

短期输注 L-精氨酸对血压的影响

吴洁 文格波 韦兵^① 万腊香^② 王佐^② 杨和平^②

(附属第一医院心内科, ①心外科, ②分子生物学研究中心, 衡阳医学院, 衡阳 421001)

Effects of L-Arginine Shortly Infusion on Blood Pressure

WU Jie, WEN Ge-Bo, WEI Bin, WAN La-Xiang
WANG Zuo and YANG He-Ping

(The First Affiliated Hospital of Hengyang Medical College,
Hengyang 421001, China)

ABSTRACT We observed the effects of intravenous administration of L-arginine on plasma concentration of L-arginine and blood pressure in 15 patients with essential hypertension and 14 normotensive control subjects. Intravenous administrate of L-arginine increased the plasma concentration of L-arginine and decreased mean blood pressure in both groups. These results suggest the effects of exogenous L-arginine supplementation on mean blood pressure are similar in the two groups.

KEY WORDS L-Arginine; Blood pressure

摘要 通过 15 例原发性高血压病人及 14 例正常对照者静脉输注 L-精氨酸前后血浆 L-精氨酸浓度及血压变化的观察,发现补充 L-精氨酸能迅速提高原发性高血压病人及正常对照组血浆 L-精氨酸浓度,同时降低两组受试者平均动脉压。结果提示补充外源性 L-精氨酸对原发性高血压及健康人血压的影响是相似的。

关键词 血压; L-精氨酸

近年研究发现血管内皮细胞释放多种血管舒张因子及收缩因子,在血管紧张性调节中起重要作用^[1,2]。一氧化氮(nitric oxide, NO)是血管内皮释放的最重要的血管舒张因子,它由 L-精氨酸在一氧化氮合成酶催化下合成,并能激活鸟苷酸环化酶,使血管平滑肌细胞内的 cGMP 含量增加,从而舒张血管^[3]。国外资料显示原发性高血压有内皮依赖性血管舒张功能的

缺陷^[4,5]。L-精氨酸能舒张血管,预防家兔动脉粥样硬化^[5],并恢复高血压病人的血管舒张功能。至于 L-精氨酸对健康人的作用,国外报道不一致。有研究认为短期或长期给予 L-精氨酸对健康人的血液动力学无影响^[7]。而另有研究认为 L-精氨酸也能降低健康人的血压^[8]。此方面研究国内未见报道。本工作旨在探讨短期静脉输注 L-精氨酸对原发性高血压的血压及心率的影响,并与健康者对照。

1 对象与方法

1.1 研究对象

15 例住院原发性高血压患者均符合 WHO 的原发性高血压诊断标准,其中 I 期 3 例,II 期 12 例,男/女为 10/5,平均年龄 49.3 ± 7.6 岁,对照组 14 例,男/女为 9/5,平均年龄 47.5 ± 8.2 岁。两组对象均无糖尿病、冠心病、脑血管意外及肝肾疾病。其一般特征见 Table。

1.2 观察方法

1.2.1 原发性高血压患者检查前停服降压药两周以上,由专人在上午测右臂卧位血压,并记录心率。测压前至少休息 15 分钟,以不同日三次血压均值作为该受试者的血压值。测身高和体重后计算体重指数(body mass index, BMI)。于清晨空腹抽血进行肝、肾功能、血尿常规等检查。

1.2.2 L-精氨酸试验 受试者空腹 12 小时,整个试验在一间安静有空调(室温 22°C 至 25°C)病房进行,于试验当日 8 时采集空腹肘静脉血 1 ml,测血浆 L-精氨酸浓度,休息 30 分钟后测右臂卧位血压三次,取最低值为用药前患者的血压值。然后 L-精氨酸(500 mg/kg 体重,上海生物化学制药厂)在 60 分钟内快速均匀输注患者左前臂静脉内,同时每 10~15 分钟测量右臂卧位血压及心率一次。用药完毕后再次抽血 1 ml,测血浆 L-精氨酸浓度。

Table. Baseline clinical characteristics before L-arginine infusion ($\bar{x} \pm s$).

