

·基础研究·

长期运动训练延缓高血压进展的作用及其中枢机制*

赵晓霖¹ 彭雯雯¹ 刘国英¹ 洪玲¹ 李明余¹ 潘燕霞^{1,2}

摘要

目的:观察长期运动对高血压进展、血压调节以及心血管中枢肾素—血管紧张素系统(RAS)基因和蛋白表达的影响,探讨运动训练影响高血压进程的中枢机制。

方法:5周龄雄性自发性高血压大鼠(SHR)和正常大鼠(WKY)随机分成安静组(Sed)和运动训练组(ExT),即SHR+Sed、SHR+ExT、WKY+Sed、WKY+ExT,每组10只。运动训练大鼠进行20周中低强度的跑台运动(20m/min,60min/d,5d/w)。尾套法测定大鼠收缩压(SBP)和心率(HR)变化。静注苯肾上腺素检测压力反射敏感性(BRS),实时PCR和Western Blot分别检测心血管中枢血管紧张素转换酶(ACE)、血管紧张素Ⅱ、Ⅰ型受体(AT1)mRNA和蛋白表达。侧脑室分别注射血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)及其拮抗剂Losartan,检测注射前后压力反射敏感性变化。

结果:与SHR+Sed组相比,20周运动训练明显延缓SHR+ExT组高血压进展,显著降低SBP($P<0.01$)和HR($P<0.05$),改善血压调节能力、恢复受损的BRS($P<0.01$)。侧脑室注射AngⅡ降低SHR+Sed组和SHR+ExT组BRS($P<0.05$),取消运动训练改善SHR大鼠BRS的效果。相反,侧脑室给予Losartan增强SHR+Sed组和SHR+ExT组BRS($P<0.05$)。20周运动抑制SHR大鼠心血管中枢[孤束核(NTS)、延髓头端腹外侧区(RVLM)、室旁核(PVN)]ACE、AT1 mRNA和蛋白表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与WKY+Sed组相比,20周运动降低WKY+ExT组大鼠SBP、HR(均 $P<0.05$),心血管中枢(RVLM、NTS、PVN)ACE、AT1 mRNA和蛋白表达呈轻度改变,但差异均未达到显著性意义。

结论:长期运动训练增强血压调节功能、降低血压、延缓高血压进程。运动训练下调心血管中枢ACE、AT1表达,降低ACE-AngⅡ-AT1轴功能可能是运动训练降低高血压、改善血压调节的中枢机制。

关键词 运动训练;高血压;压力反射;肾素-血管紧张素系统

中图分类号:R544.1, R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2018)-02-0192-06

高血压是心血管病的首要危险因素。据统计我国高血压患病人数达2.7亿,高血压导致死亡的人数占全因死亡率的24.6%^[1],呈现高发病率和死亡率高死亡的特点。高血压防控对降低心血管病患病率和死亡率显得尤为重要。运动疗法是高血压防控的基石,大量临床证据及动物实验表明,运动训练不仅能够降脂减重、减少高血压危险因素^[2],而且通过改善心脏和血管内皮功能、降低外周阻力、增强血压调节功能等途径降低高血压^[3-5]。但运动训练降压机制尚未完全阐明,对其机制的深入研究有助于完善运动疗法降低高血压的理论基础。

动脉压力反射是机体重要的血压调节机制。研究表明8周运动降低自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)血压,增强压力反射敏感性^[5]。相反,抑制压力反射功能,则取消运动训练的降压效果^[6]。由此可见,改善动脉

压力反射功能是运动训练降低高血压的机制之一。动脉压力反射中枢分布在延髓和下丘脑,包括孤束核(nucleus tract solitaries, NTS)、延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)和下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)。

