基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003546

不同强度有氧运动对自发性高血压大鼠肾脏影响的研究

何龙林[1]，曹书源[1]，汪 洋[2]，常 青[3]
（1.重庆医科大学附属康复医院，重庆 400050；2.重庆医科大学附属第一医院，重庆 400016；
3.重庆医科大学体育医学学院，重庆 401331）

【摘 要】目的：研究有氧运动对自发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rats，SHR）肾脏内细胞焦亡相关蛋白表达的影响，探讨有氧运动对自发性高血压大鼠肾损害的作用。**方法：**8周龄雄性SHR和Wistar京都大鼠（wistar-kyoto rat，WKY），随机分为4组（n=6）：安静组（WKY）、高血压安静组（SHR-N）、低强度有氧运动组（SHR-L）、中强度有氧运动组（SHR-M）。SHR-L组和SHR-M组分别在0°坡度的运动跑步机上以12~14 m/min和18~20 m/min进行有氧运动，每周5次，每次60 min，WKY和SHR-N安静饲养。10周后，训练结束72 h后检测血压。检测血清肌酐（creatinine，Cr）、尿素氮（urea nitrogen，BUN）。Masson染色观测肾脏病理学改变，并将肾脏功能指标（index of renal function，RFI）作为肾功能损伤指标。测定大鼠肾组织中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶1（cysteinyl aspartate specific proteinase，Caspase-1）、cleaved-Caspase-1、Toll样受体4（Toll Like Receptor 4，TLR4）、IL-1β、IL-18、Gasdermin D、GSDMDC1等蛋白表达。检测血清中IL-1β和IL-18表达。**结果：**与WKY相比，SHR-N血压、血清Cr、BUN含量、RFI比值、NLRP3、Caspase-1、TLR4、IL-1β、IL-18、GSDMD、GSDMDC1蛋白、血清中IL-1β和IL-18表达升高；与SHR-N相比，SHR-M血压、血清Cr、BUN含量、RFI比值以及NLRP3、Caspase-1、TLR4、IL-1β、IL-18、GSDMD、GSDMDC1蛋白表达下降明显，而SHR-L组下降趋势不明显。**结论：**有氧运动强度差异与自发性高血压大鼠肾脏NLRP3炎症小体表达、血压以及肾功能损害均具有统计学意义。与低强度有氧运动相比，中强度有氧运动通过TLR4/NLRP3信号通路改善自发性高血压大鼠肾功能损害更明显。

【关键词】核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3；自发性高血压大鼠；肾脏；有氧运动；运动强度
【中图分类号】R49 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2023-10-23

Effects of different intensities of aerobic exercise on the kidney of spontaneously hypertensive rats

He Longlin[1], Cao Shuyuan[1], Wang Yang[2], Chang Qing[3]
(1. The Affiliated Rehabilitation Hospital of Chongqing Medical University; 2. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 3. College of Sports Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To study the effects of aerobic exercise on the expression of pyroptosis-related proteins in the kidney of spontaneously hypertensive rats (SHRs), and to explore the effects of aerobic exercise for hypertensive renal damage in SHRs. ***Methods*:** Eight-week-old male SHRs and Wistar Kyoto rats (WKYs) were randomly divided into four groups (n=6 in each group): control group (WKY), non-exercise hypertension group (SHR-N), low-intensity aerobic exercise hypertension group (SHR-L), and moderate-intensity aerobic exercise hypertension group (SHR-M). The rats in the SHR-L and SHR-M groups were subjected to running on a sports treadmill at a slope of 0° at 12-14 m/min and 18-20 m/min for 60 min, respectively, for 5 times per week. The WKY and SHR-N groups had no exercise intervention. After 10 weeks, 72 hours after exercise, we measured the blood pressure of rats; measured serum creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), interleukin (IL)-1β, and IL-18; observed the pathological changes in the kidney with Masson staining, and calculated the renal function index (RFI) to reflect the severity of renal function impairment; and measured the protein expression of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3), cysteinyl aspartate-specific proteinase 1 (caspase-1), cleaved caspase-1, toll-like receptor 4 (TLR4), IL-1β, IL-18, gasdermin D (GSDMD), and GSDMDC1 in the renal tissue of rats. ***Results*:** Compared with the WKY group, the SHR-N group showed significant increases in blood pressure, serum Cr, BUN, IL-1β, and IL-18 levels, and RFI, as well as the expression of NLRP3, caspase-1, TLR4, IL-1β, IL-18, GSDMD, and GSDMDC1 in the kidney. Compared with the SHR-N group, the SHR-M group showed significantly decreased blood pressure, serum Cr and BUN,

作者介绍：何龙林，Email：1443968558@qq.com，研究方向：运动与高血压肾病。
通信作者：常 青，Email：651733149@qq.com。
基金项目：重庆市科技局面上资助项目（编号：CSTB2022NSCQ-MSX0134）；重庆市研究生科研创新资助项目（编号：CYS23376、CYS22390）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240717.0957.018（2024-07-17）

and RFI, as well as NLRP3, caspase-1, TLR4, IL-1β, IL-18, GSDMD, and GSDMDC1, while the SHR-L group had no significant reductions. ***Conclusion***: Different intensities of aerobic exercise produce varying degrees of effects on renal NLRP3 inflammasome expression, blood pressure, and renal function in SHRs. Moderate-intensity aerobic exercise is superior to low-intensity aerobic exercise in improving renal function in SHRs through the TLR4/NLRP3 signaling pathway.

