

本文引用: 曹佳琪, 倪紫琪, 单美玲, 等. 孕期运动对高血压大鼠子代脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(12): 1032-1040. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.12.003.

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-12-1032-09

孕期运动对高血压大鼠子代脑缺血再灌注损伤的保护作用

曹佳琪¹, 倪紫琪¹, 单美玲¹, 刘会敏¹, 石丽君^{1,2,3}, 张严焱^{1,2,3}

1. 北京体育大学运动生理学教研室, 2. 国家体育总局运动应激适应重点实验室,

3. 北京体育大学运动与体质健康教育部重点实验室, 北京市 100084

[摘要] **[目的]** 探讨孕期运动对自发性高血压大鼠(SHR)1月龄和3月龄子代大鼠血压及脑缺血再灌注损伤的影响。**[方法]** 选取SHR与正常血压(WKY)大鼠, 同品系雌雄1:1配种, 以见栓且阴道涂片见精子确定妊娠第1天。孕鼠随机分为孕期安静组(p-WKY-SED组和p-SHR-SED组)和孕期运动组(p-WKY-EX组和p-SHR-EX组)。运动组无负重游泳, 60 min/天, 6天/周, 水深40 cm, 水温34~35℃, 直至妊娠第20天。监测孕鼠体质量, 胎鼠体质量、体长、胎盘效率等生理指标反映胎儿生长发育状况; 同时选取子代1月龄与3月龄大鼠为研究对象, 测定尾动脉无创血压, 线栓法制备大鼠大脑中动脉栓塞(MCAO)模型, 观察再灌注24 h后脑梗死面积。**[结果]** (1)与p-WKY-SED组相比, p-SHR-SED组孕期母鼠体质量显著降低($P<0.01$); 各组孕鼠产仔数均无显著差异($P>0.05$)。(2)与p-SHR-SED组相比, 孕期运动可明显增加p-SHR-EX组雌性和雄性胎鼠体质量、胎盘效率($P<0.05$), 降低胎盘质量($P<0.05$)。(3)与p-WKY-SED组相比, p-SHR-SED组1月龄、3月龄子代雌性和雄性大鼠体质量显著降低, 血压显著升高($P<0.01$); 与p-SHR-SED组相比, 孕期运动对p-SHR-EX组1月龄子代大鼠体质量、血压均无显著影响($P>0.05$), 但可明显降低p-SHR-EX组3月龄雄性子代大鼠血压($P<0.01$); p-WKY-SED组和p-SHR-SED组3月龄雄性子代大鼠体质量、血压均显著高于同组雌性子代大鼠($P<0.01$)。(4)与p-WKY-SED组相比, p-SHR-SED组1月龄、3月龄子代雌性和雄性大鼠因MCAO损伤引起的脑梗死面积均显著增加($P<0.01$); 与p-SHR-SED组相比, 孕期运动可明显降低p-SHR-EX组1月龄、3月龄子代雌性和雄性大鼠因MCAO损伤引起的脑梗死面积($P<0.05$)。**[结论]** 孕期有氧运动可显著改善高血压大鼠子代成年后血压升高, 且可显著降低其对脑缺血再灌注损伤的易感性。

[关键词] 孕期运动; 高血压; 子代; 脑缺血再灌注损伤

[中图分类号] R5; R741

[文献标识码] A

Protective effects of exercise during pregnancy on brain ischemia-reperfusion injury in offspring of hypertensive rats

CAO Jiaqi¹, NI Ziqi¹, SHAN Meiling¹, LIU Huimin¹, SHI Lijun^{1,2,3}, ZHANG Yanyan^{1,2,3}

1. Department of Exercise Physiology, Beijing Sport University, Beijing 100084, China; 2. Laboratory of Sports Stress and Adaptation of General Administration of Sport of China, Beijing 100084, China; 3. Key Laboratory of Physical Fitness and Exercise, Ministry of Education, Beijing Sport University, Beijing 100084, China

[ABSTRACT] **Aim** Investigating the effects of exercise during pregnancy on blood pressure and brain ischemia-reperfusion injury in 1-month-old (1M) and 3-month-old (3M) offspring of spontaneously hypertensive rat (SHR).

Methods SHR and Wistar Kyoto rats (WKY) were selected, they were paired in a 1:1 male-to-female ratio within the same strain, and the first day of pregnancy was confirmed by the presence of copulatory plugs and sperm on a vaginal smear. Pregnant rats were randomly divided into pregnancy sedentary group (p-WKY-SED, p-SHR-SED) and pregnancy exercise group (p-WKY-EX, p-SHR-EX). The rats in the exercise group were performed non-weight-bearing swimming for 60 minutes per day, 6 days per week, in water 40 cm deep at a temperature of 34~35℃, until the 20th day of preg-

[收稿日期] 2024-04-28

[修回日期] 2024-06-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(32200941、32071174和32371183); 中央高校基本科研业务费专项资金资助课题(2024YJSY002)

[作者简介] 曹佳琪, 硕士研究生, 研究方向为运动与心血管机能调控, E-mail: cjq202221@bsu.edu.cn. 通信作者张严焱, 讲师, 硕士研究生导师, 研究方向为运动与心血管机能调控, E-mail: yanyanzhang@bsu.edu.cn.

