

· 论 著 ·

原发性高血压大鼠动脉血管重构的形态学研究^{*}

曹相玫¹, 孙金萍², 景 丽^{1△}, 张建中¹, 安 欣¹, 郭凤英¹

(宁夏医科大学:1. 基础医学院病理学系 750004;2. 总医院病理科 750004)

摘 要:目的 探讨自发性高血压大鼠(SHR)大动脉及肾小、细动脉血管重构(VR)的形态学改变,为进一步明确高血压状态下动脉 VR 的分子机制奠定基础。方法 将 4、16、24 周龄组雄性 SHR 作为实验组,同周龄雄性 Wistar 大鼠(WKY)作为对照组,各组 5 只大鼠。进行主动脉和肾小、细动脉组织学测量和弹性纤维染色观察,高血压动脉 VR 情况。结果 SHR 组主动脉中膜血管平滑肌细胞(VSMC)总数多于同周龄 WKY 组。24 周龄 SHR 主动脉管壁中层弹性膜排列紊乱、松散、厚薄不均、断裂。SHR 组肾小动脉相对内径随周龄增加逐渐减小,相对中膜厚度随周龄增加逐渐增加。24 周龄 SHR 肾小动脉管壁纤维化,肾细动脉未见明显纤维化改变。结论 SHR 各组动脉 VR 的形态学表现不一致,可能其具有不同的分子机制。

关键词:高血压;动脉;肌,平滑,血管;大鼠;血管重构

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.27.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)27-2801-03

Morphological study of arterial vascular remodeling in hypertensive rats^{*}

Cao Xiangmei¹, Sun Jinping^{2△}, Jing Li¹, Zhang Jianzhong¹, An Xin¹, Guo Fengying¹

(1. Department of Pathology, College of Basic Medicine; 2. Department of Pathology, Affiliation Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004 China)

Abstract: **Objective** To investigate the morphological change of vascular remodeling(VR) of artery and renal arteries in spontaneously hypertensive rats so as to provide some experimental basis for the molecular mechanisms of vascular remodeling in hypertension. **Methods** Male spontaneously hypertensive rats(SHR) aged 4-week-old, 16-week-old and 24-week-old were as the experimental groups and the male Wistar-Kyoto rats(WKY) with the same week age were as the control groups, 5 rats in each group. Aorta and renal small artery and arteriole were performed the histologic measurement and the elastic fiber staining to observe the vascular remodeling of hypertensive arteries. **Results** The total sum of vascular smooth muscle cell(VSMC) in tunica media of aorta in the SHR group was more than that in the WKY group with the same week age. The elastic fibers of aorta were disorder, loose, uneven thickness and fracture in 24-week-old SHR group. In the SHR group, the relative diameter was decreased with week age increasing, and the relative intima-media thickness was increased with week age increasing of the renal interlobar artery. Some fibrosis was seen in renal arterial wall in 24-week-old SHR group, renal arterioles had no significant fibrosis change in each SHR and WKY group. **Conclusion** The morphological manifestations of arterial VR in various SHR groups are inconformity, which may be involved in different molecular mechanisms.

Key words: hypertension; arteries; muscle, smooth, vascular; rats; vascular remodeling

血管重构(vascular remodeling, VR)是血压长期升高,使血管壁因受到压力作用而发生一系列适应性的结构和功能的改变,严重影响靶器官的结构和功能。VR 既是高血压的病理变化,又是高血压维持、恶化的结构基础^[1]。本研究观察高血压大鼠主动脉及肾小、细动脉 VR 的形态特点,为进一步明确高血压状态下动脉 VR 的分子机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料 雄性自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)15 只(SHR 组),雄性 Wistar 大鼠 15 只(WKY 组),均购自北京维通利华实验动物有限公司。BL-420E+动物无创血压测试仪购自成都泰盟科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组 将 SHR 组大鼠分 4、16、24 周龄组,每组 5 只;相同周龄的 Wistar 大鼠作为对照(WKY 组)。SHR 出厂时经尾动脉仪测量基础血压;所有大鼠均饲养于 SPF 级环境中,安静、正常光照、正常饮食。每周同一时间用 BL-420E

+生物机能实验系统测大鼠尾动脉压 1 次,至相应周龄处死。处死前禁食 10 h,经腹腔注射 3%戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉,股动脉插管连接二导生理记录仪测量动脉收缩压(SAP)、动脉舒张压(DAP)、平均动脉压(MAP)。处死后迅速取出胸主动脉;左侧肾脏去除肾周脂肪、称质量。沿肾脏外侧缘正中向肾门方向切取最大剖面取材,石蜡包埋,常规切片,行 HE 和 Weigert 弹性染色。将组织迅速置于焦碳酸二乙酯(DEPC)处理后的 4%中性多聚甲醛溶液(1:1 000)中固定 48 h,用于组织学检查。

