

高血壓與高血壓素

一、引言

自從科學家發明了準確量取血壓的方法及儀器後，醫療診斷上多了一個新的名詞——高血壓（Hypertension）。患者之血壓常比正常的為高，俗稱為高血壓病。事實上，血壓過高並不是一種特殊

的疾病，而係一種病狀（Sign）而已，因為很多器官功能不正常時，都可能引起血壓比正常為高的症狀。在臨床上，高血壓普通分成兩種：一種係由於患腎功能不正常，先天性腎缺陷，腎上腺瘤腫或腦下垂體不正常而起，此等為原發性高血壓（Secondary Hypertension）；但多數患者血壓過高之病人並無上述功能不正常的情形，此等為原發性高血壓（Primary or Essential Hypertension）。引致原發性高血壓之原因迄今尚不明瞭，仍在不斷研究中。高血壓素（Hypertension）即係此研究上之一發現，亦有人名之為血管收縮素（Angiotonin）。

雖然引致原發性高血壓之原因並未明瞭，但動物實驗已能引導兩種不同之高血壓。其一係由於切斷動物之主動脈及頸動脈之神經而生，此種高血壓很顯明係由於神經失常之故，故如實行完全的交感神經切斷，血壓過高的現象即可消除。另一種動物試驗於1934年由 Goldblatt 首創，其法乃將動物之腎動脈結紮，使流入腎臟之血液減少，血壓即會因此逐漸上升，在10—14天內可昇到最高點，此種腎臟性高血壓和人類高血壓（原發性）病極為相似，如心臟排血量，心率，血量及周圍循環等均正常，但周圍小動脈之阻力則大大增加；此高血壓亦像人類之原發性高血壓，可分成兩種，即良性高血壓及惡性高血壓，視結紮之鬆緊程度而定之；不論良性或惡性，此等高血壓均不能由切斷交感神經而使之回復正常，可見不是由於神經失調而生。

二、液性成分 (Humoral substance)

由上之第二種動物實驗可知腎臟中有某種成分（液性成分），當腎臟收縮時即進入血流中而引起血管收縮使血壓增加。遠在1898年Tigestedt和Bergman 曾在腎臟中發現了一種酵素，稱為腎素（Renin）。近年來阿根廷的Braun和Menendez（1939），美國的Page等，對腎素均有詳細的研究。現知Renin在本質上係一種蛋白質，對Millon、Xanthoproteic、Hopkins—Cole、Ehrlich—diaz和Sakaguchi等試驗均呈正反應。腎素僅存於腎臟皮部，在腎的髓部或其他組織中均不存在，性質相當安定，用水凍脫水法乾燥並不破壞。用腎素做靜脈注射可引起高血壓病狀，作用極快，注射後，二十秒鐘即可見血壓徐徐上升，二分鐘後可昇達最高點，三十分鐘後回復正常。腎素在血循環中破壞及排泄係在肝臟和腎臟。

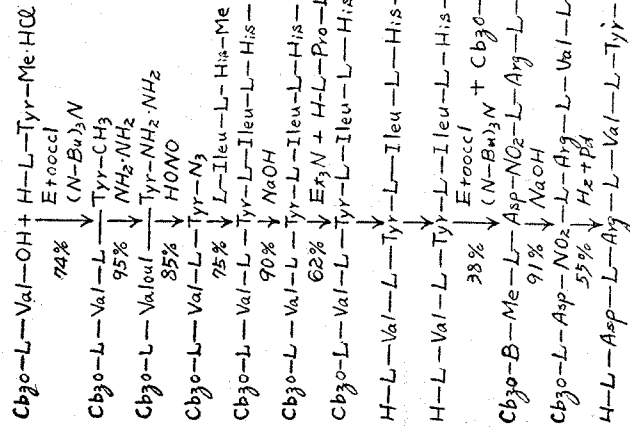
三、血壓增加素元 (Hypertensinogen)

注射腎素後引起高血壓，並不由腎素之作用直接引起，而先由腎素作用於血漿中之一種成分——高血壓素元（Hypertensinogen）。此成分亦係一種蛋白質，對熱不安定，為一假球蛋（Pseudo globulin），不能過濾（ultrafilterable）亦不能透析（dialyzable）。現知高血壓素元只存於血漿、血清及淋巴液中；在肝臟中生成，因發現患肝功不能不正常之病人，血漿中所含高血壓素元之量亦有顯著之降低。

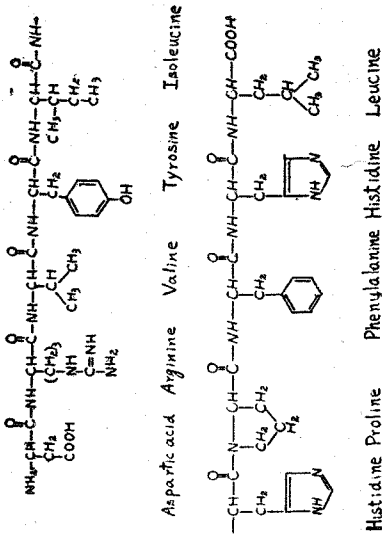
四、高血壓素 (Hypertensin or Angiotonin)

在1939年Braun和Menendez 等曾將腎素與血清或血漿混合液，置解卵箱中培養之，而得一種具有收縮血管作用之成分，稱為Hypertensin。（Page和Helmer 則另定名為Angiotonin，實係同一種物質）。

