

# 高血压动物模型的造模方法与评价\*

都梦岩<sup>1</sup>, 吴威<sup>2\*\*</sup>, 李威莹<sup>1</sup>, 姜晓西<sup>1</sup>, 孟岩<sup>1</sup>, 杨关林<sup>4</sup>, 张会永<sup>3\*\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学研究生学院 沈阳 110847; 2. 珠海科技学院 珠海 519041; 3. 辽宁中医药大学附属医院 沈阳 110032; 4. 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用国家教育部重点实验室 沈阳 110847)

**摘要:**高血压是导致心血管病死亡的主要因素之一。2021年我国心血管病患者人数约3.3亿,其中高血压达2.45亿人,但1991-2018年高血压治疗率和控制率皆低于45.8%,故开展高血压相关研究具有重要的临床意义和社会价值。高血压动物模型是探究高血压发病机制和评价降血压药物研发的重要工具。目前高血压动物模型造模方法较多,笔者通过查阅和整理国内外高血压动物模型相关文献,从遗传、手术诱导、环境诱导、药物诱导4个方面,对高血压常用动物模型的造模方法、原理、特点及应用进行总结探讨,以期选择和建立更科学的高血压动物模型提供参考,为中西医治疗高血压及其并发症的研究奠定基础。

**关键词:**高血压 动物模型 造模方法 模型评价 应用

doi: 10.11842/wst.20220925004 中图分类号: R-332 文献标识码: A

高血压是世界上最常见的慢性病,也是导致人过早死亡的主要风险因素。2002年、2012年-2015年、2018年中国居民高血压患病率分别为18.8%、23.2%和27.5%,总体呈上升趋势<sup>[1]</sup>,2018年高血压治疗率和控制率(加权率)仅为34.9%和11.0%<sup>[2]</sup>,这使得对该疾病的研究更加迫切。目前临床中,西医以单一或联合用药的方式来控制血压,效果明显,但存在副作用多、产生耐药性等问题,中医药能够降低血压、减轻患者的临床症状,减少不良反应的发生。中医药研究高血压所采用的动物模型应用多样化,由于中医证型的特殊性和疾病病机的演化,所使用的动物模型是在西医所研究高血压动物模型的基础上进行的。为更好地预防及治疗高血压疾病,探究药物治疗高血压的作用机制及药效,认识并建立与人类高血压病程发展相似的动物模型尤为重要。目前,高血压动物模型建立方法众多,常用动物以大鼠、小鼠居多。作者通过

PubMed数据库、中国知网(CNKI)以“高血压”“动物模型”为检索词,查阅建库以来相关高血压动物模型文献并进行整理与分析,发现中医和西医的高血压相关研究中自发性高血压大鼠(Spontaneously hypertensive rat, SHR)是最常用的动物模型,该种模型的血压和疾病遗传基础与人类高血压相似,且无需干预因素,血压稳定。此外,卒中型自发性高血压大鼠(Spontaneous hypertensive rat-stroke prone, SHR-SP)模型、Dahl盐敏感性(Dahl salt sensitive, DSS)大鼠模型、两肾一夹(Two kidney one clip, 2K1C)模型、饮食诱导(高盐饲料、高脂饲料)模型及药物诱导模型、N-硝基-L-精氨酸甲酯(N-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME)、醋酸去氧皮质酮(Deoxycorticosterone acetate, DOCA)、血管紧张素II(Angiotensin II, Ang II)等也常用于高血压的中西医研究中,转基因模型则多用于高血压特定基因疾病机制的研究中。本文将对以上高血压常用动

收稿日期:2022-09-25

修回日期:2022-12-15

\* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(81603513):基于“脾病,脉道不利”探讨脾虚痰浊小猪dyHDL对冠脉内皮S1PR1/PI3K/Akt的分子调控机制,负责人:张会永;广东省自然科学基金委员会面上项目(2021A1515011485):基于AR靶点的大独活香豆素类抗前列腺癌药效物质基础及其分子作用机制研究,负责人:吴威;国家中医药管理局国家中医药领军人才支持计划(国中医药人教发[2018]12号):国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)岐黄学者,负责人:张会永。

\*\* 通讯作者:吴威,教授,主要研究方向:基于中医理论的传统中药和方剂药理学研究,中药及天然药物的活性化学成分研究;张会永,主任医师,教授,主要研究方向:中医古典方剂的文献整理研究、经典方剂的临床应用与实验研究。

物模型的造模方法、原理、特点及应用进行总结探讨,以期期为高血压相关实验研究提供信息参考。

## 1 遗传性高血压动物模型

### 1.1 SHR 模型

20世纪60年代末,研究人员发现Wistar大鼠近亲繁殖20代后,在成年动物中自发地出现高血压<sup>[3]</sup>。该类高血压成年大鼠收缩压(SBP)达200 mmHg,后期可出现血管重构、心肌肥大等靶器官损伤<sup>[4-5]</sup>。SHR被广泛应用于高血压发生机制、高血压肾病发生机制、降压药物筛选及高血压肠道菌群的相关研究中<sup>[6-9]</sup>。该种模型与人类高血压疾病相似,无需其它干预因素,血压稳定,生长和繁殖速度较快。在研究高血压疾病选择该类模型时,Wistar大鼠为SHR的常见对照品种。

### 1.2 SHR-SP 模型

SHR-SP模型是对SHR进行长期选择性交配培育而来。SHR-SP大鼠的血压随着生长逐渐升高并表现为严重高血压,10周龄大鼠血压一般超过190 mmHg,寿命较短,卒中发病率高于80%,可出现高血压心脑血管血管病变<sup>[10-12]</sup>。SHR-SP模型常应用于高血压相关血管病或合并血管性认知障碍的研究中<sup>[13-14]</sup>,操作简便,血压值较高,但由于寿命较短,卒中率高,选择该种模型时研究者应根据实验需求选择合适周龄的模型。

### 1.3 DSS 大鼠模型

DSS大鼠是Lewis Kitchener Dahl选择性育种盐敏感的SD大鼠培育而来<sup>[15]</sup>。不同浓度的高盐饮食(4% NaCl、8% NaCl)和饲养时间(3-7周)均可使其产生不同程度高血压,并伴发肾脏和血管损伤<sup>[16-18]</sup>。DSS大鼠模型常用于盐敏感高血压发病机制、靶器官损伤、遗传基因及药物治疗的研究中<sup>[19-21]</sup>。该种模型与人类不良饮食所致的高血压病相似,具有操作简便、血压稳定显著的特点。

