

张书余, 马守存, 周骥, 等. 2013. 模拟寒潮对高血压疾病影响机理的实验研究. 气象, 39(6): 789-793.

模拟寒潮对高血压疾病影响机理的实验研究^{* 1}

张书余¹ 马守存² 周 骥³ 罗 斌⁴ 王宝鉴⁵ 秦元明⁶

1 中国气象局兰州干旱气象研究所, 甘肃省干旱气候变化与减灾重点实验室, 兰州 730020

2 青海省气象服务中心, 西宁 810001

3 上海市浦东新区气象局, 上海 200030

4 南京信息工程大学, 南京 210044

5 兰州中心气象台, 兰州 730020

6 吉林省气象局, 长春 130062

提 要: 文章通过动物实验初步探讨了模拟寒潮对高血压疾病影响的机理。采用统计降尺度方法建立了模拟寒潮模型, 应用 TEM1880 气象环境模拟箱模拟寒潮温度和气压变化, 将 SHR 和 Wister 大鼠低温组、回温组放入模拟箱内, 使其受寒潮天气影响, 按照寒潮天气过程发生的不同时间先后分批取出实验大鼠, 测量各组大鼠的收缩压(SBP)、心率(HR)、体重, 并通过腹主动脉采血测量肾上腺素(EPI)、血管紧张素 II (Ang II) 及全血粘度(WBV)等。实验结果分析表明, 受模拟寒潮天气影响大鼠 SBP、HR、EPI、Ang II 和 WBV 比对照组高; 除 Wister 大鼠 HR 外, 其他指标均是 SHR 组受到影响大于 Wister 组; 除 EPI 和 WBV 回温组受寒潮影响高于低温组外, 其余指标低温组均高于回温组。模拟寒潮刺激使 HR、EPI、Ang II 和 WBV 升高, 这些指标的升高导致 SBP 升高, 对高血压疾病产生影响。

关键词: 高血压, 寒潮天气, 影响机理, 实验

中图分类号: R188.8

文献标识码: A

doi: 10.7519/j.issn.1000-0526.2013.06.016

Study of Influence Mechanism of Cold Wave on Hypertension Disease

ZHANG Shuyu¹ MA Shoucun² ZHOU Ji³ LUO Bin⁴ WANG Baojian⁵ QIN Yuanming⁶

1 Key Laboratory of Arid Climatic Change and Reducing Disaster of Gansu Province,

Lanzhou Institute of Arid Meteorology, CMA, Lanzhou 730020

2 Qinghai Meteorological Service Centre, Xining 810001

3 Pudong New Area Weather Office of Shanghai, Shanghai 200030

4 Nanjing University of Information Science and Technology, Nanjing 210044

5 Lanzhou Central Meteorological Observatory, Lanzhou 730020

6 Jilin Meteorological Service, Changchun 130062

Abstract: Based on the animal experiments, the influence mechanism of cold wave on hypertension was discussed in this paper. The cold wave models were established by statistical downscaling method, and the cold wave processes were simulated in the meteorological environment simulation chamber (TEM1880). At the same time, the SHR and Wister rats were put into simulation chambers divided into low-temperature group and return-temperature group and subjected to the progresses of cold wave respectively. The following indexes were measured on experimental rats in batches in accordance with the process of cold wave process that occurred in different times: systolic blood pressure (SBP), heart rate (HR), weight, epinephrine (EPI), angiotensin II (Ang II) and whole blood viscosity (WBV). The results are as follows:

* 国家自然科学基金项目(40975069)资助

2012 年 8 月 13 日收稿; 2013 年 1 月 8 日收修定稿

第一作者: 张书余, 主要从事医疗气象研究工作. Email: zhangsy@cma.gov.cn

compared with the control-group, SBP, HR, EPI, Ang II and WBV of the experimental-group subjected to cold wave are higher. Except HR, the other physiological indexes of SHR group are more sensitive than the ones of Wister group. The indexes of low-temperature group are higher than return-temperature group except EPI and WBV. Cold waves can elevate HR, EPI, Ang II and WBV which lead to a higher SBP so that it has a great impact on hypertension.

