

张夏琨,周骥,张书余,等. 2014. 模拟寒潮对高血压疾病的影响实验研究. 气象, 40(6): 754-758.

# 模拟寒潮对高血压疾病的影响实验研究<sup>\* 1</sup>

张夏琨<sup>1</sup> 周 骥<sup>2</sup> 张书余<sup>3</sup> 马守存<sup>4</sup> 王宝鉴<sup>5</sup>

1 南京信息工程大学大气科学学院, 南京 210044

2 上海市浦东新区气象局, 上海 200030

3 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

4 青海省气象服务中心, 西宁 810001

5 兰州中心气象台, 兰州 730020

**提 要:** 本文通过动物实验初步探讨了寒潮天气发生过程中对高血压疾病的影响。在张书余等(2013)研究的基础上,应用 TEM1880 气象环境模拟箱模拟寒潮温压变化,将 27 只健康大鼠按每组 3 个随机分为 9 组,分别为空白对照组、最低温前 3 h 组、最低温前 1 h 组、最低温组、最低温后 1 h 组、最低温后 3 h 组、全过程结束组、全过程结束后 5 h 组和全过程结束后 7 h 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、心率、体重,并通过腹主动脉采血测量血脂、去甲肾上腺素、血管紧张素 II 及全血粘度等。实验结果分析表明,在寒潮天气发生过程中,冷锋通过后,受冷高压控制,气温迅速下降,当气温达到最低时,全血粘度、去甲肾上腺素和血管紧张素 II 等上升到最大值,致使健康大鼠血压升高,并维持到寒潮天气影响结束以后还不能立刻恢复正常。

**关键词:** 高血压, 寒潮天气, 影响

**中图分类号:** P49

**文献标志码:** A

**doi:** 10.7519/j.issn.1000-0526.2014.06.012

## Experimental Research of the Impact of Simulated Cold Wave on Hypertension Disease

ZHANG Xiakun<sup>1</sup> ZHOU Ji<sup>2</sup> ZHANG Shuyu<sup>3</sup> MA Shoucun<sup>4</sup> WANG Baojian<sup>5</sup>

1 College of Atmospheric Sciences, Nanjing University of Information Science and Technology, Nanjing 210044

2 Pudong New Area Weather Office, Shanghai Meteorological Bureau, Shanghai 200030

3 Key Laboratory of Arid Climatic Change and Reducing Disaster of Gansu Province, Lanzhou Institute of Arid Meteorology, CMA, Lanzhou 730020

4 Qinghai Meteorological Service Center, Xining 810001

5 Lanzhou Central Meteorological Observatory, Lanzhou 730020

**Abstract:** Based on Zhang Shuyu's research (2013), the impact of cold wave on hypertension disease is preliminarily discussed through the animal experiments. The cold wave process is simulated in the environmental test chamber (TEM1880). At the same time, 27 healthy rats are randomly divided into the control group, 3 hours before  $T_{\min}$  (minimum temperature) group, 1 hour before  $T_{\min}$  group,  $T_{\min}$  group, 1 hour after  $T_{\min}$  group, 3 hours after  $T_{\min}$  group, cold wave process group, 5 hours after the cold wave process group, 7 hours after the cold wave process group, respectively. Each group has 3 rats. All the groups except the control group are exposed to the cold environment and taken out in accordance with the developing progress of cold wave respectively. The following indexes are measured: systolic blood pressure (SBP),

\* 国家自然科学基金项目(40975069)和公益性行业(气象)科研专项(GYHY201106034)共同资助

2013 年 7 月 17 日收稿; 2013 年 11 月 12 日收修定稿

第一作者:张夏琨,主要从事气象学研究. Email: zxx668@126.com

通信作者:张书余,主要从事医疗气象学研究. Email: zhangsy@cma.gov.cn

heart rate (HR), weight, blood lipid, noradrenaline (NA), angiotensin II (Ang II), whole blood viscosity (WBV), etc. The experimental results show that the air temperature decreases rapidly under the control of the high pressure after cold front leaves in the cold wave process. WBV, NA and Ang II can rise to the maximum value at the  $T_{\min}$ , making blood pressure increase in experimental rats in the whole time, and are hard to return to the original level even after the cold wave.

