

# 8周跑台运动对高血压大鼠血压调节和脑内血管紧张素转换酶的影响\*

李明余<sup>1</sup> 洪玲<sup>1</sup> 赵晓霖<sup>1</sup> 林诚<sup>1</sup> 潘燕霞<sup>1,2</sup>

## 摘要

**目的:**观察8周跑台运动对自发性高血压大鼠血压、血压调节功能和心血管中枢血管紧张素转换酶活性和基因表达的影响,探讨运动训练改善血压调节功能的中枢机制。

**方法:**6周龄雄性自发性高血压大鼠(SHR)随机分成安静组(S)和运动组(E),正常血压WKY大鼠作为对照组(C),每组10只。运动组大鼠进行8周中低强度跑台运动,尾套法测定收缩压和心率。药物法检测压力反射敏感性(BRS)代表血压调节功能。用荧光定量PCR和酶联免疫吸附法检测心血管中枢[延髓头端腹外侧区(RVLM)、孤束核(NTS)、室旁核(PVN)]血管紧张素转换酶(ACE)和血管紧张素转换酶2(ACE2)基因表达和酶活性。

**结果:**①8周运动结束,14周龄SHR安静组收缩压显著高于同龄WKY-C组,运动训练明显降低SHR血压和心率,改善血压调节能力,阻止压力反射功能降低,SHR血压与BRS呈负相关。②SHR安静组RVLM和PVN的ACE基因表达和酶活性显著高于WKY-C组,但ACE2基因表达和酶活性低于WKY-C组,8周运动逆转上述变化。③SHR大鼠BRS与心血管中枢ACE酶活性负相关、与ACE2酶活性呈正相关。

**结论:**8周跑台运动降低高血压、改善血压调节功能可能与运动恢复中枢ACE/ACE2平衡有关。

**关键词** 高血压;运动训练;动脉压力反射;心血管中枢;血管紧张素转换酶

中图分类号:R544.1, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2019)-04-0403-07

Effects of 8 weeks treadmill exercise on blood pressure regulation and angiotensin converting enzyme in the brain of hypertensive rats/LI Mingyu, HONG Ling, ZHAO Xiaolin, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(4): 403—409

## Abstract

**Objective:** To investigate effects of 8 weeks treadmill exercise on blood pressure, blood pressure regulation, gene expression and activity of angiotensin converting enzyme (ACE) and ACE2 in the cardiovascular centers of spontaneously hypertensive rats.

**Method:** Male 6-wk SHR were randomly assigned into sedentary group (SHR-S, n=10) and exercise-trained group (SHR-E, n=10). Ten gender- and age-matched Wistar Kyoto rats (WKY) were used as a control group (WKY-C, n=10). The trained rats ran on a treadmill in a moderate intensity for 8 weeks. Systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) were measured by a tail-cuff method. The baroreflex sensitivity (BRS) was assessed by intravenous injection of phenylephrine. The mRNA of angiotensin converting enzyme (ACE) and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in the cardiovascular centers were detected by real-time PCR. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measured enzyme activity of ACE and ACE2.

**Result:** ①After 8 weeks exercise, SHR-S rats had higher SBP than that in WKY-C group. However, exercise training significantly reduced SBP and HR, improved blood pressure regulation function, and prevented a de-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.007

\*基金项目:国家自然科学基金项目(81372111);福建省自然科学基金项目(2014J01339);福建医科大学教授学术发展基金项目(JS10001)

1 福建医科大学医学技术与工程学院康复治疗学系,福州,350004; 2 通讯作者

作者简介:李明余,男,硕士,医师;收稿日期:2017-10-15

crease in BRS in SHR. Furthermore, there was a negative correlation between SBP and BRS in SHR. ②ACE activity and gene expression were greatly enhanced whereas ACE2 activity and gene expression were inhibited in SHR-C group compared with WKY-C group. However, 8 weeks of exercise training reversed those alterations. ③BRS in SHR was negatively correlated with ACE activity in cardiovascular centers, but positively correlated with ACE2 activity.

**Conclusion:** Eight weeks treadmill exercise significantly decreases hypertension and improves blood pressure regulation function in SHR, which maybe associated with restoration of central ACE and ACE2 balance evoked by exercise training.

