

高脂高盐饮食诱导巴马小型猪高血压模型的建立及其机制探讨

戎亦骊, 潘永明, 黄俊杰, 徐孝平, 朱科燕, 陈方明, 陈民利*

(浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究所, 杭州 310053)

【摘要】 目的 采用高脂高盐饮食建立巴马小型猪高血压模型,并探讨其可能的发病机制。**方法** 取雄性巴马小型猪18只,随机分成3组:正常对照(NC)组、高脂(HF)组和高脂高盐(HFHS)组,每组6只。NC组饲喂普通饲料,HF组和HFHS组分别饲喂高脂饲料和高脂高盐饲料,连续24周。在造模8周、16周和24周时测量小型猪的收缩压(SBP)和舒张压(DBP),在造模24周时测定血糖血脂和肝肾功能,以及血浆内皮素1(ET-1)、肾素(Renin)、血管紧张素II(Ang II)、水通道蛋白-2(AQP-2)、血管加压素(AVP)和血管内皮生长因子(VEGF)等指标,并取肝、肾进行组织病理学观察。**结果** 与NC组比,HF组和HFHS组在造模8周后SBP和DBP明显升高,并呈持续上升趋势,且HFHS组高于HF组;同时,造模24周后HF组和HFHS组小型猪的体重和肝、肾指数均显著增加($P < 0.05$),且血浆TC、CREA和ET-1水平亦显著升高($P < 0.05, P < 0.01$);而HFHS组BUN水平显著降低($P < 0.05$),但renin、Ang-II、AQP-2、AVP含量均显著升高($P < 0.05, P < 0.01$)。油红“O”染色结果显示,HF组和HFHS组肝、肾出现脂质沉积,且出现肾小动脉管壁增厚等病理改变。**结论** 高脂高盐饮食诱导8周可建立小型猪高血压模型,其发病机制可能与影响肾脏功能进而激活RAS系统和AVP-AQP-2有关。

【关键词】 高脂高盐饮食;高血压;小型猪;肾素-血管紧张素系统、水通道蛋白2

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018)04-0474-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.04.011

Establishment of a Bama minipig model of hypertension induced by high fat and high salt diet and its mechanism

RONG Yili, PAN Yongming, HUANG Junjie, XU Xiaoping, ZHU Keyan, CHEN Fangming, CHEN Minli*

(Laboratory Animal Research Center/Comparative Medical Research Institute, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

Corresponding author: CHEN Minli. E-mail: cml91@zcmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To establish a Bama minipig model of hypertension induced by high-fat and high-salt diet and to explore its mechanism. **Methods** Eighteen healthy male Bama minipigs were randomly divided into 3 groups: normal control (NC) group, high-fat (HF) diet group and high-fat/high-salt diet (HFHS) group, 6 in each group. The NC group was fed normal basal diet, the HF group and HFHS group were fed with high-fat diet and high-fat/high-salt diet for 24 weeks, respectively. The systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured at 8, 16 and 24 weeks of modeling. The minipigs were weighed and the levels of blood glucose, lipids, liver and kidney function as well as the levels of endothelin-1 (ET-1), renin, angiotensin II (Ang-II), aquaporin-2 (AQP-2), vasopressin (AVP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined at 24 weeks after modeling. Meanwhile, samples of liver and kidney tissues were taken for histopathological examination. **Results** Compared with the NC group, SBP and DBP were significantly increased in the HF and HFHS groups after 8 weeks of modeling and showed a continuous rising

【基金项目】浙江省科技厅公益性(No. 2017C37110)。

Funded by Public Projects of Zhejiang Province Science and Technology Department (No. 2017C37110).