nancy. The body weight of the pregnant rats, as well as physiological indicators such as fetal weight, body length, and placental efficiency were monitored to reflect the growth and development of the fetus. 1M and 3M offspring were selected as research subjects, non-invasive blood pressure was measured in the tail artery, a rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model was prepared by using the thread embolism method, and the area of cerebral infarction was observed 24 hours after reperfusion. **Results** (1) Compared with p-WKY-SED group, the body weight of p-SHR-SED pregnant rats was significantly decreased ($P < 0.01$); there was no significant difference in the litter size among all groups of pregnant rats ($P > 0.05$). (2) Compared with p-SHR-SED group, exercise during pregnancy can significantly increase the body weight and placental efficiency of both female and male fetal rats in the p-SHR-EX group ($P < 0.05$), and decrease the weight of the placenta ($P < 0.05$). (3) Compared with p-WKY-SED group, the body weight of both female and male offspring rats at 1M and 3M was significantly decreased in the p-SHR-SED group, and their blood pressure was significantly increased ($P < 0.01$); Compared with p-SHR-SED group, exercise during pregnancy had no significant effect on the body weight and blood pressure of 1M offspring in the p-SHR-EX group ($P > 0.05$), but it could significantly reduce the blood pressure of 3M male offspring in the p-SHR-EX group ($P < 0.01$); The body weight and blood pressure of 3M male offspring were significantly higher in p-WKY-SED group and p-SHR-SED group than those of female in the same group ($P < 0.01$). (4) Compared with p-WKY-SED group, the infarct area of MCAO injury in both female and male offspring rats at 1M and 3M was significantly increased in the p-SHR-SED group ($P < 0.01$); Compared with p-SHR-SED group, exercise during pregnancy can significantly reduce the infarct area of MCAO injury in both female and male offspring at 1M and 3M in the p-SHR-EX group ($P < 0.05$). **Conclusion** Aerobic exercise during pregnancy can significantly improve blood pressure in the offspring of hypertensive rats, and reduce their susceptibility to ischemic reperfusion injury in the brain as adults.

[KEY WORDS] exercise during pregnancy; hypertension; offspring; brain ischemia/reperfusion injury

高血压是脑卒中等多种脑血管疾病最重要的危险因素^[1],迄今仍是心脑血管疾病死亡的主要原因之一。目前心血管疾病发病率逐年升高且发病人群逐渐年轻化,探究心血管疾病早期的“发病根源”,同时在生命早期强调心血管健康,采取以预防为主策略,促进以治病为中心向以健康为中心的转变是十分必要的。

长期高血压会对多个靶器官产生严重影响,导致不可逆的损害和功能障碍,即使是高血压前期也可导致靶器官损伤,严重影响健康和生命质量。靶器官损害(target organ damage, TOD)包括对心脏、脑、肾脏以及血管的损害^[2],这些损害是导致心血管疾病发病和死亡的主要原因。高血压对脑的损害主要是通过血压升高促使动脉硬化进程加快或引发小动脉的病理变化(例如玻璃样变性)来改变脑部血管,从而导致实质梗死、脑出血和小腔隙性梗死^[3]。在长期高血压的作用下,心脏和血管系统的负担增加,导致血管张力增加,脑部的血管壁损伤、硬化和狭窄^[4],从而降低血流量,影响大脑的供血能力,导致脑卒中。

高血压的发生发展受很多因素影响,包括宫内不良环境、出生后生长环境、生活方式、年龄、遗传等。研究表明,高血压的遗传性很强,多个基因^[5]和基因变异^[6]与血压的调节和高血压的易感性密切相关,这些基因通过影响血压调节系统如肾素-血管紧张素系统和一氧化氮途径来发挥作用。其中

全基因组关联研究揭示了与血压相关的遗传变异^[7],但影响程度较小,而表观遗传修饰明显与高血压发展相关。研究提出,子宫内的生长环境对个体组织和器官发育会产生“印迹”效应,从而影响子代出生后的机体健康和慢性疾病的发病风险^[8-9]。妊娠期被认为是一个独特的生理窗口,在这一时期母体和胎儿的环境对子代的长期健康有着深远影响。运动作为高血压的非药物干预手段,可有效预防和治疗高血压。目前,多个国家的孕期体力活动指南,均建议孕妇每周应该进行不低于 150 min 的中等强度有氧运动^[10-12]。孕期运动可降低母亲妊娠期高血压、糖尿病、超重等风险,同时可促进胎盘血液循环,提高胎盘效率,降低子代慢性疾病风险^[13-15]。但孕期运动能否降低高血压个体子代血压,对靶器官损伤有保护作用,减轻缺血再灌注脑损伤程度,目前尚未见报道。

因此,本研究建立高血压大鼠孕期有氧运动模型,选取 1 月龄青年与 3 月龄成年子代作为研究对象,观察孕期运动是否能降低高血压大鼠子代血压,改善其对脑缺血再灌注损伤的易感性,为高血压生命早期防治提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选用 SPF 级,11 周龄雌性、12 周龄雄性的自发

性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 及正常血压大鼠 (Wistar-Kyoto, WKY) 作为配种鼠, 均购买于北京维通利华实验动物技术有限公司 [生产许可证号 SYXK(京)2021-0053]。各组孕鼠食用国家标准啮齿类动物繁殖专用饲料, 自由进食饮水, 单独分笼饲养于北京体育大学动物房, 湿度 45%~55%, 温度 22~24 °C, 12 h 昼夜光照循环。孕鼠自然分娩, 子代给予国家标准啮齿类动物专用饲料饲养。本研究所有动物实验均经北京体育大学运动科学实验伦理委员会批准 (批准号: 2022034A)。

1.2 主要试剂及仪器

异氟烷 (瑞沃德, 中国) 和 2,3,5-氯化三苯基四氮唑 TTC 染料 (Sigma, 美国)。无创血压监测系统、小动物呼吸麻醉机 (Kent Scientific, 美国), 激光散斑血流成像系统、手持式微型颅钻、大鼠脑模具、大脑中动脉栓塞 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 线栓 (瑞沃德, 中国)。

1.3 实验动物分组

SHR 和 WKY 大鼠同品系雌雄大鼠按照 1:1 比例进行合笼配种, 以见栓且阴道涂片见精子确定为妊娠期第 1 天 (gestation day 1, GD1)。孕鼠随机分为四组: 正常血压孕期安静组 (p-WKY-SED)、正常血压孕期运动组 (p-WKY-EX)、高血压孕期安静组 (p-SHR-SED) 和高血压孕期运动组 (p-SHR-EX)。选取各组妊娠 21 天孕鼠 (gestation day 21, GD21)、胚胎 21 天 (embryonic day 21, ED21) 胎鼠、子代 1 月龄 (1-month-old, 1M) 和 3 月龄 (3-month-old, 3M) 雌性、雄性大鼠作为研究对象。

