고강도 인터벌 트레이닝이 D-Gal/LPS로 유도된 마우스의 급성 간 부전에 미치는 효과

조진경, 박수현, 강현식

성균관대학교 스포츠과학과

Effect of High-Intensity Interval Training on Acute Liver Failure Induced by D-Galactosamine/Lipopolysaccharide in Balb/c Mice

Jin-Kyung Cho, Soo-Hyun Park, Hyun-Sik Kang

College of Sport Science, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

PURPOSE: This study investigated the protective role of high-intensity interval training against acute liver injury induced by D-galactosamine (D-Gal)/lipopolysaccharide (LPS).

METHODS: A total of 30 male BALB/c mice aged 5-week were randomly assigned to high-intensity, interval training group (EX, n=10) or control group in cage (Non-EX, n=20) for 10 weeks. Peritoneal injection of D-Gal (700 mg/kg body weight) and LPS (10 µg/kg body weight) was applied to induce acute liver injury, and liver tissue was harvested 6 hours after the injection. Hematoxylin and Eosin (H&E) staining was used for liver histology. Real-time PCR was used to quantify expression of pro-inflammatory and anti-inflammatory genes in the liver.

RESULTS: The liver histology showed that D-Gal/LPS treatment resulted in hepatic damage and increased number of neutrophils in conjunction with upregulation of hepatic IL-6 and TNF-α mRNAs and downregulation of hepatic PPARα and SIRT1 mRNAs. On the other hand, the 10-week interval training resulted in a significant improvement in cardiorespiratory fitness assessed as run time to exhaustion on a treadmill. In addition, the interval training attenuated the D-Gal/LPS-induced liver damage and increased number of neutrophil in conjunction with downregulation of hepatic IL-6 and TNF-α mRNAs and upregulation of hepatic PPARα and SIRT1 mRNAs.

CONCLUSIONS: This study suggests that high-intensity interval training suppresses the D-Gal and LPS-induced acute liver damage and inflammatory responses.

Key words: Acute liver failure, LPS, Inflammation, High-intensity interval training

서론

규칙적인 운동을 통한 심폐체력의 향상은 건강증진 및 질병예방에 긍정적인 효과를 유도하는 것으로 잘 알려져 있다. 다수의 선행 연구를 통해 규칙적인 운동이 심혈관 질환, 제2형 당뇨, 뇌졸중, 지방간 및 암의 유병률을 낮추는데 긍정적인 역할을 하는 것으로 보고하고 있다

[1,2]. 높은 심폐체력은 심혈관 질환 및 암 사망률과는 음의 상관관계를 갖는 반면 운동부족 혹은 비만은 이러한 만성질환으로 인한 사망률과 양적 상관관계를 갖는 것으로 보고되고 있는데[3,4], 이는 신체활동을 통한 체력증진이 만성질환으로 인한 사망률을 효과적으로 감소시키는데 중요한 역할을 할 수 있다는 사실을 의미하는 것으로 판단된다.

뿐만 아니라 최근 연구에 의하면 규칙적인 운동을 통한 항산화(an-

Corresponding author: Hyun-Sik Kang Tel +82-31-299-6923 Fax +82-31-299-6942 E-mail hkang@skku.edu

*본 연구는 2013년도 한국연구재단 학문후속세대 지원사업(NRF2013S1A5B5A01029303)의 지원비를 받아 수행되었음.

