

卡托普利对易卒中型肾血管性高血压大鼠脑微血管的影响^①

曾进胜^② 黄如训 张怡琴^③

(中山医科大学附属第一医院神经科; 广州, 510080)

摘要 为探讨抗高血压治疗后脑微血管损害的变化及其在预防脑卒中方面的意义, 采用易卒中型肾血管性高血压大鼠(stroke-prone renovascular hypertensive rats, RHRSP) 72 只, 其中 36 只 RHRSP 在高血压稳定期开始用卡托普利加入饮用水中以抗高血压治疗, 其余 36 只 RHRSP 为非治疗组, 并以 27 只正常血压大鼠作为对照。结果发现治疗期间治疗组大鼠血压显著低于非治疗组, 但仍高于正常; 脑卒中发生率显著降低(分别为 36.1% 和 66.7%, $P < 0.01$), 但未完全防止; 脑内小动脉损害逆转不明显, 而微动脉和毛细血管损害多数被阻止或逆转。本研究提示抗高血压治疗后脑微血管损害的逆转在高血压性脑卒中的预防方面起着重要作用。

主题词 卡托普利/治疗应用; 高血压, 肾血管性/药物治疗; 脑血管循环/药物作用; 大鼠, Sprague-Dawley
中图分类号 R 743.301

脑内大、小动脉结构损害可被抗高血压治疗不同程度地逆转, 被认为是预防脑卒中的形态学基础。然而, 脑微血管损害在高血压性脑卒中发生发展中起着重要作用^[1]。抗高血压治疗对脑微血管的影响及其预防脑卒中的意义如何尚未明了。本研究采用易卒中型肾血管性高血压大鼠(stroke-prone renovascular hypertensive rats, RHRSP), 长期口服卡托普利治疗, 观察其对脑微血管结构改变的影响, 旨在探讨脑微血管病变在高血压性脑卒中发病和预防中的作用, 为进一步寻求有效的脑卒中预防措施提供依据。

1 材料与方法

1.1 模型复制

选用鼠龄 2~3 月、体重 80~120 g 的封闭群雄性 Sprague-Dawley 大鼠(中山医科大学实验动物中心提供), 用已建立的方法成功复制成 RHRSP 72 只, 假手术对照组 27 只^[2]。所有大鼠均以颗粒型普通大鼠饲料喂养, 饮用自来水, 每笼 3~4 只群居。

1.2 血压测量

采用上海市高血压研究所研制的 MRB-III A 型大鼠心率血压仪, 在 37 °C 清醒状态下经尾动脉测定大鼠收缩压。肾动脉狭窄术前测血压 1 次, 术后每周测 1 次。

1.3 给药方法

肾动脉狭窄术后, 将 72 只 RHRSP 随机分为治疗组和非治疗组, 每组 36 只。第 13 周始, 在治疗组 RHRSP 的饮用水中加入卡托普利(Captopril, 中美上海施贵宝制药有限公司生产), 浓度保持在 380 mg/L, 每天更换 1 次, 连续喂药 6 周。非治疗组及假手术组大鼠饮用普通自来水作对照。

1.4 神经症状观察

肾动脉狭窄术后, 每天早、晚各 1 次观察各组大鼠的肢体活动及一般情况, 并按改良 McGrawz 卒中指数评分法^[3]对其神经症状进行评分。0~3 分, 无脑卒中; 4~9 分, 可能脑卒中; 10 分及以上或突然死亡并病理证实有脑卒中病灶者, 视为发生了脑卒中。

