

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.12.006

丹参酮结合有氧运动对高血压大鼠血管功能的影响及作用机制分析*

张文强¹ 文亮² 李慧¹ 叶飞林¹ 薛强^{2Δ}

(1 空军第九八六医院心内科 陕西 西安 710054; 2 空军军医大学西京医院心内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:分析丹参酮 II A (TIIA) 结合有氧运动 (AE) 对高血压大鼠血管功能的影响及作用机制。**方法:**选择 30 只自发性高血压大鼠 (SHR), 随机分为模型组、TIIA 组、TIIA+AE 组, 每组 10 只, 另选取 10 只健康大鼠作为对照组。TIIA 组大鼠给予 20 mg/kg 的 TIIA, TIIA+AE 组在此基础上进行中等强度的有氧运动, 模型组和健康对照组大鼠均灌胃给予等体积的生理盐水溶液。观察各组大鼠收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP) 的变化, HE 染色观察胸主动脉组织形态学变化, 测定血管舒缩功能, 检测血清血管紧张素 II (Ang II)、内皮素-1 (ET-1) 和一氧化氮 (NO) 的表达水平, 测定胸主动脉中腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、核因子 E2 相关因子 (Nrf2)、血红素加氧酶 1 (HO-1)、醌氧化还原酶 1 (NQO-1) 蛋白的相对表达。**结果:**TIIA 组和 TIIA+AE 组大鼠的 SBP 和 DBP 均低于同期的模型组大鼠; TIIA+AE 组大鼠的 SBP 和 DBP 在第 8 周时均低于同期 TIIA 组大鼠 ($P<0.05$); 与模型组相比, 在 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 和 1×10^{-5} mol/L 的 PE 浓度下 TIIA 组和 TIIA+AE 组大鼠胸主动脉血管环的收缩率均降低, 且 TIIA+AE 组大鼠低于同浓度下的 TIIA 组 ($P<0.05$); 在 1×10^{-8} 、 1×10^{-7} 和 1×10^{-6} 的 Ach 浓度下 TIIA 组和 TIIA+AE 组大鼠胸主动脉血管环的舒张率高于模型组, 且 TIIA+AE 组大鼠高于同浓度下的 TIIA 组 ($P<0.05$); TIIA 组和 TIIA+AE 组大鼠血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平低于模型组, NO 的表达水平高于模型组 ($P<0.05$); 与 TIIA 组相比, TIIA+AE 组大鼠血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平较低、NO 的表达水平较高 ($P<0.05$); TIIA 组和 TIIA+AE 组大鼠胸主动脉中 AMPK、Nrf2、HO-1 和 NQO-1 蛋白的相对表达显于模型组, 且 TIIA+AE 组高于 TIIA 组 ($P<0.05$)。**结论:**TIIA 联合有氧运动可降低 SHR 的血压, 改善血管舒缩功能和内皮功能, 其机制可能与 AMPK/Nrf2 信号通路有关。

关键词:丹参酮 II A; 有氧运动; 高血压

中图分类号:R-33; R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)12-2234-06

Effect of Tanshinone II A Combined with Aerobic Exercise on Vascular Functions of Hypertensive Rats and Its Mechanism Analysis*

ZHANG Wen-qiang¹, WEN Liang², LI Hui¹, YE Fei-lin¹, XUE Qiang^{2Δ}

(1 Department of Cardiology, 986 Air Force Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054, China;

2 Department of Cardiology, Xijing Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of tanshinone II A (TIIA) combined with aerobic exercise (AE) on vascular functions of hypertensive rats and its mechanism. **Methods:** 30 spontaneously hypertensive rats (SHR) were selected and randomly divided into the model group, TA group, and TA + AE group, with 10 rats in each group, and another 10 healthy rats were selected as the control group. Rats in the TA group received 20 mg / kg TA, in the TA + AE group performed moderate intensity aerobic exercise on this basis, and rats in the model group and healthy control group received equal volume of saline solution by gavage. The changes of systolic blood pressure (SBP) and DBP, morphological changes of thoracic aorta, vasomotor function, angiotensin serum angiotensin (Ang), endothelin-1 (ET-1) and nitric oxide (NO) were measured, and the relative expression of adenylyate-activated protein kinase (AMPK), nuclear factor E2-related factor (Nrf 2), heme oxygenase 1 (HO-1) and quinone oxidoreductase 1 (NQO-1) protein in thoracic aorta was determined. **Results:** The SBP and DBP of TIIA group and TIIA+AE group were lower than model group; and TIIA+AE group was lower than TIIA group at 8th week ($P<0.05$). Compared with the model group, the rate of constriction decreased in rats at 1×10^{-7} , 1×10^{-6} and 1×10^{-5} mol/L, and rats with TA + AE group were lower than in the TA group at the same concentration ($P<0.05$). The relaxation rate was higher in the thoracic aorta of the rats at 1×10^{-8} , 1×10^{-7} and 1×10^{-6} Ach concentrations than in the model group, and the rats with A + AE were higher than in the TA group at the same concentration ($P<0.05$). The expression levels of serum Ang and ET-1 in TA and TA + AE rats were lower than those in the model group, and the NO expression levels were higher than those in the model group ($P<0.05$). Compared with the TA group, serum Ang and ET-1 in the TA + AE group were lower ($P<0.05$). The relative expression of AMPK, Nrf 2, HO-1, and NQO-1 proteins in the thoracic aorta of the TA and TA + AE groups was higher in the model group and higher in the TA +