**Author's address** Department of Rehabilitation Therapy of Fujian Medical University, Fuzhou, 350004

**Key word** hypertension; exercise training; arterial baroreflex; cardiovascular center; angiotensin converting enzyme

高血压是一种常见慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素,严重消耗医疗和社会资源,高血压主要采取以药物治疗为主,配合运动、饮食等生活方式的干预。有学者将运动疗法应用于高血压早期治疗中,发现运动训练能有效延缓高血压进展<sup>[1]</sup>,但其作用机制目前尚未完全清楚。

动脉压力反射敏感性(baroreflex sensitivity, BRS)的降低是高血压发生发展的重要机制之一<sup>[2]</sup>,研究发现,中小强度的运动训练能提高动脉压力反射功能从而降低血压<sup>[3]</sup>。相反,抑制动脉压力反射功能,则明显阻断运动训练改善高血压的作用<sup>[4]</sup>。由此可见,增强动脉压力反射是运动降压的关键机制。动脉压力反射是维持血压相对稳定的重要机制,其反射弧由感受器、传入神经、反射中枢、传出神经和效应器组成,有研究显示高血压早期阶段动脉压力感受器和传入神经活动尚属正常,整个反射功能降低可能与反射中枢异常有关<sup>[5]</sup>。

研究显示中枢肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在BRS的调节中占有重要作用<sup>[6]</sup>,其中AngII是肾素-血管紧张素系统主要活性物质,由血管紧张素I在血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)作用下转化生成,AngII升高能抑制压力反射功能,血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)则降解AngII生成血管紧张素(1—7),从而提高压力反射功能,其中ACE、ACE2是中枢RAS系统成分转换的关键酶,我们假设中枢ACE/ACE2表达的失衡则导致RAS成分的变化,从而引起BRS的降低,而压力反射中枢主要分布在下丘脑和延髓,其中孤束核(nucleus tract solitariae, NTS)接受外周血压传入

信号,延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)和下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)整合压力反射各种信息。本研究以早期自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)为研究对象,观察运动训练对SHR大鼠血压、动脉压力反射功能以及心血管中枢ACE和ACE2基因表达和酶活性影响,探讨运动训练改善血压调节功能的中枢机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

20只雄性、SPF级、6周龄SHR大鼠和10只同龄、同性别正常血压Wistar Kyoto rats(WKY)大鼠,体重120—140g,由北京维通利华实验动物有限责任公司提供(许可证号SCXK(京)2012-0001),随机分成SHR安静组(sedentary, SHR-S)、SHR运动组(exercise, SHR-E)及WKY对照组(control, WKY-C),饲养在屏障环境内,实验结束WKY-C组10只、SHR-S组10只、SHR-E组9只纳入统计。

### 1.2 主要仪器及试剂

FT-200动物跑台、BP-6无创测压系统(成都泰盟科技有限公司);Varioskan flash全波长多功能酶标仪(美国BIO-RAD公司);ABI 7500PCR仪(美国ABI公司);NanoDrop 2000核酸定量分析仪(美国Thermo公司)。苯肾上腺素(phenylephrine, PE)、N-[3-(2-呋喃基)丙烯酰]-L-苯丙氨酸-甘氨酸-甘氨酸(FAPGG)(美国Sigma公司);SYBR Premix Ex Taq Gc试剂盒、xUtap PCR Master Mix逆转录试剂盒(大连,宝生物工程有限公司);ACE2活性检测试剂盒(美国Anaspec公司)。

### 1.3 运动训练方案

采用本实验室已建立的跑台运动方案<sup>[3]</sup>。将大鼠放入 FT-200 动物跑台,1次/日,每周 5d,共 8 周。第 1 周:运动时间从 10min/d 增加至 60min/d,运动速度从 10m/min 逐渐增加到 15m/min,坡度 0°。第 2 周,运动时间保持 60min/d,运动速度从 15m/min 逐渐增加到 18—20m/min,坡度 0°。第 3 周开始,运动时间和速度分别保持在 60min/d 和 18—20m/min,坡度 0°,直至 8 周运动结束。