【Key words】nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3; spontaneously hypertensive rat; kidney; aerobic exercise; exercise intensity

2018 年我国高血压指南显示，成年人群约有 27.9% 患有高血压[1]，而其中，肾脏是高血压最常累及的靶器官。研究证明血压长期控制不良是高血压肾病的诱因之一，且确诊时通常已是中晚期，治疗难度高，预后较差[2]，而肾脏靶器官损害也是高血压致死率的主要原因。因此，积极探究高血压肾病的发生、发展机制，并以此指导临床治疗、药物开发，意义重大。目前，众多指南认为高血压肾病的主要治疗原则为严格控制血压达标，其中的主要治疗用药为肾素-血管紧张素-醛固酮系统（research analyst assessment specialist, RAAS）抑制剂。而 RAAS 抑制剂虽然已被证明可有效降低高血压，但是对终末靶器官损伤不起作用[3]。因此，在传统药物治疗方法之外探索高血压肾病新的其他有效治疗途径、治疗方法很有必要。

本研究通过查阅文献发现[4]：高血压状态下肾脏组织中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3）被激活主要表达在肾小管上皮细胞中，包括近端小管和远端小管，并少量表达于肾小球[5]；在另一项有关盐敏感型高血压小鼠肾脏的研究中显示 NLRP3 炎症小体被激活[6]，且抑制 NLRP3 炎症小体可降低盐敏感型高血压小鼠的血压和肾脏功能损害。同时，大健康政策推进背景下，运动疗法越来越受到临床医生们的高度重视，这也是本研究的关注点。有研究证明：经常锻炼可以降低血清中 NLRP3 炎症小体转录产物 IL-1β 和 IL-18 的表达水平[7]；IL-1β 和 IL-18 被认为与高血压高度相关[8-9]；还有一个与之相关的 Toll 样受体 4（toll like receptor 4, TLR4）是先天免疫系统信号转导重要受体，与高血压等多种心血管疾病[10]以及慢性肾脏疾病的发病机制都相关[11]；另一项研究证明 TLR4 可以通过激活下游前体 IL-1β 和前体 IL-18 表达启动 NLRP3 炎症小体转录表达[12]。

在近年来运动疗法研究呈现蓬勃发展之势的情形下，运动训练已被证明有益于慢性肾脏病等多种慢性疾病[13-14]，例如 Garcia-Pinto AB 等[15]认为低强度体力活动有益于自发性高血压大鼠肾脏超微结构形态改变。同时，也有学者对运动训练保护肾功能这一观点提出了质疑，例如 Barcellos FC 等[16]随机选取非糖尿病高血压成人患者和处于 2~4 阶段慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）患者进行 16 周有氧和阻力训练试验，结果发现运动训练对 CKD Ⅱ~Ⅳ期患者的肾小球滤过率下降没有影响，这种结果推测一方面可能是由于人与动物之间的生物种性差异所导致，另一方面可能与运动训练类型、强度、时间等因素相关。以上研究结论的差异性表明，目前学界对高血压肾病进行运动干预的观点仍有争议，通过运动训练保护高血压肾脏功能分子机制的作用靶点的研究还需进一步深入研究。

基于以上研究基础，本研究把低、中强度有氧运动影响自发性高血压大鼠肾脏 NLRP3 炎症小体表达水平作为研究内容，以肾脏内和血清中 IL-1β 和 IL-18 释放水平和细胞焦亡相关蛋白表达与大鼠高血压肾脏损害调节的关联性为核心研究目标，旨在为临床高血压肾病治疗探索新方法，并期望对新的靶向药物开发发挥重要推动作用，同时也让临床高血压肾病患者能真正广泛开展非药物治疗、非临床健康干预、提高患者生活品质、重新树立生活信心等有着积极的社会与经济意义。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

18 只 8 周龄雄性自发性高血压大鼠（SHR）和 6 只同龄雄性 Wistar 京都大鼠（WKY）购自北京斯贝福生物技术有限公司[实验动物生产许可证：SCXK（京）2019-0010]，饲养于重庆医科大学实验动物中心。大鼠随机分为 WKY 组（WKY）、高血压对照组（SHR-N）、低强度有氧组（SHR-L）和中强度有氧组（SHR-M），n=6，均安置在重庆医科大学实验

动物中心[实验动物使用许可证：SYXK（渝）2022-0016]，并按规定保证食物和水供给。每组大鼠饲养房间用空调保证室温处于（22±2）℃恒温状态，提供 12 h 日灯光照+12 h 黑暗循环的模拟自然环境，上午 7:00 点亮灯，晚上 7:00 熄灯。本研究通过重庆医科大学伦理委员会审核、批准。

1.2 方法

1.2.1 运动方案 运动方案参考《心血管研究动物运动和训练方案指南》建议以及 Luo M 等[17-18]的实验研究方案制定。

首先进行 1 周适应性运动训练：第一天运动时间为 10 min，运动时间以 10 min/d 递增，持续 6 d，坡度均为 0°。

然后进入运动实验：SHR-L、SHR-M 分别在 0°坡度的运动跑步机上以 12~14 m/min（35%~45% $VmaxO_2$）、18~20 m/min（50%~60% $VmaxO_2$）的速度进行有氧运动。运动时间为每天跑步 60 min，每周跑步 5 d，共 10 周。