Key words: hypertension, cold wave, mechanism

引 言

人类生活在地球大气中,时时刻刻都在受到大气变化的影响,张书余(1999)系统阐述了天气变化对人体机能产生的影响,其中冷空气活动对人类健康产生的影响是不可忽视的。目前我国高血压疾病的患病率与其他国家相比处于中等偏高的水平(李玉林等,2007),临床研究和流行病学资料显示(Sun et al,2005; Saez et al,1995),寒冷也能诱发高血压,杨贤为等(2003)、张书余等(2010)、刘学恩等(2002)及董墓壶等(2000)就不同地区降温过程对高血压疾病的影响做了研究,得出在冷高压控制下,高血压疾病的发病率和死亡率都有所增加。因此研究模拟寒潮对高血压疾病的影响机理对人类健康很有意义。当前国内应用动物实验研究模拟寒潮对健康影响,多集中在寒潮对脑卒中的研究上,而且采用恒定降温,不能模拟自然寒潮天气变化过程;人工气候箱仅考虑了温度单要素,不能模拟温度、气压联合变化过程(林健雯等,2009)。本文着重研究模拟寒潮天气过程对高血压疾病的影响机理,揭示模拟寒潮天气过程是通过什么方式导致高血压疾病发生或复发的。

甘肃省是我国西北方冷空气东移南下的必经咽喉要道,每年影响我国的强冷空气约 95% 会从甘肃省经过(朱乾根等,2007)。本文收集张掖市 16 年地面观测数据,采用统计降尺度方法建立寒潮模型,在气象环境模拟箱实时模拟寒潮,使实验大鼠受冷空气刺激,取出并测量其心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、肾上腺素(epinephrine, EPI)、血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 和全血粘度(whole blood viscosity, WBV),分析模拟寒潮对 Wistar 大鼠和 SHR 大鼠高血压疾病的影响及其机理。最后从毒理学实验推到人,为实时提醒人们根据气象预报做好高血压预防工作提供依据。

1 材料与方 法

1.1 仪 器

采用 TEM1880 气象环境模拟箱模拟寒潮温度、气压和湿度随时间变化。温度可控范围为 $-30 \sim 120^{\circ}\text{C}$,波动范围为 $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$;气压变化可控范围为 $\pm 1000 \text{ Pa}$,波动度为 $\pm 50 \text{ Pa}$;湿度可控范围为 $30\% \sim 98\%$,波动度为 $\pm 3\% RH (\geq 75\% RH)$, $\pm 0.5\% RH (< 75\% RH)$ 。根据实验需求和基本功能,实验箱提供高低气温、湿度、气压联合实验环境,还能保证高低温湿压交变实验有新鲜的空气(氧气)补入,满足实验动物呼吸需求。

血压测量应用尾动脉无创血压仪(BP-98A 型)测定,测压时将大鼠置入鼠袋内加温,温度控制在 $39 \sim 40^{\circ}\text{C}$,可以为大鼠创造一个适温、低干扰的环境,运用红外线传感技术精确地检测脉搏振动波,以大鼠保持安静和尾动脉有搏动信号为度,测量大鼠的尾动脉收缩压及心率,并自动通过计算得到舒张压。在实验大鼠清醒状态下,每只大鼠平行测量 9 次取平均值,且误差在 5 mmHg 内。

1.2 动物饲养及分组

雄性自发性高血压 SHR 和 Wistar 大鼠各 18 只(共 36 只),各自随机分为 Wistar 对照组、SHR 对照组(对照组);Wistar 低温组、SHR 低温组(低温组);Wistar 回温组、SHR 回温组(回温组)(每组 6 只),饲养于带有铁网笼中,温度控制在 15°C ,光暗时间为 $12 \text{ h} : 12 \text{ h}$,07 am 开灯,07 pm 关灯,饲料和垫料按动物实验标准要求购置,水为自来水。实验中无异常情况,无死亡。模拟实验开始前,将室温控控制在 15°C ,低温组和回温组大鼠放入模拟箱内,模拟箱内温度从室温开始降温(第 0 h),温度达到最低温 3.0°C (第 45 h),取出低温组大鼠,立即测量低温组大鼠血压、心率、肾上腺素、血管紧张素 II 以及