**Key words:** hypertension, cold wave, impact

## 引言

天气条件作为环境中变化最显著的因子,其变化常常会引起多种疾病的发生或加重(张书余等, 2012)。心脑血管疾病(Cerebrovascular Disease, CVD)就是一种受气象条件变化影响较大的疾病,主要包括脑梗塞、脑出血、高血压、冠心病(包括心肌梗死、心绞痛、供血不足等)。张书余等(2010)研究指出,心脑血管疾病的复发、加重与气象条件有明显的关系,76%的患者疾病复发、加重与天气变化有关,其余的主要与劳累、情绪等因素相关。冬季是心脑血管疾病的高发季节,尤其在冷空气前后,温差变化比较大,心脑血管疾病的复发和加重的发病率有明显的加剧。李萍阳(2010)研究指出全球每3个死亡的人中就有1人死于心脑血管疾病。目前我国患有心血管疾病的人数至少为2.3亿,平均每10个成年人中就有2人是心脑血管疾病患者,每年的心血管死亡人数高达300万人,该病已经成为中国居民健康的“头号杀手”。其中高血压又是心脑血管疾病患者最早出现的病症,因此做好高血压病机理研究,对预防其他心脑血管疾病的发生发展更为重要。

张书余等(2013)通过模拟寒潮天气,进行了高血压致病机理实验研究,指出寒潮刺激使HR、Ang II和WBV显著升高,这些指标的升高导致SBP升高,对高血压疾病产生影响。本文就是在此研究的基础上,采用Wistar大鼠,选取与文献(张书余等, 2013)同样的寒潮模型,按中国气象局2004(48)号文件中的寒潮国家标准,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 $\geq 10^{\circ}\text{C}$ ,并且日最低气温 $\leq 4^{\circ}\text{C}$ 。通过多元线性回归统计分析,建立了甘肃张掖市寒潮模型,整个寒潮过程持续时间为52 h,最低温出现在第44小时为 $-3.4^{\circ}\text{C}$ ,日最低温降温幅度为 $11.2 \pm 0.51^{\circ}\text{C}$ 。利用历史观测资料对模型进行检验,结果表明模型能够很好地模拟寒潮温度、湿度与气压变化。张书余等(2010)通过心脑血管疾

病与各种气象要素统计分析指出,与风速的相关性很小,因此在此实验中没有考虑风的影响。用人工气候箱模拟该型寒潮,研究寒潮发生过程中,对不同时间点的大鼠血压、血脂、全血粘度、去甲肾上腺素及血管紧张素II等相关激素指标的影响。分析冷刺激过程中随着时间的推移大鼠体内的相关激素是如何变化的,以及在何时能达到最大值,为高血压疾病预防和制作医疗气象预报提供理论依据。

## 1 材料和设备

人工气候箱:它具有温度、气压、湿度等气象要素同时交变的工作性能。温度范围: $-30 \sim 120^{\circ}\text{C}$ ;温度波动度: $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;温度均匀度: $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ ;升降温速率 $0.01 \sim 1.3^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ ;湿度范围: $30\% \sim 98\%$ ;升降湿速率: $(0.1\% \sim 1\%) \cdot \text{min}^{-1}$ ;湿度波动度 $\pm 3\% \text{RH} (\geq 75\% \text{RH} \text{ 时})$ ,  $\pm 5\% \text{RH} (< 75\% \text{RH} \text{ 时})$ ;气压变化范围: $\pm 1200 \text{ Pa}$ ;箱体内容积: $500 \text{ L}$ ,  $800 \text{ mm} \times 700 \text{ mm} \times 900 \text{ mm}$ 。根据实验需求和基本功能,实验箱提供高低气温、湿度、气压联合试验环境,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。

智能无创血压计:它可以运用红外线传感技术精确地检测脉搏振动波,准确测量老鼠的心率、收缩压、平均压,并自动通过计算得到扩张压。测量的重复再现率高。自动判断测量鼠血压的变化,进入可测量状态时自动开始测量。并能根据设定的次数自动进行多次测量。

