·论　著·

有氧运动对精神分裂症大鼠认知功能的改善作用及机制探究

叶乐，李颖芳，李阳

【摘要】目的　探讨有氧运动改善精神分裂症（SCZ）大鼠认知功能的作用机制。**方法**　62 只 7 ～ 8 周 SPF 级 SD 雄性大鼠（200 ～ 220 g）连续腹腔注射地卓西平马来酸盐（MK-801）14 d，建立 SCZ 模型。将造模成功的SD大鼠按照随机数字表法分为模型组、有氧运动组（每天固定时间在中等强度跑台训练，每次 20 min，每周休息 1 d，连续 6 周）、有氧运动+ATRA 组（有氧运动+通路抑制剂-全反式维甲酸，40 mg/kg），每组 20 只。另有 20 只大鼠，除腹腔注射 0.9%氯化钠注射液外，其余同模型组，作为对照组。比较各组大鼠血浆生化和炎症因子水平；检测各组大鼠脑组织海马神经元损伤、凋亡状况及小肠组织病理变化；评估各组大鼠肠屏障损伤、肠黏膜通透性和血脑屏障通透性改变；Western blot 法检测相关蛋白表达。**结果**　与对照组相比，模型组大鼠认知功能减退，小肠绒毛萎缩及炎性浸润明显，肠屏障损伤及通透性加重，血脑屏障通透性改变，肠道菌群移位个数增加，海马组织神经损伤及凋亡严重，血浆脂多糖（LPS）、血清神经递质及炎性因子水平增加，核转录因子相关因子 2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）/血红素加氧酶-1（HO-1）通路蛋白及其介导的抗氧化、抗炎蛋白表达升高（均 $P < 0.05$）。与模型组相比，有氧运动组大鼠认知功能减退及肠黏膜损伤缓解，肠屏障损伤及通透性改变，血脑屏障通透性改变、海马组织神经损伤及凋亡减轻，血浆 LPS、血清神经递质及炎性因子水平降低，Nrf2/ARE/HO-1 通路蛋白及其介导的抗氧化、抗炎蛋白表达升高（均 $P < 0.05$）；与有氧运动组大鼠比较，有氧运动+ATRA 大鼠的炎症和氧化应激水平加重，大鼠认知功能减退及肠黏膜损伤加重。**结论**　有氧运动可能通过激活 Nrf2/ARE/HO-1 抗炎、抗氧化应激途径，发挥肠-脑轴组织保护作用，改善认知功能障碍。

【关键词】　有氧运动；精神分裂症；认知功能；炎症反应
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.02.005
【中图分类号】　R749.3　　**【文献标志码】**　A　　**【文章编号】**　1671-0800(2024)02-0159-07

Effect and mechanism of aerobic exercise on cognitive function in schizophrenic rats

YE Le, LI Yingfang, LI Yang (The Second People's Hospital of Lishui, Lishui 323000, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective　To explore the effect of aerobic exercise on cognitive function in schizophrenia (SCZ) rats and analyze its mechanism. **Methods**　Sixty-two SPF SD male rats (200 ～ 220 g) at seven to eight weeks were injected intraperitoneally with dizocilpine maleate (MK-801) for 14 days to establish the SCZ model. According to the random number table method, 60 SD rats were divided into model group, aerobic exercise group (rats were trained on the moderate intensity treadmill at a fixed time every day for 20 minutes, with a rest of one day a week for six weeks), aerobic exercise +ATRA group (aerobic exercise + pathway inhibitor - all-trans retinoic acid, 40 mg/kg). There were 20 rats in each group and another 20 rats (control group) treated with the same way as the model group, besides injecting intraperitoneally with 0.9% sodium chloride injection. Plasma biochemical levels and inflammatory factors were compared among all groups. The injury and apoptosis of hippocampal neurons and pathological changes of small intestine were detected in each group. Intestinal barrier injury and changes of intestinal mucosal permeability and blood-brain barrier permeability were evaluated in each group. The expression of related proteins was detected by Western blot. **Results**　Compared with the control group, the cognitive function of the model group rats decreased, with significant atrophy and inflammatory infiltration of the small intestine villi. The damage and permeability of the

基金项目：　浙江省医药卫生科技计划项目（2022KY462）
作者单位：　323000 浙江省丽水，丽水市第二人民医院
通信作者：　李阳，Email：18857806945@163.com

intestinal barrier increased, and the permeability of the blood-brain barrier changed. The number of intestinal microbiota translocation increased, and the hippocampal tissue nerve damage and apoptosis were severe. The levels of plasma lipopolysaccharide (LPS), serum neurotransmitters, and inflammatory factors increased, as well as the expression of nuclear transcription factor related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) /heme oxygenase-1 (HO-1) pathway proteins and their mediated antioxidant and anti-inflammatory proteins increased (all $P < 0.05$). Compared with the model group, the aerobic exercise group showed reduced cognitive function and alleviated intestinal mucosal damage, intestinal barrier damage and permeability changes, blood-brain barrier permeability changes, reduced hippocampal tissue nerve damage and apoptosis, decreased levels of plasma LPS, serum neurotransmitters and inflammatory factors, and increased expression of Nrf2/ARE/HO-1 pathway proteins and their mediated antioxidant and anti-inflammatory proteins (all $P < 0.05$). Compared with the aerobic exercise group, the levels of inflammatory water and oxidative stress in the aerobic exercise +ATRA rats were increased, the cognitive function of the rats was decreased and the intestinal mucosal damage was increased. **Conclusions**　Aerobic exercise may improve cognitive dysfunction by activating Nrf2/ARE/HO-1 anti-inflammatory and antioxidant stress pathways, playing a protective role in gut-brain axis tissue.

