

·综述·

运动训练抑制慢性心衰交感神经激活的中枢机制*

马柳一^{1,2} 尹玉洁^{1,2} 位庚^{1,2} 张军芳² 贾振华^{1,3,4}

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指由不同病因引起的心脏舒缩功能障碍,心排出量不能满足全身代谢的需要而引起的以动力异常和神经激素系统激活为特征的临床综合征。CHF患者不仅存在心功能和心脏形态的明显异常,而且严重地影响患者的活动能力和社会参与能力。单纯的药物治疗效果不佳,以药物配合适当的运动训练已成为CHF防治领域的趋势,即CHF的康复治疗。在20世纪中期CHF的护理标准是卧床休息和/或强心苷类药物,卧床休息可减轻心脏负担、促进利尿,但研究发现过度卧床休息会引起骨骼肌萎缩、深静脉血栓形成等一系列负面作用,加重了CHF的进展。目前研究表明运动训练已经成为提高CHF患者生存率及生存质量的重要方式^[1]。Belardinelli R等^[2]进行长达十年的研究显示,CHF患者进行每周两次的60%最大耗氧量的有氧训练,结果患者的运动能力提高,生存质量得到明显改善。一项由Bluin MR等^[3]的前瞻性单中心介入性队列结果表明,CHF患者经12周康复治疗后,心血管危险因素明显减低而运动耐受能力明显增加。而HF-ACTION试验证明慢性CHF患者进行适度的运动训练降低CHF患者的住院率及病死率^[4]。这些数据表明运动训练是安全有效的。然而,运动训练改善CHF的心血管功能紊乱的确切机制尚不明确。众所周知,交感神经系统异常激活是CHF的重要病理特征,也是导致CHF患者病情恶化的重要因素之一。持续的交感神经过度激活贯穿了CHF发生发展的整个过程,抑制交感神经过度激活是CHF治疗的基石。中枢心血管网络的神经重塑可能是运动训练影响心血管功能的重要机制。本综述主要集中探讨运动训练对交感神经系统激活的中枢机制作用进展。

1 慢性心力衰竭与交感神经系统激活

研究发现,交感神经系统激活在CHF的早期有一定的代偿作用,然而长期作用能促进心肌细胞凋亡、加速心室重构^[5],促进神经末梢和肾上腺髓质释放大量儿茶酚胺,增加心率,下调 β -肾上腺素受体数目、上调 β -抑制蛋白和 β -肾上腺素受体激酶发挥直接的心脏毒性作用,使心功能进一步恶化^[6]。

在CHF状态下,交感神经过度激活的机制包括心血管反射调节紊乱和中枢神经系统的整合机制紊乱。心血管反射包括心交感传入反射、化学感受性反射和压力感受性反射,前者属于交感兴奋性反射,而后者是交感抑制性反射^[7]。CHF时,这些心血管反射调控着交感神经活性输出。此外,交感神经激活的中枢整合机制越来越引起关注。RAS广泛分布中枢各个核团。研究表明,CHF大鼠下丘脑室旁核(paraventricular hypothalamic nucleus, PVN)部位血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)及血管紧张素I型受体(angiotensin-type1 and receptors, AT1R)增加,交感神经活性增强,侧脑室给予洛沙坦会降低交感神经活性^[8]。这表明脑内的RAS过度激活,导致了外周交感神经活性增强加速了心衰的进展。而中枢内的活性氧(reactive oxygen species, ROS)同样参与了交感神经的激活,AngII可以促进NADPH酶的生成,使ROS升高,而中枢抑制NADPH酶的活性可降低AngII介导的交感神经活性增强,这表明ROS作为RAS的下游系统在交感神经激活方面发挥重要的作用^[9]。NO是调控交感神经活性的重要抑制性因子。研究发现,中枢PVN及延髓头端腹外侧区(rostral ventrolateral medulla, RVLM)部位神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)表达下调,交感神经活性增强,中枢慢性长期给予AT1R阻滞剂可以上调nNOS^[10]。炎性细胞因子是免疫细胞受到生理、病理刺激后分泌的具有生物活性的蛋白质或多肽,研究表明CHF时下丘脑室旁核小胶质细胞活化, TNF- α 、IL-1 β 增多,交感神经活性增强^[11]。而抑制中枢内的NF- κ B则减少了血管周围巨噬细胞COX-2的生成,降低了血浆去甲肾上腺素的水平^[12],因此,中枢内炎性细胞因子可以促进交感神经激活。此外,中枢神经系统内氨基酸类神经递质、小G蛋白Rho / Rho激酶途径、Toll样受体4和趋化因子FKN/CX3CR1等在交感神经调控方面也发挥重要作用。

