

· 基础研究 ·

高强度间歇运动对自发性高血压大鼠肾脏肾素-血管紧张素系统的影响

李晓勇¹ 刘静² 万琼³¹郑州经贸学院体育学院, 郑州 451191; 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 观察高强度间歇运动对自发性高血压大鼠(SHR)血压水平及肾功能的影响,并探讨肾脏肾素-血管紧张素系统(RAS)在其间的作用机制。**方法** 采用随机数字表法将 20 只雄性 SHR 大鼠分为高血压安静组及高血压运动组,同时选取 10 只 Wistar-Kyoto 大鼠纳入正常血压组。正常血压组及高血压安静组大鼠均置于鼠笼内安静饲养,高血压运动组大鼠则给予 8 周高强度间歇运动干预。于末次运动结束后检测各组大鼠血压水平、肾功能、肾脏一氧化氮(NO)和白细胞介素-6(IL-6)含量以及肾脏血管紧张素转换酶(ACE)、ACE2、血管紧张素 1 型受体(AT1R)、AT2R 和 Mas 受体(MasR)蛋白表达量。**结果** 与正常血压组比较,高血压安静组大鼠血压升高($P<0.05$),肾功能减退($P<0.05$),肾脏 NO 含量减少($P<0.05$),IL-6 含量升高($P<0.05$),ACE 和 AT1R 蛋白表达以及 AT1R/AT2R 比值升高($P<0.05$),ACE2、AT2R 及 MasR 蛋白表达下降($P<0.05$);与高血压安静组比较,高血压运动组大鼠血压明显下降($P<0.05$),肾功能改善($P<0.05$),肾脏 NO 含量升高($P<0.05$),IL-6 含量降低($P<0.05$),ACE 和 AT1R 蛋白表达以及 AT1R/AT2R 比值下降($P<0.05$),ACE2、AT2R 及 MasR 蛋白表达显著上调($P<0.05$)。**结论** 8 周高强度间歇运动干预能通过调控肾脏 RAS 轴对 SHR 大鼠肾脏发挥保护作用。

【关键词】 高强度间歇运动; 自发性高血压大鼠; 肾脏; 肾素-血管紧张素系统; 血压**基金项目:**河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(212102310266)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.08.001

The effects of high-intensity interval training on the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats

Li Xiaoyong¹, Liu Jing², Wan Qiong³¹Department of Physical Education, Zhengzhou University of Economics and Business, Zhengzhou 451191, China;²Department of Pathology, The Third Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100039, China;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 observe any effect of high-intensity interval training on the blood pressure and renal function of Wistar-Kyoto rats modeling spontaneous hypertension (SHR) and to explore the mechanism of the renal renin-angiotensin system's (RAS's) role in this process. **Methods** Twenty male SHR were randomly divided into a sedentary group and an exercise group, each of 10. Another 10 Wistar-Kyoto rats formed a normotensive control group. The rats in the normotensive and hypertensive sedentary groups were fed quietly in their cage, while the hypertensive exercise group performed high-intensity interval training for 8 weeks. After the last exercise, blood pressure, renal function, the kidney levels of nitric oxide and interleukin-6 (IL-6) and the protein expressions of angiotensin converting enzyme (ACE), ACE2, angiotensin type 1 receptor (AT1R), AT2R and Mas receptor (MasR) were measured. **Results** Compared with the normotensive group, the hypertensive sedentary group showed a significant increase in average blood pressure, IL-6, ACE and AT1R protein and the ratio of AT1R to AT2R. There was a significant decrease in the renal function, the average NO level and the expression of ACE2, AT2R and MasR protein. That group also showed a significant decrease in blood pressure, IL-6, ACE and AT1R protein expression and the AT1R/AT2R ratio compared with the hypertensive sedentary group, but a significant increase in renal function, average NO content and the expression of ACE2, AT2R and MasR protein. **Conclusion** Eight weeks of high-intensity interval training has a protective effect on the kidneys by regulating the renin-angiotensin system, at least in rats.

