

· 实验研究 ·

肾血管性高血压动物模型建立及指标监测

杨宁 胡立斌 张中中 潘杰

【摘要】 目的 评价单侧肾动脉套管结扎法建立肾血管性高血压的动物模型的效果。方法 将实验狗随机分为正常对照、狭窄对照、肾栓塞和肾切除 4 组,后 3 组行单侧肾动脉套管结扎术建立肾血管性高血压模型。使用颈动脉鞘法监测血压。通过对血压、血浆肾素活性、心肌酐和尿素的监测以及肾动脉造影表现对肾血管性高血压动物模型的建立进行分析、比较和讨论。结果 正常对照组及其它各组术前正常血压为 $(142.5 \pm 2.6) (87.6 \pm 2.5) \text{ mmHg}$ 。肾动脉狭窄术后 6d 达到稳定的高水平,为 $(195.6 \pm 14.7) (135.6 \pm 10.5) \text{ mmHg}$,肾动脉狭窄术后狗血压显著高于正常 ($P < 0.01$)。造影示肾动脉平均狭窄程度为 80%。结论 实验中使用单侧肾动脉套管结扎法可成功建立肾血管性高血压动物模型。该动物模型可模拟人类单侧肾动脉狭窄所致的高血压病变,重复性强,成功率高。

【关键词】 肾血管性高血压 动物实验

Establishment of unilateral renovascular hypertension in dogs and mark monitoring YANG Ning, HU Li-bin, ZHANG Zhongzhong, et al. Chinese Academy of Medical Sciences Beijing Union Medical College Department of Radiology, Beijing Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy of the renovascular hypertension model by cannula ligation of unilateral renal artery of dogs. **Methods** The experimental animals (dogs) were divided randomly into four groups including normal control group, stenosis control group, nephrectomy group and renal arterial embolization group. The unilateral renal arteries of latter three groups were ligated. The mean arterial pressure was obtained by measuring through carotid artery sheath. We estimate and discuss the established hypertension by monitoring marker-blood pressure, renin-angiotensin, creatinine, urea and angiography. **Results** Normal control group mean arterial pressure and other groups normal mean arterial pressure (before ligating operation) were $(142.5 \pm 2.6) (87.6 \pm 2.5) \text{ mmHg}$. After ligation within one to three days, the mean arterial pressure began to elevate and after six days reached a steady high level [$(195.6 \pm 14.7) (135.6 \pm 10.5) \text{ mmHg}$]. After ligation the mean arterial pressure of dogs was significant higher than the normal ($P < 0.01$). The average stenotic degree of renal artery was more than 80% in angiography. **Conclusions** To establish renovascular hypertension experimental animal model by cannula ligation of unilateral renal artery is feasible simulating that in human being easy for reduplication are success.

【Key words】 Renovascular hypertension; Animal experimental study

肾血管性高血压为一侧或两侧肾动脉主干或分支狭窄、阻塞使肾血管流量减少导致肾缺血引起的高血压,为继发性高血压最常见的病因。我国肾血管性高血压占高血压人群的 5% ~ 7%^[1]。肾动脉狭窄的常见病因有 3 种:动脉粥样硬化性病变、纤维肌性发育异常和大动脉炎。理想的治疗是解除血管梗阻恢复血运,临床以各种肾动脉重建手术治疗为主,但随着介入放射学的发展经皮腔内血管成形术、支架植入术和肾动脉栓塞术已应用于肾动脉狭窄所

致肾血管性高血压的治疗。目前各种肾血管性高血压动物模型多建立在小动物(鼠、兔)上,不便于介入治疗的研究,为提高对肾动脉狭窄所致肾血管性高血压的临床诊治水平,比较肾切除与肾动脉栓塞的治疗效果,寻找简单、有效、经济的治疗方法,我们建立狗的动物模型并进行了监测。

材料与方法

一、实验动物分组

实验共选用京 26 号杂种狗 36 只,随机选取,性别不限,体重 22 ~ 28kg。

(一) 正常对照组 6 只,观察正常狗的:① 血

压 ② 肾素活性水平及分肾比 ③ 肌酐和尿素水平 ④ 肾小球近球细胞数目 ⑤ 肾组织及肾动脉壁病理结构。

(二) 狭窄对照组 6 只, 观察制作的单侧肾动脉狭窄模型狗的上述指标并确认模型建立是否获得成功(即与正常组比较是否获得一持续稳定的高血压状态)。

(三) 肾脏切除组 6 只, 除观察上述指标确认模型建立是否成功外并观察肾脏切除对于肾血管性高血压动物模型的治疗效果。(另文讨论)

(四) 肾动脉栓塞组 18 只, 除观察上述指标确认模型建立是否成功外并观察肾动脉栓塞对肾血管性高血压动物模型的治疗效果。(另文讨论)

二、肾血管性高血压动物模型制作

(一) 颈动脉皮鞘术 36 只实验狗均于实验开始时行颈动脉皮鞘术, 以便在实验全程对实验狗的血压使用袖带加压法进行监测^[2]。方法如下: 将实验狗用 3% 戊巴比妥钠 0.5~1ml/kg 剂量行肌注全麻, 致呼吸平稳麻醉满意, 肌注 0.5mg 阿托品, 气管插管, 建立静脉通路。颈部备皮, 消毒铺巾, 于颈部取旁正中切口, 纵行切皮, 分离皮下组织、颈前静脉及其下肌肉组织, 暴露并游离颈总动脉, 将其置于皮下, 逐层缝合包扎。术中及术后给予青霉素 160 万 U、链霉素 50 万 U 加入 500ml 生理盐水内静脉滴入。术后 3d 每日肌注青霉素 60 万 U 并清洁创口。

(二) 肾动脉狭窄术 除正常对照组外, 其它实验狗均行之(于颈动脉皮鞘术后第 4 或第 5 天), 以获得持续稳定的肾血管性高血压动物模型。方法如下: 麻醉及备皮如上。取腹部正中切口入腹腔, 分开肠管, 沿腹主动脉向上触及肾动脉, 分离并暴露一侧肾动脉, 取直径约 1mm 套管约 1.5cm 纵行剖开, 将之套在暴露的肾动脉上, 以 7 号线分近、中、远 3 点结扎(以血管造影显示狭窄大于 70% 为满意)(图 1), 生理盐水冲洗腹腔, 撒入 80 万单位青霉素, 逐层关腹, 缝合包扎。术后静脉内给予青霉素 400 万 U、链霉素 100 万 U 加入 500ml 生理盐水内滴入, 常规补 10% 葡萄糖 500ml。术后禁食水 24h, 每日肌注青霉素 80 万 U 1 周, 并消毒创口观察体征(站立、精神、大小便是否正常)。

