

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.07.001

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20211214.1829.018.html>(2021-12-16)

## 干热环境和噪音刺激对大鼠结肠组织和血清代谢的影响\*

卡思木江·阿西木江<sup>1</sup>, 湛文博<sup>2</sup>, 阿不来提·阿合买提<sup>3</sup>, 钟丽<sup>3</sup>, 希林古丽·吾守尔<sup>4</sup>, 库热西·玉努斯<sup>5△</sup>

(1. 新疆医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 乌鲁木齐 830017; 2. 新疆医科大学第五附属医院检验科, 乌鲁木齐 830011; 3. 新疆医科大学基础医学院机能中心, 乌鲁木齐 830017; 4. 新疆医科大学基础医学院生物学教研室, 乌鲁木齐 830017; 5. 新疆医科大学维吾尔医学院, 乌鲁木齐 830017)

**[摘要]** **目的** 探讨干热环境和噪音刺激对大鼠结肠组织和血清代谢的影响, 为预防不良环境对机体的不利影响提供实验依据。**方法** 25 只无特定病原体(SPF)级 Wistar 大鼠随机分为正常组(10 只)和实验组(15 只), 其中实验组大鼠用干热环境、干热药物、干热性饮水及噪音等方法进行刺激, 刺激 10 d 后比较 2 组大鼠的体重、结肠组织病理学和超微结构变化; 用核磁共振氢谱技术检测两组大鼠血清中的差异代谢组分。**结果** 与正常组比较, 实验组大鼠体重降低, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 实验组大鼠结肠组织存在组织病理学和超微结构的改变; 实验组大鼠血清中低密度脂蛋白(LDL)、异亮氨酸、亮氨酸等代谢组分水平发生显著性改变, 与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 干热环境和噪音刺激引起大鼠结肠组织形态学异常, 产生炎症; 干热环境和噪音刺激会导致大鼠机体内的糖、脂、蛋白和能量代谢的紊乱。

**[关键词]** 代谢; 结肠; 干热环境; 噪音; 炎症反应

**[中图分类号]** R363

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)07-1081-06

## Effects of dry-hot environment and noise stimulation on the colon tissue and serum metabolism in the rats\*

KASIMUJIANG Aximujiang<sup>1</sup>, ZHAN Wenbo<sup>2</sup>, ABULAITI Ahemaiti<sup>3</sup>, ZHONG Li<sup>3</sup>, XILINGULI Wushouer<sup>4</sup>, KUREXI Yunusi<sup>5△</sup>

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 3. Functional Center, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China; 4. Department of Biology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China; 5. Uyghur Medicine Institute, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of chronic stimulation such as dry-hot environment, dry-hot diet and noise on the colon tissue and serum metabolism in the rats, so as to provide experimental basis for preventing the adverse effects of bad environment on the human body. **Methods** A total of 25 specific pathogen free (SPF) Wistar rats were randomly divided into the normal group ( $n=10$ ) and the experimental group ( $n=15$ ). Among them, the rats in the experimental group were stimulated with dry-hot environment, dry-hot medicine, dry-hot drinking water and noise. The changes of body weight, colon histopathology and ultrastructure were compared between the two groups after ten days of the stimulation. Nuclear magnetic resonance hydrogen spectroscopy (<sup>1</sup>H-NMR) was used to detect the differential metabolic components in serum of the two groups. **Results** Compared with that of the normal group, the weight of rats in the experimental group decreased and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The histopathological and ultrastructural changes of the colon tissue were observed in the experimental group. The serum levels of low density lipoprotein (LDL), isoleucine, leucine and other metabolites in the experimental group were significantly changed,

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760754); 新疆维吾尔自治区“十三五”重点学科建设项目(1001)。 作者简介: 卡思木江·阿西木江(1983—), 讲师, 博士, 主要从事溃疡性结肠炎发病及其干预机制研究。 △ 通信作者, E-mail: kurax8824@sina.com。

the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Dry-hot environment and noise stimulation will induce abnormal colon histomorphology and inflammatory response in the rats. Dry-hot environment and noise stimulation can disturb the metabolism of sugar, fat, protein and energy in the rats.