研究表明,压力反射中枢肾素—血管紧张素系统(rennin angiotensin system, RAS)激活是动脉压力反射功能减弱的主要原因。在压力反射中枢,血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, AngⅡ)与血管紧张素ⅡⅠ型受体(angiotensin Ⅱ type 1 receptors, AT1)结合,在中枢水平抑制压力反射功能,导致中枢压力反射功能减弱,外周血压升高。因此,ACE-AngⅡ-AT1轴构成升压作用,并抑制动脉压力反射功能。另一方面,Agarwal等^[7]研究表明,16周运动训练降低高血压大鼠血压与压力反射中枢RVLM和PVN区域ACE及

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.02.013

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372111);福建省自然科学基金资助项目(2014J01339)

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:赵晓霖,女,硕士研究生;收稿日期:2017-07-12

AT1受体表达降低,运动训练对中枢肾素—血管紧张素系统的改变与血浆Ang II水平降低相关。本实验室曾报道运动训练改善压力反射功能与下调压力反射中枢PVN的AT1受体表达有关^[8]。上述研究表明运动降低高血压与抑制压力反射中枢AT1受体高表达有关,但运动训练对压力反射中枢ACE的影响,以及对压力中枢NTS的RAS系统的影响目前尚不清楚。因此,本研究着重了解运动训练对高血压中枢血压调节和压力反射中枢ACE-Ang II-AT1功能轴的影响。

1 材料与方法

1.1 主要仪器和试剂

FT-200动物跑台仪、BL-420s生物机能实验系统、BP-300无创血压测试仪(成都泰盟),68003单臂数字式脑立体定位仪(深圳瑞沃德),ABI 7500 PCR仪(ABI,美国),Nano-Drop 2000核酸定量分析仪(Thermo,美国),垂直电泳转印系统、ChemiDoc XRS+凝胶成像系统(Bio-Rad,美国)。苯肾上腺素,Ang II (Sigma,美国),Losartan (MCE,美国),SYBR试剂盒、PCR逆转录试剂盒(Takara,日本),B-Actin,AT1引物购自上海生工公司。兔多克隆抗体AT1 (Santa Cruz,美国),兔多克隆抗体ACE (Abcam,英国),兔多克隆抗体GAPDH (沈阳万类),辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG (Jackson Immuno Research,美国),ECL发光液(GenView,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物及分组:5周龄雄性清洁级SHR和同性别、同周龄、正常血压的WKY大鼠各20只(购自北京维通利华实验动物有限责任公司),随机分成安静组(sedentary,Sed)和运动组(exercise training,ExT),4组分别为:WKY+Sed、WKY+ExT、SHR+Sed和SHR+ExT,每组10只。饲养于福建医科大学实验动物中心SPF级动物房。

1.2.2 运动训练:采用本实验室已建立的耐力运动方案^[9-10]。运动组大鼠跑台训练60min/d,18—20m/min,5d/w,共20周。

1.2.3 无创血压测定:将大鼠装入固定器,并置于预热36℃的BP-300测压仪,鼠尾根部套上充气囊,尾部腹面正中固定在脉搏传感器上,通过测压系统自动充放气测定收缩压(systolic blood pressure, SBP)和心率(heart rate, HR)。每2周测量1次血压和心率,记录数值。

1.2.4 动脉压力反射功能评估:大鼠运动结束后24—48h,氨基甲酸乙酯(800mg/kg)和 α -氯醛糖(40mg/kg)腹腔注射麻醉。大鼠一侧股动脉插管给药,颈动脉插管记录血压。上肢插入针型记录电极,记录II导联心电图。通过BL-420S生物机能实验系统分别记录血压和心率。手术完毕稳定30min后,检测压力反射敏感性(baroreflex sensitivity, BRS)以评估压

力反射功能。静脉注射苯肾上腺素(phenylephrine, PE, 8 μ g/kg),引起血压升高和反射性心率减慢,记录注药前后血压和心率的变化,BRS=注药前后心率变化(Δ HR)/注药前后血压变(Δ MAP)。

