

# 运动预适应对 C57BL/6 小鼠溃疡性结肠炎的 预防作用及其机制分析

代志军<sup>1</sup>, 马延超<sup>2</sup>

(1. 潍坊学院 体育学院, 山东 潍坊 261061; 2. 洛阳师范学院 体育学院, 河南 洛阳 471022)

**摘 要:** 为探讨运动预适应对溃疡性结肠炎(UC)的影响及其可能机制, 将 24 只 C57BL/6 小鼠随机分为运动预适应组(Ex 组)、模型组(DSS 组)和安慰剂对照组(C 组), 每组 8 只。Ex 组进行 8 周跑台运动, DSS 组和 C 组安静状态饲养 8 周。随后 Ex 组和 DSS 组自由饮用质量分数为 3.5% 葡聚糖硫酸钠(DSS)溶液诱导小鼠 UC 模型, C 组自由饮用同等量的蒸馏水, 每天观察并记录疾病活动指数(DAI)。7 d 后处死小鼠, 取肠道炎症组织观察病理变化并进行炎症评分; 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)法检测白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )mRNA 表达水平; Western blot 法检测 Toll 样受体 4(TLR4)、总 NF- $\kappa$ B p65 和核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平。结果显示, DSS 组出现典型的 UC 临床表现和组织病理学变化, DAI 评分、组织炎症评分、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达以及 TLR4 和核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平均高于 C 组( $P < 0.01$ ); Ex 组症状和组织病理学变化较 DSS 组减轻, DAI 评分、组织炎症评分、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达以及 TLR4 和核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平均低于 DSS 组( $P < 0.01$ ); 3 组总 NF- $\kappa$ B p65 蛋白水平差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。结果表明, 长期中等强度运动预适应能够预防 UC、减轻 UC 病情, 其机制可能与抑制 TLR4 - NF- $\kappa$ B 信号通路以及下调下游炎症因子基因表达有关。

**关 键 词:** 运动医学; 运动预适应; 溃疡性结肠炎; 信号转导; 炎症因子; 小鼠

中图分类号: G804.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2014)03-0140-05

## An analysis of the function of exercising preadaptation in preventing ulcerative colitis suffered by C57BL/6 mice and its mechanism

DAI Zhi-jun<sup>1</sup>, MA Yan-chao<sup>2</sup>

(1. School of Physical Education, Weifang University, Weifang 261061, China;

2. School of Physical Education, Luoyang Normal University, Luoyang 471022, China)

**Abstract:** In order to probe into the effects of exercising preadaptation on ulcerative colitis and its possible mechanism, the authors divided 24 C57BL/6 mice randomly into an exercising adaptation group (Ex), a model group (DSS) and a placebo control group (C), each of which contained 8 mice, let the mice in group Ex exercise on a treadmill for 8 weeks, feed the mice in groups DSS and C in a calm condition for 8 weeks, then let the mice in groups EX and DSS drink a 3.5% dextran sulfate sodium (DSS) solution freely to induce a mouse UC model, let the mice in group C drink the same amount of distilled water freely, observed and recorded disease activity index everyday, and 7 days later, killed the mice, took out inflamed intestinal tissues, observed their pathological changes and gave them an inflammation score, measured interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) mRNA expression levels by means of real-time fluorescence quantification PCR (RT-qPCR), as well as Toll-like receptor 4 (TLR4), total nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) p65 and nuclear NF- $\kappa$ B p65 protein expression levels by means of Western

收稿日期: 2013-07-19

基金项目: 河南省科技计划项目(122300410257)。

作者简介: 代志军(1971-), 男, 讲师, 硕士, 研究方向: 运动训练与人体健康。E-mail: daizhijun197112@126.com

blot, and revealed the following findings: the mice in group DSS showed typical UC clinical manifestations and histopathological changes, their DAI score, tissue inflammation score, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  mRNA expression levels as well as TLR4 and nuclear NF- $\kappa$ B p65 protein expression levels were all higher than those of the mice in group C ( $P<0.01$ ); the symptoms and histopathological changes of the mice in group Ex were alleviated as compared with the mice in group DSS, their DAI score, tissue inflammation score, IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  mRNA expression levels as well as TLR4 and nuclear NF- $\kappa$ B p65 protein expression levels were all lower than those of the mice in group DSS ( $P<0.01$ ); there was no significant difference in total NF- $\kappa$ B p65 protein expression level between the mice in these three groups. The said findings indicate that long-term medium intensity exercising preadaptation can prevent UC and alleviate UC condition, and that its mechanism may be related to suppressing the signal pathway of TLRs - NF- $\kappa$ B and down-regulating the gene expression of downstream inflammatory factors.