三、实验监测指标

(一) 血压 各组均行颈动脉皮鞘术。正常组、对照组及治疗组肾脏切除及栓塞术前从实验开始日至结束采用袖带法每日测压 2 次(上午 8 时和下午 3 时), 肾脏切除及栓塞术后每 4h 测压 1 次。

(二) 肾动脉造影 除正常对照组外均于肾动脉狭窄术后 7~10d 行血管造影以证实肾动脉狭窄形成及程度(>70% 可形成病理性高血压); 栓塞治疗组术后行造影证实栓塞完全。

(三) 血浆肾素活性测定及计算 ① 本实验于各组颈动脉皮鞘术前, 肾动脉狭窄术后经导管于下腔静脉、两侧肾静脉各取血 10ml; ② 采用北京北方生物研究所提供的放免分析盒分析测定。

(四) 测定血肌酐及尿素水平 本实验于各组颈动脉皮鞘术前, 肾动脉狭窄术后, 肾脏切除或肾动脉栓塞术后及处死前均在清醒状态下经股静脉取血 6ml 分置于 2 个试管内。

(五) 病理学检查 取各组正常、狭窄侧肾脏纵行剖开肾脏经过固定、取材、浸蜡包埋、切片染色后观察肾小球近球细胞数目、肾组织及动脉壁结构。

(六) 统计学分析 采用 SPSS 8.0 统计软件对数据进行统计学分析。

结 果

一、实验模型

颈动脉皮鞘术及肾动脉狭窄术均进行顺利, 无严重并发症, 实验狗精神状态良好, 食量及大小便正常。

二、血压

(一) 正常狗血压 正常对照组及其他各组狗术前正常血压为(142.5 ± 2.6)(87.6 ± 2.5)mmHg。

(二) 狭窄对照组血压 肾动脉狭窄术后 1~3d 血压开始升高, 6d 后达到一稳定的高水平, 为(195.6 ± 14.7)(135.6 ± 10.5)mmHg, 肾动脉狭窄术后狗血压显著高于正常($P < 0.01$)。说明肾动脉狭窄术后形成了病理性高血压, 并且可维持 6~8 周(本实验持续时间)。

三、肾动脉造影结果

肾动脉狭窄左侧 18 只, 右侧 12 只。狭窄均位于中段, 狭窄段局限、光滑、均匀呈管状。正常管径 4.0~5.3mm, 平均 4.5mm, 狭窄后血管直径为 1.2~1.7mm, 平均 1.5mm。肾动脉平均狭窄程度为 80%, 均存在狭窄后扩张(图 2)。

四、肾素活性测定结果

36 只实验狗正常外周 PRA(血浆肾素活性)平均每小时为(0.90 ± 0.74)ng/ml; 肾动脉狭窄后为平均每小时(7.89 ± 1.19)ng/ml。狭窄后外周 PRA 水平较正常状态下 PRA 水平显著升高($P < 0.01$)。30 只行狭窄术实验狗肾静脉肾素比值 RVRR(患侧

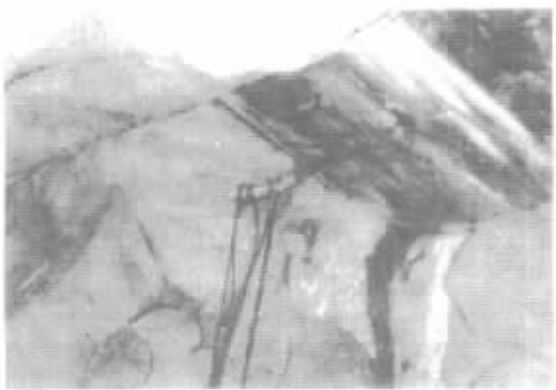


图 1 三线套管结扎狗肾动脉



图 2 肾动脉造影显示,狭窄段局限、光滑、均匀呈管状,狭窄程度 > 80%。

表 1 影像学所见30 只行狭窄术实验狗肾静脉肾素比值 RVRK (患侧肾静脉血浆肾素活性与健侧肾素活性比值)

部位 (静脉)	正常				狭窄后			
	周围	下腔	左肾	右肾	周围	下腔	左肾	右肾
范围	0.07-3.34	0.24-3.72	0.11-5.02	0.29-2.84	4.40-9.94	2.13-9.55	4.75-11.65	0.33-4.50
均数±标准误	0.90±0.74	1.74±0.93	1.05±1.06	1.04±0.87	7.89±1.19	5.62±2.41	8.37±1.72	1.89±1.13

肾静脉血浆肾素活性与健侧肾素活性比值)均>1.5 (表 1)。

五、血肌酐及尿素氮水平测定结果

正常狗血肌酐及尿素水平分别为(0.94±0.25)mg/dl 和(15.5±4.22)mg/dl;狭窄后分别为(0.92±0.23)mg/dl 和(13.73±4.27)mg/dl;说明健侧肾脏在狭窄后可起到代偿作用,肾功能未受到明显损害。

六、病理学检查结果

肾小球近球细胞数目改变 正常对照组为(5.3±2.1)个,狭窄对照组(9.1±3.2)个。狭窄对照组近球细胞数目显著高于正常对照(P<0.01)。

讨 论

一、实验动物模型的建立

根据病理学光镜表现见狭窄肾小球近球细胞数目显著增多,肾小球近球细胞数目增多是血浆肾素水平升高的病理学基础。实验中监测到血浆肾素活性明显升高而血浆肾素活性升高是导致狗血压升高的直接原因,外周血血浆肾素活性水平升高,尤其是分肾血浆肾素活性比值大于1.5是单侧肾动脉狭窄后高血压的基本特征,对单侧肾血管性高血压的诊

断亦有较大的临床意义^[2]。同时,血管造影证实结扎侧狭窄段光滑均匀,狭窄程度大于80%,所以以套管系线结扎法制作的单侧肾动脉狭窄动物模型能得到一持续稳定的病理性肾血管性高血压,实验模型制作是成功的。

二、安全性讨论

实验中,实验狗血肌酐和尿素监测始终维持在正常水平,因此可以认为,实验狗肾功能基本正常,同时通过对狗的护理、喂养、精神状态和体征的观察证实,实验过程中狗的一般情况良好,无明显并发症出现,说明实验动物模型的设计是安全的。

实验中使用单侧肾动脉套管结扎法可成功建立肾血管性高血压动物模型。该动物模型可模拟人类单侧肾动脉狭窄所致的高血压病变,方法简便,重复性好,成功率高。

参 考 文 献

1. 陈香美,王晓雄.肾动脉狭窄的诊断及治疗,中华内科杂志,2000,39:419-420.
2. 郑德裕,秦学文,任兵,等.分侧肾静脉血浆肾素活性测定对肾血管性高血压临床意义的再评价.中国循环杂志,1994,9:139-141.

