

6279



RRPB87061369 (7, P)

宿送
小
組

成果報告

鉛導致血壓改變的機轉探討—交感神經方面的研究
The change of blood pressure in lead poisoning and its mechanism
study of sympathetic nervous system

計劃主持人：張慧柔

計劃編號：NSC 87-2314-B-041-013

執行期限：民國86年8月1日起至87年7月31日

執行機關：嘉南藥理學院 化粧品應用管理系

摘要

鉛會導致高血壓，並且會造成交感神經系統失調。然而，在交感神經系統對血壓的影響方面，心臟、血管和腎臟的β腎上腺受體，血管的α腎上腺受體，以及血中兒茶酚胺濃度的改變扮演著重要角色。研究對象為Vistar大白鼠，我們慢性給予不同濃度(2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.01%, 0%)的硝酸鉍二個月後，測其血壓、血中兒茶酚胺濃度、血中鉛含量、血中ZPP值、心臟、血管和腎臟的β腎上腺受體密度和親合力，以及血管的α腎上腺受體密度和親合力。結果顯示隨著鉛暴露量的增加，血壓、血中兒茶酚胺濃度、血中鉛含量、血中ZPP值以及腎臟的β腎上腺受體密度有明顯的增加，但是心臟和血管的β腎上腺受體密度有明顯的降低，然而心臟、血管和腎臟的β腎上腺受體親合力則沒有任何變化。結論，從交感神經對血壓調節的機制，我們認為鉛造成血中兒茶酚胺濃度的增加、血管β腎上腺受體密度的降低以及β腎上腺受體親合力的增加，可能是導致血壓增加的原因。另外在鉛造成β腎上腺受體親合力的降低，可能與心臟的β腎上腺受體密度的減少有非常密切的關係。

引言

前一章研究結果顯示鉛暴露工人血壓的增加與(1)血中鉛含量，(2)血中兒茶酚胺濃度的增加，(3)β腎上腺受體密度的降低有著非常密切的關係。以人為研究對象，複雜的因素相當多，個體差異也大，因此針對人類研究的結果，在本章我們透過較單純的動物模式研究來支持人類研究的成果。由動物實驗及流行病學的研究報告顯示鉛會導致高血壓(Moller and Jensen, 1992; Lahesvaran et al., 1993)。在1978年Bertel等人就已經由臨床之病例發現鉛會誘發高血壓，並且會有心臟血管之β腎上腺受體功能降低的現象。

在高血壓病變發生時，在心臟血管的β腎上腺受體的調節就較其他器官的腎上腺受體更引人注意。目前在交感神經方面，對心臟血管的β腎上腺受體功能有研究的高血壓有自生性高血壓(spontaneously hypertension; Kowalski and Porter, 1984; Toal and Leenen, 1984; Bhalla et al., 1989)、腎臟性高血壓(renal hypertension; Cohen and Berkovitz, 1976; Ayob and Tarazi)、deoxycorticosterone-salt 誘導的高血壓 OCA-salt hypertension; Latovich et al., 1984) 和 腎髓交感高血壓 erinephritis hypertension; Joze et al., 1986)。

交感神經之腎上腺受體的反應性在高血壓是會改變的，並且這可能是高血壓持續病變的重要病因(Nichel et al., 1990)。早期研究者認為血管α腎上腺受體調節收縮力的增加，是增加總週血管阻力的可能維持 endlowitz 1973); 但是目前研究者則認為高血壓的發生，是因為β腎上腺受體的反應性降低造成血管鬆弛作用變差，以致於導致週血管的阻力全面增加(Feldman, 1987)。更有假說認為，血壓的增加是由於β腎上腺受體對血管鬆弛能力的損壞，因而造成α-腎上腺受體和其它荷爾蒙調節血管收縮的增加，因而使血壓上升(Nichel et al., 1990)。

在交感神經對血壓之影響，腎臟內 renin 的分泌也扮演相當重要的角色。目前研究已知交感神經對renin分泌之作用大部份經由在腎臟的近端球體 Juxtaglomerular apparatus) 之β腎上腺受體所控制(Wilavec-Kriznan et al., 1985)。有研究報告指出鉛會導致腎臟分泌renin 和 angotensin II 的增加(Vilke, 1987; Kovack et al., 1992)。

因此在本研究是藉由動物實驗探討鉛對交感神經活性的影響，並進一步探討對血壓升高的影響。

對象

動物：使用190-220克，10週大之Vistar 大白鼠70隻分成七組，每組10。其中六組大白鼠領其含有不同濃度之硝酸鉍(2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 0.01%)。另外一組則領以不含硝酸鉍之飲用水，其他的狀況都相同。60天後將其犧牲，進行我們的研究。

方法

1. 血壓的測定：

將大白鼠置於一個小的籠子內(尾巴可拉出)15分鐘後(主要是讓大白鼠適應)，然後將其尾巴放在一個可充氣的環內，將環扣打氣以測定血壓，血可重覆測定十次並且得其平均值；血壓的測定是利用連接有探測掃描器(siloscope)的血壓監控系統(tail-cuff sphygmomanometer; UR-5000, Co., Ltd)。在整個過程要維持大白鼠在一穩定狀態，並且迅速測定。測定是在下午3點到6點之間。

(二) 血中鉛濃度的測定：

取大白鼠血液1ml加入1% Triton，加入10 ml的5:1的硝酸(nitric acid)和過氯酸(perchloric acid)溶劑混合，經微波硝化後，以 electrothermal atomic absorption spectrometry 測之。

(三) 組織鉛含量測定：

取大白鼠心臟、主動脈(aorta)和腎臟的0.5g，以超純水洗去組織上殘留的血液，然後加入10 ml的5:1的硝酸(nitric acid)和過氯酸(perchloric acid)溶劑混合，經微波硝化後，以 electrothermal atomic absorption spectrometry 測之。

(四) ZPP (zinc protoporphyrin) 值測定：

取大白鼠血液20μl，以 haematofluorimeter 測之。

(五) 血中兒茶酚胺濃度之定量：

取含有Beparin之全血5c.c.，在4°C下，離心970×g，10分鐘，取0.6ml的血漿置於含0.05克 Alumina oxide之玻璃瓶內，加入300μl DBBA 4x10⁶g/ml和加入pH 8.6之Tris-EDTA buffer 5ml，震搖30分鐘後棄去上層液，加入2ml冰冷的二次蒸餾水(pH 8.6)洗2-3次(即加2ml二次蒸餾水，然後去上清液，重覆此步驟2至3次)，加入0.1M HClO4 300μl，於冰上萃取30分鐘(每5分鐘震搖一次)，取上層液，過濾，然後將過濾液取20μl，以高壓液相層析法(HPLC)分析。

