DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.14.009
第25卷第14期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 14
1240 2003年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)14-1240-03

降压药物干预高盐饮食复合冷应激诱导大鼠的心肌肥厚

吴自强[1],祝之明[1],祝善俊[2],王海燕[1] (第三军医大学:[1]附属大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,重庆 400042;[2]附属新桥医院心血管内科,重庆 400037)

提 要:目的 研究药物干预对高盐复合冷应激诱导大鼠的肾素-血管紧张素-醛固酮系统、血压和心肌肥厚的影响。方法 Wistar大鼠随机分为5组:正常对照组,未治疗组,卡托普利组,倍他乐克组和尼群地平组。除正常对照组外,其余4组大鼠在药物或生理盐水干预的同时,均给予含8%NaCl饲料喂养,并每天置于5±2 ℃冷室内4 h。每周测血压和体质量一次,8周后处死动物称全心脏湿质量。用放免法测定大鼠左室心肌肾素活性、血管紧张素Ⅱ和醛固酮浓度。结果 ①倍他乐克组大鼠左室心肌肾素活性、血管紧张素Ⅱ和醛固酮浓度明显低于未治疗组、卡托普利组和尼群地平组($P<0.01$),与对照组无明显差异。②3种药物干预的大鼠血压均明显低于未治疗组($P<0.01$),与对照组之间无差异。③尼群地平组大鼠心脏质量指数与对照组之间无显著性差异,但显著低于卡托普利组和倍他乐克组($P<0.01$)。结论 尼群地平可抑制大鼠心肌肥厚,卡托普利和倍他乐克则无此作用,提示细胞内钙调节异常可能在高盐复合冷应激诱导大鼠心肌肥厚发生发展过程中起重要作用。

关键词:高盐饮食;冷应激;高血压;心肌肥厚
中图法分类号:R339.5+5;R542.202;R972+.4 文献标识码:A

Effects of antihypertensive agent on cardiac hypertrophy in hypertensive rats induced by high salt diet combined with cold stress

WU Zi-qiang, ZHU Zhi-ming, ZHU Shan-jun, WANG Hai-yan (Department of Hypertension and Endocrinology, Daping Hospital, Third Military University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the effects of antihypertensive agents on renin-angiotensin-aldosterone system, blood pressure and myocardial hypertrophy induced by high salt diet plus cold stress. Methods Fifty male Wistar rats weighting 200~250 g were divided into 5 groups: control, saline, captopril, betaloc and nitrendipine. The rats treated with dugs or saline were fed with high salt diet (8% NaCl) and subjected to cold stress[(5±2) ℃] 4 hours a day. Blood pressure and body weight were measured once a week. Rats were sacrificed and then the gross weight of hearts was measured 8 weeks later. Renin activity (RA), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ) and aldosterone (Aldo) in the left ventricular wall were determined by radioimmunoassay. Results ① Levels of RA, Ang Ⅱ and Aldo of rat left ventricular wall in betaloc group were significantly lower than those in saline, captopril and nitrendipine groups ($P<0.01$). ② After administration of captopril, betaloc and nitrendipine, systolic blood pressure in these three groups was significantly lower than that in saline and control groups ($P<0.01$). ③ Rat heart mass index in nitrendipine group was significantly lower than that in captopril and betaloc groups ($P<0.01$). Conclusion Nitrendipine, but not captopril or betaloc, can improve rat cardiac hypertrophy induced by high salt diets plus cold stress, indicating that calcium may play an important role in cardiac hypertrophy of this unique hypertensive animal model.

Key words: high salt diet; cold stress; hypertension; cardiac hypertrophy; antihypertensive

高血压是遗传和环境因素相互作用的结果。在众多环境因素中,食盐和温度对血压的影响较为明显。研究表明,高盐饮食或寒冷刺激不仅能引起人和动物的血压升高,而且还能诱导心肌肥厚[1,2]。既往偏重于研究单一环境因素的作用,但高盐饮食和冷应激复合因素对大鼠血压和心肌的作用较高盐或冷应激单一因素更明显,提示多个环境因素对大鼠心血管系统的影

基金项目:国家自然科学基金资助面上项目(39725013)
作者简介:吴自强(1964-),男,河南省南阳市人,博士,主治医师,主要从事心血管疾病的临床方面的研究。电话:(023)68757745
通信作者:祝之明,电话:(023)68757745
收稿日期:2002-06-06;修回日期:2002-10-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

