

茶多酚干预运动疲劳模型小鼠的中枢抗炎作用与机制

张松江, 李龙洋, 周春光, 高剑峰

<https://doi.org/10.12307/2025.781>

投稿日期: 2024-09-09

采用日期: 2024-11-02

修回日期: 2024-12-19

在线日期: 2025-01-15

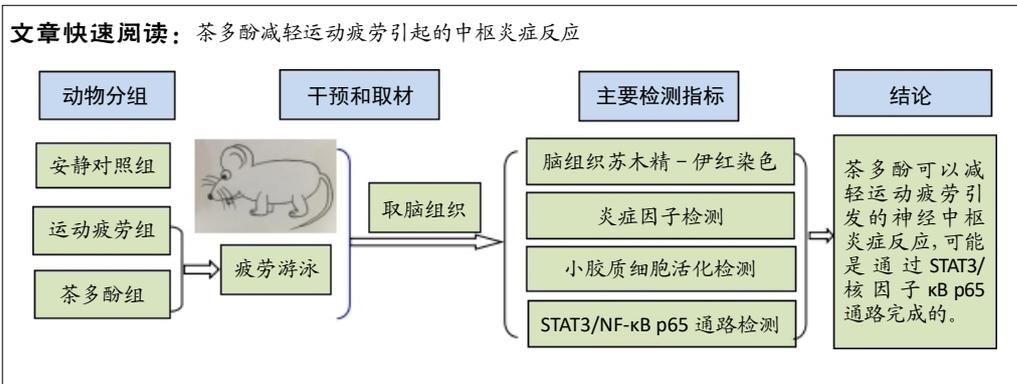
中图分类号:

R459.9; R318; R496

文章编号:

2095-4344(2025)30-06474-08

文献标识码: B



文题释义:

茶多酚: 是茶叶的主要成分, 占绿茶干质量的15%~30%。茶多酚是多酚类物质的总称, 包括黄酮类、花色苷类、黄酮醇类、花白素类、酚酸和缩酚酸类等6类化合物, 其中以黄酮类(主要是儿茶素类化合物)最为重要, 占茶多酚总量的60%~80%。
小胶质细胞: 是存在于中枢神经系统的一种胶质细胞, 约占大脑中神经胶质细胞的20%, 是中枢神经系统中的第一道也是最主要的一道免疫防线。小胶质细胞不停地清除着中枢神经系统中损坏的神经、斑块及感染性物质。但是过度激活的小胶质细胞是促炎因子和有神经毒性物质(如肿瘤坏死因子、一氧化氮和白细胞介素等)的重要来源。

摘要

背景: 研究显示, 茶多酚有多器官的抗炎作用, 但关于茶多酚对运动疲劳所致的神经中枢炎症影响的研究较少。
目的: 探讨茶多酚在运动疲劳中的中枢抗炎作用和机制。
方法: 将7周龄雄性昆明小鼠随机分为安静对照组、疲劳模型组和茶多酚组。让疲劳模型组小鼠一次性力竭游泳, 茶多酚组小鼠在一次性力竭游泳前30 min腹腔注射1次茶多酚。记录疲劳模型组和茶多酚组小鼠的力竭游泳时间。各组小鼠在力竭游泳2 h后取脑组织, 苏木精-伊红染色法观察小鼠脑组织形态结构变化; 免疫印迹或实时荧光定量聚合酶链式反应方法检测脑组织中炎症相关因子的表达、小胶质细胞活化情况及STAT3/核因子κB p65炎症通路的激活情况; 酶联免疫吸附法检测血浆炎症因子水平。
结果与结论: ①与疲劳模型组相比, 茶多酚组小鼠游泳力竭时间明显延长; ②各组小鼠的脑组织苏木精-伊红染色结果未发现异常; ③与安静对照组相比, 疲劳模型组小鼠肿瘤坏死因子α蛋白、白细胞介素1β蛋白、M1型活化小胶质细胞标志物诱导型一氧化氮合酶蛋白、核因子κB p65蛋白和mRNA及p-STAT3蛋白和STAT3 mRNA表达明显增多, 抗炎因子白细胞介素10蛋白、M2型小胶质细胞标志物精氨酸酶1蛋白表达明显减少; 与疲劳模型组相比, 茶多酚组小鼠炎症反应、小胶质细胞类型及信号分子等相关指标呈相反的明显变化; ④各组小鼠外周血浆和脑组织炎症相关因子肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β、白细胞介素10的表达一致; ⑤结果表明, 运动疲劳可以引发神经中枢炎症反应, 茶多酚可以减轻这种炎症反应, 继而增加小鼠的耐疲劳时间; 运动疲劳和茶多酚对脑内的炎症反应的影响可能是通过STAT3/核因子κB p65通路完成的。
关键词: 茶多酚; 运动疲劳; 中枢炎症; 小胶质细胞; 炎症通路; 工程化组织构建

Central anti-inflammatory effect and mechanism of tea polyphenols in exercise fatigue model mice

Zhang Songjiang, Li Longyang, Zhou Chunguang, Gao Jianfeng

Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China
Zhang Songjiang, MD, Professor, Master's supervisor, Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China
Corresponding author: Gao Jianfeng, MD, Professor, Master's supervisor, Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Studies have shown that tea polyphenols have anti-inflammatory effects on multiple organs, but there are few studies on the effects of tea polyphenols on central nervous system inflammation caused by exercise fatigue.
OBJECTIVE: To explore the central anti-inflammatory effect and mechanism of tea polyphenols in exercise fatigue.

河南中医药大学医学院, 河南省郑州市 450046
第一作者: 张松江, 女, 1966年生, 河南省唐河县人, 汉族, 2009年中南大学毕业, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事运动疲劳和阿尔茨海默病病机和治疗的研究。
通讯作者: 高剑峰, 博士, 教授, 硕士生导师, 河南中医药大学医学院, 河南省郑州市 450046
<https://orcid.org/0000-0002-9752-9829>(张松江)
基金资助: 河南省重点科技攻关项目(152102310100), 项目负责人: 张松江; 河南省自然科学基金(202300410267), 项目负责人: 高剑峰; 河南中医药大学创新团队课题(校政[2016]No.124), 项目负责人: 高剑峰
引用本文: 张松江, 李龙洋, 周春光, 高剑峰. 茶多酚干预运动疲劳模型小鼠的中枢抗炎作用与机制 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(30):6474-6481.



