

- creatine supplementation on muscle power, endurance, and sprint performance [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2002,34(2): 332—343.
- [17] Odland LM, MacDougall JD, Tamopolsky MA, et al. Effect of oral creatine supplementation on muscle [PCr] and short-term maximum power output [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 1997, 29: 216—219.
- [18] Reardon TF, Ruell PA, Fiatarone Singh MA, et al. Creatine supplementation does not enhance submaximal aerobic training adaptations in healthy young men and women [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2006, 98(3): 234—241.
- [19] Chwalbinska-Moneta J. Effect of creatine supplementation on aerobic performance and anaerobic capacity in elite rowers in the course of endurance training [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2003, 13(2): 173—183.
- [20] Cribb PJ, Williams AD, Stathis CG, et al. Effects of whey isolate, creatine, and resistance training on muscle hypertrophy [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, 39(2): 298—307.
- [21] Ferguson TB, Syrotuik DG. Effects of creatine monohydrate supplementation on body composition and strength indices in experienced resistance trained women [J]. *J Strength Cond Res*, 2006, 20(4): 939—946.
- [22] 杨则宜. 肌酸的补充与运动能力 [J]. *体育科学*, 2000, 20(1): 76—78.
- [23] Armentano MJ, Brenner AK, Hedman TL, et al. The effect and safety of short-term creatine supplementation on performance of push-ups [J]. *Mil Med*, 2007, 172(3): 312—317.
- [24] Hass CJ, Collins MA, Juncos JL. Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21(2): 107—115.
- [25] 王雷, 张立. 磷酸肌酸在医学及运动中的应用 [J]. *武汉体育学院学报*, 2002, 36(5): 37—39.

· 综述 ·

运动对癌症患者免疫功能的影响及康复治疗应用的研究进展

于 洋¹ 杨贤罡¹

运动能改善先天免疫系统活性, 诱导巨噬细胞和细胞因子的产生, 提高自然杀伤细胞(natural killer, NK)的数量和活性。有关运动、免疫与癌症防御之间的联系, 国外学者已提出一些相应理论。倒置“J”学说(Inverted J Hypothesis)提示适度运动能增强免疫系统功能, 降低癌症易发敏感性, 而重复多次的力竭性运动可能会抑制免疫系统功能, 增加癌症易发敏感性^[1]。免疫学监督理论(the theory of immune surveillance)认为, 许多潜在的癌细胞在临床诊断前, 已经被先天性和/或获得性免疫系统所识别或破坏而得以清除^[2]。肿瘤只在癌细胞逃脱免疫监督时才能产生。变异细胞或通过减少其肿瘤抗原表达, 或通过受损的免疫应答, 来逃避免疫系统对其破坏^[3]。

1 癌症及其治疗手段对患者免疫功能的影响

已有的研究显示, 癌症及其治疗对患者免疫系统均产生明显的影响, 且均表现为导致免疫抑制。乳腺癌Ⅲ期患者外周血 CD₄⁺/CD₈⁺T 淋巴细胞比值较正常对照组显著降低^[4], 提示乳腺癌患者在淋巴系统受侵犯后或晚期(Ⅲ、Ⅳ期)出现明显的细胞免疫功能降低。流式细胞技术检测 64 例乳腺癌患者外周血中 CD₄⁺, CD₂₅⁺调节性 T 细胞占 T 淋巴细胞的百分比显著高于乳腺良性肿瘤患者和健康志愿者, 且与 CD₈⁺, CD₂₈⁺T 细胞和 NK 细胞呈负相关, 对乳腺癌患者具有免疫抑制作用^[5]。

6 例急性淋巴细胞白血儿童化疗期间粒细胞、CD₃⁺、

CD₄⁺、CD₈⁺、CD₁₉⁺、CD₂₅⁺和 PHA 诱导的淋巴细胞增殖较健康对照组显著下降^[6]。化疗显著降低肺癌患者肺泡巨噬细胞数目^[7]。氟达拉滨(Fludarabine)治疗使白血病患者 T 细胞(CD₄⁺)亚群显著下降。周期性环磷酰胺、甲氨蝶呤和 5-氟尿嘧啶方案化疗使乳腺癌患者淋巴细胞总数, T 细胞(CD₄⁺, CD₈⁺), B 细胞(CD₁₉⁺), NK 细胞(CD₃⁺CD₁₆⁺CD₅₆⁺)和激活性 T 细胞数目均下降^[8], NK 细胞和 LAK 细胞功能下降, 且持续至治疗后 6 个月, T 和 B 淋巴细胞对丝裂原刺激反应能力显著受损^[9]。

