

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.001

持续光照对 SD 大鼠血浆血管紧张素 II 及靶器官损害的影响*

董俭达^{1,2},程 华³,徐秋燕⁴,杨继华⁵,周永忠⁵,丛广志^{3△}

(1. 宁夏医科大学基础医学院病理学系,银川 750004;2. 宁夏医科大学基础医学院

现代病理学实验室,银川 750004;3. 宁夏医科大学总医院心内科,银川 750004;4. 宁夏贺兰县人民医院
心内科,银川 750200;5. 宁夏医科大学国家级基础医学实验教学示范中心,银川 750004)

[摘要] **目的** 利用持续光照处理的不同性别 SD 大鼠,探讨其血压改变与血浆血管紧张素 II (Ang II)、心脏和肾脏靶器官改变间的关系,以及对肾脏局部血管紧张素 II 1 型受体(AT1R)表达的影响。**方法** 41 只成年 SD 大鼠分为持续光照组(雄性、雌性各 11 只)及正常光照组(雄性 9 只,雌性 10 只),持续光照组给予持续 40 d 不间断光照处理,正常光照组为每日光照-黑暗周期 12 h:12 h。每 10 天监测并记录大鼠尾动脉血压变化;40 d 后取血标本检测血浆 Ang II 水平;收集心脏、肾脏称重并取材,行组织结构测量并采用免疫组织化学染色检测 AT1R 在肾脏集合管的表达情况。**结果** 实验第 10、20 和 30 天,雄性及雌性持续光照组大鼠尾动脉收缩压均明显高于同性别正常光照组($P<0.05$)。雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平高于雄性正常光照组,但差异无统计学意义[(296.4±58.9)pg/mL vs. (276.7±54.8)pg/mL, $P>0.05$];雌性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平明显高于雌性正常光照组[(288.2±98.9)pg/mL vs. (200.8±48.8)pg/mL, $P<0.05$]。雄性及雌性持续光照组大鼠心脏质量/体重及肾脏质量/体重比值均明显高于同性别正常光照组($P<0.05$)。与同性别正常光照组比较,雄性及雌性持续光照组大鼠左心室壁相对厚度(雄性:0.35±0.09 vs. 0.27±0.05,雌性:0.33±0.04 vs. 0.27±0.02)、室间隔相对厚度(雄性:0.32±0.04 vs. 0.24±0.04,雌性:0.28±0.05 vs. 0.23±0.03)均明显增大,左心室相对内径值(雄性:0.35±0.06 vs. 0.48±0.08,雌性:0.42±0.07 vs. 0.50±0.01)均明显减小($P<0.05$)。与同性别正常光照组比较,雄性及雌性持续光照组大鼠肾叶间动脉相对内径明显缩小($P<0.05$)。雄性持续光照组大鼠肾脏集合管 AT1R 表达水平明显高于雄性正常光照组($P<0.05$);雌性持续光照组大鼠肾脏集合管 AT1R 表达水平高于与雌性正常光照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。雌性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平与血压呈正相关($r=0.44$, $P<0.05$);雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平与肾脏集合管 AT1R 表达水平呈正相关($r=0.38$, $P<0.05$);雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平与肾小叶间动脉相对内径呈正相关($r=0.67$, $P<0.05$)。**结论** 持续光照引起雌性及雄性大鼠血浆 Ang II 水平升高,伴有心脏和肾脏轻度肥大,肾脏局部 AT1R 表达增加,并出现肾脏细小动脉壁增厚等靶器官损伤改变。

[关键词] 高血压前期;持续光照;动物模型;血浆血管紧张素 II;大鼠**[中图分类号]** R364**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1441-07Effects of continuous light exposure on plasma Ang II
and target organs injury in SD rats*DONG Jianda^{1,2},CHENG Hua³,XU Qiuyan⁴,YANG Jihua⁵,
ZHOU Yongzhong⁵,CONG Guangzhi^{3△}

(1. Department of Pathology, School of Basic Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Modern Pathology Laboratory, School of Basic Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 3. Department of Cardiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 4. Department of Cardiology, The People's Hospital of Helan County, Yinchuan, Ningxia 750200, China; 5. National Experimental Teaching Demonstration Center of Basic Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

* 基金项目:宁夏自然科学基金项目(NZ13273);宁夏医科大学基础医学西部一流学科建设项目(NXYLXK2017B07);中国科学院“西部之光”人才培养引进计划(2017-10-10);宁夏糖尿病及其并发症基础和临床研究创新团队项目(NXKJT2019010)。 作者简介:董俭达(1977—),副教授,博士,主要从事心血管疾病预防病理学研究。 △ 通信作者, E-mail: chatz189@foxmail.com。

