

不同浓度钠盐饮食对自发性高血压大鼠 血压及左心室肥厚的影响

周 宁 沈 健 唐黎群 劳迪波 孙东升

摘 要 **目的** 观察不同浓度钠盐饮食对自发性高血压大鼠(SHR)血压及左心室肥厚的影响,并探讨其可能机制。**方法** SHR大鼠30只分为3组:①高盐饮食组 SHRh($n=10$),饮用含4% NaCl盐水;②正常盐饮食组 SHRn($n=10$),饮用0.9% NaCl盐水;③低盐饮食组 SHRL($n=10$),饮用含0.4% NaCl盐水。以Wistar大鼠作为对照组($n=10$),正常盐饮食,饮用0.9% NaCl盐水。适应性喂养1周,实验喂养12周。测定大鼠血压动态变化及左心室重量指数(LVI)。**结果** SHR大鼠与Wistar大鼠比较血压明显升高,左心室重量指数升高;高钠饮食及低钠饮食组较正常饮食组后期血压更高,左心室重量指数也相应升高。**结论** 钠盐对SHR大鼠高血压及左心室肥厚的影响存在“J曲线”现象。

关键词 钠盐 自发性高血压大鼠 血压 左心室肥厚

中图分类号 R544 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.021

Effects of Different Concentration Sodium Diets on Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats.

Zhou Ning, Shen Jian, Tang Liqun, et al. Department of Geriatrics, Zhejiang Provincial People's Hospital, Zhejiang 310014, China

Abstract **Objective** To observe the effects of the different concentration sodium diets on blood pressure and left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats (SHRs), and to investigate its possible mechanisms. **Methods** Thirty SHR rats were divided into 3 groups: ①the high salt diet group SHRh ($n=10$), drinking with 4% NaCl salt; ②the normal salt diet group SHRn ($n=10$), drinking with 0.9% NaCl salt; ③the low salt diet group SHRL ($n=10$), drinking with 0.4% NaCl salt. Wistar rats were selected as the control group ($n=10$), with normal salt diet, drinking with 4% NaCl salt. After 1 week of adaptive feeding, blood pressure was measured over 12 weeks and left ventricular hypertrophy was examined by left ventricular mass index (LVI). **Results** Compared with Wistar rats', the SHR rats' blood pressure increased significantly, and the left ventricular weight index was also increased. In later period, both SHRh and SHRL, compared with SHRn, showed higher blood pressure and left ventricular mass index. **Conclusion** The effects of salt stress on hypertension and left ventricular hypertrophy in SHR rats may had "J curve" phenomenon.

Key words Salt; Spontaneously hypertensive rat; Blood pressure; Left ventricular hypertrophy

高血压是老年人最常见的一种心血管疾病。长期的血压升高可导致左心室肥厚,进而影响心脏收缩功能,最终导致心力衰竭的发生。众多流行病学调查发现食物中盐的含量与高血压的发生率有密切关系,不同钠盐的饮食可能出现不同的高血压发生率及心血管结局^[1]。既往研究表明高盐饮食可能导致高血压发生率增加,并且更容易并发左心室肥厚、心功能不全,对此认识较为一致。然而低盐与血压之间的关系尚存争议。通常认为低盐饮食可以降低高血压的发生率,更有利血压的控制。然而最近有研究发现过低的盐摄入并不能降低高血压的发生率,相反可能

引起更多的并发症。最近的一项荟萃分析显示钠盐摄入与高血压发生存在“J曲线”现象,每日摄入钠盐<2.5g或>6g都可能使心血管事件的发生增加^[2]。本实验通过观察不同浓度钠盐饮食对自发性高血压大鼠血压及左心室肥厚的影响,研究不同浓度的钠盐与血压及心室肥厚之间是否存在“J曲线”现象,并探讨其可能的机制。

