

中等强度持续运动与高强度间歇运动对高脂膳食大鼠肠道炎症及 $\alpha 7$ 型烟碱乙酰胆碱受体、核转录因子 κB p65的影响

王伟欢^{1,2} 代玉玺^{1,2} 吴卫东^{1,3} 杜凝萃^{1,2} 刘帅^{1,2} 何玉秀^{1,2}

¹河北师范大学,石家庄 050024; ²河北省人体运动生物信息测评重点实验室,石家庄 050024;

³河南体育学院,郑州 450044

通信作者:何玉秀,Email: heyuxiu@hebtu.edu.cn

【摘要】 目的 观察 12 周的中等强度持续运动(MICT)与高强度间歇运动(HIIT)对高脂膳食大鼠肠道炎症及 $\alpha 7$ 型烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)、核转录因子 κB p65(NF- κB p65)表达的影响。**方法** 选取 5 周龄健康 SD 雄性大鼠 32 只,按照随机数字表法将其分为普通膳食安静组、高脂膳食安静组、高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组,每组 8 只。高脂膳食 MICT 组以 70%最大摄氧量(VO_{2max})的强度进行持续跑台运动,高脂膳食 HIIT 组以 40%~45% VO_{2max} 和 95%~99% VO_{2max} 的强度交替进行跑台运动,普通膳食安静组、高脂膳食安静组不进行运动干预。12 周后,采用苏木精-伊红(HE)染色观察 4 组大鼠的肠道组织形态;测定大鼠血清的低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)含量;采用免疫荧光双标记和 Western blot 法检测大鼠肠道 $\alpha 7nAChR$ 、NF- κB p65、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达水平。**结果** 与普通膳食安静组比较,高脂膳食安静组大鼠的终体重[(661.30±31.68)g]较重、总摄食量[(2011.84±77.40)g]较低,血清 LDL[(65.50±20.65)mg/dL]、TG[(45.69±7.91)mg/dL]、FFA[(8.76±1.41)mg/dL]含量较高,HDL[(53.99±20.65)mg/dL]含量较低,肠道 $\alpha 7nAChR$ 的蛋白表达量较低,NF- κB p65的平均荧光强度和蛋白表达量较高,TNF- α 的蛋白表达量较高($P<0.05$)。与高脂膳食安静组比较,高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组的终体重较轻、总摄食量较低,LDL、FFA 含量均较低, $\alpha 7nAChR$ 的平均荧光强度和蛋白表达量增加,NF- κB p65的平均荧光强度和蛋白表达量降低,TNF- α 的蛋白表达量降低($P<0.05$)。与高脂膳食 MICT 组比较,高脂膳食 HIIT 组的 HDL 含量[(67.27±23.32)mg/dL]较高,NF- κB p65的平均荧光强度较低($P<0.05$)。高脂膳食 MICT 组和高脂膳食 HIIT 组大鼠的结肠组织切片,表现为炎性浸润减轻,上皮损伤及黏膜隐窝破坏减少。**结论** 12 周的 MICT 和 HIIT 均可改善高脂膳食大鼠的肠道炎症状态,增加肠道 $\alpha 7nAChR$ 蛋白表达,降低 NF- κB p65、TNF- α 表达。其中,HIIT 的改善效果更好。

【关键词】 肠道炎症; 核转录因子 κB p65; 肿瘤坏死因子 α ; $\alpha 7$ 型烟碱乙酰胆碱受体; 高强度间歇运动; 高脂膳食

基金项目:河北省中央引导地方科技发展资金项目(246Z5701G)

DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20240120-00076

The effects of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training in reducing intestinal inflammation resulting from a high-fat diet

Wang Weihuan^{1,2}, Dai Yuxi^{1,2}, Wu Weidong^{1,3}, Du Ningcui^{1,2}, Liu Shuai^{1,2}, He Yuxiu^{1,2}

¹School of Physical Education, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China; ²Key Laboratory of Measurement and Evaluation in Exercise Bioinformation of Hebei Province, Shijiazhuang 050024, China; ³Department of Physical Education, Henan Sports University, Zhengzhou 450044, China

Corresponding author: He Yuxiu, Email: heyuxiu@hebtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To observe any effect of 12 weeks of moderate-intensity continuous training (MICT) and of high-intensity interval training (HIIT) on intestinal inflammation and the expression of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7nAChR$) and nuclear factor kappa B p65 (NF- κB p65) in rats fed a high-fat diet. **Methods** Thirty-two healthy 5-week-old male Sprague-Dawley rats were divided at random into a normal diet and quiet group, a high-fat diet and quiet group, a high-fat diet MICT group, and a high-fat diet HIIT group, each of 8. The high-fat diet MICT group underwent continuous treadmill exercise at 70% of their maximum oxygen uptake (VO_{2max}), while the high-fat diet HIIT group did treadmill exercise at 40% to 45% of their VO_{2max} alternating with intervals at 95% to 99%

