

有氧运动对自发性高血压大鼠肾脏纤维化及细胞凋亡的影响

王倩倩¹ 刘静² 万琼³

¹郑州工业应用技术学院体育学院, 郑州 451100; ²解放军总医院第三医学中心病理科, 北京 100039; ³解放军总医院第三医学中心卫勤部, 北京 100039

通信作者: 万琼, Email: wanqionsun@126.com

【摘要】 目的 观察规律有氧运动对自发性高血压大鼠肾脏纤维化及细胞凋亡的影响。**方法** 采用随机数字表法将 30 只 6 周龄雄性自发性高血压大鼠 (SHR) 分为高血压安静组 (简称安静组) 及高血压运动组 (简称运动组), 每组 15 只。同期选取 10 只年龄、性别相匹配的 Wistar-Kyoto 大鼠纳入正常血压对照组 (简称正常对照组)。运动组大鼠给予 12 周游泳运动 (每天运动 60 min, 每周运动 5 d), 安静组及正常对照组大鼠均在鼠笼内安静饲养。于训练前及末次训练结束后检测各组大鼠尾动脉血压; 于末次训练结束后测定各组大鼠 24 h 尿蛋白、血尿素氮及血清肌酐含量, 利用 Masson 染色观察肾脏间质纤维化程度并计算胶原容积分数 (CVF), 采用 TUNEL 染色法记录肾小管上皮组织凋亡细胞数量并计算细胞凋亡率, 利用 Western blot 法检测肾脏转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、Smad2/3、Smad7、Bax 和 Bcl-2 蛋白表达量。**结果** 与干预前比较, 干预后安静组收缩压、舒张压及平均动脉压均显著升高 ($P < 0.05$), 运动组收缩压、舒张压及平均动脉压均显著降低 ($P < 0.05$), 正常对照组血压无明显变化 ($P > 0.05$)。与正常对照组比较, 干预后安静组血压、24 h 尿蛋白、血尿素氮及血清肌酐含量、细胞凋亡率、TGF- $\beta 1$ 、Smad2/3 和 Bax 蛋白表达量均明显增加 ($P < 0.05$), Smad7 及 Bcl-2 蛋白表达量均明显降低 ($P < 0.05$); 与安静组比较, 干预后运动组大鼠血压、24 h 尿蛋白、血尿素氮及血清肌酐含量、细胞凋亡率、TGF- $\beta 1$ 、Smad2/3 和 Bax 蛋白表达量均显著下降 ($P < 0.05$), Smad7 及 Bcl-2 蛋白表达量均显著增加 ($P < 0.05$)。**结论** 规律有氧运动能通过抑制肾脏纤维化及细胞凋亡改善自发性高血压大鼠肾功能障碍。

【关键词】 有氧运动; 高血压; 高血压肾病; 肾脏纤维化; 细胞凋亡

基金项目: 河南省科技攻关项目 (232102321125)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.06.002

The effects of aerobic exercise on renal fibrosis and apoptosis in spontaneously hypertensive rats

Wang Qianqian¹, Liu Jing², Wan Qiong³

¹Sports College of Zhengzhou University of Industrial Technology, Zhengzhou 451100, China; ²Department of Pathology, ³Department of Health Services, The Third Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: Wan Qiong, Email: wanqionsun@126.com

【Abstract】 Objective To explore any effect of regular aerobic exercise on renal fibrosis and apoptosis in rats with spontaneous hypertension. **Methods** Thirty 6-week-old male spontaneously hypertensive rats were randomly divided into a sedentary group (group HS) and an exercise group (group HE). Ten age- and sex-matched Wistar-Kyoto rats formed a control group. The rats in group HE underwent 12 weeks of swimming exercise lasting 60 minutes, five times a week, while the other two groups were kept quiet in their cages. Before and after the training, the tail artery blood pressure of each rat was measured. Renal function was evaluated after the experiment by measuring 24h urine protein, blood urea nitrogen and serum creatinine levels, while the degree of renal interstitial fibrosis was measured using Masson staining and the collagen volume fraction was calculated. The number of apoptotic cells in the renal tubular epithelial tissue was recorded by TUNEL staining and the apoptosis rate was calculated. The expression of renal transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), Smad2/3, Smad7, Bax and Bcl-2 protein were detected using western blotting. **Results** After the intervention, the average systolic and diastolic blood pressure and mean arterial pressure of group HS had increased significantly, while those of group HE had decreased significantly, with no significant changes in those measurements among the control group. Compared with