**[Key words]** metabolism; colon; dry-hot environment; noise; inflammatory reaction

应激是机体对内外环境的各种刺激所产生的一种全身性适应性反应<sup>[1]</sup>。适度的应激通过机体激素水平的调节、基因表达调控等多种途径,形成机体对环境的更优越的适应能力<sup>[2]</sup>。当应激强度超过机体的调节能力,则可造成机体损伤,甚至影响机体的生存<sup>[3]</sup>。长期的不良生活环境、饮食习惯和恶劣的工作环境是影响人体身心健康的重要因素,并且其与多种疾病有关<sup>[4]</sup>。如果反复持续性环境刺激未得到及时控制可能成为机体致病的危险因素<sup>[5]</sup>。中医认为长期的不良环境和片面性饮食习惯可能通过影响肠道功能引起机体内某些成分水平的变化,进一步导致体质的改变并可能转变成疾病发生的根源<sup>[6]</sup>。

疾病发生发展过程中环境和饮食习惯的影响不可忽视。研究发现,湿热环境对糖尿病、肥胖、高血压等代谢性疾病可产生一定的影响,并推动疾病的发生发展<sup>[7-8]</sup>。随着生物技术的发展,疾病发病和药物干预机制研究中代谢组学、蛋白组学等系统生物学技术发挥着越来越重要的作用<sup>[9-11]</sup>。代谢组学是对给定生物或一组生物样品中所有代谢物的系统鉴定和定量分析的方法,并分析多种生物种来研究生理调节过程<sup>[12-13]</sup>。通过使用核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR)等技术所检测到的代谢物是体内生理过程中产生的综合产物,可反映机体的生命状态。代谢组学检测能放大基因和蛋白水平上的微小差异并有效减少不表达基因和无活性蛋白的干扰,准确性较高<sup>[14]</sup>。另外,代谢组学鉴定的新的生物标志物可用于监测和早期发现代谢性疾病的复发<sup>[12]</sup>。本研究中为了探讨环境和饮食习惯对机体的影响,选择干热环境、干热饮食及噪音为应激源刺激 Wistar 大鼠,通过一般症状、结肠组织的病理学、结肠组织超微结构及血清代谢组分变化来分析环境因素、饮食习惯等对大鼠结肠组织和代谢的影响,为预防不良环境对机体的不利影响提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及实验主要仪器

实验动物:健康无特定病原体(SPF)级雄性 Wistar 大鼠,体重(180±20)g,由新疆医科大学实验动物中心提供,动物质量合格证书号:SCXX<sup>[新]</sup>2011-0004,本实验在 SPF 级实验室中进行。实验主要仪器:BS1105 型电子天平购自北京赛多科斯天平有限公司、电击笼购自乌鲁木齐启翔生物科技有限公司、核磁共振波谱仪购自美国 Varian 公司、重水购自美

国 Cambridge Isotop Laboratories 公司,4℃低温离心机购自德国 Eppendorf 公司,磷酸二氢钠(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)、磷酸氢二钾(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)、氯化钠(NaCl)购自天津市光复精细化工研究所,Topspin2.0 软件购自德国 Bruker 公司,Simca-P 软件购自瑞典 Umetrics 公司。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验大鼠分组

采用随机数字表法将 25 只大鼠随机分为正常组(10 只)和实验组(15 只),每笼 5 只大鼠,适应性饲养 1 周后,实验组大鼠用以下慢性复合刺激法<sup>[15-19]</sup>连续刺激 10 d,(1)干热药物:0.3 g 西红花、黑胡椒干粉和干姜干粉各 30 g,制成细粉溶于 400 mL 双蒸水,制备成 50 mg/mL 的中药溶液,每天灌胃 1 次,每次 2 mL。(2)干热环境:采用人工气候箱,温度(26±2)℃,湿度(36%~40%),每天暴露 12 h。(3)干热性饮水:西红花 1 g 溶于 400 mL 的双蒸水中,随机饮水。(4)噪音干预:100 dB 的快节奏音乐每天持续播放 2 h;正常组大鼠随机饮食饮水,不进行任何干预。每天定时称取 2 组大鼠体重并记录。

#### 1.2.2 实验取材与处理

##### 1.2.2.1 血清标本的收集

干预 10 d 后所有大鼠禁食 24 h,然后用乙醚麻醉,腹主动脉采血,4℃ 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液 500 μL,备用。

