

·综述·

规律性有氧运动对常见慢性疾病的抗炎效应及其机制*

周永战¹ 陈佩杰¹ 肖卫华^{1,2}

近年来,因慢性非传染性疾病(如心血管疾病、糖尿病、癌症等)导致的死亡人数约占全球总死亡人数的60%,其中发展中国家占80%^[1]。慢性低度炎症是诱发上述常见慢性疾病的一个重要危险因素^[2],而肥胖和缺乏体力活动是诱发慢性低度炎症的主要原因。体力活动缺乏,可导致内脏脂肪堆积,引起大量的炎症免疫细胞浸润,脂肪因子释放增加,诱发慢性低度炎症状态,增加上述常见慢性疾病发生的风险^[3]。研究表明,规律性运动可预防和治疗上述慢性疾病^[4],临床上越来越多的医生选择将运动训练作为治疗多种慢性疾病的重要手段^[5]。规律性运动对多种慢性炎症性疾病具有治疗效应,是否是因为运动具有抗炎效应,仍缺乏足够证据支持。因此,为了解规律性运动对常见慢病的抗炎效应,本文以标题含“运动(exercise)”,摘要含“炎症(inflammatory)和慢性疾病(chronic disease)”分别对中国知网(CNKI)、万方数据库、Pubmed、web of science等中英文数据库进行了检索,共检索到中文文献110篇,英文文献2913篇。对上述文献进行进一步筛选,纳入运动与炎症及常见慢性疾病相关机制研究文献(临床试验或动物实验),同时排除重复、文摘、资料不全文献资料,最终筛选纳入63篇。本综述对上述纳入文献进行了较为全面的梳理,对运动的抗炎效应及相关机制进行了总结,这将加深我们对运动的理解和认识,为临床利用运动疗法治疗慢性疾病提供参考。

1 常见慢性疾病与运动抗炎

1.1 慢性疾病与运动抗炎关系概述

1.1.1 慢性疾病与炎症:炎症是具有血管系统的活体组织对外源性和内源性损伤因子所发生的防御反应。慢性低度炎症是一种非特异性、慢性、持续、低度的炎症状态。具体表现是:血液中炎症因子、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平上升2—4倍,中性粒细胞和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)数量略有增加^[6]。其中主要的炎症细胞因子有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、转化生长因子 β (transform-

ing growth factor- β , TGF- β)、IL-8、IL-10等^[7]。这些炎症因子与糖尿病、心血管疾病、癌症和老年痴呆症等常见慢性疾病的发生发展密切相关。控制炎症反应的发生和发展有助于维持免疫功能的正常运行和预防上述常见慢性疾病的产生。

1.1.2 具有抗炎效应的有效运动形式:运动既刺激机体产生炎症反应,也具有抗炎作用。如短时间高强度一次性运动会引起收缩骨骼肌的瞬时损伤,进而诱发炎症反应^[8]。研究显示,成年健康受试者进行30min大强度的自行车训练可导致促炎症因子IL-1、IL-2、TNF- α 、干扰素 α (interferon- α , IFN- α)水平明显升高,外周血中淋巴细胞、NK细胞、单核细胞和中性粒细胞数量也明显增加^[8]。而规律的有氧运动则可减轻全身炎症标志物CRP、IL-6、TNF- α 、可溶性肿瘤坏死因子受体1(sTNFR1)和可溶性肿瘤坏死因子受体2(sTNFR2)的水平,促进抗炎因子如IL-10、IL-12、IL-4和TGF- β 1的产生^[9]。如代谢综合征患者进行规律的有氧运动可使其IL-6下降30%、TNF- α 下降15%、低血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A protein, SAA)下降19%、白细胞计数降低15%^[10]。此外,二型糖尿病患者每周进行2次中等强度的有氧运动则有助于改善外周血炎症状态和降低心血管疾病的风险^[8]。这些研究表明,规律性有氧运动有改善机体慢性低度炎症状态的作用,是预防和治疗常见慢性疾病的有效形式。

