

- Damage: Brain plasticity and principles of guided recovery[J]. Psychological Bulletin,1999,125(5): 544—575.
- [14] Juan M. Muñoz-Céspedes, Marcos Rios-Lago, Nuria Paul, et al. Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults [J]. Neuropsychology Review, 2005,15(4):169.
- [15] 左传涛.脑中风患者脑功能重塑研究中应注意的问题[J]. 国外医学·放射医学核医学分册,2005, 29(1):1—5.
- [16] Karbe H, Herholz K, Halber M, et al. Collateral inhibition of transcallosal activity facilitates functional brain asymmetry[J]. J Cereb Blood Flow Metab,1998,18(10):1157—1161.
- [17] Mariacristina Musso. Training-induced brain plasticity in aphasia Brain [J]. ProQuest Psychology Journals,1999,122 (9): 1781—1790.
- [18] Rocea MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology[J]. Neurological Science,2006,27(3):24.
- [19] Lee DS, Lee JS, Oh SH, et al. Deafness: Cross-R modal plasticity and cochlear implants [J]. Nature, 2001,409 (6817): 149—150.
- [20] Nishimura H, Hashikawa K, Doi K, et al. Sign language “heard” in the auditory cortex[J]. Nature,1999,397(6715):116.
- [21] Rauschecker JP. Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex[J]. Trends Neurosci,1995,18(1):36—43.
- [22] Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans[J]. Nature, 1997,389(6647):180—183.
- [23] Matthew P Walker, Robert Stickgold. Sleep, Memory and Plasticity [J]. Annual Review of Psychology,2006, 57(9):139—143.
- [24] Robert A. Novelly. The debt of Neuropsychology to the epilepsies[J]. American Psychologist, 1992, 47(9):1126.
- [25] Vicki A. Anderson, Cathy Catroppa. Understanding predictors of functional recovery and outcome 30 months following early childhood head injury[J]. Neuropsychology,2006, 20(1): 42—57.

## · 综述 ·

# 运动对细胞因子动力学的影响及其机制探讨

于洋<sup>1</sup> 杨贤罡<sup>1</sup> 崔荣荣<sup>1</sup>

1983年Cannon JG和Kluger MJ<sup>[1]</sup>首次报道从受试者运动后获取的血浆注射入鼠腹腔,导致其直肠温度升高,提示运动诱发细胞因子反应。已证实大强度运动不仅导致致热反应,还引起中性粒细胞和单核细胞的激活及功能的增强,从而抑制细胞免疫导致传染易感性增加。细胞因子作为这种现象的调节因素被释放进入外周循环已成为目前关注的焦点。在全民健身和竞技运动领域,关注免疫与健康,预防过度训练所引发的运动性免疫抑制,探讨细胞因子动力学对运动的反应及其机制具有十分重要的理论意义和实践价值。本文就运动与细胞因子动力学的最新研究现状作一综述,以期促进该领域的进一步研究。

## 1 运动对细胞因子动力学的影响

细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类生物活性物质。主要介导和调节免疫应答,刺激造血功能并参与组织修复等。目前研究较多的主要有促炎性细胞因子:白细胞介素-1(interleukin-1,IL-1),白细胞介素-2(IL-2),干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ ,IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,TNF- $\alpha$ );多效能炎性细胞因子:白细胞介素-6(IL-6)和抗炎性细胞因子:白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)。

### 1.1 运动对促炎性细胞因子的影响

IL-1在体内诱导发热和急性期反应、刺激中性粒细胞产生。TNF- $\alpha$ 强力促进炎症,调节细胞的增生和分化,杀伤转化细胞。IFN- $\gamma$ 刺激T细胞、B细胞、巨噬细胞和NK细胞的生长和分化,上调抗原提呈细胞MHC分子的表达,促进Th1细胞的分化,抗病毒。

尽管一直认为TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 是急性期反应的主要诱发因子,目前大量的研究已表明这两种细胞因子的外周循环

浓度运动后无变化或变化很小,出现延迟性增加。一些研究在运动后检测不到TNF- $\alpha$ ,另外一些报道运动后TNF- $\alpha$ 浓度升高<sup>[2-3]</sup>。采用RT-PCR法测定7名男性受试者进行最大跑台运动应激实验后外周末梢血中直系TNF- $\alpha$ 的基因表达水平显著下降<sup>[4]</sup>,这与以前在血清水平或离体实验中观察到的结果相反。8周步行锻炼使口服普伐他汀药物期的血脂异常患者运动后血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平显著降低<sup>[5]</sup>。持续8周,3天/周,自愿车轮跑运动使7周龄BALB/c系鼠运动后腹腔巨噬细胞由脂多糖(LPS)诱导的IL-1 $\beta$ 产生和脾淋巴细胞由刀豆蛋白A(Con A)诱导的IL-2产生均显著高于安静对照组<sup>[6]</sup>。适度运动升高感染单纯性疱疹病毒(HSV-1)的老年鼠HSV-1特异性Th1细胞因子IL-2的水平<sup>[7]</sup>。但也有报道运动后IL-1水平没有变化<sup>[8]</sup>或降低<sup>[9]</sup>。