of their VO_{2max} . The two quiet groups did no exercise. After 12 weeks, hematoxylin-eosin staining was used to observe the morphology of the rats' intestinal tissue. Serum levels of low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), triglycerides (TG) and free fatty acids (FFA) were determined, and immunofluorescence double labeling and western blotting were applied to detect the expression levels of $\alpha 7nAChR$, NF- κB p65 and tumor necrosis factor α (TNF- α) in the rats' intestines. **Results** Compared with the normal diet quiet group, the quiet group on a high fat diet had, on average, significantly heavier final body weights, lower total food intake, higher serum LDL, TG and FFA, lower HDL levels, and less protein expression of intestinal $\alpha 7nAChR$. They showed higher average fluorescence intensity and expression of NF- κB p65 and TNF- α protein. Compared with the high-fat diet quiet group, the high-fat diet MICT and HIIT groups had significantly lighter final body weight, on average, lower total food intake, lower LDL and FFA levels and higher average fluorescence intensity. They showed significantly greater expression of $\alpha 7nAChR$ and NF- κB p65 protein, and lower expression of TNF- α protein. Compared with the high-fat diet MICT group, there was a significantly higher HDL content and lower average fluorescence intensity of NF- κB p65 observed in the high-fat diet HIIT group. Moreover, reduced inflammatory infiltration, epithelial damage and mucosal crypt destruction were found in the colon tissue sections of both the high-fat diet MICT and HIIT groups. **Conclusions** Twelve weeks of either MICT or HIIT can relieve intestinal inflammation resulting from a high-fat diet, at least in rats. The training increases the intestinal expression of $\alpha 7nAChR$ protein, and reduces the expression of NF- κB p65 and TNF- α . HIIT is superior to MICT in its effects.

【Key words】 Intestinal inflammation; Nuclear factor-kappa Bp65; Tumor necrosis factor- α ; $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor; Interval training; High-fat diets; Training intensity

Funding: A Hebei Province Central Guidance Local Science and Technology Development Fund Project (246Z5701G)

DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20240120-00076

长期高脂膳食可导致菌群失调、肠道代谢功能紊乱,进而诱发肠道慢性炎症状态,严重者会出现代谢性内毒素血症,诱发机体神经与代谢功能紊乱,影响炎症调节^[1-3]。有研究报道,迷走神经可通过作用于肠巨噬细胞表面的 $\alpha 7$ 型烟碱乙酰胆碱受体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7nAChR$), 抑制核转录因子 κB p65 (nuclear factor-kappa B p65, NF- κB p65) 炎症信号通路的激活,减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 释放,进而发挥抗炎作用,该通路又被称为胆碱能抗炎通路,抑制这一通路的激活可上调肠道炎症因子水平,诱发肠道炎症^[4]。

运动可提高机体代谢水平、增强迷走神经活性,对高脂膳食所致的肠道炎症及相关慢性疾病有防治作用^[5]。长期以来,规律的中等强度持续运动 (moderate-intensity continuous training, MICT) 被认为可降低肠道炎症因子水平、调节肠道功能稳态,而高强度间歇运动 (high-intensity interval training, HIIT) 被认为能提高中枢神经兴奋性,更好地改善迷走神经功能^[6]。 $\alpha 7nAChR$ 作为迷走神经抗炎通路中的关键受体,其在肠道的高水平表达对调控炎症因子水平、改善肠道炎症具有重要作用^[7]。MICT 和 HIIT 是否能通过影响肠道 $\alpha 7nAChR$ 、NF- κB 、TNF- α 的表达,发挥改善高脂膳食所致肠道炎症的作用,以及两种运动方案对肠道炎症的影响是否存在差异,均值得深入探讨。因此,本研究对高脂膳食饲养的雄性大

鼠进行 12 周的 MICT 或 HIIT 干预,探讨其对大鼠肠道炎症、 $\alpha 7nAChR$ 、NF- κB p65 等的影响,以期高脂膳食所致的肠道炎症干预提供实验依据。

材料与方法

一、实验动物与分组

选取 5 周龄健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 32 只,均购自辽宁长生生物技术有限公司[生产许可证号 SCXK(辽)2015-0001]。大鼠单笼饲养,自由进水进食,自然光照,相对湿度 (50±5)% ,环境温度 22~25℃。适应性饲养 1 周后,按照随机数字表法将其分为普通膳食安静组、高脂膳食安静组、高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组,每组 8 只。普通膳食安静组给予普通饲料喂养(蛋白质 22.47%、碳水化合物 65.42%、脂肪 12.11%;能量密度 3.42 kCal/g),高脂膳食安静组、高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组均给予高脂饲料喂养(蛋白质 20%、碳水化合物 35%、脂肪 45%;能量密度为 4.73 kCal/g)。

二、主要仪器及试剂

1. 主要仪器:ZH-PT 型大鼠跑台(中国安徽产),LSM710 型激光共聚焦显微镜(德国产),Fusion FX 成像系统(法国产),SCIENTZ-II 型超声波细胞粉碎机(中国宁波产),Bio-Rad 蛋白电泳仪(美国产)。