响具有相加作用。研究多个环境因素对心血管系统的影响较单一因素具有更重要的意义。

既往研究证明, 高盐或冷应激引起大鼠血压升高和心肌肥厚, 可能与大鼠交感神经系统(Sympathetic nervous system, SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活有关, 卡托普利或心得安可抑制大鼠血压升高[3,4]。然而, 血管紧张素转化酶抑制剂(Angiotensin coverting enzyme inhibitor, ACEI)或β受体阻滞剂等药物对高盐复合冷应激诱导大鼠的血压及心肌肥厚的影响尚未见报道。本研究主要观察卡托普利、倍他乐克和尼群地平3个不同作用机制的药物对高盐复合冷应激诱导Wistar大鼠RAAS、血压及心肌的影响, 为明确复合环境因素对心血管系统的作用机制提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　研究对象

50只200~250 g体质量的雄性Wistar大鼠(第三军医大学附属大坪医院实验动物中心提供), 随机分为5组, 每组10只。除对照组(Control, C)外, 其余4组大鼠用管饲法给予生理盐水或药物: 未治疗生理盐水(Saline, S)组: 1 ml/d; 卡托普利(Captopril, Cap)组: 30 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$; 倍他乐克(Betaloc, Beta)组: 10 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$; 尼群地平(Nitrendipine, Nit)组: 1 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$。

1.2　方法

除对照组给予室温和正常饲料喂养外, 其余4组大鼠在上述干预的同时, 均给予含8% NaCl (166.6 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)[5,6], 并每天置于(5±2) ℃冷室内4 h。各组大鼠每周测血压(尾套法)和体质量一次。实验周期8周, 8周后断头处死各实验组大鼠, 取全心脏, 称其湿质量, 计算全心脏湿质量/体质量比值(HW/BW, mg/g)。每只大鼠取1 g左室心肌组织匀浆、离心, 取上清液, 采用放免法分别测定肾素活性(Renin activity, RA)、血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ, AngⅡ)和醛固酮(Aldosterone, Ald)水平。本实验所采用的高盐含量和低温参数来源于国外大多数相关研究[2,4~6]。本实验所用冷室, 经反复调试能将温度控制在3~7 ℃范围之内, 可满足本实验的要求。

1.3　统计学处理

所有数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组之间比较用 Student's t 检验。

2　结果

2.1　药物干预对实验大鼠左室心肌RA、AngⅡ和Ald的影响

实验第8周, 倍他乐克组大鼠左室心肌RA, AngⅡ和Ald浓度明显低于未治疗组、卡托普利组和尼群地平组($P<0.01$), 与正常对照组相比无明显差异。未治疗组、卡托普利组、尼群地平组和未治疗组的RA、AngⅡ和Ald浓度明显高于对照组($P<0.01$)。见表1。

表1　各组大鼠左室心肌中RA, AngⅡ和Ald的浓度

Tab 1　Concentrations of RA, AngII and Ald in left ventricular myocardium of rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	RA[$pg\cdot(100\ mg)^{-1}\cdot h^{-1}$]	AngⅡ(pg/100 mg)	Ald(pg/100 mg)
C	10	148±9.5	126±18.7	238±31.1
S	10	271±16.8△	310±23.5△	430±48.6△
Cat	10	265±14.5△	296±13.9△	423±17.5△
Beta	10	137±15.5 *	131±10.0 *	241±16.3 *
Nit	10	261±17.4△	306±13.7△	445±48.6△

*: $P<0.01$ vs S, Cap or Nit; △: $P<0.01$ vs C

2.2　药物干预对实验大鼠血压的影响

实验前Wistar大鼠各组之间血压无明显差异($P>0.05$)。3种药物干预的大鼠血压于实验第2周均低于未治疗组($P<0.01$), 于第3周血压差异更显著, 与对照组相比无明显差异, 见表2。

