

· 基础研究 ·

有氧运动对实验性结肠炎小鼠氧化应激、炎症反应及细胞凋亡的影响

王晨宇¹ 寇冠¹ 王治坤¹ 彭朋² 刘佰川³

¹郑州航空工业管理学院体育健康与文化研究中心, 郑州 450015; ²中国人民武装警察部队后勤学院卫生勤务系, 天津 300309; ³武警后勤学院学兵二大队 5 队, 天津 300309
通信作者: 彭朋, Email: doctorpeng2006@126.com

【摘要】 目的 探讨规律有氧运动对实验性结肠炎小鼠氧化应激、炎症反应及细胞凋亡的影响。**方法** 采用随机数字表法将 45 只 C57BL/6 小鼠分为对照组、模型组及运动组, 每组 15 只。模型组及运动组小鼠均自由饮用 3.5% 葡聚糖硫酸钠 (DSS) 溶液进行结肠炎造模。实验进行 7 d 后对照组及模型组小鼠均置于鼠笼内安静饲养, 运动组小鼠则给予 8 周自主跑轮运动。于末次实验结束 48 h 后处死各组小鼠, 取结肠标本行 HE 染色并观察结肠组织病理学变化; 将余下结肠标本匀浆后测定氧化应激、炎症反应及细胞凋亡情况。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠结肠组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、前列腺素 E2 (PGE2)、活性氧 (ROS)、丙二醛 (MDA) 和一氧化氮 (NO) 含量、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 Caspase-3 活性以及环氧合酶 2 (COX2)、核因子- κ B (NF- κ B) p65、凋亡诱导因子 (AIF)、细胞色素 c (Cyt C)、Bax 蛋白表达量均显著增加 ($P < 0.05$), IL-10、谷胱甘肽 (GSH) 含量、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 活性以及 Bcl-2 蛋白表达量均明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 运动组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、PGE2、ROS、MDA 和 NO 含量、iNOS 和 Caspase-3 活性以及 COX2、NF- κ B p65、AIF、Cyt C、Bax 蛋白表达量均显著降低 ($P < 0.05$), IL-10、GSH 含量、SOD 和 GPx 活性以及 Bcl-2 蛋白表达量均显著升高 ($P < 0.05$)。**结论** 规律有氧运动能通过改善氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等途径对实验性结肠炎小鼠发挥保护作用。

【关键词】 有氧运动; 炎症性肠病; 氧化应激; 炎症反应; 细胞凋亡

基金项目: 河南省重点科技攻关项目 (202102310322)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.04.003

Aerobic exercise relieves oxidative stress, inflammation and apoptosis due to colitis

Wang Chenyu¹, Kou Guan¹, Wang Zhikun¹, Peng Peng², Liu Baicuan³

¹Physical Health and Culture Research Center, Zhengzhou University of Aeronautics, Zhengzhou 450015, China;

²Health Service, ³No. 5 Team of the Second Brigade, Logistics University of the Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China

Corresponding author: Peng Peng, Email: doctorpeng2006@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of regular aerobic exercise on oxidative stress, inflammatory reaction and apoptosis with a rat model of colitis. **Methods** Forty-five C57BL/6 mice were randomly divided into a control group, a model group and a model exercise group, each of 15. Colitis was induced in the rats of the model and model exercise groups through administration of 3.5% sodium dextran sulfate. The control group and the model group were kept quiet in their cages, while the model exercise group performed voluntary wheel running for 8 weeks after the successful modelling. Any histopathological changes in the colon tissue were observed after hematoxylin and eosin staining. Oxidative stress, inflammatory reaction and apoptosis were measured from colon tissue homogenates. **Results** Compared with the control group, the average expression of the tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6 and prostaglandin E2 (PGE2) as well as levels of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) and Caspase-3 activity and the protein expression of cyclooxygenase 2 (COX2), nuclear factor kappa B (NF- κ B) p65, apoptosis inducing factor (AIF), cytochrome c (Cyt C) and Bax had all increased significantly in the other two groups, while the levels of IL-10 and glutathione (GSH), the activity of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) and the protein expression of Bcl-2 protein had decreased significantly in the model group. Compared with the model group, the average content of TNF- α , IL-1 β , IL-6, PGE2, ROS, MDA and NO, the activity of iNOS and Caspase-3 and the protein expression of COX2, NF- κ B p65, AIF, CytC and Bax had decreased significantly, while that of IL-10 and GSH,

the activity of SOD and GPx and the protein expression of Bcl-2 protein had increased significantly in the model exercise group. **Conclusion** Regular aerobic exercise has a protective effect against colitis through improving oxidative stress, inflammation and apoptosis, at least in rats.

