

毛红亚,姜晓亮,刘星,等. 氯吡格雷在大鼠盐敏感性高血压的作用机制探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(7): 84-91.

Mao HY, Jiang XL, Liu X, et al. Mechanism of clopidogrel in salt-sensitive hypertensive rats [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(7): 84-91.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.07.008

# 氯吡格雷在大鼠盐敏感性高血压的作用机制探讨

毛红亚<sup>1\*</sup>, 姜晓亮<sup>2</sup>, 刘星<sup>2</sup>, 杨志伟<sup>2</sup>

(1.北京卫生职业学院,北京 102433;2.中国医学科学院医学  
实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京 100021)

**【摘要】 目的** 探讨氯吡格雷(clopidogrel, CLO)在盐敏感性高血压中的作用及分子机制。**方法** 选用 8 周龄盐敏感性高血压大鼠(Dahl salt-sensitive, Dahl SS)及其对照盐耐受性大鼠(salt-resistant, SS13<sup>BN</sup>),随机分为 6 组,分别给予正常盐(0.4%氯化钠, NS)、高盐(8%氯化钠, HS)、高盐+氯吡格雷灌胃(8%氯化钠+10 mg/(kg·d)氯吡格雷, HS+CLO),喂养 8 周。尾袖法连续测量 8 周内动脉收缩压,8 周(56 d)后颈总动脉插管法测量大鼠收缩压,苏木精-伊红(HE)染色观察肾组织病理学改变情况,免疫组化法检测肾炎症细胞浸润情况,流式细胞术分析外周血血小板活化率、血小板-白细胞聚集,免疫蛋白印记法检测肾组织炎症相关蛋白 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和肾组织 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路关键蛋白的表达。**结果** Dahl SS 大鼠高盐组与正常盐组相比,血压显著升高( $P<0.05$ ),肾组织病变严重,炎症细胞浸润数量、炎症因子表达增多( $P<0.05$ ),血小板活化率( $P<0.05$ )、血小板-白细胞聚集( $P<0.05$ )、p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路表达均显著增加( $P<0.05$ ),而氯吡格雷可有效改善 Dahl SS 大鼠高盐诱导的上述表现。**结论** 氯吡格雷通过抑制血小板活化和 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路,缓解高盐诱导的盐敏感性高血压,并显著降低肾炎症反应和肾功能损伤等并发症的发生发展。

**【关键词】** 盐敏感性高血压;氯吡格雷;血小板活化;肾炎症;p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路

**【中图分类号】** R544.1; R-33; R942<sup>+</sup>4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 07-0084-08

## Mechanism of clopidogrel in salt-sensitive hypertensive rats

MAO Hongya<sup>1\*</sup>, JIANG Xiaoliang<sup>2</sup>, LIU Xing<sup>2</sup>, YANG Zhiwei<sup>2</sup>

(1. Beijing Health Vocational College, Beijing 102433, China. 2. Institute of Laboratory  
Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS), Comparative Medicine Center,  
Peking Union Medical College (PUMC), Beijing 100021)

**【Abstract】 Objective** To examine the role and mechanism of clopidogrel in the development of salt-sensitive hypertension. **Methods** 8-week-old Dahl salt-sensitive (Dahl SS) rats and control salt-resistant (SS13<sup>BN</sup>) rats were divided randomly into six groups and fed for 8 weeks with normal salt (0.4% NaCl, NS), high salt (8% NaCl, HS), or high salt combined with clopidogrel gavage (8% NaCl+10 mg/(kg·d)) clopidogrel, HS+CLO). Arterial systolic blood pressure was measured continuously over 8 weeks by the tail-cuff method, and systolic blood pressure was measured by carotid cannulation after 8 weeks (56 days). Renal histopathology was observed by hematoxylin and

eosin staining, and renal inflammatory cell infiltration was detected by immunohistochemistry. Peripheral blood platelet activation and platelet-leukocyte aggregation were analyzed by flow cytometry, and the renal inflammation-related proteins tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, and key proteins in the p38MAPK/nuclear factor (NF)- $\kappa$ B signaling pathway were detected by Western blot. **Results** Compared with the NS group, Dahl SS HS rats had significantly increased blood pressure ( $P < 0.05$ ), aggravated renal tissue damage, increased inflammatory cell infiltration, increased expression of inflammatory cytokines ( $P < 0.05$ ), elevated peripheral blood platelet activation ( $P < 0.05$ ) and platelet-leukocyte aggregation ( $P < 0.05$ ), and increased expression of p38MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway proteins ( $P < 0.05$ ). Clopidogrel effectively alleviated these phenotypes induced by high salt in Dahl SS rats. **Conclusions** Clopidogrel alleviated high-salt-induced salt-sensitive hypertension and decreased renal inflammatory responses and dysfunction in Dahl SS rats by inhibiting platelet activation and the p38MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

**[Keywords]** salt-sensitive hypertension; clopidogrel; platelet activation; kidney inflammation; p38MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

