

颈动脉窦压力感受器电刺激对肥胖相关性高血压大鼠的影响

舒 玲 胡邦望 陈 洁 代地林 余 巧 王 静 包明威

摘要 目的 探讨颈动脉窦压力感受器电刺激(carotid baroreceptor stimulation, CBS)对肥胖相关性高血压大鼠的影响。方法 20只雄性SD大鼠随机分为4组,即正常对照(C-sham)组、肥胖高血压(OH-sham)组及CBS干预的两个组(C-CBS、OH-CBS组)。采用高脂饮食和10%果糖水喂养4周建立肥胖相关性高血压模型。所有大鼠均进行CBS仪器植入术,OH-CBS与C-CBS组仪器发放电刺激,OH-sham和C-sham组仪器不发放刺激。对所有大鼠每周进行血压及体质量的测量,12周后,测量空腹血糖、24h尿钠、血清尿素、肌酐、尿酸、胰岛素水平,记录体表心电图及内脏脂肪称重。**结果** 与C-sham组比较,OH-sham组的血压、体质量、内脏脂肪含量、空腹血糖、血清胰岛素水平、尿酸水平均显著升高($P < 0.05$),心率呈升高趋势,24h尿钠含量显著降低($P < 0.05$);CBS刺激可明显降低肥胖高血压组的血压、心率、体质量、内脏脂肪含量、空腹血糖、血清胰岛素水平,同时显著提高24h尿钠含量($P < 0.05$),但对尿酸水平有升高趋势;CBS刺激对正常对照组的血压、心率、体质量、内脏脂肪含量、空腹血糖、24h尿钠含量均无明显影响,但明显降低血清胰岛素水平($P < 0.05$),对尿酸水平有升高趋势。**结论** CBS通过降低交感神经张力对肥胖相关性高血压大鼠有明显的积极作用。

关键词 颈动脉窦压力感受器 肥胖相关性高血压 交感神经

中图分类号 R546

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.008

Effects of Carotid Baroreceptor Stimulation on Obesity-related Hypertensive Rats. Shu Ling, Hu Bangwang, Chen Jie, et al. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute, Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Hubei 430060, China

Abstract Objective To explore the effect of carotid baroreceptor stimulation (CBS) on obesity-related hypertensive rats. **Methods** Twenty male rats (Sprague-Dawley) were randomized into 4 groups; normal control (C-sham) group, obesity-hypertension (OH-sham) group and the two groups (C-CBS, OH-CBS group) with CBS intervention. An obesity-related hypertension model was established by feeding with high-fat diet and 10% fructose water. Carotid baroreceptor stimulators were implanted at the same time for all rats. The CBS instruments in the OH-CBS and C-CBS groups worked normally, but in the OH-sham and C-sham groups did not work. Blood pressure and body weight were measured every week for all rats. After 12 weeks, rats were sacrificed. Fasting blood glucose, 24h urinary sodium, serum urea, creatinine, uric acid, insulin levels were tested, ECG were recorded and visceral fat were weighed. **Results** Compared with the control (C-sham) group, the blood pressure, body weight, visceral fat weight, fasting blood glucose, serum insulin levels, and uric acid levels of the obese hypertension (OH-sham) group were significantly increased ($P < 0.05$), and the heart rate also presented increasing trend, meanwhile 24h urinary sodium were significantly reduced ($P < 0.05$). CBS stimulation can significantly reduce blood pressure, heart rate, body weight, visceral fat weight, fasting blood glucose and serum insulin levels in the obese hypertension group, and also significantly increase 24h urinary sodium ($P < 0.05$), but there was a tendency of increasing uric acid levels. CBS stimulation had no significant effect on blood pressure, heart rate, body weight, visceral fat weight, fasting blood glucose, and 24h urinary sodium in the normal control group, but significantly reduced serum insulin levels ($P < 0.05$) and had a tendency to increase the uric acid level. **Conclusion** CBS has a significant positive effect on obesity-related hypertensive rats by reducing sympathetic tone.