2. 主要试剂:苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色试剂盒、核转录因子 κB (nuclear factor-kappa B,

NF- κ B)一抗、 β -Actin 一抗、辣根过氧化物酶、抗荧光衰减封片剂(美国产), α 7nAChR 一抗(中国上海产)。

三、运动干预

普通膳食安静组、高脂膳食安静组不进行运动干预,高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组进行运动干预。运动方式采用跑台运动(坡度为 25°),每周一至周五 18:00~21:00 进行,共 12 周。跑台运动强度参照既往文献报道的设置^[8-9],高脂膳食 MICT 组以 70%最大摄氧量(maximal oxygen uptake, VO_{2max})的强度持续进行跑台运动(36~45 min),高脂膳食 HIIT 组以 40%~45% VO_{2max} (5 min)和 95%~99% VO_{2max} (4 min)的强度交替进行跑台运动,共 4 轮,确保 2 组大鼠的总跑动距离相同。每隔 2 周进行 1 次递增负荷测试,确保大鼠的运动强度始终符合实验设计。测试最大运动能力时的跑台坡度为 25°,初始速度为 10 m/min,每 2 min 速度递增 1 次(2 m/min),直至大鼠力竭,记录此时速度,以此前的 1 次速度为 100% VO_{2max} 对应跑速。

四、样本采集与处理

于 12 周运动结束后 48 h 取材。取材前禁食 12 h,采用 10%水合氯醛(0.04 ml/kg)腹腔注射麻醉大鼠,称重,测量体长,蜡板固定;使用灭菌手术器械解剖大鼠,使心脏充分暴露,用 5 ml 注射器心尖取血 10 ml,于 4 °C、3 500 r/min 离心 20 min,取血清,置于 -20 °C 保存。取大鼠结肠,用生理盐水冲净,测量结肠长度,并截取中段分别于 4 °C 和 -80 °C 保存备用。

五、HE 染色观察结肠组织形态

取结肠组织,制作冰冻切片,进行 HE 染色。采用光学显微镜观察 4 组大鼠结肠组织的形态学损伤情况,包括组织(黏膜、上皮、隐窝等)破坏情况和炎症浸润程度。

六、血清脂质含量测定

于 -20 °C 冰箱取出大鼠血清样品,对血清低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、甘油三酯(triglyceride, TG)、游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)含量进行检测。操作均严格按照试剂盒说明进行。

七、蛋白免疫荧光双标记检测

采用免疫荧光双标记法,观察大鼠结肠组织 α 7nAChR、NF- κ B p65 蛋白荧光定位与强度。将冰冻切片取出恢复室温,置于修复液中,微波炉加热修复 10 min,0.5% TritonX-100 室温通透 20 min,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution, PBS)漂洗 3 次,每次 5 min。切片,加入 10%山羊血清,于 37 °C 烘箱封闭 50 min,加入一抗(α 7nAChR 稀释比例为 1:100,

NF- κ B p65 稀释比例为 1:800),4 °C 孵育过夜。PBS 漂洗 4 次,每次 5 min,加入荧光标记的二抗,37 °C 孵育 1 h,全程避光操作。PBS 漂洗 4 次,采用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色 10 min。PBS 漂洗 3 次,滴加防荧光淬灭剂封片,置于荧光显微镜下观察拍照,用 Image J 软件对荧光强度值进行分析。

八、Western blot 法检测

将大鼠结肠组织与裂解液按比例(0.2 mg:200 μ L)混匀,用超声波粉碎机破碎细胞,4 °C 静置 2 h,13 000 r/min 离心 20 min,取上清液。采用二奎啉甲酸法(bicinchoninic acid, BCA)测定蛋白浓度,十二烷基磺酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gelelectrophoresis, PAGE)分离样品,将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)上。用 5%脱脂奶粉室温封闭 2 h,加入一抗稀释液(NF- κ B p65 稀释比例为 1:1000, TNF- α 稀释比例为 1:1000, α 7nAChR 稀释比例为 1:1000, β -Actin 稀释比例为 1:5000),4 °C 孵育过夜。用含 5%脱脂奶粉的洗涤液洗膜,以增强化学发光(enhanced chemiluminescence, ECL)反应液为底物,用 Image J 软件获取条带灰度值,以 β -actin 为内参蛋白,计算各组条带的相对表达量。

九、统计学方法

采用 SPSS 24.0 版统计学软件分析处理数据,符合正态分布且满足方差齐性的计量资料以($\bar{x} \pm s$)形式表示。普通膳食安静组与高脂膳食安静组之间比较,采用独立样本 t 检验。以高脂膳食安静组为对照,对 MICT 与 HIIT 的干预效果进行分析比较,采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差异法(least significant difference, LSD), $P < 0.05$ 表示差异统计学意义。

