

实验性高血压所致的颅内大动脉损害

曾进胜 黄如训 苏镇培

(中山医科大学附属第一医院神经科, 广州 510080)

Intracranial Large Arterial Lesions Induced by Experimental Hypertension

ZENG Jin-Sheng, HUANG Ru-Xun and SU Zhen-Pei
(Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT

Aim To observe the characteristic of intracranial large arterial lesions that were induced by experimental hypertension.

Methods A morphometric study was performed on middle cerebral artery and basal artery in stroke-prone renovascular hypertensive rats and the morphometric values afert antihypertensive therapy with captopril were compared with those in non-antihypertensive rats.

Results It was found that enhanced media thickness was presented in both middle cerebral artery and basal artery. It was mainly induced by hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells in middle cerebral artery and by mural remodeling in basal artery. The hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells were depressed, but the remodeling did not reverse to be sufficient to bring about full normalization after antihypertensive therapy.

Conclusion These results indicate that the main lesion of intracranial arteries is enhanced media thickness, but different vessels have different reaction to hypertension and antihypertensive therapy.

KEY WORDS Hypertension; Patho morphology, middle cerebral artery, basal artery; Rats

摘要 为观察实验性高血压所致的颅内大动脉损害的特征,将易卒中型肾血管性高血压大鼠的大脑中动脉和基底动脉进行形态学测量,并观察了用卡托普利抗高血压治疗后这些测量参数的变化。结果发现,高血压大鼠的大脑中动脉和基底动脉均有中层肥厚,但前者主要由平滑肌细胞增殖、肥大引起,后者却主要是血管壁重构的结果。卡托普利抗高血压治疗可控制平滑肌细胞增殖、肥大,但不能改善血管壁重构。以上结果提示,高血压所致的颅内动脉损害主要表现为血管中层肥厚,而且不同血管对高血压和抗高血压治疗的反应有差异。

关键词 高血压; 病理形态学,大脑中动脉,基底动脉; 大鼠

一般认为高血压性脑血管损害主要波及颅内细小动脉,导致透明变性、纤维素样坏死和微动脉瘤形成等,这些血管损害是高血压性脑卒中的病理基础。但我们的研究还发现:高血压对颅内微血管也有明显损害,这种血管损害在脑卒中的发生和发展中有着重要意义^[1]。然而,高血压所致的颅内大动脉损害特征未明。本研究通过观察易卒中型肾血管性高血压大鼠(stroke-prone renovascular hypertensive rats, SPRHR)^[2]的颅内大动脉损害表现,探讨这些血管损害与血压水平的关系。

1 材料与方法

1.1 模型复制

体重为 80~120 g 的封闭群雄性 Sprague-Dawley (SD)大鼠 90 只(中山医科大学实验动物中心提供),随机将其中 60 只用双肾双夹法复制成 SPRHR^[2],其余 30 只作为正常血压对照组。

1.2 动物分组

将 60 只 SPRHR 随机分为高血压治疗组和对照组, 每组 30 只。治疗组大鼠在肾动脉狭窄术后第 5 周开始, 将卡托普利片剂(上海施贵宝制药有限公司)研磨成粉末后加入饮用水中(400 mg/L), 并充分摇匀使之溶于水, 供大鼠随时饮用, 每天更换新鲜药液, 连续喂药 10 周。正常血压和高血压对照组大鼠一直饮用自来水。

1.3 血压测量

用 MRB-ⅢA 型大鼠心率血压仪(上海市高血压研究所), 经尾动脉测量清醒大鼠的收缩压。

1.4 脑动脉病理形态学检查

将肾动脉狭窄术后 14 周末各组无神经症状的存活大鼠随机各抽取 10 只, 测量血压后, 用 3% 戊巴比妥(40 mg/kg 体重)腹腔注射麻醉。剪开胸腔, 用磨钝的 9 号针头从左心室穿刺至升主动脉, 剪开右心房, 用等于大鼠收缩压的压力从升主动脉灌入生理盐水, 再用 4% 甲醛溶液灌注固定。灌注液置于 500 mL 的密封瓶中, 用输液管将瓶内液体导向穿刺于升主动脉的针头, 另设一进气管, 并与拆去袖套的血压计连接, 瓶内压力则可用血压计打气加压维持于大鼠收缩压水平。快速开

颅, 只取右大脑中动脉起始段和基底动脉末段各 2 mm, 连同周围脑组织一起, 常规制备石蜡切片, 每个蜡块切 4~5 μm 厚的组织片 20 张, 以确保有标准横切面的切片, HE 和醛品红法弹力纤维染色。光镜下, 先将待测血管横切面的中点置于有“+”字的测微器座标交叉点上, 选择相互垂直的两条血管外径所处的管壁厚度基本一致者, 作为血管标准横切面。在 10×40 倍显微镜下, 直接计算相互垂直的 2 条血管外径所经之处的平滑肌细胞层数, 取其平均值作为中层平滑肌层数。然后用测微器测量该切面上的血管内、外径和内弹力板外缘与外膜内缘之间的厚度, 以此计算出血管的横断面积、中层面积和内膜面积。

