

高血压合并高脂血症大鼠模型的实验研究

赵胜楠¹, 何黎黎^{1*}, 李自强², 王发展², 宋相容², 张智^{2,3*}

(1. 西南民族大学, 成都 610041; 2. 四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室, 成都 610041;
3. 四川理工学院, 四川 自贡 643000)

【摘要】 目的 利用高脂饲料饲喂自发性高血压大鼠(SHR), 构建高血压合并高脂血症大鼠模型, 并对其心肾损伤进行评价, 为高血压合并高脂血症治疗药物的评价提供药效学动物模型及相关方法参考。**方法** 选取3周龄 SHR 随机分为空白对照组、模型组; 同时选用同周龄正常血压的 Wistar-Kyoto (WKY) 大鼠作为模型对照组。空白对照组和模型对照组饲喂普通维持饲料, 模型组饲喂高脂饲料, 诱导 SHR 产生高血压合并高脂血症。造模期间定时测定各组大鼠的血压、体重, 造模终点测定大鼠血压、血脂及体重后处死, 收集心脏及肾脏组织并检测其纤维化损伤。**结果** SHR 高脂饲料饲喂 23 周后, 血脂水平紊乱明显; 心肾器官呈现明显的病理学改变; 心肌细胞肥厚明显, 肾组织小叶间动脉血管壁显著性重构, 且心、肾组织严重纤维化。**结论** SHR 饲喂高脂饲料 23 周后可成功获得高血压合并高脂血症大鼠模型, 其心脏及肾脏靶器官均呈现出明显的病理学改变, 与人类高血压合并高脂血症临床表现较相似, 有望广泛用作治疗高血压合并高脂血症的药物、或改善该类合并症心血管系统损伤的治疗药物的药效学评价模型。

【关键词】 高血压; 高脂血症; 自发性高血压大鼠; 心脏功能; 肾脏功能

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 02-0033-07

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2018. 02. 006

Establishment and characterization of a rat model of hypertension with hyperlipidemia

ZHAO Shengnan¹, HE Lili^{1*}, LI Ziqiang², WANG Fazhan², SONG Xiangrong², ZHANG Zhi^{2, 3*}

(1. Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 3. Sichuan University of Science and Technology, Zigong 643000)

【Abstract】 Objective To develop an ideal hypertension combined hyperlipidemia (HP/HL) rat model by feeding spontaneously hypertensive rats (SHRs) with high fat diet, and to evaluate the pathological changes in target organs including heart and kidney. **Methods** Twenty 3-week old male SHRs were randomly divided into two groups; normal fat control group (SHR-NC) and high fat group (SHR-HF). Moreover, ten 3-week old male Wistar-Kyoto rats (WKY) were taken as the model control group (WKY-NC). The rats in SHR-HF group were fed with high-fat diet to induce HP/HL, while rats of WKY-NC and SHR-NC groups were fed with normal diet. The systolic blood pressure (SBP) and body weight were measured every week. At the end of the experiment, the rats were sacrificed to take serum samples for blood lipid

【基金项目】 国家自然科学基金(81302729); 西南民族大学研究生“创新型科研项目”(CX2016SZ049); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(2018NQNI6)。

【作者简介】 赵胜楠(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 药理学、药物新制剂, 新剂型。E-mail: zhaoshn11@163.com

【通信作者】 何黎黎(1981—), 女, 副教授, 研究生导师。研究方向: 生物技术药物及中西药物给药系统。E-mail: lilihes@163.com。

张智(1977—), 男, 博士后, 讲师。研究方向: 心血管合并症的药物联合治疗。E-mail: zhangzhi02@gmail.com。* 共同通信

analysis including high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG). Heart and kidney tissue samples were collected to examine the pathological changes using HE and Masson staining. **Results** Compared with the SHR-NC group, the SHRs fed with high-fat diet for 23 weeks presented significant increase of blood pressure and TC, TG, LDL-C, and decrease of HDL-C. The HP/HL rat model showed pathological changes in the HP/HL target organs, heart and kidney. Renal tissues were severely damaged and showed a large area of fibrosis. Besides, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis were also observed. **Conclusions** A HP/HL rat model is successfully constructed by feeding SHRs with high-fat diet for 23 weeks. Most importantly, this model exhibits progressive renal and cardiac alterations, similar to those of patients with HP/HL. This HP/HL rat model may become widely used for evaluation of HP/HL therapeutic drugs.