【作者简介】戎亦骊(1990—),女,助理实验师,研究方向:实验动物与比较医学。E-mail: ryl@zju.edu.cn

【通信作者】陈民利(1963—),女,教授,研究方向为实验动物与比较医学。E-mail: cml91@zcmu.edu.cn

trend, and the HFHS group was higher than that in the HF group. The body weight and liver and kidney coefficients were significantly increased in the HF and HFHS groups ($P < 0.05$), and levels of plasma TC, CREA and ET-1 were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In addition, the level of BUN was significantly decreased ($P < 0.05$) and the levels of renin, Ang-II, AQP-2 and AVP in the HFHS group were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Oil red "O" staining showed lipid deposition in the liver and kidney tissues, and thickening of renal arterial wall and other pathological changes in the HF and HFHS groups. **Conclusions** A Bama minipig model of hypertension is successfully established by high fat and high salt diet for 8 weeks. Its pathogenesis may be related to the effect of alteration in renal function and activation of RAS system and AVP-AQP-2.

[Key words] high fat and high salt diet; hypertension; Bama minipigs; renin-angiotensin system; aquaporin-2

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

高血压(hypertension)是一种最常见的复杂多因素的慢性疾病,其形成与遗传和环境因素密切相关,导致正常血压调节机制失代偿所造成。因此,对高血压的发病机制和防治研究一直是医学领域研究的热点。流行病学和大量临床实践表明高脂饮食和盐的摄入量与高血压发病率、平均血压水平密切相关,已成为高血压发病的主要环境因素^[1]。

近来,关于高血压疾病动物模型主要以大小鼠为主,多为自发性、盐敏感性以及采用手术法结扎肾动脉而建立的高血压模型^[2-4]。这类模型遗传背景较明确且性状稳定,但与人类的种属差异较大。此外,转基因动物模型如 TGR(mREN2)27 转基因大鼠^[5]及敲除血管紧张素转化酶或血管紧张素 II-1 型受体基因的小鼠等,仅适宜探究特定基因在高血压发病中的机制,不能完全反映人类高血压疾病的发生,并对技术要求较高。而小型猪的心血管、消化代谢、解剖结构和分布等方面与人类十分相似,体型较小,易于饲养管理,是研究代谢性心血管疾病非常理想的动物模型。因此,本文利用小型猪作为研究对象,采用高脂高盐饮食环境因素更能模拟人类自然状态下高血压发生进程,也能更好的适用于研究人类高血压发生的病理机理,为高血压的防控与治疗提供新的研究手段和途径。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

普通级 4 ~ 5 月龄巴马小型猪 18 只,雄性,体重为 8 ~ 10 kg,由吴江市田宇生物科技有限公司提供【SCXK(苏)2016-0006】,饲养于浙江中医药大学动物实验研究中心普通级实验室【SYXK(浙)2013-0184】,环境温度为(22 ± 1)℃,相对湿度为 45% ~ 65%。饲喂全价营养饲料和自由饮水,12

h/12 h 明暗交替,所有小型猪的操作程序均符合浙江中医药大学动物实验管理与伦理委员会要求(伦理批准号:ZLL-2016-160)。

1.1.2 主要仪器和试剂

血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)等试剂盒均购自上海申能德赛诊断技术有限公司;内皮素 1(ET-1)、肾素(renin)、血管紧张素 II(Ang II)、水通道蛋白-2(AQP-2)、血管加压素(AVP)、血管内皮生长因子(VEGF)等 ELISA 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;全自动生化分析仪(7020,日立公司,日本)、连续光谱酶标仪(Thermo Varioskan Flash, Thermo Fisher 公司,芬兰);大动物无创生理信号遥测系统(EMKA 公司,法国),冷冻病理切片仪(CM1900,徠卡公司,美国),全自动病理扫描切片仪(Nanozoomer S210,滨松公司,日本)。

1.2 方法

1.2.1 造模方法

适应性饲养观察 3 周后,巴马小型猪禁食不禁水 12 h 后前腔静脉穿刺取血,测定肝肾功能、血脂等指标均无异常者后,按体重随机分成正常对照组(normal control group, NC)、高脂组(high fat diet group, HF)和高脂高盐组(high fat /high salt diet group, HFHS),每组 6 只。NC 组每天饲喂基础饲料, HF 组每天饲喂高脂饲料(1.5% 胆固醇,15% 油脂,10% 蛋黄粉,73.5% 基础饲料),HFHS 组每天饲喂高脂高盐饲料(4% 食盐,1.5% 胆固醇,15% 油脂,10% 蛋黄粉,69.5% 基础饲料),各组均按体重 2.5% 的饲喂量分成两等份,一日两次,每 2 周称重并调整饲喂量。造模期间每天观察各组巴马小型猪的精神行为、饮食饮水和粪便尿液,记录造模 24 周时小型猪体重。造模 24 周后处死各组动物,取样检测。

