

·基础研究·

# 运动对高血压大鼠肾上腺髓质素的影响及其机制

景志强<sup>1</sup> 张 钧<sup>2,3</sup>

**摘要** 目的:研究运动对高血压大鼠肾上腺髓质素(ADM)的影响及其作用机制。方法:将雄性自发性高血压大鼠(SHR)随机分为两组,即安静对照组和运动组,运动组SHR进行为期10周游泳运动。结果:①运动组SHR体重增长趋势明显低于对照组,运动组SHR安静血压较实验前显著降低,而对照组SHR安静血压较实验前显著升高;②运动组SHR血浆ADM含量与对照组相比显著性增加,运动组SHR血浆NO含量、cGMP含量和T-NOS活性较对照组显著性增加。结论:长期规律运动可以增加SHR血浆ADM含量,进而舒张血管降低血压,其机制可能是:ADM刺激血管内皮细胞,通过激活NOS,使NO生成增加,cGMP产生增多,使血管平滑肌松弛,血管舒张,血压降低。

**关键词** 高血压;运动;肾上腺髓质素;一氧化氮

中图分类号:R493, R544.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2008)-0-0-0

**Effect of exercises on ADM and mechanism of action in SHR/JING Zhiqiang, ZHANG Jun//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,**

**Abstract Objective:** To study effect of exercises on plasma adrenomedullin (ADM) in spontaneously hypertensive rats (SHR), and to explore the mechanism of ADM in depressing blood pressure through exercises. **Method:** Male SHR were divided into two groups randomly, control group and exercises group. Exercises group were trained with swimming for 10 weeks. **Result:** The resting blood pressure descended significantly in exercises group while it ascended significantly in control group, compared with that of pre-experiment. Comparing with control group, in exercises group the trend of body weight gain reduced, plasma ADM concentration increased significantly; and plasma NO concentration, T-NOS activity and cGMP production increased significantly. **Conclusion:** It suggests that exercises can inhibit the ascending of blood pressure by improving plasma ADM level. The possible mechanism is ADM can enhance T-NOS activity, then increased NO concentration and cGMP production.

**Author's address** Department of Physical Education, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009

**Key words** hypertension; exercises; adrenomedullin; nitric oxide

高血压是导致心脑血管疾病的主要危险因素,高血压病目前仍以药物治疗为主,但非药物治疗越来越受人们重视,其中运动疗法被认为是治疗高血压方案中的一个极为重要的组成部分。许多研究表明有规律的有氧运动可降低高血压患者的血压,预防并发症,减少药物的副作用,改善患者的生存质量<sup>[1]</sup>。

业已证明,血管活性多肽在高血压的发生发展中具有重要作用。肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)是新发现的一种舒血管活性多肽,其对血压的调节有着多方面的影响。本研究拟从运动对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血浆ADM影响的角度出发,分析探讨ADM在运动降压中的作用及其作用机制。为运动防治高血压疾病提供理论依据,为高血压患者的运动处方制订及医疗体育的开展提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

自发性高血压大鼠,雄性,17只,8周龄,由中科院上海实验动物中心提供。随机分为两组,即安静对照组(A组)8只;运动组(B组)9只。

### 1.2 运动方式

让SHR做无负重游泳,大鼠游泳缸体积为(150×60×70)cm<sup>3</sup>,内壁光滑,水温30—32℃。运动组SHR适应性游泳运动2周(游泳时间分别为5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60min),以后每次游泳60min,每周6次,直至游满10周。

### 1.3 血压测定

实验大鼠均在清醒状态下,采用无创伤鼠尾尾套加压阻断法测量大鼠安静血压,以鼠尾光电容积脉搏波随尾套压力下降而重新出现作为收缩压的检

1 中国药科大学体育部,南京,210009

2 扬州大学运动人体科学研究所

3 通讯作者

作者简介:景志强,男,博士,讲师

收稿日期:2008-08-18

测信号。整个测量过程及注意事项均按照 RBP-1B 型大鼠血压计说明书进行, 每周测量 1 次。

#### 1.4 体重测定

实验大鼠在清醒状态下, 每周使用电子称测定体重; 血压和体重的测定均由同一人操作读数。

#### 1.5 动物处理

为避免急性运动的影响, 本实验于第 10 周末次游泳后 24h, 腹腔注射 3% 戊巴比妥钠 1ml/kg 麻醉动物, 腹主动脉取血, 与血液接触的玻璃器皿均硅化处理。