1.2.5 侧脑室微量注射:大鼠俯卧位,头部固定于脑立体定位仪上,确保头部居中。侧脑室坐标分别是:前囟后0.8mm,中线旁开1.4mm,颅骨表面深3.8mm。

将微量注射器固定在三维操纵器上,侧脑室给药前,向侧脑室注射生理盐水(1 μ l/3min)作为对照,随后静脉注射PE,测定BRS。间隔30min后,侧脑室缓慢注射AT1激动剂或阻断剂(50 μ mol/kg),给药体积10 μ l,注射时间3—4min,给药结束后立即测定BRS。

1.2.6 实时PCR检测心血管中枢ACE、AT1 mRNA水平:根据大鼠脑图谱进行定位^[11],取RVLM、NTS、PVN组织各100mg,每组4只。采用Trizol法提取总RNA,根据Takara逆转录试剂盒反转录成cDNA。实时PCR采用SYBR Green染料法。按SYBR Premix Ex Taq Gc试剂盒说明书加样,反应总体积为20 μ l。PCR反应条件为95℃变性5s,60℃退火34s,共45个循环。以 β -actin作为内参标化,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行数据统计。引物序列见表1。

表1 各基因的引物序列信息

基因名称	引物序列	PCR产物(bp)
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'	
ACE	上游引物5'-CAC CCT CTC GCTACA ACT ACG-3'	119
	下游引物5'-GCT TGG GAT GTG AAA CTT GG-3'	
AT1	上游引物5'-TTC GTG GCT TGA GTC CTG TT-3'	104
	下游引物5'-GTT AAC TCA GGG AAT GTG GCA-3'	

1.2.7 Western Blot检测心血管中枢ACE、AT1蛋白表达:将冻存的大鼠RVLM、NTS、PVN组织约50mg,按照1:10(质量:体积)加入RIPA裂解液(含PMSF和蛋白酶抑制剂),冰上匀浆,裂解30min。匀浆液移入EP管中,4℃离心12000g $\times$ 20min,取上清液,BCA法蛋白定量。每泳道100 μ g蛋白上样,SDS-PAGE凝胶电泳(12%分离胶、5%浓缩胶),电转移至硝酸纤维素膜上,用丽春红染色,依相对分子质量大小切取条带,5%脱脂奶粉室温下封闭1h。然后分别加入TBST稀释的一抗(AT1按1:1000稀释,兔抗ACE按1:3000稀释),4℃摇床过夜。次日,洗膜后分别加入按照1:1000稀释羊抗兔IgG-HRP(1:3000稀释),室温下孵育2h。洗膜后加入ECL显影,用凝胶成像仪扫描,保存图像。Image Pro Plus 6.0图像分析软件进行条带密度测定,以GAPDH条带密度值作为内参照,目的蛋白/GAPDH比值表示目的蛋白表达水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$

标准差表示,BRS比较采用析因设计方差分析,侧脑室注药前后BRS变化采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 运动训练对大鼠的血压和心率的影响

运动前SHR和WKY两组收缩压均未达到高血压。随着大鼠周龄的延长,SHR安静组(SHR+Sed)收缩压逐渐升高,8周龄SHR+Sed组收缩压 $>140\text{mmHg}$,达到 $(146.6\pm4.5)\text{mmHg}$,而SHR运动组(SHR+ExT)收缩压仍 $<140\text{mmHg}$ 。10周龄SHR+ExT组收缩压达到 $(148.2\pm8.1)\text{mmHg}$,但低于同龄SHR+Sed组($P<0.05$)。20周运动结束,SHR+ExT组收缩压明显低于SHR+Sed($P<0.01$),WKY+ExT组收缩压也低于WKY+Sed组($P<0.05$)。此外,运动训练减慢心率,SHR+ExT组和WKY+ExT组的HR分别明显低于各自安静组($P<0.05$)。见表2。

2.2 运动训练对压力反射敏感性的影响

与WKY+Sed组相比,SHR+Sed组BRS明显降低($P<0.01$)。20周运动改善SHR大鼠BRS,与SHR+Sed组相比较,SHR+ExT组BRS明显提高($P<0.01$)。运动训练对WKY大鼠BRS无明显影响,WKY+ExT组BRS与WKY+Sed比较,差异无显著性意义。见表3。