[Key words] Aerobic exercise; Inflammatory bowel disease; Oxidative stress; Inflammatory responses; Apoptosis

Funding: A He'nan Province Key Science and Technology Project (202102310322)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.04.003

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,均属于消化系统常见病,其主要病理特征为持续的炎症反应及组织损伤^[1]。当前临床针对 IBD 尚无根治手段,而传统治疗方法(如药物治疗及手术治疗等)的长期疗效并不理想,同时还存在多种不良反应^[2],因此寻找作用持久、副作用小的药物及非药物治疗手段与预防策略是亟待解决的重要课题之一。

免疫炎症是 IBD 的主要病理特征,肠道内活化的免疫反应能导致促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 等过量表达,同时产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2),最终导致肠道黏膜损伤^[3]。过量的 ROS 能激活核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),进而促进多种炎症介质产生以及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX2)表达^[4];此外 ROS 还可通过线粒体途径诱导细胞凋亡,从而导致肠上皮细胞丢失^[5]。

目前,关于运动对 IBD 的影响鲜见报道;相关病例对照研究显示,体力活动减少是发生 IBD 的独立危险因素^[6];而规律有氧运动能通过抗炎机制对诸多慢性炎症疾病产生辅助治疗或预防作用^[7]。本课题组前期研究发现,中低强度有氧运动联合药物对缓解期溃疡性结肠炎患者具有协同治疗作用,其疗效明显优于单一药物治疗^[8-9],但具体机制未明。基于此,本研究主要观察规律有氧运动对实验性结肠炎小鼠炎症反应、氧化应激及细胞凋亡的影响,初步探讨其作用机制。

材料与方法

一、动物分组及干预

选取 45 只 C57BL/6 小鼠,体重 17~20 g。上述小鼠经适应环境 1 周后,采用随机数字表法将其分为对照组、模型组及运动组,每组 15 只。对照组小鼠自由饮用蒸馏水 7 d,随后置于鼠笼内安静饲养 8 周;模型组小鼠自由饮用 3.5% 葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)溶液 7 d(每天监测 DSS 溶液的量及浓

度,每 2 天更换 1 次溶液)^[10],待结肠炎造模结束后将其置于鼠笼内安静饲养 8 周;运动组小鼠自由饮用 DSS 溶液 7 d,待结肠炎造模结束后将其置入安装有跑轮(直径 250 mm)装置的饲养笼内进行随意运动,期间不控制小鼠的运动强度及运动时间,每周运动 5 d(周末期间将跑轮装置固定),共连续运动 8 周。于末次实验结束 48 h 后处死各组小鼠并取材。造模及干预期间模型组共有 3 只小鼠死亡,运动组有 1 只小鼠死亡,有 1 只小鼠拒跑,最终对照组、模型组及运动组分别有 15 只、12 只及 13 只小鼠纳入最终实验。本研究经郑州航空工业管理学院伦理委员会审批(ZUALL 2019-010-03)。

二、动物取材

于末次实验结束 48 h 后处死小鼠,用无菌盐水经贲门灌肠,取结肠组织(盲肠远端至肛门段)并测量其长度,经磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)冲洗后取 2 cm 组织用于组织病理学观察,其余组织则投入液氮中并迅速转入-80℃低温冰箱内冻存待测。

三、组织病理学观察

各组小鼠结肠组织经 10% 甲醛溶液固定、石蜡包埋、4 μ m 切片后行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色。于日本产奥林巴斯 IX71 型光学显微镜下选取 10 个视野,对结肠标本进行组织病理学观察(包括结构破坏、炎症反应以及隐窝丢失状况等),并参考文献[10]介绍的相关标准进行组织病理学评分。

四、相关指标检测

将小鼠结肠组织匀浆后,采用酶联免疫吸附技术(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 及 PGE2 含量;采用硫代巴比妥酸法检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量;利用荧光探针 H2DCF-DA 法检测 ROS 含量;采用美国产贝克曼 CytoFLEX 型流式细胞仪检测各组样本荧光强度,将对照组的荧光值定为 100%,其它组的荧光值均为与对照组的比值;采用硝酸还原酶法检测 NO 含量;选用美国 Sigma 公司产试剂盒(货号依次为 23479, 19160, CGP1 及 CASP3F)检测 iNOS、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)及半胱氨酸天冬氨酸