【Key words】 Aerobic exercise; Schizophrenia; Cognitive function; Inflammatory reaction

[Modern Practical Medicine,2024,36(2):159-165]

精神分裂症（schizophrenia，SCZ）是以脑组织认知功能损伤为主要特征的一种严重的精神病，具有较高的发病率及致残率，但其病因和发病机制还不明确。近来研究发现，微生物-肠-脑轴在 SCZ 中的作用，越来越受到研究者的重视[1]。有氧运动对肠道微生物群具有有益影响，且其可改善 SCZ 患者及阿尔茨海默症小鼠认知功能，促进大脑神经营养因子表达[2-3]。核转录因子相关因子 2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）通路激活，可诱导血红素加氧酶-1（HO-1）产生来发挥抗氧化应激作用。研究证实 Nrf2/ARE/HO-1 抗氧化途径不仅在缓解神经元损伤、改善认知功能障碍中发挥作用[4]，还在肠屏障损伤修复过程中发挥重要作用[5]。本研究建立大鼠 SCZ 模型，以期阐明 SCZ 发生发展的可能机制，并为有氧运动在 SCZ 领域的治疗提供新的思路，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　实验动物　SPF 级健康 SD 雄性大鼠 82 只，7 ～ 8 周龄，200 ～ 220 g，大鼠自由饮水喂食，饲养在标准动物房中，温度 20 ～ 26 ℃。所有大鼠购自中国医学科学院医学实验动物研究所，生产许可证号为 SCXK （京） 2019-0011， 合格证号： 1103012 111038179 。本研究获得丽水市第二人民医院伦理委员会批准（批号 20220302-02），符合 3R 原则。

1.2　主要试剂与仪器　地卓西平马来酸盐（MK-801）（M15913，上海珞珐生化科技有限公司）；Nrf2-ARE 通路抑制剂-全反式维甲酸（ATRA）（上海联硕宝为生物科技有限公司）；细菌内毒素-脂多糖（LPS）试剂盒（CS-10802E，上海蕴试生物技术有限公司），神经递质-5-羟色胺（5-HT）试剂盒（IB-E11975，江西艾博因生物科技有限公司），多巴胺（DA）试剂盒（YT30237，上海韵泰信息科技有限公司），白细胞介素-6（IL-6）酶联免疫吸附法（ELISA）试剂盒（HL20064，上海哈灵生物科技有限公司），白细胞介素-1β（IL-1β）ELISA 试剂盒（SEKR-0002，北京索莱宝科技有限公司），D-乳酸（D-Lac）试剂盒（KL15282，上海康朗生物科技有限公司），HE 染色试剂盒（HGR6210，青岛捷世康生物科技有限公司），尼氏染色试剂盒和 TUNEL 染色试剂盒（YT8907、YT2205， 北京伊塔生物科技有限公司），咬合蛋白（occludin）、带状闭合蛋白 ZO 家族 1（ZO-1）、Nrf2、HO-1、超氧化物歧化酶-2（SOD2）、白细胞介素-1α（IL-1α）、白细胞介素-10（IL-10）等抗体（ab216327、ab221547、ab31163、ab52947、ab68155、 ab254360、ab192271，美国 abcam 公司）。

1.3　分组及处理　随机取 62 只大鼠建立 SCZ 模型，将造模成功的 60 只大鼠，随机分为模型组、有氧运动组、有氧运动+ATRA 组，每组 20 只。另取 20 只大鼠，作为对照组。

造模大鼠腹腔注射地卓西平马来酸盐（MK-801）0.5 mg · kg^{-1} · d^{-1}，连续 14 d，建立 SCZ 模型。采用旷场实验方法记录大鼠自主活动及排便状况，若大

鼠在远离场壁的暴露中心区域活动增加，且排便减少，视为大鼠出现探索行为减少，抑郁样行为增加等SCZ 症状，认为造模成功，共 60 只大鼠造模成功。

大鼠造模成功后，有氧运动组大鼠每天固定时间在中等强度跑台训练，每次 20 min，连续进行 6 周，每周休息 1 d，大鼠运动后还需腹腔注射相应剂量 0.9%氯化钠注射液。有氧运动+ATRA 组大鼠有氧运动后腹腔注射相应剂量的 Nrf2-ARE 通路阻断剂 40 mg/kg，1 次/d。模型组及对照组大鼠腹腔注射给予等量 0.9%氯化钠注射液。各组连续干预 6 周后，收集大鼠最后 1 d 粪便，并进行后续试验。