Keywords 급성 간 부전, LPS, 염증, 고강도 인터벌 트레이닝

Received 24 Jul 2017 **Revised** 31 Jul 2017 **Accepted** 1 Aug 2017

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ti-oxidation) 혹은 항염증(anti-inflammation) 반응의 향상은 급성(acute-) 혹은 만성적 간질환(chronic liver disease)의 임상적 결과를 최소화시키는데 효과적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 예를 들어, 운동은 지방조직에서 항염증 사이토카인인 아디포넥틴(adiponectin)을 분비시키는데 아디포넥틴은 간에서 아디포넥틴 수용체를 통해 후속반응기인 AMP-activated protein kinase (AMPK)와 Peroxisome proliferator activated receptors- α (PPAR α)를 통해 NF κ B, TNF- α 및 IL-6 등의 친염증성 사이토카인을 억제하는 역할을 한다[5]. 최근 연구에 의하면 운동에 의한 항염증 사이토카인 증가는 세포사멸 유도를 통해 간암으로의 진행을 지연 혹은 예방하는데 긍정적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다[6]. 미토콘드리아 기능상실은 간의 지방독성 혹은 산화성 스트레스를 증가시켜 간질환을 가속화시키지만 운동은 미토콘드리아의 생합성 및 지방산화 관련 효소의 활성도 증가를 통해 간질환을 억제시키는 긍정적인 효과를 유도하는 것으로 보고되고 있다[7]. 이점에서 한 가지 흥미로운 사실은 간질환에 대한 운동 트레이닝의 효과는 운동 강도와 밀접한 연관성이 있는 것으로 알려지고 있다. 그 예로서 최근 연구에 의하면 저강도/중강도에서 지속하는 운동에 비해 고강도 인터벌 운동이 지방간을 완화시키는데 효과가 있는 것으로 나타났고, 이는 미토콘드리아의 기능 향상 및 항염증 사이토카인 분비 증가로 인한 인슐린 민감성 증가를 통해 지방간을 완화시키는 것으로 보고했다[8].

급성 간 부전(acute liver failure)의 발병율은 낮지만 치사율이 높은 간질환으로 간에 광범위한 부분에서 급성 간세포 괴사가 일어나 간 기능의 상실과 염증반응의 증가가 가장 큰 특징이다[9]. 급성 간 부전 연구는 동물모델에서 많이 연구되는데 lipopolysaccharide (LPS)와 D-galactosamine (D-Gal)의 복합처치는 간 특이적인 손상을 일으키는 것으로 알려지고 있다. LPS와 D-Gal은 간의 대식세포(macrophage)인 쿠퍼세포(kupffer cell)를 활성화시키고 전사인자인 NF- κ B를 활성화시켜 염증성 사이토카인인 TNF- α 의 발현을 증가시켜 간 부전을 일으키는데 이는 사람 간염의 병리학적 특징과 유사한 것으로 보고되고 있다[10]. 또한, 최근 연구에 의하면 운동은 급성 간 부전에 간 보호 효과가 있는 것으로 알려지지만 고강도 운동을 통한 유산소성 체력 증진이 급성 간 부전의 임상결과에 대한 보호 효과를 연구한 사례가 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 10주간 고강도 인터벌 트레이닝을 통한 체력증가가 LPS와 D-Gal 복합처치로 유도된 급성 간 부전에 대한 보호 효과를 검증하는 것을 주요 목적으로 하였다.

연구 방법

1. 연구 대상

본 연구는 수컷 4주령 BALB/c 마우스 30마리를 오리엔트바이오(ORIENT Bio, Suwon, Korea)로부터 구입하여 1주간의 환경 적응 기간을 가

진 후 케이지 당 마우스 5마리씩 넣어 사육하고 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였다. 사육실 온도는 21°C로 유지하였고, 명기와 암기는 각각 12시간으로 조절하였다. 마우스의 체중은 매주 같은 요일에 측정하였다. 본 연구는 Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International (AAALAC International) 인증기관인 성균관대 의과대학 동물관리사용위원회의 검토와 승인을 거쳤으며, 실험동물의 관리와 사용에 관한 지침을 준수하며 시행하였다.

2. 연구 설계

총 30마리의 5주령 마우스를 무작위로 고강도 인터벌 트레이닝을 하는 그룹(EX, n=10)과 비운동 그룹(non-EX, n=20)으로 나누었다. 10주간 운동 증대 후, 비운동 그룹(non-EX+D-Gal/LPS, n=10)과 운동 그룹(EX+D-Gal/LPS, n=10)에 D-Gal/LPS를 처치하였고 아무 처치도 하지 않은 대조군(CON, n=10)집단으로 총 세 그룹으로 나누었다. 마우스 체력은 탈진 운동을 통해 측정하였고, 체력 측정 48시간 후 D-Gal/LPS를 이용하여 실험동물의 급성 간 손상을 유도하였다.

