DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.03.010

慢性间断缺氧及返回平原后兔双侧心室、外周淋巴细胞β-肾上腺素能受体变化

牟信兵 谢增柱 王俊元 赖克芳 （第三军医大学训练部高原医学研究室）630038

提 要 本文观察慢性缺氧兔和停止缺氧后心功能、双心室重量指数及双侧心室β-肾上腺素能受体的动态变化及心肌和外周血淋巴球变化之间关系。结果表明：(1)慢性缺氧引起右室收缩压、右室dp/dt max及右室重量指数增加，返回平原后25d除右室重量外，余上述指标恢复正常。(2)缺氧第7、15和30天右室和左室β-受体数目减少，停止缺氧25d后左室受体数目恢复正常，但右室β受体数仍低。(3)心室与淋巴球β受体变化呈正相关。以上结果提示缺氧性右心室肥大伴有β-受体数减少，而外周血淋巴球β受体密度可反映心肌受体变化。

关键词 血缺氧；心肌；受体，肾上腺素能，β；淋巴细胞

慢性缺氧可以引起右心室肥大和心肌β-肾上腺素能受体变化已有报道[1,2]，但在缺氧不同阶段及返回平原后心肌β-受体的变化尚不清楚。有人认为血循环中淋巴细胞上β-受体的某些性质，如膜单位表面积密度可以反映心血管组织中β-受体的性质[3]，缺氧时外周血淋巴细胞β-受体变化是否可反映心脏β-受体变化，国内外研究不多。本文探讨了间断缺氧不同时期及返回平原后，心功能、心肌重量及左右心室心肌组织β-肾上腺素能受体数量的动态变化规律，以及缺氧时左右心室β-受体变化同外周血淋巴细胞β-受体变化的相关性。

1 材料与方法

健康家兔，雌雄不拘，体重1.5～2.5kg，随机分为6组（每组6只）：平原对照组；缺氧7、15及30d组；返回平原7、25d组。除平原组外，均置低压舱内减压至模拟5 000m高原（8h/d，6d/周）。动物麻醉后，行左右心室插管测定心室功能，测毕自颈动脉抽取10ml血液用于淋巴细胞分离，然后活杀取心脏，称量右心室及左心室重量。尽快将组织置液氮罐中保存，用放射配基结合法测定β-受体。缺氧组在模拟4 000m高原停留40min后开始实验，方法同平原组，按文献报道的方法略加改进后进行心室组织β-受体测定[4]。(1)心肌组织蛋白制备及血淋巴细胞分离：取待测组织，加5倍体积预冷匀浆缓冲液（5nmol/L Tris-HCl，0.25mol/L 蔗糖，1mmol/L $MgCl_2$，pH 7.5），内切式匀浆器制成匀浆（7，10s×3），再用聚氟乙烯玻璃匀浆器匀浆（6，20s×3），1 000×g 4℃离心10min，上清40 000×g 4℃离心20min沉淀重悬于孵育液（50nmol/L Tris-HCl，10mmol/L $MgCl_2$，pH 7.5）使其终浓度为1.5～2.5mg/ml。蛋白定量系用Lowry法。血淋巴细胞分离参照Boyum法[5]。淋巴细胞浓度调整为10^6个细胞/ml左右，用于实验，经染色鉴定，淋巴细胞纯度＞90%，活力＞98%。(2)结合实验：心肌样品蛋白加入不同浓度的^{3}H-DHA（双氢心得舒），总体积250μl，25℃温育20min，5ml预冷缓冲液终止反应后，倒于玻璃纤维滤膜，真空抽滤，5ml预冷缓冲液冲洗2次。滤膜烘干后置5ml二甲苯闪烁液中，液体闪烁仪中测定放射性计数。非特异结合通过加入10^{-3}mol/L心得安测得。外周血淋巴细胞β-受体测定条件及过程基本同上，反应管在37℃温育10min后即终止反应。特异结合为总结合和非特异结合之差，按Scatchard图解法求出受体最大结合容量B_{max}和平衡解离常数Kd。

2 结果

2.1 左右心室功能及心室重量的变化

随着缺氧时间延长，RVSP和RV+dp/dt max逐渐上升，回归平原后7d时RVSP恢复正常，而dp/dt max于25d才恢复正常，右心室重量指数自缺氧15d开始升高，返回平原25d后仍未恢复。在整个缺氧过程中左室功能及重量指数未见明显变化（见表1，2）。