1.4　观察指标

1.4.1　行为学及认知功能　粪便检测后进行旷场实验：将大鼠分别放置在陌生平台区域（100 cm×100 cm×100 cm），自由探索 6 min，用自动视频跟踪系统记录大鼠在 5 min 于平台中心区域（平台内表面积的 25%）和外围区域（中心外部）的自发活动距离。水迷宫试验探究其认知功能：将大鼠置于圆形水池（直径 160 cm，高 50 cm，水深 25 cm），水温及室温（24±1）℃，水池分 4 个象限，第 1 象限据池壁 35 cm 设置直径 12 cm、高 22 cm，距水下 3 cm 的圆形黑色逃生平台，将大鼠放置第 3 象限内，用 SMART 数字跟踪系统记录大鼠找到平台的时间，即逃避潜伏期，记录大鼠在 60 s 内穿越原平台象限次数。

1.4.2　脑海马组织神经元　行为学实验结束后，随机取 6 只大鼠处死后取小肠组织及海马组织，分别分成两部分，一部分置于−80 ℃冰箱保存备用，另一部分置于 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h 后，脱水、石蜡包埋，切成 5μm 切片。海马组织石蜡切片，脱蜡水化后，分别按尼氏及 TUNEL 染色试剂盒说明书方法进行染色，并于光镜下观察神经元损伤及凋亡状况。TUNEL 染色切片，用 Image-pro plus 软件测棕黄色染色细胞（凋亡细胞）数目，测神经元细胞凋亡率，细胞凋亡率=凋亡细胞数/细胞总数×100%。

1.4.3　血浆 LPS、血清炎症因子及神经递质水平　取大鼠腹主动脉血 2 ml，按 ELISA 说明书方法检测血浆 LPS 水平；另取大鼠腹主动脉血 2 ml，按 ELISA 说明书方法检测血清炎症因子 IL-6、IL-1β水平，及神经递质 5-HT、DA 水平。

1.4.4　肠屏障　小肠组织石蜡切片按 HE 试剂盒说明书方法染色后，于光镜下观察小肠炎症和肠黏膜厚度变化，以评估肠道完整性。取相同部位石蜡切片，脱蜡及透化后，加入一抗（occludin、zonula，1∶200）4 ℃孵育 24 h，二抗山羊抗兔免疫球蛋白-G（1∶500）室温孵育 1 h，于显微镜下拍照观察，Image J 软件分析肠管腔阳性染色情况，以评估肠黏膜屏障结构损伤状况。

1.4.5　肠屏障及血脑屏障通透性　各组大鼠随机取 5 只，经尾静脉注射 2% EB（3 ml/kg），1 h 后将大鼠处死，取脑皮质组织，均浆后取匀浆液，在 620 nm 波长下测 EB 吸光度值，并计算 EB 含量，以评估血脑屏障通透性。再随机取 5 只大鼠，取腹主动脉血，测 D-Lac 水平；将大鼠禁食禁水 4 h 后，给予 400 mg/kg FITC-Dextran 灌胃 4 h 后取血，3 500 r/min 条件下离心 10 min 后，取血浆 25 μl，在 488 nm 激发波长、525 nm 发射光波长下，检测荧光强度，并计算 FITC-Dextran 浓度，用 D-Lac 及 FITC-Dextran 水平，评估肠道通透性变化。

1.4.6　肠道菌群　处死各组剩余 4 只大鼠，于无菌条件下摘取肠系膜淋巴结及脑组织，称取相同重量后用无菌 0.9%氯化钠注射液冲洗干净，在无菌组织匀浆器中研磨，加入无菌 0.9%氯化钠注射液制成 1 ml 匀浆液。取 100 μl 匀浆液，接种于麦康凯培养基平板上，在恒温箱中培养 24 h，用哥伦比亚血平板分离培养，用 VT2 compact 鉴定，组织匀浆中培养出 3 个或以上肠道菌落即为发生肠道菌移位，计数肠道及脑组织内发生肠道菌移位情况。

1.4.7　小肠及海马组织 Nrf2、HO-1、SOD、IL-1α、IL-10 蛋白表达　取−80 ℃保存的小肠组织及海马组织，4℃解冻后，加入细胞裂解液均浆，蛋白提取试剂盒分别轴提细胞中总蛋白及细胞核中总蛋白，用 BCA 法测蛋白浓度，取 25 μg 蛋白样品行电泳、转膜反应，加入一抗 Nrf2（检测细胞核中蛋白）、HO-1、SOD、IL-1α、IL-10 抗体（1∶1 000），内参抗体β-actin（1∶1 000），4℃下孵育过夜；加入二抗（1∶2 000）室温孵育 2 h。增强化学发光法显色，用化学发光成像分析仪拍照并分析灰度值，计算蛋白相对表达水平。

1.5　统计方法　用 SPSS 24.0 及 GraphPad Prism 8 行统计学分析，计量资料用均数±标准差表示，多组比较采用方差分析，多重比较采用 SNK-q 检验。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