高血压现已成为全球重大公共卫生问题,目前全世界有超过十三亿人患有高血压<sup>[1]</sup>。2024 年 5 月,世界卫生组织(world health organization, WHO)发布了《全球高血压报告与无声杀手的赛跑》<sup>[2]</sup>表明高血压及血压未控制严重影响社会健康和经济。在我国高血压的患病率达到 27.5%,患者数量近 3 亿人<sup>[3]</sup>,仍呈上升趋势,其中盐敏感性高血压占总患者的 50%。研究表明盐敏感性高血压患者比非盐敏感性高血压患者有着更高的心脑血管病发病率和死亡率<sup>[4]</sup>,高盐摄入引发炎症反应,诱发血管内皮和肾的功能损伤,导致血压升高<sup>[5-7]</sup>。激活的血小板通过促进白细胞与内皮细胞的结合以及引发炎症反应,参与心脏损伤、内皮功能障碍和肾炎症等病理过程,这种机制推动了盐敏感性高血压和多种心脑血管疾病的进展<sup>[8,9]</sup>。临床研究发现,患有盐敏感性高血压的个体其血小板活性显著提高<sup>[10]</sup>,此外,动物实验表明,阿司匹林通过抑制血小板环氧合酶 1(cyclooxygenase 1, COX-1)的功能,减少白细胞黏附到内皮细胞表面引起的炎症反应,进而改善高盐饮食诱导的盐敏感性高血压大鼠血管功能的损伤,缓解高血压的发生发展<sup>[9,11]</sup>。氯吡格雷(clopidogrel, CLO)是目前常用的一类抗血小板药,在防治心血管系统疾病如动脉硬化、血栓形成、脑梗死、冠心病等方面发挥着非常关键的作用<sup>[12-14]</sup>。但目前国内外尚未有关于氯吡格雷是否能通过抗血小板作用来影响盐敏感性高血压的进展报道。因此,本研究的目标是评估氯吡格

雷对盐敏感性高血压的影响及其机制,目的是为高血压及其相关靶器官损伤的预防和治疗提供新的科学依据和指导。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

本研究选用 8 周龄健康 SPF 级雄性 Dahl SS 大鼠 15 只,平均体质量( $186 \pm 7$ )g 和 SPF 级雄性 SS13<sup>BN</sup> 大鼠 15 只,平均体质量( $185 \pm 6$ )g,均购买于北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(京)2021-0006]。所有实验在中国医学科学院医学实验动物研究所动物房进行[SYXK(京)2024-0012]。实验方案已获得中国医学科学院医学实验动物研究所实验动物使用和管理委员会(IACUC)的批准(ILAS-YZW19002),并严格遵循实验动物使用的 3R 原则。

### 1.2 主要试剂与仪器

氯吡格雷(120202-66-6)、羧甲基纤维素(S14015-250 g)均购自美国 Sigma 公司; anti-CD61(104306)、anti-CD62P(148310)、anti-CD45(202220)均购自美国的 Biolegend 公司; Goat anti rabbit IgG-HRP(sc-2004)、IL-6 mAb(sc-57315)、IL-1 $\beta$  mAb(sc-7884)、TNF- $\alpha$  mAb(sc-52746)、p38MAPK mAb(sc-7972)、p-p38MAPK mAb(sc-7973)、I $\kappa$ B $\alpha$  mAb(sc-373893)、p-I $\kappa$ B $\alpha$  mAb(sc-52943)均购自美国 Santa Cruz 公司; IKK $\beta$  mAb(#8943)、NF- $\kappa$ B p65 mAb(#8242)、NF- $\kappa$ B p-p65 mAb(#3031)均购自美国 Cell Signaling 公司。BP-

2000 动物无创血压监测仪购自美国 Visitech Systems 公司;BD FACSCanto™ 流式细胞仪购自美国 BD 公司;Tanon-5500 化学发光凝胶成像仪购自上海天能公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 实验动物分组

实验中,8 周龄的 Dahl SS 大鼠和 SS13<sup>BN</sup> 大鼠分别随机分为 3 组:正常盐组(0.4%氯化钠,5 只)、高盐组(8%氯化钠,5 只)、高盐+氯吡格雷组(8%氯化钠+10 mg/(kg·d)氯吡格雷,5 只)。各组大鼠体重质量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),实验持续 8 周。

#### 1.3.2 尾袖法及颈动脉插管法测量血压

尾袖法每周测定 3 次各组大鼠清醒状态下的尾动脉收缩压,将大鼠固定于恒温板上,血压传感器套包裹尾根部,固定尾部,静置 5~10 min,测量过程避免触碰大鼠,注意清理肛门排泄物,密切观察血压波形图,必要时进行重新测量。喂养第 56 天将大鼠经异氟烷持续麻醉,颈部皮肤备皮消毒,剪开皮肤,轻轻剥离大鼠左侧颈总动脉,通过颈总动脉插管测定大鼠收缩压。

#### 1.3.3 流式细胞术检测血小板活化情况及血小板-白细胞聚集

大鼠腹主动脉取 EDTA 抗凝血。血小板活化:20  $\mu$ L PBS,1  $\mu$ L 抗凝血,流式抗体:5  $\mu$ L CD61-FITC+5  $\mu$ L CD62P-PE-Cy7,混匀后室温避光 30 min,加入 200  $\mu$ L 1%多聚甲醛 4  $^{\circ}$ C 冰箱固定 30 min,1000 r/min 4  $^{\circ}$ C 离心 5 min,弃上清,200  $\mu$ L PBS 重悬。血小板-白细胞聚集:50  $\mu$ L PBS,50  $\mu$ L 抗凝血,流式抗体:2.5  $\mu$ L CD45-Percepcy5.5+2.5  $\mu$ L CD62P-PE-Cy7,混匀后暗处室温孵育 30 min,加 1 mL 裂红液避光裂解 5 min,1 mL PBS 终止,2000 r/min 4  $^{\circ}$ C 离心 5 min,弃上清,加入 1 mL PBS,重复离心 1 次,弃上清,200  $\mu$ L PBS 重悬。上机前使用 200 目尼龙膜过滤样品检测外周血中活化血小板和血小板-白细胞聚集的百分比。