### 1.4 大鼠血压的测量

采用 BP-300A 无创血压测量系统测定大鼠尾动脉收缩压和心率,每周测压 1 次。

### 1.5 压力反射功能测定

根据本实验室已建立方法<sup>[3]</sup>,大鼠运动结束后 24—48h,腹腔注射麻醉,颈动脉插管记录血压,记录 II 导联心电图。术毕稳定 30min,静脉注射苯肾上腺素(8μg/kg)引起血压升高和反射性心率减慢,记录注药前后 BP、MAP 和 HR 的变化,以注药前后的心率变化(ΔHR)与血压变化(ΔMAP)的比值代表压力反射敏感性。

### 1.6 实时 PCR 检测中枢 ACE、ACE2 mRNA 水平

按大鼠脑图谱<sup>[7]</sup>所示,将脑组织固定在冰冻切片机上做冠状切片,片厚 100μm,在含有下丘脑 PVN 的脑片,用 12 号平针头取下 PVN 组织;同理,在 RVLM 和 NTS 水平的脑片上取下相应的核团。采用 Trizol 一步法提取总 RNA,逆转录成 cDNA。Realtime-PCR 采用 SYBR Premix Ex Taq Gc 试剂盒,在 ABI 7500 荧光定量 PCR 仪进行扩增。PCR 反应参数:95°C 预变性 30s;95°C 变性 5s,60°C 退火延伸 1min,40 个循环。以 β-Actin 为内参照进行标准化处理,采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 进行数据分析。

### 1.7 ACE、ACE2 酶活性测定

上述三个部分脑组织分别置于玻璃研磨器中,

按 1:9 比例,加入匀浆液(50mM Tris,150mM NaCl,2mM PMSF,PH 7.5),充分研磨后,冰上静置 10min,4°C 离心 12000g×20min,上清保存于 -80°C。ACE 活性是采用水解底物 FAPGG 测定的<sup>[8]</sup>,ACE 能水解 FAPGG 生成 FAP+GG,导致 FAPGG 在 340nm 处吸光度值下降,下降的程度代表 ACE 的活性。ACE2 酶活性测定是根据 ACE2 酶活性检测试剂盒<sup>[9]</sup>,利用 ACE2 水解底物 Mca/Dnp 特性,Mca 在 330nm 激发光照射下能发射出波长为 390nm 的荧光,故荧光强度的大小就代表 ACE2 酶活性的大小。根据说明书加样与测定。

### 1.8 统计学分析

数据以均数±标准差表示,采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。组间差异采用单因素方差分析,若差异有显著性,再进行两两比较,相关性分析采用 Pearson 线性相关分析。

## 2 结果

### 2.1 运动训练对血压及心率的影响

SHR 大鼠从 6 周—14 周,血压逐渐升高,从(123.7±7.8)mmHg 升至(178.4±8.8)mmHg,明显高于同龄 WKY 安静组大鼠( $P < 0.01$ )。SHR 运动组大鼠从 6 周(120.2±5.6)mmHg 开始跑台训练,训练 8 周后(即 14 周)血压为(165.6±9.4)mmHg,明显低于 SHR 安静组(178.4±8.8)mmHg( $P < 0.01$ )(见图 1A)。在高血压进程中,SHR 安静组大鼠 8 周末出现高血压,平均血压为(147.8±7.2)mmHg,而 SHR 运动组 8 周末仅 3 只大鼠血压超过 140mmHg,余下的 10 周末才进入高血压,平均血压为(149.5±5.5)mmHg。运动训练还显著降低 SHR 大鼠心率,8 周运动后,SHR 运动组心率明显低于 SHR 安静组( $P < 0.01$ )(见图 1B)。由此可见运动训练不仅能够降低高血压水平还能延缓高血压的发生。

### 2.2 运动训练对压力反射功能的影响

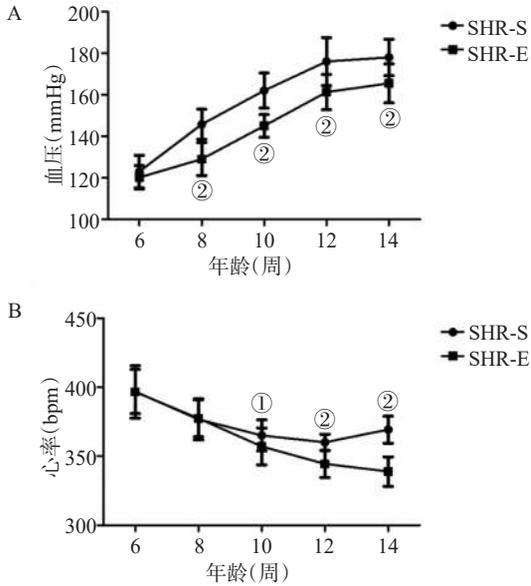
SHR-S 组 BRS 明显低于 WKY-C 安静组( $P < 0.01$ )。8 周运动提高 SHR 组 BRS,SHR-E 组 BRS 显著高于 SHR-S 组( $P < 0.01$ ),但仍低于 WKY-C 组( $P < 0.05$ )(见表 2)。将 SHR 2 组 MAP 与 BRS 进行相关性分析,两者呈负相关( $r = -0.741, P < 0.01$ )(见图 2)。

