

· 基础研究 ·

运动训练对慢性心力衰竭大鼠循环血液及骨骼肌肾素-血管紧张素系统的影响

徐蕊¹ 汤静¹ 彭朋²¹河南工程学院, 郑州 451191; ²武警后勤学院卫生勤务系, 天津 300309

通信作者: 彭朋, Email: doctorpeng2006@126.com

【摘要】 目的 观察运动训练对慢性心力衰竭(CHF)大鼠循环血液及骨骼肌肾素-血管紧张素系统(RAS)的影响。**方法** 采用随机数字表法将 50 只雄性 Wistar 大鼠分为安静对照组、运动对照组、模型安静组及模型运动组。将模型安静组及模型运动组大鼠制成 CHF 动物模型, 安静对照组及运动对照组给予假手术处理。运动对照组及模型运动组大鼠均进行 8 周跑台运动, 每周运动 5 次。于干预 8 周后采用荧光底物法测定大鼠血浆和比目鱼肌血管紧张素转换酶(ACE)及 ACE2 活性, 采用高效液相色谱法检测血浆和比目鱼肌血管紧张素 II(Ang II)及 Ang(1-7)含量, 采用 Western blot 法检测大鼠骨骼肌中 Ang II 1 型受体(AT1R)及 Mas 受体(MasR)蛋白表达情况。**结果** 与安静对照组比较, 模型安静组血浆 ACE 活性升高、ACE2 活性下降($P < 0.05$), 模型运动组血浆 Ang II 含量和 ACE 活性均降低($P < 0.05$), Ang-(1-7)/Ang II 比值升高($P < 0.05$); 与模型安静组比较, 模型运动组 ACE 活性和血浆 Ang II 含量均降低($P < 0.05$), ACE2 活性升高($P < 0.05$)。与安静对照组比较, 模型安静组比目鱼肌 Ang II 含量和 AT1R 蛋白表达量均升高($P < 0.05$), 模型运动组比目鱼肌 MasR 蛋白表达量升高($P < 0.05$); 与模型安静组比较, 模型运动组比目鱼肌 Ang II 含量和 AT1R 蛋白表达量均降低($P < 0.05$), Ang-(1-7)/Ang II 比值升高($P < 0.05$)。**结论** 运动训练能诱导 CHF 大鼠 RAS 由 ACE-Ang II-AT1R 轴向 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴方向转换, 并且血浆、骨骼肌中 RAS 各组分变化特点各异。

【关键词】 运动训练; 慢性心力衰竭; 大鼠; 骨骼肌; 肾素-血管紧张素系统

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.08.001

The effects of exercise on the renin-angiotensin system in blood and skeletal muscle after heart failure

Xu Rui¹, Tang Jing¹, Peng Peng²¹Department of Physical Education, Henan Institute of Engineering, Zhengzhou 451191, China; ²Health Service, Logistics University of the People's Armed Police, Tianjin 300309, China

Corresponding author: Peng Peng, Email: doctorpeng2006@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of exercise on the renin-angiotensin system (RAS) in the blood and skeletal muscles of rats with chronic heart failure (CHF). **Methods** Fifty male Wistar rats were randomly divided into a sedentary control group, an exercise control group, a model sedentary group and a model exercise group. CHF was modelled in the rats of the model sedentary and exercise groups, while those of the sedentary and exercise control groups received a sham operation. The exercise groups performed treadmill exercise for 8 weeks (5 times per week). After the 8 weeks the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in the plasma and soleus muscle was determined using the fluorescent substrate method. Angiotensin II (AngII) and Ang (1-7) were detected in plasma and the soleus muscle using liquid chromatography. The expression of Ang II type 1 receptor (AT1R) and Mas receptor (MasR) in skeletal muscles was detected using western blotting. **Results** Compared with the sedentary control group, there was significantly increased average ACE activity and lower average ACE2 activity in the model sedentary group. There was a significant decrease in the average plasma Ang II content and ACE activity, and a significant increase in the Ang-(1-7)/Ang II ratio in the model exercise group. Compared with the model sedentary group, the average ACE activity and plasma Ang II content was significantly lower in the model exercise group but the average ACE2 activity was significantly higher. Compared with the sedentary control group, the average Ang II content and AT1R protein expression in the soleus muscles had increased significantly in the model sedentary group, and the average expression of MasR protein in the soleus muscles increased significantly in the model exercise group. However, compared with the model sedentary group, the average content of Ang II and the average expression of AT1R protein in the soleus muscles had decreased significantly in the model exercise group and the average Ang-(1-7)/Ang II ratio had increased significantly. **Conclusion** Exercise can induce the conversion of RAS from ACE-Ang II-AT1R