大量报道显示不同强度运动后IFN- $\gamma$ 增加<sup>[9-11]</sup>。适度运动增加感染HSV-1的老年鼠中HSV-1特异性Th1细胞因子IFN- $\gamma$ 的水平<sup>[7]</sup>。受过良好训练的划船运动员进行大强度运动后由抗CD2/抗CD28单克隆抗体刺激的IFN- $\gamma$ 分泌物显著上升<sup>[12]</sup>。不同负荷训练均上调IFN- $\gamma$  mRNA的表达,存在不一致的原因可能在于IFN- $\gamma$ 的分泌除了在翻译水平调节外,可能还有其他水平或途径的调节<sup>[9]</sup>。也有报道运动后IFN- $\gamma$ 水平没有变化<sup>[4,13]</sup>或降低<sup>[9]</sup>。

### 1.2 运动对IL-6的影响

IL-6主要调节T细胞和B细胞的功能,诱导急性期反应。尽管早期研究一直认为IL-1是运动导致血浆活性改变的原因,但可能存在其他未检测到的细胞因子<sup>[11]</sup>。当时的检测

<sup>1</sup> 沈阳体育学院,110102

作者简介:于洋,女,教授

收稿日期:2007-01-30

手段还不能完全区分 IL-1 和 IL-6, 后期在胸腺细胞增殖生物检定中检测到 IL-6。因此, 导致血浆活性改变和致热反应的可能是 IL-6 而不是 IL-1。后来的检测进一步证实了这种细胞因子就是 IL-6。大量研究均表明运动引起 IL-6 水平升高<sup>[14-16]</sup>, 运动鼠较安静鼠跖肌和比目鱼肌中 IL-6 mRNA 的表达增加<sup>[17]</sup>。但对冠心病患者进行 12 周有氧训练显著降低其 IL-6 水平<sup>[8]</sup>, 其机制不明, 笔者认为可能与机体的病理状态有关。

### 1.3 运动对抗炎性细胞因子的影响

IL-4 促进 B 细胞、T 细胞和单核细胞系列细胞的生长和发育。IL-10 刺激 B 细胞胸腺细胞和肥大细胞的增生, 抑制 Th1 细胞的生成。

运动对 IL-4, IL-10 的影响已有的报道较为一致, 运动后两者的水平均升高<sup>[8,13]</sup>。11 名健康成年男性进行 30min 大强度运动后 Th 淋巴细胞和单核细胞中的 IL-4 均显著增加<sup>[2]</sup>。经过良好训练的划船运动员进行大强度运动后由 LPS 诱导的 IL-10 显著上升<sup>[12]</sup>。持续 8 周, 3 天/周的自愿车轮跑运动使 7 周龄 BALB/c 系鼠运动后脾淋巴细胞由 Con A 诱导的 IL-4 的产生高于安静对照组<sup>[9]</sup>。抗炎性反应细胞因子可能作为细胞因子网络的调节因素, 起着对抗和适应全身性炎症反应的作用。

### 1.4 运动对细胞因子的综合影响

11 名健康成年男性进行 30min 大强度运动后 Th 淋巴细胞中, TNF- $\alpha$ , IL-6 和 IL-4 均显著升高, 而在单核细胞中, IFN- $\gamma$  和 IL-4 同样增加<sup>[3]</sup>, 提示运动产生的一系列促/抗炎性细胞因子、多效能炎症细胞因子表达增加可能是为了使机体更为有效的应对运动带来的各种应激反应。

运动后在尿液中检测到的多重细胞因子也表明运动可能诱发一系列细胞因子的表达<sup>[20]</sup>。此外还检测最大强度运动时血浆和尿液中各种细胞因子的浓度变化及其恢复过程。