1.2 心血管疾病与运动抗炎

1.2.1 炎症在心血管疾病发生发展中的作用:心血管疾病是发达国家人口死亡率上升的主要原因。最新调查报告显示,我国心血管病占居民疾病死亡构成的40%以上,为我国居民的首位死因,已成为重大的公共卫生问题^[11]。动脉粥样硬化曾被认为是脂质在动脉壁的过量堆积,但今天被认为是由全身慢性低度炎症所诱发的慢性炎症性疾病,是修饰脂蛋白和免疫系统的各个组成部分:包括单核巨噬细胞、T细胞、动脉壁细胞和这些细胞分泌的各种炎症因子之间共同作用的结果^[12]。研究显示,机体在炎症状态下CRP水平的升高会导致血管壁内膜通透性增强,引发内皮下间隙低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度增

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.08.020

*基金项目:国家自然科学基金项目(31271273;31300975);上海市自然科学基金(18ZR1437100);运动健身科技省部共建教育部重点实验室(上海体育学院)项目

1 上海体育学院运动科学学院,上海,200438; 2 通讯作者

作者简介:周永战,男,硕士,助理研究员; 收稿日期:2017-11-16

加,氧化应激增强,进而增加动脉粥样硬化发生的风险^[13]。此外,许多循环炎症因子如TNF- α 、IL-6、IL-2、IL-7、IL-8、IL-18、可溶性CD40配体(sCD40L)和巨噬细胞集落刺激因子等因子水平的变化也会导致慢性炎症状态的发生,诱发心血管疾病相关疾病^[14]。

1.2.2 运动对心血管疾病的抗炎效应:机体在正常生理条件下,血管内皮细胞不表达黏附分子。而在炎症状态下,受损的血管内皮细胞表达和释放黏附分子,如细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和选择素,诱导白细胞向炎症部位募集,诱发心血管疾病。研究表明,缺乏身体活动是诱发心血管疾病的重要危险因素^[4],而规律性运动可显著降低心血管疾病患者的死亡率,是治疗心血管疾病的有效方式^[15]。规律性运动还可诱导血管壁抗氧化和抗炎介质的表达,抑制动脉粥样硬化的发展,从而促进心血管健康。对其作用机制的研究表明:规律性运动可增加内皮祖细胞的数量,对内皮祖细胞产生积极影响,促进外周血骨髓干细胞分化为血管内皮细胞^[16],进而提高损伤血管内皮细胞的再生能力,降低血管壁炎症。其次,规律性运动可引起血流量和血管内皮细胞剪切应力增加,进而降低黏附分子的表达和释放^[17],从而降低血管炎症。此外,规律性运动可引起循环血液和内皮细胞VCAM-1和血小板选择蛋白表达水平降低,减少白细胞进入血管壁,降低局部炎症反应^[18]。另有研究发现,运动还可调节丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)等炎症调节因子的活性,从而预防心血管疾病的发生^[4]。

1.3 二型糖尿病与运动抗炎

1.3.1 炎症在二型糖尿病(type2 diabetes mellitus, T2DM)发生发展中的作用:据国际糖尿病联盟(international diabetes federation, IDF)数据显示,全球糖尿病患者人数已达3.82亿,已成为全球的第七大健康“杀手”^[19]。中国则有1.2亿糖尿病患者,高居世界第一,严重威胁国民身体健康。糖尿病可大体分为一型和二型两种类型,其中二型糖尿病最常见,约占糖尿病患者的90%。研究表明,T2DM的发生与慢性炎症密切相关,慢性低度炎症可引起胰岛素抵抗和代谢紊乱^[20]。炎症因子CRP、IL-1、IL-6是诱发胰腺B细胞损伤和胰岛素抵抗的重要炎症介质^[21]。如外周血中炎症因子IL-1 β 水平升高可导致葡萄糖诱导的B细胞分泌功能发生障碍和细胞凋亡^[22]。全身低度炎症状态下,TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)等多种促炎因子分泌增加,可抑制胰岛素信号的转导^[23]。离体状态下,TNF- α 对肌细胞

