

# 免疫细胞、细胞因子与延迟性肌肉酸痛综述评

耿青青, 郝选明

(华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006)

**摘 要:** 综述了评定运动员的机能状态的免疫指标, 并从造血细胞的源头骨髓探讨了应激对骨髓髓系细胞与淋巴系细胞前体的影响。今后运动免疫学研究应注重与延迟性肌肉酸痛症等研究的免疫学指标的综合分析。

**关 键 词:** 运动生物化学; 原 B 细胞; 运动免疫; 大负荷训练; 综述

**中图分类号:** G804.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-7116(2009)12-0107-06

## Review of the relationship between immunocyte/cytokine and delayed muscle soreness symptom

GENG Qing-qing, HAO Xuan-ming

(School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** The authors gave an overview of immunological indexes for evaluating athlete's functional conditions, and probed into the effects of stress on myeloid lineages and lymphocyte progenitors from the perspective of the source bone marrow of hematopoietic cells. In the study of sports immunology henceforward, we should focus on the comprehensive analysis of immunological indexes for the study of delayed muscle soreness symptom and such.

**Key words:** sports biochemistry; pro-B cell; sports immunity; heavy load training; overview

大强度运动训练或比赛可以引起运动员免疫功能的抑制<sup>[1-2]</sup>。因此, 在训练期间对运动员的免疫机能监控显得极为重要。本文就运动员的免疫机能监控指标、运动对骨髓髓系细胞与淋巴系细胞前体的影响、延迟性肌肉酸痛症的免疫介导等作一综述。

### 1 免疫细胞

目前, 免疫机能监控的常用指标是 T 淋巴细胞亚群, 但研究发现, 这些指标对训练不够敏感, 有的指标(如 CD4+/CD8<sup>+</sup>)是否能准确反映机体免疫机能还存在争议<sup>[3-5]</sup>。

Rall LC 等<sup>[6]</sup>观察了 12 周的递增负荷力量训练: 以 8 名类风湿性关节炎患者、8 名健康青年、8 名健康年长者作为受试组, 6 名无训练的老年人做安静对照组。受试者以 80% 的个体最大运动量运动, 每周 2 次, 每次 3 组, 每组重复 8 次。结果, 与安静对照组相比, 运动的 3 组受试者外周血单核细胞、淋巴细胞增殖反应、DTH(迟发型超敏反应)均无明显变化。

Buyukyazi G 等<sup>[7]</sup>比较了大强度、长时间训练的 11 名竞技运动员以及进行中等强度长时间训练的 11 名业余运动员(训练年限均大于 10 年), 11 名静坐男性为对照组。结果显示: 3 组人的总 T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>)、辅助性 T 淋巴细胞(CD4<sup>+</sup>)、抑制杀伤性 T 细胞(CD8<sup>+</sup>)、NK、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>细胞、HLA-DR<sup>+</sup>活化 TXB 均无显著性差异, 作者对大强度训练导致的免疫抑制提出质疑。

一般情况下, 运动员如果出现免疫功能低下, 可表现为 WBC、NK 细胞、T 细胞总数、CD4+/CD8<sup>+</sup>等下降<sup>[8]</sup>。或者说, 随着运动员训练负荷加大及训练时间延长, 总 T 淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>)、辅助性 T 淋巴细胞(CD4<sup>+</sup>)及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>应当出现下降, 细胞毒性 T 细胞(CD8<sup>+</sup>)应增加。

免疫指标的变化往往没有或没有完全遵循上述规律, 说明训练中上述免疫细胞的变化具有阶段性的特点, 不同的测量点可能出现不同的变化趋势, 这可能是造成以往的研究结果不一致或相互矛盾的原因之一。因此, 在研究中应当重视纵向的观察和测量点的