【Key words】 High-intensity interval training; Hypertension; Kidneys; Renin-angiotensin system;

Blood pressure

Funding: Henan Province Key Research & Development and Promotion Special (Technology Research) Project (212102310266)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.08.001

动脉血压升高(即高血压)是心血管疾病及其并发症(尤其是脑和肾脏受损)最重要的危险因素。高血压的发生是多种因素相互作用的结果,约 95% 的高血压患者病因未明。肾脏疾病可造成血压升高,而动脉血压长期升高也会导致肾脏自我调节功能受损^[1]。相关研究证实,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在血压调节中具有关键作用^[2],其中血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)能催化血管紧张素(angiotensin, Ang) I 转变为 Ang II,而后者是重要的缩血管物质,通过与 Ang 1 型受体(Ang type 1 receptor, AT1R)或 2 型受体(AT2R)结合而发挥生物学效应。ACE/AT1R 轴与病理性心脏肥大、慢性炎症、细胞凋亡、纤维化等多种病理过程有关^[2]。高血压时 ACE/AT1R 轴过度激活,能通过氧化应激或炎症反应损害肾脏结构及功能,如下调一氧化氮合酶(nitric oxide synthesis, NOS)含量并减少一氧化氮(nitric oxide, NO)生成^[3],诱导肾脏白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)表达增强进而促进肾脏纤维化^[4-5]。近年来有学者发现了 RAS 的新成员,即由 ACE2、Ang-(1-7)和 Mas 受体(Mas receptor, MasR)构成的 RAS 反调控轴^[6],其作用在于负向调节机体 ACE/Ang II/AT1R 轴功能,减轻不良影响。

改变生活方式(如调整饮食习惯或增加体力活动等)有助于控制血压水平。相关基础及临床研究均证实,规律运动能预防及治疗高血压^[7-8]。近期有证据指出^[9],高强度运动对心脏的改善效应是中等强度运动的 2 倍,并可促进血压持续下降,但高强度运动对肾脏的影响及在血压调节中的作用机制鲜见报道。基于此,本研究以自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)为实验对象,观察高强度间歇运动对其血压水平及肾功能的影响,并初步探讨肾脏 RAS 在其中的作用机制,为临床针对高血压患者制订有针对性的康复运动处方提供参考依据。

材料与方法

一、动物与分组

选取 20 只 3 月龄雄性 SHR 大鼠(均购自北京维通利华实验动物技术有限公司),采用随机数字表法将其分为高血压安静组及高血压运动组,每组 10 只大鼠,同时选取 10 只 Wistar-Kyoto 大鼠纳入正常血压组。所有大鼠饲养环境均相同,如室内温度控制在 24~26 ℃,湿

度 50%~60%,12 h : 12 h 明暗周期交替,分笼(5 只/笼)标准饲料喂养,期间自由进食水。正常血压组及高血压安静组大鼠均置于鼠笼内安静饲养,高血压运动组大鼠则给予 8 周高强度间歇运动干预。

二、运动方案

首先测定正常血压组、高血压安静组及高血压运动组大鼠最高跑速(maximal velocity, $V_{\max}$),所有大鼠先进行 5 d 跑台适应性训练,跑台速度为 10~15 m/min,坡度 0°,每次训练 10~15 min。随后参照递增负荷运动实验标准^[10]测定大鼠 $V_{\max}$,测试过程中起始运动负荷为 5 m/min,每 2 min 增加 1.5 m/min(坡度为 0°),直至大鼠力竭,记录最后一组负荷对应的跑速即为 $V_{\max}$ 。高血压运动组大鼠共进行 8 周高强度间歇运动干预,具体训练方案如下:先以 80% $V_{\max}$ 强度运动 4 min,紧接着以 40% $V_{\max}$ 强度运动 4 min 为 1 个循环,每天重复训练 7 个循环,每周训练 3 d,连续训练 8 周^[10]。分别于入组后第 4 周、第 6 周重新测定各组大鼠 $V_{\max}$ 并及时调整高血压运动组大鼠训练强度(即跑台速度)。

三、尾动脉血压测定

于干预前、末次训练结束 48 h 后,采用日本产 BP-2010E 型智能无创血压测量仪检测各组大鼠尾动脉血压,具体检测指标包括收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

四、组织取材

各组大鼠于尾动脉血压测定结束后禁食 8 h,采用代谢笼收集大鼠 24 h 尿液,随后采用 10%水合氯醛按每千克体重 3 ml 标准腹腔麻醉大鼠,取腹主动脉血 5 ml,经离心(3000 rpm, 4 ℃) 15 min 后取血清,分离左侧肾脏并用锡纸包裹后迅速转移至 -80 ℃低温冰箱内冻存待测。