胰岛素刺激的葡萄糖代谢率和胰岛素介导的葡萄糖摄取都有明显的抑制作用^[23]。另有研究发现,炎症通路的激活也会诱发脂肪和骨骼肌等外周组织出现胰岛素抵抗^[24],从而促进糖尿病的发生。临床上,CRP和IL-6已成为预测T2DM发生的有效指标。这些研究表明,炎症在糖尿病的发生发展中发挥了重要作用。

1.3.2 运动对二型糖尿病的抗炎效应:研究表明,下调TNF- α 水平可显著改善胰岛素抵抗,提高胰岛素的敏感性^[19];外周血IL-6可影响机体代谢,刺激胰腺B细胞增殖,参与胰岛素等激素分泌的调节,对T2DM的预防和治疗有重要意义;提高白细胞介素1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)的水平,可预防胰腺B细胞损伤和维持机体正常的血糖水平。上述研究提示多种炎症因子可作为糖尿病治疗的潜在靶点,但临床上尚缺乏抑制上述炎症因子改善糖尿病症状的相关药物。研究表明,规律性运动是抑制炎症反应改善糖尿病症状的理想手段^[19]。规律性运动可降低体内CRP、IL-1 β 、IL-6以及TNF- α 水平,提高抗炎因子水平^[19],这不仅有助于控制T2DM患者的血糖,还可缓慢地改善B细胞分泌功能障碍,引起代谢应激,调节B细胞的质量,防止B细胞凋亡以及出现其他并发症^[25-26]。因此,规律性运动具有天然的抗炎作用,对机体代谢具有积极影响,应成为糖尿病治疗的基本手段。

1.4 癌症与运动抗炎

1.4.1 炎症在癌症发生发展中的作用:癌症占我国居民疾病死亡构成的20%以上,已成为威胁国民生命健康的第二大“杀手”^[11]。癌症的发生与发展,受复杂的机体环境、癌症微环境和癌细胞三者的共同影响^[27]。而机体环境与癌症微环境又受循环生长因子、细胞因子和血管生成因子、激素等多因素影响^[28]。循环系统炎症性细胞因子和血管生成因子水平(如肝细胞生长因子、TNF- α 、IL-6)升高与癌症的复发和癌症特异性死亡率风险增高有关^[29]。在某些病理条件及自身免疫系统的作用下,包括慢性感染、自身免疫性疾病、肥胖都会因慢性炎症的加剧而诱发细胞应激延长,最终导致细胞的恶性转化,引发癌症^[30]。即机体炎症反应与癌症的发生发展密切相关。

1.4.2 运动对癌症的抗炎效应:规律性运动可通过降低脂肪质量、脂肪细胞因子浓度、胰岛素、血糖、性激素水平和增加肠蠕动,减少炎症和免疫刺激,对癌症患者产生积极的治疗作用^[31]。如Holmes等^[32]发现,早期乳腺癌患者进行每周5天,每天30min的快走运动,与低体力活动患者相比其绝对死亡风险降低6%。Meyerhardt等^[33]研究表明,每周进行5天,每天60min的慢走运动,可以使结肠癌和直肠癌患者特异性死亡率和全因死亡率分别降低36%和40%。规律性运动除了对癌症治疗有积极效应外,还可通过抑炎作用预防癌

症发生。规律的有氧运动可增强免疫功能,降低癌症的易感性,相反长期久坐行为会抑制免疫功能和诱发炎症反应,导致癌症易感性增加^[31]。但值得注意的是,不同强度的运动对癌症有不同的效应,与低强度运动相比,高强度运动更易诱发高炎症状态和DNA氧化性损伤,从而导致癌症复发^[34]。

