

# 2022 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 050012

參展科別 動物學

作品名稱 在壓力下更要堅強，探討 ACE2/Ang(1-7)軸與  
韌力的關係

得獎獎項

就讀學校 臺北市立中山女子高級中學

指導教師 鄭榮輝

作者姓名 王柔心、郭芮妤

關鍵詞 韌力、壓力、ACE2/Ang (1-7)軸

## 作者簡介



我們是來自中山女中數理資優班的王柔心和郭芮妤，從小對自然領域深感興趣的我們，在高一的时候懷著對生物的熱忱，有幸來到大學實驗室參與研究，從不斷歷經的挫折裡學會了許多實驗技巧跟態度，並且在過程中更加熱愛研究，希望未來能更進一步在科學領域中鑽研，持續在研究之路上行走。

## 摘要

**背景：**韌力 (resilience)指個體遭受壓力時快速調適及復原的能力，是許多疾病的保護因子但生理機轉仍不明。Angiotensin-converting enzyme 2/Angiotensin(1-7) [ACE2/Ang(1-7)]軸具有保護心血管、抗焦慮及保護神經的潛力。目前仍無 ACE2/Ang(1-7)軸與韌力相關的研究。另外 ACE2 是 SARS-CoV-2 病毒進入人體的受體，相關研究在疫情下更顯重要。

**目的：**本研究中我們以習得無助行為模式篩選具韌力行為的大鼠(resilient, R)，探討韌力鼠與非韌力鼠(non-R) ACE2/Ang(1-7)軸表現的差異。

**假說：**韌力鼠的 ACE2/Ang(1-7)軸活性較非韌力鼠高。

**結果：**韌力鼠在壓力下其 corticosterone (CORT)濃度與控制組無差異。韌力鼠的 Ang(1-7)濃度較非韌力鼠及控制組高，暗示較高的 Ang(1-7)濃度與韌性表現相關。以 Ang(1-7)/Angiotensin II (Ang II)比率作為反映 ACE2 轉化 Ang(1-7) 功能的指標，發現韌力鼠的 ACE2 濃度及功能均與未主動逃跑而受電擊的時間相關，暗示其 ACE2 活性能因應壓力調控上升。韌力鼠的 ACE2 濃度雖較非韌力鼠低，但其 ACE2 功能則較其他兩組高。並且，Ang (1-7)濃度及 ACE2 功能僅在韌力鼠與 ACE2 濃度呈現正相關，但在非韌力鼠則無相關。暗示在壓力下韌力鼠的 ACE2 仍維持有效率的功能但非韌力鼠的 ACE2 功能則受影響。另一方面，Ang (1-7)濃度僅在非韌力鼠與 CORT 濃度負相關，暗示非韌力鼠個體的 ACE2/Ang (1-7)]軸活性與海馬迴-下視丘-腦下垂體(HPA)軸的活性可能相關。

**結論：**韌力個體的 ACE2/Ang (1-7)軸活性較非韌力鼠及控制組佳且可能因應壓力而調節增加。相反的，非韌力鼠個體的 ACE2/Ang (1-7)軸功能較差且可能與 HPA 軸的活性相關。我們的研究顯示 ACE2/Ang (1-7)軸扮演調節韌力的重要角色。ACE2/Ang (1-7)軸活性是否可以做為個體韌力的指標或具有增進韌力的臨床價值需進一步研究。

## Abstract

**Background:** Resilience refers to individual's capability of rapid adaptation and recovery of function in the face of adversity and stress and is protective to many diseases. However, the underlying mechanism is not yet clear. The potential benefits of angiotensin-converting enzyme 2/Angiotensin(1-7) [ACE2/Ang(1-7)] axis has been demonstrated in cardiovascular protection, anti-anxiety and neuroprotection. To our best knowledge, there is no study regarding the association between resilience and ACE2/Ang(1-7) axis activity yet. As ACE2 is the SARS-CoV-2 virus entering site, investigations of ACE2/Ang(1-7) regulation are crucial during the pandemic.

**Objective:** Using the learned helplessness (LH) model to select resilient rats, we aimed to explore the difference of ACE2/Ang(1-7) axis activity between resilient and non-resilient (non-R) rats.

**Hypothesis:** Resilient rats have higher ACE2/Ang(1-7) axis activity than non-resilient rats.

**Results:** Resilient rats showed similar corticosterone (CORT) levels with controls. Ang(1-7) levels in resilient rat were significantly higher than non-R rats and controls, which suggested the association between Ang(1-7) and resilience. Using Ang(1-7)/Angiotensin II (Ang II) ratio as a marker to reflect ACE2 functionality in producing Ang(1-7), both ACE2 levels and functionality of resilient rats positively correlated with electric shocking duration, suggesting ACE2 activity in resilient rats could be up-regulated in response to stress. Although ACE2 levels were lower in resilient rats than non-R rats, their ACE2 functionality was significantly higher than other groups. Furthermore, Ang(1-7) levels and ACE2 functionality were correlated with ACE2 levels in resilient rats but not in non-R rats, which suggested ACE2's functionality maintained efficient under stress in resilient rats but was impaired in non-R rats. Ang(1-7) levels was only significantly negatively correlated with CORT levels in non-R rats, which suggested their ACE2/Ang(1-7) axis activity may be associated with hippocampal-pituitary-adrenal (HPA) axis activity.

**Conclusion:** ACE2/Ang(1-7) axis activity in resilient individuals was higher than non-resilient rats and controls and could possibly be up-regulated in response to stress. In contrast, non-resilient rats showed ACE2/Ang(1-7) axis dysregulation which may be associated with HPA axis activity. Our findings suggest that ACE2/Ang(1-7) axis may play a significant role in regulation of resilience. Further investigations is warranted to determine the clinical potential of ACE2/Ang(1-7) activity to be the indicator of resilience or to enhance one's resilience.

## 壹、 研究動機

我們處在一個快速變化、每日充滿各式各樣壓力挑戰的社會。適當的壓力能增加個體的表现，但是過多的壓力則會造成表現變差。長期的壓力更可能造成心理負擔、崩潰 (burn-out)，甚至與許多生理心理疾病相關。壓力可能經由造成 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA)軸的失調，產生過多的 CORT 進而引發精神及生理的諸多疾病，例如憂鬱及心血管疾病(cardiovascular disorders, CVDs) (Belmaker & Agam, 2008; Milligan Armstrong et al., 2021)(圖一之一)。

韌力 (resilience)，又稱之為復原力，指個體在面臨困境壓力時能夠快速的採取因應行為以適應改變並保持或回到正常功能的能力(Johnston et al., 2015)。過去研究顯示，韌力與遭受壓力或創傷後個體維持良好的生活品質(Tavares et al., 2021)及整體健康度相關(Krinner, Warren-Findlow, & Bowling, 2020)。低韌力也是高血壓、肥胖代謝疾病、心血管疾病 (Bartone, Valdes, & Sandvik, 2016; Bergh, Udumyan, Fall, Almroth, & Montgomery, 2015)、中風 (Bergh et al., 2014)、失眠(Blanc et al., 2020)、成癮疾患(al'Absi, 2018)、糖尿病(Crump, Sundquist, Winkleby, & Sundquist, 2016)等的風險因子。良好的韌力也是憂鬱症(Hjemdal, Vogel, Solem, Hagen, & Stiles, 2011)、癌症(Eicher, Matzka, Dubey, & White, 2015)預後的保護因子。如何促進韌力是近年來的許多研究的重要主題。

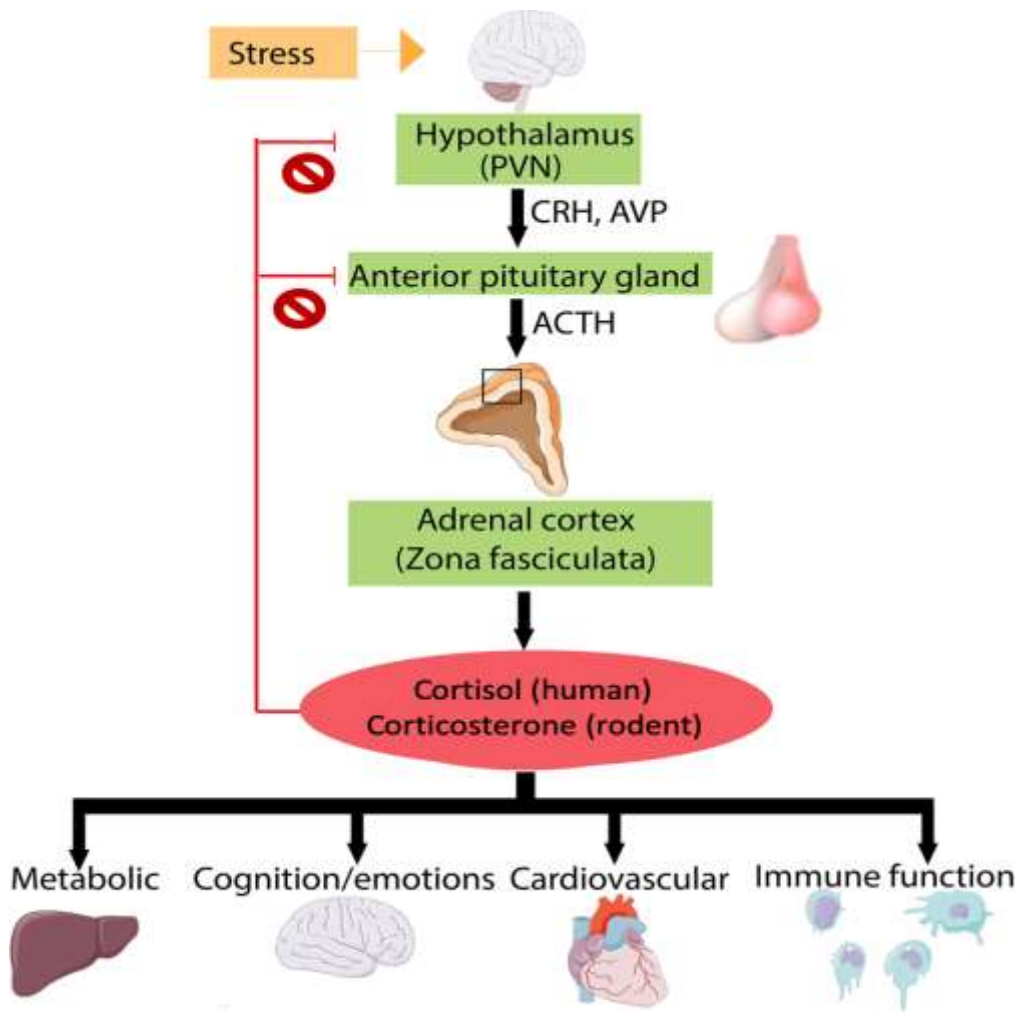
目前研究顯示韌力的生理機轉可能與前額葉 (prefrontal cortex)、杏仁核 (amygdala)、海馬迴 (hippocampus)、前扣帶皮層 (Anterior cingulate cortex)等神經迴路的變化(Roeckner, Oliver, Lebois, van Rooij, & Stevens, 2021)、下視丘-腦下腺-腎上腺軸 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA axis)調控(Kinlein & Karatsoreos, 2020)、氧化及神經發炎(Majnaric et al., 2021)相關，但是其生理機轉仍未完全清楚。

