

·综述·

运动干预对免疫衰老影响的研究进展*

李 睿¹ 李春艳^{1,2}

“免疫衰老”指随年龄增长机体免疫系统退化,对病原微生物的抵抗力下降、对疫苗免疫反应减弱的现象。老年人感染性疾病及恶性肿瘤的患病率和死亡率高是一突出现象,在美国65岁以上老年人死因中癌症、肺炎、流感、败血病和肾炎等位列于前十,而这些疾病均与免疫衰老引发免疫功能异常有关。

免疫衰老的发生与多种因素有关:与机体长期暴露于病原体引发持续感染,致使免疫器官微环境改变、免疫细胞耗竭及功能丧失有关;与活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)对细胞内DNA及膜结构损伤有关;与白细胞端粒长度

缩短及端粒酶活性下降等有关。免疫衰老既降低了适应性免疫功能,也影响天然免疫功能。而规律的运动锻炼能延缓免疫功能的增龄性降低,是一种简单而又经济的对抗免疫衰老的方式。

1 运动与免疫衰老的研究现状

最早开展运动与免疫衰老研究的是David Nieman,其首次发现规律的中等强度运动能显著降低上呼吸道感染几率。近年来已有众多横向(见表1)及纵向研究(见表2)结果报道。

表1 老年人的运动锻炼情况与免疫衰老状态(横向研究)

文献	研究对象	运动情况	结果
Nieman DC, et al.(1993) ^[1]	女性,不运动组,73.5 ± 1.2y (n=30);运动组,72.5 ± 1.8y (n=12)	不运动组:过去的6个月内每周进行20min以上的运动不足3次,VO _{2max} =18.7 ± 0.9 ml/kg·min;运动组:每天进行1h以上耐力运动,坚持5年以上,VO _{2max} =31.3 ± 0.9ml/kg·min。	NK细胞毒性↑;T细胞增殖↑;淋巴细胞数量→;URTI机会↓。
Ogawa K, et al.(2003) ^[2]	女性,不运动组,63 ± 1y (n=12);运动组,63 ± 1y (n=9)	不运动组:久坐,VO _{2peak} =27.8 ± 0.9ml/kg·min;运动组:步行协会会员,VO _{2peak} =32.3 ± ml/kg·min。	IL-2 ⁺ /CD8 ⁺ 、IL-4 ⁺ /CD8 ⁺ 和IL-4 ⁺ /CD4 ⁺ ↑; IFN-γ/IL-4→。
Colbert LH, et al.(2004) ^[3]	70—90y的男女(n=3075)	运动时间和能量消耗来自于受试者自述。	血清CRP、IL-6和IFN-α水平↓。
Ludlow AT, et al.(2008) ^[4]	60.3 ± 4.9y(n=69)的男女	据受试者自述的能量消耗进行分组:中等运动组(991~2340 kCal/周),大运动组(>3541 kCal/周),小运动组(<990 kCal/周)。	与大运动组和小运动组比较,中等运动组的白细胞端粒长度↑,白细胞端粒酶活性→。
Spielmann G, et al.(2011) ^[5]	18~61y的健康男子(n=102)	据VO _{2max} 分组。	初始CD8 ⁺ T细胞↑,衰老CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ T细胞↓。

2 运动对适应性免疫衰老的影响

2.1 CD4⁺和CD8⁺T细胞

衰老时外周T细胞发生复杂变化。老年人与年轻人外周T细胞数量相同,但细胞亚群和显型差异巨大,老年人晚

期分化显型T细胞(KLRG1⁺/CD28⁻/CD27⁻/CD57⁺)比例、衰老CD8⁺T细胞数量及特异性抗原决定簇更高。但是,与久坐组比较,从事体育活动的老年人T细胞增殖能力更强,记忆和衰老T细胞数量更少。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.03.023

*基金项目:湖北省教育规划重点项目(2011A014)

1 武汉体育学院健康科学学院,武汉,430070; 2 通讯作者

作者介绍:李睿,女,硕士,讲师; 收稿日期:2012-11-15

表2 运动对老年人免疫衰老的影响(纵向研究)