### 1.4 转基因高血压动物模型

转基因高血压动物模型是将高血压特定外源基因整合到动物基因组中或敲除动物某个基因片段,致使动物(常用大小鼠)高血压。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和转运蛋白对血压调节起着重要作用,因此,基于RAAS和转运蛋白的基因修饰被广泛应用于高血压动物模型中(见表1)。建立转基因动物模型的方法

主要有CRISPR/Cas9基因编辑技术、显微注射法、胚胎干细胞法等。转基因高血压动物模型可探究疾病相关基因靶点,从而阐明高血压发病机制,评价药物治疗,具有广阔应用前景。

## 2 手术诱导的高血压动物模型

1934年,Goldblatt等<sup>[34]</sup>开创了单侧肾动脉狭窄引起的犬高血压动物模型,为手术诱导的高血压模型的发展开辟了新途径。1938年Rytand<sup>[35]</sup>研究证明阻塞大鼠肾动脉可致大鼠高血压。手术诱导的高血压动物模型是通过狭窄肾动脉减少血液流向肾脏或切除肾脏,降低灌注压力和激活RAAS,致血管收缩和盐、水潴留,最终致血压升高。此类模型是研究高血压及其靶器官损伤的病理生理学机制、肾动脉狭窄如肾肿瘤、肥胖等相关高血压的模型<sup>[36]</sup>,造模方法及模型特点见表2。

手术诱导的高血压模型中2K1C模型较为常用。2K1C模型是通过保留两侧肾脏,一侧肾动脉用可改变和控制血管收缩程度的U型夹扎紧建立,其终末器官损伤取决于狭窄的程度和时间,通常包括内皮功能障碍、心肌肥厚等<sup>[37]</sup>。该种模型靶器官损伤的发展过程与原发高血压相似,因此可用于高血压靶器官损伤特别是肾血管性高血压的病理生理学机制的研究<sup>[38]</sup>。2K1C高血压模型的潜在局限性是难以控制肾损害的程度,导致动物高血压成功率(40%-60%)不高或过早死亡<sup>[39]</sup>。王文靖等<sup>[40]</sup>对2K1C型高血压大鼠进行了改良,从大鼠背部开口以丝线结扎左肾动脉,术后4周70只大鼠存活64只,SBP值为164.91±3.18 mmHg,模型组成活率达94.5%,成模率达89.1%,成功建立了一种简易且成功率高的新方法。由于使用传统的U型银夹建立的模型血压水平存在差异,Saleem等<sup>[41]</sup>使用圆形聚氨酯管(内径0.30 mm;外径0.63 mm;壁厚0.16 mm)收缩带替代传统U型夹结扎16只小鼠右肾动脉建立肾血管性高血压小鼠模型,术后第2周12只小鼠SBP值>120 mmHg。

手术诱导的高血压模型还包括双肾双夹法(Two kidney two clip, 2K2C)和一肾一夹法(One kidney one clip, 1K1C),其原理与2K1C模型相同,由于其肾脏损伤程度加深,此两种模型血压值较2K1C高。由于不同品种的小鼠对该种造模方法敏感性不同,如129S6小鼠的血压通常高于C57BL/6小鼠<sup>[42-43]</sup>,故在小鼠中该

表1 遗传性高血压动物模型表

模型	动物	造模方法	模型特点	文献
SHR	Wistar 大鼠	近亲繁殖20代,子代成年大鼠自发地出现高血压。	与人类高血压疾病相似,应用广泛。无需干预因素,血压稳定,价格较普通大鼠高,生长和繁殖较快。	[3]
SHR-SP	SHR 大鼠	SHR 长期选择性交配培育而来。	模型存在严重高血压。应用于高血压及其并发症或合并血管性认知障碍的研究。	[12]
DSS	SD 大鼠	选择性育种盐敏感的SD大鼠。	与人类不良饮食所致的高血压病相似,操作简便,血压稳定。常用于对盐敏感高血压的研究中。	[15]
hAGT 转基因模型	SD 大鼠	hAGT 基因显微注射入SD大鼠受精卵中。	经典的高血压转基因模型。用于研究高血压相关RAAS机制的研究。	[22-24]
mRen-2 转基因模型	SD 大鼠	将mRen-2基因插入正常血压的SD大鼠基因组中。	雄性大鼠血压高于雌性,血压稳定。广泛用于抗高血压药物筛选及作用机制的研究。	[25]
Ren-2 转基因模型	SD 大鼠	Ren-2 转基因大鼠与SD大鼠交配获得。	模型存在肾功能障碍。用于高血压及其并发症病理生理学机制中的研究。	[26]
rTg-DI/SHR-SP 转基因模型	SD 大鼠	SHR-SP 大鼠与rTg-DI 大鼠交配获得。	模型伴有丘脑梗塞和淀粉样脑血管病。可作为高血压合并淀粉样脑血管病和血管认知障碍的模型。	[27]
Ang II 转基因模型	C57BL/6J 小鼠	Ang II 过表达序列替换内源性ApoE编码区。	模型伴有血脂升高。用于高血压合并高血脂的相关疾病机制与治疗的研究。	[28]
(P)RR 转基因模型	C57BL/6 小鼠	将(P)RR 基因载体注射入小鼠胚胎中。	模型高血压值较低。可用于研究高血压及高血压肾病相关RAAS机制的研究。	[29]
hPDE3A 转基因模型	SD 大鼠	大鼠受精卵注射基因编辑酶和蛋白使hPDE3A基因突变。	模型存在短指、脑神经血管病变。有利于进一步阐明高血压潜在机制,寻找新的抗高血压治疗方法。	[30]
Nedd4L-KO 转基因模型	C57BL/6 小鼠	强力霉素诱导Nedd4-2基因失活。	高盐饮食下伴有高钙尿症。可用于盐敏感性高血压和高血压肾病相关机制及新药开发。	[31-32]
Hsd11b2-KO 转基因模型	C57BL/6 小鼠	Cre 小鼠与Hsd11b2-floxed 小鼠交配获得。	模型伴有低钾血症。可用于盐敏感性高血压和高血压肾病相关机制及新药开发。	[33]

注:SHR:自发性高血压大鼠;SHR-SP:卒中型自发性高血压大鼠;DSS:盐敏感高血压模型;hAGT:人血管紧张素原;RAAS:肾素-血管紧张素系统;mRen-2:小鼠肾素-2基因;rTg-DI 大鼠:淀粉样脑血管病转基因大鼠;Ang II:血管紧张素II;ApoE:载脂蛋白E;(P)RR:肾素原受体;hPDE3A:人磷酸二酯酶3A基因;Nedd4L-KO:泛素连接酶基因敲除;Nedd4-2:泛素连接酶4-2;Hsd11b2-KO:羟基类固醇脱氢酶2基因敲除;Cre 小鼠:Cre重组酶小鼠;Hsd11b2-floxed 小鼠:在Hsd11b2基因两端插入LoxP位点的小鼠。

