

·基础研究·

不同强度有氧运动对乳腺癌大鼠癌因性疲乏及血清IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平的影响*

何晓玲¹ 邹凌云¹ 曹 瑶¹ 宋 祎¹ 徐锦江^{2,3}

摘要

目的:探讨不同强度有氧运动对雌鼠乳腺癌化疗所致癌因性疲乏及血清IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平的影响。

方法:将40只雌性SD大鼠随机分为正常组(N)、模型组(C)、低等强度运动组(L)、中等强度运动组(M)和高等强度运动组(H),每组8只。除正常组外,大鼠均建立乳腺癌癌因性疲乏模型。运动组大鼠分别接受10min、20min、25min的低、中、高三种不同强度的游泳运动,1次/d,6d/周,共6周。6周后处死大鼠检测其癌因性疲乏及血清中IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的值。

结果:化疗后,与N组相比,C组和三个运动组大鼠均出现疲乏($P < 0.05$)。运动后,与C组相比,L组和M组大鼠癌因性疲乏缓解($P < 0.05$),H组大鼠癌因性疲乏增加($P < 0.01$);三个运动组IL-6含量均增加,其中M组和H组IL-6含量增加有显著性意义($P < 0.01$);L组和M组TNF- α 和IL-1 β 的含量下降($P < 0.01$),H组TNF- α 和IL-1 β 含量增加($P < 0.05$)。

结论:中低强度有氧运动可以缓解大鼠的癌因性疲乏,提高抗炎性因子IL-6的水平,同时降低促炎性因子TNF- α 和IL-1 β 的水平。而高等强度有氧运动则会增加癌因性疲乏。

关键词 乳腺癌;癌因性疲乏;运动;白细胞介素;肿瘤坏死因子- α

中图分类号:R979,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-09-0872-05

Effects of aerobic exercise of different intensities on the breast cancer-related fatigue and serum levels of IL-6,TNF- α and IL-1 β /HE Xiaoling,ZOU Lingyun,CAO Yao, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(9): 872—876

Abstract

Objective:To study the effects of aerobic exercise of different intensities on cancer-related fatigue(CRF) and serum levels of IL-6,TNF- α ,IL-1 β in female rat breast cancer with chemotherapy.

Method:Forty female SD rats were randomly divided into 5 groups including normal group(N),model group(C),low intensity exercise group(L),moderate intensity exercise group(M),high intensity exercise group(H),8 rats in every group.Except the group N,the rats of other groups were used to establish the model of breast cancer-related fatigue.Rats of 3 exercise groups received the low,medium and high intensities of swimming exercise for 10,20 and 25min,respectively,daily,6d/week, lasting 6 weeks. Rats were sacrificed after 6 weeks training, The cancer-related fatigue and the levels of IL-6,TNF- α and IL-1 β were measured.

Result:Compared to group N, 3 exercise groups and group C suffered from fatigue after chemotherapy($P < 0.05$). After exercise,compared to group C,the severity of cancer-related fatigue in groups L and M were lower($P < 0.05$), that in group H was higher($P < 0.01$); The level of IL-6 of three exercise groups increased, there were statistical significances in groups M and H($P < 0.01$); The levels of TNF- α ,IL-1 β in groups L and M reduced

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.09.002

*基金项目:辽宁省科技厅课题(2013225305)

1 辽宁医学院,辽宁锦州,121001; 2 辽宁医学院第一附属医院; 3 通讯作者

作者简介:何晓玲,女,硕士研究生; 收稿日期:2014-09-04

($P < 0.01$), the levels of $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ in group H increased ($P < 0.05$).

Conclusion: The low and moderate intensity aerobic exercises can reduce rats' cancer-related fatigue, increase the level of IL-6 , while reduce the levels of $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$. However, the high intensity aerobic exercise can increase the cancer-related fatigue.