1.4 孕期有氧运动方案

参考文献^[16], 雌鼠在 1 周的适应性饲养后, 配种前 5 天进行水环境适应, 水深 10 cm, 水温 34~35 °C, 每天适应 15 min。配种成功后, 运动组孕鼠进行游泳训练, 前 4 天为适应性训练, 水深 40 cm, 水温 34~35 °C, 训练时间从 20 min 开始, 每天递增 10 min, 从第 5 天开始, 60 min/天, 6 天/周, 直至妊娠期第 20 天。为避免水环境对孕鼠产生影响, 安静组孕鼠在运动组运动期间均置于水深 10 cm 的相同水环境中。

1.5 无创尾动脉血压监测

孕鼠 (GD21) 剖腹取胎鼠 (ED21) 和胎盘, 记录产仔数、胎鼠体长、胎鼠体质量、胎盘质量和胎盘效率 (胎盘效率 = 胎鼠体质量/胎盘质量)。通过尾动脉无创血压系统监测子代 1 月龄和 3 月龄大鼠体质

量和安静、清醒状态下的血压。

1.6 激光散斑监测脑部血流量

大鼠俯卧位固定于脑立体定位仪上, 打磨颅骨, 颅窗大小为 8 mm×15 mm, 激光散斑血流成像系统曝光时间为 15 ms, 成像速度 15 帧/s, 像素 1 280×960, 采集血流图与血流信息。监测未缺血时基础状态及缺血后即刻、2 h、24 h 两侧大脑中动脉供血区血流量, 监测过程中保持大鼠体温恒定在 (37.0±0.2) °C 范围内。

1.7 大鼠脑缺血再灌注损伤模型制备

参照改良 Zea Longa 线栓法建立 MCAO 大鼠模型^[17], 大鼠仰卧位固定于恒温鼠板上, 颈部备皮、消毒, 颈正中偏左侧切口, 暴露左颈总、颈外及颈内动脉并游离; 结扎颈外动脉, 动脉夹暂时夹闭颈总动脉和颈内动脉; 颈外动脉切口, 线栓由颈外动脉插入颈内动脉颅内段, 线栓插入深度为 18~20 mm, 线栓头端阻塞大脑中动脉, 固定线栓。当患侧血流灌注量下降超过 50% 即为线栓插入成功^[18]。缺血 2 h 后拔出线栓建立再灌注模型。

1.8 Zea Longa 行为学评分

参考 Zea Longa^[19] 的 5 分制评分标准 (表 1) 分别于大鼠术后清醒时进行行为学神经功能评分, 评分为 0 分和 4 分者均被剔除。

表 1. Zea Longa 行为学评分
Table 1. Zea Longa behavioral scale

评分	症状
0	无神经损伤症状
1	不能完全伸展对侧前肢
2	爬行时向对侧转圈
3	行走时身体向对侧倾倒
4	不能自发行走, 意识丧失

1.9 TTC 染色

再灌注 24 h 后取脑, 由前向后做连续冠状切片, 切成 2~3 mm 的薄片。将薄片置于 TTC 染液中, 37 °C 水浴孵育 20~30 min, 之后 10% 福尔马林固定液固定 24 h, 扫描脑片成像。切片中白色区域为梗死区, 红色区域为正常组织, 计算脑梗死面积 [脑梗死面积 = (MCAO 侧梗死面积/同侧总面积) × 100%]。

1.10 数据统计与分析

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 统计学分析采用 GraphPad Prism 8 软件进行分析。各年龄段四组之间的数据采用双因素方差分析 (Two-way ANOVA),

性别之间数据采用独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕期运动对母鼠孕期体质量和产仔数的影响

四组孕鼠体质量在整个孕期随着怀孕天数均

逐渐增加(图 1A)。与 p-WKY-SED 组相比, p-SHR-SED 组孕期母鼠体质量显著降低($P < 0.01$)。与各自安静组相比, p-WKY-EX 和 p-SHR-EX 孕鼠体质量在 GD13 之后呈现出增加趋势, 但差异无显著性($P > 0.05$)。各组孕鼠产仔数均无显著差异($P > 0.05$), 说明孕期运动和高血压对大鼠的繁殖能力无显著影响(图 1B)。

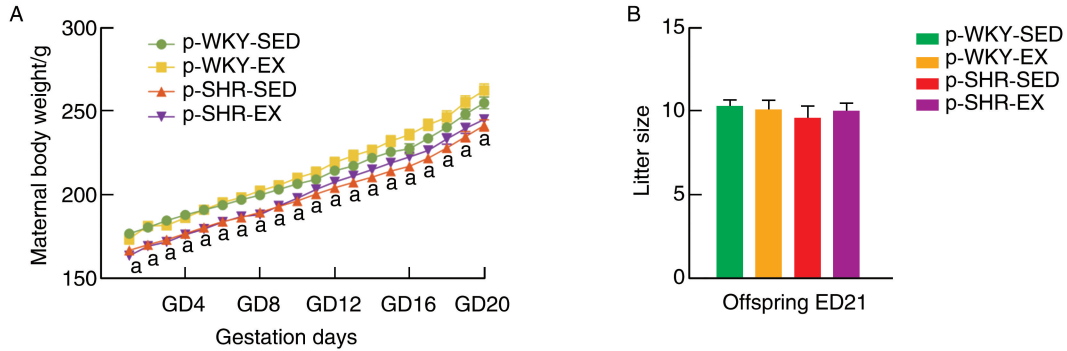


图 1. 孕期运动对各组孕期母鼠体质量和产仔数的影响

A 为各组母鼠孕期(GD1 ~ GD20)每日体质量变化趋势统计图($n = 17 \sim 21$); B 为各组母鼠产仔数统计图($n = 12 \sim 14$)。

a 为 $P < 0.01$, 与 p-WKY-SED 组相比。

Figure 1. The effects of exercise during pregnancy on body weight and litter size in different groups of pregnant rats

2.2 孕期运动对高血压大鼠子代胎儿生长发育的影响

ED21 雌性和雄性胎鼠体长各组间差异均无显著性($P > 0.05$), p-SHR-SED 组雌性和雄性胎鼠体质量、胎盘效率均显著低于同性别 p-WKY-SED 组, 胎盘质量显著高于同性别 p-WKY-SED 组($P <$