### 2.3 运动训练对中枢 ACE、ACE2 mRNA 表达的影响

表 1 ACE、ACE2、β-Actin 引物序列

基因名称	引物序列	PCR 产物(bp)
ACE	上游引物 5'-CAC CCT CTC GCT ACA ACT ACG-3'	119
	下游引物 5'-GCT TGG GAT GTG AAA CTT GG-3'	
ACE2	上游引物 5'-CGA CCA TCA AGC GTC AAC T-3'	187
	下游引物 5'-GCC ATT ATT TCG TCC AAT CC-3'	
β-Actin	上游引物 5'-CCC ATC TAT GAG GGT TAC GC-3'	150
	下游引物 5'-TTT AAT GTC ACG CAC GAT TTC-3'	

图1 运动训练对幼年期高血压大鼠血压和心率的影响



与SHR-S组相比较:① $P < 0.05$ ;② $P < 0.01$

表2 运动训练对大鼠压力反射敏感性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$\Delta HR$ (bpm)	$\Delta MAP$ (mmHg)	BRS (bpm/mmHg)
WKY-C	10	63.53±11.41	48.62±9.10	1.29±0.25
SHR-S	10	37.82±9.53	59.33±5.82	0.63±0.11 <sup>①</sup>
SHR-E	10	58.41±13.72	57.33±11.12	1.02±0.12 <sup>①②</sup>

与WKY-C组相比较:① $P < 0.05$ ;与SHR-S组相比较:② $P < 0.01$

图2 SHR大鼠血压与BRS的相关性

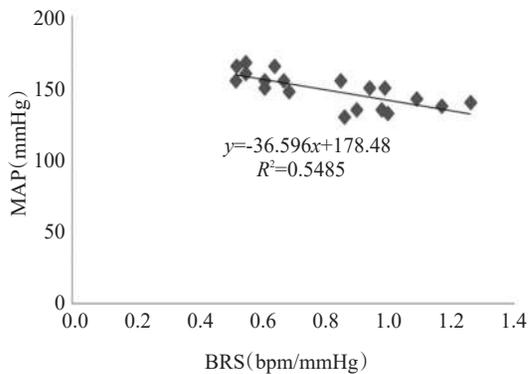


表3显示,SHR大鼠RVLM、NTS、PVN部位ACE基因表达比WKY-C明显升高( $P < 0.05$ );相反,ACE2基因在PVN处表达下降( $P < 0.05$ )。8周的运动训练,SHR大鼠RVLM、PVN部位ACE基因的表达明显下调(RVLM:  $0.82 \pm 0.37$  vs  $2.24 \pm 0.72$ ,  $P < 0.01$ ; PVN:  $0.97 \pm 0.18$  vs  $1.98 \pm 0.83$ ,  $P < 0.05$ ),而于

PVN部位ACE2基因表达显著升高( $3.57 \pm 1.18$  vs  $0.61 \pm 0.20$ ,  $P < 0.01$ )。运动训练对NTS部位ACE基因表达无明显影响,但显著增强ACE2基因表达。