1.2.2 观察指标

(1) 生化指标测定

取造模后 24 周各组巴马小型猪的前腔静脉肝素抗凝血 3 mL, 分离血浆, 测定血糖 (GLU)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (CREA)。

(2) 无创血压测定

在造模 8 周、16 周和 24 周时, 对巴马小型猪进行为期 3 d 的吊床适应训练, 然后固定在吊床适应 15 分钟后, 采用袖套法用 EMKA 无创生理遥测系统监测小型猪尾部动脉血压, 分析收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP)。

(3) ET-1、Renin、Ang-II、AQP-2、AVP 和 VEGF 含量测定

按 ELISA 试剂盒说明书, 检测造模后 24 周时各组血浆中内皮素 1 (ET-1)、肾素 (Renin)、血管紧张素 II (Ang II)、水通道蛋白-2 (AQP-2)、血管加压素 (AVP) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的水平。

(4) 肝、肾重量和病理组织学观察

造模结束后, 用 3% 戊巴比妥钠溶液 1.0 mL/kg 耳缘静脉注射麻醉后并放血处死小型猪, 取各组小型猪的肝及左右两侧肾并称重, 同时取部分肝和肾

组织进行冰冻切片, 切片厚度为 8 μm , 进行油红 O 染色, 观察肝及肾病理变化和脂质沉积情况。

1.3 统计学处理

所有数据均用 \pm 标准误 ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) 表示, 采用 SPSS 22.0 软件进行统计, 采用 ANOVA 单因素方差分析和 L-S-D 多重比较检验, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 一般观察和生化检测

由表 1 可见, 在造模期间, NC 组小型猪的精神行为良好, 毛色光泽, 饮食饮水和粪便尿液等均无明显异常, 且体重呈正常模式增长; HF 组小型猪的精神行为良好, 毛色油腻, 饮食饮水和粪便尿液均未见明显异常, 但体重显著高于 NC 组 ($P < 0.01$); 另外, HFHS 组小型猪的精神行为尚可, 毛色油腻且枯燥, 饮食饮水和粪便尿液亦未见异常, 体重亦明显高于 NC 组 ($P < 0.05$)。与 NC 组比, HF 组和 HFHS 组小型猪 TC 和 CREA 水平均显著增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 同时 HFHS 组 BUN 水平亦显著降低 ($P < 0.05$), 其余指标各组间差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

表 1 血糖血脂和肝肾功能 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 1 Blood glucose and lipids, and liver and kidney function of the minipigs ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别 Groups	体重/ Body weight (kg)	血糖 GLU (mmol/L)	总胆固醇 TC (mmol/L)	甘油三酯 TG (mmol/L)	谷草转氨酶 AST (mmol/L)	谷丙转氨酶 ALT (mmol/L)	尿素氮 BUN (mmol/L)	肌酐 CREA ($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组 NC	25.94 \pm 0.77	3.67 \pm 0.11	2.20 \pm 0.13	0.23 \pm 0.02	33.65 \pm 7.56	38.95 \pm 4.67	3.24 \pm 0.30	95.49 \pm 1.08
高脂组 HF	34.83 \pm 1.80**	4.10 \pm 0.15	12.93 \pm 1.61**	0.20 \pm 0.03	29.82 \pm 2.08	34.98 \pm 4.00	2.36 \pm 0.30	106.20 \pm 1.70*
高脂高盐组 HFHS	32.65 \pm 2.07*	3.78 \pm 0.25	11.48 \pm 1.04**	0.15 \pm 0.03	34.98 \pm 6.34	33.75 \pm 4.63	2.10 \pm 0.21*	105.90 \pm 4.08*

