[文章编号] 1007-3949(2006)14-03-0271-04 ·文献综述·

高血压大鼠模型的研究进展

王 东[1], 蒋湘莲[2]综 述; 聂亚雄[1]审 校
(1. 南华大学附属第一医院神经内科; 2. 南华大学学报(医学版)编辑部; 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学与病理生理学; 大鼠; 高血压模型; 综述

[摘 要] 复习近 20 年来有关实验用高血压大鼠模型的主要国内外文献资料,并就实验用自发性高血压大鼠、肾血管性高血压大鼠、药物诱发高血压大鼠、高盐饮食诱导的高血压大鼠及腹主动脉缩窄法高血压大鼠等模型的制模方法、特点、应用范围、应用价值及各自形成高血压的机制进行综述。

[中图分类号] R363 [文献标识码] A

心脏病、脑卒中和癌肿是世界上多数国家造成人口死亡的三大杀手。心脑血管病居我国死因第一位,高血压则是冠心病、心肌梗死、脑卒中的主要危险因素之一。多年以来,众多学者致力于心脑血管病的研究,建立了多种高血压动物模型,这对人类高血压病的发病机制、并发症的发生发展规律及防治措施起了重要的作用。人类高血压按其发生机制分为原发性高血压和继发性高血压两大类。自 1934 年 Goldblatt 证实,狭窄狗肾动脉可产生持续性高血压以来,为高血压的实验研究开辟了一条途径。医学工作者们已用封闭群的 Sprague-Dawley(SD)和 Wistar 大鼠成功建立了许多高血压大鼠模型,对应于人类高血压,所建立的高血压大鼠模型也可分为两大类:自发性高血压大鼠和继发性高血压大鼠模型。其中继发性高血压大鼠模型按其制模方法不同又可分为:单肾单夹肾血管性高血压大鼠模型; ④两肾一夹肾血管性高血压大鼠模型; ㈣双肾双夹肾血管高血压大鼠模型; 药物诱发高血压大鼠模型; 高盐饮食诱导的高血压大鼠模型; DOCA-盐诱导的高血压大鼠模型; ⑧腹主动脉结扎法高血压大鼠模型; ㈦高果糖饮水诱导高血压大鼠模型等。

1 自发性高血压大鼠

自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)是 1963 年 Okamoto 用自发高血压 Wistar 大鼠培育而成的近交系,该品种高血压发生率高,16 周龄时高血压已形成,收缩压> 160 mm Hg,并且与人类原发性高血压形成机制比较相似,是人类原发性高血压研究及药物筛选较好的动物模型[1,2]。SHR 在 5 周龄时血压开始升高,并持续上升,到 10 周龄时血压可达 180 mmHg。研究结果显示,在高血压大鼠生长的早期,其血管阻力持续增加,血压升高,心肌肥大,机体的肾素- 血管紧张素系统激活,这一过程持续进展到其生存的晚期,并发展为更严重的心肌肥大和充血性心功能衰竭。随着高血压的持续发展,高血压大鼠出现了与人类高血压患者相似的并发症—脑和心肌损害,以及肾硬化。

1.1 优点

自发性高血压大鼠(SHR)从许多方面来讲,如发病机制、高血压心血管并发症、外周血管阻力变化、对盐的敏感性等都与人类高血压患者相似,是目前国际公认最接近于人类原发性高血压的动物模型[3]。故其广泛应用于医学基础试验研究中,如 SHR 高血压形成的电生瑰研究,在肾素血管紧张素系统的研究,在内皮素方面的研究,在丝裂素活化蛋白激酶方面的研究,血管结构与功能方面的研究,都已取得了一定的进展[4];又如,在受体水平阻断肾素- 血管紧张素醛固酮系统,来探讨高血压性心肌重塑的可能机制[5],也在用自发性高血压大鼠模型。另外,该模型特别是用于人类高血压的研究及高血压药物筛选。如坎地沙坦在高血压大鼠脑缺血的神经保护作用的研究[6],亦用自发性高血压模型。

