



应激性高血压动物模型的研究现状

万 方, 李智涵, 屠建锋, 刘存志, 汪 露

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0281>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

常见大、小鼠实验性心血管病模型专家共识

中华高血压杂志. 2022, 30(8): 710-719 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2022.08.004>

糖尿病相关动脉钙化的动物模型

中华高血压杂志. 2022, 30(12): 1137-1141,1100 <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2022.12.010>

新型心肾综合征大鼠动物模型建立与评价

中华高血压杂志. 2018, 26(5): 435-443 <https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2018.05.009>

高血压动物模型应用概况与研究进展

中华高血压杂志. 2017, 25(8): 727-732 <https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2017.08.013>



关注微信公众号，获得更多资讯信息

应激性高血压动物模型的研究现状

万方, 李智涵, 屠建锋, 刘存志, 汪露

北京中医药大学针灸推拿学院, 北京中医药大学国际针灸创新研究院, 北京 100029

高血压作为导致心血管疾病死亡最重要的危险因素之一, 对人类健康造成了严重威胁^[1]。一项流行病学研究结果显示, 2018年中国高血压患病率已达27.5%, 但治疗率和控制率分别仅为34.9%和11.0%^[2]。随着现代社会迅速发展, 人类面临的生活压力不断增加, 使得长期压力应激成为诱发高血压的重要原因之一^[3]。应激性高血压(stress-induced hypertension, SIH)指长期慢性心理或生理压力引起的高血压状态。近年来, 压力相关的高血压发病率迅速增加, 使得SIH成为了严重的公共卫生问题^[4]。为了更深入地揭示SIH的发病机制并探索新的防治策略, 建立动物模型是研究的重要前提。针对不同的应激类型和研究目的, 研究者可以采用束缚、电击、噪声、社交压力等多种应激方法构建模型。本文旨在对SIH动物模型的建立进行综述, 为深入探讨SIH的病理机制以及高血压的治疗提供参考。

1 SIH常用实验动物

在SIH相关的研究中最常采用的动物为大鼠, 包括Wistar大鼠、SD大鼠、自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)和临界性高血压大鼠(borderline hypertensive rat, BHR), 较少使用的为小鼠。BHR是由SHR与正常血压大鼠[Wistar-Kyoto (WKY)大鼠]杂交而来的第一代, 其基线动脉血压高于正常血压范围。在长期应激或高盐饮食的作用下, BHR可发展为持续性高血压^[5]。因此, BHR成为研究应激或高盐饮食在高血压形成中的作用及机制的理想选择。

在SIH动物实验中, 常选择雄性动物。然而, 研究发现, 雄性和雌性大鼠在暴露于相同类型(同型)或不同类型(异型)压力源刺激时, 产生的躯体变化存在差异。同型或异型压力应激对雄性大鼠的心率和自主神经活动的影响相似, 而雌性大鼠对同型应激刺激更为敏感^[6-7]。这一发现提示性别差异可能在SIH研究中扮演重要角色, 值得进一步研究。

2 SIH动物模型常见应激方式

2.1 束缚应激 束缚应激是通过限制动物自由活动, 施加束缚刺激, 从而给动物带来生理和心理上的双重压力, 此方法可模拟人类在紧张环境下受限的情境, 如监控、高压工作的环境, 或在社交场合中感到被约束。该模型制备方法简单, 成本廉价, 被广泛运用于应激相关高血压的研究。束缚应激可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 导致大鼠血清皮质醇、促肾上腺皮质激素释放激素水平增高、一氧化氮减少等, 这些指标的改变可能是束缚应激致心血管功能损伤的相关机制^[8]。Silva等^[9]选用雌性Wistar大鼠建立了慢性束缚应激(chronic restraint stress)模型。研究人员每天将大鼠单独束缚在塑料胶囊中, 60 min/次, 5 d/周, 持续12周, 其余时间任大鼠在笼中自由活动, 每3周测量一次清醒状态的血压, 结果发现第6周开始, 束缚组大鼠的血压持续上升。Yamanaka等^[10]利用一次性限制器, 每天束缚雄性Wistar大鼠1 h, 5 d/周, 持续3周, 发现束缚压力组大鼠血压升高(收缩压 ≥ 130 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)。Seo等^[11]每天将雄性SD大鼠放置在丙烯酸容器内, 进行2 h的束缚刺激, 同时给予腹内注射尼古丁, 连续3周, 与正常组相比, 模型组大鼠的收缩压明显升高[模型组(135.67 ± 1.88) mmHg, 正常组(121.62 ± 2.10) mmHg]。研究表明, 每天束缚雄性昆明小鼠6 h, 连续束缚7 d, 随后让其自由活动3 d, 循环重复4次, 发现37.5%的小鼠出现高血压^[12]。Wang等^[13]将雄性C57BL/6J小鼠单独束缚在50 mL有孔玻璃管(直径28 mm, 长100 mm)中, 每日束缚2 h, 连续束缚14 d, 成功建立了慢性束缚应激高血压小鼠模型(收缩压 ≥ 130 mmHg, 舒张压 ≥ 100 mmHg)。