表2 手术诱导的高血压动物模型表

模型	动物	造模方法	模型特点	文献
两肾一夹	WT 小鼠	聚氨酯管(内径0.30 mm;外径0.63mm;壁厚0.16 mm)收缩带结扎右肾动脉。	模型重复性好,血压稳定,潜在局限性为难以控制肾损伤的程度。广泛用于高血压及其靶器官损伤的病理生理学机制和治疗的研究。	[40-41]
双肾双夹	SD 大鼠	U型夹(0.30 mm)结扎两侧肾动脉。	血压稳定,需熟练的外科技术,自发性脑卒中发生率高,动物死亡率高。用于高血压及肾血管狭窄等方面的研究。	[45]
一肾一夹	C57BL/6J 小鼠	U型夹(0.12 mm)结扎左侧肾动脉+切除右肾。	操作复杂,对动物损害大。与人类肾移植后高血压或肾动脉狭窄相似,对此类高血压研究具有重要意义。	[48]

种造模方法受到一定限制。2K2C法可应用于高血压靶器官损伤及其机制等方面的研究,但模型自发性脑卒中发生率高,动物死亡率略高<sup>[44]</sup>。陈强等<sup>[45]</sup>通过分离结扎30只雄性SD大鼠两侧肾动脉建立2K2C肾血管性高血压模型,造模期间死亡1只,造模后第4周SBP值为176.35±7.32 mmHg,较造模前升高59.97 mmHg。另有研究利用该方法造模,术后2个月测量大鼠SBP值为196.5±9.07 mmHg,术后7个月测量大鼠SBP值仍

然维持较高水平206.3±7.6 mmHg<sup>[46]</sup>。1K1C法是通过切除一侧肾脏进行造模,此种造模方法升压程度高,动物死亡率高。Zhang等<sup>[47]</sup>详细概述了用丝线结扎大鼠肾动脉后支和肾动脉下段并切除右肾,建立1K1C高血压大鼠模型,该种模型SBP值可超过200 mmHg,但存活时间不超过12周。Skaria等<sup>[48]</sup>认为目前1K1C肾动脉结扎腹部手术可能对动物肾脏造成严重机械损伤、增加缺血风险并加剧体温过低,据此对1K1C高

血压模型进行了改进,保证肾脏及其周围结缔组织在腹腔原始位置,用镊子分3次分离左肾动脉并用U型夹(0.12 mm)进行结扎,运用这种改良的1K1C法,小鼠术后12周SBP平均值为150 mmHg,76只小鼠中67只小鼠存活至实验结束(1K1C术后12周)。

### 3 环境诱导的高血压动物模型

#### 3.1 应激性高血压动物模型

1948年Wolf等<sup>[48]</sup>通过临床实验研究58名高血压患者发现情绪和环境因素可致病人血压增高,提出高血压是一种应激反应。应激性高血压动物模型常用的应激手段有电击、噪音、震荡、束缚、冷刺激,目前多是复合因素交替刺激进行造模<sup>[49-53]</sup>。此类模型的机制与氧化应激、中枢交感神经系统、肾素-血管紧张素系统有关<sup>[54]</sup>。1969年Smookler等<sup>[55]</sup>通过随机闪灯,震荡和噪音刺激SD大鼠,12周后SBP>150 mmHg。卡地尔江·牙生等<sup>[56]</sup>利用声光、足底电击复合应激因素间断刺激Wistar大鼠,每天2 h,12周后SBP>140 mmHg。该种造模方法引起的高血压属早期可逆性高血压,多数在应激停止后4-12天内恢复正常。此外,由于动物的个体差异,造成其接受刺激后机体产生的反应不同,造模过程中存在部分大鼠被剔除,缺乏严谨性。其次,是其对应的中医证候尚未明了<sup>[57-58]</sup>,此种方法建立的动物模型尚需完善。

束缚应激是一种心理应激,研究发现慢性束缚应激(Chronic restraint stress, CRS)可以引起大鼠一氧化氮(NO)减少、心肌肌肉型肉碱棕榈酰转移酶1 mRNA表达增加等,这些生化指标的改变可能是应激致心血管功能损伤的机制<sup>[59]</sup>。CRS模型造模方法易于操作、成本低,多用于应激影响高血压机制的研究,也可建立肝郁化火型高血压大鼠模型<sup>[60]</sup>。Silva等<sup>[61]</sup>利用个体动物约束器限制Wistar大鼠活动(每天1 h,每周5天,12周),其余时间在笼中自由活动,每3周测量清醒大鼠的SBP,成功建立CRS高血压大鼠模型。王森甲等<sup>[62]</sup>利用束缚器每日上午束缚KM小鼠6 h,连续束缚7天后自由活动3天(10天为1周期,共4周期),测量小鼠SBP,结果显示37.5%小鼠出现高血压(SBP≥140 mmHg)。

冷应激可以激活交感神经系统,释放去甲肾上腺素或抑制内皮一氧化氮合酶(Endothelial Nitric oxide synthase, eNOS)的表达并减少NO的产生,使血压增

高<sup>[63-64]</sup>。冷应激性高血压模型血压升高稳定,可操作性强,是研究寒冷刺激对高血压影响的理想实验动物模型<sup>[65-67]</sup>。Chen等<sup>[68]</sup>用雄性SD大鼠建立此种模型,将大鼠置于(6.7±2.0℃)恒温室中,对照组置温度为24.0±2.0℃的同样环境中,结果显示大鼠第6周SBP为145±4.8 mmHg。Sun等<sup>[69]</sup>发现大鼠暴露于温度为5℃中,7周后血压升高并在脱离寒冷后的4周内没有恢复到寒冷暴露前的水平。

慢性间歇低氧(Chronic intermittent hypoxia, CIH)诱发的高血压动物模型是模拟间歇性低氧条件以实现反复的缺氧-复氧过程来模拟引起高血压病的人类阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征<sup>[70]</sup>。该模型的机制与交感神经的激活、血管内皮损伤有关<sup>[71-72]</sup>。此种造模方法便于CIH相关心血管疾病的动物研究和降压药物的筛选<sup>[73-74]</sup>,简单易操作。圣豪等<sup>[75]</sup>将SD大鼠暴露于低氧仓内,通过氮气和氧气比例控制仓内的氧气浓度,使低氧仓内的氧气浓度降低为21%,充入氮气4 min,使仓内最低氧气浓度达到6%,保持40 s,然后充入氧气5 min至氧浓度为21%,维持整个循环9 min,每天8 h连续15天后,结果显示大鼠SBP值>150 mmHg。