##### 1.2.2.2 结肠标本的收集及处理

用眼科剪沿肠系膜剪开距肛门 5~8 cm 的结肠,用生理盐水将结肠内容物冲洗干净,并快速将结肠分为 2 部分,0.5 cm×0.5 cm 病理组织标本置于 10% 甲醛溶液,固定 12 h 后,置于新鲜 10% 甲醛溶液固定,苏木素-伊红(HE)染色进行组织病理学检查;1 mm×1 mm×2 mm 电镜组织标本置于 2.5% 戊二醛-磷酸缓冲液中固定(固定液均不少于组织的 10 倍)12 h 后进行电镜学检查。

##### 1.2.3 核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR)的记录

配置血清的缓冲液,以 300 mL 为例:0.424 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、2.483 g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、2.700 g NaCl 充分溶于 60 mL 重水和 240 mL 纯净水的溶液中。400 μL 的缓冲液中缓慢加入 200 μL 血清标本,其充分混匀并室温放置 10 min。4℃ 10 000 r/min 离心 10 min 后,取 550 μL 上清液沿管壁缓慢加入到 5 mm 核磁管中。用核磁共振波谱仪进行测定。所有血清样本测

试完成后,使用 Topspin2.0 软件做基线矫正、定标。进行积分处理,消除残留的水信号对分析结果的影响后进行归一化处理。应用 Simca-P 软件进行正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA),并对血清核磁共振(NMR)数据进行模式识别分析。得到相应的 OPLS-DA 散点(平面和空间)分布图,并寻找血清中差异代谢组分。

### 1.2.4 标记物的发现与鉴定

通过 Pearson 相关系数显著性差异检测 2 组大鼠血清中代谢组分水平变化是否具有显著性的阈值,相关系数绝对值大于显著性的阈值(显著性阈值  $|r| > 0.707$ ),则表示代谢组分有统计学差异( $P < 0.05$ )。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,检验标准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大鼠一般状态

实验组大鼠干预后出现异常兴奋、暴躁、打斗、外部环境刺激敏感性增加、活动量增多等现象;正常组大鼠未出现任何异常。

### 2.2 定量指标比较

干预前 2 组间大鼠体重差异无统计学意义( $P > 0.05$ );干预后,实验组大鼠体重较正常组显著降低( $P = 0.001$ ),体重增长率差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 1。

表 1 正常组与实验组大鼠干预前后的体重变化( $\bar{x} \pm s$ )

项目	正常组	实验组	t	P
初始体重(g)	224.40 ± 9.31	230.12 ± 22.41	-0.79	0.428
干预后体重(g)	267.45 ± 6.45	245.76 ± 20.42	6.89	0.001
体重增长率(%)	17.75 ± 8.11	7.09 ± 5.60	5.37	<0.001

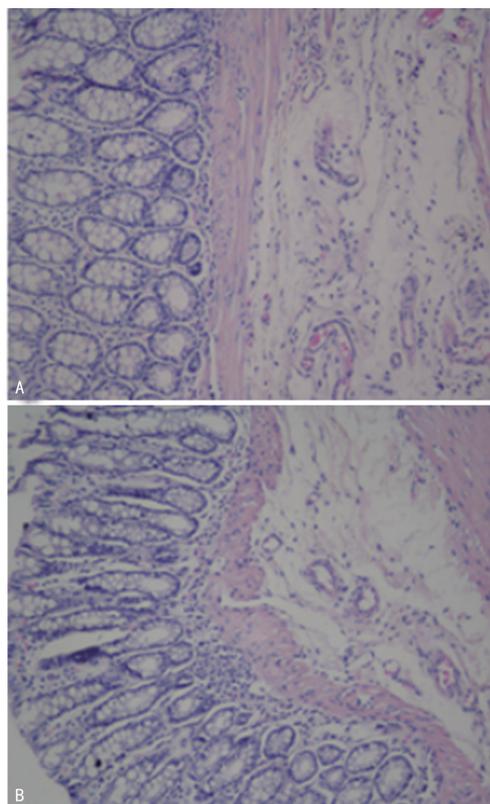
### 2.3 组织形态学观察

HE 染色发现实验组大鼠结肠组织细胞排列紊乱形成滤泡、细胞膜模糊不清、结肠黏膜下层有大量慢性炎症细胞浸润;电镜下发现实验组大鼠结肠组织细胞发生常染色质增多,线粒体空泡变,杯状细胞内黏液颗粒较多且排列致密等超微结构改变;正常组大鼠结肠组织则无以上变化。见图 1、2。