[Abstract] Objective To explore the relationship between blood pressure and angiotensin II (Ang II) in plasma and the changes of target organs including heart and kidney in male and female rats under continuous light exposure, and its effect on the expression of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) in kidneys. **Methods** A total of 41 adult SD rats were divided into the constant light group (male: $n=11$; female: $n=11$) and the normal light group (male: $n=9$; female: $n=10$). The constant light group was treated with uninterrupted light treatment lasting 40 days, while the normal light group was treated with daily light-dark cycle 12 h : 12 h. The changes of cauda arterial blood pressure were monitored and recorded every 10 days. After 40 days, the blood samples were collected to measure the concentration of plasma Ang II, and heart and kidney were dissected out, weighed and examined histologically, and immunohistochemical staining was used to detect the AT1R expression in renal collecting duct of rats. **Results** On days 10, 20 and 30 of the experiment, the systolic blood pressure of caudal artery in male and female rats in the constant light group was significantly higher than that in the normal light group of the same sex ($P<0.05$). The level of plasma Ang II in male rats in the constant light group was higher than that in male rats in the normal light group, but the difference was not statistically significant [(296.4 ± 58.9) pg/mL *vs.* (276.7 ± 54.8) pg/mL, $P>0.05$]. Compared with female rats in the normal light group, the level of plasma Ang II of female rats in the constant light group was increased significantly [(288.2 ± 98.9) pg/mL *vs.* (200.8 ± 48.8) pg/mL, $P<0.05$]. The heart/body mass and kidney/body mass ratios of rats in the constant light group were significantly higher than those in the normal light group of the same sex ($P<0.05$). Compared with the normal light group of the same sex, the relative thickness of left ventricular wall (male: 0.35 ± 0.09 *vs.* 0.27 ± 0.05 ; female: 0.33 ± 0.04 *vs.* 0.27 ± 0.02) and interventricular septum (male: 0.32 ± 0.04 *vs.* 0.24 ± 0.04 ; female: 0.28 ± 0.05 *vs.* 0.23 ± 0.03) of male and female rats were increased, while relative diameter of left ventricle (male: 0.35 ± 0.06 *vs.* 0.48 ± 0.08 , female: 0.42 ± 0.07 *vs.* 0.50 ± 0.07) was decreased in the constant light group ($P<0.05$). Compared with the normal light group of the same sex, the relative inner diameter of renal interlobar artery was smaller significantly ($P<0.05$). Compared with the male rats in the normal light group, the AT1R expression level of the male rats in the constant light group in renal collecting duct was higher ($P<0.05$). Compared with the female rats in the normal light group, the AT1R expression level of the female rats in the constant light group in renal collecting duct was higher, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was a significant positive correlation between plasma Ang II level and blood pressure ($r=0.44$, $P<0.05$) in female rats in the constant light group. There was a positive correlation between plasma Ang II level and AT1R expression in renal collecting duct in male rats in the constant light group ($r=0.38$, $P<0.05$), and plasma Ang II level was positively correlated with relative diameter of renal interlobular artery in male rats in the constant light group ($r=0.67$, $P<0.05$). **Conclusion** In female and male rats, constant light may induce increased plasma Ang II level, mild hypertrophy of the heart and kidney, increased local expression of AT1R in the kidney, and other target organ injury changes such as thickening of the small renal artery wall.

[Key words] prehypertension; constant light exposure; animal model; angiotensin II; rats

高血压是一种心血管系统的常见病和多发病,可并发卒中、心肌梗死及肾衰竭^[1]。目前认为高血压可能是环境因素在遗传基础上协同作用的结果。光照制是控制光照时间及其变化的节律。研究发现,以异常光照制为表现的光污染是潜在的高血压病因^[2],提示异常光照制可能是高血压前期危险因素^[3]。作者前期研究通过建立不同光照制处理的大鼠模型发现,持续光照导致大鼠血压不稳定或异常升高^[4],但其机制目前还不清楚。本研究通过收集不同光照制处理的不同性别大鼠血浆、心脏和肾脏标本,检测血浆血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平,检查心脏、肾脏等靶器官组织结构,以及检测血浆血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)在肾

脏局部的表达情况,为持续光照导致血压异常的原因及可能机制提供实验线索和证据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

雄性 SD 大鼠 20 只,体重 180~200 g;雌性 SD 大鼠 21 只,体重 160~180 g,均购自宁夏医科大学实验动物中心(I 级动物,编号:宁医动字第 68-110 号)。本实验由宁夏医科大学医学伦理审查委员会审查通过。

1.1.2 主要仪器与试剂

¹²⁵I-Ang II 放射免疫分析药盒(批号:2060725)购自北京科美东雅生物技术有限公司;AT1R 抗体(货

号:ab9391,小鼠来源单抗,克隆号:TON-1)购自英国 Abcam 公司;山羊抗小鼠二步法免疫组化试剂盒(货号:PV-6002)购自北京中杉金桥生物技术公司。BP-6 动物无创血压测试系统购自成都泰盟科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 分组及持续光照大鼠模型制备