#### 3.2 饮食诱导的高血压动物模型

临床上高盐、高脂、高糖饮食及饮酒是高血压病的风险因素。饮食诱导的高血压模型的机制与钠潴留、RAAS激活、交感神经活性增加、内皮功能障碍等有关。此种模型多复合因素造模,用于肥胖相关高血压机制、降压药物的筛选、代谢障碍的研究<sup>[76-78]</sup>。Jensen等<sup>[79]</sup>将60只4周龄SD大鼠分为4组,分别进行正常饮食、高脂饮食、高果糖(10% w/v)、高脂+高果糖(10% w/v)饮食,连续14周,结果显示高脂+高糖组大鼠SBP>130 mmHg。吴浩杰等<sup>[80]</sup>给予SD大鼠高糖高脂饲料(10%蔗糖、10%猪油、10%胆固醇),同时给予饮酒(5% w/v)连续17周,SBP值为169.00±15.32 mmHg。C57BL/6小鼠高盐高脂饮食12周,其血压也明显升高<sup>[81]</sup>。各诱导因素也被用来单独应用(见表3),高脂饮食常被用来建立中医痰浊高血压模型<sup>[82]</sup>,小鼠长期饮酒建立高血压伴肝损伤模型<sup>[83]</sup>。C57BL/6J小鼠高盐饮食建立盐敏感高血压小鼠模型<sup>[84]</sup>。

### 4 药物诱导的高血压动物模型

NO是由eNOS催化从而调节血管收缩。L-NAME可与eNOS竞争性结合,从而抑制NO的合成和代谢导

表3 环境诱导的高血压动物模型表

模型	动物	造模方法	模型特点	文献
应激性	SD大鼠	间断足底电、声光刺激,每天2 h,连续84天。	多是复合因素交替刺激进行造模,应激停止后4-12天内恢复正常,严谨性略差。	[56]
	Wistar大鼠	束缚(每天1 h,每周5天,连续12周)		[61]
	KM小鼠	7天束缚+3天自由活动,每天6 h,连续40天。	操作简单,成本低。多用于应激影响高血压机制的研究。	[62]
	SD大鼠	寒冷刺激(恒温室 $6.7 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ ),连续42天。	血压升高稳定,易于操作。是研究寒冷刺激对高血压影响的理想实验动物模型。	[68]
慢性间歇低氧	C57BL/6J小鼠	间歇性低氧(氧气浓度10%-21%),每天8 h,连续14天。	简单易操作。用于高血压相关心血管疾病的动物研究和降压药物的筛选。	[72]
	SD大鼠	间歇性低氧(氧气浓度6%-21%),每天8 h,连续15天。		[75]
饮食	SD大鼠	高糖饲料+高脂饲料,连续98天。	多复合因素造模,易于操作,造模时间长。用于肥胖相关高血压机制、降压药物的筛选、代谢障碍的研究。	[79]
	SD大鼠	高糖饲料+高脂饲料+梯度饮酒(5% w/v-22% w/v),连续119天。		[80]
	C57BL/6小鼠	高盐饲料+高脂饲料,连续84天。		[81]
	KM小鼠	自由饮酒(5% w/v-25% w/v),连续70天。		[83]
	C57BL/6J小鼠	高盐饲料,连续56天。		[84]
	Wistar大鼠	高盐饲料,连续154天。		[85]

表4 药物诱导的高血压动物模型表

造模药物	动物	造模方法	模型特点	文献
N-硝基-L-精氨酸甲酯	Wistar大鼠	口服,每天 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每天1次,连续14天。	造模方法简单,模型易复制,血压值稳定。多用于研究一氧化氮-一氧化氮合酶系统相关高血压的研究。	[90]
	SD大鼠	灌胃,每天 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每天1次,连续28天。		[91]
醋酸去氧皮质酮	SD大鼠	皮下注射,每天 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每7天2次,连续56天。	大多需要与手术切除单侧肾脏用以提高升压的程度。用于研究伴有类低肾素的高血压。	[95]
	WT小鼠	切除左肾+皮下植入颗粒,每天每只2.4 mg,每天1次,连续21天。		[100]
血管紧张素II	WT小鼠	渗透泵皮下持续给药,速度:每分钟 $1000 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续28天。	造模成功率高,血压值较高,是深入了解肾素-血管紧张素-醛固酮系统和心肾功能的模型。	[97]
	C57BL/6小鼠	渗透泵皮下持续给药,速度:每分钟 $1000 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续30天。		[98]
	SD大鼠	渗透泵皮下持续给药,速度:每分钟 $200 \text{ ng} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,连续28天。		[99]
丙酸睾丸素	SD大鼠	皮下注射,每天 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每天1次,连续21天。	操作简单,用于性激素相关高血压和降压药物的机制研究。	[101]
地塞米松	KM小鼠	肌肉注射,每天 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每天1次,连续14天。	操作简单,易于复制。用于糖皮质激素相关高血压的研究。	[102]
辣椒辣素+高盐饮食	Wistar大鼠	皮下注射,每天 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (连续2天),21天后+高盐饲料(4% NaCl,28天)。	用于感觉神经损伤相关高血压的研究。	[103]

致血压升高。L-NAME 高血压动物模型特征为肾功能不全、体质量变化等<sup>[86-87]</sup>。该模型常用于研究一氧化氮-一氧化氮合酶(Nitric oxide-nitric oxide synthase, NO-NOS)系统相关高血压研究,方法简单、模型易复制、血压值稳定<sup>[88-89]</sup>。20世纪90年代,Ribeiro等<sup>[87]</sup>选择L-NAME以 $60-70 \text{ mg} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$ 的浓度溶解在饮用水中饲养4-6周探究其对Wistar大鼠血压的影响,发现

大鼠在4-6周时SBP达到 $164 \pm 6 \text{ mmHg}$ ,而对照组为 $108 \pm 3 \text{ mmHg}$ 。Garcia等<sup>[90]</sup>给予雄性Wistar大鼠L-NAME每天 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每天1次,连续2周后,SBP值为 $165 \pm 2 \text{ mmHg}$ 。叶泉英等<sup>[91]</sup>应用该药物每天 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃SD大鼠,每天上午灌胃造模药物,下午灌胃降压药物连续28天,来研究中药干预L-NAME诱导高血压模型大鼠血压的变化。