### 2.4 正常组和实验组大鼠的血清代谢组分分析

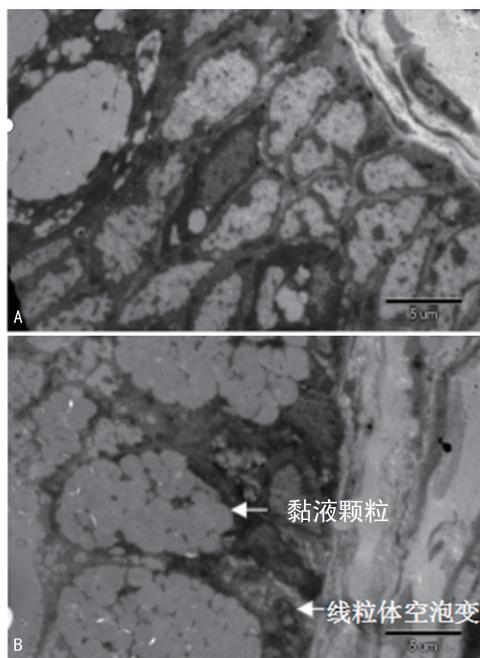
$^1\text{H-NMR}$  图可以作为化学纹谱用来描述实验组和正常组大鼠血清中内源代谢组分的变化。结果显示,在血清  $^1\text{H-NMR}$  图中发现很多内源性的代谢组分,见图 3。OPLS-DA 二维谱和三维谱结果显示 2 组的分布区域完全分开,说明血清代谢组分存在差异。OPLS-DA 模型的 3 个质量参数分别为,  $R^2 X = 0.72$ ,  $R^2 Y = 0.98$ ,  $Q^2 = 0.52$ 。说明该模型对于解释正常组

和实验组间代谢差异及寻找差异代谢组分是可靠的,见图 4。



A: 正常组; B: 实验组。

图 1 正常组和实验组大鼠结肠 HE 染色( $\times 200$ )



A: 正常组; B: 实验组。

图 2 正常组和实验组大鼠结肠组织超微结构( $\times 5000$ )

代谢组分在 2 组中的差异性采用 OPLS-DA 分析,用获得的变量重要性指数(variable importance in projection, VIP)值和相关系数  $P$  (Corr) 值来判断;  $VIP > 1$ ,  $P$  (Corr)  $> 0.707$  的代谢物为 2 组中有差异

性的代谢组分。与正常组比较,实验组血清中亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、 $\beta$ -羟丁酸及谷氨酰胺等代谢组分的水平升高,而代谢组分低密度脂蛋白(LDL)的水平降低( $R^2 X = 0.72, Q^2 = 0.52; R^2 X$ 代表模型的

解释变量, $R^2 X$ 值越接近1模型越理想,该值一般应大于0.4; $Q^2$ 表示模型的预测变量, $Q^2 > 0.5$ 表示模型的预测能力较好),见表2。以上代谢组分主要涉及蛋白合成和分解代谢及血浆脂蛋白代谢。

表2 实验组血清的主要差异性代谢组分及相关系数

序号	代谢组分	归属	化学位移(mg/L)	变化趋势	$P(\text{Corr})$
1	LDL	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n$	1.26(m)	↓	-0.86
2	异亮氨酸	$\delta\text{-CH}_3, \beta\text{-CH}_3$	0.93(t), 1.00(d)	↑	0.83
3	亮氨酸	$\delta\text{-CH}$	0.95(d)	↑	0.80
4	缬氨酸	$\text{CH}_3, \text{CH}_3, \alpha\text{-CH}_2$	0.98(d), 1.04(d), 3.60(d)	↑	0.84
5	谷氨酰胺	half $\gamma\text{-CH}_2$	2.13(m), 2.42(m)	↑	0.78
6	$\beta$ -羟丁酸	$\gamma\text{-CH}_3$	1.19(d)	↑	0.86

