DOI:10.16016/j.1000-5404.201603196

高盐诱导自发性高血压大鼠脑出血及脑微血管构筑改变

戴志强,张 旋,冯 阳,赵恒立,左世伦,刘 昕,冯 华 (400038 重庆,第三军医大学西南医院神经外科,重庆市脑科学协同创新中心)

[**摘要**] **目的** 探讨自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHR)和正常血压大鼠(Wistar-Kyoto rat,WKY)饲喂高盐饮食后脑出血特点及脑微血管结构改变。**方法** 6 周龄雄性 SHR 和 WKY 大鼠各 60 只分别通过随机数字表分为两组,一组饲喂高盐饮食,一组饲喂常规饮食,每周测 1 次尾动脉收缩压,观察大鼠行为学改变、存活情况、神经功能缺损并评分,HE 染色观察脑出血后血肿特点,干湿质量比法测定脑含水量,伊文氏蓝(Evans blue,EB)检测血脑屏障通透性,免疫荧光染色观察脑微血管改变,透射电镜观察脑微血管超微结构和紧密连接改变。**结果** 与两组常规饮食大鼠相比,两组高盐饮食大鼠均出现血压升高、神经功能缺损症状,脑含水量和血脑屏障通透性增加,HE 染色可见血管周围出现圆形渗出性出血,免疫荧光染色显示脑血管呈断续性改变,透射电镜可见脑血管与周围组织间隙增宽,紧密连接消失,管壁厚薄不均,出现空泡样改变。SHR 所有改变较 WKY 显著($P<0.01$)。高盐饮食 SHR 18 周龄时全部死亡,高盐饮食 WKY 19 周龄时全部死亡,常规饮食大鼠均正常存活。**结论** 高盐可单独引起大鼠血压升高、脑微血管结构改变,高血压可加重大鼠脑微血管损伤,两者可共同促进大鼠脑出血发生。

[**关键词**] 高盐;高血压;脑出血;脑微血管;自发性高血压大鼠
[**中图法分类号**] R544.1; R589.4; R743.34 [**文献标志码**] A

High salt intake induce intracerebral hemorrhage and cerebral microvascular architecture changes in spontaneously hypertensive rats

Dai Zhiqiang, Zhang Xuan, Feng Yang, Zhao Hengli, Zuo Shilun, Liu Xin, Feng Hua (Department of Neurosurgery, Chongqing Brain Science Collaborative Innovation Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the characteristics of intracerebral hemorrhage and cerebral microvascular architecture changes in spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive Wistar-Kyoto rats (WKY) after high salt intake. **Methods** Sixty SHR rats and 60 WKY (male' 6 weeks old) were randomly divided into 2 groups though the random number table. One group was fed with high salt diet, and the other with normal salt diet. Tail arterial systolic pressure was measured weekly, and behavioral changes and neurological deficit score were observed and evaluated everyday. HE staining was used to observe the hematoma characteristics, wet-dry weighing was used to detect cerebral water content, Evan's blue staining was used to observe the permeability of blood brain barrier, immunofluorescence staining was performed to observe cerebral microvascular changes, and transmission electron microscopy was employed to observe cerebrovascular ultrastructure and tight connection changes after 8 weeks' feeding. **Results** Compared with the 2 normal salt diet groups, high salt diet induced to increased blood pressure, neurological deficits,

[**基金项目**] 国家重点基础研究发展计划(973 计划,2014CB541600)
[**通信作者**] 冯 华,E-mail:fenghua8888@vip.163.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160612.0901.005.html(2016-06-12)

enhanced brain water content, and increased permeability of blood brain barrier. HE staining showed ring exudative hemorrhage around the blood vessels. Immunofluorescence staining displayed the discontinuous changes in cerebral microvessels. Transmission electron microscopy showed the widened gap between cerebral blood vessels and surrounding tissues, disappeared tight junctions, uneven thickness and vacuolar changes in the vascular wall. All of above changes were more significant in SHR rats than the WKY rats ($P<0.01$). All of high salt SHR rats died at the age of 18 weeks, and the high salt WKY group died at the age of 19 weeks, but all of normal salt rats survived. **Conclusion** High salt diet induces blood pressure increase and cerebral microvascular structure changes, and hypertension aggravates cerebral microvascular injury in the rats. The 2 conditions can promote the occurrence of cerebral hemorrhage.