1.2.2 血压心率体重检测 使用智能无创血压计（Softron BP-2010），采用大鼠尾动脉血压测量法测量大鼠收缩压和舒张压。

1.2.3 肾脏病理组织学观察 4% 多聚甲醛溶液用于处理大鼠肾脏组织并制作石蜡包埋，使用病理切片机制作石蜡切片。用 Masson 染色观察组织形态，镜下选取 10 个视野，观察胶原沉积情况，用图像分析软件 Image J 测量细胞间质纤维化组织面积与所测视野面积的比值，作为肾脏功能指标（index of renal function，RFI）。

1.2.4 蛋白表达量检测 使用 Western blot 法测定大鼠肾组织 NLRP3、Caspase-1、cleaved-Caspase-1、TLR4、IL-1β、IL-18、GSDMD、GSDMDC1 蛋白表达。用 BCA 法测定蛋白浓度，根据浓度测定结果及蛋白原液量，取 70 μg 蛋白样品上样。配制一抗（Cleaved-Caspase1 抗体，Affinity-AF4005，1∶500；Caspase1 抗体，NB100-56564，1∶500；IL18 抗体，Affinity-DF6252，1∶500；GSDMD 抗体，Affinity-AF4012，1∶500；GSDMDC1 抗体，NBP2-33422，1∶500；NLRP3 抗体，NBP2-12446，1∶500；TLR4 抗体，NB100-56581，1∶500；IL1β 抗体，NBP1-19775，1∶500；β-actin 抗体，Santa-SC-47778，1∶1 000）；在封闭一、二抗孵育过程前后使用 TBST 清洗（3×10 min），化学发光、显影，Image J 计算条带灰度值进行图像分析。

1.2.5 血清尿素氮和肌酐的测定 10 周运动结束后，腹腔注射 1% 戊巴比妥麻醉大鼠。采用眼眶取血法，然后以 1 500 r/min 离心 10 min，并以-80 ℃冻存分离血清。分别通过氧化酶法和尿素酶-谷氨酸脱氢酶法测定血清肌酐（serum creatinine，Cr）和血清尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）。

1.2.6 细胞因子测定 ELISA 试剂盒（江苏美晶，中国）检测上清细胞因子 IL-18（22 kD），IL-1β（30 kD）浓度。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度（absorbance，A 值），通过标准曲线计算样品中大鼠血清 IL-1β、IL-18 含量（pg/mL）。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。单因素方差分析（one-way ANOVA）比较组间差异性，LSD-t 检验进行组间两两比较。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 有氧运动训练对 SHR 血压的影响

实验结果显示，与 SHR-N 组相比，SHR-L 组的收缩压（F=23.202，P=0.001）和舒张压（F=24.943，P=0.019）均降低，SHR-M 组收缩压（F=51.811，P=0.000）和舒张压（F=86.283，P=0.000）有明显降低；有氧运动组间比较，SHR-M 组降压作用较 SHR-L 组更明显（SBP：F=17.607，P=0.028，DBP：F=40.533，P=0.000），见表 1。

2.2 SHR 血清尿素氮和肌酐检测水平

与 WKY 组比较，SHR-N 组 BUN（F=85.794，P=0.000）和 Cr（F=133.406，P=0.000）明显升高；与 SHR-N 组比较，SHR-L 组（BUN：F=28.619，P=0.002，Cr：F=24.734，P=0.000）、SHR-M 组（BUN：F=113.962，P=0.000，Cr：F=256.850，P=0.000）BUN 和 Cr 均下降；有氧运动组间比较，SHR-M 组 BUN（F=44.450，P=0.000）和 Cr（F=31.764，P=0.001）下降更明显（表 1）。

2.3 肾脏组织病理学观察

大鼠肾脏 Masson 染色显示病理变化，见图 1 所示，细胞胶原纤维呈蓝色。WKY 中肾小球和肾小管基本正常，仅少部分肾小管扩张；SHR-N 组肾小球萎缩，大部分肾小管管腔明显扩张，且细胞间质存在大量蓝色胶原纤维，RFI 比值高于 WKY 组（F=905.982，P=0.000）；与 SHR-N 组相比，SHR-L 组（F=54.704，P=0.000）和 SHR-M（F=165.815，P=0.000）组肾小球、肾小管病变减轻，胶原纤维减少，其中 SHR-M 组 RFI 比值小于 SHR-L 组（F=27.813，P=0.000）（表 1）。

表 1 有氧运动后大鼠血压和肾功能的变化（$\bar{x}\pm s$，n=6）

组别	SBP（mmHg）	DBP（mmHg）	Cr（μmol/L）	BUN（mmol/L）	RFI（%）
WKY 组	100.8±9.14	67.9±12.80	29.84±2.89	6.30±0.80	2.89±0.41
SHR-N 组	160.0±8.33[a]	137.1±6.16[a]	52.05±2.54[a]	11.24±0.70[a]	18.72±1.22[a]
SHR-L 组	146.0±3.79[b]	125.5±4.00[b]	40.88±3.71[b]	8.84±0.56[b]	12.76±1.55[b]
SHR-M 组	136.7±5.95[bc]	107.7±7.90[bc]	30.02±1.06[bc]	5.66±0.77[bc]	7.87±1.66[bc]
F 值	125.857	130.951	60.396	50.993	161.370
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注：a，与 WKY 组比较，P<0.01；b，与 SHR-N 组比较，P<0.01；与 SHR-L 组比较，P<0.01

