

XÂY DỰNG MÔ HÌNH TĂNG HUYẾT ÁP TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

NGUYỄN VIỆT TRUNG - *Bệnh viện 103, Học viện Quân y*
NGUYỄN TRỌNG TÀI - *Trường Đại học Y Vinh*

TÓM TẮT

Tăng huyết áp là bệnh lý phổ biến của hệ tuần hoàn và là vấn đề sức khỏe chính tại các quốc gia phát triển cũng như tại các nước đang phát triển. Tăng huyết áp được định nghĩa là khi huyết áp tâm thu vượt quá 90 mmHg hoặc huyết áp tâm thu vượt quá 140 mmHg. Mô hình tăng huyết áp trên động vật có nhiều đặc điểm tương tự trên người. Mô hình tăng huyết áp được sử dụng để nghiên cứu các yếu tố sinh lý bệnh tạo nên tăng huyết áp cũng như các yếu tố kháng lại sự tăng huyết áp. Tuy nhiên, mô hình này có chỉ phí khá lớn, kéo dài và một số điểm không phù hợp về cơ chế bệnh sinh của tăng huyết áp trên người. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thiết kế mô hình tăng huyết áp trên động vật thực nghiệm bằng cách ăn nhiều chất béo, uống nước muối và tiêm corticoid.

Từ khóa: Tăng huyết áp, mô hình, chuột nhắt

SUMMARY

Hypertension is the most common cardiovascular disease and is a major public health issue in developed as well as developing countries. Hypertension is defined as a diastolic blood pressure of 90mm Hg or higher and systolic blood pressure of 140mm hg or higher. The animal models of hypertension share many features which are common to human hypertension. Experimental models are used to study pathophysiological factors involved in hypertension and assess antihypertensive agents. However, it plays costly and yearly, also might not suitable for the mechanism of human hypertension. This study was designed to develop an hypertension animal model by ingestion of fat food, saline water and corticoid injection.

Keywords: Hypertension, model, mice.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổ chức Y tế Thế giới đã nhấn mạnh rằng tăng huyết áp (THA) là “kẻ giết người số một” và theo ước tính thì đã có khoảng 1,5 tỉ người trên thế giới bị THA. Đây là bệnh mạn tính phổ biến nhất trên thế giới và là một trong 6 yếu tố nguy cơ chính ảnh hưởng tới phân bố gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Để phục vụ cho việc dự phòng và điều trị, các mô hình THA trên động vật là yêu cầu cấp thiết. Trên thế giới, mô hình THA ở động vật thực nghiệm đã được sử dụng từ rất sớm để nghiên cứu cơ chế bệnh sinh, các biến chứng của

THA cũng như dùng để thử nghiệm tác dụng của thuốc hạ huyết áp. Việc sử dụng mô hình động vật để thử nghiệm ngày càng phát triển và được sử dụng rộng rãi. Tùy thuộc mục đích nghiên cứu cũng như điều kiện kinh phí và trang bị của phòng thí nghiệm mà có nhiều phương pháp gây mô hình THA khác nhau [4],[5], [6]. Mục tiêu của nghiên cứu này là tạo mô hình THA để phục vụ các thử nghiệm đánh giá tác dụng của thuốc hạ huyết áp.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

- Chuột nhắt trắng dòng swiss, trọng lượng 20 ± 5g/con. Chuột thí nghiệm được nuôi trong cùng một điều kiện nhiệt độ 25°C, độ ẩm không khí 80-90% và được tự do ăn uống theo nhu cầu.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Tạo mô hình tăng huyết áp

Để nghiên cứu tác dụng của thuốc trên chuột THA, chúng tôi tiến hành tạo nhóm chuột THA bằng mô hình thực nghiệm theo nguyên lý: kết hợp chế độ ăn giàu chất béo với uống nước muối 2% và sử dụng corticoid kéo dài trong 8 tuần. Đây là mô hình được xây dựng dựa trên sự kết hợp của nhiều mô hình đơn lẻ: sử dụng chế độ ăn giàu chất béo (Yamakawa, 1995), uống nước muối trường diễn (Rathod, 1997) và sử dụng corticoid (Seyle, 1957).