[Key words] hypertension; hyperlipidemia; spontaneous hypertensive rats; heart; kidney; cardiac function; renal function

近年来,随着生活水平的不断提高和人口老龄化日益严重,心血管疾病的发病率呈上升趋势^[1],高血压与血脂异常是目前公认的两大可控制的心血管疾病的重要危险因素^[2-3]。截止 2015 年,我国高血压患者已达 2.7 亿,其中,约有 63.7% 患者存在着血脂异常的情况^[4-5]。高血压合并高脂血症的危险系数极大,是导致动脉粥样硬化的主要因素,也是心血管病发生发展的危险因素;长期高血压合并血脂水平异常还可导致重要脏器如心、肾器官的损伤,最终导致这些靶器官的功能衰竭^[6-7]。因此,建立一种经济便捷、稳定的高血压合并高脂血症大鼠模型,对于进一步研究高血压合并高脂血症的发病机制、筛选和评价相关治疗药物将具有重要意义^[8]。

目前,高血压合并高脂血症大鼠模型主要包括基因相关模型(遗传、转基因和基因敲除)、化学药物诱导模型和高脂饮食诱导模型三大类。基因相关模型倾向于单基因增强或缺陷,弱化了环境因素,不能完全模仿高血压合并高脂血症患者的病理特点,因此通常仅用于病理机制研究^[9]。化学药物诱导模型易使动物产生不耐受而出现死亡,呈现造模成功率低、模型不稳定、个体差异大等缺点^[10]。高脂饮食诱导模型则因其较为稳定,能模拟人类不健康生活方式对疾病产生的影响,且其造模成本比基因相关模型低廉的原因,在药物筛选研究中应用广泛^[11]。利用高脂饲料饲喂自发性高血压大鼠(SHR)构建的高血压合并高脂血症大鼠模型(HP/HL-SHR),最接近高血压合并高脂血症患者的病理特征,已成为研究高血压合并高脂血症的病理机制、筛选相关治疗药物的常用动物模型^[12]。然而,现有文献报道的 HP/HL-SHR 造模方法各异、模型重现性差,评价指标不充分,如未对关键指标心、肾

组织损伤程度进行考察,不利于直接引用参考。因此,本课题拟以高脂饲料饲喂 SHR,构建高血压合并高脂血症大鼠模型,并对其心、肾功能进行系统评价,为相关治疗药物的评价提供药效学动物模型及相关方法的参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SHR 大鼠 20 只,3 周龄,体重(85 ± 5)g。SPF 级龄雄性 WKY 大鼠 10 只,3 周龄,体重(85 ± 5)g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司[SYXK(京)2013-14]。两种大鼠均饲养于 SPF 级动物房[SYXK(川)2011-178],3 只一笼,自由饮水;光照周期为昼夜各 12 h,饲养环境温度维持在 $20^{\circ}\text{C} \sim 24^{\circ}\text{C}$,相对湿度维持在 50%~60%。实验动物饲养及实验处理均严格遵循四川大学生物治疗国家重点实验室实验动物福利与伦理委员会相关指南要求。

1.2 饲料

普通维持饲料配方为:玉米 73.5%、麦麸 20%、鱼粉 5%、谷粉 1%、食盐 0.5%。

高脂饲料配方为:67% 维持饲料、2.5% 胆固醇、10% 猪油、20.0% 蔗糖、0.5% 胆酸钠,由北京华阜康生物技术有限公司合成。

1.3 主要试剂与仪器

总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒,均购自四川迈克生物科技股份有限公司。

微型冷冻离心机 FRESCO 17(德国赛默飞公司),用于分离血清;7020 全自动生化分析仪(日本日立公司),用于血脂测定;智能无创血压计-鼠仪 BP-2010 A(北京软隆生物技术有限公司),用于血

压测定;PHY-111 病理组织漂烘仪(常州市中威电子仪器)、石蜡包埋机 EG1150H(德国徕卡)、石蜡切片机 RM2235(德国徕卡),用于心肾组织石蜡切片;正置显微镜 BX41TF(Olympus),用于成像拍照。

1.4 实验方法

1.4.1 动物分组

SHR 大鼠随机分为空白对照组(SHR-NC)和模型组(SHR-HF)两组,每组 10 只;WKY 大鼠 10 只作为对照组(WKY-NC)。

大鼠饲养方式为:每日定时、定量放置饲料以及饮水。3 组大鼠均先采用普通维持饲料适应性喂养 1 周后,再行分组饲养。SHR-NC 和 WKY-NC 组饲喂普通维持饲料,SHR-HF 组饲喂高脂饲料。

1.4.2 实验步骤

造模实验开始前,称量大鼠的基础体重后将大鼠置于智能无创血压仪的保温筒内,待大鼠稳定后,自动测定三次血压(收缩压 SBP)及心率。大鼠禁食 16 h(正常饮水)后,取血测定基础血脂指标,具体方法为:乙醚麻醉大鼠后,眼眶取血,离心分离血清,测定基础血脂水平,具体包括:HDL-C、LDL-C、TC、TG。

