

刘雪,杨宇辉,付慧,等.阿司匹林对控制大鼠盐敏感性高血压的作用机制研究[J].中国比较医学杂志,2019,29(1):35-40,46.
Liu X, Yang YH, Fu H, et al. The mechanism of aspirin treatment for salt-sensitive hypertension in rats [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(1): 35-40,46.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 01. 006

阿司匹林对控制大鼠盐敏感性高血压的作用机制研究

刘雪^{1,2},杨宇辉³,付慧^{1,2},刘星^{1,2},姜晓亮^{1,2},杨志伟^{1,2*}

(1. 中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021;2. 北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021;3. 首都医科大学,北京 100069)

【摘要】 目的 探讨阿司匹林对大鼠盐敏感性高血压的调节作用及相关机制。**方法** 2月龄盐敏感性大鼠(Dahl SS)及其对照盐耐受性大鼠(SS-13BN)分别给予低盐(0.12% NaCl,LS)、高盐(8% NaCl,HS)、高盐加阿司匹林灌胃((10 mg/(kg·d)),HS+ASA)饲养至8周,期间尾袖法连续测量动脉血压,8周后颈总动脉插管测量大鼠动脉血压,Real-time PCR检测肾组织炎症因子IL-6、IL-1β、TNF-α的表达,免疫荧光检测皮肤M2型巨噬细胞的数量,免疫印迹检测血管功能代表性蛋白eNOS、vWF的表达。**结果** Dahl SS大鼠高盐喂养后,血压明显升高,肾组织炎症因子和血管vWF因子表达量显著增加、皮肤M2型巨噬细胞数量及血管eNOS表达量明显减少,阿司匹林能够有效改善Dahl SS大鼠高盐诱导的血压升高、炎症反应及血管功能的损伤,而SS-13BN大鼠并未出现上述情况。**结论** 阿司匹林通过抗血小板功能抑制了Dahl SS大鼠由高盐诱导的炎症反应,抑制了血管功能损伤及高血压发生发展。

【关键词】 盐敏感性高血压;阿司匹林;血小板活化;血管炎症;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 01-0035-06

The mechanism of aspirin treatment for salt-sensitive hypertension in rats

LIU Xue^{1,2}, YANG Yuhui³, FU Hui^{1,2}, LIU Xing^{1,2}, JIANG Xiaoliang^{1,2}, YANG Zhiwei^{1,2*}
(1. Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC); Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission, Beijing 100021, China. 2. Beijing Engineering Research Center for Laboratory Animal Models of Human Critical Diseases, Beijing 100021. 3. Capital Medical University, Beijing 100069)

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of aspirin on high salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats. **Methods** Two-month-old Dahl salt-sensitive rats (Dahl SS) and salt-resistant rats (SS-13BN) were fed with Low salt (0.12% NaCl, LS), High salt (8% NaCl, HS), High salt + Aspirin (8% NaCl + 10 mg/(kg·d) aspirin), or HS+ASA for 8 weeks. Blood pressure was measured by the tail cuff method. The expressions of renal inflammatory cytokines (IL-6, IL-1β, TNF-α) and eNOS and vWF in arteries were measured by real-time PCR and western blot, respectively. The number of skin M2 macrophages was measured by immunofluorescence. **Results** Blood pressure, expressions of renal IL-6, IL-1β, TNF-α, and arterial vWF were markedly increased, and the number of M2 macrophages in the skin, and eNOS expression in the arteries were significantly decreased in the high salt group compared with the low salt group. Aspirin inhibited all these events in rats on a high salt diet. However, the influence of high salt and aspirin was

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:81600334);国家自然科学基金面上项目(编号:81670387);中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(编号:2016-I2M-1-016);生命科学学会联合体“青年人才托举工程”项目。
[作者简介] 刘雪(1992—),女,硕士研究生,研究方向:盐敏性高血压发生机制。E-mail: 15565225696@163.com
[通信作者] 杨志伟(1969—),男,研究员,研究方向:心脑血管疾病发病机制。E-mail: yangzhiwei@cnilas.pumc.edu.cn

not observed in SS-13BN rats. **Conclusions** Aspirin attenuated salt-sensitive hypertension and arterial injury induced by a high salt diet in Dahl salt-sensitive rats via inhibiting platelet activated inflammation.

