

食蟹猴自发性高血压及患病危险性的相关性研究

徐湘婷¹, 韦祝梅², 李振明², 罗绍忠¹, 向黎¹, 张常弘¹, 杨继红¹, 杨淬³

(1. 昆明医科大学药学院暨省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明 650500; 2. 广西玮美生物科技有限公司, 广西 南宁 530105; 3. 云南民族大学民族药资源化学国家民委-教育部重点实验室, 云南 昆明 650500)

【摘要】目的 建立各年龄段食蟹猴血压参考值。**方法** 采用美国 Beckman-CX4 全自动生化分析仪和北京松下电工有限公司的腕式电子血压计, 检测 521 只食蟹猴血压及血脂指标, 对测定结果进行统计检验。**结果** 经统计分析, 不同年龄段的食蟹猴血压值差异显著, 老年组食蟹猴血压值高于其它年龄组; 老年组食蟹猴高血压的发病率高于其他年龄组, 高血压组食蟹猴身体质量指数 (body mass index, BMI) 高于同年龄组血压正常的食蟹猴; 老年组高脂血症食蟹猴高血压发病率高于其他年龄组。Logistic 回归分析显示, 年龄、BMI 及高脂血症在预测高血压组的患病危险性的预测能力分别为血压正常组的 1.435、1.218、2.337 倍。**结论** 初步建立不同年龄段食蟹猴的血压参考值。年龄、BMI、高脂血症为食蟹猴自发性高血压的危险因素, 基础血压值测量为食蟹猴自发性高血压模型筛选及其相关研究提供了依据。

【关键词】 食蟹猴; 高血压; BMI

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 06-0001-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.06.001

Spontaneous hypertension in cynomolgus monkeys and an analysis of its risk factors

XU Xiang-ting¹, WEI Zhu-mei², LI Zhen-ming², LUO Shao-zhong¹,
XIANG Li¹, ZHANG Chang-hong¹, YANG Ji-hong¹, YANG Cui³

(1. School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; 2. Guangxi Weimei Biotechnology Co., Ltd., Nanning 530105; 3. Key Laboratory of Chemistry in Ethnic Medicinal Resources, State Ethnic Affairs Commission & Ministry of Education, Yunnan Minzu University, Kunming 650500)

【Abstract】Objective To establish reference values for blood pressure in cynomolgus monkeys in different ages. **Methods** The blood pressures and blood lipids indexes were detected in 521 cynomolgus monkeys using an American BECKMAN-CX4 automatic biochemical analyzer and a wrist electronic blood pressure monitor. Statistical tests were performed to analyze the data. **Results** Significant differences were found in blood pressure values of cynomolgus monkeys in different ages. Blood pressure values in the elderly group were higher than those of other groups. The morbidity of hypertension in the elderly group was higher than those of the other groups. Body mass index (BMI) in the hypertension group was higher than that of normal group in the same age. The incidence of hypertension in the elderly group with

【基金项目】 国家“十二五”重大新药创制专项 (编号: 2011ZX09307-303); 广西科技计划项目 (编号: 桂科能 14123006-7); 广西科技计划项目 (编号: 桂科攻 1347003-3)。

【作者简介】 徐湘婷 (1979 -), 女, 硕士, 实验师, 研究方向: 疾病动物模型研究。E-mail: 391021428@qq.com。

【通讯作者】 杨淬 (1975 -), 男, 博士, 教授, 研究方向: 代谢性疾病新型治疗靶点。E-mail: yangynni@163.com。

hyperlipemia was higher than that of other groups. Logistic regression analysis showed that age, BMI and hyperlipidemia in the hypertensive group were 1.435, 1.218, and 2.337 times higher than those of the normal group when predicting the risk of hypertension. **Conclusions** We have initially established reference values of blood pressure in cynomolgus monkeys in different ages. Age, BMI and hyperlipidemia are risk factors of spontaneous hypertension in cynomolgus monkeys, and the measurement of blood pressure may provide a basis for the screening of cynomolgus monkey model of spontaneous hypertensive and related research.