实验动物的选择:购置SPF级10周龄健康雄性Wistar大鼠27只,体重200 g,由兰州大学医学院公共卫生学院动物实验中心提供,予以标准鼠食喂养。

实验主要的手术用具:手术刀、手术剪、骨钳、止血钳、采血针和真空采血管等。

动物饲料:大鼠维持颗粒饲料;产品符合GB13078-2001和GB14924.2-2001;该饲料为全价饲料,可直接饲养动物。原料组成:玉米、豆粕、鱼

粉、面粉、麸皮、磷酸氢钙、石粉、多种维生素、多种微量元素和氨基酸等。

## 2 实验前期准备

### 2.1 实验动物的适应性饲养

实验之前采用标准鼠食,对所有大鼠进行为期两周的适应性饲养,以满足实验用健康大鼠的要求。由于模拟的是寒潮天气,温度较低,老鼠在放入实验箱后会由于温差过大而直接冻死或冻伤,因此,将适应性饲养的环境温度设置为 $10^{\circ}\text{C}$ ,即接近于冷空气模拟的起始温度。由于适应性饲养的温度比较低,为了避免低温干燥,引起大鼠尾部坏死现象发生,将饲养室的湿度控制在 $40\%\sim 70\%$ 。并且通过安装隔音窗和吸音海绵,使饲养室的噪音降至 $55\text{ dB}$ 以下。照明的周期为 $12\text{ h}$ 光照, $12\text{ h}$ 黑暗;光照度为 $170\text{ Lux}$ ;动物饲养过程中保证充足的水源和饲料。此外,每日清扫并消毒,保证动物饲养室内清洁,垫料做到每日一换,以减少非实验因素对动物造成的影响。气候箱中也保证同样的噪音要求和光照环境条件。

### 2.2 动物的编号和分组

第一步:用标签将健康大鼠编上 $1\sim 27$ 号。第二步:随机将 $27$ 只大鼠分为 $9$ 个小组,每组 $3$ 只。第三步:用抓阄的方法将 $9$ 组大鼠随机分别分配到各自的空白对照组、最低温前 $3\text{ h}$ 组、最低温前 $1\text{ h}$ 组、最低温组、最低温后 $1\text{ h}$ 组、最低温后 $3\text{ h}$ 组、全过程结束组、全过程结束后 $5\text{ h}$ 组和全过程结束后 $7\text{ h}$ 组,依次对应编号为 $1\sim 9$ 组。

## 3 模拟寒潮的动物实验

将气象要素值输入人工气候箱,提前 $30\text{ min}$ 打开气候箱,让箱体内环境达到稳定后,将最低温前 $3\text{ h}$ 组、最低温前 $1\text{ h}$ 组、最低温组、最低温后 $1\text{ h}$ 组、最低温后 $3\text{ h}$ 组、全过程结束组、全过程结束后 $5\text{ h}$ 组和全过程结束后 $7\text{ h}$ 组这 $8$ 个组同时放入气候箱内,并按次序将鼠笼编上 $1\sim 8$ 号,实验的全过程保持 $12\text{ h}$ 光照和 $12\text{ h}$ 黑暗以及充足的水和饲料。在寒潮冷空气过程达到最低温前 $3\text{ h}$ 取出 $1$ 号鼠笼,并立即对大鼠测血压和采血。以相同的步骤在最低温前 $1\text{ h}$ 取出 $2$ 号鼠笼、最低温时取出 $3$ 号鼠笼、最

低温后 $1\text{ h}$ 取出 $4$ 号鼠笼、最低温后 $3\text{ h}$ 取出 $5$ 号鼠笼、全过程结束取出 $6$ 号鼠笼、全过程结束后 $5\text{ h}$ 取出 $7$ 号鼠笼和全过程结束后 $7\text{ h}$ 取出 $8$ 号鼠笼。并检测各组的血压和采血,血液样本用来检测 $\text{ANG II}$ 、 $\text{NE}$ 、血脂和全血粘度。

