

本文引用: 刘霜, 高腾, 孙华灵, 等. 孕期运动对自发性高血压大鼠子代肾脏纤维化及 Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF 信号通路的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 16-23. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.01.003.

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-01-0016-08

## 孕期运动对自发性高血压大鼠子代肾脏纤维化及 Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF 信号通路的影响

刘霜<sup>1</sup>, 高腾<sup>1</sup>, 孙华灵<sup>1</sup>, 张严焱<sup>1,2,3</sup>, 石丽君<sup>1,2,3</sup>

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)3月龄子代肾脏结构、功能及肾脏局部血管紧张素II(Ang II)/转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)/结缔组织生长因子(CTGF)信号通路的影响,旨在为高血压生命早期干预和关键靶器官保护提供实验依据。**[方法]** 将SHR和WKY大鼠进行雌雄配种后的孕鼠随机分为孕期安静组(p-WKY-SED、p-SHR-SED)和孕期运动组(p-WKY-EX、p-SHR-EX)。选择3月龄子代大鼠为研究对象,采用尾动脉无创血压系统、比色法分别检测3月龄子代大鼠的血压、血清尿素氮和肌酐。HE染色、Masson染色、ELISA、Western blot分别检测3月龄子代大鼠的肾脏结构、胶原容积分数、Ang II浓度、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和致纤维化信号通路相关蛋白表达。**[结果]** (1)无论雌雄,p-SHR-SED组子代大鼠的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和平均动脉压(MAP)均显著高于p-WKY-SED组;孕期运动可显著降低雄性子代大鼠的SBP、DBP和MAP( $P < 0.05$ ),而对雌性子代大鼠无影响( $P > 0.05$ )。(2)各組间血清尿素氮和肌酐无显著差异( $P > 0.05$ )。(3)无论雌雄,p-SHR-SED组子代大鼠的肾小球体积、肾脏胶原容积分数显著高于p-WKY-SED组;孕期运动后,p-SHR-EX组子代大鼠的肾小球体积、肾脏胶原容积分数显著降低( $P < 0.05$ )。(4)无论雌雄,p-SHR-SED组子代大鼠的肾脏Ang II显著高于p-WKY-SED组;孕期运动后,p-SHR-EX组子代大鼠的肾脏Ang II明显减少( $P < 0.05$ )。(5)无论雌雄,p-SHR-SED组子代大鼠的血管紧张素II1型受体(AT1R)、TGF- $\beta$ 1、CTGF蛋白表达均显著高于p-WKY-SED组,而血管紧张素转换酶2(ACE2)、血管紧张素II2型受体(AT2R)、MasR蛋白表达显著低于p-WKY-SED( $P < 0.05$ );孕期运动后,p-SHR-EX组雄性子代大鼠的AT1R、TGF- $\beta$ 1、CTGF蛋白表达显著减少,ACE2、AT2R、MasR蛋白表达升高,雌性子代大鼠的AT1R、TGF- $\beta$ 1蛋白表达显著减少( $P < 0.05$ )。**[结论]** (1)孕期运动可显著降低高血压大鼠3月龄雄性子代大鼠的血压,而对雌性子代大鼠的血压无显著影响。(2)孕期运动可能通过调节RAAS平衡、抑制Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF信号通路降低高血压大鼠3月龄雌/雄子代大鼠的肾脏纤维化。

**[关键词]** 孕期运动; 自发性高血压; 子代; 肾脏纤维化; Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF信号通路

**[中图分类号]** R5;R363

**[文献标识码]** A

### Effects of exercise during pregnancy on renal fibrosis and Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF signaling pathway in offspring of spontaneously hypertensive rats

LIU Shuang<sup>1</sup>, GAO Teng<sup>1</sup>, SUN Hualing<sup>1</sup>, ZHANG Yanyan<sup>1,2,3</sup>, SHI Lijun<sup>1,2,3</sup>

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

**[ABSTRACT]** **Aim** To explore the effects of exercise during pregnancy on renal structure, function and angiotensin II (Ang II)/transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/connective tissue growth factor (CTGF) signaling pathway in 3-month-old offspring of spontaneously hypertensive rats (SHR), the aim of this study was to provide experimental basis for early intervention of hypertension and protection of key target organs. **Methods** After mating SHR and WKY rats,

**[收稿日期]** 2024-07-14

**[修回日期]** 2024-08-29

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(32071174);中央高校基本科研业务费专项资金(2024JCYJ001、2024YJSY002、2023013)

**[作者简介]** 刘霜,博士研究生,研究方向为运动与心血管机能调控,E-mail:shuang1012@bsu.edu.cn。通信作者石丽君,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为运动与心血管机能调控,E-mail:shilj@bsu.edu.cn。

pregnant rats were randomly divided into sedentary group (p-WKY-SED, p-SHR-SED) and exercise group (p-WKY-EX, p-SHR-EX). Blood pressure, serum urea nitrogen and creatinine were measured by caudal artery non-invasive blood pressure system and colorimetry in 3-month-old offspring rats. HE staining, Masson staining, ELISA and Western blot were used to detect the renal structure, collagen volume fraction, Ang II concentration, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and protein expression related to fibrogenic signal pathway in 3-month-old rats. **Results** (1) The systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) of offspring rats in p-SHR-SED group were significantly higher than those in p-WKY-SED group. The SBP, DBP and MAP of SHR male offspring rats were significantly decreased by exercise during pregnancy ( $P < 0.05$ ), but had no effect on the female offspring rats ( $P > 0.05$ ). (2) There was no significant difference in serum urea nitrogen and creatinine among the groups ( $P > 0.05$ ). (3) The glomerular volume and the collagen volume fraction in p-SHR-SED group were significantly higher than those in p-WKY-SED group ( $P < 0.05$ ), and the glomerular volume and the collagen volume fraction in p-SHR-EX group were significantly lower than those in p-SHR-SED group ( $P < 0.05$ ). (4) Renal Ang II level of offspring rats in p-SHR-SED group was significantly higher than that in p-WKY-SED group, and renal Ang II level of offspring rats in p-SHR-EX group was significantly lower than that in p-SHR-SED group ( $P < 0.05$ ). (5) The expression levels of angiotensin II type 1 receptor (AT1R), TGF- $\beta$ 1 and CTGF protein in p-SHR-SED group were significantly higher than those in p-WKY-SED group ( $P < 0.05$ ), while the expression levels of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), angiotensin II type 2 receptor (AT2R) and MasR protein in p-SHR-SED group were significantly lower than those in p-WKY-SED group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** (1) Exercise during pregnancy can significantly decrease the blood pressure of 3-month-old male offspring rats of hypertensive rats, but has no significant effect on that of 3-month-old female offspring. (2) Exercise during pregnancy may reduce renal fibrosis in 3-month-old female/male offspring of hypertensive rats by regulating RAAS balance and inhibiting Ang II /TGF- $\beta$ 1/CTGF signaling pathway.

[**KEY WORDS**] exercise during pregnancy; spontaneous hypertension; offspring; renal fibrosis; AngII/TGF- $\beta$ 1/CTGF signaling pathway

2023 年,世界卫生组织发布的报告指出,在 30 ~ 79 岁的人群中,约有三分之一受到高血压的影响。迄今为止,高血压是全球心脑血管疾病死亡的首要原因和可控危险因素,也是慢性肾脏疾病的第二大常见病因。长期高血压会对心、脑、肾以及血管等多个靶器官产生严重影响,导致不可逆的损伤和功能障碍,称为靶器官损害。高血压对肾脏的损伤表现为早期的肾小动脉管壁硬化<sup>[1]</sup>,继发性肾小球、肾小管等缺血性改变,肾小球毛细血管网破坏;中期的系膜增生性、基质分泌增加性肾小球硬化及肾脏纤维化;后期的长期高血压、高灌注、高滤过引起的肾功能失代偿。高血压可通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 导致肾小动脉重构,造成肾脏损伤。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是 RAAS 系统中最强大的血管收缩剂和活性物质,在细胞增殖、肥大、活性氧产生、炎症和细胞外基质产生中发挥关键作用,其可通过刺激内源性转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1) 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的合成介导肾小管间质纤维化<sup>[2-3]</sup>。

有研究认为,不良的宫内环境会增加子代成年

后慢性疾病的易感性,而优良的宫内环境可重编程发育过程,使机体向着更加健康的方向发育生长<sup>[4]</sup>。妊娠期作为发育可塑性的关键窗口期,规律的体力活动可通过增加胎盘血液灌注能力,可有效改善子宫内环境,促进子代成年后的机体健康,减少慢性疾病的发生发展。妊娠期是肾脏发育的关键时期,且早期肾脏损伤具有可逆性,孕期进行干预对于高血压肾损伤就显得尤为重要。已有研究表明孕期运动可降低自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 子代血压,那孕期运动能否抑制其肾脏损伤,尚未可知。因此,本研究通过建立高血压大鼠孕期有氧运动模型,以 3 月龄子代作为研究对象,探究孕期有氧运动对 SHR 子代肾脏及 Ang II /TGF- $\beta$ 1/CTGF 通路的影响,为高血压肾损伤的生命早期防治提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂与仪器

苏木精、伊红染液和 Masson 染色试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司); AngII ELISA 试剂盒 (武汉华美生物工程有限公司); 戊巴比妥钠、BSA (Sigma);  $\beta$ -

actin 抗体 (Santa); 血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)、ACE2、CTGF、血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 和血管紧张素 II 2 型受体 (angiotensin II type 2 receptor, AT2R) 抗体 (Abcam); MasR 抗体 (Alomone); TGF- $\beta$ 1 抗体, 山羊抗兔 IgG-HRP 和山羊抗鼠 IgG-HRP (Proteintech); CODA Monitor 无创血压检测系统 (Kent Scientific); DMI4000 B 倒置荧光显微镜 (Leica); 酶标仪、电泳仪和成像系统 (Bio-Rad); BCA 试剂盒、ECL 发光液、干转仪和电泳槽 (ThermoFisher)。

## 1.2 实验动物与分组

选用 SPF 级 SHR 和 WKY 大鼠, 12 周龄雄性和 11 周龄雌性按 1:1 进行配种, 以见栓且阴道涂片见精子确定为妊娠第一天 (gestation day 1, GD1), 配种成功后将雄鼠取出。配种大鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号: SCXK (京)2016-0006。妊娠成功的孕鼠随机分为孕期安

静组 (p-WKY-SED、p-SHR-SED) 和孕期运动组 (p-WKY-EX、p-SHR-EX), 每组各 10 只, 共 40 只孕鼠, 饲养房湿度 45%~55%, 温度 22~24 °C, 12 h/12 h 昼夜光照循环, 自由进食水, 每只孕鼠分笼饲养。选用 3 月龄子代大鼠作为研究对象。本研究所有动物实验均经北京体育大学伦理委员会批准 (批准号: 2022034A)。

## 1.3 运动方案

参照 Volpato 等<sup>[5]</sup>的孕期运动方案进行运动干预, 雌鼠在一周的适应性饲养后、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, 训练时长从 20 min 开始, 每天递增 10 min, 从第 5 天开始, 每天运动 60 min, 直至 GD20, 每周运动 6 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 (图 1)。

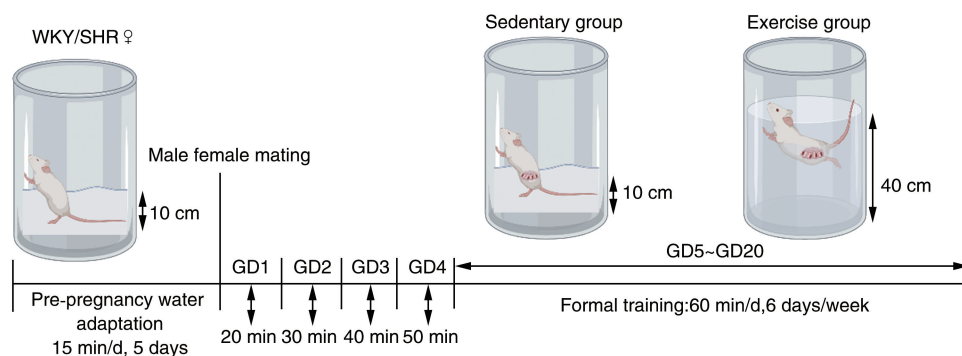


图 1. 孕期有氧运动模型的建立

Figure 1. Establishment of aerobic exercise model during pregnancy

## 1.4 实验取材与指标检测

测量 3 月龄子代大鼠血压并称重后, 腹腔注射戊巴比妥钠 (50 mg/kg) 麻醉, 腹主动脉取血, 4 °C、3 000×g 离心 25 min, 取血清; 迅速取肾脏组织, 用于后续实验。氧化酶法测定血清肌酐 (serum creatinine, SCr), 尿素酶-谷氨酸脱氢酶法测定血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN), ELISA 检测肾脏 Ang II 水平, 检测过程严格按照试剂盒说明书操作。

## 1.5 血压测量

采用 CODA Monitor 无创血压系统测量 3 月龄子代大鼠的收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)。大鼠处于清醒、安静状态下, 尾部加温后将传感器置于尾根部监测血流

量变化, 当脉冲波形稳定 (即大鼠处于稳定状态) 时自动测量血压, 重复 15 次, 取均值。

## 1.6 肾脏病理组织学观察

将肾脏组织在 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h 后流水冲洗, 逐级乙醇脱水后石蜡包埋, 利用石蜡切片机切片 (厚 4  $\mu$ m), 采用 HE 染色观察肾小球体积等肾脏组织形态。Masson 染色制作组织切片, 倒置显微镜下选取 6 个视野, 观察肾脏胶原沉积情况。

## 1.7 蛋白表达量检测

采用 Western blot 检测肾脏 ACE、ACE2、TGF- $\beta$ 1、CTGF、AT1R、AT2R 和 MasR 的蛋白表达量。将肾脏组织匀浆后提取总蛋白, 用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度, 制备 SDS-PAGE 样品, 上样量为 20  $\mu$ g。蛋白样品电泳后转移至 PVDF 膜, 5% BSA 封闭后, 孵育

一抗 (ACE、ACE2、TGF- $\beta$ 1、CTGF、AT1R、AT2R、MasR 及  $\beta$ -actin 分别按 1:500、1:4 000、1:2 000、1:1 000、1:1 000、1:2 000、1:400、1:500 稀释), 4  $^{\circ}$ C 过夜, 加入用 TBST 稀释的相应二抗 (1:10 000), 室温孵育 1 h, 充分洗涤后, ECL 发光成像, 利用凝胶成像系统拍摄并扫描各条带灰度值, 将各组与  $\beta$ -actin 灰度值的比值作为目的蛋白相对表达量。

### 1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9 进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 四组间比较采用双因素方差分析, 性别间比较采用独立样本  $t$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 孕期运动对子代大鼠血压水平的影响

与 p-WKY-SED 组相比, p-SHR-SED 组 3 月龄雌性和雄性子代大鼠的 SBP、DBP、MAP 显著增加 (均  $P < 0.01$ ); 与 p-SHR-SED 组相比, p-SHR-EX 组 3 月龄雄性子代大鼠的 SBP、DBP、MAP 显著降低 (均  $P < 0.01$ ); 此外, p-WKY-SED 和 p-SHR-SED 组 3 月龄雄性子代大鼠的 SBP、DBP、MAP 均显著高于同组雌性子代大鼠, 存在性别差异 (均  $P < 0.01$ ; 图 2)。以上提示, 孕期运动显著降低高血压大鼠 3 月龄雄性子代血压, 对雌性子代血压的改善效果并不明显。

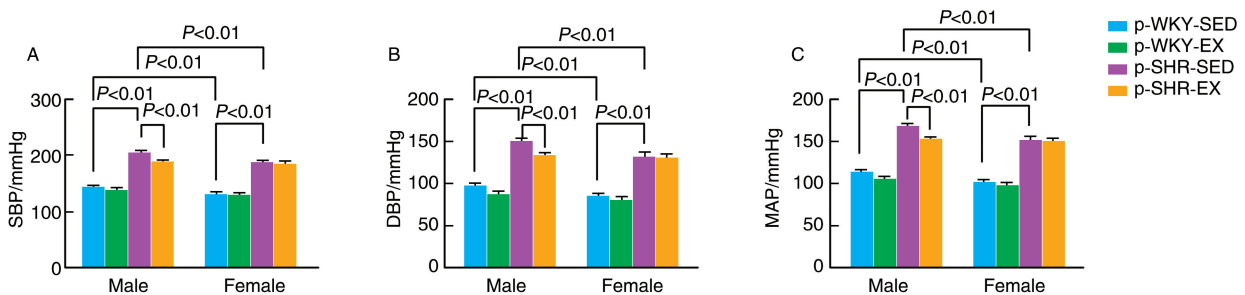


图 2. 孕期运动对子代大鼠血压水平的影响

A、B、C 分别为各组 3 月龄子代大鼠 SBP、DBP 和 MAP 水平。  $n = 7 \sim 9$ 。

Figure 2. Effect of exercise during pregnancy on blood pressure of offspring rats

### 2.2 孕期运动对子代大鼠肾脏功能的影响

各组间 3 月龄子代大鼠血清 BUN 和 SCr 水平

差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ; 图 3)。提示, 高血压大鼠 3 月龄子代尚未出现肾脏功能减弱。

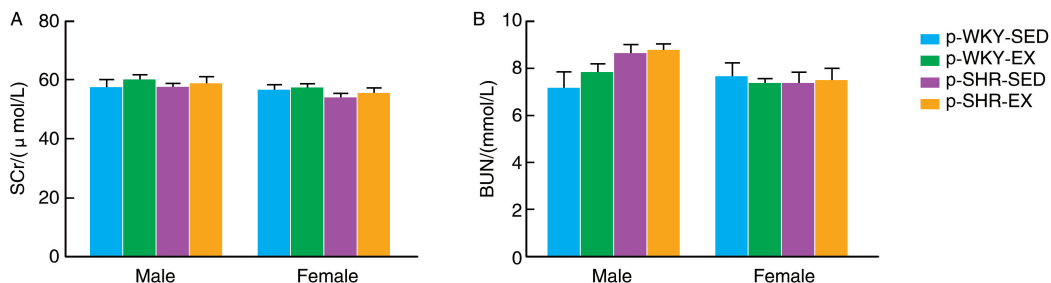


图 3. 孕期运动对子代大鼠肾脏功能的影响

A 为 3 月龄子代大鼠 SCr 水平, B 为 3 月龄子代大鼠血清 BUN 水平。  $n = 6 \sim 8$ 。

Figure 3. Effect of exercise during pregnancy on renal function of offspring rats

### 2.3 孕期运动对子代大鼠肾脏组织病理学变化的影响

HE 染色观察 3 月龄子代大鼠的肾脏结构, 结果显示, 无论雌雄, p-SHR-SED 组与 p-WKY-SED 组相比肾小球囊壁明显增厚、肾小球体积明显增大

(均  $P < 0.05$ ); 孕期运动后, p-SHR-EX 组较 p-SHR-SED 组肾脏病变明显减轻, 肾小球体积明显减小 ( $P < 0.05$ )。与雄性子代相比, p-SHR-SED 组雌性子代的病变程度较轻, 肾小球体积减小 ( $P < 0.05$ ; 图

4A 和 4B)。Masson 染色评定 3 月龄子代大鼠肾脏纤维化程度,结果显示,无论雌雄,p-SHR-SED 组肾脏胶原容积分数较 p-WKY-SED 组显著增加(均  $P < 0.01$ );孕期运动后,p-SHR-EX 组肾脏胶原容积分数较 p-SHR-SED 组降低(均  $P < 0.01$ )。与雄性子代相比,p-SHR-SED 组雌性子代的肾脏胶原容积分数

明显降低( $P < 0.01$ ;图 4C 和 4D)。以上提示,高血压大鼠 3 月龄子代的肾脏结构发生病变,肾小球囊壁增厚,肾小球体积增大,肾脏胶原容积分数增加,且雄性子代病变比雌性子代病变严重,孕期运动可显著减轻高血压大鼠 3 月龄子代的肾脏结构病变程度和肾脏纤维化程度。

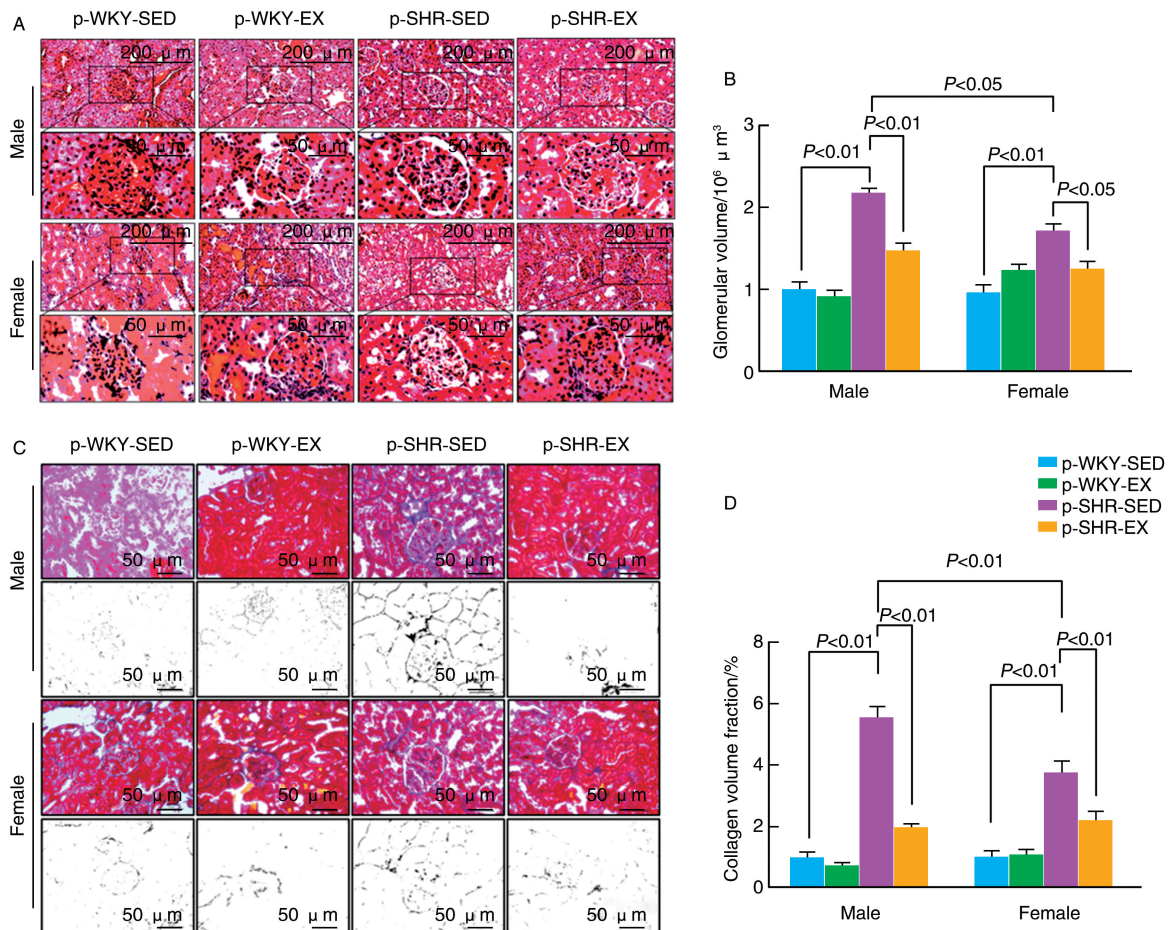


图 4. 孕期运动对子代大鼠肾脏组织病理学的影响

A 为 3 月龄子代大鼠肾脏 HE 染色图,B 为各组 3 月龄子代大鼠肾小球体积,C 为 3 月龄子代大鼠肾脏 Masson 染色图, D 为各组 3 月龄子代大鼠肾脏胶原容积分数。 $n = 4 \sim 6$ 。

Figure 4. Effect of exercise during pregnancy on renal histopathology in offspring rats

#### 2.4 孕期运动对子代大鼠肾脏局部 Ang II 的影响

ELISA 测定 3 月龄子代大鼠的肾脏局部 Ang II 含量,结果显示,无论雌雄,p-SHR-SED 组肾脏局部 Ang II 含量较 p-WKY-SED 组升高(均  $P < 0.01$ );孕期运动后,p-SHR-EX 组肾脏局部 Ang II 含量较 p-SHR-SED 组降低(均  $P < 0.01$ ;图 5)。提示,孕期运动可降低高血压大鼠 3 月龄子代的肾脏组织 Ang II 含量。

#### 2.5 孕期运动对 RAAS 系统相关蛋白表达的影响

无论雌雄,各组子代大鼠 ACE 蛋白的表达量差异均无显著性( $P > 0.05$ )。p-SHR-SED 组雌/雄性子代

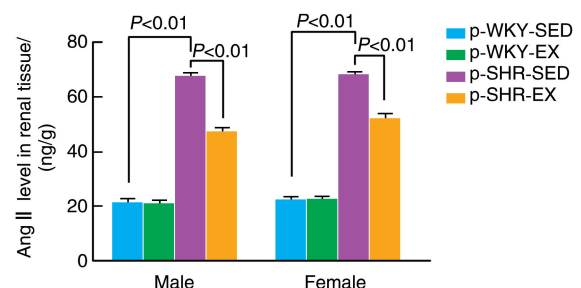


图 5. 孕期运动对子代大鼠肾脏局部 Ang II 的影响( $n = 6$ )  
Figure 5. Effect of exercise during pregnancy on renal Ang II in offspring rats( $n = 6$ )

大鼠 AT1R 蛋白的表达量显著高于 p-WKY-SED 组, 而 AT2R 蛋白的表达量显著低于 p-WKY-SED 组 (均  $P < 0.05$ ); 孕期运动后, p-SHR-EX 组雌/雄子代大鼠 AT1R 蛋白的表达量显著降低, 而 AT2R 仅在雄性子代大鼠中升高 (均  $P < 0.05$ )。p-SHR-SED 组雌性子代大鼠与雄性子代大鼠相比肾脏组织 ACE、AT1R 蛋白的表达量显著降低, 而 AT2R 蛋白的表达量显著升高 (均  $P < 0.05$ )。无论雌雄, p-SHR-SED 组子代大鼠的肾脏组织 ACE2、MasR 蛋白的表达量显著低于 p-WKY-SED 组 (均  $P < 0.01$ ); 孕期运动后, p-SHR-EX 组雄性子代大鼠的肾脏组织 ACE2、MasR 蛋

白的表达量显著升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ; 图 6)。

### 2.6 孕期运动对肾脏纤维化相关蛋白表达的影响

无论雌雄, 与 p-WKY-SED 组子代大鼠相比, p-SHR-SED 组子代大鼠 TGF- $\beta$ 1、CTGF 蛋白的表达量升高 (均  $P < 0.01$ ); 孕期运动后, 与 p-SHR-SED 组子代大鼠相比, p-SHR-EX 组雌/雄子代大鼠 TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达量显著降低, 而 CTGF 蛋白的表达量仅在雄性子代大鼠中下降 (均  $P < 0.05$ ); p-SHR-SED 组雌性子代大鼠与雄性子代大鼠相比 TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达量增高、CTGF 蛋白的表达量降低 (均  $P < 0.05$ ; 图 6)。

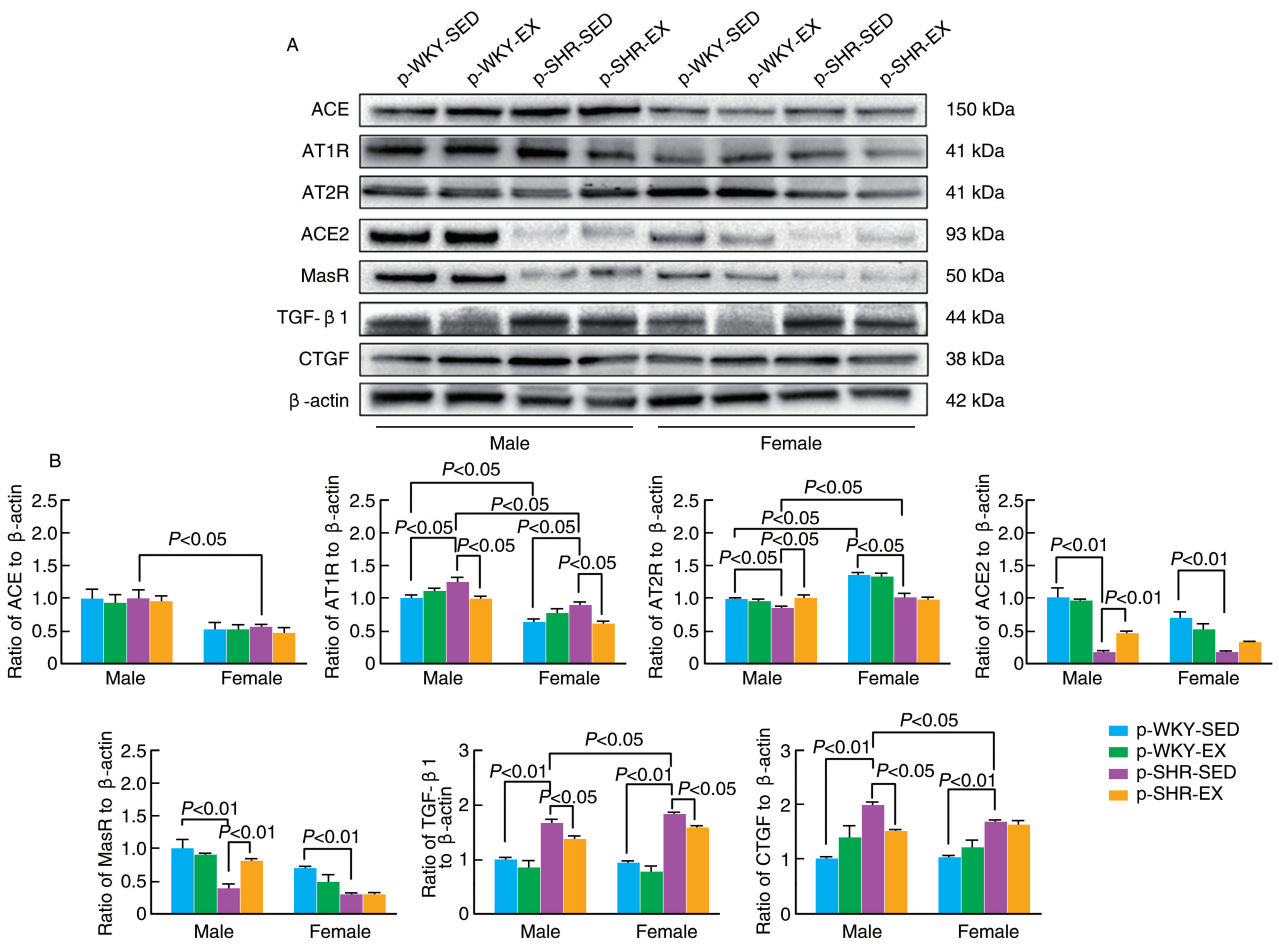


图 6. 孕期运动对子代大鼠肾脏 RAAS、TGF- $\beta$ 1、CTGF 蛋白表达的影响

A 为 Western blot 检测各组子代大鼠肾脏组织 ACE ( $n=3$ )、AT1R ( $n=6$ )、AT2R ( $n=4$ )、ACE2 ( $n=8$ )、MasR ( $n=4$ )、TGF- $\beta$ 1 ( $n=6$ )、CTGF ( $n=5$ ) 的蛋白表达, B 为各组目的蛋白表达量的统计分析图。

Figure 6. Effect of pregnancy exercise on the expression of RAAS, TGF- $\beta$ 1 and CTGF in the kidney of offspring rats

### 3 讨论

本研究发现, 孕期运动可能通过调节 RAAS 平衡、抑制 Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF 通路, 降低雌性和雄性高血压大鼠 3 月龄子代肾脏纤维化。

宫内环境对子代生长发育及子代成年后慢性疾病 (如心血管疾病、代谢综合征和肥胖) 的发生有着至关重要的影响<sup>[6]</sup>, 妊娠期高血压会导致母亲及子代日后患中风等心血管疾病的风险增加。1984 年 Gray 等<sup>[7]</sup>的研究表明, 出生当天 SHR 的 MAP 明

显高于WKY大鼠。另外,对SHR和WKY大鼠实施单细胞胚胎的相互交换实验,出生第120天后,发现受SHR不良宫内环境的影响,WKY基因型大鼠的血压显著升高;受WKY大鼠良好的宫内环境影响后,SHR基因型大鼠的血压显著下降<sup>[8]</sup>,以上说明良好的宫内环境会对大鼠血压产生有利的影响。本研究结果发现,p-SHR-SED组3月龄子代大鼠的SBP、DBP和MAP均显著高于p-WKY-SED组,孕期运动后SHR雄性子代SBP、DBP和MAP显著下降,这可能是由于孕期运动改善了宫内环境引起的。有报道发现成年雄性SHR的收缩压明显高于雌性大鼠,另有研究也发现SHR血压会在成年时出现性别上的差异,雄鼠明显高于雌鼠,且这种差异与年龄有关<sup>[9]</sup>。本研究结果与之相一致,p-SHR-SED组雄性子代血压值高于雌性子代,这种性别的差异可能与RAAS有关<sup>[10]</sup>。

肾脏纤维化最突出的标志特征为细胞外基质在组织间隙过度沉积,最终可进展为终末期肾病<sup>[11]</sup>。高血压与慢性肾脏疾病互为因果<sup>[12]</sup>。研究表明,3月龄高血压大鼠就会出现肾间质纤维化,15周龄高血压大鼠肾脏肾小囊腔增宽并出现坏死脱落的细胞,肾小球系膜区基底膜的胶原纤维明显增多<sup>[13]</sup>。与前人研究一致,无论雌性还是雄性,SHR 3月龄子代大鼠肾脏组织也出现了肾小球囊壁增厚、肾小球体积增大以及胶原纤维增多的现象。研究表明,15周龄SHR大鼠的血清BUN、SCr水平明显升高,表明SHR肾功能已出现显著下降。然而,有研究发现,在12周龄和32周龄的SHR血清BUN、SCr水平均未较WKY大鼠增加,SHR肾脏泌尿功能未发生明显变化。本研究发现,无论雌性还是雄性,高血压均未引起大鼠3月龄子代血清中BUN、SCr水平的显著升高,表明高血压还没有引起SHR 3月龄子代肾脏功能的严重损伤。游泳运动可以有效减少SHR的肾脏损伤<sup>[14]</sup>,且孕期游泳对子代可产生有益的影响<sup>[15]</sup>,但是孕期游泳对SHR子代肾脏是否也会产生有益影响,尚未可知。本研究发现,无论雌性还是雄性,孕期运动都抑制了高血压大鼠子代肾脏结构的病变,说明孕期运动可能通过改善高血压大鼠母体的宫内环境,进而对子代肾脏进行了重编程;孕期运动后雌性子代血压并未显著下降,但肾脏结构发生了改善,说明孕期运动通过非血压依赖途径对高血压大鼠雌性子代肾脏产生了有益的影响。

持续性高血压通过改变细胞外基质成分诱导肾血管重塑。肾纤维化主要是由于胶原纤维的合

成和降解之间的不平衡造成细胞外基质的过度沉积<sup>[16]</sup>。致肾脏纤维化最主要的细胞因子之一是TGF- $\beta$ 1<sup>[17]</sup>,CTGF是TGF- $\beta$ 1下游重要的促纤维化信号分子<sup>[18]</sup>,两者在肾脏纤维化的发生发展进程中发挥着重要作用。研究表明,抑制TGF- $\beta$ 1信号通路或降低CTGF的表达都可以缓解肾小管间质纤维化<sup>[19]</sup>。运动训练可以达到降低血压和预防肾脏纤维化的作用,且有研究表明与降低肾脏局部TGF- $\beta$ 1、CTGF的表达有关<sup>[20-21]</sup>。本研究发现,无论雌性还是雄性,SHR 3月龄子代肾脏局部TGF- $\beta$ 1的表达增加,且孕期运动后可降低TGF- $\beta$ 1;SHR 3月龄子代肾脏CTGF的表达增加,孕期运动后雄性子代CTGF的表达显著降低。

RAAS是人体内十分重要且复杂的体液调节系统之一,在协调维持血压、平衡机体内水电解质等重要生理过程中发挥着重要作用<sup>[22-23]</sup>,肾脏中存在着局部RAAS,在SHR中出现高血压的主要机制之一是先天性异常的RAAS激活<sup>[12]</sup>。Ang II具有促肾脏纤维化作用,表现为促进细胞外基质产生,抑制细胞外基质降解。本研究发现,高血压可引起3月龄子代肾脏局部Ang II增多,且孕期运动可逆转这一不良现象。无论雌性还是雄性,血压和孕期运动对高血压大鼠3月龄子代肾脏ACE的表达均无显著影响,也有研究发现12周龄SHR与WKY大鼠肾脏组织中ACE的表达差异无显著性<sup>[24]</sup>,可能与大鼠肾脏具有相对较低的ACE活性有关。无论雌性还是雄性,高血压会引起3月龄子代肾脏组织AT1R的表达上调、AT2R的表达下调,且孕期运动可逆转这一变化。无论雌性还是雄性,高血压均会引起3月龄子代大鼠肾脏组织ACE2、MasR的表达下降,且孕期运动后会使得3月龄子代肾脏局部ACE2的表达升高。以上提示,肾脏局部RAAS稳态调节可能参与了孕期运动改善SHR 3月龄子代肾脏纤维化的过程。

RAAS在SHR血压的性别差异中发挥着至关重要的作用<sup>[10]</sup>。本研究发现高血压安静组雄性子代肾脏组织中ACE、AT1R的表达高于雌性,AT2R的表达低于雌性,这与前人报道雌性AT1R/AT2R比值较雄性降低一致,部分解释了SHR雄性子代肾脏病变比雌性更加严重的原因。TGF- $\beta$ 1是一种重要的致纤维化因子,有研究表明,与雄性相比,13周龄雌性SHR肾脏组织表达更多的TGF- $\beta$ 1<sup>[25]</sup>。本研究发现,SHR 3月龄雌性子代肾脏局部表达更多的TGF- $\beta$ 1,然而这与肾脏病变的性别差异是相反的,未来的研究中可以进一步探究血压升高引起雌

性肾脏组织高表达 TGF- $\beta$ 1 的原因。CTGF 是 TGF- $\beta$ 1 重要的下游因子之一,SHR 雄性子代肾脏组织中 CTGF 表达量明显高于雌性,在一定程度上解释了雄性肾脏结构和组织病变程度比雌性严重的现象。

综上,高血压可导致 3 月龄子代肾脏纤维化的发生,雄性子代比雌性子代更加严重,其机制可能与肾脏组织局部 RAAS 失衡、Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF 信号通路的激活有关,且孕期运动可能通过调节 RAAS 平衡、抑制 Ang II/TGF- $\beta$ 1/CTGF 信号通路来改善肾脏病变。

#### [参考文献]

- [1] 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.
- [2] GU J, LIU X, WANG Q X, et al. Angiotensin II increases CTGF expression via MAPKs/TGF- $\beta$ 1/TRAF6 pathway in atrial fibroblasts [J]. Exp Cell Res, 2012, 318(16): 2105-2115.
- [3] RUPÉREZ M, LORENZO O, BLANCO-COLIO L M, et al. Connective tissue growth factor is a mediator of angiotensin II-induced fibrosis[J]. Circulation, 2003, 108(12): 1499-1505.
- [4] HSU C N, HOU C Y, HSU W H, et al. Early-life origins of metabolic syndrome: mechanisms and preventive aspects[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11872.
- [5] 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.
- [6] BARKER D J, OSMOND C, SIMMONDS S J, et al. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life[J]. BMJ, 1993, 306(6875): 422-426.
- [7] GRAY S D. Pressure profiles in neonatal spontaneously hypertensive rats[J]. Biol Neonate, 1984, 45(1): 25-32.
- [8] LEE J Y, AZAR S H. Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rat blood pressure after embryo transfer into different wombs and cross-suckling[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2010, 235(11): 1375-1384.
- [9] AL-GBURI S, DEUSSEN A J, GALLI R, et al. Sex-specific differences in age-dependent progression of aortic dysfunction and related cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2017, 312(5): R835-R849.
- [10] ELMARAKBY A A, SULLIVAN J C. Sex differences in hypertension: lessons from spontaneously hypertensive rats (SHR) [J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(15): 1791-1804.
- [11] LIU M, NING X, LI R, et al. Signalling pathways involved in hypoxia-induced renal fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(7): 1248-1259.
- [12] RUSSO E, BUSSALINO E, MACCIÒ L, et al. Non-haemodynamic mechanisms underlying hypertension-associated damage in target kidney components[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9422.
- [13] DUAN Y C, SHI L, JIN Z, et al. Swimming exercise ameliorates hypertension-induced kidney dysfunction via alleviating renal interstitial fibrosis and apoptosis[J]. Kidney Blood Press Res, 2021, 46(2): 219-228.
- [14] TOTOU N L, MOURA S S, COELHO D B, et al. Swimming exercise demonstrates advantages over running exercise in reducing proteinuria and glomerulosclerosis in spontaneously hypertensive rats [J]. Physiol Int, 2018, 105(1): 76-85.
- [15] KUSUYAMA J, ALVES-WAGNER A B, MAKAREWICZ N S, et al. Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism [J]. Nat Metab, 2020, 2(9): 858-872.
- [16] LA RUSSA A, SERRA R, FAGA T, et al. Kidney fibrosis and matrix metalloproteinases (MMPs) [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(5): 192.
- [17] RUBY M, GIFFORD C C, PANDEY R, et al. Autophagy as a therapeutic target for chronic kidney disease and the roles of TGF- $\beta$ 1 in autophagy and kidney fibrosis[J]. Cells, 2023, 12(3): 412.
- [18] BOOR P, SEBEKOVÁ K, OSTENDORF T, et al. Treatment targets in renal fibrosis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(12): 3391-3407.
- [19] GU Y Y, LIU X S, HUANG X R, et al. Diverse role of TGF- $\beta$  in kidney disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 123.
- [20] 曹书源, 常青, 刘国纯, 等. 有氧运动改善自发性高血压大鼠肾纤维化的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(3): 212-217.  
CAO S Y, CHANG Q, LIU G C, et al. Aerobic exercise improves renal fibrosis in spontaneously hypertensive rats[J]. Chin J Appl Physiol, 2022, 38(3): 212-217.
- [21] HUANG C, LIN Y Y, YANG A L, et al. Anti-renal fibrotic effect of exercise training in hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 613.
- [22] LI X C, ZHU D, ZHENG X, et al. Intratubular and intracellular renin-angiotensin system in the kidney: a unifying perspective in blood pressure control[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(13): 1383-1401.
- [23] 王欢, 苏晓敏, 杨雪峰, 等. 髓系细胞血管紧张素 1 型受体在盐敏感性高血压小鼠血管胰岛素抵抗和血管损伤中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 41-48.  
WANG H, SU X M, YANG X F, et al. Role of myeloid angiotensin type 1 receptor in vascular insulin resistance and vascular injury in salt-sensitive hypertensive mice[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(1): 41-48.
- [24] KIM K J, HWANG E S, KIM M J, et al. Antihypertensive effects of polyphenolic extract from Korean red pine (Pinus densiflora Sieb. et Zucc.) bark in spontaneously hypertensive rats[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(4): 333.
- [25] TIPTON A J, MUSALL J B, CRISLIP G R, et al. Greater transforming growth factor- $\beta$  in adult female SHR is dependent on blood pressure, but does not account for sex differences in renal T-regulatory cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 313(4): F847-F853.

(此文编辑 文玉珊)