大鼠按照雌雄分为持续光照组(雄性持续光照组 11 只,雌性持续光照组 11 只)及正常光照组(雄性正常光照组 9 只,雌性正常光照组 10 只)。持续光照组大鼠采用持续 40 d 不间断人工光照处理,光照强度 150 lx;同时每间隔 2 h 给予持续 1 h 闪频灯光(频率 100 次/min)刺激,功率 75 W,照射距离 1.5 m^[4]。正常光照组光照期 12 h,黑暗期 12 h。

1.2.2 血压检测

实验历时 40 d,每 10 天行鼠尾动脉血压和体重测量并记录。血压测量利用 BP-6 动物无创血压测试系统,测量时间为下午 6:00—10:00,禁食、禁水 12 h,温度 22 ℃,检测前将大鼠置于 30 ℃温箱中预热 30 min,之后将大鼠鼠尾固定于压力检测装置中,启动 BL-420E+生物功能实验系统自动检测血压和心率,间隔 3 min,测量 5 次,计算血压平均值作为血压参考值。

1.2.3 血浆 Ang II 水平检测

实验第 40 天取大鼠血浆标本,采用匀相竞争放射免疫分析法检测血浆 Ang II 水平。

1.2.4 心脏和肾脏取材及苏木素-伊红(HE)染色

在实验第 40 天取大鼠心脏和肾脏称重,10%中性甲醛溶液固定。心脏距心尖 0.6 cm 解剖位置刀片做水平切面,向上 0.5 cm 再做水平切片,获得心脏组织块,心尖侧切面朝下放入包埋盒。肾脏组织刀片向肾门方向冠状切面剖开,切面朝下放入包埋盒。取心脏及左侧肾脏标本,石蜡包埋,连续切片 10 张(4 μm),挑选第 1、5 及 10 张切片,行 HE 染色,心脏数字切片由 Motic 数字切片系统扫描获得。

1.2.5 心脏及肾脏组织结构测量

根据文献[5-6]报道的方法并结合本实验特点做适度的修改,具体为:取心脏及肾脏标本对应的 3 张切片分别测量相关指标并计算均值(长度测量单位为 μm)。具体计算公式如下:左心室壁相对厚度=左心室壁厚度/(左心室壁厚度+左心室内径+室间隔厚度);室间隔相对厚度=室间隔厚度/(左心室壁厚度+左心室内径+室间隔厚度);左心室相对内径=左心室内径/(左心室壁厚度+左心室内径+室间隔厚度);肾叶间动脉相对内径=肾叶间动脉内径/肾叶间动脉外径;肾弓形动脉相对内径=肾弓形动脉内径/肾弓形动脉外径;肾小叶间动脉相对内径=肾小叶间动脉内径/肾小叶间动脉外径。

1.2.6 肾脏 AT1R 免疫组织化学染色及半定量检测方法

常规二步法免疫组织化学染色,100 倍稀释的

AT1R 一抗 4 ℃孵育过夜,辣根过氧化物酶标记二抗室温孵育 30 min,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,显微镜下观察并进行半定量分析。AT1R 表达定位在细胞膜及细胞质,阳性细胞呈黄色到棕黄色改变。由两位高年资病理教师应用经典的半定量积分法进行判读,选取肾脏髓质区集合管 10 个高倍视野:(1)根据阳性细胞占细胞总数的比例计分,阳性细胞数≤10%为 0 分,>10%~50%为 1 分,>50%~80%为 2 分,>80%为 3 分;(2)根据阳性细胞染色强度计分,淡黄色为 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色为 3 分。将两项得分结果相乘作为最终评分。

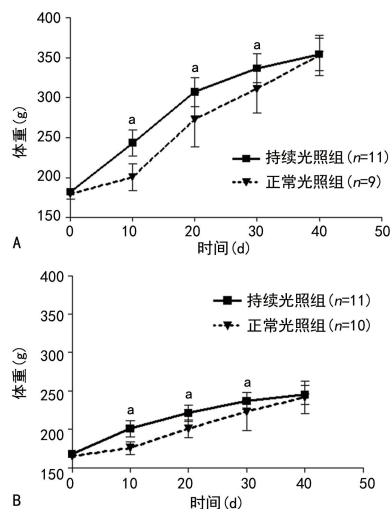
1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,两因素设计资料采用两因素方差分析,重复测量资料采用重复测量方差分析,方差不齐时用多个独立样本非参数检验。计数资料以频数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 持续光照对雄性和雌性大鼠体重的影响

实验期间,各组实验大鼠的体重明显上升;雄性和雌性持续光照组大鼠第 10、20、30 天体重均明显高于同性别正常光照组($P < 0.05$);实验第 40 天,雄性、雌性大鼠不同处理组间体重接近并趋于一致,见图 1。