上課時得知 renin-angiotensin system (RAS)系統中 ACE2/Ang(1-7)軸為調節人體血壓的關鍵機制，在血壓下降時，會產生血管收縮素 (Angiotensin)以提高血壓，ACE2 則在此系統中扮演將血管收縮素 I ( Angiotensin I, Ang I)和血管收縮 II (Angiotensin II, Ang II)轉化成血管收縮素 1-9 (Angiotensin (1-9), Ang (1-9)) 和血管收縮素 1-7 (Angiotensin(1-7), Ang(1-7))的酵素。Ang(1-7)再與 Mas 受體結合，以達到降血壓的作用 (圖一之二)(Arendse et al., 2019)。過去學者曾提出 ACE2 活性可能跟憂鬱及焦慮的機轉相關(Mohite, Sanches, & Teixeira, 2020)。

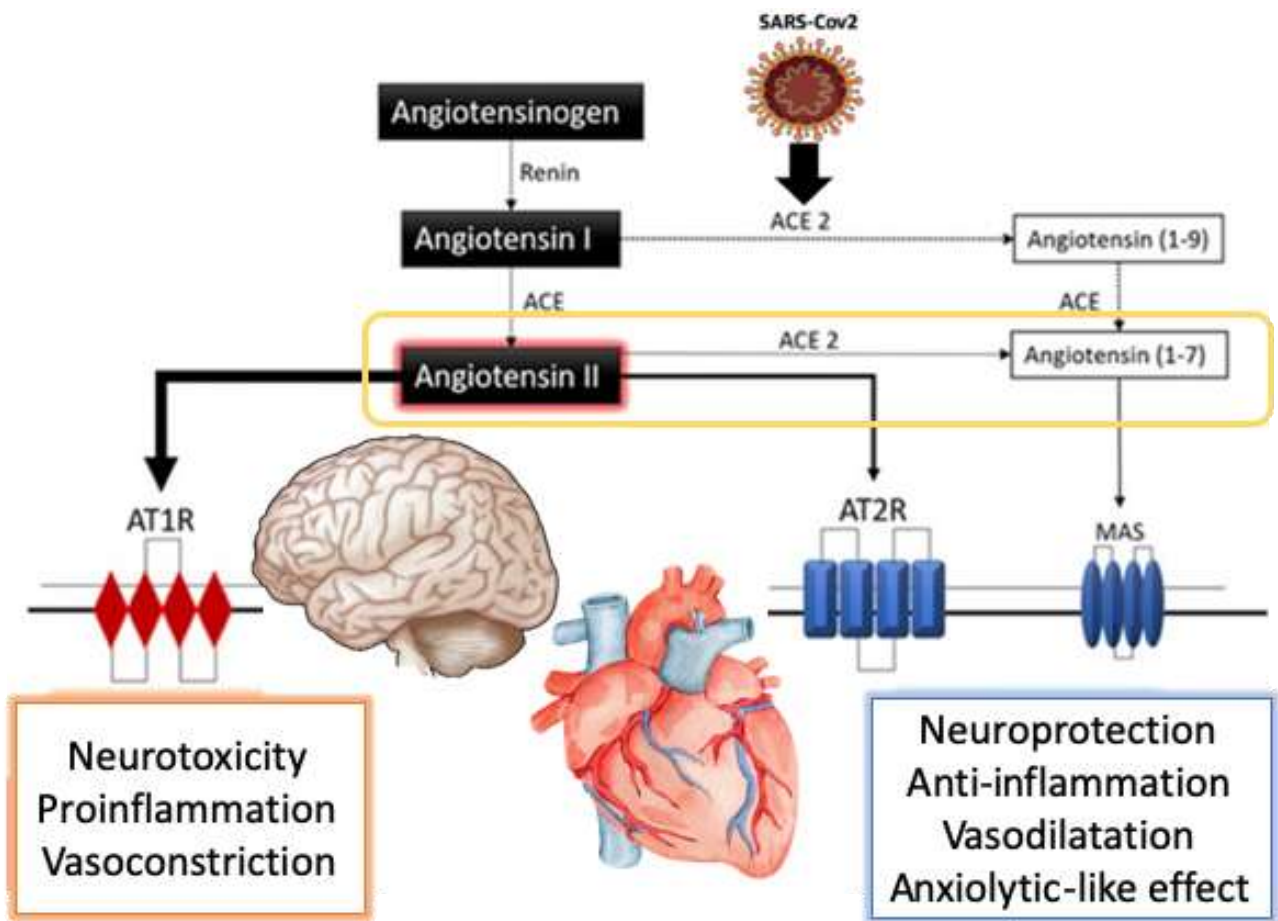
而在過去的回顧論文中少數個案報告呈現血管收縮素轉化酶抑制劑 (ACE inhibitors) 呈現抗憂鬱效果，推論了 ACE2/Ang(1-7) 軸的調控可能有抗憂鬱的作用 (de Melo & Almeida-Santos, 2020; Vian et al., 2017)。動物研究曾報告在小鼠腦部注射 Ang(1-7) 具有抗焦慮及抗氧化壓力的效果 (Bild & Ciobica, 2013; Kangussu et al., 2013)，也減少小鼠對情緒壓力產生的交感神經活化反應 (Martins Lima et al., 2013)。此外，亦有研究提出 ACE2/Ang(1-7) 軸的活化對於腦神經有保護作用 (Abiodun & Ola, 2020)。然而，目前仍缺乏 ACE2/Ang (1-7) 軸的活化與韌力是否有關聯性的研究。

習得無助行為模式為憂鬱症狀的動物類比模式。以無法避免且無法預測的電擊類比人類生活中的絕望無助的重大壓力事件，並觀察實驗對象在遭受到電擊後所表現的逃跑積極度作為判斷具有韌力 (resilient, R) 或非具有韌力 (non-resilient, non-R) 的量化標準 (Ho & Wang, 2010; Yoshino et al., 2020)。且此動物行為模式具有實驗時程較短的優點。在過去的研究中，我們利用習得無助行為模式篩選出非韌力大鼠 (non-R rats)。發現非韌力大鼠較韌力鼠的 ACE2 濃度較高、Ang (1-7) 的濃度低。非韌力大鼠的 Ang (1-7) 濃度與 ACE2 濃度失去生理功能的相關性，卻與 CORT 呈負相關性。暗示在壓力反應的影響下，非韌力鼠的 ACE2/Ang (1-7) 軸功能失調。

由於進行文獻回顧後，我們發現目前仍缺乏 ACE2/Ang (1-7) 軸的活化是否與韌力有關聯性的研究。因此在本次研究中，我們延伸之前的發現，利用習得無助行為模式篩選出具有韌力行為表徵的大鼠，與控制組及非韌力鼠進行比較，進一步聚焦於探討 ACE2/Ang(1-7) 軸的表現是否與韌力有關聯性。值得注意的是，新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 以 ACE2 作為進入人體之受體 (Kannan, Shaik Syed Ali, Sheeza, & Hemalatha, 2020)。而疫情本身即是重大的壓力事件，世界也需要從疫情中復原。在 SARS-CoV-2 疫情肆虐之下，針對韌力與 ACE2/Ang (1-7) 軸的表現變化的研究更顯重要。



圖一之一、遭受壓力時下視丘-腦下腺-腎上腺軸之變化與相關疾病 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA axis) (Belmaker & Agam, 2008; Milligan Armstrong et al., 2021)



圖一之二、腎素-血管收縮素系統於心血管及腦部之作用 (renin-angiotensin system, RAS),

本圖引用自 (Mascolo et al., 2017; Vian et al., 2017)