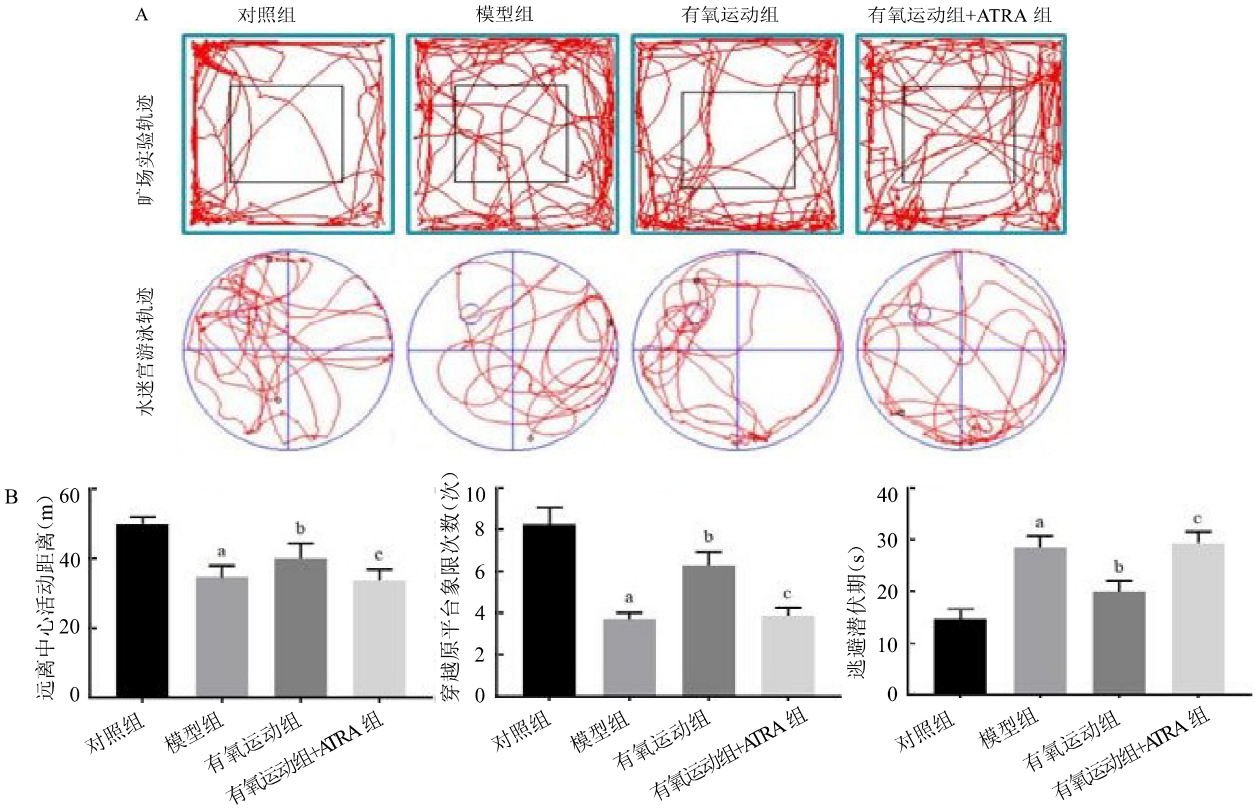
2　结果

2.1　4 组大鼠行为学及认知功能比较　4 组远离中心活动距离、穿越原平台象限次数、逃避潜伏期差异均有统计学意义（F≥102.321，均 P < 0.05）。与对照组相比，模型组大鼠在旷场中心区域活动增多，远离中心活动距离、穿越原平台象限次数降低（q≥20.759，均 P < 0.05），逃避潜伏期延长（q=29.269，P < 0.05）；与模型组相比，有氧运动组大鼠在旷场中心区域活动较少，远离中心活动距离、穿越原平台象限次数增加（q≥7.379，均 P < 0.05），逃避潜伏期缩短（q=17.806，P < 0.05）；与有氧运动组相比，有氧运动+ATRA 组大鼠在旷场中心区域活动增加，远离中心活动距离、穿越原平台象限次数降低（q≥8.675，均 P < 0.05），逃避潜伏期延长（q=19.576，P < 0.05），见图 1。

2.2　4 组大鼠海马神经元损伤及凋亡情况比较　尼氏染色可见，对照组大鼠海马神经元细胞形态正常，模型组大鼠海马神经元细胞肿胀，胞核浓缩且深染，神经元丢失和坏死严重；TUNEL 染色可见模型组大鼠海马神经元细胞染色加深，凋亡严重。4 组海马神经元凋亡率差异有统计学意义（F=340.707，P < 0.05）。与模型组相比，有氧运动组大鼠凋亡率降低（q=19.373，P < 0.05）；与有氧运动组相比，有氧运动+ATRA 组大鼠凋亡率增加（q=18.075，P < 0.05），见图 2。

2.3　4 组大鼠血浆 LPS、血清炎症因子及神经递质比较　4 组 LPS、DA、5-HT、IL-6、IL-1β水平差异均有统计学意义（F≥39.976，均 P < 0.05）。与对照组相比，模型组 LPS、DA、5-HT、IL-6、IL-1β水平均升高（q≥11.853，均 P < 0.05）；与模型组相比，有氧运动组均降低（q≥8.768，均 P < 0.05）；与有氧运动组相比，有氧运动+ATRA 组均升高（q≥9. 218，均 P < 0.05），见图 3。