METHODS: 7-week-old male Kunming mice were divided into quiet control group, fatigue model group, and tea polyphenols group. In the fatigue model group, mice were given exhaustive swimming at one time. In the tea polyphenols group, tea polyphenols were injected into abdominal cavity half an hour before exhaustive swimming. The exhaustive swimming time in mice of fatigue model group and tea polyphenols group was recorded. Samples were taken from mice in each group after two hours of exhaustive swimming. The changes of brain tissue morphology and structure in each group were observed by hematoxylin-eosin staining. Western blot assay or real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction were used to detect the expression of inflammation-related factors, the activation of microglia, and the activation of STAT3/nuclear factor- κ B p65 inflammatory pathway in the brain tissue of mice. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of plasma inflammatory factors.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) Compared with the fatigue model group, the swimming exhaustion time of mice in the tea polyphenols group was significantly prolonged. (2) No abnormality was found in the hematoxylin-eosin staining results of brain tissues of mice in each group. (3) Compared with the quiet control group, the expression levels of inflammatory factors tumor necrosis factor α protein, interleukin- 1β protein, M1 activated microglia marker-inducible nitric oxide synthase protein, nuclear factor- κ B p65 protein and mRNA, and p-STAT3 protein and STAT3 mRNA in the fatigue model group were significantly increased, while the expression levels of anti-inflammatory factor interleukin-10 protein and M2 activated microglia marker-arginase 1 protein were significantly decreased. Compared with the fatigue model group, the inflammatory reaction, microglia types and signal molecules showed opposite obvious changes in the tea polyphenols group. (4) The expression levels of tumor necrosis factor α , interleukin 1β , interleukin-10 in peripheral plasma and brain tissue were consistent in mice of each group. (5) To sum up, exercise fatigue can trigger inflammatory reaction of nerve center, and tea polyphenols can alleviate this inflammatory reaction, and then enhance the fatigue resistance time of mice. The effects of exercise-induced fatigue and tea polyphenols on the inflammatory reaction in the brain may be completed through STAT3/nuclear factor- κ B p65 pathway.

Key words: tea polyphenols; exercise-induced fatigue; central inflammation; microglial cell; inflammatory pathway; engineered tissue construction

Funding: Key Science and Technology Research Project in Henan Province, No. 152102310100 (to ZSJ); Henan Natural Science Foundation, No. 202300410267 (to GJF); Innovation Team Project of Henan University of Chinese Medicine, No. [2016]124 (to GJF)

How to cite this article: ZHANG SJ, LI LY, ZHOU CG, GAO JF. Central anti-inflammatory effect and mechanism of tea polyphenols in exercise fatigue model mice. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(30):6474-6481.

0 引言 Introduction

茶叶是中国传统保健饮食品，也是传统中药材。茶多酚是茶叶的主要成分，占绿茶干质量的15%–30%。茶多酚是多酚类物质的总称，包括黄酮类、花色素类、黄酮醇类、花白素类、酚酸和缩酚酸类等6类化合物，其中以黄酮类（主要是儿茶素类化合物）最为重要，占茶多酚总量的60%–80%^[1]。茶多酚在多项运动实验中均表现出显著的抗疲劳效果^[2-3]。运动疲劳的发生与心肌^[4]、骨骼肌^[5]、肝和脑等重要脏器的能量代谢障碍^[5-7]、炎症^[7]、细胞凋亡^[8]、氧化应激损伤、代谢废物堆积等有关^[5]。中枢炎症反应的发生是运动疲劳的一个重要因素，也是运动疲劳的结果^[7, 9-10]。曹奕炜等^[7]研究认为脑神经炎症是导致小鼠运动疲劳发生的重要原因。疲劳运动后，大鼠海马区肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β mRNA水平相对于安静对照组明显升高，使用酶促猪胎盘水解物干预后大鼠的抗疲劳能力显著增强，同时肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β mRNA表达明显下降^[9]。AN等^[10]研究也显示沙棘籽油可以降低运动性疲劳小鼠下丘脑NLRP3炎症小体和额叶皮质白细胞介素 1β 蛋白的表达，同时小鼠的运动时间也明显增加。这些研究结果均说明中枢炎症和运动疲劳之间的密切关联性。研究显示，茶多酚有多器官的抗炎作用^[11-13]，包括中枢炎症，比如，茶多酚可以通过抑制神经炎症减轻戒烟大鼠的焦虑^[14]。但是有关茶多酚抗运动疲劳所致的炎症，从而缓解运动疲劳的研究不多，尤其是关于茶多酚对运动疲劳所致的神经中枢炎症影响的研究较少。该项实验以小鼠一次性力竭游泳为疲劳模型，研究茶多酚对运动疲劳所致的大脑炎症和信号通路的影响，探明茶多酚的抗疲劳和抗中枢炎症的作用和靶点，也为临床研发抗疲劳保健品提供理论依据。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验，非盲法评估；多组间数据比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。

1.2 时间及地点 实验于2022年10月至2024年4月在河南中医药大学中心实验室完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物和分组 清洁级雄性昆明小鼠24只，7周龄，体质量(20.16 \pm 2.34) g，由华兴实验动物中心提供，生产许可证号：SCXK(豫)2019-0002。12 h/12 h明暗交替，动物房环境温度为(22 \pm 1) $^{\circ}$ C，环境相对湿度为45%–65%。实验过程符合《关于善待实验动物的指导性意见》，动物实验所有步骤获得河南中医药大学医学伦理委员会批准(审批号：DWLLGZR202202069)。将小鼠随机分为3组，安静对照组、疲劳模型组、茶多酚组，每组8只，自由饮食饮水。

1.3.2 主要仪器和试剂 高速冷冻离心机(湖南湘仪H1750R)；电热恒温培养箱(日本ASONE)；酶标仪(美国BIO-TEK)；LKB8800型超薄切片机(瑞典LKB)；荧光定量聚合酶链式反应仪(ABI, Stepone plus)；电泳仪、电转仪和蛋白显影仪(美国BIORAD公司)；白细胞介素 1β 兔多克隆抗体、白细胞介素10兔多克隆抗体、肿瘤坏死因子 α 、诱导型一氧化氮合酶兔多克隆抗体购自美国Proteintech Group, Inc；精氨酸酶1(arginase 1, Arg1)兔多克隆抗体、核因子 κ Bp65鼠单克隆抗体、p-STAT3兔多克隆抗体购自Affinity Biosciences LTD；辣根过氧化物酶标记羊抗鼠二抗、辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗、 β -肌动蛋白鼠单克隆抗体购自武汉博士德生物工程有限公司；蛋白标记购自金斯瑞生物科技股份有限公司；茶多酚(纯度>98%)、Trizol购自北京索莱宝科技有限公司；HiScript[®] II Q Select

RT SuperMix、SYBR Green Master Mix 购自南京诺唯赞生物科技股份有限公司；Taq Plus DNA Polymerase、DL2000 DNA Marker 购自北京天根生化科技有限公司。