最近已证实耐力性运动导致全身性粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF), IL-8 和单核细胞趋化蛋白(MCP-1)的释放和短时间运动后血浆 G-CSF, 粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), M-CSF, IL-8 和 MCP-1 随即升高<sup>[18]</sup>, 并且尿液中这些细胞因子浓度的升高程度显著高于血浆中观察到的结果。尽管在血液中自始至终未能检测到 TNF- $\alpha$ , 但在运动后 2h 尿液中出现<sup>[18]</sup>。血浆 IL-1 $\beta$  在运动后 2h 显著升高, 但血浆 IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra)比 IL-1 $\beta$  上升更快更明显。因此, IL-1 的生物活性至少是在外周循环中受到抑制。尽管在运动后仅存在血浆 IL-6 浓度升高的趋势, 运动后 1h 尿液中 IL-6 显著升高, 表明运动引起全身性释放 IL-6 但很快经代谢进入尿液。

对健康男性青年进行自行车测力计试验, 递增试验中 IL-1 $\alpha$  在一级负荷时显著升高, 而到达二级负荷后恢复至安静水平, 在持续 30min 的衡量实验中, 血浆 IFN- $\gamma$  在低强度负荷后 2h 的恢复期升高, TNF- $\alpha$  在大强度运动后显著升高<sup>[11]</sup>。G Paulsen 等观察到极量离心运动使血浆 G-CSF, IL-6 和 MCP-1 在运动后 6h 达到峰值, 而 M-CSF 在运动后即刻达到峰值<sup>[19]</sup>。C Weinstock 等<sup>[21]</sup>观察 15 名运动员力竭运动后 1h 血清和尿液中 IL-6 和 sIL-2R 显著升高, 血清 TNF- $\alpha$  亦

升高, 而尿液中 IL-2 在运动后下降, 其他检测指标(包括 IFN- $\gamma$ ) 均无显著差异。全血细胞培养液中由 LPS 诱导的 TNF- $\alpha$ , IL-1 和 IL-6 的释放、由 Con A 和 LPS 诱导的 IFN- $\gamma$  的释放和由 PHA 诱导的 IL-2 的释放在运动后 1h 均受到抑制, 而 Con A 诱导的 IL-2 的释放在运动后缓慢上升, 提示该试验所采用的运动强度和持续时间先激活免疫系统, 随即进行逆向调控而导致免疫抑制。运动后 20h 观测指标大多数恢复到运动前水平, 提示这种免疫抑制仅持续一小段时间即得到恢复。

### 1.5 影响运动对细胞因子动力学结果的因素

综上所述, 运动对细胞因子动力学的影响是多方面的, 许多学者采用不同的运动方法观察了运动对多种细胞因子的影响, 但得到的结果不完全一致, 可能存在以下两种解释。

**1.5.1 运动形式, 强度和持续时间**: 细胞因子增加的现象大多数出现在离心型运动后, 增加的幅度可能与运动持续时间有关。90% VO<sub>2</sub>max 负荷训练上调 IL-4 mRNA 及 IFN- $\gamma$  mRNA 基因表达的作用最强<sup>[9]</sup>。最新报道发现高强度运动组 IL-1ra 和 IL-10 浓度显著高于适度运动组和下坡跑运动组<sup>[22]</sup>, 提示运动强度对抗炎性细胞因子产物比细胞损伤起着更为重要的影响。

**1.5.2 测试方法的特异性和敏感性**: 目前比较常用的细胞因子免疫技术方法包括检测细胞因子蛋白浓度的酶联免疫吸附测定法和测定细胞因子 mRNA 的定量 PCR 法。采用时间分辨荧光分析法, 健康男性年青受试者在进行递增自行车测力计试验运动初期时, IL-1 $\alpha$  浓度即达到峰值, 而其他的细胞因子均在运动后升高, 这在以前的研究中从未报道<sup>[11]</sup>。相比较常用的酶联免疫吸附测定法, 这种方法具有高敏感性, 能检测到血浆细胞因子的细微变化。

## 2 运动时细胞因子动力学变化与 Th1/Th2 型细胞因子平衡

细胞免疫机能的维持有赖于 Th1 和 Th2 细胞机能的平衡, 通过观察它们各自特异的细胞因子(Th1 细胞: IL-2, IFN- $\gamma$  等)和(Th2 细胞: IL-4, IL-10 等)基因表达的变化有助于综合评价机体免疫功能<sup>[23]</sup>。运动训练后 Th1 型和 Th2 型细胞因子的变化特征及其在运动性免疫失衡诊断中的应用正日益受到重视。