1.2.2 主动脉和肾小、细动脉组织学观察及弹性纤维染色 HE 染色观察主动脉和肾小、细动脉组织学变化,计数主动脉血管平滑肌细胞(VSMC)数量。主动脉垂直立于蜡块托包埋,每张主动脉切片随机计数 20 个高倍视野中的全部 VSMC 数;每张肾脏切片随机选取 60~70 个含有动脉的高倍视野计数 VSMC(包括 20 个叶间动脉,20 个弓形动脉,20 个小叶间动脉、20 个入球动脉)。用醛品红法进行弹性纤维染色,观察主

^{*} 基金项目:教育部重点项目(210242);宁夏医科大学科研基金资助项目(2011)。 [△] 通讯作者, Tel:0951-6980107; E-mail: jingli@nx-mu.edu.cn。

动脉中层弹力膜重排及肾小、细动脉壁纤维化的变化。按照流程配试剂及染色,弹性纤维为深蓝紫色,背景细胞为淡蓝色(因本实验中橙黄 G 染色太浅,故背景未呈现黄色);显微镜下目镜测微尺测量肾叶间动脉的内径、外径、中膜厚度及血管壁厚。计算出肾脏小动脉的相对内径(相对内径=实测内径/实测外径);相对中膜厚度(相对中膜厚度=实测中膜厚度/实测管壁厚度)。

1.3 统计学处理 用 SPSS11.5 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组比较采用 t 检验;计数资料以率表示,各组比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血压和心脏/体质量比的变化 实验期间大鼠饮食、活动、体质量增长均正常,无动物死亡现象。SHR 组在 16 周龄其 MAP 明显高于 WKY 组,随周龄增加,SHR 组 MAP 升高,明显高于同周龄 WKY 组。SHR 组心脏/体质量比值高于同周龄 WKY 组,随周龄增高该比值呈增高趋势;WKY 组血压和心脏/体质量比值变化不明显,见表 1。

表 1 各组大鼠 MAP、心脏/体质量比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	MAP(mm Hg)	心脏/体质量比
SHR4 周龄组	5	90.25±4.13	0.0029±0.0030
WKY4 周龄组	5	90.13±6.22	0.0026±0.0030
SHR16 周龄组	5	200.54±20.52 ^a	0.0420±0.0020 ^a
WKY16 周龄组	5	106.22±11.52	0.0029±0.0010
SHR24 周龄组	5	204.22±15.54 ^a	0.0450±0.0020 ^a
WKY24 周龄组	5	110.60±12.50	0.0280±0.0020

^a: $P < 0.01$,与 SHR4 周龄组及同周龄 WKY 组比较。

2.2 主动脉 VR SHR 组大鼠主动脉内膜光滑、管壁厚度较均匀;主动脉中膜 VSMC 总数随周龄而增加,与 WKY 组同周龄比较,SHR 组的主动脉 VSMC 总数较多(表 2);24 周龄 SHR 主动脉管壁中层弹性膜排列紊乱、松散、厚薄不均、断裂(封 2 图 1a,黑箭头),24 周龄 WKY 主动脉弹性膜分层清晰、完整,见封 2 图 1b(黑箭头)。

表 2 两组大鼠主动脉中膜 VSMC 总数的比较($\bar{x} \pm s$,个/20HPF)			
组别	4 周龄	16 周龄	24 周龄
SHR 组	433.11±108.04	514.60±170.32 ^a	732.42±263.54 ^a
WKY 组	421.57±115.67	487.55±151.14	583.60±201.42

^a: $P < 0.01$,与同周龄 WKY 组比较。

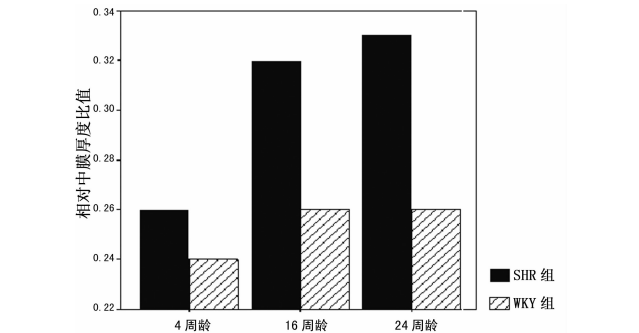


图 3 两组大鼠肾小动脉相对中膜厚度比值比较($n=5$)