五、肾功能检测

本研究采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。

六、肾脏 NO 及 IL-6 检测

将各组大鼠肾组织匀浆后取上清,采用比色法检测肾脏中 NO 含量,采用酶联免疫吸附法检测肾脏中 IL-6 含量。

七、肾脏 RAS 各蛋白表达量检测

采用 Western blot 法检测各组大鼠肾脏 ACE、ACE2、AT1R、AT2R 及 MasR 蛋白表达量。具体操作步骤如下:将肾组织匀浆后取上清,采用考马斯亮蓝法

表 1 干预前、后各组大鼠血压水平比较 (mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SBP		DBP	
		干预前	干预后	干预前	干预后
正常血压组	10	112.5±7.0	115.6±7.8	74.1±5.2	76.8±4.1
高血压安静组	10	147.7±10.1 ^a	182.6±9.5 ^{ac}	101.5±6.9 ^a	107.2±7.0 ^{ac}
高血压运动组	10	155.2±11.7 ^a	141.7±8.9 ^{abc}	105.5±6.0 ^a	89.7±5.5 ^{abc}

注:与正常血压组相同时间点比较,^a $P<0.05$;与高血压安静组相同时间点比较,^b $P<0.05$;与组内干预前比较,^c $P<0.05$

表 2 干预前、后各组大鼠 $V_{\max}$ 比较 (m/min, $\bar{x}\pm s$)

组别	只数	干预前	干预后第 4 周	干预后第 6 周	干预后第 8 周
正常血压组	10	23.5±3.0	24.1±3.7	25.5±3.5	25.3±3.4
高血压安静组	10	24.7±3.1	19.2±3.2 ^{ac}	15.8±3.7 ^{ac}	14.6±2.9 ^{ac}
高血压运动组	10	25.0±2.7	23.7±3.0 ^b	22.8±3.8 ^b	23.1±4.0 ^b

注:与正常血压组相同时间点比较,^a $P<0.05$;与高血压安静组相同时间点比较,^b $P<0.05$;与组内干预前比较,^c $P<0.05$

测定目标蛋白浓度。取 10 μg 蛋白样品电泳后转移至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride, PVDF) 膜上。经 5% 牛血清白蛋白封闭、4 $^{\circ}\text{C}$ 一抗孵育过夜、二抗室温孵育 1 h、电化学发光液 (electrochemiluminescence, ECL) 发光成像及 X 线胶片压片曝光等处理后,拍片并扫描各目标蛋白条带灰度值。本研究以 β -actin 为内参蛋白,各组以目标蛋白灰度值与正常血压组相应蛋白灰度值的比值作为该组大鼠目标蛋白相对表达量。

八、统计学处理

本研究采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析,所得计量数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间各指标比较采用单因素方差分析,多重比较采用 S-N-K 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠血压水平比较

与干预前比较,干预后高血压安静组收缩压及舒张压均明显升高 ($P<0.05$),高血压运动组收缩压及舒张压均显著降低 ($P<0.05$),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,干预后高血压安静组大鼠收缩压及舒张压均较正常血压组显著升高 ($P<0.05$),高血压运动组大鼠收缩压及舒张压均较高血压安静组显著降低 ($P<0.05$)。具体数据见表 1。

二、干预前、后各组大鼠运动能力比较

与干预前比较,高血压安静组大鼠 $V_{\max}$ 在干预后第 4、6、8 周时均显著降低 ($P<0.05$),正常血压组及高血压运动组 $V_{\max}$ 在上述时间点均无明显变化 ($P>0.05$)。通过进一步组间比较发现,高血压安静组大鼠 $V_{\max}$ 在干预后第 4、6、8 周时均较正常血压组显著降低 ($P<0.05$),高血压运动组大鼠 $V_{\max}$ 在上述时间点均较高血压安静组显著增加 ($P<0.05$)。具体数据见表 2。

三、干预后各组大鼠肾功能比较

与正常血压组比较,高血压安静组大鼠 24 h 尿蛋白、血尿素氮、血清肌酐及高血压运动组大鼠 24 h 尿蛋白、血尿素氮含量均显著升高 ($P<0.05$);与高血压安静组比较,高血压运动组上述各项肾功能指标数值均显著降低 ($P<0.05$)。具体数据见表 3。

表 3 干预后各组大鼠肾功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	24 h 蛋白尿 (mg)	血尿素氮 (mmol/L)	血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)
正常血压组	10	94.6±10.6	5.5±1.0	38.2±4.7
高血压安静组	10	258.2±31.1 ^a	13.3±3.2 ^a	97.5±11.3 ^a
高血压运动组	10	165.1±20.6 ^{ab}	7.9±1.8 ^{ab}	55.8±7.1 ^b