材料与方法

1. 实验动物:8周龄Wistar大鼠及自发性高血压大鼠(SHR大鼠)购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,实验动物许可证号:SCXK(沪)2012-0002。SHR大鼠30只分为3组:①高盐饮食组 SHRh($n=10$)饮用含4% NaCl盐水;②正常盐饮食组 SHRn($n=10$),饮用0.9% NaCl盐水;③低盐饮食组 SHRL($n=10$)饮用含0.4% NaCl盐水。以Wistar大鼠作为对照($n=10$),正常盐饮食,饮用0.9% NaCl盐水。每组每日饮水25~30ml。每组大鼠单笼饲养,实验前适应性喂养1周,动

基金项目:浙江省卫生厅科技基金资助项目(2012KYB025)

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院干部科(周宁、唐黎群、劳迪波、孙东升);310000 杭州,浙江中医药大学(沈健)

通讯作者:孙东升,电子信箱:sunds@163.com

物室温度 $22 \pm 5^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $45\% \pm 10\%$, 光照 12h, 常规饲料, 自由摄取食物, 体重和摄食量每周记录 1 次。共饲养 12 周。均于 21 周龄时结束实验。

2. 观察指标: (1) 血压: 采用标准尾部测压法每 4 周测量收缩压 (SBP), 采用仪器为 RBP 大鼠尾压心率测定仪 (生产单位: 上海高血压研究所研制), 以尾套法测量鼠尾动脉收缩压, 每只老鼠测量 3 次, 取其均值作为该样本的收缩压。(2) 左心室重量指数 (LVI): 打开胸腔, 取出心脏, 冰生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 去除心房、大血管及右心室游离壁, 将左心室 + 室间隔准确称量作为左心室重量 (LVW), 计算 LVW 与体重之比, 即 LVI。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 12.0 统计软件进行分析, 所有数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异采用 t 检验及协方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况、死亡率及大鼠体重变化: SHRh 组及 SHRI 组与对照组相比, 后期活动和进食相对减少, 反应差, 皮毛无光泽, 精神不振、乏力, SHRh 组与对照组比较体重有所下降 ($P < 0.05$, 图 1、表 1)。

SHRn 组与对照组相比活动和进食无明显差异。根据观察, SHRh 组 5 周时死亡 1 只, 8 周时死亡 1 只, 累计死亡 2 只, 死亡率为 20%, SHRn 组、SHRI 组、对照组无死亡, 组间率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

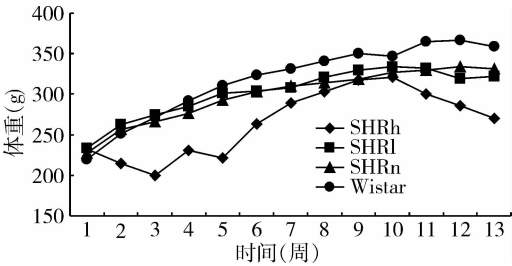


图 1 体重变化

2. 血压: 各组大鼠随年龄增长血压进行性升高 (图 2)。SHR 各组与对照组相比血压均明显升高 ($P < 0.05$)。SHRh 组、SHRI 组与 SHRn 组相比前期血压无明显差异, 但至第 12 周时 SHRh 组、SHRI 组血压明显上升, 此时与 SHRn 组相比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 各组实验结果数据

项目	SHRh	SHRn	SHRI	Wistar
第 12 周体重 (g)	$270.46 \pm 17.62^{*}$	331.32 ± 22.62	321.75 ± 33.01	358.64 ± 36.23
左心室重量 (g)	$4.40 \pm 0.67^{*}$	$3.16 \pm 0.33^{\#}$	$3.53 \pm 0.23^{*}$	2.24 ± 0.22
LMI (mg/g)	$16.35 \pm 2.54^{*}$	$9.55 \pm 0.88^{\#}$	$11.17 \pm 2.20^{*}$	6.44 ± 1.14
初始血压 (mmHg)	$175.17 \pm 3.76^{\#}$	$175.33 \pm 3.08^{\#}$	$172.50 \pm 4.68^{\#}$	118.83 ± 5.60
第 4 周血压 (mmHg)	$183.00 \pm 2.10^{\#}$	$181.33 \pm 2.58^{\#}$	$181.83 \pm 3.66^{\#}$	124.83 ± 6.05
第 8 周血压 (mmHg)	$192.00 \pm 3.63^{\#}$	$187.67 \pm 12.52^{\#}$	$195.83 \pm 13.73^{\#}$	133.33 ± 11.47
第 12 周血压 (mmHg)	$226.33 \pm 7.81^{*}$	$209.66 \pm 10.78^{\#}$	$223.83 \pm 9.62^{*}$	138.14 ± 12.85