注: 与 NC 组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

2.2 血压变化

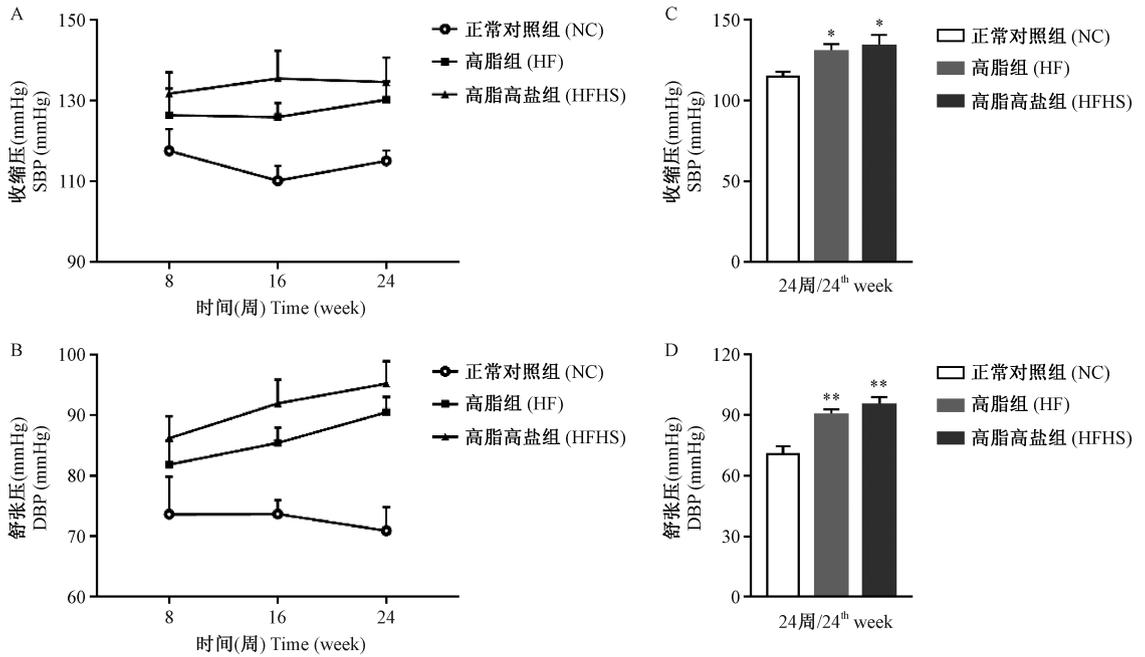
由图 1 可见, 在造模期间, NC 组 SBP 和 DBP 均稳定在一定的水平, 未见明显的变化。但造模 8 周后 HF 组和 HFHS 组小型猪的血压均明显升高, 其中 HFHS 组造模 8 周时 SBP 已超过 130 mmHg 且 DBP 达到 80 mmHg 以上, 已达到临床 1 级高血压标准, 造模至 24 周时 SBP 能继续稳定在 130 mmHg 以上且 DBP 有继续升高并达到 95 mmHg 以上, 而 HF 组 SBP 在高脂饲喂 24 周时血压刚达到 130 mmHg 且 DBP 亦超过 90 mmHg 以上; 且 HFHS 组 SBP 和 DBP 的上升曲线均高于 HF 组。与 NC 组比, 造模后 24 周时 SBP 和 DBP 均显著高于 NC 组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.3 ET-1、Renin、Ang-II、AQP-2、AVP 和 VEGF 含量

由图 2 可见, 与 NC 组比, HF 组除 ET-1 含量显著升高 ($P < 0.05$) 外, 其余指标亦有升高趋势, 但差异无显著性 ($P > 0.05$), 而 HFHS 组的 ET-1、Renin、Ang-II、AQP-2、AVP 的含量均显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且 VEGF 含量亦有升高趋势, 但差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.4 肝、肾指数与组织病理学观察

