升温诱发高血压大鼠脑梗塞发病的神经内分泌机制 *

刘晓燕[1△] 崔玉鹏[2] 杨云霜[1] 李立华[1]

(1.北京中医药大学基础医学院 北京 100029；2.首都体育学院 北京 100088)

摘要 目的：研究气温骤升导致高血压大鼠发生脑梗塞的神经内分泌机制。**方法：**采用易卒中型肾血管性高血压(RHRSP)模型，放置于人工模拟气温骤升的高温环境中诱发脑梗塞，检测高温刺激前后大鼠 ACTH、CORT、TSH、T_3、T_4 的变化。**结果：**突然升温使生理组大鼠 ACTH 和 CORT 水平表现升高的趋势。模型组高血压大鼠 CORT、TSH、T_3、T_4 水平在升温中均呈现升高趋势，但是 ACTH 水平却明显降低 ($P<0.05$)。升温后发生脑梗塞大鼠的 ACTH 和 T_4 水平与升温前比明显下降 ($P<0.01$)，而 TSH 水平明显高于升温前水平 ($P<0.05$)，T_3 水平不变。**结论：**高血压机体应激反应系统紊乱，甲状腺刺激素和肾上腺皮质激素的异常波动，是突然高温促发高血压机体脑梗塞发病的重要神经内分泌机制。

关键词：气温骤升；高血压；脑梗塞；甲状腺轴；肾上腺轴

中图分类号：Q95-3 R743 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273 (2011) 08-1428-04

Study on Neuroendocrine Mechanism of Occurrence of Cerebral Infarction in Hypertensive Rats Induced by Soaring Temperature*

LIU Xiao-yan[1△], CUI Yu-peng[2], YANG Yun-shuang[1], LI Li-hua[1]

(1.Preclinical Medical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2.Capital Institute of Physical Education, Beijing 100088, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the neuroendocrine mechanism of sudden rising temperature on hypertensive rats with infarction.. Methods: The improved rats model of strokes prone renovascular hypertensive (RHRSP) were put in man-made sudden high temperature to induce infarction. The ACTH, CORT, TSH, T_3 and T_4 were detected. Results: Sudden rising temperature increased the ACTH and CORT in the rats of normal groups. In the model groups, the CORT, TSH, T3 and T4 increased when the temperature rised, but the ACTH decreased ($P<0.05$). The ACTH and T_4 decreased significantly($P<0.01$), the TSH increased ($P<0.05$), while the level of T3 was unchanged in the rats with infarction after rising temperature than that in the rats before rising temperature,. Conclusion: The important mechanisms of infarction induced by high temperature are the disorder of alarm reaction in the hypertension body and the abnormal changes of hormones of thyroid gland and adrenal cortex.

Key Words: High temperature; Hypertension; Infarction; Thyroid gland axis; Adrenal cortex axis

Chinese Library Classification(CLC):Q95-3 R743 Document code:A

Article ID:1673-6273 (2011) 08-1428-04

前言

异常的炎热高温作为一种应激源，可以在机体产生一系列的应激反应，从而引发疾病。流行病学研究显示，脑卒中的发生与气候变化有密切的关系，具有明显的季节性[1-3]，其中脑梗塞多发于夏季高温天气[4-6]。因此，夏季高温气候作为一种应激源是引发脑梗塞发病的重要因素之一。本研究则从参与应激反应的肾上腺皮质轴(HPA)和甲状腺轴神经内分泌激素变化的角度出发，观察了在夏季气温骤升的高温条件下高血压大鼠脑梗塞的发病机制。

1 材料与方法

1.1 材料

体重 70～80 g 的健康 SD 雄性大鼠 100 只 (北京维通利华实验动物研究中心)。TTC 2,3,5- 氯化三苯基四氮唑染色剂 (Amresco，美国)；BP-2006A 大鼠无创血压计 (Softron，日本)；人工模拟气候箱；γ 放射免疫分析仪，HH6003 型；低温高速离心机，美国 Beckman 公司。

1.2 方法

1.2.1 动物的分组及模型的制备 大鼠随机分成模型组，假手术组和生理组。模型大鼠 40 只，根据改进的双肾双夹法 (2k2c)制备成 RHRSP 模型[7-9]。假手术组 30 只，手术操作过程同上，只是分离肾动脉后不上银夹。生理组大鼠 30 只不做任何处理。术后大鼠在室温 25℃环境饲养 12 周，其间每周测量血压 1 次。造模 4 周后模型组大鼠平均血压稳定为 200 mmHg。