실험동물의 급성 간 손상은 마우스 체중(kg) 당 700 mg의 D-Gal (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany)과 10 μ g의 LPS (Sigma-Aldrich)를 생리식염수로 용해시켜 복강 내로 투여하였다[11]. 이때 대조군 집단은 생리식염수만 주입하였다. LPS를 투여하고 절식시킨 후 6시간 뒤에 마취한 후 희생하여 간을 적출하였다.

3. 운동 처치

운동은 트레이드 밀(Columbus Instruments, Inc., Columbus, OH)을 이용하여 10주간 주당 5회의 고강도 인터벌 트레이닝을 실시하였다. 운동집단은 2주간 운동 프로그램 적응 훈련을 통해 트레이드밀 속도와 운동 시간을 점증적으로 증가시켜 3주차에는 22 m/min 속도로 2분, 12 m/min 속도로 1분을 1 cycle로 하여 총 12 cycles (36분) 동안 본 운동을 하였고, 본 운동 시작 전과 후에 각각 10 m/min에서 준비운동과 정리운동을 실시하였다.

10주간 인터벌 운동 트레이닝 후, 마우스의 체력은 트레이드 밀을 이용한 탈진 운동(running to exhaustion test)으로 평가하였다. 탈진 운동은 트레이드 밀 경사도 5°에서 8 m/min의 속도로 시작하여 매 2분마다 1.8 m/min씩 증가시켜 탈진할 때까지 진행하였으며 운동 지속 시간으로 유산소성 운동 능력을 평가하였다[12]. 비운동 집단의 경우 트레이드 밀과 친숙해지기 위해 탈진 운동 전 2일간 15 m/min으로 10분간 운동을 실시하였다.

4. 측정 변인

1) 조직면역실험(H&E staining)

간 조직은 파라핀(paraffin)블록을 만들어 10% 포르말린 용액에 24

시간 고정된 뒤 microtome (CM3050S, Leica Microsystems, Nussloch, Germany)에 5 μ m 두께로 절편을 만들었다. 슬라이드를 흐르는 물에 헹군 뒤 alum haematoxylin 용액에서 핵을 염색한 후 흐르는 물에 헹구고, 그런 다음 0.3% acid alcohol 용액과 흐르는 물에서 순서대로 헹군 후 eosin 염색을 실시하고 봉입하였다. H&E 염색 슬라이드는 광학 현미경(Leica DMLS, Leica microsystems, Wetzlar, Germany)을 통해 관찰하고 사진촬영 하였다.

2) RNA추출 및 Taqman real-time PCR

간 조직의 total RNA는 RNeasy mini kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 이용하여 추출하였고 diethyl pyrocarbonate (Sigma, St. Louis, MO, USA)를 처리한 증류수에 녹여 분석 전까지 -70°C에서 보관하였다. RNA의 농도는 Nanodrop (Thermo Fisher Scientific Inc., Rockford, IL, USA)을 사용하여 측정하였다. Real-time PCR (Applied Biosystem, Foster City, California, USA)은 30 ng의 RNA와 Taqman probe 및 Taq-Man™ RNA-to-CT™ 1-Step Kit (Thermo Fisher Scientific Inc.)를 이용하여 RNA 발현량을 정량화 하였다. 모든 PCR 반응은 3번 반복실험을 수행하였고, β -actin을 이용하여 모든 표본의 발현을 균일화 하였다.

5. 자료 처리 방법

본 연구의 모든 자료는 평균과 표준편차(mean $\pm$ SD)로 표기하였다. 두 집단 간의 평균 비교 검정은 독립 표본 *t*-검정(unpaired *t*-test)을 이용하였다. 세 집단 간의 차이는 일원분산분석법(One-way ANOVA)을 이용하였고, 사후 검정은 LSD법을 이용하였다. 모든 통계분석은 SPSS-PC (version 18.0)를 이용하고 가설 검정을 위한 유의수준은 $\alpha=0.05$ 로 설정하였다.