2.2 电击应激 在应激相关研究中, 电击被广泛应用于建立动物模型以模拟压力性疾病。电击作为一种刺激手段, 可通过激活肾交感神经, 引起机体氧化/抗氧化系统失衡, 导致动物血压升高^[14]。早在1985年, Cox等^[15]就采用尾部电击应激制备了SIH大鼠模型。研究人员每日给予雄性BHR尾部电击(0.25~0.4 mA, 持续1 s)2 h, 2 h内电击次数约350次, 5 d/周, 共12周, 模型大鼠的血压明显升高(收缩压 ≥ 180 mmHg)。此外, 对SD大鼠施加足底电击刺激同样成功建立了高

血压大鼠模型。蒋人地等^[14]通过给予雄性SD大鼠足底电击,2次/d,电流强度为2~4 mA,电压输出为75 V,脉冲间隔为5~30 s,波宽为50~100 ms,每次持续2 h,连续14 d,以此构建SIH模型。研究人员每3天测量一次血压,结果显示电击组大鼠的血压从第7天开始持续升高,且血浆中的肾素和血管紧张素Ⅱ浓度也明显升高。

2.3 电击结合噪声应激 噪声是引起血脂异常、血压升高和心血管相关生化指标水平异常的一个重要危险因素^[16]。研究表明,噪声接触过多可能会使心理压力增加,从而激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统,促使肾上腺素、去甲肾上腺素和皮质醇的分泌增加,进一步使血压升高^[17]。足底电击结合噪声刺激在SIH研究中应用最为广泛,其结合了心理(噪声)和生理(电击)的双重压力,多模态应激模拟了人类高压职业环境中的多重挑战。足底电刺激是一种可使动物产生恐惧的复杂应激源,而噪声作为另一种外部刺激,能够干扰动物的行为状态。此类模型的机制可能与神经炎症反应、中枢交感神经系统、肾素-血管紧张素系统有关^[18-19]。在实验中,动物逐渐形成对噪声的条件反射,即听到噪声预示着即将到来的电击,这种条件反射的形成增加了心理压力的强度。该模型表现出明显的血压、心率升高和肾交感神经活动增强,被普遍认为是研究SIH的理想模型。有研究发现,将雄性SD大鼠置于电笼内,间歇性给予35~80 V的电击(持续时间50 ms,间隔2~30 s),同时施加88~98 dB的噪声刺激,2次/d,2 h/次,连续15 d,可成功建立SIH大鼠模型^[19-22]。Zhang等^[23]在雄性C57BL/6小鼠中采用相似的方法建立SIH模型,每日给予小鼠0.5 mA的足底电击刺激,持续1 s,间隔4 min,并同时施加蜂鸣器噪声作为条件刺激,2 h/次,连续15 d,结果显示小鼠平均动脉压显著上升以及肾交感神经活动明显增强。另有研究表明,利用间断足底电声光等复合应激因素,每天刺激大鼠2 h,连续12周同样可成功构建SIH大鼠模型^[24-25]。

2.4 慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS) CUMS,又称为慢性不可预知性应激(chronic unpredictable stress, CUS)或慢性温和应激(chronic mild stress, CMS),由Katz等^[26]于1981年首先建立。该模型通过在21 d内对实验动物实施一系列不可预知的应激刺激,如电击、禁食、冷/热水游泳、束缚、昼夜颠倒等,导致动物血浆皮质类固醇水平增加(该指标被认为是慢性应激模型的特征^[27-28])。研究表明,CUMS诱导高血压的机制可能与调节环磷酸腺苷表达、影响离子通道等有关^[29-30]。CUMS模型的制备时间较长,但由于所施加的应激刺激种类繁多、

