

· 成果综述 ·

# 易卒中肾血管性高血压大鼠模型及其应用<sup>①</sup>

曾进胜<sup>②</sup> 黄如训

(中山医科大学附属第一医院神经内科; 广州, 510080)

**提 要** 用自制环形银夹狭窄 S-D 大鼠的双侧肾动脉, 复制成一种易卒中型肾血管性高血压大鼠模型(RHRSP), 其高血压形成率达 100%, 术后 30 周内平均血压峰值达(29.1±3.0)kPa。大鼠脑内细小动脉发生典型的高血压性损害, 毛细血管也有结构性破坏。喂普通饲料时, 40 周内 56.4% 大鼠自发各种类型的脑卒中。所有大鼠均有不同程度的心室肌肥厚和心肌内小冠状动脉病变, 41.8% 大鼠自发心肌梗塞。该模型的心脑血管损害与人类高血压病基本一致。用于研究高血压性脑、心并发症的发生机制和验证各种药物的防治效果, 所得的研究结果更接近临床实际。

**主题词** 高血压; 脑血管疾病; 心肌梗塞; 大鼠

**中图分类号** R 743.3

自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)及其亚型是目前广泛用于研究高血压及其脑、心并发症的主要动物模型, 但它有严格的遗传局限性, 且饲养困难, 易变种或断种。采用正常血压动物以人工方法复制的各种脑卒中模型, 与临床上在广泛动脉硬化基础上自发的脑卒中有很大不同。利用这些模型所得的研究结果与临床实际必有差距。为建立一种更接近临床实际且简便易行的脑卒中动物模型, 我们用双肾双夹法复制成功一种易卒中型肾血管性高血压大鼠(stroke prone renovascular hypertensive rats, RHRSP)模型<sup>[1]</sup>。本文就该模型的复制方法、心脑血管损害特点及其应用概况作如下介绍。

## 1 RHRSP 的复制方法

由于肾脏损害无论在原发性还是继发性高血压发病中均有重要作用, 而且原发性和

继发性高血压均可导致脑卒中, 脑卒中的发生率又与血压水平有关, 即血压水平越高, 越容易导致脑、心血管损害。因此我们在众多的复制高血压方法中, 选择了肾动脉狭窄法。通过研究比较, 发现双肾双夹法比双肾单夹、单肾单夹和肾包裹法在血压水平和稳定性方面有突出的优点<sup>[2]</sup>。选择恰当鼠龄的大鼠及相应内径的银夹是决定血压水平、稳定性和手术成功率的关键。用体重量为 90 g~120 g 鼠龄为 2 个月~3 个月的雄性 Sprague-Dawley 大鼠, 以内径为 0.30 mm 的环形银夹, 则可复制出高血压形成率达到 100%、手术死亡率低, 且易发生脑、心血管损害的 RHRSP<sup>[1]</sup>。具体方法: 用  $w$ (戊巴比妥钠)=0.03, 36 mg/kg~42 mg/kg, 腹腔注射, 10 min~15 min 后大鼠麻醉, 然后在无菌操作下经腹正中纵行切口, 依次钝性分离双侧肾动脉, 用内径为 0.30 mm 的自制环形银夹分别钳夹双侧肾动脉起始部, 并确实使肾动

① 国家“七五”和“八五”科技攻关基金资助课题, 部分内容已获卫生部科技进步三等奖(1991年); ② 第一作者, 1964年出生, 男, 医学博士, 副教授

脉置于银夹的环形结构。整个手术过程注意不损伤肾脏、肝脏、乳糜池及肾静脉。逐层关腹,术后腹腔注射少量青霉素预防感染<sup>[2]</sup>。该手术方法简便,熟练者 10 min~15 min 可完成全过程。

## 2 RHRSP 的血压水平

用上海高血压病研究所研制的 MRS-Ⅲ A 型大鼠心率血压仪,37℃清醒状态下经尾动脉测定大鼠收缩压,每次测 3 个值,取其平均数。肾动脉狭窄术前 1 天测 1 次基础血压,术后 1 周开始,每周测定 1 次,待血压升高并趋于稳定后,每 2 周~3 周测 1 次。

鼠龄为 2 个月~3 个月的雄性 Sprague-Dawley 大鼠,肾动脉狭窄术前血压为(14.7±1.2)kPa。术后 1 周则上升至(16.6±1.5)kPa,已显著高于术前血压水平,术后 3 周时血压超过 20.0 kPa。此后血压稳步上升,30 周内平均血压峰值达(29.1±3.0)kPa,部分大鼠血压高于 33.3 kPa<sup>[1]</sup>,在发生脑卒中前,肾功能损害不严重<sup>[3]</sup>。假手术对照鼠术前、术后血压均无明显差异,术后 30 周内血压波动小,峰值不超过 20.0 kPa<sup>[1,2]</sup>。与双肾单夹、单肾单夹法或肾包裹法复制的肾性高血压大鼠相比,RHRSP 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性高血压大鼠,血压较低,峰值多在 24.0 kPa 左右,且随观察时间的延长,血压水平有下降、甚至恢复到正常水平趋势<sup>[2]</sup>。