文献	研究对象	运动情况	结果
Fairey AS,et al.(2005) ^[6]	久坐的更年期乳腺癌女性患者(n=52),59±6y	实验组(n=24):70%—75% VO _{2peak} 有氧运动,15—35min/次,3次/周,持续15周;控制组(n=28):无固定运动。	T细胞增殖↑,NK细胞毒性↑,中性粒细胞呼吸爆发→,细胞因子(IL-1α,TNF-α,IL-6,IL-4,IL-10,TGF-β1)水平→,T细胞,B细胞和CD14 ⁺ 单核细胞,NK细胞数量→,T细胞CD28,CD45RO或CD25表达→。
Campbell PT,et al.(2008) ^[7]	健康,惯于久坐,绝经后肥胖妇女(n=108),50—70y	实验组:40%—75%最大心率有氧运动和抗阻运动,16—45min/次,5次/周,持续12个月;控制组:60min伸展和放松活动,1次/周,持续12月。	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T→,NK细胞毒性→,T细胞增殖→,淋巴细胞,T细胞,CD4 ⁺ T细胞,CD8 ⁺ T细胞,NK细胞,B细胞数量→。
Shin YA,et al.(2008) ^[8]	肥胖妇女(n=16),46.8±6.4y	实验组(n=8):60%VO _{2peak} 走或跑,45min/次,3次/周,持续6个月;控制组(n=8):无固定运动。	白细胞端粒长度→,急性运动的抗氧化作用↑,对急性运动的氧化应激↓。
Woods JA,et al. (2009) ^[9]	69.9±0.4y,健康(n=144)	实验组(n=74):45%—70% VO _{2max} 心血管锻炼,10—60 min/次,3次/周,持续10个月;控制组(n=70):随意伸展活性,75min/次,2次/周。	对三价流感疫苗免疫应答的持续性↑,严重程度及睡觉无序↓。
Shimizu K,et al.(2011) ^[10]	61—79y,健康(n=24)	实验组(n=12):12周耐力或抗阻运动,2次/周,控制组(n=12):无固定运动。	CD8 ⁺ /CD28 ⁺ T↑;淋巴细胞,T细胞,CD4 ⁺ T细胞,CD8 ⁺ T细胞数量→;CD14 ⁺ /TLR-4 ⁺ 单核细胞数量→。

经常跑步组(60岁以上)T细胞增殖能力比不跑步组高44%。18—61岁健康男子VO_{2max}与外周血初始T细胞数正相关,与衰老CD8⁺T细胞(KLRG1⁺/CD28⁻)数负相关,VO_{2max}高于均值组衰老CD8⁺T细胞数量比VO_{2max}低于均值组低40%^[5]。然而在校正VO_{2max}后,年龄与初始/衰老细胞比例的相关性消失,说明衰老次于有氧能力来决定T细胞显型。

运动干预对T细胞免疫的积极效应在不爱好运动者中未得到体现。115例超重或肥胖绝经后妇女(50—75岁)进行12个月有氧运动,VO_{2max}提高约14%,T细胞增殖未见改变^[7];10周—12个月的抗阻训练增强了肌肉力量,却未影响T细胞增殖。另外,受试者的健康状况也可能影响免疫系统对运动的反应,绝经后乳腺癌患者进行有氧运动可提高T细胞增殖能力^[6]。Woods等^[9]先后对人和鼠的研究发现:人体运动组T细胞增殖明显增加,初始细胞(CD45RA⁺)和记忆细胞(CD45RO⁺)比例不变;而老鼠运动能够显著逆转鼠记忆/初始细胞比例的增龄性增长,说明人体和鼠对运动训练的反应存在差异。

T细胞表面CD28的表达随着T细胞的活化逐渐消退。有研究报道过运动干预对T细胞表面CD28表达的影响。32周耐力和抗阻运动对体弱老人(87岁)CD4⁺T细胞或CD8⁺T细胞表面的CD28、CD45RA、CD45RO或HLA-DR(活化T细

胞)表达没有影响。久坐老年妇女(60—77岁)在完成12个月中等强度抗阻训练后,CD4⁺或CD8⁺T细胞CD28的表达水平无明显差异。然而61—76岁老年人6个月有氧运动后,CD4⁺T细胞表面CD28表达水平显著增加^[10],该研究未报道CD8⁺T细胞表型的变化。

对于CD4⁺/CD8⁺,研究表明运动对老年人血液CD4⁺/CD8⁺没有影响^[11]。不过应该注意到,这些研究对象在运动干预前CD4⁺/CD8⁺比值并不低于1.0。因此,若对慢性病毒感染者如丙型肝炎或HIV患者(CD4⁺/CD8⁺<1.0)进行运动干预的话,CD4⁺/CD8⁺比值增加还是存在可能的。