结 果

一、4 组大鼠干预 12 周后的体重、摄食量比较

干预前,4 组大鼠的初始体重比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后,与普通膳食安静组比较,高脂膳食安静组大鼠的终体重较重、总摄食量较低($P < 0.05$);与高脂膳食安静组比较,高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组的终体重较轻、总摄食量较低($P < 0.05$);高脂膳食 MICT 组与高脂膳食 HIIT 组大鼠的终体重、总摄食量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

二、4 组大鼠干预 12 周后的血清脂质含量比较

与普通膳食安静组比较,高脂膳食安静组大鼠的血清 LDL、TG、FFA 含量较高, HDL 含量较低($P < 0.05$);

表 1 4 组大鼠干预 12 周后的体重、摄食量比较(g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	初始体重	终体重	总摄食量
普通膳食安静组	8	210.78±5.61	544.36±20.40	2425.01±148.46
高脂膳食安静组	8	214.06±11.95	661.30±31.68 ^a	2011.84±77.40 ^a
高脂膳食 MICT 组	8	218.33±9.26	543.33±35.60 ^b	1849.50±100.87 ^b
高脂膳食 HIIT 组	8	212.91±4.69	509.95±26.99 ^b	1758.58±72.20 ^b

注:与普通膳食安静组比较,^a $P<0.05$;与高脂膳食安静组比较,^b $P<0.05$

表 2 4 组大鼠干预 12 周后的血清脂质含量比较(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)

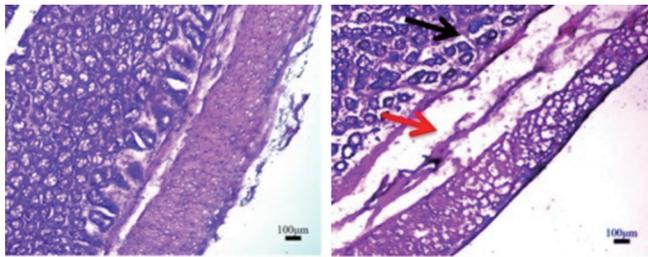
组别	例数	LDL	HDL	TG	FFA
普通膳食安静组	8	28.28±9.76	112.99±47.85	39.81±10.93	6.62±1.52
高脂膳食安静组	8	65.50±20.65 ^a	53.99±20.65 ^a	45.69±7.91 ^a	8.76±1.41 ^a
高脂膳食 MICT 组	8	34.03±15.76 ^b	54.03±27.00	41.16±10.17	6.51±1.04 ^b
高脂膳食 HIIT 组	8	37.96±6.94 ^b	67.27±23.32 ^{bc}	39.48±5.94 ^b	6.73±1.48 ^b

注:与普通膳食安静组比较,^a $P<0.05$;与高脂膳食安静组比较,^b $P<0.05$;与高脂膳食 MICT 组比较,^c $P<0.05$

与高脂膳食安静组比较,高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组的 LDL、FFA 含量均较低($P<0.05$),高脂膳食 HIIT 组 HDL 含量较高($P<0.05$),TG 含量较低($P<0.05$);与高脂膳食 MICT 组比较,高脂膳食 HIIT 组的 HDL 含量较高($P<0.05$)。见表 2。

三、4 组大鼠结肠组织切片 HE 染色结果

普通膳食安静组的结肠隐窝结构整齐有序,结肠黏膜结构完整;高脂膳食安静组可见结肠隐窝结构出现损伤,结肠黏膜间隙发生浮肿,杯状细胞数量减少,有较为明显的炎性浸润现象;与高脂膳食安静组相比,高脂膳食 MICT 组和高脂膳食 HIIT 组的结肠组织切片表现为炎性浸润减轻,上皮损伤及黏膜隐窝破坏减少。以上所见提示:MICT 和 HIIT 均可减轻高脂膳食大鼠的结肠损伤。见图 1。



普通膳食安静组

高脂膳食安静组

高脂膳食 MICT 组

高脂膳食 HIIT 组

注:黑色箭头表示隐窝结构损伤,红色箭头表示结肠黏膜间隙浮肿

图 1 4 组大鼠结肠组织冰冻切片镜下图(HE 染色,×100)

四、4 组大鼠肠道 $\alpha 7nAChR$ 和 NF- κB p65 的免疫荧光表达情况

与普通膳食安静组比较,高脂膳食安静组肠道 NF- κB p65 的平均荧光强度较高($P<0.05$);与高脂膳食安静组相比,高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组 $\alpha 7nAChR$ 的平均荧光强度增加($P<0.05$),NF- κB p65 的平均荧光强度降低($P<0.05$);与高脂膳食 MICT 组比较,高脂膳食 HIIT 组 NF- κB p65 的平均荧光强度较低($P<0.05$)。上述结果提示:MICT 和 HIIT 均可增加高脂膳食大鼠的 $\alpha 7nAChR$ 荧光表达,降低 NF- κB p65 荧光表达,且 HIIT 的效果更明显。见表 3、图 2。