DOCA是一种盐皮质激素,其升高血压的机制与RAAS系统的激活有关,诱导的模型为DOCA盐敏感高血压模型。该种模型特征是低肾素、神经源性高血压并伴有血容量过多、体质量增加等<sup>[92-93]</sup>,故可用于研究伴有低肾素高血压,但大多需要与手术切除单侧肾脏并用以提高升压的程度。DOCA盐敏感模型在1970年首次用于研究高血压,此后不断改进形成成熟模型。Kandlikar等<sup>[94]</sup>使用较温和形式研究出轻型DOCA盐敏感动物大鼠模型,大鼠皮下注射DOCA每天 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,每天1次,同时给予1%盐水,并选择不进行肾脏切除术,2周后假手术组SBP值为 $109.0\pm 5.3\text{ mmHg}$ ,DOCA组SBP值为 $128.0\pm 3.6\text{ mmHg}$ 。左康家等<sup>[95]</sup>对SD大鼠行左肾切除术,术后皮下注射DOCA每天 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,每天1次,每周2天,同时饲予0.9% NaCl及0.2% KCl饮水,第6周时SBP升至180 mmHg以上。

Ang II是RAAS系统中的主要活性物质,Ang II可与血管紧张素受体结合使血管收缩,血压升高。在啮齿动物中输注Ang II约4周后,可引起靶器官损伤包括心肌纤维化、血管重塑和CKD等疾病<sup>[96-97]</sup>。该种模型是研究血管紧张素受体及其下游信号作用的工具,是深入了解RAAS系统和心肾功能的模型,造模成功率高,成模后血压稳定。药物剂量和使用时间的不同会产生不同程度的高血压。C57BL/6小鼠,微型泵皮下注入Ang II(每分钟 $1000\text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),连续30天,可建立高血压心力衰竭模型<sup>[98]</sup>。SD大鼠,微型渗透泵皮下注射Ang II(每分钟 $200\text{ ng}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),1周时SBP为 $198.3\pm 4.4\text{ mmHg}$ ,4周时SBP为 $201.2\pm 3.9\text{ mmHg}$ <sup>[99]</sup>。根据文

献报道,另有药物诱导的高血压模型见表4。

## 5 小结

高血压动物模型是研究人类高血压的重要工具,研究人员可通过动物模型识别和评估导致高血压和相关心血管疾病的潜在危险因素,并提出有效的预防和治疗措施。高血压动物模型主要可分为4大类:遗传、手术诱导、环境诱导及药物诱导。遗传性高血压模型在高血压的实验研究中应用最为广泛,其中SHR模型被广泛应用于各类高血压相关研究中,DSS模型常用于盐敏感高血压的研究中,SHR-SP模型常用于高血压相关血管病的研究中,转基因高血压动物模型可用于探究疾病未知的基因靶点,是中医药治疗高血压并探究相关基因靶点的模型;手术诱导的高血压模型主要为肾血管性,其靶器官损伤的发展与原发高血压相似,多用于研究高血压及其肾病的研究;环境诱导的高血压模型为研究环境因素对高血压的影响提供便利,但由于动物的个体差异,对刺激的量化和模型质量的评价等诸多影响因素尚需进一步探索;药物诱导的高血压模型方便深入研究RAAS系统等高血压相关系统,但在使用时需注意不同程度的计量和使用时间可致严重程度不同的高血压及其并发症。上述模型通过不同的机制诱发高血压且优缺点存在差异,研究人员需根据现有条件选择合适的动物模型进行高血压实验研究。希望根据目前高血压模型研究进展,将会建立更加科学且贴合人类高血压病的动物模型,为中西医结合治疗高血压及其并发症的研究提供保障。

## 参考文献

- 1 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2021概要. 中国循环杂志, 2022, 37(6):553-578.
- 2 张梅, 吴静, 张笑, 等. 2018年中国成年居民高血压患病与控制状况研究. 中华流行病学杂志, 2021, 42(10):1780-1789.
- 3 Kurtz T W, Morris R C. Biological variability in Wistar-Kyoto rats. Implications for research with the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, 1987, 10(1):127-131.
- 4 Geng J, Zhao Z, Yang L, et al. Protein Kinase D was involved in vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(4):299-306.
- 5 袁国强, 秦永生, 彭朋. 高强度间歇运动对自发性高血压模型大鼠病理学心脏肥大的影响及机制. 中国组织工程研究, 2020, 24(23):3708-3715.
- 6 曾勇, 文爱珍, 符艳, 等. 复方七苜降压片对自发性高血压大鼠肾动脉重塑的影响. 广州中医药大学学报, 2022, 39(6):1353-1357.
- 7 冯静, 张贤春. 复方天麻蜜环糖肽片对原发高血压大鼠T淋巴细胞亚群、早期肾损伤及AT1 R/Smad3蛋白作用机制研究. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3):38-45.
- 8 姜瑜, 刘珊, 袁天翔, 等. 复方利血平氨苯蝶啶片调节大鼠肠道菌群抗高血压实验研究. 中国新药杂志, 2022, 31(11):1057-1065.
- 9 朱政, 付常喜, 马文超, 等. 有氧运动调控自发性高血压模型大鼠心脏重塑的机制. 中国组织工程研究, 2022, 26(14):2231-2237.
- 10 Okuno K, Naito Y, Yasumura S, et al. Influence of dietary iron intake restriction on the development of hypertension in weanling prehypertensive rats. *Heart Vessels*, 2018, 33(7):820-825.
- 11 Yamori Y, Horie R, Handa H, et al. Studies on stroke in stroke-prone