【Keywords】 salt-sensitive hypertension; aspirin; platelet activation; vascular inflammation; rat

原发性高血压是一种慢性复杂疾病,我国目前高血压患者已有 2 亿多人,其中盐敏感性高血压患者约占总患者的 60%^[1],这些盐敏感性患者往往伴有动脉粥样硬化、脑卒中等严重的靶器官损伤^[1-3]。有研究表明,高盐能够刺激血管内皮产生炎症因子,进而诱发血管炎症^[4-5]。血小板活化能够通过诱导炎症反应参与内皮功能损伤、血管硬化和血管炎症等血管病变,促进盐敏感性高血压以及多种心脑血管疾病的发生发展^[6-10]。临床研究发现,盐敏感性高血压患者体内血小板活性增强^[11]。阿司匹林作为一种抗血小板药物,近年来在心血管领域的应用越来越广泛。2016 年,美国已经将阿司匹林作为心血管疾病的一级预防用药^[12],这再次引起了国内外对阿司匹林的关注。阿司匹林是否能抑制盐敏感性高血压的发生发展,在国内外还没见报道。本研究旨在探讨阿司匹林是否能够抑制高盐诱导的高血压的发生发展及其相关机制,为高血压及其靶器官损伤的防治探索新的依据和参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性血压盐敏感性 Dahl SS 大鼠及其对照血压盐耐受性 SS-13BN 大鼠从北京维通利华实验动物中心购买[SCXK(京)2016-0006]。实验在中国医学科学院医学实验动物研究所屏障环境动物房开展[SYXK(京)2015-0035]。动物实验方案获实验动物使用与管理委员会(IACUC)的批准[ILAS-YZW2016004]。实验动物饲养于屏障环境中,光照、温度、湿度设置严格参照我国实验动物环境标准。实验过程中严格遵循实验动物使用的 3R 原则,给予人道主义关怀。将 2 月龄 Dahl SS 大鼠(平均体重 190±10 g)以及 SS-13BN 大鼠(平均体重 185.1±9 g),各自随机分为三组,即低盐组(0.12% NaCl, 8 只)、高盐组(8% NaCl, 10 只)、高盐加阿司匹林灌胃组(8% NaCl+10 mg/(kg·d), 10 只),6 组大鼠体重差异无显著性($P>0.05$),喂养至 8 周,期间在清醒状态下用尾袖法连续测量大鼠血压。8 周后采用颈总动脉插管测量血压,2%戊巴比妥钠麻醉大鼠,取大鼠皮肤、肾、动脉血管,分别检测 M2 型巨噬细胞的数量、相关炎症因子和血管蛋白的表达。

1.2 主要试剂与仪器

阿司匹林(7293748372)和羧甲基纤维素(S14015-250 g)购自美国 Sigma 公司;Anti-Mannose Receptor(ab64693)、Anti-Von Willebrand Factor antibody(ab6994)购自英国 Abcam 公司;eNOS(#32027)、IL-6 单克隆抗体(#12912)购自美国 Cell Signaling Technology 公司;Goat anti rabbit IgG-HRP(sc-2004)、TNF- α 单克隆抗体(sc-52746)、L-1 β 多克隆抗体购自美国 Santa Cruz(sc-7884)公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒(增强型)(P0010)购自中国碧云天公司;Trizol 购自美国 Invitrogen 公司;DEPC 水购自美国 QIAGEN 公司;BP2000 无创血压检测仪购自美国 Visitech Systems 公司;PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司;化学发光凝胶成像仪(Tanon-5500)购自上海天能公司;Multiskan Go 全波长酶标仪购自美国 Thermo 公司;ABI stepone 荧光定量 PCR 仪购自美国 Thermo 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 Real-time PCR 检测肾组织炎症因子表达