造模实验期间每周同一时间监测体重和血压,具体操作同上。

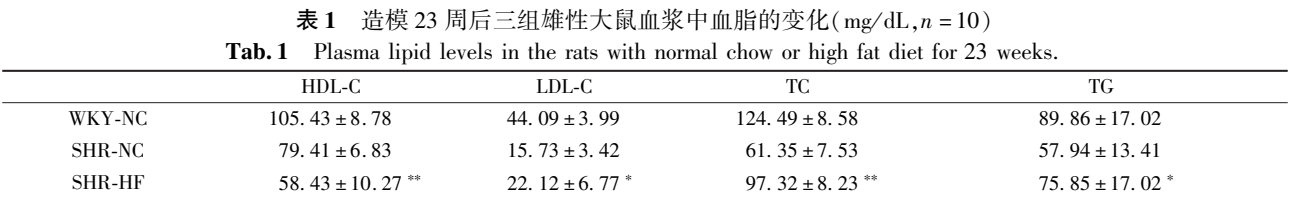
实验终点,高脂饲料饲喂 23 周后,同法监测体重、血压和血脂;然后麻醉处死大鼠,收集肾脏和心脏组织,4%多聚甲醛固定 24 h 后,石蜡包埋切片,再分批进行 Masson 染色和 HE 染色;显微镜下观察各脏器组织的病理学改变。

1.5 统计学方法

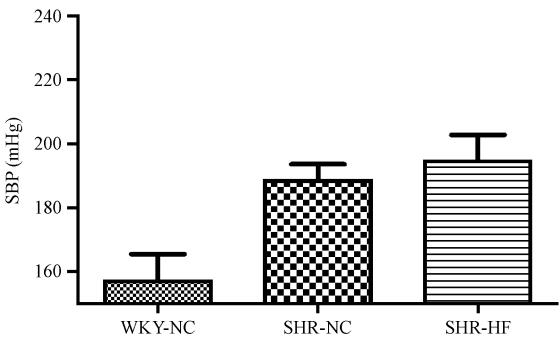
用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。数据采用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析方法分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 造模 23 周后三组雄性大鼠的收缩压变化



注:与 SHR-NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the SHR-NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.



注:与 SHR-NC 组相比, * $P < 0.05$ 。
图 1 造模 23 周后三组大鼠的收缩压变化($n = 10$)
Note. Compared with SHR-NC group, * $P < 0.05$.
ig.1 Changes of systolic blood pressure in the male rats after 23 weeks feed with high fat diet or normal chow

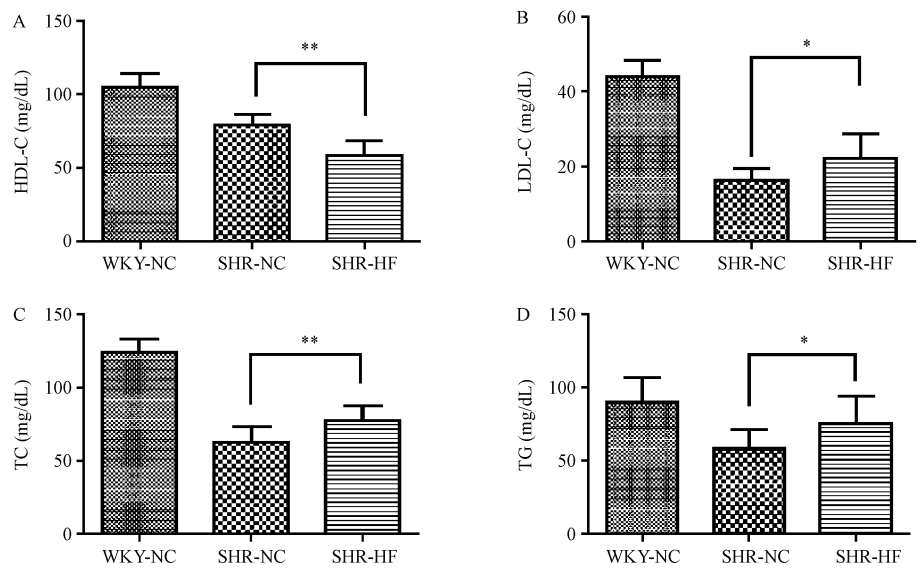
造模 23 周结束后,WKY-NC、SHR-NC 和 SHR-HF 组的大鼠血压水平如图 1 所示。经高脂饮食饲喂后,SHR-HF 组的大鼠与饲喂普通饲料的 SHR-NC 组相比,SBP 水平升高幅度明显($P < 0.05$);而 WKY-NC 组的大鼠血压水平明显低于 SHR-NC、SHR-HF 组。

2.2 造模 23 周后三组雄性大鼠血脂的变化

造模 23 周结束后,WKY-NC、SHR-NC 和 SHR-HF 组的大鼠血脂水平见表 1,具体指标对比情况如图 2 所示。SHR-HF 组与 SHR-NC 组相比,大鼠血浆血脂水平表现出了较为明显的紊乱特征,在各个指标上差异有显著性;SHR-HF 组的大鼠 HDL-C 水平下降了 27% ($P < 0.01$);LDL-C 水平也上升了 138% ($P < 0.05$);TC、TG 水平明显升高,升高倍数分别高达 130%、123% ($P < 0.01, P < 0.05$)。两组 SHR 大鼠血脂水平与 WKY-NC 组相比,表征血脂水平的各个指标(HDL-C、LDL-C、TC、TG)均明显低于 WKY-NC 组。