2.2 左右心室β-肾上腺素能受体的变化

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

在缺氧 7～15d 时，左右心室 β-受体密度和亲和性下降到最低位。返回平原 25d 时，左心室 β-受体数量已恢复到正常值，虽然右心室 β-受体亲和性已正常，但数量仍未恢复(见表 3)。

表 1 缺氧及返回平原兔左室功能及心室重量的变化($\bar{x} \pm s$)

	LVSP kPa	LV+dp/dt max kPa/s	LV-dp/dt max kPa/s	LVEDP kPa	LVW/BW mg/g
对照 ($n=6$)	16.01±2.37	281.7±57.2	248.7±65.6	0.31±0.06	1.22±0.09
缺氧 ($n=6$)					
7d	14.96±1.92	234.6±46.9	234.7±36.1	0.29±0.12	1.28±0.13
15d	15.33±0.83	298.7±54.9	252.5±50.9	0.31±0.12	1.22±0.04
30d	17.00±0.49*	345.5±46.5*	260.6±17.1	0.29±0.12	1.22±0.16
RSL ($n=6$)					
7d	15.50±0.61	267.7±40.6	245.5±16.9	0.28±0.09	1.14±0.01
25d	15.46±0.79	268.9±33.8	234.9±19.9	0.26±0.11	1.19±0.13

RSL：返回平原；LVSP：左室收缩压；LV+dp/dt max：左室内压最大上升速率；LVEDP：左室舒张末压；LVW/BW：左室重量/体重；*$P<0.01$ 与对照组比较

表 2 缺氧及返回平原兔右室功能及心室重量的变化($\bar{x} \pm s$)

	RVSP kPa	RV+dp/dt max kPa/s	RV-dp/dt max kPa/s	RVEDP kPa	RVW/BW mg/g	RVW/LVW
对照 ($n=6$)	2.61±0.25	154.1±32.5	130.8±21.3	0.21±0.08	0.27±0.04	0.21±0.03
缺氧 ($n=6$)						
7d	3.28±0.32*	160.7±15.4	146.1±23.0	0.20±0.13	0.27±0.02	0.20±0.03
15d	3.72±0.28**	222.7±17.6**	173.3±18.4*	0.23±0.12*	0.32±0.02**	0.26±0.02*
30d	1.16±0.49**	252.7±45.9**	154.3±24.9	0.20±0.11	0.32±0.03**	0.26±0.03*
RSL ($n=6$)						
7d	3.05±9.21	206.0±23.9*	142.5±24.2	0.21±0.03	0.31±0.02*	0.27±0.03*
25d	2.60±0.23	156.1±16.6	148.9±25.6	0.20±0.03	0.31±0.02*	0.26±0.02*

RVSP：右室收缩压；RV+dp/dt max：右室内压最大上升速率；RVEDP：右室舒张末压；RVW/BW：右室重量/体重；RVW/LVW：右室重量/左室重量；*$P<0.01$、**$P<0.001$ 与对照组比较

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

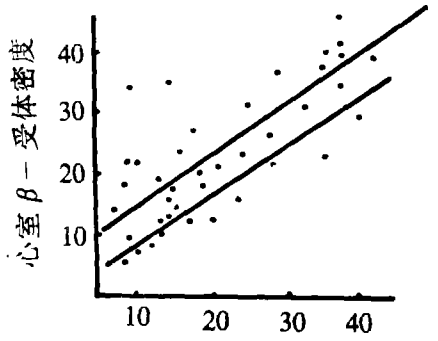
表 3 缺氧及返回平原兔左右心室 β 肾上腺素能受体变化（$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$）

		右室		左室	
		Bmax fmol/mg	Kd pmol/L	Bmax fmol/mg	Kd pmol/L
对照	($n=6$)	135.6±6.6	59.8±4.9	102.2±6.3	62.0±6.5
缺氧	($n=6$)				
	7d	14.6±1.3**	9.5±1.3**	10.1±2.0**	0.2±0.5**
	15d	7.5±1.1**	10.0±1.5**	15.9±4.0**	30.5±1.1**
	30d	42.3±5.6**	19.2±1.5**	15.5±4.6**	23.1±1.1**
RSL	($n=6$)				
	7d	51.4±1.9**	22.2±2.1**	47.0±4.1**	46.4±4.1
	25d	121.9±3.2*	54.1±3.0	99.1±5.3	47.4±5.5