取少量肾组织(100~200 mg)放于 5 mL EP 管中,加入 1 mL 的 TRIzol,放入搅拌器中充分研磨。加入 200 μ L 氯仿,用带滤芯的枪头移至干净的 1.5 mL EP 管中混匀。冰上静置 5 min,4℃,16 000 r/min,离心 30 min,取上清。加入 500 μ L 异丙醇混匀后,室温静置 10 min,11 235 r/min 离心 10 min 弃上清。加入 500 μ L DEPC 水稀释的 75%的乙醇,4℃,12 000 r/min,离心 5 min,弃上清。超净台晾干,加入适量的 DEPC 水稀释得 RNA。使用 RNA 反转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA,并用 One-stop PCR 仪检测其 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的 mRNA 表达。

1.3.2 免疫荧光检测皮肤巨噬细胞浸润

大鼠皮肤用福尔马林固定后,修块、脱水、包埋、切片(厚度为 4 μ m),用 Xylene、逐步降低的 Ethanol 浓度(分别 100%、95%、75%)和 PBS 使组织切片脱蜡、再水化。皮肤组织用 0.1% Triton X-100、10 mM sodium citrate(pH 6.0)、3% H₂O₂ 处理,然后用含 10% 血清的 PBS 在 4℃ 过夜孵育。用 MR(1:100 稀释)在室温孵育 1 h 后用 Vector VIP substrate kit(Vector)试剂盒,逐步进行二抗孵育、DAPI 封片后,最后显微镜下观察、拍片。

1.3.3 免疫印迹检测血管蛋白表达

提取大鼠胸主和腹主动脉血管全蛋白,用 BCA 法检测蛋白浓度。采用 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳,流转至硝酸纤维素膜,封闭液(0.1% 缓血酸铵缓冲液配制 5% 脱脂奶粉)室温封闭 2 h,加抗 eNOS 和 vWF 特异性抗体 4℃ 孵育过夜,0.1% 缓血酸铵缓冲液洗膜 3 次后加辣根过氧化物标记的 IgG 室温孵育 1 h,洗膜 3 次后,化学发光凝胶成像仪自动曝光显影后使用 Image J 软件分析灰度,结果以目的蛋白/ β -actin 灰度值比值表示蛋白质的相对表达水平。

1.4 统计学方法

应用 IBM SPSS Statistics 20.0 统计软件分析实验数据,数据采用平均数 $\pm$ 标准误($\bar{x}\pm s\bar{x}$)表示,多组间样本的比较采用 one-way ANOVA 统计分析方法,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 阿司匹林可显著降低高盐诱导的 Dahl SS 大鼠的血压

大鼠动脉血压连续测量结果显示,实验开始前三周,正常盐组、高盐组、高盐同时给与阿司匹林灌胃组的 Dahl 大鼠血压无明显差异,从第四周开始,高盐组大鼠血压较正常盐组大鼠血压呈现大幅增长的现象,高盐加阿司匹林灌胃组大鼠较高盐组大

鼠血压有明显较低的趋势(表 1)。八周之后采用颈总动脉插管测量血压,结果显示与正常组相比高盐喂养导致 Dahl SS 大鼠平均动脉压血压由 (146 ± 7.3) mmHg 升高至 (201 ± 11.2) mmHg ($P<0.05$),给予阿司匹林灌胃之后发现大鼠血压由 (201 ± 11.2) mmHg 降低至 (169 ± 5.6) mmHg ($P<0.05$)。而高盐和阿司匹林对 SS-13BN 大鼠的血压并无影响(图 1,表 2)。这表明阿司匹林能够降低 Dahl SS 大鼠有由高盐诱导的血压增高。

2.2 阿司匹林减少了肾组织炎症因子的表达

炎症反应是高血压发生发展的一个重要病理机制。因此,我们检测了肾组织中的炎症因子。结果显示 Dahl SS 大鼠高盐喂养之后,随着血压的升高,其肾组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的 mRNA 表达增加,阿司匹林能够抑制 Dahl SS 大鼠肾组织高盐诱导的炎症因子的增加(见图 2)。