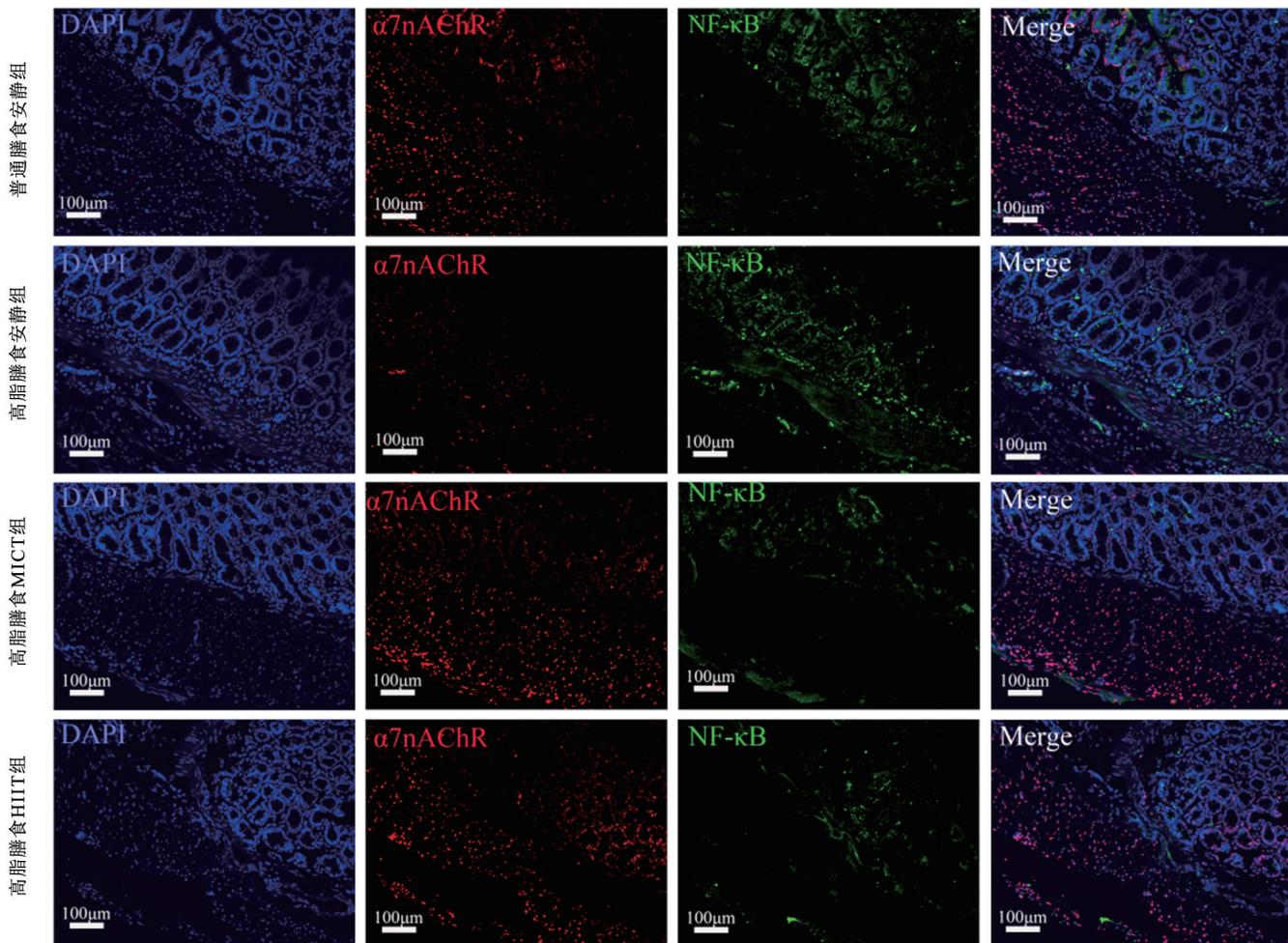
表 3 4 组大鼠肠道 $\alpha 7nAChR$ 和 NF- κB p65 的免疫荧光表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$\alpha 7nAChR$	NF- κB p65
普通膳食安静组	8	176.83±29.44	87.83±18.70
高脂膳食安静组	8	135.54±26.60	133.54±17.13 ^a
高脂膳食 MICT 组	8	162.04±10.03 ^b	100.95±14.85 ^b
高脂膳食 HIIT 组	8	179.35±7.81 ^b	95.21±20.28 ^{bc}

注:与普通膳食安静组比较,^a $P<0.05$;与高脂膳食安静组比较,^b $P<0.05$;与高脂膳食 MICT 组比较,^c $P<0.05$

五、4 组大鼠肠道 $\alpha 7nAChR$ 、NF- κB p65、TNF- α 的蛋白表达情况

与普通膳食安静组比较,高脂膳食安静组大鼠肠道 $\alpha 7nAChR$ 的蛋白表达量较低($P<0.05$),NF- κB p65、TNF- α 的蛋白表达量较高($P<0.05$);与高脂膳食安静组比较,高脂膳食 MICT 组、高脂膳食 HIIT 组 $\alpha 7nAChR$ 的蛋白表达量较高($P<0.05$),NF- κB p65、TNF- α 的蛋白表达量较低($P<0.05$)。提示 MICT 和 HIIT 均可增加高脂膳食大鼠肠道 $\alpha 7nAChR$ 蛋白表达,减少 NF- κB p65、TNF- α 蛋白表达。见表 4、图 3。