[**Key words**] high salt; hypertension; intracerebral hemorrhage; cerebral microvessels; spontaneously hypertensive rats

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2014CB541600). Corresponding author: Feng Hua, E-mail: fenghua8888@vip.163.com

脑出血(intracerebral hemorrhage,ICH)是一种常见的、病死率和致残率极高的重症疾病。目前有研究证实高盐摄入与高血压发病密切相关[1],而高血压是脑出血的一个重要病因和诱因[2],因此推测高盐摄入导致脑出血原因可能为高盐摄入首先导致血压升高,继而发生脑出血。但有临床研究报道高盐除了可直接引起血压增高,还可单独诱发脑出血并对脑出血预后产生重要影响[3]。高血压可导致全身中小动脉平滑肌细胞增殖、血管壁增厚等改变[4],而高血压与高盐相互作用对脑血管的影响则可表现为使脑血管出现渗透性改变。Lee 等[5]采用卒中易感型自发性高血压大鼠(stroke-prone spontaneous hypertensive rats,SHRsp)饲喂高盐饮食的方法诱导 SHRsp 出现自发性脑出血,并用磁共振研究的方法观察了脑出血特点及血管渗透性增加。本研究以饲喂高盐饮食诱导不同血压大鼠脑出血的方法,观察大鼠脑出血特点,并从组织学和超微结构上观察大鼠脑微血管结构的改变,以期探索高盐摄入与脑出血发生发展过程之间的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

SPF 级 6 周龄雄性自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats,SHR)和日本京都大鼠(Wistar-Kyoto rats,WKY)各 60 只,均购于北京维通利华实验动物技术有限公司。按随机数字表法将实验动物分为 4 组,即 SHR + 常规饮食组(SHR_N)、SHR + 高盐饮食组(SHR_S)、WKY + 常规饮食组(WKY_N)、WKY + 高盐饮食组(WKY_S),每组 30 只。每组取 20 只用于观察监测其血压改变、行为学表现、存活分析、脑组织 HE 染色、脑微血管透射电镜检查,取 5 只用于脑组织含水量检测,取 5 只用于脑血管壁通透性检查。

1.2 高盐饮食饲喂方法及血压测量

SHR_S和 WKY_S饲喂 4% 高盐饮食(饮水中加入食盐),SHR_N和 WKY_N饲喂常规饮食,从开始饲喂高盐饮食后每日观察大鼠行为学表现及神经功能症状,采用美国 IITC Life Science 公司生产的无创血压测试仪测量大鼠尾动脉收缩压,每周 1 次,至 20 只死亡至 5 只。动物室温度(22 ± 5)℃,相对湿度(45 ± 10)%。

1.3 行为学观察和神经功能缺损评分

每日观察大鼠行为学表现,参照 Longa 等[6]的 5 分制方法进行神经功能缺损评分。0 分:无神经功能缺损症状;1 分:轻度神经功能缺损(前爪不能完全伸直);2 分:中度神经功能缺损(行走时转圈);3 分:重度神经功能缺损(行走时倾倒);4 分:不能自发行走,意识丧失。大鼠开始出现上述行为学表现后开始评分,记录死亡前最高分。

1.4 灌注取脑

10% 水合氯醛 5 mL/kg 腹腔注射麻醉,仰卧位固定大鼠,打开胸腔,暴露心脏,迅速将输液针经左心室插入升主动脉内固定,剪开右心耳,0.9% 温生理盐水 250 mL(含 0.5 mL 注射用肝素钠)灌注至右心耳流出清亮液体,4% 多聚甲醛(pH 7.4)300 mL 先快后慢灌注约 30 min,至鼠尾完全变硬后,开颅取脑,并用上述灌注液密闭固定 1 周。