#### 1.6 血浆生化指标测定

采用放射免疫法测定 ADM 和环乌昔酸(cyclic guanosine monophosphate, cGMP), 采用硝酸还原酶法测定一氧化氮(nitric oxide, NO), 采用比色法测定总-氧化氮合成酶(total-nitric oxide synthase, T-NOS) 活性。

#### 1.7 实验用仪器及实验试剂

GC-911 $\gamma$  放射免疫计数器(科大创新股份有限公司中佳分公司); RBP-1B(中日友好临床医学研究所); 高速冷冻离心机(Beckman J-2 I 型, Beckman 美国); 721 分光光度计(上海第三分析仪器厂); 其他试剂均为分析纯。

#### 1.8 统计学分析

数据均以均数 $\pm$ 标准差表示, 用 SPSS12.0 软件进行独立因素 *t* 检验, 实验前后比较进行配对 *t* 检验, 差异显著为  $P < 0.05$ , 差异非常显著为  $P < 0.01$ 。

## 2 结果

### 2.1 运动前后 SHR 体重变化

见表 1。实验前对照组与运动组 SHR 体重差异无显著性, 10 周后, 两组 SHR 体重均较实验前增长, 对照组 SHR 体重高于运动组 SHR ( $P < 0.05$ ), 表明 10 周 60min 游泳运动对 SHR 的体重增长有一定的抑制作用。

表 1 运动对各组高血压大鼠体重的影响 ( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	运动前体重	运动后体重
对照组(n=8)	219.87 $\pm$ 20.18	341.87 $\pm$ 27.21
运动组(n=8)	217.12 $\pm$ 13.07	324.75 $\pm$ 24.48 <sup>①</sup>

①与对照组比较  $P < 0.05$

### 2.2 运动前后 SHR 血压变化

由表 2 可知, 实验前两组 SHR 血压无显著性差异。运动后第 4 周末, 运动组 SHR 安静血压较实验前显著性下降 ( $P < 0.05$ ), 而对照组 SHR 安静血压在 4 周末较实验前显著性升高 ( $P < 0.05$ ), 运动组与对照组安静血压相比, 也存在显著性差异 ( $P < 0.05$ )。10 周 60min 游泳运动后, 运动组 SHR 安静血压较实验

前显著下降 ( $P < 0.01$ ), 而对照组 SHR 安静血压较实验前显著升高 ( $P < 0.01$ )。与对照组相比, 运动组血压降低非常显著 ( $P < 0.01$ )。说明 10 周 60min 游泳运动能明显抑制 SHR 血压的进一步升高。

表 2 运动对各组高血压大鼠血压的影响 ( $\bar{x} \pm s, mmHg$ )

组别	运动前血压	运动 4 周后	运动 10 周后
对照组(n=8)	177.32 $\pm$ 1.38	180.75 $\pm$ 2.86 <sup>③</sup>	196.25 $\pm$ 3.32 <sup>④</sup>
运动组(n=8)	177.57 $\pm$ 3.73	173.75 $\pm$ 3.15 <sup>①③</sup>	169.75 $\pm$ 2.25 <sup>②④</sup>

①与对照组比较  $P < 0.05$ ; ②与对照组比较  $P < 0.01$ ; ③与运动前比较  $P < 0.05$ ; ④与运动前比较  $P < 0.01$

### 2.3 运动对 SHR 血浆 ADM 的影响

10 周 60 min 游泳运动训练后, 运动组 SHR 血浆 ADM 含量 (35.77 $\pm$ 2.11pg/ml) 与对照组 (25.78 $\pm$ 7.37pg/ml) 相比明显升高, 具有非常显著差异 ( $P < 0.01$ )。表明长期适宜运动可促使 SHR 血浆 ADM 含量增加。