全血粘度,模拟寒潮降温结束,并用 7 h 回升到初始温度 15℃时(第 52 h)取出回温组大鼠,测量低温组大鼠各项指标。对照组于实验室内饲养,模拟实验结束后测量对照组大鼠各项指标。

本研究使用的自发性高血压大鼠(SHR)与人类自发性高血压有很多的相似之处:(1)遗传因素占主要地位;(2)在高血压早期无明显器质性改变;(3)病程相似,血压升高随年龄增加而加剧;(4)紧张刺激和大量食盐等环境因素会加重高血压的发展;(5)血压上升早期或高血压前期有高血流动力学的特征;(6)发生继发性心血管损坏,出现心脑肾合并症;(7)大鼠血压和血管阻力对刺激的反应很敏感,适合选作高血压疾病的研究。

1.3 寒潮模型的建立及实验过程

1.3.1 寒潮模型的建立

采用甘肃省张掖市 1995 年 1 月 1 日至 2010 年 12 月 31 日,16 年地面气象观测资料,数据包括日平均气温、日最低气温、日最高气温及日平均气压等。

按中国气象局 2004(48)号文件中冷空气国家标准和寒潮国家标准,筛选寒潮天气过程,其标准以日最低气温降温幅度及其持续时间表示,具体标准为 48 h 内日最低气温降幅大于等于 10℃,并且日最低气温小于等于 4℃。

采用统计降尺度方法,得到张掖市 16 年逐时温度和气压值,经筛选有 7 次天气过程达到了国家寒潮标准(姚永明等, 2011),通过多元线性回归统计分析,建立了模拟寒潮模型(表 1),整个模拟寒潮过程持续时间为 52 h,最低温出现在第 44 h,日最低温降温幅度为 11.2±0.51℃,利用历史观测资料对模型进行检验,结果表明模型能够较好地模拟寒潮温度与气压变化,如图 1 所示。

1.3.2 实验过程

实验前测量所有大鼠体重、收缩压和心率。按模拟寒潮模型设定气象环境模拟箱温度、气压变化值,寒潮组放入气象环境模拟箱,使其受到冷空气刺激。对照组于实验室条件下饲养。根据实验需求,在模拟实验进行到第 45 h 时取出低温组实验鼠,称重,并用 BP-98A 型血压计测量收缩压和心率。根

表 1 寒潮模型

Table 1 Cold wave model

冷空气类型	寒潮模型及多元线性相关系数
寒潮	$T = 0.006t^2 - 0.485t + 10.51 \quad R^2 = 0.419$
	$p = -1.941t^2 + 108.5t - 640.5 \quad R^2 = 0.951$

注: T 代表温度(℃); p 代表气压(Pa); t 代表时间(h)

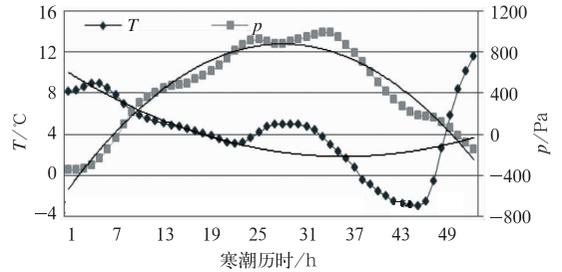


图 1 寒潮过程温度、气压变化图
Fig. 1 Variations of temperature and air pressure in the cold wave process