1.5 HE 染色观察

饲喂 8 周高盐饮食后,SHR_S组和 WKY_S组各取出现神经功能缺损大鼠 5 只,SHR_N组和 WKY_N组随机取 5 只作为对照,灌注取脑并固定后,将固定好的脑组织,以 0.01 mol/L PBS 冲洗,常规梯度乙醇溶液脱水,二甲苯透明,经石蜡包埋,用组织切片机制备厚度为 6 μm 的组织切片,常规 HE 染色,显微镜观察。

1.6 脑含水量测定

参照1.5中HE染色的方法每组取大鼠5只,麻醉后迅速取出脑组织,立即称湿质量。然后将组织块切细后放入电热烘箱中,100 ℃烘烤24 h,称取干质量,按公式计算脑水肿含量。

组织含水量=(湿质量-干质量)/湿质量×100%

1.7 伊文氏蓝(Evans blue,EB)检测血脑屏障(blood-brain barrier,BBB)通透性

根据文献[7]报道的方法,取死亡高峰时间段内出现神经功能缺损大鼠5只,按30 mg/kg给予2 mg/mL EB(Sigma公司)经股静脉注射2 h后,经心脏灌注生理盐水,迅速断头取脑,取出血周围约160 mg脑组织,称质量后放入3 mL甲酰胺中,避光,37 ℃恒温水浴箱中72 h后,用分光光度计测其光密度,依据EB/甲酰胺标准品求出每个标本所含EB含量。

1.8 脑血管免疫荧光染色

将石蜡组织标本切片,常规脱蜡至水,置于Tris-EDTA缓冲液(pH 8.5)中微波加热20 min进行抗原修复,5%驴血清室温封闭30 min,去血清后分别滴加兔抗鼠多克隆抗体vWF、兔抗鼠多克隆抗体claudin-5抗体(美国Santa Cruz),4 ℃孵育过夜,PBS冲洗5 min×3次,滴加荧光二抗,室温孵育1 h,PBS洗涤后荧光封片剂封片,荧光显微镜(德国CarlZeiss)下观察并拍照,检测微血管内皮细胞vWF和claudin-5的表达情况,免疫荧光强度结果根据文献[8]方法观察分析。

1.9 透射电镜观察

将大鼠用10%水合氯醛5 mL/kg腹腔注射麻醉后暴露脑组织,活体迅速取基底节区及皮质区组织,迅速放入2.5%戊二醛中,并将组织修成1 mm^3的组织块,放入2.5%戊二醛(电镜级)中充分固定。经1%锇酸后固定,丙酮梯度脱水,环氧树脂618包埋,超薄切片,铀染,铅染后日本电子公司JEM-1400PLUS透射电镜观察血管超微结构。

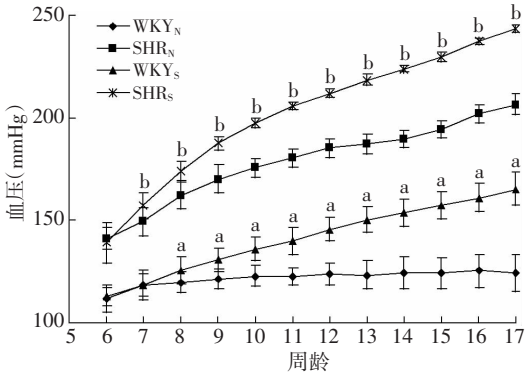
1.10 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,采用多因素方差分析,方差齐性检验如齐性用LSD法,不齐则用校正Dunnett T3检验,以$P<0.01$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血压变化