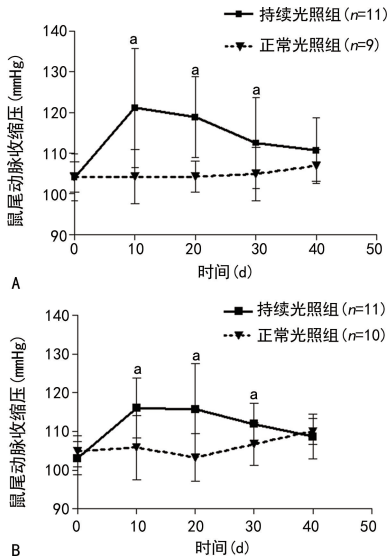


A: 雄性大鼠; B: 雌性大鼠; ^a: $P < 0.05$, 与正常光照组比较。

图 1 持续光照对雄性和雌性大鼠体重的影响

2.2 持续光照对雄性和雌性大鼠尾动脉收缩压的影响

实验第 10、20 和 30 天,雄性及雌性持续光照组大鼠尾动脉收缩压均明显高于同性别正常光照组($P < 0.05$);实验第 40 天,雄性及雌性正常光照组与同性别持续光照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见图 2。



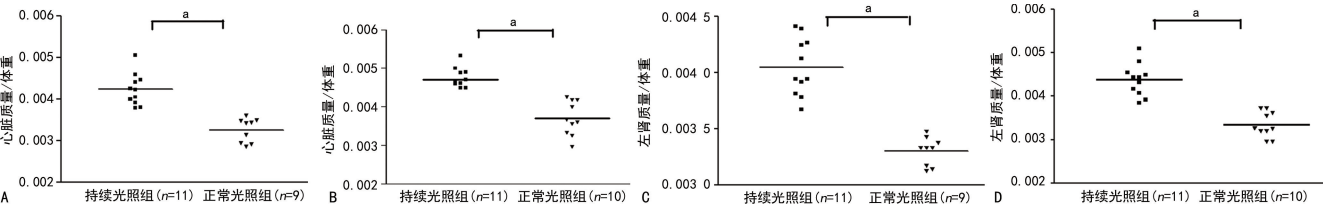
A: 雄性大鼠; B: 雌性大鼠; ^a: $P < 0.05$, 与正常光照组比较。
图 2 持续光照对雄性和雌性大鼠尾动脉收缩压的影响

2.3 持续光照对雄性和雌性大鼠血浆 Ang II 水平的影响

实验第 40 天,与正常光照组比较,持续光照组血浆 Ang II 水平明显升高 $[(292.3 \pm 79.5) \text{ pg/mL vs. } (236.7 \pm 63.5) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$ 。与雄性正常光照组比较,雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平升高,但差异无统计学意义 $[(296.4 \pm 58.9) \text{ pg/mL vs. } (276.7 \pm 54.8) \text{ pg/mL}, P > 0.05]$;与雌性正常光照组比较,雌性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平明显升高 $[(288.2 \pm 98.9) \text{ pg/mL vs. } (200.8 \pm 48.8) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$,见图 3。此外,雌性持续光照组与雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 持续光照对雄性和雌性大鼠心脏及肾脏的影响

2.4.1 心脏质量/体重及肾脏质量/体重比值



A, C: 雄性大鼠; B, D: 雌性大鼠; ^a: $P < 0.05$ 。
图 4 持续光照 40 d 对不同性别大鼠心脏质量/体重及肾脏质量/体重比值的影响

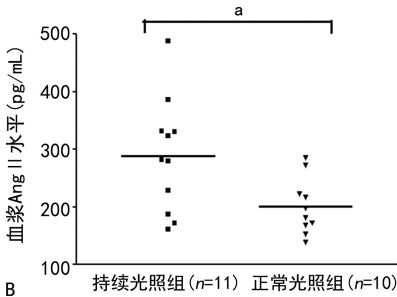
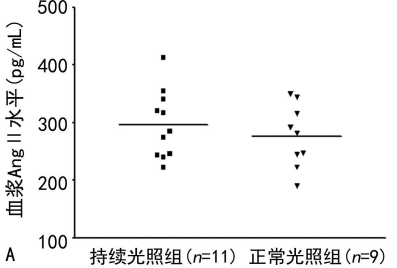
2.4.3 肾脏改变

光照组大鼠肾小叶间动脉管腔缩小,管壁略增厚;肾微动脉管壁增厚,内皮细胞增多,内皮下可见少量红染玻璃样物质沉积,见图 6。与同性别正常光照组比较,雄性及雌性持续光照组大鼠肾小叶间动脉相对内径(雄性: 0.42 ± 0.22 vs. 0.59 ± 0.13 ,雌性: 0.61 ± 0.12 vs. 0.78 ± 0.66)明显缩小($P < 0.05$);而雄性及雌性持续光照组大鼠肾弓形动脉相对内径(雄性: 0.40 ± 0.19 vs. 0.44 ± 0.16 ,雌性: 0.42 ± 0.14 vs. 0.46 ± 0.15)及