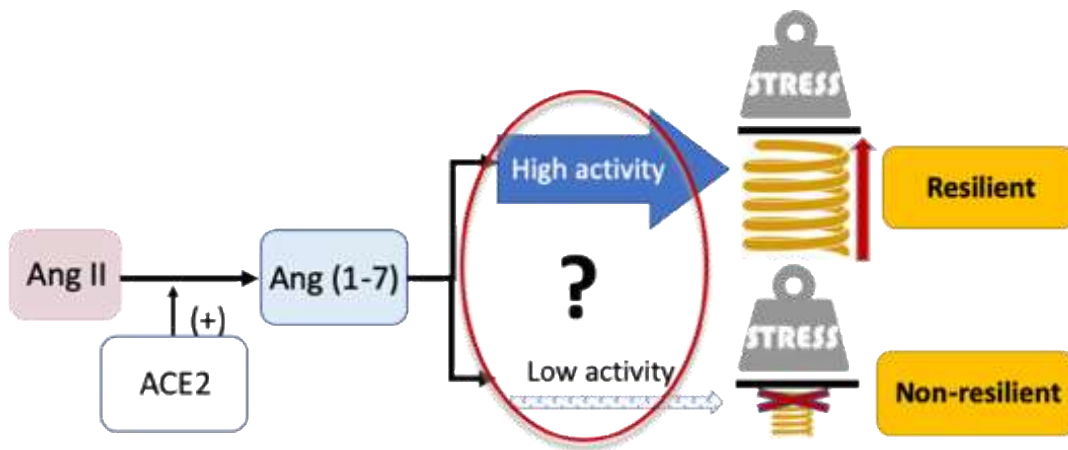
## 貳、 研究目的

### 一、目的

以習得無助行為模式篩選具韌力行為表徵的大鼠 (resilient, R)，探討韌力鼠與非韌力鼠 (non-R)的 ACE2/Ang(1-7)軸表現的差異。

### 二、假說

具韌力(resilience)的大鼠其 ACE2/Angiotensin (1-7)軸的活性較非韌力鼠為高。



### 三、實驗目標

- (一) 比較韌性大鼠、非韌力鼠及控制組血清中 ACE2/Ang(1-7) axis factors, 包含 ACE2、Ang (1-7)、angiotensin II (Ang II)，並以 Ang(1-7)/Ang II ratio 反映 ACE2 酵素的機能及 CORT 的濃度差異
- (二) 分組檢定各項檢測指標的相關性

## 參、 研究設備及器材

### 一、實驗動物

實驗使用雄性大鼠 (Male Sprague Dawley rat) , 7-10 週齡 , 購自國立陽明交通大學動物中心 , 並飼養於該中心動物房

### 二、實驗設備

電擊箱 Columbus Instrument、氣體麻醉機+吸收罐 (Marix VIP-3000, MIDMARK Inc.)、離心機 (Sorvall Legend Micro 17 Microcentrifuge, Thermo Fisher Scientific Inc)、震盪機、酵素免疫分析讀測儀 (Tecan Sunrise)、分析軟體 (Tecan Magellan)

### 三、試劑與藥品

(一) 75%酒精、三次蒸餾水、氣體麻醉愛爾能吸入劑 (Isoflurane)

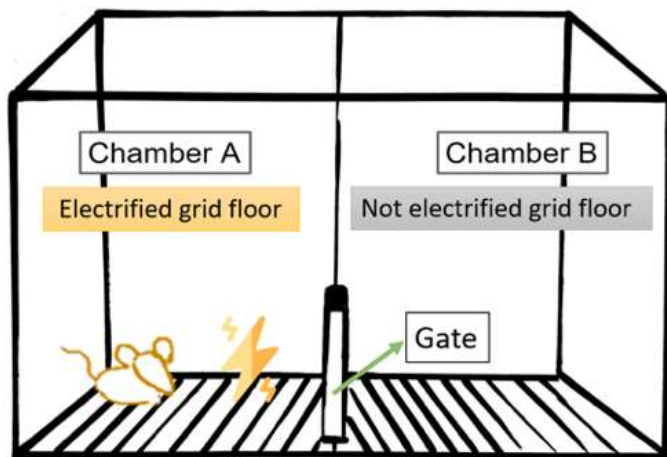
(二) 酵素結合免疫吸附分析法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

1. Rat ACE2 (Angiotensin I Converting Enzyme 2) ELISA Kit (E-EL-R2453) , Elabscience
2. Rat Angiotensin 1-7 (Ang 1-7) ELISA Kit (CSB-E14241r) , CUSABIO
3. Rat Angiotensin II (Ang II) ELISA Kit (ER1637) , FineTest
4. Rat/Chicken CORT (Corticosterone) ELISA kit (E-EL-0160) , Elabscience

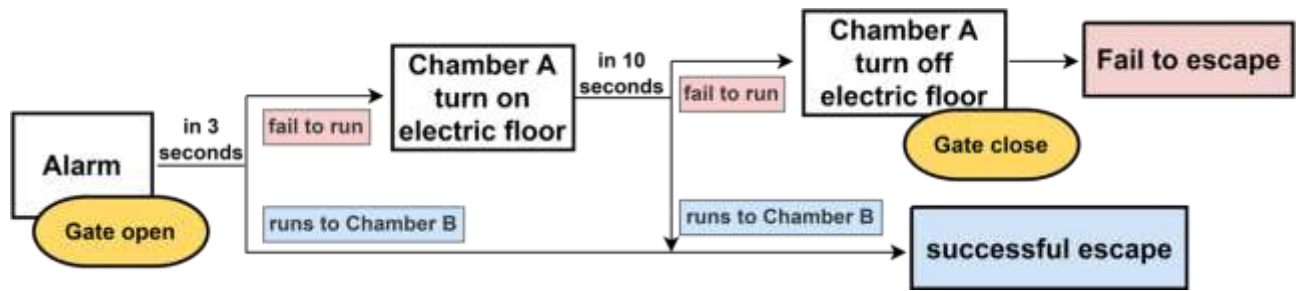
## 肆、 研究過程或方法

### 一、習得無助行為模式 (Learned helplessness model)

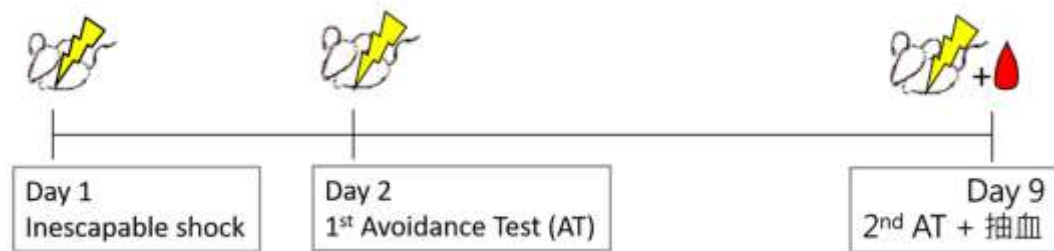
延伸先前的研究，本模式使用電擊箱，電擊箱有兩個小室 (chamber A&B)( 圖二之一)。第一天進行「無法避免的電擊」 (unavoidable/inescapable shock)，將大鼠放入 chamber A 進行 60 次的電擊，在提示聲響開始 3 秒後以 0.4A 電流電擊十秒 (控制組不通電)，每次電擊間隔時間設為隨機，此為誘導無助行為的電擊。第二天進行十五次「主動躲避測試」 (avoidance test, AT)( 圖二之二)，在提示聲響的同時會開啟連通兩個小室間的閘門，三秒後開啟通電，若大鼠在聲響開始後三秒內逃至 chamber B，則會立刻關閉閘門不會開始通電，等待 5 秒後將大鼠放回 chamber A 進行下一次的 AT；若在通電後 10 秒內跑到 chamber B 則也會關閉閘門、斷電並等待 5 秒後放回 chamber A 進行下一次的 AT。控制組亦經歷相同流程，只是不通電。此模式紀錄實驗鼠的逃跑次數及因未逃跑而遭受電擊(shock-escape latency)的時間，模擬人類對於壓力的應對積極度，藉此量化大鼠的韌力。一週之後重複逃避測試一次，因為韌力是長期行為模式的特徵，需要確定大鼠類韌力行為能維持一週以上，而不是短暫的反應。習得無助行為模式的實驗流程顯示於圖二之三。



圖二之一、電擊箱設施



圖二之二、主動躲避測試



圖二之三、無法避免的電擊與逃避測試實驗流程

我們根據大鼠在第二次的躲避測試中的逃跑反應區將大鼠分成和韌力組 (R)及非韌力組(non-R)，第二次 AT 中的前五次躲避測試為練習測試，在後十次的躲避測試中逃跑五以上的大鼠會判定為韌力(R)大鼠，少於五次的呈現無助不逃避模式 (LH)則判定為非韌力組(non-R)大鼠。

