系及在高血压发病中的意义。

1 对象与方法

1.1 病例选择

高血压病人51例(男29例,女22例),平均年龄55.2±9岁,Ⅰ期高血压12例,Ⅱ期高血压39例,有家族史者21例(其中母亲有高血压者11例,父亲有高血压者5例,父母皆有高血压者1例,母、兄患高血压者2例,兄或妹患高血压者2例),无家族史者30例。平均病程10.3年(1~33年),根据WHO建议的高血压判断标准,收缩压≥21.3 kPa(160 mmHg)及/或舒张压≥12.6 kPa(95 mmHg),全部病例均经详细询问病史、查体、实验室检查,剔除继发性高血压,检查前停服所有药物4周。

1.2 正常对照组

选择20例性别、年龄比例与实验组相近的健康人作对照。

2 实验方法

2.1 红细胞Na^+/H^+交换最大速率(Vmax)测定

取一定量红细胞用制霉菌素(Sigma公司)处理后,加入TrisMES缓冲液(pH值为5.6, 37≫℃)水浴10 min,取红细胞分别置于TrisMES(pH值为6, 37℃)和TrisMOPS(pH值为8, 37℃)的缓冲溶液中,分别于1、5、10、15 min时取一定量红细胞用火焰光度法测定$[Na^+]i$,计算出Na^+/H^+交换Vmax。

2.2 红细胞$^{45}Ca^{2+}$内流测定

将红细胞加入碘乙酸(2mmol/L)和肌苷(10mmol/L),37℃水浴90 min,取细胞悬液加$^{45}CaCl_2$(1mmol/L中国科学院核物理所)37℃水浴,分别于15 min、1、2、3 h取样溶血、去蛋白,用FJ-2008自动闪烁计数器(西安二六二厂)测定每分钟脉冲(cpm)。

2.3 Na^+泵活性测定

取全血加哇巴因(0.1 mmol/L)37℃水浴,分别于开始时及2 h取样测$[Na^+]i$,计算出红细胞哇巴因敏感钠外流速度常数(Ouabain sensitive sodium efflux rate constant, ERCos),以此近似反映Na^+泵活性。

2.4 血浆脂质测定

TG、TC、HDL-c用速率法测定,由台湾标佳生物有限公司提供试剂盒;LDL-c由公式法得;ApoB-100用免疫圆周扩散法测定,由华西生物研究所提供试剂盒。

3 结果

3.1 高血压组和对照组测定结果的比较

高血压组红细胞Na^+/H^+交换、$^{45}Ca^{2+}$内流高于对照组,Na^+泵活性低于对照组,血脂中TG、TC和LDL-c高于对照组,ApoB-100和HDL-c与对照组无显著差异,见表1;无家族史EH病人LDL-c、$^{45}Ca^{2+}$内流高于有家族史EH者,Na^+泵活性低于有家族史EH者,见表2高血压组中Ⅰ期、Ⅱ期之间的血脂、离子转运无显著差别,见表3,但随病情加重$^{45}Ca^{2+}$内流有增加趋势。

* 谭建聪,男,33岁,讲师,主治医师,硕士
** 大坪医院检验科

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1 EH组和对照组各种参数测定结果

Tab 1 The results of different parameters between EH and control group

Group	n	TC	TG	HDL-c	LDL-c	ApoB-100	Na/H exchange	Ca influx	Na pump
		(mmol/L)				(g/L)	(mmol/L. H)	(ng/L. H)	(k/H)
EH	51	6.1± 1.8*	1.4± 0.4*	1.4± 0.3	4.1± 0.8*	0.9± 0.3	57± 33*	310± 73**	0.18± 0.02**
Control	20	4.7± 1.2	1.1± 0.5	1.3± 0.5	3.0± 1.3	0.9± 0.2	40± 13	253± 65	0.25± 0.05

*: $P < 0.05$ *vs* control; **: $P < 0.01$ *vs* control

表 2 有家族史与无家族史 EH病人各种参数测定结果

Tab 2 The results of different parameters between in EH patients with(FH) and without family history(WFH)