*$P<0.05$，**$P<0.001$ 与对照组比较

2.3 左右心室和外周淋巴细胞 β-肾上腺素能受体变化的相关性

在整个缺氧过程中，左右心室 β-受体数量同外周淋巴细胞受体数量变化有显著的相关性（见附图）。



附图 兔慢缺氧时左右心室肌 β-受体密度和外周淋巴细胞 β-受体密度的相关图

左心室：$Y=6.44\pm0.84X$　$r=0.86$　$P<0.01$

右心室：$Y=-1.13\pm0.89X$　$r=0.96$　$P<0.01$

3 讨论

缺氧时左右心室收缩压（VSP）、心室最大压力随时间变化率（±dp/dt max）、心室舒张末压（VEDP）的变化同以往大致相同[6]。家兔在返回平原 25d 除右室重量指数增加外，其他指标均恢复正常。左心室重量指数在整个缺氧过程中未见明显变化。这表明缺氧后右心功能恢复较快而形态结构的恢复是缓慢的。

我们观察到缺氧时心肌 β-受体密度明显降低，返回平原 25d 后，左心室 β-受体恢复正常，而右心室 β-受体数量仍低。缺氧时心肌组织 β-受体减少的机制还不完全清楚，本次结果在缺氧 7d 时 RVSP 是上升的，LVSP 无变化，但此时左右心室 β-受体数目均降低，说明心肌 β-受体下降与心室的负荷增加无关；缺氧时机体血浆儿茶酚胺明显升高[7]。有人认为去甲肾上腺素、肾上腺素可刺激细胞表面 β-肾上腺素能受体，使之产生减数调节（Down regulation），即引起心肌 β-受体数下降[8]。Voelkel 等也应用 β-受体阻断剂心得安，也可以预防缺氧引起的大鼠心肌 β-受体数下降[1]。因此缺氧时，心肌受体数目降低可能是血浆儿茶酚胺增加的结果。缺氧 7d 时右心室重量未见增加，但是 β-受体明显减少，相反心肌重量增加时，心肌 β-受体数量反而有所回升，这表明心肌肥大引起 β-受体数量相对下降不是 β-受体下降的主要原因。动物停止缺氧 25d 后，仍然存在右心室肥大，

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

β-受体数量仍低于正常，相反左心室未发生肥大，左心室 β-受体数量正常，因此推测在恢复期 β-受体数量下降可能与心肌肥厚引起的相对受体数量减少有关。

有人认为血浆儿茶酚胺增加可引起心跳加快、心肌耗氧量增加，过多的儿茶酚胺对心肌还有损伤作用。慢性缺氧血浆儿茶酚胺增加，以致心肌 β-肾上腺素能受体数目减少，这样可以防止儿茶酚胺对心肌的作用过强 。可以认为心肌 β-肾上腺素能受体下降是心肌对缺氧的一种适应性反应。

近年来，有大量文献证明了血循环中淋巴细胞上 β-受体性质可以反映心血管组织中 β-受体性质[3]。但在缺氧时关于外周血淋巴细胞 β-受体变化是否同心脏 β-受体变化一致，目前国内外文献报道甚少。Richalet 等人报道了缺氧 3d 和 8d 的人外周血淋巴细胞上 β_2-受体下降，他们认为外周淋巴细胞 β_2-受体的变化可反映心肌上 β-受体的变化[9]。我们观察到缺氧 7、15d 和 30d 左右心室 β- 受体同相应外周淋巴细胞 β-受体变化存在着显著相关性。因为在人或动物心肌活检标本不易获得 ，而外周淋巴细胞 β-受体密度变化可以反映心肌 β-受体变化，这样可以通过测定外周淋巴细胞 β-受体来了解心肌 β-受体的变化。