1.2 缺点

饲养条件高,价格较贵,遗传育种麻烦,需要一定时间,且易变种或断种,若大量使用尚存在一定困难。

1.3 易卒中性自发性高血压大鼠

另外还有一种自发性高血压大鼠的亚系,即易卒中性自发性高血压大鼠(stroke prone spontaneously hypertensive rat, SHRsp),它是国际高血压协会高血压大鼠命名委员会(1986 年 8 月第 11 届国际高血压会议上)推荐的高血压实验模型[7-9]。SHRsp 是 Yamori 等[10] 于 1970 年起从自然死于脑卒中的 SHR 后代中用近交方式培育的。SHRsp 出生后 6 周血压开始升高,10~ 15 周龄达 200 mm Hg,5~ 6 月龄达高峰(230 mmHg~ 250 mm Hg),7 月龄略下降。雄性 SHRsp 平均寿命 9 月,雌性为 12 月。其特点是 100% 发生高血压,80% 发生脑卒中。故可以作为脑卒中研究的理想动物模型。

2 单肾单夹肾血管性高血压大鼠模型

2.1 复制方法

李自英等[11] 取雄性 Wistar 大鼠,体重 250~ 300 g,戊巴比妥钠麻醉,经腹膜外切除右肾,分离左肾动脉,用银夹缩窄

[收稿日期] 2005-05-27 [修回日期] 2006-01-10
[作者简介] 王东,硕士研究生,研究方向为脑血管病的诊疗,联系电话 0734- 8168767 或 13875616270, E- mail 为 wangdong769100@yahoo.com.cn。聂亚雄,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,湖南省中西医结合神经内科专业委员会委员,衡阳市中西医结合神经病专业委员会主任委员,研究方向为脑血管病的诊疗,联系电话 0734- 8279061 或 13787719088, E- mail 为 yaxiongnie@yahoo.com。

左肾动脉至原直径的1/3。这样做后大鼠尾动脉收缩压逐渐升高,第8周上升至高峰(平均165 mm Hg),此后血压维持在高水平,不再明显升高。

2.2 血压升高机制

该方法由于切除一侧肾脏,另一侧肾脏因用银夹狭窄该侧肾动脉而缺血,故其血压升高主要是由于钠水潴留、肾素-血管紧张素系统激活以及交感神经活性增高所致[12]。

2.3 应用价值

该模型由于成功率较低,血压不能持续上升,限制了其使用范围,目前已较少使用。

3 两肾一夹型肾血管性高血压大鼠模型

3.1 复制方法

3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,腹部做切口,分离左肾周围脂肪组织,小心分离左肾静脉,用0.2 mm的银夹环绕左肾动脉,夹紧,造成左肾动脉狭窄,右肾不触及[13]。

3.2 血压升高机制

该方法由于用银夹狭窄仅一侧肾动脉,造成该侧肾脏缺血,而另一侧肾脏不触及,故其血压升高主要是由于肾脏缺血而造成肾素增多,肾素-血管紧张素系统激活所致。

3.3 优点

该模型具有造模简单,成功率高,同一性强等优点,与人类高血压病理过程具有可比性,是国际上最常用的经典的高血压动物模型,它是目前筛选降压药物中选用较多的一种模型[14]。也可在此实验模型基础上加饮用2%氯化钠溶液。钠水潴留和血容量扩张可能是血压升高的重要原因。

4 双肾双夹型肾血管高血压大鼠模型

因其自发性脑卒中发生率可达56.4%,故又称其为易卒中肾血管性高血压大鼠。

4.1 方法

曾进胜等[15]选用体重为90~120 g鼠龄为2~3月的雄性SD大鼠,用3%戊巴比妥钠腹腔注射,10~15 min后在无菌操作下经腹正中纵形切口,依次钝性分离双侧肾动脉,用内径为0.3 mm的自制环形银夹分别钳夹双侧肾动脉起始部。整个手术不损伤肾脏、肝脏、乳糜池及肾静脉。术后腹腔注射少量青霉素预防感染。2~3月雄性SD大鼠实验前血压为110±9 mm Hg,术后一周上升至124.5±11.2 mm Hg,已显著高于术前血压水平,术后三周时血压超过150.0 mm Hg,部分大鼠血压可高于250 mm Hg。