2 运动训练对交感神经系统的影响

运动是神经系统有效的刺激,运动训练可部分逆转神经

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.12.026

*基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2012CB518606);国家自然科学基金资助项目(81273978)

1 河北医科大学,河北石家庄,050017; 2 河北以岭医药研究院,国家中医药管理局重点研究室; 3 河北医科大学附属以岭医院心血管科; 4 通讯作者

作者简介:马柳一,女,在读硕士研究生; 收稿日期:2015-05-08

激素系统的激活,降低交感神经兴奋性,改善CHF患者的生存质量,降低再住院率。研究发现,有规律的运动训练例如6min步行运动训练能明显改善患者心血管自主神经的调节功能,使交感神经和副交感神经的协调与对抗关系在一个更高的功能层面上达到新的平衡^[13]。Rengo G等^[14]发现,运动训练导致血浆去甲肾上腺素及脑利钠肽下降,增加射血分数,提高CHF的生存率及生存质量。适量运动训练可阻止压力反射功能的减退,压力反射功能改善可能表现为改善的心率变异性,这是因为改善的血管扩张与颈动脉窦、主动脉弓压力敏感区域的更好的信号转导,同时这也表示脑干心血管中枢的中枢整合的改善与维护^[15]。运动不仅促使周围神经重构,同时也改变神经化学和神经元功能,增加中枢相关脑区的神经发生,调节交感神经系统活性继而改善神经系统的可塑性,通过减少中枢的自主神经区域神经元活动来降低交感活性^[16]。运动训练可提升CHF的中枢抗氧化能力,提升心率变异性,降低平均动脉血压,降低肾交感神经活性^[17];可以降低血清AngII的水平,而AngII水平与交感神经的兴奋性及化学感受性反射功能呈负相关^[18]。总之,运动训练可以影响交感神经输出,提高患者的生存率。对于运动训练改变疾病状态下的交感神经系统调控机制的探索有助于我们发现预防和治疗心血管疾病的新策略。

3 运动训练改善慢性心衰交感神经输出的中枢机制

决定心血管交感输出的关键核团主要是下丘脑、RVLM和孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS),这些神经核团都参与了运动训练对心血管系统的交感输出调整。PVN是调控神经内分泌活动及交感神经活性的关键脑区。RVLM是控制交感输出改变的重要脑区之一,在交感输出和动脉血压调控中发挥着关键性作用。NTS主要接受内脏初级感觉传入信息,经过中枢的整合作用,传出神经纤维调控交感神经活性。大量研究发现运动训练可以通过抑制中枢神经系统激活降低交感神经激活,改善心血管疾病。

3.1 肾素-血管紧张素系统

中枢内肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)系统调控着交感神经活性。CHF时中枢部位ATIR的蛋白和mRNA表达增多,AngII通过ATIR信号通路激活NADPH氧化酶升高活性氧来增加神经元兴奋性^[19],运动训练可通过降低RVLM^[20]及NTS^[21]部位的AngII及ATIR的表达,提高压力感受性反射,降低交感神经活性。而AngI-7是RAS的另一重要组成成分,由ACE2介导生成,在抑制交感神经活性方面发挥重要作用。运动训练能使慢性心衰兔子下丘脑、延髓和小脑等处ACE2mRNA和蛋白水平表达增高,进而使ATIRmRNA和蛋白质水平下调从而改善心脏衰竭症状^[22]。然而,最新的研究数据表明循环血液中的AngII可透