(六) β-腎上腺受體密度和親合力之測定(放射線受體結合分析)

(1) 心臟、血管細胞膜之製備：

取心臟和主動脈(aorta)，去除脂肪，個別放在50ml之離心試管內，各加入20ml的ISB-Tris (isotonic saline solution buffered with 20mM Tris-HCl at pH 7.5)，以均質機磨碎(Brinkman Polytron, at 5-7 setting for 10-15 seconds)，在4°C，以970×g，離心10分鐘，取上清液，在12000×g，離心10分鐘，4°C，取上清液，以15000×g，離心60分鐘(4°C)，取pellet溶在2ml的ISB-Tris內，然後取5μl，以分光光度儀測濃度(Lowry et al., 1951)，最後冰凍在-70°C 冰箱內，等待受體結合分析。

(2) 腎臟細胞膜之製備

取腎臟放在50ml之離心試管內，加入20ml冰冷的10 mM Tris-HCl, 0.154M NaCl 120mM, KCl 5mM, pH=7.5，以均質機磨碎(Brinkman Polytron, at high speed for 20 sec)，在4°C，將均質液倒入紗布過濾，取過濾液，以1000×g，離心10分鐘，取上清液，在50,000×g，離心20分鐘，4°C，取沉澱的顆粒(pellet)清液，以相同的步驟將此顆粒清洗兩次，最後將此顆粒懸浮在的2 ml 10 mmol/L Tris-HCl, 154 mmol/L NaCl 120mM, KCl 5mM, pH=7.4的緩衝液中，然後取5μl，以分光光度儀測濃度(Lowry et al., 1951)，最後冰凍在-70°C 冰箱內，等待受體結合分析。

(3) β腎上腺受體結合分析

a. 總結合數(total binding)組

50μl的心臟細胞膜、血管細胞膜、腎臟細胞膜皆取60μg，分成七組，每組3支，加入20μl不同濃度的(¹²⁵I)-CYP ((¹²⁵I)iodocyanopindolol)七組(20-400 pM)，每組3支，每組每一支皆加入5μl pH 7.4磷酸生理食鹽水緩衝液，於20°C混合80分鐘，快速經過真空抽氣過濾，使用Whatman GF/B濾紙以5ml、4°C的磷酸生理食鹽水緩衝液沖洗兩次，然後counting (γ-counter)。

b. 非特異性結合數(nonspecific binding)組

50μl的心臟細胞膜、血管細胞膜、大腸細胞膜、腎臟細胞膜皆取60μg，分成七組，每組3支加入20μl不同濃度的(¹²⁵I)-CYP ((¹²⁵I)iodocyanopindolol)七組(20-400 pM)，每組3支，每組每一支皆加入5μl PBT.4, 0.1mM (±)-propranolol，於20°C混合80分鐘，快速經過真空抽氣過濾(使用Whatman GF/B濾紙)，然後以5ml、4°C的磷酸生理食鹽水緩衝液沖洗兩次然後counting (γ-counter)。

3) α 腎上腺受體密度和親合力之測定(放射線受體結合分析)

a. 腎上腺受體結合分析:

a. 總結合數(total binding)組

200 μ l 的血管加胞膜400-600 μ g, 分成七組, 每組3支, 加入50 μ l 不同濃度的(3 H)-prazosin 七組, 每組3支, 每組每一支皆加入含有50 mM Tris 和 5 mM MgCl₂ (pH7.4) 緩衝液, 使最後體積為1ml。於20°C 混合80分鐘後, 快速經過真空抽氣過濾(使用Whatman GF/B濾紙), 再以5ml、4°C的磷酸生理食鹽水緩衝液沖洗兩次, 然後counting ($-\beta$ counter)。

b. 非特異性結合數(nonspecific binding)組

200 μ l 的血管加胞膜400-600 μ g, 分成七組, 每組3支, 加入50 μ l 不同濃度的(3 H)-prazosin 七組, 每組3支, 每組每一支皆加入含有50 mM Tris 和 5 mM MgCl₂ (pH7.4) 緩衝液, 另外再加入10 μ M phentolamine 使最後體積為1ml。於20°C 混合80分鐘後, 快速經過真空抽氣過濾(使用Whatman GF/B濾紙), 再以5ml、4°C的磷酸生理食鹽水緩衝液沖洗兩次, 然後counting ($-\beta$ counter)。

c. 定量組織cAMP-蛋白質結合分析

(1) 心臟、腎臟cAMP之定量

將心臟放入10ml 冰冷的10mM potassium phosphate buffer (含有10mM EDTA, 0.5mM 1-methyl-3-isobutylxanthine 和 250 mM NaCl) 內, 以均質機磨碎(Brinkman Polytron, at 5-7 setting for 10-15 seconds), 在4°C, 以970 \times g, 離心10分鐘, 取上清液, 再以12000 \times g 離心10分鐘, 取沉澱顆粒(pellet), 取pellet 放在5ml 的10mM potassium phosphate buffer內, 然後取5 μ l, 以分光光度儀測濃度(Lowry et al., 1951), 最後冰凍在-70°C 冰箱內。將冰凍的心臟顆粒解凍後, 取6mg分成六組, 每組含1mg, 皆加入10mM potassium phosphate buffer, 使總體積為1ml, 其中三組加有10 μ M (-)-isoproterenol, 在37°C下混合10分鐘後, 加入約1ml的10M TCA, 以均質機(motor-driven ground glass pestle)磨之, 4°C, 20秒, 在4°C下, 以970 \times g, 離心15分鐘, 取上清液, 加入三倍乙醚, 均勻混合, 移去乙醚, 如此重複三次(可移走lipid), 然後將此溶液置於冰浴中, 以50°C加熱10分鐘, 以移去殘留之乙醚, 冰凍在-70°C 冰箱內, 等待cAMP蛋白質結合分析。