Group	n	TC	TG	HDL-c	LDL-c	ApoB-100	Na/H exchange	Ca influx	Na pump
		(mmol/L)				(g/L)	(mmol/L. H)	(ng/L. H)	(k/H)
FH	21	5.8± 0.9	1.4± 0.4	1.4± 0.9	3.6± 0.9*	0.9± 0.2	46± 23	290± 78*	0.19± 0.03*
WFH	30	6.2± 0.8	1.3± 0.4	1.4± 0.3	4.1± 0.7	0.9± 0.3	51± 19	321± 102	0.17± 0.02

*: $P < 0.05$ *vs* control

表 3 EH组中 I期和 II期病人各种参数测定结果

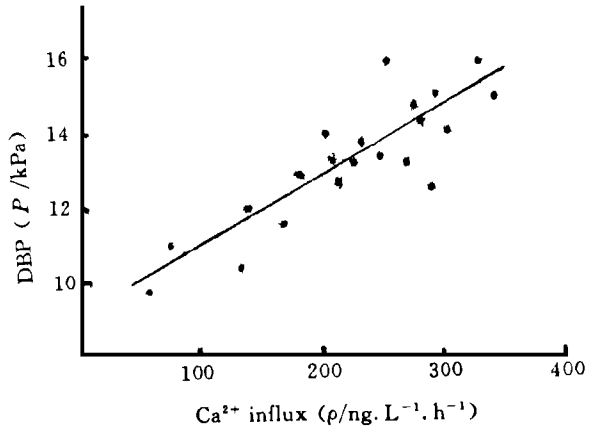
Tab 3 The results of different parameters between in stage I and stage II EH patients

Group	n	TC	TG	HDL-c	LDL-c	ApoB-100	Na/H exchange	Ca influx	Na pump
		(mmol/L)				(g/L)	(mmol/L. H)	(ng/L. H)	(k/H)
stageI	22	6.1± 0.8	1.4± 0.4	1.3± 0.8	4.2± 2.4*	1.0± 0.3	59± 36	263± 67	0.16± 0.03
stageII	29	5.9± 0.9	1.3± 0.3	1.5± 0.7	3.7± 0.7	0.8± 0.2	56± 29	396± 90	0.19± 0.02

*: $P < 0.05$ *vs* control

3.2 相关性检验

高血压组各指标经相关分析显示:① 舒张压与红细胞 Ca^{2+} 内流呈正相关($r = 0.45$, $P < 0.01$,见图 1;② 有家族史 EH病人 TG、LDL-c与红细胞 Ca^{2+} 内流呈正相关(分别 $r = 0.43$, $P < 0.05$; $r = 0.46$, $P < 0.05$),TG、HDL-c、ApoB-100与各离子转运无显著相关性,见图 2;③ 有家族史 EH病人收缩压与年龄呈正相关($r = 0.42$, $P < 0.01$)。



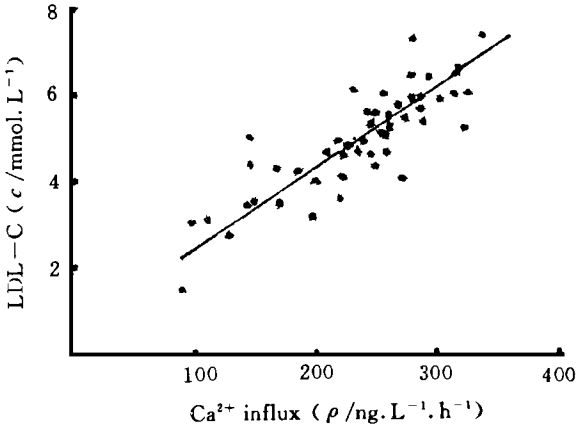


图 1 EH组 Ca^{2+} 内流与舒张压呈正相关

Fig 1 Positive correlation between diastolic blood pressure and $^{45}Ca^{2+}$ influx in EH group

图 2 有家族史高血压病人 Ca^{2+} 内流与 LDL-c呈正相关

Fig 2 Positive correlation between $^{45}Ca^{2+}$ influx and LDL-c in EH patients with family history