1.5 统计学分析

各组间样本均数的两两比较用方差分析, 两变量的相互依存关系作直线相关分析。P<0.05 时差异有显著性意义。

2 结果

2.1 血压变化

各组大鼠的血压变化见表 1(Table 1)。

Table 1. Comparison of blood pressure at various period in rats of three groups ($\bar{x}\pm s$, kPa).

Groups	n	pretreatment	a week after treatment	pre-execute
HT	10	25.01±2.37 ^d	26.72±3.84 ^{da}	22.97±4.34 ^{cb}
Hypertension	10	25.13±3.68 ^d	30.73±4.21 ^d	29.73±3.82 ^d
NBP	10	15.03±2.02	15.12±2.71	15.67±2.93

HT: hypertension treatment group. NBP: normal blood pressure group. a: P<0.05, b: P<0.01, compared with normal blood pressure group; c: P<0.05, d: P<0.01, compared with hypertension group.

Table 2. Comparison of measurement data of the middle cerebral artery in rats of three groups ($\bar{x}\pm s$).

Groups	n	LSMCM	TA	media area	bore area
HT	10	2.4±0.5 ^a	13.8±1.6 ^a	5.3±0.5 ^a	6.5±0.5 ^b
Hypertension	10	3.1±0.4 ^c	19.6±2.1 ^c	7.2±0.8 ^d	9.2±0.4 ^d
NBP	10	2.3±0.4	15.2±1.7	5.1±0.6	7.1±0.2

LSMCM: layers of smooth muscle cell in media. TA: transverse area. HT: hypertension treatment group. NBP: normal blood pressure group. a: P<0.05, b: P<0.01, compared with hypertension group; c: P<0.05, d: P<0.01, compared with normal blood pressure group.

2.2 大脑中动脉病理形态学改变

2.2.1 测量结果

光镜下, 未见大脑中动脉

有粥样硬化样改变。各组大鼠大脑中动脉的测量参数见表 2(Table 2)。

2.2.2 中层面积和平滑肌细胞层数与血压的关系 在高血压对照组中,大脑中动脉中层面积和平滑肌细胞层数与处死前血压的相互关系,经直线相关分析,回归方程分别为 $Y = 3.973 + 0.099X$ ($r = 0.739$) 和 $Y = 0.554 + 0.$

$096X$ 、($r = 0.739$),两者与血压水平均呈直线正相关($P < 0.01$)。

2.3 基底动脉病理形态学改变

2.3.1 测量结果 光镜下,基底动脉也未见有动脉粥样硬化样改变。各组大鼠基底动脉的测量参数见表 3(Table 3)。

Table 3. Comparison of measurement data of the basal artery in rats of three groups ($\bar{x} \pm s$).

Groups	n	LSMCM	TA	media area	bore area
HT	10	3.5+0.6 ^a	36.1+2.1 ^c	15.4+1.6 ^c	15.2+1.3 ^d
Hypertension	10	4.0+0.8 ^c	38.2+2.4 ^c	16.2+1.7 ^c	13.6+1.3 ^d
NBP	10	3.3+0.6	42.3+3.6	12.3+1.3	21.4+1.6

LSMCM; layers of smooth muscle cell in media. TA; transverse area. HT; hypertension treatment group. NBP; normal blood pressure. a; $P < 0.05$, compared with hypertension group; c; $P < 0.05$, d; $P < 0.01$, compared with normal blood pressure group.

2.3.2 中层面积和平滑肌细胞层数与血压的关系 在高血压对照组中,基底动脉中层面积和平滑肌细胞层数与处死前血压的关系,经直线相关分析,回归方程分别为 $Y = 9.362 + 0.231X$ ($r = 0.810$) 和 $Y = 0.664 + 0.101X$ ($r = 0.792$),两者也与血压水平呈直线正相关($P < 0.01$)。

3 讨论

卡托普利为水溶性药物。本实验采用在饮用水中加入研磨成粉的卡托普利片剂供大鼠饮用的方法,给药 1 周后,治疗组大鼠血压则低于高血压对照组,持续给药 10 周后,此抗高血压作用仍然存在。表明该给药方法可靠,剂量有效。

大脑中动脉和基底动脉分别为大脑半球和脑干、小脑的主要供血动脉,取这些血管作形态学观察,能代表性地反映高血压大鼠颅内大动脉的损害特征。有研究表明^[3,4],不同灌注压力可导致血管测量参数的差异,相同压力灌注固定高血压和正常血压大鼠的血管,其扩张程度也不同。因此,本研究采用等于大鼠各自收缩压

