

# 耐力运动对关节炎大鼠氧化应激与软骨炎性表达及 CHRNA7 信号的影响

金平平 朱海心 邵宇飞 崔三军 吴科雨 孟祥伟

(鞍山市中心医院骨科, 辽宁 鞍山 114000)

**【摘要】** 目的 探讨耐力运动对关节炎大鼠氧化应激、软骨炎性表达及 CHRNA7 信号表达的影响。方法 将 50 只 SD 大鼠随机分为健康组、关节炎组、低耐力组、中耐力组、高耐力组, 每组 10 只。检测各组大鼠行为学及氧化应激水平差异性; 采用热板致痛阈值 (PWTL) 及机械性撤足阈值 (PWT); 酶联免疫法检测各组大鼠炎症因子水平; 采用 Western Blot 法检测滑膜组织中  $\alpha 7nAChR$ 、STAT3 表达情况; HE 染色观察大鼠膝关节软骨组织的形态。结果 HE 染色结果显示, 健康组大鼠膝关节软骨表面平整光滑, 无裂缝或缺损; 关节炎组大鼠膝关节软骨的表面不平整, 有缺损; 低耐力组大鼠膝关节软骨的表面比较光滑、平整; 中、高耐力组大鼠膝关节软骨的表面平整, 软骨细胞排列较为整齐。与健康组相比, 关节炎组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 与关节炎组相比, 低耐力组、中耐力组和高耐力组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平降低明显 ( $P < 0.05$ ); 与低耐力组相比, 中耐力组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 降低明显 ( $P < 0.05$ ); 与中耐力组相比, 高耐力组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平升高 ( $P < 0.05$ )。与健康组相比, 关节炎组大鼠 PWTL、PWT、SOD、GSH-Px、 $\alpha 7nAChR$ 、STAT3 表达水平明显降低, MDA 水平升高 ( $P < 0.05$ ); 与关节炎组大鼠相比, 低、中和高耐力组大鼠 PWTL、PWT、SOD、GSH-Px、 $\alpha 7nAChR$ 、STAT3 水平升高, MDA 水平降低 ( $P < 0.05$ ); 与低耐力组相比, 中耐力组 PWTL、PWT、SOD、GSH-Px、 $\alpha 7nAChR$ 、STAT3 水平升高, MDA 水平降低 ( $P < 0.05$ ); 与中耐力组相比, 高耐力组 PWTL、PWT、SOD、GSH-Px、 $\alpha 7nAChR$ 、STAT3 水平下降, MDA 水平升高 ( $P < 0.05$ )。结论 中强度耐力运动可抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 炎性水平, 改善疼痛水平及氧化应激反应, 对关节起到保护作用, 其机制可能与调控  $\alpha 7nAChR$ /STAT3 蛋白表达有关。

**【关键词】** 耐力运动; 关节炎; 氧化应激; 炎性表达; CHRNA7 信号通路

**【中图分类号】** R-332; R684.3 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.08.004

## Effects of oxidative stress, chondroinflammatory expression and CHRNA7 signal in endurance exercise arthritis rats

JIN Pingping, ZHU Haixin, SHAO Yufei, CUI Sanjun, WU Keyu, MENG Xiangwei

(Department of Orthopedics, Anshan Central Hospital, Anshan 114000, Liaoning, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of endurance exercise on oxidative stress, chondroinflammatory expression and expression of CHRNA7 signal in rats with arthritis. **Methods** Fifty SD rats were randomly divided into healthy group, arthritis group, low endurance group, medium endurance group and high endurance group, with 10 rats in each group. The levels of behavioral and oxidative stress were detected. Hot plate pain threshold (PWTL) and mechanical withdrawal threshold (PWT) were used. The levels of inflammatory factors were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Western blot was used to detect the expression of  $\alpha 7nAChR$  and STAT3 in synovial tissues. HE staining was used to observe the morphology of knee cartilage in rats. **Results** The results of HE staining showed that the cartilage surface of the knee joints in the healthy group was smooth, without cracks or defects. The surface of the knee cartilage of rats in the arthritis group is uneven and defective, while the surface of the knee cartilage of rats in the low endurance group is relatively smooth and flat. The surface of the knee cartilage in the middle and high-dose groups was smooth, and the chondrocytes were arranged more neatly. Compared with the healthy group, the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 in the arthritis group were increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the arthritis group, the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 in