WKY_N血压值较稳定,未见血压值有显著改变($P>0.05$),SHR_N大鼠血压值随年龄增长而增加($P<0.01$),WKY_S出现血压增高($P<0.01$),但仍较SHR_N血压值低($P<0.01$),SHR_S血压明显增高($P<0.01$),最高可达256 mmHg(图1)。



a:$P<0.01$,与WKY_N比较;b:$P<0.01$,与SHR_N比较

图1 各组大鼠随年龄增长血压变化

2.2 行为学表现及评分

WKY_N和SHR_N均未见明显神经功能缺损表现,WKY_S、SHR_S均出现神经功能缺损症状,最明显表现为握前爪和转圈,SHR_S更为为明显,出现走路不稳、不能自发行走等严重神经功能缺损症状,Longa评分WKY_S(1.35±0.93)分,SHR_S(2.05±1.15)分,两者差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 高盐饮食饲喂后大鼠死亡情况

SHR_N和WKY_N正常存活;SHR_S和WKY_S均从11周龄开始死亡,SHR_S于13~14周龄达高峰,18周龄时全部死亡,WKY_S于14~15周龄达死亡高峰,19周龄时全部死亡(图2)。

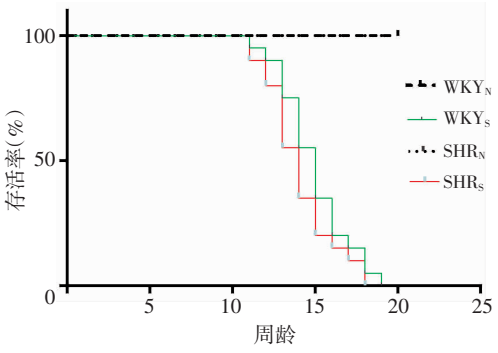


图2 各组大鼠存活率曲线

2.4 脑含水量及EB含量

WKY_N与SHR_N脑含水量差异无统计学意义($P>0.01$),WKY_S和SHR_S脑含水量较WKY_N和SHR_N明显增加($P<0.01$),SHR_S脑含水量较WKY_S明显增加($P<0.01$)。EB含量与脑含水量变化一致,WKY_N与SHR_N EB含量差异无统计学意义($P>0.01$),WKY_S与

SHR_S EB 含量较 WKY_N 与 SHR_N 明显增加($P<0.01$),且 SHR_S EB 含量较 WKY_S 明显增加($P<0.01$,表 1)。

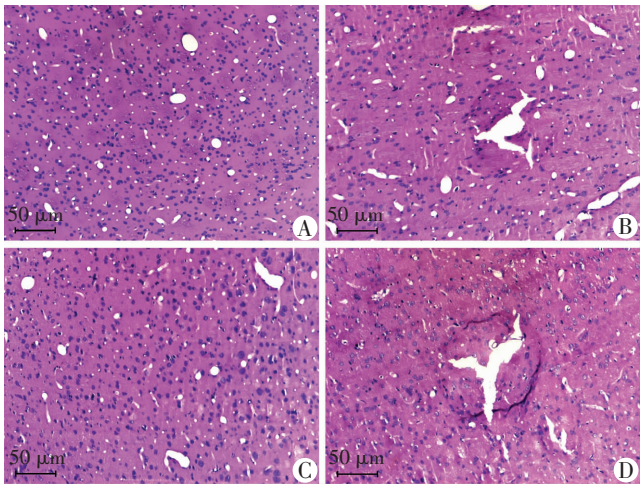
表 1 各组大鼠脑含水量及 EB 含量比较($n=5$, $\bar{x}\pm s$)