与 Wistar 对照组相比, $^{\#}P < 0.05$; 与 SHRn 组相比, $^{*}P < 0.05$

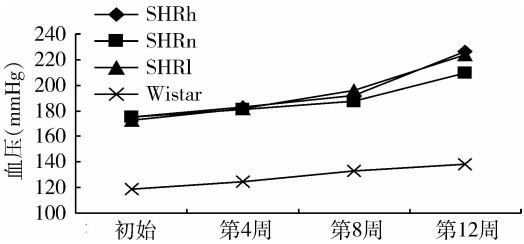


图 2 收缩压变化图

3. LVI: SHR 各组与对照组相比 LVI 均明显升高 ($P < 0.05$)。而 SHRh 组、SHRI 组与 SHRn 组相比, LVI 又有明显差异, 即无论是 SHRh 组, 还是 SHRI 组, 其 LVI 均较 SHRn 组高 ($P < 0.05$, 表 1)。

4. 不同浓度钠盐饮食与血压、LMI 之间存在“J 曲线”: 后期 SHRh 组、SHRI 组较 SHRn 组血压更高, 左心室肥厚更严重, 存在“J 曲线”现象 (图 3)。

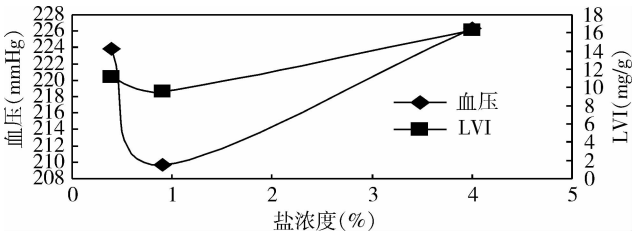


图 3 不同浓度钠盐饮食与血压、LMI 存在“J 曲线”关系

讨 论

心室肥厚是高血压引起的重要并发症之一, 心室肥厚既是高血压严重程度的一项指标, 又是一个独立的高血压患者心血管发生率和病死率的预测指标。钠盐的摄入与高血压的发生、发展以及左心室肥厚都具有相关性。最近的一项荟萃分析显示钠盐摄入与高血压发生存在“J 曲线”现象, 每日摄入钠盐低于

2.5g 或高于 6g 都可能使心血管事件的发生增加。O'Donnell 等^[3]研究发现在非洲人群中限制钠盐 3g/d 以下与基线相比,人群发生心血管事件,包括心血管死亡、心肌梗死、脑卒中和心力衰竭入院的风险明显升高;而摄入钠盐 > 7g/d,其心血管事件风险则更大。由此推测人群的合理钠盐水平为 4.00 ~ 5.99g/d。左心室重量指数是动物实验中常用的衡量左心室肥厚的指标之一。

本次研究发现,较长时间的高盐或低盐饮食情况下 SHR 大鼠的血压明显升高,左心室重量指数同样明显升高,表明 SHR 大鼠出现了明显的左心室肥厚。高盐致血压升高以及左心室肥厚作用的认识较一致。流行病学调查发现钠盐摄入高的人群,其平均血压水平和高血压患病率也相应较高。短期的高盐饮食就可以引起大鼠体内氧化自由基增多,过量的活性氧(ROS)可以使 NO 的利用率降低,通过调控血管平滑肌通道,促进 Ca^{2+} 内流,血管收缩,血压升高^[4]。长期高盐饮食可以激活交感内分泌系统,通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)途径,最终表现为醛固酮分泌增加,进而促使血压升高,左心室肥厚发生。钠盐负荷的增加还可以作为的心脏肥大及纤维化的诱导物,直接调节肥厚性心脏肌母细胞和血管平滑肌细胞的生长^[5,6]。低盐对于高血压及左心室肥厚的作用尚存争议。既往的动物研究表明在已有高血压的大鼠中通过短期限制钠盐的摄入可以降低血压,甚至可以减轻左心室肥厚^[7]。然而长期使用低盐饮食尚未研究。此次研究发现长期的低盐饮食可能会引起血压的升高,并发生左心室肥厚。这可能因为长期的低盐饮食,最终导致血钠降低,同样激活了 RAAS,刺激肾上腺皮质,使醛固酮分泌增加,进而引起血压的升高,左心室重构的发生、发展^[8]。同时低盐饮食可能会增加胰岛素抵抗^[9]。