密度。

对 B 系淋巴细胞前体的研究发现<sup>[9-11]</sup>,为了模仿应激下产生的同浓度的 GC<sup>[12-14]</sup>,片剂的 CS 皮下植入雄性小鼠(实验组) 36 h 内血液中产生 CS 为 60~95  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ,而在对照组 CS 值为 5~15  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。24 h,实验组 CS 对早期原 B 细胞、前 B 细胞和不成熟 B 细胞造成 30%~70% 的缺失。36 h,前 B 细胞,几乎消失;幸存的循环原 B 细胞和前 B 细胞减少了 70%~80%。最早的 B 细胞、前祖 B 细胞,对于 CS 显示了相当大的耐受力,36 h 仅减少 20%。36 h,实验组骨髓中祖细胞、红细胞系、单核细胞所占的百分比没有变化,有核细胞的数量也没有变化,粒系细胞却以 13% 的绝对细胞数量增加。推断应激下 GC 对淋巴细胞前体的影响可能是通过糖皮质激素受体活性的改变以及基质细胞所产生的细胞因子等因素造成的。

切除肾上腺的或抗孕酮片处理的小鼠,发现骨髓 B 系淋巴细胞前体有异常的升高。这表明在正常情况下,糖皮质激素可能促进了淋巴细胞增殖的稳态调节<sup>[15]</sup>。研究揭示,在用糖皮质激素治疗中,人类的淋巴细胞增殖分化的最早期阶段是极其敏感的<sup>[16]</sup>。

笔者认为:GC 可能对 B 系细胞的增殖存在一个阈值。红系、单核系、造血前体祖细胞虽然只有微小的变化,但各系的分裂效率以及对合成底物的聚集与利用是否相同等一系列问题值得探究。

对骨髓造血祖细胞的细胞周期的研究发现:在小鼠 14 d 的胎肝有 80% 原始 B 祖细胞是活跃的,而在成年阶段 30% 是活跃的<sup>[17-19]</sup>。因此,研究人员认为在成年阶段淋巴细胞产生的维持是由处于静止期的原始祖细胞间歇性的分裂而促成的。

笔者设想,应激下产生的 CS,对 B 系细胞的增殖作用,是否是在 CS 对骨髓 B 细胞发生作用的一定阈值内,由于处于静止期的原始 B 祖细胞(成年骨髓中原始 B 祖细胞 30% 是活跃的)分裂活跃而产生的呢?

最近研究发现 1 h 的中等强度运动中 T 淋巴细胞分裂无明显的变化,但运动后淋巴细胞的凋亡率增加,T 淋巴细胞凋亡的增加与其数量的减少对应,说明中等强度运动对 T 淋巴细胞的增殖分裂影响并不大<sup>[20]</sup>。以往的研究倾向于认为运动后淋巴细胞数量减少主要是因为 T 淋巴细胞增殖能力下降<sup>[21-22]</sup>。这一结论是通过丝裂原刺激全淋巴细胞增殖得出的,但近年来通过磁珠分离技术去除 NK 细胞发现,运动后丝裂原刺激下的全淋巴细胞增殖能力下降,但丝裂原刺激下的单纯 T 淋巴细胞的增殖能力没有下降<sup>[23]</sup>。有研究发现,1 h 的无氧阈强度运动对外周血 CD69<sup>+</sup> T 细胞并无影响<sup>[24]</sup>。

总之,单纯的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 还

不足以反映免疫机能的变化。T 细胞是一个高度不均一的细胞群,存在功能不同的亚群,辅助性 T 细胞(CD4<sup>+</sup>,主要发挥辅助和诱导作用)和细胞毒性 T 细胞(CD8<sup>+</sup>,主要发挥杀伤和抑制作用)又可按照它们分泌的细胞因子分为 Th1 和 Th2 细胞亚群,前者可产生 IL-2、IFN- $\gamma$  等,后者可产生 IL-4、IL-6 等。