(2) 主動脈cAMP之定量

將主動脈切成五段, 放進裝有10ml的Krebs bicarbonate solution的組織盒內, 打入95% O₂ 混有5% CO₂ 的氣體, 保持在37°C, 1小時以上, 平衡之後, 將主動脈放入10ml 冰冷的10mM potassium phosphate buffer (含有10mM EDTA, 0.5mM 1-methyl-3-isobutylxanthine 和 250 mM NaCl) 內, 以均質機磨碎(Brinkman Polytron, at 5-7 setting for 10-15 seconds), 在4°C, 以970 \times g, 離心10分鐘, 取上清液, 再以12000 \times g, 離心10分鐘, 取沉澱顆粒(pellet)放在5ml 的10mM potassium phosphate buffer內, 然後取5 μ l, 以分光光度儀測濃度(Lowry et al., 1951), 最後冰凍在-70°C 冰箱內。將冰凍的主動脈顆粒解凍後, 取6mg分成六組, 每組含1mg, 皆加入10mM potassium phosphate buffer, 使總體積為1ml, 其中三組加有10 μ M (-)-isoproterenol, 在37°C下混合10分鐘後, 加入約1ml的10M TCA, 以均質機(motor-driven ground glass pestle)磨之, 4°C, 20秒, 在4°C下, 以970 \times g, 離心15分鐘, 取上清液, 加入三倍乙醚, 均勻混合, 移去乙醚, 如此重複三次(可移走lipid), 然後將此溶液置於冰浴中, 以50°C加熱10分鐘, 以移去殘留之乙醚, 冰凍在-70°C 冰箱內, 等待cAMP蛋白質結合分析。

(3) cAMP蛋白質結合分析

先配製standard, standard每一種濃度製備3管, 每管取0.3ml, 濃度分別為0, 0.95, 1.9, 3.9, 7.8, 15.6, 31.2, 61.2, 125 pM。將sample (上面所純化的心臟、腎臟和主動脈內之cAMP) 加入ependrof(or microtube)內, 每一tube內含0.3ml之sample, 每一sample取3管。將20 μ M 3 H-cAMP(100pM)加入每一管standard與sample內, 再加入100 μ l Hepes(50mM), pH 7.4, 另再加入100 μ l binding reagent(製備參考(4)), 均勻混合後, 置於冰上90分鐘, 在冰上將0.8ml charcoal加入, 離心4°C, 16500 \times g, 4分鐘, 在每一管之sample與standard tube內, 取上清液0.7ml, 將其放入已裝有4ml counting solution之counting vial內均勻混合, β -counting。

(4) Binding reagent之製備:

取 Bovine adrenals, 將cortices 分離, 切碎, 加入1.5倍體積冰 medium B (0.25M sucrose, 50mM tris-HCl, 25mM potassium chloride, 5mM magnesium chloride), homogenized, 離心1300 \times g, 4°C, 取上清液, 離心4800 \times g, 15分鐘, 取上清液, 以1ml 分裝, 放於70°C。

結果

將七組以鉛暴露量來代表其組別, 0%為沒有使用醋酸鉛之大白鼠, 0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%分別代表暴露0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1%、2%醋酸鉛大白鼠的組別。七組大白鼠平均重量沒有任何的差異性。在鉛濃度的測定方面, 七組大白鼠血中鉛濃度、ZPP值、心臟、主動脈以及腎臟鉛含量之比較, 列於Table 5-1和Table 5-2, 結果顯示血中鉛濃度、ZPP值、心臟、主動脈以及腎臟鉛含量是與鉛暴露劑量成正比, 即2% > 1% > 0.5% > 0.1% > 0.05% > 0.01% > 0%。

七組大白鼠收縮壓、舒張壓、血中兒茶酚胺的濃度的差異性列於Table 5-3, 在收縮壓的比較, 2%、1%、0.5% > 0.1% > 0.05%、0.01%、0% (p < 0.001); 在舒張壓的比較為2%、1%、0.5% > 0.1%、0.05%、0.01%、0% (p < 0.001); 在血中正腎上腺素濃度(norepinephrine)的比較: 2%、1%、0.5% > 0.1%、0.05%、0.01%、0% (p < 0.001); 在七組血中腎上腺素濃度的比較上, 沒有任何有意義的差異。

心臟和腎臟之 β 腎上腺受體密度(Bmax)和 β 腎上腺受體親合性(Kd值)在七組之間的差異列於Table 5-4, 顯示心臟之 β -腎上腺受體密度(Bmax) 0.5%, 1%, 2% < 0.1% < 0.05% < 0.01% < 0%, 在腎臟之 β -腎上腺受體密度(Bmax) 2%, 1%, 0.5% > 0.1% > 0.05% > 0.01% > 0%; 但心臟和腎臟之 β -腎上腺受體親合性(Kd值)在七組之間沒有任何差異。主動脈之 α 、 β -腎上腺受體密度和腎上腺受體親合性在七組之間的差異列於Table 5-5, 顯示 β 腎上腺受體密度 2%, 1%, 0.5% < 0.1%, 0.05% < 0.01%, 0%, α 腎上腺受體密度以及腎上腺受體親合性在七組之間都沒有任何的差異。以血中鉛含量、心臟鉛含量、主動脈鉛含量和腎臟鉛含量與收縮壓和舒張壓做圖, 顯示收縮壓和舒張壓在心臟鉛含量、主動脈鉛含量、腎臟鉛含量和血中鉛含量濃度時有上升的情形, 而在較高鉛濃度暴露時, 則呈現一飽合曲線(Fig 5-1、Fig 5-2、Fig 5-3、Fig 5-4, p < 0.001)。

將七組之心臟 β -腎上腺受體密度與血中鉛含量和心臟鉛含量做相關性分析以及主動脈 β -腎上腺受體密度與血中鉛含量和主動脈鉛含量做相關性分析, 都呈現有意義的負線性相關(Fig.5-5, Fig.5-6 p < 0.001), 但在腎臟 β -腎上腺受體密度與血中鉛含量和腎臟鉛含量做相關性分析, 卻顯現有意義的正線性相關(Fig.5-7 p < 0.001)。

心臟、主動脈和腎臟之 β -腎上腺受體密度與收縮壓和舒張壓做相關性分析(correlation), 顯示心臟和主動脈之 β -腎上腺受體密度與收縮壓和舒張壓呈現有意義的負相關(Fig.5-8、Fig.5-9, p < 0.001), 但是腎臟之 β -腎上腺受體密度與收縮壓和舒張壓卻呈現有意義的正相關(Fig.5-10, p < 0.001)。