(收稿日期:2001-03-17)

肾血管性高血压动物模型建立及指标监测

作者：[杨宁](#)，[胡立斌](#)，[张中中](#)，[潘杰](#)
作者单位：[杨宁, 胡立斌, 潘杰 \(100730, 中国医学科学院, 中国协和医科大学, 北京协和医院放射科\)](#)，[张中中 \(广安门医院放射科\)](#)
刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**
英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年，卷(期)：2002，11(2)
被引用次数：11次

参考文献(2条)

1. [陈香美, 王晓雄](#) [肾动脉狭窄的诊断及治疗](#) [期刊论文] - [中华内科杂志](#) 2000 (06)
2. [郑德裕, 秦学文, 任兵](#) [分侧肾静脉血浆肾素活性测定对肾血管性高血压临床意义的再评价](#) 1994 (01)

相似文献(10条)

1. 学位论文 [张中中](#) [肾动脉栓塞治疗肾血管性高血压的动物实验研究](#) 1999

研究目的: 对于单侧肾动脉狭窄形成的肾血管性高血压, 比较肾脏切除与肾动脉栓塞 的治疗效果. 研究结果: 1. 肾血管性高血压动物模型建立成功; 2. 关于疗效的比较 (仅限于 该动物实验): ①肾动脉栓塞治疗肾血管性高血压与肾脏切除有相同疗效; ②肾动脉栓塞治 疗较肾脏切除, 能获得一平稳降压过程? 该实验设计的不同剂型的栓塞剂对于治疗效果无 显著影响, 不同的剂量却可以获得不尽相同的栓塞及降压效果. 结论: 该实验结果表明: 该实验为肾动脉栓塞在临床治疗单侧肾动脉狭窄形成的肾血管性高血压、健侧肾功能正常的患者获得一种安全、有效、操作简便并且降压过程平稳怕治疗方法, 提供了动物试验基础.

2. 会议论文 [方先来, 范锐斌, 孟志华, 肖雨雄, 李少明, 陈海杰, 马绍椿, 胡秀莲, 陈红](#) [彩色多普勒血流图与磁共振血管](#)

造影诊断肾动脉病变的应用研究 2006

肾血管性高血压 (Renovascularhypertension, RVH) 约占成人高血压症的10%, 通常伴肾动脉狭窄病变 (Renalartery stenosis, RAS), 多见于30岁左右无高血压家族史者. 动物实验及一般研究表明, 单或双侧肾动脉主干及分支狭窄病变致肾动脉狭窄、闭塞而致RVH, 以RAS为最常见原因. RVH有赖于影像学检查, 本组采用彩色多普勒超声 (CDFI) 筛查、增强磁共振血管造影 (CEMRA) 检查与后者的肾动脉数字减影血管造影 (DSA) 诊治. 指出无辐射损伤的模式化 CDFI筛查、CEMRA检查可明确诊断RAS; 提高超声医师水平, 充分完善准备工作, 强化CDFI血流动力学观察; 提高CEMRA定量与动态灌注分析, 注重其三维重建的应用特点; 此给DSA进一步检查与介入诊治提供了鉴别和全面影像学信息和依据.

3. 学位论文 [周俐敏](#) [芯片植入式闭环血压调控系统对肾血管性高血压大鼠降压效应研究](#) 2008

高血压发病率高, 药物治疗效果欠佳. 我们既往的研究设计了一种芯片植入式闭环血压调控系统, 已有实验结果表明该芯片系统对正常家兔、正常大鼠以及自发性高血压大鼠 (SHR) 均有很好的降压效果. 为进一步检验芯片系统对继发性高血压的降压效果, 本研究在前期研究结果的基础上将芯片系统用于两肾一夹 (2K1C) 肾血管性高血压大鼠上进行相关的动物实验, 评价芯片系统对继发性高血压大鼠的降压效应, 并对芯片系统的降压机制进行初步探讨, 主要观察芯片系统对肾交感神经活动 (RSNA) 和压力感受性反射敏感性 (BRS) 的影响. 另外还对芯片系统可能存在的风险或副作用进行了研究, 主要包括对血浆肾素水平和血流动力学的影响.

大鼠随机分为两组, 一组将右肾动脉部分狭窄、左肾保持完整制成2K1C肾血管性高血压大鼠模型 (2K1C组); 一组行假手术作为对照组 (Sham组). 大鼠均采用腹腔注射氨基甲酸乙酯 (1.2g.kg⁻¹) 麻醉, 颈动脉插管用于静脉给药, 股动脉插管用于血压信号的采集. 分离左侧主动脉降压神经 (ADN), 将微型银制刺激电极放置于ADN上, 接受来自芯片系统的电刺激进行降压. 芯片系统工作时通过闭环负反馈模式实时、动态控制血压. 记录RSNA作为评价交感神经活动的指标; 静脉注射不同剂量的苯肾上腺素升高血压, 将平均动脉压变化与相应的反射性心率变化进行直线回归分析, 以直线斜率反映BRS; 利用酶联免疫吸附技术 (ELISA) 测定大鼠血浆去甲肾上腺素水平和血浆肾素水平; 经右颈总动脉逆行插管至左心室腔测定左心室舒张末期压 (LVEDP), 左心室发展压 (LVDP) 和左心室内压变化最大速率 (LVdP/dtmax) 等作为观察芯片系统对心功能影响的指标. 主要的研究结果如下:

1、降压效应: 2K1C大鼠的血压显著高于Sham组大鼠 (138.2±2.5mmHg vs. 97.2±4.3mmHg, P<0.05); 芯片系统使2K1C大鼠升高的血压恢复正常 (138.2±2.5mmHg vs. 98.6±7.8mmHg, P<0.05), 降压幅度显著大于Sham组大鼠 (-47.1±2.4mmHg vs. -6.9±4.0mmHg, P<0.05); 芯片系统调控时2K1C大鼠的心率下降幅度低于Sham组大鼠 (-28.8±12.7bpm vs. -51.2±9.4bpm, P<0.05) 2、对RSNA的影响: 2K1C大鼠的基础RSNA显著高于Sham组大鼠 (75.4±4.7% vs. 46.7±4.3%, P<0.05); 芯片系统使2K1C大鼠和Sham组大鼠的RSNA都显著减小, 但两组之间下降幅度无显著差异 (-38.1±2.7% vs. -36.9±3.2%, P>0.05)。