注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与高血压安静组比较,^b $P<0.05$

四、干预后各组大鼠肾脏 NO 及 IL-6 含量比较

与正常血压组比较,高血压安静组大鼠肾脏 NO 含量明显下降 ($P<0.05$),IL-6 含量显著升高 ($P<0.05$);与高血压安静组比较,高血压运动组大鼠肾脏 NO 含量明显升高 ($P<0.05$),IL-6 含量显著降低 ($P<0.05$)。具体数据见表 4。

表 4 干预后各组大鼠肾脏 NO 及 IL-6 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	NO ($\mu\text{mol/g}$)	IL-6 (pg/g)
正常血压组	10	41.2±6.7	45.7±8.8
高血压安静组	10	15.8±3.6 ^a	106.8±18.1 ^a
高血压运动组	10	36.5±5.2 ^b	55.1±10.9 ^b

注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与高血压安静组比较,^b $P<0.05$

五、干预后各组大鼠肾脏 RAS 蛋白表达量比较

各组大鼠肾脏 RAS 蛋白电泳图见图 1,与正常血压组比较,高血压安静组大鼠肾脏 ACE、AT1R 蛋白表达以及 AT1R/AT2R 比值均显著增加 ($P<0.05$),ACE2、AT2R 及 MasR 蛋白表达均显著下降 ($P<0.05$),高血压运动组大鼠肾脏 ACE 蛋白表达显著增强 ($P<0.05$),AT2R 蛋白表达显著降低 ($P<0.05$)。与高血压

安静组比较,高血压运动组大鼠肾脏 ACE、AT1R 蛋白表达以及 AT1R/AT2R 比值均显著降低 ($P<0.05$), ACE2、AT2R 及 MasR 蛋白表达均显著上调 ($P<0.05$)。具体数据见表 5。

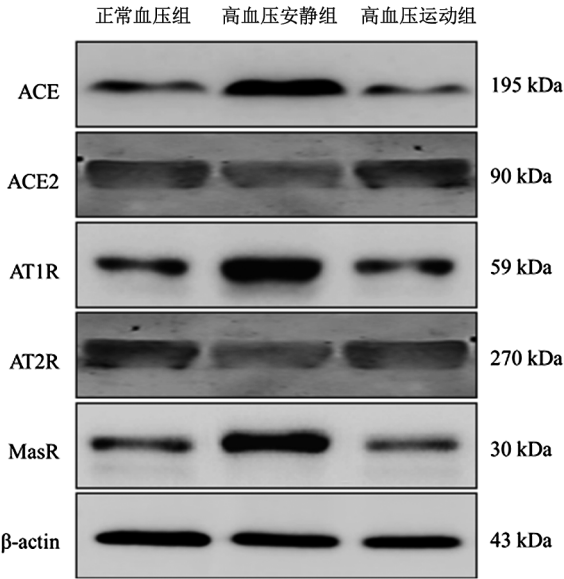


图 1 各组大鼠肾脏 RAS 蛋白电泳图比较

讨 论

SHR 大鼠血压升高是由多基因遗传决定的,与人类高血压病十分类似,是研究高血压病发病机制及评价各种干预手段疗效较理想的动物模型之一,故本研究采用 SHR 大鼠为实验对象,观察高强度间歇运动对其血压水平及肾功能的影响,并初步探讨肾脏 RAS 在其中的作用机制。

肾脏 ACE/AT1R 轴过度激活是高血压发生的主要病理生理机制^[2]。本研究也证实了这一点,即高血压安静组大鼠在血压升高的同时,其 ACE 及 AT1R 蛋白表达量均显著上调。此外高血压运动组大鼠经 8 周干预后血压明显下降,其 ACE 及 AT1R 蛋白表达量亦显著下调,提示运动在发挥降压作用同时,还能够抑制 ACE/AT1R 轴过度激活,进而改善肾功能。相关 Meta 荟萃分析指出^[11],有多种运动方式可降低 SHR 大鼠血压水平,同时还能够显著改善肾脏结构及功能。AT1R 和 AT2R 是 Ang II 的两类受体,AT1R 与高血压