#### 1.3.4 HE 染色检测肾组织病理损伤

从每组大鼠中取出左侧肾组织,用生理盐水进行灌注冲洗,随后将其置于 10%甲醛中固定。经过洗涤、脱水、石蜡包埋等步骤后,进行连续切片并贴片,然后进行标准的 HE 染色。通过光学

显微镜观察肾小球、肾小管和基底膜的形态学变化情况。

#### 1.3.5 免疫组化检测肾炎症细胞浸润

每组大鼠左侧肾病理切片,二甲苯脱蜡至水,微波修复抗原,3%  $H_2O_2$  室温孵育 10 min, PBS 洗涤 3 次,血清封闭 30 min,CD45 一抗(1:200)4  $^{\circ}$ C 冰箱过夜, PBS 洗涤 3 次,37  $^{\circ}$ C 二抗孵育 20 min, PBS 洗涤 3 次, DAB 显色,苏木素复染,脱水透明,中性树脂封片,光学显微镜下观察肾炎症细胞浸润情况。

#### 1.3.6 免疫印迹检测肾炎症因子和 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路主要蛋白表达

从每组大鼠的右侧肾提取全蛋白,通过 BCA 定量后,进行 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳,并将蛋白转至 NC 膜上。室温下用 5%脱脂奶粉对 NC 膜进行 2 h 的封闭处理,加入特异性抗体针对白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、p38、p-p38、IKK $\beta$ 、I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、p65 和 p-p65,并在 4  $^{\circ}$ C 下孵育过夜。孵育后,进行 3 次洗膜,接着在室温下用辣根过氧化物标记的二抗孵育 1 h,再次洗膜 3 次后,使用化学发光凝胶成像仪进行自动曝光显影。最后,使用 Image J (1.54 m) 软件分析灰度值,蛋白质的相对表达量通过目标蛋白与 GAPDH 灰度值的比值来确定。

### 1.4 统计学方法

本实验的数据利用 IBM SPSS Statistics 20.0 软件进行统计分析,数据结果以平均数 $\pm$ 标准误差( $\bar{x}\pm\bar{s}$ )的形式呈现。多组间差异通过一元方差分析(One-way ANOVA)结合 Duncan 多重范围检验进行评估;以  $P<0.05$  表示有显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠血压的影响

本研究利用尾袖法和颈总动脉插管法精准地测量了大鼠血压。尾袖法检测血压结果表明,与正常盐组相比,高盐饮食的 Dahl 大鼠从第 4 周开始,收缩压显著上升,并且氯吡格雷显著降低了高盐饮食引起的血压升高(见图 1A)。经过 8 周的实验,通过颈总动脉插管法测量血压,结果

显示高盐饮食使 Dahl SS 大鼠的收缩压从  $(143.0 \pm 2.5)$  mmHg 上升至  $(217.0 \pm 5.3)$  mmHg ( $P < 0.05$ )。而同时给予氯吡格雷处理后,大鼠血压降至  $(186.3 \pm 4.1)$  mmHg ( $P < 0.05$ ) (图 1B)。然而,高盐饮食和氯吡格雷对 SS13<sup>BN</sup> 大鼠的血压影响不显著(图 1B)。以上结果说明氯吡格雷能够显著抑制高盐饮食导致的 Dahl SS 大鼠血压上升。

## 2.2 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠肾组织和炎症细胞浸润的影响

肾是调节血压的重要器官,本研究检测了肾结构(图 2A)和炎症细胞表达(图 2B)情况,结果显示,与正常盐组相比,高盐饮食可致 Dahl SS 大鼠肾小球纤维化,基底膜厚度增加,肾小球及肾小管炎症细胞浸润明显增加,而氯吡格雷有效减轻由高盐引起的肾组织损伤及炎症细胞浸润。以上结果提示,氯吡格雷对高盐引起的肾组织损害有明显的保护作用,并可减少肾炎症细胞浸润反应。