雄性及雌性持续光照组大鼠心脏质量/体重及肾脏质量/体重(左肾)比值均明显高于同性别正常光照组($P < 0.05$),见图 4。

2.4.2 心脏改变

雄性及雌性持续光照组均可见散在少量心肌细胞核大、深染,左侧心室肌壁、室间隔略增厚,心腔缩小,见图 5。与同性别正常光照组比较,雄性及雌性持续光照组大鼠左心室壁相对厚度(雄性: 0.35 ± 0.09 vs. 0.27 ± 0.05 ,雌性: 0.33 ± 0.04 vs. 0.27 ± 0.02)、室间隔相对厚度(雄性: 0.32 ± 0.04 vs. 0.24 ± 0.04 ,雌性: 0.28 ± 0.05 vs. 0.23 ± 0.03)均明显增大,左心室相对内径值(雄性: 0.35 ± 0.06 vs. 0.48 ± 0.08 ,雌性: 0.42 ± 0.07 vs. 0.50 ± 0.07)均明显减小($P < 0.05$)。



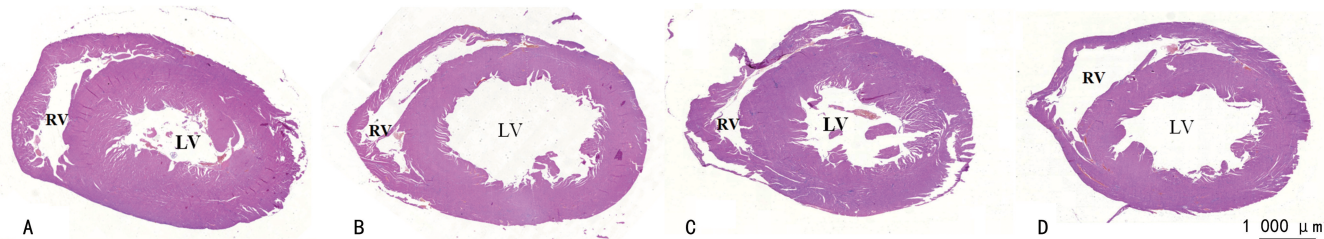
A: 雄性大鼠; B: 雌性大鼠; ^a: $P < 0.05$ 。
图 3 持续光照 40 d 对雄性和雌性大鼠血浆 Ang II 水平的影响

肾小叶间动脉相对内径(雄性: 0.24 ± 0.15 vs. 0.27 ± 0.18 ,雌性: 0.23 ± 0.13 vs. 0.22 ± 0.15)与同性别正常光照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 AT1R 在肾脏的免疫组织化学染色

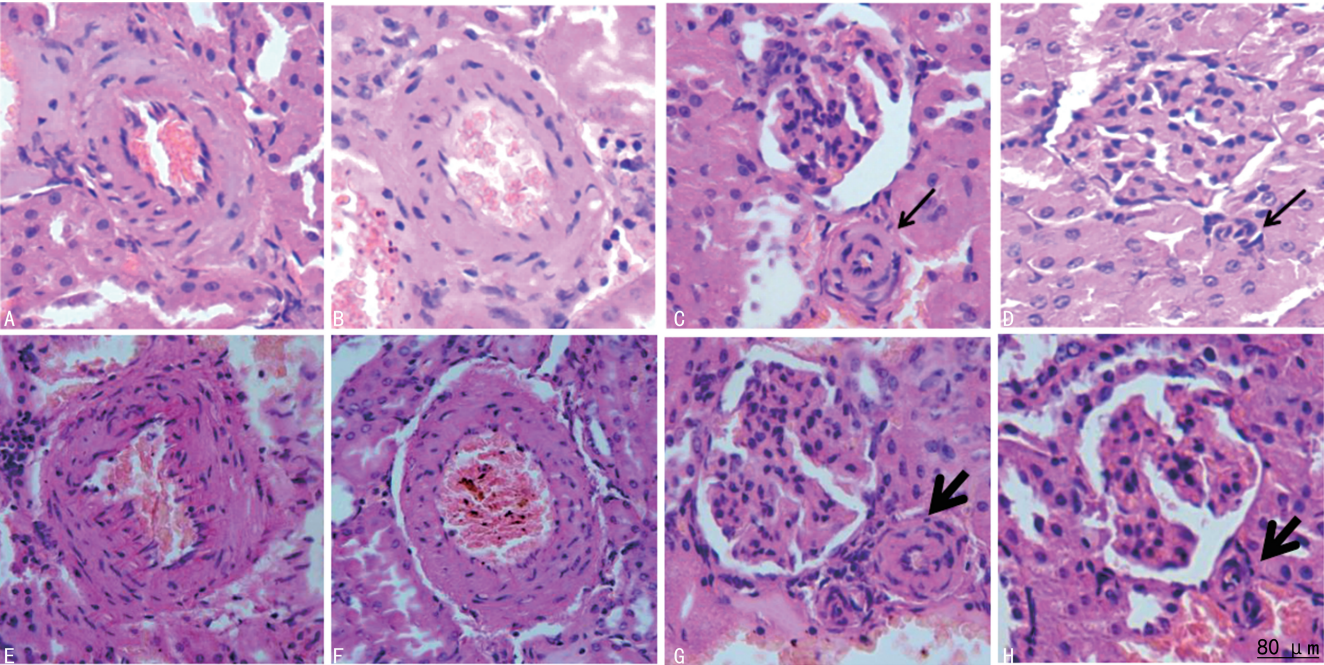
AT1R 在大鼠肾脏皮质及髓质中呈不同强度弥漫性表达,见图 7。各组大鼠肾脏 AT1R 免疫组织化学染色半定量分析结果显示:雄性持续光照组大鼠肾脏集合管 AT1R 表达水平明显高于雄性正常光照组($P < 0.05$);雌性持续光照组大鼠肾脏集合管 AT1R