the control group, after the intervention, the average blood pressure, 24h urinary protein, blood urea nitrogen and serum creatinine, as well as the cell apoptosis rate and expression of TGF- β 1, Smad2/3 and Bax had increased significantly, and that of Smad7 and Bcl-2 had decreased significantly in group HS. And compared with group HS, in group HE the average blood pressure, 24h urinary protein, blood urea nitrogen, serum creatinine and the cell apoptosis rate had decreased significantly, together with the expression of TGF- β 1, Smad2/3 and Bax, but the average expression of Smad7 and Bcl-2 had increased significantly. **Conclusion** Regular aerobic exercise can relieve the renal dysfunction seen in spontaneous hypertension, at least in rats, by inhibiting renal fibrosis and apoptosis.

【Key words】 Aerobic exercise; Hypertension; Hypertensive nephropathy; Renal fibrosis; Apoptosis

Funding: A Henan Province Key Science and Technology Project (232102321125)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.06.002

高血压的发病率在世界范围内呈上升趋势,而高血压的主要并发症——高血压肾病是导致终末期肾病的主要原因^[1]。相关证据表明^[2],血压升高与多种慢性非传染性疾病(包括慢性肾脏疾病)的发生或进展间存在关联,而运动是有效控制血压以及高血压并发症的非药物干预手段,能减少心血管危险因素并对靶器官发挥保护效应^[3]。有研究指出^[4],规律运动可改善慢性肾脏疾病患者肾功能,但运动对高血压肾病的影响及潜在作用机制目前鲜见报道。

细胞外基质过度沉积造成肾脏间质纤维化是各种病因诱发慢性肾脏疾病进展的共同病理特征^[5]。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF- β 1)是目前致纤维化作用最强的细胞因子,能够趋化和活化炎症细胞,介导肾小管上皮细胞向间充质细胞转分化,促进成纤维细胞活化、增殖,刺激细胞外基质蛋白合成并促其沉积,在肾脏纤维化的发生、发展中发挥关键作用^[6]。TGF- β 1与特异性受体结合后能激活胞浆中的信号分子 Smads(包括 Smad2、Smad3 和 Smad7),继而将信号传递至核内并上调多种促纤维化因子表达^[6]。Huang 等^[7-8]发现,12 周跑台运动干预能下调自发性高血压大鼠 TGF- β 1 含量、改善肾脏功能,但关于运动训练对不同 Smads 受体的影响尚不明确。细胞凋亡是慢性肾病发病机制中的重要环节,过度内质网应激及氧化应激均能诱发不同类型的肾细胞凋亡^[8-9],并且肾细胞凋亡与肾脏间质纤维化过程密切相关^[10]。Chen 等^[11]发现,11 周跑台运动干预能通过调控细胞凋亡从而改善慢性肾病大鼠模型(由阿霉素诱导)肾脏损伤。基于此,本研究以高血压肾病大鼠为观察对象,并探讨规律有氧运动对其肾脏纤维化及细胞凋亡的影响,为制订高血压肾病患者的康复运动处方提供参考依据。

材料与方法

一、实验动物与分组

选取 30 只 6 周龄雄性自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR),均购于北京维通利华实

验动物技术有限公司,采用标准饲料喂养(5 只/笼),12/12 h 昼夜交替,期间自由进食水。实验大鼠经适应环境 1 周后采用随机数字表法将其分为安静组及运动组,每组 15 只。另选取 10 只鼠龄、性别相匹配的 Wistar-Kyoto 大鼠纳入正常对照组。运动组大鼠给予 12 周游泳运动,正常对照组及安静组大鼠均在鼠笼内安静饲养。实验过程中由于拒跑、死亡等原因共剔除 5 只大鼠,最终正常对照组、安静组及运动组的样本量分别为 10 只、13 只和 12 只。