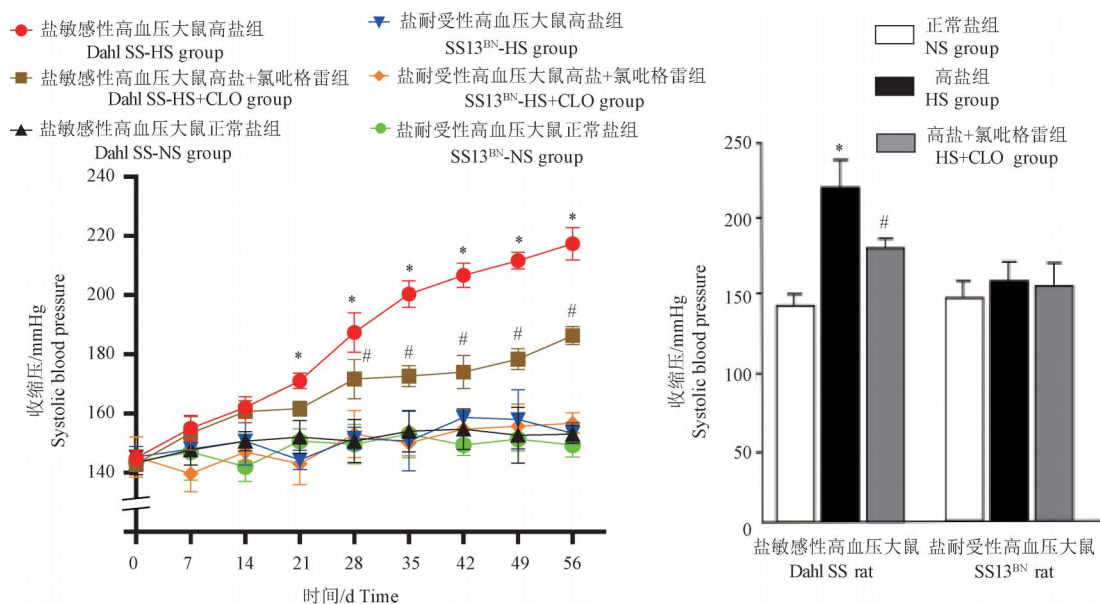
## 2.3 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠肾组织炎症因子蛋白表达的影响

炎症反应对高血压的发病和病程发展具有

显著影响,本研究检测了 Dahl SS 大鼠肾组织炎症因子的蛋白表达情况。结果表明(图 3),高盐组 Dahl SS 大鼠的肾组织中,炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达显著高于正常盐组 ( $P < 0.05$ ),而氯吡格雷显著降低了肾组织中上述炎症因子的表达 ( $P < 0.05$ )。以上结果表明,氯吡格雷能够显著减轻高盐诱导的 Dahl SS 大鼠肾组织炎症反应。

## 2.4 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠血小板活化和血小板-白细胞聚集的作用

氯吡格雷作为临床治疗中常见的抗血小板药物,本研究检测了外周血血小板活化和血小板-白细胞聚集,结果表明,与正常盐相比,高盐饮食显著增加了 Dahl SS 大鼠血小板活化率(图 4A)和血小板-白细胞聚集比例(图 4B) ( $P < 0.05$ ),而氯吡格雷显著抑制了高盐诱导的血小板活化和血小板-白细胞聚集 ( $P < 0.05$ )。上述结果表明,氯吡格雷可能通过抑制血小板活化以及血小板-白细胞聚集,有效缓解高盐饮食诱导的 Dahl SS 大鼠血压升高以及肾炎症反应及损伤。



注:A:连续 8 周采用尾袖法检测清醒状态下盐敏感性高血压大鼠和盐耐受性高血压大鼠的收缩压;B:8 周后,大鼠收缩压通过左侧颈总动脉插管进行测量。与正常盐组相比, \*  $P < 0.05$ ;与高盐组相比, #  $P < 0.05$ 。

图 1 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠和 SS13<sup>BN</sup> 大鼠血压的影响

Note. A, Systolic blood pressure of Dahl SS rats and SS13<sup>BN</sup> rats in the conscious state was measured for eight consecutive weeks using the tail-cuff method. B, At the end of the study (8 weeks), systolic blood pressure was measured from the left carotid artery in rats. Compared with NS group, \*  $P < 0.05$ . Compared with HS group, #  $P < 0.05$ .

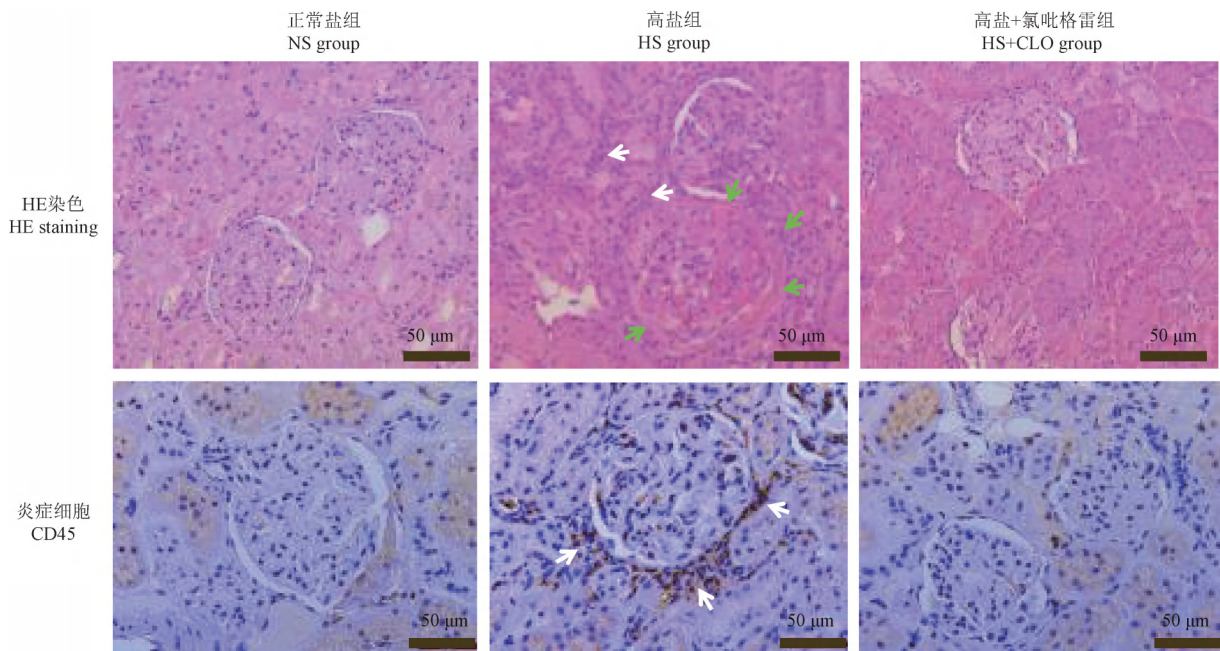
Figure 1 Effect of clopidogrel on blood pressure in Dahl SS rats and SS13<sup>BN</sup> rats induced by high salt