参考文献

1. Voelkel NF, Hegstrand L, Reeves JT, et al. Effects of hypoxia on density of beta-adrenergic receptors J Appl Physiol 1981; 50: 363～366
2. Winter RJD, Dickinson KEJ, Rudd RM, et al. Tissue specific modulatoion of β-adrenoceptor number in rats with chronic hypoxia with an attenuated response to down-regulation by salbutamol. Clin Sci 1986; 70: 159～165
3. Brodde OE, Kretsch R, Ikezono K, et al. Human β-adrenoceptors: Relation of myocardial and lymphocyte β-adrenoceptor density. Science 1986; 23(231): 1584～1585
4. Williams RS, Robert JL. ALPHA-adrenergic receptors in rat myocardium. Circulation. Res 1978; 43(5): 721～727
5. Boyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from blood. Scand J Clin Invest 1968; 21: 77～89
6. 谢增柱 刘福玉 毛长琪，等。实验性红细胞增多和慢性缺氧对右心室肥大的影响。中国应用生理学杂志 1991; 7: 233
7. Manzl GB, Gewalt AB, Forssmann WG, et al. Plasma catecholamines at high altitude Int. J Sports Med 1988; 9: 399
8. Harden TK. Agonist-induced desensitization of the β-adrenergic receptor-linked adenylate cyclase. Pharmacol Rev 1983; 35: 5～32
9. Richalet Jp, Jean-Loul's LT, Christian RT, et al. Reversal of hypoxia-induced decrease in human cardiac response to isoprotc-renol infusion. J Appl Physiol 1989; 67(2): 523～527

（收稿：1991-08-26；修回：1991-11-14）

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

Changes of cardiac ventricles and myocardial and lymphocytic β-adrenoceptors during and after chronic hypoxia in rabbits

Mu Xinbing, Xie Zengzhu, Wang Junyuan (Research Laboratory on High Altitude Medicine, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract The dynamic changes of the functions and the weight index of the 2 ventricles and the density of β-adrenoceptors in the myocardium were observed and the correlation between the changes of β-adrenoceptors of the myocardium and the peripheral lymphocytes was investigated during and after intermittent chronic hypoxia in rabbits. The fingings were as follows: (1) Chronic hypoxia resulted in an increase of systolic pressure, dp/dt_{max}, and weight index of the right ventricle. 25 days after the restoration of normal oxygen supply, systolic pressure and dp/dt_{max} of the right ventricle became normal but its weight index remained increased. (2) The density of β-adrenoceptors of the 2 ventricles was reduced on the 7th, 15th and 30th day of hypoxia as compared with that of the control. 25 days after the restoration of oxygen supply, the density of β-adrenoceptors became normal in the left ventricle but remained decreased in the right ventricle. (3) There was a positive correlation between the changes of β-adrenoceptors in the 2 ventricles and peripheral lymphocytes.

The findings suggest that hypoxia-induced hypertrophy of the right ventricle is usually accompanied with a decreased density of its β-adrenoceptors and thedensity of β-adrenoceptors of peripheral lymphocytes can reflect the changes of β-adrenoceptors in the myocardium.

Key words anoxemia; myocardium; receptors, adrenergic, beta; lymphocytes

抢救菠萝所致过敏性休克 6 例报告

高全杰 宋 丰 郭中杰 高玉荣 （第三军医大学新桥医院急诊科）630037

菠萝所致过敏性休克较为少见，极易误诊。现将我科 1991 年成功抢救菠萝所致过敏性休克报告如下。

1 临床资料

1.1 一般情况

6 例中，女 5 例，男 1 例。年龄 18～42 岁。发病时间最短 10min，最长为进食菠萝后 1h。所食菠萝均自外地运来。4 人为空腹进食；4 人有食菠萝史。

1.2 临床表现

患者起病急骤，其中 5 例进食后 10～30min 发病，1 例食后 1h 发病。均始恶心、呕吐及腹部绞痛，继之球结膜充血、水肿、胸闷、气急、皮肤潮红及瘙痒。血压＜10.7/8kPa，全身冷汗、脉搏细弱及烦燥不安表现为过敏性休克。

1.3 治疗经过

应用 0.1% 肾上腺素 1ml 皮注，地塞米松 10mg 静注，吸氧及补液。其中 4 例腹痛消失。血压回升，胸闷及气急明显好转。2 例虽腹痛消失，血压未回升，经应用阿拉明、氢化可的松进一步治疗病情好转。

1.4 典型病例介绍

靖某 女，21 岁，已婚。回家途中突发腹部绞痛，面色苍白及呼吸困难而就诊。

体检：呼吸 30 次/min，脉搏 102 次/min，血压 8/? kPa。面色苍白，烦燥不安，球结膜充血。心率 102 次/min，律齐，双肺呼吸音正常。全腹软，广泛压痛。

治疗：因有停经史，始怀疑"宫外孕"腹腔穿刺无液体。此时发现全身有风团样荨麻诊呕吐物中有菠萝，诊断菠萝过敏症。予以抗过敏和抗休克处理病人痊愈出院。

（下转 236 页）

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