

# 应激性高血压大鼠血浆与组织血管紧张素Ⅱ含量的变化

刘东 杨钢<sup>①</sup> 吕俊升

(浙江医科大学附属第二医院心血管病研究室, 杭州 310006)

## Changes of the Content of Angiotensin I in Plasma and Tissues in Stress-Induced Hypertensive Rats

LIU Dong, YANG Gang<sup>①</sup> and LU Jun-Sheng  
(Cardiovascular Laboratory, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang Medical University, Hangzhou 310006, China)

### ABSTRACT

**Aim** To study the effects of angiotensin I on stress-induced hypertension.

**Methods** Employing the electric foot shock and the noise of buzzer as stressors, we set up the rat models of acute and chronic stress-induced hypertension. The angiotensin I content was detected by means of radioimmunoassay.

**Results** In the acute stress hypertensive rat, the angiotensin I content was markedly increased in plasma, adrenal ( $P < 0.001$  and  $P < 0.01$ ), aorta and hypothalamus ( $P < 0.05$ ); there was no significant change in myocardium and medulla oblongata. In the chronic stress hypertensive rat, the angiotensin I content was elevated in cardiovascular and brain tissues; there was no considerable change in plasma and adrenal.

**Conclusion** These data suggest that the angiotensin I in plasma and adrenal tissue is mainly associated with acute stress-induced hypertension; the angiotensin I in cardiovascular and brain tissues is mainly associated with chronic stress-induced hypertension.

**KEY WORDS** Stress; Hypertension; Angiotensin I

**摘要** 为了探讨血管紧张素Ⅱ在应激性高血压发病中的作用,采用电击大鼠足底加同步噪音作应激源,建立急性和慢性应激性高血压模型。用放射免疫测定法检测应激性高血压大鼠血浆和组织中血管紧张素Ⅱ的含量。结果发现,血管紧张素Ⅱ在急性应激性高血压大鼠的血浆和肾上腺中的含量急骤升高( $P < 0.001$ 和 $P < 0.01$ ),在主动脉和下丘脑内也有所增加( $P < 0.05$ );在慢性应激性高血压大鼠的心血管和中枢神经组织内血管紧张素Ⅱ的含量也明显增加。结果提示血浆和肾上腺中血管紧张素Ⅱ可能与急性应激性高血压有关;心血管和中枢神经等组织内血管紧张素Ⅱ可能与慢性应激性高血压有关。

**关键词** 应激; 高血压; 血管紧张素Ⅱ

在防治高血压病的研究中,人们发现长期处于紧张环境等应激状态下是导致高血压病的一个重要原因。已经报道,在肾性高血压大鼠及自发性高血压大鼠<sup>[1]</sup>的血管和中枢神经组织内血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ, AngⅡ)的含量明显增加。目前国内外有关肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在应激性高血压发病中所起作用的报道较少。本文分别探讨了急性应激性高血压大鼠(acute stress hypertensive rats, ASHR)和慢性应激性高血压大鼠(chronic stress hypertensive rats, CSHR)血浆及心血管等组织中 AngⅡ的含量变化,并对 AngⅡ在两种应激性高血压中的不同作用进行了比较。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

实验用雄性 Wistar 大鼠 16 只,体重 250~350 g。小动物血压计购自湖南医科大学心血管生理研究室,<sup>125</sup>I 标记的 AngⅡ放射免疫测定试剂盒购自中国同位素

公司北方免疫试剂研究所。

## 1.2 方法

将大鼠随机分为 ASHR 组和 CSHR 组, 每组 8 只, 实验前后分别进行对照。采用间断不定时足底电击加同步噪音作为应激源, 输出电压为 150 V, 每间隔 5~10 s 放电一次。ASHR 组仅刺激一次, 为 2 h; CSHR 组每天刺激 2 次, 每次 2 h, 连续 15 天<sup>[2]</sup>。用小动物血压计测量大鼠尾动脉收缩压(tail artery systolic blood pressure, TSBP)。

