

高血压病动物模型的研究进展及评价*

吴兵兵¹, 吴帆¹, 何易晓¹, 冯强¹综述, 刘红^{2△}, 郑倩²审校(1. 川北医学院临床医学院, 四川南充 637000; 2. 川北医学院机能实验中心, 四川南充 637000)

【关键词】 高血压动物模型; 研究现状; 评价

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.20.053 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)20-2915-02

高血压病是全世界人民面临的健康威胁,也是心脑血管疾病最主要的危险因素,脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾病是其主要并发症。全球范围内的高血压患病率高达 10%~20%。相关调查数据显示,国内 18 岁以上成年人高血压患病率为 18.8%,目前国内有 2 亿以上的高血压病患者,约占全球高血压病总例数的 20%,且每年新增患者约 1 000 万例^[1-2]。国内外学者一致认为高血压病发病与遗传因素、后天环境因素均密切相关,由多种因素导致正常血压调节机制失代偿所造成。由于详细病因与病理机制尚未阐明,因此,高血压病及其并发症的相关研究仍是医学领域研究的热点,而动物实验模型的建立为相关科学研究提供了很好的途径。本研究通过分析、综合国内外近 10 年来有关高血压病动物模型研究的主要文献资料,对各类高血压病动物模型的特点、机制进行综述及评价。

1 高血压病动物模型概述

高血压病动物模型通常分为急性实验模型和慢性实验模型,常用实验动物为大鼠、狗、猫和家兔,少数研究使用猴复制模型。急性动物模型可以通过直接影响动物的神经和体液因素使血压快速升高,但此类模型不适宜做长期研究。慢性动物模型可以通过改变遗传性状而获得,也可以通过一定手术和其他干预措施建立如肾型、内分泌型、神经源型和饮食型等高血压病动物模型。

2 遗传性高血压模型

2.1 自发性高血压大鼠(SHR)及其亚型 SHR 以其在钙代谢方面存在多种缺陷为特征,在发病机制、对盐敏感性、外周血管阻力变化、高血压并发症等方面与人类原发性高血压极其相似,是目前国际公认的高血压病研究理想模型。相关研究表明,SHR 在病程中也会出现心肌肥大、外周阻力增高、肾素-血管紧张素(RAS)系统激活、血压升高等变化,晚期也会发展成更为严重的心肌肥大和充血性心力衰竭^[3]。SHR 并发症主要累及心、脑、肾等器官,如心力衰竭、脑梗死、肾功能衰竭等。SHR 在研究高血压病理、生理、药理等方面具有重要的价值,是目前应用最广泛的高血压病动物模型^[4]。

SHR 以 Okamoto 培育的突变系-SHR 应用最广泛,该种大鼠不但高血压病病理、病程变化与人类相似,且无明显原发性肾脏或肾上腺损伤。脑卒中 SHR 病理改变与人类相似,出生不久便产生严重高血压,10~15 周时血压超过 200 mm Hg,卒中率达 90%以上,该品种大鼠是用死于卒中的 SHR 子代交配产生。心肌缺血性大鼠可以自发产生缺血性心脏病,导致心肌梗死^[5]。SHR 用于科研和实验研究方便,且影响因素少,可作为高血压病动物模型的首选。但该大鼠的培育条件要求高,所需时间长,故造价成本高,并不是所有实验室都有条件使用。而且在研究高血压这一单一因素引起全身器官改变方面时,存

在局限性。

2.2 转基因高血压动物模型 自 1980 年 Gorden 首次获得转基因小鼠以来,转基因技术得到迅速发展,这一技术对生命科学的发展具有全局性的影响。转基因动物模型是将外源基因转入受体动物,选育出能表达与人类疾病相似症状的动物。此种动物只产生单一症状,更接近患者症状,且均为外源基因所致,可为遗传病研究提供理想的动物模型,便于对疾病的机制进行深入研究。