the low endurance group, the middle endurance group and the high endurance group were increased. The level decreased significantly ( $P < 0.05$ ), Compared with the low endurance group, TNF- $\alpha$  and IL-1 levels in the middle endurance group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ). Compared with the middle endurance group, the levels of TNF- $\alpha$  and IL-1 in the high endurance group increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the healthy group, the expression levels of hot plate pain-sensitive PWTL, mechanical withdrawal threshold PWT, SOD, GSH-Px,  $\alpha 7nAChR$ , and STAT3 in the arthritis group significantly decreased, and the MDA level increased ( $P < 0.05$ ). Compared with rats in the arthritis group, the levels of PWTL, PWT, SOD, GSH-Px,  $\alpha 7nAChR$ , and STAT3 in the low, medium and high endurance groups increased, and the MDA level decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the low endurance group, the PWTL value, PWT, SOD, GSH-Px,  $\alpha 7nAChR$ , and STAT3 levels in the middle endurance group increased, and the MDA level decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the middle endurance group, the high endurance group PWTL, PWT, SOD, GSH-Px,  $\alpha 7nAChR$ , STAT3 levels decreased, and MDA levels increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Moderate endurance exercise can inhibit inflammatory levels of TNF- $\alpha$  and IL-1, improve pain levels and oxidative stress, and protect joints. The mechanism may be related to the regulation of  $\alpha 7nAChR$ /STAT3 protein expression.

**【Key words】** Endurance sports; Arthritis; Oxidative stress and inflammatory expression; CHRNA7 signaling pathway

骨关节炎是一种常见的关节疾病,病理特征是关节及关节软骨的退变,同时可伴有骨赘形成及滑膜改变<sup>[1-2]</sup>。研究表明,在超过 65 岁的人群中,骨关节炎具有极高的发病率,约占 70%<sup>[3]</sup>。现阶段,对于骨关节炎的发病机制尚不完全清楚,但与软骨降解和合成失衡关系密切<sup>[4]</sup>。软骨衰老及修复能力减弱炎性因子促使疾病发病,可能通过多种信号途径诱导炎症反应,从而引起细胞外基质降解及软骨细胞凋亡<sup>[5]</sup>。胆碱能抗炎通路是一条神经免疫调节通路,其机制是炎性反应信号刺激兴奋迷走神经释放乙酰胆碱,与  $\alpha 7nAChR$  结合后通过调节 NF-KB 和 JAK2/STAT3 信号通路抑制促炎因子的生成,从而发挥抗炎作用。

目前骨关节炎的治疗主要有药物治疗,同时根据关节发病部位和性质的不同,选用不同的物理治疗能更好地缓解关节症状及促进功能恢复<sup>[6]</sup>。近年有学者研究发现有氧运动能明显缓解关节疼痛,提高生活质量,而且费用相对较低,不受时间、地点限制,容易被患者接受及推广<sup>[7-8]</sup>。目前,有研究报道了有氧运动对膝关节炎具有改善作用,但其对软骨炎性、信号通路表达水平等具体作用机制尚不明确。因此,本文探讨耐力运动对关节炎大鼠氧化应激、软骨炎性表达和 CHRNA7 信号通路表达的影响。

## 1 材料与方 法

1.1 实验大鼠饲养 50 只 SD 大鼠,一笼 7 鼠饲养。笼内自由活动,标准大鼠饲料喂食,自由饮食饮水,室内温度控制在  $(22 \pm 3)^\circ\text{C}$ ,湿度为 45%~50%,笼内饲养 7 天待其适应环境,按照《实验动物管理条例》规定开始进行实验。实验方案经我省医学院动物实验伦理委员会批准,动物许可证号:SYXK(辽)2018-0009。

1.2 药物、试剂与仪器 木瓜蛋白酶购买于北京索

莱宝科技公司,L-半胱氨酸购买于河南涑润生物科技有限公司,动物跑步机由美力德人体跑步机改装,用薄木板将跑带隔离成长 100 cm,宽 20 cm,高 30 cm 的单独跑道,每根跑道尾部挡板均固定有大头针,泰盟 PL-200 型热刺激仪购买于成都泰盟有限公司,Von Frey hair 纤毛机械刺激针购买于上海玉研科学仪器公司。