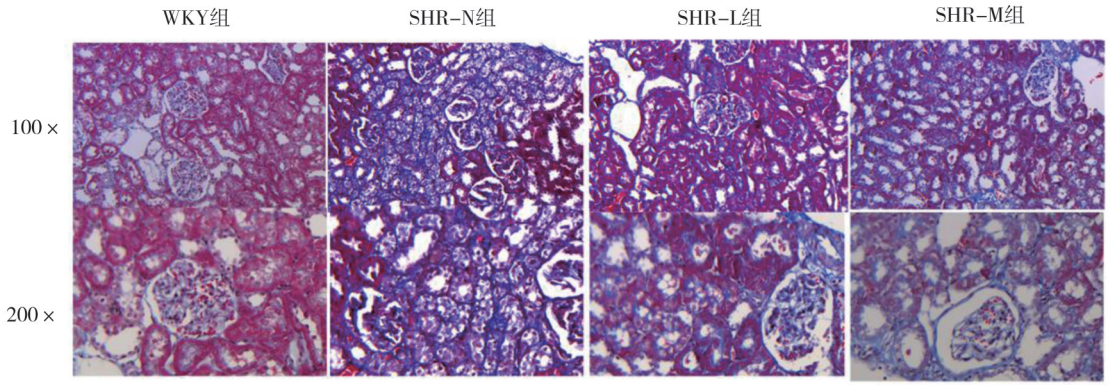


图1　各组大鼠肾脏下Masson染色（100×、200×）

2.4　SHR肾脏组织中促炎症因子IL-1β、IL-18蛋白表达水平

与WKY组相比，SHR-N组促炎症因子IL-1β（F=234.648，P=0.000）、IL-18（F=124.813，P=0.000）蛋白分子表达水平明显升高；与SHR-N、SHR-L组相比，SHR-M组IL-1β（F=32.013，P=0.005 vs. SHR-N，F=29.746，P=0.005 vs. SHR-L）、IL-18（F=28.704，P=0.006 vs. SHR-N，F=15.701，P=0.017 vs. SHR-L）蛋白分子表达含量降低，而SHR-L组与SHR-N组相比，SHR-L组IL-1β（F=0.537，P=0.504）、IL-18（F=0.411，P=0.556）蛋白表达变化不具统计学意义（图2~4）。

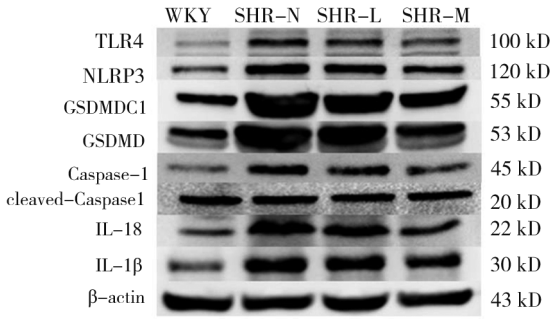
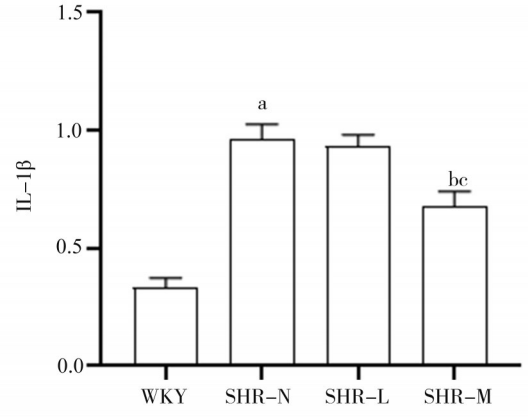
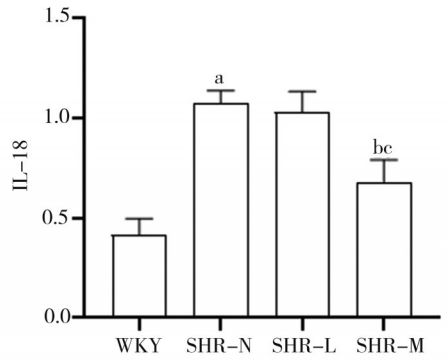


图2　各组大鼠肾组织中蛋白表达



注：a，与WKY组比较，P<0.01；b，与SHR-N组比较，P<0.01；与SHR-L组比较，P<0.01

图3　大鼠肾组织中IL-1β蛋白的表达

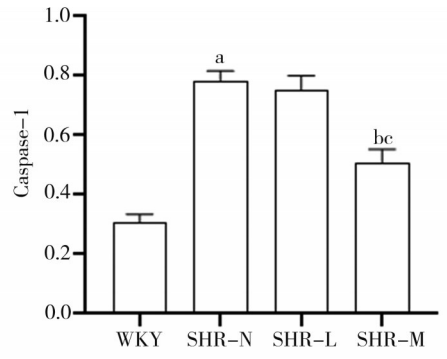


注：a，与WKY组比较，P<0.01；b，与SHR-N组比较，P<0.01；与SHR-L组比较，P<0.01

图4　大鼠肾组织中IL-18蛋白的表达

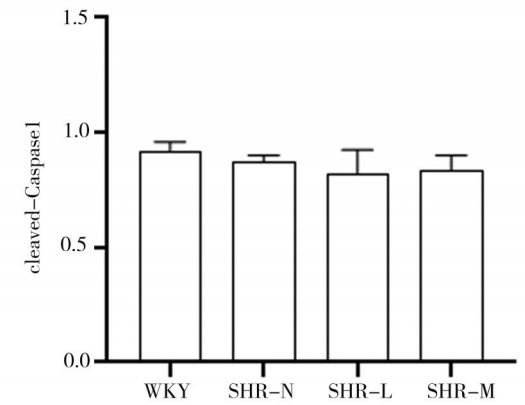
2.5　SHR肾脏组织Caspase-1、cleaved-Caspase1蛋白表达水平变化