Mullins 于上世纪九十年代采用显微注射法将小鼠 DBA/2J R-2 肾素基因(Ren-2)转入大鼠体内,成功地建立了一种新的高血压大鼠模型;该模型 1 月龄时血压显著升高,2 月龄时平均动脉压达健康对照组大鼠血压的 2 倍。且该模型常伴有心脏、血管和肾脏等器官的并发症,适用于高血压并发症的相关研究。

3 肾性高血压动物模型

高血压患者中,肾源性高血压所占比例较大。通过复制肾性高血压动物模型,能够为临床肾性高血压的研究建立理论依据。

3.1 肾血管性高血压动物模型 单侧或双侧肾动脉的主干或其分支狭窄,使肾血流量减少,导致肾缺血,进一步激活 RAS 系统,为继发性高血压最常见的病因^[6-7]。手术方式主要有两肾一夹法、一肾一夹法和双肾双夹法。杨志华等^[8]采用双肾双夹法研究结果表明,术后 1 月肾血管性高血压的发病率为 100%。国内研究者一般采用手术方法,使两侧肾动脉狭窄 1/4~1/3,因为过度狭窄会造成恶性高血压,极易导致动物死亡。降压药对该模型与临床肾性高血压病的效果相同,也能弥补 SHR 模型某些方面的不足,且该模型动物容易获得、成本较低。

3.2 肾外包扎性高血压动物模型 奇锦峰等^[9]行肾动脉结扎术,建立肾动脉狭窄性模型猴,结果均显示 4 周后血压升高达峰值(收缩压、舒张压均升高 50%以上),随后稍有下降(幅度约为 10%),用肾血流量直接检测法发现轻度或中度肾动脉狭窄引起的高血压,肾血流量的减少仅为暂时性的。随着侧支循环的建立,肾血流量即可恢复到正常范围,因此,灌注减少只是促进因素,还有其他机制引起肾动脉狭窄性高血压,该方法还有很多可改进之处。

4 神经源性高血压动物模型

通过改变动物的神经系统功能与结构,如直接刺激中枢神经系统使血压升高,称为神经源性高血压动物模型。此类动物模型为高血压的病因研究提供了接近生理状态的动物模型。Reis 将中枢神经系统功能紊乱导致的高血压称之为“神经源性高血压”。有关神经源性高血压的发病机制,目前以 Jannetta 提出的延髓左侧(RVLM)受血管压迫所致最为人们接受。沈加林等^[10]利用影像单成像技术,压迫狗的神经血管,建立了神

* 基金项目:四川省教育厅重点科研项目(2010ZA169)。

△ 通讯作者, E-mail:1099389691@qq.com。

源性高血压犬的模型;张晓华等建立犬神经源性高血压动物模型,研究结果证明延髓左侧第Ⅸ、Ⅹ颅神经根入脑干区动脉压迫可能是原发性高血压发生的原因。1979 年 Segal 利用自身设计的神经血管压迫模拟仪压迫猫的延髓左侧腹外侧喙端,引起了猫的心排出量的显著增加。张荣伟等采用自身股静脉植入中枢神经系统内,可使平均动脉血压最大升高 90% 以上;卢明等利用犬成功制作了适用于长期观察和研究的慢性神经源性高血压动物模型,该模型手术后 1~2 周内血压升高,也能通过再次手术使血压逐渐恢复到正常水平。杨兴凯^[11]通过血管搏动性压迫颈动脉鞘内脱髓鞘迷走神经建立了神经源性高血压家兔动物模型。

虽然神经源性高血压动物模型为研究神经源性高血压的形成和进展提供了实验学基础和新的实验方法,对了解高血压的发病机制及危险因素有一定的价值,但是此类动物模型所需手术的操作过程复杂,技术难度大,动物病死率高,成功率低,所以并不适宜做大面积的推广。