### 1.3 实验方法

1.3.1 分组与建模 将 50 只 SD 大鼠随机分为健康组、关节炎组、低耐力、中耐力组、高耐力组,每组 10 只。除健康组,其他四组大鼠均建造关节炎大鼠模型。建模:无菌条件下用 10 mL 生理盐水与木瓜蛋白酶 0.4 g, L-半胱氨酸 36 mg 共同放入离心管中,混匀,放于冰箱  $4^\circ\text{C}$  冷藏室储存,在建模前 30 min 取出,常温下静置。将大鼠仰卧位固定于木板上,用 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)注入大鼠腹腔麻醉,刮去左右膝关节腔周边 1 cm 区域的鼠毛,常规消毒,左右膝关节屈曲  $45^\circ$ ,以髌骨下缘髌腱外缘为进针点,用 1 mL 注射器向髌间窝方向进针,抵达股骨髁后回撤 2 mm,注入混合液 0.15 mL,建立关节炎模型。干预 4 周后,5 组均随机抽取 3 只大鼠 HE 染色,与健康组对比。观察软骨细胞的形态变化以判断造模是否成功<sup>[9]</sup>。

1.3.2 干预方法 建模后,健康组和关节炎组不运动,笼中常规饲养,低耐力组给予 10 m/min 运动,中耐力组 15 m/min 运动,高耐力组给予 20 m/min 运动。每周运动 5~6 次,每次运动 1 h,实验共持续 6 周(偷懒不跑者随跑带后移至挡板处,大头针刺刺激或予以敲击挡板驱赶)。

### 1.4 检测各组大鼠行为学指标

1.4.1 热板致痛阈值检测 运动干预结束后,各组大鼠休息 2 h,加热热板,温度为  $(54 \pm 1.0)^\circ\text{C}$ ,将大鼠

放置在热板上,从大鼠接触热板后 1 min 内大鼠舔后足反应时间,超过 1 min 大鼠无明显疼痛反应。实验结束,记录各组大鼠疼痛反应时间为热痛阈值(Paw withdraw thermal latency, PWTL)。

1.4.2 机械性撤足阈值检测 热板痛阈值实验结束后,大鼠休息 2 h 平静后将各组大鼠放入笼内,笼内箱底为金属网板的丙烯酸,大鼠适应 30 min 左右,纤维丝持续刺激大鼠后足,刺激时间为(5±1)s,观察大鼠反应,记录大鼠受袭击后是否出现撤足或者舔足反应,出现则为阳性,记录阳性反应时,最小纤维丝刺激力大鼠后肢撤足阈值(Paw withdrawal threshold, PWT)。

1.5 检测各组大鼠血清中炎症因子水平 大鼠眼眶多次取静脉血 2 mL,3000 r/min 离心 30 min 取大鼠血清,将血样上层的清液,酶联免疫法检测血样中 TNF- $\alpha$  及 IL-1 的水平。

1.6 HE 染色观察大鼠膝关节软骨组织的形态 大鼠处死后,截取大鼠双侧的膝关节,剥离膝关节上的皮肤和肌肉。将大鼠的膝关节置入浓度为 4% 的多聚甲醛溶液中固定 24 h。使用浓度为 10% 的稀盐酸为膝关节样本脱钙 2~4 d。对膝关节样本进行梯度脱水,石蜡包埋。沿膝关节样本的矢状面将胫骨内侧平台软骨下的松质骨和股骨内侧髁软骨下的松质骨沿下肢纵轴方向切开,切成厚度为 5  $\mu$ m 左右的薄片,进行染色、脱水、透明、封片。使用光学显微镜观察大鼠膝关节软骨组织的病理切片。

1.7 心肌组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力以及脂质过氧化物丙二醛(MDA)表达水平 在训练结束后 24 h,将各组大鼠采用戊巴比妥给予腹腔麻醉处死,取出心脏,擦干血迹。切取左右心尖部心室前壁肌适量组织,SOD 活性检测采用 WST-1 法检测,GSH-Px 活力检测使用比色法,MDA 含量的检测使用 TBA 法,严格按照试剂盒操作,每个实验检测 3 次。