Author's address Liaoning Medical University, Jinzhou, 121001

Key word breast cancer; cancer-related fatigue; exercise; interleukin; tumor necrosis factor- α

癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是乳腺癌患者最常见、最具破坏性的症状,其疲乏程度明显高于其他癌症患者^[1]。根据Wood等^[2]研究发现,CRF症状的可能机制类似于促炎性因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , $\text{TNF-}\alpha$)和白细胞介素- 1β (interleukin- 1β , $\text{IL-1}\beta$)增加引起的“病态行为”。运动是已经被证实的非药物治疗CRF最有效的方法之一。大量研究表明,在运动过程中,骨骼肌产生大量的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),使血清中 IL-6 浓度上升^[3]。而骨骼肌源性 IL-6 可以通过抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 等促炎性因子使机体处于抗炎因子环境^[4]。本实验将通过建立大鼠乳腺癌CRF动物模型,探寻不同强度有氧运动对CRF及炎性因子 IL-6 、 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 的影响,为CRF的运动治疗提供理论依据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物和细胞株: 雌性SD大鼠40只,体重(100—120)g,清洁级。由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证编号:SSXK(京)2012-0001。大鼠饲养在标准动物实验室,分笼饲养,每笼4只,自由摄食饮水,自然光线,购进后饲养7d以适应环境。SHZ-88大鼠乳腺癌细胞购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。

1.1.2 主要仪器和试剂: 倒置式相差显微镜(日本OLYMPUS); CO_2 培养箱(日本YAMATO公司);80-2台式电动离心机(上海手术器械厂);大鼠泳缸(50cm×40cm×100cm,自制);胎牛血清(英潍捷基(上海)贸易有限公司);表柔比星(EPI, 10mg/支,浙江海正药业股份有限公司); IL-6 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ ELISA检测试剂盒(上海巧伊生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 乳腺癌细胞培养: SHZ-88大鼠乳腺癌细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI1640培养液,隔天换液,2—3d传1代。

1.2.2 乳腺癌皮下移植模型: 取处于对数生长期的细胞消化后,用无血清的培养液稀释成 1×10^7 ml,每只0.4ml接种于雌性SD大鼠右腋皮下,并用棉签局部压迫1min,防止悬液漏出。

1.2.3 实验用药及分组: 待移植瘤块增大至约1.5cm×1.0cm时,开始进行化疗。采用表阿霉素(表柔比星)单独化疗方案,给药方法:每天腹腔注射EPI 2.5mg/kg 1次,连续6d^[5]。将40只SD雌鼠随机分为正常组(N)和乳腺癌化疗组,其中乳腺癌化疗组又分为模型组(C)、低等强度运动组(L)、中等强度运动组(M)和高等强度运动组(H),每组8只。干预结束24h后,腹主动脉取血用于检测指标备用。

1.2.4 运动方案: 通过运动干预前检测到的三个运动组大鼠的力竭游泳时间来划定运动量的大小,H组的运动干预时间定为力竭游泳时间的80%和40%。1次/d,6d/周,共6周^[6]。本实验中的L、M、H三组运动强度的游泳时间分别为10min、20min、25min。

1.3 指标检测

1.3.1 一般情况: 观察各组大鼠的体重、皮毛色泽、日常活动、精神状态及饮食变化,分别在化疗前、化疗后和运动后对上述大鼠的一般情况进行评价。

1.3.2 行为学检测: ①鼠尾悬挂实验:将大鼠尾部1cm的部分贴于一水平板上(平板离地1m左右),使大鼠成倒挂状态,大鼠两侧用板隔开动物视线,大鼠为克服不正常的体位而挣扎活动,但活动一定时间后,出现间断性“不动”显示“失望”状态。计算6min内的不动时间,并同时观察大鼠挣扎幅度及抑郁状态。②力竭游泳实验:将大鼠置于50cm×40cm×100cm的泳缸内游泳,水温25—28℃,记录大鼠从入水游泳至精疲力竭(头部沉入水中10s不能浮出水

面为力竭标准)的时间。

1.3.3 血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 检测:干预结束 24h 后,各组大鼠用水合氯醛麻醉后固定,腹主动脉取血 5ml,3000r/min 离心 10min,吸取血清置于-30℃保存待测。所有指标均采用放射免疫分析法检测(辽宁医学院附属第一医院),具体操作按试剂盒说明书进行,由辽宁医学院附属第一医院放射免疫科检测。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,数据用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较用 ANOVA 方差分析。