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81600356)

作者简介:张文强(1986-),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:冠心病的临床及基础研究, E-mail:zwqq986@163.com

Δ 通讯作者:薛强(1981-),男,博士研究生,副主任医师,研究方向:冠心病中西医结合基础及临床研究, E-mail:zwqq986@163.com

(收稿日期:2022-11-12 接受日期:2022-11-30)

AE group than in the TA group ($P<0.05$). **Conclusion:** TIIA combined with AE can significantly decrease the blood pressure of SHR, ameliorate the vascular contraction and diastolic functions and endothelial functions, the potential mechanism is related with AMPK/Nrf2 signal pathways.

Key words: Tanshinone II A; Aerobic exercise; Hypertension

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R544.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2023)12-2234-06

前言

高血压是一种以体循环动脉压升高为主要临床表现的全身综合征,为冠心病、脑卒中、心肌梗死等众多心血管疾病的重要危险因素,严重威胁人类的生命健康^[1,2]。高血压是一种可控但是须终生治疗的疾病,生活方式的改善和药物治疗是目前控制高血压病情的主要方法^[3,4]。丹参属于唇形科植物,其味苦、微寒,丹参酮II A(Tanshinone II A, TIIA)是由其根部提取分离所得的天然二萜醌类化合物,既往大量研究^[5,6]证实,其具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、改善血流动力学、缓解血管瘀滞、增强心肌收缩力等多种作用,广泛应用于冠心病及心脑血管疾病等的治疗之中,然而其应用于高血压的研究目前鲜有报道。近年来的研究报道指出,规律的有氧运动(Aerobic exercise, AE)可作为多种慢性疾病有效的非药物防治手段,其具有不良反应小、简便易行、作用持久等优势,已逐渐成为肥胖、糖尿病、高血压、高血脂、痛风等多种疾病重要的一级和二级预防和康复策略^[7,8]。基于此,本研究通过选取自发性高血压大鼠(Spontaneously hypertensive rats, SHR),观察TIIA联合AE对其血压及血管功能的影响,并探究其可能的作用机制,为临床治疗高血压提供新的思路和支持依据。

1 材料与方法

1.1 试验动物

30只20周龄左右雄性SPF级SHR,10只20周龄左右雄性健康SPF级大鼠,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2022-0029,体质量180-200g,饲养与恒温恒湿洁净动物房,自由摄食饮水,12h/12h昼夜交替。

1.2 试验试剂、药物与仪器

丹参酮II A 磺酸钠注射液:上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H31022558,规格2mL:10mg;ELISA试剂盒:美国BioTSZ公司;RIPA裂解液、水合氯醛、中性甲醛溶液:上海碧云天生物技术有限公司;BCA蛋白测定试剂盒:美国Abcam公司;腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、核因子E2相关因子(NF-E2-related factor 2, Nrf2)、血红素加氧酶1(hemeoxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶1(quinone oxidoreductase-1, NQO-1)抗体:美国Invitrogen公司;跑步机:江苏赛昂斯生物科技有限公司,型号SA101C;离心机:美国Sigma公司;石蜡切片机:深圳市瑞沃德生命科技有限公司;病理石蜡包埋机:湖北康泰医疗设备有限公司;超低温冰箱:日本SANYO公司;全自动酶联免疫分析仪:美国Beckman Coulter公司。

1.3 实验方法

1.3.1 分组及给药 将30只SHR大鼠随机分为模型组、TIIA

A组、TIIA+AE组,每组10只。TIIA组大鼠每天灌胃给予20mg/kg的TIIA,每日一次,共给药8周,TIIA+AE组在此基础上进行中等强度的有氧运动,模型组和健康对照组大鼠均灌胃给予等体积的生理盐水溶液。