4.2 脑、心血管及肾脏损害

肾动脉狭窄术后一周则有脑血管通透性增高。血压高于180 mm Hg者,持续3~5月后,脑内细小动脉有不同程度的透明变化、纤维素样坏死、动脉壁增生性反应而致管壁增厚、管腔狭窄,有时尚可见微动脉瘤形成,脑底大动脉及颈动脉中层肥厚。其中血压水平180 mm Hg~200 mm Hg者主要表现为脑细小动脉透明变性;高于200 mm Hg者,脑内细小动脉则有较明显的纤维素坏死;此血压水平维持5月以上时,脑内细小动脉增生性反应明显,有管腔狭窄或闭塞。表明高血压所致脑血管损害与血压水平及持续时间有关。脑内微血管损害在高血压初期则已发生,随着血压水平的升高及持续时间的延长,脑微血管损害逐渐加重,最终发展为管壁坏死、管腔狭窄,周围脑组织严重水肿。该型高血压大鼠肾脏无严重结构与功能损害,肾脏改变与血压升高不平行。黄如训等研究发现,肾动脉狭窄术后有心脏左室肥厚,左室前、侧壁、室间隔均明显厚于假手术组,大冠状动脉无粥样硬化,但心肌内小冠状动脉广泛受损,尤其是发生心肌梗死者更明显。术后40周自发性心肌梗死率为41.8%。

4.3 血压升高机制

该方法由于用银夹狭窄双侧肾动脉,造成双侧肾脏缺血,故其血压升高主要是双侧肾脏持续缺血激活肾素-血管紧张素系统,血管紧张素水平升高不仅直接收缩血管,而且增加交感神经递质的释放及醛固酮和内皮素等活性物质的释放,最终导致高血压形成。

4.4 优点

与单肾单夹、双肾单夹法或肾脏包裹法复制的高血压大鼠相比,双肾双夹肾血管性高血压大鼠血压峰值高且稳定,随观察时间的延长,血压水平继续稳步升高,与人类高血压病的血压演变过程基本一致。而上述其它类型的肾血管高血压大鼠血压峰值多在180 mm Hg左右,且随观察时间的延长,血压水平有所下降,甚至恢复到正常水平[16]。双肾双夹肾血管性大鼠术后两周血压急骤上升,血压走势与雄性自发性高血压大鼠趋于一致,具备了自发性高血压大鼠血压长期稳定并随鼠龄增长而逐渐增加的特点。双肾双夹肾血管性高血压大鼠能产生与自发性高血压大鼠相似的血压峰值以及心脑血管并发症。如果在实验中仅从高血压这一单一因素引起身体其它器官并发症考虑,双肾双夹肾血管性大鼠能弥补自发性高血压大鼠某些方面的不足,而且还有动物来源广泛、价格便宜、饲养容易、模型复制方法简单等优点。

4.5 应用价值

该模型是我国首创的高血压大鼠模型,目前正在国内推广使用,并逐渐被国外专家认可。是一种很有应用前途的、较理想的高血压动物模型,可以广泛应用于高血压心、脑、肾等并发症防治等方面的研究。如用肾血管性高血压大鼠建立脑动脉瘤模型,并探讨动脉瘤发生机制的研究[15];建立人工寒潮环境,探讨人工寒潮与脑卒中的关系,亦采用易卒中型肾血管性高血压大鼠[17]。

5 药物诱发高血压大鼠模型

采用腹腔注射左旋硝基精氨酸(L-NNA)建立高血压大鼠模型。

5.1 复制方法

丁向东等[18]用左旋硝基精氨酸15 mg/(kg·d)分两次腹腔注射,连续四周。以此方法造模后第一周血压开始增高,以后血压呈逐渐增高趋势,至第2周为持续稳定性高血压。

5.2 血压升高机制

临床及实验研究表明,高血压患者及动物存在内皮依赖

性的血管舒张功能障碍,在持续性的诱导 NO 合成下降过程中,内皮功能障碍可增强压力反射,通过损害机体的自稳机制中而引起高血压,升高的血压又可以进一步损害内皮细胞的 NO 合成能力,维持已形成的高血压。

6 高盐饮食诱导的高血压大鼠模型

6.1 复制方法

魏欣等[19]取雄性 Wistar 大鼠(220~ 250 g)饲喂高盐大鼠饲料(8% 氯化钠液)和饮用 0.85% 氯化钠液。每周用大鼠尾动脉血压心率测定仪测尾动脉血压 1 次,至第 6 周动物血压明显增高并稳定后,开始实验研究。