0.01); 与 p-SHR-SED 组相比, 孕期运动显著增加 p-SHR-EX 组雌性和雄性胎鼠的体质量、胎盘效率, 降低胎盘质量($P < 0.05$; 图 2)。提示, 高血压导致胎儿生长发育受限, 而孕期运动可促进高血压大鼠子代胎儿生长发育。

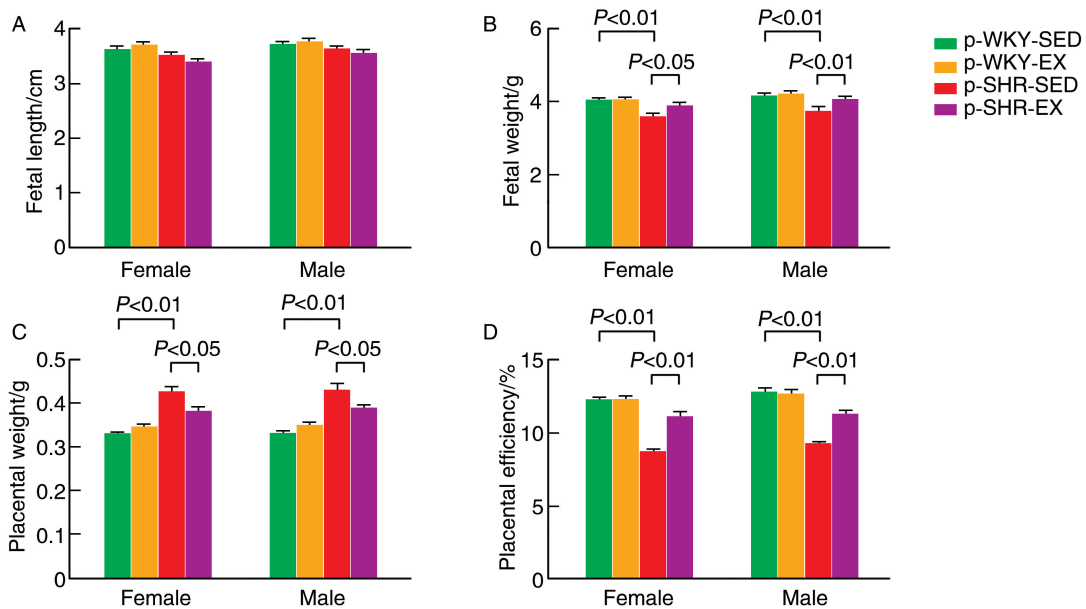


图 2. 孕期运动对各组胎儿生长发育的影响($n = 26 \sim 34$)

A 为各组胎鼠体长统计图; B 为各组胎鼠体质量统计图; C 为各组胎鼠胎盘质量统计图; D 为各组胎鼠胎盘效率统计图。

Figure 2. The effect of exercise during pregnancy on the growth and development of fetuses in different groups($n = 26 \sim 34$)

2.3 孕期运动对高血压大鼠 1 月龄与 3 月龄子代大鼠体质量和血压的影响

与同性别 p-WKY-SED 组相比, p-SHR-SED 组 1 月龄、3 月龄子代雌性和雄性大鼠体质量均显著降低, 收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 显著升高 ($P < 0.01$; 图 3 和图 4); p-WKY-SED 组和 p-SHR-SED 组 3 月龄雄性

子代大鼠体质量、收缩压、舒张压、MAP 均显著高于同组雌性子代大鼠, 差异有显著性 ($P < 0.01$; 图 4); 与 p-SHR-SED 组相比, p-SHR-EX 组 3 月龄雄性子代大鼠的收缩压、舒张压、MAP 明显降低 ($P < 0.01$; 图 4)。以上提示, 孕期运动对高血压大鼠 1 月龄子代大鼠体质量和血压未见明显改善作用, 但显著降低高血压大鼠 3 月龄雄性子代大鼠血压, 对雌性大鼠改善效果并不明显。

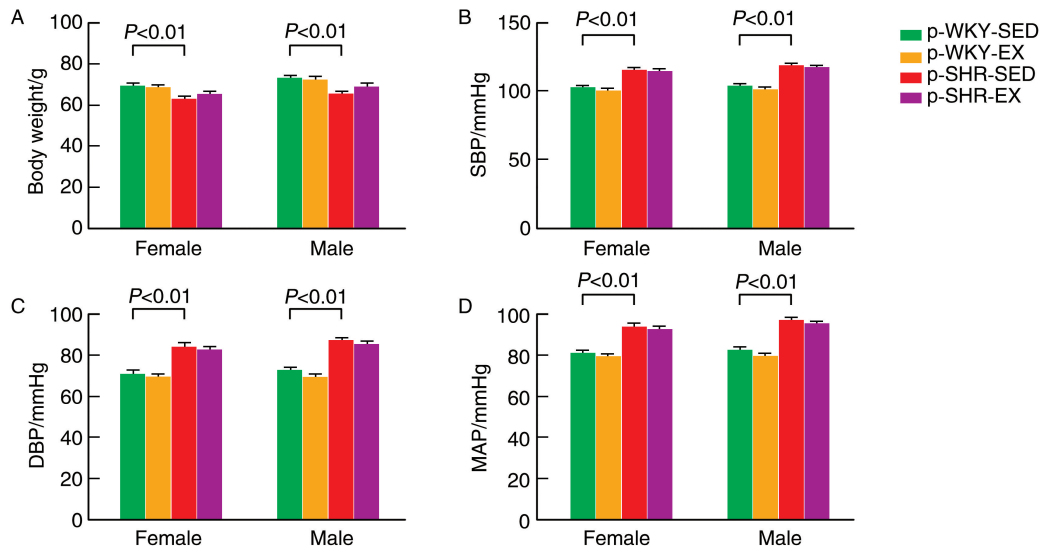


图 3. 孕期运动对各组 1 月龄子代大鼠体质量和血压的影响

A 为各组 1 月龄子代大鼠体质量统计图 ($n = 38 \sim 47$); B ~ D 为各组 1 月龄子代大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压统计图 ($n = 16 \sim 25$)。