5 饮食诱导性动物模型

高血压是基因遗传和环境因素相互作用的结果,长期饮食不当也可能导致人类血压升高。动物长期饮食不当诱导形成的高血压动物模型,以高盐饮食诱导为主。

5.1 高盐致高血压动物模型 盐的摄入在高血压的形成中起着关键的作用。盐敏感性高血压大鼠模型可用感觉神经损伤、Dahl 种、醋酸脱氧皮质酮和部分肾切除等方法建立。(1)辣椒素是茄科植物辣椒中的主要成分之一,是一种未饱和的酰胺衍生物。其生物效应是可刺激感觉神经,引起降钙素基因相关肽(CGRP)和 P 物质的释放。将乳鼠用辣椒素处理后再给予高盐饮食,可使动物血压升高。(2)盐敏感性高血压大鼠的实验表明摄盐量的确与高血压发病相关,而决定遗传性盐敏感性的病变可能在肾脏,该模型无需进行手术和专门给药,只需在其生长过程中给盐即可。(3)Selye 等实验证明醋酸脱氧皮质酮能够使大鼠产生高血压症状。如果只给予醋酸脱氧皮质酮或肾组织部分切除而不给盐,不会产生高血压。(4)Carlstrom 等^[12]报道单侧肾脏切除大鼠结合长期高盐饮食能诱导出盐敏感性高血压大鼠模型。Supowit 等^[13]和 Katki 等^[14]发现 CGRP 和 P 物质在部分肾切除盐敏感性高血压模型中有反向调节的作用。目前,多以盐敏感性高血压大鼠作为盐与高血压相关性研究的动物模型,该模型缺点是手术可能影响动物的正常生理功能。

5.2 高嘌呤或高糖致高血压动物模型 嘌呤在人体内最终分解代谢产生尿酸。相关文献报道显示,给大鼠喂食添加有高嘌呤食物的饲料,会导致大鼠血尿酸显著升高^[15]。张奇等^[16]用清洁级 SD 大鼠建立了高嘌呤高血压动物模型,通过模拟人类不良生活方式,能够使大鼠血压轻、中度升高,研究结果表明,长期食用高嘌呤食物,将会造成大鼠代谢紊乱,大鼠不但血压升高,其肝功和肾脏功能也将受到明显影响。提示高血压患者合理饮食是必要的。血糖长时间升高,可诱导大鼠产生胰岛素抵抗和高胰岛素血症,继而导致血压升高,这在许多 2 型糖尿病模型大鼠复制中都得到证实^[17]。高血糖导致高血压的机制十分复杂,可能原因包括胞内钙离子浓度升高、血管平滑肌张力改变、交感神经活性增高等。该类模型可广泛应用于高血压合并胰岛素抵抗的研究。

6 应激性高血压动物模型

应激性高血压大鼠的造模过程接近于人类应激性高血压过程,且造模容易、可重复性高。

6.1 电脉冲结合噪音刺激 研究者采用一定频率的电脉冲或声波长期刺激动物机体,引起实验动物情绪紧张,中枢神经活

动加强,最终导致血压升高。王秀清等^[18]采用足底随机电脉冲结合噪音的复合刺激,诱导出慢性应激性高血压动物模型,但是该模型稳定性较差,而且成模率低。在此基础上,汪大伟等^[19]进一步改进了该实验方法,通过电脑控制电、声波刺激大鼠,使模型稳定性、模型质量和成模率都显著提高。韩运峰等^[20]采用了固定悬吊法,每天固定悬吊 9 h 连续 2 d,该方法在建立急性高血压动物模型时效果显著。李漫松和赵华^[21]选取 wistar 雄性大鼠,给予频率不定、持续时间有异的电击足底结合噪音刺激,1 h 后大鼠股动脉插管法测得大鼠血压与实验前比较差异无统计学意义($P < 0.05$);15 d 后大鼠血压均达 150 mm Hg 以上,与实验前比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明应激性高血压大鼠模型制备需要时间较长。

6.2 冷刺激 石红梅等^[22]选用雄性 SD 大鼠,每天将动物置于 $(4 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的暴露箱中 4 h;用 RBF-1 型大鼠血压测量仪测量大鼠心率及血压,结果显示,2 周后应激组大鼠血压开始明显升高,且随着暴露时间延长持续升高,6 周达最高。