组别	含水量(%)	EB 含量(μg/g)
WKY_N	77.16 ± 0.06^a	3.98 ± 0.06^a
SHR_N	77.41 ± 0.07^{ab}	4.11 ± 0.12^{ab}
WKY_S	79.55 ± 0.59	9.78 ± 0.63
SHR_S	81.93 ± 1.28	13.47 ± 1.76

a:$P<0.01$,与 WKY_S 比较;b:$P<0.01$,与 SHR_S 比较

2.5 脑出血大鼠脑组织 HE 染色观察

SHR_S、WKY_S两组均出现脑出血,但与 WKY_S组比较,SHR_S出血较明显,出血点数量较多、出血量较大。SHR_S组 HE 染色的 10 只大鼠均观察到圆形出血点,数量均在 5 个以上,最多 1 只可见 20 余个大小不等的出血点,最大直径可达 800 μm;WKY_s组染色的 10 只大鼠中有 4 只可见出血点,出血点最少 1 只仅有 1 个微小出血点,最多 1 只可见 7 个出血点,最大直径约 500 μm。两者均为圆形渗出性出血,未见完整的红细胞,出血部位脑组织 HE 染色处均有碎裂,出血点紧邻血管(图 3)。SHR_N和 WKY_N两组均未观察到类似出血。

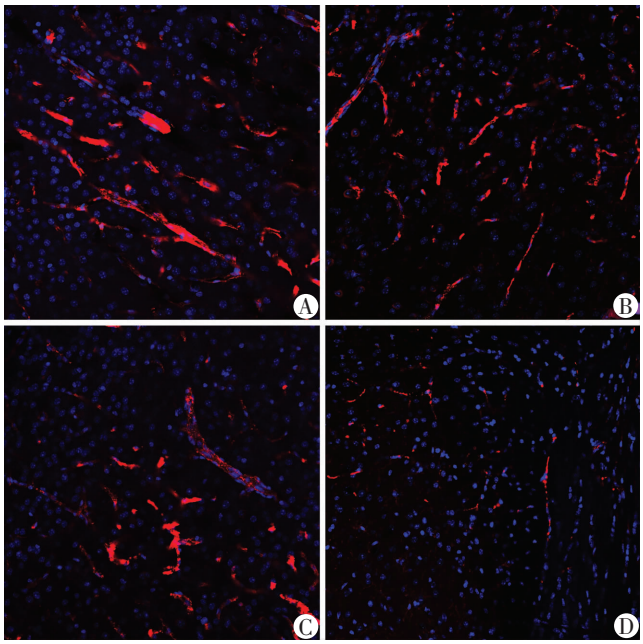


A:WKY_N;B:WKY_S;C:SHR_N;D:SHR_S

图 3 HE 染色观察各组大鼠脑组织改变特点及出血情况

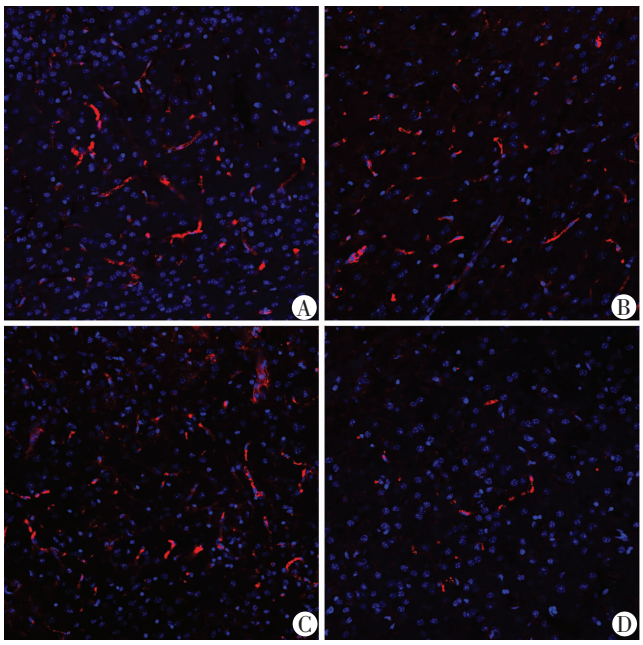
2.6 大鼠脑血管免疫荧光染色

以 vWF 标记的脑血管中,WKY_N及 SHR_N组中血管平滑,呈连续条带状分布,强阳性表达(图 4A、C)。WKYs 及 SHR_S组可见血管断续性改变,血管粗细不均匀,WKYs 呈阳性表达(图 4B),SHR_S呈弱阳性表达(图 4D)。在血管 claudin-5 免疫荧光染色中,WKY_N和 SHR_N呈强阳性表达(图 5A、C),WKYs 和 SHR_S荧光信号减弱,WKYs 呈阳性表达(图 5B),SHR_S呈弱阳性表达(图 5D)。