1.2.2 气温骤升的模拟 采用人工模拟气候箱模拟夏季气温骤升的高温状态。方法：术后 10 周，对所有大鼠按 Longa 5 分制法进行行为学评分。将 Longa＝0 即无神经损伤症状的大鼠同

* 基金项目：北京市自然科学基金项目资助 (NO.7072038)

作者简介：刘晓燕 (1975-)，女，副教授，博士，北京中医药大学硕士研究生导师。

E-mail：Liuxy1088@sina.com，联系电话：13693318075

(收稿日期：2010-12-18 接受日期：2011-01-12)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

时置于人工气候箱中，在温度 25 ℃，相对湿度 60%的环境中饲养 2 周。相对湿度不变，将温度设置为 37 ℃ 8h（天气预报中规定，日最高气温≥ 35 ℃时定义为高温天气，升温过程在 10 分钟内完成），温度恢复至 25 ℃，第 2 天重复升温过程 1 次，同样为 8h，温度至 25 ℃随后出箱。升温结束后生理组和假手术组大鼠脑卒中发生率均为零；RHRSP 模型组大鼠 20 只，发生梗塞的有 9 只（其中 8 只存活，1 只死亡），5 只脑出血（存活 4 只，死亡 1 只），6 只无明显变化，脑梗塞发生率 45 %。

1.2.3 取材 生理组、假手术组、模型组又各自分成升温前（升温前 1 天）、升温中（第一次升温中）、升温后（第二次升温结束后）共 9 个亚组大鼠，分别按上述 3 个时间点取材。

取材原则：在升温过程中死亡大鼠放弃取材。对于模型组升温后的大鼠只取发生脑卒中（脑梗塞）的 8 只，未发生卒中者除外。因此除模型升温后组为 8 只，其余各组均为 10 只。

各组大鼠经腹主动脉取血，部分血经抗凝处理，4 ℃，3000 rpm 离心 10min 分离血浆，-20℃保存待测。另一部分血，4 ℃，3000 rpm 离心 10min 取出血清备检，-20℃保存待测。

采血后快速断头取脑，冰箱 -20 ℃冷冻 10min，将脑组织切成 2mm 厚的冠状薄片，先观察出血情况，再 TTC 染色观察梗塞情况。

1.2.4 神经内分泌激素的测定 促肾上腺皮质激素（ACTH）、皮质酮（CORT）、促甲状腺激素（TSH）、三碘甲状腺原氨酸（T）、四碘甲状腺原氨酸（T）均采用放射免疫法测定。

1.2.5 统计分析 定量数据均采用均数±标准差($\bar{x}\pm$ s)表示，组间比较用单因素方差检验。运用 SPSS 11.5 统计软件进行分析，以 P<0.05 差异有显著性，P<0.01 为差异非常显著。

2 结果

2.1 气温骤升诱发高血压大鼠脑梗塞 ACTH 的动态变化

SD 大鼠在气温骤升前后 ACTH 动态变化结果显示（见表 1）：生理组大鼠血 ACTH 水平在升温过程中呈现升高趋势，而在升温结束时，ACTH 回落至升温前水平。假手术组显示与生理组相同的变化趋势。模型组大鼠血 ACTH 的变化则与生理组趋势相反，在升温时 ACTH 水平明显降低（P<0.05）；升温后发生脑梗塞大鼠的血 ACTH 含量持续下降，明显低于升温前（P<0.01），同时间点生理组和假手术组（P<0.01）。

表 1 气温骤升各组大鼠 ACTH 的动态变化(pg/ml, $\bar{x}\pm$ s)

Table1 The dynamic changes of ACTH in every group of rats due to soaring temperature

Group	N	Before rising temperature	N	Under rising temperature	N	After rising temperature
Normal group	10	13.484± 2.594	10	14.119± 3.247	10	13.592± 2.840
Sham-operated group	10	16.585± 3.319	10	19.454± 3.211	9	16.370± 3.112
Model group	10	14.504± 3.351	10	11.551± 2.315*	8	9.337± 2.405**##●●