表达水平高于与雌性正常光照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见图8。



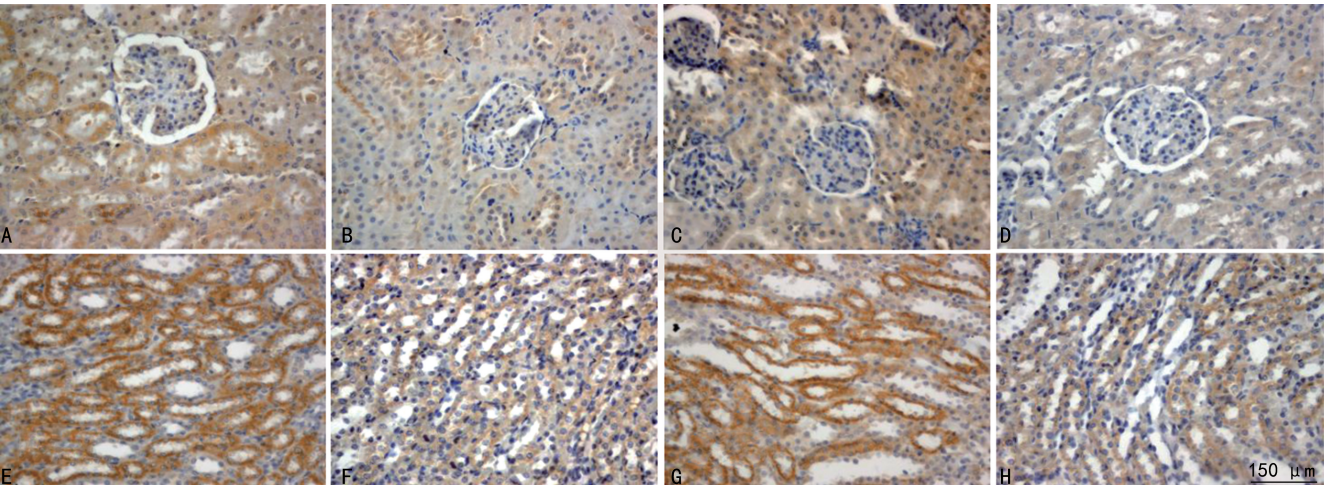
A: 雄性持续光照组大鼠; B: 雄性正常光照组大鼠; C: 雌性持续光照组大鼠; D: 雌性正常光照组大鼠; LV: 左心室; RV: 右心室。

图5 不同处理组大鼠心脏水平切面 HE 染色



A: 雄性持续光照组大鼠肾小叶间动脉; B: 雄性正常光照组大鼠肾小叶间动脉; C: 雄性持续光照组大鼠肾微动脉; D: 雄性正常光照组大鼠肾微动脉; E: 雌性持续光照组大鼠肾小叶间动脉; F: 雌性正常光照组大鼠肾小叶间动脉; G: 雌性持续光照组大鼠肾微动脉; H: 雌性正常光照组大鼠肾微动脉; 黑色箭头所示: 细小动脉。

图6 不同处理组大鼠肾脏细小动脉 HE 染色



A: 雄性持续光照组大鼠肾脏皮质区; B: 雄性正常光照组大鼠肾脏皮质区; C: 雌性持续光照组大鼠肾脏皮质区; D: 雌性正常光照组大鼠肾脏皮质区; E: 雄性持续光照组大鼠肾脏髓质区(集合管); F: 雄性正常光照组大鼠肾脏髓质区(集合管); G: 雌性持续光照组大鼠肾脏髓质区(集合管); H: 雌性正常光照组大鼠肾脏髓质区(集合管)。