## 4 实验结果分析

Luo等(2012)研究指出冷空气可导致健康大鼠产生应激反应,致使健康大鼠机体发生各种生化指标改变,正是由于这些生化变化才引起血压的升高,因此可以用生化指标的变化来研究高血压发生、发展的过程。

### 4.1 血脂的变化

正常人体内血脂的产生、消耗或转化等维持动态平衡,所以血脂含量基本恒定不变。血脂测定可反映体内脂类代谢状况,也是临床常规分析的重要指标。目前临床常规测定的项目主要有血清总胆固醇( $\text{TC}$ )、甘油三酯( $\text{TG}$ )、低密度脂蛋白胆固醇( $\text{LDL-C}$ )和高密度脂蛋白胆固醇( $\text{HDL-C}$ )。血脂是冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的高危因素。动脉粥样硬化是一个慢性过程,轻度血脂异常通常没有任何不适症状,这也是高血脂症的一个重要特点。Gadegbeku等(2006)和Marfella等(2001)通过对高血压及健康志愿者静脉输入脂肪乳发现,血脂的急性增高导致动脉压力感受器的迅速重置并降低了压力反射的敏感性而使血压升高。目前国内要求临床血脂检测中应至少测定 $\text{TC}$ 、 $\text{TG}$ 、 $\text{HDL-C}$ 和 $\text{LDL-C}$ 这 $4$ 项,仅检测血清 $\text{TC}$ 、 $\text{TG}$ 不足以反映脂质代谢紊乱的全貌,因为即使 $\text{TC}$ 或 $\text{TG}$ 属正常水平, $\text{HDL-C}$ 、 $\text{LDL-C}$ 也有可能出现异常。因此,根据临床检测的要求,在动物实验中对血脂的检测也同样要进行这 $4$ 项的检测。

图1给出血脂 $4$ 项伴随寒潮过程的变化。由图1分析可知,血清总胆固醇( $\text{TC}$ )在最低温度出现前 $3\text{ h}$ 达到最大值( $1.72\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ),比对照组的值高出了 $0.4\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,之后伴随寒潮天气的发展其值变化很小,在全过程结束时达到在最低值;甘油三酯( $\text{TG}$ )随寒潮天气过程呈波动下降,在全过程结束后 $5\text{ h}$ 达到最低值, $7\text{ h}$ 恢复正常;高密度脂蛋白胆固醇( $\text{HDL-C}$ )变化不大,寒潮发生时稍有上升,之后缓慢稍有下降;低密度脂蛋白胆固醇( $\text{LDL-C}$ )伴随寒潮天气的发展,先是下降而后迅速上升,

波动比较大,在全过程结束后 5 h 达到最大值,而后逐渐恢复正常。由此可见寒潮天气对血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)有明显影响,而且在寒潮天气发生的初期就产生了明显影响。

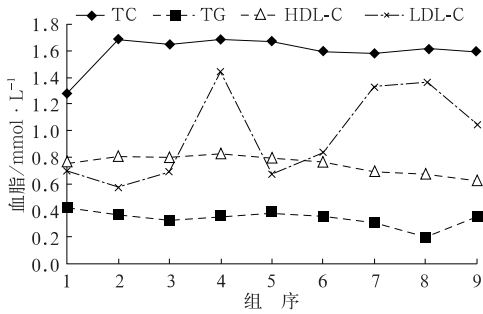


图 1 血脂 4 项(TC、TG、HDL-C、LDL-C)伴随寒潮天气发生过程的变化图

Fig.1 The change of four items of blood lipid tests (TC, TG, HDL-C and LDL-C) accompanied by cold wave weather process

### 4.2 全血粘度的变化

全血粘度是血液最基本的流变特征,是血液流变学研究的核心,是反映血液“浓、粘、聚、凝”的一项重要指标。王世民等(1991)指出检查全血粘度,对预防动脉硬化、高血压、冠心病、心绞痛、心肌梗塞和脑血管等疾病有非常好的指示意义。