- spontaneously hypertensive rats (SHRSP). *Jpn Heart J*, 1975, 16(3): 329–331.
- 12 Yamori Y, Tomimoto K, Ooshima A, et al. Developmental course of hypertension in the SHR-substrains susceptible to hypertensive cerebrovascular lesions. *Jpn Heart J*, 1974, 15(2):209–210.
  - 13 Tuo Q Z, Zou J J, Lei P. Rodent models of vascular cognitive impairment. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(5):1–12.
  - 14 刘玉林, 赵颖, 郭凯锋, 等. 骨髓间充质干细胞移植治疗合并高血压缺血性脑卒中大鼠的疗效及机制探讨. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(4):294–299.
  - 15 Joe B. Dr Lewis Kitchener Dahl, the Dahl rats, and the inconvenient truth about the genetics of hypertension. *Hypertension*, 2015, 65(5): 963–969.
  - 16 Potter J C, Whiles S A, Miles C B, et al. Salt-sensitive hypertension, renal injury, and renal vasodysfunction associated with dahl salt-sensitive rats are abolished in consomic SS.BN<sub>1</sub> rats. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(21):e20261.
  - 17 Van Vliet B N, Chafe L L, Halfyard S J, et al. Distinct rapid and slow phases of salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens*, 2006, 24(8):1599–1606.
  - 18 Zhao Y, Li L, Lu Z, et al. Correction to: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor canagliflozin antagonizes salt-sensitive hypertension through modifying transient receptor potential channels 3 mediated vascular calcium handling. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(7):e25328.
  - 19 Klemens C A, Dissanayake L V, Levchenko V, et al. Modulation of blood pressure regulatory genes in the Agtrap-Plod1 locus associated with a deletion in Clcn6. *Physiol Rep*, 2022, 10(15):e15417.
  - 20 陈萌, 杨鹏飞, 田中民. Dahl盐敏感大鼠高血压形成的肾脏代谢机制. *生理学报*, 2022, 74(1):47–58.
  - 21 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. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(1):35–40.
  - 22 Ferrario C M, VonCannon J L, Zhang J, et al. Immunoneutralization of human angiotensin-(1–12) with a monoclonal antibody in a humanized model of hypertension. *Peptides*, 2022, 149:170714.
  - 23 Ganten D, Wagner J, Zeh K, et al. Species specificity of renin kinetics in transgenic rats harboring the human renin and angiotensinogen genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(16):7806–7810.
  - 24 Reyes S, Cheng C P, Roberts D J, et al. Angiotensin-(1–12)/chymase axis modulates cardiomyocyte L-type calcium currents in rats expressing human angiotensinogen. *Int J Cardiol*, 2019, 297:104–110.
  - 25 Rauchová H, Hojná S, Kadlecová M, et al. Sex differences in blood pressure of aged Ren-2 transgenic rats. *Physiol Res*, 2020:245–252.
  - 26 Honetschlägerová Z, Hejnová L, Novotný J, et al. Effects of renal denervation on the enhanced renal vascular responsiveness to angiotensin II in high-output heart failure: Angiotensin II receptor binding assessment and functional studies in Ren-2 transgenic hypertensive rats. *Biomedicines*, 2021, 9(12):1803.
  - 27 Stanisavljevic A, Schrader J M, Zhu X Y, et al. Impact of non-pharmacological chronic hypertension on a transgenic rat model of cerebral amyloid angiopathy. *Front Neurosci*, 2022, 16:811371.
  - 28 马晓燕, 陈虹, 杨国丽, 等. 一种合并高血脂和诱导型高血压的新型小鼠模型的构建与鉴定. *中国分子心脏病学杂志*, 2019, 19(4): 3020–3024.
  - 29 Saigo S, Kino T, Uchida K, et al. Blood pressure elevation of tubular specific (P)RR transgenic mice and lethal tubular degeneration due to possible intracellular interactions between (P)RR and alternative renin products. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):302.
  - 30 Ercu M, Markó L, Schächterle C, et al. Phosphodiesterase 3A and arterial hypertension. *Circulation*, 2020, 142(2):133–149.
  - 31 Henshall T L, Manning J A, Alfassy O S, et al. Deletion of Nedd4-2 results in progressive kidney disease in mice. *Cell Death Differ*, 2017, 24(12):2150–2160.
  - 32 Ronzaud C, Löffing-Cueni D, Hausel P, et al. Renal tubular NEDD4-2 deficiency causes NCC-mediated salt-dependent hypertension. *J Clin Invest*, 2013, 123(2):657–665.
  - 33 Ueda K, Nishimoto M, Hirohama D, et al. Renal dysfunction induced by kidney-specific gene deletion of *Hsd11b2* as a primary cause of salt-dependent hypertension. *Hypertension*, 2017, 70(1):111–118.
  - 34 Goldblatt H, Lynch J, Hanzal R F, et al. Studies on experimental hypertension. *J Exp Med*, 1934, 59(3):347–379.
  - 35 Rytand DA. The renal factor in arterial hypertension with coarctation of the aorta. *J Clin Invest*. 1938 Jul;17(4):391–399.
  - 36 Lerman L O, Kurtz T W, Touyz R M, et al. Animal models of hypertension: A scientific statement from the American heart association. *Hypertension*, 2019, 73(6):e87–e120.
  - 37 Paulis L, Becker S T R, Lucht K, et al. Direct angiotensin II type 2 receptor stimulation in N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine-methyl ester-induced hypertension. *Hypertension*, 2012, 59(2):485–492.
  - 38 罗雅宁, 覃晓玲, 黄子寅, 等. 洋甘菊提取物对高血压大鼠肾脏的保护作用. *生物技术*, 2022, 32(3):350–354.
  - 39 Lorenz J N, Lasko V M, Nieman M L, et al. Renovascular hypertension using a modified two-kidney, one-clip approach in mice is not dependent on the  $\alpha 1$  or  $\alpha 2$  Na-K-ATPase ouabain-binding site. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(3):F615–F621.
  - 40 王文靖, 潘毅, 杨涛. 两肾一夹型高血压大鼠模型的改良及评价. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(1):203–205.
  - 41 Saleem M, Saavedra-Sánchez L, Barturen-Larrea P, et al. The transcription factor Sox6 controls renin expression during renal artery Stenosis. *Kidney360*, 2021, 2(5):842–856.
  - 42 Nishi H, Takemura K, Higashihara T, et al. Uremic sarcopenia: Clinical evidence and basic experimental approach. *Nutrients*, 2020, 12(6):1814.
  - 43 Salzler H R, Griffiths R, Ruiz P, et al. Hypertension and albuminuria in chronic kidney disease mapped to a mouse chromosome 11 locus. *Kidney Int*, 2007, 72(10):1226–1232.
  - 44 温欣, 张琪. 高血压病实验动物模型的应用概况与评价. *中国医药导报*, 2021, 18(17):36–39.
  - 45 陈强, 菅建国, 张娟, 等. 氯沙坦调节TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路对肾血