注: DAPI 细胞核免疫染色(蓝色), α7nAChR 免疫染色(红色), NF-κB p65 免疫染色(绿色), 比例尺为 100 μm

图 2 4 组大鼠结肠组织的免疫荧光表达情况(×200)

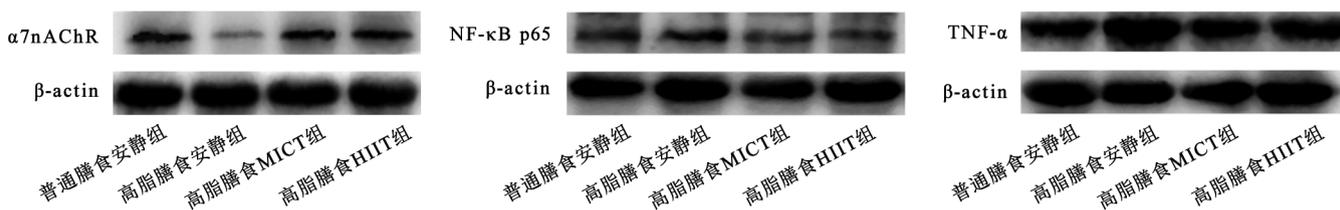


图 3 4 组大鼠肠道 α7nAChR、NF-κB p65、TNF-α 的蛋白表达情况

表 4 4 组大鼠肠道 α7nAChR、NF-κB p65、TNF-α 的蛋白表达情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	α7nAChR	NF-κB p65	TNF-α
普通膳食安静组	8	1.01±0.28	0.78±0.13	0.88±0.15
高脂膳食安静组	8	0.52±0.14 ^a	1.08±0.14 ^a	1.18±0.11 ^a
高脂膳食 MICT 组	8	0.88±0.15 ^b	0.76±0.11 ^b	0.94±0.14 ^b
高脂膳食 HIIT 组	8	0.89±0.24 ^b	0.75±0.07 ^b	0.91±0.13 ^b

注: 与普通膳食安静组比较, ^a $P < 0.05$; 与高脂膳食安静组比较, ^b $P < 0.05$

讨 论

炎症信号通路 NF-κB 活化以及其下游 TNF-α 等诸多炎症因子水平上调, 是肠道炎症的重要发病机制,

而长期高脂膳食易导致肠道炎症因子水平明显升高, 引发肠道炎症^[10]。有研究报道, 高脂膳食可通过诱发肠道菌群失调, 导致结肠脂多糖含量上升, 肠道通透性改变, 进而激活 NF-κB 炎症信号通路, 引发机体出现

慢性低水平炎症、肥胖以及胰岛素抵抗等^[11]。本研究对高脂膳食大鼠的肠道组织进行观察,发现其肠道杯状细胞数量减少,肠屏障受损,黏膜间隙发生浮肿,分析与肠粘液层屏障被破坏、肠道上皮通透性增加等有关^[12-13]。

NF- κ B 是炎症信号通路中的核心转录因子,NF- κ B p65 是其主要存在形式^[14]。本研究对 4 组大鼠肠道炎症因子 NF- κ B p65、TNF- α 的表达情况进行了检测与观察,结果发现,12 周高脂膳食喂养大鼠的肠道组织出现了明显的结构损伤与炎症状态,其 NF- κ B p65、TNF- α 蛋白表达明显高于普通膳食喂养的大鼠,进一步证实了高脂膳食可通过激活 NF- κ B 炎症信号通路诱发肠道炎症。

本研究中,经过 12 周高脂膳食喂养后,大鼠血液脂质过量堆积,体重明显增加,出现了超重现象。有研究报道,高脂膳食导致的胰岛素抵抗和长期脂毒性刺激,会进一步损害肠道迷走神经功能,而迷走神经功能紊乱往往与炎症性肠病及肥胖等慢性代谢性疾病相关^[15]。迷走神经末梢可通过释放乙酰胆碱,作用于肠巨噬细胞表面的 α 7nAChR 受体,进而抑制 NF- κ B 等炎症信号通路激活,从而起到抗炎作用^[4]。本研究进一步发现,12 周的高脂膳食导致了大鼠肠道 α 7nAChR 蛋白与免疫荧光表达明显下降,提示高脂膳食对肠道 α 7nAChR 的表达和胆碱能抗炎通路效应造成了一定的影响。