据体重计算大鼠麻醉所需麻醉剂量(3%戊巴比妥钠,注射剂量 30 mg · kg⁻¹),以腹腔注射法对所有大鼠进行麻醉,麻醉诱导时间为 5 min。利用真空采血针从大鼠腹主动脉采血,保存于编号的 EDTA 和枸橼酸钠真空抗凝管中,反复摇匀采血管。主要检测指标包括肾上腺素(EPI)、血管紧张素 II (Ang II)和血粘度(BV)。将用于检测 EPI 和 Ang II 的 EDTA 真空抗凝管 3000 r 离心 10 min,用一次性吸管将上清液移入 3 ml 道夫管,保存于 -20℃ 冰箱内待检;用于检测 BV 的真空抗凝管放入 5℃ 冰箱内待检。用 ELISA 法(刘艳玲等,2010)测量大鼠血清中 EPI 和 Ang II 的含量,用全自动血液粘度仪 LG-R-80A 检测全血粘度(宋大卫等,2008)。模拟实验进行到 72 h 时取出回温组大鼠,测量指标和方法与低温组相同。

1.3.3 数据录入和统计分析方法

采用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析。资料数据用 $x \pm s$ 表示,适应性饲养前后所有资料进行配对 t 检验,3 组间各指标结果用单因素方差分析,两两比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

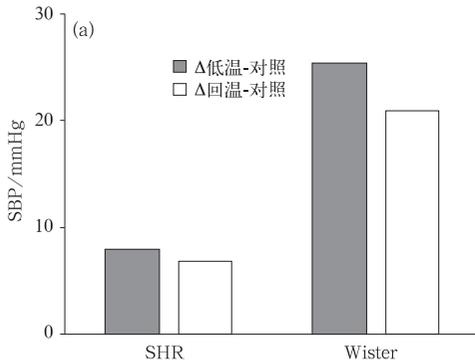
2 结果分析

2.1 寒潮模拟结果

根据实验需求和基本功能,TEM1880 气象环境模拟箱不仅提供高低温、高低气压变化联合实验环境,还能保证有新鲜空气(氧气)补入,满足实验大鼠呼吸需求。在寒潮模拟过程中每 10 s 记录一次数据,数据包括温度、气压的设定值和测量值,分析可得,温度、气压的实测值与设定值之间为高相关性,相关系数分别为 0.985 和 0.917(z 检验),保证了整个实验过程能够较准确模拟寒潮。

2.2 寒潮对 SBP 和 HR 的影响

受模拟寒潮影响,实验组 SBP、HR 与对照组相比都有所升高,低温组 SBP 和 HR 达到最高值,回温组 SBP 和 HR 比低温组有所下降,但高于对照组(见图 2)。其中健康组 SBP 和高血压组 HR 上升更为明显。经统计分析,高压回温组、健康低温组和健康回温组与对照组 SBP 的差异存在统计学意义,且 $P < 0.01$ 。HR 的各組间差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。



2.3 寒潮对 EPI 和 Ang II 影响

受模拟寒潮影响,实验组 EPI、Ang II 与对照组相比都有所升高,回温组 EPI 和低温组 HR 达到最高值,回温组 Ang II 比低温组有所下降,但其值高于对照组(见图 3)。健康组 SBP 和高压组 HR 上升更为明显。经统计分析,EPI 各組间差异无统计学意义, $P > 0.05$ 。健康低温组与对照组的 Ang II 差异存在统计学意义,且 $P < 0.01$ 。

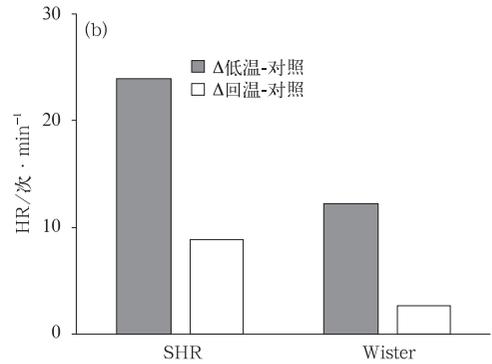


图 2 实验组与对照组 SBP 之差(a)和 HR 之差(b)的变化

Fig. 2 Variations of SBP difference (a) and HR difference (b) between experimental-group and control-group in SHR and Wistar rats