Figure 3. The effect of exercise during pregnancy on body weight and blood pressure of offspring rats aged 1 month in different groups

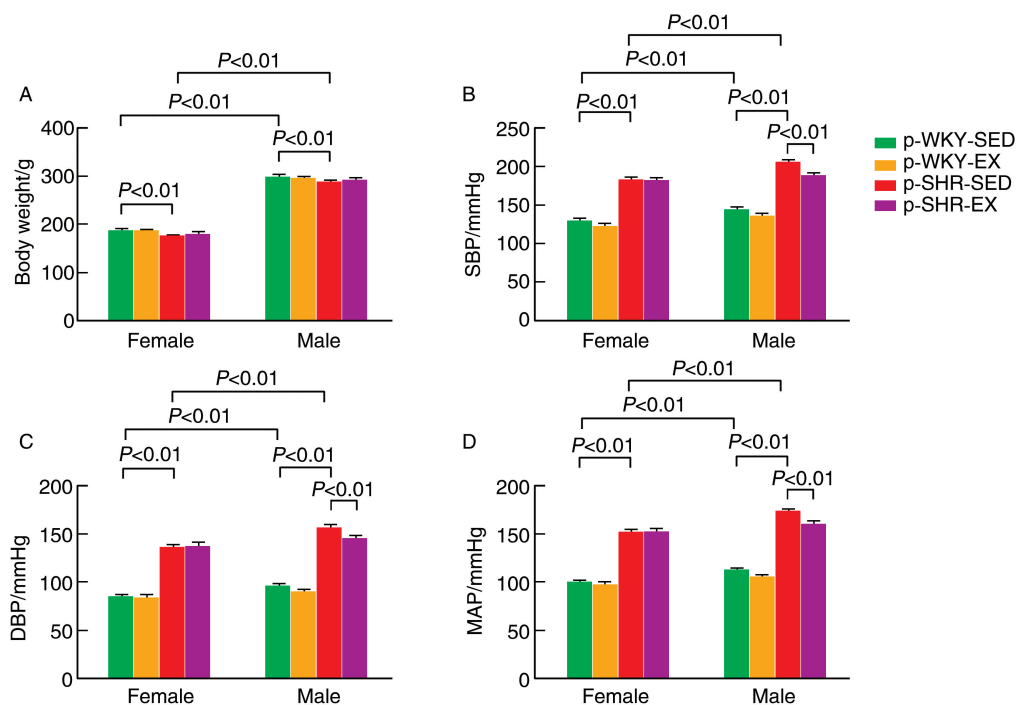


图 4. 孕期运动对各组 3 月龄子代大鼠体质量和血压的影响

A 为各组 3 月龄子代大鼠体质量统计图 ($n = 38 \sim 47$); B ~ D 为各组 3 月龄子代大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压统计图 ($n = 16 \sim 25$)。

Figure 4. The effect of exercise during pregnancy on body weight and blood pressure of offspring rats aged 3 months in different groups

2.4 孕期运动对高血压大鼠 1 月龄与 3 月龄子代大鼠脑缺血再灌注损伤的影响

采用激光散斑血流成像系统监测脑部血流变化,确认 MCAO 模型建立成功。MCAO 手术完成即刻,缺血侧血流量明显下降,再灌注后血流有所恢

复,表明大鼠脑缺血再灌注损伤模型建立成功(图 5A)。MCAO 术后大鼠表现为不能完全伸展对侧前肢,爬行时向对侧转圈,行走时身体向对侧倾倒,纳入组别,参照 Zea Longa 行为学评分,0 分和 4 分的大鼠则被剔除(图 5B)。

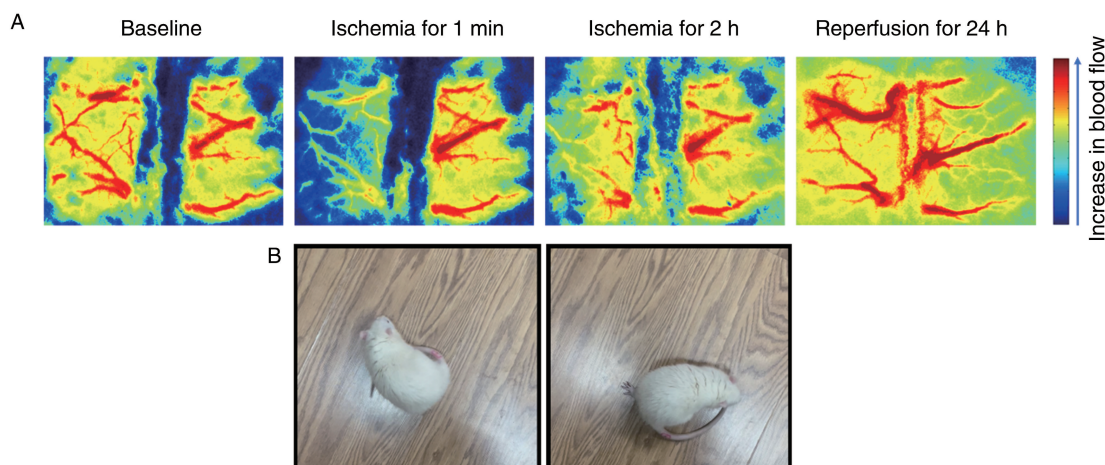


图 5. 脑缺血再灌注损伤模型建立

A 为大鼠脑部血管激光散斑血流成像图;B 为大鼠 MCAO 手术后表现。

Figure 5. Establishment of a cerebral ischemia-reperfusion injury model

进一步对 MCAO 术后的各组子代大鼠,取大脑进行 TTC 染色,并对其脑梗死面积进行统计(图 6)。p-SHR-SED 组 1 月龄和 3 月龄雌性和雄性子代大鼠脑梗死面积均显著高于同性别 p-WKY-SED 组子代大鼠($P < 0.01$);与 p-SHR-SED 组相比,孕期运动可有效降低 1 月龄和 3 月龄雌性及雄性子代大鼠的脑梗死面积($P < 0.05$)。这些数据表明,孕期运动可明显改善高血压大鼠子代因 MCAO 损伤引起的脑梗死面积,有效降低其对脑缺血再灌注损伤的易感性。