2 运动发挥抗炎效应的可能机制

2.1 运动改善脂肪组织缺氧与炎症状态

2.1.1 运动可改善脂肪组织缺氧状态:脂肪组织缺氧可引起局部组织炎症反应:缺氧增加巨噬细胞浸润、促炎基因表达和抑制脂联素产生^[35]。研究显示,与正常体重者相比,超重/肥胖者有较低的脂肪组织氧含量和较高的组织炎症,而且组织炎症与组织氧合呈负相关,表明肥胖可能是导致脂肪组织缺氧和诱发组织炎症的一个重要原因^[36]。肥胖诱发脂肪组织缺氧与如下因素有关:脂肪增多导致脂肪组织血管内皮生长因子基因表达降低^[37]和血管生成减少;脂肪增多引起脂肪组织血管过度收缩^[38];肥胖者皮下和内脏脂肪组织的血流量大幅降低,从而导致氧供减少^[37];脂肪组织是血管收缩因子产生的重要来源,肥胖引发血管收缩因子水平升高,加剧脂肪组织的缺氧和炎症反应。研究表明,相比于非运动组,9周运动训练可使大鼠内脏(附睾)脂肪组织血管内皮细胞密度增加,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体2(VEGF receptor-2, VEGFR-2)表达升高^[39]。即运动训练可促进脂肪组织血管生成,改善缺氧状态。

2.1.2 运动可促进脂肪组织巨噬细胞表型转换:巨噬细胞是脂肪组织促炎因子的主要来源,活化的巨噬细胞可分泌多种趋化因子,引起大量的巨噬细胞浸润脂肪组织,促进炎症反应的发生和发展。巨噬细胞不仅是一种具有分泌和吞噬功能的细胞,根据其不同的激活状态和炎症特性的不同,可分为经典激活型(M1)和替代性激活型(M2),激活的M1型巨噬细胞分泌TNF- α 、IL-6等一系列促炎症因子,产生氧自由基(reactive oxygen species, ROS)。而激活的M2型巨噬细胞,产生IL-10和TGF- β 等抗炎因子,抑制由M1型巨噬细胞介导的炎症反应过程^[38]。研究显示,肥胖小鼠脂肪组织巨噬细胞有优先向M1型转变的趋势,而运动训练可抑制M1型巨噬细胞向脂肪组织浸润,诱导脂肪组织中M1型巨噬细胞向M2型转换,抑制促炎细胞因子IL-6和TNF- α 的产生,促进抗炎细胞因子IL-10和脂联素生成,从而改善全身性低炎症状态^[41]。

2.1.3 运动可抑制脂肪组织释放炎性因子:脂肪组织具有内源性炎症性质,肥胖者脂肪组织中有大量的单核巨噬细胞浸润,且随着组织中脂肪的增加,单核巨噬细胞随之成倍增长,外周血中TNF- α 、IL-6等炎症因子水平亦明显高于正常

值^[42]。特别是内脏脂肪,是炎症细胞因子分泌的一个重要来源,也是引发多种临床疾病的促炎分子储备组织。内脏脂肪的增加可导致促炎性脂肪因子,例如TNF- α 、瘦素(leptin, LP)、视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)、脂质运载蛋白2、IL-6、IL-18、CC趋化因子配体2(CC chemokine ligand 2, CCL2)、CXC趋化因子配体5(CXC chemokine receptor 5, CXC-5)和血管生成素样蛋白2(angiopoietin-like protein 2, Ang2)生成增加,而抗炎细胞因子(如脂联素等)降低^[43],导致低度全身性炎症状态的持久发展。

脂肪组织中产生炎症因子的主要场所是白色脂肪。最近的研究表明,规律性体育训练可减少大鼠白色脂肪组织含量,降低氧化应激及与炎症相关的细胞因子的表达,显著增加脂肪组织中IL-10/TNF- α 比值,降低全身炎症反应^[44]。此外,运动还可抑制脂肪细胞释放炎性因子,增加外周血脂连蛋白含量,下调外周血中IL-6、TNF- α 、RBP4和LP等促炎症脂肪因子水平,进而预防全身性炎症反应的发生^[45]。