以血中正腎上腺素濃度與血壓和血中鉛含量做相關性分析, 皆顯示血中正腎上腺素濃度與血壓和血中鉛含量呈現有意義的正相關(Fig.5-11, Fig.5-12, p < 0.001), 但是血中正腎上腺素濃度與收縮壓的正相關要比舒張壓的較為有意義(收縮壓的r值較高)。

討論

前一章的研究是探討在鉛暴露人類其體內的鉛對交感神經系統的 β 腎上腺受體和血中兒茶酚胺濃度的影響, 以及與血壓的相關性。我們瞭解在人類的研究上, 所受的限制是相當大的, 不但影響的變異數太多, 而且器官的取得更是困難, 另外加上條件難以控制, 這些都是人類研究上難以克服的問題, 因此人類的研究再配合動物實驗的進行是必要的。

結果顯示在鉛暴露低劑量時, 血壓就有緩慢上升的情形, 一直到鉛暴露量為0.5%, 即血中鉛含量為29.11 \pm 1.92 μ g/dl時, 血壓升高到最高, 接著更高鉛濃度的暴露, 就不見血壓再升高, 我們認為是達到一個飽合穩定狀態。

目前以動物模式研究鉛與血壓間的關係, 在1987年Skoczynska提出鉛暴露不會造成血壓的改變; Aviv等人(1980)與Veib等人(1981)皆認為鉛會導致血壓的增加。在高血壓的研究, 心臟血管 β 腎上腺受體的改變, 一直都是學者們有興趣的。在心臟方面爭議性較大, 在1980年Yamada等在deoxycorticosterone/salt 所誘發的高血壓中發現, 心臟 β 腎上腺受體的密度會降低。在1980年Woodcock和Johnston在腎臟性高血壓(renal hypertension)的研究中發現, 心臟 β 腎上腺受體的密度會降低。Jones等人(1986), Linaas and Linaas (1978), Woodcock等人(1979), Ayobe and Tarazi(1984), Linaas and Linaas (1985), Robberecht等人(1981), Chatelain等人(1981), 以及Upsher and Khairallah (1985), 分別在

自生性高血壓、腎臟性高血壓、deoxycorticosterone-salt 誘導的高血壓、和腎周遠端高血壓的研究方面，發現心臟β腎上腺受體密度降低。然而，Murakami 等人(1987)，Mukherjee 等人(1980)，Bhalla 等人(1980)，Michel 等人(1987) 在自生性高血壓的研究方面，提出心臟β腎上腺受體的密度不變。在 Kochizuki and Ogawa (1984)，及 Vatner 等人在高血壓方面的研究，指出心臟β腎上腺受體的密度會增加。

高血壓的研究，在血管β腎上腺受體改變方面就少有爭議性，目前一致的認為高血壓會導致血管β腎上腺受體的密度降低(Bruschi et al., 1984; Eagoni et al., 1983; Woodcock et al., 1980; Limas and Limas, 1979)。

由於鉛暴露導致的高血壓，是最近幾年由流行病學及動物實驗研究被認定，所以在對於鉛暴露導致的高血壓，其心臟血管以及腎臟β腎上腺受體的改變，尚未有人提出報告。在本研究便以不同的鉛暴露濃度，來發現血壓的改變，並且做心臟血管以及腎臟β腎上腺受體的改變性的評估。

交感神經對血壓的影響機轉有四個主要途徑：(1) 動脈α、β腎上腺受體對血管收縮、舒張的平衡，可調節週邊阻力(peripheral resistance)；(2) 心臟β腎上腺受體對心臟收縮力(inotropic)和收縮速率(chronotropic)的影響，可調節心臟之輸出(cardiac output)，因此可平穩血壓；(3) 靜脈α、β腎上腺受體對血管收縮、舒張的平衡，可調節由於血液容積(blood volume)增加所造成的靜脈壓升高；(4) 腎臟β腎上腺受體可調節renin的釋放，因此可調節angiotensin II對血壓的影響。

由鉛暴露的人類研究已知，鉛的暴露會造成交感神經活性的增加(血中正腎上腺素濃度的增加)，以及血壓的增加，所以為了瞭解鉛經由交感神經對血壓的影響，我們以動物做進一步的機轉探討，將動物經過一段鉛暴露後，首先，我們測定鉛暴露大白鼠的血中鉛含量、ZPP值、血壓以及血中兒茶酚胺的濃度，以確定此動物模式的可行性，經由鉛暴露的大白鼠其血中鉛含量、ZPP值、血壓以及血中正腎上腺素濃度，皆隨著鉛暴露濃度的增加而顯著的增加，因此此鉛暴露動物模式與人類鉛暴露的狀況相似，接著我們開始探討經由交感神經對血壓影響的機轉，因此我們測定主動脈的α、β腎上腺受體，心臟β腎上腺受體，以及腎臟β腎上腺受體的改變，在研究結果，我們發現主動脈的β腎上腺受體密度降低，但α腎上腺受體密度不變，心臟β腎上腺受體密度降低，腎臟β腎上腺受體密度增加。由我們的結果以及交感神經對血壓調節的生理機轉(Fig 5-13)，我們可以瞭解鉛經由交感神經對血壓影響的機轉：鉛的暴露造成交感神經活性的增加，血中正腎上腺素濃度的增加，在正常生理狀況下，應該是經由動脈α、β腎上腺受體，心臟β腎上腺受體，靜脈α、β腎上腺受體以及腎臟β腎上腺受體，而調節血壓的增加，但在我們的結果顯著的發現鉛暴露所造成血中正腎上腺素濃度的異常增加，導致主動脈和心臟的β腎上腺受體密度降低，腎臟β腎上腺受體密度增加，因此，經由結果我們針對鉛所引起的高血壓異常升高的現象，由以下幾點加以解釋：(1) 動脈的β腎上腺受體密度降低，但α腎上腺受體密度不變，會導致動脈β腎上腺受體對血管舒張能力的降低，即使在少量的正腎上腺素存在

下，也會因為動脈舒張能力的異常，而造成收縮能力的加強，另外雖然α腎上腺受體密度不變，但血中正腎上腺素濃度的異常增加，也會增加動脈的收縮，因此在這兩種因素的同時存在下，導致動脈的異常收縮，造成週邊血管阻力的增加，所以血壓上升。(2) 心臟β腎上腺受體密度降低，會造成心臟收縮力和收縮速率下降，因此心臟的輸出(cardiac output)能力會降低，因此不會造成血壓的上升。(3) 靜脈α、β腎上腺受體對血壓的影響，是經由心臟的途徑，因此，對血壓的增加沒有多大的影響。(4) 腎臟β腎上腺受體密度的增加，會加速renin的釋放，使 Angiotensin II 增加，因此而加強動脈的收縮力，週邊阻力因而升高，使得血壓上升。因此鉛經由交感神經對血壓的影響，主要是經由血管週邊阻力的升高所產生的。至於心臟β腎上腺受體密度的降低，主要影響還是在其本身收縮力(inotropic)和收縮速率上的異常。