to ACE2-Ang-(1-7)-MasR after chronic heart failure, at least in rats. The changes in the components of the RAS in the plasma and skeletal muscle differ.

【Key words】 Exercise; Heart failure; Skeletal muscles; Renin-angiotensin system

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.08.001

肾素血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 参与机体血压调节以及心血管重构等病理生理过程,在慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 发生、发展中具有重要作用^[1]。CHF 患者常伴有骨骼肌病变,进而造成患者运动耐量及生活质量降低,其病理机制可能与局部或全身 (循环)RAS 过度激活有关,表现为血浆血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平升高,骨骼肌 RAS 各组分表达上调等^[2]。

在经典的 RAS 级联反应中,血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 催化 AngI 转变为 Ang II,后者与 Ang II 1 型受体 (Ang II type 1 receptor, AT1R) 结合进而发挥生物学效应。有研究发现,ACE-Ang II-AT1R 轴 (经典轴) 参与 CHF 心脏重构、交感神经激活以及血管舒张功能受损等过程^[1];此外该激素轴还在因各种原因导致的骨骼肌病变中发挥作用,包括自由基生成、蛋白质降解以及细胞凋亡等^[2]。近期有文献报道,体内尚存在抵抗 ACE-Ang II-AT1R 效应的内源性 RAS,即 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴^[3]。ACE2 是 ACE 的同源酶,能催化 Ang II 生成七肽 Ang-(1-7),后者与 Mas 受体 (Mas receptor, MasR) 结合,进而引起血管扩张并改善骨骼肌代谢,同时 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴还具有抗纤维化及抗凋亡作用,能对抗 ACE-Ang II-AT1R 过度激活引发的不良反应^[3]。

既往研究表明^[4],规律体力活动能降低 CHF 患者交感神经活性以及血管收缩反应,提高运动耐量及生活质量,因此运动疗法也是 CHF 患者重要的非药物治疗策略之一。关于运动训练对 RAS 的影响目前报道较多,如 Fernandes 等^[5]发现,健康大鼠经运动训练后其心肌中 ACE 及 Ang II 含量均明显降低,ACE2 和 Ang-(1-7) 水平则显著提高;此外规律运动还能够增加自发性高血压大鼠心肌 Ang-(1-7) 含量^[6],并促使 CHF 动物脑组织中 ACE 和 ACE2 基因表达恢复至正常水平^[7]。然而,关于运动疗法对骨骼肌的改善作用是否与调控局部或全身 (循环)RAS 有关尚不得而知。基于此,本研究旨在观察运动训练对 CHF 大鼠循环及骨骼肌 RAS 的影响。

材料与方法

一、动物分组及制模

选取 50 只 2 月龄无特定病原体级 (specific pathogen free, SPF) 雄性 Wistar 大鼠,均购自北京维通利华

实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK (京) 2018-0027,标准饲料喂养 (5 只/笼),12/12 h 昼夜交替,自由进食水。上述大鼠经适应喂养 1 周后,采用随机数字表法将其分为 CHF 组 (30 只) 和假手术组 (20 只)。采用结扎冠状动脉前降支的方法将 CHF 组大鼠制成 CHF 模型,假手术组大鼠则同期进行假手术处理。由于造模失败以及意外死亡等原因 CHF 组共剔除 6 只大鼠。造模 4 周后,采用随机数字表法将 CHF 组大鼠分为模型安静组及模型运动组,每组 12 只,将假手术组大鼠分为安静对照组及运动对照组,每组 10 只。运动对照组及模型运动组大鼠分别进行 8 周跑台运动,安静对照组及模型安静组大鼠则同期置于鼠笼内安静饲养。在后续实验过程中,由于拒跑、死亡等原因共剔除 4 只大鼠,最终样本量安静对照组、运动对照组、模型安静组及模型运动组分别有 10 只、10 只、11 只及 9 只大鼠。