### 2.4 运动对 SHR 血浆 NO、cGMP 含量和 T-NOS 活性的影响

由表 3 可知, 10 周 60min 游泳运动训练后, 运动组 SHR 血浆 T-NOS 活性较对照组相比显著增加 ( $P < 0.05$ ), 血浆 NO 含量与对照组相比显著升高 ( $P < 0.05$ ), 血浆 cGMP 含量较对照组相比也显著增加 ( $P < 0.05$ )。表明长期适宜运动可使 SHR 血浆 NO 含量升高、T-NOS 活性增加和血浆 cGMP 含量增高。

表 3 运动对各组高血压大鼠血浆 NO、T-NOS 和 cGMP 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NO( $\mu$ mol/L)	T-NOS(U/ml)	cGMP(pmol/ml)
对照组(n=8)	12.03 $\pm$ 4.25	23.82 $\pm$ 2.28	74.38 $\pm$ 34.65
运动组(n=8)	17.83 $\pm$ 4.75 <sup>①</sup>	25.92 $\pm$ 0.94 <sup>①</sup>	115.99 $\pm$ 39.12 <sup>①</sup>

①与对照组比较  $P < 0.05$

## 3 讨论

原发性高血压(essential hypertension, EH)是由多基因遗传与环境及多种危险因素相互作用的一种全身性疾病, 无论是动物实验还是人群研究均表明, 运动与高血压等心血管疾病的密切关系, 适宜体力活动是一种独立的降压因素<sup>[2]</sup>。研究发现, 久坐少动的正常个体比体力活动较多的健康同龄对照组发生高血压的危险性增加 20%—50%<sup>[3]</sup>。有学者对一组老年高血压患者和血压正常对照组近 20 年的回顾性调查表明, 高血压组平均总的体力活动量明显偏少、缺乏体育健身运动<sup>[4]</sup>; 研究还发现, 长期规律的运动具有明显和稳定的降压作用, 并且可以减少降压药物的剂量, 维持降压效果<sup>[5]</sup>。

本实验以自发性高血压大鼠为实验对象, 研究了适度运动对其的降压作用。结果显示, 经过 10 周 60min 的游泳运动, 运动组 SHR 安静血压非常显著

下降( $P<0.01$ ),而对照组 SHR 安静血压 10 周后较实验前安静血压非常显著升高( $P<0.01$ )。说明适宜运动能有效地抑制血压的进一步升高,有一定的降压作用。运动 4 周时较运动前安静血压显著下降( $P<0.05$ ),运动 10 周时较实验前安静血压非常显著下降( $P<0.01$ ),说明适宜运动降低血压的作用受运动持续时间的影响,即经过长期持续运动才有一定的持续降压作用,因此认为高血压患者应坚持长期的适宜运动,才能达到一定的降压目的。

### 3.1 适宜运动对 SHR 血压和体重的影响

流行病学研究显示,体重或体重指数与血压水平均存在正相关关系,干预性研究结果表明,在有效地控制体重后,血压水平随年龄上升的幅度减少,其上升趋势得到了有效的抑制<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,通过 10 周 60min 游泳运动后,运动组 SHR 体重较对照组 SHR 体重非常显著下降( $P<0.01$ ),说明一定负荷的运动有控制 SHR 体重增加的作用。

### 3.2 运动对 SHR 血浆 ADM 的影响

运动训练导致血管内皮生成的血浆中某些血管活性物质发生反应性变化是运动降压的重要机制之一<sup>[6-8]</sup>。目前国内外关于运动训练对 ADM 影响的报道,多集中于急性运动的情况。Nishikimi 等<sup>[9]</sup>实验结果表明,一次急性运动对血浆 ADM 含量没有影响。但也有实验证明,一次急性运动后血浆 ADM 含量显著增加,且与收缩压呈负相关,推测认为急性运动导致 ADM 快速释放及其扩血管效应对于维持心血管的正常功能发挥着重要作用<sup>[10]</sup>。Krzeminski 等<sup>[11]</sup>对健康者和轻度心衰患者进行静力性运动,结果两组均发现血浆 ADM 浓度短期持续性增高。