1.8 采用 Western Blot 法检测滑膜细胞  $\alpha 7nAChR$ 、STAT3 蛋白表达情况 处死大鼠后,将大鼠仰卧于干净的工作台上,消毒,沿膝关节正中切开,露出膝关节周围为中心约 3 cm×3 cm,提起髌骨,向下分离胫骨,打开关节腔,髌骨下缘有一层平滑光亮呈淡黄色的滑膜组织,完整剥离滑膜组织,用手术刀片完整割下,用福尔马林固定,包埋,切片。取滑膜组织置于冰上,剪碎组织,加入含有蛋白酶抑制剂的组织裂解液 RIPA 进行匀浆。离心 10 min 后取上清,在蛋白样品中加入缓冲液混匀,煮沸后进行电泳、转膜和封闭,然后加入一抗、二抗,4℃ 摇床孵育过夜;经 TBST 洗涤、

滴加化学发光试剂于曝光仪中拍摄蛋白显影条带,Image J 软件分析各组蛋白相对表达量。

1.9 统计学分析 采用 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠行为学检测结果比较 与健康组相比,关节炎组大鼠 PWTL、PWT 明显降低( $P < 0.05$ );与关节炎组大鼠相比,低、中和高耐力组大鼠 PWTL、PWT 明显增加( $P < 0.05$ );与低耐力组相比,中耐力组 PWTL、PWT 明显增加( $P < 0.05$ );与中耐力组相比,高耐力组 PWTL、PWT 水平下降( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 耐力运动对大鼠行为学影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 The behavioral effects of endurance exercise on rats in each group

组别	<i>n</i>	PWTL(s)	PWT(g)
健康组	10	40.59±3.05	26.89±1.23
关节炎组	10	13.79±2.10 <sup>①</sup>	10.46±0.78 <sup>①</sup>
低耐力组	10	19.25±2.27 <sup>①②</sup>	13.54±1.49 <sup>①②</sup>
中耐力组	10	28.06±4.13 <sup>①②③</sup>	17.96±2.12 <sup>①②③</sup>
高耐力组	10	20.22±2.14 <sup>①②④</sup>	13.65±1.28 <sup>①②④</sup>
<i>F</i>		93.350	136.500
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与健康组比较,① $P < 0.05$ ;与关节炎组比较,② $P < 0.05$ ;与低耐力组比较,③ $P < 0.05$ ;与中耐力组比较,④ $P < 0.05$

2.2 各组大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 比较 与健康组相比,关节炎组大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平升高( $P < 0.05$ );与关节炎组相比,低耐力组、中耐力组和高耐力组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平降低( $P < 0.05$ );与低耐力组相比,中耐力组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 降低( $P < 0.05$ );与中耐力组相比,高耐力组大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平升高( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组大鼠炎症水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

Table 2 Comparison of the inflammatory level of rats in each group

组别	<i>n</i>	TNF- $\alpha$	IL-1
健康组	10	2.59±1.04	1.87±0.35
关节炎组	10	11.31±0.49 <sup>①</sup>	3.84±0.31 <sup>①</sup>
低耐力组	10	7.64±1.18 <sup>①②</sup>	2.49±0.56 <sup>①②</sup>
中耐力组	10	5.45±1.03 <sup>①②③</sup>	1.92±0.40 <sup>①②③</sup>
高耐力组	10	7.56±1.12 <sup>①②④</sup>	2.41±0.35 <sup>①②④</sup>
<i>F</i>		71.520	27.250
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与健康组比较,① $P < 0.05$ ;与关节炎组比较,② $P < 0.05$ ;与低耐力组比较,③ $P < 0.05$ ;与中耐力组比较,④ $P < 0.05$

2.3 各组大鼠 HE 染色结果 健康组大鼠膝关节软

骨表面平整光滑,无裂缝或缺损,其软骨细胞的形态正常、排列整齐,其关节软骨的各个层次清晰。关节炎组大鼠膝关节软骨的表面不平整,有缺损及裂缝,其关节软骨细胞的形态异常、排列紊乱,其关节软骨的各个层次不清晰。低耐力组和高耐力组大鼠膝关