1.4 实验方法

1.4.1 小鼠运动性疲劳模型制备 小鼠运动疲劳模型造模参考文献 [15-16] 的方法进行，并根据实验设计进行适当调整。小鼠适应性饲养 1 周后，安静对照组不进行运动处理，另外 2 组小鼠采用强迫力竭游泳方式建立运动疲劳模型，具体方法为：小鼠在长 110 cm、宽 60 cm、高 45 cm 的水槽中 [水温 (22±1) °C] 自由游泳，力竭游泳方式为小鼠尾根部缠绕 7% 体质量铝丝，从小鼠入水记录力竭游泳时间；力竭标准：小鼠沉入水下超过 7 s 不能浮起，为小鼠力竭游泳时间。小鼠捞出后精神萎靡、安静不动、翻正反射消失，毛巾擦拭，吹风机吹干毛发，2 h 后取材。茶多酚应用剂量参考文献 [17-18]，结合此次研究特点，茶多酚组小鼠在力竭游泳前半小时按 100 mg/kg 的剂量腹腔注射茶多酚生理盐水溶液 (5 mg/mL)。疲劳模型组小鼠在力竭游泳前腹腔注射等体积生理盐水。

组织工程实验动物造模过程中的相关问题

造模目的	探讨茶多酚在运动疲劳中的中枢抗炎作用和机制
模型与所研究疾病的关系	小鼠一次性力竭游泳导致运动疲劳，同时出现中枢炎症反应，二者互相影响，恶性循环，不但不利于运动疲劳的恢复，而且对脑功能产生不利的影响
选择动物的条件	清洁级雄性昆明小鼠，7 周龄，体质量 (20.16±2.34) g
动物品系	雄性昆明小鼠由华兴实验动物中心提供
造模技术描述	小鼠在长 110 cm、宽 60 cm、高 45 cm 的水槽中自由游泳，力竭游泳方式为小鼠尾根部缠绕 7% 体质量铝丝，从小鼠入水记录力竭游泳时间，力竭标准为：小鼠沉入水下超过 7 s 不能浮起，为小鼠力竭游泳时间
动物数量及分组方法	24 只小鼠随机分为 3 组，安静对照组、疲劳模型组、茶多酚组
造模成功评价指标	小鼠捞出后精神萎靡、安静不动、翻正反射消失
造模后实验观察指标	①小鼠力竭游泳时间；②小鼠脑组织苏木精-伊红染色结果；③脑组织肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 和白细胞介素 10 蛋白表达；④脑组织诱导型一氧化氮合酶和精氨酸酶 1 蛋白表达；⑤脑组织 p-STAT3、核因子 κB p65 蛋白及 STAT3、核因子 κB p65 mRNA 的表达；⑥血浆白细胞介素 1β、白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子 α 的水平
造模后动物处理	小鼠在力竭游泳 2 h 后麻醉下取出脑组织
伦理委员会批准	动物实验所有步骤获得河南中医药大学医学伦理委员会批准 (审批号: DWLLGZR202202069)

1.4.2 取材 各组小鼠在力竭游泳 2 h 后取材，采用 25% 氨基甲酸酯生理盐水溶液腹腔注射 (1.5 g/kg) 麻醉小鼠后，冰上迅速取出整个脑组织，左脑放置于 40 g/L 多聚甲醛中固定，右脑放入冻存管中。固定的组织保存于 4 °C 冰箱中，用于组织学检测。冻存管中的组织放在液氮罐

中过夜，第 2 天转移至 -80 °C 冰箱保存，以备后续分子学检测。

1.5 主要观察指标

1.5.1 苏木精-伊红染色法观察脑组织形态结构变化 将保存于 40 g/L 多聚甲醛中的脑组织取出，进行脱水、石蜡包埋、切片、苏木精和伊红染色、封固，全面观察脑组织细胞组织结构，细胞核为蓝色，细胞质为红色。

1.5.2 免疫印迹法检测脑组织中炎症因子及诱导型一氧化氮合酶、精氨酸酶 1、核因子 κB p65、p-STAT3 的蛋白表达 取 -80 °C 保存的脑组织，每组 8 只，分别用眼科剪取 0.1 g 组织，用磷酸盐缓冲盐溶液洗涤 3 次后研磨，样本组内合并，裂解后离心，测定蛋白浓度；将提取的蛋白变性后先在 5% 的浓缩胶上分离，然后根据待测蛋白分子质量的大小分别在 6% (诱导型一氧化氮合酶)、10% (核因子 κB p65 和 p-STAT3) 和 15% (白细胞介素 1β、白细胞介素 10、肿瘤坏死因子 α 和精氨酸酶 1) 的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离凝胶上分离。切下目的条带，并电转移至聚偏二氟乙烯膜，快速封闭液封闭，4 °C 分别孵育一抗过夜 (β-肌动蛋白为 1 : 2 000 稀释，肿瘤坏死因子 α 为 1 : 800 稀释，白细胞介素 1β 为 1 : 800 稀释，白细胞介素 10、诱导型一氧化氮合酶、精氨酸酶 1、核因子 κB p65 及 p-STAT3 均为 1 : 1 000 稀释)，37 °C 孵育对应二抗 (1 : 5 000 稀释)，室温孵育 2 h，PVDF 膜置于配好的显影液中显影。用 Image J 软件分析胶片灰度值。3 次重复实验。

1.5.3 实时荧光定量聚合酶链式反应检测脑组织 STAT3 和核因子 κB p65 的 mRNA 水平 取 -80 °C 保存的脑组织，每组 8 只。将脑组织研磨后，样本组内合并，依照 Trizol 试剂盒对其进行总 RNA 抽提，微量分光光度计测定 RNA 浓度。根据浓度结果稀释样品并将其反转录为 cDNA。调节 cDNA 浓度后结合 SYBR 反应体系，对脑中 STAT3 和核因子 κB p65 的基因表达水平进行测定。反应体系为 20 μL: SYBR Green Master Mix 10 μL, 7.5 μmol/L 基因引物 0.8 μL, 反转录产物 4 μL, 50×ROX Reference Dye II 0.4 μL, ddH₂O 4.8 μL。做 3 次重复性检测。反应程序：预变性 (95 °C, 10 min, 循环 1 次)→变性 (95 °C, 15 s, 循环 40 次)→退火延伸 (60 °C, 60 s, 循环 40 次)→熔解曲线采集 (95 °C, 15 s; 60 °C, 60 s; 95 °C, 15 s, 循环 1 次)。以 β-肌动蛋白为内参对照，采用 2^{-ΔΔCt} 法对结果进行相对定量分析：ΔΔCt= 实验组 ΔCt(CT 目的基因 -CT β-肌动蛋白) - 对照组 ΔCt(CT 目的基因 -CT β-肌动蛋白)。目的基因 mRNA 的相对表达量 = 2^{-ΔΔCt}。聚合酶链式反应引物序列见表 1。

1.5.4 酶联免疫吸附法检测血浆炎症因子释放水平 取小鼠血浆，用样本稀释液稀释一倍，依照酶联免疫吸附试

表 1 | 核因子 κ B p65 和 STAT3 基因聚合酶链式反应引物序列Table 1 | PCR primer sequences for nuclear factor- κ B p65 and STAT3 genes