2 结果

2.1 对大鼠体重的影响

在化疗前、化疗后和运动后,分别检测大鼠体重。由表 1 可见,化疗前各组大鼠体重无明显差别($P > 0.05$)。化疗后,与 N 组相比,C 组和三个运动组大鼠体重均有明显降低($P < 0.01$)。运动后,与 C 组相比,L 组和 M 组大鼠体重均有增加($P < 0.01$),其中 M 组大鼠体重增加最为显著,H 组大鼠体重明显下降($P < 0.01$)。

2.2 对大鼠鼠尾不动时间的影响

在化疗前、化疗后和运动后,分别检测大鼠鼠尾悬挂不动时间。由表 2 可见,化疗前各组大鼠鼠尾不动时间无明显差别($P > 0.05$)。化疗后,与 N 组相比,C 组和三个运动组大鼠鼠尾不动时间均明显延长($P < 0.01$)。运动后,与 C 组相比,L 组和 M 组大鼠鼠尾不动时间均缩短($P < 0.05$),其中 M 组缩短最为显著,H 组大鼠鼠尾不动时间延长($P < 0.01$)。

2.3 对大鼠力竭游泳时间的影响

在化疗前、化疗后和运动后,分别检测各组大鼠的力竭游泳时间。由表 3 可见,化疗前各组大鼠力竭游泳时间无明显差别($P > 0.05$)。化疗后,与 N 相比,C 组和三个运动组大鼠力竭游泳时间均明显缩短($P < 0.01$)。运动后,与 C 组相比,L 组和 M 组大鼠力竭游泳时间延长($P < 0.05$),其中 M 组延长最为显著,H 组大鼠力竭游泳时间缩短($P < 0.05$)。

2.4 运动干预对大鼠血浆中 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 含量的影响

由表 4 可见,与 N 组相比,C 组血清中 IL-6 含量减少($P < 0.05$),TNF- α 和 IL-1 β 含量明显增加($P <$

0.01)。与 C 组相比,运动后三个运动组 IL-6 含量增加,其中 M 组和 H 组差异有显著性意义($P < 0.01$);L 组和 M 组 TNF- α 、IL-1 β 含量减少($P < 0.01$);H 组 TNF- α 、IL-1 β 含量增加($P < 0.05$)。与 L 组相比,M 组和 H 组 IL-6 含量均增加($P < 0.01$);M 组 TNF- α 、IL-1 β 含量均减少($P < 0.01$);H 组 TNF- α 、IL-1 β 含量均增加($P < 0.01$)。与 M 组相比,H 组 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 含量均有所增加,其中 TNF- α 和 IL-1 β 含量增加有显著性意义($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠体重的比较 ($\bar{x} \pm s, g$)

组别	化疗前	化疗后	运动后
N 组	108.86 $\pm$ 5.19	123.51 $\pm$ 6.34	204.08 $\pm$ 13.14
C 组	109.24 $\pm$ 5.72	81.14 $\pm$ 11.1 ^②	107.43 $\pm$ 11.00 ^②
L 组	111.96 $\pm$ 5.23	75.46 $\pm$ 9.50 ^②	127.26 $\pm$ 10.42 ^{②④}
M 组	110.73 $\pm$ 6.35	77.74 $\pm$ 11.97 ^②	156.03 $\pm$ 10.75 ^{②④⑥}
H 组	111.09 $\pm$ 4.95	78.40 $\pm$ 10.81 ^②	86.99 $\pm$ 8.61 ^{②④⑥⑧}

与 N 组比较:① $P < 0.05$,② $P < 0.01$;与 C 组比较:③ $P < 0.05$,④ $P < 0.01$;与 L 组比较:⑤ $P < 0.05$,⑥ $P < 0.01$;与 M 组比较:⑦ $P < 0.05$,⑧ $P < 0.01$

表 2 大鼠鼠尾不动时间比较 ($\bar{x} \pm s, s$)