연구 결과

1. 운동 유무에 따른 운동 수행능력 비교

10주간 인터벌 운동 트레이닝은 마우스 체중에 유의한 변화를 주지 않았다(Fig. 1A). 10주간 인터벌 운동 트레이닝 후 마우스의 유산소성 체력 변화를 확인하기 위해 탈진 운동을 실시한 결과 대조군에 비해 운동군에서 운동을 지속한 시간이 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타나 운동군에서 유산소성 체력이 증가된 것으로 나타났다(Fig. 1B).

2. 운동이 D-Gal/LPS로 유도된 간의 조직학적 형태에 미치는 영향

10주 간 인터벌 운동 후 D-Gal/LPS 처리하여 6시간 후 희생하였고 적출된 간의 형태학적 특징을 H&E 염색을 통해 관찰하였다. 그 결과 대조군은 조직학적으로 정상적인 형태였으나 비운동 집단에 LPS 투여군은 간조직의 disarray의 형태가 관찰되었고 호중구 세포(Neutrophil)가 많이 모여 있는 것이 관찰되었다. 그러나 10주간 인터벌 운동을 한 집단에 D-Gal/LPS를 처리했을 경우 간조직의 형태가 비운동 집단에 비해 비교적 유지가 잘 되었고 호중구 세포가 덜 모여있는 것이 관찰되었다(Fig. 2).

3. 운동이 D-Gal/LPS로 유도된 간의 항 염증 지표에 미치는 영향

10주간 인터벌 트레이닝이 마우스 간 손상에 미치는 영향을 알아보기 위하여 간 조직의 RNA 발현을 관찰하였다. 그 결과 비운동 집단에 D-Gal/LPS 처리는 IL-6와 TNF- α 의 RNA 발현량을 통계학적으로 유의하게 증가시키는 것으로 나타났고 고강도 인터벌 트레이닝을 한 마우스 그룹에 D-Gal/LPS 처리는 IL-6와 TNF- α 의 발현을 유의하게

Fig. 1. Effects of interval training on mice body weight (A) and exercise capacity (B). Data are presented as mean $\pm$ SD. Unpaired *t*-test was used to compare mean differences between the groups.

* $p<0.05$.

Fig. 2. Effects of interval training on 6-h exposure to D-Gal/LPS for hepatic histology. Black arrow represents neutrophil.

Fig. 3. Effects of interval training on 6-h exposure to D-Gal/LPS for mRNA expression of IL-6, TNF-α, PPARα and SIRT1. mRNA levels were normalized to β-actin. Data are presented as mean ± SD. One-way ANOVAs followed by LSD post-hoc tests, if necessary, were used to compare mean differences among the groups. Superscripts with different letters (i.e., a-b, b-c) indicate significant differences between two groups at $p=0.05$.

감소시켰으나 대조군 수준으로 감소되지는 않았다(Fig. 3). PPARα와 SIRT1 mRNA 발현량은 비운동 집단에 D-Gal/LPS를 처리했을 때 통계학적으로 유의하게 감소되는 것으로 나타났고 10주간 고강도 인터벌 트레이닝은 D-Gal/LPS에 의한 PPARα 및 SIRT1 mRNA 발현 감소를 억제하는 것으로 나타났다(Fig. 3).

논 의

본 연구는 10주간의 고강도 인터벌 트레이닝을 통한 심폐체력 향상이 D-Gal/LPS 처치로 유도된 급성 마우스 간 부전에 미치는 영향을 분석하였다. 그 결과 10주간의 고강도 인터벌 트레이닝은 마우스의 유산소성 운동능력을 증가시켰고 급성 간 부전에 대한 보호 효과가 있

는 것으로 나타났다. 특히, D-Gal/LPS 처치 6시간 후 간 조직을 적출하여 확인했을 때 운동 트레이닝은 간으로 호중구의 침윤과 염증반응의 증가 현상을 억제하여 간 부전에 대한 보호 효과를 유도하는 것으로 밝혀졌다.