- 管性高血压大鼠左心室重构的保护作用. 中国免疫学杂志, 2022, 38(2):154-159.
- 46 刘娜, 薛扬, 唐杰, 等. 脑小血管平滑肌细胞表型标志及血管细胞外基质在肾性高血压大鼠中的改变. 复旦学报(医学版), 2020, 47(6): 843-848.
- 47 Zhang Y, Kompa A R. A practical guide to subtotal nephrectomy in the rat with subsequent methodology for assessing renal and cardiac function. *Nephrology*, 2014, 19(9):552-561.
- 48 Wolf S, Pfeiffer JB, et al. Hypertension as a reaction pattern to stress; summary of experimental data on variations in blood pressure and renal blood flow. *Ann Intern Med*. 1948 Dec;29(6):1056-1076.
- 49 唐己婷, 陈家旭. 慢性束缚应激动物模型的研究进展. 北京中医药大学学报, 2002, 25(1):25-28.
- 50 王先梅, 祝之明, 祝善俊, 等. 寒冷应激和高盐饮食复合环境因素对大鼠血压的影响. 高血压杂志, 2001, 9(2):137-139.
- 51 吴桂霞, 钟莉, 纳菲沙·卡德尔, 等. 应激性高血压大鼠肾脏组织中 CTGF、MMP-9、TNF- $\alpha$  的表达变化及其意义. 新疆医科大学学报, 2020, 43(5):533-536.
- 52 谢晓佳, 曹锐, 刘清国, 等. 电针太冲穴及曲池穴拮抗应激性高血压前期大鼠胸主动脉外膜重构的机制研究. 实用临床医药杂志, 2022, 26(14):1-6.
- 53 钟航海, 冯英凯. 慢性复合应激诱发高血压动物模型的制备. 现代医药卫生, 2010, 26(23):3523-3525.
- 54 石红梅, 何丽华, 张颖, 等. 寒冷暴露致冷应激性高血压形成机制的研究. 工业卫生与职业病, 2008, 34(5):269-272.
- 55 Smookler H H, Buckley J P. Relationships between brain catecholamine synthesis, pituitary adrenal function and the production of hypertension during prolonged exposure to environmental stress. *Int J Neuropharmacol*, 1969, 8(1):33-41.
- 56 卡地尔江·牙生, 吴桂霞, 卡思木江·阿西木江, 等. c-jun、SERCA-2a 及 cTnI 基因与应激性高血压大鼠心脏功能的关系. 新疆医科大学学报, 2019, 42(9):1126-1131.
- 57 程轶群, 李晓辉. 若干实验性高血压大鼠模型的介绍. 中国比较医学杂志, 2006, 16(5):305-308.
- 58 王丽, 支建梅, 王朝阳, 等. 应激性高血压大鼠模型的建立及评定. 中国针灸学会第九届全国中青年针灸推拿学术研讨会, 2010: 135-138.
- 59 迟强, 许鹏, 卢山, 等. 慢性束缚应激动物模型生物学特性及相关机制研究进展. 临床军医杂志, 2013, 41(12):1299-1301.
- 60 陈帅, 陆登成, 石安华, 等. 高血压肝郁化火证病证结合动物模型的建立与评价. 时珍国医国药, 2022, 33(4):1018-1021.
- 61 Silva A A, Perilhão M S, Portes L A, et al. Physical exercise attenuates stress-induced hypertension in rats but not the impairments on the myocardial mechanics. *J Hypertens*, 2022, 40(3):528-535.
- 62 王森甲, 郑翔, 毕文杰, 等. 肥胖伴慢性束缚应激小鼠血压升高与孤束核去甲肾上腺素能神经元损伤的关系研究. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(1):77-82.
- 63 Papanek P E, Wood C E, Fregly M J. Role of the sympathetic nervous system in cold-induced hypertension in rats. *J Appl Physiol*, 1991, 71(1):300-306.
- 64 Wang X Q, Cade R, Sun Z J. Human eNOS gene delivery attenuates cold-induced elevation of blood pressure in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(3):H1161-H1168.
- 65 Zahid H M, Ferdaus M Z, Ohara H, et al. Effect of p22phox depletion on sympathetic regulation of blood pressure in SHRSP: Evaluation in a new congenic strain. *Sci Rep*, 2016, 6:36739.
- 66 孙传福, 王苏贵, 彭易根, 等. 冷应激下高血压大鼠收缩压和左室肥厚的干预. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(6):438-443.
- 67 肖冰, 杨秀春, 鲁静朝, 等. 冷应激对高血压大鼠交感神经活性及脑干基质交感分子 1 表达的影响. 山东医药, 2017, 57(46):27-30.
- 68 Chen P G F, Sun Z J. AAV delivery of endothelin-1 shRNA attenuates cold-induced hypertension. *Hum Gene Ther*, 2017, 28(2):190-199.
- 69 Sun Z J, Zhang Z E. Historic perspectives and recent advances in major animal models of Hypertension. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(3): 295-301.
- 70 马林沁, 张京春, 刘玥. 慢性间歇性低氧动物模型比较. 中国药理学通报, 2016, 32(4):445-450.
- 71 Peng Y J, Su X Y, Wang B L, et al. Role of olfactory receptor78 in carotid body dependent sympathetic activation and hypertension in murine models of chronic intermittent hypoxia. *J Neurophysiol*, 2021, 125(6):2054-2067.
- 72 艾玉珍, 马林沁, 邬春晓, 等. 松龄血脉康对慢性间歇性低氧诱导的高血压小鼠血管内皮损伤的保护作用机制研究. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(4):323-327.
- 73 Farmer G E, Little J T, Marcianti A B, et al. AT1a-dependent GABAA inhibition in the MnPO following chronic intermittent hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 321(3):R469-R481.
- 74 吴凡, 苗雨阳, 张蕾. 慢性间歇性低氧对老年大鼠血压和心肌线粒体氧化应激的影响. 中华老年医学杂志, 2017, 36(5):563-568.
- 75 圣豪, 丁扬, 蒋倩, 等. L-半胱氨酸对慢性间歇性低氧大鼠血压和交感神经活动的影响. 安徽医科大学学报, 2021, 56(8):1201-1204.
- 76 Bier A, Shapira E, Khasbab R, et al. High-fructose diet increases renal ChREBP $\beta$  expression, leading to intrarenal fat accumulation in a rat model with metabolic syndrome. *Biology*, 2022, 11(4):618.
- 77 Yoon G E, Jung J K, Lee Y H, et al. Histone deacetylase inhibitor CG200745 ameliorates high-fat diet-induced hypertension via inhibition of angiotensin II production. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(3):491-500.
- 78 沈丹琪, 戴小华, 杨帆, 等. 养肝益水颗粒对高血压早期肾损害大鼠 Ang II/TRPC6/NF- $\kappa$ B 通路的影响. 中药新药与临床药理, 2022, 33(2):187-193.
- 79 Jensen L J, Lund M A V, Salomonsson M, et al. Diet-induced hypertension in rats is associated with increased renal vasoconstrictor response to angiotensin II after imitated endothelial dysfunction. *Microvasc Res*, 2022, 141:104333.
- 80 吴浩杰, 周瑞堂, 倪宁. 加味吴茱萸汤对高糖高脂及饮酒致大鼠高血压和血管内皮功能的影响. 实验动物与比较医学, 2020, 40(5): 410-414.