β腎上腺受體長時間暴露在高濃度的兒茶酚胺下，會出現調節功能降低的現象(Feldman et al., 1983)，這種現象就是所謂的down-regulation，其與β腎上腺受體的失去有直接的相關性(De Blase, 1989)。在我們的結果顯示鉛暴露會導致心臟血管之β腎上腺受體密度的減少，可能與血中正腎上腺素濃度的增加有關，但我們也不排除鉛會經由其他機轉去影響它，關於此，我們第八章會做詳細的探討，但是鉛導致腎臟β腎上腺受體密度的增加與機轉，目前仍無法瞭解。

結論，在動物模式我們發現鉛暴露所誘引的血壓升高，與血中正腎上腺素濃度的異常增加，動脈β腎上腺受體密度的降低，腎臟β腎上腺受體密度增加，血中的鉛會經由交感神經對血壓的影響，收縮壓和舒張壓與血中鉛含量、心臟血管鉛含量、腎臟鉛含量、血中兒茶酚胺的濃度和心臟血管β腎上腺受體密度具有很有意義的相關性，我們認為鉛暴露所導致的高血壓，與血中鉛含量、心臟血管鉛含量、血中兒茶酚胺的濃度和心臟血管β腎上腺受體密度都有很密切的關係。

Aviv, A., John, E., Bernstein, J., Goldsmith, D. I., and Spitzer, A. (1980). Lead intoxication during development: Its late effects on kidney function and blood pressure. *Kidney Int.* 17, 430-437.

Ayoubi M., Tarazi RC: Reversal of changes in myocardial β-receptors and inotropic responsiveness with regression of cardiac hypertrophy in renal hypertensive rats (RHR). *Circ Res* 1984; 54:125-134.

Bhalla, RC, Sharma, RV and Ramenathan, S. 1980. Ontogenetic development of isoproterenol subsensitivity of myocardial adenylate cyclase and β-adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Biochim. Biophys. Acta.* 632:497-506.

Borkowski, KR and Porter M. 1984. An altered β-adrenoceptor-mediated modulation of noradrenaline-induced vasoconstriction in spontaneously hypertensive rat mesenteric arteries. *J. Auton. Pharmacol.* 4: 27-31.

Cohen, M. and Berkowitz BA. 1976. Decreased vascular relaxation in hypertension. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196:396-406.

De Blase, A. (1989). Advances on beta-adrenergic receptors molecular structure and function regulation. *Am. J. Hyp.* 2, 252s-256s.

Feldman, R. D., Limbird, L. E., Nadeau, J., FitzGerald, G. A., Robertson D. & Wood, A. J. J. 1983. Dynamic regulation of leukocyte beta adrenergic receptor-agonist interactions by physiological changes in circulating catecholamines. *J Clin Invest* 72:164-170.

Feldman RD. β-adrenergic receptor alterations in hypertension-physiological and molecular correlates. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987;65:1666-1672.

Jones CR, Hamilton CA, Deighton M, Reid JL: Cardiac and lymphocyte β adrenoceptors in perinephritis hypertension in the rabbit. *J. Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:562-566.

Latovich HJ, Soltis EE, Ilcoje E and Field FP. 1984. Time course alterations in vascular adrenergic responsiveness in the DOCA/NaCl-treated rat. *Pharmacology*, 29:173-180.

Limas C, Limas CJ: Reduced number of β-adrenergic receptors in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;83:710-714.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-275.

Maheswaran, R., Gill, J. S., and Beevers, D. G. (1993). Blood pressure and industrial lead exposure. *Am. J. Epidemiol.* 137, 645-653.

Mendlovitz E. Vascular reactivity in systemic arterial hypertension. *Am Heart J.* 1973;85:252-259.

Michel, M.C., Brodde, O.E. & Insel, P.A. 1990. Peripheral adrenergic receptors in hypertension. *Hypertension* 16: 107-120.

Moller L, Kristensen TS. Blood lead as a cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol.* 1992;136:1091-1100.

Rosack, R., Viecek, A. and Ritz, E. (1992). Lead and hypertension. *Contrib. Nephrol.* Basel. Karger. 100, 25-34.

Toal CB and Leenen FHL. 1984. Blood pressure responsiveness to isoproterenol during the development of hypertension in conscious, spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels*, 21:252-256.

Opsher WE, Khalrallah PA: Beta-adrenergic receptors in rat myocardium during the development and reversal of hypertrophy and following chronic infusions of angiotensin II and epinephrine. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1985; 274:65-79.

Veib, R. C., Vinquist, R. J., Victory, V., and Vander, A. (1981). In vivo and in vitro effects of lead on vascular reactivity in rats. Woodcock EA, Johnston CI: Changes in tissue alpha- and beta-adrenergic receptors in renal hypertension in the rat. *Hypertension* 1980; 2:156-161.

Yamada S, Yasuura HI, Roeske WR: Alterations in central and peripheral adrenergic receptors in deoxycorticosterone/salt hypertensive rats. *Life Sci* 1980; 27:2405-2416.

Table 5-1
Body weight, blood lead levels and ZPP in lead-exposed rats.

Group	Body weight (g)	Blood lead ($\mu\text{g/dl}$)	ZPP ($\mu\text{g/dl}$)
0%	391 \pm 22	0.05 \pm 0.05	17.7 \pm 7.4
0.01%	380 \pm 18	2.15 \pm 0.92	27.2 \pm 6.9
0.05%	387 \pm 18	5.47 \pm 2.10	64.2 \pm 20.6
0.1%	391 \pm 17	15.88 \pm 2.88	87.4 \pm 33.5
0.5%	388 \pm 20	29.11 \pm 1.92	130.4 \pm 43.2
1%	385 \pm 19	55.78 \pm 3.64	195.3 \pm 36.7
2%	372 \pm 21	85.76 \pm 4.07	260.8 \pm 45.6

Values are mean \pm SD (N=10). Using analysis method of one-way variance and the Scheffe test, results were shown in the text.