2.3 阿司匹林增加皮肤中 M2 型巨噬细胞的数量

为了进一步探讨阿司匹林是否能抑制机体炎症反应,我们检测了 Dahl SS 大鼠皮肤中 M2 型巨噬细胞的表达数量,结果表明,给予高盐处理之后 Dahl 大鼠皮肤中的 M2 型巨噬细胞数量较正常盐组相比显著减少,而给予阿司匹林灌胃干预之后,Dahl 大鼠皮肤巨噬细胞的浸润数量显著增加,这表明阿司匹林能够有效缓解高盐诱导的 M2 型巨噬细胞数量的减少(见图 3)。

表 1 盐敏感性高血压大鼠血压情况($\bar{x}\pm s\bar{x}$, mmHg)
Table 1 Blood pressure of Dahl salt sensitive rats

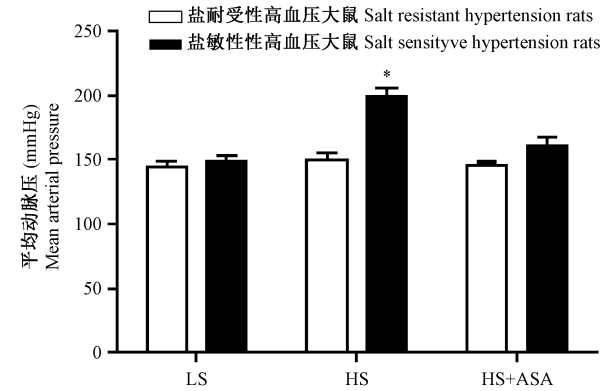
	低盐组($n=8$) Low salt group			高盐组($n=10$) High salt group			高盐+阿司匹林组($n=10$) High salt + aspirin group		
	收缩压 Systolic pressure	舒张压 Diastolic pressure	平均动脉压 Mean arterial pressure	收缩压 Systolic pressure	舒张压 Diastolic pressure	平均动脉压 Mean arterial pressure	收缩压 Systolic pressure	舒张压 Diastolic pressure	平均动脉压 Mean arterial pressure
第一周 The first week	156.0 $\pm$ 7.1	128.0 $\pm$ 6.3	136.4 $\pm$ 5.9	153.0 $\pm$ 6.1	124.0 $\pm$ 6.3	132.7 $\pm$ 6.4	155.0 $\pm$ 5.2	125.0 $\pm$ 5.6	134.0 $\pm$ 5.7
第二周 The second week	160.0 $\pm$ 6.5	130.0 $\pm$ 6.7	139.5 $\pm$ 5.7	163.0 $\pm$ 4.6	133.0 $\pm$ 5.2	142.0 $\pm$ 5.9	159.0 $\pm$ 4.1	130.0 $\pm$ 3.4	138.7 $\pm$ 3.9
第三周 The third week	163.0 $\pm$ 6.7	133.0 $\pm$ 8.1	142.3 $\pm$ 8.4	170.0 $\pm$ 5.4	145.0 $\pm$ 5.9	152.5 $\pm$ 6.3	162.0 $\pm$ 5.9	132.0 $\pm$ 6.3	141.0 $\pm$ 6.5
第四周 The fourth week	159.0 $\pm$ 9.2	129.0 $\pm$ 8.9	138.0 $\pm$ 9.3	189.0 $\pm$ 8.1	158.0 $\pm$ 8.7	167.3 $\pm$ 9.3	170.0 $\pm$ 8.9	143.0 $\pm$ 9.3	151.1 $\pm$ 9.2
第五周 The fifth week	167.0 $\pm$ 6.2	139.0 $\pm$ 10.1	147.4 $\pm$ 8.9	200.0 $\pm$ 9.6	177.0 $\pm$ 9.8	183.9 $\pm$ 11.1	169.0 $\pm$ 5.4	141.0 $\pm$ 5.2	149.4 $\pm$ 5.3
第六周 The sixth week	163.0 $\pm$ 4.7	138.0 $\pm$ 5.3	145.5 $\pm$ 7.7	208.0 $\pm$ 9.3	175.0 $\pm$ 8.6	184.9 $\pm$ 10.3	173.0 $\pm$ 4.2	145.0 $\pm$ 4.1	153.4 $\pm$ 3.7
第七周 The seventh week	166.0 $\pm$ 7.9	136.0 $\pm$ 6.1	145.0 $\pm$ 6.9	210.0 $\pm$ 6.8	181.0 $\pm$ 7.1	197.0 $\pm$ 7.5	175.0 $\pm$ 6.6	143.0 $\pm$ 7.1	152.6 $\pm$ 6.8
第八周 The eighth week	164.0 $\pm$ 8.6	137.0 $\pm$ 6.4	144.7 $\pm$ 5.7	217.0 $\pm$ 6.1	188.0 $\pm$ 5.44	199.7 $\pm$ 5.69	178.0 $\pm$ 5.9	150.0 $\pm$ 6.3	158.4 $\pm$ 6.1