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

4 讨论

细胞膜的结构是以液态脂质双分子层为基架,脂质成份有胆固醇、甘油三脂、磷脂等。血浆中的脂质变化可影响细胞膜脂质构成,进而影响细胞膜的理化性质(膜的流动性,离子通道等)[1]; LDL为血中胆固醇的主要携带者,细胞表面存在 LDL受体和 LDL受体相关蛋白(LDL receptor-related protein, LRP)[2,3],经过氧化修饰的 LDL-c(oxidatively modified LDL, ox-LDL-c)与相应受体结合后,可影响细胞生理功能[4]。本实验观察到,EH病人细胞 Na^+、Ca^{2+} 转运异常[5],提示 EH细胞膜有异常改变,与多数报道一致,同时有血脂代谢异常,TG TG LDL-c增高。有 EH家族史的病人 TG LDL-c与细胞 Ca^{2+} 内流呈正相关,Ca^{2+} 内流与舒张压呈正相关,提示 LDL影响细胞 Ca^{2+} 内流参与遗传性高血压发病机理。最近,有研究显示 LDL-c尤其 ox-LDL-c能增强血管平滑肌对缩血管物质的收缩反应[6]。本实验为该现象从分子水平上提供了理论依据。有报道 EH病人血中自由基增多,故血脂可存在氧化修饰方面的异常,产生 ox-LDL-c,作用于细胞膜,使其通透性改变,Ca^{2+} 内流增加,血管平滑肌收缩增强,外周血管阻力升高,形成高血压。此类 EH病人的收缩压与血脂无相关性,而随年龄增加而升高,与大动脉粥样硬化程度随年龄增加有关。令人感兴趣的是 ox-LDL-c同时也是导致动脉粥样硬化的重要物质[7],临床中,高血压病常可合并有冠心病,LDL-c是否是高血压病与冠心病之间联系的交点,还有待深入研究证实。

无家族史 EH病人血脂与舒张压、收缩压与年龄无显著相关性,提示血脂在此类病人发病机理中起的作用不同,表明两类 EH发病机理差异,说明 EH发病的复杂性。此类病人血脂亦有类似改变,这种改变在发病中的意义尚不明。无家族史 EH病人细胞 Na^+、Ca^{2+} 转运异常程度均重于有家族史者,且 Ca^{2+} 内流也与舒张压呈正相关,推测此类 EHNa^+ 转运异常致细胞内 Na^+ 增多,促进 Ca^{2+} 内流[8],血管平滑肌收缩,血压升高。关于有家族史与无家族史 EH病人为何存在这些差别,作者认为,有家族史 EH病人存在遗传性脂质代谢异常(如 LDL-c过度氧化修饰),影响细胞膜脂质,进而影响离子通道(主要是 Ca^{2+} 通道);无家族史 EH病人可能因获得性因素(如环境、精神、神经、体液)影响水盐代谢(Na^+ 转运),进而影响 Ca^{2+} 转运,血脂异常可能系继发或伴随改变。

参考文献

1 Villar V, Montilla C, Muniz-Grijalvo O *et al*. Erythrocyte Na-Li countertransport in essential hypertension: correlation with membrane lipids levels. J Hypertens, 1996, 14(8): 969

2 丁振华.低密度脂蛋白氧化修饰的研究.生理科学进展, 1994, 25(12): 67

3 Daugherty A and Rateri D L. Presence of LDL receptor-related protein /a2-macroglobulin receptors in macrophages of atherosclerotic lesions from cholesterol-fed Newzealand and heterozygous watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Arterioscler Thromb, 1994, 14(12): 2017

4 Haller H, Schaper D, Ziegler W *et al*. Low-density lipoprotein induces vascular adhesion molecule expression on human endothelial cells. Hypertension, 1995, 25(4 purtl): 511

5 Semplicini A, Ceolotto G, Felice M *et al*. Kinetic properties of erythrocyte Na-Li and Na-H exchange in hypertensive patients. J Hypertens, 1995, 13(12): 1566

6 Yoshihisa M, Tomohiro O, Takemichi K *et al*. Oxidized low density lipoprotein enhances agonist-induced contraction. The third Japan-China international symposium on hypertension. May, 10-11, 1996, Japan. 28

7 Princen HMG, Duyvenvoorde W V, Buytenhek R *et al*. Supplementation with low dose of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995, 15(3): 325

8 谭建聪,刘光耀,刘晓莉等.高血压病患者红细胞钠氢离子交换及钙内流的变化.中华医学杂志, 1993, 73(12): 759

(收稿: 1996-12-30;修回: 1997-03-27)