- 81 Luo J, Hu S, Fu M, *et al.* Inhibition of soluble epoxide hydrolase alleviates insulin resistance and hypertension *via* downregulation of SGLT2 in the mouse kidney. *J Biol Chem*, 2021, 296:100667.
- 82 徐玉莲, 王清海, 郑浩龙, 等. 气虚痰浊证高血压大鼠动物模型研究. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(2):196–201.
- 83 赵士博, 吴忠港, 张艺馨, 等. 长期饮酒致高血压伴肝损伤小鼠模型的建立. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3):648–651.
- 84 姚玎, 周晶, 严国锋, 等. 盐敏感性高血压小鼠模型的建立. *实验动物与比较医学*, 2020, 40(4):314–321.
- 85 陈景彦, 陈炳宏, 张树峰, 等. 泽泻汤加味方对高盐高血压大鼠24 h液体出入量及尿电解质的影响. *中国老年学杂志*, 2017, 37(10):2374–2375.
- 86 Berenyiova A, Balis P, Kluknavsky M, *et al.* Age- and hypertension-related changes in NOS/NO/sGC-derived vasoactive control of rat thoracic aortae. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:7742509.
- 87 Ribeiro M O, Antunes E, de Nucci G, *et al.* Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension. *Hypertension*, 1992, 20(3):298–303.
- 88 Liu T, Zhang M, Mukosera G T, *et al.* L-NAME releases nitric oxide and potentiates subsequent nitroglycerin-mediated vasodilation. *Redox Biol*, 2019, 26:101238.
- 89 巩亮, 王晓春, 焦阳, 等. 氯沙坦联合螺内酯对预N-硝基-L-精氨酸甲酯诱导高血压模型大鼠肾脏纤维化及心室重塑的影响. *现代生物医学进展*, 2022, 22(5):822–826.
- 90 Garcia M L, Pontes R B, Nishi E E, *et al.* The antioxidant effects of green tea reduces blood pressure and sympathoexcitation in an experimental model of hypertension. *J Hypertens*, 2017, 35(2):348–354.
- 91 叶泉英, 陈启生, 李艳文, 等. 决明子水提物干预N-硝基-L-精氨酸甲酯诱导高血压模型大鼠血压的变化. *中国组织工程研究*, 2021, 25(11):1705–1711.
- 92 Basting T, Lazartigues E. DOCA-salt hypertension: An update. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(4):32.
- 93 Kurtz T W, Dominiczak A F, DiCarlo S E, *et al.* Molecular-based mechanisms of Mendelian forms of salt-dependent hypertension. *Hypertension*, 2015, 65(5):932–941.
- 94 Kandlikar S S, Fink G D. Mild DOCA-salt hypertension: Sympathetic system and role of renal nerves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(5):H1781–H1787.
- 95 左康家, 商黔惠, 刘婵, 等. 血管紧张素转换酶2激动剂对醋酸去氧皮质酮-盐敏感性高血压大鼠血压及血压变异性的影响. *中华高血压杂志*, 2019, 27(12):1163–1171.
- 96 刘孟楠, 罗钢, 董丽, 等. 基于TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路研究蛭龙活血通瘀胶囊对高血压心肌纤维化的影响. *中药材*, 2022, 45(11):2726–2730.
- 97 He X C, Cantrell A C, Williams Q A, *et al.* TIGAR deficiency sensitizes angiotensin-II-induced renal fibrosis and glomerular injury. *Physiol Rep*, 2022, 10(8):e15234.
- 98 Dai C, Luo W, Chen Y, *et al.* Tabersonine attenuates Angiotensin II-induced cardiac remodeling and dysfunction through targeting TAK1 and inhibiting TAK1-mediated cardiac inflammation. *Phytomedicine*, 2022, 103:154238.
- 99 Castoldi G, Carletti R, Ippolito S, *et al.* Angiotensin type 2 and mas receptor activation prevents myocardial fibrosis and hypertrophy through the reduction of inflammatory cell infiltration and local sympathetic activity in angiotensin II-dependent hypertension. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24):13678.
- 100 Zheng W, Huang T, Tang Q Z, *et al.* Astragalus polysaccharide reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction through the TGF- $\beta$ 1-ILK pathway. *Front Pharmacol*, 2021, 12:706617.
- 101 杨九妹, 陈玉兴, 甘海宁, 等. 复方芪麻胶囊对不同高血压模型大鼠血压及相关血管活性因子的影响. *中国新药杂志*, 2020, 29(23):2723–2728.
- 102 潘小兰, 牙政闯, 王彩冰, 等. 地塞米松诱导小鼠高血压的副作用研究. *右江医学*, 2020, 48(8):575–577.
- 103 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. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(8):10–14.

### Modeling Method and Evaluation of Animal models of Hypertensive

Du Mengyan<sup>1</sup>, Wu Wei<sup>2</sup>, Li Weiyin<sup>1</sup>, Jiang Xiaoxi<sup>1</sup>, Meng Yan<sup>1</sup>, Yang Guanlin<sup>4</sup>, Zhang Huiyong<sup>3</sup>

(1. Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China;

2. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China; 3. Affiliated Hospital of Liaoning

University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 4. Key Laboratory of Ministry of

Education for TCM Viscera State Theory and Applications, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China)

**Abstract:** Hypertension is one of the main factors leading to cardiovascular death. The number of cardiovascular

patients were about 330 million in China, and 245 million among them were suffering from hypertensive in 2021. The rates of treatment and control of hypertension were less than 45.8% from 1991 to 2018. Therefore, it is of great clinical significance and social value to carry out hypertension related research. Animal models of hypertension are important tools to explore the pathogenesis of hypertension and evaluate the development of antihypertensive agents. At present, there are many ways to establish animal models of hypertension, by consulting and sorting out the relevant papers of animal models of hypertension at home and abroad, the author summarized and discussed the replication methods, principles, features and applications of commonly used animal models from four aspects, such as genetics, surgical induction, environmental induction and pharmaceuticals induction, in order to provide a reference for the selection and establishment of more scientific animal models of hypertension and lay the foundation for the combined treatment of hypertension with Chinese and Western medicine.

**Keywords:** Hypertension, Animal model, Model building, Model Evaluation, Application

(责任编辑: 刘玥辰)