3、对血浆去甲肾上腺素水平的影响: 2K1C大鼠血浆去甲肾上腺素水平显著高于Sham组大鼠 (1827.3±45.9pg/ml vs. 760.7±28.6pg/ml, P<0.05); 芯片系统使2K1C大鼠增高的血浆去甲肾上腺素水平恢复正常 (1827.3±45.9pg/ml vs. 922.3±124.5pg/ml, P<0.05);

4、对BRS的影响: 2K1C大鼠的BRS基础水平比Sham组大鼠BRS基础水平显著降低 (-1.53±0.24beats·min⁻¹·mmHg⁻¹ vs -3.15±0.54beats·min⁻¹·mmHg⁻¹, P<0.05); 芯片系统调控过程中2K1C大鼠的BRS显著提高, 但仍低于Sham组大鼠的BRS (-1.94±0.30beats·min⁻¹·mmHg⁻¹ vs -3.47±0.49beats·min⁻¹·mmHg⁻¹, P<0.05)。

5、血浆肾素水平的影响: 芯片系统调控后2K1C大鼠血浆肾素水平无显著增加 (4.03±0.6ng/ml vs. 4.88±0.8ng/ml, P>0.05) 6、对心功能的影响: 芯片系统调控前2K1C大鼠LVDP和LVdP/dtmax均值均显著高于Sham组大鼠 (LVDP: 172.7±9.8mmHg vs. 131.5±9.9mmHg, P<0.05; LVdP/dtmax: 5314.4±318.9mmHg/sec vs. 3979.1±219.6mmHg/sec, P<0.05); 芯片系统使2K1C大鼠增高的LVDP和LVdP/dtmax降至正常水平 (LVDP: 121.1±7.9mmHg; LVdP/dtmax: 4023.1±212.8mmHg/sec)。

本研究结果表明, 芯片系统可显著降低2K1C组和Sham组大鼠动脉血压, 可使2K1C组大鼠的动脉血压恢复到接近正常水平; 2K1C大鼠基础RSNA显著增强, 芯片系统显著降低2K1C组大鼠增强的RSNA; 芯片系统降低2K1C大鼠血压的程度显著大于Sham组大鼠, 但对两组大鼠的RSNA的抑制作用无显著差异; 芯片系统改善2K1C大鼠显著降低的BRS; 芯片系统使2K1C大鼠显著增高的血浆去甲肾上腺素水平恢复正常, 而对血浆肾素水平无显著影响; 芯片系统使2K1C大鼠增强的心功能恢复正常, 在芯片系统调控过程中, LVDP、LVEDP和LVdP/dtmax虽有所降低, 但均在正常范围内。

综上所述, 芯片系统可有效调控肾血管性高血压大鼠的动脉血压, 使肾血管性高血压大鼠增强的交感神经活动、升高的血浆去甲肾上腺素水平及心功能恢复正常, 并改善肾血管性高血压大鼠显著降低的BRS。

4. 期刊论文 [杨学伟, 陈军, 崇卓, 吕文臻, 郭云良, Yang Xue-wei, Chen Jun, Chong Zhuo, Lü Wen-zhen, Guo Yun-liang](#)

肾血管性高血压大鼠模型的建立和评测 -中国临床康复2006, 10 (40)

背景: 建立一种有效且简便可靠的肾血管性高血压动物模型, 对研究高血压的机制和治疗有重要的意义. 目前, 国内外常利用犬、大鼠、兔等实验制作高血压动物模型, 其中肾动脉狭窄性高血压模型由于简便可靠被广泛应用于人类高血压及其并发症的研究. 目的: 建立简便、可靠的大鼠实验性肾动脉狭窄性高血压模型. 设计: 随机分组设计、动物实验. 单位: 青岛大学医学院附属医院脑血管病研究所. 材料: 实验于2005-09/2006-02在山东省脑病防治重点实验室完成. 选择健康Wistar大鼠81只, 随机数字表法分为单侧肾动脉狭窄组18只, 双侧肾动脉狭窄组17只, 单侧肾动脉结扎组15只, 双侧肾动脉结扎组15只, 单侧肾动脉狭窄假手

术组6只, 双侧肾动脉狭窄假手术组4只, 正常对照组6只. 方法: 单侧肾动脉狭窄组, 微型银夹夹闭右侧肾动脉, 12 d后手术切除左侧肾脏. 双侧肾动脉狭窄组, 微型银夹夹闭右侧肾动脉, 12 d后左侧做同样处理. 单侧肾动脉结扎组, 丝线结扎右侧肾动脉, 12 d后手术切除左侧肾脏. 双侧肾动脉结扎组, 丝线结扎右侧肾动脉, 12 d后左侧做同样处理. 单侧肾动脉狭窄假手术组, 手术暴露右侧肾脏, 不做处理放回原位. 12 d后切除左侧肾脏. 双侧肾动脉狭窄假手术组, 手术暴露右侧肾脏, 不做处理放回原位, 12 d后左侧做同样处理. 正常对照组6只, 不作任何处理. 应用RBP-2大鼠血压计测量鼠尾血压和心率. 主要观察指标: 造模成功率、大鼠血压、心率. 结果: 纳入动物81只, 死亡61只, 均进入结果分析. ①血压: 单侧肾动脉狭窄组、双侧肾动脉狭窄组、双侧肾动脉结扎组血压明显高于正常对照组、双侧肾动脉狭窄假手术组[分别为(138. 0±36. 5), (154. 2±11. 6), (160. 5±0. 7), (101. 3±17. 6), (108. 3±5. 7) mm Hg]. ②心率: 各肾动脉狭窄组动物心率变化不稳定, 单侧肾动脉狭窄组、双侧肾动脉狭窄组、双侧肾动脉结扎组、正常对照组、双侧肾动脉狭窄假手术组分别为[(367. 5±47. 2), (420. 2±47. 8), (386. 0±4. 2), (390. 3±42. 4), (417. 3±27. 5)次/min]. ③存活率: 肾动脉狭窄组存活率(单侧22%, 双侧29%)显著高于肾动脉结扎组(单侧0, 双侧12%), 以双侧肾动脉狭窄组存活率最高. 结论: 双侧肾动脉夹闭法可建立稳定的肾动脉狭窄性高血压大鼠模型.