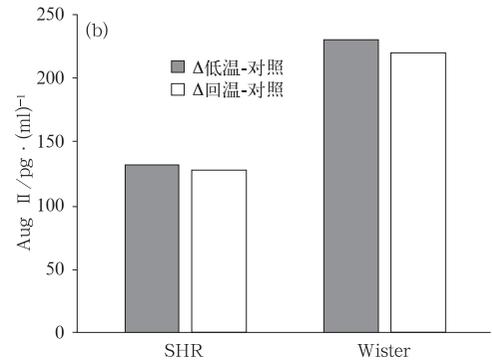
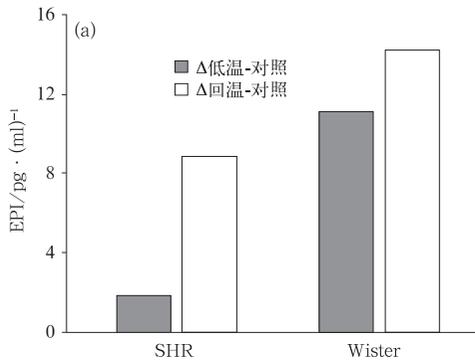


图 3 实验组与对照组 EPI 之差(a)和 Ang II 之差(b)的变化

Fig. 3 Variations of EPI difference (a) and Ang II difference (b) between experimental-group and control-group in SHR and Wistar rats

2.4 寒潮对 WBV 的影响

受模拟寒潮影响,实验组 WBV 与对照组相比都有所升高,健康低温组 WBV 和高压回温组 WBV 与组内相比达到最高值,低切值高于中切值和高切值,健康低温组受模拟寒潮影响最大(见图 4)。经统计分析,健康低温组、高压回温组的 WBV 与对照组的差异有统计学意义,且除高压回温组低切值 $P > 0.01$ 外($P = 0.015$),其余 $P < 0.01$ 。健康回温组、高压低温组与对照组的差异无统计学意义。

3 讨论与结论

实验结果显示受冷刺激后低温组收缩压达到最高值,统计结果显示 Wistar 低温组、Wistar 回温组和 SHR 回温组的收缩压差异有统计学意义,因此冷刺激能够使大鼠收缩压升高,且受到同等冷空气刺激后,Wistar 收缩压对冷刺激反应更敏感,其原因可能是 SHR 受到冷刺激时,感受器触发代偿因素来进行代偿,以维持血压的稳定(Chambers et al,

2000)。因此,冷刺激能够加大 Wistar 患高血压相关疾病的可能性,加重高血压大鼠的危险因素。受冷刺激后,低温组和回温组大鼠心率都升高,其中低温组心率达到最高值,但统计结果显示所有组间的心率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。因此,心率的变化与冷刺激无关。受寒潮影响,低温组和回温组肾上腺素、Ang II 与对照组相比都升高,其中回温组肾上腺素和低温组 Ang II 达到最高值。经统计学分析,所有组间的肾上腺素差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Wistar 低温组的 Ang II 差异有统计学意义,说明低温组和回温组大鼠肾上腺素的变化并没有受到冷刺激影响。低温组和回温组大鼠 AngII 升高,AngII 的升高,会激活体内肾素—血管紧张素—醛固酮系统,必然导致血压的升高。因为 Ang II 是

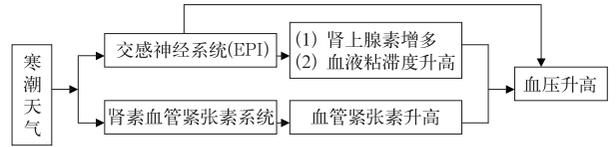


图 5 模拟寒潮对高血压疾病影响流程图

Fig. 5 Flow chat of influence of cold wave on hypertension disease

由于自发性高血压大鼠与人类自发性高血压有很多的相似之处,适合做高血压研究,因此通过本实验可知,寒潮天气影响可使动物及人类交感神经兴奋,致使肾上腺素增加,心跳加速,血液粘滞度升高,血管扩张反应减弱等,导致外周阻力增加并最终引起血压升高;同时也导致血管紧张素 II 升高,可使全身微动脉收缩,引起血压升高。

参考文献

董墓壺,黄香杏,林莹,等. 2000. 高血压发病与短期天气变化关系分析. 广西气象,21(2):43-48.