A:WKY_N;B:WKY_S;C:SHR_N;D:SHR_S

图 4 免疫荧光染色观察各组大鼠脑微血管内皮细胞 vWF 的表达 (×100)

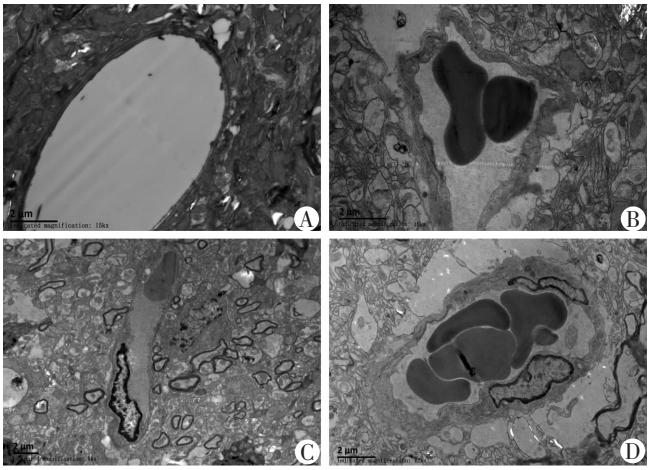


A:WKY_N;B:WKY_S;C:SHR_N;D:SHR_S

图 5 免疫荧光染色观察各组大鼠脑微血管内皮细胞 claudin-5 的表达 (×100)

2.7 大鼠脑血管透射电镜检查

透射电镜结果可见 WKY_N和 SHR_N组管壁平滑,与血管周围组织联系紧密,紧密连接成连续带状,细胞间未见间隙(图 6A、C);WKYs、SHR_S血管与周围组织间隙增宽,管壁厚薄不均,出现空泡样改变,内皮细胞间紧密连接消失,细胞间出现明显裂隙(图 6B、D)。



A:WKY_N;B:WKY_S;C:SHR_N;D:SHR_S

图6 透射电镜观察各组大鼠脑微血管结构改变

3 讨论

脑出血又称出血性脑卒中,是脑卒中的一个亚型。高血压病是脑出血最常见的病因,同时严重影响脑出血患者的预后[9]。一项统计研究[10]显示:血压是出血性脑卒中及缺血性脑卒中的重要危险因素,当血压高于140/90 mmHg时,77%的患者出现了首次脑卒中。高盐摄入与原发性高血压病(essential hypertension,EH)关系密切。大量临床研究报道高血压发生率与平均每日的钠摄入量呈正相关,即钠摄入量越多,血压越高;也有动物模型研究显示,饲喂高盐饮食的大鼠血压较饲喂正常饮食的大鼠血压升高[14-16]。因此,脑出血是继发于高盐引起血压增高以后还是高盐可直接作用于脑血管引起脑出血还需要通过实验研究证实。

新近研究显示,高盐摄入可直接影响脑出血的发生及预后且不依赖于血压升高,这可能是由于高盐可直接损伤靶器官的结构。日本一项对12个区域进行的调查研究[17]显示,盐摄入与平均动脉压及脑卒中病死率呈正相关,但是平均动脉压与病死率并不相关,多因素分析显示盐摄入是脑卒中一个独立的死亡因素,与高血压无关。美国一项以人群为基础的队列研究[18]显示,当人每日盐摄入量超过4 g时,每增加0.5 g盐摄入,脑中风概率增加17%。英国一项研究[19]显示,在19~64岁的人口中减少15%的盐摄入量,血压降低,脑卒中及缺血性心脏病病死率降低。但是这些研究主要集中于临床研究,有关盐摄入与脑出血直接关系的实验性研究还不多。