Key words Carotid baroreceptor; Obesity-related hypertension; Sympathetic nervous

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81570460, 81770507, 81970438);湖北省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目(WJ2017Z003)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:包明威,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:mbao@whu.edu.cn

近年来肥胖相关性高血压的发生率显著增加,研究表明,世界各地不同人群的体重指数(BMI)与收缩压和舒张压几乎呈线性相关^[1]。超重和肥胖约占原发性高血压风险的65%~75%;每年约有760万例过早死亡是由于无法控制的高血压,这是心血管疾病

死亡的头号危险因素^[2]。

肥胖相关性高血压的发病机制十分复杂,主要包括遗传和环境因素、交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)激活、肾脏和肾上腺功能、内皮功能障碍、脂肪因子和胰岛素抵抗。而将肥胖与血压升高联系起来的一个关键机制是 SNS 激活^[3]。众多研究发现,肥胖者的肾脏和骨骼肌在内的各种组织中 SNS 活性升高,予以 α 或者 β 受体阻滞剂,或者中枢性 α_2 受体阻滞剂可乐定,可以明显降低肥胖相关性高血压动物模型的血压^[4]。

近年来,通过非药物手段调节交感神经系统来治疗心血管疾病已成为一大热点,包括肾脏去神经支配术、肾交感神经消融、迷走神经电刺激、颈动脉窦压力感受器电刺激(CBS),其中 CBS 在改善犬慢性心力衰竭、心律失常等方面显示出良好的效果及安全性^[5,6]。同时在耐药性高血压患者中,颈动脉窦压力感受器电刺激也展现出良好的降压效果^[7]。因此,本研究假设 CBS 在肥胖相关性高血压大鼠模型中可通过抑制交感神经系统过度激活发挥降压减重等有益作用。

材料与方 法

1. 实验动物:7 周龄雄性 SD 大鼠 20 只,购自湖南斯莱克景达实验有限公司,体质量 180 ~ 200g,饲养于 SPF 屏障中,自由饮食,光照/黑暗时间为 12h/12h,温度为 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 。普通饲料适应性喂养 1 周后开始实验,对所有大鼠每周进行体质量及血压的测量。模型组 10 只:予以高脂饲料喂养(D12492,北京华阜康生物科技有限公司),饮用 10% 的果糖水(大连美仑生物技术有限公司);正常对照组 10 只:继续普通饲料喂养,饮用纯净水;持续喂养 4 周,对照组与模型组体重比较,差异有统计学意义且实验组中收缩压 $\text{SBP} \geq 150\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$),被定义为肥胖高血压模型。模型组的 10 只大鼠随机均分为两组:①不予以 CBS 刺激的肥胖高血压(OH-sham)组;②肥胖高血压伴 CBS(OH-CBS)组。同时正常对照组的 10 只大鼠随机均分为两组:③不予以 CBS 刺激的普通饲养(C-sham)组;④普通饲养伴 CBS(C-CBS)组。第 4 周末所有大鼠进行 CBS 仪器植入术,C-sham 与 OH-sham 组 CBS 仪器不发放刺激,C-CBS 与 OH-CBS 组 CBS 仪器发放刺激,持续 8 周,第 12 周末取材检测。

2. 实验仪器与试剂:主要仪器包括大鼠无创血压仪(CODA-HT2,美国 Kent 公司),多道电生理记录

仪(4/35,澳大利亚 ADInstruments 公司),CBS 刺激仪(G3NIX-1010,杰升生物科技有限公司),胰岛素检测 Elisa 试剂盒(JYM0620Ra,武汉基因美生物科技有限公司)。

3. 植入 CBS 刺激仪:在全身麻醉下,于大鼠颈部正中切口,分离右侧颈动脉窦并用卡夫电极包绕,卡夫电极与 CBS 刺激仪相连,并将 CBS 刺激仪固定于大鼠背部皮下。CBS 刺激仪功能参数:脉冲:频率 10Hz、宽度 1ms、幅度 3.2V;模型:每个循环内 4min ON,1min OFF。