#### 2.4 运动训练对中枢ACE、ACE2酶活性的影响

SHR大鼠RVLM、NTS、PVN部位ACE酶活性均升高( $P < 0.05$ ),而运动训练能明显降低RVLM、PVN部位ACE活性(RVLM:  $34.45 \pm 5.17$  vs  $68.45 \pm 8.66$  U/min·mg pro,  $P < 0.05$ ; PVN:  $24.09 \pm 4.42$  vs  $61.00 \pm 9.11$  U/min·mg pro,  $P < 0.01$ ),但不影响NTS部位ACE酶活性。而SHR大鼠ACE2酶活性在RVLM、PVN部位下降( $P < 0.05$ ),而运动训练能提高该部位ACE2酶的活性(RVLM:  $1.51 \pm 0.08$  vs  $1.11 \pm 0.12$ ,  $P < 0.01$ ; PVN:  $1.57 \pm 0.29$  vs  $0.93 \pm 0.03$   $\mu$ U/min·mg pro,  $P < 0.05$ )。SHR大鼠NTS部位ACE2酶活性有下降趋势,但与正常WKY大鼠比较,尚未达到显著性意义。见表4。

#### 2.5 BRS与ACE、ACE2酶活性相关性

Pearson相关性分析结果显示:SHR大鼠BRS与RVLM、PVN部位ACE酶活性成负相关(RVLM:  $r = -0.854$ ,  $P < 0.01$ ; PVN:  $r = -0.911$ ,  $P < 0.01$ ),与RVLM、NTS、PVN部位ACE2酶活性成正相关(RVLM:  $r = 0.899$ ,  $P < 0.01$ ; PVN:  $r = 0.882$ ,  $P < 0.01$ )。见图3—4。

### 3 讨论

#### 3.1 运动训练对血压和压力反射功能的影响

有氧运动是高血压防治的重要组成部分,据文献报道,轻中度运动训练对降低SHR的静息血压较为明显<sup>[6]</sup>,而85%最大摄氧量的运动属于高强度训练,对SHR的血压并没有显著效果。故本实验采取中低强度运动训练,跑台速度为18—20m/min,坡度0°,每天60min,持续8周。本研究观察到,从6周开始,SHR安静组大鼠血压随周龄的增长而逐渐升高,于8周末形成高血压;而SHR运动组大鼠,8周末仅个别大鼠血压升高超过140mmHg,于10周才进入高血压期,提示运动训练能够延缓高血压进展。

高血压发生发展的病理生理机制中,BRS的降低是极其重要的原因之一,压力反射是维持血压稳态重要的神经调节,位于颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器,感受血压变化的信息,其传入冲动到达延

表3 运动训练对心血管中枢ACE、ACE2基因表达的影响

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	RVLM		NTS		PVN	
	ACE	ACE2	ACE	ACE2	ACE	ACE2
WKY-C	1.07±0.47	1.11±0.57	1.11±0.48	1.13±0.62	1.04±0.34	1.01±0.14
SHR-S	2.24±0.72 <sup>②</sup>	0.43±0.24	2.99±0.76 <sup>②</sup>	0.74±0.13	1.98±0.83 <sup>①</sup>	0.61±0.20 <sup>①</sup>
SHR-E	0.82±0.37 <sup>③</sup>	1.69±1.21 <sup>③</sup>	2.35±0.81	2.76±0.70 <sup>③</sup>	0.97±0.18 <sup>③</sup>	3.57±1.18 <sup>④</sup>

与WKY-C组相比较:① $P < 0.05$ ;② $P < 0.01$ ;与SHR-S组相比较:③ $P < 0.05$ ;④ $P < 0.01$

表4 运动训练对心血管中枢ACE、ACE2酶活性的影响

( $\bar{x}\pm s$ )

组别	RVLM		NTS		PVN	
	ACE	ACE2	ACE	ACE2	ACE	ACE2
WKY-C	47.24±10.71	2.31±0.54	29.69±5.67	1.46±0.40	32.27±10.81	1.47±0.45
SHR-S	68.45±8.66 <sup>②</sup>	1.11±0.12 <sup>②</sup>	79.25±8.31 <sup>②</sup>	1.07±0.09	61.00±9.11 <sup>②</sup>	0.93±0.03 <sup>①</sup>
SHR-E	34.45±5.17 <sup>③</sup>	1.51±0.08 <sup>③</sup>	91.22±12.98	1.47±0.28	24.09±4.42 <sup>③</sup>	1.57±0.29 <sup>③</sup>