1.3.2 有氧运动方案 本研究遵照了《心血管研究动物运动和训练规程指南》^[9]中的相关要求。实验开始前先对联合组的各只大鼠进行为期3d的适应性跑台训练,时间10min/d,设置速度5-15m/min,坡度0°。适应性训练结束之后,对各只大鼠进行有氧运动能力测评,方法如下:设置起始负荷5m/min,并以1.5m/min的频率递增负荷,直至大鼠力竭,力竭的标准为毛刷驱赶大鼠仍处于跑台后1/3处大于10次,记录各只大鼠的最大速度。随后对各只大鼠进行为期8周的中等强度有氧运动训练,速度设置为每只大鼠最大跑速的60%,时间60min/d,每周5d,并在第4周和第6周训练开始前重新复测各只大鼠的有氧运动能力,并做相应调整,每次有氧运动之后给予各只大鼠0.5g巧克力奖励。

1.3.3 取样及处理 实验结束后,禁食12h,10%水合氯醛腹腔注射麻醉,自心尖部采血4mL,3000rpm离心分离血清,于-80℃冻存备查。取血结束立即取出胸主动脉,以无菌生理盐水冲洗干净,于-80℃冻存备用。

1.4 观察指标

1.4.1 血压 分别于实验开始前及实验第4周和第8周时测量各组大鼠的收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),测量时均选择大鼠静息、清醒状态下,测量前对大鼠尾部进行加温并固定,采用智能无创血压仪测量各只大鼠尾动脉SBP和DBP,每只大鼠测量3次取平均值。

1.4.2 胸主动脉组织形态观察 取部分胸主动脉,参照HE试剂盒说明书操作,置于4%中性甲醛溶液中脱水固定、包埋,制作石蜡切片,HE染色,于光学显微镜下观察胸主动脉的病理变化。

1.4.3 血管舒缩功能 取各组大鼠胸主动脉,置于4℃预冷的氧饱和的Krebs-Henseleit(K-H)工作液(NaCl 118mmol/L, KCl 4.7mmol/L, CaCl₂ 2.5mmol/L, MgCl₂ 1.2mmol/L, NaHCO₃ 25mmol/L, KH₂PO₄ 1.2mmol/L, Glucose 11mmol/L, pH 7.4)中,小心清除周围结缔组织,将其剪成长约3-4mm的动脉血管环,中间穿入两根直径40μm的钨丝,固定于37℃恒温K-H浴槽内,一端固定于浴槽底部,另一端通过丝线连接张力换能器,并给予1.5g的静息拉力,张力变化通过PowerLab/4SP生物信号记录分析系统记录分析。持续充入95%O₂、5%CO₂的混合气体,每15min换液1次。平衡60-90min后,给予60mmol/L的KCl溶液预收缩2次,稳定后,以20、40、60、80、100mmol/L浓度梯度的KCl溶液作收缩曲线。随后以1×10⁻¹⁰、1×10⁻⁹、1×10⁻⁸、1×10⁻⁷、1×10⁻⁶和1×10⁻⁵mol/L累积浓度的PE溶液作用于动

脉血管环,每个浓度均作用至平衡再加入下一浓度,记录稳定时的数值。以新鲜 K-H 溶液重新平衡 3 次,之后加入浓度为 1×10^{-6} mol/L 的 PE 溶液,使血管收缩至最大幅度,随后依次加入累积浓度为 1×10^{-8} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 和 1×10^{-5} mol/L 的 Ach 溶液,在最后一个浓度稳定时加入 10 μ L 的 SNP,记录平衡时的数值。以动脉血管环在 1×10^{-6} mol/L 的 PE 溶液下达到的最大收缩幅度与加入 SNP 后舒张幅度之间的差值作为 100%,计算各浓度 Ach 作用下的舒张百分比。

1.4.4 血清血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的表达水平 取各只大鼠血清,采用 ELISA 法检测其中 Ang II、ET-1 和 NO 的表达水平。

1.4.5 Western Blot 测定胸主动脉中 AMPK/Nrf2/HO-1/NQO-1 蛋白的相对表达 取适量胸主动脉组织,加入 1 mL RIPA 裂解液,研磨提取总蛋白,以 BCA 法定量蛋白含量,电泳分离、封闭、孵育并显色,Image Lab 软件分析计算各组蛋白的相对表达。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析,计量资料以均