Index	patients	control
BMI kg/m ²	22.5 ± 2.3	21.5 ± 2.5
SBP kPa	24.2 ± 2.3*	14.1 ± 1.8
DBP kPa	12.7 ± 1.8*	9.2 ± 1.6
HR bpm	70.7 ± 2.7	72.1 ± 2.0
SC μmol/L	88.5 ± 7.3	79.2 ± 6.8
TG mmol/L	1.15 ± 0.46	1.09 ± 0.45
TC mmol/L	4.35 ± 0.25	4.32 ± 0.28

* $P < 0.05$, compared with control group. BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; SC: serum creatinine; TG: triglyceride; TC: total cholesterol.

1.3 测定方法

血脂、血肌酐测定采用常规生物化学方法,血浆L-精氨酸浓度测定采用文献[9]介绍的方法进行。

1.4 统计学方法

文中有关参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计分析用 ANOVA 方法。

2 结果

2.1 血浆L-精氨酸浓度

静脉输注L-精氨酸能迅速增加血浆L-精氨酸浓度。对照组用药前后L-精氨酸浓度从 105 ± 5 上升至 8452 ± 121 μmol/L,原发性高血压组血浆L-精氨酸浓度从 102 ± 3 上升至 7648 ± 384 μmol/L,两组变化相似。

2.2 L-精氨酸对血压及心率的影响

如 Figure 所示,L-精氨酸在 60 min 内快速输注患者体内。当药物刚进入患者体内后,平均动脉压迅速下降。30 min 后原发性高血压组平均动脉压从 14.7 ± 1.5 kPa 下降至 12.9 ± 1.5 kPa ($P < 0.01$),对照组平均动脉压从 11.1 ± 1.4 kPa 下降至 9.9 ± 1.5 kPa ($P < 0.01$),此后血压维持不变,L-精氨酸输注完毕,两组血压迅速回升至用药前水平。收缩压及舒张压与平均动脉压的改变一致(数据未显示)。两组平均动脉压下降的百分率相似(原发性高血压组 $-12.2\% \pm 4.9\%$;对照组 $-11.2\% \pm 4.6\%$)。两组心率变化不明显,用药 45 min 后原发性高血压组心率从 71 ± 6 上升至 73 ± 3 次/min ($P > 0.05$),对照组心率从 72 ± 4 上升至 74 ± 3 次/min ($P > 0.05$)。60 min 后心率逐渐恢复至用药前水平,两组心率改变的百分率相似。

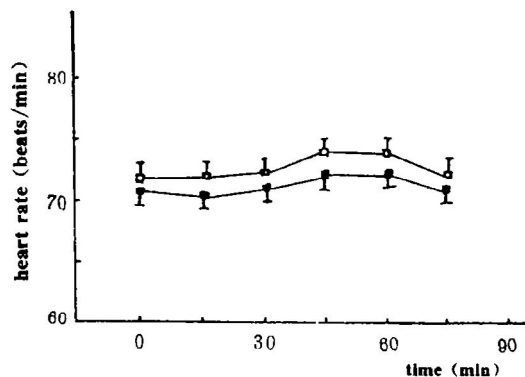
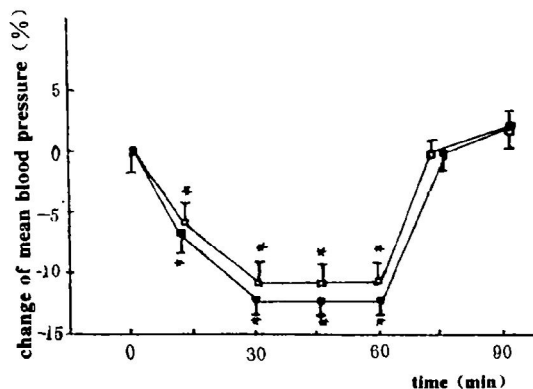


Figure. Line graphs show the effects of L-arginine infusion on mean blood pressure (upper) and heart rate (under) in normotensive control subjects (■) and patients with essential hypertension (□).

The responses of mean blood pressure and heart rate to L-arginine are similar in the two groups. All results are presented as mean $\pm$ SEM. * $P < 0.01$ for the comparison of time course curves with ANOVA used for repeated measures compared with 0 minutes.