与WKY-C组相比较:① $P < 0.05$ ;② $P < 0.01$ ;与SHR-S组相比较:③ $P < 0.01$

图3 BRS与压力反射中枢不同部位ACE酶活性的关系

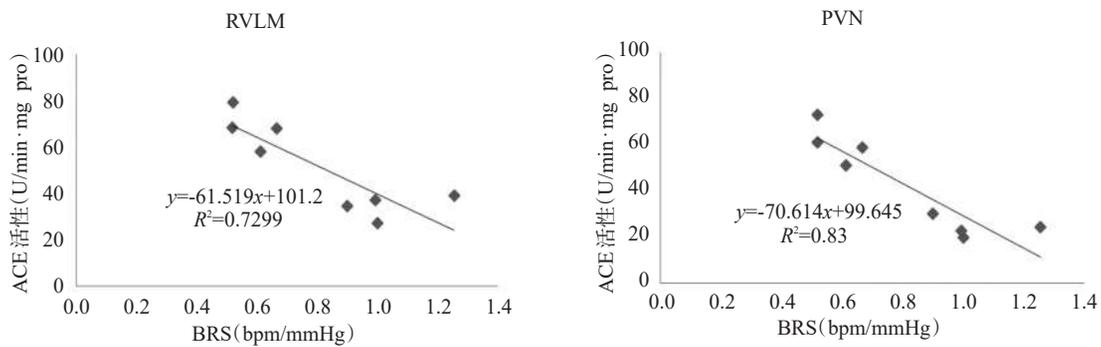
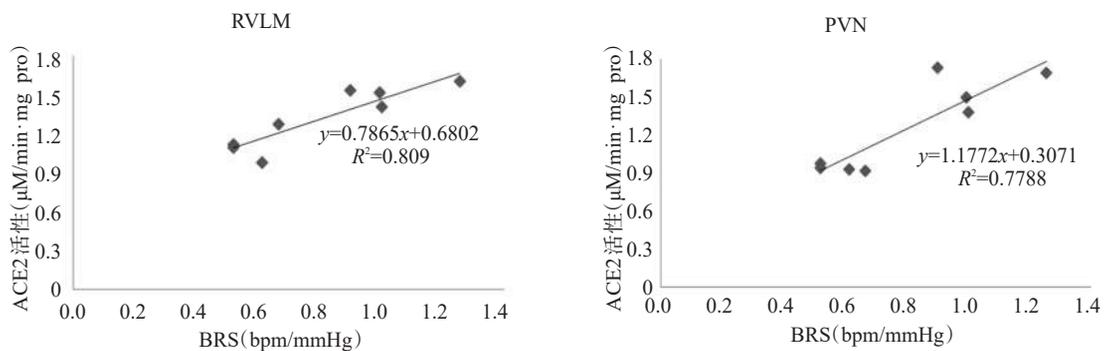


图4 BRS与压力反射中枢不同部位ACE2酶活性的关系



髓和下丘脑心血管中枢,经中枢整合再传出,调节交感神经和迷走神经的活动,从而调节血压。其中NTS、RVLM及PVN是心血管中枢调节的重要区域。BRS降低意味着机体对血压变化的反应性降低,以至于对高血压的降压作用减弱,血压则无法降至正常范围,导致血压持续升高。本实验观察到

SHR大鼠的BRS较WKY组明显下降,且与血压水平呈负相关,这提示了BRS的降低是高血压进展的重要原因之一。

研究发现运动训练能够改善动脉压力反射功能,Alves<sup>[10]</sup>采用4周游泳训练,结果显示运动组SHR的压力反射敏感性较安静组有明显升高;而Masson

GS<sup>[11]</sup>检测了2周、4周和8周的低强度跑台训练对大鼠BRS的影响,结果发现2周运动训练即可改善SHR大鼠已经降低的BRS功能,并且改善程度随着运动时间的增加而增加;本实验观察到SHR大鼠的BRS已经减弱,而经过8周的运动训练后,SHR大鼠的BRS功能有明显改善,提示了运动训练能够通过改善SHR大鼠的BRS从而延缓高血压的进展。