如图 2 是全血粘度伴随寒潮天气影响的变化图,图中的 3 条曲线自上而下分别是全血粘度低切 10(1/s)、中切 60(1/s)和高切 150(1/s)的实验结果,3 种指标所表现出来的变化趋势是一致的,全血粘度在最低温出现时达到最大,而后稍下降,并基本保持不变直到全过程结束后 5 h,才开始进一步下降。可见寒潮天气在最低气温出现时影响最大,而后直到寒潮结束后 7 h,对全血粘度影响的作用

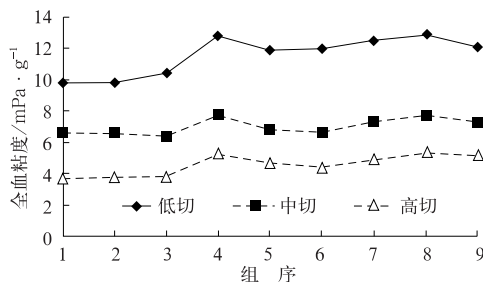


图 2 全血粘度伴随寒潮天气发生过程的变化图  
Fig.2 The change of whole blood viscosity (WBV) accompanied by cold weather process

仍未结束。

### 4.3 去甲肾上腺素的变化

张书余(2010)指出去甲肾上腺素(NE)是机体产生应激反应的直接体现,可引起血管收缩,进而导致高血压疾病发生、复发或加重。

图 3 为去甲肾上腺素伴随寒潮天气过程的变化图,甲肾上腺素受寒潮天气的影响,随着气温的下降而升高,当气温达到最低时,NE 上升到最大值(29.1  $\text{pg} \cdot (\text{ml})^{-1}$ ),大约维持到最低气温出现后 1 h,伴随气温的回升而下降。直到寒潮天气结束后,仍维持在较高的水平上。可见寒潮天气对 NE 的影响有明显的滞后性。

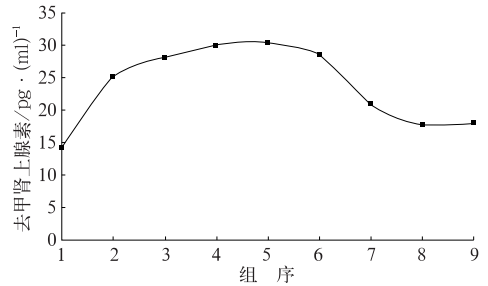


图 3 去甲肾上腺素伴随寒潮天气发生过程的变化图  
Fig.3 The change of noradrenaline (NA) accompanied by cold weather process

### 4.4 血管紧张素 II 的变化

Jones 等(2008)和 Esses 等(2001)研究指出血管紧张素 II (Ang II)是肾素-血管紧张系统(RAS)的重要活性肽,主要通过 Ang II 受体 AT1 和 AT2 发挥作用,参与机体血压调节。Ang II 还可以通过 AT2 受体影响血管舒展,水钠的排泄等,从而影响机体血压的水平。

血管紧张素 II 随着冷空气的到达迅速增加,在最低气温出现前 3 h,血管紧张素 II 值达到了 59.3  $\text{pg} \cdot (\text{ml})^{-1}$ ,比对照组高出了 28.1  $\text{pg} \cdot (\text{ml})^{-1}$ ,而后呈缓慢增长,在冷空气过程结束时达到最大值,并且直到冷空影响结束后 7 h 仍维持在较高的数值上不变(见图 4)。可见冷空气对血管紧张素 II 影响有明显的滞后性。