基因	引物	序列 (5'-3')	PCR 产物大小 (bp)
β -肌动蛋白	Forward	CAC GAT GGA GGG GCC GGA CTC ATC	240
	Reverse	TAA AGA CCT CTA TGC CAA CAC AGT	
STAT3	Forward	GTA GAG CCA TAC ACC AAG CAG CAG	123
	Reverse	AAT GTC GGG GTA GAG GTA GAC AAG T	
核因子 κ B p65	Forward	CAC CGG ATT GAA GAG AAG CG	194
	Reverse	AAG TTG ATG GTG CTG AGG GA	

试剂盒说明书测定肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 、白细胞介素 10 水平。具体步骤为：96 孔板设置空白孔、测定孔及标准孔，分别加入样品稀释液、待测样品和标准品，加样完成后，室温孵育 1.5 h；弃去液体，各孔中加入抗体工作液（现用现配），室温孵育 1 h；弃液体后洗板，孔中加入酶结合物工作液（现用现配，避光保存），室温孵育 30 min；弃液体后洗板，各孔加显色剂，37 °C 避光孵育 15 min；加入终止液，酶标仪测量吸光度 (A) 值。

1.6 统计学分析 实验数据分析采用 Graphpad prism 8 统计学软件处理，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)，以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。该文的统计学方法已经河南中医药大学生物统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 实验过程无小鼠脱失，3 组小鼠共 24 只进入结果分析。

2.2 小鼠力竭游泳时间 与疲劳模型组相比，茶多酚组小鼠力竭游泳时间显著延长 ($P < 0.05$)，见图 1。结果说明茶多酚有抗疲劳和增强小鼠运动能力的作用。

2.3 小鼠脑组织苏木精-伊红染色结果 与安静对照组相比，疲劳模型组和茶多酚组海马组织致密性没有明显变化，细胞排列整齐，紫蓝色的细胞核清晰可见，胞核与胞浆对比鲜明，形态结构未见明显异常，见图 2。

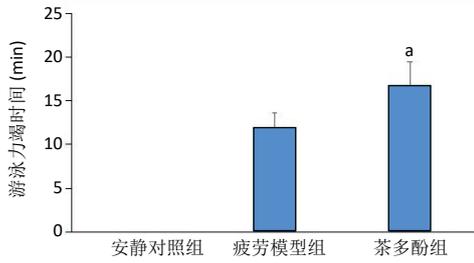
2.4 小鼠脑组织肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 和白细胞介素 10 蛋白表达 免疫印迹检测结果显示，与安静对照组相比，疲劳模型组小鼠脑组织肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 表达均明显增加 ($P < 0.01$)，白细胞介素 10 表达明显减少 ($P < 0.01$)；与疲劳模型组相比，茶多酚组小鼠脑组织肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 表达明显减少 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，白细胞介素 10 表达明显增加 ($P < 0.01$)；与安静对照组相比，茶多酚组小鼠脑组织肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 表达均明显增加 ($P < 0.05$)，白细胞介素 10 表达明显减少 ($P < 0.05$)，见图 3。结果说明运动疲劳后神经中枢有炎症反应，而茶多酚有缓解炎症的作用，但是茶多酚对运动疲劳所致的中枢炎症的缓解作用尚未达到安静组水平。

2.5 小鼠脑组织诱导型一氧化氮合酶和精氨酸酶 1 蛋白表达 不同的小胶质细胞的亚型发挥不同的生物学效应。采用免疫印迹检测各组小鼠脑组织 M1 型 (标志蛋白：诱导型一氧化氮合酶) 和 M2 型 (标志蛋白：精氨酸酶 1) 小胶质细胞标志蛋白水平。结果显示，与安静对照组相比，疲劳模型组小鼠脑组织诱导型一氧化氮合酶表达明显增加 ($P < 0.01$)，精氨酸酶 1 表达明显减少 ($P < 0.01$)；与疲劳模型组相比，茶多酚组小鼠脑组织诱导型一氧化氮合酶表达明显降低 ($P < 0.01$)，而精氨酸酶 1 表达明显增加 ($P < 0.01$)；与安静对照组相比，茶多酚组小鼠脑组织诱导型一氧化氮合酶表达明显增加 ($P < 0.05$)，精氨酸酶 1 表达明显减少 ($P < 0.05$)，见图 4。结果说明，茶多酚抑制小胶质细胞诱导型一氧化氮合酶的表达，促进精氨酸酶 1 的表达，对激活的小胶质细胞由 M1 型向 M2 型转化有积极的促进作用，但是茶多酚对运动疲劳所致小胶质细胞的转化作用还没有恢复到安静组水平。

2.6 小鼠脑组织 p-STAT3 和核因子 κ B p65 蛋白表达 免疫印迹检测结果显示，与安静对照组相比，疲劳模型组小鼠脑组织 p-STAT3 和核因子 κ B p65 表达明显增加 ($P < 0.01$)；与疲劳模型组相比，茶多酚组小鼠脑组织 p-STAT3 和核因子 κ B p65 表达明显降低 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)；与安静对照组相比，茶多酚组小鼠脑组织核因子 κ B p65 表达明显增加 ($P < 0.05$)，见图 5。结果说明，小鼠运动疲劳的中枢炎症反应可能是通过激活 STAT3/核因子 κ B p65 信号通路实现的，茶多酚对脑组织炎症反应缓解作用是通过抑制 STAT3/核因子 κ B p65 信号通路实现的，但是茶多酚对运动疲劳情况下的 κ B p65 信号通路的抑制作用还没有恢复到安静组水平。

2.7 小鼠脑组织 STAT3 mRNA 和核因子 κ B p65 mRNA 水平 实时荧光定量聚合酶链式反应检测结果显示，与安静对照组相比，疲劳模型组小鼠脑组织 STAT3 mRNA 和核因子 κ B P65 mRNA 水平明显升高 ($P < 0.01$)；与疲劳模型组相比，茶多酚组小鼠脑组织 STAT3 mRNA 和核因子 κ B p65 mRNA 水平明显降低 ($P < 0.05$)。与安静对照组相比，茶多酚组小鼠脑组织 STAT3 mRNA 和核因子 κ B p65 水平明显升高 ($P < 0.05$)，见图 6。结果说明，不论是运动疲劳和茶多酚的干预，STAT3/核因子 κ B p65 信号分子水平从基因转录水平已经有了改变，而且这个改变和蛋白的表达水平是一致的。