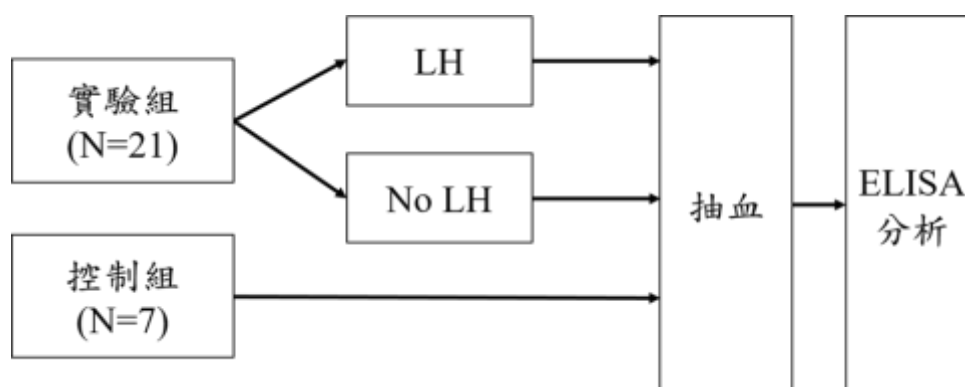
R 組會補足電擊時數到 non-R 組的平均電擊時間 (約 140 秒)，以避免兩組間電擊時間的不同所造成的另一個變因。我們會依據每隻大鼠電到的時間來增加補電次數，以達到 140 秒總數 (Ho and Wang 2010)。補電方式為增加數次補電逃避測試，此補電逃避測試在大鼠逃至 chamber B 後還是會給予五秒電擊。但與躲避測試 (avoidance test, AT)中未逃跑而接受的電擊不同的是，補電時大鼠雖然逃至 chamber B 後還是會經歷五秒電擊，但時間較短暫且每次電擊之後會給予休息 10 秒鐘。

另外，我們為避免對實驗鼠造成生理傷害並減少實驗鼠的痛苦程度，因此在參考論文後決定使用 0.4 mA 的電流量進行電擊實驗 (Ho and Wang 2010)。

本實驗有取得國立陽明大學實驗動物照護及使用委員會核准 (Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC #1070401)，符合動物實驗倫理準則。此外，由於我們尚未取得接觸實驗鼠的資格，因此涉及觸碰實驗鼠的實驗皆由受過訓練的實驗室學長姐及教授執行，唯有 ELISA 檢測的部分由我們執行，執行過程中皆有學長姐或教授在旁指導。

## 二、實驗流程

第二次 AT 進行完畢後 1 小時以艾爾能吸入劑將大鼠麻醉後，從大鼠尾靜脈以針筒抽取血液，離心後抽取血清存放於  $-20^{\circ}\text{C}$  冰箱中。大鼠放回籠中休息。流程顯示於二之四。



圖二之四、逃避測試後收集血液樣本進行酵素連結免疫分析 (ELISA)

## 三、酵素結合免疫吸附分析 (ELISA)

以酵素連結免疫分析法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 去分析血清，分別利用三明治和競爭法的檢測方式。三明治法為透過抗體做兩次專一性辨認，標示出目標因子，適用於大分子抗原。競爭法為利用抗原和有酵素標記的抗原之間的互相競爭，適用於小分子抗原 (Engvall, 2010)。而實驗中的分析物質分別為：

- (一) ACE2 與 Ang (1-7) 使用三明治法
- (二) Ang II、Ang (1-9)、CORT 使用競爭法

## 四、統計

將血清經酵素連結免疫處理後，以 ELISA 讀測儀讀取吸光值，再以計算 ACE2、Ang (1-7)、Ang II、Ang (1-9)和 CORT 的濃度。另外，因為 Ang II 經 ACE2 轉化為 Ang(1-7)，參考文獻後以 Ang(1-7)/Ang II ratio 反映 ACE2 酵素的機能(Wang, Basu, Poglitsch, Bakal, & Oudit, 2020)。並以 independent t-test 比較兩組間之差異或 ANOVA test 比較三組間之差異，以 Pearson's or Spearman's rank correlation 分析各數據間之相關性。採用  $p < 0.05$  表示有統計上顯著差異。

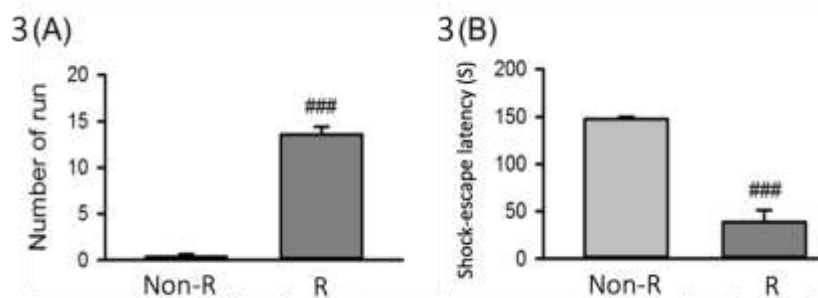
## 伍、 研究結果

### 一、 比較差異性

#### (一) Active avoidance 實驗中各組韌力表現之差異

依第二次逃跑實驗中最後十次的逃跑表現作為分類依據，若達五次以上為 R 組 (具有韌力的組別)，反之為 non-R 組 (非韌力的組別)。最後得到 non-R 組數量 14 隻，R 組數量 7 隻。

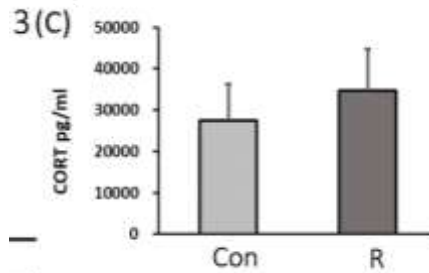
經逃跑實驗得知，non-R 組平均逃跑次數為 0.36 次，R 組為 13.57 次，兩者之間呈現顯著差異 ( $p < 0.001$ , ###)；non-R 組平均因未主動逃跑而遭受電擊(shock-escape latency)時間為 147.36 秒，R 組為 43.33 秒，兩者之間呈現顯著差異 ( $p < 0.001$ , ###)。韌力鼠組較非韌力組在遭受相同電擊刺激下更多次且更快的主動逃跑，呈現明顯較佳的壓力調適行為。



圖三之一、(A)平均逃跑次數 (B)平均電擊時間 (mean± SEM)

## (二) 電擊實驗中壓力反應之差異

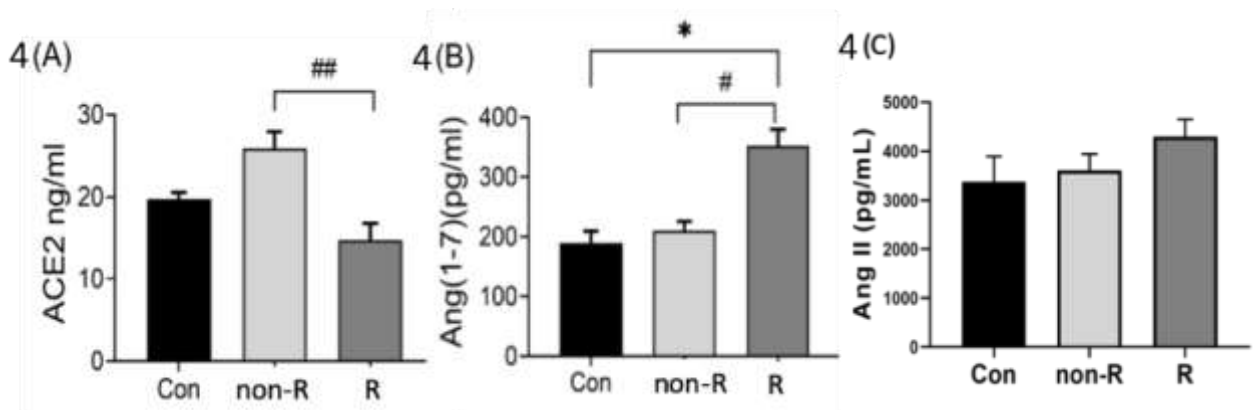
以獨立樣本 T 檢定統計，韌力鼠相對於控制組 (圖三之二) CORT 的濃度無差異 ( $27388.3 \pm 8904.3$  vs.  $34733.2 \pm 10076.4$ ,  $p = 0.15$ )。顯示韌力鼠在壓力情境下仍呈現與未受壓力刺激的控制組相當的壓力反應。



圖三之二、CORT 濃度獨立樣本 T 檢定

## (三) 韌力鼠、非韌力鼠與控制組間 ACE2/Ang (1-7)軸各物質濃度之差異

在之前的研究中我們發現，如圖四(A)，non-R 組的 ACE2 的濃度在較 R 組高 ( $25.92 \pm 2.01$  vs.  $14.75 \pm 1.99$ ,  $p < 0.01$ )。如圖四(B)，Ang (1-7)濃度則為 R 組較 non-R 組 ( $314.0 \pm 109.1$  vs.  $209.8 \pm 53.3$ ,  $p = 0.016$ )與控制組 ( $314.0 \pm 109.1$  vs.  $189.1 \pm 52.6$ ,  $p = 0.028$ )為高。Ang II 則在三組間無差異，如圖四(C)。顯示韌力鼠相較於非韌力鼠及控制組之 ACE2/Ang (1-7)軸表現有明顯的不同。



圖四、檢測物質的變異數分析。(A)ACE2 (B)Ang (1-7) (C) Ang II，#表示實驗組之間的比較，

\*表示實驗組與控制組間的比較。P<0.005, p<0.01\*\*

表一、各組 ACE2/Ang(1-7)軸各物質及 ACE2 功能指標變異數分析統整

variable	Mean ± SEM			p-value	Post-Hoc
	Con (n=7)	Non-R (n=14)	R (n=7)		
ACE2 (ng/mL)	19.72± 0.84	25.92±2.01	14.75±1.99	0.002	R vs. non-R (p=0.002)
Ang (1-7)(pg/mL)	189.14± 19.88	209.77±16.06	352.75± 26.97	<0.001	R vs. Con (p=0.0002); R vs. non-R (p=0.0003)
Ang II (pg/mL)	3791.9± 748.2	3579.4± 1264.3	4270.6± 934.8	0.409	-