- Cách tiến hành:

Chuột nhắt trắng dòng swiss được chia làm 2 nhóm:

+ Nhóm chứng: 18 chuột khỏe mạnh, được ăn thức ăn bình thường và uống nước sạch.

+ Nhóm gây THA: 50 chuột được ăn chế độ giàu chất béo: viên thức ăn được tạo bởi cám gạo (60%), mỡ lợn (30%), lòng đỏ trứng + sữa béo + lạc nhân (10%). Và chuột uống nước NaCl 2% thay cho nước thông thường, hàng ngày. Tiêm thuốc K-cort: tiêm bắp, với liều 50mg/kg/lần x 2 lần/tuần.

- Phương pháp đo huyết áp:

Sau 8 tuần, tiến hành đo HA ở cả hai nhóm bằng phương pháp đo gián tiếp ở đuôi chuột qua đầu đo áp lực của hệ thống thu thập dữ liệu Powerlab.

Chuột được nhện đói 8-10 tiếng trước khi đo, tiến hành gây mê bằng Nembuthal 50mg/kg, cố định đuôi

chuột trong sensor nhận cảm áp lực của hệ thống Powerlab. Tín hiệu được thu thập và xử lý bởi phần mềm chuyên dụng Labchart (Hoa Kỳ).

Chuột được coi là THA khi huyết áp tâm thu (HATT) >140mmHg. Chuột có THA được đưa vào các nghiên cứu tiếp theo, chuột không THA bị loại bỏ khỏi nghiên cứu.

- Các chỉ tiêu theo dõi
- + Cân nặng: chuột được cân bằng cân điện tử, 1 lần/tuần.
- + HATT: đo HA động mạch đuôi chuột trên hệ thống Powerlab.
- + Mỡ máu: định lượng mỡ máu chuột (Triglycerid và Cholesterol) được tiến hành sau 8 tuần gây mô hình.

KẾT QUẢ

1. Thay đổi trọng lượng chuột

Bảng 1: Thay đổi trọng lượng sau 8 tuần gây THA

Lô nghiên cứu	n	Cân nặng (g)	
		Trước thí nghiệm	Sau thí nghiệm
Chứng	18	21,9± 1,5	26,4± 1,5
Gây mô hình THA	50	22,2± 1,5	27,2± 1,2
P chứng-mô hình		p>0,05	p<0,01

Nhận xét: với mô hình THA, chuột được ăn thức ăn giàu năng lượng nên có sự tăng trọng rõ rệt so với nhóm chứng từ tuần thứ 6 tới tuần thứ 8.

2. Thay đổi huyết áp sau 8 tuần gây THA

Bảng 2: Thay đổi huyết áp sau 8 tuần gây THA

Lô nghiên cứu	n	HATT
Chứng	18	114 ± 5,1
Gây mô hình	36	145,5 ± 5,2
p		<0,05

Sau 8 tuần thực hiện mô hình tăng huyết áp, chuột ở nhóm mô hình có biểu hiện tăng HA rõ rệt so với nhóm chứng với HA trung bình đạt trên 140mmHg (trong tổng số 50 chuột được gây mô hình, có 36 chuột THA). Với chuột không bị THA sẽ không được đưa vào nghiên cứu tiếp theo.

3. Thay đổi Triglycerid và Cholesterol sau 8 tuần gây THA

Bảng 3: Hàm lượng Triglycerid và Cholesterol trong huyết tương chuột sau 8 tuần gây tăng HA

Chỉ số	Sau 8 tuần gây THA		P
	Lô chứng (1) (n=6)	Lô THA (2) (n=6)	
Triglycerid (mg/dl)	66,6 ± 13,5	84,5 ± 9,5	p ₁₋₂ < 0,05
Cholesterol (mg/dl)	93,4 ± 9,6	109,7 ± 9,2	p ₁₋₂ < 0,05

Sau 8 tuần thực hiện mô hình gây tăng HA, hàm lượng Triglycerid và Cholesterol trong huyết tương chuột ở nhóm gây mô hình tăng so với nhóm chứng. Sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với P < 0,05.