总之,应激性高血压大鼠的造模以电击足底复合噪音刺激的方法成功率高,使用广泛。此法所引起的高血压属早期可逆性高血压,绝大多数大鼠的血压在应激停止后 4~12 d 都恢复正常^[23]。

7 总结与展望

以上各类动物模型的制作,主要从遗传性、环境性、手术性、药物性等方面着手。在已成功建立的各种模型中,遗传性模型与原发性高血压患者病理机制最为接近,可以较好地模拟临床,但不易取得成功。环境性高血压动物模型,简便易行,容易获得,但其模型的建立需要较长的时间,且受外来因素影响较大。手术性高血压动物模型的建立简便、需要时间较短,但属于有创实验且受外在因素影响较大,与人类原发性高血压有一定差异。药物性高血压动物模型的建立简便易行,但受药物的浓度、剂量的不同而对结果产生不同的影响,所以,此种动物模型对于药物剂量、浓度,以及药物的选择较为严格,是实验成功的关键。

综上所述,高血压病动物模型的研究仍处于发展阶段,以 SHR 为典型的实验模型,在高血压病发病机制及防治的研究中起到了重要作用,其他如神经源性、肾性和饮食型等慢性高血压动物模型,虽然与人类原发性高血压存在明显的临床差异,但对其他各型高血压和降压药物的疗效研究具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] 刘力生. 中国高血压防治指南[J]. 中华高血压杂志, 2011,19(8):701-704.
- [2] 林祥云. 中等强度有氧运动作为康复治疗在原发性高血压患者中的运用研究[J]. 川北医学院学报, 2013,28(2):170-175.
- [3] 王东,蒋湘莲. 中国动脉硬化杂志[J]. 南华大学学报, 2006,14(3):271-273.
- [4] 蒲丽君,赵珂,罗勇. 阿托伐他汀对自发性高血压大鼠心肌组织 GLUT4 表达的影响及意义[J]. 川北医学院学报, 2013,28(4):368-372.
- [5] 周颖,陈虹,王明远,等. 高血压动物模型研究进展[J]. 中国现代实用医学杂志, 2006,5(1):51-54.
- [6] Crestanello JA, Doliba NM, Babsky AM, et al. Opening of potassium channels protects mitochondrial function from calcium overload[J]. J Surg Res, 2000,94(2):116-123.

(下转第 2919 页)

- [12] Nanavati AJ, Prabhakar S. A comparative study of fast-track versus traditional peri-operative care protocols in gastrointestinal surgeries[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(4):757-767.
- [13] Zhao G, Cao S, Cui J. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and reduces postoperative insulin resistance after esophagectomy for esophageal cancer[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(2):351-358.
- [14] 李正荣, 曹毅, 揭志刚, 等. 快速康复外科在手辅助腹腔镜胃腺癌根治术中的应用[J]. 广东医学, 2012, 33(2):196-198.
- [15] 唐红. 快速康复外科理念在胃肠手术患者中的应用[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(6):28-29.
- [16] 陈丽, 许勤, 刘林, 等. 综合干预促进胃肠道手术病人快速康复的效果观察[J]. 护理研究, 2013, 27(16):1595-1596.
- [17] Chen HJ, Li XJ, Li C, et al. Preliminary experience of fast-track surgery combined with laparoscopy-assisted radical distal gastrectomy for gastric cancer[J]. J Gastrointest Surg, 2012, 16(10):1830-1839.
- [18] Yang D, He W, Zhang S, et al. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and immunity after elective surgery for colorectal carcinoma; randomized controlled clinical trial[J]. World J Surg, 2012, 36(8):1874-1880.
- [19] 韩鸿彬, 韩保卫, 李朝辉, 等. 快速康复外科在胃癌患者围术期的临床应用分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(21):2514-2516.
- [20] van Bree SH, Vlug MS, Bemelman WA, et al. Faster recovery of gastrointestinal transit after laparoscopy and fast-track care in patients undergoing colonic surgery[J]. Gastroenterology, 2011, 141(3):872-880.
- [21] 谈善军, 周锋, 陈启仪, 等. 快速康复外科联合腹腔镜胃癌根治术安全性和有效性的系统评价[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(10):974-980.
- [22] 宋开才, 王云海, 李涛, 等. 腹腔镜结直肠癌手术患者围手术期应用快速康复外科的系统评价[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(10):1048-1052.
- [23] 朱小丽. 快速康复护理干预在胃癌患者围手术期的应用[J]. 临床护理杂志, 2014, (1):36-37.
- [24] 易淑明, 郑晓妮. 快速康复外科对胃肠道手术患者围术期的作用[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(2):286-288.
- [25] Dogan K, Kraaij L, Aarts EO, et al. Fast-Track Bariatric Surgery Improves Perioperative Care and Logistics Compared to Conventional Care[J]. Obes Surg, 2014, 4(7):96.
- [26] Bouras AF. Hospital discharge of elderly patients after surgery: fast-track recovery versus the need for convalescence[J]. J Visc Surg, 2014, 151(2):89-90.