二、大鼠游泳运动方案

运动组大鼠给予无负重游泳训练,游泳缸规格为 150×60×70 cm³,水温 30~32 ℃,水深 60 cm,保证每只大鼠有 200 cm² 活动面积以进行持续运动。第 1 天游泳运动持续 10 min,之后每天增加 10 min,直至 60 min/d 后不再增加,每周训练 5 d,共持续训练 12 周。

三、血压测定

各组大鼠于训练前及末次训练结束 48 h 后采用智能无创血压测量仪(BP-2010E 型,日本产)检测尾动脉血压,重复检测 3 次取平均值,具体分析指标包括收缩压及舒张压,计算各组大鼠的平均动脉压=(收缩压+舒张压×2)/3。

四、动物取材

各组大鼠于末次训练及血压测定结束后开始禁食,但可自由饮水。采用代谢笼(Columbus,美国产)收集大鼠 24 h 尿液。各组大鼠称量体重后用 10%水合氯醛(0.3 ml/100 g 体重)腹腔注射麻醉并固定,心脏取血 5 ml,经离心(4 ℃,3000 rpm)20 min 后取血清。提取大鼠左侧肾脏并分为两部分,一部分经甲醛固定、Masson 染色后用于组织病理学观察,另一部分用锡纸包裹后迅速转移至-80 ℃低温冰箱中冻存待测。

五、肾功能检测

利用双缩脲法检测各组大鼠尿液样本 24 h 尿蛋白含量,采用酶法检测血尿素氮及血清肌酐含量。上述检测所用试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,检测过程均严格按照试剂盒说明书进行操作,每个指标重复检测 3 次取平均值。

六、肾组织病理学观察

取各组大鼠肾脏组织,经 10% 甲醛溶液固定、脱水、透明、石蜡包埋、切片(5 μm)等一系列处理后制成病理组织切片。各组大鼠肾组织切片经 Masson 染色后置于光学显微镜(奥林巴斯 BX51 型,日本产)下进行组织病理学观察,采用 Image Pro Plus 6.0 版图像分析软件观察并计算肾脏胶原容积分数(collagen volume fraction,CVF),其中 CVF 为胶原面积与所测视野面积的比值。

七、肾脏细胞凋亡检测

采用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记(terminal-deoxynucleoitidyltransferasemediated nick end labeling,TUNEL)染色法检测各组大鼠肾脏细胞凋亡情况。各组大鼠肾脏样本前期处理(经固定、脱水、透明、包埋和切片等处理)同上,取肾组织切片进行脱蜡、复水,经 0.1 mol/L 柠檬酸钠缓冲液修复抗原;滴加 TUNEL 反应液 50 μl,避光,37 ℃ 孵育 60 min;经磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution,PBS)漂洗,滴加 Converter-POD,避光、37 ℃ 孵育 30 min;再经 PBS 液冲洗后进行二氨基联苯胺底物染色。采用荧光显微镜进行全景扫描拍摄,在 400 倍镜视野下定位肾组织区域,每只大鼠至少选取 10 个不重叠的视野,采用 Image Pro Plus 6.0 版图像分析软件进行 TUNEL 阳性细胞计数,细胞凋亡率=TUNEL 阳性细胞数/细胞总数×100%。

八、蛋白表达检测

采用 Western blot 法检测各组大鼠肾脏组织中 TGF-β1、Smad2、Smad3、Smad7、自噬相关信号蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)及 Bcl-2 相关 x 蛋白(Bcl-2 associated x protein,Bax)表达量。取各组大鼠肾脏组织匀浆裂解,在 4 ℃ 环境下离心(20000 g)30 min,采用考马斯亮蓝法测定总蛋白含

量。取 10 μg 蛋白样品经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis,SDS-PAGE)凝胶电泳分离蛋白,并转移至聚偏氟乙烯(poly vinylidene fluoride,PVDF)膜上。一抗 4 ℃ 静置过夜,二抗 37 ℃ 孵育 1 h,经充分洗涤后采用增强化学发光试剂盒(enhanced chemoluminescence,ECL)发光显影,X 线胶片压片曝光,扫描各蛋白条带的灰度值,以 β-actin 为内参蛋白,以各组目标蛋白灰度值与正常对照组的比值作为该蛋白相对表达量。

九、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,使用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析,3 组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用最小显著差异法(least-significant difference,LSD), $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠体重及血压比较