由图 3A/C 可见, 与 NC 组比, HF 组和 HFHS 组小型猪肝和肾脏指数均显著增加 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 油红“O”染色显示, NC 组肝、肾未见明显的



注: A 和 B 分别为造模 8, 16, 24 周时各组收缩压和舒张压的变化曲线; C 和 D 分别为造模 24 周时各组收缩压和舒张压变化。与 NC 组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。(下同)

图 1 收缩压及舒张压变化

Note. Figures A and B are the changes of systolic pressure and diastolic pressure in each group at 8, 16, and 24 weeks after modeling, respectively. Figures C and D are the changes of systolic pressure and diastolic pressure in each group at 24 weeks after modeling. Compared with the NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. (The same in the following Figures)

Figure 1 Changes of systolic and diastolic blood pressures in the minipigs

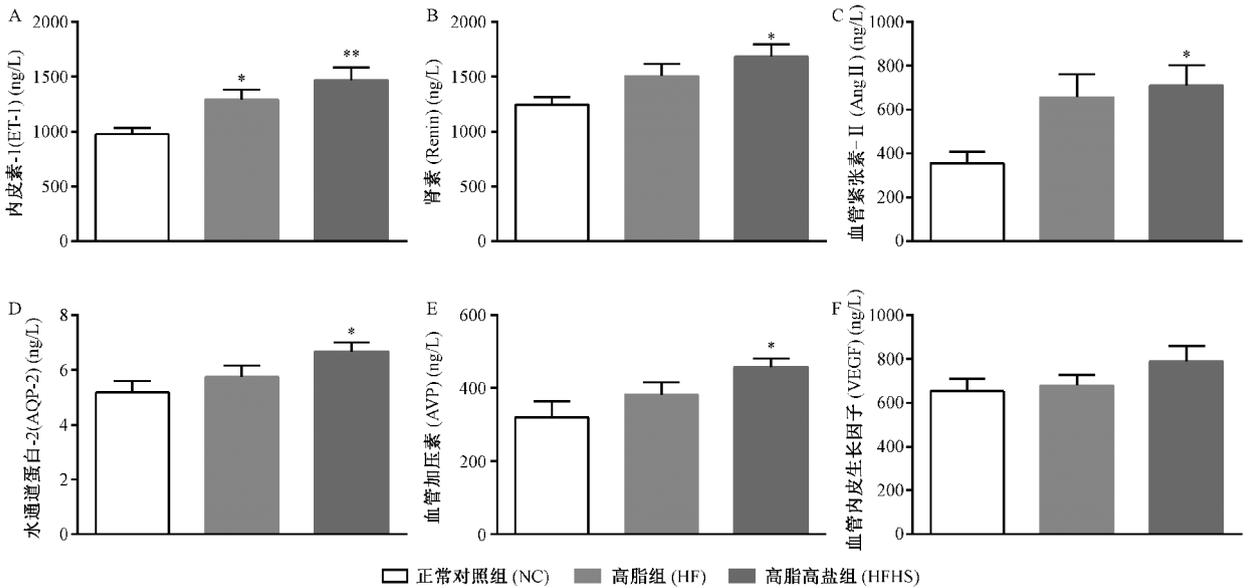
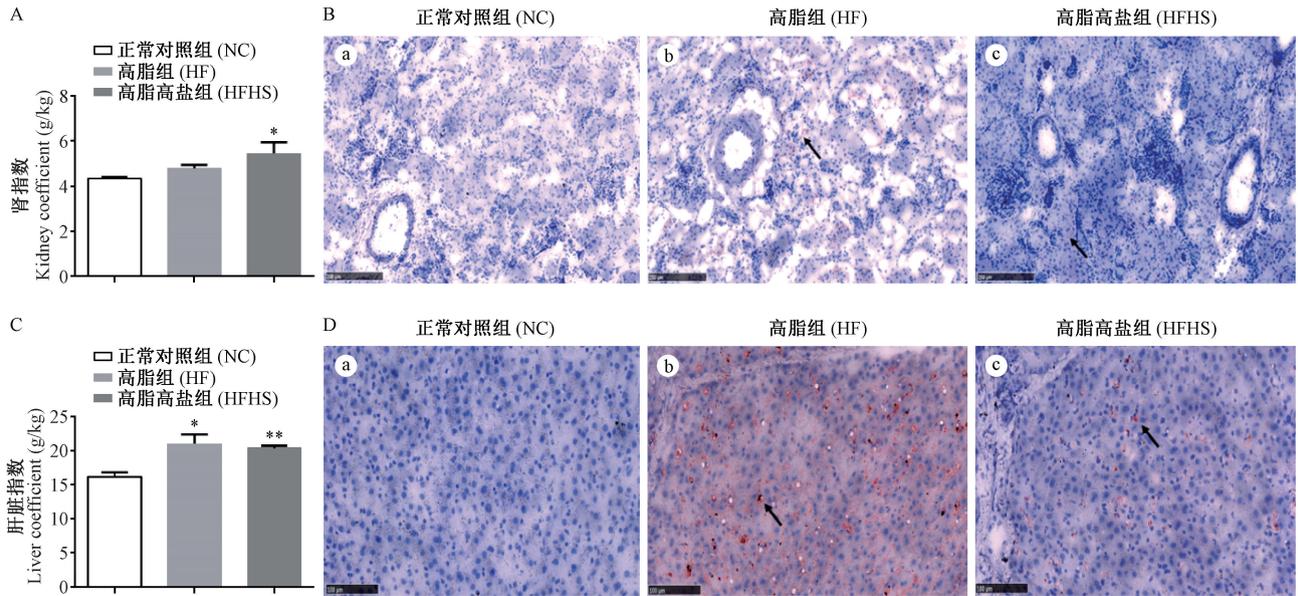