2.3 20周运动训练对心血管中枢ACE、AT1基因和蛋白表达的影响

2.3.1 延髓头端腹外侧区:与WKY+Sed组相比,SHR+Sed组ACE及AT1 mRNA表达上调($P<0.01$)。20周运动阻止ACE和AT1表达升高,与SHR+Sed组相比,运动训练显著下调SHR大鼠ACE和AT1 mRNA表达($P<0.01$)。20周运动下调RVLM部位ACE及AT1蛋白表达($P<0.01$)。见表4,图1。

2.3.2 孤束核:与WKY+Sed组相比,SHR+Sed组ACE及AT1 mRNA表达上调($P<0.01$)。与SHR+Sed组相比,运动

训练显著下调SHR大鼠ACE和AT1 mRNA表达($P<0.01$)。20周运动下调NTS部位ACE及AT1蛋白表达($P<0.01$ 、 $P<0.05$)。见表4,图2。

2.3.3 下丘脑室旁核:SHR+Sed组ACE和AT1 mRNA的表达较WKY+Sed组上调($P<0.01$),20周运动下调SHR大鼠ACE及AT1 mRNA表达($P<0.01$)。20周运动下调PVN部位ACE及AT1蛋白表达($P<0.05$ 、 $P<0.01$)。见表4,图3。

2.4 20周运动对ACE-Ang II-AT1轴的影响

为了探讨运动对SHR大鼠心血管中枢RAS的影响,本实验在运动结束后对大鼠急性侧脑室注射(intracerebroventricular, ICV)Ang II、Losartan分别记录给药前后BRS的变化。侧脑室注射Ang II降低SHR大鼠BRS($P<0.05$),并取消运动训练改善SHR大鼠BRS的效果。相反,侧脑室给予Losartan增强安静组和运动组SHR大鼠的BRS($P<0.05$),并使SHR运动组BRS正常化。见表5。

表2 20周运动训练对SHR和WKY大鼠血压和心率的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	收缩压(mmHg)		心率(beats/min)	
		运动前	运动20周	运动前	运动20周
WKY+Sed	10	117.9 $\pm$ 7.6	125.4 $\pm$ 3.7	381 $\pm$ 11	362 $\pm$ 9
WKY+ExT	10	116.0 $\pm$ 4.6	117.6 $\pm$ 5.7 ^①	378 $\pm$ 9	350 $\pm$ 9 ^①
SHR+Sed	10	127.8 $\pm$ 3.4	192.8 $\pm$ 8.3	419 $\pm$ 10	390 $\pm$ 9
SHR+ExT	10	128.4 $\pm$ 6.5	176.1 $\pm$ 8.1 ^③	417 $\pm$ 10	375 $\pm$ 11 ^②

与WKY+Sed比较:① $P<0.05$;与SHR+Sed比较:② $P<0.05$;与SHR+Sed比较:③ $P<0.01$

表3 20周运动训练对4组大鼠动脉压力反射敏感性的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	苯肾上腺素		
		ΔHR	ΔMAP	BRS
WKY+Sed	10	125.0 $\pm$ 15.4	64.7 $\pm$ 8.5	1.9 $\pm$ 0.1
WKY+ExT	10	120.0 $\pm$ 27.8	61.0 $\pm$ 17.7	2.0 $\pm$ 0.1
SHR+Sed	10	25.7 $\pm$ 6.1	37.0 $\pm$ 6.8	0.7 $\pm$ 0.1 ^①
SHR+ExT	10	122.3 $\pm$ 5.6	79.0 $\pm$ 6.0	1.6 $\pm$ 0.1 ^②

注: ΔHR :注药前后心率差值; ΔMAP :注药前后平均动脉压差值;BRS:压力反射敏感性。与WKY+Sed比较:① $P<0.01$;与SHR+Sed比较:② $P<0.01$

表4 20周运动训练对心血管中枢血管紧张素系统基因表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=4$)