2.2 IL-2与IL-2受体

T细胞识别抗原后的活化过程依赖于IL-2与受体的相互作用,启动细胞的生长、分化和效应性记忆T细胞的形成。随着年龄增长IL-2及其受体的分泌与表达下降。规律的运动与老年人IL-2表达增高有关。4年健身走使老年妇女CD8⁺T细胞表达IL-2显著增加^[3]。女运动员(40岁以上)CD8⁺T细胞丝裂原刺激诱导表达的IL-2增至同龄非运动员的2倍,且运动训练类型对CD4⁺T细胞IL-2的表达量没有影响^[2]。有跑步习惯的老年人培养PBMCs经LPS刺激后IL-2的水平上升,T细胞增殖能力增强。24个月有氧运动后,62—86岁老年妇女培养淋巴细胞IL-2表达高于同龄不运动

妇女,但IL-4或IFN- γ 的表达未见差异^[12]。

IL-2受体表达的上调更能显示T细胞的功能。研究发现,体外用CD3单克隆抗体刺激时,积极运动老年妇女(60—98岁)T细胞IL-2 α 链受体CD25的表达水平更高。然而,体弱老人进行32周运动干预后,CD4⁺或CD8⁺T细胞CD25表达没有变化^[13]。

2.3 Th1/Th2和Th17细胞

衰老可引起Th1/Th2比例失衡,Th1/Th2比例失衡反作用于T细胞又致其功能紊乱。最早有报道老年人具有Th2优势,年轻人有Th1优势,并假设运动能使老年人的Th1/Th2平衡趋向于Th1型。事实上,运动提高老年人T细胞免疫,主要是糖皮质激素可能抑制Th1细胞分泌IL-12和IFN- γ ,而上调Th2细胞分泌IL-4、IL-10和IL-13。这种变化是趋向于Th2细胞介导的体液免疫,不是免疫抑制。马拉松比赛后IL-6和IL-10水平显著增加,同时产生IL-12p40^[14]。IL-12p40在IL-12p70水平过高时产生,是IL-12p70的拮抗剂,能分化Th1细胞并产生Th1型细胞因子。有研究认为,中等强度运动能诱导应激激素变化,炎症降低,呼吸性病毒感染后Th1型反应滞后。也有观点认为中等强度运动增强Th1细胞因子,力竭或剧烈运动增强Th2型细胞因子的产生^[15]。

流感病毒感染的动物运动(20min/d,4天)后Th1细胞因子特别是IFN- γ 水平显著降低^[4,16];鼠运动1周后,Th1/Th2平衡改变^[17];不同月龄的BALB/c鼠(2—4月龄年轻组、16—18月龄老年组)进行中等强度运动后,用HSV-1感染,老年鼠脾细胞Th1细胞因子IL-2、IL-12和IFN- γ 水平增加,Th2型细胞因子(IL-10水平)未见增加,也未见运动对年轻鼠产生明显影响^[18]。推测运动对Th1/Th2平衡的影响与年龄有关。

Th17独立于Th1或Th2,能分泌IL-17参与固有免疫和某些炎症反应。Th17细胞通过募集中性粒细胞和单核巨噬细胞向感染部位聚集,促进宿主抵御胞外病原微生物。与年轻人比较,老年人的初始CD4⁺T细胞产生更多的IL-17,而记忆性CD4⁺T细胞更少产生IL-17^[19]。至于急性或慢性运动是如何影响IL-17和/或Th17还不清楚。Duzova等^[20]证明,鼠进行大强度跑步运动后血清IL-17水平增加,而Lowder等^[16]则发现哮喘鼠运动训练后IL-17和IL-6显著降低。遗憾的是,运动在IL-17和Th17细胞之间是如何发挥调节作用的目前还缺乏报道。

2.4 调节性T细胞Tregs

Tregs(CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)虽然只占淋巴细胞总数的5%—10%,却是功能及表现型多样化的细胞群,能抑制机体对自体 and 变应原过强的免疫反应,Tregs功能失调将导致过敏、哮喘等自身免疫性疾病^[21],也在胚胎和移植耐受上发挥重要作用^[21—22]。然而,Tregs介导的抑制功能也可能阻止机体抗肿瘤免疫反应,导致癌症等重大疾病发生^[21]。