蛋白水解酶-3 (cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase-3) 活性;采用二硫双硝基苯甲酸法测定谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 含量;采用 WB 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测 COX2、NF-κB p65、凋亡相关蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 x 蛋白 (Bcl-2 associated x protein, Bax)、凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 及细胞色素 c (cytochrome C, Cyt C) 蛋白表达量,以目标蛋白与内参蛋白 β-actin 的光密度比值作为目标蛋白含量,以相对于对照组的倍数作为各组蛋白相对表达量。

五、统计学分析

本研究所得计量数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 SPSS 20.0 for Windows 版统计学软件包进行数据分析,各参数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、各组小鼠结肠组织病理学观察结果比较

各组小鼠结肠组织病理学观察结果详见图 1,可见对照组肠黏膜结构完整,腺体排列规则,基底部隐窝正常,无炎症浸润及充血水肿等病理改变;模型组肠黏膜充血水肿,各层结构均被破坏,黏膜严重缺损,腺体消失,隐窝破坏,炎性细胞浸润明显;运动组炎性细胞浸润较模型组减少,腺体、隐窝破坏程度减轻。

各组小鼠结肠长度与组织病理学评分详见表 1,与对照组比较,模型组结肠长度明显缩短 ($P < 0.05$),组织病理学评分明显升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,运动组结肠长度明显增加 ($P < 0.05$),组织病理学评分

明显降低 ($P < 0.05$)。

表 1 各组小鼠结肠长度及组织病理学评分比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	只数	结肠长度 (mm)	组织病理学评分 (分)
对照组	15	75.4±8.9	0.39±0.04
模型组	12	53.8±7.4 ^a	3.17±0.46 ^a
运动组	13	62.7±8.0 ^{ab}	1.89±0.39 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

二、各组小鼠结肠组织炎性因子水平比较

与对照组比较,模型组小鼠结肠组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6、PGE2 含量以及 COX2、NF-κB p65 表达量均显著增加 ($P < 0.05$), IL-10 含量则明显降低 ($P < 0.05$);与模型组比较,运动组小鼠结肠组织中 TNF-α、IL-1β、IL-6、PGE2 含量以及 COX2、NF-κB p65 表达量均显著降低 ($P < 0.05$), IL-10 含量则明显升高 ($P < 0.05$),具体数据见表 2。

三、各组小鼠氧化应激参数变化比较

与对照组比较,模型组小鼠 ROS、MDA、NO 含量以及 iNOS 活性均显著增加 ($P < 0.05$), GSH 含量以及 SOD、GPx 活性均明显降低 ($P < 0.05$);与模型组比较,运动组小鼠 ROS、MDA、NO 含量以及 iNOS 活性均显著降低 ($P < 0.05$), GSH 含量以及 SOD、GPx 活性均明显升高 ($P < 0.05$),具体数据见表 3。

四、各组小鼠细胞凋亡参数变化比较

与对照组比较,模型组小鼠 AIF、Cyt C、Bax 蛋白表达量以及 Caspase-3 活性均显著增加 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白表达量则明显降低 ($P < 0.05$);与模型组比较,运动组小鼠 AIF、Cyt C、Bax 蛋白表达量以及 Caspase-3 活性均显著降低 ($P < 0.05$), Bcl-2 蛋白表达量则明显升高 ($P < 0.05$),具体数据见表 4。