大鼠造模方案如下:CHF 组大鼠经腹腔注射氯胺酮 (50 mg/kg 体重) 及赛拉嗪 (10 mg/kg 体重) 麻醉后,连接呼吸机及心电监控。经左肋间开胸暴露心脏,用 0 号丝线结扎左冠状动脉前降支。结扎后肉眼可见结扎远端心肌颜色变浅或变白,心电图 ST 段抬高或 T 波倒置为结扎成功标志,并迅速放回心脏及缝合胸壁组织。假手术组大鼠仅穿线不结扎,其它手术步骤同 CHF 组。

二、运动能力评估及跑台运动方案

分别于术后 4 周及实验结束后 (即术后 12 周、末次训练后 48 h) 利用递增负荷跑台实验测定大鼠运动能力,具体测试方案如下:起始运动负荷为 5 m/min,每 2 min 递增 1.5 m/min (坡度始终保持 0°),直至大鼠力竭,记录力竭时间、力竭距离以及最后一组负荷对应的跑速即最高跑速 (maximal velocity, $V_{\max}$)^[8]。

运动对照组和模型运动组大鼠均进行 8 周跑台运动,具体运动方案如下:跑台运动强度为 60% $V_{\max}$,坡度为 0°,每次运动 40 min,5 次/周。运动干预期间每间隔 2 周 (共 4 次) 重新测定大鼠 $V_{\max}$ 并及时调整训练强度 (跑速)。

三、组织取材

各组大鼠于末次运动能力评估后 48 h 称量体重,随后经腹腔麻醉并固定,经腹主动脉取血 5 ml,离心取血浆;分离大鼠比目鱼肌,用锡纸包裹投入液氮中静置 10 min,取出后迅速转移至 -80 °C 低温冰

箱中冻存待测。

四、心功能评估

分别于术后 4 周及实验结束后(即术后 12 周、末次训练后 48 h)腹腔麻醉大鼠并仰卧位固定,利用 Visualsonics Vevo770 型小动物超声成像系统(加拿大产)评估各组大鼠心功能情况,取胸骨旁左室短轴切面进行测量,具体检测指标包括左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、缩短分数(fractional shortening, FS)及射血分数(ejection fraction, EF)等。

五、ACE、ACE2 活性以及 Ang II、Ang (1-7) 含量测定

采用荧光底物法测定各组大鼠血浆、比目鱼肌 ACE 及 ACE2 活性;采用高效液相色谱法检测各组大鼠血浆、比目鱼肌 Ang II 及 Ang (1-7) 含量。

六、骨骼肌 AT1R 及 MasR 蛋白表达检测

采用 Western blot 法检测各组大鼠骨骼肌中 AT1R 及 MasR 蛋白表达量,每只大鼠取 50 mg 比目鱼肌组织匀浆后取上清,采用考马斯亮蓝法测定蛋白浓度;取 10 μg 蛋白样品电泳后转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,用 5% 牛血清白蛋白封闭,4 ℃ 一抗孵育过夜,二抗室温孵育 1 h,配置电化学发光液(electrochemiluminescence, ECL)进行发光成像,X 线胶片压片曝光,扫描各目标蛋白条带灰度值,以 β-tubulin 为内参蛋白,各组以与安静对照组相应蛋白条带灰度值的比值作为目标蛋白相对表达量。

七、统计学分析

本研所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析,术后 4 周时假手术组与 CHF 组基线变量比较采用独立样本 *t* 检验,实