数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

健康对照组大鼠在实验过程中精神状态良好,毛发光亮,饮食、饮水、排泄正常,活泼好动;模型组大鼠从实验开始即表现不喜活动,精神萎靡,毛发干枯无光泽,进食减少,四肢水肿,且上述表现进行性加重;T II A 组和 T II A+AE 组大鼠相较模型组上述表现随着实验的进行明显改善。实验期间对照组大鼠无死亡,模型组共死亡 3 只,死亡率 30.00 %,T II A 组和 T II A+AE 组各死亡 1 只,死亡率 10.00 %。

2.2 各组大鼠血压变化比较

与同期的对照组大鼠相比,模型组大鼠 SBP 和 DBP 均较高;T II A 组和 T II A+AE 组大鼠的 SBP 和 DBP 经干预后均下降,且均低于同期的模型组大鼠;此外,T II A+AE 组大鼠的 SBP 和 DBP 在第 8 周时均低于同期的 T II A 组大鼠($P < 0.05$),见表 1。

表 1 大鼠血压变化($\bar{x} \pm s$, mmHg)
Table 1 Variation of blood pressure($\bar{x} \pm s$, mmHg)

		Control group (n=10)	Model group (n=7)	T II A group (n=9)	T II A+AE group (n=9)	F	P
SBP	Pre-treated	110.67 $\pm$ 8.90	164.34 $\pm$ 12.43	166.34 $\pm$ 12.90	163.89 $\pm$ 11.43	54.119	<0.001
	4 weeks post-treated	109.98 $\pm$ 9.43	180.24 $\pm$ 10.90	153.14 $\pm$ 11.67*	149.22 $\pm$ 9.89*	66.276	<0.001
	8 weeks post-treated	112.89 $\pm$ 8.99	187.66 $\pm$ 19.13	141.34 $\pm$ 7.11*	133.67 $\pm$ 7.49**	64.626	<0.001
	F	0.279	4.663	11.959	21.669		
	P	0.759	0.023	<0.001	<0.001		
DBP	Pre-treated	81.03 $\pm$ 7.98	124.73 $\pm$ 11.98	123.39 $\pm$ 12.17	125.29 $\pm$ 10.59	39.622	<0.001
	4 weeks post-treated	81.74 $\pm$ 11.15	140.13 $\pm$ 12.93	112.27 $\pm$ 11.86*	103.97 $\pm$ 10.23*	36.421	<0.001
	8 weeks post-treated	82.12 $\pm$ 7.51	147.49 $\pm$ 12.86	101.75 $\pm$ 7.14*	92.28 $\pm$ 8.12**	81.739	<0.001
	F	0.038	5.950	9.306	26.752		
	P	0.963	0.010	0.001	<0.001		

Note: * $P < 0.05$ vs model group at the corresponding period; ** $P < 0.05$ vs T II A group at the corresponding period.

2.3 胸主动脉组织形态观察

HE 染色观察可见,对照组大鼠胸主动脉血管内膜平滑连续,内皮细胞完整、排列规则;模型组大鼠主动脉血管壁增厚明显,内膜不光滑,且完整性较差,内皮平滑肌细胞增殖、肥大、排列紊乱;与模型组相比,T II A 组和 T II A+AE 组大鼠胸主动脉血管内膜较为完整光滑,增厚明显减少,内皮细胞排列较为规则,见图 1。

2.4 胸主动脉血管环收缩功能

与对照组大鼠相比,不同 PE 浓度下模型组大鼠胸主动脉血管环的收缩率均升高;与模型组相比,在 1×10^{-7} 、 1×10^{-6} 和 1×10^{-5} mol/L 的 PE 浓度下 T II A 组和 T II A+AE 组大鼠胸主动脉血管环的收缩率均降低,且 T II A+AE 组大鼠低于同浓度下的 T II A 组($P < 0.05$),见表 2。

2.5 胸主动脉血管环舒张功能

与对照组大鼠相比,不同 Ach 浓度下模型组大鼠胸主动脉血管环的舒张率均降低;与模型组相比,在 1×10^{-8} 、 1×10^{-7} 和 1×10^{-6} 的 Ach 浓度下 T II A 组和 T II A+AE 组大鼠胸主动脉血管环的舒张率均升高,且 T II A+AE 组大鼠高于同浓度下的 T II A 组($P < 0.05$),见表 3。

2.6 血清 Ang II、ET-1 和 NO 的表达水平比较

模型组大鼠血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平高于对照组,NO 的表达水平低于对照组;T II A 组和 T II A+AE 组大鼠血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平低于模型组,NO 的表达水平高于模型组;与 T II A 组相比,T II A+AE 组大鼠血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平较低,NO 的表达水平较高($P < 0.05$),见表 4。