3 讨论

本研究发现,孕期运动对母鼠妊娠结局、胎鼠生长发育和青年及成年后子代对脑缺血再灌注损伤的易感性均产生短期和长期的有益效果。孕期运动可以促进高血压大鼠子代胎儿生长发育,改善高血压大鼠成年后子代血压,并降低其对脑缺血再灌注损伤的易感性。

多项研究证实,妊娠期高血压、糖尿病、肥胖以及其他妊娠并发症患者孕期进行运动锻炼是安全可行的^[10,20]。孕期运动不仅可以防止母亲妊娠期体质量过度增加,提高胰岛素敏感性,减少全身炎

症和氧化应激,从而促进胎盘血管生成^[21],还被认为是改善宫内环境、促进胎儿生长和心血管系统发育的有效方法。本研究发现高血压大鼠子代胎儿生长受限,孕期运动可促进高血压大鼠子代胎儿的生长发育。与 WKY 大鼠相比,SHR 孕期母鼠体质量明显降低,子代 ED21 胎儿体质量降低和胎盘质量增加,胎盘效率降低。孕期运动可以增加高血压大鼠子代胎儿体质量,降低胎盘质量,显著提高胎盘效率,预防妊娠期高血压导致子代胎儿出生低体质量,这与 Johnston^[22] 研究结果一致,表明 SHR 宫内胎儿生长受限,这些数据都支持成人高血压与出生时胎儿体质量/胎盘质量比值降低有关。同时,孕期游泳运动可改善高血压母体的身体状况,减少妊娠期高血压导致的母体和胎儿不利影响,是一种安全有效的干预方式。

研究认为,生命早期阶段受到不良环境条件的影响,可能通过表观遗传机制,“编程”个体成长发育,增加其罹患慢性疾病的风险^[23]。早期生命阶段的不良条件,如营养不良、过度营养、低出生体质量、妊娠期高血压,可能会导致成年后出现肥胖、糖尿病和心血管疾病等非传染性慢性疾病的风险增加^[24]。在缺乏内皮型一氧化氮合酶小鼠模型中观察到,不良的宫内环境影响子代成年后血管反应性

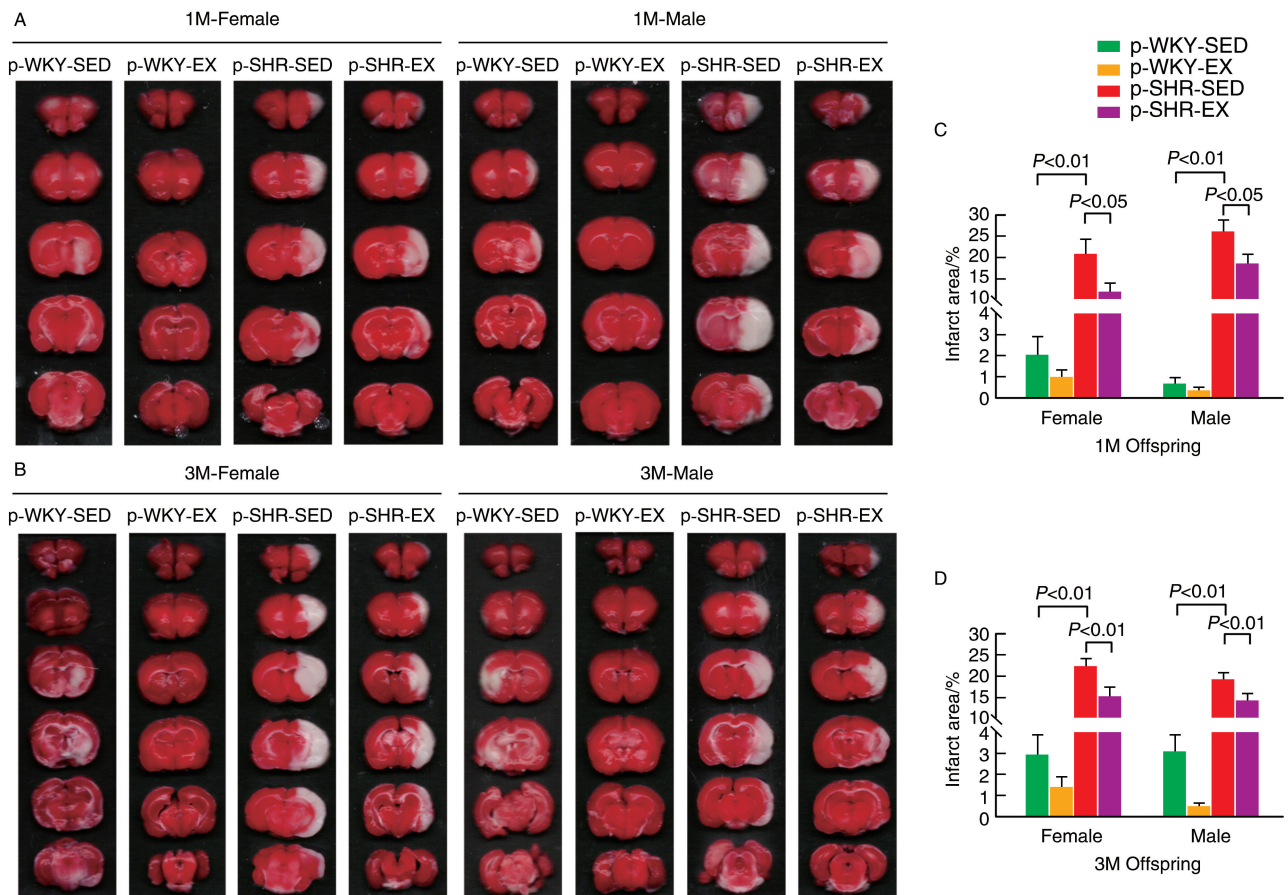


图6. 孕期运动对1月龄和3月龄子代大鼠脑缺血再灌注后梗死面积的影响($n=4\sim6$)