验结束后(术后 12 周)多组间比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA),多重比较采用最小显著差异法(least-significant difference, LSD),*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、术后 4 周时假手术组与 CHF 组基线变量比较
术后 4 周时与假手术组比较,发现 CHF 组大鼠体重无明显变化(*P*>0.05),LVEDD 和 LVESD 均明显增加(*P*<0.05),FS、EF、力竭时间、力竭距离及 $V_{\max}$ 均明显减少(*P*<0.05),具体数据见表 1。

二、运动训练对各组大鼠心功能及运动能力的影响

与安静对照组比较,运动对照组力竭时间、力竭距离和 $V_{\max}$ 均显著增加(*P*<0.05),模型安静组和模型运动组 LVEDD、LVESD 亦明显增加(*P*<0.05),FS、EF、力竭时间、力竭距离及 $V_{\max}$ 则显著减少(*P*<0.05)。与模型安静组比较,模型运动组力竭时间、力竭距离及 $V_{\max}$ 均显著增加(*P*<0.05),LVEDD、LVESD、FS 和 EF 则无显著变化(*P*>0.05);4 组大鼠体重组间差异均无统计学意义(*P*>0.05),具体数据见表 2。

三、运动训练对各组大鼠循环 RAS 的影响

与安静对照组比较,运动对照组血浆 Ang II 含量明显降低(*P*<0.05),模型安静组血浆 ACE 活性明显升高,ACE2 活性明显降低(*P*<0.05),模型运动组血浆 ACE 活性和 Ang II 含量均明显降低(*P*<0.05),Ang-(1-7)/Ang II 比值则显著升高(*P*<0.05)。与模型安静组比较,模型运动组血浆 ACE 活性和 Ang II 含量均明显降低(*P*<0.05),ACE2 活性则显著升高(*P*<0.05);各组大鼠血浆 Ang-(1-7)含量组间差异均无统计学意义(*P*>0.05),具体数据见表 3。

表 1 术后 4 周时假手术组及 CHF 组基线变量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	体重(g)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	FS(%)	EF(%)	力竭时间(min)	力竭距离(m)	$V_{\max}$ (m/min)
假手术组	20	385.6±19.8	7.37±1.12	4.06±0.75	47.6±6.8	83.8±13.5	31.6±5.1	485.2±69.5	28.2±4.7
CHF 组	24	374.9±25.6	9.98±1.35 ^a	9.57±1.49 ^a	18.3±2.9 ^a	41.4±5.0 ^a	15.9±4.3 ^a	251.3±35.5 ^a	18.2±3.4 ^a

注:与假手术组比较,^a*P*<0.05

表 2 运动训练对各组大鼠心功能及运动能力的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	体重(g)	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	FS(%)	EF(%)	力竭时间(min)	力竭距离(m)	$V_{\max}$ (m/min)
安静对照组	10	451.1±46.1	7.25±1.09	3.71±0.67	45.3±6.5	79.6±9.3	33.6±4.0	496.2±61.1	29.1±3.9
运动对照组	10	426.2±50.2	7.80±1.21	4.17±1.03	49.0±7.0	83.1±10.6	38.3±3.7 ^a	587.8±67.2 ^a	34.6±4.5 ^a
模型安静组	11	433.0±47.1	11.61±1.92 ^a	10.08±2.13 ^a	17.8±2.5 ^a	39.7±4.0 ^a	16.1±2.8 ^a	262.1±37.0 ^a	17.7±2.6 ^a
模型运动组	9	427.1±61.4	11.23±2.07 ^a	9.77±1.57 ^a	20.7±3.6 ^a	43.5±4.5 ^a	25.1±3.2 ^{ab}	322.0±35.8 ^{ab}	23.8±2.5 ^{ab}