4. 大鼠血压测量:将大鼠置于固定盒中,放置在 37°C 恒温加热板上预热 10min,保证大鼠温暖舒适且尾部血流充分。将测压阻断环和加压袖带套在大鼠尾巴根部,使用美国肯特动物无创血压测量系统测定大鼠血压。每只大鼠重复测量 5 次,取平均值。

5. 空腹血糖及体表心电图检测:于 12 周末,大鼠禁食 12h,尾静脉采血测空腹血糖,2% 戊巴比妥钠 40mg/kg 腹腔给药,麻醉后使用多道电生理记录仪记录大鼠麻醉状态下的体表心电图。

6. 标本留取检测血、尿相关指标:处死前 24h 将所有大鼠单只置入代谢笼中,收集 24h 尿液,检测 24h 尿钠含量。麻醉后经腹主动脉取血,检测血清尿素(urea)、肌酐(Cr)、尿酸(UA);用 ELISA 法测定血清胰岛素水平。

7. 内脏脂肪含量测量:于 12 周末取材,大鼠处死后,取出全部附睾、腹膜后、腹股沟脂肪称重。

8. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,所有数据进行正态性检验,符合正态分布的数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组样本均数比较采用方差齐性检验,组间比较采用单因素方差分析,方差齐者两两比较采用 LSD 法,方差不齐者采用 Dunnett's T3 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CBS 刺激对肥胖相关性高血压大鼠血压和心率的影响:予以高脂饮食和 10% 果糖水喂养后,第 3 周模型组(OH-CBS、OH-sham 组)的平均动脉压显著高于对照组(C-CBS、C-sham 组),差异有统计学意义($P < 0.05$);第 5 周开始予以 CBS 刺激,3 周后 OH-CBS 组的平均动脉压开始显著低于 OH-sham 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。予以 CBS 干预后,C-CBS 组与 C-sham 组平均动脉压比较,差异无统计学意义(图 1)。第 12 周末 OH-CBS 组的心

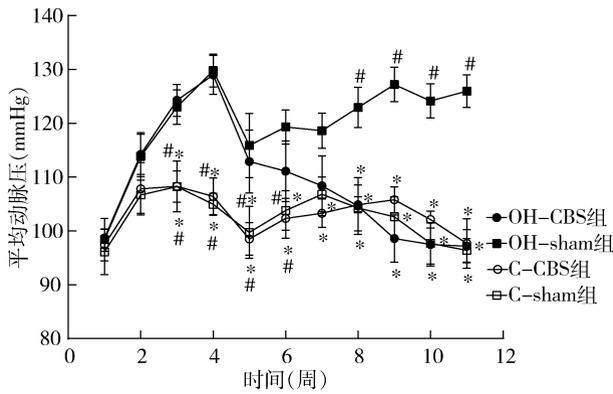


图1 12周内大鼠平均动脉压的变化

与 OH - sham 组比较, * $P < 0.05$; 与 OH - CBS 组比较, # $P < 0.05$

表1 CBS 刺激 8 周后大鼠心率、血 urea、Cr、urea/Cr、UA 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	C - sham 组	C - CBS 组	OH - sham 组	OH - CBS 组
心率 (次/分)	376.36 ± 17.79	372.14 ± 20.62	385.02 ± 21.98	346.16 ± 12.97*
urea (mmol/L)	6.62 ± 1.56	6.35 ± 0.78	5.27 ± 0.69	5.56 ± 0.99
Cr (μmol/L)	26.80 ± 4.44	29.75 ± 2.99	28.40 ± 2.19	27.80 ± 3.11
urea/Cr	0.24 ± 0.04*	0.22 ± 0.03*	0.19 ± 0.02*	0.21 ± 0.05*
UA (μmol/L)	46.80 ± 8.19*#	49.25 ± 4.72*#	64.00 ± 13.73*	75.00 ± 5.15