## 二、相關性探討

將各組先進行常態分佈測試，因 Ang (1-7)和 CORT 經對數處理後，更加符合常態分佈，故以下分析使用 log (Ang (1-7))、log (CORT)和 ACE2 做關係圖。而「未主動逃跑前被電擊時間，shock-escape latency」無法經對數處理轉為常態分佈，故以無母數統計方式分析。

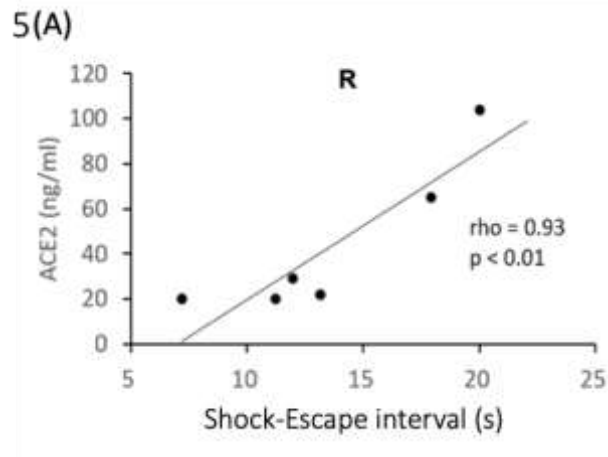
### (一) 有關「未主動逃跑前被電擊時間」與 ACE2、Ang(1-7)、CORT 濃度相關性

在韌力組(R)，「未主動逃跑前被電擊時間」(shock-escape interval)與 ACE2 濃度有顯著正相關(Spearman's rho=0.93, p <0.01) [圖五(A)]。暗示 R 鼠之 ACE2 濃度可能因應環境壓力而調節。

至於控制組因為未接受電擊，而在 non-R 組因為「未主動逃跑前被電擊時間」(shock-escape interval)均計算至 140 秒為止，無法進行相關統計測試。

至於「未主動逃跑前被電擊時間」在 R 組及 non-R 組與 Ang (1-7)、Ang II、CORT 濃度比較則均無相關。

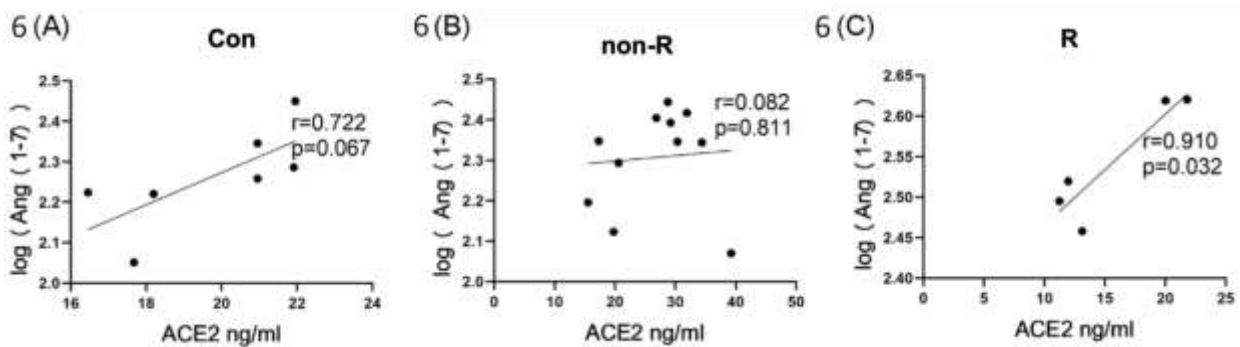




圖五、Shock-escape interval 與 ACE2 濃度相關圖(A)LH 組、(B)No LH 組、及與 ACE2 功能指標(C) No LH 組 Ang(1-7)/Ang II ratio 相關圖，rho 為相關係數，p 為顯著性

## (二) 有關 Ang (1-7)濃度和 ACE2 濃度之相關性

在 R 組，Ang (1-7)和 ACE2 有顯著正相關 ( $r=0.910$ ,  $p<0.05$ ) [圖六(C)]。在控制組則有相關傾向，雖然未達統計顯著 ( $r=0.722$ ,  $p=0.067$ ) [圖六(A)]; 至於在 non-R 組中，則無相關 ( $r=0.082$ ,  $p=0.811$ ) [圖六(B)]。

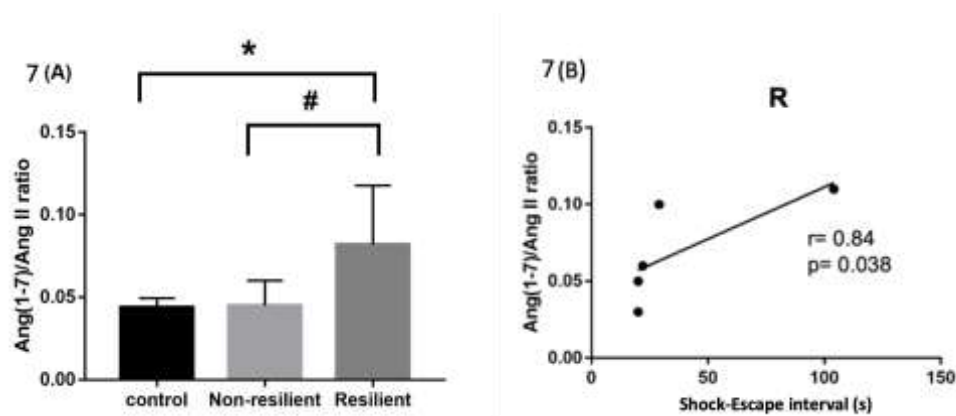


圖六、ACE2 和 Ang (1-7)的關係圖。(A)控制組、(B)LH 組、(C)No LH 組，r 為相關係數，p 為顯著性

### (三) 比較各組間 ACE2 功能指標之差異及 ACE2 功能指標與「未主動逃跑前被電擊時間」相關性

Ang(1-7)是 ACE2 酶的產物，但在結果(三)中我們觀察到產物量與轉化酶量組間高低差異不一致的情形：韌力鼠(R)的 ACE2 濃度與控制組無差異而比非韌力鼠(non-R)低，但其產物 Ang(1-7)卻較非韌力鼠(non-R)及控制組均高；相反的，非韌力鼠(non-R)的 ACE2 雖較其他兩組為高，但其產物 Ang(1-7)卻較韌力鼠低。前述現象與一般產物量與轉化酶量的正向關係不一致。此外，我們觀察到在 R 組及控制組 Ang(1-7)及 ACE2 濃度間呈現產物及轉化酶間的相關性，但在 non-R 組則失去此相關性。因此懷疑 ACE2 濃度的高低與 ACE2 轉換 Ang II 成為 Ang (1-7)的功能並不一致。我們進一步參考文獻(Wang et al., 2020)，以 Ang (1-7)/Ang II ratio 作為反映 ACE2 酶功能的指標。

我們依據遭受壓力以及韌力表現，分組比較 ACE2 功能指標在三組間的差異。發現 ACE2 功能指標 Ang (1-7)/Ang II ratio 在三組間具有差異，韌力鼠的 Ang (1-7)/Ang II ratio 較非韌力鼠( $0.082 \pm 0.034$  vs.  $0.047 \pm 0.015$ ,  $p=0.032$ )與控制組( $0.082 \pm 0.034$  vs.  $0.044 \pm 0.005$ ,  $p=0.039$ )為高。此外，在韌力鼠中 Ang (1-7)/Ang II ratio 與「未主動逃跑而遭遇電擊的時間」(shock-escape interval)相關。暗示韌力鼠 ACE2 功能較高且隨壓力而調控。

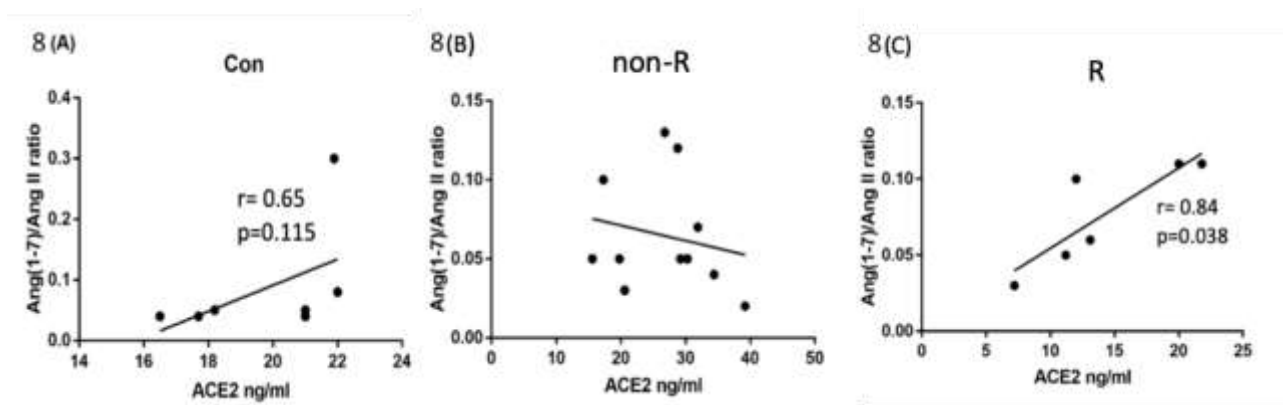


圖七(A)、ACE2 功能指標之各組差異。#表示實驗組之間的比較, \*表示實驗組與控制組間的比較。  $p < 0.05$ 。

圖七(B)、ACE2 功能指標與「未主動逃跑前被電擊時間」(shock-escape interval)相關性 (B)。r 為相關係數，p 為顯著性

#### (四) 有關 ACE2 濃度及 ACE2 功能指標相關性

分組分析 Ang (1-7)及 ACE2 功能指標(Ang(1-7)/Ang II ratio) 間的相關性。發現在控制組中 Ang(1-7)/Ang II ratio 與 ACE2 濃度呈未達統計意義的相關傾向( $r=0.65$ ,  $p=0.115$ )。在韌力鼠(R)中，Ang(1-7)/Ang II ratio ( $r=0.84$ ,  $p=0.038$ )與 ACE2 濃度均呈顯著高度相關。但在非韌力鼠(non-R)中，Ang(1-7)/Ang II ratio ( $r=-0.19$ ,  $p=0.575$ )與 ACE2 濃度無相關。顯示在壓力下韌力鼠的 ACE2 酶呈現有效率的轉化 Ang II 成為 Ang(1-7)的功能，但非韌力鼠的 ACE2 酶雖然量增加(參見圖三之三(A))但功能卻不佳。