节软骨的表面比较光滑、平整,其软骨细胞的形态异常、排列紊乱,其关节软骨的各个层次不清晰。中耐力组大鼠膝关节软骨的表面平整,软骨细胞排列较为整齐,其关节软骨的各个层次比较清晰,潮线基本完整。见图 1。

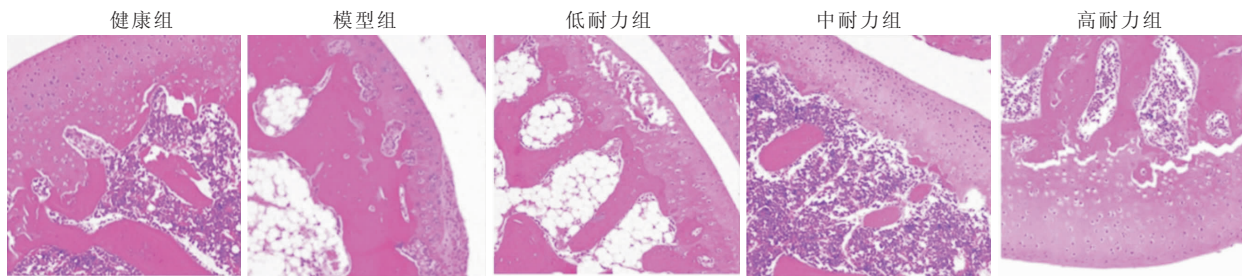


图 1 各组大鼠 HE 染色图(400×)  
Figure 1 HE staining of rats in each group

2.4 对各组大鼠氧化应激 SOD、GSH-Px、MDA 水平比较 与健康组相比,关节炎组 SOD、GSH-Px 水平降低,MDA 水平升高(P<0.05);与关节炎组相比,低耐力组 SOD、GSH-Px 水平升高明显,MDA 水平降低明显(P<0.05);与低耐力相比,中耐力组 SOD、GSH-Px 升高明显,MDA 水平降低明显(P<0.05);与中耐力组相比,高耐力组 SOD、GSH-Px 水平降低,MDA 水平升高(P<0.05),见表 3。

表 3 各组大鼠 SOD、GSH-Px、MDA 水平比较(x̄±s)

Table 3 Comparison of SOD, GSH-Px and MDA levels in each group

组别	n	SOD(U/mg)	GSH-Px	MDA(μmol/mg)
健康组	10	15.23±3.14	16.95±3.21	1.55±0.41
关节炎组	10	7.35±1.22 <sup>①</sup>	8.84±1.37 <sup>①</sup>	2.20±0.28 <sup>①</sup>
低耐力组	10	10.31±2.17 <sup>①②</sup>	12.29±2.56 <sup>①②</sup>	1.75±0.21 <sup>①②</sup>
中耐力组	10	12.56±3.03 <sup>①②③</sup>	15.01±3.01 <sup>①②③</sup>	1.58±0.69 <sup>①②③</sup>
高耐力组	10	9.78±2.22 <sup>①②④</sup>	11.71±2.41 <sup>①②④</sup>	1.70±0.24 <sup>①②④</sup>
F		67.940	13.580	2.470
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康组比较,①P<0.05;与关节炎组比较,②P<0.05;与低耐力组比较,③P<0.05;与中耐力组比较,④P<0.05

2.5 各组大鼠 α7nAChR、STAT3 蛋白水平比较 与健康组相比,关节炎组 α7nAChR、STAT3 表达水平降低(P<0.05);与关节炎组相比,低耐力组 α7nAChR、STAT3 水平升高明显(P<0.05);与低耐力相比,中耐力组 α7nAChR、STAT3 升高明显(P<0.05);与中耐力组相比,高耐力组 α7nAChR、STAT3 水平降低(P<0.05),见图 2、表 4。