与 OH - sham 组比较, * $P < 0.05$; 与 OH - CBS 组比较, # $P < 0.05$

周末 OH - sham 组内脏脂肪含量显著高于 C - sham 组; OH - CBS 组内脏脂肪含量较 OH - sham 组明显降低, 差异有统计学意义 (OH - sham 组 vs C - sham 组, $35.32 \pm 4.06\text{g}$ vs $12.35 \pm 3.94\text{g}$, $P < 0.05$; OH - CBS 组 vs OH - sham 组, $18.38 \pm 3.87\text{g}$ vs $35.32 \pm 4.06\text{g}$, $P < 0.05$); C - CBS 组与 C - sham 组内脏脂肪含量比较, 差异无统计学意义 (图 2B)。

3. CBS 刺激对肥胖相关性高血压大鼠空腹血糖及血清胰岛素水平的影响: 第 12 周末检测各组大鼠空腹血糖水平发现, OH - sham 组空腹血糖显著高于 C - sham 组, 差异有统计学意义 (OH - sham 组 vs C - sham 组, $4.44 \pm 0.29\text{mmol/L}$ vs $3.50 \pm 0.31\text{mmol/L}$, $P < 0.05$)。予以 CBS 刺激后 OH - CBS 组空腹血糖较 OH - sham 组明显降低, 差异有统计学意义 (OH - CBS 组 vs OH - sham 组, $3.70 \pm 0.43\text{mmol/L}$ vs $4.44 \pm 0.29\text{mmol/L}$, $P < 0.05$); C - CBS 组空腹血糖较 C - sham 组有降低趋势, 但差异无统计学意义 (图 3A)。第 12 周末检测各组大鼠血清胰岛素水平, 发现 OH - sham 组血清胰岛素水平明显高于 C - sham 组, 差异有统计学意义 (OH - sham 组 vs C - sham 组, $14.47 \pm 0.68\text{mU/L}$ vs $9.98 \pm 1.23\text{mU/L}$, $P < 0.01$, 图 3B)。予以 CBS 刺激后, 与 OH - sham 组比较, OH - CBS 组

率较 OH - sham 组显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1), C - CBS 与 C - sham 组心率比较, 差异无统计学意义; 与 C - sham 组比较, OH - sham 组心率有上升趋势, 但差异无统计学意义 (表 1)。

2. CBS 刺激对肥胖相关性高血压大鼠体质量及内脏脂肪含量的影响: 予以高脂饮食和 10% 果糖水喂养 3 周后, 模型组 (OH - CBS、OH - sham) 组的体质量明显高于对照组 (C - CBS、C - sham), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 2A)。予以 CBS 刺激 3 周后, OH - CBS 组体质量显著低于 OH - sham 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 2A); C - CBS 组体质量较 C - sham 组有下降趋势, 差异无统计学意义。第 12