组别	RVLM		NTS		PVN	
	ACE	AT1	ACE	AT1	ACE	AT1
WKY+Sed	1	1	1	1	1	1
WKY+ExT	1.28 $\pm$ 0.41	0.94 $\pm$ 0.16	0.97 $\pm$ 0.22	0.89 $\pm$ 0.15	1.02 $\pm$ 0.26	0.97 $\pm$ 0.21
SHR+Sed	4.34 $\pm$ 0.89 ^①	3.03 $\pm$ 0.46 ^①	2.22 $\pm$ 0.25 ^①	2.39 $\pm$ 0.39 ^①	2.21 $\pm$ 0.19 ^①	2.25 $\pm$ 0.53 ^①
SHR+ExT	1.38 $\pm$ 0.22 ^②	1.35 $\pm$ 0.21 ^②	1.23 $\pm$ 0.28 ^②	1.00 $\pm$ 0.22 ^②	1.47 $\pm$ 0.20 ^{①②}	1.22 $\pm$ 0.18 ^②

与WKY+Sed比较:① $P<0.01$;与SHR+Sed比较:② $P<0.01$

表5 侧脑室给药对SHR大鼠BRS的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BRS		
		aCSF	Ang II	Losartan
SHR+Sed	5	0.6 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.1
SHR+ExT	5	1.5 $\pm$ 0.1 ^②	0.9 $\pm$ 0.2 ^①	1.6 $\pm$ 0.3 ^①

与SHR+Sed比较:① $P<0.05$;与SHR+Sed比较:② $P<0.01$

3 讨论

3.1 长期运动对高血压进程和血压调节的影响

有氧运动是高血压运动康复的主要措施。本实验室先前研究结果和其他学者均证实,中低强度有氧运动具有明显的降低血压作用,而且对高血压患者或动物降压幅度更大^[2,12-13]。为了观察有氧运动能否阻止高血压的发生与发

图1 20周运动训练对RVLM ACE、AT1蛋白表达的影响

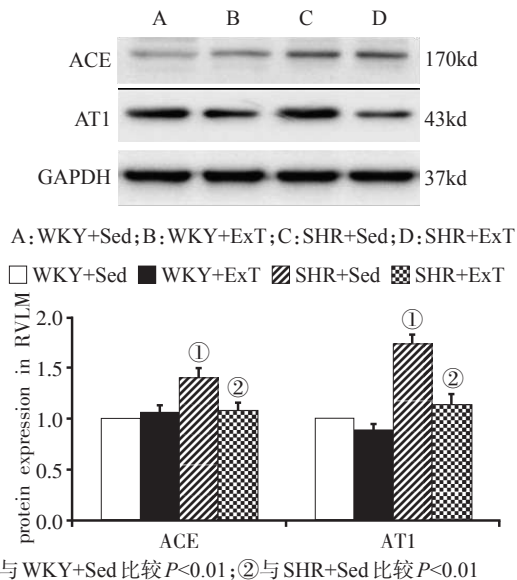
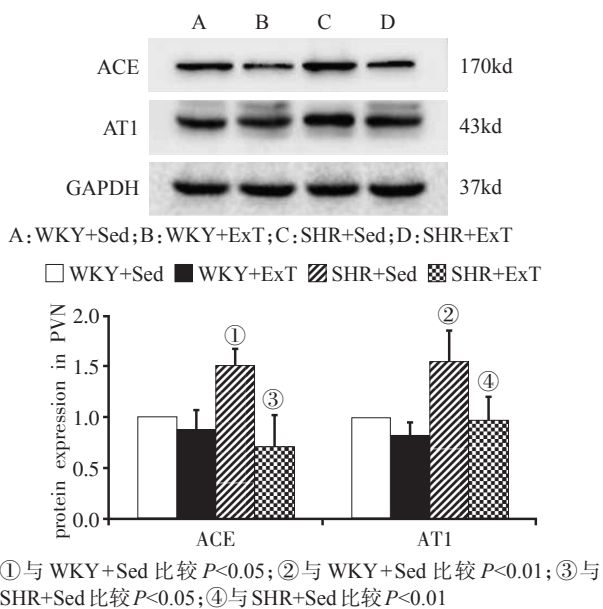
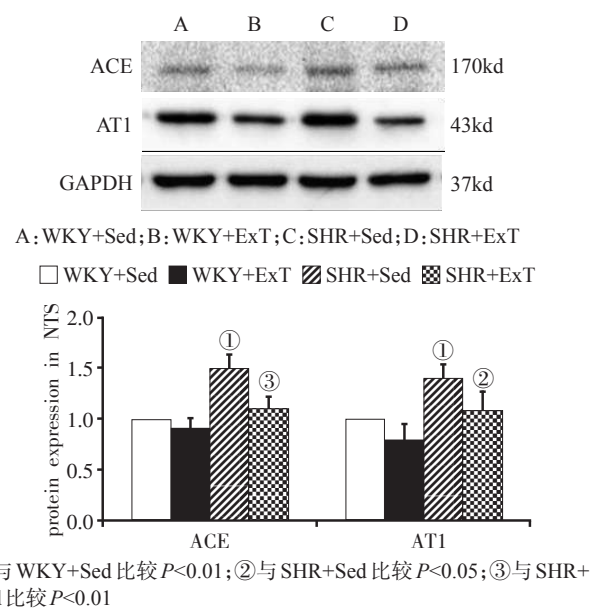