与干预前比较,干预后 3 组大鼠体重均明显增加($P < 0.05$),安静组收缩压、舒张压及平均动脉压均明显升高($P < 0.05$),运动组收缩压、舒张压及平均动脉压均显著降低($P < 0.05$),正常对照组血压无明显变化($P > 0.05$)。通过进一步组间比较发现,干预后安静组大鼠收缩压、舒张压及平均动脉压均较正常对照组显著升高($P < 0.05$),体重无明显差异($P > 0.05$);运动组大鼠体重、收缩压、舒张压及平均动脉压均较安静组显著降低($P < 0.05$),具体数据见表 1。

二、各组大鼠肾功能比较

与正常对照组比较,安静组大鼠 24 h 尿蛋白、血尿素氮及血清肌酐含量均显著升高($P < 0.05$);与安静组比较,运动组大鼠 24 h 尿蛋白、血尿素氮及血清肌酐含量均显著降低($P < 0.05$),具体数据见表 2。

表 1 干预前、后各组大鼠体重及血压情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	体重(g)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	平均动脉压(mmHg)
正常对照组					
干预前	15	181.2±25.6	117.6±9.8	76.5±6.5	90.2±7.1
干预后	10	378.6±43.7 ^c	114.9±10.0	74.6±7.0	88.1±6.0
安静组					
干预前	15	185.1±28.0	152.3±12.5 ^a	105.3±9.7 ^a	121.0±10.8 ^a
干预后	13	389.5±39.6 ^c	182.0±12.6 ^{ac}	117.0±8.5 ^{ac}	138.7±6.1 ^{ac}
运动组					
干预前	15	190.5±22.6	160.6±15.1 ^a	110.3±10.2 ^a	127.1±13.5 ^a
干预后	12	328.5±35.5 ^{abc}	138.0±9.2 ^{abc}	91.9±9.4 ^{abc}	107.3±6.6 ^{abc}

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与安静组比较,^b $P < 0.05$;与组内干预前比较,^c $P < 0.05$

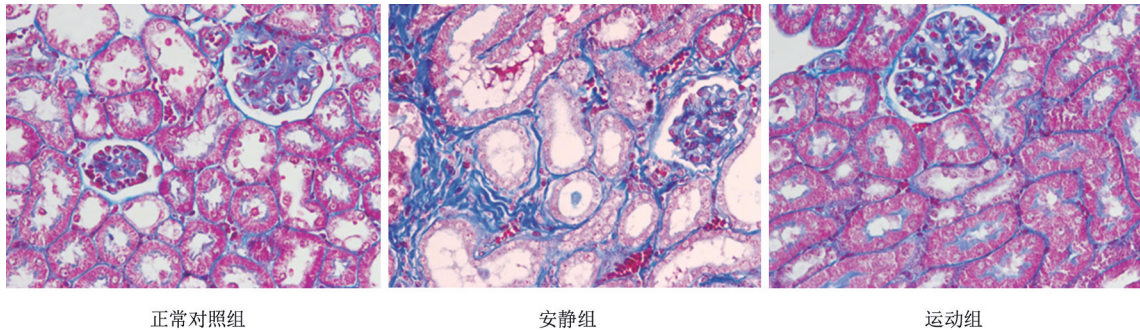


图 1 各组大鼠肾脏组织病理学观察比较(Masson 染色,×400)

表 2 各组大鼠肾功能比较(̄±s)

组别	只数	24 h 尿蛋白 (mg)	血尿素氮 (mmol/L)	血清肌酐 (μmol/L)
正常对照组	10	91.5±10.6	5.1±1.4	34.9±4.5
安静组	13	221.0±34.1 ^a	13.5±3.3 ^a	98.6±11.2 ^a
运动组	12	137.9±28.0 ^{ab}	7.5±1.5 ^{ab}	51.9±6.8 ^{ab}