过血脑屏障^[23]到达交感神经中枢部位,这表明循环中的RAS也可以进入中枢神经系统来影响交感神经活性。

关于运动训练调控CHF状态下RAS的表达的机制尚不明确,可能和NF- κ B信号通路有关。核转录因子NF- κ B广泛分布于全身组织和细胞,在炎症和免疫应答过程中参与众多因子的基因转录过程。实验数据显示运动训练降低CHF大鼠PVN及RVLM的NF- κ B,而ATIR的表达也下调,ATIR的下调还可能受到G蛋白偶联受体5的影响^[24]。众所周知,炎性细胞因子是NF- κ B的重要来源。有研究显示^[25],运动训练降低CHF患者血浆炎性细胞因子水平;而动物实验研究发现通过运动训练可以降低CHF大鼠血浆中去甲肾上腺素水平、降低炎性因子IL-6和肿瘤坏死因子TNF- α ^[26]。这些研究结果表明中枢RAS系统是交感神经激活的重要机制,运动训练可以降低中枢RAS的激活,降低交感神经活性,延缓CHF的进展。

3.2 一氧化氮

中枢内NO来自神经型nNOS。目前的研究表明,中枢部位的NO是重要的交感神经抑制因子^[27]。众所周知,CHF时中枢部位的NO是降低的。Chan SH等^[28]发现中枢升高的活性氧下调了nNOS,降低NO生成,升高了交感神经活性。而运动训练能升高中枢部位的NO,降低交感神经活性,改善心功能^[29];能升高肾脏、心脏等部位的nNOS,对CHF大鼠肾脏和心脏组织起到保护作用^[30]。

关于运动训练上调nNOS及其NO的机制可能与谷氨酸信号通路有关。一项由Kleiber AC等^[31]发现运动训练可降低CHF时PVN部位的谷氨酸及其受体的表达;Zheng H等^[32]的研究表明,在PVN部位过表达nNOS的同时逆转了谷氨酸及其NR1受体的表达,降低了交感神经活性。而NO还可通过平衡中枢神经系统ACE/ACE2的表达来抑制交感神经激活。这两个酶调控着中枢部位ATIR的表达和MAS信号通路进而影响交感神经活性。CHF模型兔中枢部位ACE表达上调,ACE2表达降低^[33],而适度的运动训练可以使中枢ACE/ACE2蛋白表达趋于平衡,降低了交感神经活性。此外,中枢部位过表达ACE2增加了nNOS,改善血流动力学,降低血压并升高压力感受器反射,降低交感神经活性^[34],而运动训练影响着中枢ACE的过表达,同样可以改善血流动力学,提升压力感受器反射,降低交感活性,降低CHF的进展。

3.3 氨基酸类神经递质

大量的数据表明中枢神经系统内氨基酸类神经递质在调控交感神经活性方面发挥重要作用。慢性心衰时,中枢神经系统兴奋性氨基酸(例如谷氨酸)表达增多,而抑制性氨基酸(例如 γ -氨基丁酸)相对减少。研究发现,将CHF大鼠中枢内注入可提升谷氨酸介导机制的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,经过3周的跑步训练发现CHF大鼠运动组

NMDANR1受体亚基mRNA的表达及NR1受体亚基蛋白表达均较安静组降低,说明运动训练对PVN内谷氨酸机制的正常化是缓解交感神经兴奋的机制之一^[31]。而运动后 γ -氨基丁酸紧张性传入的增加在降低交感神经活性及血压方面同样发挥重要作用^[35],王仁俊等^[36]发现运动训练可以上调 γ -氨基丁酸受体,降低肾交感神经活性、血压及心率,改善心功能。