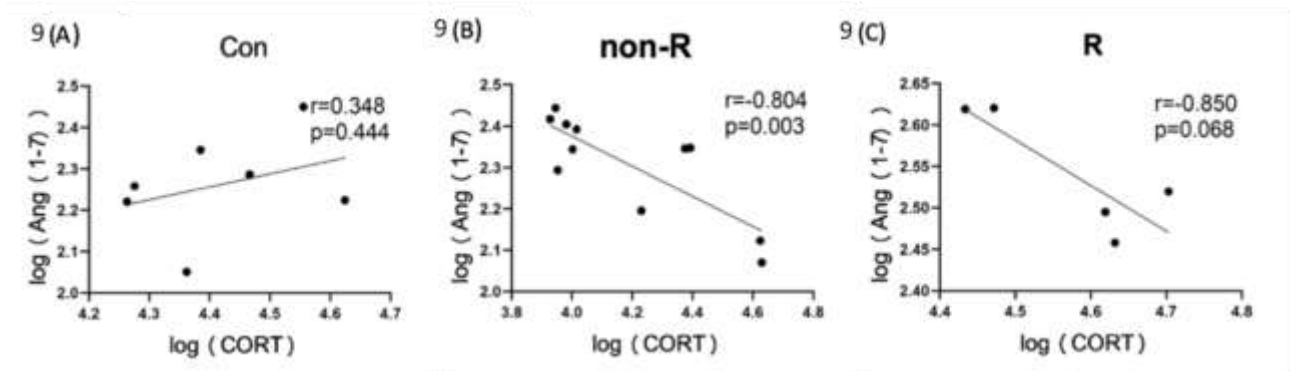


圖八、ACE2 濃度和 ACE2 功能指標的關係圖。(A) 控制組、(B)非韌力組(non-R)、(C)韌力組(R)。r 為相關係數，p 為顯著性

#### (五) 有關 ACE2/Ang (1-7)濃度和 CORT 濃度之相關性

我們過去的研究發現 Ang (1-7)和 CORT 濃度僅在非韌力(non-R)組有負相關 ( $r=-0.804$ ,  $p<0.01$ ) [圖九(B)]。而韌力(R)組( $r=0.850$ ,  $p=0.068$ ) [圖九(C)]和控制組 ( $r=0.348$ ,  $p=0.444$ ) [圖九(A)]則無顯著相關性。

至於 ACE2、Ang II 濃度、Ang(1-7)/Ang II ratio 和 CORT 沒有任何一組呈現顯著差異，故未呈現在下方。



圖九、Ang(1-7)與 CORT 的關係圖 (A)控制組 (B) non-R 組 (C) R 組。r 為相關係數，p 為顯著性

## 陸、 討論

### 一、 主要發現

本研究利用習得無助行為模式篩選出韌力鼠，與控制組比較以探討韌力鼠在壓力下的壓力因應反應及 ACE2/Ang(1-7)軸的表現。首先，我們觀察到即使遭受壓力，韌力鼠仍與控制組表現相同的壓力感知反應，血中 CORT 濃度無差異，顯示本模式篩選出的韌力鼠具可信度。第二，我們率先發現韌力鼠相較於控制組及非韌力鼠其血中 Ang(1-7)濃度較高。推論 Ang(1-7)可能對個體在壓力下是否展現韌力的扮演一定的角色。第三，韌力鼠血液的中的 ACE2 濃度與未主動逃跑而接受的電擊時間呈顯著正相關。暗示韌力鼠體內的 ACE2 濃度可能能因應壓力而調整。第四、ACE2 濃度與 Ang(1-7)濃度在韌力鼠呈顯著正相關，在控制組中呈相關傾向，但在非韌力鼠中無相關。可能暗示韌力鼠體相較於控制組及非韌力鼠其 ACE2 酶產生 Ang(1-7)的能力較佳。第五、進一步以 Ang(1-7)/Ang II ratio 作為反映 ACE2 酶功能的指標，發現韌力鼠的 ACE2 功能指標較其他兩組高。而韌力鼠的 ACE2 功能未主動逃跑而接受的電擊時間相關。暗示韌力鼠的 ACE2 功能較佳且可能因應壓力而調控而產生較高的 Ang(1-7)。並且只有韌力鼠的 ACE2 濃度與 ACE2 功能成顯著正相關，而非韌力鼠的 ACE2 濃度與 ACE2 功能無相關，暗示壓力下韌力鼠的 ACE2 維持有效率的轉化 Ang(1-7)功能，而非韌力鼠的 ACE2 功能失調。最後，在壓力下非韌力鼠的 Ang(1-7)濃度未顯著增加，且其 Ang(1-7)濃度

與 ACE2 濃度無相關但特別與 CORT 濃度呈負相關，暗示非韌力鼠的韌力缺失可能與 HPA 軸壓力下的失調相關。

## 二、本次研究動物模式的可信度

本次實驗執行中韌力大鼠行為表現，包含逃跑次數與未主動逃跑而接受到電擊時間所表現的與過去研究一致 (Worthen, Garzon Zighelboim, Torres Jaramillo, & Beurel, 2020)。韌力鼠與控制組血中 CORT 濃度無差異，顯示韌力鼠在壓力下仍呈現出與控制組相似的壓力感知反應。顯示本模式篩選出的韌力大鼠具有可信度。

## 三、 Ang (1-7)濃度在韌力鼠較高

我們的研究創新發現韌力鼠相較於控制組及非韌力鼠其血中 Ang (1-7)濃度較高。過去研究顯示而 Ang(1-7)具有抗焦慮、抗發炎、抗氧化壓力 (oxidative stress) (Bild & Ciobica, 2013; Kangussu et al., 2013)、保護神經(Abiodun & Ola, 2020)及促進血管擴張及保護心臟(Martins Lima et al., 2013)的多重作用。因此，我們推論 Ang (1-7)可能扮演影響個體在壓力下是否展現韌力的角色。

## 四、 血液的中的 ACE2 濃度與主動逃跑測試時接受的電擊量的相關性

在本研究中，韌力鼠血液的中的 ACE2 濃度與未主動逃跑而接受的電擊時間呈顯著正相關。由於壓力下個體的壓力反應包含交感神經活性增加、血管收縮等現象 (Goldstein, 1987)，而活化的 ACE2/Ang(1-7)軸則具有調節交感神經活性、血管擴張的功能，暗示韌力鼠體內的 ACE2 濃度可能與遭受壓力的強度相關。

## 五、 ACE2 濃度與 Ang(1-7)濃度、ACE2 功能指標在韌力鼠呈現獨特的顯著正相關性

我們在韌力鼠中觀察到 ACE2 與 Ang(1-7)濃度呈現顯著正相關，兩者之間符合酵素及產物間的關係 (Barbosa et al., 2020)，但是在非韌力鼠中卻觀察不到此相關性。雖然在控制組中 ACE2 與 Ang(1-7)之間呈現邊緣的正相關性。但是比較韌力鼠與控制組可以發現雖然兩組間 ACE2 濃度無差異但韌力鼠的 Ang (1-7)濃度較高，暗示韌力鼠 ACE2 在壓力下生產 Ang (1-7)的能力似乎較其他兩組為高。我們進一步以 Ang(1-7)/Ang II ratio 作為反映 ACE2 功能的指標，亦發現 ACE2 功能指標在韌力鼠較其他兩組為高，且與未

主動逃跑而接受的電擊時間相關，暗示韌力鼠之 ACE2 功能活性可能因應壓力而調整增加，進而產生較高的 Ang (1-7)。同時，Ang (1-7)濃度及 ACE2 功能僅在韌力鼠與 ACE2 濃度呈現正相關；相反的，非韌力鼠 ACE2 濃度雖然較高但其與 ACE2 功能則無相關。暗示韌力鼠在壓力下 ACE2 仍維持有效率的轉化功能但非韌力鼠 ACE2 的功能則受影響。過去文獻顯示 Ang (1-7)具有對抗焦慮及調節交感神經系統活性的功能 (de Melo & Almeida-Santos, 2020)。我們推論穩定的 ACE2/Ang (1-7)軸功能可能與個體在壓力下能展現韌力的能力具有關聯性。