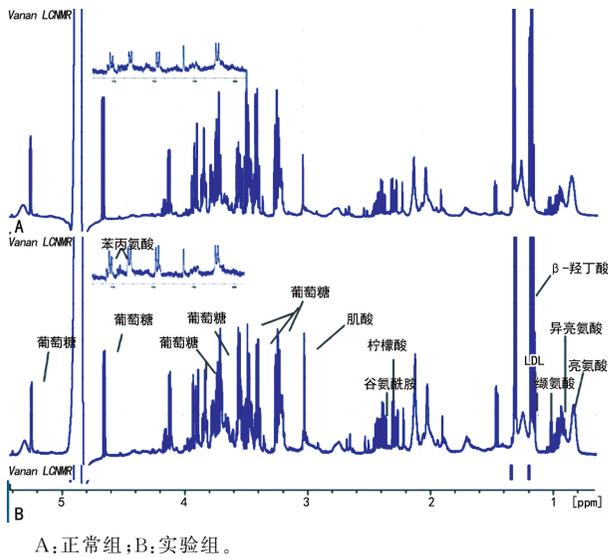


图3 血清标本 $^1\text{H-NMR}$ 谱

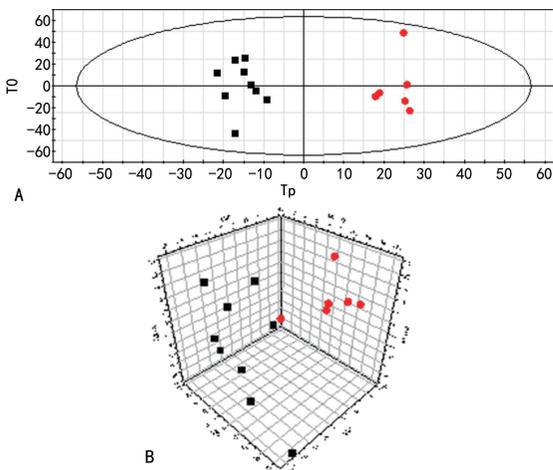


图4 正常组与实验组血清标本 $^1\text{H-NMR}$ 谱 OPLS-DA 平面分布和空间分布

### 3 讨论

环境变化会影响机体,当内外环境变化时,机体

会通过负反馈应答方式产生特异性和(或)非特异性反应,使机体处于稳态<sup>[20]</sup>。如果机体内环境稳态被破坏,机体整体平衡被打乱,则会形成亚健康状态或进一步发展为疾病<sup>[21]</sup>。本研究发现,干热环境和噪音刺激的大鼠结肠组织出现细胞排列紊乱、结肠黏膜形成滤泡、细胞膜模糊不清及结肠黏膜下层有大量慢性炎症细胞浸润等现象,说明结肠组织存在炎症反应;电镜结果显示发生常染色质增多、线粒体空泡变、杯状细胞内黏液颗粒增多且排列致密等超微结构的改变。线粒体是细胞中产生能量的重要器官,且是对缺氧、微生物毒素等各种损伤较敏感的细胞器<sup>[22-23]</sup>。文献报道显示,黏膜细胞线粒体功能的改变与肠道疾病有关,包括炎症性肠病(IBD)和结直肠癌(CRC)<sup>[24]</sup>。本研究中实验组大鼠受到慢性刺激后线粒体表现为数量、大小和结构(肿胀)的改变,甚至可转化为空泡状结构,说明干热环境和噪音刺激导致结肠组织的病理性损伤,导致大鼠肠道能量供应不足,引起大鼠体重增长速度降低。杯状细胞的主要功能是分泌含有黏蛋白的、对结肠上皮起保护作用的黏性颗粒,当细菌直接侵入肠壁组织内时杯状细胞分泌大量黏性颗粒。黏性颗粒的增多进一步验证结肠组织存在炎症反应,说明干热环境和噪音刺激的共同干预可能诱发肠道炎症性疾病的发生。本研究 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学结果显示,与正常组比较,实验组大鼠血清中亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、肌酸、苯丙氨酸、柠檬酸、乙酰乙酸、 $\beta$ -羟丁酸及谷氨酰胺等代谢组分的水平升高,其中5种代谢物差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而代谢组分 LDL 水平降低。异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸是必需氨基酸,机体不能自身合成。此类氨基酸在血清中水平升高,极有可能是应激导致体内蛋白(主要是肌肉蛋白)的分解速度加快的结果<sup>[25]</sup>,其可能为实验组大鼠体重增