2.3 造模 23 周后三组雄性大鼠体重的变化

WKY-NC、SHR-NC 和 SHR-HF 组的大鼠体重随周龄变化规律如图 3 所示,大鼠体重随饲喂时间延长逐渐增大,饲喂 10 周后,增长速度逐渐变缓。造



注:与 SHR-NC 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。
图 2 造模 23 周后大鼠血浆中血脂变化($n = 10$)
Note. Compared with the SHR-NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 2 Plasma lipid levels in the rats with normal chow or high fat diet for 23 weeks

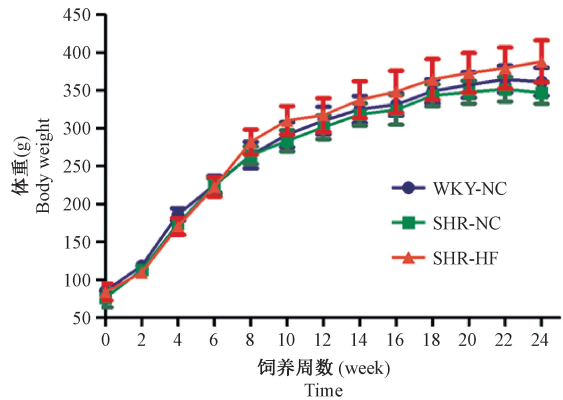


图 3 造模 23 周后三组大鼠的体重变化
Fig. 3 The changes of body weight in the rats with normal chow or high fat diet for 23 weeks.

模 23 周后,高脂饮食饲养的 SHR-HF 组的大鼠体重与 SHR-NC 组相比,平均增加了 41 g ($P < 0.01$),较 WKY-NC 组平均增加了 27 g。

以上结果显示,高脂饮食喂养可成功诱导 SHR 发生高血压合并高脂血症,因此,进一步对高血压合并高脂血症大鼠的心肾靶器官进行了深入的研究观察。

2.4 造模 23 周后三组雄性大鼠肾脏病理变化

2.4.1 肾纤维化损伤

造模 23 周结束后,对各组大鼠肾脏组织的石蜡切片进行 Masson 染色后,以肾脏皮质或近皮质区域为观察对象,光学显微镜下对每张切片中不同区域

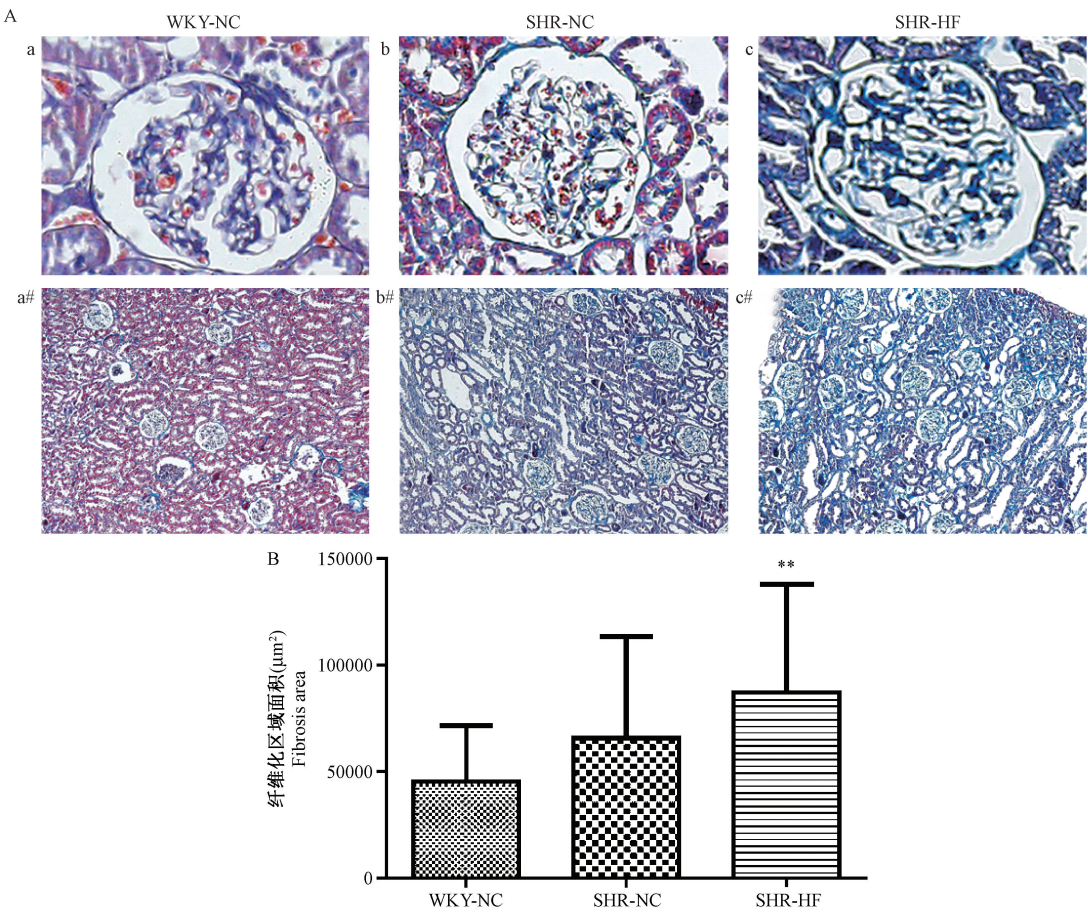
进行拍照(100 倍),并应用 IPP 系列多功能图像分析软件测量肾脏纤维化程度;其中,胶原纤维呈蓝色,肾脏纤维化程度以图片中纤维化区域的总光密度值表示,即蓝色区域的强度。