1.5 病理观察

抗高血压治疗 6 周后, 随机取治疗组、非治疗组和假手术组大鼠各 10 只。经 3% 戊巴比妥(36~42 mg/kg) 腹腔注射麻醉后, 用 1% 多聚甲醛和 1.25% 戊二醛混合固定液(pH 7.4) 从升主动脉灌注固定, 快速取出全脑。在大脑皮层顶区靠中线处取 4 mm×2 mm×3 mm 脑皮层组织一块, 置于 4 °C 上述固定液中, 24 h 后切成 1 mm×1 mm×1 mm 的小块, 再先后用上述固定液及 1% 四氧化锇固定。常规脱水, EPON 812 包埋, 半薄切片定位, 超薄切片, 轴、铅染色, H600 透射电镜观察。剩余脑组织置于 10% 福尔马林液中固定, 24 h 后将其由前至后冠

① 广东省自然科学基金资助课题; ② 第一作者, 1964 年出生, 男, 副教授; ③ 中山医科大学眼科医院

状面连续切成 10 片, 常规酒精脱水, 石蜡包埋。每个蜡块切取 4~5 μm 薄片 4~6 张, HE 染色, 光镜观察。

1.6 统计学处理

两组间的血压值比较用方差分析, 计数资料的比较用 Chi-Square 检验。

2 结果

2.1 脑卒中率

治疗组 RHRSP 在肾动脉狭窄术后 18 周内因脑卒中而死亡 8 只, 其中病理证实为脑出血 4 只, 脑梗死 3 只, 混合性中风 1 只; 卒中指数 ≥ 10 分而未死亡者 5 只; 治疗期间脑卒中率为 36.1% (13/36)。非治疗组 RHRSP 在同时期因脑卒中而死亡 18 只, 其中病理证实为脑出血 7 只, 脑梗死 8 只, 混合性中风 3 只; 卒中指数 ≥ 10 分而未死亡者 6 只; 治疗期间脑卒中率为 66.7% (24/36)。两组脑卒中率差异有极显著性意义 ($P < 0.01$)。假手术组大鼠在观察期间未出现卒中指数 ≥ 10 分或突然死亡者。

2.2 血压

2.2.1 三组大鼠各时期血压比较 治疗组和非治疗组 RHRSP 血压在肾动脉狭窄术后 12 周内无显著性差异 ($P > 0.05$), 但均显著高于假手术对照组 ($P < 0.05$)。第 13 周末以后, 治疗组血压显著低于非治疗组 ($P < 0.01$), 但仍显著高于假手术组 ($P < 0.01$) (图 1)。

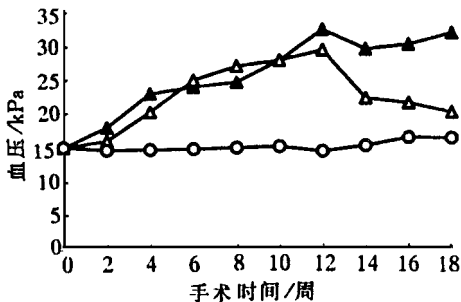


图 1 三组大鼠的血压比较

△治疗组; ▲非治疗组; ○假手术组

2.2.2 三组大鼠特征血压比较 治疗期间, 治疗组和非治疗组死于脑卒中的 RHRSP 与存活的 RHRSP 血压峰值比较均有显著性差异 ($P < 0.01$); 肾动脉狭窄术后 18 周时未发生脑卒中而被处死的治疗组、非治疗组和假手术组大鼠血压在三组间有极显著性差异 ($P < 0.01$) (表 1)。

表 1 三组大鼠特征血压比较 (kPa)

	死亡 RHRSP 血压 ¹⁾	存活 RHRSP 血压 ¹⁾	处死 RHRSP 血压 ²⁾
治疗组	26.6 ± 1.1	21.6 ± 2.4	21.9 ± 2.0
非治疗组	32.9 ± 2.9	29.1 ± 2.4	28.9 ± 1.6
假手术组			15.4 ± 1.1

1) 治疗期间死于脑卒中的 RHRSP 和存活的 RHRSP 血压峰值, 两组比较 P 皆 < 0.01 ; 2) 肾动脉狭窄术后 18 周时未发生脑卒中而被处死的 RHRSP 血压峰值, 三组比较, P 皆 < 0.01