## 2.5 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠肾组织中 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响

MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路对不同生物环境下的炎症反应调节发挥着核心作用<sup>[15]</sup>,为了进一步探讨氯吡格雷抑制高盐诱导肾炎症反应的机制,本研究测定了肾组织 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路

的活化水平,结果表明(图 5),给予高盐喂养之后 Dahl SS 大鼠肾组织的 p-p38、IKK $\beta$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-p65 蛋白表达显著增多,而高盐加氯吡格雷灌胃组 Dahl SS 大鼠肾组织的 p-p38、IKK $\beta$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-p65 蛋白表达显著减少( $P<0.05$ ),表明氯吡格雷抑制了高盐诱导的肾 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路活化。

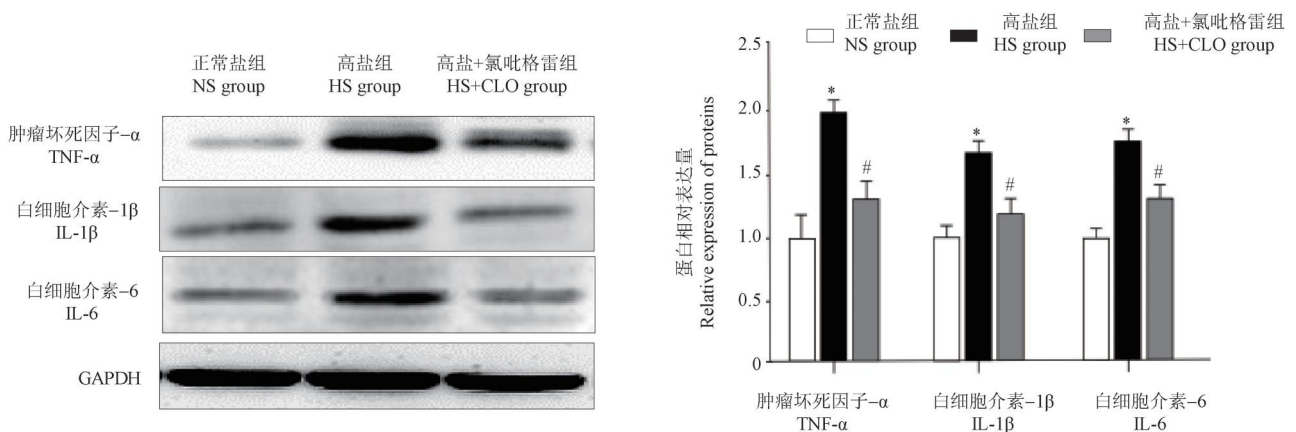


注:肾小球纤维化和基底膜增厚(绿色箭头),肾小球和肾小管炎症细胞浸润(白色箭头)。

图 2 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠肾结构和炎症细胞浸润的影响

Note. Glomerular fibrosis and basement membrane thickening (green arrow), glomeruli and renal tubules inflammatory cell infiltration (white arrow).

Figure 2 Effect of clopidogrel on renal structure and inflammatory cell infiltration in Dahl SS rats induced by high salt