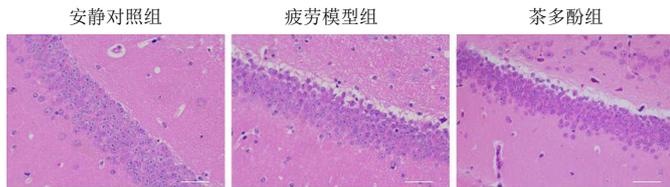
2.8 血浆白细胞介素 1β 、白细胞介素 10 和肿瘤坏死因子 α 的酶联免疫吸附检测结果 见图 7。酶联免疫吸附检测结果显示，与安静对照组相比，疲劳模型组小鼠血浆肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 质量浓度明显增加 ($P < 0.01$)，白细胞介素 10 质量浓度明显降低 ($P < 0.01$)；与疲劳模型组相比，茶多酚组小鼠血浆肿瘤坏死因子 α 和



图注: 与疲劳模型组比较, ^a $P < 0.05$; $n=8$ 。

图 1 | 各组小鼠力竭游泳时间统计结果

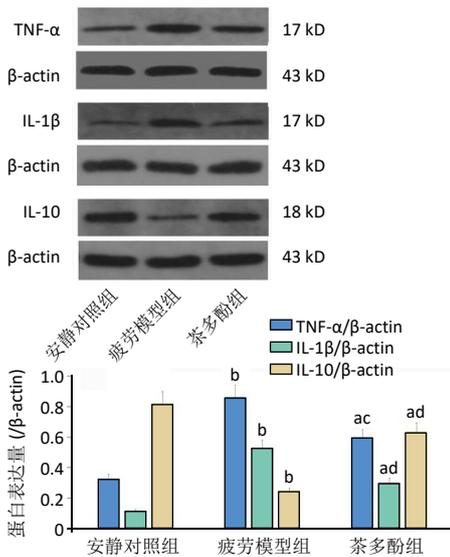
Figure 1 | Statistical results of exhaustive swimming time of mice in each group



图注: 各组小鼠脑组织形态结构未见明显异常, 标尺为 50 μm。

图 2 | 各组小鼠脑组织海马区苏木精-伊红染色结果

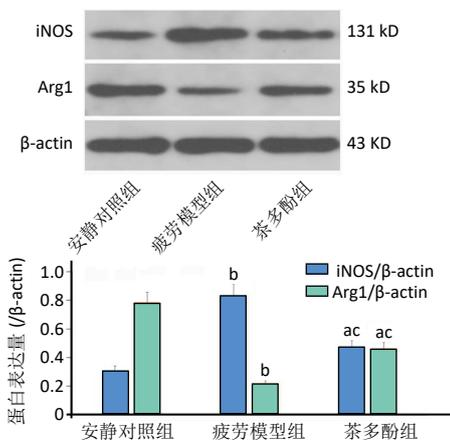
Figure 2 | Hematoxylin-eosin staining results of the hippocampus of brain tissue of mice in each group



图注: 与安静对照组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与疲劳模型组相比, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; $n=8$ 。TNF-α: 肿瘤坏死因子 α; IL-1β: 白细胞介素 1β; IL-10: 白细胞介素 10。

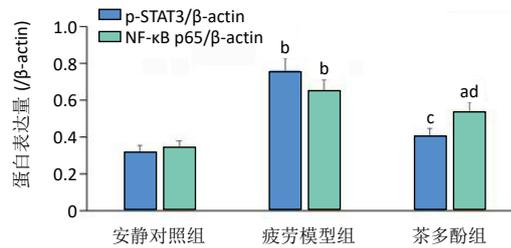
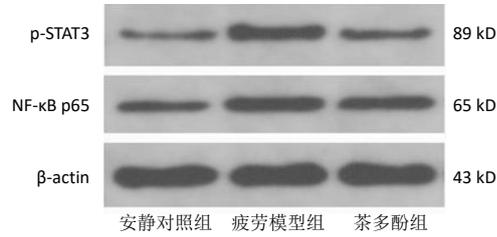
图 3 | 各组小鼠脑组织炎症因子的蛋白表达

Figure 3 | Protein expression of inflammatory factors in brain tissue of mice in each group



图注: 与安静对照组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与疲劳模型组相比, ^c $P < 0.01$; $n=8$ 。iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; Arg1: 精氨酸酶 1。

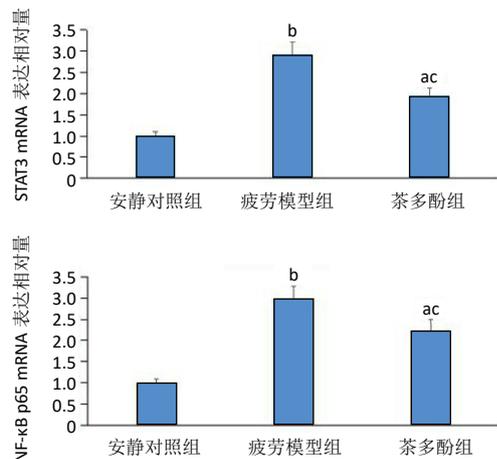
图 4 | 各组小鼠脑组织小胶质细胞 M1 和 M2 表型标志物的蛋白表达
Figure 4 | Protein expression of phenotypic markers of microglia M1 and M2 in brain tissue of mice in each group



图注: 与安静对照组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与疲劳模型组相比, ^c $P < 0.01$, ^d $P < 0.05$; $n=8$ 。NF-κB p65: 核因子 κB p65。

图 5 | 各组小鼠脑组织 p-STAT3 和核因子 κB p65 的蛋白表达

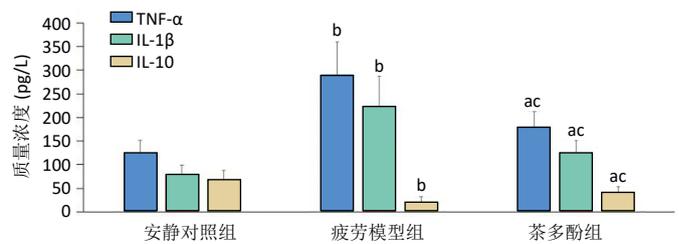
Figure 5 | Protein expressions of p-STAT3 and nuclear factor-κB p65 in brain tissue of mice in each group



图注: 与安静对照组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与疲劳模型组相比, ^c $P < 0.05$; $n=8$ 。NF-κB p65: 核因子 κB p65。

图 6 | 各组小鼠脑组织 STAT3 和核因子 κB 的 p65 mRNA 表达

Figure 6 | Expression of STAT3 and nuclear factor-κB p65 mRNA in brain tissue of mice in each group



图注: 与安静对照组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与疲劳模型组相比, ^c $P < 0.05$; $n=8$ 。TNF-α: 肿瘤坏死因子 α; IL-1β: 白细胞介素 1β; IL-10: 白细胞介素 10。

图 7 | 酶联免疫吸附检测各组小鼠血浆炎症相关因子质量浓度结果
Figure 7 | Results of mass concentration of plasma inflammation-related factors in each group of mice detected by enzyme-linked immunosorbent assay