2.4　4 组大鼠肠屏障损伤情况比较　对照组大鼠肠组织结构正常，肠道紧密连接相关蛋白 ZO-1 及 occludin 蛋白可在细胞膜外及胞质内呈强阳性（棕黄色颗粒沿膜连续分布）表达；模型组大鼠可见肠绒毛萎缩、水肿及变形、肠隐窝加深及炎症细胞浸润等病理损伤严重，肠道棕黄色颗粒染色变浅且分布不连续，ZO-1 及 occludin 呈弱阳性表达。4 组 ZO-1、occludin 阳性表达差异均有统计学意义（F≥209.570，均 P <

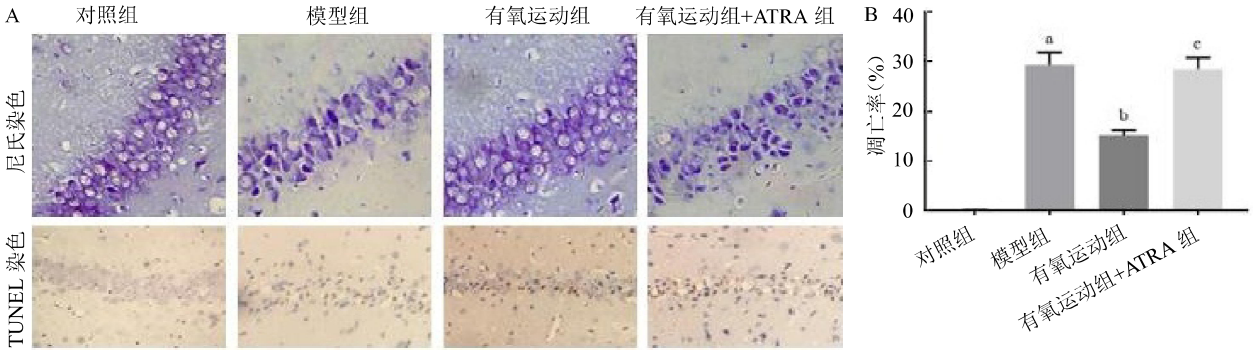


注：A 为旷场实验及水迷宫游泳轨迹图。B 为认知功能比较，与对照组比较，aP < 0.05；与模型组比较，bP < 0.05；与有氧运动组比较，cP < 0.05

图 1　4 组大鼠行为学及认知功能比较

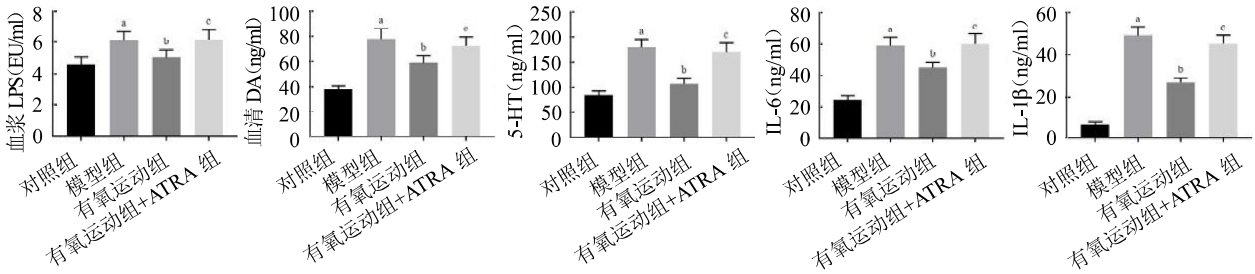
0.05）。与模型组相比，有氧运动组 ZO-1 及 occludin 阳性表达升高（$q \geq 12.318$，均 $P < 0.05$）；与有氧运动组相比，有氧运动+ATRA 组 ZO-1 及 occludin 阳性减弱（$q \geq 11.438$，均 $P < 0.05$），见图 4。

2.5　4 组大鼠肠通透性及血脑屏障通透性比较　4 组 FITC-Dextran、D-Lac 及 EB 水平差异均有统计学意义（$F \geq 27.954$，均 $P < 0.05$）。与对照组相比，模型组血浆 FITC-Dextran 浓度及 D-Lac 水平、脑组织 EB 水平均升高（$q \geq 11.083$，均 $P < 0.05$）；与模型组相比，有氧运动组均降低（$q \geq 6.130$，均 $P < 0.05$）；与有氧运动组相比，有氧运动+ATRA 组均升高（$q \geq 5.836$，均 $P < 0.05$），见图 5。