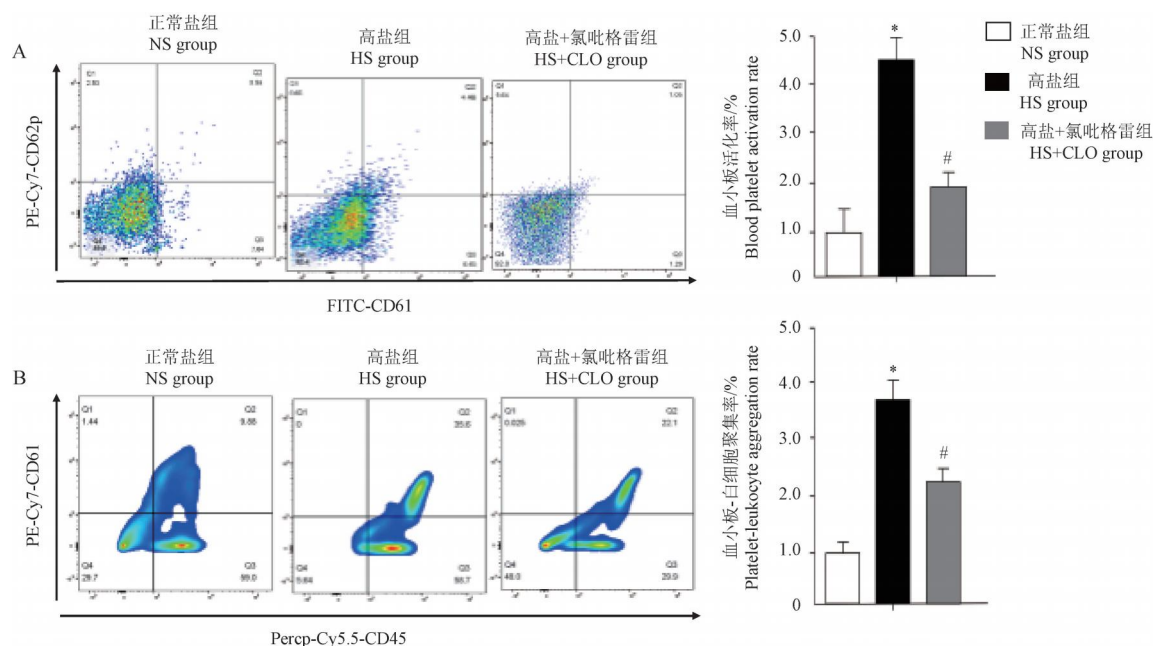


注:与正常组相比, \* $P<0.05$ ;与高盐组相比, # $P<0.05$ 。

图 3 氯吡格雷对 Dahl SS 大鼠高盐诱导肾组织炎症因子表达的作用

Note. Compared with NS group, \* $P<0.05$ . Compared with HS group, # $P<0.05$ .

Figure 3 Effect of clopidogrel on inflammatory factor expressions in the kidneys of Dahl SS rats induced by high salt

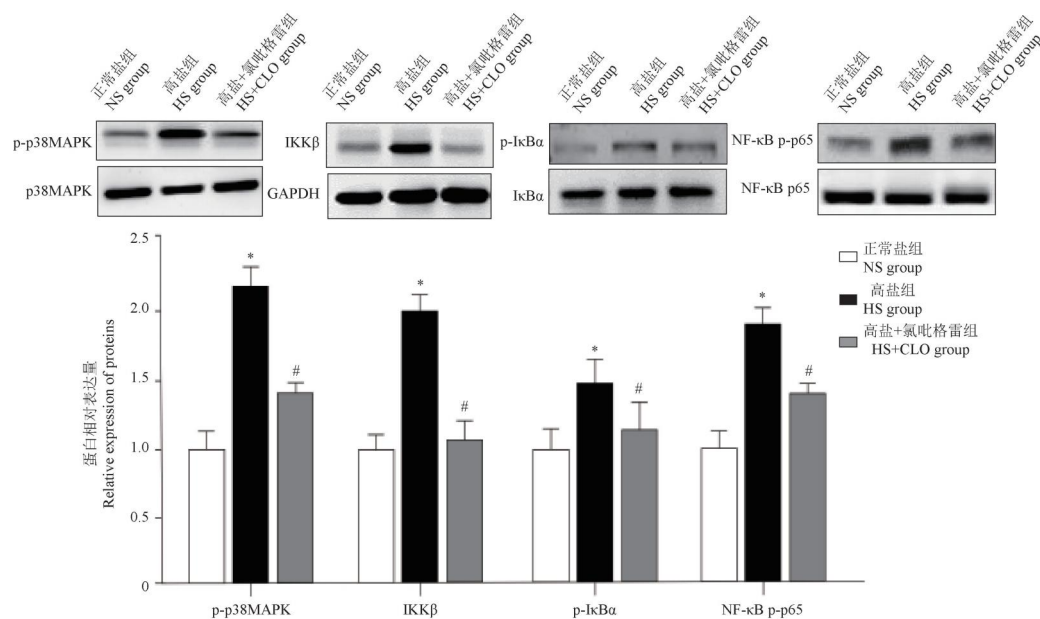


注:A;外周血血小板活化率;B;外周血血小板-白细胞聚集率。与正常盐组相比, \* $P < 0.05$ ;与高盐组相比, # $P < 0.05$ 。

图4 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠外周血血小板活化率和血小板-白细胞聚集的影响

Note. A, Peripheral blood platelet activation rate. B, Peripheral blood platelet-leukocyte aggregation rate. Compared with NS group, \* $P < 0.05$ . Compared with HS group, # $P < 0.05$ .

Figure 4 Effect of clopidogrel on the platelet activation rate and platelet-leukocyte aggregation rate in the peripheral blood of Dahl SS rats by high salt



注:p-p38 是 p38MAPK 的磷酸化状态;IKKβ 是 NF-κB 的激活因子;p-IκBα 表示 NF-κB 抑制性蛋白 IκBα 的磷酸化形式;p-p65 代表 p65 的磷酸化。与正常盐组相比, \* $P < 0.05$ ;与高盐组相比, # $P < 0.05$ 。

图5 氯吡格雷对高盐诱导的 Dahl SS 大鼠肾脏组织 p38MAPK/NF-κB 信号通路表达情况的影响

Note. p-p38 is the phosphorylated form of p38MAPK. IKKβ is the activator of NF-κB. p-IκBα is the phosphorylated form of NF-κB inhibitory protein IκBα. p-p65 is the phosphorylated p65. Compared with NS group, \* $P < 0.05$ . Compared with HS group, # $P < 0.05$ .