放射疗法能引起乳腺癌患者和子宫内膜癌患者 NK 细胞溶解活性显著下降; 结肠直肠癌患者 NK 细胞数目显著减少^[10]; 鳞状上皮细胞肺癌患者淋巴细胞总数和 T 细胞(CD₄⁺, CD₈⁺)数目减少, T 细胞对丝裂原刺激的增殖能力下降; 鳞状上皮细胞癌患者淋巴细胞总数和 T 细胞(CD₄⁺, CD₈⁺)数目减少, CD₄⁺/CD₈⁺比值和 T、B 细胞对丝裂原刺激的增殖能力下降^[11]。

外科术后免疫系统同样显著受损, 包括单核细胞吞噬功能、抗原提呈和超氧化物释放、B 细胞免疫球蛋白产物、T 细胞丝裂原反应和 IL-2 产物^[12]。乳腺癌患者接受乳房切除术后 NK 细胞溶解活性显著下降。胃癌和结肠癌患者接受手术治

1 沈阳体育学院运动生理生化教研室, 辽宁省沈阳市苏家屯区金钱松东路 36 号, 110102

作者简介: 于洋, 女, 教授

收稿日期: 2008-01-03

疗后 LAK 细胞产生能力降低,且 LAK 细胞产生受抑制的同时伴随 NK 细胞(CD_{56}^{+})数目的减少。

然而,有关治疗中和治疗后免疫功能的变化和癌症病程,如并发症和复发率等之间联系的报道比较缺乏。但已有的初步研究均提示这与常规治疗手段所导致的免疫抑制有关,这种免疫抑制现象可能使癌症患者复发和转移的风险更大。化疗期间嗜中性粒细胞和淋巴细胞数目下降程度与癌症复发率之间存在联系。晚期宫颈癌患者接受化疗后产生的淋巴细胞增殖反应能力减弱与预后和存活率呈负相关^[13]。接受手术治疗的结肠直肠癌患者,复发前出现 T 细胞(CD_4^{+})数目减少,强调受损的免疫功能在肿瘤复发中的重要性^[14],对此需进一步深入研究。

2 运动对癌症患者免疫功能的影响

常规癌症治疗手段(放疗、化疗及外科手术)均对癌症患者免疫功能产生显著的影响,癌症治疗手段均趋向于导致免疫抑制。而运动导致癌症相关免疫系统成分及功能的变化已逐渐受到人们的关注。癌症患者在治疗中和治疗后进行运动锻炼能显著改善 NK 细胞溶解活性(natural killer cell cytolytic activity, NKCA)和单核细胞功能,升高循环粒细胞比例,缩短嗜中性粒细胞减少症的持续时间。

从首次化疗至出院期间(约 2 周),7 次/周,中等强度,30min/次的监护下床上测力计锻炼使 70 名自体血细胞移植癌症患者较常规护理对照组中性粒细胞减少症的持续时间显著缩短^[15]。35 例胃癌患者进行 3 次/d,30min/次的关节活动度运动,骨盆倾斜运动,股四头肌等长收缩运动,随后为持续 2 周,10 次/周,30min/次的监护下手臂或自行车测力计锻炼后 NKCA 较常规护理对照组升高^[16]。24 例 I 期和 II 期女性乳腺癌患者治疗后进行持续 5 周,5 次/周,60%—86%×HRmax 强度,30—40min/次的监护下自行车测力计运动,随后为持续 6 月,2—3 次/周,中等强度的自主自行车运动中, CD_{56}^{+} 在第 5、29 周较实验前无变化,而 NKCA 在第 29 周较实验前和第 5 周升高^[9]。粒细胞总数无变化而其比例在第 29 周较第 5 周和实验前增加,淋巴细胞比例在第 29 周较第 5 周下降,单核细胞比例在第 29 周较第 5 周和实验前下降,RDSE 吞噬指数在第 29 周较实验前升高,而 ADHE 吞噬指数在任意时间点均无变化^[17]。绝经期后乳腺癌存活者进行 3 次/周,持续 15 周的自行车测力计运动训练能增加淋巴细胞溶解活性,但未激发用 PHA 培养的外周血淋巴细胞 3H -TdR 摄取^[18]。