2.7 胸主动脉中 AMPK/Nrf2/HO-1/NQO-1 蛋白的相对表达比较

与对照组相比,模型组大鼠胸主动脉中 AMPK、Nrf2、

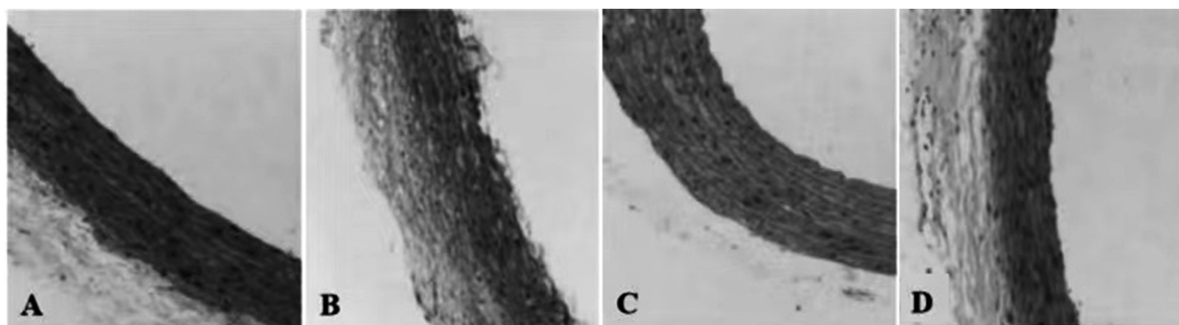


图 1 胸主动脉组织形态学(HE, ×200)

Fig.1 Histomorphology of thoracic aorta(HE, ×200)

A. Control group B. Model group C. T II A group D. T II A+AE group

表 2 在不同 PE 浓度下的胸主动脉血管环收缩率($\bar{x} \pm s$)Table 2 Thoracic aorta vascular ring contraction rate at different PE concentrations($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	1×10^{-10} mol/L	1×10^{-9} mol/L	1×10^{-8} mol/L	1×10^{-7} mol/L	1×10^{-6} mol/L	1×10^{-5} mol/L
Control group	10	1.09 ± 0.19	3.19 ± 1.13	4.03 ± 1.23	34.33 ± 3.22	66.42 ± 7.69	73.12 ± 11.79
Model group	7	2.99 ± 0.29	6.45 ± 1.45	15.69 ± 3.11	65.43 ± 13.15	99.54 ± 13.07	108.41 ± 15.28
T II A group	9	1.78 ± 0.18	6.03 ± 1.23	14.67 ± 3.23	$53.03 \pm 7.88^*$	$84.14 \pm 11.88^*$	$93.76 \pm 12.93^*$
T II A+AE group	9	1.71 ± 0.19	5.96 ± 1.56	12.92 ± 4.34	$44.15 \pm 5.12^{*#}$	$72.24 \pm 9.01^{*#}$	$82.11 \pm 12.07^{*#}$
<i>F</i>		112.737	11.597	22.662	24.498	16.061	11.505
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: * $P < 0.05$ vs model group at the corresponding concentration; # $P < 0.05$ vs T II A group at the corresponding concentration.表 3 在不同 Ach 浓度下的胸主动脉血管环舒张率($\bar{x} \pm s$)Table 3 Thoracic aorta vascular ring diastolic rate at different Ach concentrations($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	1×10^{-8} mol/L	1×10^{-7} mol/L	1×10^{-6} mol/L	1×10^{-5} mol/L
Control group	10	24.33 ± 5.93	74.63 ± 9.29	89.88 ± 10.65	90.22 ± 8.71
Model group	7	8.60 ± 3.14	40.46 ± 13.43	51.64 ± 15.27	60.42 ± 15.74
T II A group	9	$20.67 \pm 7.23^*$	$52.13 \pm 12.78^*$	$62.14 \pm 14.56^*$	62.56 ± 13.28
T II A+A group	9	$21.02 \pm 7.39^*$	$64.87 \pm 13.12^{*#}$	$74.22 \pm 12.05^{*#}$	64.19 ± 13.17
<i>F</i>		9.216	12.682	13.682	11.494
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: * $P < 0.05$ vs model group at the corresponding concentration; # $P < 0.05$ vs T II A group at the corresponding concentration.表 4 血清 Ang II、ET-1 和 NO 的表达水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of expression levels of serum Ang II, ET-1 and NO($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Ang II (ng/L)	ET-1 (pg/mL)	NO (μ mol/L)
Control group	10	93.09 ± 5.09	12.09 ± 1.43	34.09 ± 4.23
Model group	7	162.09 ± 8.99	33.45 ± 2.45	20.69 ± 3.81
T II A group	9	$126.78 \pm 7.88^*$	$25.23 \pm 1.23^*$	$24.67 \pm 3.23^*$
T II A+AE group	9	$105.99 \pm 7.09^{*#}$	$20.45 \pm 1.56^{*#}$	$29.02 \pm 4.34^{*#}$
<i>F</i>		139.172	242.125	18.225
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