WKY-NC、SHR-NC 和 SHR-HF 组的大鼠肾脏纤维化损伤情况如图 4 所示。结果表明,高脂饮食饲养的 SHR-HF 组与 SHR-NC 组相比,大鼠的肾脏纤维化情况加重,纤维化面积增幅高达 130% ($P < 0.01$);而 WKY-NC 组的大鼠肾脏组织病理损伤较轻,纤维化情况明显低于 SHR-NC、SHR-HF 组。

2.4.2 肾小叶间动脉血管重构

造模 23 周结束后,对大鼠肾脏组织石蜡切片进行 HE 染色后,以肾小管区域为观察对象,光学显微镜下对每张切片中不同区域进行拍照(400 倍),观察肾小管区域小叶间动脉血管形态,并应用 IPP 系列多功能图像分析软件测量血管管腔内径(LD)和血管壁厚度(WT),并进一步计算出血管壁腔内径比(WT/LD)。

WKY-NC、SHR-NC 和 SHR-HF 组的大鼠肾小叶间动脉血管情况如图 5 所示。高脂饮食饲养的 SHR 大鼠肾动脉血管出现了明显的病理学改变:血管壁明显增厚、血管腔狭窄,重构严重。与 SHR-NC 组相比,高脂饲料诱导的大鼠(SHR-HF 组)肾动脉血管结构改变,发生明显重构($P < 0.05$);而 WKY-NC 组大鼠的血管结构并未发生严重的病理学改变,肾



注:a、b、c:大鼠肾脏 Masson 染色(×600); a#、b#、c#:大鼠肾脏 Masson 染色(×100);B:肾脏组织纤维化区域面积;与 SHR-NC 组相比, ***P* < 0.01。

图4 造模 23 周后大鼠肾脏 Masson 染色

Note. A. a,b,c: Masson staining, ×600. a#,b#,c#: Masson staining, ×100. B. The total optical density of the renal fibrosis region, compared with the SHR-NC group, ***P* < 0.01.

Fig.4 Histological changes of renal tissue in the rats with normal chow or high fat diet for 23 weeks. Masson staining