注:尾袖法连续八周检测清醒状态下盐敏性高血压大鼠动脉血压,即收缩压以及舒张压。
Note. The arterial blood pressure including systolic pressure and diastolic pressure of Dahl salt-sensitive rats (DSS) was measured by the tail cuff method in an awake state.

表 2 盐耐受性高血压大鼠血压情况($\bar{x}\pm s\bar{x}$, mmHg)
Table 2 Blood pressure of salt resistance rats

	低盐组 (n=8) Low salt group			高盐组 (n=10) High salt group			高盐+阿司匹林组 (n=10) High salt + aspirin group		
	收缩压 Systolic pressure	舒张压 Diastolic pressure	平均动脉压 Mean arterial pressure	收缩压 Systolic pressure	舒张压 Diastolic pressure	平均动脉压 Mean arterial pressure	收缩压 Systolic pressure	舒张压 Diastolic pressure	平均动脉压 Mean arterial pressure
第一周 The first week	156.0±3.1	128.0±3.6	136.4±3.4	153.0±2.1	124.0±2.3	132.7±2.2	155.0±2.5	125.0±2.8	134.0±3.1
第二周 The second week	157.0±1.8	130.0±2.4	138.1±2.1	163.0±1.7	133.0±2.7	142.0±2.5	157.0±2.4	130.0±2.1	138.1±2.8
第三周 The third week	160.0±3.1	133.0±2.8	141.1±2.7	161.0±3.1	135.0±4.1	142.8±3.9	162.0±2.7	132.0±3.1	141.0±3.5
第四周 The fourth week	159.0±2.2	129.0±1.5	138.0±1.9	165.0±3.3	141.0±3.6	148.2±3.5	159.0±2.8	130.0±2.4	138.7±2.1
第五周 The fifth week	160.0±3.3	139.0±3.6	145.3±3.4	158.0±2.2	123.0±3.1	133.5±2.7	164.0±3.3	133.0±2.9	142.1±3.2
第六周 The sixth week	163.0±2.1	138.0±2.4	145.5±2.3	165.0±3.4	137.0±2.5	146.4±2.8	161.0±1.8	134.0±2.3	142.1±2.6
第七周 The seventh week	166.0±3.0	136.0±3.3	145.3±3.1	164.0±3.7	136.0±3.5	144.4±3.1	158.0±1.3	130.0±1.7	138.4±1.9
第八周 The eighth week	164.0±2.7	137.0±3.1	145.1±2.9	166.0±2.3	140.0±2.6	147.8±2.9	163.0±2.1	133.0±2.5	142.0±2.6

注:尾袖法连续八周检测盐耐受性大鼠清醒状态下动脉血压,包括收缩压以及舒张压。
Note. The arterial blood pressure including systolic pressure and diastolic pressure of Dahl salt-sensitive rats (13-BN) was measured by the tail cuff method in an awake state.



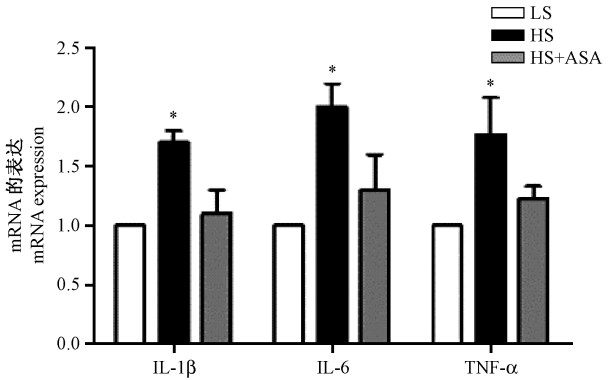
注:LS:低盐饮食组,0.12% NaCl;HS:高盐饮食组,8% NaCl;HS + ASA:高盐饮食(8% NaCl)加阿司匹林灌胃组(10 mg/(kg·d))。下同。第56天采用颈总动脉插管测量大鼠动脉血压。与LS组、HS + ASA组相比,**P* < 0.05 (one-way ANOVA)。