发病机制密切相关^[3],因此 AT1R 阻断剂是治疗高血压的一线药物。另一方面,激活 AT2R 可增加 SHR 大鼠肠系膜血管内皮细胞 NO 生物利用度^[12],这在 Agarwal 等^[13]的研究中也得到证实,该研究采用中等强度运动 ($60\%V_{max}$) 对 SHR 大鼠进行干预,发现其大脑组织中 AT1R 表达下调,AT2R mRNA 表达上调^[13]。本研究也有类似发现,如高血压安静组大鼠肾脏 AT1R 表达增强,AT2R 表达降低,AT1R/AT2R 比值升高,高血压运动组大鼠经干预后其肾脏 AT1R 表达下调,AT2R 表达上调,AT1R/AT2R 比值降低,提示运动干预能调控 AT1R 与 AT2R 之间的稳态平衡,且该效应并无明显的组织特异性。

近年来有学者发现,ACE2/MasR 轴是 RAS 系统的新成员之一,具有对抗 ACE/AT1R 轴的功能^[6]。本研究结果显示,与正常血压组比较,高血压安静组大鼠肾脏 ACE2 及 MasR 蛋白表达均显著下调,提示高血压造成肾脏 RAS 失衡并向 ACE/AT1R 轴偏移。由于 ACE2 低表达与高血压以及肾脏疾病发病有关^[6],故增加 ACE2 表达、提高 ACE2 活性能延缓高血压进展^[14]。本研究高血压运动组大鼠经干预后,发现其 ACE2 及 MasR 蛋白表达均显著上调。Barreti 等^[15]证实,肥胖大鼠经运动后 ACE2 水平升高与其心血管功能改善密切相关。进一步研究还发现^[16],中枢神经系统、肾脏以及循环系统中 ACE2 上调均与血压降低有关。ACE2 作为 ACE 的同源物能降解 Ang II 形成血管扩张肽 Ang-(1-7),Ang-(1-7)通过与 MasR 结合,能激活下游信号通路并产生抗炎以及血管舒张等生物学效应^[14]。Bertagnolli 等^[17]对 SHR 大鼠进行 10 周中等强度有氧运动,并与服用 Ang-(1-7) 的药物组大鼠进行比较,发现 2 组大鼠血压水平均显著下降,提示运动干预与 Ang-(1-7)具有相似的心血管保护效应。结合本研究结果推测,运动干预的有益作用与 ACE2/Mas 受体轴激活、诱导肾脏 RAS 轴由 ACE/AT1R 向 ACE2/Mas 转变、重新建立 RAS 平衡有关,同时也提示 ACE2 可能是治疗高血压的新靶点之一。

在涉及血压调节的各种机制中,NO 的舒血管效应尤为重要。运动时产生的搏动性血流能增加血管壁剪切力,继而促进血管内皮细胞合成并释放 NO,这是运动降压的主要机制^[8]。然而高血压时由于 AT1R 介

表 5 干预后各组大鼠肾脏 RAS 蛋白表达量(正常血压组的倍数)比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	ACE	ACE2	AT1R	AT2R	AT1R/AT2R	MasR
正常血压组	10	1.00±0.21	1.00±0.25	1.00±0.17	1.00±0.19	1.00±0.20	1.00±0.26
高血压安静组	10	3.17±1.05 ^a	0.55±0.17 ^a	2.89±0.60 ^a	0.43±0.11 ^a	5.98±1.36 ^a	0.64±0.13 ^a
高血压运动组	10	1.56±0.65 ^{ab}	0.87±0.19 ^b	1.18±0.34 ^b	0.79±0.15 ^{ab}	1.28±0.65 ^b	1.07±0.26 ^b

注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与高血压安静组比较,^b $P<0.05$

导的氧化应激反应造成 NO 含量明显降低,导致机体舒血管和缩血管物质比例失衡,最终引起血管收缩及血压升高^[3]。本研究高血压运动组大鼠经 8 周干预后,其肾脏中 NO 含量明显增加,相关机制可能与运动能促进 AT1R 表达下调进而抑制氧化应激反应,同时上调 AT2R 表达进而促进 NO 释放有关。NO 含量增加源于 NOS 表达上调,而运动时能量需求增加是促进 NOS 表达上调的重要原因^[8],因此随着运动强度增加,骨骼肌能量需求逐渐增大,机体 NO 生成量也越多。Costa 等^[18]针对高血压患者的 Meta 分析证实,与中等强度运动比较,高强度间歇运动在提升机体 NO 生物利用度及降压方面的效果更佳。由于 NO 水平与线粒体效率具有正相关性,故 SHR 大鼠经训练后其有氧运动能力明显提高($V_{\max}$ 增加)。此外,本研究还发现高血压运动组大鼠经干预后其肾脏中 IL-6 含量明显下降。通常情况下血浆以及组织中 IL-6 水平与机体炎症反应程度有关,而炎症反应是高血压肾病发生的重要病理机制^[4]。运动能诱导 SHR 大鼠肾脏中 IL-6 含量下降,提示机体炎症与抗炎平衡得到改善^[19],进而对肾脏发挥保护作用^[20]。