LPS는 간 조직의 대식세포 표면에 위치하고 있는 Toll-like receptor (TLR)를 통해 대식세포의 활성화 그리고 염증 반응을 유발시키는 사이토카인 분비를 자극하게 된다. 즉, LPS 처치 후 대식세포의 TLR 인식을 통해 유도되는 염증성 사이토카인의 과다한 분비는 내재면역반응(innate immune response)에 핵심적인 역할을 하는 것으로 알려지고 있다[13,14]. 특히, TNF-α의 과발현은 호중구(neutrophil) 활성화 그리고 inducible nitric oxide synthase (iNOS) 활성화를 통해 NO 생성을 증가시킴으로써 조직의 산화성 스트레스를 유발시키는 것으로 잘 알려져 있다[15,16].

이 점에서 본 연구 결과 10주간 고강도 인터벌 트레이닝은 D-Gal/LPS 처치에 따른 호중구의 침윤 증가를 억제시키는 효과를 유도한 것으로 나타났다. 이러한 본 연구의 결과는 Wistar-Kyoto rats을 대상으로 4주간 트레드밀 운동이 LPS 처치 후 혈중 호중구, 단핵구 및 백혈구 수치의 증가를 억제시키고 염증성 사이토카인의 분비를 감소시킴으로써 간 손상을 보호하는 효과를 유도했다고 보고한 Chen et al. [17]의 연구와 일치하는 것으로 판단된다. 동물 실험 결과와 유사하게 Olesen et al. [18]은 임상연구를 통해 체력이 좋은 사람에게 LPS를 유도하여 급성 염증 반응을 일으켰을 때, 혈중 단핵구와 호중구 세포 수가 체력이 좋지 않은 사람에 비해 적게 나타난 것으로 보고하고 있다. 따라서 이러한 연구결과는 규칙적인 운동을 통한 체력 증진은 박테리아 감염 등으로 인한 급성 염증 반응이 일어날 때 백혈구, 단핵구 및 호중구의 활성화를 억제함으로써 간 조직의 손상 및 기능 상실을 최소화하는 긍정적인 효과를 유도한다는 사실을 의미하는 것으로 판단된다.

또한 본 연구에서 관찰된 급성 간 부전으로 인한 조직 손상과 기능

상실에 대한 체력 증진의 보호 혹은 억제 효과는 IL-6 및 TNF- α 와 같은 염증성 사이토카인의 발현 증가 억제를 통해 유도되는 것으로 판단된다. 이는 선행연구 결과와 일치하는 것으로 나타나는데, Olesen et al. [18]의 건강한 젊은 성인을 대상으로 한 연구에 의하면 훈련을 통한 심폐체력수준이 높은 사람이 심폐체력수준이 낮은 사람에 비해 LPS 처치 후 혈중 TNF- α 및 IL-6의 증가 수준이 유의하게 낮게 나타났으며, 이는 운동에 의한 에피네프린과 코르티솔 수준의 증가로 인한 항염증 효과의 결과인 것으로 보고한바 있다[19,20].

최근 동물 연구에 의하면 7주 간 자발적인 휠 운동을 한 후 LPS와 D-Gal을 복합 처치하여 간 특이적인 손상을 일으켰을 때, 운동 집단은 비 운동 집단에 비해 간 조직의 IL-6, IL-1 β , TGF- β mRNA의 발현량과 간 세포 사멸 수준이 유의하게 더 낮아지는 등 간 조직의 손상에 대한 보호능력이 더 높은 것으로 보고하였다[21]. Pepler et al. [22]의 연구에서도 10주간 자발적인 휠 운동을 한 후 LPS를 처치 했을 때 간 조직의 IL-6, TNF- α , IL-1 β , Ccl $_2$, Nos $_2$ 와 같은 염증성 사이토카인의 발현이 증가가 비 운동 집단과 비교했을 때 운동 집단에서 억제 되는 것으로 나타났고, 이는 HSP70/720의 발현 증가로 인한 간 조직의 항염증 반응의 긍정적인 결과일 것으로 판단하였다.