注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与安静组比较,^b $P<0.05$

三、各组大鼠肾脏组织病理学观察及胶原含量比较

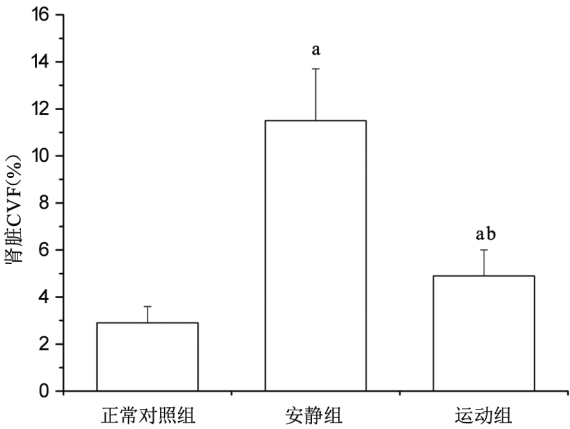
各组大鼠肾脏组织 Masson 染色结果详见图 1,可见肾脏实质细胞呈红色,胶原纤维呈蓝色,其中正常对照组肾小球、肾小管结构清晰完整,间质胶原分布稀疏,未见明显病理改变;安静组可见肾小管、肾小球变性,肾小管细胞肿胀,细胞排列紊乱,胶原纤维增多;运动组可见肾脏组织损伤程度及纤维化程度均明显减轻。各组大鼠 CVF 值变化情况详见图 2,可见安静组 CVF 值较正常对照组明显升高($P<0.05$),运动组 CVF 值较安静组显著降低($P<0.05$)。

四、各组大鼠肾脏细胞凋亡情况比较

与正常对照组比较,安静组大鼠肾脏 TUNEL 阳性细胞数量明显增加,细胞凋亡率明显升高($P<0.05$);与安静组比较,运动组大鼠 TUNEL 阳性细胞数量明显减少,细胞凋亡率显著降低($P<0.05$),具体情况见图 3、图 4。

五、各组大鼠相关信号通路蛋白表达水平比较

在 TGF-β1/Smad 信号通路方面,与正常对照组比较,安静组大鼠 TGF-β1 及 P-Smad2/3 蛋白表达量均



注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与安静组比较,^b $P<0.05$

图 2 各组大鼠肾脏 CVF 值比较

显著上调($P<0.05$),Smad7 蛋白表达量明显下调($P<0.05$),Smad2/3 表达量则无明显变化($P>0.05$);与安静组比较,运动组大鼠 TGF-β1 及 P-Smad2/3 蛋白表达量均显著下调($P<0.05$),Smad7 蛋白表达量明显上调($P<0.05$),Smad2/3 表达量则无明显变化($P>0.05$)。具体情况见图 5、表 3。

在 Bax/Bcl-2 信号通路方面,与正常对照组比较,安静组大鼠 Bax 蛋白表达量明显上调($P<0.05$),Bcl-2 蛋白表达量明显下调($P<0.05$),Bax/Bcl-2 比值显著升高($P<0.05$);与安静组比较,运动组大鼠 Bax 蛋白表达量明显下调($P<0.05$),Bcl-2 蛋白表达量明显上调($P<0.05$),Bax/Bcl-2 比值显著降低($P<0.05$)。具体情况见图 6、表 3。

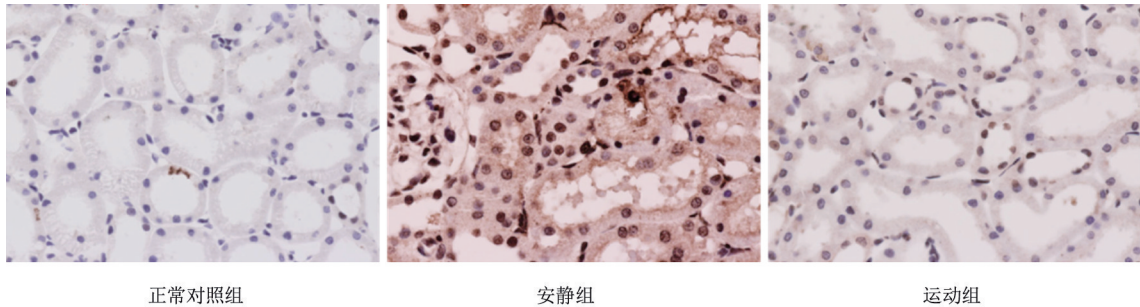
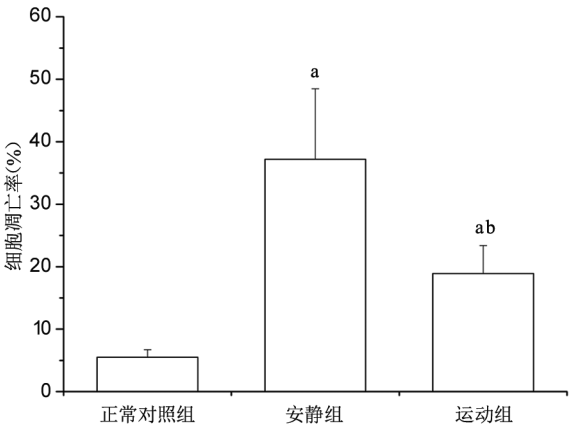