以 55%, 70% 和 85% VO<sub>2</sub>max 强度分别进行 3 次, 6min/次的运动均能升高 IL-1 和 IFN- $\gamma$  水平, 而 IL-4 在运动期间没有变化, 结果提示体力活动可能改变 Th1 和 Th2 淋巴细胞之间的平衡<sup>[10]</sup>。陶占泉等<sup>[9]</sup>报道 5 周递增负荷训练可同时上调健康男性青年 Th1 细胞因子(IFN- $\gamma$ )和 Th2 细胞因子(IL-4)的 mRNA 表达, 但以 Th1 细胞因子的基因表达上调为主, 使机体的免疫平衡趋向 Th1 极化。处于冷空气环境中运动后 Th2 细胞因子 IL-4, IL-5 和 IL-10 优先分别上调了 12.9 和 10 倍, 其他一些细胞因子上调的幅度较低(IL-2 和 IL-6 分别上调 6 和 3 倍)或根本无变化(IL-1, IL-8, IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ )<sup>[13]</sup>, 提示暴露于冷空气下的运动能通过诱导局部 Th2 型细胞因子导致诸如哮喘类气管疾病, 也为运动导致应激激素升高在调控 Th1 细胞因子的产生和分布中扮演一定的角色提供依据。

血浆 IL-12 p40 浓度在马拉松运动后显著升高,而在血浆中检测不到 IL-12 p70,同时马拉松运动显著升高血浆 IL-6 和 IL-10 水平,两者具有相关性,提示 IL-6 作为 IL-10 的诱导因子,可能一定程度上导致 Th1/Th2 型细胞因子平衡趋向 Th2 型<sup>[19]</sup>。该研究证实特别是运动后 IL-12 p40 相对于 p70 显著过剩,这可能成为耐力型运动员细胞免疫抑制,力竭性运动后 Th2 型细胞因子比例升高,感染和变应性紊乱的高发生率的发生机制之一。

### 3 运动中细胞因子动力学的影响因素及作用机制

#### 3.1 细胞因子网络间相互作用

大强度运动导致促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  和炎症反应细胞因子 IL-6 的升高,这种释放通过细胞因子抑制剂(IL-1ra,sTNF-r1 和 sTNF-r2)和抗炎性细胞因子(IL-10)的释放来调节平衡<sup>[14]</sup>。应用比较 PCR 技术检测发现马拉松运动前在骨骼肌组织和 BMNC 中检测不到 IL-6 mRNA 的表达,马拉松运动后在肌肉活检中存在 IL-6 mRNA 的表达,而在 BMNC 中没有发现 IL-6 mRNA 的表达,同时 IL-1ra mRNA 的表达增加,提示运动导致骨骼肌局部 IL-6 的产生,引起外周 BMNC 中 IL-1ra 的产生。

#### 3.2 自由基作用

早期 Cannon 等的研究认为运动后氧自由基的增加可能为细胞因子产生的原因之一,而 VitE 对于 IL-1 $\beta$  分泌的影响可能因为其减少了氧自由基的生成。但后来的研究均不支持这一观点,急性补充高剂量的 VitC 对长时间运动中 IL-6 及其免疫反应没有影响<sup>[24]</sup>。TA Hagobian 等<sup>[25]</sup>报道在海拔 4300m,55%VO<sub>2max</sub> 强度运动能提高血浆 IL-6 和 CRP 水平,补充抗氧化剂(10,000IU  $\beta$ -胡萝卜素,200IU VitE,250mgVitC,50 $\mu$ g Se,15mgZn)不能减弱这种升高。对 20 名连续 7d,90min/d,75% VO<sub>2max</sub> 强度的 5%下坡跑运动的男性受试者分别补充抗氧化剂(500mg VitC 和 400mg VitE)和安慰剂,两组间运动导致细胞因子的变化没有差异<sup>[26]</sup>,不支持运动导致的炎症反应来源于氧自由基的诱导这一观点。

#### 3.3 单核细胞作用

早期研究提示单核细胞可能是血浆细胞因子动力学改变的因素之一。Shawn G. Rhind 等报道<sup>[27]</sup>9 名男性连续 7d 力竭性运动后发现运动后出现 IL-1 $\beta$ ,IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达的 CD14<sup>+</sup>单核细胞比例增加,与血清中观察到的细胞因子浓度变化相平行。提示单核细胞可能成为引起高细胞因子血症的原因之一。

但近来的研究对此提出异议。R. L. Starkie 等<sup>[28]</sup>观察到受试者以 70%VO<sub>2max</sub> 强度进行自行车运动持续 2h 对单核细胞自发产生的细胞因子没有影响,而 LPS 诱导的 IL-1 $\alpha$ ,TNF- $\alpha$  和 IL-6 阳性单核细胞在运动后即刻和 2h 显著升高,受 LPS 诱导的单核细胞在运动后即刻产生的 TNF- $\alpha$  及 2h 后产生的 IL-1 $\alpha$  和 TNF- $\alpha$  均显著减少。急性运动没有改变产生 IL-6 或 TNF- $\alpha$  的单核细胞的数量和比例,重要的是由单核细胞自发产生的细胞因子在运动后没有变化或降低,提示外周循环单核细胞不是运动中血浆 IL-6 水平升高的原因。长时间自行车运动增加 LPS 诱导的单核细胞细胞因子的