脏血管受损情况明显轻于 SHR-NC、SHR-HF 组大鼠。结果表明:高脂饮食诱导 SHR-HF 组的大鼠肾脏器官受损严重。

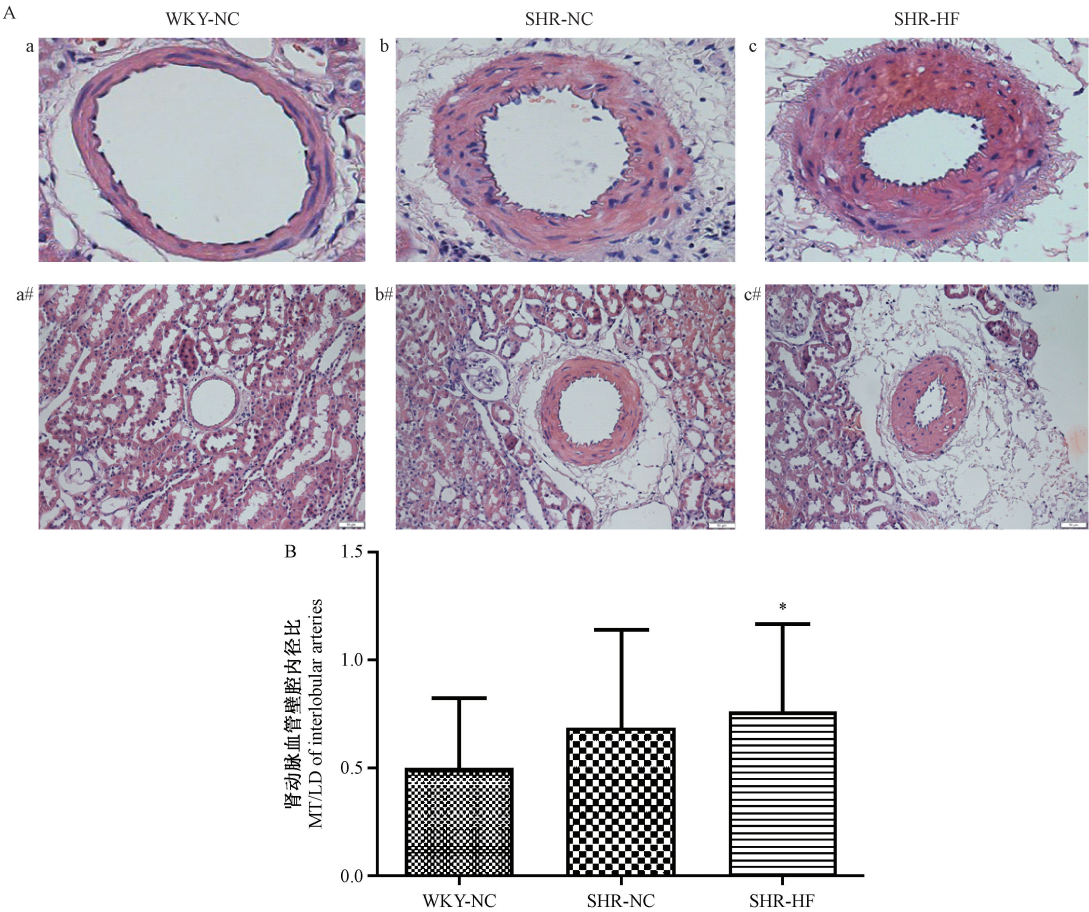
2.5 造模 23 周后三组雄性大鼠心脏组织的病理变化

WKY-NC、SHR-NC 和 SHR-HF 组的大鼠心脏心肌纤维化损伤情况如图 6 所示。高脂饮食饲喂的 SHR-HF 组与 SHR-NC 组相比,大鼠心脏心肌细胞的纤维化程度加深,心肌细胞增大、肥厚严重(*P* < 0.01);与 WKY-NC 组相比,SHR-NC、SHR-HF 组的大鼠心脏心肌纤维化区域面积增大明显(*P* < 0.01);然而,SHR-NC 组的大鼠心肌细胞并未有增厚等病理改变,而 SHR-HF 组心肌细胞增厚明显(*P* < 0.01)。以上结果表明:高脂饮食诱导的 SHR-HF 组大鼠心脏器官受损明显。

3 讨论

HP/HL 是一种对心肾损伤极大,致残致死率较高的全球性公共卫生疾病,其临床表现通常为血压过高,并发血浆中 TC、TG 或 LDL-C 过高,或 HDL-C 过低的血脂异常^[3]。目前针对 HP/HL 的治疗药物多采用合并用药,且侧重点大多在于合理控制患者的血压血脂水平,并未过多强调对心肾器官的保护作用。因此,在开发 HP/HL 合并症治疗药物时,除对血压血脂进行评价外,关注药物对心肾器官的保护作用也有极其重要的临床意义;同时,构建高血压合并高脂血症且伴随心肾功能损伤的大鼠模型,将助益于推动更高效的 HP/HL 合并症治疗药物的开发。

本课题组在预试验阶段,采用文献中报道的高脂



注：a、b、c：大鼠肾脏 HE 染色(×800)；a#、b#、c#：大鼠肾脏 HE 染色(×400)；B：肾动脉血管壁腔内径比(MT/LD)；与 SHR-NC 组相比，**P* < 0.05。

图 5 造模 23 周后大鼠肾动脉的病理改变

Note. A. Renal tissues and arteries. a, b, c: Renal arteries, ×800. a#, b#, c#: Kidney tissues, ×400. B: The ratio of renal artery wall/diameter (MT / LD) , compared with the SHR-NC group, **P* < 0.05.