关于长期运动训练对 ADM 含量变化的影响,目前国内外报道较少。本研究以 SHR 为实验对象,观察了 10 周 60min 游泳运动后血浆 ADM 含量的变化,结果发现,10 周 60min 游泳运动后 SHR 血浆 ADM 含量较对照组增加,且存在非常显著差异( $P<0.01$ ),说明经过 10 周的中等负荷游泳运动能提高 SHR 血浆中 ADM 的含量,对 SHR 血压产生积极的影响,运动后 SHR 血压较对照组显著下降。由此认为 ADM 是参与运动降压的血管活性多肽调节因子之一。

目前影响机体 ADM 分泌的确切机制尚不十分清楚,推测可能与以下因素有关<sup>[12]</sup>:①压力负荷增加:ADM 基因表达是压力负荷过度的一个敏感指标,表明内源性 ADM 产生。②体液容量增多:Kato 等报道,ADM 与心钠素 (atrial natriuretic factor,

ANF)明显相关,而心钠素的升高与体液容量增多呈线性平行关系,当体液容量增多时血浆 ADM 含量亦升高。③缺血、缺氧:Nagaya 等发现心肌处在缺血、缺氧等病理状态下,ADM 分泌增加,认为是对维持机体自稳态的一种有益的保护性作用。④其他血管活性物质及细胞因子的影响:血管紧张素-Ⅱ(angiotensin-Ⅱ,Ang-Ⅱ)、内皮素-1(endothelin-1,EL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ )等均可刺激血管平滑肌细胞产生 ADM,当上述物质浓度升高时,将刺激 ADM 的分泌。⑤当肺、肾功能障碍而导致对 ADM 的清除能力降低时,亦可使血浆 ADM 水平升高。由以上影响 ADM 释放因素可知,运动作为一种强刺激因子,必定对 ADM 的分泌产生影响,且与运动强度密切相关,由于适宜的运动强度会增加心室压力负荷,促使体液容量增多,抗核因子(antinucle factor,ANF)、Ang-Ⅱ等释放增加,从而促进机体 ADM 的合成和分泌<sup>[13]</sup>,由此可以解释上述关于运动对影响 ADM 释放不一致的原因,可能主要与各组实验所采用的运动强度不同有关。

### 3.3 运动对 SHR 血浆 ADM 和 L-Arg/NOS/NO 途径的影响

最近有研究发现将载有 ADM 基因的腺病毒注射剂注入高血压大鼠体内,可产生持续几周的降低血压作用,并能改善高血压大鼠的心肾功能。ADM 基因转染导致 SHR 心脏、脑、肾和血浆 NO、cGMP 增多,过氧化物在心脏、脑和肾中明显减少<sup>[14-15]</sup>,提示 ADM 通过第二信使 NO-cGMP 信号途径抑制过氧化物的产生,在心血管和肾脏疾病中起重要作用。

该研究表明,经过 10 周中等负荷游泳运动 SHR 血浆 ADM 含量较对照组增加,且存在非常显著性差异( $P<0.01$ );运动组 SHR 血浆 T-NOS、NO、cGMP 含量也均较对照组其含量增加,且存在显著性差异( $P<0.05$ ),说明经过 10 周中等负荷游泳运动可提高 SHR 血浆中 ADM 的含量,其扩张血管的效应是通过 NOS/NO/ cGMP 途径发挥的,既通过增强 NOS 活性,使 NO 生成增多,并使 cGMP 含量增加,从而使其扩血管作用增强。这条通路其机制可能是:①大鼠主动脉内皮细胞上表达 ADM 特异性受体,ADM 与特异性受体结合后可增加大鼠主动脉内皮细胞内钙离子,激活 NOS,由 NOS 催化左旋精氨酸(L-arginine,L-Arg)氧化生成 NO<sup>[16]</sup>。NO 分泌后可以激活血管平滑肌细胞中的鸟苷酸环化酶,使细胞内重要的第二信使 cGMP 浓度升高,通过 cGMP 介导,进一步激活蛋白激酶(protein kinase G,PKG),产生