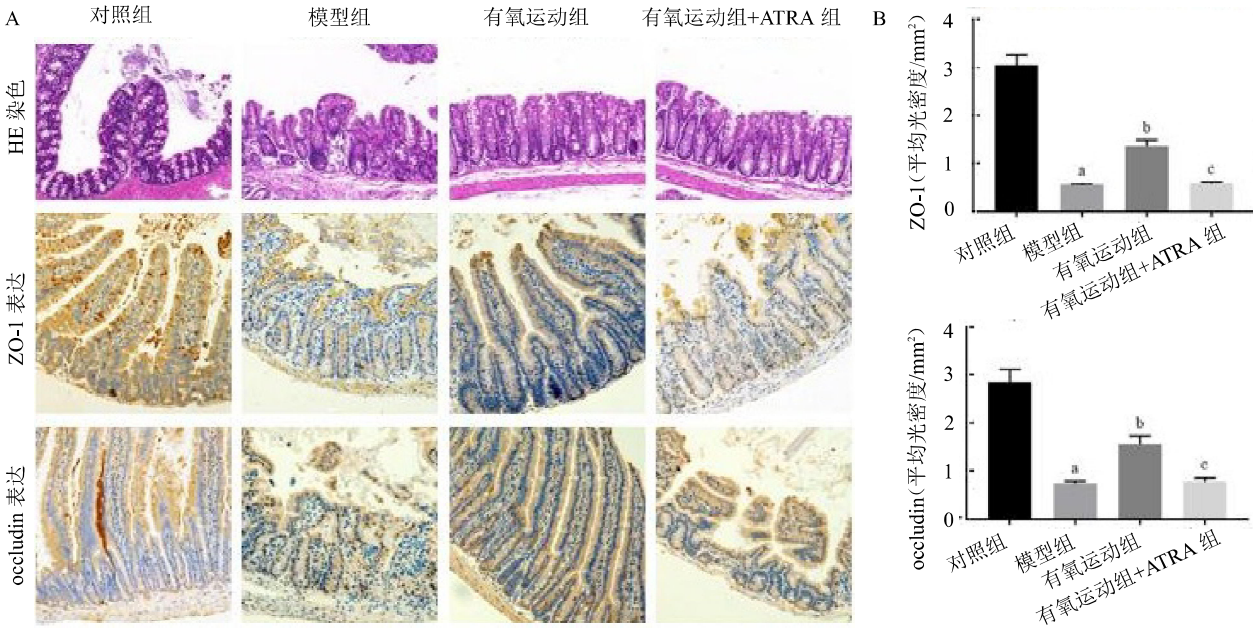
注：A 为尼氏及 TUNEL 染色（×400）。B 为神经元凋亡率比较，与对照组比较，a$P < 0.05$；与模型组比较，b$P < 0.05$；与有氧运动组比较，c$P < 0.05$

图 2　4 组大鼠海马神经元损伤及凋亡情况比较



注：与对照组比较，a$P < 0.05$；与模型组比较，b$P < 0.05$；与有氧运动组比较，c$P < 0.05$。LPS：脂多糖；DA：多巴胺；5-HT：神经递质-5-羟色胺；IL-6：白细胞介素-6；IL-1β：白细胞介素-1β

图 3　4 组大鼠 LPS、DA、5-HT、IL-6、IL-1β水平比较



注：A 为 HE 及 ZO-1、occludin 免疫组化染色（×200）。B 为 ZO-1、occludin 阳性表达比较，与对照组比较，a$P < 0.05$；与模型组比较，b$P < 0.05$；与有氧运动组比较，c$P < 0.05$。ZO-1：带状闭合蛋白 ZO 家族 1；occludin：咬合蛋白

图 4　4 组大鼠肠屏障损伤情况比较

Modern Practical Medicine, February 2024, Vol. 36, No. 2

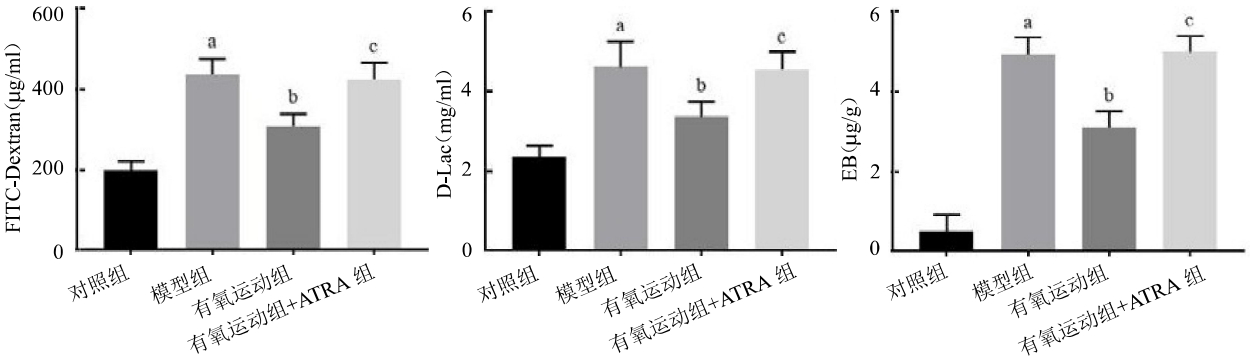
2.6 4组大鼠肠、脑组织器官菌群移位比较 4组肠道细菌在肠和脑组织中移位阳性个数差异均有统计学意义（$F \geq 191.852$，均 $P < 0.05$）。与对照组比较，模型组肠道细菌在肠和脑组织中移位阳性个数升高（$q \geq 27.530$，均 $P < 0.05$）；与模型组相比，有氧运动组移位阳性个数降低（$q \geq 17.889$，均 $P < 0.05$）；与有氧运动组相比，有氧运动+ATRA组移位阳性个数升高（$q \geq 14.907$，均 $P < 0.05$），见图6。