(编辑　冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

Relationship between plasma lipids and transmembrane ion transports in patients with essential hypertension

Tan Jiancong, Liu Guangyao, Yang Chengyu, Chen Wei (Department of Cardiology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630042)

Abstract Objective: To explore the relationship between plasma lipids and transmembrane ion transports in patients with essential hypertension. Methods: The levels of plasma lipids, red cell Na^+ pump, Na^+ / K^+ exchange and $^{45}Ca^{2+}$ influx were measured in 51 patients with essential hypertension and 20 normal controls. Results: The levels of plasma cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) and the rate of cell Na^+ /K^+ exchange and $^{45}Ca^{2+}$ influx were higher but the level of red cell Na^+ pump was lower in the patients than in the controls. The rate of $^{45}Ca^{2+}$ influx into red cells was positively correlated to diastolic blood pressure in the patients ($P < 0.05$). TC and LDL-c were positively correlated with $^{45}Ca^{2+}$ influx in the patients with a family history of essential hypertension but not in those without. Conclusion: Abnormality in lipid metabolism may play an important role in the occurrence of gene-related hypertension through affecting the transmembrane Ca^{2+} transport.

Key words hypertension; plasma lipid; erythrocyte; ion transport

严重胆道感染时相关粘附分子的表达变化及在肝损害中的意义

Expression of related adhesion molecules and their role in hepatic damage in severe cholangitis

黄显凯* 韩本立 (第三军医大学附属西南医院肝胆外科中心) 重庆, 630038

严重胆道感染是各种胆道疾患的常见并发症和主要死亡原因之一。该症起病急,进展快,病程早期即可发生肝功能严重受损,肝脏能量代谢障碍,并导致以肝功能不全为先导的多器官功能衰竭乃至死亡。

中性粒细胞(PMN)在抵御病原微生物的入侵及对各种病理性损害的防御中具有非常重要的作用,但 PMN在组织和脏器的大量聚集和过度活化可对宿主产生破坏作用,造成组织损伤。近年来研究发现 PMN对组织细胞的损害作用呈粘附依赖性,即依赖 PMN与微血管内皮细胞的粘附,而这种粘附的分子基础是 PMN和血管内皮细胞表面粘附分子的表达变化。在多种细胞因子及炎症介质作用下,这些粘附分子表达上调,使 PMN与血管内皮细胞粘附及迁移增强, PMN在趋化因子作用下穿越血管内皮细胞到达周围组织,释放活性氧、水解蛋白酶及脂类代谢产物,造成脏器的损害。

本实验应用大鼠急性胆管炎模型,以在体和离体实验相结合的方法,观察了肝脏 PMN聚集与肝损害的关系,急性胆管炎时相关粘附分子 ICAM-1、E-selectin、CD18、CD11等的表达变化,并通过观察这些粘附分子对 PMN粘附及穿越肝窦内皮细胞(HSEC)迁移的影响,对这些粘附分子在急性胆管炎肝损伤中的意义进行了探讨,主要实验结果及结论如下:

(1)急性胆管炎时大鼠肝组织 PMN数量进行性增多, PMN开始主要聚集在肝窦, 12 h后穿越 HSEC在肝细胞周围聚集逐渐增多。急性胆管炎大鼠肝脏功能损害,肝脏能量代谢障碍,肝细胞变性坏死,动物 24 h存活率仅为 40%。消耗循环 PMN使肝脏功能损害及肝脏能量代谢障碍得到明显改善,肝坏死面积减少,动物存活率提高。表明肝脏 PMN浸润在胆道感染肝脏损害发生中具有重要作用。

(2)原位杂交显示急性胆管炎时 ICAM-1和 E-seletin mRNA表达显著增强, ICAM-1的阳性颗粒主要位于肝窦内皮细胞、Kupffer细胞和肝小叶中央静脉, E-selectin的阳性颗粒主要位于 HSEC和肝小叶中央静脉。两种分子均于 3 h表达开始增强, ICAM-1 12 h表达最强, E-selectin 6 h表达最强。免疫组

(下转 365页)

* 黄显凯,男,42岁,副教授,博士研究生

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net