图 3 各组大鼠肾脏细胞凋亡情况比较(TUNEL 染色,×400)



注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与安静组比较,^b $P<0.05$
图4 各组大鼠肾脏细胞凋亡率比较

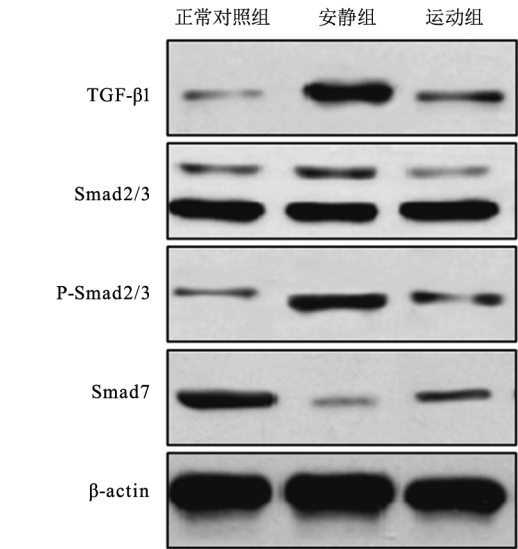


图5 各组大鼠 TGF-β1/Smad 信号通路相关蛋白电泳图比较

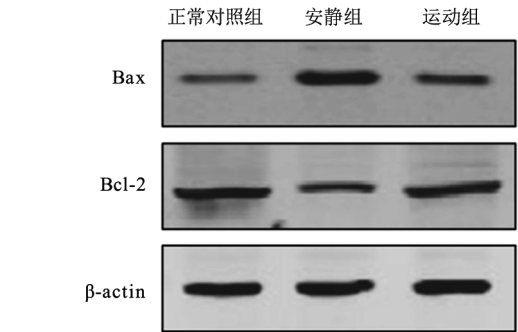


图6 各组大鼠 Bax/Bcl-2 蛋白电泳图比较

讨 论

本研究显示,12 周游泳运动能降低自发性高血压大鼠血压水平,改善肾脏功能,减轻肾间质纤维化及细胞凋亡,同时还发现大鼠促纤维化信号通路相关蛋白(如 TGF-β1 及 P-Smad2/3 蛋白表达下调,Smad7 蛋白表达上调)及凋亡因子(Bax 蛋白表达下调,Bcl-2 蛋白表达上调,Bax/Bcl-2 比值下降)表达水平部分恢复,可见有氧运动对自发性高血压大鼠肾脏具有保护效应,其作用机制与抑制肾脏纤维化及细胞凋亡有关。

持续血压升高往往伴有机体多个靶器官损害^[2],而高血压肾病是导致终末期肾病的重要原因^[12]。既往研究表明^[13],通过适当的治疗干预,积极控制血压、体重及血脂水平,是预防及管理高血压患者靶器官损伤的重要策略。本研究结果显示,为期 12 周的游泳训练能有效降低高血压大鼠体重及血压水平,同时伴随 24 h 尿蛋白、血尿素氮及血清肌酐含量下降,提示有氧运动能减少实验大鼠心血管危险因素并改善受损肾脏功能。