长期的规律运动可降低肠道炎症反应,其运动抗炎效应由多种机制共同调控^[5]。有研究报道,运动不仅可以调节肠道菌群稳态,降低脂多糖含量,通过作用于 Toll 样受体 4 (Toll-like receptors 4, TLR-4)/NF- κ B 信号通路,从而降低高脂膳食大鼠的肠道炎症反应;还可以改善迷走神经功能,通过增加迷走神经活动,调节肠道运动,发挥抗炎作用^[16]。还有研究发现,运动可通过影响肠道菌群、下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴,来增强迷走神经的信息交流效应,进而起到调节肠道炎症的效应^[17-19]。此外,运动训练还可通过刺激迷走神经,促进胃肠激素与消化液的分泌,调节肠腔渗透性^[20-21]。本研究发现,经过 12 周的 MICT 或 HIIT 干预,大鼠体重降低,血液脂质堆积明显改善,肠道 NF- κ B p65、TNF- α 的表达明显降低,提示 2 种运动方案均可降低高脂膳食带来的脂毒性,减低大鼠机体的脂肪含量,减少脂质堆积,减轻肠道组织形态学上的损伤^[22-23]。

不同运动方案对肠道炎症的改善效果不同,在相同负荷量下,HIIT 较 MICT 在降低内脏脂肪含量、促进白色脂肪棕色化方面的效果更好^[24]。有研究认

为,高强度的运动方式可促进迷走神经激活,且 HIIT 在改善心率变异性与迷走神经活性方面的效果优于 MICT^[24]。本研究结果显示,12 周的 MICT 或 HIIT 均可降低高脂膳食大鼠的体重和血脂水平,其中以 HIIT 的改善效果更明显,提示 HIIT 能更好地促进迷走神经抗炎通路中相关蛋白的表达。

有研究报道,跑台运动可以上调前额叶皮质、海马、心肌等部位的 α 7nAChR 蛋白表达,从而改善该部位的功能与炎症反应^[25-27]。本研究中,MICT 与 HIIT 可能通过上调肠道 α 7nAChR 的表达,抑制炎症信号通路中 NF- κ B 的转导,最终减少肠道炎症的发生,其中以 HIIT 的效果较好。

综上所述,12 周的 MICT 与 HIIT 均可改善高脂膳食大鼠的肠道炎症状态,增加肠道 α 7nAChR 蛋白表达,降低 NF- κ B p65、TNF- α 表达,且 HIIT 的改善效果较好,其机制可能与 α 7nAChR/NF- κ B 信号通路有关。

参 考 文 献

- [1] Gu YJ, Guo XY, Sun SF, et al. High-fat diet-induced obesity aggravates food allergy by intestinal barrier destruction and inflammation [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183 (1): 80-92. DOI: 10.1159/000517866.
- [2] Chio Y, Choi SI, Kim N, et al. Effect of clostridium butyricum on high-fat diet-induced intestinal inflammation and production of short-chain fatty acids [J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(6): 2427-2440. DOI: 10.1007/s10620-023-07835-2.
- [3] Rumora AE, Guo K, Hinder LM, et al. A high-fat diet disrupts nerve lipids and mitochondrial function in murine models of neuropathy [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 921942. DOI: 10.3389/fphys.2022.921942.
- [4] 陈玲, 张虹, 郑长伟, 等. α 7 烟碱型乙酰胆碱受体在单核/巨噬细胞介导的炎症反应与极化调控中的作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(7): 1561-1565. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484 X.2023.07.040.
- [5] Santos R, Cardoso G, Lima L, et al. L-glutamine and physical exercise prevent intestinal inflammation and oxidative stress without improving gastric dysmotility in rats with ulcerative colitis [J]. *Inflammation*, 2021, 44(2): 617-632. DOI: 10.1007/s10753-020-01361-3.
- [6] Navarro-Lomas G, Dote-Montero M, Alcantara JM, et al. Different exercise training modalities similarly improve heart rate variability in sedentary middle-aged adults: the fit-ageing randomized controlled trial [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2022, 122(8): 1863-1874. DOI: 10.1007/s00421-022-04957-9.
- [7] Keyworth H, Georgiou P, Zanos P, et al. Wheel running during chronic nicotine exposure is protective against mecamylamine-precipitated withdrawal and up-regulates hippocampal α 7nACh receptors in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(11): 1928-1943. DOI: 10.1111/bph.14068.
- [8] 崔笑梅, 曹建民, 张静, 等. 有氧运动联合黑枸杞对高脂膳食大鼠心肌脂代谢某些指标的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(4): 301-305. DOI: 10.12047/j.cjap5932.2020.065.

[9] Angela S, Antonio C, Luana M, et al. Different patterns of left ventricular hypertrophy in metabolically healthy and insulin-resistant obese subjects [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (2) : 412-443. DOI: 10.3390/nu12020412.

[10] Basson AR, Chen C, Sagl F, et al. Regulation of intestinal inflammation by dietary fats [J]. *Front Immunol*, 2021, 11 : 604989. DOI: 10.3389/fimmu.2020.604989.