但也存在不同报道,6 例急性淋巴细胞白血病儿童在化疗期间进行为期 12 周,3—4 次/周,70%—85%×HRmax 强度,30min/次的运动后 CD_3^{+} 、 CD_4^{+} 、 CD_8^{+} 、 CD_4^{+}/CD_8^{+} 、 CD_{25}^{+} 较健康对照组下降,而 IL-2 激发的细胞溶解活性较健康对照组增加,但差异无显著性^[9]。12 名女性乳腺癌患者治疗后进行持续 8 周,3 次/周,75%×HRmax 强度,60min/次的监护下步行运动,同时结合抗阻力训练后发现,相同亚剂量负荷时运动组较常规护理对照组粒细胞、 CD_3^{+} 、 CD_3^{-} 、 CD_{16}^{+} 、 CD_{56}^{+} 、嗜中性粒细胞和 NKCA 均无变化^[19]。

3 运动对癌症患者免疫功能影响的机制

有研究对免疫监督理论提出质疑,如接受免疫抑制剂治疗的患者免疫系统相关癌症的发生率上升,而其他常见癌症,如肺癌、乳腺癌和结肠癌的发生率无明显变化^[3]。尽管某些癌症与免疫系统无关,但有研究提示特异性免疫应答仍然是该类肿瘤细胞防御体系中重要的组成部分^[2—3,20—21]。

获得性和先天性免疫系统成分能对肿瘤细胞产生抗癌应答^[20]。获得性免疫系统需要识别肿瘤抗原以便进行抗癌性 T 细胞应答。位于肿瘤细胞上的肿瘤抗原分为肿瘤特异性移植抗原(tumor-specific transplantation antigens, TSTA)和肿瘤相关移植抗原(tumor-associated transplantation antigens, TATA)。TSTA 仅存在于肿瘤细胞,而 TATA 既存在于肿瘤细胞,而且胚胎发育期时在正常细胞中也存在表达,但在成人中一般不表达^[3]。

人体 T 细胞所能识别的肿瘤抗原可分为 4 种类型:①肿瘤细胞表达基因所编码的抗原;②肿瘤细胞表达基因变异所编码的抗原;③特定分化期或分化谱系所表达的抗原;④特定肿瘤过度表达的抗原。有关人体抗肿瘤免疫应答相关的肿瘤抗原,免疫系统中涉及癌症防御的细胞成分和可溶性成分分别见表 1—3^[3,22—23]。

有关运动对癌症患者免疫功能影响的机制目前还不明了,但基于已有的研究也存在一些推测。细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)通过颗粒胞吐作用介导肿瘤细胞的凋亡,此过程需要端粒酶 B(granzyme B, GrB)和 6-磷酸-甘露糖/胰岛素样生长因子受体(the mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor receptor, CI-MPR)间的相互作用^[23]。胰岛素样生长因子能刺激乳腺癌细胞 CI-MPR 的释放^[24],乳腺癌细胞中胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)诱导 CI-MPR 数目下降,可能意味着 GrB-CI-MPR 作用减弱,降低肿瘤细胞对 CTL 诱导凋亡效应的敏感度。而运动能降低 IGF-1,抗阻力训练可导致女性受试者 IGF-1 降低^[25]。因此,运动可能通过降低 IGF-1 水平,减少乳腺癌细胞 CI-MPR 的释放,增加 CTL 和乳腺癌细胞之间 GrB-CI-MPR 的相互作用数目,从而促进 CTL 诱导的癌细胞凋亡。Ngo 等^[26]的研究也发现低脂饮食加运动干预手段使血清胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGF Binding Protein-1)升高,IGF-I 减少,引起 LNCaP 与 LAPC-4 前列腺癌细胞增殖减少并诱导其凋亡。