注:与安静对照组比较,^a*P*<0.05;与模型安静组比较,^b*P*<0.05

表 3 运动训练对各组大鼠循环 RAS 的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	ACE 活性 (U/min/ml)	ACE2 活性 (U/min/ml)	Ang II 含量 (pmol/ml)	Ang-(1-7) 含量 (pmol/ml)	Ang-(1-7)/ Ang II 比值
安静对照组	10	108.5±26.7	26.7±5.8	151.3±51.2	182.5±62.9	1.26±0.43
运动对照组	10	92.3±31.5	21.5±6.1	98.7±43.6 ^a	163.7±58.0	1.58±0.53
模型安静组	11	132.6±43.5 ^a	14.6±4.3 ^a	140.7±62.8	205.8±71.1	1.44±0.60
模型运动组	9	78.6.1±35.9 ^b	28.0±6.8 ^b	72.7±39.6 ^{ab}	197.1±68.7	2.17±0.81 ^a

注:与安静对照组比较,^a*P*<0.05;与模型安静组比较,^b*P*<0.05

四、运动训练对各组大鼠骨骼肌 RAS 的影响

与安静对照组比较,运动对照组比目鱼肌 Ang-(1-7)/Ang II 比值和 MasR 蛋白表达量均显著增加(*P*<0.05),模型安静组比目鱼肌 Ang II 含量和 AT1R 蛋白表达量均显著增加(*P*<0.05),模型运动组比目鱼肌 MasR 蛋白表达量亦显著增加(*P*<0.05)。与模型安静组比较,模型运动组比目鱼肌 Ang II 含量和 AT1R 蛋白表达量均显著降低(*P*<0.05),Ang-(1-7)/Ang II 比值则显著增加(*P*<0.05)。各组大鼠比目鱼肌 ACE、ACE2 活性以及 Ang-(1-7) 含量组间差异均无统计学意义(*P*>0.05),具体情况见表 4、图 1。

讨 论

一、运动训练对 CHF 大鼠循环 RAS 的影响

大量文献报道,RAS 经典轴过度激活与 CHF 发病机制密切相关^[1]。本研究发现,CHF 大鼠血浆 ACE 活性增强,而运动训练能下调血浆中 ACE 活性及 Ang II 含量,这与先前研究结果基本一致^[5]。CHF 大鼠血浆 ACE 活性及 Ang II 含量降低具有重要意义,首先 Ang II 下降有利于改善 CHF 大鼠动脉压力感受性反射以及对肾交感神经活动的调控^[9],其次由于 Ang II 能增加机体交感神经活性^[10],而本研究结果显示模型运

动组 Ang II 含量下降,提示运动训练能抑制交感神经外溢(sympathetic outflow),并且交感神经活性下降与 CHF 预后良好具有显著相关性^[11]。

有临床研究证实,CHF 患者血浆 ACE2 活性升高与疾病严重程度相关^[12],可能与 Ang II 激活 TACE/ADAM-17 介导的 ACE2 释放,进而增加血浆 ACE2 活性有关^[13]。本研究结果显示,CHF 大鼠血浆 ACE2 活性较正常大鼠明显降低,与 Ocaranza 等^[14]研究结果基本一致。关于 CHF 患者血浆 ACE2 变化与 CHF 动物模型存在差异的原因尚不清楚,可能与 CHF 患者通常使用 ACE 抑制剂致使血浆中 ACE2 活性代偿性增加有关;事实上一些临床研究已观察到 CHF 患者服用 ACE 抑制剂后,其血浆 ACE 含量下降同时常伴有 ACE2 活性增高^[15]。总之本研究结果显示,运动训练可显著降低 CHF 大鼠血浆 ACE 活性并提高血浆 ACE2 活性,进一步证实了 ACE 与 ACE2 活性间具有负相关关系。

尽管运动训练能促使 CHF 大鼠血浆 ACE2 活性升高并接近正常水平,但大鼠血浆 Ang-(1-7) 浓度始终无明显变化。由于 Ang II 是产生 Ang-(1-7) 的主要底物,因此推测 Ang II 含量下降限制了 Ang-(1-7) 形成。