复杂和真实,使得动物在生理上和心理上难以适应。因此,该模型能够有效模拟人们在工作、生活等方面不断面临变化和突发事件情形,适用于深入探究在遗传和环境条件相互作用下导致持续性高血压发生的机制。Zhou等^[31]对雄性BHR和Wistar大鼠每天同时施加2种随机应激源,持续42 d。结果显示,在CUMS期间,Wistar大鼠血压出现升高,而CUMS结束后,其血压会在1周内恢复到基线水平。相反,CUMS会导致BHR血压持续升高。Sheng等^[30]采用类似的方法也成功制备了SIH大鼠模型,他们发现在持续21 d的CUS下,BHR的血压显著升高,且在CUS结束后至少3周内血压仍保持升高。然而,张丽军等^[32]研究发现CUMS对SHR血压没有显著影响,他们通过每日将大鼠暴露于1种应激刺激中,连续21 d(每种刺激出现3次,同种刺激不能连续出现2次),但SHR的血压未出现显著变化。因此,在此模型中,应激方式和实验动物的选择显得尤为重要。

2.5 冷应激 先前的研究表明,暴露于冷应激环境的人群更容易患高血压^[33]。相关机制研究发现,冷应激可能通过激活交感神经系统,增加肾上腺素和去甲肾上腺素释放,或抑制一氧化氮的产生,增加内皮素-1的表达,从而引起血压升高^[34-37]。冷应激还可能通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统来升高血压^[38]。在冷应激性高血压模型中,实验动物通常会暴露在低温环境下,以模拟寒冷条件对机体的影响。因此,该模型是研究寒冷地区对血压影响的理想动物模型。Chen等^[39]发现,在 $(6.7 \pm 2)^\circ\text{C}$ 寒冷环境暴露2周的雄性SD大鼠,血压出现明显升高,在第6周时达到峰值[(收缩压 $(145 \pm 4.8) \text{ mmHg}$)]。Wang等^[40]采用雄性SD大鼠建立冷应激性高血压模型,每天将大鼠在 $(4 \pm 1)^\circ\text{C}$ 人工气候环境模拟箱中暴露22 h,持续6周,结果显示第6周时大鼠收缩压为 $(140 \pm 11) \text{ mmHg}$ 。Li等^[41]采用相似方法建立了冷应激性高血压模型,他们将雄性SD大鼠置于同样的寒冷环境 $[(4 \pm 1)^\circ\text{C}]$ 中,8周后冷暴露组大鼠收缩压为 $(136.31 \pm 3.92) \text{ mmHg}$,且当大鼠脱离寒冷环境回到 $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$ 的温度时,其血压不会完全恢复正常。然而,在冷应激性高血压动物模型中,大多数研究都使用了雄性动物,关于相同的寒冷条件下雌性动物是否适用,仍有待进一步研究。

2.6 社交应激 社会压力是一种长期的刺激,除了在人类社会不可避免,在动物中也普遍存在。社交应激模型中,动物通常会处于无法赢得社交竞争或遭受社交排斥的情境中,引发其产生应激反应。这种模型能够有效模拟个体在社交环境中面临人际关系紧张或社交排斥所引发的生理和心理反应。在该模型中,通过将经过筛选的Long-Evans大鼠(即“居留者”)与模型大

鼠(即“入侵者”)置于同一笼中的方式,触发了居留者发起身体对抗、击打和撕咬等攻击行为,进而促使入侵者展示屈服行为,如背部朝下、腹部暴露等,这象征着社交挫败的发生。社交压力应激升高血压的机制与中枢肾素-血管紧张素系统的激活、促炎因子表达的增加等有关^[42]。Xue等^[42]将雄性SD大鼠与不同的居留者大鼠接触,每次持续2 h,总共进行3次,每次间隔1 d,同时给予模型组和对照组大鼠相同慢升压剂量的血管紧张素Ⅱ输注。结果表明,经历社交挫败的大鼠表现出明显的平均动脉压升高(≥ 140 mmHg)。Alkadhi等^[43]采用社交压力和强迫游泳压力两种方式建立SIH模型,发现施加应激刺激后,大鼠的血压持续上升,并在5~6 d内达到稳定水平[收缩压(142.93 ± 6.74) mmHg]。停止施加社交压力时,大鼠血压在5~7 d内恢复至控制水平。他们还进一步观察了不同性别在社交压力下血压的变化,结果显示,在升压幅度和达到最高血压水平所需天数上,雌性和雄性大鼠之间没有显著差异。此外,Kluknavsky等^[44]选择雄性BHR来观察社会压力对其血压的影响。在实验中,对照组的大鼠被饲养在39 cm×23.3 cm×23 cm(高)的笼子中,每个笼子内仅放置2只大鼠。应激组的大鼠被放置在相同尺寸的笼子中,但每个笼子内放置5只大鼠,给予其6周的慢性拥挤压力。结果显示,在第2周时,应激组大鼠的血压显著升高。社交压力模型不涉及任何身体约束、伤害或明显的不适,是模拟人类生活中社交与工作压力导致血压持续升高的理想模型。