2.2 运动促进骨骼肌释放抗炎因子

骨骼肌组织被认为是一种内分泌器官^[46],能够释放一系列的生物活性分子,它们被统称为“肌肉因子”(Myokines)^[47]。Myokines对肌纤维的损伤,机械拉伸,以及收缩,特别是改变局部炎症环境有显著作用。Myokines的发现为阐释运动防控慢性疾病的机制及运动的抗炎效应提供了崭新的视角。绝大部分肌肉因子的合成和分泌依赖于骨骼肌收缩。如运动中,骨骼肌纤维可分泌IL-6、IL-15、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factors 21, FGF21)等多种细胞因子^[48],它们在抑制肌肉局部、脂肪组织及全身性炎症方面发挥了重要作用。

2.2.1 IL-6是最早被鉴定的Myokines。静息状态下人的肌肉组织中IL-6 mRNA水平极低,但随运动时间的延长和参与收缩的肌纤维数量的增加,骨骼肌释放IL-6增多,外周血IL-6浓度可升高近100倍,因此骨骼肌被认为是引起循环IL-6水平增加的主要组织^[1]。IL-6释放增加可促进脂肪分解,同时通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)促进骨骼肌对脂肪酸的氧化利用,这可能是IL-6间接介导运动抗炎作用。此外,IL-6还可通过抑制单核细胞促炎因子TNF- α 的表达和促进外周血IL-1ra和IL-10等抗炎因子上调直接介导运动抗炎^[7]。此外,骨骼肌收缩分泌的IL-6进入血液运送到其他器官,对糖尿病、心血管疾病等慢性低度炎症性疾病的调节和预防均具有积极作用^[20]。

2.2.2 IL-15是近年新发现的一种肌肉因子,运动可引起骨骼肌中IL-15高表达。IL-15具有免疫调节功能,可诱导T细胞增殖、增强自然杀伤细胞毒性及细胞因子合成、促进B细

胞增殖和分化、抑制T细胞和中性粒细胞凋亡等^[49]。而骨骼肌分泌合成的IL-15不仅作用于骨骼肌自身,而且还通过血液循环到达脂肪组织,调节脂代谢,是骨骼肌—脂肪内分泌轴的主要信使分子^[50]。在脂肪组织中,IL-15可明显抑制脂肪的生成,同时强效促进脂肪分解。此外,IL-15还可加速肝脏、骨骼肌等多组织的脂肪酸氧化,对减轻组织炎症,预防肥胖及其他代谢性疾病有重要作用。

2.2.3 BDNF是调控神经元发育和可塑性的重要神经营养因子(neurotrophin, NT)家族成员,可通过下丘脑回路调控体重和能量代谢平衡。外周血BDNF浓度与代谢综合征和T2DM风险因子显著相关。除神经元外,骨骼肌也可表达BDNF,且规律的体育训练可提高骨骼肌BDNF表达^[51],激活AMP/ACC β 信号轴,提高骨骼肌脂肪酸氧化代谢,而骨骼肌氧化能力的提高对改善脂肪代谢、体成分以及预防全身低炎症状态的发生和治疗T2DM等代谢性疾病具有重要意义^[52]。

2.2.4 LIF是一种调节骨骼肌局部炎症的肌肉因子,属于IL-6细胞因子超家族,和IL-6、IL-11等同源^[53]。LIF可在多种细胞中表达,包括活化的T细胞、单核细胞、肝成纤维细胞、骨髓基质细胞及骨骼肌细胞。研究显示有氧运动可显著增加LIF在人类骨骼肌的表达,LIF表达的增加可以通过JAK2和STAT3信号通路调节肌卫星细胞和成肌细胞增殖,通过PI3K信号通路抑制成肌细胞凋亡,提高骨骼肌物质代谢能力和促进肌肉增大,提高机体安静代谢率,改善器官功能,抑制炎症的发生和发展^[54]。此外,当骨骼肌出现局部炎症反应时,LIF还可通过LIF受体信号途径下调炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 mRNA表达,抑制炎症反应进一步发展^[55]。