图7 不同处理组大鼠肾脏 AT1R 免疫组织化学染色(DAB)

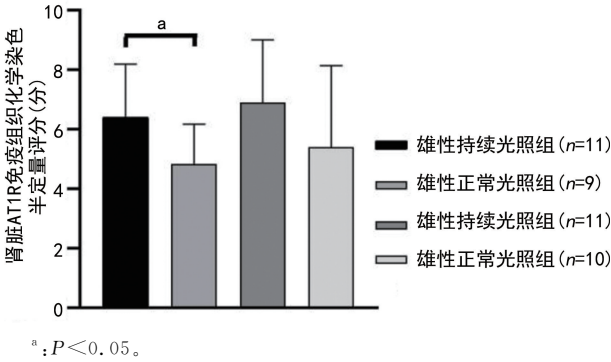


图 8 各组大鼠肾脏集合管 AT1R 免疫组织化学染色半定量分析

2.6 相关性分析

Pearson 相关分析结果显示,雌性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平与血压呈正相关($r=0.44, P<0.05$);雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平与肾脏集合管 AT1R 表达水平呈正相关($r=0.38, P<0.05$);雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平与肾小叶间动脉相对内径呈正相关($r=0.67, P<0.05$)。

3 讨论

目前数据显示,我国高血压患者数高达 2.7 亿,并且处于持续上升阶段^[7]。高血压前期定义为收缩压 120~139 和(或)舒张压 80~89 mmHg,大量数据表明,收缩压 120~140 mmHg 与高血压及心血管病发生风险呈正相关^[3,8]。

目前关于高血压前期的实验动物学研究较少,并且相关动物模型也较缺乏^[9]。有研究报道了连续性环境噪声刺激的听源性高血压大鼠模型,发现噪声刺激 90 d 后大鼠血压及血中内皮素水平普遍升高^[10]。还有研究发现,夜间持续人工光暴露的光污染是肿瘤、精神障碍、高血压等疾病的危险因素^[11-12]。以上研究提示,环境因素可能是制备高血压前期动物模型的潜在选择。作者前期研究也发现,持续光照制处理大鼠的血压呈现不稳定状态或异常升高^[4]。本研究发现,实验早期和中期持续光照组大鼠血压明显高于正常光照组,持续光照诱导大鼠进入一种与人相似的高血压前期状态。研究表明,高血压前期的不稳定性表现为血压不同时间点的波动^[13-15]。本研究中持续光照处理的不同性别大鼠血压表现为时高时低的不稳定状态,这与以上文献报道结果也较为相似。

Ang II 具有强烈的缩血管及促血管增生作用^[16]。血管紧张素 II 受体(angiotensin II receptors, ATR)是肾素-血管紧张素系统的重要组成部分,主要包括 4 种类型的受体,其中 AT1R 作用最为明显。研究证实,Ang II 通过激活 AT1R 从而促进血管平滑肌细胞增殖、心肌细胞肥大等改变^[17]。国内不同实验组测定的正常大鼠血浆 Ang II 水平从(71.0±22.0)pg/mL 至(174.5±45.1)pg/mL 不等^[18-19]。本研究正常光照组大鼠血浆 Ang II 水平接近文献报道的正常大鼠水平,

持续光照处理组大鼠血浆 Ang II 水平明显高于正常光照组大鼠,也高于文献报道的正常水平上限,提示持续光照导致大鼠血压异常可能与血管紧张素系统异常激活有关。本研究还发现持续光照组大鼠肾脏集合管 AT1R 表达水平升高,提示 AT1R 作为血管紧张素系统重要分子参与了持续光照对大鼠血压异常的影响。

本研究还发现,持续光照组大鼠左心室壁相对厚度及室间隔相对厚度均高于同性别的正常光照组。此外,雄性持续光照组大鼠血浆 Ang II 水平与肾小叶间动脉相对内径呈正相关,持续光照组大鼠肾脏质量/体重比值高于正常光照组。有研究发现,Ang II 信号通路在出生后和幼年期对肾脏发育和肾单位功能建立,以及血压形成及维持具有明显的正向调控作用^[20]。MATERSON 等^[15]认为,高血压前期真实存在并与靶器官损伤密切相关,这与本研究结果较为一致。