此外,运动对免疫系统功能的影响可能通过神经内分泌,体温升高,能量供应和生物活性分子等机制进行介导。目前,运动免疫学中神经-内分泌-免疫网络最为人们所关注,主要包括儿茶酚胺、生长激素、皮质醇、 β -内啡肽和性激素等。在未来对癌症人群的运动免疫学实验中,应注意和考虑这些物质之间的内在联系及它们在癌症防御、降低癌症复发和/或转移几率和延长存活期中所扮演的角色。运动引发免疫功能变化导致癌症防御及控制的相关机制需深入研究。

4 运动在癌症康复过程中的应用

尽管存在局限,但所有研究结果一致表明,运动对癌症患者的体质和生存质量均产生良好的效应。美国癌症协会(American Cancer Society)也推荐癌症存活者积极参与运动锻炼,而且将运动锻炼作为癌症存活者缓解疲倦乏力的一种

表1 人体抗肿瘤免疫应答相关的肿瘤抗原

肿瘤排斥抗原	癌症	免疫系统识别
Bcr/Abl	慢性骨髓性白血病	T细胞
突变型 p53	多方面	T细胞
特异型免疫球蛋白	B细胞淋巴瘤	抗体和T细胞
突变型 Ras	腺体癌	T细胞
黑色素瘤抗原-1(MAGE 1)	黑色素瘤	T细胞
黑色素瘤抗原-3(MAGE 3)	黑色素瘤	T细胞
T细胞识别的黑色素瘤抗原	黑色素瘤	T细胞
酪氨酸酶	黑色素瘤	T细胞
Gp100	黑色素瘤	T细胞
上皮黏蛋白(MUC 1)	乳腺癌、胰腺癌	T细胞

表2 免疫系统中涉及癌症防御的细胞成分

成分	抗癌功能	作用机制
细胞毒性 T细胞	诱导肿瘤细胞凋亡	颗粒酶介导的淋巴细胞胞吐作用;Fas/FasL途径诱导靶细胞凋亡
NK细胞	主要针对缺少主要组织相容性抗原复合物 I 和 II 抗原表达的靶细胞,诱导肿瘤细胞凋亡	相对应的信号传导模式
巨噬细胞	通过 IL-1 和 TNF 抗原提呈源破坏肿瘤细胞	抗体依赖性细胞介导毒性反应
嗜中性粒细胞	通过过氧化产物和自由基破坏肿瘤细胞	抗体依赖性细胞介导毒性反应

表3 免疫系统中涉及癌症防御的可溶性因子

成分	来源	靶细胞	抗癌功能
急性反应期蛋白 C-反应蛋白	肝脏	肿瘤细胞	使肿瘤细胞对单核细胞吞噬作用更敏感
细胞因子类白 细胞介素-1	单核细胞 巨噬细胞 B细胞	T细胞 B细胞 NK细胞 巨噬细胞 嗜中性粒细胞	同刺激激活作用;促进成熟和克隆扩增;增强细胞溶解活性;趋化牵引效应
肿瘤坏死因子- α	巨噬细胞	肿瘤细胞	细胞毒性效应
肿瘤坏死因子- β	T细胞	肿瘤细胞 巨噬细胞 嗜中性粒细胞	细胞毒性效应;增强细胞吞噬活性
干扰素- α	粒细胞	肿瘤细胞 NK细胞 巨噬细胞	抑制肿瘤细胞生长;活化作用;活化作用
干扰素- γ	T细胞 NK细胞 巨噬细胞	巨噬细胞	增强细胞溶解活性
制瘤素 M (Oncostatin M)	巨噬细胞 T细胞	肿瘤细胞	抑制肿瘤细胞生长