2.3 运动通过调节外周血细胞功能改善炎症状态

2.3.1 运动促进调节性T细胞释放抗炎因子:调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是体内存在的一群具有免疫调节作用的T细胞亚群。研究表明,肥胖所致慢性炎症反应往往伴随脂肪组织Treg细胞显著下降^[56]。而规律性运动可促进外周血中Treg细胞数量增加或功能增强,且伴随炎症细胞因子IFN- γ 分泌下降,抗炎性细胞因子分泌增加,炎症反应减弱^[57]。Yeh等^[58]研究发现12周规律太极拳运动后,正常人及二型糖尿病患者外周血Treg细胞数量及分泌的抗炎因子TGF- β 1显著增加。此外,规律性运动还可引起外周血循环中CD4+CD25+调节性T细胞特异性表达的转录因子Foxp3增加,抗炎因子IL-10分泌增加,抑制免疫反应^[59]。且Foxp3表达的增加可改变1型辅助性T细胞(Th1)、2型辅助性T细胞(Th2)与Treg细胞之间的平衡,改善机体炎症状态,从而对T2DM的治疗产生积极影响^[60]。

2.3.2 运动降低单核细胞Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)表达抑制促炎因子释放:TLRs是高度保守的跨膜蛋白,在病原微生物的检测和内源性危险信号识别等方面有着

重要作用。研究表明,久坐不动的生活方式引发的低度炎症与慢性疾病可能与Toll受体基因表达升高相关。缺乏体力活动引发TLR信号激活,增加促炎性细胞因子分泌,介导全身炎症反应^[61]。而规律性运动降低单核细胞Toll样受体的表达,减少全身炎症反应^[23]。其中TLR4是TLRs家族的主要成员,可识别革兰氏阴性菌细胞壁的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS),是介导LPS信号转导的主要受体,与炎症反应关系密切。研究显示,当单核细胞表面TLR4 mRNA表达较高时,LPS诱导的炎症因子水平也较高^[62]。规律性运动可使单核细胞表面TLR1、TLR2和TLR4基因表达降低,其中CD14+单核细胞表面TLR4表达显著降低^[63]。运动抑制细胞表面TLR表达的机制尚不清楚,可能与抗炎细胞因子、应激激素和热休克蛋白等分泌因子有关^[64]。积极的体力活动对TLR4水平的抑制作用虽已得到广泛证实,但此类研究的对象主要集中于老年人群,对中青年人群的研究还较少,且不同运动方式对TLR4的影响、运动对不同病理状态下TLR4有何影响等问题都有待进一步研究。

3 小结与展望

机体慢性炎症状态与心血管疾病、二型糖尿病、癌症等常见慢性非传染性疾病的发生发展密切相关。规律性有氧运动可改善上述慢性疾病的炎症状态,对其预防和治疗有重要意义。运动可能从如下几方面发挥抗炎作用:运动可改善脂肪组织缺氧与炎症状态;运动可促进骨骼肌释放多种肌肉因子以改善机体炎症反应;运动可调控外周血细胞功能状态以减轻炎症反应。本综述对运动抗炎效应及作用机制的阐明,将加深我们对运动的理解和认识,为临床利用运动疗法治疗慢性疾病提供依据。