【Key words】 Cynomolgus monkeys; Hypertension; BMI

高血压病是最常见的心血管疾病之一,随着人们生活及饮食习惯的不断改变,发病率快速增长并呈现年轻化的趋势。目前,全球约有 8 亿高血压患者,每年因高血压导致死亡的人数达到 900 多万人,是全球范围内的重大公共卫生问题。我国大约每 5 个成年人中就有 1 个人患高血压,高血压患者冠心病发病率比健康人高 2~3 倍,高血压是造成严重心脑血管疾病的最普遍、最重要的危险因素,因而对其进行干预是目前预防和控制心脑血管疾病的主要策略^[1-5]。食蟹猴(cynomolgus monkey)作为非人灵长类动物,在亲缘关系上与人类最为接近,与人类的遗传物质具有高度的同源性,同源性达 75%~98.5%^[6],在组织结构、生理和代谢功能等许多方面显示出与人类相似的特征,是理想的医学实验用动物,所获得的数据和资料更能准确反映其疾病的自然性,而且能够使研究者从病因、发病机理、临床症状等方面对疾病进行更广泛和深入的研究^[7]。食蟹猴生物参考值的研究国内外已有报道^[8],但多限于血液学、血液生化学指标,对于血压方面,尤其是分年龄段报道较少。本研究对广西玮美生物科技有限公司 521 只食蟹猴血压、体质指数、血脂水平进行了测试并加以分析。了解食蟹猴不同年龄段血压、体质指数、血脂的情况,并进一步探讨食蟹猴自发性高血压的危险因素,从而为食蟹猴自发性高血压模型筛选及相关研究提供参考。

1 材料和方法

1.1 动物

随机抽取 0~18 岁的雄性食蟹猴 521 只,其中,<4 岁:58 只;≥4 岁,<9 岁:186 只;≥9 岁,<15 岁:190 只;≥15 岁:87 只。级别:普通级,由广西玮美生物科技有限公司提供,生产许可证号:【SCXK 桂 2007-21.2】。

1.2 饲养条件

食蟹猴均饲养于动物大栏内(规格:5.0×3.6×2.6)m,2~10 只/栏,室温为(15~35)℃,湿度为

60%~100%,光线为自然光照,喂饲全价猴专用颗粒饲料,且辅以时令水果等青饲料,人工每日定时喂养,自由饮水。

1.3 仪器

宁波长城精工实业有限公司 GWP-91B 型水平尺;美国 Beckman-CX4 全自动生化分析仪;北京松下电工有限公司 EW3031 型腕式电子血压计。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 食蟹猴身长及体重测量:测量前食蟹猴禁食 12 h^[9],用盐酸氯胺酮按 5 mg/kg 体重剂量进行麻醉,用电子秤称量体重。用水平尺测量冠臀长度:动物以自然侧卧姿势(左侧卧位或右侧卧位)置于操作台上,身体保持舒展、伸直,测量者将水平尺刻度面朝上,贴近动物背部,并保持与动物脊椎在同一水平面上,调节水平尺中的气泡,使之位于两分划线中间,则测量从头顶到尾根的长度,即为动物冠臀长度,重复测量 3 次,读数,记录,以厘米为单位。BMI = 体重/冠臀长度²(单位:kg/m²)。

1.4.2 血压测定:动物取仰卧状态,身体、手臂、手指放松。手心向上、伸直手臂、手腕自然向外翻转;用北京松下电工有限公司的腕式电子血压计测量,将袖带卷绑在手腕内侧,使血压计与手腕内侧的中央位置相吻合,血压计与心脑在同一水平面上,取 3 次测量平均值,以 mmHg 记录,收缩压≥120 mmHg 和舒张压≥72 mmHg 判定为高血压^[10]。

1.4.3 血液生化指标测定:受检食蟹猴禁食 12 h 后取清晨空腹静脉血,4℃,3 000 r/min 离心 15 min,取血浆,放入-80℃冰箱冷冻待测。检测甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。TG ≥ 1.1 mmol/L、TC ≥ 4.0 mmol/L、LDL ≥ 2.5 mmol/L 判定为高脂血症^[10]。