产生,但在运动后产生减少。血浆 IL-6 从安静时 2 pg/ml 上升到马拉松跑运动后的 120 pg/ml,但自发性产生 IL-6 的单核细胞数目却由于运动而减少<sup>[29]</sup>。Mark A<sup>[30]</sup>分析 Shawn G. Rhind 的研究后指出,LPS 能结合单核细胞表面抗体 CD14<sup>+</sup>,从而增加其表面细胞因子的表达,而选择 CD33<sup>+</sup>作为细胞表面染色抗体更为合适。

进一步研究发现<sup>[31]</sup>急性运动导致 IL-6 mRNA 在非运动肌中表达增加。Steensberg<sup>[32]</sup>也证实单侧踢腿运动导致的 IL-6 水平升高可单纯通过来自于收缩肌的释放来解释。以上的研究表明急性运动不能导致淋巴细胞内细胞因子的升高,而收缩肌可能是导致高细胞因子最可能的因素。

#### 3.4 肌肉作用-肌肉损伤和肌肉老化

最新的观点称在离心型运动后出现肌纤维机械性损伤,因而产生炎症反应和坏死过程。细胞因子的连续释放与外伤中观察到的现象相似,如 IL-6 水平升高和 TNF- $\alpha$  和 IL-1 水平降低<sup>[8]</sup>。肌纤维机械性破碎导致局部和全身性细胞因子的产生。持续 5d 口服消炎痛显著降低健康运动受试者运动后血清 IL-6 和升高 TNF- $\alpha$  和 IL-10 的水平<sup>[3]</sup>,提示伴随过度大强度运动产生的宿主防御反应和损伤。HM Schiøtz Thorud 等<sup>[33]</sup>的研究发现,外科处理是刺激骨骼肌中 IL-6 和 IL-1 $\beta$  mRNA 合成强有力的因素,而适度运动或电刺激均不能独立地影响收缩的比目鱼肌中细胞因子 mRNA 水平。

有研究表明 IL-6 水平升高与肌肉损伤之间存在联系,但是否两者之间存在因果联系需进一步研究。离心性运动伴随着血清 IL-6 浓度的升高,且在随后几天中和 CK 浓度呈显著相关性,但在向心性运动后无这种变化<sup>[34]</sup>,证实了运动导致的肌肉损伤和血清 IL-6 水平之间存在密切关联。细胞因子的产生过程和肌肉损伤存在着密切联系,骨骼肌组织活检中发现的 IL-6 mRNA 为离心性运动中肌纤维受到机械性损伤,刺激局部产生炎症因子这一观点提供了依据。

有报道发现鼠在持续整夜自发跑 2d 后出现 DNA 损伤,而在静息鼠中观察不到这种现象<sup>[35]</sup>,提示凋亡是骨骼肌损伤进一步发展而较晚出现的现象,应对运动导致的细胞因子水平升高是否与延迟性肌肉损伤中的凋亡过程有关进一步研究。

此外,运动导致肌肉损伤的程度还可通过随后发生的延迟性白细胞增多来反映,推测 G-CSF 和 GH 是主要的启动因子,应对运动肌和骨髓之间的内在联系进行深入研究<sup>[19]</sup>。

最近的研究采用实时 PCR 技术观察到离心运动后导致年青受试者 IL-6 转录增加 3.6 倍,而对老年受试者没有影响,提示骨骼肌老化可能通过对炎症因子表达调控方式的不同来减弱其对离心运动的适应能力<sup>[36]</sup>。Anders Dyhr Toft 的研究<sup>[37]</sup>表明,肌肉老化可能与对由运动导致的损伤的修复机制减弱有关。

#### 3.5 其他

**3.5.1 内毒素血症:**在髓膜炎和脓毒血症的实验模型中观察到内毒素诱发 TNF- $\alpha$  升高和随后的 IL-1 $\beta$  升高,和更迟的 IL-6 的升高。剧烈运动伴随着急性炎症反应的发生和外周各种炎症因子的增加,这与机体对脓毒血症和损伤的反应具有

相似性,随后血液中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-1ra 的释放和细菌性疾病观察到的结果类似,提示内毒素可能亦是运动后细胞因子浓度发生变化的原因。