表2　不同药物干预对大鼠收缩压的影响(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Effects of drugs on systolic blood pressure of rats (mmHg, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	0	1 week	2 weeks	3 weeks	4 weeks	5 weeks	6 weeks	7 weeks	8 weeks
C	10	95±3.0	96±3.6	98±3.5	98±5.5	100±7.5	101±5.5	102±7.3	105±6.5	103±6.0
S	10	90±3.0	101±3.5	112±5.0 #	125±5.5 *	133±6.6 *	130±5.8 *	128±5.0 *	128±6.2 *	127±6.3 *
Cap	10	96±2.8	95±2.3	98±3.3	97±3.1	100±3.6	100±3.4	103±3.7	103±4.0	105±3.6
Beta	10	95±2.5	98±3.3	94±3.0	95±3.6	97±3.5	100±3.8	104±3.4	105±3.5	103±3.5
Nit	10	94±3.1	95±3.5	97±3.6	97±3.2	100±4.0	100±3.8	102±3.8	102±3.6	105±4.0

#: $P<0.01$, *: $P<0.001$ vs C, Beta or Nit

2.3　3种药物对实验大鼠心脏质量指数(Heart mass index, HMI)的影响

实验前Wistar大鼠各组之间质量无明显差异($P>0.05$)。实验第8周, 卡托普利组和倍他乐克组大鼠HMI与未治疗组比较无明显差异, 尼群地平组大鼠HMI与对照组相比无显著性差异, 但显著低于其余3组($P<0.01$), 见表3。

表3　降压药物对大鼠心脏质量指数的影响($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Effects of 3 antihypertensive agents on heart mass index ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

	C	S	Cap	Beta	Nit
Heart weight(mg)	949.0±25.0	1218.0±40.0	1317.0±50.0	1230.0±50.0	992.0±28.0
Body weight (g)	309.0±7.5	293.3±7.8	318.5±7.5	297.6±10.5	294.9±9.5
HMI (mg/g)	3.1±0.1	4.2±0.2	4.1±0.2	4.2±0.2	3.4±0.1 #

#: $P<0.01$ vs S, Cap or Beta

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

3 讨论

本研究显示，卡托普利、倍他乐克和尼群地平可抑制高盐复合冷应激诱导的大鼠血压升高，但仅尼群地平可抑制心肌肥厚，提示细胞内钙离子在高盐复合冷应激诱导大鼠心肌肥厚发生发展过程中起重要作用。

既往研究认为，RAAS 在高血压和心肌肥厚的发生过程中起重要作用，尤其是血管紧张素Ⅱ。卡托普利通过抑制血管紧张素转换酶（Angiotensin coverting enzyme，ACE），使 Ang Ⅱ产生减少。本研究显示，卡托普利（30 mg·kg^{-1}·d^{-1}）能预防高盐复合冷应激因素所诱导的血压升高，提示 RAAS 在该模型的血压升高过程中起重要作用。有关卡托普利对心肌肥厚的影响，既往报道并不一致。Shechtman 等[3] 发现，卡托普利可抑制寒冷诱导的血压升高，但对寒冷引起的心肌肥大无明显影响。本研究显示，卡托普利不能预防高盐和冷应激诱导的大鼠心肌肥厚，也不能减少心肌 Ang Ⅱ的合成，这可能因为卡托普利只能抑制 ACE 依赖的 Ang Ⅱ生成途径，而 Ang Ⅱ生成的 chymase（胃促胰酶）途径和非 ACE 非 chymase 依赖的途径则可能发生代偿性激活[7,8]。因此，在本研究中，卡托普利未能抑制大鼠的心肌的 RAAS 及心肌肥厚，可能与 Ang Ⅱ其它生成途径的代偿有关。

高盐和寒冷均能激活机体交感神经系统，释放儿茶酚胺，引起周围血管收缩、心率加快和心脏后负荷增加，最终发生高血压。本实验显示，倍他乐克（10 mg·kg^{-1}·d^{-1}）能预防高盐复合冷应激所诱导的大鼠血压升高，提示交感神经系统在高盐复合冷应激所诱导的血压升高过程中起重要作用。许多研究提示，儿茶酚胺在心肌肥厚中可能起重要作用，去甲肾上腺素能诱导大鼠心肌肥厚。然而，本实验显示，倍他乐克虽能预防大鼠血压升高，但对心肌肥厚无明显影响。同时发现，倍他乐克能抑制 RAAS 活性，这可能与其抑制肾素释放有关。这提示在高盐与冷应激诱导的大鼠心肌肥厚过程中，其他心血管活性物质，如转移生长因子和甲状腺素等可能在高盐复合冷应激诱导的心肌肥厚过程中显示重要作用。有实验表明，高盐或冷应激刺激大鼠血浆转移生长因子和甲状腺素水平明显升高[9,10]。