图 1 阿司匹林对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠高血压的影响
Note: LS: low-salt diet, 0.12% NaCl; HS: high-salt diet, 8% NaCl; HS + ASA: high-salt diet (8% NaCl) plus aspirin gavage (10 mg/(kg·d)). The same in the following figures. Blood pressure was measured by the tail cuff method at day 56. Compared with LS group, HS + ASA group, **P* < 0.05 (one-way ANOVA).

Figure 1 The effect of aspirin on blood pressure in Dahl SS rats with a high-salt diet

2.4 阿司匹林能够改善血管内皮功能

为了探讨阿司匹林是否能通过改善血管功能



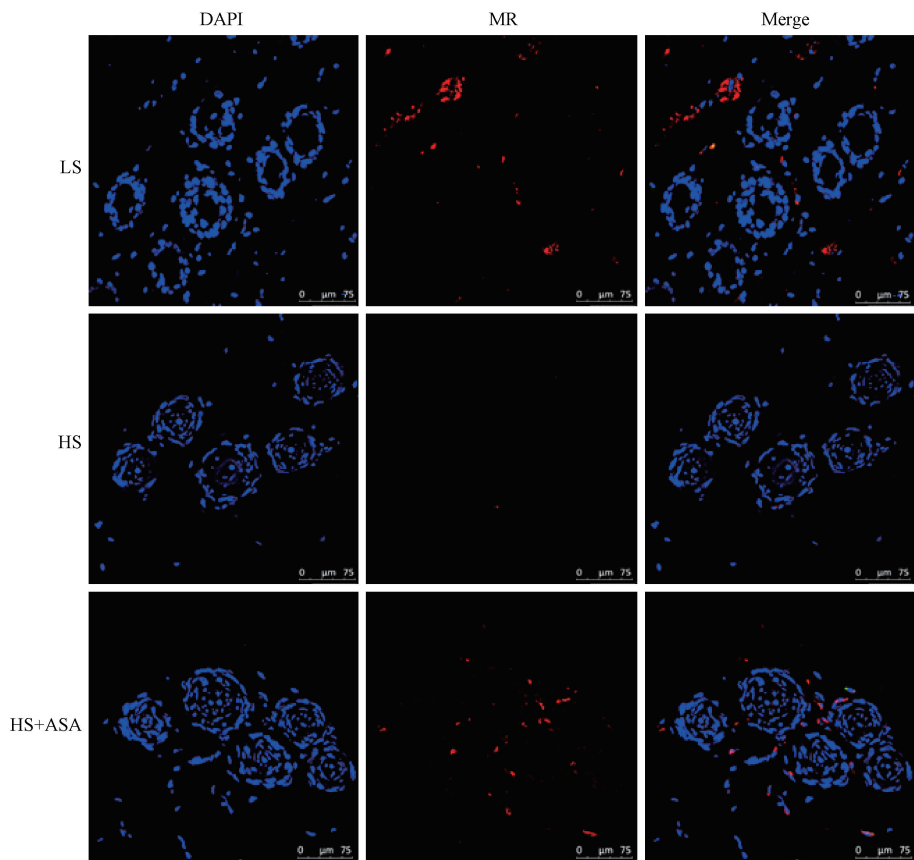
注:IL-1 β :白介素-1 β ;IL-6:白介素-6;TNF- α :肿瘤坏死因子- α 。第56天取材 RT-PCR 检测炎症因子。与LS组、HS + ASA组相比,**P* < 0.05 (one-way ANOVA)。

图 2 阿司匹林对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠肾组织炎症因子表达的影响

Note. IL-1 β : interleukin-1 β ; IL-6: interleukin-6; TNF- α : tumor necrosis factor- α . Inflammatory factors were measured at day 56 by RT-PCR. Compared with the LS group, HS + ASA group, **P* < 0.05 (one-way ANOVA).