运动训练促使CHF时谷氨酸能/ γ -氨基丁酸能传入失衡正常化的机制尚不明确。可能与减少中枢的氧化应激有关。由Nishihara M等^[37]发现中枢部位氧化应激的增加可使谷氨酸能兴奋性传入增加, γ -氨基丁酸能抑制性传入减少;而运行训练能有效降低CHF动物中枢的氧化应激^[38],因此,运动训练改善CHF时谷氨酸能/ γ -氨基丁酸能传入失衡可能是通过减少氧化应激反应实现的。另一种可能是运动训练使PVN投射至RVLM的兴奋性神经冲动减少^[39]。PVN是中枢内的整合区域,将中枢神经纤维通过RVLM进而调节交感神经活性,运动训练抑制了CHF时自主相关的PVN神经元的活动,即运动训练减少了投射至RVLM的PVN神经元的脉冲介导放电,从而减少了中枢谷氨酸释放^[31]。

3.4 其他可能的机制

近期越来越多的研究认为,运动引起中枢神经系统重塑带来功能性改善,这与神经元数目、结构和功能有关。研究发现运动通过改变脑内或脑外的一些因子相关,包括脑源性神经营养因子和胰岛素样生长因子参与突触可塑性的基因的变化^[40]。目前这些研究主要集中于运动通过改变重塑相关基因从而有效改变认知功能的研究上,但是运动对调控交感神经系统活性的中枢区域相关基因表达是否产生相似变化尚不清楚,尚待深入研究。

4 小结

交感神经系统激活是心血管疾病多种危险因素的不良预后的重要标志,运动训练可明显改善CHF时交感神经系统的激活。运动训练主要通过调控中枢通路的改变从而降低交感神经系统的活动,这些中枢机制主要包括RAS、NO、氨基酸类神经递质及炎症因子等,正是由于这些改变直接和间接的影响心血管系统的交感神经系统活性从而最终影响心衰的进展。运动或联合其他生活方式的干扰,可作为有效的非药物治疗手段。进一步明确运动训练改善心血管系统的中枢机制有助于我们推广适度运动的生活方式和开发预防、治疗心血管疾病的新策略。

参考文献

[1] Downing J, Balady GJ. The role of exercise training in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(6): 561—569.
[2] Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in

chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60(16): 1521—1528.
[3] Bluin MR, Schmid JP, Eser P, et al. Long-term results of a 12-week comprehensive ambulatory cardiac rehabilitation program[J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2013, 33(2): 84—90.
[4] O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2009, 301(14): 1439—1450.
[5] Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(19): 1747—1762.
[6] Napoli C, Casamassimi A, Crudele V, et al. Kidney and heart interactions during cardiorenal syndrome: a molecular and clinical pathogenic framework[J]. *Future Cardiol*, 2011, 7(4): 485—497.
[7] Du YH, Chen AFA. "love triangle" elicited by electrochemistry: complex interactions among cardiac sympathetic afferent, chemo-, and baroreflexes[J]. *J Appl Physiol*, 2007, 102(1): 9—10.
[8] Gao L, Wang WZ, Wang W, et al. Imbalance of angiotensin type 1 receptor and angiotensin II type 2 receptor in the rostral ventrolateral medulla: potential mechanism for sympathetic overactivity in heart failure[J]. *Hypertension*, 2008, 53(4): 708—714.
[9] Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin 2 receptor signaling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 302(2): 148—158.
[10] Wang Y, Golledge J. Neuronal nitric oxide synthase and sympathetic nerve activity in neurovascular and metabolic systems[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(1): 81—89.
[11] Guggilam A, Haque M, Kerut EK, et al. TNF- α blockade decreases oxidative stress in the paraventricular nucleus and attenuates sympathoexcitation in heart failure rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H599—H609.
[12] Kang YM, Ma Y, Elks C, et al. Cross-talk between cytokines and renin-angiotensin in hypothalamic paraventricular nucleus in heart failure: role of nuclear factor- κ B[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(4): 671—678.
[13] 刘小丽. 六分钟步行训练对慢性心衰患者自主神经功能的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
[14] Rengo G, Pagano G, Parisi V, et al. Changes of plasma norepinephrine and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide after exercise training predict survival in patients with heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 171(3): 384—389.