综上所述,8 周高强度间歇运动干预能通过调控 SHR 大鼠肾脏 RAS 轴,提高肾脏中 NO 及 IL-6 含量,降低血压水平并改善肾功能,进而对肾脏发挥保护作用。本研究结果再次证实了高强度间歇运动对高血压的改善作用及时效性,对优化高血压患者康复运动处方具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Kawada T. Blood pressure control in hypertensive patients with chronic kidney disease [J]. *J Hypertens*, 2017, 35 (6): 1327-1328. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001328.
- [2] Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications [J]. *Clin Auton Res*, 2019, 29 (2): 231-243. DOI: 10.1007/s10286-10018-0572-5.
- [3] Luo H, Wang X, Chen C, et al. Oxidative stress causes imbalance of renal renin angiotensin system (RAS) components and hypertension in obese Zucker rats [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4 (2): e001559. DOI: 10.1161/JAHA.114.001559.
- [4] Zhang W, Wang W, Yu H, et al. Interleukin 6 underlies angiotensin II-induced hypertension and chronic renal damage [J]. *Hypertension*, 2012, 59 (1): 136-144. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173328.
- [5] Chaudhary M. Anti-hypertensive potential and epigenetics of angiotensin II type 2 receptor (AT2R) [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2021, 17 (3): 176-180. DOI: 10.2174/1573402116999201209203015.
- [6] Paz Ocaranza M, Riquelme JA, Garcia L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17 (2): 116-129. DOI: 10.1038/s41569-41019-0244-8.
- [7] Agarwal D, Elks CM, Reed SD, et al. Chronic exercise preserves renal

structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16 (2): 139-152. DOI: 10.1089/ars.2011.3967.

- [8] Hasegawa N, Fujie S, Horii N, et al. Effects of different exercise modes on arterial stiffness and nitric oxide synthesis [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50 (6): 1177-1185. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001567.
- [9] Boutcher YN, Boutcher SH. Exercise intensity and hypertension: what's new? [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31 (3): 157-164. DOI: 10.1038/jhh.2016.62.
- [10] 袁国强, 秦永生, 彭朋. 高强度间歇运动对自发性高血压模型大鼠病理性心脏肥大的影响及机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (23): 3708-3715. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2692.
- [11] Villanego F, Naranjo J, Vigara 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.
- [12] Touyz RM, Endemann D, He G, et al. Role of AT2 receptors in angiotensin II-stimulated contraction of small mesenteric arteries in young SHR [J]. *Hypertension*, 1999, 33 (1Pt2): 366-372. DOI: 10.1161/01.hyp.33.1.366.
- [13] Agarwal D, Welsch MA, Keller JN, et al. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106 (6): 1069-1085. DOI: 10.1007/s00395-00011-0231-7.
- [14] Verano-Braga T, Martins A, Motta-Santos D, et al. ACE2 in the renin-angiotensin system [J]. *Clin Sci*, 2020, 134 (23): 3063-3078. DOI: 10.1042/CS20200478.
- [15] Barretti DL, Magalhaes FC, Fernandes T, et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (10): e46114. DOI: 10.1371/journal.pone.0046114.
- [16] Rodrigues PTR, Rocha NP, Miranda AS, et al. The anti-inflammatory potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: evidence from basic and clinical research [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18 (11): 1301-1313. DOI: 10.2174/1389450117666160727142401.
- [17] Bertagnoli M, Casali KR, De Sousa FB, et al. An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats [J]. *Peptides*, 2014, 51: 65-73. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.11.006.
- [18] Costa EC, Hay JL, Kehler DS, et al. Effects of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on blood pressure in adults with pre- to established hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Sports Med*, 2018, 48 (9): 2127-2142. DOI: 10.1007/s40279-40018-0944-y.
- [19] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813 (5): 878-888. DOI: 10.1016/j.bbamer.2011.01.034.
- [20] Miyagi MY, Seelaender M, Castoldi A, et al. Long-term aerobic exercise protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by modulating the expression of IL-6 and HO-1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e108543. DOI: 10.1371/journal.pone.0108543.

(修回日期: 2023-04-29)

(本文编辑: 易 浩)