A和B分别为1月龄与3月龄子代大鼠MCAO手术后大脑TTC染色图,白色代表梗死组织,红色代表未梗死组织;

C和D分别为1月龄和3月龄子代大鼠MCAO手术后脑梗死面积统计图。

Figure 6. The effect of exercise during pregnancy on infarct size following cerebral ischemia-reperfusion in offspring rats aged 1 month and 3 months($n=4\sim6$)

的编程,这与成年后血压升高有关^[25]。孕鼠暴露于不同的发育毒素,如地塞米松,会导致其后代出现血压升高、肾单位减少、肾上腺皮质激素受体基因表达升高等现象^[26]。孕期运动可以降低胎儿心率并增加心率变异性^[27],改善血管功能^[28],对后代心血管疾病的发展具有改善作用。因此良好的宫内环境,如孕期适当运动和均衡营养,能够通过“重编程”改善母体的代谢功能和胎儿的生长发育,有助于提高子代的健康水平。本研究发现孕期运动对于高血压大鼠1月龄子代大鼠的血压改善作用还未显现,子代到达3月龄时,孕期运动对于高血压大鼠雄性子代大鼠的血压改善作用明显,这与前人研究一致^[29],即妊娠期运动使高血压个体子代的收缩压、舒张压和MAP呈下降趋势,改善高血压个体成年后代的心血管功能。

高血压是导致脑卒中的重要风险因素。大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)为临床上发生

脑缺血损伤最常见的部位之一,故MCAO模型被广泛用于局灶性脑缺血的研究。高血压对脑循环有显著影响,高血压使血管张力增加,外周阻力变大,小动脉和大动脉向内重塑,血管管腔直径和血管舒张储备减小,脑部血流量降低,导致血液灌注不足和血流动力学损害^[30]。在缺血性脑卒中期间,大脑局部区域的血流量减少,导致一系列细胞和分子事件,最终导致组织损伤,最靠近缺血核心区域的血流量通常会减少至基线值的20%以下,神经元会迅速去极化并死亡^[31]。脑血流量下降是与动脉闭塞相关的主要因素,也是缺血性脑卒中的最早指标。研究证明^[32],SHR在4周龄时血压升高,处于高血压前期,虽然收缩压尚未达到病理性标准,但血压仍然与对应年龄WKY大鼠存在差异,5~6周龄SHR的收缩压高于WKY大鼠,血压差异导致侧支血流阻力增加,使SHR在大脑中动脉闭塞后容易发生梗死^[33]。孕期有氧运动可以改善高血压大鼠子

代对脑缺血再灌注损伤的易感性,这可通过改善脑血管功能、改善脑部血流量、促进侧支循环、减少炎症和氧化应激来达到。如有氧运动可以增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生,这是一种由内皮细胞释放的血管扩张剂^[34],NO可以促进血管扩张,减小血管阻力,从而改善血流供应。有氧运动可以改善大脑的动态自我调节能力,即大脑自动调节血流以应对血压变化的能力^[35],这种改进有助于在缺血和再灌注期间更好地维持脑组织的氧和营养供应。孕期有氧运动可以改善后代的血管结构^[36],使其更具适应性和弹性,从而在缺血发生时能够更好地支持侧支循环。母亲孕期锻炼显著提高了神经元存活率,并降低了缺氧缺血新生大鼠中 Caspase-1 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)等促炎基因的表达^[37]。母亲妊娠期运动可通过减少氧化应激标志物并通过 sirtuin 1(SIRT1)通路提高 NO 的利用率,改善高血压后代的内皮功能障碍^[28]。SHR 的缺血易感性在年龄上没有差异,高血压前期已经存在靶器官损伤,这与本研究一致,孕期运动可以有效降低高血压大鼠青年和成年子代对脑缺血再灌注损伤的易感性。虽然尚未显示出运动对 SHR 1 月龄子代大鼠的血压有改善作用,但它降低了其对脑缺血再灌注损伤的易感性。这进一步表明,即便青年大鼠的高血压前期未达到高血压标准,其血压仍与理想血压存在差异,并且已经出现了靶器官的损伤。青年期是一个关键的发育可塑性时期,利用这一时期进行运动干预,可以逆转高血压在整个生命周期内带来的影响,最大化运动的保护效果。

综上所述,孕期有氧运动对高血压大鼠成年后子代大鼠血压有显著改善作用,同时也能明显降低其对脑缺血再灌注损伤的易感性,从而在脑缺血损伤中起到保护作用。这一发现不仅为预防高血压引发的脑血管疾病提供了新思路,也为孕期合理运动方案的制定提供了科学依据。

[参考文献]

- [1] WEBB A J S, WERRING D J. New insights into cerebrovascular pathophysiology and hypertension[J]. *Stroke*, 2022, 53(4): 1054-1064.
- [2] 魏鑫丽, 范贵娟, 张琪, 等. 动态心率与高血压患者早期肾损害的相关性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5): 412-416.
WEI X L, FAN G J, ZHANG Q, et al. Correlation between ambulatory heart rate and early renal damage in patients with hypertension [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(5): 412-416.
- [3] HAINSWORTH A H, MARKUS H S, SCHNEIDER J A. Cerebral