白细胞介素 1 β 质量浓度明显降低 ($P < 0.05$), 白细胞介素 10 质量浓度明显升高 ($P < 0.05$); 与安静对照组相比, 茶多酚组小鼠血浆肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 质量浓度明显增加 ($P < 0.05$), 白细胞介素 10 质量浓度明显降低 ($P < 0.05$)。结果说明, 运动疲劳小鼠有全身炎症反应, 而茶多酚对运动疲劳所致的全身炎症反应有减轻作用, 但是还没有达到安静组水平。

3 讨论 Discussion

此次实验采用一次性负重力竭游泳制备小鼠运动疲劳模型, 衡量小鼠抗运动疲劳能力最直观的指标就是力竭游泳时间, 说明了小鼠的耐疲劳程度。各组小鼠负重力竭游泳时间显示, 茶多酚能明显延长小鼠力竭游泳时间, 说明茶多酚有明显提高小鼠运动耐力的作用, 这和以往的其他关于茶多酚抗运动疲劳的研究结果是一致的^[2, 19]。茶多酚能够减少大鼠力竭游泳时促炎因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 的释放^[20], 降低白细胞介素 1 β mRNA 的表达^[21]。此次实验结果显示, 运动疲劳时脑内炎症因子肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 释放增多, 抗炎因子白细胞介素 10 释放减少; 茶多酚上调了抗炎因子白细胞介素 10 水平, 下调了肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 β 水平, 具有显著的抗炎效果。综合上述结果, 说明茶多酚可能通过中枢抗炎作用而达到抗外周运动疲劳的效果。关于茶多酚的抗炎作用也有不少的研究^[3, 22], 但是茶多酚抗运动疲劳所致的大脑炎症的研究不多。

脑内炎症因子的产生与小胶质细胞关系密切。小胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的神经免疫细胞, 受到刺激后可向不同亚型极化。小胶质细胞 M1 和 M2 表型在应对微环境干扰时, 分别发挥促炎和抗炎作用^[23]。在神经炎症中, 小胶质细胞通过“经典激活”途径, 形成 M1 型细胞, 特异性表达诱导型一氧化氮合酶并释放前炎性递质白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 等, 加重中枢的炎性反应, 导致中枢组织结构的损伤^[23]。另一方面, 经“替代激活”途径, 小胶质细胞可向 M2 型细胞分化, M2 型小胶质细胞表达精氨酸 1 并释放各种抗炎性细胞因子 (如白细胞介素 4 和白细胞介素 10 等) 和神经营养因子 (如胰岛素样生长因子 1) 等, 参与中枢损伤修复、免疫保护等^[24]。促炎 M1 小胶质细胞和抗炎 M2 小胶质细胞之间的平衡是维持微环境稳态的必要条件^[23]。抑制 M1 型小胶质细胞的活化或促进其向 M2 型表型的转化可有效减轻神经炎症反应, 降低神经细胞死亡风险, 具有重要的神经保护作用^[25]。

寻找抑制 M1 型极化或者促进 M2 型极化的化合物是目前免疫界的研究热点^[26-28]。茶多酚作为国人最常见的天然保健饮品植物提取物, 同样具有调节小胶质细胞 M1/

M2 极化状态从而起到神经保护作用。XIE 等^[29] 研究显示, 茶多酚可改善老年 2 型糖尿病模型大鼠抑郁样行为, 其机制可能与调节海马小胶质细胞 M1/M2 极化及上调源性神经营养因子表达有关。CHEN 等^[30] 研究发现茶多酚可以通过胰岛素样生长因子 1 信号通路, 调节小胶质细胞的 M1/M2 极化, 从而缓解糖尿病模型小鼠的神经炎症和疼痛。此次研究证实疲劳模型组和安静对照组相比, 诱导型一氧化氮合酶表达升高同时精氨酸 1 表达下降; 而应用茶多酚后, 与模型组相比, 诱导型一氧化氮合酶表达下降, 同时精氨酸 1 表达升高, 说明茶多酚的中枢抗炎作用是通过促进小胶质细胞向 M2 型方向极化, 减少 M1 型小胶质细胞生成实现的, 即实验各组中枢炎症的变化是通过中枢本身的免疫适应性反应实现的。白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 的降低可能是茶多酚抑制 M1 型小胶质细胞生成的原因, 同时, M1 生成的减少反过来也可以降低小胶质细胞分泌前炎性递质, 而 M2 型小胶质细胞的增加, 分泌的抗炎性因子白细胞介素 10 也可对抗白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 的表达。可见, 茶多酚有效纠正了 M1 型小胶质细胞—前炎性因子 (白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α) 的不良循环, 以达到抗运动疲劳的效果。

核因子 κ B 是调控许多基因表达的关键分子, 在细胞炎症反应中发挥重要作用。核因子 κ B 途径的激活会促进炎症因子的释放, 加速疲劳的发生^[31-32]。白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 等这些中枢炎性反应的核心细胞因子可以刺激中枢免疫或非免疫细胞, 经核因子 κ B 等炎症信号通路, 促使小胶质细胞向 M1 方向极化, 而 M1 型小胶质细胞又是中枢白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 的重要来源^[23]。p65 是核因子 κ B 主要的转录活性因子, 其核内易位是核因子 κ B 通路激活的关键要素。STAT3 也参与了小胶质细胞的极化和炎症反应^[23]。既往的研究表明, 茶多酚通过抑制关键炎症通路之一的 Janus 激酶 2/STAT3 信号通路发挥抗炎作用^[33-34], 通过抑制核转录因子核因子 κ B 的激活来发挥抗疲劳作用^[35-36]。在此次实验中, 茶多酚上调了力竭游泳模型小鼠脑组织精氨酸酶 1 表达水平, 下调了诱导型一氧化氮合酶、核因子 κ B p65 和 p-STAT3 表达水平, 进一步说明在运动性疲劳中茶多酚可能通过调节小胶质细胞的功能以及核因子 κ B 和 JAK2/STAT3 信号通路起到中枢抗疲劳和抗炎作用, 从分子水平为茶多酚的中枢抗炎和抗疲劳提供了理论依据, 也为中枢抗炎和抗疲劳的其他药物和保健品研发提供了理论导向。

运动疲劳包括外周疲劳和中枢疲劳, 在运动中, 很多情况下二者几乎同时发生, 互为影响^[37-38]。炎症反应是运动疲劳的一个重要因素^[39-40]。外周炎症与中枢炎症有着密切的关联, 外周炎症对中枢神经系统的影响是通过多种途径实现的。首先, 炎症因子可以破坏血脑屏障, 增