与WKY组相比，SHR-N组Caspase-1蛋白表达升高（F=373.490，P=0.000）；与SHR-N组相比，SHR-M组Caspase-1蛋白分子表达水平有明显的降低（F=78.717，P=0.000），而SHR-L组与SHR-N组比较，Caspase-1蛋白分子表达含量变化不具统计学意义（F=1.028，P=0.368），另外，各组大鼠cleaved-Caspase1蛋白分子表达含量均不具统计学意义（F=1.447，P=0.300，图2、5、6）。



注：a，与WKY组比较，P<0.01；b，与SHR-N组比较，P<0.01；与SHR-L组比较，P<0.01

图5　大鼠肾脏组织中Caspase-1蛋白表达

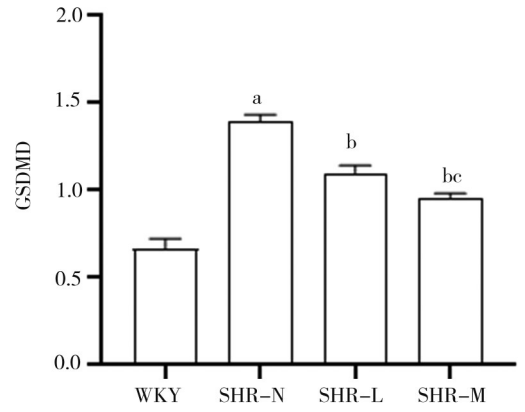


注：a，与WKY组比较，$P<0.01$；b，与SHR-N组比较，$P<0.01$；与SHR-L组比较，$P<0.01$

图6 大鼠肾脏组织中cleaved-Caspase1蛋白表达

2.6 SHR肾脏组织GSDMD、GSDMDC1蛋白表达水平变化

与WKY组相比，SHR-N组GSDMD（$F=307.344$，$P=0.000$）、GSDMDC1（$F=1590.932$，$P=0.000$）蛋白表达水平均明显升高；与SHR-N组相比，SHR-L组GSDMD（$F=76.470$，$P=0.000$）、GSDMDC1（$F=210.872$，$P=0.000$）蛋白分子表达水平均明显降低，SHR-M组GSDMD（$F=267.054$，$P=0.000$）、GSDMDC1（$F=616.124$，$P=0.000$）蛋白分子表达水平均明显性降低；与SHR-L组相比，SHR-M组GSDMD（$F=23.652$，$P=0.008$）、GSDMDC1（$F=143.518$，$P=0.000$）蛋白分子表达含量降低更明显（图2、7、8）。

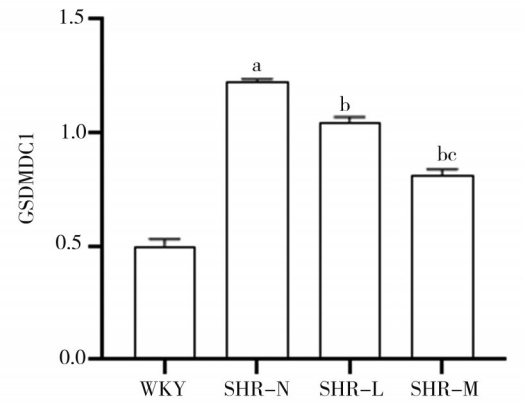


注：a，与WKY组比较，$P<0.01$；b，与SHR-N组比较，$P<0.01$；与SHR-L组比较，$P<0.01$

图7 各组大鼠肾组织中GSDMD蛋白表达

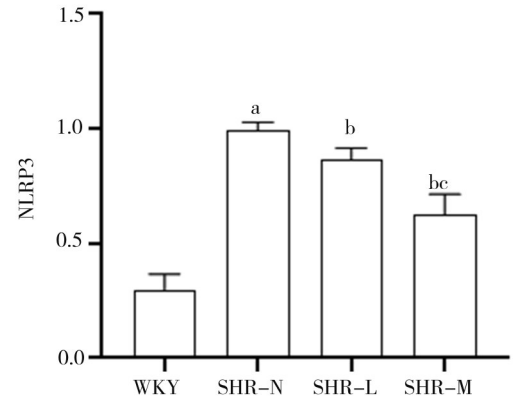
2.7 SHR肾脏组织NLRP3、TLR4蛋白表达水平变化

与WKY组相比，SHR-N组NLRP3（$F=257.696$，$P=0.000$）、TLR4（$F=3254.690$，$P=0.000$）蛋白表达水平均明显降低；与SHR-N组相比，SHR-M组的NLRP3（$F=45.963$，$P=0.002$）、TLR4（$F=50.838$，$P=0.002$）蛋白分子表达水平均明显降低；与SHR-N组相比，SHR-L组的NLRP3（$F=12.488$，$P=0.024$）、TLR4（$F=21.536$，$P=0.010$）蛋白分子表达水平降低；有氧运动组间相比，SHR-M组NLRP3（$F=16.301$，$P=0.016$）、TLR4（$F=15.531$，$P=0.017$）蛋白分子表达水平降低更明显（图2、9、10）。