2.7 天敌应激 天敌应激是一种模拟环境中动物受到天敌威胁的实验方法。在动物模型中,通过暴露动物于天敌刺激中,如播放捕食者的声音、释放捕食者的气味或模拟捕食者的外形等方式,可以有效诱发动物产生压力应激反应。该模型可模拟人类在遭受直接威胁时的心理和生理反应状态。Xue等^[45]研究发现,捕食者气味应激可导致高血压易感。研究人员将郊狼的尿液喷洒在纱布上,并置于雄性SD大鼠笼子下方,使大鼠暴露于天敌气味中,20 min/d,间隔2 d进行1次,共3次,1周后对实验组和对照组大鼠皮下输注慢升压剂量血管紧张素Ⅱ,持续2周。结果显示,实验组大鼠血压显著上升(平均动脉压 ≥ 150 mmHg)。

2.8 慢性间歇性缺氧 慢性间歇性缺氧诱导的高血压动物模型模拟了阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征引起的高血压。该模型通过重复缺氧-复氧过程来模拟人类疾病发展过程。研究认为,慢性间歇性缺氧引发的血压升高可能与颈动脉体的外周化学感受器和交感神经系统激活有关^[46-48]。Olea等^[49]将雄性Wistar大鼠置于交替5%氧浓度和空气循环的环境中,8 h/d,连续30 d,成功建立了高血压大鼠模型。Pereyra等^[50]

每天将雄性SD大鼠置于间歇性低氧环境(氧气浓度为5%,12次/h,8 h/d)中,持续21 d,结果发现大鼠血压显著升高。此外,圣豪等^[51]利用氮气稀释的原理,将雄性SD大鼠置于低氧仓内,通过调节氮气和氧气的比例,将仓内的氧气浓度降至环境氧气浓度的21%,充入氮气4 min,使低氧仓的最低氧气浓度达到6%,维持40 s后充入氧气5 min,使氧浓度达到21%,整个循环9 min,每天持续8 h,15 d后成功建立了高血压大鼠模型。

3 总结与展望

本文总结了目前SIH动物模型的常见制备方法(表1),并探讨了不同应激方式在诱导高血压症状方面的有效性。选择不同的应激方法,如束缚应激、电击应激、冷应激、社交应激等,可以诱发动物出现高血压。动物模型的成功构建是研究人类SIH的有力工具,有助于揭示导致高血压和相关心血管疾病的潜在危险因素,从而为制定有效的防治策略提供理论依据。

在SIH动物模型中,足底电击结合噪声应激方式应用最为广泛,其制备方法简单,模型稳定性相对较好,可使实验动物血压升高30 mmHg左右。束缚应激模型操作简单,成本廉价,但其模型制备周期较长,应激源较单一。而CUMS模型因其应激源种类繁多,可以更加真实有效地模拟人们在工作、生活中的压力情境,该模型能够使动物的血压升高40~50 mmHg,且造模结束后,实验动物血压仍保持持续升高,能够维持2~3周。此外,冷应激模型被认为是研究寒冷环境对高血压影响的理想动物模型。在极冷条件下,实验动物的血压可升高20~40 mmHg。社交应激和天敌应激模型不涉及任何身体伤害,适用于研究社交压力对高血压的影响。慢性间歇性缺氧模型通过诱发动物低氧状态导致其血压升高,该模型操作简便,可用于缺氧和睡眠相关高血压疾病的研究。上述不同应激模型具有各自的特点,可以模拟不同类型的应激环境,研究人员可根据研究需求和条件选择合适的动物模型开展实验研究。