### 3 讨论

关节炎的发病机制部分是由软骨细胞外基质合成与降解之间失去平衡引起的,过量刺激使软骨表面变薄<sup>[10]</sup>。关节炎可导致患者发生膝关节疼痛、畸形,

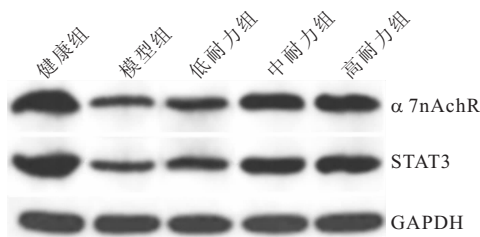


图 2 各组大鼠 α7nAChR、STAT3 蛋白表达  
Figure 2 protein expression of α7nAChR and STAT3 in rats in each group

表 4 各组大鼠 α7nAChR、STAT3 蛋白水平(x̄±s)

Table 4 Protein detection of α7nAChR and STAT3 in rats in each group

组别	n	α7nAChR	STAT3
健康组	10	1.89±0.05	1.50±0.29
关节炎组	10	0.31±0.08 <sup>①</sup>	0.49±0.08 <sup>①</sup>
低耐力组	10	2.10±0.72 <sup>①②</sup>	1.47±1.62 <sup>①②</sup>
中耐力组	10	5.10±1.11 <sup>①②③</sup>	3.20±0.04 <sup>①②③</sup>
高耐力组	10	2.13±0.81 <sup>①②④</sup>	1.49±1.41 <sup>①②④</sup>
F		43.600	7.117
P		<0.001	<0.001

注:与健康组比较,①P<0.05;与关节炎组比较,②P<0.05;与低耐力组比较,③P<0.05;与中耐力组比较,④P<0.05

使其生活质量受到严重的影响。目前临床上对膝骨性关节炎患者发病的机制尚未完全明确<sup>[11]</sup>。近年,膝骨性关节炎的发病率及致残率均有所上升,本文探讨耐力运动对关节炎大鼠氧化应激、软骨炎性表达及 CHRNA7 信号表达的影响。

很多学者认为导致膝骨性关节炎的原因是患者的膝关节长期磨损<sup>[12]</sup>。近年来越来越多的临床研究证实,膝骨性关节炎患者膝关节的软骨组织、关节液及血浆中具有大量的炎性细胞因子,这说明膝骨性关节炎患者的膝关节持续存在炎症是导致其关节软骨

退变的重要因素之一<sup>[13-14]</sup>。有研究发现对肥胖大鼠进行 6 周有氧运动在有效改善血液脂质代谢的同时,可显著降低动物血清中 IL-1、TNF- $\alpha$  水平,证明有氧运动可抑制炎症反应<sup>[15]</sup>。关节炎患者的膝关节存在大量的炎性细胞因子会导致其膝关节软骨细胞合成及分解的状态失衡<sup>[16]</sup>。研究表明中强度有氧运动可以改善内皮功能障碍,对心脑血管疾病有显著的作用<sup>[17]</sup>。本研究发现关节炎组 TNF- $\alpha$ 、IL-1、水平升高,与关节炎组相比,低耐力组、中耐力组和高耐力组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平降低,中耐力组 TNF- $\alpha$ 、IL-1 降低最为明显。

有学者通过对 45 只结肠炎大鼠研究显示,有氧运动可以降低大鼠体内炎性因子的表达<sup>[18]</sup>。范洁等<sup>[19]</sup>通过研究关节炎大鼠结果显示,芒针可以增加 PWTL、PWT,从而增强对关节炎大鼠的镇痛效果。有研究表明高等强度运动不利于骨关节炎的康复及治疗,适度强度的锻炼对骨关节炎的康复是最理想的,低等和中等强度的运动会使关节软骨产生弹性压力<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,与关节炎组大鼠相比,低、中和高耐力组大鼠 PWTL、PWT 增加,中耐力组增加明显,与上述研究一致。提示耐力运动可以缓解神经根疼痛,提高大鼠 PWT,使大鼠镇痛作用增强。