### 4.5 血压的变化

血压是影响心脑血管系统的直接体现。血压受寒潮天气影,随着温度的降低而升高,在最低温时达到最大值,之后都随着温度的回升而逐渐降低(如

图5所示)。但是从图中发现,寒潮天气过程结束后,血压并没有恢复到对照组的水平,而是维持在较高的水平上持续不变。

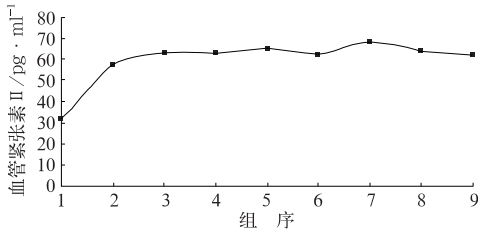


图4 血管紧张素 II 伴随寒潮天气发生过程的变化图

Fig. 4 The change of angiotensin II (Ang II) accompanied by cold weather process

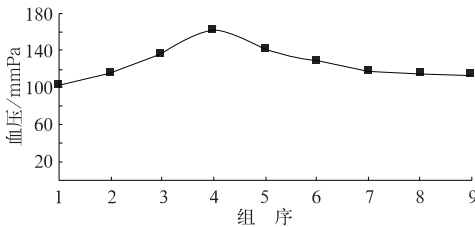


图5 血压伴随寒潮天气发生过程的变化图

Fig. 5 The change of blood pressure accompanied by cold weather process

## 5 结论

张书余等(2013)通过模拟寒潮天气,进行了高血压致病机理实验研究指出,当寒潮天气出现时,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;当寒潮天气影响时,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。本文在此研究的基础上,对寒潮发生过程中不同时间点的大鼠血压、血脂、全血粘度、去甲肾上腺素及血管紧张素 II 等相关激素指标进行了实验研究,结果表明:寒潮天气对血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)有明显影响,而且在寒潮天气发生的初期影响效果最显著;寒潮天气对全血粘度的影响,其全血粘度低切、中切和高切值在最低气温出现时达到最大,而且影响的作用直到寒潮结束后仍持续;去甲肾上腺素

受寒潮天气的影响,随着气温的下降而升高,当气温达到最低时,NE 上升到最大值,而后伴随气温的回升而下降。直到寒潮天气结束后,仍维持在较高的水平上;血管紧张素 II 受寒潮天气影响,在最低气温出现前 3 h,血管紧张素 II 值迅速上升,而后呈缓慢增长,在冷空气过程结束时达到最大值,并且直到冷空气影响结束后仍维持在较高的数值上不变;血压受寒潮天气影响,随着温度的降低而升高,在最低温时达到最大值,之后随着温度的回升而逐渐降低。而且在寒潮天气过程结束后,血压仍维持在较高的水平上持续不变。

综上所述,寒潮天气对动物高血压影响的预报着眼点是:在寒潮天气发生过程中,冷锋通过后,受冷高压控制,气温迅速下降,当气温达到最低时,全血粘度、去甲肾上腺素和血管紧张素 II 上升到最大值,可导致动物血压升高,并持续维持到寒潮天气影响结束以后还不能立刻恢复正常。

## 参考文献

- 李萍阳,2010.从第18届国际生物气象会议看生物气象研究的进展与动向.气象,36(2):136-141.
- 王世民,饶明利,张淑琴,等.1991.多发性脑梗塞62例血液流变学的观察.中风与神经疾病杂志,8(4):226-228.
- 张书余,2010.医疗气象预报.北京:气象出版社,40-47.
- 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):830-835.
- 张书余,王宝鉴,谢金芳,等.2010.吉林省心脑血管疾病与气象条件关系分析和预报研究.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
- Esses D, Gallagher E J, Iannaccone R, et al. 2001. Six-hour versus 12-hour protocols for AMI: CK-MB in conjunction with myoglobin. The American Journal of Emergency Medicine, 19(3):182.
- Gadegbeku C A, Shrayyef M Z, Taylor T P, et al. 2006. Mechanism of lipid enhancement of alpha-adrenoceptor pressor sensitivity in hypertension. J Hypertens, 24(7):1383-1389.
- Jones E S, Vinh A, McCarthy C A, et al. 2008. AT2 receptors: functional relevance in cardiovascular disease. Pharmacol Ther, 120(3):292-316.
- Luo Bin, Zhang Shuyu, et al. 2012. Effects of cold air on cardiovascular disease risk factors in Rat. Int J Environ Res Public Health, 9(6):2312-2325.
- Marfella R, De Angelis L, Nappo F, et al. 2001. Elevated plasma fatty acid concentrations prolong cardiac repolarization in healthy subjects. Am J Clin-Nutr, 73(1):27-30.