与本组升温前比较，*P<0.05，**P<0.01；与同时间点生理组比较，##P<0.01；与同时间点假手术组比较，●● P<0.01

Comparison to the same group before rising temperature, *P<0.05, **P<0.01; Comparison to the normal group after rising temperature, ##P<0.01; Comparison to the Sham-operated group after rising temperature, ●● P<0.01

2.2 气温骤升诱发高血压大鼠脑梗塞 CORT 的动态变化

SD 大鼠在气温骤升前后 CORT 动态变化结果显示（见表 2）：生理组大鼠血 CORT 水平在升温过程中呈现升高趋势，而在升温结束时，CORT 回落至升温前水平。假手术组显示与生理组相同的变化趋势。模型组大鼠血 CORT 在升温过程中持续升高，升温后发生脑梗塞大鼠的血 CORT 明显高于同时间点生理组大鼠（P<0.05）。

表 2 气温骤升各组大鼠 CORT 的动态变化(ul/ml, $\bar{x}\pm$ s)

Table2 The dynamic changes of CORT in every group of rats due to soaring temperature

Group	N	Before rising temperature	N	Under rising temperature	N	After rising temperature
Normal group	10	341.156± 40.698	10	396.931± 49.677	10	325.046± 31.741
Sham-operated group	10	389.347± 39.041	10	422.230± 41.011	9	350.691± 47.136
Model group	10	343.193± 40.692	10	399.526± 42.524	8	414.276± 43.825#

与同时间点生理组比较，#P<0.05

Comparison to the normal group after rising temperature, #P<0.05

2.3 气温骤升诱发高血压大鼠脑梗塞 TSH 的动态变化

SD 大鼠在气温骤升前后 TSH 动态变化结果显示（见表 3）升温对生理组大鼠血 TSH 水平影响不大。而模型组大鼠血 TSH 水平在升温过程中持续升高，升温后发生脑梗塞大鼠的血 TSH 明显高于模型升温前组大鼠（P<0.05）。

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3 气温骤升各组大鼠 TSH 的动态变化(uIU/ml, $\bar{x}\pm$ s)

Table 3 The dynamic changes of TSH in every group of rats due to soaring temperature

Group	N	Before rising temperature	N	Under rising temperature	N	After rising temperature
Normal group	10	5.131± 0.935	10	5.195± 0.555	10	5.151± 0.753
Sham-operated group	10	5.053± 0.748	10	5.643± 0.688	9	5.208± 0.677
Model group	10	4.901± 0.174	10	5.594± 0.527	8	5.704± 0.823*

与本组升温前比较,*P<0.05

Comparison to the same group before rising temperature,* P<0.05

2.4 气温骤升诱发高血压大鼠脑梗塞 T_3 的动态变化

SD 大鼠在气温骤升前后 T_3 动态变化结果结果显示:升温对生理组大鼠 T_3 无明显变化,无统计学意义。假手术和模型组有相同结果。(见表 4)

表 4 气温骤升各组大鼠 T_3 的动态变化(ng/ml, $\bar{x}\pm$ s)

Table4 The dynamic changes of T_3 in every group of rats due to soaring temperature

Group	N	Before rising temperature	N	Under rising temperature	N	After rising temperature
Normal group	10	0.806± 0.117	10	0.817± 0.178	10	0.825± 0.116
Sham-operated group	10	0.811± 0.123	10	0.785± 0.155	9	0.749± 0.111
Model group	10	0.825± 0.112	10	0.859± 0.105	8	0.825± 0.084

2.5 气温骤升诱发高血压大鼠脑梗塞 T_4 的动态变化

SD 大鼠在气温骤升前后 T_4 动态变化结果显示:在温度变化过程中,生理组、假手术组大鼠血 T_4 无明显变化,无统计学意义。模型组大鼠血 T_4 水平在升温过程中略有升高,但升温后发生脑梗塞大鼠的血 T_4 水平却显著降低,明显低于升温前(P<0.01)、升温中(P<0.01),同时间点生理组和假手术组(P<0.01)。(见表 5)

表 5 气温骤升各组大鼠 T_4 的动态变化(ng/ml, $\bar{x}\pm$ s)

Table5 The dynamic changes of T_4 in every group of rats due to soaring temperature

Group	N	Before rising temperature	N	Under rising temperature	N	After rising temperature
Normal group	10	73.972± 6.170	10	70.176± 9.966	10	69.621± 7.493
Sham-operated group	10	64.158± 7.345	10	65.205± 6.149	9	65.138± 9.105
Model group	10	65.002± 5.023	10	67.915± 11.543	8	51.207± 8.202*△#●