2.7 大鼠小肠、海马组织中Nrf2/ARE/HO-1通路蛋白及SOD、IL-1α、IL-10蛋白表达 4组小肠、海马组织中Nrf2、HO-1、SOD、IL-1α、IL-10蛋白表达差异均有统计学意义（$F \geq 34.183$，均 $P < 0.05$）。与对照组比较，模型组小肠、海马组织细胞核中Nrf2蛋白表达、细胞胞浆中HO-1、SOD、IL-1α、IL-10蛋白表达升高（$q \geq 7.380$，均 $P < 0.05$）；与模型组比较，有氧运动组蛋白表达升高（$q \geq 5.134$，均 $P < 0.05$）；与有氧运动组比较，有氧运动+ATRA组蛋白表达降低（$q \geq 5.300$，均 $P < 0.05$），见图7。

3 讨论

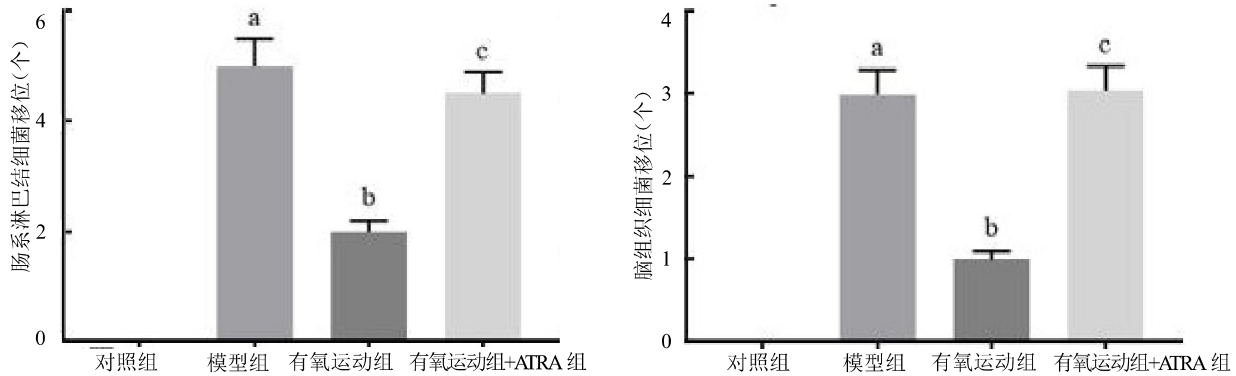
研究发现，SCZ认知功能减退与中枢神经系统海马神经元变性有关[6]。有氧运动可增强记忆功能和反应速度，延缓大脑皮质的萎缩，减少海马体积损失，从而维持认知功能的稳定性[7]。本研究发现，有氧运动干预后SCZ大鼠认知及学习障碍缓解，海马神经元损伤及凋亡也明显缓解，这提示有氧运动有利于缓解SCZ海马神经元损伤及认知功能障碍。

有研究发现 SCZ 患者肠道内存在微生物菌群的多样性及丰度的改变[1]。肠道菌群及代谢产物如LPS等释放增加，会刺激肠黏膜释放炎症性细胞因子增加，改变肠道屏障的通透性，进而导致肠道菌株产生的神经递质通过肠黏膜屏障及肠道神经系统传入大脑，作用于神经元，影响认知功能改变引起脑损伤[8-9]。本研究发现，模型组大鼠肠道屏障及通透性改变，肠道菌群移位及释放的神经递质、炎性因子增加，通过有氧运动干预后发现大鼠肠黏膜通透性及屏障损伤缓解，血浆LPS、血清中炎性因子及神经递质水平降低，血脑屏障通透性改变也显著缓解，这提



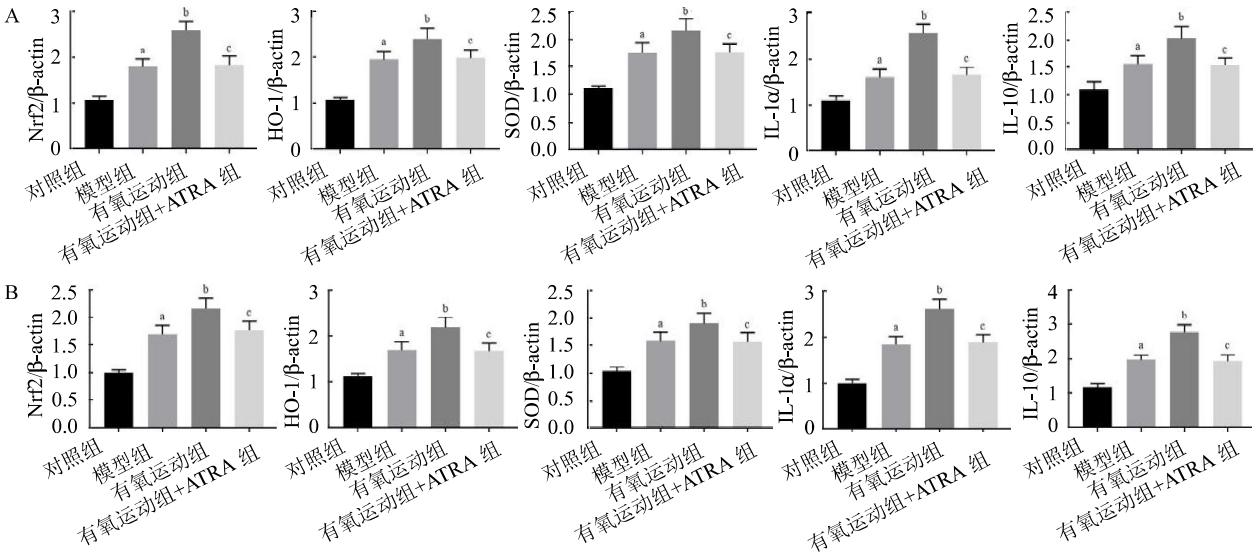
注：与对照组比较，a$P < 0.05$；与模型组比较，b$P < 0.05$；与有氧运动组比较，c$P < 0.05$。FITC-Dextran：异硫氰酸荧光素-葡聚糖；D-Lac：D-乳酸；EB：伊文思兰