组别	化疗前	化疗后	运动后
N 组	148.78 $\pm$ 15.77	121.68 $\pm$ 18.80	79.75 $\pm$ 14.04
C 组	145.30 $\pm$ 16.96	242.50 $\pm$ 17.79 ^②	220.60 $\pm$ 17.30 ^②
L 组	143.01 $\pm$ 23.49	235.10 $\pm$ 18.81 ^②	194.64 $\pm$ 18.16 ^{②③}
M 组	136.51 $\pm$ 18.76	247.18 $\pm$ 17.06 ^②	161.91 $\pm$ 25.17 ^{②④⑥}
H 组	147.47 $\pm$ 25.89	236.84 $\pm$ 17.47 ^②	258.51 $\pm$ 22.93 ^{②④⑥⑧}

与 N 组比较:① $P < 0.05$,② $P < 0.01$;与 C 组比较:③ $P < 0.05$,④ $P < 0.01$;与 L 组比较:⑤ $P < 0.05$,⑥ $P < 0.01$;与 M 组比较:⑦ $P < 0.05$,⑧ $P < 0.01$

表 3 大鼠力竭游泳时间的比较 ($\bar{x} \pm s, min$)

组别	化疗前	化疗后	运动后
N 组	26.18 $\pm$ 6.56	27.94 $\pm$ 5.96	32.71 $\pm$ 4.17
C 组	23.85 $\pm$ 7.44	11.40 $\pm$ 2.10 ^②	13.24 $\pm$ 3.61 ^②
L 组	24.62 $\pm$ 6.09	12.20 $\pm$ 2.55 ^②	18.05 $\pm$ 4.67 ^{②③}
M 组	24.13 $\pm$ 4.82	12.32 $\pm$ 3.03 ^②	22.71 $\pm$ 5.55 ^{②④⑤}
H 组	25.02 $\pm$ 8.24	13.71 $\pm$ 2.23 ^②	8.52 $\pm$ 3.13 ^{②③⑥⑧}

与 N 组比较:① $P < 0.05$,② $P < 0.01$;与 C 组比较:③ $P < 0.05$,④ $P < 0.01$;与 L 组比较:⑤ $P < 0.05$,⑥ $P < 0.01$;与 M 组比较:⑦ $P < 0.05$,⑧ $P < 0.01$

表 4 运动干预对大鼠血浆中 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 含量的比较 ($\bar{x} \pm s, pg/ml$)

组别	IL-6	TNF- α	IL-1 β
N 组	47.78 $\pm$ 7.46	122.36 $\pm$ 18.11	332.64 $\pm$ 17.11
C 组	34.59 $\pm$ 9.04 ^①	195.86 $\pm$ 16.80 ^②	687.26 $\pm$ 22.07 ^②
L 组	41.76 $\pm$ 13.93	135.19 $\pm$ 16.63 ^③	414.31 $\pm$ 18.43 ^③
M 组	64.49 $\pm$ 11.51 ^{④⑥}	102.23 $\pm$ 14.66 ^{④⑥}	295.19 $\pm$ 20.49 ^{④⑥}
H 组	75.35 $\pm$ 13.41 ^{④⑥}	216.90 $\pm$ 21.42 ^{④⑥⑧}	741.06 $\pm$ 25.29 ^{④⑥⑧}

与 N 组比较:① $P < 0.05$,② $P < 0.01$;与 C 组比较:③ $P < 0.05$,④ $P < 0.01$;与 L 组比较:⑤ $P < 0.05$,⑥ $P < 0.01$;与 M 组比较:⑦ $P < 0.05$,⑧ $P < 0.01$

3 讨论

3.1 不同强度有氧运动对癌因性疲乏的影响

CRF是乳腺癌患者化疗后最常见的症状之一,严重影响患者的身心、家庭和社会功能,被公认为是其“最重要却无法治疗的症状”。目前,大量国内外研究均已证实运动有益于癌症患者疲乏的改善,但是运动的强度还不统一。Hwang等^[7]对40例乳腺癌患者实施5周的中等强度的监护下运动干预后,运动组患者的生存质量提高,疲乏程度显著降低。KampShoff等^[8]对乳腺癌患者化疗后进行抵抗力和耐力的锻炼,使患者进行高、低到中等强度以及延后运动3种不同强度的运动锻炼,运动频率、持续时间均相同,结果显示,3种不同运动锻炼组患者的疲乏程度均减轻。