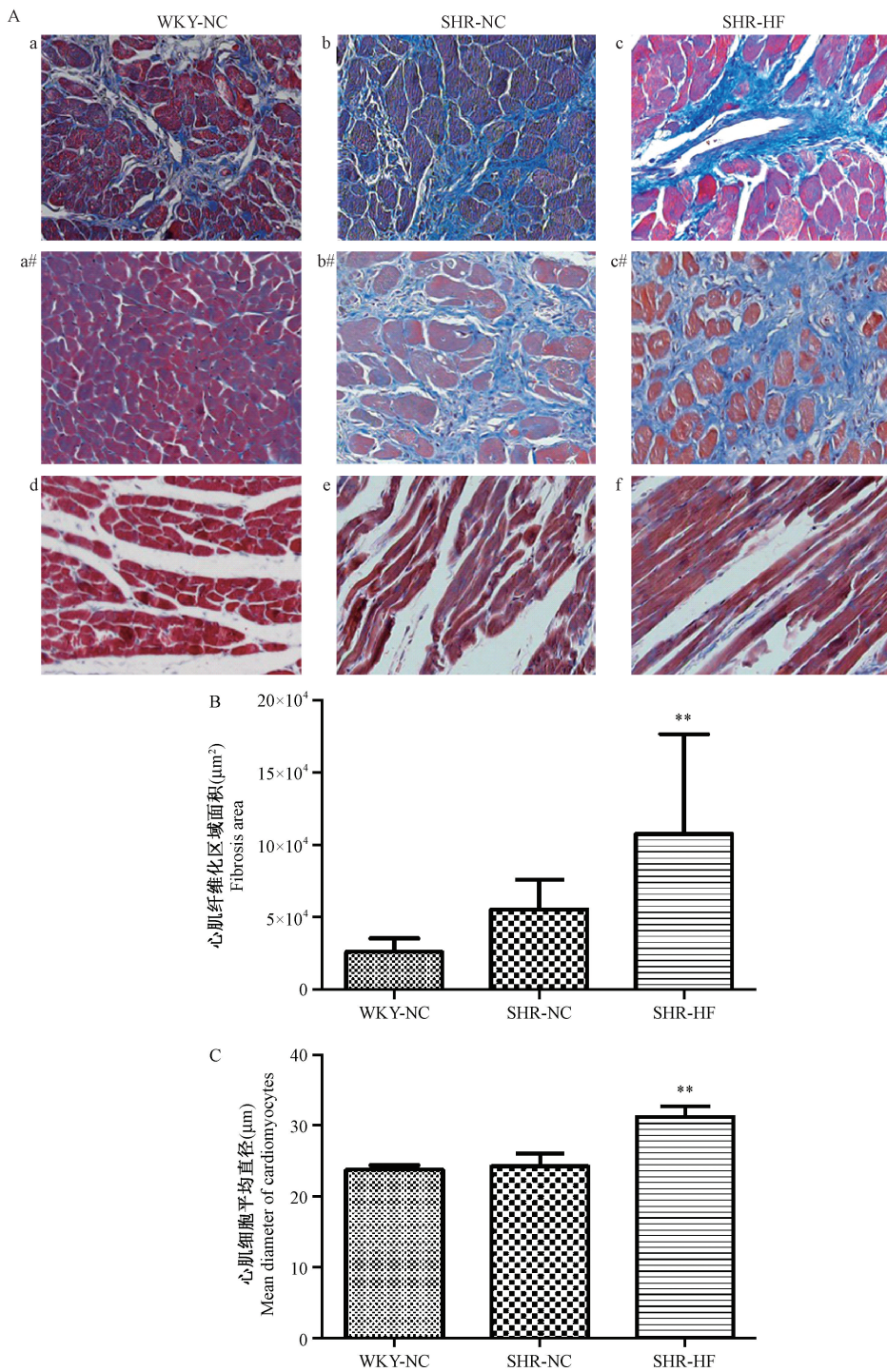
Fig. 5 Histological changes of renal arteries in the rats with normal chow or high fat diet for 23 weeks. HE staining

饲料^[12-15]饲喂 SHR,旨在构建 HP/HL-SHR 模型,但 TG 水平始终未发生显著性改变,推测原因可能是处方中脂肪含量较高(猪油 10%~30% 不等),制得的高脂饲料质地较软,导致大鼠的每日摄食量减少。本课题优选的高脂饲料处方脂肪含量仅为 10%、蔗糖含量为 20%、且具有较高的胆固醇含量(2.5%),质地坚硬,适合大鼠咀嚼,摄食量增多,SHR 大鼠饲喂 23 周后可成功引发脂质紊乱,诱导 HP/HL。

WKY 大鼠常被用作 SHR 的模型对照组,广泛用于高血压治疗药物的降压作用评价。本课题研究发现,SHR-NC 组的 LDL-C、TC 与 TG 水平均显著低于 WKY-NC 组,与文献报道一致^[12-13];此血脂水平的差异可能源于 WKY 与 SHR 分属不同种系。基于此原因,本课题构建的 HP/HL-SHR 模型是以 SHR-NC 组参照来评价血脂水平,即:SHR-HF 与

SHR-NC 组比较,HDL-C 降低,TC、TG 和 LDL 降低,则视为 SHR-HF 组大鼠出现脂质紊乱即高脂血症。此外,本课题进一步的对心肾功能进行对比研究发现,在 SHR-HF 组,高血压及高血脂对应的靶器官心脏和肾脏均出现大量的损伤,显著重于 SHR-NC 组;然而,尽管 WKY-NC 组的血脂(TC、TG 与 LDL-C)高于 SHR-HF 组,但 WKY 大鼠的心肾靶器官并未出现明显损伤,表明 SHR-HF 组造模成功。综合可见,本课题构建的 HP/HL-SHR 模型不仅可以模拟 HP/HL 的临床表现,更能直观的模拟出合并症对于靶器官的损伤作用。

目前关于 HP/HL 造模的文献往往只是简单选择血压、血脂作为造模成功与否评判标准,缺少对心肾靶器官的系统评价。本课题不仅成功构建了 HP/HL-SHR 模型,还进一步对肾脏、心脏组织的具



注:A:大鼠心脏心肌组织 Masson 染色;a(a#)、b(b#)、c(c#):横切 Masson 染色;d、e、f:纵切 Masson 染色;与 SHR-NC 组相比,***P* < 0.01。

图 6 造模 23 周后大鼠心脏 Masson 染色(×100)

Note. A: Heart tissues. a(a#),b(b#),c(c#): slitting Masson staining;d,e,f: crosscutting Masson staining. Compared with the SHR-NC group, ***P* < 0.01.