所有大鼠均被断头处死。为避免大鼠刺激后测血压引起附加应激, 故以 CSHR 组第一次刺激后立即测得的 TSBP 作为 ABHR 组刺激后的 TSBP。ASHR 在刺激后立即处死; CSHR 在末次刺激后 48 h 测 TSBP, 再间歇 2~3 h 处死。将血液注入预先加有酶抑制抗凝剂(含 0.3 mol/L EDTA-Na<sub>2</sub> 50  $\mu$ L, 0.34 mol/L 8-巯基喹啉 50  $\mu$ L, 0.32 mol/L 2-羟基丙醇 25  $\mu$ L)的试管内。摇匀后离心, 分离出血浆。同时迅速取左心室、胸主动脉、下丘脑前部、延髓和肾上腺等组织各 40~50 mg, 置入盛有 2 mol/L 醋酸及酶抑制抗凝剂(与前相同)的匀浆器中匀浆, 再经离心后取上清液。按试剂盒说明书测算各管上清液和血浆中 Ang II 的含量。

## 1.3 统计学处理

数据都用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 采用两小样本均数比较的 *t* 检验进行组间比较。

## 2 结果

### 2.1 应激对大鼠尾动脉收缩压的影响

慢性应激性高血压大鼠实验前尾动脉收缩压为 110 $\pm$ 6.7 mmHg, 第一次刺激后立即测得尾动脉收缩压为 148 $\pm$ 9.2 mmHg( $P<0.001$ ), 末次刺激后 48 h 测得尾动脉收缩压为 145 $\pm$ 4.9 mmHg, 与实验前相比较 TSBP 显著升高( $P<0.001$ )。急性应激性高血压大鼠实验前尾动脉收缩压为 114 $\pm$ 3.5 mmHg, 与慢性应激性高血压大鼠实验前尾动脉收缩压比较无显著性差异( $P>0.05$ ), 而与刺激后尾动脉收缩压相比具有显著性差异( $P<0.001$ )。

### 2.2 急性和慢性应激性高血压大鼠血浆与组织中血管紧张素 II 含量的比较

由附表(Table)可见, ASHR 组大鼠实验后血浆和肾上腺中 Ang II 的含量急剧增高( $P<0.001$  和  $P<0.01$ ); 主动脉与下丘脑组织中 Ang II 的含量也有增加( $P<0.05$ ); 心室肌和延髓中 Ang II 的含量在实验前后无明显变化。CSHR 组实验后心室肌、主动脉、下丘脑和延髓中 Ang II 的含量均有不同程度的增加( $P<0.05$  和  $P<0.01$ ); 血浆与肾上腺组织中 Ang II 的含量在实验前后无显著性差异。

Table. Content of angiotensin II in plasma (ng/L) and tissues (ng/g) in ASHR and CSHR ( $\bar{x}\pm s, n=8$ ).

Ang II	ASHR		CSHR	
	pre-treat	treat	pre-treat	treat
Plasma	163 $\pm$ 34.9	404 $\pm$ 72.1 <sup>c</sup>	162 $\pm$ 24.5	156 $\pm$ 33.3
Myocardium	208 $\pm$ 23.8	224 $\pm$ 33.8	169 $\pm$ 42.8	241 $\pm$ 80.8 <sup>a</sup>
Aorta	296 $\pm$ 52.2	365 $\pm$ 47.2 <sup>a</sup>	264 $\pm$ 63.1	414 $\pm$ 104.8 <sup>b</sup>
Hypothalamus	154 $\pm$ 29.2	193 $\pm$ 32.3 <sup>a</sup>	126 $\pm$ 23.7	175 $\pm$ 59.7 <sup>a</sup>
Medulla oblongata	174 $\pm$ 31.4	181 $\pm$ 30.5	149 $\pm$ 37.7	212 $\pm$ 36.0 <sup>b</sup>
Adrenal	308 $\pm$ 63.4	427 $\pm$ 61.8 <sup>b</sup>	275 $\pm$ 82.2	274 $\pm$ 86.1

a:  $P<0.05$ , b:  $P<0.01$ , c:  $P<0.001$ , compared with pre-treatment group.