有关 LPS 内毒素在运动中可能起到的作用仅见诸少数报道。运动员在进行 81.4km 长距离跑运动后,81%的受试者血浆内毒素浓度超过 0.1ng/ml 的上限值,其中 2%的受试者甚至超过 1ng/ml。马拉松运动员在比赛后血浆 LPS 水平升高。对 39 名自行车运动员进行 100min 骑行运动后出现的轻度疲劳症状进行研究发现,内毒素血症不是运动后疲劳症状的原因,且与横纹肌溶解症无关<sup>[8]</sup>。全身性内毒素血症发生时需冲破肠壁的机械性阻碍,肠道淋巴组织的免疫障碍和肝脏解毒作用。以上两则报道存在不一致的原因可能是由于跑步运动产生的震荡导致肠道细微损伤,减弱肠壁的阻碍作用,加重肝脏清除内毒素的负荷。

**3.5.2 前列腺素 E2:** 在离心运动后 24h 出现前列腺素 E2 水平升高和延迟性肌肉疼痛<sup>[9]</sup>,其时间过程提示两者之间存在联系。前列腺素的产生可能来源于巨噬细胞,有研究表明在上皮细胞,平滑肌和骨骼肌细胞中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  诱导前列腺素合成。因此,运动引发炎症性细胞因子产生可能刺激前列腺素的产生。进一步的证据来源在力竭性运动后随即产生血浆高水平的 IL-6,因此 IL-6 的产生或释放早于肌肉中中性粒细胞和巨噬细胞的堆积,前列腺素 E2 和 CK 的升高,以及感知到延迟性肌肉疼痛的时间。细胞因子与前列腺素之间的联系十分复杂,最新的研究显示前列腺素 E2 抑制 LPS 诱导的巨噬细胞的 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的产生,这种作用可能通过涉及 IL-10 在内的自分泌和旁分泌方式<sup>[10]</sup>,提示前列腺素 E2 可能对细胞因子反应起负反馈调节,从而抑制肌肉中的炎症反应。

**3.5.3 细胞因子信号传导抑制物-3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3):** Espen E 首次报道<sup>[17]</sup>运动诱发骨骼肌中 SOCS-3 的表达增加可能通过激活转录因子 NF- $\kappa$   $\beta$  从而引起运动中 IL-6 的表达增加。

12 周跑台运动使雌性 SD 鼠跖肌和比目鱼肌中 SOCS-3 的表达增加。将 SOCS-3 c DNA 与 NF- $\kappa$   $\beta$  在肌管中进行共转染,发现 SOCS-3 过表达使 NF- $\kappa$   $\beta$  转录活性增加。IL-6 基因启动子临近区域包含有 NF- $\kappa$   $\beta$  的结合位点,从而导致 IL-6 的表达增加。但 SOCS-3 是否通过激活该结合位点从而诱导 IL-6 的表达? 将 SOCS-3 与含有正常或突变的 NF- $\kappa$   $\beta$  结合位点的 IL-6 荧光素酶共转染,发现 SOCS-3 过表达能使含正常 NF- $\kappa$   $\beta$  结合位点的 IL-6 转录活性增加,而对含突变型 NF- $\kappa$   $\beta$  结合位点的 IL-6 转录活性没有影响。提示运动诱发骨骼肌中 SOCS-3 表达增加可能通过激活转录因子 NF- $\kappa$   $\beta$  从而引起运动中 IL-6 的表达增加。

#### 4 小结

目前大量的研究还集中于长时间运动对细胞因子的影响,短时间剧烈运动是否也能引起快速全身性细胞因子释放还需进一步研究。运动中细胞因子动力学的变化在一定程度上解释了细胞介导免疫抑制和来自于较低的 Th1 型/Th2 型细胞因子比例所产生的致敏反应,但细胞因子产物的来源和