Fig. 6 Histology of the heart tissue in rats with normal chow or high fat diet for 23 weeks. Masson staining

全控制技术方法有助于营造更健康、安全的动物饲养环境,减少动物疫病。

参考文献:

- [1] GB14925-2010. 实验动物环境与设施 [S].
- [2] Von Essen S, Moore G, Gibbs S, et al. Respiratory issues in beef and pork production: recommendations from an expert panel [J]. J Agromed, 2010, 15(3): 216-225.
- [3] Loftus C, Yost M, Sampson P, et al. Ambient ammonia exposures in an agricultural community and pediatric asthma morbidity [J]. Epidemiology, 2015, 26(6): 794-801.
- [4] 王仁辉, 颜淑琴, 姜媛丽, 等. 氨气引起黄金地鼠肺炎的观察 [J]. 中国实验动物学杂志, 2002, 12(5): 281-282.
- [5] von Stackelberg K, Guzy E, Chu T, et al. exposure to mixtures of metals and neurodevelopmental outcomes: a review [J]. Risk Anal, 2015, 35(6): 971-1016.
- [6] GB/T5750. 6-2006. 生活饮用水卫生标准检验方法 [S].
- [7] 李华, 史小平, 王捷, 等. 笼具及饲养密度对实验动物福利的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14(6): 384.

- [8] Gamble MR, Clough G. Ammonia build-up in animal boxes and its effect on rat tracheal epithelium [J]. Lab Anim, 1976, 10(2): 93-104.
- [9] Monts de Oca NA, Laughlin M, Jenkins J, et al. Comparison of indoor air quality between 2 ventilation strategies in a facility housing rhesus macaques (Macaca mulatta) [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2015, 54(5): 527-535.
- [10] Albus U. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th Ed [J]. Lab Anim, 2012, 46(3): 267-268.
- [11] Winiarska-Mieczan A1, Kwiecień M. The effect of exposure to Cd and Pb in the form of a drinking water or feed on the accumulation and distribution of these metals in the organs of growing Wistar rats [J]. Biol Trace Elem Res, 2016, 169(2): 230-236.
- [12] Nunamaker EA, Otto KJ, Artwohl JE, et al. Leaching of heavy metals from water bottle components into the drinking water of rodents [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2013, 52(1): 22-27.

[收稿日期]2017-07-12

(上接第 39 页)

体病变损伤情况进行了系统性的研究分析;结果提示,所造动物模型可直观表征出 HP/HL 对心肾靶器官的损害,可为治疗 HP/HL 并改善心肾系统损伤的药物药效学评价奠定基础。

参考文献:

- [1] Han TS, Lean ME. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. JRSN Cardiovasc Dis, 2016, 5: 1-13.
- [2] Bernhardt RV, Zanolungo S, Arrese M, et al. The metabolic syndrome: from an aggravating condition to a pathogenic risk factor for chronic diseases [J]. Revista Medica De Chile, 2010, 138(8): 1012-9.
- [3] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2015》概要 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(6): 521-528.
- [4] Bundy JD, He J. Hypertension and related cardiovascular disease burden in China [J]. Annals Global Health, 2016, 82(2): 227-233.
- [5] 殷明珠, 杨立刚, 孙桂菊. 高脂血症与高血压相关性及其代谢异常研究进展 [J]. 中国老年学, 2014, 34(5): 1414-1417.
- [6] 郑婧. 自发性高血压大鼠心肌组织 microRNA-97a 与 TGF- β 1 蛋白表达的改变及意义 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(11): 72-76.
- [7] 谢亚菲, 蒋学华, 王凌, 等. Dunkin Hartley 白化豚鼠和 Hartley 花色豚鼠高脂造模以及降脂药效学的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(9): 56-61.
- [8] 刘晓敏, 陈虹. “二肾一夹”复合高脂灌胃法建立高血压复合

高脂血症大鼠模型 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 306-307.

- [9] 程铁群, 李晓辉. 若干实验性高血压大鼠模型的介绍 [J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(5): 305-308.
- [10] Jang SM, Yee ST, Choi J, et al. Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic beta-cell function in streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet [J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(1): 113-119.
- [11] Knight SF, Quigley JE, Yuan J, et al. Endothelial dysfunction and the development of renal injury in spontaneously hypertensive rats fed a high-fat diet [J]. Hypertension, 2008, 51: 352-359.
- [12] 夏晓莉, 陈伯钧, 刘泉颖, 等. 利用自发性高血压大鼠建立营养性高血压肥胖模型的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(8): 945-947.
- [13] Knight SF, Yuan J, Roy S, et al. Simvastatin and tempol protect against endothelial dysfunction and renal injury in a model of obesity and hypertension [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(1): F86-94.
- [14] Chung HW, Lim JH, Kim MY, et al. High-fat diet-induced renal cell apoptosis and oxidative stress in spontaneously hypertensive rat are ameliorated by fenofibrate through the PPAR α -FoxO3a-PGC-1 α pathway [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27: 2213-2225.
- [15] Chung S, Park CW, Shin SJ, et al. Tempol or candesartan prevents high-fat diet-induced hypertension and renal damage in spontaneously hypertensive rats [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25: 389-399.

[收稿日期]2017-07-14