长缓慢的原因之一。异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸是支链氨基酸,具有抗疲劳作用<sup>[26]</sup>,其水平在血清中升高,导致与中枢疲劳有关的神经递质 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素水平下降<sup>[27-28]</sup>,使大脑兴奋性增加,减少睡眠使精神活跃。可以推测干热环境和噪音刺激使大鼠处于异常兴奋状态,与本研究实验中实验组大鼠出现暴躁、打斗等现象吻合。

血清中的乙酰乙酸和  $\beta$ -羟丁酸既是酮体的主要形式,又是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)氧化呼吸链的底物,其水平增高,通过底物水平磷酸化和氧化磷酸化加速三羧酸循环。亮氨酸、苯丙氨酸既可作为酮体合成的原料,促进酮体的产生,又可促进酮体的分解利用,血清中水平增高。支链氨基酸(亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)通过糖异生和生成酮体的方式参与机体的供能。苯丙氨酸是合成肾上腺素的原料,其水平升高,引起细胞内 cAMP 水平升高,使低活性的磷酸化酶 b 向高活性的磷酸化酶 a 转换,使肌糖原的分解速率增高。肌酸主要由骨骼肌细胞摄取,在线粒体中可以转变为磷酸肌酸并储存 ATP 的高能磷酸键,是能量储存和利用的重要化合物<sup>[29-30]</sup>。为了满足机体需要,磷酸肌酸到达肌原纤维后,迅速补充 ATP 的水平。血清中肌酸水平升高进一步说明机体利用磷酸肌酸产生 ATP 的量增多。

谷氨酰胺是为小肠提供主要的能源物质,促进小肠黏膜等上皮细胞生长、分化和增殖,尤其在应激和高代谢状态时,谷氨酰胺的需求量显著增加<sup>[31]</sup>。本研究中,谷氨酰胺在血清中水平升高,可能存在 2 种情况:(1)体内蛋白分解速度加快,氨基酸通过联合脱氨基作用生成  $\text{NH}_3$ ,而谷氨酰胺是氨在血中的运输载体,其水平必然升高;(2)肠道是利用谷氨酰胺的主要器官,若其功能异常则消耗的谷氨酰胺量就减少,由于机体的应激反应造成其在血清中水平升高;谷氨酰胺在血清中水平升高,说明肠道功能出现异常,进一步解释了干热环境和噪音刺激的共同干预可能为溃疡性结肠炎等非特异性炎症性疾病的原因。

LDL 是由血液中的极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)转变而来,是体内转运胆固醇的载体,其所运输的胆固醇可以转化成胆汁酸进入到肠道帮助脂类的消化吸收。脂蛋白的解毒作用可防止内毒素引发的炎症反应<sup>[32]</sup>,本研究中 UC 组大鼠血浆中 LDL 水平降低,此可能是全身逐渐开始出现炎症反应的一种表现。

在干热环境中采取干热药物灌胃、干热性饮水及各种慢性刺激可导致亚健康状态的产生,使体内糖、脂、蛋白代谢紊乱,三大营养物质的分解代谢速度加快,ATP 增多,但仍不能满足机体的需要,因此机体动员储存能量,大鼠处于高产能、高耗能及代谢紊乱

的高亢奋状态并导致机体内环境稳态改变,使机体对疾病的易感性增高。总之,干热环境和噪音等慢性刺激的延长会导致代谢紊乱,可能为导致代谢性疾病的危险因素。

## 参考文献

- [1] RESER J E. Chronic stress, cortical plasticity and neuroecology[J]. *Behav Processes*, 2016, 129:105-115.
- [2] SUN S, ZHOU J. Molecular mechanisms underlying stress response and adaptation[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(2):218-227.
- [3] MARIN M F, LORD C, ANDREWS J, et al. Chronic stress, cognitive functioning and mental health[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2011, 96(4):583-595.
- [4] YING Z L, XI C H, SHI J M, et al. Relationship between stress-related psychosocial work factors and suboptimal health among Chinese medical staff: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open* 2018, 8(3):e018485.
- [5] YI S, SHI W, WANG H, et al. Endoplasmic reticulum stress PERK-ATF4-CHOP pathway is associated with hypothalamic neuronal injury in different durations of stress in rats[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:152.
- [6] 阿合尔扎马尼·麦麦提,米热阿依·亚力昆,太力艾提·吐尔洪,等. 干寒环境对大鼠尿液与血浆代谢成分的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(11):115-120.
- [7] GENG Q L, JONATHAN F L, LEI Z H, et al. Stimulus-responsive nanomedicines for disease diagnosis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17):6380.
- [8] 王洋,蔡志钢,张永煜. 湿热环境对 CCl<sub>4</sub> 诱导大鼠肝炎模型的影响及代谢组学研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(1):101-108.
- [9] MOCO S, CANDELA M, CHUANG E, et al. Systems biology approaches for inflammatory bowel disease: emphasis on gut microbial metabolism[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(11):2104-2114.
- [10] BJERRUM J T, WANG Y, HAO F, et al. Metabonomics of human fecal extracts characterize ulcerative colitis, Crohn's disease and healthy individuals[J]. *Metabolomics*, 2015,