## 六、 在非韌力鼠中 Ang(1-7)和 CORT 濃度呈相關性

在之前的研究中，我們觀察到在非韌力鼠中 Ang (1-7)與 ACE2 濃度關，卻與 CORT 有負相關性，過去研究也顯示 CORT 能影響體內 RAS 系統的活性 (Cuffe, Burgess, O'Sullivan, Singh, & Moritz, 2016)。因此非韌力鼠 ACE2/Ang(1-7)軸功能失調、Ang (1-7)較低的現象可能與壓力下 HPA 軸活性相關。

## 七、韌力與 SARS-CoV2 感染風險及嚴重度的探討

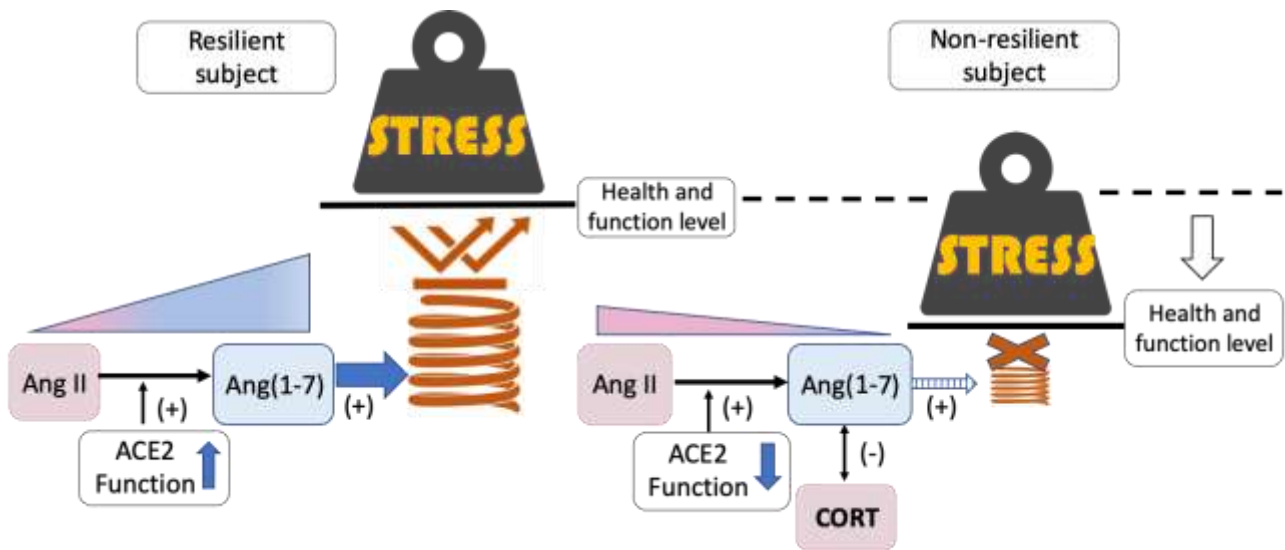
最近的研究指出精神疾病史含憂鬱症等族群可能是 SARS-CoV-2 感染的危險因子 (Taquet, Luciano, Geddes, & Harrison, 2021)。由於新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2)以 ACE2 為進入人體的受體 (Kannan, Shaik Syed Ali et al. 2020)，因此許多研究關注 ACE2 及 SARS-CoV-2 感染風險的相關性。雖然還沒有一致的結論，有部分研究指出血中 ACE2 濃度較高者感染風險較高 (Bwire, 2020)。另一方面，心血管疾病是 SARS-CoV-2 感染重症或死亡的危險因子 (Narula et al., 2020; Nejadghaderi, Heidari, Shakerian, Saghazadeh, & Rezaei, 2020)而心血管狀況較差者血中 ACE2 濃度較高(Fagyas, Kertesz, et al., 2021)。近期研究發現 ACE2 濃度較高者 SARS-CoV-2 感染死亡率較高(Fagyas, Fejes, et al., 2021)。我們發現非韌力鼠血中 ACE2 濃度較高，且 Ang (1-7)濃度較低。因此我們懷疑韌力缺失的壓力反應有可能會增加 SARS-CoV 的感染及發展為重症的風險。相對而言，而韌力鼠 ACE2 濃度較低且 Ang (1-7)濃度較高。過去的研究也發現韌力是改善心血管疾病預後的重要因子(Bartone et al., 2016; Bergh et al., 2015)。因此在疫情肆虐下，韌力及 ACE2/Ang(1-7)軸活化是否是的 SARS-CoV-2 感染風險的保護因子值得進一步的臨床研究。

## 八、研究限制

- (一) 本研究中控制組及韌力鼠樣本數均較少，因此雖然韌力鼠 CORT 與 Ang (1-7)未達統計顯著相關 ( $p=0.068$ )，但不能排除是因為樣本數太小，在統計上不足以達到顯著相關。
- (二) 本研究僅測量 ACE2、Angiotensin II、及 Ang (1-7)濃度。由於 Ang (1-7)亦可以經 Angiotensin converting enzyme (ACE)轉換 Angiotensin (1-9)而產生，而 Angiotensin (1-9)乃由 Angiotensin I 經 ACE2 而產生。未來可考慮測量 Angiotensin I、Angiotensin (1-9)濃度以探討其對 Ang (1-7)濃度及韌力表現的影響。

## 柒、 結論

在過去的研究中，我們發現非韌力大鼠的 ACE2 對 Ang(1-7)濃度之調控能力在壓力反應下可能失常，在 ACE2/Angiotensin (1-7)軸已知的心血管調節功能之外，我們過去的研究提供了 ACE2/Angiotensin (1-7)軸功能失調與憂鬱症相關之證據。韌力是個體因應壓力的適應復原能力，是許多身心疾病的保護因子。在本研究中我們延續利用習得無助模式，篩選出具有韌力行為表徵的大鼠。進一步發現在 ACE2/Ang (1-7)軸的表現中，韌力鼠相對於控制組及非韌力大鼠血中 Ang (1-7)濃度較高，暗示較高的 Ang (1-7)與韌力的表現可能相關。此外，韌力鼠的 ACE2 濃度及 ACE2 的功能指標均有與壓力強度呈正相關的特性，暗示韌力鼠的 ACE2 活性能隨壓力而調控增加。分組分析發現韌力鼠具有獨特表現，在壓力下其 ACE2 與 Ang (1-7)濃度仍呈顯顯著正相關、ACE2 酶亦呈現良好的功能。因此我們推論良好的 ACE2/Ang (1-7)軸活性與韌力相關。相反的，非韌力鼠的其 Ang (1-7)濃度與 ACE2 濃度無關反而與 CORT 相關，推論其 ACE2/Ang (1-7)軸活性受 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) 軸壓力反應影響。綜合而言，ACE2/Ang (1-7)軸活性可能在調節韌力的表現中扮演重要的角色。本研究提供 ACE2/Ang (1-7)軸活性具有作為個體韌性的生物指標或促進個體韌性的治療機轉的初步證據，值得進一步的研究以探討其臨床治療價值。



圖十一、韌性與 ACE2/Ang (1-7)軸活性相關假說模式圖

## 捌、 參考文獻資料

- Abiodun, O. A., & Ola, M. S. (2020). Role of brain renin angiotensin system in neurodegeneration: An update. *Saudi J Biol Sci*, 27(3), 905-912. doi:10.1016/j.sjbs.2020.01.026
- al'Absi, M. (2018). Stress and Addiction: When a Robust Stress Response Indicates Resiliency. *Psychosom Med*, 80(1), 2-16. doi:10.1097/PSY.0000000000000520
- Arendse, L. B., Danser, A. H. J., Poglitsch, M., Touyz, R. M., Burnett, J. C., Jr., Llorens-Cortes, C., . . . Sturrock, E. D. (2019). Novel Therapeutic Approaches Targeting the Renin-Angiotensin System and Associated Peptides in Hypertension and Heart Failure. *Pharmacol Rev*, 71(4), 539-570. doi:10.1124/pr.118.017129
- Barbosa, I. G., Ferreira, G. C., Andrade Junior, D. F., Januario, C. R., Belisario, A. R., Bauer, M. E., & Simoes, E. S. A. C. (2020). The Renin Angiotensin System and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Protein Pept Lett*, 27(6), 520-528. doi:10.2174/0929866527666200127115059
- Bartone, P. T., Valdes, J. J., & Sandvik, A. (2016). Psychological hardiness predicts cardiovascular health. *Psychol Health Med*, 21(6), 743-749. doi:10.1080/13548506.2015.1120323
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *N Engl J Med*, 358(1), 55-68. doi:10.1056/NEJMra073096
- Bergh, C., Udumyan, R., Fall, K., Almroth, H., & Montgomery, S. (2015). Stress resilience and physical fitness in adolescence and risk of coronary heart disease in middle age. *Heart*, 101(8), 623-629. doi:10.1136/heartjnl-2014-306703