Table 5-3
Blood pressure and plasma catecholamine level in lead exposed rats

Group	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	NEP ($\mu\text{g/l}$)	EP ($\mu\text{g/l}$)
0	127 \pm 7	88 \pm 7	3.05 \pm 0.58	2.44 \pm 0.67
0.01%	140 \pm 7	98 \pm 7	2.91 \pm 0.55	2.47 \pm 0.52
0.05%	143 \pm 6	97 \pm 8	3.08 \pm 0.50	2.58 \pm 0.42
0.1%	153 \pm 5	97 \pm 8	4.15 \pm 0.57	2.47 \pm 0.45
0.5%	185 \pm 7	113 \pm 10	4.72 \pm 0.52	2.69 \pm 0.45
1%	178 \pm 8	107 \pm 10	5.05 \pm 0.48	2.67 \pm 0.49
2%	176 \pm 5	108 \pm 13	5.21 \pm 0.57	2.99 \pm 0.57

Values are mean \pm SD. Using analysis method of one-way variance and the Scheffe test, results were shown in the text.

Table 5-5
[¹²⁵I]ICYP binding to β -adrenoceptors and [³H]prazosin binding to α -adrenoceptors in aorta from seven groups.

Group	β -adrenoceptor		α -adrenoceptor	
	β Kd (pM)	β Bmax (fmol/ag)	α Kd (pM)	α Bmax (fmol/ag)
0%	100 \pm 10	46.9 \pm 2.9	26 \pm 3	56 \pm 7
0.01%	103 \pm 10	41.3 \pm 1.6	24 \pm 4	58 \pm 6
0.05%	101 \pm 9	37.1 \pm 1.8	23 \pm 4	54 \pm 7
0.1%	102 \pm 9	33.4 \pm 2.7	25 \pm 5	56 \pm 7
0.5%	101 \pm 10	27.6 \pm 4.7	23 \pm 5	55 \pm 6
1%	103 \pm 9	25.6 \pm 2.8	25 \pm 6	55 \pm 6
2%	103 \pm 10	22.9 \pm 2.5	25 \pm 5	56 \pm 5

β Bmax: β -adrenoceptor density, β Kd: dissociation constant of β -adrenoceptor; α Bmax: α -adrenoceptor density, α Kd: dissociation constant of α -adrenoceptor density. Values are mean \pm SD. Using One-way variance and the Scheffe test, results were shown in the text.

Table 5-2
Heart, aorta and kidney lead levels in lead exposed rats.

Group	Lead ($\mu\text{g/g}$)		
	Heart	Aorta	Kidney
0%	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.02	0.15 \pm 0.14
0.01%	0.08 \pm 0.03	0.11 \pm 0.06	0.95 \pm 0.37
0.05%	0.13 \pm 0.05	0.20 \pm 0.08	2.68 \pm 1.26
0.1%	0.20 \pm 0.08	0.59 \pm 0.16	7.10 \pm 3.38
0.5%	0.41 \pm 0.16	1.97 \pm 0.19	20.84 \pm 7.16
1%	0.64 \pm 0.13	3.70 \pm 0.36	35.78 \pm 10.19
2%	0.96 \pm 0.11	7.72 \pm 0.44	68.65 \pm 9.27

Values are mean \pm SD. Using analysis method of one-way variance and the Scheffe test, results were shown in the text.

Table 5-4
 β adrenoceptor density in heart and kidney from lead exposed rats.

Group	Heart		Kidney	
	Bmax	Kd	Bmax	Kd
0%	53.8 \pm 2.6	101 \pm 11	9.7 \pm 1.9	99 \pm 11
0.01%	45.5 \pm 3.3	99 \pm 10	9.5 \pm 2.0	98 \pm 8
0.05%	35.8 \pm 1.7	101 \pm 12	9.9 \pm 2.2	100 \pm 10
0.1%	26.7 \pm 1.7	103 \pm 13	11.4 \pm 2.3	102 \pm 10
0.5%	18.9 \pm 4.9	101 \pm 9	13.1 \pm 2.7	100 \pm 10
1%	17.3 \pm 2.5	105 \pm 12	13.5 \pm 2.2	102 \pm 10
2%	16.8 \pm 3.7	102 \pm 9	13.0 \pm 2.5	98 \pm 8

Bmax: β -adrenoceptor density, Kd: dissociation constant of β -adrenoceptor. Values are mean \pm SD. Using analysis method of one-way variance and the Scheffe test.

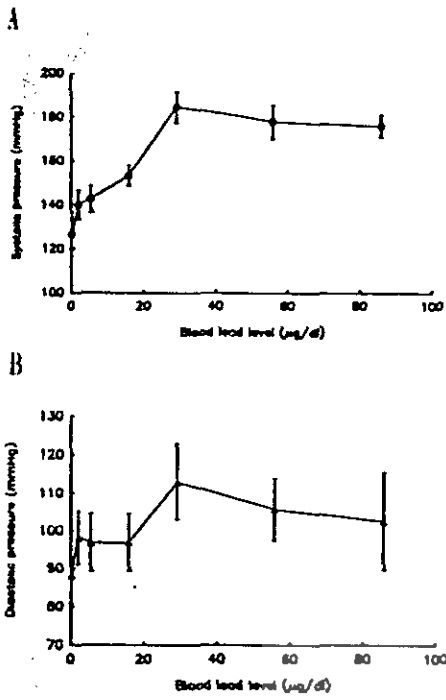


Fig 5-1
 A: correlation between systolic pressure and blood lead level from seven groups.
 B: correlation between diastolic pressure and blood lead level from seven groups.

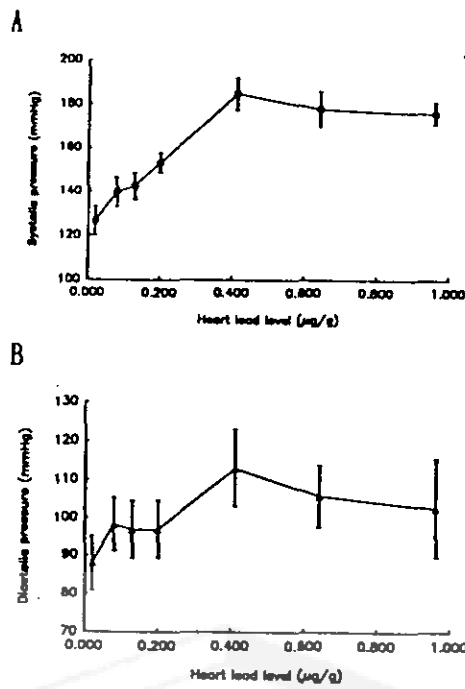


Fig 5-2
 A: correlation between systolic pressure and heart lead level from seven groups.
 B: correlation between diastolic pressure and heart lead level from seven groups.