**Key words:** sports medicine; exercising preconditioning; ulcerative colitis; signal transduction; inflammatory factor; mouse

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)又称慢性非特异性溃疡性结肠炎,是较常见的消化道疾病,发病率逐年增加。主要病理变化是结肠黏膜的炎症、溃疡和出血,临床表现为腹泻、腹痛、脓血便<sup>[1]</sup>。UC的发病机制尚不明确,与氧化应激、炎症以及心理应激等因素有关<sup>[2]</sup>。其中 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) - 核因子- $\kappa$  B (nuclear factor- $\kappa$  B, NF- $\kappa$  B)介导的免疫炎症信号通路持续激活及下游炎症因子的过表达是 UC 的主要发病机制<sup>[2]</sup>。

流行病学研究发现,运动对于胃肠道的影响与运动强度有关,大强度运动可引起运动胃肠道综合症(运动员常见病)<sup>[3]</sup>,而中低强度运动则可改善胃肠道功能<sup>[4]</sup>。运动促进健康、预防疾病的机制在于反复运动诱导机体产生适应性变化,机体对于随后的不良应激源耐受性增强,即运动预适应。关于运动预适应的研究主要集中在心肌保护及其机制等领域,而运动预适应对胃肠道作用的研究鲜有报道。本研究以 C57BL/6 小鼠为研究对象,观察 8 周运动预适应对小鼠 UC 模型病理组织学、TLR4 - NF- $\kappa$  B 信号通路以及下游炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )基因表达的影响,探讨运动对 UC 的预防作用及可能机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

8 周龄清洁级健康雌性 C57BL/6 小鼠 24 只,体质量 17~20 g,购自重庆医科大学实验动物中心。分笼饲养,普通饲料喂养,温度 20~22  $^{\circ}$ C,湿度 65%~70%。

### 1.2 分组与实验方法

小鼠适应性喂养 1 周后,随机分为运动适应组(exercise preconditioning group, Ex 组)、模型组(DSS model group, DSS 组)和安慰剂对照组(placebo control group, C 组)。Ex 组进行 8 周中等强度跑台运动,运

动方案为:适应跑台 5 min( $0^{\circ}$ , 7 m/min),随后开始正式训练 60 min ( $0^{\circ}$ , 12 m/min),相当于 76% $VO_{2max}$ , 5 次/周,共 8 周。DSS 组和 C 组安静状态饲养 8 周。随后参照张忠等<sup>[5]</sup>的方法,让 Ex 组和 DSS 组自由饮用质量分数为 3.5%葡聚糖硫酸钠(dextran sodium sulphate, DSS)溶液 7 d 诱导小鼠 UC 模型, C 组自由饮用同等量的蒸馏水溶液,第 8 d 处死小鼠。

### 1.3 UC 疾病活动指数

造模过程中,观察并记录各组实验动物体质量、粪便性状和便血情况,按 Cooper 等<sup>[6]</sup>的经典评分方法,将体质量下降、大便性状和便血情况的评分相加后取平均数,作为 UC 疾病活动指数(disease activity index, DAI),即  $DAI=(体质量下降分数+大便性状分数+便血情况分数)/3$ 。

### 1.4 结肠黏膜组织损伤大体评分和组织病理学评分

实验结束后处死小鼠,分离结肠,立即观察各组小鼠结肠大体改变及黏膜组织损伤情况,评分标准参照文献[6-7]。将剩余结肠组织沿肠系膜纵向剖开,用预冷无菌生理盐水冲洗干净后,迅速置于液氮中,然后转入-80  $^{\circ}$ C低温冰箱保存待测基因表达。

### 1.5 实时荧光定量 PCR 检测结肠组织中炎症因子 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 的 mRNA 表达水平

取结肠组织约 100 mg 电匀浆后用 Trizol 试剂盒抽提总 RNA,用逆转录试剂盒并参照说明书进行逆转录反应生成 cDNA。各基因的引物序列分别为,IL-1 $\beta$  (502 bp): 上游 TCATGGGATGATGATAACCTGCT, 下游 CCCATACTTTAGGAAGACACGGATT; TNF- $\alpha$  (307 bp): 上游 GGCAGGTCTACTTTGGAGTCATTGC, 下游 ACATTCCGAGGCTCCAGTGAATTCGG;  $\beta$ -actin(内参基因, 348 bp): 上游 TGAATCCTGTGGCATCCATGAAAC; 下游 TAAAACGCAGCTCAG TAACAGTCCG。实时荧光定量 PCR 采用 10  $\mu$ L 反应体系:上下游引物各 0.4  $\mu$ L, cDNA 1.5  $\mu$ L, 双蒸水 7.7  $\mu$ L。反应参数:预变性