加血脑屏障的通透性,使得中枢和外周的炎症因子互相扩散^[41];其次,炎症细胞因子可通过多种方式进入大脑,包括内皮细胞中的转运蛋白和血脑屏障的扩散等^[42]。此次研究显示各组小鼠血浆和脑组织炎症反应一致,也说明了中枢和外周的炎症密切关系,同时也说明茶多酚对小鼠运动疲劳的缓解与全身系统的炎症反应或其他器官的炎症反应可能有一定的关系。所以,进一步研究需要排除全身和其他器官炎症对疲劳的影响,研究茶多酚单独干预中枢炎症对疲劳的影响。

从结果中可以看出,几乎所有的茶多酚组的研究指标都没有恢复到安静组水平,说明茶多酚应用剂量有可能并不是最佳剂量范围。此次研究属于茶多酚对于运动疲劳中枢炎症作用的基础和机制的初步研究,还没有上升到临床应用的研究环节,所以没有设计茶多酚的浓度剂量梯度。进一步的研究需要在考虑茶多酚毒副作用的基础上,探索最合适的浓度剂量。在此基础上按照不同种属动物剂量折算办法(按照千克体重剂量折算系数,小鼠的用药剂量是人的8.51倍),计算出人体使用剂量应用于临床研究。

关于中枢抗炎作用对运动疲劳的影响也有一些研究报道,比如酶促猪胎盘水解物和沙棘籽油等自然提取物^[9-10]。另外还有一些类固醇或非类固醇类消炎药也有良好的抗炎作用。但是,作为中国最常见和重要的保健饮品茶叶的主要成分茶多酚具有良好的抗炎抗疲劳效果的同时,更具物美价廉、毒副作用小的优点,同时得到了国内外普遍接受和认可。所以,保健品和药物不适合做对比研究,此次研究旨在挖掘和探索茶多酚的药理和保健作用机制,所以没有设置阳性对照组。

此次研究采用了一次性力竭运动作为疲劳模型,疲劳运动后2h取材,有足够的时间影响基因的表达。比如,安静芳等^[43]研究蛋白激酶C对一次性力竭运动大鼠肾脏裂孔膜蛋白表达有明显的影响;胡琰茹等^[44]研究发现一次力竭运动过程中大鼠丘脑腹外侧核N-甲基-D-天冬氨酸受体2B亚基、 γ -氨基丁酸A型受体 α -1蛋白表达明显变化。一次性力竭运动和长期力竭或大强度运动所致的疲劳对机体的影响应该是有所区别的,而且在长期力竭运动时,茶多酚的长期或多次应用和一次力竭的一次性应用,对机体、组织器官或者细胞以及信号通路的作用也应该有所不同,所有这些有待进一步研究。

运动疲劳会导致运动能力下降,二者存在密切关系。但是,运动能力除了受运动疲劳的影响之外,还与个体的身体素质和各器官系统功能密切相关。此次研究的实验对象小鼠在身体素质各方面均一性相对较好,所以从运动时间,即运动能力可以相对反映小鼠的疲劳程度。对于人类,在排除个体的身体素质和各器官系统功能差异性的基础

上,缓解疲劳也同样可以增强运动能力。此研究的疲劳模型虽然是运动疲劳,评价指标是运动能力,但是其临床意义有望扩展到其他多种形式的疲劳,运动能力也可以扩展到人类生活和工作能力,当然这有待进一步研究。同时,中枢炎症和临床神经退行性疾病有着密切的关系,互为因果和促进^[45-46]。所以茶多酚的中枢抗炎作用也有望缓解神经退行性疾病的发展。

结论:茶多酚可以通过中枢抗炎作用从而缓解小鼠的运动疲劳,这种抗炎作用可能是通过STAT3/核因子 κ B p65信号通路和调节小胶质细胞的极化状态实现的。这个研究结果将为临床抗疲劳保健品的研发和靶点研究打下有意义的基础。

作者贡献:第一作者张松江参与实验设计、论文撰写、文献检索及提供研究经费,第二、三作者李龙洋和周春光参与实验实施和数据统计,通讯作者高剑峰参与课题设计、提供实验经费和结果审核。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:文章撰写遵守了《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] ZHANG M, ZHANG X, HO CT, et al. Chemistry and health effect of tea polyphenol (-)-epigallocatechin 3-O-(3-O-Methyl)gallate. *J Agric Food Chem.* 2019;67(19):5374-5378.
- [2] 张沙骆,王丹,王芳.茶多酚对力竭运动大鼠骨骼肌组织中细胞凋亡的影响[J].*中国老年学杂志*,2019,39(14):3532-3535.
- [3] 吴秀琴,杨威,尹玉娇,等.茶多酚对一次性力竭运动大鼠氧化应激和炎症反应的影响[J].*中国体育科技*,2016,52(1):92-95.
- [4] HOOPER DR, ORANGE T, GRUBER MT, et al. Broad spectrum polyphenol supplementation from tart cherry extract on markers of recovery from intense resistance exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021;18(1):47.
- [5] 任盼红,聂梦俭.鱼腥草黄酮对运动疲劳大鼠骨骼肌能量代谢的影响[J].*食品安全质量检测学报*,2023,14(11):302-312.
- [6] 李昆展,王颖,郑佳,等.基于Nrf2信号通路探析桑黄多糖对运动疲劳小鼠肝损伤的保护作用[J].*现代食品科技*,2024,40(6):20-28.
- [7] 曹奕炜,宋睿,吴宁,等.脑神经炎症对小鼠运动疲劳的影响及其可能机制[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2023,37(9):655-662.
- [8] 金硕,李鸿扬,吉宸萱,等.运动疲劳通过基底神经节输出核团损伤大鼠工作记忆能力[J].*神经解剖学杂志*,2024,40(1):9-15.
- [9] KIM MJ, ZHANG T, KIM KN, et al. Alleviation of cognitive and physical fatigue with enzymatic porcine placenta hydrolysate intake through reducing oxidative stress and inflammation in intensely exercised rats. *Biology (Basel).* 2022;11(12):1739.
- [10] AN Z, WANG Y, LI X, et al. Antifatigue effect of sea buck thorn seed oil on swimming fatigue in mice. *J Food Sci.* 2023;88(4):1482-1494.