Note: * $P < 0.05$ vs model group; # $P < 0.05$ vs T II A group.

HO-1、和NQO-1 蛋白的相对表达降低($P < 0.05$);与模型组相比,T II A 组和 T II A+AE 组大鼠胸主动脉中 AMPK、Nrf2、

HO-1、和NQO-1 蛋白的相对表达升高,且 T II A+AE 组高于 T II A 组($P < 0.05$),见表 5。

表 5 胸主动脉中 AMPK/Nrf2/HO-1/NQO-1 蛋白的相对表达比较($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of relative expression of AMPK/Nrf2/HO-1/NQO-1 protein in thoracic aorta($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	AMPK	Nrf2	HO-1	NQO-1
Control group	10	0.96±0.15	0.89±0.09	0.91±0.07	0.88±0.05
Model group	7	0.23±0.04	0.15±0.03	0.19±0.03	0.13±0.03
T II A group	9	0.45±0.09*	0.33±0.10*	0.33±0.07*	0.29±0.07*
T II A+AE group	9	0.63±0.13**	0.49±0.11**	0.54±0.13**	0.56±0.14 [#]
F		61.803	106.885	120.539	130.657
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: * $P < 0.05$ vs model group; [#] $P < 0.05$ vs T II A group.

3 讨论

高血压是常见的心血管疾病之一,具有较高的致残率和致死率^[10]。高血压治疗的目标即在于血压控制本身,然而目前临床上高血压的治疗药物通常需长期服用,且存在明显不良反应,因此寻求更为安全有效的治疗手段成为亟待解决的问题^[11]。

研究表明,长期中等强度的有氧运动可调节患者自主神经系统,改善内分泌、减弱胸主动脉对缩血管物质的反应性,从而有效降低血压,是预防和治疗 SHR 的重要手段之一^[12]。本研究将 T II A 联合 AE 应用于 SHR 大鼠,取得了良好的疗效。T II A 组和 T II A+AE 组大鼠的在干预第 4 周及第 8 周时,SBP 和 DBP 均下降,同时,T II A+AE 组大鼠的 SBP 和 DBP 在第 8 周时低于同期的 T II A 组大鼠。高血压所致的血管重构是引起血管功能异常的基本机制,重构过程主要表现为细胞增殖、迁移、凋亡以及基质的降解、合成、重排等过程所引起的血管壁增厚和组织学异常^[13]。在本研究中,通过 HE 染色观察各组大鼠的胸主动脉形态学变化,可见 SHR 模型大鼠主动脉血管壁增厚明显,内膜不光滑,且完整性较差,内皮平滑肌细胞增殖、肥大、排列紊乱;而经 T II A 组和 T II A+AE 干预后,胸主动脉血管壁增厚明显减少,内膜更为完整光滑,内皮细胞排列较为规则,提示 T II A 组和 T II A+AE 的干预可通过抑制高血压所致的血管承购,而改善血管功能和降低血压。

高血压状态所导致的持续的血管功能异常是最终导致靶器官损伤的主要原因,临床实践表明,高血压患者呈现收缩压升高、脉压增大、波动增大、昼夜节律异常等特征,与血管的舒张功能异常和自我调节功能减弱有关,血管结构重塑是其病理基础^[14-16]。动物实验^[17]亦证实,高血压可显著增强大鼠冠脉血管对收缩剂的反应性,而使用药物干预后,其收缩反应性减弱,心脏血供也得以改善。在本研究中,SHR 模型大鼠对不同浓度的 PE 的收缩反应性均显著增强,对不同浓度的 Ach 舒张反应性显著降低,而应用 T II A 和 AE 干预后,胸主动脉对 PE 的反应性明显受到抑制,而对 Ach 的反应性显著增强,提示 T II A 可显著减弱胸主动脉血管的舒张功能、增加其弹性,对维持稳定的血压具有积极意义,同时,联合 AE 其作用更为明显。