95 ℃ 1 min; 95 ℃ 15 s、58 ℃ 60 s、72 ℃ 15 s、共 40 个循环。记录循环数(Ct 值), 基因表达的扩增倍数以  $2^{-\Delta Ct}$  表示,  $\Delta Ct=Ct$  目的基因 - Ct  $\beta$ -actin, 计算相对表达量(C 组的倍数)。

### 1.6 免疫印迹检测 TLR4、总 NF- $\kappa$ B p65 和核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达

取结肠组织约 100 mg 匀浆后分别提取总蛋白和核蛋白, 用 BCA 法测定蛋白含量。TLR4 为跨膜蛋白, 因此测定总蛋白中的 TLR4 含量即可(以“TLR4”表示); 由于 NF- $\kappa$ B 激活后从胞浆入核而发挥作用, 因此需要测定其具有转录活性的亚基 p65 分别在总蛋白及核蛋白的含量(分别以“总 NF- $\kappa$ B p65”和“核 NF- $\kappa$ B p65”表示), 以明确是否发生核移位。蛋白样品经 15% SDS-PAGE 分离转移于 PVDF 膜。一抗(Santacruz 公司)孵育过夜, HRP 标记二抗(TBD 公司)孵育 1 h, ECL 显影。采用凝胶系统分析软件扫描各条带灰度值, 以  $\alpha$ -tubulin

为内参蛋白, 计算各组条带与 C 组的比值即相对表达量。

### 1.7 统计学处理

所有数据用“均数  $\pm$  标准差”表示, 各组比较使用单因素方差分析。P<0.05 为差异有显著性, P<0.01 为差异有非常显著性。数据分析软件为 SPSS 14.0。

## 2 结果及分析

### 2.1 小鼠生长状况与 DAI 评分

C 组小鼠大便正常、体重增加、毛发有光泽、活动均正常, DAI 评分为 0, 与其他两组比较差异具有非常显著性(P<0.01)。DSS 组小鼠精神萎靡、毛发无光泽、懒动、常卷缩而卧、饮食量减少、体重下降、出现黏液稀便, 且逐渐加重, DAI 评分明显高于 C 组(P<0.01)。Ex 组小鼠的生长状况、毛色、精神及活动度较 DSS 组健康, 其腹泻、便血症状都有不同程度的减轻, DAI 评分低于 DSS 组(P<0.01)(见表 1)。

表 1 各组 DAI 评分与炎症评分( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	DAI 评分	炎症评分	
			结肠黏膜大体评分	组织损伤病理学评分
C 组	8	0	0	0
DSS 组	8	8.25 $\pm$ 1.36 <sup>1)</sup>	4.28 $\pm$ 1.35 <sup>1)</sup>	2.88 $\pm$ 1.10 <sup>1)</sup>
Ex 组	8	4.10 $\pm$ 1.08 <sup>1)2)</sup>	1.89 $\pm$ 0.99 <sup>1)2)</sup>	1.15 $\pm$ 0.76 <sup>1)2)</sup>

1)与 C 组比较, P<0.01; 2)与 DSS 组比较, P<0.01

### 2.2 各组结肠大体组织病理学改变

C 组肉眼可见肠壁光滑, 浆膜张力正常, 黏膜纹理清晰, 无水肿、出血及溃疡; 结肠黏膜大体评分为 0。DSS 组可见肠壁高度肿胀, 肠黏膜炎症明显, 表面凹凸不平, 增厚水肿, 伴明显出血和渗出, 黏膜层可见明显直径 1 cm 左右大小溃疡(箭头所指位置); 大体评分显著高于 C 组(P<0.01)。Ex 组黏膜损伤程度、炎性水肿和出血较 DSS 组明显减轻, 轻微渗出; 大体评分低于 DSS 组(P<0.01)。各组结肠大体组织病理学观察见图 1, 结肠黏膜组织损伤大体评分见表 1。