与卡托普利和倍他乐克不同的是，尼群地平组大鼠心脏/质量指数明显低于未治疗组，表明尼群地平可抑制高盐复合冷应激所诱导大鼠的心肌肥厚，提示细胞内 Ca^{2+} 在心肌肥厚发生过程中起重要作用。同时尼群地平也能预防大鼠血压升高，排除了血压对心肌肥厚的影响。有研究表明，动脉血压和心肌肥厚受多种信号物质的调控，Ca^{2+} 信号可能是信号调控的共同转导通路，细胞内 Ca^{2+} 在血压升高和心肌肥厚的发生中起重要作用[11]。在多种信号物质中，Ang Ⅱ和肾上腺素均是较强的心肌肥厚刺激因子[12,13]。Ang Ⅱ和肾上腺素都可经 G 蛋白偶联受体途径引起细胞内储存 Ca^{2+} 的释放，激活丝裂源激活的蛋白激酶（MAPK），继而活化多种心肌肥厚的相关基因，如 *c-fos*、*c-myc* 和 *c-jun* 等的表达增加，诱导心肌肥厚的发生。本实验应用钙通道阻滞剂尼群地平可能通过阻滞细胞内质网 Ca^{2+} 的释放，减少胞浆内 Ca^{2+} 浓度，从而抑制心肌肥厚的发生，但其详细机制尚需进一步研究。

参考文献：

[1] Nurkiewicz T R, Beogehold M A. High dietary salt alters arteriolar myogenic responsiveness in normotensive and hypertensive rats[J]. Am J Physiol, 1998, 275(6 Pt 2): H2095－2104.

[2] Sun Z, Cade J R, Fregly M J. Cold-induced hypertension. A model of mineralocorticoid-induced hypertension[J]. Ann N Y Acad Sci, 1997, 813(5): 682－688.

[3] Shechtman O, Fregly M J, Van Bergen P, *et al*. Prevention of cold-induced increase in blood pressure of rats by captopril[J]. Hypertension, 1991, 17(6 Pt 1): 763－770

[4] Sun Z, Cade J R, Fregly M J, *et al*. Effect of chronic treatment with propranolol on the cardiovascular responses to chronic cold exposure[J]. Physiol Behav, 1997, 62(2): 379－384.

[5] De Wardener H E. Sodium and hypertension[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1998, 89(4): 9－15.

[6] Hatton D C, McCarron D A, Greene A S, *et al*. Dietary salt and hypertension[J]. Nephrol Hypertens, 1996, 5(2): 166－169.

[7] Okunishi H, Shiota N, Fukamizu A, *et al*. Angiotensin Ⅱ antagonist, not ACE inhibitor, prevents neointima formation on injured canine arteries[J]. J Hypertens, 1998, 12(Suppl 3): S132(abstract).

[8] Okunishi H, Oka Y, Shiota N, *et al*. Marked species difference in the vascular angiotensin Ⅱ forming pathways: human versus rodents[J]. Jpn J Pharmacol, 1993, 62(2): 207－210.

[9] Ely D L. Overview of dietary sodium effects on and interactions with cardiovascular and neuroendocrine function[J]. Am J Clin Nutr, 1998, 65(Suppl 2): 594S－605S.

[10] Fregly M J, Rossi F, Cade J R. A role for thyroid hormones in cold-induced elevation of blood pressure and cardiac hypertrophy[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1994, 72(9): 1066－1074.

[11] Berridge C R, Sheridan C M, Turch C W. Calcium——a life and death signal[J]. Science, 1998, 275(10): 645－650.

[12] Schorb W, Conrad K M, Singer H A, *et al*. Angiotensin Ⅱ is a potent stimulator of MAP-kinase activity in neonatal rat cardiac fibroblasts[J]. J Mol Cell Cardio, 1995, 27(5): 1151－1160.

[13] Bogoyevitch M A, Glennon P E, Sugden P E. Endothelin-1, phorbol esters and phenylephrine stimulate MAP kinase activities in ventricular cardiomyocytes[J]. FEBS Lett, 1993, 317(3): 271－275.

（编辑 刘洪娥）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net