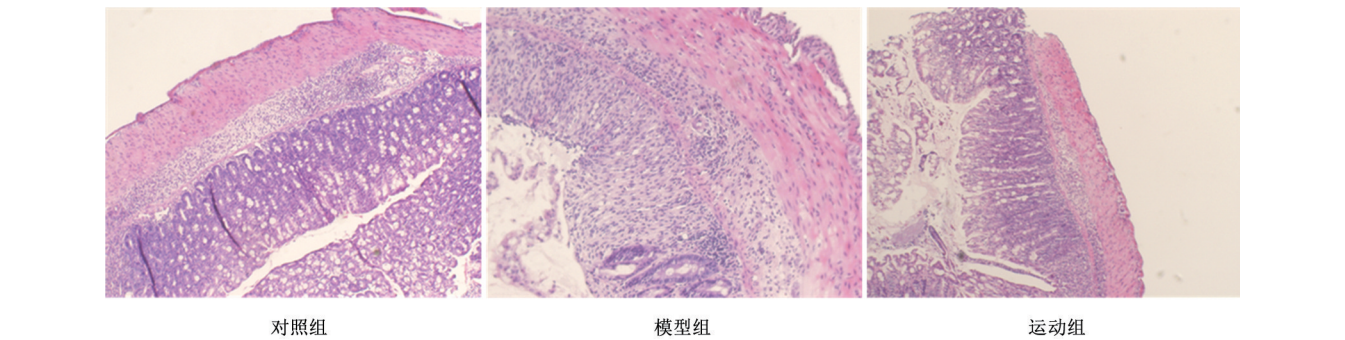


图 1 各组小鼠结肠组织病理学观察结果比较 (HE 染色, ×200)

表 2 各组小鼠结肠组织炎性因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)								
组别	只数	TNF-α (pg/mg)	IL-1β (pg/mg)	IL-6 (pg/mg)	IL-10 (pg/mg)	PGE2 (pg/mg)	COX2	NF-κB p65
对照组	15	105.4±12.5	37.9±6.5	161.5±31.7	270.3±61.9	215.1±52.9	1.00±0.21	1.00±0.25
模型组	12	337.6±53.1 ^a	212.0±49.7 ^a	513.1±125.6 ^a	89.7±20.5 ^a	672.7±220.1 ^a	4.07±1.25 ^a	7.15±2.07 ^a
运动组	13	172.6±35.1 ^{ab}	89.3±10.6 ^{ab}	275.0±66.3 ^{ab}	239.8±72.6 ^b	323.5±89.0 ^{ab}	2.15±0.78 ^{ab}	2.58±0.80 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

表 3 各组小鼠氧化应激参数变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	ROS(%)	MDA(nmmol/mg)	iNOS(U/mg)	NO(μ mmol/g)	GSH(nmol/g)	SOD(U/mg)	GPx(U/mg)
对照组	15	100.0 $\pm$ 35.1	1.93 $\pm$ 0.56	37.6 $\pm$ 5.5	18.8 $\pm$ 3.4	788.6 $\pm$ 215.9	8.6 $\pm$ 2.0	6.5 $\pm$ 1.7
模型组	12	289.1 $\pm$ 62.2 ^a	3.96 $\pm$ 1.12 ^a	145.0 $\pm$ 29.6 ^a	57.0 $\pm$ 7.9 ^a	206.1 $\pm$ 75.4 ^a	3.3 $\pm$ 1.1 ^a	1.9 $\pm$ 0.8 ^a
运动组	13	161.5 $\pm$ 51.5 ^{ab}	2.15 $\pm$ 0.78 ^b	76.7 $\pm$ 8.0 ^{ab}	31.2 $\pm$ 4.5 ^{ab}	572.0 $\pm$ 105.4 ^{ab}	7.5 $\pm$ 2.8 ^b	4.3 $\pm$ 1.2 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$

表 4 各组小鼠细胞凋亡参数变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	AIF	Cyt C	Bax	Bcl-2	Caspase-3(U/mg)
对照组	15	1.00 $\pm$ 0.23	1.00 $\pm$ 0.26	1.00 $\pm$ 0.31	1.00 $\pm$ 0.19	2.17 $\pm$ 0.56
模型组	12	2.57 $\pm$ 0.68 ^a	4.30 $\pm$ 0.51 ^a	7.65 $\pm$ 1.76 ^a	0.51 $\pm$ 0.08 ^a	8.89 $\pm$ 2.28 ^a
运动组	13	1.18 $\pm$ 0.45 ^b	1.86 $\pm$ 0.40 ^{ab}	2.17 $\pm$ 0.49 ^{ab}	1.08 $\pm$ 0.32 ^b	3.75 $\pm$ 1.10 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$