PPAR α 는 핵 호르몬 수용체로 지질대사, 포도당 항상성, 단백질 대사 및 세포 분화에 관여하며 특히 최근 연구에 의해 염증반응에도 관여하는 것으로 알려진다[23]. Yoo et al. [24]의 연구에 의하면 PPAR α null 마우스에 10 mg/kg의 LPS를 처치했을 때, PPAR α 가 정상수준으로 발현되는 wild-type 마우스에 비해 간 손상이 더 악화되는 것으로 나타났고, 이는 STAT1과 NF-kB-p65의 활성화가 매개되어 염증성 사이토카인의 증가와 항산화 효소 및 미토콘드리아 복합체(mitochondria complex)의 비활성화에 의한 것으로 확인되었다. 본 연구결과에서도 LPS/D-Gal 복합처치 후 비 운동집단의 간 조직에서 PPAR α 발현은 대조군에 비해 유의하게 감소한 반면, 운동 집단의 PPAR α 발현량은 대조군 수준으로 회복된 것으로 보아 10주간 고강도 인터벌 트레이닝에 따른 PPAR α 의 발현 증가가 간 조직의 항염증 반응을 유도하는데 긍정적인 작용을 했을 것으로 판단된다.

Sirtulin1 (SIRT1)은 NAD $^{+}$ 의존적인 탈아세틸효소로 산화스트레스 반응에서 염증과 세포 사멸을 조절하는 것으로 알려진다. SIRT1은 또한 D-Gal/LPS 유도에 따른 다양한 조직의 독성유발에 대한 보호 효과를 유도하는 것으로도 보고되고 있다[25]. 본 연구에서도 LPS 처치 후 비 운동 집단은 대조군에 비해 간 조직의 SIRT1 mRNA 발현량이 유의하게 감소했지만, 운동집단의 SIRT1 mRNA 발현은 대조군 수준으로 회복된 것을 확인하였다. 유사하게 Irahara et al. [26]의 연구에서도 LPS 처치 후 낮은 강도의 트레이드 밀 운동을 실시한 다음 생존시간을 측정해 본 결과 운동 집단은 비 운동집단에 비해 생존율과 지방산화(fatty acid oxidation)가 더 높은 것으로 관찰되었고, 특히 PGC1 α

mRNA 발현량이 유의하게 더 증가했다는 사실에 근거하여 SIRT1이 관여하는 미토콘드리아 생합성 및 지방산화가 생존율에 긍정적인 효과를 유도한 것으로 판단하였다. 이처럼 운동을 통한 체력의 증가는 항염증 뿐만 아니라 산화성 스트레스 반응을 억제하는 항산화 반응 및 미토콘드리아의 생합성 기능 증가를 통해 급성 간 부전으로 인한 간 조직의 손상과 기능 상실을 보호하는 긍정적인 효과를 유도하는 것으로 판단된다.

결론

본 연구에서 10주간 고강도 인터벌 트레이닝을 통한 체력 증진은 급성 간 부전에서 항염증과 항산화 반응을 증가시킴으로써 간 조직의 손상을 보호하는 긍정적인 효과를 유도하는 것으로 나타났다. 따라서 본 연구의 결과는 규칙적인 운동을 통한 심폐 체력의 증진이 박테리아의 감염과 같은 급성 염증 상황에 급성 간 부전에 의한 간 조직의 손상과 기능 상실을 완화 혹은 지연하는데 중요한 역할을 할 것으로 판단된다. 따라서 고강도 인터벌 트레이닝이 급성 간 부전에 대한 항염증 효과를 매개하는 하위 매커니즘을 검증하는 후속 연구가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Eliassoff R, Christou N. Intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine 2013;369(24):2357-2358.
2. Lucia A, Ramirez M. Muscling in on cancer. The New England Journal of Medicine 2016;375(9):892-894.
3. Garatachea N, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, et al. Elite athletes live longer than the general population: a meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings 2014;89(9):1195-1200.
4. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 2012;380(9838):219-229.
5. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. Hepatology 2009; 50(3):957-969.
6. Xing SQ, Zhang CG, Yuan JF, Yang HM, Zhao SD, et al. Adiponectin induces apoptosis in hepatocellular carcinoma through differential modulation of thioredoxin proteins. Biochemical Pharmacology 2015;93(2): 221-231.
7. Rector RS, Uptergrove GM, Morris EM, Borengasser SJ, Laughlin MH,