在未来的研究中,应深入探讨不同类型SIH模型的发生机制及相关防治策略。不同类型的应激源,如束缚应激、冷应激及社交应激等,其对高血压的机制尚待深入阐明。这些应激因素可能通过影响神经内分泌系统、自主神经功能以及炎症反应、氧化应激等通路参与高血压的发生与发展。此外,动物模型虽然能够有效模拟人类疾病,但由于生理、遗传和环境等多方面的因素,使得动物实验的结果在临床应用中受到限制。如何改进现有的动物模型,以提高其临床相关

性,也是未来研究的重要方向。通过跨学科的合作研究及动物模型的多样化选择,可以更准确地反映疾病的机制,为 SIH 提供潜在的干预策略和治疗方向,为临床治疗提供科学依据。

表 1 SIH 动物模型

模型	动物	造模方法	血压升高 (mmHg)	模型特点
束缚应激	Wistar大鼠	①束缚1 h/d, 5 d/周,持续12周 ^[9] ; ②束缚1 h/d, 5 d/周,持续3周 ^[10]	20~40	制备方法简单,成本廉价,但应激源较单一,造模周期较长
	SD大鼠	束缚2 h/d,结合腹内注射尼古丁,连续3周 ^[11]		
	昆明小鼠	7 d束缚后自由活动3 d, 6 h/d,连续40 d ^[12]		
	C57BL/6J小鼠	每日束缚2 h,连续14 d ^[13]		
电击应激	SD大鼠	①足底间歇性电击, 2 h/d,连续14 d ^[14] ; ②尾部间歇性电击, 2 h/d, 5 d/周,持续12周 ^[15]	15~20	应激强度和持续时间有可控性,应激源较单一
	BHR			
足底电击结合噪声应激	SD大鼠	足底间歇性电击结合噪音刺激,2次/d, 2 h/次,持续15 d ^[19-23]	20~40	SIH动物研究中应用最多,制备方法简单,动物高血压状态相对稳定
	C57BL/6小鼠			
慢性不可预知温和应激	BHR	①每天2种随机应激源,持续42 d ^[31] ; ②每天2种随机应激源,持续21 d ^[30]	40~50	制备时间较长,但应激源多、复杂,可以更加真实地模拟人们在工作、生活中的压力情境
冷应激	SD大鼠	①(6.7±2)℃寒冷刺激,连续6周 ^[39] ; ②(4±1)℃寒冷刺激,22 h/d,连续6周 ^[40] ; ③(4±1)℃寒冷刺激,连续8周 ^[41]	20~40	操作简单,周期长,是研究寒冷刺激对高血压影响的理想动物模型
社交应激	SD大鼠	社交压力,2 h/次,共3次,每次间隔1 d,同时给予慢升压剂量血管紧张素Ⅱ输注 ^[42]	20~30	不涉及任何身体约束、伤害或明显的不适,是模拟人类生活中社交与工作压力导致血压持续升高的理想模型
	Wistar大鼠	社交压力加强迫游泳 ^[43]		
	BHR	慢性拥挤压力,6周 ^[44]		
天敌应激	SD大鼠	天敌气味刺激,20 min/d,间隔2 d进行1次,共3次,并给予慢升压剂量血管紧张素Ⅱ输注 ^[45]		
慢性间歇性缺氧	Wistar大鼠	5%氧浓度与空气交替,8 h/d,连续30 d ^[49]	20~30	模型制备方法简单,周期长,用于缺氧和睡眠相关高血压的研究
	SD大鼠	①5%氧浓度交替,8 h/d,连续21 d ^[50] ; ②氧浓度6%与21%交替,8 h/d,连续15 d ^[51]		

注: SIH为应激性高血压; BHR为临界性高血压大鼠。

参考文献

[1] Fontes M, Marins FR, Patel TA, et al. Neurogenic background for emotional stress-associated hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2023, 25(7): 107-116.

[2] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012–2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.

[3] Spruill TM. Chronic psychosocial stress and hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12(1): 10-16.

[4] Wu Q, Xu Z, Song S, et al. Gut microbiota modulates stress-induced hypertension through the HPA axis[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162: 49-58.

[5] Sanders BJ, Lawler JE. The borderline hypertensive rat (BHR) as a model for environmentally-induced hypertension: a review and update[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1992, 16(2): 207-217.