Figure 2 The effect of aspirin on the mRNA expressions of renal inflammatory factors in Dahl SS rats with a high-salt diet

降低血压,我们检测了 Dahl-SS 大鼠血管内皮表达的血管舒张促进蛋白一氧化氮合酶(eNOS)和血管损伤标志物血管性血友病因子(von Willebrand



注:MR:M2 型巨噬细胞表面特定的标志分子甘露糖受体。
图 3 阿司匹林对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠皮肤 M2 型巨噬细胞数量的影响(× 200)
 Note. MR: mannose receptor, a specific maker of M2 macrophages.

Figure 3 The effect of aspirin on the number of M2 macrophages in the skin of Dahl SS rats with a high-salt diet

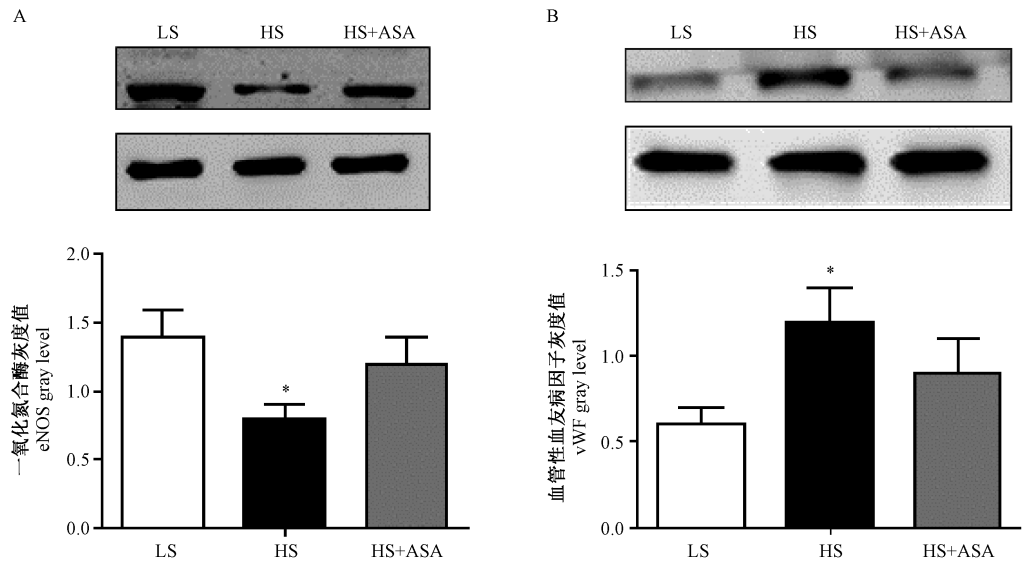
factor,vWF)的表达。结果显示,较低盐组相比,高盐喂养的 Dahl 大鼠血管一氧化氮合酶(eNOS)表达显著降低,血管性血友病因子(vWF)表达显著增高($P<0.05$),表明阿司匹林能够抑制高盐诱导的 Dahl-SS 大鼠血管内皮 eNOS 表达的降低(见图 4A)和 vWF 表达的增加(见图 4B)。

3 讨论

盐敏感性高血压是指相对高盐摄入引起的血压增高,其发病机理包括血管的收缩、机体的钠水潴留、血管炎症反应等^[13]。巨噬细胞作为炎症反应的主要作用细胞,在不同条件下,有着明显的形态和功能差异。M1 型巨噬细胞一般是通过干扰素- γ 及细菌脂多糖 LPS 活化,M1 主要分泌促炎因子;而 M2 型巨噬细胞通过 Th2 细胞因子进行活化,M2 表达抑制炎症因子,起着抑制炎症反应以及组织修复的作用。高盐引起高血压的同时,也可诱导脑血管、心脏和肾等靶器官的损伤^[8]。本研究发现,高