Figure 5 Effect of clopidogrel on the expression of p38MAPK/NF-κB signaling pathway in the kidneys of Dahl SS rats induced high salt

### 3 讨论

高盐饮食可导致肾排钠功能障碍<sup>[16]</sup>、肾炎症<sup>[17]</sup>、血管舒张功能受损<sup>[18]</sup>以及血管炎症<sup>[19]</sup>等,使盐敏感性高血压患者的血压显著升高,参与了盐敏感性高血压的发生发展。并且,高盐饮食还可能引发脑血管、心脏、肾等靶器官的损伤。盐敏感性高血压多被认为是一种由低度慢性炎症反应诱导的心血管疾病。多项研究指出,血小板活化增强了与炎症细胞和血管内皮细胞的相互作用,促进了炎症细胞浸润、炎症因子表达、血管内皮细胞损伤等,在盐敏感性高血压的进展中扮演了重要角色<sup>[5,6,8-10]</sup>。氯吡格雷是一种常用的抗血小板药物,临床上常被用于预防中风和血栓,降低心血管疾病患者发生心肌梗死、不稳定型心绞痛及心血管相关死亡的风险<sup>[20-22]</sup>。然而,氯吡格雷是否能够参与调节盐敏感性高血压目前仍不明确。本研究结果表明,在高盐饮食诱导下,Dahl SS 大鼠不仅血压上升,而且肾炎症因子的表达水平、炎症细胞浸润及病理损伤也显著增加,并增加了血小板活化率和血小板-白细胞聚集;氯吡格雷可明显减少血小板的活化以及血小板-白细胞的聚集,降低肾中炎症因子的水平,进而抑制高盐诱导 Dahl SS 大鼠高血压的发生发展以及肾炎症反应和损伤。

MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路对炎症反应的调控起着核心作用,该通路被细胞因子、病原体和应激信号等刺激而激活,参与调节一系列细胞因子和趋化因子的表达,以适应应激和炎症刺激<sup>[23]</sup>。关键转录因子 NF- $\kappa$ B 的激活,增强促炎基因的转录,促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 在内的炎症细胞因子的表达<sup>[24]</sup>。有研究表明,莲心碱通过干扰 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路的激活,进而降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、iNOS 和 COX-2 等炎症相关标志物的表达<sup>[25]</sup>。而炎症因子的释放,损伤血管内皮细胞,使血管功能受损,血管收缩,血压升高<sup>[26]</sup>。总之,MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路在调控炎症反应中扮演了核心角色,因此成为治疗炎症性疾病的关键靶点<sup>[27]</sup>。有研究表明,血小板抑制剂阿司匹林通过抑制血小板功能,减少炎症细胞与内皮细胞黏附而引起的血管炎症反应,进而改善高盐饮食诱导的盐敏感性高血压大鼠血管功能的损伤<sup>[9,11]</sup>。本

研究发现,高盐组 Dahl SS 大鼠肾炎症细胞和因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的表达增加,伴随着肾 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路被激活,而氯吡格雷能够有效降低这一信号通路的激活,减轻肾炎症反应及病理损伤,上述结果表明氯吡格雷可能通过抑制机体炎症信号来实现其降压效果。

本研究突出了氯吡格雷在改善盐敏感性高血压及其肾炎症损伤等方面的新特性,为盐敏感性高血压的临床治疗提供了新的防治思路。但是,氯吡格雷通过 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路和抗血小板功能参与肾炎症反应以及血压调节的具体机制仍有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Risk Factor Collaboration (NCD-RISC) N C D. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants [J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 957-980.
- [2] KARIO K, OKURA A, HOSHIDE S, et al. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy [J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(5): 1099-1102.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版) [J]. *中华高血压杂志(中英文)*, 2024, 32(7): 603-700.  
China Hypertension Prevention and Control Guideline Revision Committee, Hypertension Alliance (China), Hypertension Branch of China Association for the Promotion of International Exchange In Health Care, et al. Guidelines for prevention and treatment of hypertension in China (revised in 2024) [J]. *Chin J Hypertens*, 2024, 32(7): 603-700.
- [4] WRIGHT E M. SGLT2 inhibitors: physiology and pharmacology [J]. *Kidney360*, 2021, 2(12): 2027-2037.
- [5] 毛红亚, 刘云鹏, 王子皓, 等. 血小板通过炎症反应在盐敏感性高血压中的作用机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(5): 23-30.  
MAO H Y, LIU Y P, WANG Z H, et al. The study on the mechanism of platelet in the development of salt-sensitive hypertension via inflammation [J]. *Chin J Comp Med*, 2017, 27(5): 23-30.
- [6] 付慧, 毛红亚, 姜晓亮, 等. PSGL-1 通过炎症反应在小鼠盐敏感性高血压中的作用机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(5): 53-59.  
FU H, MAO H Y, JIANG X L, et al. Study on the