与本组升温前比较,* P<0.01;与本组升温中比较,△ P<0.01;与同时间点生理组比较,# P<0.01;与同时间点假手术组比较,● P<0.01

Comparison to the same group before rising temperature,* P<0.01; Comparison to the same group under rising temperature,△P<0.01; Comparison to the normal group after rising temperature,# P<0.01; Comparison to the Sham-operated group after rising temperature,● P<0.01

3 讨论

下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴(HPA)和下丘脑—垂体—甲状腺轴是机体参与应激反应的主要神经内分泌系统。两轴的强烈兴奋,影响机体的多数应激反应的生理和病理变化。而血浆 ACTH、CORT 等的水平变化常被作为评价应激程度的指标[10-11]。本研究结果表明,突然升温作为一种应激刺激,它使高血压机体的肾上腺皮质轴和甲状腺轴激素的分泌产生了异常变化,并在突然升温诱发的脑梗塞的发病中起了重要的作用。

本实验研究显示对于生理组而言,气温突升使机体的应激反应性增强,尤其肾上腺皮质轴(HPA)的变化更为明显,表现为 ACTH、CORT 水平的升高。而在升温结束时机体的应激反应能恢复至正常水平。高血压大鼠在气温突升时也表现为应激反应性增强,CORT、TSH、T_3、T_4 水平均增高。一般而言,在应激状态下 ACTH 水平会升高,比如研究人员[12-14]发现急性期脑组织的缺血、缺氧可激发 HPA 轴功能导致 ACTH 水平明显上升。但是本研究结果表明 ACTH 水平却表现为降低,而且降温后发生脑梗塞大鼠的 ACTH 水平与降温前比则更是明显下降(P<0.01)。分析原因,可能是高血压影响了机体对外界刺激做出正常应激反应的能力。另外,升温结束后脑梗塞大鼠表现出了血 CORT 的异常持续升高,而血 CORT 的升高可以使血压升高、血液的粘稠度增加,从而有利于血栓的形成。这与我们前期对血液粘稠度的研究结果相一致[8]。高血压机体血 CORT 的异常持续升高可能也是脑梗塞大鼠血 ACTH 水平反馈性降低的原因。

本研究结果显示,升温结束后脑梗塞组大鼠 TSH 持续上升,而 T_3 水平却未随着 TSH 的升高而升高,这可能是应激反应导致血皮质醇增高,皮质醇抑制 5- 脱碘酶活性,阻碍 T_4 向

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

T_3 发生转化，因此出现了当升温结束时，模型组 TSH 持续上升，而 T_3 变化不明显。这与文献[15-17]报道 TSH 在外界应激下的持续释放可能与脑梗塞的形成有关相一致。而 T_4 水平异常下降，可能是机体在发生脑梗塞瞬间的一种自我保护反应，应激状态下甲状腺激素的分泌下降将减少机体代谢消耗，有利于节省能量，以调节和适应机体内环境紊乱，使心、脑、肾等重要器官得到物质代谢保障[18]。

综上可见，高血压机体应激反应系统紊乱，甲状腺刺激素和肾上腺皮质激素的异常波动，致使血压升高、血液的粘稠度增加，这可能是突然高温促发高血压机体脑梗塞发病的重要神经内分泌机制。

参考文献(References)

[1] Laaidi K, Minier D, Osseby GV, Couvreur G, Besancenot JP, Moreau T, Giroud M. Seasonal variation in strokes incidence and the influence of the meteorological conditions. Rev Neurol (Paris). 2004 Mar;160 (3):321-30. French

[2] Ohshige K, Hori Y, Tochikubo O, Sugiyama M. Influence of weather on emergency transport events coded as stroke: population-based study in Japan. Int J Biometeorol. 2005 Dec 20;:1-7

[3] Longo-Mbenza B, Phanzu-Mbete LB, M'Buyamba-Kabangu JR, et al. Hematocrit and stroke in black Africans under tropical climate and meteorological influence.Ann Med Interne (Paris). 1999 Apr;150(3): 171-7