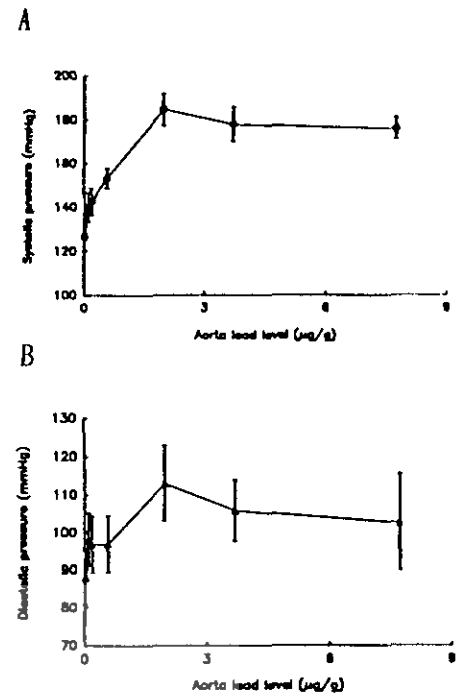


Fig 5-3
 A: correlation between systolic pressure and aorta lead level in seven groups.
 B: correlation between diastolic pressure and aorta lead level in seven groups.

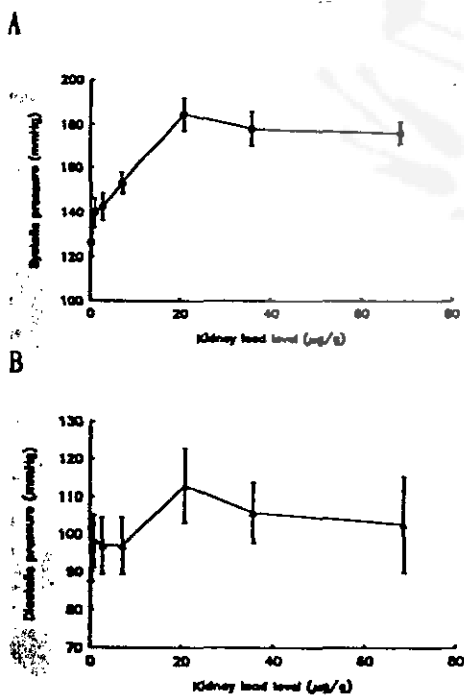


Fig 5-4
 A: correlation between systolic pressure and kidney lead level in seven groups.
 B: correlation between diastolic pressure and kidney lead level in seven groups.

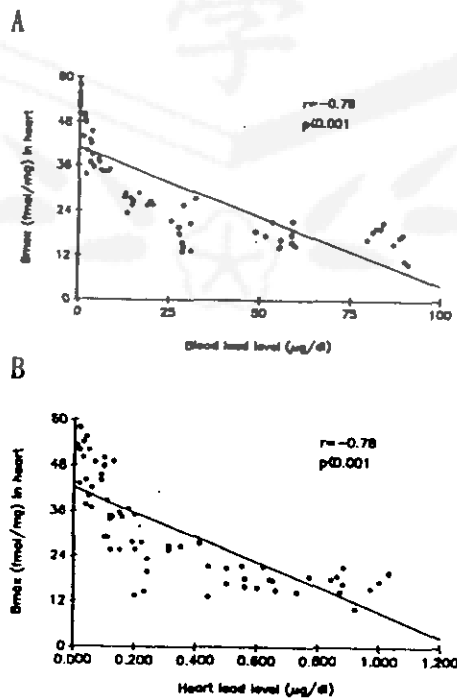


Fig 5-5
 A: correlation between blood lead level and β -adrenoceptors density in heart in all subjects.
 B: correlation between heart lead level and β -adrenoceptors density in heart in all subjects.

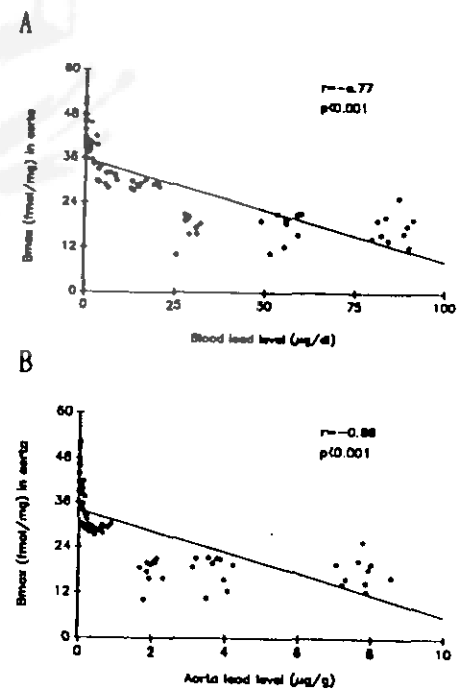


Fig 5-6
 A: correlation between blood lead level and β -adrenoceptors density in aorta in all subjects.
 B: correlation between aorta lead level and β -adrenoceptors density in aorta in all subjects.

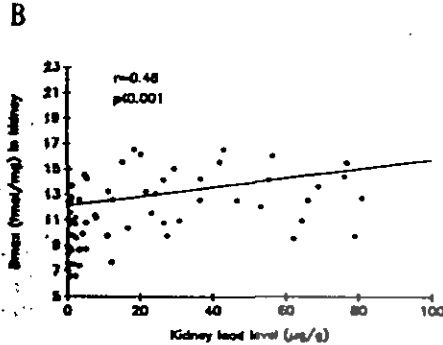
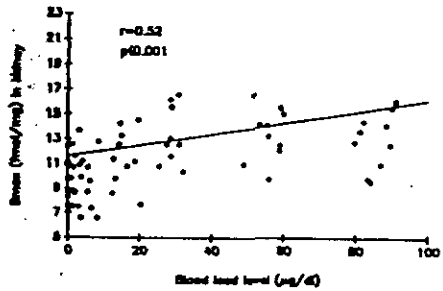


Fig 5-7
 A: correlation between blood lead level and β -adrenoceptors density in kidney in all subjects.
 B: correlation between kidney lead level and β -adrenoceptors density in kidney in all subjects.