2.3 肾小、细动脉 VR SHR 组大鼠肾脏被膜完整光滑,切面

皮、髓质分解清晰,24 周龄时肾小动脉血管壁灶性纤维化,WKY24 周龄组未见明显纤维化改变(封 2 图 2);SHR 组和 WKY 组肾细动脉未见明显纤维化改变。

2.4 肾小动脉的相对内径和相对中膜厚度测量值比较 SHR 组和 WKY 组肾小动脉相对中膜厚度比值均随周龄增高而增加,SHR 组该比值的增加幅度比 WKY 组高(图 3);WKY 组肾小动脉相对内径比值随周龄增加而增高,SHR 组相对内径比值随周龄增加而降低,见图 4。

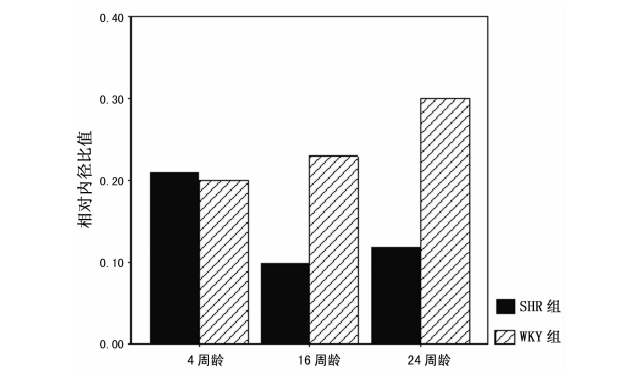


图 4 两组大鼠肾小动脉相对内径比值比较($n=5$)

3 讨 论

高血压 VR 具有多种表现形式^[2]:(1)VSMC 增殖肥大或细胞和细胞成分重塑所致的血管壁厚度与管腔比值增大;(2)以管腔扩大为主,而管壁肥厚相对较轻,由管壁细胞和非细胞成分的重塑引起;(3)管壁厚度及管径均下降,微循环血管床面积减少;(4)管壁结构因血管损伤而发生显著变化,包括血栓形成,血管细胞的迁移和增殖,基质生成及炎症细胞浸润等。

本研究提示,原发性高血压时大动脉和小、细动脉的形态学表现不一致。(1)大动脉重构主要表现。随大鼠周龄增高,主动脉中层 VSMC 总数增加,且 SHR 组 VSMC 总数多于同周龄 WKY 组。24 周龄 SHR 主动脉血管壁中层弹性膜排列紊乱、松散、厚薄不均、断裂。本研究以往实验证实,随大鼠周龄增加,SHR 组血压逐渐升高、心脏/体质量比值也逐渐升高^[3]。这可以反映临床上原发性高血压患者出现左心室肥厚的病理表现,是由于高血压状态下主动脉发生重构、顺应性下降,使心脏长期压力负荷增加而代偿性肥厚^[4]。(2)小、细动脉作为高血压重要的累及血管,其重构直接影响靶器官的结构和功能。以往学者研究认为,高血压微 VR 的结构改变表现为血管壁平滑肌细胞和胶原纤维增生、管壁增厚、管腔变窄及微血管数目减少^[5]。本实验观察可见,SHR 组大鼠肾小动脉相对中膜厚度随周龄增加逐渐增加,均高于同周龄 WKY 组;SHR 组肾小动脉相对内径比值随周龄增高而减小,WKY 组该比值随周龄增加而增高。这与以往学者研究一致^[6],但本实验未观察到肾细动脉明显的形态学改变,可能是由于原发性高血压时,细动脉主要通过持续收缩状态增加微循环阻力,导致血压进一步升高,而其 VSMC 增殖和细动脉管壁纤维化的器质性病变不明显。

原发性高血压的发生机制复杂^[7-9],动脉 VR 既是高血压发生的病理改变,又是其发展恶化的结构基础,不同级别的动脉血管发生重构的形态学变化不同,其机制也不一致。本实验室以往研究提示,高血压时动脉 VSMC 增殖和凋亡失衡主动参与 VR 的过程^[10-11],其发生可能与丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated protein kinase,MAPK)信号通路活化相关^[12-15],

由于本实验仅限于组织病理学形态的观察,其具体的机制研究仍需要进一步实验证实。

参考文献:

[1] Taketo MM, Sonoshita M. Phospholipase A2 and apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1585(2/3): 72-76.

[2] Dzau VJ, Gibbons GH. New perspective in hypertension research. Potentials of vascular biology[J]. *Hypertension*, 1994, 23(4): 1132-1157.