盐饮食诱导 Dahl SS 大鼠血压升高的同时,增加了肾组织炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及血管 vWF 因子的表达,减少了皮肤 M2 型巨噬细胞数量及血管 eNOS 的表达;阿司匹林能够明显降低 Dahl SS 大鼠高盐诱导的血压升高、炎症反应及血管功能的损伤。我们的研究表明阿司匹林能够通过抑制血小板活性,抑制血管的炎症反应,从而抑制高盐诱导的高血压的发生发展及其血管功能的损伤。

血小板是由骨髓造血组织中的巨核细胞产生的一种无核的细胞成分,越来越多的研究表明血小板在炎症反应中起着重要的作用^[14],阿司匹林是最广泛使用的抗血小板药物,不可逆地抑制血小板内 COX-1 和 COX-2 的活性,阻断花生四烯酸产生 TXA2,抑制血小板的聚集^[15]。临床常用抗血小板药物阿司匹林预防和治疗冠状动脉疾病和其他血管疾病,主要是由于阿司匹林可抑制血小板 COX-1 活性,降低血小板活化率,减少血清 P-selectin、TXA2 的表达及炎症因子 IL-6 等的表达,降低炎症



注:eNOS:内皮一氧化氮合酶;vWF:血管性血友病因子。与LS组、HS+ASA组比较,* $P < 0.05$ (one-way ANOVA)。

图4 阿司匹林对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠血管内皮功能的影响

Note. eNOS: endothelial nitric oxide synthase; vWF: von Willebrand factor. Compared with LS group, HS + ASA group, * $P < 0.05$ (one-way ANOVA).

Figure 4 The effect of aspirin on vascular endothelium function in Dahl SS rats with a high-salt diet

反应,参与稳定性冠状动脉疾病的治疗^[16-18]。阿司匹林能够抑制氧化应激,降低原发性高血压和血管紧张素 II 诱导的高血压^[19]。本研究发现,高盐能够刺激血管内皮并激活血小板从而引发血管炎症反应,而阿司匹林可以抑制该过程的发生发展,表明阿司匹林在抑制血小板聚集的同时,也具有抑制血小板活性的功能。该结果证实阿司匹林通过抑制血小板活性,能够缓解血管内皮炎症反应和内皮损伤。

血管功能老化是导致高血压的根本因素。本研究发现,高盐能够诱导活化的血小板与血管性血友病因子(VWF)结合并黏附到血管内皮细胞上^[20],这种相互作用会引起的内皮表面白细胞的黏附并分泌 TNF- α 等炎症因子,促进炎症反应的发生发展,使得血管内皮受到损伤,导致内皮 eNOS 分泌减少,最终导致血管老化及功能受损而导致高血压。我们的研究发现,阿司匹林通过抑制高盐诱导的血小板活性,抑制炎症反应导致的血管功能损伤,从而抑制盐敏感性高血压的发生发展,为盐敏感性高血压的防治提供了新的防治思路。但是,高盐如何导致血小板活化,以及血小板活化后如何通过炎症反应导致高血压的发生发展的具体机制还需要进一步研究。

参考文献:

[1] 陈巍,杨志伟. 盐敏感性高血压相关生物学研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(12): 1126-1131.

[2] 王占芬,张学艳,任秉丽,等. 进展性脑卒中危险因素分析及与 H 型高血压的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 60-62.

[3] 毛红亚,刘云鹏,王子皓,等. 血小板通过炎症反应在盐敏感性高血压中的作用机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(5): 23-30.

[4] Stokes KY, Granger DN. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction[J]. J Physiol, 2012, 590(5): 1023-1034.

[5] Harrison DG, Vinh A, Lob H, et al. Role of the adaptive immune system in hypertension[J]. Curr Opin Pharmacol, 2010, 10(2): 203-207.

[6] Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular disease[J]. Circ Res, 2013, 112(11): 1506-1519.

[7] Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis[J]. Clin Invest, 2005, 115: 3378-3384.

[8] Tzoumani ME, et al. Platelet-mediated inflammation in cardiovascular disease. Potential role of platelet-endothelium interactions[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(5): 539-549.

[9] Lehoux S, Jones EA. Arterial identity and atherosclerosis[J]. Thromb Haemost. 2016, 115(3): 467-473.