1.5 动物分组

将动物按照年龄分成 4 组:幼年组(<4 岁),青年组(4 岁≤年龄<9 岁),中年组(9 岁≤年龄<15 岁),老年组(年龄≥15 岁)^[11]。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件包对试验数据进行统计学处理。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 各年龄组血压

食蟹猴收缩压及舒张压有随年龄增加而增高的趋势,其中幼年组、青年组、中年组收缩压明显低于老年组,差异有统计学意义($P < 0.01$),幼年组的收缩压低于青年组,青年组的收缩压低于中年组,但均无统计学意义($P > 0.05$),而幼年组的收缩压低于中年组,差异有统计学意义($P < 0.05$);幼年组、青年组、中年组舒张压明显低于老年组,差异有统计学意义($P < 0.01$),幼年组的舒张压稍高于青年组而低于中年组,青年组的舒张压也低于中年组,但无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 不同年龄组食蟹猴高血压发病率

食蟹猴高血压发病率有随年龄的增加而增高

的趋势,其中幼年组、青年组、中年组高血压发病率明显低于老年组,差异有统计学意义($P < 0.01$),幼年组的高血压发病率低于青年组,青年组的高血压发病率低于中年组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),而幼年组的高血压发病率明显低于中年组,差异有统计学意义($P < 0.05$),采用 χ^2 检验(Chi-square test)。见表 2。

2.3 不同年龄组高血压食蟹猴与正常血压食蟹猴 BMI 的比较

青年组、中年组、老年组高血压食蟹猴 BMI 明显高于同年龄组正常血压者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 高脂血症食蟹猴高血压的发病率

幼年组、青年组、中年组食蟹猴高脂血症发病率明显低于老年组,差异有统计学意义($P < 0.05$; $P < 0.01$),而幼年组、青年组、中年组高脂血症食蟹猴高血压发生率也低于老年组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 1 不同年龄组食蟹猴收缩压及舒张压(mmHg)
Tab.1 Systolic and diastolic blood pressure in cynomolgus monkeys in different ages(mmHg)

组别 Groups	动物数 Number	收缩压 SBP	舒张压 DBP	收缩压 95% 可信区间 SBP 95% confidence intervals	舒张压 95% 可信区间 DBP 95% confidence intervals
幼年组 Infant group	58	102. 25 ± 15. 15 ** Δ	58. 09 ± 11. 52 **	(72. 56, 131. 94)	(35. 51, 80. 67)
青年组 Youth group	186	104. 68 ± 14. 36 **	57. 57 ± 14. 15 **	(76. 53, 132. 83)	(29. 84, 85. 30)
中年组 Middle aged group	190	106. 78 ± 14. 01 **	59. 70 ± 12. 99 **	(79. 32, 134. 24)	(34. 24, 85. 16)
老年组 Elderly group	87	112. 05 ± 14. 72	64. 31 ± 14. 53	(83. 20, 140. 90)	(35. 83, 92. 79)

注:与老年组相比 ** $P < 0.01$;与中年组相比 $\Delta P < 0.05$
Note. Compared with the elderly group, ** $P < 0.01$. Compared with the middle aged group, $\Delta P < 0.05$.

表 2 不同年龄组食蟹猴高血压发病率
Tab.2 Morbidity of hypertension in the cynomolgus monkeys in different ages

组别 Groups	动物数 Number	高血压例数 Hypertension	正常血压例数 Normal pressure	高血压发生率 Incidence rate of hypertension
幼年组 Infant group	58	2	56	3. 45 ** Δ
青年组 Youth group	186	21	165	11. 35 **
中年组 Middle aged group	190	26	164	13. 61 **
老年组 Elderly group	87	24	63	27. 59

注:与老年组相比 ** $P < 0.01$;与中年组相比 $\Delta P < 0.05$
Note. Compared with the elderly group, ** $P < 0.01$. Compared with the middle aged group, $\Delta P < 0.05$.