疗法。因此,运动应成为癌症患者康复治疗过程中的一部分。癌症患者的运动训练持续时间一般为2周到4—6个月之间,大部分为6—10周左右。具有代表性的训练计划包括3—5次/周,每次训练持续时间以逐渐增加到持续运动30min以上为目标。最常用的训练手段主要为跑台和户外步行,住院期可采用床上测力计或自行车踏板运动。训练强度一般为60%—85%×HRmax,包括大肌肉群参与的运动(如步行、游泳或者自行车等)应该是每项训练计划的中心部分,以保证参与者能适应该形式的运动,增加肌肉耐力和延长重复收缩时间,此外,癌症患者的康复训练还必须包括抗阻力训练(包括自主控制负荷或借助特殊仪器)。美国运动医学会(American Society of Sports Medical, ACSM)推荐至少2次/周,20—60min/次的耐力训练以维持和改善机体功能能力^[7]。然而,大多数癌症患者在训练初期不能达到这个目标,特别是治疗期间和病情加剧时。此种情况下,应着重进行每日多次的低、中等强度运动。短时间运动和休息相结合,持续时间应逐渐增加,依此累积运动量来达到训练的要求。有关癌症存活者初期治疗后运动处方制定的指导方针具体见表4^[8]。

5 禁忌证

虽然迄今为止还没有运动对癌症患者及存活者产生不良影响的报道,因此,运动疗法对癌症引发的疲劳是有效和安全的。尽管如此,某些情况下谨慎还是有必要的。癌症患者出现严重贫血(Hb<8g/dl)、发热(>38℃)或恶病质(体重减轻35%以上)时应禁止剧烈运动。骨折风险较大(原发性或转移性骨癌患者)和血小板计数低于 $5.0\times 10^9/L$ 的患者应避免高冲击性和碰撞性的运动。游泳能增加细菌感染几率,中性粒细胞低于 $0.5\times 10^9/L$ 者不宜从事该项运动,肾盂引流管和主要静脉通路管和膀胱导尿管的患者也不宜从事游泳运动。伴有运动失调,眩晕或周围神经病变的患者宜进行室外步行和自行车测力计训练,而不宜进行需要较多平衡能力和协调能力的运动,如跑台上步行和户外自行车骑行。对于上肢运动受限的患者(如乳房、腋前线或胸腔外科手术等)应集中单独锻炼腿部肌肉。

6 展望

已有的研究提示运动能改善癌症患者免疫系统功能,但

表4 癌症存活者初期治疗后运动处方制定的指导方针

	低强度耐力运动	中等强度耐力运动	高强度耐力运动	递增抗阻运动	柔韧和伸展运动
运动初期时靶心率	20%—39%	40—59%	60%—84%	—	—
运动强度($VO_2\max\%$)	40%—50%	60—75%	$\geq 75\%$	—	—
自我感觉用力等级	10—11	12—13	14—16	—	—
代谢当量(METs)	2—4	4—6	6—8	—	—
持续时间(min/d)	45—60	20—60	20—45	以中等强度进行8—10种不同形式的大肌肉群的抗阻力训练1—2组,8—12次/组	每个动作坚持20—30s;每个动作至少重复2次。
频率(d/周)	5—7	3—5	3—5	2—3,隔天进行。	3—7
运动方式	庭院护理等	步行(4.0—6.4km/h)游泳、自行车等	慢跑($\geq 8.0\text{km/h}$)快速游泳、快速自行车		对大肌肉群进行轻柔的延伸、弯曲和伸展运动

靶心率= $0.20-0.84\times(220-\text{年龄}-\text{安静心率})$;持续时间可以通过全天多次短时间的低强度耐力运动进行累积

是这些研究在样本量、实验设计、运动干预手段、体能评估和免疫功能评估方面存在局限,大量的问题仍未得到解决。未来的研究有必要从运动是否能癌症存活者复发和/或转移的风险和延长存活期入手。同时先进技术方法的应用将进一步促进研究的深入。如使用磁共振影像学方法有助于观察运动可能导致癌症患者的软组织变化。老年癌症人群在衰老、疾病及治疗三方面因素作用下,死亡风险最大,而有关运动对老年癌症患者作用的研究还很缺乏^[9],有待于针对此类人群进行深入研究,并制定出相应的指导措施。