舒张血管作用;②ADM直接作用于血管平滑肌细胞上的降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)受体和ADM特异受体,经G蛋白途径使腺苷酸环化酶活性增加,cAMP生成增多,从而舒张血管。

此外,Hattori等实验证明,不只是ADM可以刺激大鼠血管平滑肌细胞释放NO,NO也可以增加人脐静脉内皮细胞ADM的合成及proADM的mRNA的水平,提示可能在ADM合成和NO生成之间存在一个正反馈调节环路<sup>[7]</sup>,在运动刺激这个调节环路启动的过程中,谁是启动子及它们之间的关系仍需进一步研究。

#### 4 结论

长期中等负荷运动使SHR血浆ADM含量明显增加;ADM参与运动降压的作用机制可能是:ADM通过L-Arg/NOS/NO途径和ADM直接作用于血管平滑肌细胞上的CGRP受体和ADM特异受体,经G蛋白途径使腺苷酸环化酶活性增加,cAMP生成增多,从而舒张血管。ADM降压机制可能还存在着其他通路,还需要进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Henriksen JH, Moller S. Hypertension and liver disease[J]. *Curr Hypertens Rep*,2004,6(6):453—461.
- [2] 励建安.高血压病运动治疗进展[J].*中华物理医学与康复杂志*,2000,22(3):168—171.
- [3] Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress and nitric oxide availability [J]. *Circulation*, 2002,12(106):2530—2532.
- [4] Chiriac S, Jerca L, Ungureanu D, et al. The evaluation of oxidative stress and enzymatic antioxidants in medium term physical training of moderate hypertension [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*,2004,108(1):74—78.
- [5] 周燕,梁远红,王晋明,等.运动训练联合基因治疗对自发性高血压大鼠心功能的影响[J].*中国康复医学杂志*,2007,22(5):403—405.
- [6] 许纲,丁树哲.有氧运动对高血压患者血管内皮功能的影响[J].*中国康复医学杂志*,2006,21(2):190—192.
- [7] 任彩玲,李万伟,张钧.有氧运动对自发性高血压大鼠心肌BNP mRNA表达的影响[J].*中国康复医学杂志*,2007,22(8):699—701.
- [8] 白育庭,龙村,涂仲凡.肾上腺髓质素与心血管疾病关系的研究进展[J].*中国药理学杂志*,2002,37(3):164—166.
- [9] Poveda JJ, Berrazueta JR, Ochoteco A, et al. Age-related responses of vasoactive factors during acute exercise [J]. *Horm Metab Res*,1998,30(11):668—672.
- [10] Tanaka M, Kitamura K, Ishizaka Y, et al. Plasma adrenomedullin in various diseases and exercises and exercise-induced change in adrenomedullin in healthy subjects [J]. *Intern Med*,1995,34(8):728—733.
- [11] Krzeminski K, Kruk B, Wojcik-Ziolkowska E, et al. Effect of static handgrip on plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure and in healthy subjects [J]. *Physiol Pharmacol*,2002,53(2):199—210.
- [12] Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma adrenomedullin as an indicator of prognosis after acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 1998,81:483.
- [13] 周兰,叶赤,唐朝枢,等.影响大鼠主动脉肾上腺髓质素和肾上腺升压素释放的因素[J].*重庆医科大学学报*,2000,25(1):10—13.
- [14] 余秀兰,陈伟强,赵华云,等.运动治疗对伴代谢综合征高血压患者疗效、血内皮素及胰岛素抵抗的影响[J].*中国康复医学杂志*,2007,(6):547—548.
- [15] Chao J, Chao L. The Role of Adrenomedullin in Cardiovascular and Renal Function. *Drug [J].News Perspect*,2002,5(8):511—518.
- [16] Yoshihara F, Suga S, Yasui N, et al. Chronic administration of adrenomedullin attenuates the hypertension and increases renal nitric oxide synthase in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Regul Pept*,2005,128(1):7—13.
- [17] Dotsch J, Schoof E, Hanze J, et al. Nitric oxide stimulates adrenomedullin secretion and gene expression in endothelial cell[J]. *Pharmacology*, 2002, 64(3):135—139.