6.2 血压升高机制

机制尚不清楚,可能是由于钠潴留使细胞外液容量增加,因此心排血量增加;血管平滑肌细胞内钠水平增高又导致细胞内钙离子浓度升高,并使血管收缩反应增强,因此外周血管阻力升高,这些均可促进高血压的形成。

7 去氧皮质酮醋酸盐诱导的高血压大鼠

是一种继发性高血压模型,与人类高血压中的原发性醛固酮增多症相似。

7.1 复制方法

去氧皮质酮醋酸盐(deoxycorticosterone acetate-salt)诱导的高血压大鼠模型制作参照文献[20]的方法,雄性 SD 大鼠切除左侧肾脏,术后予青霉素抗感染一周,此后每周 DOCA 50 mg/kg 皮下注射,共四周,并饲 1% 的盐水。造模后血压逐渐上升,四周后血压显著升高。

7.2 血压升高机制

由于在模型制作过程中使用了大剂量的 DOCA(醛固酮的前体),它与醛固酮有相似的生理作用,反馈性抑制循环肾素- 血管紧张素系统,导致血浆肾素活性低下。因此,是一种低肾素型高血压模型[21]。

7.3 应用价值

该模型是一种继发性高血压模型,与人类高血压中的原发性醛固酮增多症相似。故可以用于原发性醛固酮增多所致高血压的研究。另外,文献中有用 DOCA 盐诱导的高血压大鼠进行肾脏的研究,如波生坦对高血压大鼠肾脏的保护作用的研究[22]。

8 腹主动脉缩窄法高血压大鼠模型

8.1 复制方法

按 Doering 等[23]报道的方法行肾上腹主动脉部分结扎手术,将一外径约 0.7 mm 穿刺针放于腹主动脉旁,用外科缝合丝线将腹主动脉和穿刺针一起扎紧,然后将穿刺针抽出以使结扎处动脉处于部分结扎状态。

8.2 血压升高机制

该方法由于使肾上腹主动脉处于部分结扎状态,造成双侧肾脏缺血,激活肾素- 血管紧张素系统,使血管紧张素水平升高,不仅直接收缩血管,而且增加交感神经递质释放及醛固酮和内皮素等活性物质的释最终导致血压的升高。

9 高果糖饮水诱导高血压大鼠模型

9.1 复制方法

韩宝亭等[23]选取 SD 大鼠,体重为 142~ 180 g,随意食标准饲料,饮 10% 蔗糖自来水(w/v)。

9.2 血压升高机制

由于高糖摄入可使 SD 大鼠产生胰岛素抵抗和高胰岛素血症,进而引起血压升高。后者升高血压的可能机制是:胰岛素诱导的钠水潴留;④刺激交感神经活性增高;⑤细胞膜 Na^+ 泵及 Ca^{2+} 泵活性降低,导致细胞内钙增多; 胰岛素介导的血管平滑肌张力改变。

9.3 应用价值

由于该高血压大鼠同时有胰岛素抵抗及高胰岛素血症,故可广泛应用于高血压合并胰岛素抵抗的研究。

总之,以上大鼠高血压模型各有优缺点,可根据不同的实验要求选用不同的模型。高血压大鼠模型的可行性、稳定性及近似人类疾病发病的程度直接关系到实验研究的意义和价值。目前已建立的高血压大鼠模型均有一定的局限性,不能完全反应人类高血压发生机制、发展及病理特点,但它们仍是高血压研究的重要工具和手段。我们相信,随着研究工作的不断深入,更新的,更符合人类高血压发生,发展的高血压大鼠模型也将不断产生,必将推动我们的科研及临床工作取得更大进步。

[参考文献]

[1] 方喜业. 医学实验动物学[M]. .北京:人民卫生出版社,1995, 121

[2] 张必成, 方加胜, 彭兴华. 自发性高血压大鼠的饲养管理与生长发育初探[J]. 中国实验动物学杂志, 1995, **5**(2): 65-68

[3] 曹强, 宋伟民. 动物模型在颗粒物的疾病易感性研究中的应用[J]. 国外医学卫生学分册, 2004, **31**(5): 278-282

[4] 范 平, 司军强, 刘政江, 李春霞. 自发性高血压大鼠模型的应用研究进展[J]. 农垦医学, 2004, **26**(6): 444-447

[5] 周 燕, 王晋明, 梁远红, 王 芳. 缬沙坦、螺内脂及其联用对逆转自发性高血压大鼠心肌重构的影响. [J]. 中华急诊医学杂志, 2005, **14**(1): 35-37