图3 20周运动训练对PVN ACE、AT1蛋白表达的影响



展,本研究在高血压之前开始运动,结果显示有氧运动明显推迟高血压的发生。SHR运动组收缩压较SHR安静组降低了16mmHg,这一降压幅度大于SHR成年鼠的运动降压效果^[14],提示高血压形成前运动训练降压效果优于高血压形成后。本实验室以往研究结果显示,16周运动训练的降压幅度大于8周的运动训练效果,提示延长运动周期能增强降压效果。但本实验将运动周期延至20周,其降压效果与16周相近,这说明延长运动周期在一定范围内能增强降压作用。另

图2 20周运动训练对NTS ACE、AT1蛋白表达的影响



一方面也暗示高血压基因对血压的调控作用强大。运动训练除了降压,还能减慢心率。本实验观察到无论是SHR还是WKY,运动组大鼠心率均低于各自的安静组。运动训练减慢心率是心血管系统对运动产生的适应,也是判断运动是否有效的金标准^[15-16]。许多文献报道,运动训练降低血压和心率的机制与运动训练抑制交感神经活动、兴奋迷走神经活动有关^[17-19],还与运动训练影响动脉压力反射功能有关^[14,19]。动脉压力反射是重要的血压调节机制,适时监测血压波动,维持血压相对稳定。对于正常人或高血压人群,压力反射功能受损则增加患高血压风险^[20]。高血压患者或动物常出现压力反射功能减弱,表现为BRS降低,高血压伴压力反射功能减退者血压波动性增大,发生心脑血管意外事件的概率增加,提示预后不良^[21]。本实验观察到,SHR大鼠BRS低于正常WKY大鼠,而运动训练增强SHR大鼠压力反射功能,SHR运动组BRS较SHR安静组有明显提高。其他学者和本实验室前期研究均发现,运动降压与压力反射功能改善显著相关^[9,22]。因此,运动训练增强SHR大鼠血压调节能力可能是运动降压的机制之一。

3.2 运动训练对心血管中枢ACE-Ang II-AT1轴功能的影响

运动训练改善压力反射功能的机制十分复杂,有研究显示心血管中枢RAS在血压调节以及压力反射功能受损中扮演重要角色,运动训练可能通过改变中枢RAS的作用影响压力反射功能。压力反射的中枢主要分布在延髓的NTS、RVLM和PVN,这三个部位富含RAS的主要成分(如:肾素、ACE、Ang II和AT1)。为了观察运动训练对压力反射中枢ACE-Ang II-AT1轴的影响,本研究检测了上述三个脑区的