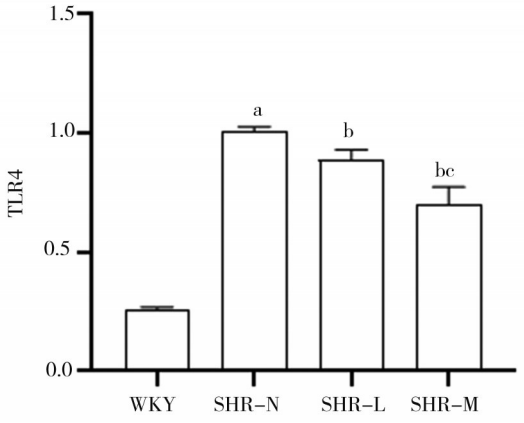
注：a，与WKY组比较，$P<0.01$；b，与SHR-N组比较，$P<0.01$；与SHR-L组比较，$P<0.01$

图8 各组大鼠肾组织中GSDMDC1蛋白表达



注：a，与WKY组比较，$P<0.01$；b，与SHR-N组比较，$P<0.01$；与SHR-L组比较，$P<0.01$

图9 各组大鼠肾组织中NLRP3蛋白表达

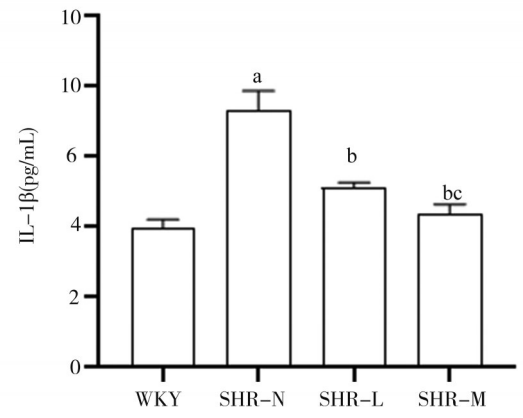


注：a，与WKY组比较，$P<0.01$；b，与SHR-N组比较，$P<0.01$；与SHR-L组比较，$P<0.01$

图10 各组大鼠肾组织中TLR4蛋白的表达

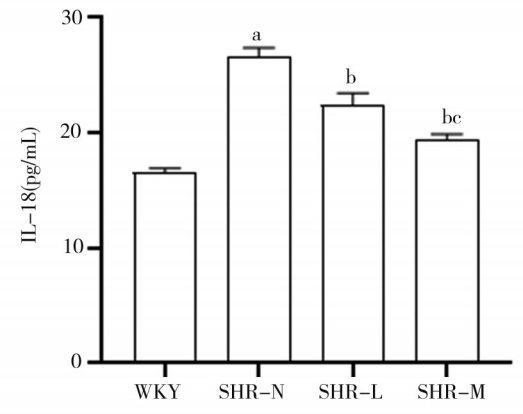
2.8 SHR血清中促炎症因子IL-18、IL-1β表达水平变化

与WKY组相比，SHR-N组血清促炎症因子IL-1β（F=191.252，P=0.000）、IL-18（F=763.075，P=0.000）表达水平均明显升高；与SHR-N组相比，SHR-L、SHR-M组血清IL-1β（F=93.153，P=0.000 vs. SHR-L，F=143.752，P=0.000 vs. SHR-M）、IL-18（F=60.473，P=0.000 vs. SHR-L，F=337.182，P=0.000 vs. SHR-M）表达水平均明显下降，另外与SHR-L组相比，SHR-M组IL-1β（F=32.254，P=0.006）、IL-18（F=47.211，P=0.000）表达水平更低（图11、12）



注：a，与WKY组比较，P<0.01；b，与SHR-N组比较，P<0.01；与SHR-L组比较，P<0.01

图11 各组大鼠肾组织中IL-1β蛋白表达



注：a，与WKY组比较，P<0.01；b，与SHR-N组比较，P<0.01；与SHR-L组比较，P<0.01

图12 各组大鼠肾组织中IL-18蛋白表达

3 讨 论

有研究证明，有氧运动、抗阻运动以及两者联合运动均能有效降低血压[19-20]，虽然强有力的证据支持定期体育锻炼有益于预防和管理高血压[21]，然而并没有足够证据确定运动强度与血压之间的关系[19]。前期通过文献研究表明，高强度有氧运动可能会加重自发性高血压大鼠血压[22]，因此本研究只比较了低强度与中强度有氧运动降低自发性高血压大鼠血压的差异，发现未进行有氧运动训练的大鼠血压持续升高，而进行低、中强度有氧运动训练大鼠的血压明显降低，其中中强度有氧运动比低强度有氧运动降压效果更明显。该结果与Zhang YY等[23]研究结果一致。

在本实验中，与血压正常组大鼠相比，自发性高血压安静组大鼠血清肌酐和尿素氮的表达水平明显升高，而低、中强度有氧运动组大鼠的血清肌酐和尿素氮含量明显降低，且中强度有氧运动组大鼠下降更加明显。在大鼠肾脏组织Masson染色结果中显示有氧运动抑制了肾脏中肾小球等结构的病变程度，表明有氧运动训练可以改善大鼠肾功能损害，这一结果与Kohzuki M等[24]发现一致，在慢性肾功能衰竭的自发性高血压大鼠模型中评估了抗高血压治疗对肾功能的影响，结果发现抗高血压治疗进一步降低肾小球硬化指数，表明降压治疗在该大鼠模型中具有额外的肾脏保护作用。因此，本研究结果支持“中强度有氧运动改善自发性高血压大鼠肾脏损害作用强于低强度有氧运动”的结论。