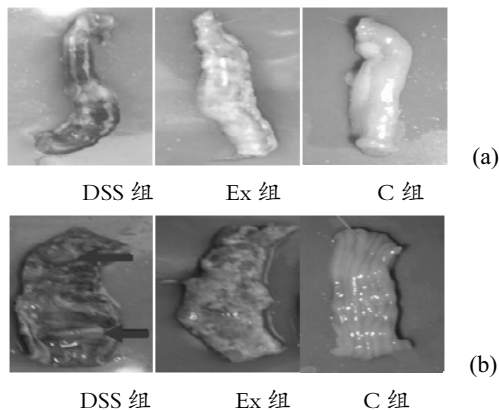


图 1 各组结肠大体组织病理学观察

### 2.3 各组结肠光镜下组织病理学改变

C 组肠黏膜各层结构完整, 腺体排列规则, 隐窝正常, 无充血水肿、糜烂溃疡及炎症细胞浸润等炎症性病变; 其组织病理学炎症评分为 0, 与其他两组比较差异非常显著(P<0.01)。DSS 组表现为典型的炎症特征并伴发结肠各层组织的结构破坏, 黏膜严重缺损、出血, 腺体结构消失、隐窝破坏, 深度达整个黏膜层, 炎症细胞浸润; 组织病理学炎症评分显著高于 C 组(P<0.01), 说明造模成功。Ex 组腺体、隐窝破坏减少, 炎症细胞浸润减少, 肠上皮细胞甚至恢复至正常排列状态, 较为规整; 炎症评分明显低于 DSS 组(P<0.01)。组织病理学改变见图 2, 组织损伤病理学炎症评分见表 1。

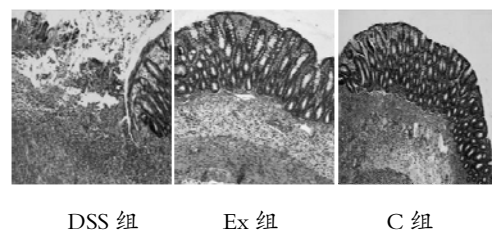


图 2 各组结肠光镜下组织病理学观察(HE 染色,  $\times 200$ )

## 2.4 各组炎症因子 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ mRNA 表达水平的比较

与 C 组比较, DSS 组和 Ex 组 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 均显著升高( $P<0.01$ )。与 DSS 组比较, Ex 组 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达量则显著降低( $P<0.01$ )(见图 3)。

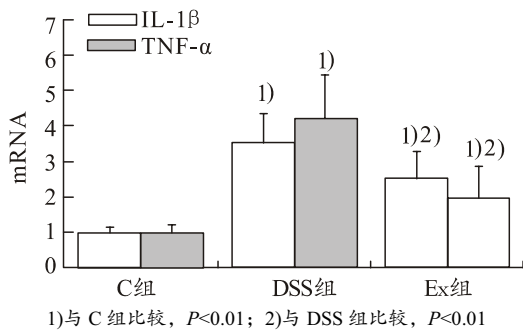
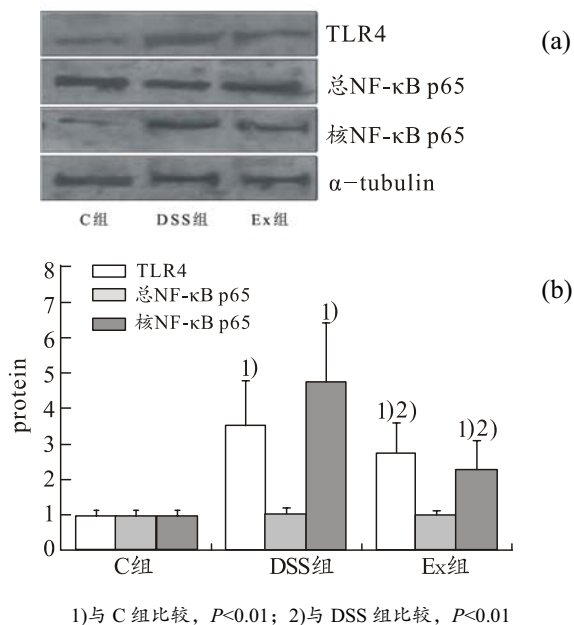


图3 各组 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达

## 2.5 各组 TLR4、总 NF- $\kappa$ B p65 和核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平的比较

C 组 TLR4 和核 NF- $\kappa$  B p65 蛋白均微量表达, DSS 组和 Ex 组 TLR4、核 NF- $\kappa$  B p65 蛋白均较 C 组显著升高( $P<0.01$ ), Ex 组 TLR4、核 NF- $\kappa$  B p65 蛋白表达量则低于 DSS 组( $P<0.01$ )。总 NF- $\kappa$  B p65 蛋白在各组均无显著性改变( $P>0.05$ )(见图 4)。