除Lee等[5]的报道研究外,Bailey等[20]报道SHRsp内皮细胞紧密连接的早期改变增加了血脑屏障功能障碍和脑出血概率。高盐可加重对紧密连接的改变,这些改变包括claudin-5、MMP-9、胶质纤维酸性蛋白等。此外,高盐也损伤了正常血压的WKY大鼠的神经血管单元。SHRsp是SHR的一个亚型,其卒中发生率较SHR高。SHR的遗传性高血压与临床上人的原发性高血压相似,是最常用的高血压动物模型。1963年,京都医学院Okamoto利用有显著高血压症状的远交Wistar Kyoto雄性鼠与带有轻微高血压症状的雌性鼠交配,自此开始兄妹交配并连续选择具有自发高血压性状的大鼠,从而培育成SHR。该大鼠自发性高血压、心血管疾病发病率高,对降压药物有反应。以SHR为模型饲喂高盐饮食可更好地研究高盐和血压与脑卒中的关系。

本研究结果中WKYs与SHR_S血压、行为学表现、血脑屏障、脑血管构筑等改变均提示高盐可升高大鼠血压,对大鼠脑血管造成损伤。SHR_S的损伤较WKYs明显,提示高盐可作为一个独立危险因素对大鼠血压及脑血管造成影响,高血压可加重有基础病变的脑血管损害,增加脑出血风险。高盐和高血压是大鼠脑出血的两个独立危险因素,但两者可共同增加脑出血发生概率,其原因之一为高盐可增加大鼠脑血管管壁损伤,降低脑血管应力承受力,而高血压可增加脑血管的应力,最终导致SHR_S比WKY_S更易出现脑出血。

有关SHR饲喂高盐饮食后脑血管构筑改变及脑出血尚少见报道。本研究中SHR饲喂高盐饮食后脑出血的特点与以往学者提出的"环状出血(ring hemorrhage)"或"点状出血"较相似,这是一种广泛存在于脑出血之中的病理改变[21]。高盐诱导SHR脑出血可能会是一种新的自发性高血压脑出血动物模型,可用于自发性高血压脑出血发生机制的研究,包括血流动力学、高盐与血脑屏障相关机制等研究。但是SHR饲喂高盐饮食诱导脑出血的研究还需进一步探讨。包括目前文献报道饲喂的盐浓度有1%、4%、6%、8%,最高8.9%,高盐形式有日本饮食、盐水、高盐低脂饲料及常规大鼠饲料加高盐等[5,14-16,20,22-23],哪种形式的饲料和盐浓度最易诱发SHR出现脑出血?采用该方法出现脑出血后具体发生位置及发生率?SHR与SHRsp饲喂高盐饮食后出血量、出血部位、脑出血发生率是否有差异等。

参考文献:

[1] Mohan S, Campbell N R C. Salt and high blood pressure[J]. Clinical Science, 2009, 117(1): 1-11. DOI: 10.1042/CS20080207

[2] Strazzullo P, D'Elia L, Kandala N B, *et al*. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospec-

tive studies[J]. BMJ, 2009, 339: b4567. DOI: 10.1136/bmj.b4567

[3] Appel L J. Reducing Sodium Intake to Prevent Stroke: Time for Action, Not Hesitation[J]. Stroke, 2014, 45(3): 909-911. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002870

[4] 刘赟, 李敬诚, 尹延伟, 等. 激活 TRPV1 对自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015,37(8): 762-766. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201411015

[5] Lee J M, Zhai G, Liu Q, *et al*. Vascular Permeability Precedes Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats[J]. Stroke, 2007, 38(12): 3289-3291. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.491621

[6] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, *et al*. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91. DOI: 10.1161/01.STR.20.1.84