2.3 脑血管病理观察

2.3.1 光镜观察 治疗组和非治疗组死于脑卒中的 RHRSP 脑卒中灶及周围均可见小动脉透明变性或纤维素样坏死, 管壁增厚, 管腔狭窄, 有的管腔内可见微血栓形成, 管周渗血。治疗组处死的 10 只无症状 RHRSP 中, 仅出现脑动脉轻度透明变性 2 只, 有纤维素样坏死、严重透明样变性和管腔狭窄者 8 只, 其中 1 只有管周渗血 (图 2)。非治疗组 10 只无症状 RHRSP 均可见脑细小动脉纤维素样坏死、严重透明样变性和管腔狭窄或闭塞, 其中 4 只出现管周渗血。处死的假手术大鼠均未见卒中病灶, 脑细小动脉无明显改变。

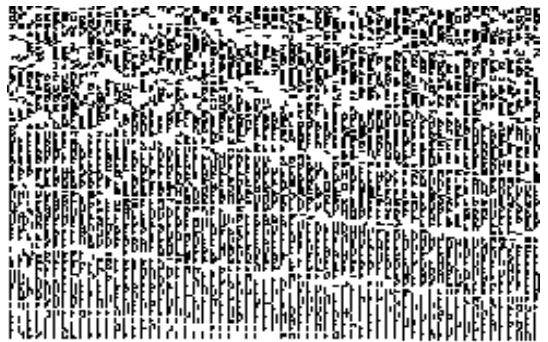


图 2 非治疗组 RHRSP 脑内细动脉改变

(可见纤维素样坏死, 管腔闭塞, 管周渗血; HE, $\times 40$)

2.3.2 电镜观察 治疗组处死的 10 只无症状 RHRSP 中, 有 4 只血压 < 21.1 kPa, 其脑微血管仅出现内皮细胞吞饮泡轻度增加, 其它细胞器结构无明显破坏, 管壁结构无明显损害, 管周间隙不扩大, 胶质细胞足突无水肿; 有 3 只血压在 21.1~23.4 kPa 之间, 其微血管出现内皮细胞吞饮泡明显增加, 基底膜连续性中断, 管周间隙扩大, 胶质细胞足突水肿; 有 3 只血压 ≥ 23.4 kPa 出现微血管内皮细胞水肿, 线粒体肿胀, 管腔狭窄, 管周间隙明显扩大 (图 3)。其中可见毛细血管内皮细胞间紧密连接破坏和内皮细胞和管周细胞内溶酶体增加各 1 只, 处

死的 10 只非治疗组无症状 RHRSP 血压均 > 23.4 kPa 均可见内皮细胞吞饮泡明显增加, 内皮细胞水肿, 基底膜连续性中断, 管周间隙明显扩大。其中 7 只出现管腔明显狭窄, 4 只管腔闭塞(图 4), 6 只紧密连接消失。处死的假手术大鼠血压均 < 18.2 kPa 脑微血管无明显结构损害(图 5)。



图 3 治疗组 RHRSP 脑内毛细血管改变

可见内皮水肿, 管腔狭窄, 管周间隙扩大, $\times 4\ 000$



图 4 非治疗组 RHRSP 脑内毛细血管改变

可见管腔闭塞, 管周间隙明显扩大, $\times 15\ 000$



图 5 假手术组大鼠脑内毛细血管

可见血管结构正常, $\times 8\ 000$

3 讨论

卡托普利通过阻断肾素—血管紧张素—醛固酮

系统而发挥药理作用, 目前临床上常用于治疗高血压病。因其溶于水, 且无明显异味, 其水溶液易被大鼠接受。文献报告大鼠饮用浓度为 380 mg/L 的卡托普利水溶液, 每天可摄入卡托普利 100 mg/kg , 该剂量对 SHRSP(stroke-prone spontaneous hypertensive rats, 有卒中倾向的自发性高血压大鼠)有良好的降压效果^[4]。本组 RHRSP 饮含卡托普利为 380 mg/L 的水溶液后, 血压和自发脑卒中率均显著低于非治疗组, 表明该给药方法可靠, 剂量有效。