[11] Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, et al. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota; a narrative review [J]. *Cells*, 2021, 10(11) : 3164. DOI: 10.3390/cells10113164.

[12] Xie Y, Ding F, Di W, et al. Impact of a high-fat diet on intestinal stem cells and epithelial barrier function in middle-aged female mice [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21 (3) : 1133-1144. DOI: 10.3892/mmr.2020.10932.

[13] Lee S, Keirse KI, Kirkland R, et al. Blueberry supplementation influences the gut microbiota, inflammation, and insulin resistance in high-fat-diet-fed rats [J]. *J Nutr*, 2018, 148 (2) : 209-219. DOI: 10.1093/jn/nxx027.

[14] Yu Y, Liu B, Chen S, et al. Trichostatin A inhibits dendritic cell maturation through down-regulating NF- κ B (p65) pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49 (4) : 2619-2627. DOI: 10.1007/s11033-021-07065-7.

[15] Meroni E, Stakenborg N, Gomez-Pinilla PJ, et al. Vagus nerve stimulation promotes epithelial proliferation and controls colon monocyte infiltration during DSS-induced colitis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8 : 694268. DOI: 10.3389/fmed.2021.694268.

[16] Woods AJ, Vieira JV, Keylock TK. Exercise, inflammation, and innate immunity [J]. *Immunol Allergy Clin*, 2009, 29(2) : 381-393. DOI: 10.1016/j.iaac.2009.02.011.

[17] Kim JS, Kirkland RA, Lee SH, et al. Gut microbiota composition modulates inflammation and structure of the vagal afferent pathway [J]. *Physiol Behav*, 2020, 225 : 113082. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113082.

[18] 余锋, 贾芳芳, 徐帅, 等. 运动介导肠道微生物-肠-脑轴调控神经功能的机制 [J]. *上海体育学院学报*, 2021, 45 (1) : 66-77. DOI: 10.16099/j.sus.2021.01.007.

[19] Goele B, Iris A, Nathalie S, et al. Vagus nerve stimulation dampens intestinal inflammation in a murine model of experimental food allergy [J]. *Allergy*, 2019, 74(9) : 1748-1759. DOI: 10.1111/all.13790.

[20] Hong HS, Hwang DY, Park JH, et al. Substance-P alleviates dextran sulfate sodium-induced intestinal damage by suppressing inflammation through enrichment of M2 macrophages and regulatory T cells [J]. *Cytokine*, 2017, 90(1) : 21-30. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.10.002.

[21] Shimajo G, Joseph B, Shah R, et al. Exercise activates vagal induction of dopamine and attenuates systemic inflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75(1) : 181-191. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.10.005.

[22] Soltani N, Marandi SM, Kazemi M, et al. Meta-inflammatory state and insulin resistance can improve after 10 weeks of combined all-extremity high-intensity interval training in sedentary overweight/obese females: a quasi-experimental study [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(2) : 717-726. DOI: 10.1007/s40200-020-00550-z.

[23] Moslehi E, Minasian V, Sadeghi H. Subcutaneous adipose tissue browning, serum orexin-A, and insulin resistance following aerobic exercise in high-fat diet obesity male Wistar rats [J]. *Int J Prev Med*, 2021, 12 : 132. DOI: 10.4103/ijpvm.ijpvm-110-19.

[24] 刘阳, 张赛, 董高芳, 等. 高强度间歇训练通过支配内脏脂肪的交感神经活动促进白色脂肪组织棕色化 [J]. *中国体育科技*, 2020, 56(2) : 15-23. DOI: 10.16470/j.csst.2019226.

[25] Murray K, Reardon C. The cholinergic anti-inflammatory pathway revisited [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2018, 30 (3) : e13288. DOI: 10.1111/nmo.13288.

[26] Xu S, Yang B, Tao T, et al. Activation of $\alpha 7$ - nAChRs protects SH - SY5Y cells from 1 - methyl - 4 - phenylpyridinium - induced apoptotic cell death via ERK/p53 signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10) : 18480-18491. DOI: 10.1002/jcp.28484.

[27] Keyworth H, Georgiou P, Zanos P, et al. Wheel running during chronic nicotine exposure is protective against mecamylamine-precipitated withdrawal and up-regulates hippocampal $\alpha 7$ nACh receptors in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(11) : 1928-1943. DOI: 10.1111/bph.14068.

(修回日期: 2024-09-10)

(本文编辑: 凌 琛)

《中华物理医学与康复杂志》第八届编辑委员会通讯编委组成名单

(按姓氏拼音顺序排序)

鲍 勇	蔡 斌	蔡西国	陈 翔	陈卓铭	丁旭东	何晓阔	黄 怀	贾 杰	江 山
康治臣	兰 月	李旭红	李 哲	刘雅丽	罗 春	舒 彬	宋振华	万春晓	王宏图
王红星	王永慧	温红梅	吴 涛	夏文广	项 洁	胥方元	徐光青	杨初燕	杨永红
余 波	张立新	周 云	朱美兰						