血管内皮功能的损伤是高血压发生发展的始动因素,在介导血管正常的舒缩功能中发挥关键作用^[18]。血管内皮功能障碍是预测心血管事件的重要影响因素,同时,内皮功能的恢复也是高血压转归的重要标志之一^[19]。内皮功能的障碍是多因素共

同作用的复杂过程,强缩血管因子表达上调是引起高血压血管内皮功能损伤的重要原因之一,血管内皮生长因子、NO、肝细胞生长因子等直接或间接影响着内皮祖细胞的动员、分化和归巢,而后者的重要的血管内皮修复因子^[20-22]。在本研究中,SHR 模型大鼠相较于健康对照大鼠血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平显著升高,而 NO 的表达水平显著降低,提示高血压的发生发展可能与 Ang II、ET-1 和 NO 的表达有关。Ang II 可促进肾上腺皮质分泌醛固酮,从而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进血管收缩,引起血压的上升;此外,Ang II 还可诱导激活氧化型和还原型辅酶 II,引发 OS 反应而导致血管内皮炎症反应,诱发内皮功能障碍^[23]。当内皮细胞发生损伤时,大量 ET-1 合成并释放入血,同时还可聚集血小板而引发微血管血栓,是心血管事件发生的重要因素^[24]。NO 具有扩张血管、抑制血小板聚集抗平滑肌细胞增殖和调节血压等作用。正常生理状态下 ET-1 与 NO 维持动态平衡,而内皮功能受损时,ET-1 表达逐渐升高,NO 表达逐渐降低,血管舒张功能减弱,外周阻力增大,从而进一步促进高血压的发展^[25,26]。本研究结果显示,T II A 组和 T II A+AE 组大鼠经干预后,血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平显著低于 SHR 大鼠,NO 的表达水平显著高于 SHR 大鼠,此外 T II A+AE 组大鼠血清 Ang II 和 ET-1 的表达水平低于 T II A 组,NO 的表达水平高于 T II A 组,提示 T II A 和 AE 改善了 SHR 大鼠的血管内皮功能,并且 T II A 联合 AE 对内皮功能的改善效果更佳。Loh 等^[27]报道称,中低强度的有氧运动可增强 NO 的产生和生物利用度,上调超氧化物歧化酶、丙二醛等抗氧化剂的表达,从而抑制氧化应激反应,进而改善内皮功能,降低血压。朱政等的研究^[28]同样表明,有氧运动可通过调控主动脉中的血管紧张素转化酶,抑制 Ang II 的分泌,从而降低血管内皮生长因子、ET-1、NO 等的表达,对血管内皮功能产生积极的影响,改善微血管容量和高血压状态,促进心血管健康。

进一步对机制通路的研究显示,与健康对照大鼠相比,SHR 大鼠胸主动脉中 AMPK、Nrf2、HO-1、和 NQO-1 蛋白的相对表达显著降低;而经过 T II A 和 AE 干预后,大鼠胸主动脉中 AMPK、Nrf2、HO-1、和 NQO-1 蛋白的相对表达升高,且 T II A+AE 组高于 T II A 组。AMPK 是细胞能量代谢的重要中枢调控因子,可通过激活 eNOS,参与调节合成和分解代谢、保护血管内皮功能、改善血管炎症相关性损伤、抑制氧化还原反应等多项生理病理过程^[29]。AMPK 可通过磷酸化活化 Nrf2,Nrf2 是一种广泛存在于哺乳动物体内的氧化还原平衡转录因子,活化

后进入细胞核,与抗氧化反应元件相结合而上调下游抗氧化基因的表达,进而对抗各种内源性及外源性因素所致的细胞内氧化应激^[30]。

综上,T II A 联合有氧运动可显著降低 SHR 的血压,改善血管舒缩功能和内皮功能,为临床预防和治疗高血压提供了新的思路和支持依据,其机制可能与 AMPK/Nrf2 信号通路有关。

参考文献(References)