[6] Lu Q, Zhu YZ, Wong PT. Neuroprotective effects of candesartan against cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats [J]. *Neuroreport*, 2005, **28;16**(17): 1 963-967

[7] 曾贵云, 王 文. 实验性高血压[M]. 见: 刘力生、龚兰生、孔华宇. 临床高血压病学. 天津: 天津科技出版社, 1990; 75-79

[8] Okamoto K, Yamori Y, Nagaoka A. Establishment of the stroke prone spontaneously hypertensive rat (SHR) [J]. *Circ Res*, 1974, **34- 35**(1): 143-155

[9] Ogata J. Stroke prone spontaneously hypertensive rats as an experimental model of malignant hypertension[J]. *Virch Arch*, 1982, **394:** 185

[10] Yomoril Y, Hoyie R, Sato M. Pathogenetic similarity of stroke in stroke-prone SHR and humans[J]. *Stroke*, 1976, **7**(1): 46-53

[11] 李自英, 孔繁聚, 周建华, 杨玉美, 吕菲菲. 肾静脉缩窄对肾血管性高血压大鼠血压的影响[J]. 山东医科大学学报, 1994, **32**(3): 188-190

[12] 原卫清, 吕卓人, 王 颢, 曹永孝, 刘 静. 哇巴因抗体对肾血管性高血压大鼠的降压作用. 高血压杂志, 2000, **8**(1): 79-81

[13] Sigmon DH, Beierwaltes WH. Endothelium derived constricting factor in renovascular hypertension [J]. *Hypertension*, 1995, **25:** 803

(下转第 276 页)

(上接第 273 页)

[14] Nystron HC, Jia J, Johansson M, Lambert G, Bergstrom G. Neurohormonal influences on maintenance and reversal of two- kidney one- clip renal hypertension [J]. *Acta Physiol Scand*, 2002, **175** (3): 245- 251

[15] 曾进胜, 黄如训. 易卒中肾血管性高血压大鼠模型及应用[J]. 中山医科大学学报, 1996, **17** (4): 241-244

[16] 温红梅, 黄如训, 曾进胜, 李章旺. 肾血管性高血压大鼠脑动脉瘤模型的建立及发生机制初步探讨[J]. 中国临床神经科学, 2004, **12** (2): 198-201

[17] 解龙昌, 黄如训, 李常新, 廖松洁, 刘 冰, 陈立云, 等. 人工寒潮与脑卒中[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2004, **30** (3): 198-201

[18] 丁向东, 周文泉, 崔 玲, 鞠大宏, 王硕仁, 秦腊梅, 等. 络活胶囊对高血压大鼠血浆肾上腺髓质和组织因子途径抑制物的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2004, **28** (1): 56-58

[19] 魏 欣, 赵春霞, 蒋建刚, 刘珍君, 肖 啸, 汪道文, 等. 促肾上腺髓质素基因导入对高盐饮食诱导的高血压大鼠血压及心肾功能的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2004, **20** (6): 349-351

[20] Kobayashi N, Mori Y, Nakano S, Tsubokou Y Shirataki H, Matsuoka H. Celiprol stimulates sendothelial nitricoxide synthase expression and improves myocardial remodeling in deoxycorticosterone acetate- salt hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2001, **19** (4): 795 - 801

[21] 陈灿, 莫振兆, 洪小苏, 吾柏铭. 依那普利不对 DOCA-盐诱导的高血压大鼠发生影响[J]. 高血压杂志, 2004, **12** (3): 245-247

[22] 王凯旋, 洪小苏, 陈建昌, 高 岚, 焦 阳, 谢 芳. 波生坦对高血压大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, **14** (3): 301-304

[23] Doering CW, Janicki JS, Janicki JS, Pick R, Aghili S, Abrahams C, et al. Collage netwok remoldeling and diastolic stiffness of rat ventricle with pressure overload hypertrophy[J]. *Cardiovasc Res*, 1988, **22:** 686

[24] 韩宝亭, 于洪波, 陈祥鸿. 氧化镁对蔗糖诱导的高血压大鼠血压及胰岛素水平的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2002, **24** (2): 107-109

(此文编辑 胡必利)