的压力来灌注固定液,即对高血压大鼠所用的压力大,正常血压者压力小,这种灌注压力个体化的内固定方法,可减少血管形态学测量时的人为误差,所得各测量参数更接近其生理状态,因而也更客观、可靠。所选择的中层平滑肌细胞层数、血管横断面积、中层面积和内腔面积,分别作为反映是否中层平滑肌增生、血管增粗、中层肥厚和内腔狭小的血管形态学测量参数,尤其是中层面积,不似中层厚度那样随血管收缩或舒张而变化,是反映血管中层肥厚的可靠指标^[5]。

高血压时,较大的颅内动脉主要表现为中层肥厚。这种改变被认为是血管对管腔内压力增高的一种适应性反应,主要由平滑肌细胞增殖、肥大、结缔组织增多和血管壁重构(remodeling)引起^[6]。后者表现为血管内、外径均缩小,管壁增厚,这是中层平滑肌细胞排列异常所致,并非平滑肌细胞增殖或肥大的结果^[6,7]。由于这些改变均可使血管腔狭小,因而导致脑血流量减少。本实验中,高血压对照组大鼠的大脑中动脉中层平滑肌层数、血管横断面积和中层面积均大于正常血压对照者,表明 SPRHR 的大脑

中动脉中层平滑肌细胞增殖和肥大均存在。由于大脑中动脉中层平滑肌层数和中层面积均与血压水平呈正相关,卡托普利抗高血压治疗后,随血压水平下降,其中层平滑肌层数和中层面积均减少,因此,很明显可以看出,提高血压治疗可以抑制大脑中动脉的中层平滑肌细胞增殖和肥大。但抗高血压后,大脑中动脉的横断面积和腔内面积也缩小,甚至有小于正常血压对照者的趋势。提示 SPRHR 大脑中动脉也存在着血管壁重构,在抗高血压治疗抑制了中层平滑肌细胞的增生和肥大后才表现出来,并不被卡托普利抗高血压治疗所逆转。

在高血压对照组大鼠中,基底动脉中层平滑肌细胞层数增多,中层面积增大,但血管横断面积和腔内面积均小于正常血压者;卡托普利抗高血压治疗后,除中层平滑肌细胞层数减少外,其余各参数无显著改变,提示基底动脉中层肥厚虽然也有平滑肌细胞的增生和肥大参与,但主要因素却是血管壁重构。引起大脑中动脉和基底动脉对高血压反应不同的原因,值得进一步探讨。基底动脉的中层平滑肌细胞层数和中层面积也与血压水平呈正相关,但抗高血压治疗后,随血压水平下降,中层平滑肌层数减少,而中层面积却无明显改变,表现 SPRHR 基底动脉的血管壁重构,也不为抗高血压治疗而逆转。

新近用激光聚焦显微镜研究发现:易卒中型自发性高血压大鼠颅内大动脉也存在血管壁重构,抗高血压治疗使血压正常后,这种血管改变仍不能逆转,因而被认为是遗传性或原发性改变^[7]。但本研究中,SPRHR 为继发性高血压

大鼠,其血管损害是继发于高血压的结果,而无任何遗传因素的影响。抗高血压治疗后,虽然血压水平未恢复正常,但血管中层平滑肌的增生和肥大却明显抑制,而血管壁重构却无改善。由于大脑中动脉和基底动脉血管壁重构的不可逆性,导致抗高血压后仅能部分地保护脑血管壁,却未能使缩小的腔内恢复正常,从而改善脑血流供应。这可能是抗高血压治疗能够预防脑卒中,却不能完全阻止脑卒中发生的原因之一。

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: 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: 257.
- 3 Norberg C, Johansson BB. Morphometric study on cerebral vessels in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 1980, 11: 266.
- 4 Lee RMKL. Preparation methods and morphometric measurement of blood vessels in hypertension. *Prog Appl Microcirc*, 1985, 8: 129.
- 5 Lee RMKL. Comparison of blood vessel wall dimensions in normotensive and hypertensive rats by histometric and morphometric methods. *Blood Vessels*, 1993, 20: 245.
- 6 Wu JN, Berecek KH. Prevention of genetic hypertension by early treatment of spontaneously hypertensive rats with angiotensin converting enzyme inhibitor captopril. *Hypertension*, 1993, 22: 139.
- 7 Arribas SM, Gordon JF, Daly CJ, et al. Confocal microscopic characterization of a lesion in a cerebral vessel of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Stroke*, 1996, 27: 1 118.

(1997-01-13 收到, 1997-11-30 修回)