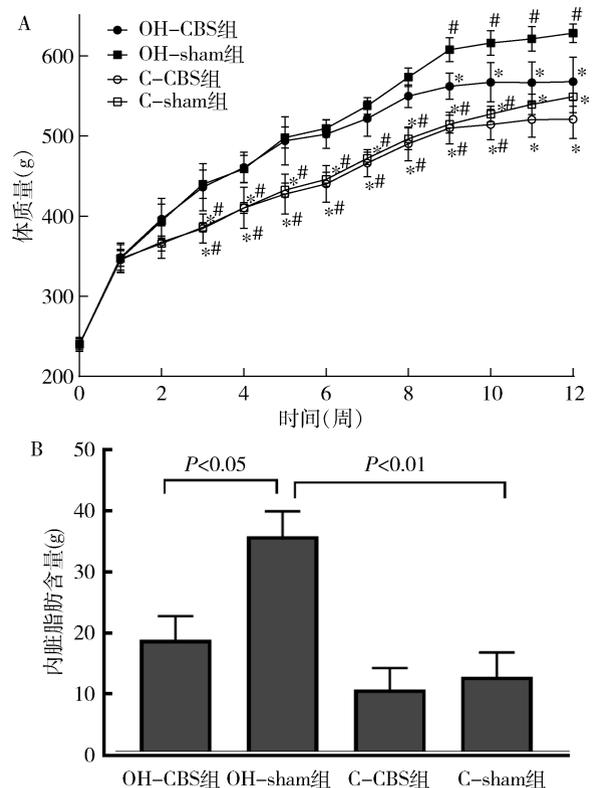


图2 大鼠体质量变化及 12 周末内脏脂肪含量

A. 12 周内大鼠体质量, 与 OH - sham 组比较, * $P < 0.05$; 与 OH - CBS 组比较, # $P < 0.05$; B. 内脏脂肪含量

血清胰岛素水平显著降低,同时 C - CBS 组血清胰岛素水平较 C - sham 组明显降低,差异有统计学意义(OH - CBS 组 vs OH - sham 组, $10.31 \pm 0.85 \text{mU/L}$ vs $14.47 \pm 0.68 \text{mU/L}$, $P < 0.01$; C - CBS 组 vs C - sham 组, $8.30 \pm 0.24 \text{mU/L}$ vs $9.98 \pm 1.23 \text{mU/L}$, $P < 0.05$, 图 3B)。

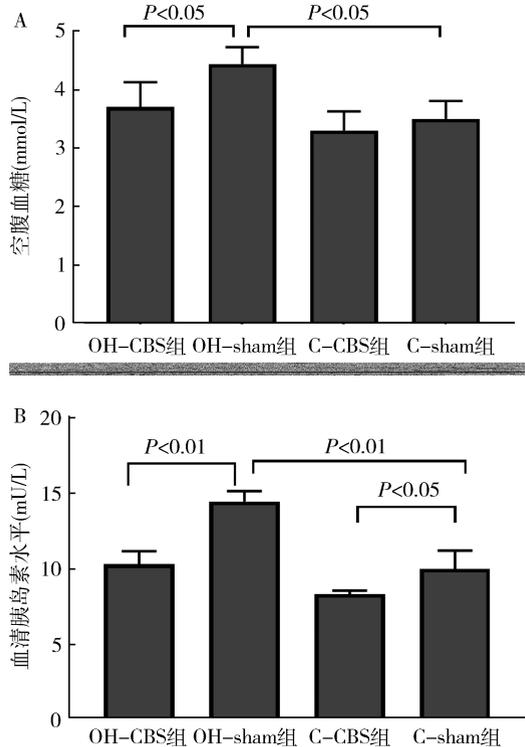


图 3 12 周末大鼠空腹血糖及血清胰岛素水平
A. 空腹血糖; B. 血清胰岛素水平

4. CBS 刺激对肥胖相关性高血压大鼠 24h 尿钠及血清尿素、肌酐(Cr)、urea/Cr、尿酸(UA)水平的影响:第 12 周末 OH - sham 组 24h 尿钠明显少于 C - sham 组,予以 CBS 刺激后 OH - CBS 组 24h 尿钠较 OH - sham 组显著增多,差异有统计学意义(OH - sham 组 vs C - sham 组, $0.35 \pm 0.12 \text{mmol/24h}$ vs $2.46 \pm 0.49 \text{mmol/24h}$, $P < 0.01$; OH - CBS 组 vs OH - sham 组, $1.14 \pm 0.73 \text{mmol/24h}$ vs $0.35 \pm 0.12 \text{mmol/24h}$, $P < 0.05$, 图 4); C - CBS 组 24 尿钠与 C - sham 组比较,差异无统计学意义(图 4)。第 12 周末发现各组之间 urea 和 Cr 比较,差异无统计学意义(表 1);与 C - sham 组比较,OH - sham 组 urea/Cr 明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1),予以 CBS 干预后,OH - CBS 组 urea/Cr 较 OH - sham 组有升高趋势,但差异无统计学意义(表 1)。与 C - sham 组比较,OH - sham 组和 OH - CBS 组血清尿酸水平显著增