高血压与肾功能存在密切关系，并主要表现在：肾脏的主要功能是调节细胞外液，细胞外液体积平衡被破坏，导致肾钠潴留，这是原发性动脉高血压发病机制的初始事件之一[25]；事实上肾功能与高血压可以和RASS中的重要物质Ang-Ⅱ联系起来，Ang-Ⅱ可引起口渴，促进肾脏盐分滞留，进而血管收缩，并增强儿茶酚胺从神经和肾上腺释放[26]，最终导致血压升高。有研究者认为Ang-Ⅱ对T细胞直接作用是引起高血压的原因之一，肾脏炎症损伤中白细胞、T细胞以及$CD4^+$和$CD8^+$T细胞积累与高血压发生有关[27]。然而值得注意的是，目前临床上常用抗高血压治疗手段RASS抑制剂对肾脏等终末靶器官损伤似乎不起作用[3]，肾脏等靶器官损害是高血压严重危险并发症之一，此外高钾血症和低血压是RAAS抑制剂常见的不良反应。因此，高血压肾病治疗还需要进一步完善分子机制，开发安全有效的分子治疗靶点。

抑制肾脏NLRP3炎症小体表达可以使血压下

降并降低肾脏等终末器官损伤，例如在两肾一夹（2K1C）小鼠高血压模型中 Krishnan SM 等[6]观察到敲除 NLRP3 或 ASC 基因可以防止血压升高，支持 NLRP3 炎症小体在诱发高血压上起着重要作用的观点；Zambom FFF 等[28]应用高血压大鼠模型发现阻断 NLRP3 炎症小体激活可降低血压并抑制肾损害，表明抑制 NLRP3 炎症小体激活是降低高血压和减少肾脏损害的关键靶点。也有其他证据表明，应用 NLRP3 炎症小体抑制剂可保护高血压所致的肾脏损害[29]。有研究进一步证明 NLRP3 炎症小体激活后导致 IL-1β、TLR4 转录表达上调，并最终导致包括高血压在内的多种炎症性疾病导致的肾脏疾病加重[30-32]。同时有 Zhao JH 等[33]的研究发现如果抑制 TLR4、IL-1β 等细胞因子可有效改善高血压早期肾损害。丁峣[34]研究发现通过运用潜阳育阴颗粒抑制自发性高血压大鼠肾组织中 IL-1β 表达，可明显减轻大鼠肾损害。总之，以上证据表明下调肾脏内 NLRP3 炎症小体活性可能是实现降低血压和肾脏等靶器官损伤的又一个具有重要临床与理论价值的研究方向。

本研究发现，自发性高血压大鼠肾脏 TLR4 蛋白表达以及 NLRP3 活性明显升高，而有氧运动训练可以有效降低自发性高血压大鼠 IL-1β、TLR4 和 NLRP3 炎症小体等蛋白表达；与低强度有氧运动相比，中强度有氧运动作用更明显。因此，中强度有氧运动训练通过下调肾脏 TLR4/NLRP3 信号通路改善自发性高血压大鼠肾功能损害作用更明显。本研究不足之处在于，未对其他组织和细胞中的 NLRP3 炎症小体以及 TLR4 进行检测，TLR4 和 NLRP3 炎症小体在中枢神经系统中和血管平滑肌等细胞均有丰富表达[35-36]，因此需要更多的证据检验有氧运动通过肾脏 TLR4/NLRP3 信号通路调控自发性高血压大鼠血压。

综上所述，有氧运动强度差异与自发性高血压大鼠肾脏内 NLRP3 炎症小体表达、血压以及肾脏功能损害均具有统计学意义。其一，有氧运动可能通过下调自发性高血压大鼠肾脏内 NLRP3 炎症小体表达降低血压；其二，与低强度有氧运动相比，中强度有氧运动通过 TLR4/NLRP3 信号通路改善自发性高血压大鼠肾功能作用更明显。

参 考 文 献

[1] Wang ZW, Chen Z, Zhang LF, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012-2015[J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.

[2] 罗 勇，张彦鹏，丘创华，等. U-mALB 联合全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 检测在高血压肾病早期诊断中的应用[J]. 检验医学与临床，2020，17(2)：174-177，182.
Luo Y, Zhang YP, Qiu CH, et al. Application of detection of U-mAlb combined with whole blood hs-CRP, serum CysC and Scrum Hcy in early diagnosis of hypertensive nephropathy[J]. Lab Med Clin, 2020, 17(2): 174-177, 182.

[3] Ghatage T, Goyal SG, Dhar A, et al. Novel therapeutics for the treatment of hypertension and its associated complications: peptide- and nonpeptide-based strategies[J]. Hypertens Res, 2021, 44(7): 740-755.

[4] Qi J, Yu XJ, Shi XL, et al. NF-κB blockade in hypothalamic paraventricular nucleus inhibits high-salt-induced hypertension through NLRP3 and caspase-1[J]. Cardiovasc Toxicol, 2016, 16(4): 345-354.

[5] Hao XQ, Huang CF, Liang F, et al. Dopamine pretreatment protects offspring rats from LPS-induced hypertension and kidney damage by inhibiting NLRP3 activation in kidney[J]. Russ J Bioorg Chem, 2018, 44(1): 112-122.