ACE和AT1基因和蛋白表达,结果发现,RVLM、NTS和PVN三个脑区ACE mRNA表达,SHR安静组较WKY安静组分别升高了330%、120%、120%,ACE蛋白表达也较WKY安静组分别升高了40%、51%、67%。运动训练显著降低SHR大鼠升高的ACE mRNA和蛋白表达,SHR运动组ACE蛋白表达正常化,但ACE mRNA表达仍高于正常血压WKY安静组。同样地,SHR安静组上述三个脑区AT1 mRNA和蛋白表达均明显高于WKY安静组,运动训练明显下调SHR大鼠AT1 mRNA和蛋白表达,并使它们正常化。ZHANG等^[23]报道8周跑台训练降低肾性高血压大鼠PVN区域ACE及AT1表达。Agarwal等^[7]报道,16周运动训练改善高血压大鼠BRS与降低压力反射中枢RVLM及PVN区域ACE、AT1受体mRNA及蛋白的表达相关。Chaar等^[24]报道运动训练降低SHR血压、提高BRS与下调SHR大鼠NTS及PVN脑区AT1 mRNA水平相关。ACE是生成Ang II的关键酶,运动训练降低SHR大鼠中枢ACE表达,暗示脑内Ang II生成减少。同时本实验和其他学者研究均证实运动训练也下调中枢AT1受体表达。因此,运动训练降压、改善BRS的机制可能是,SHR大鼠脑内ACE表达降低,导致脑内Ang II水平下降,同时脑内AT1受体表达降低,Ang II与AT1受体结合减少,Ang II兴奋中枢交感神经作用减弱,交感神经传出活动降低,从而降低SHR大鼠血压;另一方面,中枢Ang II与AT1受体结合直接抑制压力反射功能、降低BRS,而中枢Ang II降低和AT1表达减少,使Ang II对压力反射功能的抑制作用减弱,从而提高BRS。

为了证实运动降低脑内ACE表达可能通过Ang II抑制压力反射功能,本实验在SHR安静组和运动组大鼠侧脑室微量注射Ang II,则完全取消运动训练改善BRS的作用,相反,微量注射Losartan进一步提高SHR运动组BRS,而且等剂量Ang II引起的升压反应,SHR运动组小于SHR安静组,这可能是因为SHR运动组AT1受体表达降低的缘故。

综上所述,本研究结果证明长时程运动训练延缓高血压的发生与发展,运动训练的降压作用与增强血压调节压力功能有关,运动训练可能通过下调中枢ACE-Ang II-AT1轴改善中枢血压调节。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.中国心血管病报告2015[J].中国循环杂志,2016,31(6):521—528.
- [2] Ghadieh AS, Saab B. Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults[J]. Can Fam Physician, 2015, 61(3):233—239.
- [3] Oliveira J, Mesquita-Bastos J, Argel de Melo C, et al. Post-aerobic exercise blood pressure reduction in very old persons with hypertension[J]. J Geriatr Phys Ther, 2016, 39(1): 8—13.
- [4] Börjesson M, Onerup A, Lundqvist S, et al. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs[J]. Br J Sports Med, 2016, 50(6):356—361.
- [5] Honziková N, Fiser B. Baroreflex sensitivity and essential hypertension in adolescents[J]. Physiol Res, 2009, 58(5): 605—612.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Pan YX, Gao L, Wang WZ, et al. Exercise training prevents arterial baroreflex dysfunction in rats treated with central angiotensin II[J]. Hypertension, 2007, 49(3):519—527.
- [9] 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.
- [10] 洪玲,赵晓霖,陈秀云,等.早期运动训练延缓自发性高血压大鼠心脏病理变化的作用及机制[J].中华高血压杂志,2016,24(11):1034—1041.
- [11] 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.
- [12] Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, et al. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension[J]. Hypertension, 2012, 60(3):653—658.
- [13] Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(1):e004473.
- [14] 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.
- [15] Maia RC, Sousa LE, Santos RA, et al. Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats[J]. Braz J Med Biol Res, 2015, 48(11):1010—1022.
- [16] Badavi M, Abedi HA, Dianat M, et al. Exercise training and grape seed extract co-administration improves lipid profile, weight loss, bradycardia, and hypotension of STZ-Induced diabetic rats[J]. Int Cardiovasc Res J, 2013, 7(4): 111—117.
- [17] Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors[J]. Hypertension, 2005, 46(4): 667—675.
- [18] Barbosa Neto O, Abate DT, Marocolo Júnior M, et al. Exercise training improves cardiovascular autonomic activity and attenuates renal damage in spontaneously hypertensive rats[J]. J Sports Sci Med, 2013, 12(1):52—59.
- [19] Legramante JM, Galante A, Massaro M, et al. Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in