### 3.2 压力反射功能与中枢ACE、ACE2的关系

RAS系统在血压调节中具有重要作用。目前已知的RAS系统成分和通路:AngII是RAS系统主要活性物质,是由AngI在ACE作用下生成,再通过作用于AT1R产生升高血压作用,因此,ACE-AngII-AT1轴具有升压作用,其中ACE是生成AngII的关键酶。2000年,Tipnis研究小组发现ACE的同源羧肽酶,将其命名为ACE2,随后的大量研究发现ACE2能够水解AngI及AngII,分别生成Ang1—9和Ang1—7,但ACE2水解AngII的作用是水解AngI的400倍<sup>[12]</sup>,所以,ACE2的主要作用是降解AngII,所生成的Ang1—7通过与Mas受体结合引起血管舒张、尿钠增多及激活缓激肽和NO系统,从而起到降低血压的效果,构成ACE2-Ang1—7-Mas轴的降压作用,其中ACE2是降解AngII和生成Ang1—7的关键酶。由此可见,ACE-AngII-AT1轴的升压作用和ACE2-Ang1—7-Mas轴的降压作用共同维持了动态血压的稳定。

RAS系统可以分为外周和中枢两部分,其中中枢RAS系统在高血压BRS降低中具有重要作用,BRS调节的主要中枢区域有NTS、RVLM及PVN。研究发现PVN处AngII水平升高可以引起血压升高和压力反射功能受抑,而PVN微量注射氯沙坦可完全阻断AngII的效应<sup>[13]</sup>。相反的,在NTS注射Ang1—7<sup>[14]</sup>,则能提高压力反射敏感性,这提示中枢AngII升高可能使BRS降低,而Ang1—7增多则可改善BRS。但无论是AngII还是Ang1—7的变化都与其生成和降解的酶ACE、ACE2息息相关。有研究报道心衰小鼠NTS、RVLM区域ACE2过表达能提高已降低的压力反射敏感性。另一研究显示<sup>[15]</sup>,高血压大鼠PVN过表达ACE2能取消AngII所致升压和压力反射下降的作用。因此本实验假设BRS的降低与中枢ACE、ACE2表达的失衡有关,故检测

SHR大鼠中枢区域(NTS、RVLM、PVN)ACE、ACE2表达及其活性,并运用相关系数分析BRS与ACE、ACE2酶活性之间的关系。研究发现SHR安静组RVLM和PVN的ACE基因表达和酶活性显著高于WKY-C组,但ACE2基因表达和酶活性低于WKY-C组。SHR大鼠BRS与心血管中枢ACE酶活性负相关、与ACE2酶活性呈正相关。上述结果提示SHR大鼠中枢ACE表达的增多、ACE2表达的减少都会使SHR大鼠BRS受损。

### 3.3 运动训练对中枢ACE、ACE2的影响

运动训练能够改善中枢RAS系统的成分,Moussa等<sup>[16]</sup>研究发现运动训练能够降低心衰家兔延髓头端腹外侧AngII及AT1受体的表达从而提高压力反射功能。Filho等<sup>[17]</sup>报道,运动训练升高高血压大鼠左心室Ang1—7及其受体Mas的表达,从而改善血压。我们实验室曾报道运动训练能降低下丘脑室旁核AT1受体的表达<sup>[19]</sup>。AngII、AT1受体水平的降低和Ang1—7、Mas受体水平的提高是因为ACE表达的减弱和(或)是ACE2表达增强,还是运动训练的直接作用,有待进一步研究。最近Kar<sup>[18]</sup>的研究发现运动训练能够降低心衰兔子中枢AT1、GRK5及p65 NF-kB的表达,而这可能与运动训练改善其中枢ACE、ACE2的表达有关。Agarwal<sup>[20]</sup>的研究发现,运动训练下调心衰家兔心血管中枢ACE mRNA的表达,增加ACE2 mRNA的表达。我们实验同样观察到运动训练能够降低SHR大鼠中枢PVN、RVLM区域ACE的基因表达,升高ACE2基因的表达,并降低ACE的活性,升高ACE2的活性,这与Agarwal等实验结果相符。

本实验室以往研究证实高血压大鼠BRS与血压呈负相关,有氧运动降压与改善高血压大鼠BRS密切相关<sup>[19]</sup>。本实验观察到有氧运动能降低中枢ACE表达与酶活性,同时增加ACE2表达与酶活性,Pearson分析证实,BRS与ACE酶活性呈负相关、与ACE2酶活性呈正相关,这些结果提示运动训练延缓高血压前期大鼠的血压进程、改善压力反射敏感性可能与运动训练增强压力反射中枢ACE2的基因表达及酶的活性、降低ACE的基因表达及酶活性有关,其中以PVN、RVLM的改变显著,而NTS的变化未有显著性意义,而产生这样变化的原因仍有待进