本研究发现高血压大鼠多伴有肾脏间质纤维化,表现为肾小球、肾小管变性,肾小管细胞肿胀等,这与既往研究结果基本一致^[14]。尽管高血压诱发肾脏纤维化的病理机制尚未明了,但可以明确的是,TGF-β1 在肾脏纤维化进程中发挥关键作用^[6]。Smads 是 TGF-β1 的特异性信号分子,不同 Smads 所介导的生物学效应各异。TGF-β1 通过磷酸化激活胞浆中的 Smad2 及 Smad3,寡聚体 Smad 复合物随后进入细胞核内,与其他转录因子或辅因子协同控制上调多种促纤维化因子基因[如结缔组织生长因子(connective tissue growth factor,CTGF)]表达,同时还能加速成纤维细胞表型转分化,最终导致肾脏纤维化^[15]。Smad7 属于抑制性受体,可阻止寡聚体 Smad 复合物形成,因此作为 TGF-β1/Smads 通路的负反馈调节因子具有遏制信号传导、减轻肾脏纤维化等作用^[15]。本研究发现,安静组大鼠 Masson 染色结果显示肾脏 C/F 升高,免疫印迹分析表明 TGF-β1 及 Smad2/3 蛋白表达量均显著上调,Smad7 表达明显下调,与 Higgins 等^[16]报道结果基本一致,提示高血压能促进肾脏纤维化,并导致 TGF-β1/Smads 信号通路调节异常,故抑制 Smad2/Smad3

表3 各组大鼠相关信号通路蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	TGF-β1	Smad2/3	P-Smad2/3	Smad7	Bax	Bcl-2	Bax/Bcl-2 比值
正常对照组	10	1.00±0.21	1.00±0.23	1.00±0.19	1.00±0.25	1.00±0.27	1.00±0.25	1.00±0.31
安静组	13	3.79±1.21 ^a	1.19±0.28	2.88±0.67 ^a	0.38±0.12 ^a	3.02±0.59 ^a	0.66±0.17 ^a	4.37±1.98 ^a
运动组	12	1.58±0.43 ^{ab}	0.97±0.32	1.32±0.35 ^b	0.76±0.15 ^{ab}	1.43±0.33 ^{ab}	1.08±0.28 ^b	1.31±0.52 ^b

注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$;与安静组比较,^b $P<0.05$

或激活 Smad7 可能是缓解肾脏纤维化的有效策略。本研究各组大鼠经 12 周干预后,发现与安静组比较,运动组大鼠肾脏胶原沉积情况显著减轻,TGF- β 1 及 Smad2/3 表达均明显下降,而 Smad7 表达显著增强,提示有氧运动可通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制肾脏纤维化,从而预防及控制高血压肾病发生,即 TGF- β 1/Smad 是规律有氧运动发挥肾脏保护效应的重要靶点。

此外有学者指出,高血压肾病还与内质网应激及氧化应激等因素有关^[8],如过度内质网应激或氧化应激均可导致肾脏细胞凋亡,且细胞凋亡与肾脏纤维化相互影响、互为因果,最终诱发肾功能障碍^[8-10]。适度的细胞凋亡可帮助机体组织修复生长,调节细胞增殖及分化,维持机体各器官的正常结构及功能;而异常的细胞凋亡可导致机体损伤,造成组织病态修复、结构破坏及功能失常^[10]。Bax 和 Bcl-2 是调节控制细胞凋亡的一组重要基因,这对基因可分别以同源或异源二聚体形式存在,当 Bax 高表达时能形成同源二聚体 Bax-Bax 并诱导细胞凋亡,而 Bcl-2 高表达时则形成异源二聚体 Bcl-2-Bax,对细胞凋亡具有抑制作用^[17]。在细胞凋亡过程中,Bcl-2 主要定位于线粒体、内质网及核膜区域,其作用主要是减少细胞色素 C 释放而抑制细胞凋亡;Bax 激活后转位并与线粒体膜结合,能破坏线粒体膜电位、增加线粒体膜通透性,导致细胞色素 C 释放及 Caspase 激活,后者能通过切割 DNA 促进细胞凋亡^[18]。本研究各组大鼠经干预后,通过 TUNEL 染色发现安静组肾脏细胞凋亡明显增加,免疫印迹结果显示促凋亡因子 Bax 蛋白表达明显增强,凋亡抑制因子 Bcl-2 表达显著下降,Bax/Bcl-2 比值明显升高,提示自发性高血压大鼠肾脏发生了明显的细胞凋亡;而运动组大鼠经 12 周游泳运动后,发现其肾脏细胞凋亡较安静组明显减少,Bax 蛋白表达、Bax/Bcl-2 比值明显降低,Bcl-2 表达显著增强,表明有氧运动能显著抑制高血压诱导的肾脏细胞凋亡。