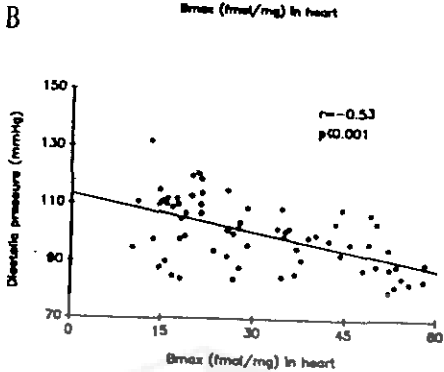
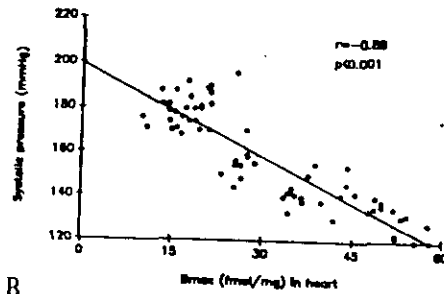


Fig 5-8
 A: correlation between systolic pressure and β -adrenoceptors density in heart in all subjects.
 B: correlation between diastolic pressure and β -adrenoceptors density in heart in all subjects.

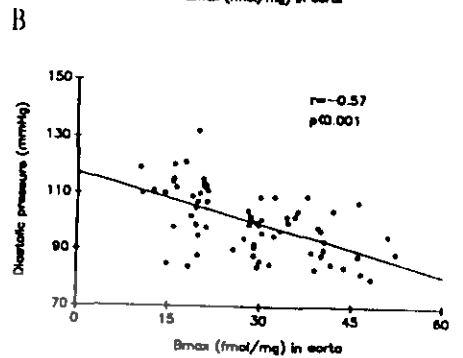
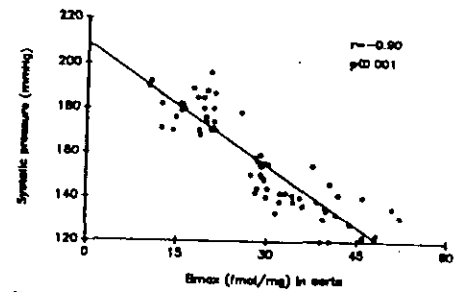


Fig 5-9
 A: correlation between systolic pressure and β -adrenoceptors density in aorta in all subjects.
 B: correlation between diastolic pressure and β -adrenoceptors density in aorta in all subjects.

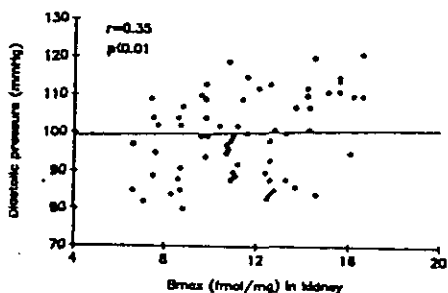
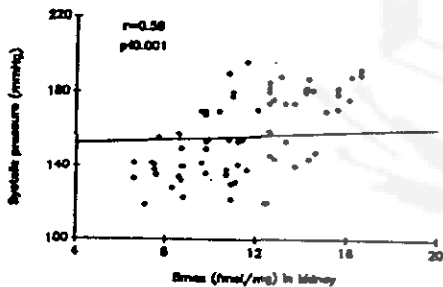


Fig 5-10
 A: correlation between systolic pressure and β -adrenoceptors density in kidney in all subjects.
 B: correlation between diastolic pressure and β -adrenoceptors density in kidney in all subjects.

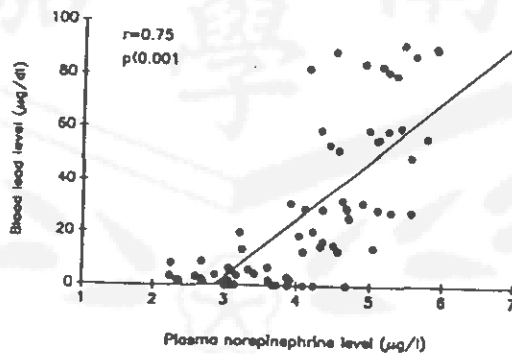


Fig 5-11
 Correlation between blood lead level and plasma norepinephrine level in all subjects

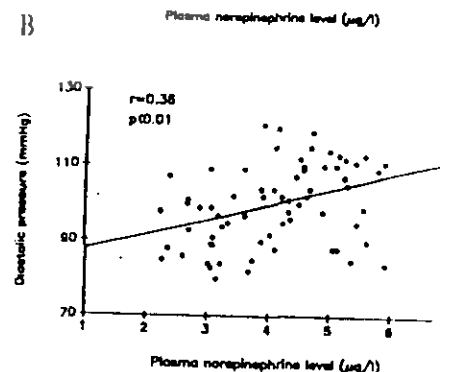
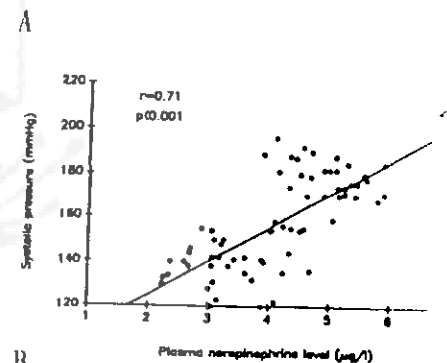


Fig 5-12
 A: correlation between systolic pressure and plasma norepinephrine level in all subjects.
 B: correlation between diastolic pressure and plasma norepinephrine level in all subjects.

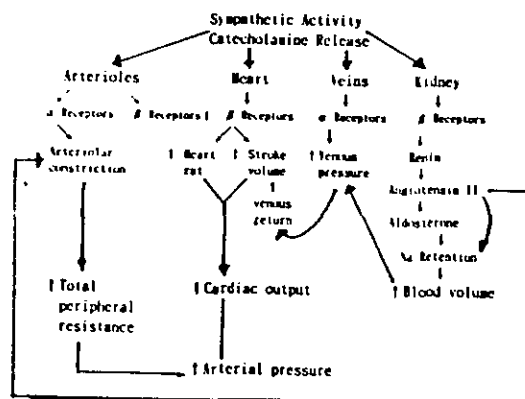


Fig 5-13
 Mechanisms of sympathetic regulation of blood pressure