[6] Vieira JO, Duarte JO, Costa-Ferreira W, et al. Influence of pre-existing hypertension on neuroendocrine and cardiovascular changes evoked by chronic stress in female rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 97: 111-119.

[7] Vieira JO, Duarte JO, Costa-Ferreira W, et al. Sex differences in cardiovascular, neuroendocrine and behavioral changes evoked by chronic stressors in rats[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81: 426-437.

[8] 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[J]. *临床军医杂志*, 2013, 41(12): 1299-1301.

[9] Silva AA, Perilhão MS, Portes LA, et al. Physical exercise attenuates stress-induced hypertension in rats but not the impairments on the myocardial mechanics[J]. *J Hypertens*, 2022, 40(3): 528-535.

[10] Yamanaka K, Suzuki M, Pham LT, et al. Involvement of D1 dopamine receptor in the nucleus of the solitary tract of rats in stress-induced hypertension and exercise[J]. *J Hypertens*, 2024, 42(10): 1795-1804.

[11] Seo E, Kang P, Seol GH. Trans-anethole prevents hypertension induced by chronic exposure to both restraint stress and nicotine in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 249-253.

[12] 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[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(1): 77-82.

[13] Wang Y, Xia M, Lu J, et al. TIP60 mediates stress-induced hypertension via promoting glutamate^{dmPFC-to-vCA1} release[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2259130.

[14] 蒋人地, 张哲, 许剑冰, 等. 大鼠肾交感神经与氧化应激在足底电击引发的高血压中的作用[J]. *生理学报*, 2015, 67(3): 335-340.

[15] Cox RH, Hubbard JW, Lawler JE, et al. Exercise training attenuates stress-induced hypertension in the rat[J]. *Hypertension*, 1985, 7(5): 747-751.