表 4 运动训练对各组大鼠骨骼肌 RAS 的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	ACE 活性 (U/min/mg)	ACE2 活性 (U/min/mg)	Ang II 含量 (pmol/g)	Ang-(1-7) 含量 (pmol/g)	Ang-(1-7)/ Ang II 比值	AT1R 蛋白 表达量	MasR 蛋白 表达量
安静对照组	10	62.8±21.2	51.1±17.6	74.4±25.6	216.0±82.1	3.12±1.31	1.00±0.27	1.00±0.18
运动对照组	10	57.8±18.7	63.2±23.9	51.6±29.8	259.7±75.3	5.09±2.05 ^a	0.96±0.21	2.08±0.67 ^a
模型安静组	11	64.3±28.5	53.7±20.6	126.1±52.1 ^a	283.6±97.0	2.25±0.98	1.77±0.47 ^a	1.23±0.31
模型运动组	9	59.5±23.6	55.7±28.9	61.2±27.9 ^b	276.1±68.5	4.53±1.78 ^b	1.18±0.30 ^b	1.46±0.40 ^a

注:与安静对照组比较,^a*P*<0.05;与模型安静组比较,^b*P*<0.05

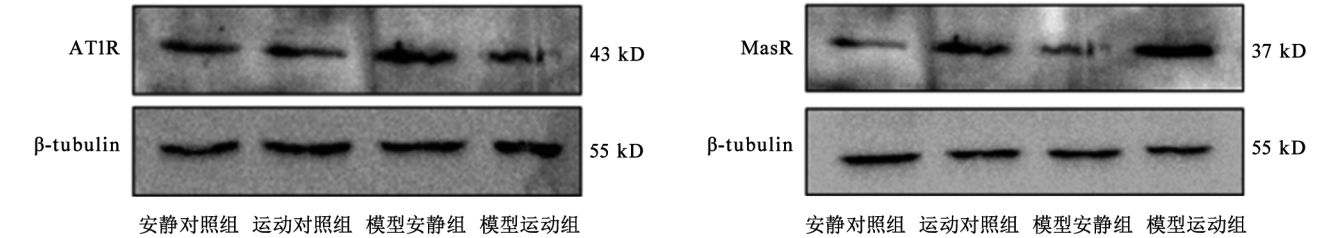


图 1 各组大鼠骨骼肌 AT1R 和 MasR 蛋白电泳图

由于模型运动组血浆 Ang-(1-7)/Ang II 比值升高,同时 ACE 活性下降、ACE2 活性增加,表明运动训练能诱导 CHF 大鼠血浆 ACE-Ang II 轴向 ACE2-Ang-(1-7) 轴转变,进而对心血管系统发挥保护效应^[16]。

二、运动训练对 CHF 大鼠骨骼肌 RAS 的影响

目前关于运动训练对骨骼肌 RAS 的影响报道较少。本研究发现,模型运动组大鼠比目鱼肌 Ang II 含量较正常大鼠明显降低。由于 Ang II 参与炎症反应及氧化应激反应,容易诱发 CHF 患者肌肉分解、细胞凋亡^[2],因此降低骨骼肌 Ang II 含量具有重要意义,可抑制 CHF 患者肌肉降解及细胞凋亡,从而提升患者运动能力、改善生活质量。既往研究表明,AT1R 在缺血性心脏病患者心血管系统中明显增加^[17],在实验性 CHF 动物模型脑组织中表达明显上调^[7]。本研究结果显示,模型安静组大鼠比目鱼肌 AT1R 蛋白表达较正常大鼠明显增加,其机制可能与交感神经活性增强有关,如 Zhang 等^[18]研究发现,健康大鼠给予异丙肾上腺素后其心脏 AT1R 表达明显上调。运动训练能促使 CHF 大鼠 AT1R 基因表达恢复至正常水平,这可能与降低交感神经活性有关;而 AT1R 表达下调还能减少骨骼肌对 Ang II 的摄取^[19]。

虽然运动训练未改变 CHF 大鼠比目鱼肌 ACE2 活性以及 Ang-(1-7) 含量,但该组大鼠 MasR 蛋白表达上调、Ang-(1-7)/Ang II 比值升高,提示运动训练能诱导 CHF 大鼠骨骼肌 RAS 向 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴转换。Ang-(1-7) 是一种强血管扩张物质,其与 MasR 结合后能通过增加 Akt 磷酸化进而改善骨骼肌胰岛素敏感性,对因 CHF 引起的骨骼肌功能失调具有治疗作用^[3]。