规律性有氧运动对常见慢性非传染性疾病具有预防及治疗作用,这较大程度上归因于运动的抗炎效应。规律性有氧运动作为治疗慢性低度炎症性疾病的有效方法,低廉易行,且运动的抗炎效应具有广谱性,没有年龄上限,因此运动作为治疗手段具有重要的临床应用价值。我们对运动发挥抗炎效应的机制有了初步的了解和认识,如规律性有氧运动主要通过调节脂肪组织、骨骼肌和外周血细胞功能状态发挥抗炎效应,但这些组织或细胞间协同作用的机制仍远未阐明。运动发挥抗炎效应过程中其他组织或细胞是否参与其中,仍有待探索。此外,除了有氧运动,其他运动形式对常见慢性疾病有何影响,常见慢性疾病最佳运动疗法等都是有待深入研究的课题。

参考文献

- [1] Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation[J]. Mediators Inflamm, 2008,

- (2008):109502.
- [2] Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(8): 1403—1410.
- [3] Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, et al. Serum concentrations of nitric oxide, tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF soluble receptors in women with overweight and obesity[J]. *Metabolism*, 2004, 53(10):1268—1273.
- [4] Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, (2016):7239639.
- [5] Brandt C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, (2010):520258.
- [6] Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity[J]. *Neurol Clin*, 2006, 24(3):585—599.
- [7] Wärnberg J, Cunningham K, Romeo J, et al. Physical activity, exercise and low-grade systemic inflammation[J]. *Proc Nutr Soc*, 2010, 69(3):400—406.
- [8] Zaldivar F, Wang-Rodriguez J, Nemet D, et al. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2006, 100(4):1124—1133.
- [9] Hamer M, Sabia S, Batty GD, et al. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study[J]. *Circulation*, 2012, 126(8):928—933.
- [10] Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005, 12(2):151—158.
- [11] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2015》概要[J]. *中国循环杂志*, 2016, (6):521—528.
- [12] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead[J]. *Cell*, 2001, 104(4):503—516.
- [13] Rubin DA, McMurray RG, Hackney AC, et al. Relationship between cardiovascular risk factors and adipokines in adolescents[J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76(2):123—129.
- [14] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways[J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(2): 515—581.
- [15] Pack QR, Dudycha KJ, Roschen KP, et al. Safety of early enrollment into outpatient cardiac rehabilitation after open heart surgery[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(4):548—552.
- [16] Wahl P, Bloch W, Schmidt A. Exercise has a positive effect on endothelial progenitor cells, which could be necessary for vascular adaptation processes[J]. *Int J Sports Med*, 2007, 28(5):374—380.
- [17] Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, et al. The effect of physical exercise on endothelial function[J]. *Sports Med*, 2009, 39(10):797—812.
- [18] Bjørnstad HH, Bruvik J, Bjørnstad AB, et al. Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008, 15(1):43—48.
- [19] Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94(2):146—150.
- [20] 章岚,陈勇.慢性持续性低度炎症与运动、健康和疾病的研究进展[J]. *北京体育大学学报*, 2014, (8):71—76.
- [21] Mooney RA. Counterpoint: Interleukin-6 does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2007, 102(2):816—819.
- [22] Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(6):851—860.
- [23] Astrom MB, Feigh M, Pedersen BK. Persistent low-grade inflammation and regular exercise[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010, (2):96—105.
- [24] Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, (2013):320724.
- [25] Scheen AJ, Esser N, Paquot N. Antidiabetic agents: Potential anti-inflammatory activity beyond glucose control[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(3):183—194.
- [26] Alexanderson H. Exercise effects in patients with adult idiopathic inflammatory myopathies[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(2):158—163.
- [27] Straussman R, Morikawa T, Shee K, et al. Tumour microenvironment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion[J]. *Nature*, 2012, 487(7408):500—504.
- [28] Ergun M, Eyigor S, Karaca B, et al. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2013, 22(5):626—637.
- [29] Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(26): 4058—4065.
- [30] Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, et al. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(22):6074—6083.
- [31] Whiteside TL. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth[J]. *Oncogene*, 2008, 27(45):5904—5912.
- [32] Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis[J]. *JAMA*, 2005, 293(20):2479—2486.
- [33] Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physi-