综上所述,12 周游泳运动能通过抑制肾脏纤维化及细胞凋亡改善自发性高血压大鼠肾功能障碍,提示有氧运动可作为高血压肾病患者临床治疗的重要补充,在降低血压的同时还能够保护肾脏功能,该疗法值得临床进一步研究、推广。

参 考 文 献

- [1] Kao TW, Huang CC. Blood pressure management and renal protection: Revisiting hypertensive nephropathy [J]. J Chin Med Assoc, 2021, 84 (10): 911-916. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000600.
- [2] 邢艳粉, 李永伟. 高血压患者同型半胱氨酸与肾功能及凝血指标的相关性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41 (12): 952-958. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2018.12.011.

- [3] 张园园, 冯慧, 开绍江, 等. 有氧结合抗阻训练对原发性高血压患者血压变异性及血液相关指标的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41 (5): 348-352. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.008.
- [4] Villanego F, Naranjo J, Vigar LA, et al. Impact of physical exercise in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis [J]. Nefrologia, 2020, 40 (3): 237-252. DOI: 10.1016/j.nefro.2020.01.002.
- [5] Nastase MV, Zeng-Brouwers J, Wygrecka M, et al. Targeting renal fibrosis: mechanisms and drug delivery systems [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 129: 295-307. DOI: 10.1016/j.addr.2017.12.019.
- [6] Gu YY, Liu XS, Huang XR, et al. TGF- β in renal fibrosis: triumphs and challenges [J]. Future Med Chem, 2020, 12 (9): 853-866. DOI: 10.4155/fmc-2020-0005.
- [7] Huang C, Lin YY, Yang AL, et al. Anti-renal fibrotic effect of exercise training in hypertension [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (2): 198-209. DOI: 10.3390/ijms19020613.
- [8] Mehta N, Gava AL, Zhang D, et al. Follistatin protects against glomerular mesangial cell apoptosis and oxidative stress to ameliorate chronic kidney disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31 (8): 551-571. DOI: 10.1089/ars.2018.7684.
- [9] Xu Y, Guo M, Jiang W, et al. Endoplasmic reticulum stress and its effects on renal tubular cells apoptosis in ischemic acute kidney injury [J]. Ren Fail, 2016, 38 (5): 831-837. DOI: 10.3109/0886022X.2016.1160724.
- [10] Zhao XC, Livingston MJ, Liang XL, et al. Cell apoptosis and autophagy in renal fibrosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 557-584. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2-28.
- [11] Chen KC, Peng CC, Hsieh CL, et al. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in chronic kidney disease by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a rat model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 368-375. DOI: 10.1155/2013/368450.
- [12] Walker WG. Hypertension-related renal injury: a major contributor to end-stage renal disease [J]. Am J Kidney Dis, 1993, 22 (1): 164-173. DOI: 10.1016/s0272-6386(12)70183-70183x.
- [13] Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets [J]. Kidney Int, 2017, 92 (2): 313-323. DOI: 10.1016/j.kint.2016.12.034.
- [14] Zhang Z, Wang FZ, Li ZX, et al. Telmisartan attenuates the growth of epithelium-like cells and glomerular injury in spontaneously hypertensive rats [J]. Curr Med Sci, 2021, 41 (3): 498-504. DOI: 10.1007/s11596-11021-2368-4.
- [15] Lan HY. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation [J]. Int J Biol Sci, 2011, 7 (7): 1056-1067. DOI: 10.17150/ijbs.7.1056.
- [16] Higgins SP, Tang Y, Higgins CE, et al. TGF- β 1/p53 signaling in renal fibrogenesis [J]. Cell Signal, 2018, 43: 1-10. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.11.005.
- [17] Edlich F. Bcl-2 proteins and apoptosis: recent insights and unknowns [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500 (1): 26-34. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.06.190.
- [18] Glab JA, Cao Z, Puthalakath H. Bcl-2 family proteins, beyond the veil [J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2020, 351: 1-22. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.12.001.

(修回日期: 2023-02-20)

(本文编辑: 易 浩)