本实验采用表柔比星建立化疗后乳腺癌大鼠CRF动物模型,观察大鼠体重及行为学上的改变来探讨运动对CRF的治疗效果。本实验结果发现,三种运动强度中,低等强度和中等强度运动均对化疗后乳腺癌大鼠CRF有改善作用,其中中等强度运动对其作用最为明显,而高等强度运动会增加化疗后乳腺癌大鼠的CRF。由此说明随着运动强度的增加,运动对化疗后乳腺癌大鼠CRF的干预作用并没有随之相应的增强,而是当运动强度达到一定的程度时,疲乏反而会增加。运动是已经被证实的治疗CRF最有效的方法之一,但运动量的大小对机体的影响不同,规律的周期性的中小强度运动有益健康,过大的运动量则会对机体造成不利的影响,因此,运动量的大小在运动治疗CRF中起到关键的作用^[9]。

3.2 不同强度有氧运动对化疗后乳腺癌大鼠血清中IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的影响

IL-6是多效性的细胞因子,能调节体液和细胞反应,同时在炎症和组织损伤中发挥重要作用^[10]。经典的炎症理论认为,运动中IL-6的增加是由于肌肉收缩造成局部损伤时激起炎症免疫反应的前炎症因子^[11]。但是随着研究的深入发现,在非肌肉损伤的运动过程中IL-6的循环水平同样会显著增加,且IL-6有肯定的抗炎作用^[12]。因为IL-6不仅能抑制促炎症因子TNF- α 和IL-1 β 的分泌,还会引发抗炎性因子IL-10、IL-1Ra、可溶性TNF- α 受体和急性期蛋白的产生^[13]。

TNF- α 和IL-1 β 是由多种细胞尤其是单核巨噬细胞所分泌的促炎症细胞因子,它们是局部炎症过程的早期介质,同时也是全身炎症急性期反应的发动者^[14]。大量研究表明,运动能对TNF- α 和IL-1 β 产生影响,长期大强度运动和急性运动均可使血清中TNF- α 和IL-1 β 含量升高^[15]。

本实验结果显示,化疗后乳腺癌大鼠血清中IL-6含量降低,TNF- α 、IL-1 β 含量均明显升高,运动干预后,与模型组相比,三个运动组的IL-6含量上升,低等强度运动组和中等强度运动组的TNF- α 和IL-1 β 含量下降,而高等强度运动组的TNF- α 和IL-1 β 含量升高。Pedersen^[16]发现,在非肌肉损伤的运动中,骨骼肌会选择性地产生IL-6,使血清中IL-6浓度上升,而此时的IL-6作为一种抗炎性因子对TNF- α 和IL-1 β 等促炎症因子有抑制作用,这与本实验结果相一致。在本实验中,大强度运动时TNF- α 和IL-1 β 含量增加,这可能是因为大强度运动通常会抑制机体的免疫力,对机体的反应是一种病理性损伤,会造成短暂的疲劳积累和肌肉损伤,刺激机体促炎症因子TNF- α 和IL-1 β 的释放。而大强度运动时IL-6含量的升高是抑制IL-1 β 和TNF- α 的抗炎性因子还是运动损伤产生的促炎症因子尚不清楚,需要进一步的研究。

3.3 癌因性疲乏与IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的关系

疲乏是化疗癌症患者普遍存在的一种主观感受,严重影响了患者的生存质量。而目前对于化疗引起疲乏的病因与发病机制仍不清楚,对疲乏有效的治疗和护理措施还缺乏统一的认识。

在本实验中,与正常组相比,化疗后乳腺癌大鼠出现明显的疲乏,其血清中IL-6含量降低,TNF- α 和IL-1 β 含量增高。Wood等^[2]认为,CRF症状类似于TNF- α 和IL-1 β 增加引起的“病态行为”,这些细胞因子的升高是免疫系统激活的标志之一,它们可以通过扰乱神经递质的功能而引起机体出现疲劳等一系列症状。有文献报道^[17],抗炎性因子IL-6与促炎症因子TNF- α 、IL-1 β 在介导机体感染免疫、肿瘤免疫、自身免疫等多方面发挥重要的作用,彼此之间存在闭合的环路联系,即前者促进后者的分泌,而后者又抑制前者的产生及释放。因此,当机体免疫功能被激活时,TNF- α 、IL-1 β 能诱导IL-6的释放,而IL-6作