规律的运动能增加Tregs,特别是Tregs功能紊乱引起的重大疾病患者。规律的太极拳运动后健康控制组Foxp3的表达未见增加,而2型糖尿病患者Foxp3表达显著增加^[23];中等强度运动能同时增加哮喘鼠肺和纵膈淋巴结CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs的数量和抑制功能^[16]。提示适宜的运动可使患者异常的免疫反应得到逆转。然而,6周高强度运动后,健康鼠CD4⁺CD25⁺T细胞和Foxp3⁺细胞增加,而中等强度运动后未见增加,说明过高强度运动可能抑制免疫系统,导致上呼吸道感染风险增加^[24]。从优秀青少年游泳运动员急性运动后循环CD4⁺CD25⁺细胞数量和细胞Foxp3的表达量增加,可见这些细胞对一次急性运动的反应强烈^[25]。

3 运动对天然免疫衰老的影响

3.1 自然杀伤(natural killer, NK)细胞

随着年龄增长,NK细胞增殖速率下降,细胞毒活性、细胞因子和趋化因子水平降低。衰老也能改变NK细胞的表型。随着年龄增长,CD56bright与CD56dim比值下降,且随着抑制性受体KLRG1的下降^[26]以及CD57表达上升^[11]而成倍下降,同时,CD57⁺NK细胞与CD8⁺T细胞比值增加。由于CD57⁺NK细胞复制潜能较低,能分泌大量IFN- γ ,细胞溶解酶活性较强,CD57可作为NK细胞高度成熟的标记。

但是潜伏性CMV感染也可能引起NK细胞表型改变。CMV潜伏性感染的健康成年人血液NK细胞CD57表达水平更高,KLRG1和CD158a表达水平更低^[27]。CMV感染者NK细胞对一次急性运动的反应更低,说明潜伏性CMV感染可能削弱NK细胞的应激反应^[27]。

有氧能力不同的老年女性,血液NK细胞数量相当,但是有氧能力高者NK细胞的溶细胞能力更强。运动形式不同,对NK细胞影响不同。与伸展性和柔韧性练习的控制组比较,6个月有氧运动(3次/周)后老年人(平均年龄65岁)NK细胞的体外抗K562肿瘤细胞株的细胞毒活性增强^[9]。然而,绝经后妇女(50—75岁)12个月(45min/d,5次/周)有氧运动,除最大摄氧量增加14%以外,NK细胞毒性未见改变^[7]。Nieman等^[1]曾先后报道,有氧运动能增加年轻肥胖人群NK细胞功能,而未提高健康老年妇女NK细胞功能,表明有氧运动在提高非健康人群NK细胞功能上可能更有效果。

3.2 中性粒细胞

随着年龄增长成熟和成熟前中性粒细胞数量增加,而CD16的表达下降、吞噬能力减弱、趋化性减弱,细菌更易入侵并黏附宿主。中性粒细胞杀菌能力的增龄性降低,主要是由于细胞信号通路中钙离子通量下降引起氧自由基产生速率降低。

有横向研究显示规律的运动训练与老年男性血液中性粒细胞数量降低有关^[29]。而大量纵向研究发现运动训练对

健康老年人中性粒细胞数量没有影响^[9,30]。但是,6周规律的有氧运动后超重妇女中性粒细胞数量下降,可能与胰岛素敏感性和BMI变化率有关^[31]。说明运动训练可能有助于降低慢性低度炎症患者中性粒细胞数量。同时还发现老年运动组中性粒细胞的吞噬能力下降趋势变缓。奇怪的是,绝经后乳腺癌患者15周的有氧运动后,中性粒细胞颗粒或呼吸爆发没有差异^[6]。可见,中性粒细胞的功能可能出现增龄性减弱,而运动锻炼对这种增龄性变化造成什么影响还需要深入研究。

3.3 单核/巨噬细胞

单核细胞识别抗原提呈细胞提呈的抗原信息后发挥生物学功能。随着年龄增长血液单核细胞数量增加,新出现大量具有CD14dim/CD16bright表型的单核细胞,反映其促炎症和促动脉粥样硬化活性^[32]。单核细胞数量的增龄性上升随着巨噬细胞吞噬功能下降特别是Toll样受体(TLR)活性的下降而成倍上升^[28]。TLRs是跨膜糖蛋白,能识别病原体相关的分子原件和炎症反应。慢性炎症如化脓时,单核细胞TLR2和TLR4的表达加强。研究发现,老年运动组单核细胞TLR4的表达下降;12周有氧运动和抗阻运动后血液CD14⁺/CD16⁺单核细胞下降,而TLR4表达不变^[33];12周力量+耐力混合运动干预未改变老年人单核细胞总数及TLR4⁺单核细胞数量,但可提高CD80⁺单核细胞数量^[10];12周有氧或混合(有氧+力量)运动对中年男性(平均年龄54岁)单核巨噬细胞活性没有影响^[34],但是运动对老年人单核巨噬细胞功能的影响较少受到关注。