[4] 陈丽明，袁成林，李军. 1584 例急性脑血管病患者的发病与季节气温及年龄的关系[J]. 临床神经病学杂志，1999,12(3):163-164
CHEN Ruan-li,YUAN Cheng-lin, Li Jun. To investigate the relationship between the incidence of 1584 patients on cerebrovascular disease and seasonal temperature and age [J]. Journal of Clinical Neurology, 1999,12(3):163-164 (In Chinese)

[5] 刘庆宪,宋永建.脑卒中发生的相关时问规律性临床研究 [J].武汉大学学报,2004,1(1):74-76
LIU Qing-xian, SONG Yong-jian. Research on time rhythm for occurrence of stroke [J], Journal of Hubei Medical University, 2004,1(1): 74-76 (In Chinese)

[6] Feigin VL, Nikitin YP, Bots ML,et al. A population-based study of the associations of stroke occurrence with weather parameters in Siberia, Russia (1982-92).Eur J Neurol. 2000 Mar;7(2):171-8

[7] 黄如训,曾进胜,苏镇培,等.易卒中型肾血管性高血压大鼠模型 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1991, 17(5):267
Huang Ru-xun,Zeng Jinsheng,Su Zhenpei,et al. Establishment of the model of stroke- prone renovascular hypertensive rats [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 1991,17(5):267

[8] 刘晓燕, 郭霞珍,杨云霜,等.骤然升温导致脑梗塞发病的血液流变学机制研究[J].北京中医药大学学报，2010，33 (1) :23-27.
LIU Xiao-yan, YANG Yun-shuang, GUO Xia-zhen, et al. The hemorheology mechanism of cerebral infarction induced by sudden rising of temperature [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2010, 33 (1) :23-27 (In Chinese)

[9] 刘晓燕,崔玉鹏，郭霞珍,杨云霜,李立华.气温骤降促发高血压大鼠脑卒中发病的血液流变学机制研究. 辽宁中医杂志，2010，37 (8) : 1610-1612
LIU Xiao-yan, CUI Yu-peng, GUO Xia-zhen, et al. The mechanism study of hemorheology in hypertensive rats with stroke induced by sudden drop of temperature[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010，37 (8) :1610-1612

[10] Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG. Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans [J]. Psychoneuroendocrinology, 2001, 26 (1):91-107

[11] Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, et a1.Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder[J].Neuropsychobiology,2000,42(2):82-92

[12] 潘伊凡,王严冬,谌剑飞.急性脑梗死始发状态阴虚阳亢证与促肾上腺皮质激素的关系探讨 [J]. 现代中西医结合杂志,2006,15(13): 1788-1789
FAN Yin-fan, WANG Yan-dong, ZHAN Jian-fei. To investigate the relationship between originating status of
acute infarction (yin xu yang kang Syndrome) and ACTH [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2006,15(13):1788-1789 (In Chinese)

[13] 殷旭华,刘淑萍.急性脑血管病高血糖相关激素的研究[J].中国热带医学,2007, 7(2): 201 -203
YIN Xu-hua; LIU Shu-ping. Observation on changes of hormones associated with hyperglycemia in patients with acute cerebrovascular disease[J]. China Tropical Medicine，2007, 7(2): 201 -203 (In Chinese)

[14] Romanova GA, Silachev DN, Shakova FM,et al.Neuroprotective and antiamnesic effects of Semax during experimental ischemic infarction of the cerebral cortex. Bull Exp Biol Med. 2006 Dec;142(6):663-6

[15] 刘运林,陆寅,邢诒刚.急性脑血管病血清和脑脊液甲状腺素的变化及其临床意义[J].实用医学杂志,2006,22(3):901-902
LIU Yun-lin , LU Yin , XING Ye-gang. Research on the changes and clinic significance of thyroxine in the serum and CSF of cerebrovascular disease [J]. The Journal of Practical Medicine,2006,22 (3): 901-902 (In Chinese)

[16] Hogervorst E, Huppert F, Matthews FE,et al. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. Psychoneuroendocrinology. 2008 Aug;33(7):1013-22

[17] Manganotti P, Acler M, Zanette GP,et al., Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2008 Jul-Aug;22(4):396-403

[18] 沈建平,邵森.脑出血患者血清甲状腺激素水平变化及其临床意义 [J].浙江医学,2004, 26 (3):199-200
SHEN Jian-ping, SHAO Sen,.Zhejiang Research on the changes and clinic significance of thyroxine in the serum of cerebral hemorrhage patients.Medical Journal [J], ,2004, 26 (3):199-200 (In Chinese)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net