5. 学位论文 [施晓耕](#) [人工寒潮对RHR心脑血管阻力血管和基因表达谱的影响及其与脑卒中的关系](#) 2006

引言
人类脑卒中发生机制非常复杂, 且受循环系统基础病理情况、情绪状态、生活习惯、种族、气候等等的因素影响, 难以做到有的放矢地预防。很多临床研究和流行病学资料显示, 在寒冷季节, 尤其是气温骤降的寒潮时, 脑卒中发病明显增多1-5。在秋冬交替时节, 气温骤降或者剧烈波动是脑卒中发病的预测因子3, 6-9。那么, 寒冷究竟如何诱发脑卒中? 科普杂志和大众常识都认为, 这是一个显而易见的问题, 寒冷时血管痉挛、血压升高、血液浓缩就会引起中风10-13。但是, 寒冷季节卒中发病率增加, 不仅是缺血性卒中增加, 脑出血的增加更为明显, 这是血液浓缩和血浆纤维蛋白原增加都不能解释的。回顾了国内外的研究文献, 我们发现, 真正探索这个问题的临床和实验研究屈指可数, 寒冷时卒中容易发生这一流行病学结论一致的现象并没有得到基于深入确凿的临床研究和动物实验依据的合理解释。

流行病学调查发现的另一个与寒冷诱发卒中相似的是: 寒冷能够诱发高血压, 这一现象已经得到了动物实验的证实: 慢性寒冷诱导的高血压动物模型成功复制。但是在原有高血压基础的大鼠, 寒冷会引起怎样的病理生理变化: 血压怎样改变, 血管张力如何变化, 缺血性和出血性卒中是否会如期出现, 这些变化的分子生物学机制又是如何? 即是本课题的主要研究内容。

我们知道, 寒冷对于机体的影响相当复杂, 涉及到一个十分庞大和复杂的调控网络, 要比较全面地了这一网络, 仍然采用原有的研究单个基因功能的方法有如大海捞针, 因此我们采用采用高通量、系统性的研究手段——基因芯片技术和蛋白质组学, 从总体上进行研究, 为下一步在点上研究单个基因与在寒潮诱发卒中的作用提供线索。

到目前为止, 绝大部分脑卒中动物模型都是通过线栓、电凝或者光化学等方法闭塞脑部的主要供血动脉, 或者突破脑供血动脉、自体血注射入颅内等人为的外科手术方法来实施的14, 15。而临床上脑卒中的发生常常是在高血压和复杂的原因引起的广泛的、严重的小动脉硬化的基础上, 在寒冷或者情绪波动等诱因下自发出现的, 相比之下, 寒潮诱发高血压动物卒中更能模拟临床卒中的发生经过。

我们课题组既往的研究显示双肾双夹法(2k2c)制作的长期高血压(8-10周左右)的肾血管性高血压大鼠(renovascularhypertensiverats, RHR)脑卒中自然发病率高, 被称之为易卒中型肾血管性高血压大鼠(stroke-pronerenovascularhypertensiverats, RHRSF)16。RHRSF与SD大鼠遗传背景一致, 不仅脑血管基础病变与人类相似, 而且在寒潮来临时自发性脑卒中发生率显著升高16, 17。是研究高血压和高血压动物模型中可靠的动物模型。因此, 在本研究中, 我们将RHRSF放置在模拟冬季自然寒潮的3天间歇人工寒潮环境, 观察其对于高血压动物的血压、体重、脑卒中发生率的影响以及脑、心脏供血动脉血管张力和外周血白细胞基因谱、脑组织蛋白谱表达的影响, 力求通过这些研究寻找脑卒中诱发机制研究的切入点, 为脑卒中的实时预防寻找理论和实验基础。

第一部分建立模拟临床的寒潮诱发脑卒中的动物模型
目的: 流行病学资料显示在寒冷季节, 尤其是秋冬交替时节, 脑卒中发病明显增多。本研究的目的是利用人工智能气候箱和RHR建立能够模拟临床的人工寒潮(artificialcoldexposure, ACE)诱发脑卒中动物模型。方法将复制成功RHR及正常血压的SD大鼠分为寒潮(ACE)和非寒潮(non-ACE)两大组, 再按血压水平各分为正常血压组及轻度、中度、重度高血压等4个亚组, 单笼放置于人工气候箱, 寒潮组给予3天12小时4℃/22℃交替的人工寒潮处理以观察大鼠的脑卒中发病情况。结果1. 经历了3天间歇的ACE后, RHR大鼠的收缩压(systolicbloodpressure, SBP)下降, 而SD大鼠的SBP稍升高, 人工气候箱处理后的各组大鼠体重均有下降, ACE后更为明显; 2. 经历3天间歇的ACE后, RHR组脑卒中发病率明显增多, 与对照组比较(29. 3%vs17. 3%)有明显差异(P<0. 05)。另外, 在ACE和non-ACE组, 脑卒中发病率在重度高血压组均明显高于轻度或者中度高血压组。结论3天间歇的人工寒潮导致RHR的体重和SBP明显下降, 脑卒中的发生率明显升高, 达到近似自然寒潮时的卒中率, 卒中发生率主要受高血压程度和寒冷持续时间的影响。适当的人工寒潮和自然寒潮的作用相仿, 可以在RHR基础上建立模拟临床发病的脑卒中动物模型。

第二部分人工寒潮对RHR心脑血管阻力血管反应性的影响
目的: 前面的动物实验发现ACE导致SD的SBP升高, 但使RHR的SBP明显下降。本实验通过检测RHRSF和SD大脑中动脉(MCA)和冠状动脉左前降支(CA)对于受体依赖的(phe, U46619, ET-1)和非受体依赖的(highK+)血管收缩剂的离体张力反应差异来分析ACE对其血管反应性的不同影响及其可能的机制。方法将2k2c法复制成功的RHR(SBP>200mmHg)及正常血压的SD大鼠分为寒潮和非寒潮共4组(6只/组), 单笼放置于寒冷和室温3天后, 显微操作分离MCA和CA制作离体动环, 等张收缩法测定离体血管张力及其对于血管收缩剂的反应。结果1. 人工寒潮显著地减弱SD大鼠phe, U46619, ET-1和highK+诱导的MCA血管收缩反应; 2. 与SD相比, 以上血管收缩反应在RHR都显著低于SD; 3. 与室温组相比, 人工寒潮对于RHR的MCA血管收缩反应没有显著改变; 4. 对于SD和RHR大鼠来说, ACE都没有明显改变phe, U46619, ET-1andhighK+所引起的冠状动脉血管收缩反应; 5. 对于SD和RHR大鼠来说, 人工寒潮不影响Ach引起的血管内皮依赖的冠状动脉的舒张反应; 6. 相对于SD来说, 人工寒潮所引起RHR冠状动脉内皮细胞依赖的收缩反应显著增加。结论RHR的MCA血管收缩反应能力显著低于SD, 而且在寒冷时丧失了进一步减弱收缩的调节保护能力; RHR的冠状动脉和大脑中动脉的血管反应性有所不同, 提示严重高血压的RHR主要损害脑动脉, 是研究高血压性脑动脉硬化和脑卒中的良好模型。