3.4 树突状细胞

树突状细胞(dendritic cell, DCs)是重要的抗原提呈细胞,参与适应性免疫调节和维持免疫耐受,DCs调节能力的下降是许多自身免疫疾病的病理基础。老年人循环DCs分泌促炎因子TNF- α 和IL-6水平上升;NF- κ B活化的基础水平更高^[34];老年人共刺激分子CD80和CD86表达未见上升,提示老年人的DCs仅仅只是部分活化^[35]。随着年龄增长DCs对自身抗原反应增强,自身免疫耐受减弱。研究显示优秀运动员急性运动时骨髓DCs和浆细胞样DCs均被动员进入循环^[36],而马拉松运动后骨髓DCs数量增加但是浆细胞样DCs数量下降^[37]。SD鼠5周耐力运动后骨髓来源的DCs MHCII表达、DCs诱导的白细胞活性及IL-12水平增加。推测运动训练促使DCs趋于成熟。至于运动是如何影响老年人DCs的数量和功能目前还不清楚。

4 小结

随着年龄增长,机体的免疫系统会发生增龄性退变,致使免疫能力下降即“免疫衰老”。规律的运动锻炼可能引起:免疫反应增强、衰老/衰竭T细胞数量减少、T细胞增殖能力

增强、促炎症因子水平降低、中性粒细胞吞噬活性增强、NK细胞毒活性增强、白细胞端粒长度增加。说明适宜的运动可调节适应性和天然免疫系统机能,延缓免疫衰老。

当然,还是存在一系列未解决的问题。第一,大多数研究主要针对T细胞和NK细胞展开,但是具体细节还需要探索;第二,运动训练对细胞亚群影响的研究还比较缺乏,如Treg、 γ δ T细胞和树突状细胞,运动训练是如何对老年人这些细胞数量和功能产生影响也不清楚;第三,老年人运动训练对B细胞数量和功能的影响未见报道;第四,运动是否能逆转机体免疫能力的增龄性下降还不明确。另外,现有文献中出现很多不一致的研究结果,可能与被试的选择、运动方式、运动形式的不同有关,后续研究还需对被试进行医学排查,并严格制定运动处方,以期获取更为一致的结果。

参考文献

- [1] Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, et al. Physical activity and immune function in elderly women[J]. Med Sci Sports Exerc, 1993, 25(7):823—831.
- [2] Ogawa K, Oka J, Yamakawa J, et al. Habitual exercise did not affect the balance of type 1 and type 2 cytokines in elderly people[J]. Mech Ageing Dev, 2003, 124:951—956.
- [3] Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the health, aging and body composition study[J]. J Am Geriatr Soc, 2004, 52: 1098—1104.
- [4] Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, et al. Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity[J]. Med Sci Sports Exerc, 2008, 40: 1764—1771.
- [5] Spielmann G, McFarlin BK, O'Connor DP, et al. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25: 1521—1529.
- [6] Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, et al. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in post-menopausal breast cancer survivors[J]. J Appl Physiol, 2005, 98:1534—1540.
- [7] Campbell PT, Wener MH, Sorensen B, et al. Effect of exercise on in vitro immune function: a 12-month randomized, controlled trial among postmenopausal women[J]. J Appl Physiol, 2008, 104: 1648—1655.
- [8] Shin YA, Lee JH, Song W, et al. Exercise training improves the antioxidant enzyme activity with no changes of telomere length[J]. Mech Ageing Dev, 2008, 129: 254—260.
- [9] Woods JA, Keylock KT, Lowder T, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial[J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57: 2183—2191.