[7] Cole D J, Matsumura J S, Drummond J C, *et al*. Time- and pressure-dependent changes in blood-brain barrier permeability after temporary middle cerebral artery occlusion in rats[J]. Acta Neuropathol, 1991, 82(4): 266-273. DOI: 10.1007/BF00308811

[8] 李兵, 陈祎招, 蒋伟平, 等. 脑出血后血脑屏障紧密连接蛋白 occludin 的表达变化[J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11(6): 575-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.06.009

[9] 赵继宗, 周定标, 周良辅, 等. 2464 例高血压脑出血外科治疗多中心单盲研究[J]. 中华医学杂志, 2005(32): 2238-2242. DOI: 10.3760/j: issn: 0376-2491.2005.32.004

[10] Go A S, Mozaffarian D, Roger V L, *et al*. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association[J]. Circulation, 2013, 127(1): 143-152. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366

[11] Hatton D C, Mccarron D A. Dietary salt and hypertension[J]. Current opinion in nephrology and hypertension, 1996, 5(2): 166-169. DOI: 10.1097/00041552-199603000-00012

[12] Mozaffarian D, Fahimi S, Singh G M, *et al*. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes[J]. N Engl J Med, 2014, 371(7): 624-634. DOI: 10.1056/NEJMoa1304127

[13] Mente A, O'Donnell M J, Rangarajan S, *et al*. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure[J]. N Engl J Med, 2014, 371(7): 601-611. DOI: 10.1056/NEJMoa1311989

[14] Koga Y, Hirooka Y, Araki S, *et al*. High salt intake enhances blood pressure increase during development of hypertension *via* oxidative stress in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertens Res, 2008, 31(11): 2075-2083. DOI: 10.1291/hypres.31.2075

[15] Gao F, Han Z Q, Zhou X, *et al*. High salt intake accelerated cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats: time window of left ventricular functional transition and its relation to salt-loading doses[J]. Clin Exp Hypertens, 2011, 33(7): 492-499. DOI: 10.3109/10641963.2010.551795

[16] Hayakawa Y, Aoyama T, Yokoyama C, *et al*. High salt intake damages the heart through activation of cardiac (pro) renin receptors even at an early stage of hypertension[J]. PLoS ONE, 2015, 10(3): e120453. DOI: 10.1371/journal.pone.0120453

[17] Tomonari T, Fukuda M, Miura T, *et al*. Is salt intake an independent risk factor of stroke mortality? Demographic analysis by regions in Japan[J]. J Am Soc Hypertens, 2011, 5(6): 456-462. DOI: 10.1016/j.jash.2011.07.004

[18] Gardener H, Rundek T, Wright C B, *et al*. Dietary Sodium and Risk of Stroke in the Northern Manhattan Study[J]. Stroke, 2012, 43(5): 1200-1205. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.641043

[19] He F J, Pombo-Rodrigues S, Macgregor G A. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality[J]. BMJ Open, 2014, 4(4): e4549. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004549

[20] Bailey E L, Wardlaw J M, Graham D, *et al*. Cerebral small vessel endothelial structural changes predate hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats: a blinded, controlled immunohistochemical study of 5- to 21-week-old rats[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2011, 37(7): 711-726. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01170.x

[21] 吕田明, 陆兵勋, 尹恕, 等. 脑出血血肿形成过程中的管涌现象[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(7): 489-491. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2007.07.017

[22] Groholm T, Finckenberg P, Palojoki E, *et al*. Cardioprotective effects of vasopeptidase inhibition vs. angiotensin type 1-receptor blockade in spontaneously hypertensive rats on a high salt diet[J]. Hypertens Res, 2004, 27(8): 609-618. DOI: 10.1291/hypres.27.609

[23] Wang H, D'Ambrosio M A, Garvin J L, *et al*. Connecting Tubule Glomerular Feedback in Hypertension[J]. Hypertension, 2013, 62(4): 738-745. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01846

(**收稿**: 2016-03-31;**修回**: 2016-05-24)

(编辑 张 维)