讨 论

相关研究证实,规律性体力活动对多种生理变化(如衰老)或病理状态(糖尿病、肥胖等)具有抗炎及抗氧化作用^[7]。本研究利用 DSS 制作小鼠结肠炎模型,结果显示 8 周自主跑轮运动能显著降低实验性结肠炎小鼠结肠组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO、PGE2 含量以及 COX2 蛋白表达量,同时伴有 IL-10 含量增加。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NO 和 PGE2 是介导 IBD 炎症反应的关键介质,而 IL-10 作为抗炎因子能减轻黏膜炎症程度^[11]。关于运动调控 IBD 小鼠上述介质表达的具体机制尚未明确;近期有学者指出^[4],NF- κ B 是 IBD 病变的启动因子及中心环节,其表达水平对结肠炎症、氧化应激、凋亡及癌变程度等具有重要影响作用,调控 NF- κ B 表达水平无疑是防治溃疡性结肠炎(ulcerative colitis,UC)的重要策略。相关研究已证实^[12],规律运动可显著抑制 NF- κ B 激活,从而在转录水平层面下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX2 及 iNOS 表达。COX2 能调控 PGE2 生成,并引起肠道充血及水肿^[13]。iNOS 激活能释放大量的 NO,NO 与超氧阴离子反应能形成一种强氧化剂——过氧亚硝酸盐,进而破坏结肠组织完整性^[14]。此外 TNF- α 作为一种多效细胞因子,能激活机体免疫细胞,加速其它促炎细胞因子产生,在转录层面上上调 COX2 及 iNOS 基因表达^[15]。结合本研究结果推测,自主跑轮运动可能通过下调 NF- κ B 活性以及 TNF- α 含量抑制 IBD 小鼠炎症反应及氧化应激水平,继而缓解结肠炎症状。

氧化应激在 IBD 发生、发展过程中扮演关键角色,其中由中性粒细胞产生的 ROS 及过量 NO 能诱发肠道损伤^[16]。适宜水平的 ROS 作为信号分子对细胞增殖、存活以及机体适应性均具有重要意义,NF- κ B 亦编码多种抗氧化酶(如 SOD)基因表达,因此两者在维持细胞氧化/抗氧化动态平衡中发挥重要作用,若 ROS 产生过量将导致 NF- κ B 持续过度激活,进而造成

机体氧化/抗氧化稳态失衡^[16]。本研究结果显示,自主跑轮运动可抑制 IBD 小鼠氧化应激并提高机体抗氧化水平,表现为结肠组织 ROS、MDA 及 NO 含量降低,iNOS 和 NF- κ B 活性下调,同时 GSH 水平以及 SOD、GPx 活性增加。上述变化与 Venditti 等^[17]研究结果(小鼠运动方式为游泳运动)基本一致,提示不同方式有氧运动均可促使机体 ROS 降至适当水平,从而维持氧化/抗氧化稳态平衡并对组织损伤发挥治疗作用。

在炎症刺激作用下,肠黏膜过度暴露于 ROS 中将增加上皮细胞凋亡,继而改变上皮屏障完整性并导致肠道损伤^[3]。机体细胞凋亡受 Bcl-2 家族调控,包括 Bcl-2 及 Bax。Bcl-2 是抗凋亡因子,可稳定线粒体膜电位并阻止 Cyt C 从线粒体释放至胞浆,而 Bax 作为促凋亡因子,与 Bcl-2 结合后能拮抗 Bcl-2 的生物学作用^[18];Bax/Bcl-2 比值增加将上调凋亡诱导因子表达,促使 Cyt C 从线粒体释放至胞浆中,然后激活 caspase-9 和 caspase-3,最终导致细胞凋亡^[5]。前期研究表明,运动可减轻由增龄引起的 Bax/Bcl-2 比值上调并降低细胞凋亡率^[19]。本研究结果显示,自主跑轮运动能通过抑制 caspase-3 活性,降低 AIF、Cyt C、Bax 及 caspase-3 蛋白表达量,同时上调 Bcl-2 表达,从而减轻 DSS 诱导的结肠细胞凋亡,促使部分结肠结构恢复并改善黏膜功能。

综上所述,本研究结果表明,有氧运动对 DSS 诱导的实验性结肠炎小鼠具有保护效应,其治疗机制可能与抗炎、抗氧化及抗凋亡有关,有望作为 IBD 患者重要的辅助治疗手段,值得临床进一步深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Flynn S,Eisenstein S.Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis[J].Surg Clin North Am,2019,99(6):1051-1062.DOI:10.1016/j.suc.2019.08.001.
- [2] Seyedian SS,Nokhostin F,Malamir MD.A review of the diagnosis,prevention,and treatment methods of inflammatory bowel disease[J].J