## 3 RHRSP 的脑、心血管损害及神经症状

我们对 RHRSP 的脑血管损害从功能到结构方面均作过较系统观察。RHRSP 在肾动脉狭窄术后 1 周则有脑血管通透性增

高<sup>[4]</sup>。血压高于 24.0 kPa 者,持续 3 个月~5 个月后,脑内细小动脉有不同程度的透明变性、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 24.0 kPa~26.7 kPa 者,主要表现为脑细小动脉透明变性;高于 26.7 kPa 者,脑内细小动脉则有较明显的纤维素样坏死。此血压水平持续 5 个月以上时,脑内细小动脉增生性反应明显,有管腔狭窄或闭塞<sup>[5]</sup>。表明高血压所致的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,表现为微血管内皮细胞吞饮泡增多、管周间隙增宽、毛细血管基底膜连续性中断等。随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<sup>[6]</sup>。采用血管铸型技术观察发现<sup>[7]</sup>:RHRSP 脑表面大脑中动脉与大脑前动脉之间的吻合血管明显小于正常血压者;局部脑梗塞后,梗塞灶及周围的微血管立体构筑稀疏<sup>[8]</sup>。提示高血压大鼠脑血管侧支循环代偿功能减退。

喂普通饲料的 RHRSP,在高血压性脑血管损害的基础上,自发脑卒中率可达 56.4%,其中脑出血 19.4%,脑梗塞 41.9%,蛛网膜下腔出血 3.2%,混合性中风 35.5%<sup>[1,9]</sup>。而易卒中型自发性高血压大鼠(SHRSP)在喂普通饲料时,自发脑卒中率低于 30%;只有在喂低蛋白、低钾、高钠饲料时,自发脑卒中率才达 80%以上。因此,可以推测,如改变饲食结构,有可能进一步提高 RHRSP 的自发脑卒中率。RHRSP 脑卒中时多有偏瘫、四肢瘫或抽搐等神经症状,有的尚有呼吸节律改变、昏迷等全脑或脑干受损的表现。部分大鼠未被观察到神经症状而突然死亡,但死前多有活动迟钝、进食少、毛发粗糙无光泽等表现<sup>[1,9]</sup>。这些症状和体征均可作为 RHRSP 自发脑卒中的观测指标。所有已卒中的 RHRSP 心脏均有左心室肥厚,部分有肉眼可见的心肌梗塞灶。光镜下,有的可见心内膜下心肌梗塞或透

壁性心肌梗塞,心肌内小冠状动脉管壁增厚、管腔狭窄,大冠状动脉无动脉粥样硬化样改变<sup>[1,9-10]</sup>。

#### 4 RHRSP 的应用概况

在 RHRSP 自发脑卒中前用双极电凝闭塞其一侧大脑中动脉,复制成局灶性脑梗塞模型,发现 RHRSP 的脑梗塞灶体积显著大于正常血压对照者;7 d 后,RHRSP 的梗塞灶无明显缩小,而正常血压对照者未经任何治疗,梗塞灶则自行缩小<sup>[4,11]</sup>;RHRSP 局部脑梗塞后脑水肿程度、微血管结构和立体构筑以及脑内神经调节肽含量也与正常血压者不同<sup>[8,11~14]</sup>。提示采用正常血压、无脑血管基础病变的动物来复制的脑卒中模型,由于其脑动脉无病损,侧支循环和脑血流自动调节功能良好,卒中灶可自行修复。这类模型用于模拟研究脑卒中与临床实际有较大差距,进行药物疗效验证所得的研究结果也不够可靠。而用 RHRSP 复制的各种脑卒中模型则可避免上述缺陷,且该类大鼠自发脑卒中率高,各中风类型齐全,故用于研究脑卒中的发生机制,验证各种药物对卒中的防治效果均有其独特的优点。

混合性中风是指 1 次中风期间脑内同时存在出血和梗塞灶,这两种不同性质的病灶是同时或短时间内先后发生的<sup>[15]</sup>。临床研究受观察对象和条件限制,难于开展其发病机理的研究。利用 RHRSP 研究发现<sup>[16]</sup>:混合性中风的发病基础是高血压性脑细小动脉损害,其发生还受中风前和中风后短期内的血压水平、脑血流变化及中风灶的病理生理效应有关。

RHRSP 的心脏损害主要表现为心室肌肥厚、心肌内小冠状动脉受损,在此基础上自发生心肌梗塞率达 41.8%<sup>[10]</sup>。因此,可用于模拟研究高血压性心脏损害的发生机制以及验证各类抗高血压药物在防治高血压性心脏损害