[6] Krishnan SM, Ling YH, Huuskes BM, et al. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome reduces blood pressure, renal damage, and dysfunction in salt-sensitive hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(4): 776-787.

[7] Ding YJ, Xu X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. J Sports Sci, 2021, 39(20): 2338-2352.

[8] Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, et al. Increased serum levels of interleukin-1beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients?[J]. J Lab Clin Med, 1997, 129(3): 300-308.

[9] Rabkin SW. The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2009, 6(3): 192-199.

[10] Singh MV, Cicha MZ, Nunez S, et al. Angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy are differentially mediated by TLR3- and TLR4-dependent pathways[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 316(5): H1027-H1038.

[11] Lin M, Yiu WH, Wu HJ, et al. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(1): 86-102.

[12] Bauernfeind FG, Horvath G, Stutz A, et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license

NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression[J]. J Immunol,2009,183(2):787-791.

[13] Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, et al. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review[J]. Clin Kidney J,2015,8(6):753-765.

[14] Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases[J]. Scand J Med Sci Sports,2015,25(Suppl 3):1-72.

[15] Garcia-Pinto AB, de Matos VS, Rocha V, et al. Low-Intensity physical activity beneficially alters the ultrastructural renal morphology of spontaneously hypertensive rats[J]. Clinics,2011,66(5):855-863.

[16] Barcellos FC, del Vecchio FB, Reges A, et al. Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: a randomized controlled trial[J]. J Hum Hypertens,2018,32(6):397-407.

[17] Poole DC, Copp SW, Colburn TD, et al. Guidelines for animal exercise and training protocols for cardiovascular studies[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2020,318(5):H1100-H1138.

[18] Luo MH, Cao CM, Niebauer J, et al. Effects of different intensities of continuous training on vascular inflammation and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(17): 8522-8536.

[19] Smart NA, Howden R, Cornelissen V, et al. Physical activity to prevent and treat hypertension: a systematic review[J]. Med Sci Sports Exerc,2020,52(4):1001-1002.

[20] 钱 莹,马晓波,高琛妮,等. 慢性肾脏病患者高尿酸血症与高血压的关联分析[J]. 诊断学理论与实践,2023,22(2):160-165.
Qian Y, Ma XB, Gao CN, et al. Association between hyperuricemia and hypertension in chronic kidney disease[J]. J Diagn Concept Pract,2023,22(2):160-165.

[21] Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension[J]. Nat Rev Cardiol,2021,18(4):251-275.

[22] Ye F, Wu Y, Chen Y, et al. Impact of moderate- and high-intensity exercise on the endothelial ultrastructure and function in mesenteric arteries from hypertensive rats[J]. Life Sci,2019,222:36-45.

[23] Zhang YY, Chen Y, Zhang L, et al. Aerobic exercise of low to moderate intensity corrects unequal changes in BK(Ca) subunit expression in the mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats[J]. Physiol Res,2017,66(2):219-233.

[24] Kohzuki M, Kamimoto M, Wu XM, et al. Renal protective effects of chronic exercise and antihypertensive therapy in hypertensive rats with chronic renal failure[J]. J Hypertens,2001,19(10):1877-1882.

[25] Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Renal function, cardiovascular disease risk factors' prevalence and 5-year disease incidence; the role of diet, exercise, lipids and inflammation markers: the ATTICA study[J]. QJM,2010,103(6):413-422.

[26] Carey RM. The intrarenal renin-angiotensin system in hypertension[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2015,22(3):204-210.

[27] Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction [J]. J Exp Med,2007,204(10):2449-2460.

[28] Zambom FFF, Oliveira KC, Foresto-Neto O, et al. Pathogenic role of innate immunity in a model of chronic NO inhibition associated with salt overload[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2019, 317(4): F1058-F1067.

[29] Li JB, Teng X, Jin S, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction by inhibiting the vicious cycle of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens, 2019,37(8):1633-1643.

[30] Wang QZ, Gao HQ, Liang Y, et al. Cofilin1 is involved in hypertension-induced renal damage via the regulation of NF-κB in renal tubular epithelial cells[J]. J Transl Med,2015,13:323.

[31] Viazzi F, Cappadona F, Pontremoli R. Microalbuminuria in primary hypertension: a guide to optimal patient management? [J]. J Nephrol,2016,29(6):747-753.

[32] Sommers SC, Relman AS, Smithwick RH. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension[J]. Am J Pathol,1958,34(4):685-715.

[33] Zhao JH, Zhang L, Liu Y, et al. Effect of Shexiang Baoxin pill in alleviating early hypertensive renal injury in rats[J]. Chin J Integr Med, 2021,27(1):47-53.

[34] 丁 峣. 潜阳育阴颗粒干预自发性高血压大鼠循环及肾脏局部炎症因子水平的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2013.
Ding Y. Experimental study on Qian-Yang-yu-Yin-intervention's in spontaneously hypertensive rats circulating and renal local inflammatory factor[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine,2013.

[35] Zhang RM, McNerney KP, Riek AE, et al. Immunity and hypertension[J]. Acta Physiol,2021,231(1):e13487.

[36] Han Y, Sun HJ, Tong Y, et al. Curcumin attenuates migration of vascular smooth muscle cells via inhibiting NFκB-mediated NLRP3 expression in spontaneously hypertensive rats[J]. J Nutr Biochem, 2019, 72:108212.

（责任编辑：周一青）