加,差异有统计学意义($P < 0.05$, 表 1);予以 CBS 刺激后,OH - CBS 组尿酸水平较 OH - sham 组以及 C - CBS 组较 C - sham 组均有升高趋势,但差异无统计学意义(表 1)。

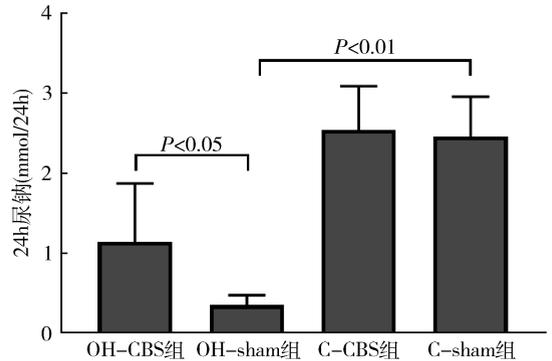


图 4 12 周末大鼠 24h 尿钠含量

讨 论

本研究为 CBS 对肥胖相关性高血压的有益影响提供了依据,CBS 可以显著降低肥胖高血压大鼠的血压,减轻其体重,改善空腹血糖,降低血清胰岛素水平等。研究表明,交感神经过度激活参与肥胖高血压的发生、发展^[8,9]。交感神经纤维分布在血管、心脏和肾脏的各个区域,SNS 的激活可以在数秒内引起血压升高,SNS 活性的突然抑制可使血压迅速下降。因此,各种反射机制、中枢神经系统缺血或大脑高级中枢的激活而引起 SNS 活动的变化,为血压提供了强有力的、快速的调节。SNS 还在血压的长期调节和高血压的发病机制中发挥重要作用。肾血管、肾小球旁器和肾小管广泛存在交感神经支配,这些神经的过度激活会导致钠潴留、肾素分泌增加以及肾脏压力性利尿障碍。肾交感神经(renal sympathetic nerve, RSN)的激活通常不足以导致肾血流量或 GFR 的显著减少。然而,即使是 RSN 活动的轻微增加,也会刺激肾素分泌和肾小管对钠的重吸收^[10]。因此,RSN 通过各种反射机制和较高的中枢神经系统可以长期调节血压。刺激颈动脉窦压力感受器可增强颈动脉窦神经传入冲动,经神经回路反馈调节可抑制交感神经活动。本研究也证实,CBS 刺激 3 周后 OH - CBS 组的平均动脉压显著低于 OH - sham 组,而实验中第 5 周各组血压的降低可能是手术创伤的影响。

本研究结果显示肥胖高血压组 24h 尿钠显著降低,说明肥胖高血压组肾脏排钠功能障碍,对钠的重吸收增加,这可能是肥胖引起血压升高的主要原因,而 CBS 可以明显改善肥胖高血压组的肾脏排钠功

能。研究表明,肥胖患者需要更高的血压来维持钠平衡,这表明肾脏压力性利尿功能受损^[11]。在体重增加的过程中,至少有3个因素会损害肾脏排钠功能引起血压升高:①内脏脂肪及肾窦脂肪对肾脏造成的物理性压迫;②RAAS系统激活;③SNS激活,尤其是RSN活性增加。此外,在肥胖人群中高血压的早期,检测肾脏中NE的溢出,表明RSN激活参与肥胖高血压的发生、发展^[4]。CBS能持续抑制RSN和促进尿钠排泄,因此,在肥胖相关性高血压的大鼠模型中,CBS可显著降低血压。