方面的作用。

无论原发性还是继发性高血压,均主要累及细小动脉。SHR 及其亚系大鼠由于其遗传缺陷,在血压升高之前的幼年期,则有细小动脉壁的蛋白合成亢进,管壁肥厚。RHRSP 无遗传局限性,其血管损害纯粹由高血压因素引起,因此在模拟研究高血压性血管损害方面则更为可靠。可用于研究高血压导致血管损害的发生机制及验证各种药物对高血压性血管损害的防治作用。

#### 参 考 文 献

- 1 黄如训,曾进胜,苏镇培,等. 易卒中肾血管性高血压大鼠模型. 中国神经精神疾病杂志,1991,17(5): 257
- 2 黄如训,苏镇培,陈颖贤,等. 肾性高血压大鼠脑血管病变的初步观察. 中国神经精神疾病杂志,1990,16(3): 136
- 3 张怡琴,黄如训,陈颖贤,等. 易卒中肾血管性高血压大鼠的肾脏改变. 中华肾脏病杂志,1995,11(2): 85
- 4 彭 英,黄如训,刘焯霖,等. 大鼠脑血管病变观察及局部脑梗塞后梗塞灶的测定. 中山医科大学学报,1993,14(4): 272
- 5 黄如训,莫建伟,苏镇培,等. 肾血管性高血压大鼠脑血管病变. 中华神经外科杂志,1990,6 增刊: 38
- 6 张怡琴,黄如训,苏镇培,等. 易卒中肾血管性高血压大鼠脑、微血管超微结构观察. 中国神经精神疾病杂志,1992,18(2): 69
- 7 莫建伟,黄如训. 肾血管性高血压大鼠的大脑表面侧支吻合血管改变. 中国神经精神疾病杂志,1992,18(3): 165
- 8 苏镇培,张富洪,黄如训,等. 肾血管性高血压大鼠脑梗后脑微血管形态计量学动态观察. 中国神经精神疾病杂志,1995,21(1): 1
- 9 黄如训,曾进胜,苏镇培,等. 肾血管性高血压大鼠自发脑卒中. 中国神经精神疾病杂志,1992,18(3): 140
- 10 曾进胜,黄如训. 易卒中肾血管性高血压大鼠的心脏损害. 中国高血压杂志,1995,3(1): 18
- 11 彭 英,黄如训,李湘平,等. 高血压致脑血管损

- 害及其对脑梗塞影响的实验研究. 中华医学杂志, 1994, 74(2): 100
- 12 方燕南, 黄如训, 陈燕奎, 等. 高血压鼠局部脑梗塞后微血管改变的动态观察. 中国神经精神疾病杂志, 1994, 20(4): 201
- 13 方燕南, 黄如训, 陈燕奎, 等. 高血压鼠局部脑梗塞后星形细胞超微结构改变的动态观察. 中风与神经疾病杂志, 1994, 11(4): 199
- 14 彭英, 黄如训, 刘焯霖, 等. 高血压及局部脑缺血后 A I、ANF 在下丘脑和血浆中的含量变化.

中国病理生理杂志, 1993, 9(6): 707

- 15 黄如训, 汪无级. 混合性中风——一种应予重视的中风类型. 中国神经精神疾病杂志, 1989, 15(4): 193
- 16 曾进胜, 黄如训. 高血压动脉硬化性混合性中风的实验病理学研究. 中国神经精神疾病杂志, 1992, 18(6): 340

(1995-09-18 收稿 1996-09-18 修回)

## ESTABLISHMENT AND APPLICATION OF STROKE-PRONE RENOVASCULAR HYPERTENSIVE RATS

Zeng Jinsheng      Huang Ruxun

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

After the renal arteries were constricted bilaterally with ring-shape silver clips, the stroke-prone renovascular hypertensive rats (RHRSP) were established in all operated Sprague-Dawley rats. Hypertension was produced in all RHRSP (100%). The peak of blood pressure in the RHRSP reached  $(21.91 \pm 3.0)$  kPa with in 30 weeks after the renal artery constriction. The lesions of cerebral small arteries and arterioles and the damage of cerebral capillary structure by hypertension were observed in the RHRSP. The incidence of spontaneous stroke was 56.4% within 40 weeks after the renal artery constriction when the RHRSP were fed with a standard rat chow diet (23% protein, 4.7% fat and 0.24 salt). Left ventricular hypertrophy and small coronary arterial lesions in myocardium were discovered in all RHRSP. Myocardial infarction occurred spontaneously in 41.8% of RHRSP. The vascular lesions in cerebrum and heart are similar to that in human beings with hypertension. When the RHRSP are used in the studies in mechanisms of hypertensive cerebral and cardiac lesions and on verifying the curative effects of different medications, the results of the studies will be more useful to direct clinical practice.

**Subject headings** hypertension; cerebrovascular disorders; myocardial infarction; rats