图5 4组大鼠FITC-Dextran、D-Lac及EB水平比较



注：与对照组比较，a$P < 0.05$；与模型组比较，b$P < 0.05$；与有氧运动组比较，c$P < 0.05$

图6 4组大鼠肠道细菌移位阳性个数比较



注：A 为小肠组织中各蛋白表达比较，B 为海马组织中各蛋白表达比较。与对照组比较，a$P < 0.05$；与模型组比较，b$P < 0.05$；与有氧运动组比较，c$P < 0.05$。Nrf2：核转录因子相关因子 2；HO-1：血红素加氧酶-1；SOD：超氧化物歧化酶；IL-1α：白细胞介素-1α；IL-10：白细胞介素-10

图 7　4 组大鼠蛋白表达比较

示有氧运动也可改善 SCZ 大鼠肠道屏障损伤作用。

Nrf2/ARE/HO-1 为机体抗应激损伤的重要通路。机体在受到炎性及氧化应激等损伤后，会刺激 Nrf2 与 ARE 结合，并促进抗氧化蛋白类基因如 SOD、及抗炎类因子如 IL-1α表达来发挥抗应激损伤；另外 Nrf2/ARE 活化，还可上调 HO-1 表达，发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡作用，来保护组织免受损伤[10]。有研究显示激活 Nrf2/ARE/HO-1 通路可促进 SCZ 大鼠抗氧化酶含量，缓解氧化应激，改善大鼠认知功能，从而缓解精神分裂[11]。本研究发现有氧运动组大鼠肠-脑轴组织中出现 Nrf2/ARE/HO-1 通路及其抗炎、抗氧化途径的激活，提示有氧运动发挥肠-脑轴保护作用，可能与激活 Nrf2/ARE/HO-1 通路及其介导的抗炎、抗氧化途径有关，而 ATRA 可减弱有氧运动的上述作用。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　叶乐：实验设计和操作、论文撰写；李颖芳：数据整理、统计学分析；李阳：研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] 赵斌斌,范雅娟,马青艳,等.肠道微生物与精神分裂症发病机制相关研究进展[J].中华精神科杂志,2019,52(5):357-360.

[2] MARTTINEN M, ALA-JAAKKOLA R, LAITILA A, et al. Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals[J].Nutrients,2020,12(10):2936.

[3] AL-NAKKASH L, MASON D, ISMAIL N, et al. Exercise training prevents the loss of wall thickness and lowers expression of Alzheimer's related proteins in 3xTg mouse jejunum[J].Int J Environ Res Public Health,2022,19(21):14164.

[4] ZAKARIA A, RADY M, MAHRAN L, et al. Pioglitazone attenuates lipopolysaccharide-induced oxidative stress, dopaminergic neuronal loss and neurobehavioral impairment by activating Nrf2/ARE/HO-1[J].Neurochem Res,2019,12(1):2907-2910.

[5] HU Q, REN J, LI G, et al. The mitochondrially targeted antioxidant MitoQ protects the intestinal barrier by ameliorating mitochondrial DNA damage via the Nrf2/ARE signaling pathway[J].Cell Death Dis,2018,9(3):403.

[6] 弋淑,许秀峰,程宇琪.精神分裂症患者血脑屏障损伤研究进展[J].中华精神科杂志,2020,53(1):55-58.

[7] 韦忠培,华丽,张慧,等.有氧运动对老年糖尿病合并轻度认知功能障碍的干预作用[J].中华保健医学杂志,2021,23(5):510-512.

[8] LI XY, HE C, ZHU Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis[J].World J Gastroenterol,2020,26(18):2187-2193.

[9] BIOQUE M, GONZALEZ-RODRIGUEZ A, GARCIA-RIZO C, et al. Targeting the microbiome-gut-brain axis for improving cognition in schizophrenia and major mood disorders: A narrative review[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2021,105:110130.

[10] ALHAITHLOUL H AS, ALOTAIBI M F, BIN-JUMAH M, et al. Olea europaea leaf extract up-regulates Nrf2/ARE/HO-1 signaling and attenuates cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis in rat kidney[J].Biomed Pharmacother,2019,111(1):676-685.

[11] 张晓莉,董娇,宁秋芬,等.番茄红素调节 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路对精神分裂大鼠认知障碍和氧化应激反应的影响 [J]. 现代药物与临床,2022,37(11):2437-2443.

收稿日期：2023-09-08

（本文编辑：孙海儿）