在正常状态下机体氧化应激处于平衡状态,氧化应激失衡就会导致关节内病变和滑膜炎,导致软骨退化。有研究发现治疗关节炎时可以通过清除自由基,抗氧化抑制炎症介质,从而来保护软骨细胞<sup>[21]</sup>。SOD 活性的高低可间接地反映机体清除氧自由基的能力。GSH-Px 可保护细胞膜的结构及功能不受过氧化物的干扰及损害。MDA 是衡量机体自由基代谢的敏感指标。适度运动可以促进机体生成自由基,激活抗氧化通路,从而达到对自由基的保护机制<sup>[22]</sup>。有研究不同强度运动对大鼠骨骼肌自由基代谢影响的结果发现,中等强度耐力训练后,大鼠骨骼肌中抗氧化酶的活性增加,MDA 降低机体氧化-抗氧化系统达到平衡,说明中等强度运动本身可能发挥抗氧化的作用<sup>[23]</sup>。本研究发现通过不同强度运动对关节炎大鼠进行干预后发现,低耐力组、中耐力组和高耐力组 SOD、GSH-Px 水平升高,MDA 水平降低,其中中耐力组 SOD、GSH-Px 升高明显,MDA 水平降低明显提示低中强度的耐力运动可以提高心肌的抗氧化能力。因此选择适宜的运动方式,可以较好地保护心肌细胞。

近年来研究发现胆碱能神经系统能通过释放神经递质乙酰胆碱(ACh)调节炎症反应,也称之为“胆碱能抗炎通路”<sup>[24]</sup>。CHRNA7 参与调节促炎细胞因

子的产生,是胆碱能抗炎通路发挥调控炎症作用不可或缺的一部分<sup>[25]</sup>。 $\alpha 7$ nAChR 是烟碱型 ACh 受体家族的一种亚型, $\alpha 7$ nAChR 通过调节 NF- $\kappa$ B 和 JAK2/STAT3 信号通路抑制促炎因子的生成,从而发挥抗炎作用。已研究证实关节炎滑膜细胞表面有  $\alpha 7$ nAChR 的表达, $\alpha 7$ nAChR 在关节炎具有重要的治疗价值<sup>[26]</sup>。邢洁等<sup>[27]</sup>研究发现和痹方可以上调  $\alpha 7$ nAChR 表达而激活 CAP,活化 JAK2/STAT3 信号通路,降低下游 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎性因子水平,减轻关节肿胀。有研究表明在胰腺炎动物模型及实验诱导的肠梗阻小鼠中,选择性  $\alpha 7$ nAChR 抑制剂可抑制巨噬细胞中细胞因子的产生,缓解炎症,改善炎症小鼠的生存率<sup>[28]</sup>。侯作旭<sup>[29]</sup>通过对高血压大鼠 8 周有氧运动发现,有氧运动能够通过增强副交感神经功能及胆碱能抗炎通路,下调大鼠血清、心脏和肠系膜血管炎症因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平。本研究发现,与健康组相比,关节炎组  $\alpha 7$ nAChR、STAT3 表达水平降低,与关节炎组相比,低耐力组、中耐力组和高耐力组  $\alpha 7$ nAChR、STAT3 水平升高,中耐力组  $\alpha 7$ nAChR、STAT3 升高明显,与上述研究一致。

#### 4 结论

中强度耐力运动可抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 表达,改善疼痛水平及氧化应激反应,对关节起到保护作用,其机制可能与调控  $\alpha 7$ nAChR/STAT3 蛋白表达有关。

#### 【参考文献】

- [1] 林贵香,庄垂加. 膝关节骨性关节炎的针灸治疗浅论[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(6): 385-388.
- [2] 成帅,胡振勇,陈连锁,等. 膝骨性关节炎患者生活质量及其影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2020, 46(2): 65-67.
- [3] 李骥征,赖福崇,韦佳佳,等. 膝关节炎疼痛发生机制及治疗研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2020, 41(10): 162-167.
- [4] 袁普卫,杨威,康武林,等. 骨性关节炎发病机制研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(7): 902-906.
- [5] ZENG H Q, LUO G H, LU X P, *et al.* Elamode in the treatment of knee osteoarthritis and the mechanism of action [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2019, 25(2): 216-219.
- [6] HU Q, ECKER M. Overview of MMP-13 as a Promising Target for the Treatment of Osteoarthritis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(4): 1742.
- [7] VALNER A, KIRSIMÄGI Ü, MÜLLER R, *et al.* Structural and Functional Changes of Hands and Legs in Early Rheumatoid Arthritis[J]. Medicina(Kaunas), 2021, 57(4): 317-322.
- [8] WANG C Y, KOU G, WANG Z K, *et al.* Effects of aerobic exercise on oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in mice with experimental colitis [J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2021, 43(4): 301-305.