2.5 年龄、BMI、高脂血症与高血压患病危险的关系分析

为考察年龄、BMI、高脂血症与高血压患病危险的关系有无差别,将所有数据分成正常血压组和高血压组作为因变量,年龄、BMI、高脂血症为自变量,进行 Logistic 回归分析,赋值见表 5,BMI 分成 5 组: BMI≤35.00 kg/m² 组,35.01 kg/m²≤BMI≤40.00 kg/m² 组,40.01 kg/m²≤BMI≤45.00 kg/m²,45.01 kg/m²≤BMI≤50.00 kg/m²,BMI≥50.01 kg/m²,结果见表 6;变量年龄的 OR 为 1.435,*P* =0.017,提示有统计学意义,自变量高水平和低水平相比,导致因变量向高水平发展的作用强度,即年龄值在预测

高血压组的患病危险性的预测能力为正常血压组 1.435 倍。提示年龄对高血压有较好的预测力;同时,变量 BMI 的 OR 为 1.218,*P* =0.028;变量高脂血症的 OR 为 2.337,*P* =0.007。变量 BMI 和高脂血症的 *P* <0.05,有统计学意义,两者系数均为正值,提示自变量高水平和低水平相比,导致因变量向高水平发展的作用强度,即 BMI 在预测高血压组的患病危险性的预测能力为正常血压组 1.218 倍。高脂血症在预测高血压组的患病危险性的预测能力为正常血压组 2.337 倍,提示 BMI 和高脂血症对高血压也有较好的预测力。

表 3 不同年龄组高血压食蟹猴与正常血压食蟹猴 BMI 的比较

Tab.3 Comparison of BMI in cynomolgus monkeys with the same age between the hypertension and normal groups			
组别 Groups	动物数 Number	高血压食蟹猴 BMI BMI in hypertension group	正常血压食蟹猴 BMI BMI in normal group
幼年组 Infant group	58	20.35 ± 1.26	22.25 ± 4.72
青年组 Youth group	186	40.46 ± 9.56 *	35.20 ± 9.32
中年组 Middle aged group	190	43.07 ± 8.94 *	39.16 ± 8.56
老年组 Elderly group	87	40.89 ± 6.61 *	36.51 ± 9.64

注:与同年龄组正常血压者 BMI 相比,* *P* <0.05

Note. Compared with the BMI in the normal blood pressure group in the same age,* *P* <0.05.

表 4 不同年龄组高脂血症食蟹猴高血压的发病率

Tab.4 Comparison of the incidence of hypertension between the groups with hyperlipemia in different ages					
组别 Groups	动物数 Number	高脂血症 例数 Hyperlipemia	高脂血症 发生率 Incidence of hyperlipemia	高脂血症食蟹猴 高血压的例数 Number of monkeys with hypertension in hyperlipemia group	高脂血症食蟹猴 高血压发生率 Incidence rate of hypertension in hyperlipemia group
幼年组 Infant group	58	5	8.62 *	1	20.00
青年组 Youth group	186	15	8.06 **	4	26.67
中年组 Middle aged group	190	22	11.57 **	5	22.73
老年组 Elderly group	87	22	25.29	7	31.82

注:与老年组相比* *P* <0.05,** *P* <0.01;

Note. Compared with the elderly group,* *P* <0.05,** *P* <0.01.

表 5 食蟹猴高血压患病危险因素 Logistic 回归分析自变量赋值

Tab.5 The independent variables of logistic regression analysis of the hypertension risk factors	
变量名称 variable names	变量赋值 Variable assignment
年龄(岁) Age (years old)	1 = <4,2 = 4 - 9,3 = 9 - 15,4 = ≥15
BMI(kg/m ²)	1 = ≤35.00,2 = 35.01 - 40.00,3 = 40.01 - 45.00,4 = 45.01 - 50.00,5 = ≥50.01
高脂血症 Hyperlipidemia	1 = 有,0 = 无

表 6 食蟹猴高血压患病危险因素 Logistic 回归分析结果
Tab.6 Results of Logistic regression analysis of the hypertension risk factors

自变量 Independent variable	回归系数 Regression coefficient	χ^2 值 Value of χ^2	P 值 P value	OR 值 The value of OR	OR 值 95% CI OR of 95% confidence intervals
年龄 (岁) age (years old)	0.361	5.650	0.017	1.435	1.062 ~ 1.929
BMI (kg/m ²)	0.197	4.824	0.028	1.218	1.021 ~ 1.452
高脂血症 hyperlipidemia	0.849	7.293	0.007	2.337	1.262 ~ 4.329