图 2 ET-1、Renin、Ang-II、AQP-2、AVP 和 VEGF 含量

Figure 2 The contents of ET-1 (A), renin (B), Ang II (C), AQP-2 (D), AVP (E) and VEGF (F) in the minipigs

脂质沉积和异常的病理改变, HF 组和 HFHS 组小型猪肝小叶和肾间质中均有脂质沉积, 但 HF 组肝和肾组织中脂肪沉积均高于 HFHS 组 (图 3B/D);

同时 HF 组和 HFHS 组小型猪肾小球直径增大, 肾小管扩张和肾小动脉管壁增厚; HFHS 组肾内有明显的炎症细胞浸润 (图 3B)。



注:图 A 为各组肾脏系数,图 C 为各组肝脏系数,图 B 和图 D 为肾组织及肝组织油红 O 染色,黑色箭头所示为脂质沉积。

图 3 肝、肾指数与组织油红“O”染色病理变化

Note. A. The kidney coefficient in each group. C. The liver coefficient in each group. B, D. Pathological changes of kidney and liver in each group, oil red O staining. The black arrow shows lipid deposition.

Figure 3 Liver and kidney coefficients and pathological changes revealed by oil red “O” staining

3 讨论

随着人们生活水平的提高和饮食方式的改变,高脂、高盐饮食在当前人类饮食谱中普遍存在,但随之而来的各种代谢性疾病的发生率呈高发趋势,如高血压、高血脂和冠心病等,严重影响着人类的生命健康。在我国,北方和寒冷地区的人群盐摄入量高于南方和沿海地区,其人群的平均血压及高血压患病率也相应较高^[6]。另一方面长期摄入高脂食物的人易发生肥胖,而肥胖的人皮下脂肪会增厚,使毛细血管扩充,血液循环量相对增加,在心率正常的情况下,心搏出量大为增加,长期负担过重则会诱发左心肥厚,从而引起血压升高^[7]。由此可见,高盐和高脂的摄入与高血压患病率均密切相关,故从环境因素—饮食的角度,研究并建立高血压疾病动物模型,对高血压疾病的预防和干预具有重要意义。本研究采用高脂高盐饮食建立巴马小型猪高血压模型,本研究发现小型猪高脂高盐饮食后表现出体重增加、TC 和 CREA 水平均显著升高, BUN 水平降低,并出现肝、肾指数升高等生理变化,表明高脂高盐饮食能导致小型猪脂质代谢和肾代谢功能的紊乱,并在诱导 8 周后 SBP 达到 (131.67 ± 5.27) mmHg, DBP 达到 (86.15 ± 3.67) mmHg,已达到最新美国高血压指南中高血压 1 期的标准