[3] 曹相玫, 景丽, 张建中, 等. 磷脂酶 A2 与高血压大动脉血管重构关系初步研究[J]. *重庆医学*, 2010, 39(21): 2858-2863.

[4] 王凡, 刘国树. 大动脉顺应性减退的机制研究[J]. *国外医学: 心血管疾病分册*, 2005, 32(5): 275-278.

[5] Kett MM, Alcorn D, Bertram JF, et al. Enalapril does not prevent renal arterial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 1995, 25(3): 335-342.

[6] 杨晓慧, 卢新政. 高血压与微血管重构[J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17(8): 687-689.

[7] Lemarié CA, Simeone SM, Nikonova A, et al. Aldosterone-induced activation of signaling pathways requires activity of angiotensin type 1a receptors[J]. *Circ Res*, 2009, 105(9): 852-859.

[8] Gerthoffer WT. Mechanisms of vascular smooth muscle cell migration[J]. *Circ Res*, 2007, 100(3): 607-621.

[9] Nguyen Dinh Cat A, Touyz RM. Cell signaling of angiotensin II on vascular tone: novel mechanisms[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(2): 122-128.

[10] Jing L, Zhang JZ, Zhao L, et al. High-expression of transforming growth factor 1 and phosphorylation of extracellular signal-regulated protein kinase in vascular smooth muscle cells from aorta and renal arterioles of spontaneous hypertension rats[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2007, 29(2): 107-117.

[11] 安欣, 张建中, 杨侃, 等. 两肾一夹型与自发性高血压大鼠肾病变的比较[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2010, 31(4): 437-440.

[12] Zhai P, Yamamoto M, Galeotti J, et al. Cardiac-specific overexpression of AT1 receptor mutant lacking G alpha q/G alpha i coupling causes hypertrophy and bradycardia in transgenic mice[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(11): 3045-3056.

[13] Son YH, Jeong YT, Lee KA, et al. Roles of MAPK and NF-kappaB in interleukin-6 induction by lipopolysaccharide in vascular smooth muscle cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 51(1): 71-77.

[14] Paravicini TM, Montezano AC, Yusuf H, et al. Activation of vascular p38MAPK by mechanical stretch is independent of c-Src and NADPH oxidase: influence of hypertension and angiotensin II[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 14(2): 275-298.

[15] Muslin AJ. MAPK signalling in cardiovascular health and disease: molecular mechanisms and therapeutic targets [J]. *Clin Sci*, 2008, 115(7): 203-218.

(收稿日期: 2012-01-09 修回日期: 2012-04-22)

(上接第 2800 页)

[8] Brignole M, Albonip P, Benditt DG, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope - update 2004. The task force on syncope, European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(22): 2054-2072.

[9] Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients[J]. *Lancet*, 2001, 357(9253): 348-353.

[10] Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, et al. Incidence and prognosis of syncope[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(12): 878-885.

[11] 赵学林, 乔海英. 小儿血管迷走性晕厥的诊断与治疗[J]. *医学综述*, 2007, 13(20): 1570-1571.

[12] Zhang QY, Du JB, Chen JJ, et al. Association of clinical characteristics of unexplained syncope with the outcome of head-up tilt tests in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2004, 25(4): 360-364.

[13] 王成, 郑慧芬. 小儿血管迷走性晕厥诊治现状[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(1): 8-11.

[14] 文俐, 罗开良. 血管迷走性晕厥患者心率变异功率谱分析[J]. *重庆医学*, 1998, 27(5): 310-311.

[15] Nair N, Padder FA, Kantharia BK. Pathophysiology and

management of neurocardiogenic syncope[J]. *Am J Manag Care*, 2003, 9(4): 327-334.

[16] Piccirillo G, Magri D, Di Carlo S, et al. Power spectral analysis of heart rate variability as a predictive test in choosing the most effective length for tilt-training[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 111(1): 59-66.

[17] Serletis A, Rose S, Sheldon AG, et al. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(16): 1965-1970.

[18] 张清友, 杜军保. 儿童血管迷走性晕厥的临床研究进展[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(3): 182-183.

[19] Salamé E, Neemtallah R, Azar R, et al. Sensitization of tilt-table testing for syncope of unknown etiology: which drug to use? [J]. *Ann Cardiol Angeiol*, 2006, 55(3): 135-139.

[20] Kazemi B, Haghjoo M, Arya A. Predictors of response to the head-up tilt test in patients with unexplained syncope or presyncope [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006, 29(8): 846-851.

(收稿日期: 2011-12-01 修回日期: 2012-04-19)