- [16] Gan WQ, Mannino DM. Occupational noise exposure, bilateral high-frequency hearing loss, and blood pressure[J]. *J Occup Environ Med*, 2018, 60(5): 462-468.
- [17] 许蕊, 罗渝, 邓华欣, 等. 不同性别职业噪声暴露人群听力损失程度与高血压的关联分析[J]. *重庆医学*, 2024, 53(8): 1237-1243.
- [18] Wu Q, Chen Y, Zhang W, et al. Upregulation of chemokines in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats with stress-induced hypertension[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e926807.
- [19] Hu L, Zhang S, Ooi K, et al. Microglia-derived NLRP3 activation mediates the pressor effect of prorenin in the rostral ventrolateral medulla of stress-induced hypertensive rats[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(5): 475-492.
- [20] Zhang S, Xing M, Chen G, et al. Up-regulation of miR-335 and miR-674-3p in the rostral ventrolateral medulla contributes to stress-induced hypertension[J]. *J Neurochem*, 2022, 161(5): 387-404.
- [21] Zhang S, Chen G, Wang X, et al. LncRNA INPP5F ameliorates stress-induced hypertension via the miR-335/Ctn axis in rostral ventrolateral medulla[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(7): 1830-1847.
- [22] Liu T, Wang L, Chen G, et al. PDZD8-mediated endoplasmic reticulum-mitochondria associations regulate sympathetic drive and blood pressure through the intervention of neuronal mitochondrial homeostasis in stress-induced hypertension[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 183: 106173.
- [23] Zhang S, Hu L, Jiang J, et al. HMGB1/RAGE axis mediates stress-induced RVLM neuroinflammation in mice via impairing mitophagy flux in microglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 15.
- [24] 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[J]. *新疆医科大学学报*, 2019, 42(9): 1126-1131, 1135.
- [25] 纳非沙·卡德尔, 阿依西布·萨吾提, 钟莉, 等. 中药复方缓压乐对应激性高血压大鼠内质网应激IRE1信号通路的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2023, 46(4): 447-452.
- [26] Katz RJ. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982, 16(6): 965-968.
- [27] Gerges NZ, Stringer JL, Alkadhi KA. Combination of hypothyroidism and stress abolishes early LTP in the CA1 but not dentate gyrus of hippocampus of adult rats[J]. *Brain Res*, 2001, 922(2): 250-260.
- [28] Lowrance SA, Ionadi A, McKay E, et al. Sympathetic nervous system contributes to enhanced corticosterone levels following chronic stress[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 68: 163-170.
- [29] Zhao H, Wu Q, Li N, et al. The mechanism of chronic unpredictable mild stress induced high blood pressure in rats: a proteomic and targeted metabolomic analysis[J]. *Mol Omics*, 2023, 19(5): 395-403.
- [30] Sheng ZF, Zhang H, Phaup JG, et al. Corticotropin-releasing hormone neurons in the central nucleus of amygdala are required for chronic stress-induced hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(8): 1751-1762.
- [31] Zhou JJ, Shao JY, Chen SR, et al. $\alpha 2\delta$ -1-Dependent NMDA receptor activity in the hypothalamus is an effector of genetic-environment interactions that drive persistent hypertension[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(30): 6551-6563.
- [32] 张丽军, 刘梅颜. 慢性应激对大鼠血压和抑郁行为的影响及治疗探索[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(9): 1061-1064, 1069.
- [33] Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE, et al. Sympathoadrenal stress reactivity is a predictor of future blood pressure: an 18-year follow-up study[J]. *Hypertension*, 2008, 52(2): 336-341.
- [34] Sun Z, Wang X, Wood CE, et al. Genetic AT1A receptor deficiency attenuates cold-induced hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 288(2): R433-439.
- [35] Matsukawa T, Gotoh E, Uneda S, et al. Augmented sympathetic nerve activity in response to stressors in young borderline hypertensive men[J]. *Acta Physiol Scand*, 1991, 141(2): 157-165.
- [36] 敬开权, 曾荣, 顾洪丰, 等. 慢性寒冷应激对高血压大鼠血浆及脑组织中 ET-1 和 CGRP 表达的影响[J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(2): 118-123.
- [37] Iwen KA, Backhaus J, Cassens M, et al. Cold-induced brown adipose tissue activity alters plasma fatty acids and improves glucose metabolism in men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11): 4226-4234.
- [38] Sun Z, Cade R, Zhang Z, et al. Angiotensinogen gene knockout delays and attenuates cold-induced hypertension[J]. *Hypertension*, 2003, 41(2): 322-327.
- [39] Chen PG, Sun Z. AAV delivery of endothelin-1 shRNA attenuates cold-induced hypertension[J]. *Hum Gene Ther*, 2017, 28(2): 190-199.
- [40] Wang B, Liu J, Lei R, et al. Cold exposure, gut microbiota, and hypertension: a mechanistic study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 833: 155199.
- [41] Li Y, Zhou E, Yu Y, et al. Butyrate attenuates cold-induced hypertension via gut microbiota and activation of brown adipose tissue[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 943: 173835.
- [42] Xue B, Yu Y, Wei SG, et al. Stress-induced sensitization of angiotensin II hypertension is reversed by blockade of angiotensin-converting enzyme or tumor necrosis factor- α [J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(9): 909-917.
- [43] Alkadhi KA, Alzoubi KH, Aleisa AM, et al. Psychosocial stress-induced hypertension results from in vivo expression of long-term potentiation in rat sympathetic ganglia[J]. *Neurobiol Dis*, 2005, 20(3): 849-857.
- [44] Kluknavsky M, Balis P, Liskova S, et al. Dimethyl fumarate prevents the development of chronic social stress-induced hypertension in borderline hypertensive rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(8): 947.
- [45] Xue B, Xue J, Yu Y, et al. Predator scent-induced sensitization of hypertension and anxiety-like behaviors[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(4): 1141-1152.
- [46] Lesske J, Fletcher EC, Bao G, et al. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system[J]. *J Hypertens*, 1997, 15(12 Pt 2): 1593-1603.
- [47] Fletcher EC, Lesske J, Culman J, et al. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia[J]. *Hypertension*, 1992, 20(5): 612-619.
- [48] Peng YJ, Su X, Wang B, et al. Role of olfactory receptor78 in carotid body-dependent sympathetic activation and hypertension in murine models of chronic intermittent hypoxia[J]. *J Neurophysiol*, 2021, 125(6): 2054-2067.
- [49] Olea E, Docio I, Quintero M, et al. Peripheral dopamine 2-receptor antagonist reverses hypertension in a chronic intermittent hypoxia rat model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4893.
- [50] Pereyra K, Las Heras A, Toledo C, et al. Chemogenetic inhibition of NTS astrocytes normalizes cardiac autonomic control and ameliorate hypertension during chronic intermittent hypoxia[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1): 57.
- [51] 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[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(8): 1201-1204.