- patients with mild hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2002, 282(4):R1037—R1043.
- [20] Narkiewicz K, Grassi G. Impaired baroreflex sensitivity as a potential marker of cardiovascular risk in hypertension[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(7):1303—1304.
- [21] Ormezzano O, Cracowski JL, Quesada JL, et al. Evaluation of the prognostic value of BARoreflex sensitivity in hypertensive patients: the EvaBAR study[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(7):1373—1378.
- [22] Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients[J]. *Hypertension*, 2007, 49(6):1298—1306.
- [23] Zhang Y, Yu XJ, Chen WS, et al. Exercise training attenuates renovascular hypertension partly via RAS- ROS- glutamate pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. *Sci Rep*, 2016, 24(6):37467.
- [24] Chaa LJ, Alves TP, Batista Junior AM, et al. Early training-induced reduction of angiotensinogen in autonomic areas-the main effect of exercise on brain renin-angiotensin system in hypertensive rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0137395.

·临床研究·

成年血友病患者日常生活活动能力及其影响因素分析

刘颖¹ 赵宏¹ 杜晓娟¹ 华宝来²

摘要

目的:了解成年血友病患者的日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力并探讨其可能的影响因素。

方法:选取19—61岁成年男性血友病患者72例。分别采用血友病功能独立性评分(functional independence score in haemophilia, FISH)和血友病关节健康评估表(haemophilia joint health score, HJHS)2.1版对患者的日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力及双肘、双膝和双踝关节的健康状况进行评定。

结果:72例患者的FISH平均分为(20.65±4.42)分, 98.61%的患者FISH评分低于正常值,其中自我照顾、转移和移行功能评分低于正常值的患者百分比分别为80.56%、93.06%和94.44%。HJHS平均分为(37.94±15.10)分。患者受累关节数和HJHS评分对FISH评分有反向影响($P < 0.05$), Pearson系数分别为-0.460和-0.606。FISH评分与HJHS中关节周围肌肉状况、关节活动度、关节疼痛及步态评分呈反比($P < 0.05$),其中与关节周围肌肉状况、步态及关节活动度评分的Pearson系数较高。

结论:多关节出血及关节肌肉功能减退对血友病患者的ADL能力有不利影响。其中肌肉无力、步态异常和关节活动度减小是主要的影响因素。

关键词 血友病; 日常生活活动能力; 关节; 肌肉; 成人

中图分类号: R554, R493 **文献标识码:** B **文章编号:** 1001-1242(2018)-02-0197-03

血友病(haemophilia)是由于凝血因子Ⅷ或Ⅸ缺乏所致的一种遗传性出血性疾病。血友病患者关节、肌肉出血和功能障碍的发生率非常高,其日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力的变化情况鲜有报道。本研究旨在通过调查中国成年血友病患者ADL能力的现状,并探讨其可能的影响因素,以期为提高血友病患者的功能独立性提供临床指导和理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:①符合中华医学会血液学分会血栓与止血学组制订的血友病诊断标准^[1];②年龄>18岁;③患者及家属理解此次研究目的并签署知情同意书。

排除标准:①患有其它先天性遗传性疾病或发育异常者;②合并严重的心、肺、肝、肾等重要脏器疾病者;③患有感

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.02.014

1 中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院物理医学康复科,北京,100730; 2 中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院血液科

作者简介:刘颖,女,博士,副主任医师; 收稿日期:2016-07-18