- [15] Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors[J]. *J Physiol*, 2009, 587:5551—5558.
- [16] Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007,34(4): 377—384.
- [17] Gao L, Wang W, Liu D, et al. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2007,115(24) :3095—3102.
- [18] Li YL, Ding Y, Agnew C, et al. Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits[J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105:782—790.
- [19] Gao L, Wang W, Li YL, et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005,288(5): H2271—H2279.
- [20] Gao L, Wang W, Li YL, et al. Superoxide mediates sympathoexcitation in heart failure: roles of angiotensin II and NAD(P)H oxidase[J]. *Circ Res*, 2004,95(9): 937—944.
- [21] 黄秀珍. 孤束核血管紧张素 II 1 型受体在运动改善高血压大鼠压力反射功能中的作用[D]. 福建医科大学, 2012.
- [22] 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.
- [23] Biancardi VC, Son SJ, Ahmadi S, et al. Circulating angiotensin II gains access to the hypothalamus and brain stem during hypertension via breakdown of the blood-brain barrier [J]. *Hypertension*, 2014,63(3), 572—579.
- [24] Haack KK, Engler CW, Papoutsis E, et al. Parallel changes in neuronal AT1R and GRK5 expression following exercise training in heart failure[J]. *Hypertension*, 2012,60(2): 354—361.
- [25] Smart NA, Steele M. The effect of physical training on systemic proinflammatory cytokine expression in heart failure patients: a systematic review[J]. *Congest Heart Fail*, 2011,17(3): 110—114.
- [26] Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, et al. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(6): 876—882.
- [27] Wang Y, Golledge J. Neuronal nitric oxide synthase and sympathetic nerve activity in neurovascular and metabolic systems[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013,10(1): 81—89.
- [28] Chan SH, Chan JY. Brain stem oxidative stress and its associated signaling in the regulation of sympathetic vasomotor tone[J]. *J Appl Physiol*, 2012,113(12): 1921—1928.
- [29] Mizuno M, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, et al. Exercise training improves functional sympatholysis in spontaneously hypertensive rats through a nitric oxide-dependent mechanism[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014,307(2):H242—251.
- [30] Ito D, Ito O, Mori N, et al. Exercise training upregulates nitric oxide synthases in the kidney of rats with chronic heart failure[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2013,40(9): 617—625.
- [31] Kleiber AC, Zheng H, Schultz HD, et al. Exercise training normalizes enhanced glutamate-mediated sympathetic activation from the PVN in heart failure[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008,294(6): R1863—R1872.
- [32] Zheng H, Liu X, Li Y, et al. Gene transfer of neuronal nitric oxide synthase to the paraventricular nucleus reduces the enhanced glutamatergic tone in rats with chronic heart failure[J]. *Hypertension*, 2011, 58(5): 966—973.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Kajekar R, Chen CY, Mutoh T, et al. GABA(A) receptor activation at medullary sympathetic neurons contributes to postexercise hypotension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002,282(5):H1615—1624.
- [36] 王仁俊, 韩俊杰. 运动训练改善心衰大鼠室旁核 GABA_A 受体介导的交感传出抑制作用 [J]. 东北师大学报(自然科学版), 2009,3(41):107—113.
- [37] Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, et al. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(1):97—106.
- [38] 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.
- [39] Dampney RA. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system[J]. *Physiol Rev*, 1994, 74(2):323—364.
- [40] Farmer J, Zhao X, van Praag H, et al. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo[J]. *Neuroscience*, 2004, 124(1):71—79.