BÀN LUẬN

Năm 1963, Okamoto và Aoki giới thiệu một mô hình tăng huyết áp mới không cần phẫu thuật, can

thiếp... Dựa trên sự giao phối cận huyết có chọn lọc tạo ra thể hệ con cháu bị cao huyết áp tự nhiên được gọi là tăng huyết áp tự phát. Ở Việt Nam, trước đây cũng có một vài tác giả nghiên cứu xây dựng mô hình tăng huyết áp trên động vật nhưng do điều kiện về trang thiết bị còn hạn chế, nên việc đo huyết áp trên động vật nhất là động vật nhỏ vẫn còn khó khăn. Do đó các mô hình nghiên cứu thực nghiệm về tăng huyết áp trên động vật vẫn còn hạn chế.

Một số tác giả gây tăng huyết áp trên động vật như Golblatt (1934), tác giả thắt hẹp động mạch thận trên chó, thỏ, chuột. Động vật ăn chế độ ăn giàu chất béo (Yamakawa, 1995), uống nước muối trường diễn (Rathod, 1997) và sử dụng corticoid (Seyle, 1957). Các phương pháp này đều gây được mô hình THA nhưng kéo dài thời gian. Do vậy, chúng tôi kết hợp các mô hình trên nhằm rút ngắn thời gian gây mô hình để phục vụ cho các thử nghiệm. Qua thử nghiệm cho thấy chuột THA có biểu hiện tăng trọng và tăng mỡ máu. Hàm lượng Triglycerid và Cholesterol trong huyết tương chuột ở nhóm gây tăng huyết áp đều tăng hơn so với nhóm chứng (p < 0,05). Nghiên cứu này đã sử dụng phương pháp ghi, theo dõi và phân tích huyết áp hiện đại, số hóa tín hiệu cho ra kết quả nghiên cứu chính xác, khoa học tiến hành được nhiều lần trên cùng một chuột, bắt kịp với các phương pháp mà các labo lớn trên thế giới đang sử dụng.

KẾT LUẬN

Bước đầu đã xây dựng được mô hình tăng huyết áp trên chuột nhất trắng đạt yêu cầu trong nghiên cứu thực nghiệm, sử dụng các phương pháp phù hợp với các yếu tố nguy cơ gây nên tăng huyết áp như chế độ ăn giàu chất béo, thói quen ăn mặn hoặc sử dụng corticoid phù hợp với cơ chế bệnh sinh của bệnh tăng huyết áp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Badyal D.K., H. Lata, A.P. Dadhich. Animal model of hypertension and effect of drugs. Indian Journal of Pharmacology 2003; 35: 349-362.
2. Comroe JH. Retrospectroscope: insights into medical discovery. (Von Gehr Press, Menlo Park, California, USA). 1997.
3. Rathod SP, Shah N, Balaraman R., Antihypertensive effect of dietary calcium and diltiazem, a calcium channel blocker on experimentally induced hypertensive rats. Indian Journal of Pharmacology, 29: 99-104 (1997).
4. Seyle H, Bois P., The hormonal production of nephrosclerosis and periarteritis nodosa in the primate. British Medical Journal, 1: 183-6 (1957).
5. Teresa R. Cousins, John M. O'Donnell. Arterial cannulation: A critical review. AANA Journal, August 2004. Vol. 72, No. 4.
6. Yamakawa T, Tanaka S, Tamura K, Isoda F, Ukawa K, Yamakura Y, et al. Wistar fatty rat is obese and spontaneously hypertensive. Hypertension, 25: 146-50 (1995).