- et al. Daily exercise vs. caloric restriction for prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the OLETF rat model. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2011;300(5):G874-883.
8. Cho J, Kim S, Lee S, Kang H. Effect of training intensity on nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2015;47(8):1624-1634.
9. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology* 2009;6(9):542-553.
10. Stuart WD, Kulkarni RM, Gray JK, Vasiliauskas J, Leonis MA, et al. Ron receptor regulates Kupffer cell-dependent cytokine production and hepatocyte survival following endotoxin exposure in mice. *Hepatology* 2011;53(5):1618-1628.
11. Gong X, Duan R, Ao JE, Ai Q, Ge P, et al. Metformin suppresses intrahepatic coagulation activation in mice with lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced fulminant hepatitis. *Molecular Medicine Reports* 2015;12(4):6384-6390.
12. Kemi OJ, Loennechen JP, Wisløff U, Ellingsen Ø. Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *Journal of Applied Physiology* 2002;93(4):1301-1309.
13. Frost RA, Nystrom GJ, Lang CH. Lipopolysaccharide regulates proinflammatory cytokine expression in mouse myoblasts and skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2002;283(3):R698-709.
14. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clinical Microbiology Reviews* 2009;22(2):240-273.
15. Ramaiah SK, Jaeschke H. Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury. *Toxicologic Pathology* 2007;35(6):757-766.
16. Jaeschke H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. *Liver International* 2006;26(8):912-919.
17. Chen HI, Hsieh SY, Yang FL, Hsu YH, Lin CC. Exercise training attenuates septic responses in conscious rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2007;39(3):435-442.
18. Olesen J, Bienesø RS, Meinertz S, van Hauen L, Rasmussen SM, et al. Impact of training status on LPS-induced acute inflammation in humans. *Journal of Applied Physiology* 2015;118(7):818-829.
19. Monastera G, Secchi EF. Beta-adrenergic receptors mediate in vivo the adrenaline inhibition of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor release. *Immunology Letters* 1993;38(2):127-130.
20. Severn A, Rapson NT, Hunter CA, Liew FY. Regulation of tumor necrosis factor production by adrenaline and beta-adrenergic agonists. *The Journal of Immunology* 1992;148(11):3441-3445.
21. Huber Y, Gehrke N, Biedebach J, Helmig S, Simon P, et al. Voluntary distance running prevents TNF-mediated liver injury in mice through alterations of the intrahepatic immune milieu. *Cell Death & Disease* 2017;8(6):e2893.
22. Peppler WT, Anderson ZG, Sutton CD, Rector RS, Wright DC. Voluntary wheel running attenuates lipopolysaccharide-induced liver inflammation in mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2016;310(10):R934-942.
23. Francis GA, Fayard E, Picard F, Auwerx J. Nuclear receptors and the control of metabolism. *Annual Review of Physiology* 2003;65(1):261-311.
24. Yoo SH, Park O, Henderson LE, Abdelmegeed MA, Moon KH, et al. Lack of PPARα exacerbates lipopolysaccharide-induced liver toxicity through STAT1 inflammatory signaling and increased oxidative/nitrosative stress. *Toxicology Letters* 2011;202(1):23-29.
25. Ye J, Liu Z, Wei J, Lu L, Huang Y, et al. Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial-derived factors induced by LPS to PC12 cells via the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway. *Neuroscience Letters* 2013;553:72-77.
26. Irahara T, Sato N, Inoue K, Otake K, Ohtsuru S, et al. Low-intensity exercise in the acute phase of lipopolysaccharide-induced sepsis improves lipid metabolism and survival in mice by stimulating PGC-1α expression. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2016;80(6):933-940.