1)与 C 组比较,  $P<0.01$ ; 2)与 DSS 组比较,  $P<0.01$

图4 各组 TLR4、总 NF- $\kappa$  B p65 和核 NF- $\kappa$  B p65 蛋白表达

## 3 讨论

关于运动对胃肠道的影响,过去 20 多年的研究主要集中在大强度剧烈运动对运动员胃肠道的损伤作用,即运动性胃肠综合征。近年来的研究领域则转向

中低强度运动对胃肠道的潜在益处。病例对照研究发现,体力活动减少是炎症性肠病的重要危险因素<sup>[8]</sup>,而且炎症性肠病患者有氧运动能力明显下降<sup>[9]</sup>。前瞻性研究的结论并不一致<sup>[10-11]</sup>,即中低强度有氧运动可缓解或加重克罗恩病患者病情,可能与受试者的选取、遗传因素、运动方案以及运动时疾病是否处于活动期有关。运动对 UC 的影响以及运动预适应与 UC 的关系鲜有研究,因此有针对性的运动处方仍未确定。

本实验以 C57BL/6 小鼠为研究对象建立 UC 模型, DSS 组动物 DAI 评分、结肠黏膜大体评分与组织病理学评分均较 C 组升高,符合 UC 病理变化,而 C 组未见明显改变,表明成功造模。Ex 组经过 8 周中等强度有氧跑台运动后,其症状和组织病理学变化均较 DSS 组减轻,DAI 评分、结肠黏膜大体评分与组织病理学评分均较 DSS 组下降,提示 8 周运动预适应对 DSS 诱导的 UC 模型具有保护效应。运动预适应对 UC 预防作用的具体机制尚不明确。由于免疫、炎症、氧化损伤以及心理应激等均参与了 UC 的发病机制,因此推测运动的疾病预防效应可能与上述环节的改善有关。Kasimay 等<sup>[12]</sup>的研究从氧化应激和心理应激的角度证实,SD 大鼠 6 周随意跑轮运动可通过抗氧化及抗焦虑效应对 UC 起保护作用。但运动预适应对 UC 模型抗炎机制的研究目前尚未见报道,本研究对此进行了初探。促炎症细胞因子的过量表达在 UC 发病过程中起重要作用,且炎症因子水平可反映 UC 炎症反应程度和疾病的严重程度,其中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  是最重要的促炎因子。在本研究中, DSS 组大鼠结肠组织中炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 水平明显高于 C 组,与文献[13]中的报道一致,促炎因子的过表达最终加重了黏膜炎症并促进肠黏膜上皮细胞凋亡。本试验中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 水平在 Ex 组显著低于 DSS 组,说明 8 周运动预适应下调炎症因子过表达,提示运动可通过抗炎效应预防 UC 并在一定程度上减轻 UC 病情。

运动的抗炎作用在诸多研究中均已阐明,但其具体机制尚未明确,TLR4 可能扮演重要角色<sup>[14]</sup>。TLR4 通过识别革兰氏阴性菌脂多糖(LPS),经由髓样分化因子 88(MyD88)依赖信号通路启动信号转导,活化 I $\kappa$ B 激酶(IKK),最终激活 NF- $\kappa$ B,进而促发炎症反应。NF- $\kappa$ B 是由 p50 亚基和 p65 亚基构成的异源二聚体转录因子,生理条件下 NF- $\kappa$ B 与其抑制蛋白 I $\kappa$ B 在胞浆中结合,从而抑制 NF- $\kappa$ B 的核转位,使其处于失活状态。当细胞受到刺激时, I $\kappa$ B 被上游的 IKK 磷酸化而降解, I $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 分离, NF- $\kappa$ B 激活并转移至胞核内促进众多基因转录,参与包括 UC 在内的多种炎症性疾病的发病过程<sup>[15]</sup>。对 UC 起主要致病