- [10] Shimizu K, Suzuki N, Imai T, et al. Monocyte and T-cell responses to exercise training in elderly subjects[J]. *J Strength Cond Res*, 2011,25: 2565—2572.
- [11] Simpson RJ, Lowder TW, Speolmann G, et al. Exercise and the aging immune system[J]. *Ageing Res Rev*, 2012,11(3): 404—420.
- [12] Drela N, Kozdron E, Szczypiorski P. Moderate exercise may attenuate some aspects of immunosenescence[J]. *BMC Geriatr*, 2004,4: 8.
- [13] Kapasi ZF, Ouslander JG., Schnelle JF, et al. Effects of an exercise intervention on immunologic parameters in frail elderly nursing home residents[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003,58: 636—643.
- [14] 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.
- [15] Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and respiratory tract viral infections[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2009,37:157—164.
- [16] Lowder T, Dugger K, Deshane J, et al. Repeated bouts of aerobic exercise enhance regulatory T cell responses in a murine asthma model[J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 153—159.
- [17] Ru W, Peijie C. Modulation of NK T cells and Th1/Th2 imbalance after alpha GalCer treatment in progressive load-trained rats[J]. *Int J Biol Sci*, 2009,5: 338—343.
- [18] 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*, 2001,122:1135—1150.
- [19] Lee JS, Lee WW, Kim SH, et al. Age-associated alteration in naive and memory Th17 cell response in humans[J]. *Clin Immunol*, 2011,140: 84—91.
- [20] Duzova H, Karakoc Y, Emre MH, et al. Effects of acute moderate and strenuous exercise bouts on IL-17 production and inflammatory response in trained rats[J]. *J Sports Sci Med*, 2009,8: 219—224.
- [21] Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, et al. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010,10: 490—500.
- [22] Issa F, Chandrasekharan D, Wood KJ. Regulatory T cells as modulators of chronic allograft dysfunction[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011,23:648—654.
- [23] Yeh SH, Chuang H, Lin LW, et al. Regular Tai Chi Chuan exercise improves T cell helper function of patients with type 2 diabetes mellitus with an increase in T-bet transcription factor and IL-12 production[J]. *Br J Sports Med*, 2009,43: 845—850.
- [24] Wang J, Song H, Tang X, et al. Effect of exercise training intensity on murine T-regulatory cells and vaccination response[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2012,22(5):634—652.
- [25] Wilson LD, Zaldivar FP, Schwindt CD, et al. Circulating T-regulatory cells, exercise and the elite adolescent swimmer [J]. *Pediatr Exerc Sci*, 2009,21:305—317.
- [26] Hayhoe RP, Henson SM, Akbar AN, et al. Variation of human natural killer cell phenotypes with age: identification of a unique KLRG1-negative subset[J]. *Hum Immunol*, 2010,71: 676—681.
- [27] Bigley AB, Lowder TW, Spielmann G, et al. NK-cells have an impaired response to acute exercise and a lower expression of the inhibitory receptors KLRG1 and CD158a in humans with latent cytomegalovirus infection[J]. *Brain Behav Immun*, 2012,26:177—186.
- [28] Shaw AC, Panda A, Joshi SR, et al. Dysregulation of human Toll-like receptor function in aging[J]. *Ageing Res Rev*, 2011, 10:346—353.
- [29] de Gonzalo-Calvo D, Fernandez-Garcia B, de Luxan-Delgado B, et al. Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men [J]. *Age (Dordr)* 2012,34(3):761—771.
- [30] Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: immune function and exercise[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2011,17:6—63.
- [31] Michishita R, Shono N, Inoue T, et al. Effect of exercise therapy on monocyte and neutrophil counts in overweight women[J]. *Am J Med Sci*, 2010,339:152—156.
- [32] Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, et al. Senescent CD14⁺ CD16⁺ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity[J]. *J Immunol*, 2011,186:1809—1815.
- [33] Timmerman KL, Flynn MG, Coen PM, et al. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14⁺CD16⁺) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise [J]. *J Leukoc Biol*, 2008,84: 1271—1278.
- [34] Schaun MI, Dipp T, Rossato Jda S, et al. The effects of periodized concurrent and aerobic training on oxidative stress parameters, endothelial function and immune response in sedentary male individuals of middle age[J]. *Cell Biochem Funct*, 2011,29:534—542.
- [35] Agrawal A, Sridharan A, Prakash S, et al. Dendritic cells and aging: consequences for autoimmunity[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2012, 8: 73—80.
- [36] Suchanek O, Podrazil M, Fischerova B, et al. Intensive physical activity increases peripheral blood dendritic cells[J]. *Cell Immunol*, 2010, 266: 40—45.
- [37] Nickel T, Emslander I, Sisic Z, et al. Modulation of dendritic cells and toll-like receptors by marathon running[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2011,112:1699—1708.