作用机制目前还不能完全清楚地阐述,基于目前所得的实验结果产生了一些猜想,将在进一步研究中进行检验。

#### 参考文献

- [1] Cannon JG, Kluger MJ. Endogenous pyrogen activity in human plasma after exercise [J]. Science, 1983, 220: 617—619.
- [2] Frank Zaldivar, Jessica WR, Dan Nemet, et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes [J]. J Appl Physiol, 2006, 100: 1124—1133.
- [3] Rhind SC, Gannon GA, Shephard RJ, et al. Indomethacin modulates circulating cytokine responses to strenuous exercise in humans [J]. Cytokine, 2002, 19(3): 153—158.
- [4] Natelson BH, Zhou X, Ottenweller JE, et al. Effect of acute exhausting exercise on cytokine gene expression in men [J]. Int J Sports Med, 1996, 17(4): 299—302.
- [5] 刘大男,何作云. 运动锻炼对血脂异常患者血清黏附分子、细胞因子水平的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2004,26(11):678—681.
- [6] Sugiura H, Nishida H, Sugiura H, et al. Immunomodulatory action of chronic exercise on macrophage and lymphocyte cytokine production in mice [J]. Acta Physiol Scand, 2002, 174 (3): 247—256.
- [7] Kohut ML, Boehm GW, Moynihan JA. Moderate exercise is associated with enhanced antigen-specific cytokine, but not IgM antibody production in aged mice [J]. Mech Ageing Dev, 2001, 122(11): 1135—1150.
- [8] Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients [J]. Int J Cardiol, 2005, 100(1): 93—99.
- [9] 陶占泉,陈佩杰,王茹,等. 5 周递增负荷运动训练过程中 T-helper1 和 T-helper2 相关细胞因子基因表达的变化 [J].中国运动医学杂志, 2006, 25(3):271—275.
- [10] Moyna NM, Acker GR, Fulton JR, et al. Lymphocyte function and cytokine production during incremental exercise in active and sedentary males and females [J]. Int J Sports Med, 1996, 17(8): 585—591.
- [11] Kimura H, Suzui M, Nagao F, et al. Highly sensitive determination of plasma cytokines by time-resolved fluoroimmunoassay: effect of bicycle exercise on plasma level of interleukin-1 alpha (IL-1 $\alpha$ ), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), and interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) [J]. Anal Sci, 2001, 17(5): 593—597.
- [12] Smits HH, Grunberg K, Derijk RH, et al. Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise [J]. Clin Exp Immunol, 1998, (2): 463—468.
- [13] Michael S. Davis, Jerry R. Malayer, Lori Vandeventer, et al. Cold weather exercise and airway cytokine expression [J]. J Appl Physiol, 2005, 98: 2132—2136.
- [14] Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, et al. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during intense long-term muscle activity [J]. J Physiol (Lond), 1998, 508: 949—953.
- [15] Venkatraman JT, Pendergast D. Effect of the level of dietary fat intake and endurance exercise on plasma cytokines in runners [J]. Med Sci Sports Exercise, 1998, 30: 1198—1204.
- [16] Lancaster GI, Khan Q, Drysdale PT, et al. Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans [J]. J Appl Physiol, 2005, 98: 565—571.
- [17] Espen E Spangenburg, David A Brown, Micah S Johnson, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3) expression contributes to increases in interleukin-6 (IL-6) expression after exercise training [J]. FASEB J, 2006, 20: A390.
- [18] Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise [J]. Cytokine Kinetics Exerc Immunol Rev, 2002, 8: 46—48.
- [19] Suzuki K, Nakaji S, Kurakake S, et al. Exhaustive exercise and type-1/type-2 cytokine balance with special focus on interleukin-12 p40/p70 [J]. Exerc Immunol Rev, 2003, 9: 48—57.