- 11:122-133.
- [11] STORR M, VOGEL H J, SCHICHO R. Metabolomics: is it useful for inflammatory bowel diseases [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29 (4): 378-383.
- [12] DE PTRTER V, VERBEKE K. Metabolomics as a diagnostic tool in gastroenterology [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2013, 4 (4): 97-107.
- [13] YAU Y, LEONG R W, ZENG M, et al. Proteomics and metabolomics in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(7): 1076-1086.
- [14] SCHICHO R, NAZYROVA A, SHAYKHUTDINNOV R, et al. Quantitative metabolomic profiling of serum and urine in DSS-induced ulcerative colitis of mice by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy [J]. *Proteome Res*, 2010, 9(12): 6265-6273.
- [15] 董浩然, 王萧, 桑传兰, 等. 温度、湿度对实验动物福利的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2012, 29(1): 59-65.
- [16] 赵纯雄. 缺氧和 NS398 对肾癌 786-O 细胞生物学行为和靶向治疗的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [17] 蒋荣荣. 温湿度等环境因素对 SD 大鼠福利的影响研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [18] 石亮, 孙佳惠, 孙蓉. 单一情绪刺激与复合情绪刺激对肝郁证动物模型作用的比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(4): 82-88.
- [19] 黄丽娟, 阳秀英, 何显教, 等. 高温、噪音对大鼠血压、血浆肾上腺素和醛固酮水平的影响 [J]. *广西医学*, 2016, 38(10): 1343-1345.
- [20] 张铭. 稳态应激-变化的稳态 [J]. *生理科学进展*, 2015, 46(4): 269-272.
- [21] CARTER J R, GOLDSTEIN D S. Sympathoneural and adrenomedullary responses to mental stress [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(1): 119-146.
- [22] 赵静, 万绍贵, 鲍登克. 线粒体损伤相关模式分子与宿主免疫调节 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2017, 33(1): 38-43.
- [23] CHE R, YUAN Y, HUANG S, et al. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(4): 367-378.
- [24] DAKOTA N J, ARIANNE L T. Gut bacteria signaling to mitochondria in intestinal inflammation and cancer [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11 (3): 285-304.
- [25] SZMELCMAM S, GUGGENHEIM K. Interference between leucine, isoleucine and valine during intestinal absorption [J]. *Biochem J*, 1966, 100(1): 7-11.
- [26] 王良峡, 刘若颖, 林福鸿, 等. 支链氨基酸在运动中的作用研究进展 [J]. *氨基酸和生物资源*, 2015, 37(1): 7-12.
- [27] 程明晨, 季苇. 5-羟色胺与多巴胺的关系及对运动疲劳的影响 [J]. *当代体育科技*, 2016, 6(12): 159-160.
- [28] 宋巧娟, 奚耕思, 贾艺舒, 等. 多巴脱羧酶及其与神经类疾病的关联性研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 7(8): 1595-1606.
- [29] 龚云, 王超. 运动疲劳对大鼠骨骼肌显微结构及糖代谢的影响 [J]. *兰州文理学院学报(自然科学版)*, 2017, 31(1): 77-81.
- [30] SUSANNE A, RAINER Z, IRIS T, et al. Creatine and creatine forms intended for sports nutrition [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61 (6): 167-175.
- [31] MOTTAGHI A, YEGANEH M Z, GOLZARAND M, et al. Efficacy of glutamine-enriched enteral feeding formulae in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25 (3): 504-512.
- [32] HARRIS H W, JOHNSON J A, WIGMORE S J. Endogenous lipoproteins impact the response to endotoxin in humans [J]. *Critical Care Medicine*, 2002, 30(1): 23-31.

(收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-01-20)