- [1] Erni A, Farapti F, Tama T D, et al. Differences Risk Factors for Hypertension Among Elderly Woman in Rural and Urban Indonesia [J]. *Yale J Biol Med*, 2021, 94(3): 407-415
- [2] 姚溪,裴晓婷,曲哲. 1991-2015 年中国成人高血压患病率,知晓率,治疗率,控制率的变化趋势及其影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(7): 803-814
- [3] Najafipour H., Nasr H.R., Rostamzadeh F, et al. Prevalence and incidence of pre-hypertension and hypertension (awareness/control) in Iran: findings from Kerman coronary artery diseases risk factors study 2 (KERCADRS)[J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 36(9): 461-472
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国)中华医学会心血管病学学会, 中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56
- [5] Ma H H, Wan C, Zhang L D, et al. Sodium tanshinone IIA sulfonate improves cognitive impairment via regulating A β transportation in AD transgenic mouse model [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37 (4): 989-1001
- [6] Zhang W X, Xiao X Y, Peng C G, et al. Sodium tanshinone IIA sulfate protects myocardium against paraquat-induced toxicity through activating the Nrf2 signaling pathway in rats [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(2): 247-254
- [7] Thompson G, Davison GW, Crawford J, et al. Exercise and inflammation in coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. *J Sports Sci*, 2020, 38(7): 814-826
- [8] Hansen ESH, Pitzner-Fabricsius A, Toennesen LL, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1): 2000146
- [9] Poole DC, Copp SW, Colburn TD, et al. Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(5): 1100-1138
- [10] 沈志涛,张健,张成,等.中强度有氧运动对原发性高血压患者动态血压和内皮素及一氧化氮水平的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019, 27(1): 46-48
- [11] JACOB S, KRENTZ AJ. Exercise prescription in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease: could less be more? [J]. *Cardiovasc Endocrinol Metab*, 2020, 9(1): 1-2
- [12] Fang T, Guo B, Xue L, et al. Atorvastatin Prevents Myocardial Fibrosis in Spontaneous Hypertension via Interleukin-6 (IL-6)/Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT3)/Endothelin-1 (ET-1) Pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(2): 318-323
- [13] Zhang S, Zhang Y, Ahsan MZ, et al. Atorvastatin attenuates cold-induced hypertension by preventing gut barrier injury[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 74(2): 143-151
- [14] Ye F, Wu Y, Chen Y, et al. Impact of moderate- and high- intensity exercise on the endothelial ultrastructure and function in mesenteric arteries from hypertensive rats[J]. *Life Sci*, 2019, 222(5): 36-45
- [15] Al Ghorani H, Götzinger F, Böhm M, et al. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021 [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32 (1): 21-31
- [16] Tziomalos K.Secondary Hypertension: Novel Insights [J].*Curr Hypertens Rev*, 2020, 16(1): 11
- [17] 李晟,刘宇,宋奇颖,等. ARB 类药物联合抗醛固酮治疗对老年自发性高血压大鼠血管功能的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50 (3): 262-266
- [18] Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, et al. Inflammation markers and risk of developing hypertension: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Heart*, 2019, 105(9): 686-692
- [19] Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956(5): 511-540
- [20] Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. The Link between inflammation and hypertension: unmasking mediators[J]. *Am J Hypertens*, 2021, 34 (7): 683-685
- [21] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(5): 575-584
- [22] Ku E, Lee BJ, Wei J, et al. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(1): 120-131
- [23] Giacomo, Pucci, Alberto, et al. Acute blood pressure elevation associated with biological therapies for cancer: a focus on VEGF signaling pathway inhibitors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 5(1): 433-442
- [24] Li N, Guan Y, Tian Y M, et al. Chronic Intermittent Hypobaric Hypoxia Ameliorates Renal Vascular Hypertension Through Up-regulating NOS in Nucleus Tractus Solitarius [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(1): 79-90
- [25] Stanisic J, Koricanac G, Kostic M, et al. Low intensity exercise in the prevention of cardiac insulin resistance related inflammation and disturbances in NOS and MMP-9 regulation in fructose-fed ovariectomized rats[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2019, 44(11): 1219-1229
- [26] Dai Y, Chen X, Song X, et al. Immunotherapy of Endothelin-1 Receptor Type A for Pulmonary Arterial Hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019,73(20): 2567-2580
- [27] Loh YC, Chan SY, Tew WY, et al. New flavonoid based compound synthesis strategy for anti hypertensive drug development[J]. *Life Sci*, 2020, 249(5): 117512
- [28] 朱政,付常喜,马文超,等. 有氧运动调控自发性高血压模型大鼠心脏重塑的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(14): 2231-2237
- [29] Lia B, Yg B, Ji C, et al. Inhibition of endotoxin-induced acute lung injury in rats by bone marrow-derived mesenchymal stem cells: Role of Nrf2/HO-1 signal axis in inhibition of NLRP3 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 551(30): 7-13
- [30] Xu L, Zhao Q, Li D, et al. MicroRNA-760 resists ambient PM2.5-induced apoptosis in human bronchial epithelial cells through elevating heme-oxygenase 1 expression [J]. *Environ Pollut*, 2021,284 (4): 117213