参考文献

- [1] Woods JA, Davis JM, Smith JA, et al. Exercise and cellular innate immune function [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1999, 31: 57—66.
- [2] Spaner D, Radvanyi L, Miller RG. Immunology related to cancer. In: Tannock IF, Hill RP, editors. *The Basic Science of Oncology* [M]. New York: McGraw-Hill, 1998. 240—262.
- [3] Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. *Kuby Immunology* [M]. New York: W.H. Freeman, 2000.
- [4] 李勇,邹雄,张铎,等. 乳腺癌患者肿瘤细胞 HLA 表达及机体免疫状态的研究[J]. *山东大学学报*, 2002, 40(5): 461—464.
- [5] 刘俊田,岳杰,任秀宝,等. 乳腺癌患者外周血 CD⁴CD²⁵调节性 T 细胞的检测及意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(7): 423—425.
- [6] Shore S, Shephard RJ. Immune responses to exercise in children treated for cancer [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 1999, 39: 240—243.
- [7] Haku T, Yanagawa H, Ohmoto Y, et al. Systemic chemotherapy alters interleukin-1 beta and its receptor antagonist production by human alveolar macrophages in lung cancer patients [J]. *Oncol Res*, 1996, 8: 519—526.
- [8] Sabbionio ME, Castiglione M, Hurny C, et al. Interaction of tamoxifen with concurrent cytotoxic adjuvant treatment affects lymphocytes and lymphocyte subsets in breast cancer patients [J]. *Support Care Cancer*, 1999, 7: 149—153.
- [9] Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, et al. Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 1994, 14: 1033—1036.
- [10] Orsi AJ, Tax AW, Nuamah I, et al. Natural killer cells over time in patients with colorectal cancer [J]. *Cancer Practice*, 1996, 4: 252—257.
- [11] Tisch M, Heimlich F, Daniel V, et al. Cellular immune defect caused by postsurgical radiation therapy in patients with head and neck cancer [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 119: 412—417.
- [12] Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations [J]. *Eur J Surg*, 1996, 162: 105—112.
- [13] Marana HR, Silva JS, Andrade JM, et al. Reduced immunologic cell performance as a prognostic parameter for advanced cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2000, 10: 67—73.
- [14] McMillan DC, Fyffe GD, Wotherspoon HA, et al. Prospective study of circulating T-lymphocyte subpopulations and disease progression in colorectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 1997, 40: 1068—1071.
- [15] Dimeo F, Fetscher S, Lange W, et al. Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high dose chemotherapy [J]. *Blood*, 1997, 90: 3390—3394.
- [16] Na YM, Kim MY, Kim YK, et al. Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in stomach cancer patients after curative surgery [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81: 777—779.
- [17] Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, et al. Exercise, cancer and the immune response of monocytes [J]. *Anticancer Res*, 1995, 15: 175—180.
- [18] Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, et al. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 98(4): 1534—1540.
- [19] Nieman DC, Cook VD, Henson DA, et al. Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients [J]. *Int J Sports Med*, 1995, 16: 334—337.
- [20] Chen L, Linsley PS, Hellstrom KE. Costimulation of T cells for tumor immunity [J]. *Immunol Today*, 1993, 14: 483—486.
- [21] Nicolini A, Ferrari P, Spinelli R, et al. Cell-mediated immunity in breast cancer patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 1996, 50: 337—343.
- [22] Berinstein NL. Biological Therapy of Cancer. In: Tannock IF, Hill RP. *The Basic Science of Oncology* [M]. New York: McGraw-Hill, 1998. 420—442.
- [23] Motyka B, Korbitt G, Pinkoski MJ, et al. Mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is a death receptor for granzyme B during cytotoxic T cell-induced apoptosis [J]. *Cell*, 2000, 103: 491—500.
- [24] Confort C, Rochefort H, Vignon F. Insulin-like growth factors (IGFs) stimulate the release of $\alpha 1$ -antichymotrypsin and soluble IGF-II/mannose 6-phosphate receptor from MCF7 breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 1995, 136: 3759—3766.
- [25] Schmitz KH, Ahmed RL, Yee D. Effect of a 9-month strength training intervention on insulin, insulin-like growth factor I, IGF-binding protein 1 and 3 in 30–50-year-old women [J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2002, 11: 1597—1604.
- [26] Ngo TH, Barnard RJ, Leung PS, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 modulate prostate cancer cell growth and apoptosis: possible mediators for the effects of diet and exercise on cancer cell survival [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6): 2319—2324.
- [27] American College of Sports Medicine Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1998, 30: 975—991.
- [28] Jones LW, Demark-Wahnefried W. Diet, exercise, and complementary therapies after primary treatment for cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 1017—1026.
- [29] Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58(1): 82—91.