此外本研究心脏超声检查与递增负荷运动实验显示,CHF 大鼠存在心腔扩张、心功能障碍等异常,同时伴有运动能力下降,而运动训练能改善 CHF 大鼠运动能力,但对心脏结构及功能无明显影响。由于心脏和骨骼肌是影响机体运动能力的主要靶器官,而训练后心功能并未发生明显改变,因此 CHF 大鼠运动能力提升主要是由骨骼肌功能改善介导的,RAS 由 ACE-Ang II-AT1R 轴向 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴转换可能是其主要作用机制。

三、循环系统与骨骼肌 RAS 变化对比

尽管 CHF 大鼠循环系统及骨骼肌 RAS 均发生稳态失衡,但运动训练均能诱导 RAS 由 ACE-Ang II-AT1R 轴向 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴方向转换,且循环系统和骨骼肌中 RAS 各组分变化不尽相同。本研究模型安静组大鼠骨骼肌中 Ang II 含量明显升高,但血浆中 Ang II 含量无显著变化,与既往报道结果一致^[7],表明在 CHF 时骨骼肌组织 RAS 被激活,而血浆

中 Ang II 浓度升高似乎仅发生在 CHF 晚期^[20];ACE 活性在骨骼肌中无明显改变,提示骨骼肌 Ang II 产生涉及其它途径,如脯氨酰内肽酶、糜酶等^[21]。运动训练能降低 CHF 大鼠血浆及骨骼肌中 Ang II 含量,同时血浆中 ACE 活性下降、ACE2 活性升高,但骨骼肌中 ACE 及 ACE2 活性均无明显改变。上述结果表明 CHF 大鼠经运动干预后,其循环血液、骨骼肌中 RAS 各组分变化特点各异。

综上所述,运动训练能诱导 CHF 大鼠 RAS 由 ACE-Ang II-AT1R 轴向 ACE2-Ang-(1-7)-MasR 轴方向转换,并且循环血液、骨骼肌中 RAS 变化特点各异,需进一步深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2020, 25 (1): 31-42. DOI: 10.1007/s10741-010019-09855-5.
- [2] Powers SK, Morton AB, Hyatt H, et al. The renin-angiotensin system and skeletal muscle [J]. Exerc Sport Sci Rev, 2018, 46 (4): 205-214. DOI: 10.1249/JES.0000000000000158.
- [3] Liao W, Wu J. The ACE2/Ang (1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021, 61 (15): 2572-2586. DOI: 10.1080/10408398.2020.1781049.
- [4] Patti A, Merlo L, Ambrosetti M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation programs in heart failure patients [J]. Heart Fail Clin, 2021, 17 (2): 263-271. DOI: 10.1016/j.hfc.2021.01.007.
- [5] Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhaes FC, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin II, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7) [J]. Hypertension, 2011, 58 (2): 182-189. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168252.
- [6] Tomaz de Castro QJ, Araujo CM, Watai PY, et al. Effects of physical exercise combined with captopril or losartan on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats [J]. Clin Exp Hypertens, 2021, 43 (6): 536-549. DOI: 10.1080/10641963.2021.1907399.
- [7] 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. DOI: 10.1152/jappphysiol.00840.2009.
- [8] 黄红梅, 胡宗祥, 刘昭强, 等. 长期高强度间歇训练加重自发性高血压大鼠心肌纤维化 [J]. 中国运动医学杂志, 2020, 39 (8): 615-625. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2020.08.005.
- [9] Andrade DC, Arce-Alvarez A, Toledo C, et al. Exercise training improves cardiac autonomic control, cardiac function, and arrhythmogenesis in rats with preserved-ejection fraction heart failure [J]. J Appl Physiol, 2017, 123 (3): 567-577. DOI: 10.1152/jappphysiol.00189.2017.
- [10] Guyenet PG, Stornetta RL, Souza G, et al. Neuronal networks in hypertension: recent advances [J]. Hypertension, 2020, 76 (2): 300-311. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14521.
- [11] Grassi G, Quarti-Trevano F, Esler MD. Sympathetic activation in con-