高浓度的胰岛素通过激活血管内皮的细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)通路,使内皮素-1(ET-1)分泌增加,导致血管收缩,血压升高。而激活的 RAAS 又抑制了胰岛素通过 IRS-1/ PI_3K 途径所起的抗炎抗氧化作用,使 SHR 大鼠更容易发生血管硬化和左心室肥厚^[10]。对于不同人群钠盐的低限同样存在争议,不同的年龄、性别、种族,以及不同的环境条件使人群适宜的钠盐水平具有差异性,因此 WHO 建议更多的研究支持,但不可否认的是这样的低限确实存在^[11]。高盐与低盐都会引起血压的升高,这就

形成“J 曲线”现象。此次实验发现给予极低的钠盐负荷和高钠盐负荷同样可导致自发性高血压大鼠血压升高,左心室肥厚加重,从动物实验上证实了“J 曲线”现象的存在。在实验的初期这一作用并不明显,后期(12 周)才出现了血压的差异,其原因可能为低盐或高盐饮食需长期维持的情况下才能影响血钠水平,进而激活 RAAS 系统。高盐饮食和低盐饮食虽然对血压升高、左心室肥厚发生、发展具有相似的作用,然而本实验结果提示高盐饮食对血压和左心室肥厚的作用更强,由此有理由推测合理的钠盐饮食更有利于血压的控制。

参考文献

- 1 中国人群饮食钠与高血压发生率:全国范围流行病学调查综述[J]. 中华高血压杂志,2009,10:958
- 2 Alderman MH, Cohen HW. Dietary sodium intake and cardiovascular mortality: controversy resolved? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14 (3):193-201
- 3 O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, *et al.* Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events [J]. *JAMA*, 2011, 34: 703-709
- 4 Hiromitsu M, Katsuyuki A, Hiroo K, *et al.* Salt excess causes left ventricular diastolic dysfunction in rats with metabolic disorder [J]. *Hypertension*, 2008, 52(2):287-294
- 5 Lee SM, Cho Y, Chung HK, *et al.* Effects of kimchi supplementation on blood pressure and cardiac hypertrophy with varying sodium content in spontaneously hypertensive rats [J]. *Nutr Res Pract*, 2012 Aug, 6 (4):315-321
- 6 Gu JW, Anand V, Shek EW, Moore MC, *et al.* Sodium induces hypertrophy of cultured myocardial myoblasts and vascular smooth muscle cells [J]. *Hypertension*, 1998, 31:1083-1087
- 7 张冀东,崔炜,孙倩,等. 醛固酮对新生大鼠心肌成纤维细胞 PTEN 表达的影响 [J]. 基础医学与临床, 2011, 31(9):1032-1035
- 8 St-Louis J, Sicotte B, Beauséjour A, *et al.* Remodeling and angiotensin II responses of the uterine arcuate arteries of pregnant rats are altered by low- and high-sodium intake [J]. *Reproduction*, 2006, 131 (2):331-339
- 9 Garg R, Williams GH, Hurwitz S, *et al.* Low salt diet increases insulin resistance in healthy subjects [J]. *Metabolism*, 2011, 60(7):965-968
- 10 Aroor AR, Demarco VG, Jia G, *et al.* The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness [J]. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2013, 4: 161
- 11 WHO. Guideline: sodium intake for adults and children [M]. Geneva: World Health Organization (WHO), 2012

(收稿日期:2014-04-28)

(修回日期:2014-07-09)