3 讨论

内皮源性的 NO 能松弛血管平滑肌,抑制血小板聚集及血管平滑肌细胞的增殖,这一特性使其成为短期调节血管紧张性及血小板功能的一理想辅助药^[10]。其半衰期很短(5~50 s),产生迅速的血管舒张和抗血小板聚集作用。在

某些病理情况下如高血压病、冠心病等可能刺激内皮变性引起缩血管物质释放增加,因此 NO 产生异常很可能与高血压病和冠心病发生有关^[11]。

正常内皮细胞存在 L-精氨酸—一氧化氮通路,静脉输注 L-精氨酸给健康人,不仅能提高血浆 cGMP 的含量,同时可抑制血管紧张素转换酶的活性,使血管紧张素 I 产生减少从而降低健康者的血压^[6]。高血压时有此通路异常^[12]。动物实验显示成年自发性高血压大鼠,乙酰胆碱刺激后 NO 释放低于基础水平,提示自发性高血压大鼠有管腔内 NO 释放缺陷^[13]。随着年龄的增加,自发性高血压大鼠有 L-精氨酸代谢的缺陷^[14]。而且血管在压力等刺激下,内皮细胞内 L-精氨酸被过度利用消耗时有血管舒张功能明显降低^[15]。人体研究发现原发性高血压患者有内皮依赖性血管舒张功能受损,也与 NO 释放减少有关^[5]。静脉输注 L-精氨酸给原发或继发性高血压病患者,能降低患者平均动脉压及总的外周血管阻力,并增加心输出量,提示 L-精氨酸可作为抗高血压物质在防治高血压方面起辅助作用^[16]。本研究发现原发性高血压组及对照组静脉输注外源性 L-精氨酸前血浆 L-精氨酸浓度无明显差异,输注 L-精氨酸后,两组血浆 L-精氨酸浓度均明显升高,同时两组受试者血压快速下降伴心率稍增快。停药后,血压又迅速回升至用药前状态,心率也恢复正常。与国外研究结果相似^[17]。提示补充外源性 L-精氨酸对原发性高血压病患者及健康者均能产生即时舒血管效应。

参考文献

- 1 Furchgott RF, Zawadzki JU. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980, **288**: 373~376.
- 2 Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. *Hypertension*, 1989, **13**: 658~667.
- 3 Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988, **333**: 664~666.
- 4 Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990, **323**: 22~27.
- 5 Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patient with essential hypertension. *Circulation*, 1993, **87**: 1468~474.
- 6 Cooke JP, Singer AH, Tsao P, et al. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest*, 1992, **90** (3): 1168~1172.
- 7 Hind JM, Doodson AC. Oral L-arginine supplementation has no effect on cardiovascular responses to lower body negative pressure in man. *Clin Auton Res*, 1994, **4**(5): 293~297.
- 8 Higashi Y, Oshima T, Ono N, et al. Intravenous administration of L-arginine inhibits angiotensin-converting enzyme in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, **80** (7): 2198~202.
- 9 王佐,刘易林,姜志胜.一种测定家兔主动脉 L-精氨酸含量的新方法.中国动脉硬化杂志, 1996, **4**(1): 87~89.
- 10 Ignarro LJ. Nitric oxide, A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. *Hypertension*, 1990, **16**(5): 477~483.
- 11 Marin J. Sanchez-Ferrer-CF. Role of endothelium-formed nitric oxide on vascular responses. *Gen-Pharmacol*, 1990, **21** (5): 575~587.
- 12 Lussche TF, Bock HA. The endothelial L-arginine/nitric oxide pathway and the renal circulation. *Klin Wochenschr*, 1991, **69** (13): 603~609.
- 13 Dohi Y, Thiel MA, Buhler FR, et al. Activation of endothelial L-arginine Pathway in resistance arterioles. Effect of age and hypertension. *Hypertension*, 1990, **16** (2): 170~179.
- 14 Hasegawa T, Takagi S, Nishimaki K, et al. Impairment of L-arginine metabolism in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Int*, 1992, **26** (4): 653~658.
- 15 Schini VB, Vanholte PM. Endothelium-dependent and independent relaxation in L-arginine-depleted aortas of the rat. *Circ Res*, 1992, **68**: 209~216.
- 16 Hishikawa K, Nakaki T, Suzuki H, et al. L-arginine as an antihypertensive agent. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, **20**(Suppl 12): S196.
- 17 Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Effects of L-arginine infusion on renal hemodynamics in patients with mild essential hypertension. *Hypertension*, 1995, **25** (4 part 2): 898~902.

(1996-03-21 收到, 1996-05-30 修回)