在血液中，腎素作用於高血壓素元，先生成Hypertensin I，然後由一種可為激活之酵素分解成Hypertensin II。此兩種成分均為多肽化合物。前者含十個氨基酸，後者則含八個氨基酸，均為實際產生高血壓之成分。Hypertensin II在血液中之可為另一種酵素Hypertensinase使之失效。Hypertensin之分子結構式於1957年由Elliott和



Peart測定，式式如下：

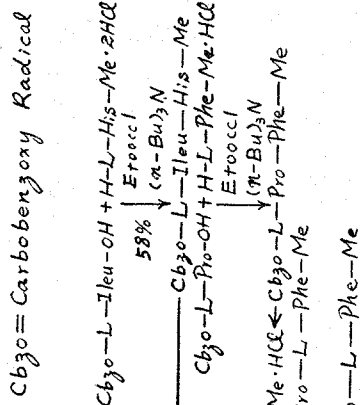


- (1)試中Isoleucine係得自馬或豬之血液，若自乳牛血漿中分離者則為Valine。
(2)Hypertensin II比Hypertensin I缺少兩個氨基酸，即末尾之Histidine和Leucine。

五、高血壓素之分離法與合成法

高血壓素在1950年由L. T. Sketets 等首先自狗血中分離出。法將狗之兩腎截除後，抽出其血液，流入盛有95%乙醇之容器中，混勻，使腎素及高血壓素分解酶停止作用，分出血清，減壓濃縮，然後用正丁醇抽提。抽出液通過氧化鋁吸收管，然後用稀乙醇洗出，洗出液減壓濃縮蒸乾即得。

合成法由Hans Schwarz 等研究成功，用圖解表示如下：



六、高血壓激素之理化性質

高血壓激素為一結晶，可溶于水，醇和丙稀二醇；不溶于醚、石油醚和戊醇。在pH為1時，雖煮沸一小時亦不破壞，但在pH為10時即失效；用10% H₂SO₄水煎四小時亦可破壞。在酸性或鹼性之水溶液中即現綠色螢光；能與三硝基酚或草酸生成結晶性鹽。

七、作用之機轉

(Mechanism of Action)

在1955年 W. O. Read 對高血壓激素之作用曾有過極有價值之研究，測定其機轉作用對於收縮機能有無影響；對於平滑肌細胞上分佈之電解質有無改變，並研究其對於肌酸 (Creatine) 和酸可溶性磷酸鹽在主動脈中之濃度影響。發現在高血壓情況時，肌酸之濃度比對照者低11%；酸可溶性磷酸鹽則低18%，由此可知在高血壓情況時可使小動脈中之新陳代謝生阻碍。對於收縮機能，發現在主動脈及心臟中，高血壓激素並不影響肌纖維球蛋白對ATP 酶之效用，亦不縮短肌纖維球蛋白之縮短率及縮短程度。腎臟恰相反有影響 ATP 酶之作用。在無鹽類存在時，腎臟在主動脈中能引起肌纖維球蛋白之作用，有鈣離子存在則此作用部份減損，如有鈣離子及鉀離子同時存在，則腎臟之作用完全消除。Read 又甚而測定高血壓激素在鼠子宮中對於鈉離子和鈣離子之影響，當此組織置于生理鹽水中經二小時到達平衡後，然後加高血壓激素，鉀離子在此組織中之量即顯著降低而鈉離子則有微量積集。子宮損失鉀離子係由於收縮，故可知高血壓激素對於在平滑肌細胞中之電解質可發生影響。

八、結構與作用之關係

自從測定高血壓激素之化學結構式，並經化學方法綜合成功此激素後，即曾研究其化學結構式之改變對於血壓增加及肌肉作用有何關係。其中之研究，以 P. A. Khairallah 等貢獻最多。發現如將第一位之氨基酸 Asparatic acid 代以 Asparagine，對於作用並無改變。但若代以 Arginine，自多肽化鏈由末端羧基變成鹼基，則效用改變很大，其他改變如下表：

取代位置	代入基團	加壓作用	肌肉作用
1	Asparagine	不變	不變
	Arginine	15%	70%
	P-NO ₂ 及 P-NH ₂ 之苯甲酸衍化物	部分保留	部分保留
	除去Asparatic acid	27%	18%
2	Lysine	幾完全保留	幾完全保留
	將 Guanidine 用 NO ₂ 基封住	20%	20%
1-2	除去 Asp-Arg	2%	6%
3	Leucine	幾完全保留	幾完全保留
1-3	除去 Asp-Arg-Val	無效	無效
4	Phenylalanine, alanine	無效	無效
5	Valine	不變	不變

6 研究尚未成功

7 alanine

8 alanine

原發性高血壓之病因，迄今仍未研究明白。腎皮質上之腎酶，進入血液後，可使高血壓激素元變成高血壓激素 I，再變成血壓增加素 II 而使血壓顯著增加。但在原發性高血壓病之患者血液中，高血壓激素之量並無顯著增加，故原發性高血壓之病因並非完全由高血壓激素所致使。現知腎臟中尚可產生一種蛋白質，簡稱為 VEM (Vasocexcitor material)，此蛋白質亦能直接引起高血壓，可能保由於促使副腎素作用于血管，使血管收縮而導致血壓增加。

參考文獻

1. The Merck Manual, tenth edition.
 2. Carcil and Loeb : Textbook of Medicine , tenth edition
 3. Wilson and Gisvold : Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, fourth edition.
 4. Burger : Medicinal Chemistry, second edition
 5. Bumpus等 : Science, 125, 886 (1957)
 6. Goldbett等 : J. Expl. Med. 59, 347 (1934)
 7. Skeggs等 : J. Expl. Med. 104, 193 (1956)
 8. Elliot等 : Nature, 177, 527 (1956)
- 132 (1956)