## 3 讨论

动物长期处于应激状态可导致血压持续性升高, 而 RAS 系统在高血压发病中起着极重要的作用。我们已了解到在应激反应中, 除肾上腺糖皮质激素等激素分泌增加外, 肾素分泌也增

加。而本文研究结果发现, 应激状态下大鼠 Ang II 也有所增加, 但表现为急性和慢性应激性高血压大鼠血浆和不同组织中的 Ang II 含量增加。ASHR 血浆 Ang II 的含量急剧升高, 而其他组织中 Ang II 增加不及血浆或不增加, 提示在

急性应激时,RAS的变化以循环RAS为主。急性刺激后循环RAS活性立即增强,通过对血管直接的强有力的收缩作用及对交感—肾上腺素能系统的兴奋作用,使血压迅速升高。近年报道,血浆中Ang II引起的血压升高可能与血管壁细胞内热休克蛋白 mRNA 表达增加有关<sup>[3]</sup>。而 CSHR 血浆中 Ang II 的含量变化却不大,提示慢性应激性高血压大鼠的循环RAS可能不参与持续性高血压的维持。

在血压的调节中,血管局部RAS比所有其它组织局部RAS都重要<sup>[4]</sup>。血管局部RAS可直接地或通过交感神经作用间接地收缩血管,Ang II在体内外均可促进血管增生肥厚,还可调节血管的血管紧张素受体<sup>[5]</sup>。有实验表明,Ang II可促进培养的心肌细胞和纤维母细胞基因的表达,导致细胞增殖或肥大。该机制可能与其激活磷脂酶C、D和A<sub>2</sub>,激活信号转导物与转录激活剂家族,使细胞浆蛋白酪氨酸磷酸化以及引起其它生长因子的表达增加等有关<sup>[6]</sup>。心血管局部RAS的活性增强,可显著地升高血压。本实验分析得出ASHR主动脉Ang II的含量增加23%,心肌Ang II的含量不变;CSHR的主动脉Ang II的含量增加达57%,心肌Ang II的含量也明显增多。提示,心血管局部RAS可能在慢性应激性高血压的发生中起着比较重要的作用。

中枢RAS在原发性高血压的发生机制中起着重要的作用。有人认为中枢RAS升高血压的作用与脑内去甲肾上腺素关系密切<sup>[1]</sup>。本实验观察到,ASHR的下丘脑中Ang II的含量增加,而延髓中Ang II的含量变化不明显;CSHR的下丘脑与延髓中Ang II的含量均明显升高。提示中枢RAS可能参与了应激性高血压的形成,尤其是慢性应激性高血压的形成。肾上腺局

部RAS在应激反应中占有特殊地位,它与其他各组织不同,其Ang II的含量与血浆中Ang II的含量表现出同向关系。鉴于肾上腺组织Ang II主要来自对血循环Ang II的摄取,而其他各组织由局部合成<sup>[7]</sup>,因此可以解释上述同向关系。

综上所述,循环RAS主要是机体在稳态发生急性变化时,产生快而有效的短期稳定效应,而组织RAS主要是在局部起着缓慢而持久的维持作用,循环RAS与组织RAS是既相互独立,又互为补充的两个完整系统<sup>[5]</sup>。

## 参考文献

- 1 杨焜,丁虎,周期,等. 自发性高血压大鼠中枢去甲肾上腺素与血管紧张素Ⅰ的含量及相互关系. 生理学报, 1991, 43(4): 345~351.
- 2 Li P, Zhu ND, Kao KM, et al. Role of acetylcholine, corticoids and opioids in the rostral ventrolateral medulla in stress-induced hypertensive rats. *Biol Signals*, 1995, 4 (3): 124~132.
- 3 Xu Q, Fawcett TW, Udelsman R, et al. Activation of heat shock transcription factor 1 in rat aorta in response to high blood pressure. *Hypertension*, 1996, 28(1): 53~57.
- 4 Bevilacqua A, Corvol P, Dzau VJ, et al. Circulating and tissue renin-angiotensin system: present and future. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, 14(Suppl 4): S60~65.
- 5 Black MJ, Bertram JF, Campbell JH, et al. Angiotensin II induced cardiovascular hypertrophy in perindopril-treated rats. *J Hypertens*, 1995, 13: 683.
- 6 Yamazaki T, Komuro I, Shiojima I, et al. Angiotensin II mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. *Diabetes Res Clin Pract*, 1996, 30(Suppl): 107~111.
- 7 Kifor I, Moore TJ, Fallo F, et al. The effect of sodium intake on angiotensin content of the rat adrenal gland. *Endocrinology*, 1991, (3): 1 277~284.

(1998-03-02 收到)