- [9] 陈小青,林金丁,张华昆,等. 塞来昔布对骨关节炎大鼠模型抗炎镇痛作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 1315-1317.
- [10] LI Q, WU M, FANG G, *et al.* MicroRNA1865p downregulation inhibits osteoarthritis development by targeting MAPK1 [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2021, 23(4):253-258.
- [11] NALESSO G, THORUP A S, ELDRIDGE S E, *et al.* Calcium calmodulin kinase II activity is required for cartilage homeostasis in osteoarthritis[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1):5682.
- [12] 门广美,于静红. 磁共振 T<sub>2</sub>\* 图在膝关节骨性关节炎诊断中的应用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2):204-207.
- [13] 于文宁,刘新艳,杨露梅,等. 清热利湿通络中药外用联合西药对湿热痹阻型类风湿关节炎炎症指标的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5):168-172.
- [14] 崔璐萍,韩永斌,房丽华,等. miR-106a 模拟体对骨关节炎大鼠的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(3):167-170.
- [15] 张静,沙继斌,张林,等. 有氧运动与多糖干预对肥胖大鼠的血脂调节及抗炎作用[J]. 沈阳体育学院学报, 2016, 10(2):86-91.
- [16] 张晓熙,邢梦雨,赵鑫钰,等. 基于 NLRP3 炎性体轴和 NF- $\kappa$ B 信号通路探讨加味三妙丸防治痛风性关节炎的作用及机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10):120-127.
- [17] DENG Z, LIU S. Inflammation-responsive delivery systems for the treatment of chronic inflammatory diseases[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2021, 61(16):641-666.
- [18] 王晨宇,寇冠,王治坤,等. 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[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(4):301-305.
- [19] 范洁,胡风军,王波,等. 芒针对于骨关节炎大鼠炎症反应及镇痛作用影响的机制研究[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(3):60-64.
- [20] 刘太,吴梦娜,杨慧敏,等. 游泳运动对木瓜蛋白酶诱导大鼠膝关节骨性关节炎的预防作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(16):28-31.
- [21] ADEFEGHA S A, OYELEYE S I, OKEKE B M, *et al.* Influence of eugenol on oxidative stress biomarkers in the liver of carageenan-induced arthritis rats[J]. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 2018, 30(2):185-193.
- [22] DONIA T, KHAMIS A. Management of oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases; mechanisms and challenges[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2021, 12(2):21-33.
- [23] NAOTO F, SAKI A, KOHEI K, *et al.* Changes in lipid metabolism and capillary density of the skeletal muscle following low-intensity exercise training in a rat model of obesity with hyperinsulinemia[J]. *Plos one*, 2018, 13(5):e0196895.
- [24] 吴娟,金曼,黎笔熙,等. 胆碱能抗炎通路在炎症疾病中的应用研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(7):1343-1348.
- [25] ZHENG H, WANG Z, HAO H Q. Research advances of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor in rheumatoid arthritis [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2018, 22(12):854-857.
- [26] 张艳艳,樊冰,李大可,等. 雷公藤多苷调节胆碱能抗炎通路改善胶原诱导性关节炎[J/OL]. 中药材, 2021, 1(1):1-5.
- [27] 邢洁,姜萍,姜月华,等. 和痹方对类风湿关节炎大鼠  $\alpha 7$ nAChR, STAT3 蛋白表达及 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 2(33):332-335.
- [28] GUI F, ZHANG Y, WAN J, *et al.* 791-A Novel Humanized Animal Model of Hereditary Pancreatitis and Its Effective Therapy [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):166-167.
- [29] 侯作旭. 有氧运动通过上调胆碱能抗炎通路改善自发性高血压大鼠血管胰岛素抵抗[D]. 西安:第四军医大学, 2015.

(收稿日期:2021-06-27;修回日期:2022-06-16;编辑:黎仕娟)