作用的炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等在转录水平均由 NF- $\kappa$ B 调控。在本研究中, C 组 TLR4 蛋白只有微量表达, DSS 组 TLR4 蛋白水平均较 C 组显著升高, 说明 UC 时存在对共生细菌黏膜免疫应答的功能障碍及对自身菌群耐受缺失, 抑制 TLR4 则可缓解 DSS 诱导的 UC 肠黏膜病理炎性改变<sup>[6]</sup>, 提示 TLR4 介导的信号通路是 UC 发病过程中的重要环节。核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白水平在 DSS 组显著高于 C 组, 可能是过度激活的 TLR4 导致 NF- $\kappa$ B 活化、触发核移位并促进下游炎症因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的过表达。细胞实验证实, 上述炎症因子又可通过上调 TLR4 表达并进一步激活 NF- $\kappa$ B, 形成 TLR4 - NF- $\kappa$ B 炎症信号通路的正反馈调节, 从而导致炎症反应的持续爆发。研究发现, 长期运动可下调骨骼肌和外周血单核细胞 TLR4<sup>[17]</sup>和 NF- $\kappa$ B<sup>[18]</sup>表达, 抑制 TLR4 - NF- $\kappa$ B 信号途径, 降低炎症反应。运动对 UC 时肠道 TLR4、NF- $\kappa$ B 表达的影响未见报道, 本研究首次揭示, 经过 8 周运动预适应, Ex 组 TLR4 和核 NF- $\kappa$ B p65 蛋白水平均低于 DSS 组, 提示运动可抑制 TLR4 - NF- $\kappa$ B 信号途径的过度激活, 可能是运动预防 UC 并减轻病情的主要原因之一。

### 参考文献:

- [1] 胡品津. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)解读[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 709-711.
- [2] 李雅琳, 郑海伦, 王启之, 等. Toll 样受体 4、核因子- $\kappa$ B 通路在溃疡性结肠炎发病机制中的应用[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(1): 16-19.
- [3] Ter S R W, Kolkman J J. Review article: the pathophysiology and management of gastrointestinal symptoms during physical exercise, and the role of splanchnic blood flow[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(5): 516-528.
- [4] De Oliveira E P, Burini R C. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(5): 533-538.
- [5] 张忠, 程富胜, 贾宁, 等. 小鼠溃疡性结肠炎模型的建立及病理组织学比较[J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(6): 69-72.
- [6] Cooper H S, Murthy S N, Shah R S, et al. Clinico-pathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis[J]. Lab Invest, 1993, 69(2): 238-249.
- [7] 陶赞, 龚国清, 钱之玉, 等. 西红花酸对溃疡性结肠炎大鼠模型的作用及其机制研究[J]. 中国临床药理
- [8] Hlavaty T, Toth J, Koller T. Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of inflammatory bowel disease: A Slovak case-control study[J]. United European Gastroenterology Journal, 2013, 1(2): 109-119.
- [9] Otto J M, O'Doherty A F, Hennis P J, et al. Preoperative exercise capacity in adult inflammatory bowel disease sufferers, determined by cardiopulmonary exercise testing[J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(11): 1485-1491.
- [10] D'Inca R, Varnier M, Mestriner C, et al. Effect of moderate exercise on Crohn's disease patients in remission[J]. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1999, 31(3): 205-210.
- [11] Loudon C P, Corroll V, Butcher J, et al. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(3): 697-703.
- [12] Kasimay O, Guzel E, Gemici A, et al. Colitis-induced oxidative damage of the colon and skeletal muscle is ameliorated by regular exercise in rats: the anxiolytic role of exercise[J]. Exp Physiol, 2006, 91(5): 897-906.
- [13] Rodriguez-Peralvarez M L, Garcia-Sanchez V, Villar-Pastor C M, et al. Role of serum cytokine profile in ulcerative colitis assessment[J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(10): 1864-1871.
- [14] 向剑锋, 李之俊. Toll 样受体 4 与运动的抗炎作用[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(2): 192-198.
- [15] Hayden M S, Ghosh S. NF-kappaB, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions[J]. Genes Dev, 2012, 26(3): 203-234.
- [16] 刘懿, 张志军, 王磊, 等. Toll 样受体 4 单克隆抗体对急性期溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜中促炎因子及信号传导通路的影响[J]. 上海医学, 2008, 31(4): 270-274.
- [17] Fernandez-Gonzalo R, De Paz J A, Rodriguez-Miguel P, et al. Effects of eccentric exercise on toll-like receptor 4 signaling pathway in peripheral blood mononuclear cells[J]. J Appl Physiol, 2012, 112(12): 2011-2118.
- [18] Lessard S J, Rivas D A, Stephenson E J, et al. Exercise training reverses impaired skeletal muscle metabolism induced by artificial selection for low aerobic capacity[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 300(1): R175-182.