[SBP: $(130 \sim 139)$ mmHg/DBP: $(80 \sim 89)$ mmHg 为 1 级高血压]^[8],继续造模至 24 周时 SBP 略有上升且维持在 130 mmHg 以上,同时 DBP 水平持续升高并达到 (95.17 ± 3.68) mmHg;同时本研究发现单纯高脂饮食诱导后小型猪血压亦有所增高,但病程发展较缓慢,直到造模至 24 周时才达到高血压 1 级标准,即 SBP 为 (130.18 ± 4.51) mmHg, DBP 为 (90.44 ± 2.56) mmHg。由此可见,高脂高盐饮食能明显缩短小型猪高血压造模时间,加速血压升高。

本研究发现高盐和高脂饮食虽无明显引起小型猪肝功能的异常,但本研究采用相同的喂养方式且小型猪吃这两种饮食能量和代谢情况也相差无几,却意外发现 HFHS 组小型猪的体重增长却低于 HF 组,这是否提示盐饮食对消化效率有着相对显著的影响,盐可能减少机体对食物中脂肪的吸收,而这一现象在油红 O 病理染色中也同样观察到 HFHS 组肝和肾脂肪沉积均低于 HF 组;而这结果与 Benjamin 等^[9]发现钠饮食能抑制高脂饮食小鼠的体重较为一致,表明钠降低消化道对食物中脂肪的吸收有关。

大量的研究已证实,肾素—血管紧张素系统 (RAS) 在调节血压和水盐代谢环节中起着枢纽作用,其中 Ang II 是维持和升高血压的关键核心因子,不仅能引起血管的收缩,还能促进细胞增殖以

及细胞外基质的增多,并能诱导血管壁产生氧化应激,导致血管内皮功能的紊乱等^[10-11]。本研究中同样观察到高脂高盐饮食后小型猪体内血浆内皮素-1、肾素和血管紧张素 II 水平均明显升高,但单纯高脂饮食组仅表现出血浆内皮素-1 水平的升高,对肾素和血管紧张素 II 水平虽有升高趋势但未见明显差异,这也表明高盐的因素加入不仅促进高脂饮食诱导的血管内皮功能紊乱,还激活了 RAS 系统,导致高血压的发生。

近来研究发现高脂高盐饮食或盐饮食能促进大鼠肾的损伤^[12-13],并在盐性高血压大鼠中肾 AQP-2 表达明显增加^[14]。肾是调节机体水平衡的主要器官,其 AQPs 含量最为丰富,而 AQP-2 仅见于肾集合管主细胞管腔侧膜及胞内囊泡内,是水通道蛋白家族中的主要成员之一,是肾重吸收水分、尿液浓缩、调节水平衡的关键蛋白,也是肾内外参与水代谢有关紊乱性疾病重要的分子基础^[15]。因此,AQP-2 在调节机体肾水平衡时发挥重要的作用。但最近发现血管加压素(AVP)靶向通过环磷酸腺苷(cAMP)机制调节 AQP-2 的表达,进而影响水的重吸收,导致水钠潴留^[16],故 AQP-2 是 AVP 依赖性水通道蛋白,且加压素受体 2 能通过激活蛋白激酶 A,调节肾集合管对水的通透性^[17]。在本研究中发现长期高脂高盐饮食后小型猪的肾指数增加且 CREA 水平也明显升高,肾间质有脂质沉积,肾小管扩张以及肾小动脉管壁增厚和肾小球直径增加等病理改变,这些异常改变证实了高脂高盐饮食能导致靶器官肾损伤。进一步发现高脂高盐饮食后小型猪血浆 AQP-2 和 AVP 水平也出现显著性升高,而在高脂组中差异无显著性,提示高脂高盐饮食能激活小型猪机体的 AVP 系统,导致水钠潴留增加,进一步使得舒张压升高,促进血压上升。