李玉林,文继舫,唐建武,等. 2007. 病理学. 北京:人民卫生出版社, 121-122.

林健雯,施晓耕,解龙昌,等. 2009. 人工寒潮诱发大鼠脑中发病前脑血管内皮细胞粘附分子的变化. 中山大学学报(医学科学版), 30(6):677-681.

刘学恩,李群娜,赵宗群,等. 2002. 气温及冷空气对武汉市心脑血管疾病死亡率的影响. 中国公共卫生,18(8):948-950.

刘艳玲,赵伟,刘晓志. 2010. 浅析 ELISA 法质量控制要点浅析 ELISA 法质量控制要点. 河北化工,33(12):53-54.

宋大卫,贾维民. 2008. 血粘度测定与质量控制. 中国医药指南,6(6): 73-75.

杨贤为,叶殿秀. 2003. 我国心脑血管病的医学气象研究. 气象科技, 31(6):376-380.

姚永明,姚雷,邓伟涛. 2011. 长江中下游地区类寒潮发生频次的变化特征分析. 气象,37(3):339-344.

张书余. 1999. 医疗气象预报基础. 北京:气象出版社,56.

张书余,王宝鉴,谢静芳,等. 2010. 吉林省心脑血管疾病与气象条件关系分析与预报研究. 气象,36(9):115-119.

张书余,张夏琨,谢静芳,等. 2012. 白山市感冒与气象条件的关系分析和预报. 气象,38(6):740-744.

朱乾根,林锦瑞,寿邵文. 2007. 天气学原理和方法. 北京:气象出版社.

Chambers J B, Williams T D, Nakamura A, et al. 2000. Rashotte ME Cardiovascular and metabolic responses of hypertensive and normotensive rats to one week of cold exposure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,279(4):1486-1494.

Saez M, Sunyer J, Castellsague J, et al. 1995. Relationship between weather temperature and mortality: A time series analysis approach in Barcelona. International Journal of Epidemiology, 24 (3):576-582.

Sun Z, Wang X, Wood C E, et al. 2005. Genetic AT1A receptor deficiency attenuates cold-induced hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,288:R433-R439.

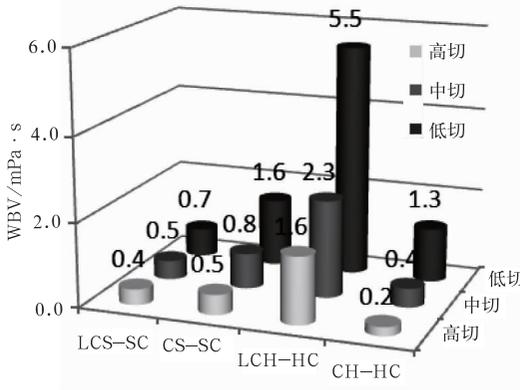


图 4 实验组与对照组 EPI 之差的变化 (LCS-SC 表示高压低温组与高压对照组 WBV 之差, CS-SC 表示高压回温组与高压对照组 WBV 之差, LCH-HC 表示健康低温组与健康对照组 WBV 之差, CH-HC 表示健康回温组与健康对照组之差)

Fig. 4 Variation of EPI difference between experimental-group and control-group

收缩血管物质,具有很强的收缩血管功能,它与血管紧张素 II-1 型受体结合,作用于血管平滑肌,引起全身微动脉收缩,从而导致血压的升高。受寒潮影响,低温组和回温组全血粘度与对照组相比都有所升高,其中 Wistar 低温组全血粘度达到最高值。经统计学分析,Wistar 低温组(包括高、中、低切)、高压回温组(包括高、中、低切)和高压低温组(低切)与对照组的差异存在统计学意义($P < 0.05$),全血粘度的升高是高血压过程中初期的一项基本变化,全血粘度与血压之间存在正相关,对高血压产生危害。

综上所述,模拟寒潮对高血压疾病影响的机理可初步归纳为: