

本文引用: 刘会敏, 范紫茵, 曹佳琪, 等. 母体运动降低肥胖小鼠成年子代对脑缺血再灌注损伤的易感性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(1): 8-16. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.01.002.

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-01-0008-09

母体运动降低肥胖小鼠成年子代对脑缺血再灌注损伤的易感性

刘会敏¹, 范紫茵¹, 曹佳琪¹, 李琪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]** 探讨母体运动能否降低肥胖小鼠成年子代对脑缺血再灌注损伤的敏感性。**[方法]** 雌性 C57BL/6J 小鼠从 5 周龄开始喂食正常饮食(NCD, 10% 脂肪含量饲料)或高脂饮食(HFD, 60% 脂肪含量饲料)。8 周后, 雌鼠随机分为正常饮食安静组(NCD-SED)、正常饮食运动组(NCD-EX)、高脂饮食安静组(HFD-SED)和高脂饮食运动组(HFD-EX)。运动组进行无负重游泳训练, 水温 32 ~ 34 °C, 水深 20 cm, 60 min/天, 6 天/周。经过 4 周的运动干预后, 将雌鼠与正常饮食雄鼠按 2 : 1 比例进行合笼交配。以见阴道栓且阴道涂片见精子确定为妊娠第 1 天(GD1)。进入妊娠期后, 运动组母鼠继续接受运动干预, 方案调整为 45 min/天, 5 天/周。监测并评估母鼠孕前体重、体脂、葡萄糖耐量和胎鼠体重、体长、胎盘效率等生理指标; 同时选取子代 3 月龄小鼠为研究对象, 建立小鼠大脑中动脉短暂性缺血再灌注(tMCAO/R)损伤模型, 观察脑梗死面积。**[结果]** (1) HFD-SED 组母鼠孕前体重、体脂和葡萄糖耐量曲线下面积显著高于 NCD-SED 组母鼠($P < 0.01$), 而 HFD-EX 组母鼠显著低于 HFD-SED 组($P < 0.05$)。 (2) HFD-SED 组孕期体重始终高于 NCD-SED 组($P < 0.05$); GD15 ~ GD18 期间 HFD-EX 组的体重显著低于 HFD-SED 组($P < 0.05$); 各组孕鼠产仔数差异无显著性。 (3) 各组胎鼠体长差异无显著性($P > 0.05$)。 HFD-SED 组胎鼠体重与胎盘重量显著高于 NCD-SED 组($P < 0.01$), 且胎盘效率显著低于 NCD-SED 组($P < 0.01$); 而 HFD-EX 组胎鼠体重和胎盘重量较 HFD-SED 组显著降低, 胎盘效率显著升高($P < 0.01$)。 (4) HFD-SED 组 3 月龄雌、雄子代体重和体脂均显著高于 NCD-SED 组, 而 HFD-EX 组体重和体脂较 HFD-SED 组显著下降($P < 0.05$)。 (5) 与 NCD-SED 组相比, HFD-SED 组子代因 tMCAO/R 损伤引起的脑梗死面积显著增加($P < 0.05$), 而母体运动使 HFD-EX 组子代的脑梗死面积显著减少($P < 0.05$)。**[结论]** 母体有氧运动能够改善高脂饮食母鼠所致的胎鼠过度生长、成年子代体重和体脂增加等不良影响, 并降低成年子代对脑缺血再灌注损伤的易感性。

[关键词] 母体肥胖; 母体运动; 子代; 脑缺血再灌注损伤

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

Maternal exercise reduces the susceptibility of adult offspring obese mice to cerebral ischemia-reperfusion injury

LIU Huimin¹, FAN Zihan¹, CAO Jiaqi¹, LI Qi¹, SHI Lijun^{1,2,3}, ZHANG Yanyan^{1,2,3}

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 Sport University, Beijing 100084, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate whether maternal exercise can reduce the susceptibility of adult offspring from obese dams to cerebral ischemia-reperfusion injury. **Methods** Female C57BL/6J mice were fed either normal chow diet (NCD, 10% kCal from fat) or high-fat diet (HFD, 60% kCal from fat) starting at 5 weeks of age. After 8 weeks, the female mice were randomly assigned to four groups: normal chow diet and sedentary (NCD-SED), normal chow diet and exercise (NCD-EX), high-fat diet and sedentary (HFD-SED), and high-fat diet and exercise (HFD-EX). The female mice in the exercise groups underwent unloaded swimming (32 ~ 34 °C, 20 cm deep, for 60 min/day, 6 days/week). After the 4-week exercise intervention, female mice were paired with males fed a normal diet for mating at a 2 : 1

[收稿日期] 2025-09-19

[修回日期] 2025-11-20

[基金项目] 国家自然科学基金(32371183, 32200941); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2025KYPT03)

[作者简介] 刘会敏, 硕士研究生, 研究方向为运动与心血管机能调控, E-mail: liuhuimin0303@163.com. 通信作者张严焱, 副教授, 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.

ratio. The day when a vaginal plug was detected and sperm were verified by vaginal cytology was defined as gestational day 1 (GD1). During gestation, exercise was continued for dams in the exercise groups (45 min/day, 5 days/week). Maternal pre-pregnancy body weight, body composition and glucose tolerance were assessed, and fetal growth parameters and placental efficiency were evaluated at term. Subsequently, 3-month-old offspring were selected as research subjects to establish the transient middle cerebral artery occlusion/reperfusion (tMCAO/R) model, and the cerebral infarct area was measured. **Results** (1) Pre-pregnancy body weight, body fat percentage, and the area under the curve for the glucose tolerance test were significantly higher in HFD-SED dams than those in NCD-SED dams ($P < 0.01$), whereas these metrics were significantly lower in HFD-EX dams than those in HFD-SED dams ($P < 0.05$). (2) Body weight during gestational was consistently higher in the HFD-SED group than that in the NCD-SED group ($P < 0.05$). From GD15 to GD18, the body weight of HFD-EX dams was significantly lower than that of HFD-SED dams ($P < 0.05$). There was no significant difference in litter size among the groups. (3) No significant difference was observed in the body length of fetuses among all groups ($P > 0.05$). The HFD-SED group exhibited significantly higher fetal weight and placental weight ($P < 0.01$), but significantly lower placental efficiency ($P < 0.01$) than those in the NCD-SED group. Conversely, fetal weight and placental weight were significantly decreased, while placental efficiency was significantly increased in the HFD-EX group compared with the HFD-SED group ($P < 0.01$). (4) At 3 months of age, the body weight and body fat of both male and female offspring were significantly higher in the HFD-SED group than in the NCD-SED group, whereas they were significantly decreased in the HFD-EX group compared with the HFD-SED group ($P < 0.05$). (5) Compared with the NCD-SED group, offspring of the HFD-SED group showed a significantly larger cerebral infarct area induced by tMCAO/R injury ($P < 0.05$). However, maternal exercise significantly reduced the infarct area in the offspring of the HFD-EX group ($P < 0.05$). **Conclusion** Maternal aerobic exercise mitigates high-fat diet-induced fetal overgrowth and excessive adiposity in adult offspring, and reduces their susceptibility to cerebral ischemia-reperfusion injury.

[**KEY WORDS**] maternal obesity; maternal exercise; offspring; cerebral ischemia-reperfusion injury

肥胖已成为全球性的公共卫生挑战,其在青少年和成人中的患病率持续上升^[1]。作为一种慢性、复发性和进展性疾病,肥胖不仅与高血压、糖尿病、动脉粥样硬化及心力衰竭等心血管疾病密切相关,还可通过脂肪堆积和氧化应激损伤心、脑、肾等重要器官,从而增加心血管事件风险^[2]。因此,针对肥胖实施积极的预防策略并强化健康促进措施具有重要意义。

“健康与疾病的发育起源”(developmental origins of health and disease, DOHaD)理论指出,孕前到生命早期的围产期是一个关键的敏感窗口期,母体的营养和代谢状态能够对子代的生理和代谢功能产生持久影响^[3]。不良的宫内环境(如高脂饮食或肥胖)会改变子代的健康发育轨迹,显著增加其成年子代发生肥胖、心血管疾病、2型糖尿病及脑卒中等多种非传染性疾病的风险^[4]。脑组织对能量供应高度依赖且对缺血缺氧格外敏感,其缺血易感性同样可能在生命早期即被“编程”。有研究显示,母体肥胖或高脂饮食可显著加重新生儿或成年子代对缺血性脑损伤的易感性,表现为脑梗死体积增加和更严重的神经行为缺陷^[5-6]。此外,链脲佐菌素诱导的妊娠期糖尿病模型亦证实,高血糖宫内暴露使子代在遭受低氧缺血打击后表现出更大的梗死面积、更严重的神经损伤及更强的炎症反应^[7]。

在临床研究中,大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型是模拟人类缺血性脑损伤中最经典、最广泛使用的动物模型,可有效复现局灶性脑缺血的核心病理特征,并用于评估脑损伤易感性及其调控因素^[8]。综上,母体不良暴露可能使子代大脑处于一种脆弱易损的状态,这预示着其在遭遇后续生理或病理应激时,其内在的抵抗与修复潜能显著受损。

针对上述风险,现有指南与证据普遍支持在无并发症的妊娠期进行适度身体活动,对母婴均安全且获益明确;美国妇产科医师学会建议无禁忌证的孕妇每周应至少累积 150 min 的中等强度运动,以有效减少妊娠期并发症^[9]。研究表明,母体运动不仅可改善自身代谢与心血管功能,还可通过优化宫内环境改善子代结局^[10-11]。在高脂饮食模型中,孕前与孕期运动干预还可使雄性子代从青年期延续至成年期的糖脂代谢紊乱得到持续改善^[12]。此外,母鼠妊娠期的规律运动可降低幼鼠对脑缺血缺氧损伤的易感性,从而降低脑梗死体积和神经损伤^[13]。在高龄妊娠动物模型中,母体运动有助于提升子代的学习记忆与运动表现^[14]。然而,现有研究多数聚焦于出生后早期的缺血缺氧模型,或以行为学与分子替代指标为主要终点,对梗死体积、神经功能评分等客观结局的系统验证不足;此外,肥胖

母亲运动的保护效应能否延续至子代成年期并降低其成年期脑缺血再灌注损伤的易感性,目前尚未见报道。

因此,本研究建立高脂饮食诱导的母鼠肥胖模型,并结合孕前孕期游泳运动干预,以3月龄子代小鼠作为研究对象,采用大脑中动脉短暂性缺血再灌注手术建立缺血再灌注模型,定量分析脑缺血面积,以明确肥胖母鼠的运动能否降低其子代在成年期对脑缺血再灌注损伤的易感性,从而为生命早期干预在降低子代成年期脑血管疾病风险方面提供新的实验依据。

1 资料和方法

1.1 实验动物

选用 SPF 级野生型 C57BL/6J 小鼠,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)。4 周龄雌鼠适应性饲养 1 周后,随机分为正常饮食(normal chow diet, NCD) 组和高脂饮食(high fat diet, HFD) 组,分别喂养普通饲料(10% 脂肪含量饲料)或高脂饲料(60% 脂肪含量饲料)。动物自由进食饮水,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。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:2023010A)。

1.2 实验分组及运动方案

C57BL/6J 雌鼠分别喂食普通饲料或高脂饲料 8 周后,随机分为正常饮食安静(normal chow diet and sedentary, NCD-SED) 组、正常饮食运动(normal chow diet and exercise, NCD-EX) 组、高脂饮食安静(high-fat diet and sedentary, HFD-SED) 组、高脂饮食运动(high-fat diet and exercise, HFD-EX) 组。运动干预 4 周后,各组雌鼠与正常饮食的同品系同周龄雄鼠按 2:1 比例合笼交配,次日晨起检查雌鼠阴道口,观察到阴道栓并通过阴道涂片确认精子存在的当天记为妊娠第 1 天(gestational day 1, GD1)。妊娠期与哺乳期,各组饮食方案与分组时维持一致。各组母鼠子代在 21 天龄时断乳,以普通饲料饲养至 3 月龄用于后续实验。

运动组母鼠于孕前 4 周至妊娠期(GD1~GD18)进行无负重游泳训练,水温 32~34 °C,水深 20 cm;孕前 60 min/天,6 天/周,孕期 45 min/天,5 天/周。安静组母鼠置于浅水(水深 5 cm)中浸泡适应水环境。母鼠总孕程约 19~21 天,胎鼠研究选取胚胎第 19 天(embryonic day 19, ED19)的胎鼠进行。

1.3 主要试剂和仪器

异氟烷(瑞沃德,中国),2,3,5-氯化三苯基四氮唑 TTC 染料(Sigma, 美国)。小动物呼吸麻醉机(Kent Scientific, 美国),数字化双能量 X 光检测仪(iDxa, GE, 美国),激光散斑血流成像仪(moorFLPI-2, 英国),脑模具、MCAO 线栓(瑞沃德,中国)。

1.4 胎盘与胎鼠指标测定

母鼠妊娠期约 19~21 天,在胚胎第 19 天时取材。母鼠在异氟烷深麻醉下采血并剖宫取胎,记录每窝胎数。对每一只胎鼠与其对应胎盘进行一一配对称量:将胎鼠轻拭去表面液体并去除脐带残端与胎膜,用电子分析天平(读数精度 0.001 g)称量胎鼠体重;随后剥离并轻拭对应胎盘后称量胎盘重量排除吸收胎/死胎/畸形。胎鼠体长定义为头顶至臀部的直线距离,胎鼠仰卧中立位,使用卡尺(读数精度 0.1 cm)测量胎鼠体长。胎盘效率=胎鼠体重(g)/胎盘重量(g)。记录每组母鼠数量与胎鼠数量。

1.5 体成分测定

采用数字化双能量 X 光检测仪对小鼠进行体成分测量。测量过程中通过持续吸入 2% 异氟烷维持小鼠麻醉,以避免扫描时运动干扰。小鼠置于俯卧位,四肢自然伸展并固定于扫描台指定位置后进行全身扫描后,获得体脂百分比。

1.6 葡萄糖耐量试验

将小鼠禁食 6 h(饮水自由),随后称量体重并测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)(0 min)。按 1.5 g/kg 体重的剂量经腹腔注射 20% 葡萄糖溶液(注射体积=7.5 μL/g 体重);在注射后 15、30、60、120 min 取尾静脉血,使用葡萄糖脱氢酶法血糖仪测定并记录血糖值。数据分析采用时间-血糖曲线的梯形法计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。

1.7 激光散斑血流成像系统监测脑血流量

3 月龄小鼠异氟烷麻醉后取俯卧位固定于恒温鼠板(≈37 °C),切开头皮并分离皮下组织与黏膜,充分暴露颅骨表面并保持湿润。启动血流监测系统(如激光散斑成像),将小鼠转移至检测平台,头部固定于立体定位仪,调整姿势使其呼吸、心率平稳。先测量未缺血时两侧大脑中动脉供血区血流量,缝合头部皮肤,开始建立 tMCAO 模型。于缺血后即刻、45 min 和 24 h 在异氟烷维持麻醉条件下重复监测两侧大脑的血流量变化;每次记录前待呼吸与心率稳定后再开始采集。

1.8 小鼠大脑缺血再灌注模型制备

采用 Longa 方法构建小鼠大脑中动脉短暂性缺

血(transient MCAO, tMCAO)模型^[15]。造模前禁食 8 h、不限水,所有手术器械经高压灭菌处理。麻醉采用 5% 异氟烷吸入诱导,2% 异氟烷维持,待肌肉松弛、呼吸与心率平稳后,将小鼠仰卧固定于恒温手术板。常规颈部备皮消毒,经正中切口钝性分离,暴露左侧颈总动脉(common carotid artery, CCA)、颈外动脉(external carotid artery, ECA)及颈内动脉(internal carotid artery, ICA)。夹闭 CCA,于 ECA 切口处插入线栓,沿 ICA 缓慢推进至标记位置并固定,当患侧脑血流灌注下降超过 50% 即判定阻塞成功^[16]。缺血 45 min 后拔出线栓,建立再灌注模型。线栓规格与体重匹配:15 ~ 20 g 选用 0.17 ~ 0.19 mm 硅胶头直径;21 ~ 25 g 选用 0.20 ~ 0.21 mm。小鼠应用 Zea Longa 的 5 分制评分标准,分别在缺血 45 min 和再灌注 24 h 给予神经功能缺损评分。0 分:行为正常,没有任何神经功能缺损;1 分:不能完全伸展对侧前肢;2 分:爬行时向对侧转圈;3 分:行走时身体向对侧倾倒;4 分:无法自主行走并伴有意识障碍。纳入缺血 45 min 得分为 1 ~ 3 分的模型,否则被排除在研究之外。

1.9 TTC 染色

再灌注 24 h 后,小鼠经麻醉处死,迅速取脑并置于 0 ~ 4 °C 的 PBS 溶液清洗。然后脑组织在 -40 °C 下冰冻约 20 min 后切成 2 mm 厚的冠状切片,置于 37 °C 预热的 2% TTC 溶液中避光孵育

15 min。随后,切片经 10% 福尔马林固定 24 h,扫描脑片成像。TTC 染色中梗死区域呈白色,存活组织呈红色。计算脑梗死面积[脑梗死面积=(MCAO 侧梗死面积/同侧总面积)×100%],使用 Image J 软件分析计算。

1.10 统计与分析

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 GraphPad Prism 10.4.0 软件进行统计分析。各组数据采用双因素方差分析(饮食×运动,Two-way ANOVA),事后比较采用 Bonferroni 校正。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高脂饮食及运动干预对母鼠孕前的影响

对怀孕前母鼠进行体重、体成分及葡萄糖耐量试验(glucose tolerance test, GTT),结果发现,HFD-SED 组母鼠的体重和体脂率均显著高于 NCD-SED 组($P < 0.01$),而 HFD-EX 组母鼠的体重和体脂率均显著低于 HFD-SED 组($P < 0.05$)。同时,HFD-SED 组母鼠的 GTT 曲线下面积显著高于 NCD-SED 组($P < 0.01$),提示高脂饮食母鼠糖耐量受损;HFD-EX 组母鼠的 GTT 曲线下面积较 HFD-SED 组明显下降($P < 0.01$;图 1)。

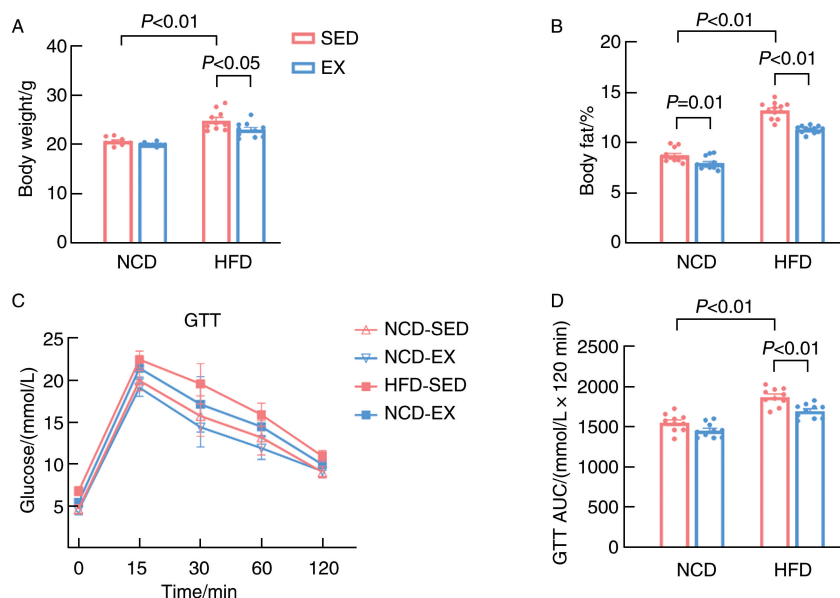


图 1. 高脂饮食及运动干预对母鼠孕前的影响

A 为各组母鼠孕前体重统计图(NCD-SED 组和 NCD-EX 组 $n=8$;HFD-SED 组和 HFD-EX 组 $n=10$);B 为各组母鼠孕前体脂统计图($n=10$);C 为葡萄糖耐量试验时间-血糖曲线($n=10$);D 为各组母鼠孕前葡萄糖耐量曲线下面积统计结果($n=10$)。

Figure 1. Pre-pregnancy effects of high-fat diet and exercise intervention on dams

2.2 高脂饮食及运动干预对母鼠孕期体重和产仔数的影响

各组母鼠在妊娠期间的体重均呈稳定上升趋势。在整个妊娠期间(GD1~GD18),HFD-SED组母鼠体重始终显著高于NCD-SED组($P<0.05$);而

GD15~GD18期间,HFD-EX组的体重显著低于HFD-SED组($P<0.05$),提示孕期运动可部分抵消高脂饮食导致的体重过度增长。此外,各组母鼠产仔数差异无显著性($P>0.05$),表明母鼠高脂饮食或运动干预对小鼠的生殖能力未产生显著影响(图2)。

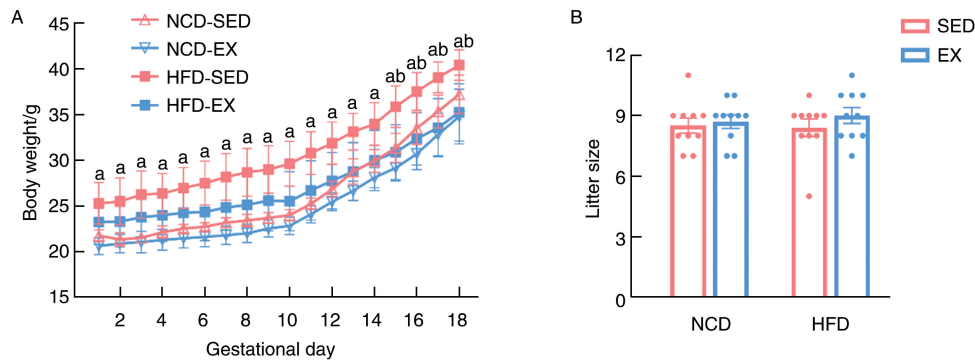


图2. 高脂饮食及运动干预对母鼠孕期体重和产仔率的影响

A为各组母鼠孕期(GD1~GD18)每日体重变化趋势统计图($n=7$);B为各组母鼠产仔数统计图($n=10$)。

a为 $P<0.05$,HFD-SED组与NCD-SED组相比;b为 $P<0.05$,HFD-EX组与HFD-SED组相比。

Figure 2. Impact of high-fat diet and exercise intervention on gestational body weight and litter size on dams

2.3 母鼠高脂饮食及运动干预对胎鼠生长发育和3月龄子代体重和体脂的影响

各组雌、雄性胎鼠体长差异均无显著性($P>0.05$;图3A)。与NCD-SED组相比,HFD-SED组雌、雄性胎鼠的体重与胎盘重量均显著增加($P<0.01$),而胎盘效率显著下降($P<0.01$)。值得注意的是,与HFD-SED组相比,HFD-EX组雌、雄性胎鼠的体重和胎盘重量均显著降低,且胎盘效率显著升高($P<0.01$,图3B-D)。综上,高脂饮食导致胎鼠过度生长并降低胎盘效率,而母体运动干预能够显著减轻这些不良效应,促进胎鼠正常生长发育。

在3月龄子代中,HFD-SED组的雌、雄性子代体重较NCD-SED组显著增加,体脂亦显著增加(均 $P<0.05$);母鼠运动干预可部分逆转上述变化,HFD-EX组雌、雄性子代体重较HFD-SED组显著下降,体脂亦显著下降(均 $P<0.05$;图3E、3F)。结果表明,母体运动干预对高脂饮食母鼠子代的体重和体脂具有显著改善作用。

2.4 母鼠高脂饮食及运动干预对子代小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以确认tMCAO/R模型的建立。MCAO手术完成后即刻,缺血侧大脑皮层灌注迅速下降并呈广泛低

灌注;45 min时低灌注持续存在;再灌注24 h后血流有所恢复但未达基线水平,提示缺血再灌注过程成功完成(图4A)。MCAO术后根据Zea Longa评分纳入神经功能缺损明确的小鼠——表现为对侧前肢不能完全伸展、爬行时向对侧转圈和行走时身体向对侧倾倒(图4B)。缺血45 min以及再灌注24 h后Zea Longa评分结果发现,各组子代小鼠在缺血45 min后的评分差异无显著性;经24 h再灌注后,各组子代小鼠Zea Longa评分均有所降低,其中HFD-SED组在雌、雄小鼠中的评分均显著高于NCD-SED($P<0.05$),提示母体高脂饮食加重缺血后功能受损(表1)。随后,我们取各组子代小鼠的脑组织进行TTC染色,并对梗死面积进行定量评估,结果发现,HFD-SED组3月龄子代在MCAO/R后白色梗死区最为显著;在高脂背景下母体运动(HFD-EX组)使梗死范围缩小(图5A)。定量结果显示,无论是雌性还是雄性子代,HFD-SED组均存在更为明显的白色梗死区域,其梗死面积较NCD-SED组显著增加($P<0.05$),而母体在孕前与孕期实施运动干预后,HFD-EX组子代的梗死面积较HFD-SED组显著降低($P<0.05$;图5B)。结果表明,高脂饮食背景下的母鼠运动可降低子代对脑缺血再灌注损伤的易感性,具体表现为梗死范围显著缩小。

表 1. 各组子代 3 月龄小鼠不同阶段 Zea Longa 评分

Table 1. Zea Longa scores at different stages in 3-month-old offspring across groups

阶段		NCD-SED 组	NCD-EX 组	HFD-SED 组	HFD-EX 组
缺血 45 min 后	雌性	2.00±0.26	2.00±0.26	2.33±0.21	2.00±0.26
	雄性	2.00±0.26	1.83±0.31	2.50±0.22	2.17±0.31
再灌注 24 h 后	雌性	1.33±0.21	1.20±0.20	2.17±0.17 ^a	1.67±0.21
	雄性	1.33±0.21	1.17±0.17	2.40±0.24 ^a	1.67±0.21

注:a 为 $P<0.05$, 与 NCD-SED 组相比。除雌性 NCD-EX 组和雄性 HFD-SED 组 $n=5$ 外, 其余各组 $n=6$ 。

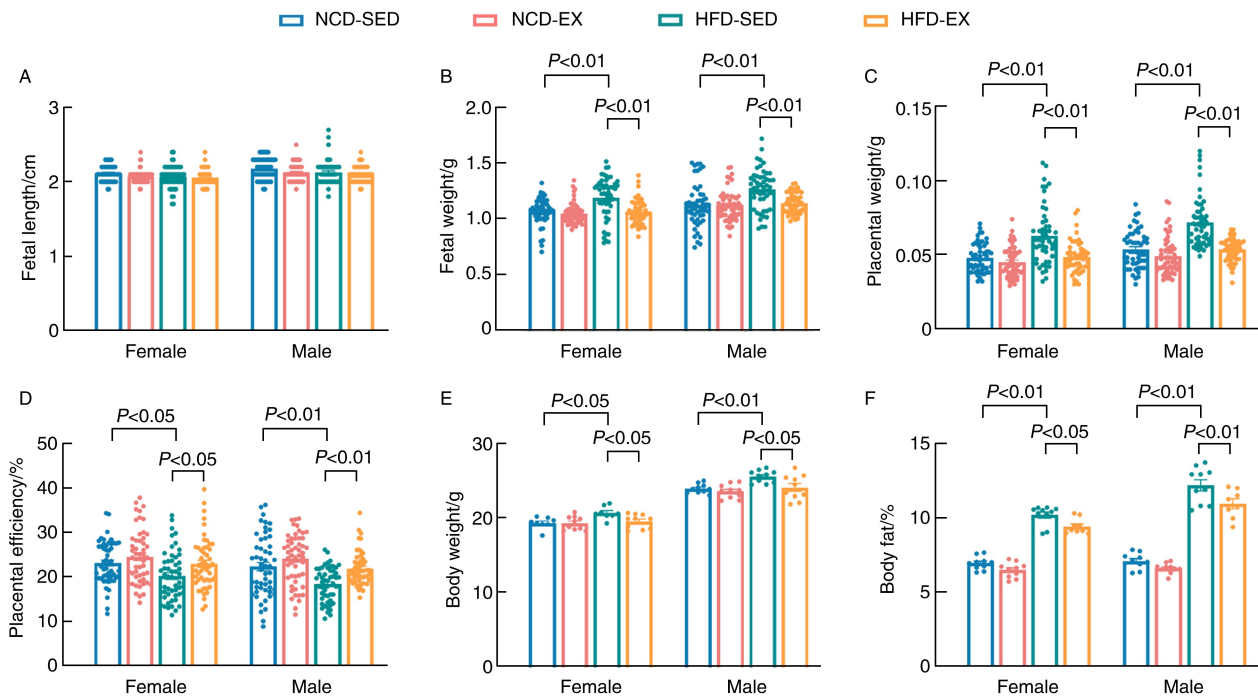


图 3. 母鼠高脂饮食及运动对胎鼠生长发育及 3 月龄子代体重和体脂的影响

A 为各组胎鼠体长统计图, B 为各组胎鼠体重统计图, C 为各组胎鼠胎盘重量统计图, D 为各组胎鼠胎盘效率统计图 (雌性: NCD-SED 组 $n=52$, NCD-EX 组 $n=52$, HFD-SED 组 $n=44$, HFD-EX 组 $n=51$; 雄性: NCD-SED 组 $n=52$, NCD-EX 组 $n=50$, HFD-SED 组 $n=48$, HFD-EX 组 $n=50$); E 为 3 月龄子代体重统计图 (雌性: NCD-SED 组 $n=8$, NCD-EX 组 $n=10$, HFD-SED 组 $n=9$, HFD-EX 组 $n=10$; 雄性: $n=10$); F 为 3 月龄子代体脂统计图 (雌性: NCD-SED 组 $n=10$, NCD-EX 组 $n=10$, HFD-SED 组 $n=10$, HFD-EX 组 $n=9$; 雄性: NCD-SED 组 $n=10$, NCD-EX 组 $n=10$, HFD-SED 组 $n=10$, HFD-EX 组 $n=9$)。

Figure 3. Impact of maternal high-fat diet and exercise intervention on fetal growth and development, and body weight and body fat of 3-month-old offspring

3 讨论

本研究证实, 高脂饮食使母鼠孕前体重和体脂显著增加并伴随糖耐量受损, 继而导致胎鼠过度生长并提高成年子代对脑缺血再灌注损伤的易感性。而母体运动能够改善高脂饮食带来的不良影响, 不仅改善母鼠孕前体重、体脂和糖耐量异常, 还促进胎鼠正常生长发育, 并在成年子代中减轻肥胖表现, 降低成年子代对脑缺血再灌注损伤的易感性。

早期营养和环境因素的不良影响可通过改变胎儿的机体结构与代谢, 增加成年期心血管疾病风

险。母体的营养、激素和代谢环境在受孕前后这一关键敏感期具有长期编程效应^[17-18], 因此在围受孕期进行生活方式干预不仅有助于改善母体健康, 也可能为后代的心血管健康提供持久保护。本研究发现, 母鼠高脂饮食导致胎盘功能受损, 尽管胎鼠体重与胎盘重量增加, 但将母鼠营养转化为胎鼠生长的胎盘效率却显著下降。这种低效的胎盘功能可能导致营养物质和氧气的输送失衡, 或改变关键激素和生长因子的信号传导, 从而直接影响正在发育的胎儿器官, 包括大脑及其血管系统^[19-20]。此外, 本研究还发现, 胎鼠体重增加的同时体长并未

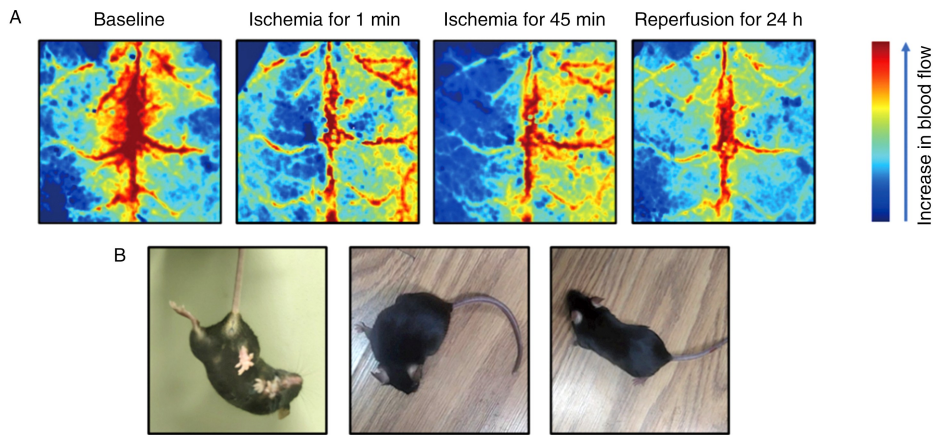


图 4. 小鼠脑缺血再灌注模型的建立

A 为小鼠脑部激光散斑血流成像;B 为纳入评分标准的小鼠行为表现,从左至右分别为对侧前肢不能完全伸展(1分)、爬行时向对侧转圈(2分)、行走时身体向对侧倾倒(3分)。

Figure 4. Induction of cerebral ischemia-reperfusion model in mice

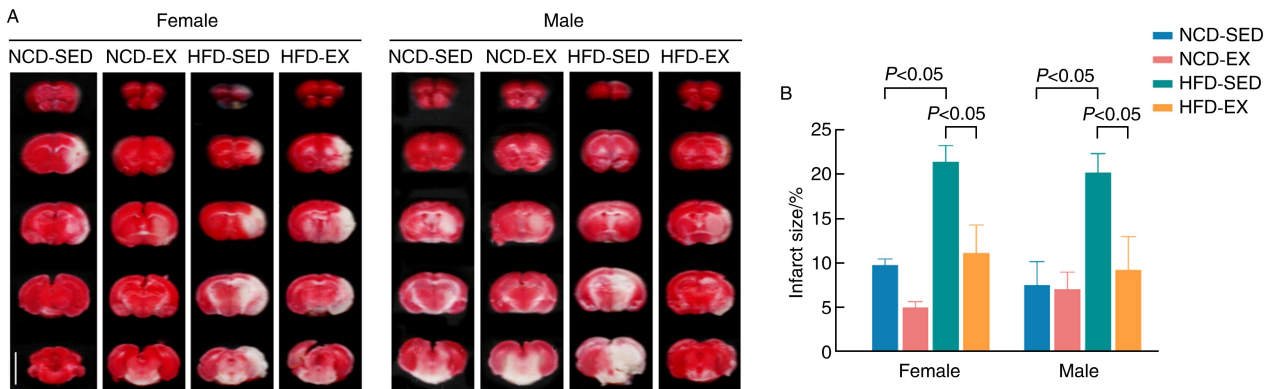


图 5. 母鼠高脂饮食和运动干预对 3 月龄子代小鼠脑缺血再灌注损伤的影响

A 为 3 月龄子代 tMCAO/R 术后大脑 TTC 染色代表性图片(白色为梗死区域,红色为未梗死区域,标尺为 0.5 cm);B 为 3 月龄子代 tMCAO 术后再灌注 24 h 后的梗死面积(雌性:NCD-SED 组 $n=6$,NCD-EX 组 $n=5$,HFD-SED 组 $n=3$,HFD-EX 组 $n=4$;雄性: $n=5$)。

Figure 5. Impact of maternal high-fat diet and exercise intervention on cerebral ischemia-reperfusion injury in 3-month-old offspring

改变,这提示胎鼠过度生长并非匀称的整体性增大,而是呈现出脂肪堆积主导的身体组成的改变,从而为未来心脑血管疾病埋下隐患。体长主要反映骨骼系统的线性生长,是瘦体重的良好指标,婴儿期体重增加越大与青春期脂肪量增加相关,而婴儿期身高增加越多与脂肪量越低有关^[21]。在体长不变的情况下,体重的增加极有可能源于脂肪组织的过度堆积。已有研究表明,即母体肥胖或 HFD 主要导致新生儿脂肪量增加,而瘦体重未呈现同步比例增长,这正是子代未来肥胖和代谢性疾病的基础^[22]。母亲运动作为一种有效干预手段,能够显著纠正上述异常发育轨迹。以往研究表明,孕前及孕期运动可以控制或降低妊娠期体重增长^[23],并通过改善胎盘血管生成、增强血流灌注,降低局部炎症

和氧化应激,优化胎盘功能,防止胎儿过度生长,为胎儿提供更为稳定和健康的生长环境^[24-25]。与这些研究一致,本研究结果显示,在高脂饮食背景下,母鼠运动不仅能够抑制胎鼠和胎盘的过度生长,更关键的是可恢复胎盘效率,最终改善胎鼠的生长发育。

生命早期的不良暴露(如妊娠期糖尿病、高血压、营养过剩或营养不足等)均可能增加子代对脑损伤的易感性。母亲肥胖会影响后代大脑发育,可能从胎儿期开始,并延伸到产后早期、学龄期和成年期^[26]。基于加拿大曼尼托巴省的人群队列研究显示,宫内暴露于妊娠期糖尿病的后代在青春期和成年时期发生心血管事件(脑梗死)的风险提高约 1.42 倍^[27]。妊娠早期饥荒暴露与男性后代较小的

脑容量及整体脑灌注不足相关^[28]。同时,母亲子痫前期/妊娠期高血压与子代缺血性心脑血管事件风险上升独立相关^[29]。动物模型中,母体子痫前期可致胎鼠脑血管生长因子表达下调、脑微血管面积减少、炎症增强与小胶质细胞活化,进而削弱脑灌注能力^[30]。而妊娠期脂多糖诱导的母鼠炎症则显著加重子代脑缺血再灌注损伤,表现为梗死体积增加与神经功能恶化^[31]。综合来看,宫内不良环境可导致更脆弱的脑血管表型,使成年子代面临缺血应激时更易发生严重损伤。

越来越多的证据表明,母体运动对后代大脑具有持久的保护作用。本研究同样发现,肥胖母鼠运动后所生子代对脑缺血再灌注损伤的易感性显著降低,提示母体运动可赋予后代更强的缺血性脑损伤抵抗力。这一发现与既往研究一致,如孕期有氧运动可明显降低高血压大鼠成年子代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^[32]。这一保护作用可能源于多重生物学途径:例如,Brislane 等^[33]观察到孕期运动有助于降低子代颈动脉壁厚的趋势,这可通过改善脑血管结构、改善脑部血流量、促进侧支循环,从而增强脑缺血应激下的耐受性。跑台运动可抑制新生鼠缺血缺氧后脑组织中含吡啶结构域的 NOD 样受体蛋白 3 炎性小体(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome, NLRP3)和 Caspase-1 的表达,减少程序性细胞死亡^[34]。有研究证实,环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cAMP response element-binding protein, cAMP/PKA/CREB)信号通路的激活能够抑制 NLRP3 介导的神经炎症,从而减轻缺血性脑卒中大鼠的脑组织损伤,减少脑梗死体积并改善神经功能^[35]。孕期游泳同样显示出显著的神经保护作用,其可维持早期线粒体功能、降低活性氧生成并保护脑能量代谢,从而促进成年期认知功能恢复^[36]。此外,孕前和孕期运动可上调子代脑内神经营养因子,增强突触可塑性,同时抑制炎症因子表达和胶质细胞过度活化,使大脑在缺血挑战来临前处于更有利的神经生理状态^[37]。相对而言,母体炎症可通过激活环氧合酶 2/前列腺素 D2/前列腺素 D2 受体 2(cyclooxygenase-2/prostaglandin D2/prostaglandin D₂ receptor 2, COX-2/PGD2/DP₂)通路显著放大子代脑缺血再灌注损伤^[36]。由此推测,本研究观察到母体运动减小子代梗死体积、改善神经功能结局,很可能与其在孕期重塑母

体炎症水平、线粒体功能及神经营养环境,从而下调“高危”神经血管表型、提高脑组织对缺血再灌注打击的耐受阈值密切相关。

综上,本研究揭示了肥胖母鼠的运动干预不仅能改善母体代谢和宫内环境,促进胎鼠健康发育,其影响更是延续至成年期,有效降低子代对脑缺血再灌注损伤的敏感性。这一结果强调了母鼠生理状态对子代神经系统的深远影响,并提示孕期运动可能在塑造子代脑部损伤敏感性方面具有重要作用。本研究仍存在一些不足之处:首先,研究仅关注 3 月龄子代的急性损伤指标,尚未评估行为学表现与长期神经功能,保护效应的持久性仍待验证;其次,本研究目前主要呈现基于表型层面的实验观察,尚未从胎盘适应、血脑屏障/微血管功能或表观遗传重塑等层面进行机制验证。未来研究需将行为学、组织学及分子机制实验结合,进一步明确母体运动与子代脑健康之间的因果机制。

[参考文献]

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. *Lancet*, 2024, 403(10431): 1027-1050.
- [2] TRAN A H, WALSH A, URBINA E M. Hypertension, obesity, and target organ injury in children: an emerging health care crisis [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2025, 27(1): 12.
- [3] BARKER D J, OSMOND C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales [J]. *Lancet*, 1986, 1(8489): 1077-1081.
- [4] ALBRECHT M, WORTHMANN A, HEEREN J, et al. Maternal lipids in overweight and obesity: implications for pregnancy outcomes and offspring's body composition [J]. *Semin Immunopathol*, 2025, 47(1): 10.
- [5] WALÅS A, SIMATOU E, ANDERSSON FRANKO M, et al. Maternal overweight and obesity and risk of perinatal ischemic stroke: a nationwide cohort study [J]. *Neurology*, 2025, 104(6): e213333.
- [6] LIN C, SHAO B, ZHOU Y, et al. Maternal high-fat diet influences stroke outcome in adult rat offspring [J]. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56(2): 101-112.
- [7] GONG L, JIANG S, TIAN J, et al. STZ-induced gestational diabetes exposure alters PTEN/AKT/mTOR-mediated autophagy signaling pathway leading to increase the risk of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. *Reprod Toxicol*, 2024, 123: 108494.
- [8] ZENG L, HU S, ZENG L, et al. Animal models of ischemic stroke with different forms of middle cerebral artery occlusion [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(7): 1007.
- [9] SYED H, SLAYMAN T, DUCHENE THOMA K. ACOG committee opinion no. 804: physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period [J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(2): 375-376.
- [10] LI S, CHEN Y, ZHANG Y, et al. Prenatal exercise reprograms

- the development of hypertension progress and improves vascular health in SHR offspring [J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 139: 106885.
- [11] DAVENPORT M H, MEAH V L, RUCHAT S M, et al. Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(21): 1386-1396.
- [12] ZHOU L, XIAO X, LI M, et al. Maternal exercise improves high-fat diet-induced metabolic abnormalities and gut microbiota profiles in mouse dams and offspring [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 292.
- [13] GORGIJ E, FANAELI H, YAGHMAEI P, et al. Treadmill exercise during pregnancy decreased vulnerability to neonatal hypoxia-ischemia through reducing inflammation and increasing antiapoptotic gene expressions and antioxidant capacity in rats [J]. *Stroke Res Treat*, 2021, 2021: 5512745.
- [14] KIM T W, PARK S S, PARK H S. Effects of exercise training during advanced maternal age on the cognitive function of offspring [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5517.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] BARKER D J. The origins of the developmental origins theory [J]. *J Intern Med*, 2007, 261(5): 412-417.
- [18] GLUCKMAN P D, HANSON M A. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective [J]. *Pediatr Res*, 2004, 56(3): 311-317.
- [19] LOUWEN F, KREIS N N, RITTER A, et al. Maternal obesity and placental function: impaired maternal-fetal axis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 309(6): 2279-2288.
- [20] ELEFThERIADES A, KOULOURAKI S, BELEGRIKOS A, et al. Maternal obesity and neurodevelopment of the offspring [J]. *Nutrients*, 2025, 17(5): 891.
- [21] NORRIS S A, NYATI L H, MURPHY-ALFORD A, et al. Infant growth and body composition from birth to 24 months: are infants developing the same? [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2024, 78(11): 952-962.
- [22] WILLIAMS K R, BRIGHT H A, FRYER A D, et al. Maternal high-fat diet programs offspring airway hyperinnervation and hyperresponsiveness [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(1): e181070.
- [23] GRAU GONZÁLEZ A, SÁNCHEZ DEL PINO A, AMEZCUA-PRIETO C, et al. An umbrella review of systematic reviews on interventions of physical activity before pregnancy, during pregnancy, and postpartum to control and/or reduce weight gain [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 166(3): 915-931.
- [24] PAHLAVANI H A, LAHER I, WEISS K, et al. Physical exercise for a healthy pregnancy: the role of placentokines and exerikines [J]. *J Physiol Sci*, 2023, 73(1): 30.
- [25] HARDY D B, MU X, MARCHIORI K S, et al. Exercise in pregnancy increases placental angiogenin without changes in oxidative or endoplasmic reticulum stress [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2021, 53(9): 1846-1854.
- [26] PARSAEI M, HASHEMI S M, MOGHADDAM H S, et al. A systematic review of MRI studies on the effects of maternal obesity on offspring brain structure and function [J]. *J Neurosci Res*, 2024, 102(7): e25368.
- [27] GUILLEMETTE L, WICKLOW B, SELLERS E A C, et al. Intra-uterine exposure to diabetes and risk of cardiovascular disease in adolescence and early adulthood: a population-based birth cohort study [J]. *CMAJ*, 2020, 192(39): E1104-E1113.
- [28] SNOWDEN S G, KOULMAN A, GASER C, et al. Prenatal exposure to undernutrition is associated with a specific lipid profile predicting future brain aging [J]. *NPJ Aging*, 2024, 10(1): 42.
- [29] YANG F, JANSZKY I, GISSLER M, et al. Association of maternal preeclampsia with offspring risks of ischemic heart disease and stroke in Nordic countries [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(11): e2242064.
- [30] ZHANG H, LIN J, ZHAO H. Impacts of maternal preeclampsia exposure on offspring neuronal development: recent insights and interventional approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11062.
- [31] LI Y, LUO W, ZHANG J, et al. Maternal inflammation exaggerates offspring susceptibility to cerebral ischemia-reperfusion injury via the COX-2/PGD2/DP₂ pathway activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1571705.
- [32] 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.
- CAO J Q, NI Z Q, SHAN M L, et al. Protective effects of exercise during pregnancy on brain ischemia-reperfusion injury in offspring of hypertensive rats [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(12): 1032-1040.
- [33] BRISLANE Á, JONES H, HOLDER S M, et al. The effect of exercise during pregnancy on maternal and offspring vascular outcomes: a pilot study [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(2): 510-523.
- [34] GORGIJ E, FANAELI 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.
- [35] 曾恒, 仇丽雅, 黄青青. 布托啡诺调节 PKA/CREB 信号通路对缺血性脑卒中大鼠神经元焦亡的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(1): 17-23.
- ZENG H, QIU L Y, HUANG Q Q. The effect of butorphanol on neuronal pyroptosis in ischemic stroke rats by regulating the PKA/CREB signaling pathway [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(1): 17-23.
- [36] SANCHES E F, DOS SANTOS T M, ODORCYK F, et al. Pregnancy swimming prevents early brain mitochondrial dysfunction and causes sex-related long-term neuroprotection following neonatal hypoxia-ischemia in rats [J]. *Exp Neurol*, 2021, 339: 113623.
- [37] WANG K, ZHAO J, WANG Y, et al. Exercise benefits yourself and your offspring: a mini-review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1606790.