为一个“压力感受器”,能够抑制应激状态下IL-1 β 和TNF- α 的产生^[18]。

综上所述,TNF- α 、IL-1 β 可能是CRF发生的病理机制之一,IL-6是CRF中重要的炎症调控因子,它的激活能抑制促炎性因子TNF- α 、IL-1 β 的表达。中低强度有氧运动可以通过提高IL-6水平来抑制TNF- α 、IL-1 β 的表达,从而来缓解CRF。而大强度运动后,IL-6水平升高的机制尚不清楚,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 方元.乳腺癌术后患者实施运动锻炼处方的护理体会[J].中国现代医药杂志,2010,12(7):109—110.
- [2] Wood LJ, Nail LM, Winters KA. Does muscle-derived interleukin-6 mediate some of the beneficial effects of exercise on cancer treatment-related fatigue[J]? Oncol Nurs Forum, 2009, 36(5): 519—524.
- [3] van de Weert-van Leeuwen PB, Arets HG, van der Ent CK, et al.Infection,inflammation and exercise in cystic fibrosis[J]. Respir Res,2013,14:1—8.
- [4] Gould DW,Lahart I,Carmichael AR,et al.Cancer cachexia prevention via physical exercise:molecular mechanisms[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle,2013,4(2):111—124.
- [5] Hydock DS,Lien CY,Jensen BT,et al.Rehabilitative exercise in a rat model of doxorubicin cardiotoxicity[J].Experimental Biology and Medicine,2012,237:1483—1492.
- [6] da Silva FF,de Souza RA,Pacheco MT,et al.Effects of different swimming exercise intensities on bone tissue composition in mice:a Raman spectroscopy study[J].Photomedicine and Laser Surgery,2011,29(4):217—225.
- [7] Hwang JH,Chang HJ,Shim YH,et al.Effects of supervised exercise therapy in patients receiving radiotherapy for breast cancer[J].Yonsei Med J,2008,49(3):443—450.
- [8] Kampshoff CS,Buffart LM,Schep G,et al.Design of resistance and endurance exercise after chemotherapy(REACT) study:A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of exercise intervention after chemotherapy on physical fitness and fatigue[J].BMS Cancer, 2010,10:658.
- [9] Nielsen HG, Lyberg T.Long-distance running modulates the expression of leucocyte and endothelial adhesion molecules [J].Scand J Immunol,2004,60(4):356—362.
- [10] 李男,左群,于新凯,等.IL-6在骨骼肌损伤和修复中的作用[J].中国运动医学杂志,2012,31(6):548—551.
- [11] Pedersen BK, Febbraio MA.Muscles,exercise and obesity:skeletal muscle as a secretory organ[J].Endocrinology,2012,8(8): 457—465.
- [12] van de Weert-van Leeuwen PB, Arets HG, van der Ent CK,et al.Infection,inflammation and exercise in cystic fibrosis[J]. Respiratory Research, 2013,14:1—8.
- [13] 谭清华,陈伟,谭清国.浅析运动性免疫抑制的几种生理机制[J].山东体育学院学报,2010,26(6):40—46.
- [14] 徐唯.长期中小运动量运动对大鼠外周血IL-6和TNF- α 的影响[J].中国康复医学杂志,2012,27(9):837—838.
- [15] 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.
- [16] Pedersen BK.Muscles and their myokines[J]. The Journal of Experiment Biology, 2011, 214: 337—346.
- [17] Pedersen BK, Febbraio MA.Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6[J].Physiol Rev,2008,88 (4):1379—1406.
- [18] Welc SS,Clanton TL.The regulation of interleukin-6 implicates skeletal muscle as an integrative stress sensor and endocrine organ[J].Exp Physiol,2013,98(2):359—371.