- mechanism of PSGL-1 in salt-sensitive hypertension *via* inflammation in mice [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28 (5): 53–59.
- [ 7 ] NISHIMOTO M, GRIFFIN K A, WYNNE B M, et al. Salt-sensitive hypertension and the kidney [J]. Hypertension, 2024, 81(6): 1206–1217.
- [ 8 ] ZHAO W, WEI Z, XIN G, et al. Piezo1 initiates platelet hyperreactivity and accelerates thrombosis in hypertension [J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(12): 3113–3125.
- [ 9 ] JIANG X, LIU X, LIU X, et al. Low-dose aspirin treatment attenuates male rat salt-sensitive hypertension *via* platelet cyclooxygenase 1 and complement cascade pathway [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(1): e013470.
- [ 10 ] 刘雪, 杨宇辉, 付慧, 等. 阿司匹林对控制大鼠盐敏感性高血压的作用机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(1): 35–40, 46.
- LIU X, YANG Y H, FU H, et al. The mechanism of aspirin treatment for salt-sensitive hypertension in rats [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(1): 35–40, 46.
- [ 11 ] LARROUSSE M, BRAGULAT E, SEGARRA M, et al. Increased levels of atherosclerosis markers in salt-sensitive hypertension [J]. Am J Hypertens, 2006, 19(1): 87–93.
- [ 12 ] GAO Y, CHEN W, PAN Y, et al. Dual antiplatelet treatment up to 72 hours after ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2023, 389(26): 2413–2424.
- [ 13 ] KANG J, PARK K W, LEE H, et al. Aspirin versus clopidogrel for long-term maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention: the HOST-EXAM extended study [J]. Circulation, 2023, 147(2): 108–117.
- [ 14 ] LI Y, LI J, WANG B, et al. Extended clopidogrel monotherapy vs DAPT in patients with acute coronary syndromes at high ischemic and bleeding risk: the OPT-BIRISK randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2024, 9(6): 523–531.
- [ 15 ] YUE X, WU M, JIANG H, et al. Endothelial lipase is upregulated by interleukin-6 partly *via* the p38 MAPK and p65 NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 1979–1985.
- [ 16 ] HALL J E. Renal dysfunction, rather than nonrenal vascular dysfunction, mediates salt-induced hypertension [J]. Circulation, 2016, 133(9): 894–906.
- [ 17 ] BOVÉE D M, CUEVAS C A, ZIETSE R, et al. Salt-sensitive hypertension in chronic kidney disease: distal tubular mechanisms [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(5): F729–F745.
- [ 18 ] JR R C M, SCHMIDLIN O, SEBASTIAN A, et al. Vasodysfunction that involves renal vasodysfunction, not abnormally increased renal retention of sodium, accounts for the initiation of salt-induced hypertension [J]. Circulation, 2016, 133(9): 881–893.
- [ 19 ] CREMER S, MICHALIK K M, FISCHER A, et al. Hematopoietic deficiency of the long noncoding RNA MALAT1 promotes atherosclerosis and plaque inflammation [J]. Circulation, 2019, 139(10): 1320–1334.
- [ 20 ] WATANABE H, DOMEI T, MORIMOTO T, et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial [J]. JAMA, 2019, 321(24): 2414–2427.
- [ 21 ] WATANABE H, MORIMOTO T, NATSUAKI M, et al. Clopidogrel vs aspirin monotherapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83(1): 17–31.
- [ 22 ] TASOUDIS P T, KYRIAKOULIS I G, SAGRIS D, et al. Clopidogrel monotherapy versus aspirin monotherapy in patients with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis [J]. Thromb Haemost, 2022, 122 (11): 1879–1887.
- [ 23 ] HU T, ZHAO Y, LONG Y, et al. TLR4 promoted endoplasmic reticulum stress induced inflammatory bowel disease *via* the activation of p38 MAPK pathway [J]. Biosci Rep, 2022, 42(4): BSR20220307.
- [ 24 ] RATAJCZAK-WRONA W, NOWAK K, GARLEY M, et al. Sex-specific differences in the regulation of inducible nitric oxide synthase by bisphenol A in neutrophils [J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38(2): 239–246.
- [ 25 ] 张锐虎, 姚茹, 史泽雅, 等. 莲心碱通过抑制 NF- $\kappa$ B 激活 Nrf2/HO-1 通路发挥抗炎抗氧化作用 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(2): 191–197.
- ZHANG R H, YAO R, SHI Z Y, et al. Liensinine exerts anti-inflammatory and antioxidant effects by inhibiting nuclear factor- $\kappa$ B and activating the nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(2): 191–197.
- [ 26 ] 龚姗, 李弘, 刘叶倩, 等. 复方七芎降压片对 TNF- $\alpha$  诱导的与平滑肌细胞共培养的血管内皮细胞中炎症因子与 AP-1、MCP-1 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 733–741.
- GONG S, LI H, LIU Y Q, et al. Effects of compound Qishao Jiangya tablet on inflammatory factors, AP-1 and MCP-1 in vascular endothelial cells stimulated with TNF- $\alpha$  and co-cultured with smooth muscle cells [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(6): 733–741.
- [ 27 ] BAIG M S, ZAICHICK S V, MAO M, et al. NOS1-derived nitric oxide promotes NF- $\kappa$ B transcriptional activity through inhibition of suppressor of cytokine signaling-1 [J]. J Exp Med, 2015, 212(10): 1725–1738.