(收稿日期:2014-08-05 修回日期:2014-09-20)

(上接第 2916 页)

- [7] Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria[J]. Biochem Pharmacol, 2004, 68(5):807-812.
- [8] 杨志华, 盛文利, 侯清华, 等. 双肾双夹肾血管性高血压动物模型的制作和术后管理[J]. 中国比较医学杂志, 2005, 15(2):77-79.
- [9] 奇锦峰, 李比海, 徐强, 等. 猴肾动脉狭窄性高血压模型的建立及其评价[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3):475.
- [10] 沈加林, 陈克敏, 许建荣, 等. 球囊固定动脉法延髓神经血管压迫建立高血压动物模型的实验研究[J]. 中华放射医学杂志, 2002, 36(9):773-775.
- [11] 杨兴凯. 血管压迫脱髓鞘迷走神经致神经源性高血压家兔模型的研究[D]. 河北医科大学, 2012.
- [12] Carlstrom M, Sallstrom J, Skott O, et al. Uninephrectomy in young age or chronic salt loading causes salt-sensitive hypertension in adult rat [J]. Hypertension, 2007, 49(6):1342-1350.
- [13] Supowit SC, Zhao HW, Wang DH. Omapatrilat in subtotal nephrectomy-salt hypertension: Role of calcitonin gene-related peptide[J]. Hypertension, 2001, 38(3 Pt 2):697-700.
- [14] Katki KA, Supowit SC, DiPette DJ. Substance P in subtotal nephrectomy-salt hypertension [J]. Hypertension, 2002, 39(2):389-393.
- [15] 林伟青, 谢建祥. 尿酸血症动物模型研究进展[J]. 中国药物与临床, 2005, 5(2):115-118.
- [16] 张奇, 吕圭源, 夏超群, 等. 长期高嘌呤饮食诱导高血压动物模型[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1):159-162.
- [17] 刘红, 罗蕾, 高原. 2 型糖尿病大鼠近球小管 Na^+ , K^+ -ATPase 活性变化[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(20):2062-2064.
- [18] 王秀清, 高贞, 郭红, 等. 慢性应激性高血压动物模型的建立[J]. 白求恩医科大学学报, 2003, 1(4):202-203.
- [19] 汪大伟, 崔金娟, 王绍, 等. 微机控制应激致大鼠高血压的方法[J]. 东北师范大学报(自然科学版), 1996, (4):40-42.
- [20] 韩运峰, 苏诚坚, 区碧如. 非洛地平缓释片及缬沙坦对感觉神经损伤性盐敏感性高血压大鼠的降压作用及其机制探讨[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(3):255-259.
- [21] 李漫松, 赵华. 侧脑室内注射 BDNF 对应激性高血压大鼠心血管反应的影响[J]. 吉林大学学报:医学版, 2003, 29(4):389-391.
- [22] 石红梅, 何丽华, 张颖, 等. 一氧化氮和一氧化氮合酶在冷应激性高血压形成中的变化[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25(4):197-199.
- [23] 程铁群, 李晓辉. 若干实验性高血压大鼠模型的介绍[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(5):306-308.

(收稿日期:2014-02-12 修回日期:2014-04-17)