- small vessel disease, hypertension, and vascular contributions to cognitive impairment and dementia[J]. *Hypertension*, 2024, 81(1): 75-86.
- [4] 刘树迎, 李朝红. 高血压机械力诱导血管平滑肌细胞结构与功能变化及其在血管疾病中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(7): 553-563.
LIU S Y, LI C H. The structural and functional changes of vascular smooth muscle cells induced by hypertensive mechanical forces and their roles in vascular diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(7): 553-563.
- [5] CAULFIELD M, MUNROE P, PEMBROKE J, et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension [J]. *Lancet*, 2003, 361(9375): 2118-2123.
- [6] MIYAMOTO Y, SAITO Y, KAJIYAMA N, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension [J]. *Hypertension*, 1998, 32(1): 3-8.
- [7] PADMANABHAN S, NEWTON-CHEH C, DOMINCZAK A F. Genetic basis of blood pressure and hypertension[J]. *Trends Genet*, 2012, 28(8): 397-408.
- [8] ASHTREE D N, MCGUINNESS A J, PLUMMER M, et al. Developmental origins of cardiometabolic health outcomes in twins: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(10): 1609-1621.
- [9] ORMAZABAL V, NAIR S, CARRIÓN F, et al. The link between gestational diabetes and cardiovascular diseases: potential role of extracellular vesicles[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 174.
- [10] MEAH V L, DAVIES G A, DAVENPORT M H. Why can't I exercise during pregnancy? Time to revisit medical 'absolute' and 'relative' contraindications: systematic review of evidence of harm and a call to action[J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54(23): 1395-1404.
- [11] DIPIETRO L, EVENSON K R, BLOODGOOD B, et al. Benefits of physical activity during pregnancy and postpartum: an umbrella review[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(6): 1292-1302.
- [12] FINDLEY A, SMITH D M, HESKETH K, et al. Exploring women's experiences and decision making about physical activity during pregnancy and following birth: a qualitative study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 54.
- [13] PERALES M, VALENZUELA P L, BARAKAT R, et al. Gestational exercise and maternal and child health: effects until delivery and at post-natal follow-up[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 379.
- [14] BARAKAT R, PELAEZ M, CORDERO Y, et al. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(5): 649. e1-649. e8.
- [15] CHATZAKIS C, SOTIRIADIS A, FATOUROS I G, et al. The effect of physical exercise on oxidation capacity and utero-placental circulation in pregnancies with gestational diabetes mellitus and uncomplicated pregnancies, a pilot study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(7): 1732.
- [16] VOLPATO G T, DAMASCENO D C, KEMPINAS W G, et al. Effect of exercise on the reproductive outcome and fetal development of diabetic rats[J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(6): 852-858.
- [17] LIU Z, CHEN M, DUAN X, et al. Optimisation of a mouse model

- of cerebral ischemia-reperfusion to address issues of survival and model reproducibility and consistency[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 7594969.
- [18] 吴超, 陈国仙, 赵刘阳, 等. PeriCam PSI 血流灌注成像系统在脑缺血再灌注动物模型中的应用及评价[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2018, 47(1): 51-56.
- WU C, CHEN G X, ZHAO L Y, et al. Application of PeriCam PSI blood flow imaging perfusion system in rat brain ischemia reperfusion injury models[J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2018, 47(1): 51-56.
- [19] LONGA E Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.
- [20] WANG C, WEI Y, ZHANG X, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(4): 340-351.
- [21] DANIELLI M, GILLIES C, THOMAS R C, et al. Effects of supervised exercise on the development of hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 793.
- [22] JOHNSTON B M. Fetal growth retardation and increased placental weight in the spontaneously hypertensive rat[J]. *Reprod Fertil Dev*, 1995, 7(3): 639-645.
- [23] NOBILE S, DI SIPIO MORGIA C, VENTO G. Perinatal origins of adult disease and opportunities for health promotion: a narrative review[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 157.
- [24] GUARNER-LANS V, RAMÍREZ-HIGUERA A, RUBIO-RUIZ M E, et al. Early programming of adult systemic essential hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1203.
- [25] DE MOUDT S, HENDRICKX J O, DE MEYER G R Y, et al. Basal vascular smooth muscle cell tone in eNOS knockout mice can be reversed by cyclic stretch and is independent of age[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 882527.
- [26] RIVET T R, LALONDE C, TAI T C. Gene dysregulation in the adult rat paraventricular nucleus and amygdala by prenatal exposure to dexamethasone[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(7): 1077.
- [27] MAY L E, MCDONALD S, STEWART C, et al. Influence of supervised maternal aerobic exercise during pregnancy on 1-month-old neonatal cardiac function and outflow: a pilot study[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2023, 55(11): 1977-1984.
- [28] ZHANG Y, SHAN M, DING X, et al. Maternal exercise represses NOX4 via SIRT1 to prevent vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in SHR offspring[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1219194.
- [29] SHAN M, LI S, ZHANG Y, et al. Maternal exercise upregulates the DNA methylation of Agtr1a to enhance vascular function in offspring of hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(3): 654-666.
- [30] LAURENT S, AGABITI-ROSEI C, BRUNO R M, et al. Microcirculation and macrocirculation in hypertension: a dangerous cross-link? [J]. *Hypertension*, 2022, 79(3): 479-490.
- [31] BRUNNER C, DENIS N L, GERTZ K, et al. Brain-wide continuous functional ultrasound imaging for real-time monitoring of hemodynamics during ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024, 44(1): 6-18.
- [32] VERZICCO I, TEDESCHI S, GRAIANI G, et al. Evidence for a prehypertensive water dysregulation affecting the development of hypertension: results of very early treatment of vasopressin V1 and V2 antagonism in spontaneously hypertensive rats[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 897244.
- [33] SPERTI M, ARBA F, ACERBI A, et al. Determinants of cerebral collateral circulation in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1181001.
- [34] HIGASHI Y, SASAKI S, KURISU S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects; role of endothelium-derived nitric oxide[J]. *Circulation*, 1999, 100(11): 1194-1202.
- [35] SKOW R J, LABRECQUE L, ROSENBERGER J A, et al. Prenatal exercise and cardiovascular health (PEACH) study: impact of acute and chronic exercise on cerebrovascular hemodynamics and dynamic cerebral autoregulation[J]. *J Appl Physiol*, 2022, 132(1): 247-260.
- [36] YU G Z, AYE C Y, LEWANDOWSKI A J, et al. Association of maternal antiangiogenic profile at birth with early postnatal loss of microvascular density in offspring of hypertensive pregnancies[J]. *Hypertension*, 2016, 68(3): 749-759.
- [37] GORGIJ E, FANAEEI H, YAGHMAEI P, et al. Maternal treadmill exercise ameliorates impairment of neurological outcome, caspase-1 and NLRP3 gene expression alteration in neonatal hypoxia-ischemia rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(2): 228-234.

(此文编辑 许雪梅)