- gestive heart failure;an updated overview[J].Heart Fail Rev,2021,26 (1):173-182.DOI:10.1007/s10741-10019-09901-2.
- [12] Razeghian-Jahromi I, Zibacenezhad MJ, Lu Z, et al. Angiotensin-converting enzyme 2; a double-edged sword in COVID-19 patients with an increased risk of heart failure[J].Heart Fail Rev, 2021, 26(2):371-380. DOI: 10.1007/s10741-10020-10016-2.
- [13] Patel VB, Clarke N, Wang Z, et al. Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17; a positive feedback mechanism in the RAS[J].J Mol Cell Cardiol, 2014, 66:167-176. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.11.017.
- [14] Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat[J].Hypertension, 2006, 48 (4):572-578. DOI: 10.1161/01.HYP.0000237862.94083.45.
- [15] Lebek S, Tafelmeier M, Messmann R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker treatment and haemodynamic factors are associated with increased cardiac mRNA expression of angiotensin-converting enzyme 2 in patients with cardiovascular disease[J].Eur J Heart Fail, 2020, 22(12):2248-2257. DOI: 10.1002/ejhf.2020.
- [16] Santos R, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system; focus on angiotensin-(1-7)[J].Physiol Rev, 2018, 98(1):505-553. DOI: 10.1152/physrev.00023.2016.
- [17] Capros N, Barbacar N, Istrati V, et al. Aspects of the molecular-genetic profile in patients with ischemic heart disease[J].Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2013, 117(1):78-82. DOI: 10.1177/107424840601100102.
- [18] Zhang GX, Ohmori K, Nagai Y, et al. Role of AT1 receptor in isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and oxidative stress in mice[J].J Mol Cell Cardiol, 2007, 42(4):804-811. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2007.01.012.
- [19] Van Kats JP, de Lannoy LM, Jan Danser AH, et al. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor-mediated accumulation of angiotensin II in tissues and its intracellular half-life in vivo[J].Hypertension, 1997, 30(1 Pt1):42-49. DOI: 10.1161/01.hyp.30.1.42.
- [20] Wang K, Basu R, Poglitsch M, et al. Elevated angiotensin 1-7/angiotensin II ratio predicts favorable outcomes in patients with heart failure[J].Circ Heart Fail, 2020, 13(7):e006939. DOI: 10.1161/CIRC-HEARTFAILURE.120.006939.
- [21] Uehara Y, Miura S, Yahiro E, et al. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production[J].Curr Pharm Des, 2013, 19(17):3054-3059. DOI: 10.2174/1381612811319170012.

(修回日期:2022-04-08)

(本文编辑:易 浩)

· 消息 ·

第三届《国际功能、残疾和健康分类 (ICF) 》临床应用与研究 优秀论文评选征文通知 (第一轮)

由中国康复医学会主办,中国康复医学会标准委员会和厦门市第五医院联合承办的“第三届 ICF 临床应用与研究优秀论文评选交流会议”定于 2022 年 11 月 12 日在福建省福州市中国康复医学会 2022 年综合年会期间召开。本次活动属于 2022 年中国科学技术协会团体标准示范与应用专项(推广应用类):康复医学团体标准《功能、残疾与健康分类康复组合(ICF-RS)》的推广应用。现将征文事宜通知如下,欢迎广大学者、临床医务工作者、医学院校师生踊跃投稿。

凡是在 2021 年 12 月 1 日以来有关 ICF 的论文(不论是否发表,是否参加过各级会议交流)均在本次征文范围。

投稿邮箱:biaozhun@carm.org.cn,注明“第三届 ICF 优秀论文评选”。投稿截止日期:2022 年 10 月 8 日。

联系方式:谢老师 18170089285(微信同号)。

中国康复医学会
海峡两岸暨港澳 ICF 应用与研究联盟
第三届 ICF 临床应用与研究优秀论文交流会组委会
2022 年 8 月 11 日