- cal activity and survival after colorectal cancer diagnosis [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(22):3527—3534.
- [34] Fehrenbach E, Northoff H. Free radicals, exercise, apoptosis, and heat shock proteins[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2001, (7):66—89.
- [35] Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, et al. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(3):451—463.
- [36] Pasarica M, Sereda OR, Redman LM, et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response[J]. *Diabetes*, 2009, 58(3):718—725.
- [37] Goossens GH, Bizzarri A, Venteclef N, et al. Increased adipose tissue oxygen tension in obese compared with lean men is accompanied by insulin resistance, impaired adipose tissue capillarization, and inflammation[J]. *Circulation*, 2011, 124(1):67—76.
- [38] Altuner D, Suzen SH, Ates I, et al. Are PON1 Q/R 192 and M/L 55 polymorphisms risk factors for diabetes complications in Turkish population? [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(5—6):372—376.
- [39] Dumitriu IE, Bianchi ME, Bacci M, et al. The secretion of HMGB1 is required for the migration of maturing dendritic cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 81(1):84—91.
- [40] Kawanishi N, Mizokami T, Yano H, et al. Exercise attenuates M1 macrophages and CD8⁺ T cells in the adipose tissue of obese mice[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2013, 45(9):1684—1693.
- [41] Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, et al. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2010, (16):105—118.
- [42] 吴明方. 肥胖者有氧运动抗炎效应的实验研究[J]. *中国体育科技*, 2010, (3):106—109, 118.
- [43] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2):85—97.
- [44] Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, et al. Endurance training induces depot-specific changes in IL-10/TNF- α ratio in rat adipose tissue[J]. *Cytokine*, 2009, 45(2):80—85.
- [45] Lim S, Choi SH, Jeong IK, et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6):2263—2268.
- [46] Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(1):2—13.
- [47] Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(5):811—816.
- [48] Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, et al. FGF21 is an Akt-regulated myokine[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(27):3805—3810.
- [49] Almendro V, Busquets S, Ametller E, et al. Effects of interleukin-15 on lipid oxidation: disposal of an oral [(14)C]-tri-olein load[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761(1):37—42.
- [50] Quinn LS, Strait-Bodey L, Anderson BG, et al. Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2005, 29(6):449—457.
- [51] Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, et al. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(Suppl 7):119—132.
- [52] Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, (2013):320724.
- [53] Heinrich PC, Behrmann I, Müller-Newen G, et al. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway[J]. *Biochem J*, 1998, 334(Pt 2):297—314.
- [54] 李娟, 蒋中伟, 莫新刚, 等. 运动性肌细胞因子表达与慢性非传染性疾病防治研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, (16):4699—4702.
- [55] 刘晓光, 赵淋淋, 陈佩杰, 等. 白血病抑制因子在骨骼肌损伤与肥大中的作用及其机制[J]. *生命的化学*, 2016, (2):198—202.
- [56] 王红霞, 王茹, 姜淑杰. 调节性T细胞与瘦素在运动抗炎机制中的作用研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2013, (9):840—844.
- [57] 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):643—652.
- [58] Yeh SH, Chuang H, Lin LW, et al. Regular tai chi chuan exercise enhances functional mobility and CD4CD25 regulatory T cells[J]. *Br J Sports Med*, 2006, 40(3):239—243.
- [59] Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(4):345—352.
- [60] 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(11):845—850.
- [61] Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, (21):335—376.
- [62] 杨清武, 李敬诚, 曹参祥, 等. 急性脑梗死患者外周血单核细胞TLR4表达及其与TNF- α 、IL-6的相关性[J]. *重庆医学*, 2007, (13):1239—1241, 1243.
- [63] Liao P, Zhou J, Ji LL, et al. Eccentric contraction induces inflammatory responses in rat skeletal muscle: role of tumor necrosis factor- α [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(3):R599—607.
- [64] Gleeson M, McFarlin B, Flynn M. Exercise and Toll-like receptors[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2006, (12):34—53.