目前认为人高血压前期具有以下特点:(1)常与肥胖、高脂血症、糖尿病等疾病具有共同的危险因素;(2)常合并血压相关的靶器官损害和改变;(3)发展为高血压的概率增加;(4)高血压前期状态是总心脑血管事件和脑梗死发生的独立危险因素;(5)早期是否启动药物干预仍存在争议^[9,14-15,21]。目前对于实验动物模型高血压前期的判定标准还未明确,相关指标也主要参考人高血压前期的标准。有研究者利用自发性高血压大鼠血压随周龄增加逐渐升高的特点,选择收缩压 120~139 mmHg 作为高血压前期大鼠的选择标准^[22]。本研究发现,持续光照处理大鼠血压不稳定或升高,体重增长速度快,伴有血浆 Ang II 水平升高及靶器官改变,且肾脏集合管 AT1R 表达升高,比对高血压前期的特点及标准后,部分符合,但是确诊为高血压前期仍旧证据不充分,未来需要进一步深入的研究证实。本研究还提示,综合评估体液指标及靶器官改变,并结合血压的动态改变特点,可能会对高血压前期状态有更客观和全面的认识。

致谢:感谢宁夏医科大学病理学系张建中教授对于本课题实施过程中的无私帮助,以及非常有价值的讨论及指导。

参考文献

[1] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019,19(1):1-44.

[2] SMOLENSKY M H, SACKETT-LUNDEEN L L, PORTALUPPI F. Nocturnal light pollution and underexposure to daytime sunlight: Complementary mechanisms of circadian disruption and related diseases[J]. Chronobiol Int, 2015,

- 32(8):1029-1048.
- [3] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19):127-248.
- [4] 董俭达, 景丽, 刘全, 等. 异常光照制对大鼠血压和体重的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(3):248-251.
- [5] D'AGATI V D, MENGEL M. The rise of renal pathology in nephrology: structure illuminates function[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(6):1016-1025.
- [6] LINEHAN K A, SEYMOUR A M, WILLIAMS P E. Semiquantitative analysis of collagen types in the hypertrophied left ventricle [J]. J Anat, 2001, 98(1):83-92.
- [7] 马丽媛, 王增武, 樊静, 等.《中国心血管健康与疾病报告 2021》要点解读[J]. 中国全科医学, 2022, 25(27):3331-3346.
- [8] 赵睿学, 王停, 荆鲁, 等. 基于国内外新版高血压指南探讨高血压前期存在的问题与思考[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(1):1-5.
- [9] VICENCIO F, JIMÉNEZ P, HUERTA F, et al. Effects of physical exercise on oxidative stress biomarkers in hypertensive animals and non-diabetic subjects with prehypertension/hypertension: a review[J]. Sport Sci Health, 2019, 15:481-495.
- [10] 吴永杰, 吴卓群, 顾文勇, 等. 连续非恒定噪音诱导建立大鼠听源性高血压模型[J]. 上海交通大学学报(农业科学版), 2010, 28(6):523-525.
- [11] AL-KINDI S G, BROOK R D, BISWAL S, et al. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(10):656-672.
- [12] BHATNAGAR A. Environmental determinants of cardiovascular disease[J]. Circ Res, 2017, 121(2):162-180.
- [13] 迟相林. 是否应保留高血压前期(正常高值血压)的概念? 高血压前期有哪些危害, 该如何处理? [J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(5):405-441.
- [14] CHEN Y, HUANG Y L, MAI W Y. Prehypertension or masked hypertension: which is responsible for target-organ damage? [J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(8):497.
- [15] MATERSON B J, GARCIA-ESTRADA M, DE GRAFF S B, et al. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage[J]. J Am Soc Hypertens, 2017, 11(11):704-708.
- [16] ENDO K, HAYASHI K, HARA Y, et al. Impact of early initiation of renin-angiotensin blockade on renal function and clinical outcomes in patients with hypertensive emergency: a retrospective cohort study[J]. BMC Nephrology, 2023, 24(1):68.
- [17] 邹云增. 肾素血管紧张素系统与心肌重构: 聚焦血管紧张素 II 1 型受体激活的机制研究[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(3):216-218.
- [18] 李江, 刘金玲, 董作亮, 等. 3 种检测血管紧张素-II 放射免疫试剂盒的比较[J]. 天津医药, 2004, 32(12):769-771.
- [19] 杨俭, 薛春, 胡刚. 依那普利对 2 型糖尿病大鼠血浆 Ang II 水平及血管、肾脏 AT1 受体表达的影响[J]. 药学报, 2005, 40(3):208-212.
- [20] RIBEIRO V S, CABRAL E V, VIEIRA L D, et al. Perinatal α -tocopherol overload programs alterations in kidney development and renal angiotensin II signaling pathways at birth and at juvenile age: mechanisms underlying the development of elevated blood pressure[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(7):2458-2471.
- [21] LAU D H, SHENASA H A, SHENASA M. Hypertension, prehypertension, hypertensive heart disease, and atrial fibrillation[J]. Card Electrophysiol Clin, 2021, 13(1):37-45.
- [22] HE D H, ZHANG L M, LIN L M, et al. Long-term prehypertension treatment with losartan effectively prevents brain damage and stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(2):301-309.

(收稿日期:2022-09-10 修回日期:2023-01-05)