- [20] Sprenger H, Jacobs C, Nain M, et al. Enhanced release of cytokines, interleukin-2 receptors, and neopterin after long-distance running [J]. Clin Immunol Immunopathol, 1992, 63: 188—195.
- [21] Weinstock C, Konig D, Harnischmacher R, et al. Effect of exhaustive exercise stress on the cytokine response [J]. Med Sci Sports Exerc, 1997, 29(3): 345—354.
- [22] Peake JM, Suzuki K, Hordern M, et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage [J]. Eur J Appl Physiol, 2005, 95(5-6): 514—521.
- [23] Smith LL. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response[J]? Sports Med, 2003, 33(5): 347—364.
- [24] Davison G, Gleeson M. Influence of acute vitamin C and/or carbohydrate ingestion on hormonal, cytokine, and immune responses to prolonged exercise [J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2005, 15(5): 465—479.
- [25] Hagobian TA, Jacobs KA, Subudhi AW, et al. Cytokine responses at high altitude: effects of exercise and antioxidants at 4300 m [J]. Med Sci Sports Exerc, 2006, 38(2): 276—285.
- [26] Emil Wolsk Petersen, Kenneth Ostrowski, Tobias Ibfelt, et al. Effect of vitamin supplementation on cytokine response and on muscle damage after strenuous exercise [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280: C1570—C1575.
- [27] Shawn G. Rhind, John W. Castellani, Ingrid K. M. Brenner, et al. Intracellular monocyte and serum cytokine expression is modulated by exhausting exercise and cold exposure [J]. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol, 2001, 281: R66—R75.
- [28] Starkie RL, Angus DJ, Rolland J, et al. Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans [J]. J Physiol, 2000, 528:647—655.
- [29] Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, et al. Circulating monocytes are not the source of elevation in plasma IL-6 and TNF- $\alpha$  levels after prolonged running [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280: 769—774.
- [30] Mark A. Febbraio, Rebecca L. Starkie, Shawn G. Rhind, et al. The cellular origin of plasma cytokine expression after acute exercise [J]. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol, 2002, 282:1253—1257.
- [31] Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, et al. Carbohydrate attenuates the increase in plasma IL-6, but not in skeletal muscle IL-6 mRNA, during exercise in humans [J]. J Physiol (Lond), 2001, 533: 585—591.
- [32] Steensberg A, van Hall G, Osada T, et al. Local production of IL-6 in contracting skeletal muscles can account solely for the exercise-induced increase in plasma IL-6 [J]. J Physiol (Lond), 2000, 529: 237—242.
- [33] HM Schiøtz Thorud, Wisloff U, Lunde PK, et al. Surgical manipulation, but not moderate exercise, is associated with increased cytokine mRNA expression in the rat soleus muscle [J]. Acta Physiol Scand, 2002, 175(3): 219—226.
- [34] Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, et al. The cytokine response to strenuous exercise [J]. Can J Physiol Pharmacol, 1998, 76: 505—511.
- [35] Sandri M, Carraro U, Podhorska Okolov M, et al. Apoptosis, DNA damage and ubiquitin expression in normal and mdx muscle fibers after exercise [J]. FEBS Lett, 1995, 373: 291—295.
- [36] Koichiro Hamada, Edouard Vannier, Jennifer M. Sacheck, et al. Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise [J]. The FASEB Journal. Published online November 19, 2004.
- [37] Anders Dyhr Toft, Lars Bjørn Jensen, Helle Bruunsgaard, et al. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, 283: C289—C295.
- [38] Moore GE, Holbein ME, Knochel JP. Exercise-associated collapse in cyclists is unrelated to endotoxemia [J]. Med Sci Sports Exercise, 1995, 27: 1238—1242.
- [39] Peake JM, Suzuki K, Hordern M, et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage [J]. Eur J Appl Physiol, 2005, 95(5-6): 514—521.
- [40] Strassmann G, Patilkoota V, Finkelman F, et al. Evidence for the involvement of interleukin 10 in the differential deactivation of murine peritoneal macrophages by prostaglandin E2 [J]. J Exp Med, 1994, 180: 2365—2370.

## · 综述 ·

# 脂肪组织来源的基质细胞向神经细胞分化及其在脑缺血疾病治疗中的应用进展

董 静<sup>1</sup> 刘 斌<sup>1</sup>

近年来, 细胞移植治疗脑缺血疾病已成为研究热点, 多种细胞已被用于基础研究及临床治疗中。目前常用的种子细胞是骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs), 它在一定的条件下可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌母细胞和神经细胞<sup>[1-5]</sup>。但骨髓穿刺具有创伤性, 有一定的痛苦, 且只能得到少量的细胞(大约  $1 \text{ MSC}/10^5$  基质干细胞), 需经体外大量扩增才能满足临床需要, 是一个费时、昂贵、并有细胞污染和丢失风险的过程, 因此, 广泛、大量使用颇为受限。理想的自体干细胞应该符合以下条件: ①易于获得; ②获取过程中患者无不适感或仅有轻微不适感; ③不经过体外的高度培养和扩增就能产生足够量的细胞数目。最近的研究提示, 脂肪组织来源的基质细胞(adipose tissue-derived stromal cells, ADSCs)完全符合以上要求, 而且脂肪组织与骨髓在胚胎发育过程中均源自中胚层, Ugarte 等<sup>[6]</sup>利用从同一人体中提取的两种细胞加以对比, 发现它们的粘附基质细胞、生长动力学、细胞衰减、多向分化能力及基因转导能力类似, ADSCs

有可能替代 BMSCs, 成为新的组织工程的种子细胞来源。本文就 ADSCs 的发现、取材来源、分离培养、生物学特性、神经细胞方向分化潜能及其在脑缺血疾病治疗中应用方面的研究做一综述。

## 1 ADSCs 细胞的发现

2001年, 美国的 Zuk 等<sup>[7]</sup>和日本的 Mizuno 等<sup>[8]</sup>以外科切除或吸脂方式获得的人或大鼠脂肪组织为研究对象, 按照 Katz 等<sup>[9]</sup>的干细胞分离方法, 消化离心等简单处理脂肪组织后获得一个显微镜下呈成纤维细胞形态的细胞群, 体外培养过程中发现该细胞群具有稳定的倍增效应和低衰老性, 且能够向多种细胞类型分化, 与干细胞所特有的多向分化潜能及自我

<sup>1</sup> 华北煤炭医学院附属医院神经内科, 河北省唐山市, 063000

作者简介: 董静, 女, 硕士研究生

收稿日期: 2007-01-30