我们前期的研究发现, 脑微血管损害是 RHRSP 高血压性脑卒中发病和恶化的基础之一, 且血压水平越高, 脑微血管损害越严重^[1]。本研究治疗组被处死的 RHRSP 中, 血压低于 21.1 kPa 者, 其脑微血管结构无明显损害, 而血压高于 23.4 kPa 者, 出现内皮细胞水肿、管腔狭窄等较严重结构损害。非治疗组 10 只 RHRSP 血压均 $> 23.4\text{ kPa}$ 均可见基底膜连续性中断, 内皮细胞水肿, 其中 7 只出现管腔明显狭窄。表明 RHRSP 经卡托普利抗高血压治疗后, 其微血管损害可部分逆转, 且逆转程度与血压下降程度有关。

然而, 抗高血压治疗后, 多数 RHRSP 脑内仍有小动脉纤维素样坏死、管腔狭窄或闭塞和管周渗血等严重病变, 提示抗高血压治疗后, 小动脉损害较脑微血管结构性损害更难逆转。一般认为, 高血压时脑小动脉的适应性结构改变, 可保护脑微血管, 使其不受血压增高的损害。当小动脉发生严重病变时, 保护作用消失, 微血管则出现明显损害。本组 RHRSP 抗高血压治疗后, 脑微血管病变与小动脉损害程度不相平行, 微血管病变较轻, 有的完全恢复正常, 而小动脉损害多数仍严重, 此时血压明显低于非治疗组, 但仍显著高于假手术组。表明血压并未降至正常, 脑小动脉损害也未完全恢复, 而多数微血管病变被保护或逆转, 其原因除了与血压下降有关外, 还可能与卡托普利对脑微血管有直接保护作用有关。

参 考 文 献

- 1 张怡琴, 黄如训, 苏镇培, 等. 易卒中型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
- 2 黄如训, 曾进胜, 苏镇培, 等. 易卒中型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
- 3 McCraw, C P. Experimental cerebral infarction: Effects of

pentobarbital in mongolian gerbils. Arch Neurol. 1977; 34(3):334

Hypertension. 1990; 15(1):68

- 4 Wang DH, Prewitt RL. Captopril reduces aortic and microvascular growth in hypertensive and normotensive rats.

(1996-09-24 收稿 1996-12-20 修回)

THE EFFECTS OF CAPTOPRIL ON CEREBRAL MICROVESSELS IN STROKE-PRONE RENOVASCULAR HYPERTENSIVE RATS

Zeng Jinsheng Huang Ruxun Zhang Yiqin

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

In order to observe the changes of cerebral microvascular lesions and probe the significance of this changes after antihypertensive therapy, 72 stroke-prone renovascular hypertensive rats (RHRSP) were used in the present study. In which, 36 RHRSP drink tap water containing captopril for antihypertensive therapy, the others did not get any therapy. Twenty-seven normotensive rats were used as controls. It was found that the blood pressure of treated RHRSP was lower than that of non-treated RHRSP, but higher than that of controls. The incidence of spontaneous stroke in treated RHRSP was much lower than that of non-treated RHRSP (31.6% vs 66.7%, $P < 0.01$). In treated RHRSP, cerebral small arteries did not recovered to normal, but the developments of most lesions of the arterioles and capillaries in the brain stopped or recovered to normal. The changes of cerebral microvascular lesions after hypertensive therapy suggest that antihypertensive therapy may play an important role in the prevention of hypertensive stroke.

Subject headings captopril/therapeutic use; hypertension; renovascular/drug therapy; cerebrovascular circulation/drug effects; rats, Sprague-Dawley