本研究结果发现,肥胖高血压大鼠伴有明显的高胰岛素血症及空腹血糖受损,予以CBS刺激后可以改善该现象。肥胖相关性高血压的发生、发展与高胰岛素血症和胰岛素敏感度降低有关^[12,13]。其内在机制为:(1)胰岛素抵抗促进脂肪分解,导致更多游离脂肪酸的释放,从而引起代谢异常、氧化应激和血管功能障碍。急性高胰岛素血症还可引起交感神经活动增加。(2)胰岛素具有一定的抗利尿作用、增强内源性血管收缩剂的作用以及刺激血管平滑肌的生长。最近也有研究表明,在内脏脂肪增多的前提下,胰岛素抵抗能促进肾小管对钠和尿酸的重吸收,内脏脂肪含量与血清尿酸水平呈正相关^[14]。本研究发现,予以CBS刺激能显著降低内脏脂肪含量但对血清尿酸水平无影响,甚至有增加的趋势。有研究表明果糖的代谢增加了尿酸的产生,CBS刺激可能促进果糖的代谢从而导致尿酸水平有增加趋势,这种机制可能独立于胰岛素抵抗及内脏脂肪含量对血清尿酸的影响^[15]。

综上所述,本研究证实CBS通过降低交感神经张力对治疗肥胖相关性高血压有明显的积极作用。还需要进一步研究来明确交感神经抑制对改善肥胖引起的心血管及代谢疾病的内在机制。本研究以肥胖相关的SNS活动为靶点,为治疗肥胖相关性疾病提供新的干预策略。

参考文献

1 Hossain FB, Adhikary G, Chowdhury AB, *et al.* Association between body mass index (BMI) and hypertension in south Asian population: evidence from nationally - representative surveys [J]. *Clin Hyperten-*

sion, 2019, 25(28): 1 - 9

2 Lewis Landsberg MD, Aronne LJ, Ma LJB, *et al.* Obesity - related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment [J]. *J Clin Hypertension*, 2012, 15(1): 14 - 33

3 Shariq OA, McKenzie TJ. Obesity - related hypertension: a review of pathophysiology, management, and the role of metabolic surgery [J]. *Gland Surge*, 2020, 9(1): 80 - 93

4 Hall JE, Carmo JMD, Silva AAD, *et al.* Obesity - induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms [J]. *Circ Res*, 2015, 116(6): 991 - 1006

5 曹权, 张逸杰, 戴明彦, 等. 颈动脉窦压力感受器电刺激对犬慢性心力衰竭的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2018, 47(3): 28 - 32

6 Wang J, Yu Q, Dai M, *et al.* Carotid baroreceptor stimulation improves cardiac performance and reverses ventricular remodelling in canines with pacing - induced heart failure [J]. *Life Sci*, 2019, 222: 13 - 21

7 Yoruk A, Bisognano JD, Gassler JP. Baroreceptor stimulation for resistant hypertension [J]. *Am J Hypertension*, 2016, 29(12): 1319 - 1324

8 Carnagarin R, Gregory C, Azzam O, *et al.* The role of sympatho - inhibition in combination treatment of obesity - related hypertension [J]. *Curr Hypertension Rep*, 2017, 19(12): 99 - 117

9 Van Kova I, Maletinska L, Behuliak M, *et al.* Obesity - related hypertension: possible pathophysiological mechanisms [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(3): 63 - 78

10 Morisawa N, Kitada K, Fujisawa Y, *et al.* Renal sympathetic nerve activity regulates cardiovascular energy expenditure in rats fed high salt [J]. *Hypertension Res*, 2020, 43(3): 1 - 10

11 Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, *et al.* Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(6): 367 - 385

12 Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome [J]. *High Blood Press Cardiova Prev*, 2016, 23(3): 175 - 179

13 Flynn J, Ingelfinger JR, Redwine K. *Pediatric hypertension* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2017: 1 - 22

14 Seyed - Sadjadi N, Berg J, Bilgin AA, *et al.* Visceral fat mass: is it the link between uric acid and diabetes risk? [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 142 - 151

15 Mc Chesney, Monica J. Relationship between high - fructose corn syrup, uric acid, and metabolic syndrome [J]. *J Pediat Surg Nursing*, 2016, 5(4): 88

(收稿日期: 2020 - 05 - 11)

(修回日期: 2020 - 05 - 20)