第三部分人工寒潮对RHR外周血白细胞基因表达谱的影响
目的: 本实验利用基因芯片技术检测ACE对于RHR外周血白细胞的基因表达变化谱的影响。方法复制RHR经历ACE处理前后尾静脉取血提取白细胞总RNA, 经过荧光标记后与5705条基因的oligoDNA芯片杂交、扫描, ACE处理前后样本对照, 数据分析筛选出差异表达的基因。结果本实验RHR外周血白细胞基因在5705条基因中共表达4165条。达到显著差异标准表达(ratio≤0. 5或者≥2)的基因共61条(P<0. 01), 其中上调18, 下调43个。上调最明显的是Ca2+激活的K+通道(Kcnn4)3. 2倍, 其次是免疫球蛋白B(IgB)和(Sc4mol), 下调最明显的是转铁蛋白受体(Tfrc)3. 6倍。其中转运、转录调控, 细胞运动和凋亡相关基因组下调; 上调的是细胞免疫相关的Cd3d; 运输, 信号, 代谢, 发育和分化组有双向改变。

结论利用cDNA芯片技术我们初步发现人工寒潮对于RHR外周血白细胞基因表达谱的影响主要是抑制蛋白降解、跨膜转运和免疫反应, 同时, ACE也有可能通过抑制RHR大鼠血管内膜新生、糖皮质激素分泌和凝血功能而与卒中前状态相关。

第四部分人工寒潮和高血压对大鼠脑组织蛋白表达谱的影响
目的: 本实验利用双向电泳技术检测人工寒潮对RHR脑组织蛋白表达谱的影响, 并通过质谱分析的方法进行表达差异蛋白的初步鉴定, 以了解寒冷及高血压对于大鼠脑组织功能的影响。方法提取SD、RHR以及ACE处理后的RHR脑组织蛋白进行双向电泳, 凝胶成像后用PDQuest软件分析其蛋白表达谱, 并挑取有显著差异的96个点进行质谱分析。结果高血压和人工寒潮都能对大鼠脑组织蛋白表达谱产生影响, 质谱分析成功率84%, 高血压对脑组织蛋白表达的影响主要与结构蛋白、神经组织增生、氧化应激和凝血功能有关, 寒冷对于高血压大鼠脑组织的影响主要是影响结构蛋白的合成。结论RHR大鼠在长期的高血压过程中已经出现了神经系统和凝血功能的变化, 对脑卒中的防治有启示价值。

第五部分RHR脑梗死早期基因表达变化及其意义
目的: 利用基因芯片研究肾性高血压大鼠(RHR)脑梗死早期梗塞边缘区域基因表达谱的改变及其意义。方法双肾双夹法复制RHR模型和线栓法复制持续的大脑中动脉闭塞(mCAO)模型, 设置假手术组为对照, 术后12小时取梗塞边缘区域脑组织, 提取RNA, 经过荧光标记后与5705条基因的oligoDNA芯片杂交、扫描, 并与对照组进行比较, 数据分析筛选出差异表达的基因。结果表达4165条, 差异表达129条, 其中表达上调93个, 下降36个。转录调控、逆境反应、细胞粘附和细胞凋亡组全部上调。运输、信号、分化、发育、代谢、细胞周期组双向变化。结论脑梗死后早期缺血区功能基因明显变化, 提示与脑梗死的某些可能有关分子机制的治疗靶点。

6. 期刊论文 [马颖](#), [袁洪](#), [张梦玺](#) [17β-雌二醇对肾血管性高血压大鼠心肌肥厚的影响](#) -[中华老年心脑血管病杂志](#)

2003, 5(5)
临床和动物实验证实, 雌激素替代治疗具有心脏保护作用[1]. 我们采用两肾一夹+双侧去卵巢的绝经动物模型, 来观察雌激素对肾动脉狭窄所致的高血压大鼠心脏保护作用, 并探讨其可能的机制.

7. 学位论文 [魏钦令 应激对高血压大鼠学习记忆的影响及其生理机制研究](#) 2003

背景和目的:该课题拟用动物实验来研究应激在VD发生和发展中的作用及机制,为VD心理预防和治疗措施的制定和实施提供理论根据,并试图创建一理想的VD动物模型. 材料和方法:1. 实验动物及其分组. 该实验采用健康雄性,体重70~100克,鼠龄35~55天的Sprague-Dawley (SD) 大白鼠,分为3组:假手术对照组、高血压非应激组、高血压应激组. 1、假手术对照组:除双肾不上银夹外,余手术步骤均同肾血管性高血压大鼠(Renovascular hypertensive rates, RHR)模型的制作;不行强迫游泳;共8只. 2、高血压非应激组:RHR模型制作2周后血压升高20mmHg以上;不行强迫游泳;共20只. 3、高血压应激组:RHR模型制作2周后血压升高20mmHg以上;术后第2周末至第12周末期间行强迫游泳;共21只. 2. 大鼠血压的测定. 用SDP-1型大鼠心率血压计以套尾法测量大鼠尾动脉收缩压,每只大鼠每次测量3个值,取平均值作为该大鼠的血压值. RHR模型复制术前测一次,为基础血压,术后每2周测一次. 3. 大鼠行为的评估. 每日早晚一次观察大鼠日常行为变化. 实验前后评定情绪性行为以评定强迫游戏对大鼠的应激强度. RHR模型复制后12周(即强迫游泳后10周)对大鼠行跳台实验和Y-迷宫实验以评定大鼠的学习记忆水平. 4. 大鼠脑组织的病理变化. 在RHR模型复制术后12周,行为评估完成后,麻醉下先行前固定,然后取脑. 左侧脑组织行HE染色,光镜下观察脑内血管和神经组织的变化,并对海马CA1和CA3区的锥体细胞数进行计数. 分离右侧脑组织的海马组织,取CA1和CA3区锥体细胞层组织做电镜标本,观察血管和神经组织变化,并对CA3区突触进行定量分析. 结论:1. 应激可以促使高血压大鼠的血压进一步升高,2. 应激会加重高血压大鼠的学习记忆障碍. 3. 应激加重高血压大鼠学习记忆障碍的可能病理机制是:应激可以加重高血压大鼠脑血管病理改变、血流供应减少、神经组织的病理变化,继而加重学习记忆障碍. 4. 在高血压基础上予应激可制作血管性痴呆的动物模型. 5. 在血管性痴呆的防治中,必须重视心理社会因素的影响. 6. 对于血管性痴呆的预防应从其生物学危险因素出现时开始.