3 讨论

非人灵长类动物在亲缘关系上和人最接近,有利于寻找更加有效的早期诊断和预防高血压的方法和技术手段,同时大大降低新药研发的风险。非人灵长类灵长目猕猴属动物包括恒河猴和食蟹猴,与人类的遗传同源性很高,而食蟹猴相比恒河猴,体型较小,性情温顺,便于实验操作,是很好的高血压疾病动物模型^[12]。本课题通过建立食蟹猴血压等相关指标基础数据库,确定了不同年龄段食蟹猴血压的水平;老年组的食蟹猴收缩压及舒张压均高于其它年龄组食蟹猴,差异有统计学意义,但青年组和幼年组的血压相比,有升高的趋势,但差异不显著,考虑可能为幼年组动物样本量较少,增大了抽样误差。实验结果显示老年组食蟹猴高血压的发病率高于其他年龄组,而中年组、青年组幼年组的高血压发病率逐渐降低,但差异均无统计学意义,同样考虑为高血压动物发生率低,样本量少,导致的抽样误差加大。高血压组食蟹猴 BMI 均高于同年龄组正常血压食蟹猴;老年组高脂血症食蟹猴高血压发病率高于其他年龄组。实验还进一步确定了年龄、BMI、高脂血症为食蟹猴自发性高血压的危险因素,这与中国高血压防治指南 2010 版中提到的我国人群高血压流行的一般规律相符。血脂代谢紊乱、肥胖、高龄可促使机体血液粘滞性增高、血液流变学异常、内皮细胞功能损伤及胰岛素抵抗等,从而通过多种途径导致高血压患病率升高,加重高血压的病理生理改变。食蟹猴自发性高血压能够得到接近人类病症的生活性高血压模型,达到轻、中度高血压水平。也可用高脂高糖高盐饮食在老龄、高 BMI 和高脂血症食蟹猴上诱发饮食性高血压动物模型,缩短建模时间、提高成模率,相比传统的手术型高血压小动物模型、自发性高血压大鼠模型等小动物模型,食蟹猴高血压动物模型更能模拟

人类高血压疾病的所有特质,更贴近人类高血压的发生发展。在研究高血压发病机制及并发症方面具有广泛的应用前景。

参考文献:

[1] World Health Organization. A global brief on hypertension [R]. Geneva: World Health Organization, 2013; 9.

[2] Wang J, Zhang L, Wang F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: Results from a national survey [J]. Am J Hypertens, 2014, 27 (11): 1355 - 1361.

[3] 田野,陈娟,王海鹏,等. 1991 - 2009 年我国成人高血压流行趋势分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2014, 15 (2): 138 - 142.

[4] De Geest S, Ruppar T, Berben L, et al. Medication non-adherence as a critical factor in the management of presumed resistant hypertension: A narrative review [J]. EuroIntervention, 2014, 9 (9): 1102 - 1109.

[5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701 - 743.

[6] 王冬平,隋丽华,洪宝庆,等. 食蟹猴与猕猴血液生理和生化指标的比较 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17 (7): 400 - 402, 434.

[7] Carlsson HE, Schapiro SJ, Farah I, et al. Use of primates in research: a global overview [J]. Am J Primatol, 2004, 63 (4): 225 - 237.

[8] 韦祝梅,杨波,李振明,等. 肥胖及糖尿病食蟹猴全天血糖、胰岛素值及相关生理指标观测 [J]. 实验动物与比较医学, 2015, 35 (5): 394 - 397.

[9] 王艳静,叶华虎,邵军石. 猕猴自发性糖尿病动物模型的初步探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2004, 14 (1): 13 - 15.

[10] 邢凤英,严国锋,杨伟敏,等. 3 - 4 岁猕猴生理指标的测定 [J]. 实验动物与比较医学, 2013, 33 (4): 310 - 314.

[11] 郝香芬,王玉玲,李学家,等. 食蟹猴的基础血糖值调查 [J]. 四川动物, 2011, 30 (1): 111 - 114.

[12] 王喆,李瑞生. 衰老动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23 (3): 67 - 70.