一步的研究。

### 3.4 研究局限性

ACE与AngII、AT1受体构成ACE-AngII-AT1轴,产生升压、抑制血压调节、降低压力反射敏感性等作用;而ACE2-Ang1—7-Mas轴则对抗ACE-AngII-AT1轴的作用。本研究结果显示运动训练改善SHR大鼠血压调节功能与中枢ACE和ACE2酶活性有关,但尚未证实是否通过影响其下游AngII和Ang1—7水平实现的,这是本实验不足之处。但本研究以往实验发现,侧脑室给予AT1受体激动剂AngII能阻断运动训练改善血压调节作用,而Mas受体阻断剂也能取消运动训练改善血压调节作用<sup>[21]</sup>,提示运动训练能够通过这两条轴改变中枢血压调节功能。

综上所述,本研究结果证实了8周跑台运动降低高血压、改善血压调节功能可能与运动恢复中枢ACE/ACE2平衡有关。

### 参考文献

- [1] Collier SR, Landram MJ. Treatment of prehypertension: lifestyle and/or medication[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8: 613—619.
- [2] Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2010, 55(3):619—626.
- [3] 党娜, 黄秀珍, 林诚, 等. 运动训练改善高血压大鼠动脉压力反射功能[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(1):47—51.
- [4] Ceroni A, Chaar LJ, Bombein RL, et al. Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats[J]. *Exp Physiol*, 2009, 94(6):630—640.
- [5] Hansen JT. Morphology of the carotid sinus wall in normotensive and spontaneously hypertensive rats[J]. *Anat Rec*, 1987, 218(4):426—433.
- [6] Xiao L, Gao L, Lazartigues E, et al. Brain-selective overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 attenuates sympathetic nerve activity and enhances baroreflex function in chronic heart failure[J]. *Hypertension*, 2011, 58(6):1057—1065.
- [7] Paxinos G, Watson C (主编), 诸葛启钊 (主译). 大鼠脑立体定位图谱[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 21—67.
- [8] 周海燕, 姚莉韵, 李盈懿, 等. 血管紧张素转化酶底物的制备及对肺癌诊断的临床意义[J]. *上海交通大学学报*, 2012, 30(2):240—243.
- [9] Luhtala S, Vaajanen A, Oksala O, et al. Activities of angiotensin-converting enzymes ACE1 and ACE2 and inhibition by bioactive peptides in porcine ocular tissues[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2009, 25(1):23—28.
- [10] Alves NF, Porpino SK, Monteiro MM, et al. Coconut oil supplementation and physical exercise improves baroreflex sensitivity and oxidative stress in hypertensive rats[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2015, 40(4):393—400.
- [11] Masson GS, Costa TS, Yshii L, et al. Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e94927.
- [12] Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17):14838—14843.
- [13] Oliveira DR, Santos RA, Santos GF, et al. Changes in the baroreflex control of heart rate produced by central infusion of selective angiotensin antagonists in hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 1996, 27(6):1284—1290.
- [14] Chaves GZ, Caligiorne SM, Santos RA, et al. Modulation of the baroreflex control of heart rate by angiotensin-(1-7) at the nucleus tractus solitarius of normotensive and spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2000, 18(12): 1841—1848.
- [15] Sriramula S, Cardinale JP, Lazartigues E, et al. ACE2 overexpression in the paraventricular nucleus attenuates angiotensin II-induced hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(3): 401—408.
- [16] Mousa TM, Liu D, Cornish KG, et al. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2008, 104(3):616—624.
- [17] Filho AG, Ferreira AJ, Santos SH, et al. Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training[J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5):589—598.
- [18] Kar S, Gao L, Zucker IH. Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure[J]. *J Appl Physiol*, 2010, 108(4):923—932.
- [19] Pan YX, Dang N, Huang XZ. Correlation between exercise lowering blood pressure and arterial baroreflex sensitivity in spontaneously hypertension rats[J]. *Chin J Cardiovasc Rehab Med*. 2014, 23(4):364—369.
- [20] Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, et al. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6):1069—1085.
- [21] 赵晓霖, 彭雯雯, 刘国英, 等. 长期运动训练延缓高血压进展的作用及其中枢机制[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(2):192—197.