- Bergh, C., Udumyan, R., Fall, K., Nilsagard, Y., Appelros, P., & Montgomery, S. (2014). Stress resilience in male adolescents and subsequent stroke risk: cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*(12), 1331-1336. doi:10.1136/jnnp-2013-307485
- Bild, W., & Ciobica, A. (2013). Angiotensin-(1-7) central administration induces anxiolytic-like effects in elevated plus maze and decreased oxidative stress in the amygdala. *J Affect Disord*, *145*(2), 165-171. doi:10.1016/j.jad.2012.07.024
- Blanc, J., Seixas, A., Donley, T., Bubu, O. M., Williams, N., & Jean-Louis, G. (2020). Resilience factors, race/ethnicity and sleep disturbance among diverse older females with hypertension. *J Affect Disord*, *271*, 255-261. doi:10.1016/j.jad.2020.03.148
- Bwire, G. M. (2020). Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Compr Clin Med*, 1-3. doi:10.1007/s42399-020-00341-w
- Crump, C., Sundquist, J., Winkleby, M. A., & Sundquist, K. (2016). Stress resilience and subsequent risk of type 2 diabetes in 1.5 million young men. *Diabetologia*, *59*(4), 728-733. doi:10.1007/s00125-015-3846-7
- Cuffe, J. S., Burgess, D. J., O'Sullivan, L., Singh, R. R., & Moritz, K. M. (2016). Maternal corticosterone exposure in the mouse programs sex-specific renal adaptations in the renin-angiotensin-aldosterone system in 6-month offspring. *Physiol Rep*, *4*(8). doi:10.14814/phy2.12754
- de Melo, L. A., & Almeida-Santos, A. F. (2020). Neuropsychiatric Properties of the ACE2/Ang-(1-7)/Mas Pathway: A Brief Review. *Protein Pept Lett*, *27*(6), 476-483. doi:10.2174/0929866527666191223143230
- Eicher, M., Matzka, M., Dubey, C., & White, K. (2015). Resilience in adult cancer care: an integrative literature review. *Oncol Nurs Forum*, *42*(1), E3-16. doi:10.1188/15.ONF.E3-E16
- Engvall, E. (2010). The ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin Chem*, *56*(2), 319-320. doi:10.1373/clinchem.2009.127803
- Fagyas, M., Fejes, Z., Suto, R., Nagy, Z., Szekely, B., Pocsi, M., . . . Nagy, B., Jr. (2021). Circulating ACE2 activity predicts mortality and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*, *115*, 8-16. doi:10.1016/j.ijid.2021.11.028
- Fagyas, M., Kertesz, A., Siket, I. M., Banhegyi, V., Kracsko, B., Szegedi, A., . . . Sipka, S. (2021). Level of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 activity is highly elevated in old-aged patients with aortic stenosis: implications for ACE2 as a biomarker for the severity of COVID-19. *Geroscience*. doi:10.1007/s11357-020-00300-2
- Goldstein, D. S. (1987). 2 - Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, *1*(2), 253-278. doi:[https://doi.org/10.1016/S0950-351X\(87\)80063-0](https://doi.org/10.1016/S0950-351X(87)80063-0)
- Hjemdal, O., Vogel, P. A., Solem, S., Hagen, K., & Stiles, T. C. (2011). The relationship between resilience and levels of anxiety, depression, and obsessive-compulsive symptoms in adolescents. *Clin Psychol Psychother*, *18*(4), 314-321. doi:10.1002/cpp.719

- Ho, Y. C., & Wang, S. (2010). Adult neurogenesis is reduced in the dorsal hippocampus of rats displaying learned helplessness behavior. *Neuroscience*, *171*(1), 153-161. doi:10.1016/j.neuroscience.2010.08.062
- Johnston, M. C., Porteous, T., Crilly, M. A., Burton, C. D., Elliott, A., Iversen, L., . . . Black, C. (2015). Physical disease and resilient outcomes: a systematic review of resilience definitions and study methods. *Psychosomatics*, *56*(2), 168-180. doi:10.1016/j.psych.2014.10.005
- Kangussu, L. M., Almeida-Santos, A. F., Bader, M., Alenina, N., Fontes, M. A., Santos, R. A., . . . Campagnole-Santos, M. J. (2013). Angiotensin-(1-7) attenuates the anxiety and depression-like behaviors in transgenic rats with low brain angiotensinogen. *Behav Brain Res*, *257*, 25-30. doi:10.1016/j.bbr.2013.09.003
- Kannan, S., Shaik Syed Ali, P., Sheeza, A., & Hemalatha, K. (2020). COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *24*(4), 2006-2011. doi:10.26355/eurrev\_202002\_20378
- Kinlein, S. A., & Karatsoreos, I. N. (2020). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock. *Front Neuroendocrinol*, *56*, 100819. doi:10.1016/j.yfrne.2019.100819
- Krinner, L. M., Warren-Findlow, J., & Bowling, J. (2020). The Association Between Childhood Adversity and Self-Rated Physical Health in US College Students. *Am J Health Promot*, *34*(8), 894-900. doi:10.1177/0890117120925348
- Majnaric, L. T., Bosnic, Z., Guljas, S., Vucic, D., Kurevija, T., Volaric, M., . . . Wittlinger, T. (2021). Low Psychological Resilience in Older Individuals: An Association with Increased Inflammation, Oxidative Stress and the Presence of Chronic Medical Conditions. *Int J Mol Sci*, *22*(16). doi:10.3390/ijms22168970
- Martins Lima, A., Xavier, C. H., Ferreira, A. J., Raizada, M. K., Wallukat, G., Velloso, E. P., . . . Fontes, M. A. (2013). Activation of angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis attenuates the cardiac reactivity to acute emotional stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *305*(7), H1057-1067. doi:10.1152/ajpheart.00433.2013
- Mascolo, A., Sessa, M., Scavone, C., De Angelis, A., Vitale, C., Berrino, L., . . . Capuano, A. (2017). New and old roles of the peripheral and brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS): Focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Cardiol*, *227*, 734-742. doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.069
- Milligan Armstrong, A., Porter, T., Quek, H., White, A., Haynes, J., Jackaman, C., . . . Groth, D. (2021). Chronic stress and Alzheimer's disease: the interplay between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, genetics and microglia. *Biol Rev Camb Philos Soc*, *96*(5), 2209-2228. doi:10.1111/brv.12750
- Mohite, S., Sanches, M., & Teixeira, A. L. (2020). Exploring the Evidence Implicating the Renin-Angiotensin System (RAS) in the Physiopathology of Mood Disorders. *Protein Pept Lett*, *27*(6), 449-455. doi:10.2174/0929866527666191223144000

- Narula, S., Yusuf, S., Chong, M., Ramasundarahettige, C., Rangarajan, S., Bangdiwala, S. I., . . . Pare, G. (2020). Plasma ACE2 and risk of death or cardiometabolic diseases: a case-cohort analysis. *Lancet*, *396*(10256), 968-976. doi:10.1016/S0140-6736(20)31964-4
- Nejadghaderi, S. A., Heidari, A., Shakerian, N., Saghazadeh, A., & Rezaei, N. (2020). Cardiovascular system is at higher risk of affecting by COVID-19. *Acta Biomed*, *91*(3), e2020018. doi:10.23750/abm.v91i3.9718
- Roeckner, A. R., Oliver, K. I., Lebois, L. A. M., van Rooij, S. J. H., & Stevens, J. S. (2021). Neural contributors to trauma resilience: a review of longitudinal neuroimaging studies. *Transl Psychiatry*, *11*(1), 508. doi:10.1038/s41398-021-01633-y
- Taquet, M., Luciano, S., Geddes, J. R., & Harrison, P. J. (2021). Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*, *8*(2), 130-140. doi:10.1016/S2215-0366(20)30462-4
- Tavares, J. P., Vieira, L. S., Pai, D. D., Souza, S. B. C., Ceccon, R. F., & Machado, W. L. (2021). Network of correlations between quality of life, resilience and effort-reward imbalance in military police officers. *Cien Saude Colet*, *26*(5), 1931-1940. doi:10.1590/1413-81232021265.10702019
- Vian, J., Pereira, C., Chavarria, V., Kohler, C., Stubbs, B., Quevedo, J., . . . Fernandes, B. S. (2017). The renin-angiotensin system: a possible new target for depression. *BMC Med*, *15*(1), 144. doi:10.1186/s12916-017-0916-3
- Wang, K., Basu, R., Poglitsch, M., Bakal, J. A., & Oudit, G. Y. (2020). Role of angiotensin peptides in risk stratification and prognostication for heart failure: focus on plasma Ang 1-7/Ang II ratio. *European Heart Journal*, *41*(Supplement\_2). doi:10.1093/ehjci/ehaa946.0963
- Worthen, R. J., Garzon Zighelboim, S. S., Torres Jaramillo, C. S., & Beurel, E. (2020). Anti-inflammatory IL-10 administration rescues depression-associated learning and memory deficits in mice. *J Neuroinflammation*, *17*(1), 246. doi:10.1186/s12974-020-01922-1
- Yoshino, K., Oda, Y., Kimura, M., Kimura, H., Nangaku, M., Shirayama, Y., & Iyo, M. (2020). The alterations of glutamate transporter 1 and glutamine synthetase in the rat brain of a learned helplessness model of depression. *Psychopharmacology (Berl)*, *237*(8), 2547-2553. doi:10.1007/s00213-020-05555-3

## 【評語】 050012

1. 本研究為延續性研究，試驗中篩選具韌力行為表徵大鼠 (No LH)，探討個體的韌力與 ACE2/Ang (1-7)軸表現的關聯性，試驗具學術價值及未來實用性，但是原創性仍來自原合作實驗室。
2. 英文報告邏輯清晰，且回答問題背景知識佳。
3. 試驗方法邏輯清楚，討論及結論論述清晰。但重要的動物試驗的操作因受限法規限制，皆由他人完成，團隊只完成後續 ELISA 分析及報告撰寫，目前結果無法支持結論。