8. 学位论文 [谢雅晶 兰科植物提取物中血管紧张素转换酶抑制剂的研究](#) 2008

本文研究了一种兰科(Orchidaceae)植物中血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)活性有效成分的筛选和提取,利用高效液相层析(HPLC)进一步分离纯化了ACEI,以及ACEI活性有效成分的体内降压实验。

采用硫酸铵沉淀法成功地从兔脑中提取得到高活性的ACE酶,粗酶液比活力分别为5.19U/mg(以FAPGG为底物)、4.94U/mg(以HHL为底物)。比较了两种方法测定ACE活性的特点,以FAPGG为底物的方法,操作比较简单,成本较低,但易受样品中色素的干扰,以HHL为底物的方法,操作步骤稍繁琐,但影响因素偏少,特别适合存在色素干扰的样品。

以一种兰科植物的花为原料,采用乙醇浸渍法、水浸渍法和两相溶剂萃取法分别提取其中的有效成分,通过测定提取物对血管紧张素转换酶活性的抑制,发现乙醇浸渍法提取率较高,且提取物易保存、易回收,故本实验选择乙醇浸渍法制备植物提取物浸膏。利用溶剂法对乙醇浸渍法所得浸膏分别用水、乙醇和乙酸乙酯进行再一次分离,发现利用乙醇浸渍提取后再利用乙醇溶剂分离提取的植物成分具有血管紧张素转换酶抑制活性,半抑制率(IC50)为13.4 mg/ml。

利用高效液相色谱(HPLC,C18色谱柱)进行初步分离:流动相-采用梯度洗脱,A相为0.4%的磷酸缓冲液,B相为甲醇;流速:0.6ml/min;遇峰自动收集。记录波长在220nm的色谱图。结果发现在11.57、13.02和13.35ml洗脱出的极性物质具有体外血管紧张素转换酶抑制活性。

动物实验选用二肾一夹型(2K1C)肾血管性高血压大鼠模型,按体重和血压随机分组,分别进行单次给药预实验;单次给药急性降压实验;进行多次给药降压实验。

预实验及单次给药急性降压实验结果都表明,给药后2小时即有降压作用,至12小时血压降低仍较明显。单次给药急性降压实验中,中剂量的ACEI降压作用较强,给药后降压效果都比较明显(与给药前比较 $p<0.05$),平均降压16.3 mmHg,且持续时间较长,达12小时;各组对心率的影响则不明显。研究结果表明,本文在一种兰科植物中发现了具有显著降压作用的有效成分,并证明该有效成分具有ACEI活性,并通过抑制肾素-血管紧张素系统(RAS)实现降压。

9. 期刊论文 [许晓伟, 盛文利, 刘琳, XU Xiao-wei, SHENG Wen-li, LIU Lin Pde4d和Alox5ap的mRNA水平与高血压性脑卒](#)

[中和高血压病相关性的动物实验研究 -中华医学遗传学杂志2007, 24\(5\)](#)

目的 使用与人类高血压性脑卒中近似的模型大鼠—易卒中型肾血管性高血压大鼠(stroke-prone renovascular hypertensive rats, RHRSP),在动物水平评价脑卒中易感基因Pde4d和Alox5ap mRNA水平的变化规律与高血压性脑卒中和高血压病的相关性. 方法 建立血压正常组,梯度高血压Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ组(其收缩压分别为140~159 mmHg、160~179 mmHg和180~199 mmHg)和自发卒中组,分别提取大鼠外周血的总RNA,逆转录后进行荧光实时定量PCR. 结果 自发卒中组Pde4d和Alox5ap的mRNA表达水平明显高于其他组. Pde4d在梯度高血压Ⅰ组的表达量稍高于血压正常组、梯度高血压Ⅱ、Ⅲ组;Alox5ap在血压正常组和梯度高血压组的表达量差异无统计学意义. 结论 动物实验表明Pde4d与Alox5ap基因过表达均与高血压性脑卒中存在相关性,Pde4d在梯度高血压Ⅰ组表达稍高可能与大鼠机体应激相关;两基因与高血压病本身无显著相关性,是脑卒中的独立危险因素;两基因的过表达可能通过参与动脉壁的炎症反应而介导脑卒中的发生.

10. 学位论文 [王汉军 芯片植入式闭环血压调控系统对正常和高血压大鼠降压效果和降压机制的急性实验研究](#) 2006

原发性高血压是临床常见病,可累及心、脑、肾等重要脏器,引起严重并发症,已成为近年来主要致死原因之一,但其发病机制仍未完全清楚,生物控制效果欠佳. 因此原发性高血压的基础理论、应用研究仍然是目前医学研究的热点. 另一方面,各种可植入式医用芯片的研制和开发,已成为当前生物医学工程领域的研究热点,然而用于治疗高血压的植入式芯片至今国内外均未见报道. 本研究设计了用于血压调控的芯片植入式闭环血压调控系统,并在正常Wistar大鼠、自发性高血压大鼠(SHR)、肾血管性高血压大鼠(2K1C)上进行了相关的动物实验,评价芯片系统的降压效果,并对芯片系统的降压机制进行了初步探讨.

实验采用28只雄性Wistar大鼠、22只雄性SHR和16只雄性2K1C大鼠,体重250~300g. 大鼠均采用腹腔注射氨基甲酸乙酯(1.2g·kg⁻¹)麻醉,颈静脉插管用于静脉给药,股动脉插管用于血压信号的采集. 分离并鉴定左侧主动脉神经(ADN),将银制微型刺激电极放置于ADN上,接受来自芯片的电刺激进行降压. 芯片系统工作时通过闭环负反馈模式实时、动态控制血压,即动脉血压信号经微型压力换能器转换为电信号并放大后输入芯片,芯片将输入的血压信号与内部设定的血压调控范围进行比较和运算,给出与输入血压信号对应强度的电刺激兴奋ADN进行降压,降压后的血压信号再回到芯片形成反馈调整降压强度. 此外,芯片系统可以通过更改调控程序实现降压幅度的调整. 在芯片降压机制的实验研究中,在Wistar大鼠上,采用静脉注射甲基阿托品或双侧切断迷走神经阻断芯片调控引起的心率下降,评价了芯片直接降心率作用与其降压作用的关系;在SHR上,评价了芯片调控对压力感受性反射敏感性(BRS)的影响,BRS的评价采用静脉注射不同剂量的苯肾上腺素(1、5、10、20和40μg·kg⁻¹)升高血压,将平均动脉压变化与相应的反射性心率变化进行直线回归分析,以直线斜率反映BRS;在SHR和2K1C大鼠上,通过静脉注射苯肾上腺素(5、20μg·kg⁻¹)或疼痛刺激引起的血压升高模拟了机体突发性的升压事件,观察了芯片调控对其升压效应的影响. 主要研究结果如下:

1. 芯片调控Wistar大鼠降压效果的研究显示,与基础水平相比,芯片调控显著降低了大鼠的血压和心率(-20.0±4.4mmHg, -43.0±10.5bpm),最终血压被控制在79.0±3.4mmHg,调控结束后血压迅速恢复到基础水平,无明显反弹. 调控结束恢复半小时后,4只大鼠进行第二次芯片调控,其结果与第一次调控无显著性差异.
2. 芯片调控Wistar大鼠降压机制的研究显示,与生理盐水对照组的芯片降压效果相比,静脉注射甲基阿托品或剪断双侧迷走神经预处理可以阻断芯片调控引起的心率下降,芯片调控的降压幅度均无显著差异(阿托品组VS生理盐水组: -18.6±4.2mmHgvs. -20.3±4.1mmHg, $p>0.05$; 切断迷走神经组VS生理盐水组: -23.8±4.0mmHgvs. -20.3±4.1mmHg, $p>0.05$).
3. 芯片调控SHR和2K1C等高血压大鼠降压效果的研究显示,芯片能够将SHR和2K1C大鼠的血压降至正常(SHR: 133.9±9.5mmHgvs. 98.5±5.3mmHg; 2K1C: 145.5±12.7mmHgvs. 98.6±7.8mmHg),对于少数严重高血压的SHR和2K1C大鼠(MAP约200mmHg),尽管芯片系统未能将其血压降至正常,但仍然能获得明显的降压效果(降幅达60mmHg). 在SHR大鼠,更改芯片的调控程序可以实现不同程度的降压(ProgramA: -48.3±7.4mmHg; ProgramB: -41.7±6.9mmHg; ProgramC: -34.1±6.4mmHg).
4. 芯片调控可显著缩短SHR静脉注射苯肾上腺素引起的升压效应持续时间(5μg/kg: 1.7±0.4mins. 1.1±0.2min, $P<0.05$; 20μg/kg: 4.9±0.4mins. 2.2±0.5min, $P<0.05$),其升压效应达到的最大峰值也显著下降(5μg/kg: 169.3±13.1mmHgvs. 139.1±8.0mmHg, $P<0.05$; 20μg/kg: 202.7±20.4mmHgvs. 180.4±13.4mmHg, $P<0.05$),2K1C结果与SHR相似. 芯片调控SHR对疼痛刺激引起的升压效应的影响与苯肾上腺素类似,调控使其升压持续时间由5.3±0.6min缩短为2.2±0.5min,升压效应达到的最大峰值也显著下降(188.5±10.8mmHgvs. 143.7±7.6mmHg, $P<0.05$).
5. 芯片调控过程中BRS明显改善(1.60±0.22beats·min⁻¹·mmHg-lvs. 2.26±0.35beats·min⁻¹·mmHg-l, $P<0.05$),而芯片调控前后BRS并无显著性改变(1.60±0.22beats·min⁻¹·mmHg-lvs. 1.70±0.45beats·min⁻¹·mmHg-l, $P>0.05$).

本研究显示,我们设计的芯片植入式闭环血压调控系统在正常和高血压大鼠等动物上均获得了明显的降压效果,其降压幅度可通过更改调控程序及

时调整,提示芯片系统可有效控制动物血压;采用甲基阿托品或剪断双侧迷走神经预处理阻断芯片调控引起的心率下降后血压的降低幅度与对照组相比并无明显区别,提示芯片系统的降压作用并不主要依赖于兴奋迷走导致的心率下降;芯片调控可显著缩短苯肾上腺素或疼痛刺激引起的升压效应的持续时间、降低升压效应的最大峰值,提示芯片系统对于降低突发性心血管升压事件的危险性有一定的保护作用;芯片调控SHR过程中BRS显著提高,提示芯片调控SHR过程中机体的压力感受性反射调节血压功能可能被加强;芯片调控前后BRS无明显变化,提示在急性实验条件下,芯片调控不会引起机体本身BRS的改变。

引证文献(11条)

1. 初银珠, 刘银龙, 岳殿强, 王坤坤, 张锋, 吴长君, 李云娟, 刘海霞 [灰阶谐波超声造影评价兔肾动脉狭窄的实验研究](#)[期刊论文]-[临床超声医学杂志](#) 2009(7)
2. 马穗红, 龚渭冰, 柳建华 [声学造影对移植肾动脉狭窄AD定量的实验研究](#)[期刊论文]-[中国超声医学杂志](#) 2009(6)
3. 马穗红, 龚渭冰, 柳建华 [超声造影对移植肾动脉狭窄的实验研究](#)[期刊论文]-[临床超声医学杂志](#) 2009(1)
4. 崔慧慧, 杨建一, 李莉 [不同类型高血压模型的研究进展](#)[期刊论文]-[热带医学杂志](#) 2008(5)
5. 冼寒梅, 黄开珍, 郝永靖 [高血压病动物模型的研究进展](#)[期刊论文]-[内科](#) 2007(4)
6. 宋光耀, 高宇, 周宇, 马慧娟, 陈树春, 郭艺方 [高饱和脂肪酸、高不饱和脂肪酸、高糖不同饮食诱导高血压伴胰岛素抵抗大鼠的研究](#)[期刊论文]-[中国病理生理杂志](#) 2006(11)
7. 杨学伟, 陈军, 崇卓, 吕文臻, 郭云良 [肾血管性高血压大鼠模型的建立和评测](#)[期刊论文]-[中国临床康复](#) 2006(40)
8. 史衍杰, 陈建光 [高血压动物模型的建立与应用](#)[期刊论文]-[北华大学学报\(自然科学版\)](#) 2006(6)
9. 郭文彬, 张楠, 张蕾, 朱梅, 梁皓, 李文强, 徐景涛 [经静脉超声造影量化评价肾动脉狭窄的实验研究](#)[期刊论文]-[中华超声影像学杂志](#) 2005(8)
10. 周欣, 任榕娜 [高血压动物模型的研究](#)[期刊论文]-[医学综述](#) 2005(3)
11. 郭文彬 [应用自制声学造影剂经静脉声学造影量化评价肾动脉狭窄的实验研究](#)[学位论文]博士 2005

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200202013.aspx
授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: de93d50d-1436-46ae-809d-9e38015ef7b2

下载时间: 2010年11月24日