- [11] WILSON SM, OLIVER A, LARKE JA, et al. Fine-scale dietary polyphenol intake is associated with systemic and gastrointestinal inflammation in healthy adults. *J Nutr.* 2024;18:S0022-3166(24)00461-9.
- [12] OUYANG S, LU P, LI J, et al. Inhaled tea polyphenol-loaded nanoparticles coated with platelet membranes largely attenuate asthmatic inflammation. *Respir Res.* 2024;25(1):311.
- [13] DRYER-BEERS ER, GRIFFIN J, MATTHEWS PM, et al. Higher dietary polyphenol intake is associated with lower blood inflammatory markers. *J Nutr.* 2024;154(8):2470-2480.
- [14] HAMMAD AM, ALZAGHARI LF, ALFARAJ M, et al. Green tea polyphenol nanoparticles reduce anxiety caused by tobacco smoking withdrawal in rats by suppressing neuroinflammation. *Toxics.* 2024;12(8):598.
- [15] ZHANG M, CUI S, MAO B, et al. Effects and mechanism of gastrodin supplementation on exercise-induced fatigue in mice. *Food Funct.* 2023;14(2):787-795.
- [16] LI IC, LU TY, LIN TW, et al. Hispidin-enriched *Sanghuangporus sanghuang* mycelia SS-MN4 ameliorate disuse atrophy while improving muscle endurance. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(5):2226-2238.
- [17] 潘妍霓, 赵欣, 龙兴瑶, 等. 大叶苦丁茶多酚对四氯化碳致小鼠肝损伤的预防作用 [J]. *食品工业科技*, 2019,40(9):287-294.
- [18] WANG D, WANG Y, WAN X, et al. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate triggered hepatotoxicity in mice: responses of major antioxidant enzymes and the Nrf2 rescue pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;283(1):65-74.
- [19] TENG YS, WU D. Anti-fatigue effect of green tea polyphenols (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Pharmacogn Mag.* 2017;13(50):326-331.
- [20] 杨威. 茶多酚补充对一次性力竭运动大鼠血清炎症因子水平的影响 [D]. 福州: 福建师范大学, 2015.
- [21] LIU L, WU X, ZHANG B, et al. Protective effects of tea polyphenols on exhaustive exercise-induced fatigue, inflammation and tissue damage. *Food Nutr Res.* 2017;61(1):1333390.
- [22] SU Y, QIU P, CHENG L, et al. Catechin protects against lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour in mice by regulating neuronal and inflammatory genes. *Curr Gene Ther.* 2024;24(4):292-306.
- [23] YAN D, GAO L, LANG J, et al. Effects of manganese on microglia M1/M2 polarization and SIRT1-mediated transcription of STAT3-dependent genes in mouse. *Environ Toxicol.* 2021;36(9):1729-1741.
- [24] LYU JX, XIE D, BHATIAT N, et al. Microglial/macro-phage polarization and function in brain in injury and repair after stroke. *CNS Neu ro sci Ther.* 2021;27(5):515-527.
- [25] MAS, FAN L, LI J, et al. Resveratrol promoted the M2 polarization of microglia and reduced neuro inflammation after cerebral ischemia by inhibiting miR-155. *Int J Neurosci.* 2020;130(8):817-825.
- [26] SHAO Y, CHEN Y, LAN X, et al. Morin regulates M1/M2 microglial polarization via NF-kappaB p65 to alleviate vincristine-induced neuropathic pain. *Drug Des Devel Ther.* 2024;18:3143-3156.
- [27] YANG Y, LIU R, SUN Y, et al. Schisandrin B restores M1/M2 balance through miR-124 in lipopolysaccharide-induced BV2 cells. *J Pharm Pharmacol.* 2024;76(10):1352-1361.
- [28] YANG Y, KE J, CAO Y, et al. Melatonin regulates microglial M1/M2 polarization via AMPKalpha2-mediated mitophagy in attenuating sepsis-associated encephalopathy. *Biomed Pharmacother.* 2024;177:117092.
- [29] XIE H, FENG W, WANG X, et al. Tea polyphenols improves depression-like behavior in aged type 2 diabetes rats by regulating microglia polarization. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2024;53(1):71-87.
- [30] CHEN X, LE Y, TANG SQ, et al. Painful diabetic neuropathy is associated with compromised microglial IGF-1 signaling which can be rescued by green tea polyphenol EGCG in mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:6773662.
- [31] LIU L, ZHANG Y, LIU T, et al. Pyrroloquinoline quinone protects against exercise-induced fatigue and oxidative damage via improving mitochondrial function in mice. *FASEB J.* 2021;35(4):e21394.
- [32] ULRKE H, CATRIN H, KRISTINA N. Anti-inflammatory diets and fatigue. *Nutrients.* 2019;11(10):2315.
- [33] WANG J, LI P, QIN T, et al. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate against neuroinflammation and anxiety-like behavior in a rat model of myocardial infarction. *Brain Behav.* 2020;10(6):e01633.
- [34] 席进, 葛思堂, 左芦根, 等. 绿茶多酚抑制肠道 JAK2/STAT3 信号通路保护三硝基苯磺酸诱导的小鼠结肠炎肠黏膜屏障 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018,34(3):237-241.
- [35] SONG C, ZHANG Y, CHENG L, et al. Tea polyphenols ameliorates memory decline in aging model rats by inhibiting brain TLR4/NF-kappaB inflammatory signaling pathway caused by intestinal flora dysbiosis. *Exp Gerontol.* 2021;153:111476.
- [36] MATTSON M P, CULMSEE C, YU Z, et al. Roles of nuclear factor kappaB in neuronal survival and plasticity. *J Neurochem.* 2000;74(2):443-456.
- [37] ZARZISSI S, ZGHAL F, BOUCHIBA M, et al. Delayed neuromuscular fatigue recovery unveils reduced fatigue tolerance in elderly following maximal intermittent exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2024;124(10):2941-2949.
- [38] DALTON B, HESTER G, ALESI M, et al. Central and peripheral neuromuscular fatigue following ramp and rapid maximal voluntary isometric contractions. *Front Physiol.* 2024;15:1434473.
- [39] KEARNS RP, DOOLEY JSG, MATTHEWS M, et al. "Do probiotics mitigate GI-induced inflammation and perceived fatigue in athletes? A systematic review". *J Int Soc Sports Nutr.* 2024;21(1):2388085.
- [40] DA SILVA LA, BOEIRA D, DOEYNART R, et al. Effects of aerobic exercise during recovery from eccentric contraction on muscular performance, oxidative stress and inflammation. *Curr Res Physiol.* 2024;7:100129.
- [41] SEOANE N, PICOS A, MORAÑA-FERNÁNDEZ S, et al. Effects of sodium nitroprusside on lipopolysaccharide-induced inflammation and disruption of blood-brain barrier. *Cells.* 2024;13(10):843.
- [42] KOBZYCKA A, NAPORA P, PEARSON BL, et al. Peripheral and central compensatory mechanisms for impaired vagus nerve function during peripheral immune activation. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):150.
- [43] 安静芳, 李航, 杨帆, 等. PKC 抑制剂对力竭运动大鼠肾脏裂孔膜蛋白表达的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2022,38(2):126-131.
- [44] 胡琰茹, 侯莉娟, 王大磊, 等. 一次性力竭运动过程中大鼠丘脑腹外侧核神经元电活动及 NR2B、GABAA α -1 蛋白表达变化的研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2022,37(3):296-302.
- [45] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6518.
- [46] GOPINATH A, MACKIE PM, PHAN LT, et al. The complex role of inflammation and gliotransmitters in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2023;176:105940.

(责任编辑: ZLJ, WZH, ZN, QY)