- Med Life, 2019, 12(2): 113-122. DOI: 10.25122/jml-2018-0075.
- [3] Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. Immunity, 2019, 50(4): 992-1006. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.017.
- [4] Atreya I, Atreya R, Neurath MF. NF- κ B in inflammatory bowel disease[J]. J Intern Med, 2008, 263(6): 591-596. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01953.x.
- [5] Becker C, Watson AJ, Neurath MF. Complex roles of caspases in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 2013, 144(2): 283-293. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.11.035.
- [6] Taylor K, Scruggs PW, Balemba OB, et al. Associations between physical activity, resilience, and quality of life in people with inflammatory bowel disease[J]. Eur J Appl Physiol, 2018, 118(4): 829-836. DOI: 10.1007/s00421-00018-3817-z.
- [7] Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise[J]. J Appl Physiol, 2005, 98(4): 1154-1162. DOI: 10.1152/jappphysiol.00164.2004.
- [8] 王晨宇. 8 周低强度有氧运动可能通过 Toll-4/NF- κ B 途径提高缓解期炎症性肠病疗效[J]. 天津体育学院学报, 2014, 29(3): 259-263. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0000.2014.03.015.
- [9] 王晨宇. 16 周有氧运动对缓解期溃疡性结肠炎患者临床疗效及运动能力的影响[J]. 河南大学学报, 2014, 44(4): 449-455. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4978.2014.04.011.
- [10] Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, et al. Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis[J]. Lab Invest, 1993, 69(2): 238-249.
- [11] Veenbergen S, Li P, Raatgeep HC, et al. IL-10 signaling in dendritic cells controls IL-1 β -mediated IFN γ secretion by human CD4 $^{+}$ T cells: relevance to inflammatory bowel disease[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(5): 1201-1211. DOI: 10.1038/s41385-41019-0194-9.
- [12] Chen L, Lou Y, Pan Z, et al. Treadmill and wheel exercise protect against JNK/NF- κ B induced inflammation in experimental models of knee osteoarthritis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 523(1): 117-122. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.12.014.
- [13] Dai L, King DW, Perera DS, et al. Inverse expression of prostaglandin E2-related enzymes highlights differences between diverticulitis and inflammatory bowel disease[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(5): 1236-1246. DOI: 10.1007/s10620-10014-3478-7.
- [14] Cross RK, Wilson KT. Nitric oxide in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2003, 9(3): 179-189. DOI: 10.1097/00054725-200305000-00006.
- [15] Sedano MR, Quera PR, Lubascher CJ, et al. Evaluation of de-escalation of anti-TNF- α therapy in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterol Hepatol, 2019, 42(2): 133-140. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.10.010.
- [16] Pereira C, Grácio D, Teixeira JP, et al. Oxidative stress and DNA damage: implications in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2015, 21(10): 2403-2417. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000506.
- [17] Venditti P, Di MS. Antioxidants, tissue damage, and endurance in trained and untrained young male rats[J]. Arch Biochem Biophys, 1996, 331(1): 63-68. DOI: 10.1006/abbi.1996.0283.
- [18] Aghdaei HA, Kadijani AA, Sorrentino D, et al. An increased Bax/Bcl-2 ratio in circulating inflammatory cells predicts primary response to infliximab in inflammatory bowel disease patients[J]. United European Gastroenterol J, 2018, 6(7): 1074-1081. DOI: 10.1177/2050640618774637.
- [19] Dethlefsen MM, Halling JF, Moller HD, et al. Regulation of apoptosis and autophagy in mouse and human skeletal muscle with aging and lifelong exercise training[J]. Exp Gerontol, 2018, 111(1): 141-153. DOI: 10.1016/j.exger.2018.07.011.

(修回日期: 2020-12-29)

(本文编辑: 易 浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对基金项目的有关要求

论文所涉及的课题若获得国家或部、省级以上基金资助或属攻关项目, 请以中英文双语形式脚注于文题页左下方, 如“基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2013CB532002); 国家自然科学基金(30271269); Funding: National Key Basic Research Program of China(973 Program)(2013CB532002); National Natural Science Foundation of China(30271269)”, 并请附基金证书复印件。论文刊登后获奖者, 请及时通知编辑部, 并附获奖证书复印件。