参 考 文 献(References)

- [1] Murtaugh MA, Beasley JM, Appel LJ, et al. Relationship of sodium intake and blood pressure varies with energy intake: secondary analysis of the DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-Sodium Trial [J]. *Hypertension*, 2018, 71(5): 858-865.
- [2] Segal-Lieberman G, Rosenthal T. Animal models in obesity and hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(3):190-195.
- [3] 崔慧慧,杨建一,李莉. 盐敏感性高血压大鼠模型的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(7): 68-71.
Cui HH, Yang JY, Li L. Advances in rat models of salt-sensitive hypertension [J]. *Chin J Comp Med*, 2008, 18(7): 68-71.
- [4] Cai W, Zhang Z, Huang Y, et al. Vaccarin alleviates hypertension and nephropathy in renovascular hypertensive rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 924-932.
- [5] Johnson MS, Demarco VG, Heesch CM, et al. Sex differences in baroreflex sensitivity, heart rate variability, and end organ damage in the TGR(mRen2)27 rat[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1540-H1550.
- [6] 刘治全. 中国人群饮食盐摄入量时代变迁及与高血压患病率的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2009, 17(6): 482-485.
Liu ZQ. Changes of dietary salt intake in the Chinese population and its relationship with the prevalence of hypertension [J]. *Chin J Hypertens*, 2009, 17(6):482-485.
- [7] DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6): 364-376.
- [8] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012-2015 [J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [9] Weidemann BJ, Voong S, Moralessantiago FI, et al. Dietary sodium suppresses digestive efficiency via the renin-angiotensin system [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11123.
- [10] Isobe-Sasaki Y, Fukuda M, Ogiyama Y, et al. Sodium balance, circadian BP rhythm, heart rate variability, and intrarenal renin-angiotensin-aldosterone and dopaminergic systems in acute phase of ARB therapy [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(11): e13309.
- [11] Wynne BM, Labazi H, Tostes RC, et al. Aorta from angiotensin II hypertensive mice exhibit preserved nitroxyl anion mediated relaxation responses [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 65(1):41-47.
- [12] 殷丽天,李媛,李莉,等. 感觉神经损伤性盐敏感性高血压大鼠心、肾 AT1R 的表达 [J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(8): 10-14.
Yin LT, Li Y, Li L, et al. AT1R expression in the heart and kidney of rats with salt-sensitive hypertension induced by sensory denervation [J]. *Chin J Comp Med*, 2011, 21(8): 10-14.
- [13] 王丽萍,夏阳,张勇,等. 代谢综合征大鼠肾脏损伤[J]. *中国比较医学杂志*, 2010, 20(10): 86.
Wang LP, Xia Y, Zhang Y, et al. Renal injury in metabolic syndrome rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2010, 20(10): 86.
- [14] 景文莉,王长志,范洪亮,等. 泽泻汤加味方对高盐高血压大鼠肾脏 AQP-2 表达的影响 [J]. *天津医药*, 2014, 42(12): 1193-1196.
Jing WL, Wang CZ, Fan HL, et al. Effect of modified exie decoction on renal aquaporin-2 expression in hypertension rats induced by high-salt [J]. *Tianjin Med J*, 2014, 42(12): 1193-1196.
- [15] Kwon TH, Hager H, Nejsun LN, et al. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins [J]. *Semin Nephrol*, 2001, 21(3): 231-238.
- [16] Olesen ET, Fenton RA. Aquaporin-2 membrane targeting: Still a conundrum [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(4): F744-F747.
- [17] Tamma G, Di Mise A, Ranieri M, et al. The V2 receptor antagonist tolvaptan raises cytosolic calcium and prevents AQP2 trafficking and function: an in vitro and in vivo assessment [J]. *Geller J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 1767-1780.