## 2 细胞因子

免疫系统是具有高度复杂性的系统,其内部的精细调节大多通过免疫分子来实现。近年来免疫系统中重要的免疫分子-细胞因子与运动的关系备受重视,但急性实验研究较多,慢性实验研究相对较少,研究结果也很不一致<sup>[25-26]</sup>。

久坐不运动女性,一组进行 45 min 的 55%  $\text{VO}_{2\text{max}}$  的中等强度自行车运动,一组进行 1 h 的 70%  $\text{VO}_{2\text{max}}$  的大强度自行车运动。IL-4 在中等强度运动后增加,而大强度运动后下降;IFN- $\gamma$  只在大强度运动后显著上升;IL-12 只在大强度运动后 24 h 增加;IL-2 在中等强度运动后下降显著。提示,抗炎(致炎)因子在中等强度运动后都有增加趋势<sup>[27]</sup>。

25 只 Wistar 雄性大鼠随机分为 4 组:左冠状动脉结扎静坐组(MI-S 组)、训练组(MI-T 组,跑台坡度为 0°,13~20 m/min,60 min/d,5 d/周,持续 8~10 周);模拟手术静坐组(sham-S 组)、训练组(sham-T 组,训练方案同上)。PHA 刺激淋巴细胞,MI-S 组比 sham-S 组 IL-4 表达升高;MI-T 组比 MI-S 组的颈部淋巴结 IL-2 产量增加,提示充血性心力衰竭大鼠模型中,中等强度运动,虽然 IL-4 增加而导致的 Th1/Th2 细胞向 Th2 漂移,但 IL-2 分泌增加,有扭转此效应,使得 Th1/Th2 细胞向 Th1 漂移,进而增强免疫功能<sup>[28]</sup>。

观察中等强度运动(跑步,21 m/min,每次 35 min,5 d/周,共 14 周)与一次性运动(跑步,21 m/min,35 min)对代谢综合症的致炎因子 IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  的影响。巨噬细胞(未受抗原刺激)分泌的 IL-1 $\beta$ ,在肥胖 Zucker 大鼠有较高的浓度。在 LPS 刺激下,巨噬细胞分泌的 IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  明显低于正常体重组。运动方案并未改变肥胖大鼠巨噬细胞 IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  的分泌,但增加了 LPS 刺激下的巨噬细胞分泌的细胞因子量。一次性运动仅增加了静坐和训练组肥胖鼠的 LPS 刺激下巨噬细胞分泌的 IL-1 $\beta$  量。结果提示:代谢综合症大鼠,在 LPS 刺激下,肥胖组巨噬细胞分泌的 IL-1 $\beta$  和 IFN- $\gamma$  受到抑制,中等强度运动可以改善此效应<sup>[29]</sup>。

不一致的结果可能与多种因素有关,如运动方式、运动强度、运动持续时间、两次运动之间的间隔、以前的训练情况、运动后取样时间、细胞因子的检测部

位(如全血培养基、血清、尿液)以及检测方法(如方法的敏感性、特异性)等。

IL-6 主要是由免疫细胞产生的细胞因子, 可促进淋巴细胞增殖, 增强细胞免疫功能, 但近年来研究证实, 运动期间的血浆细胞因子, 尤其是 IL-6 主要来源于收缩的骨骼肌细胞, 而不是免疫细胞, 并认为运动过程中肌肉产生的 IL-6 有免疫抑制作用<sup>[30]</sup>。可能的解释是剧烈运动引起血浆 IL-6 活性增强, 可刺激垂体前叶分泌 ACTH, 使糖皮质激素增加<sup>[31-32]</sup>。体外给受试者注射重组 IL-6 (rhIL-6)可引起血浆可的松含量明显增加<sup>[33]</sup>。血清 IL-6 浓度增加与 Cor 共同参与应激反应, IL-6 促进免疫机能效应表现不明显, 或被 Cor 对免疫机能的抑制效应掩盖了。

此外, 糖皮质激素增加对免疫细胞产生 IL-6 有负反馈调节作用, 可直接抑制巨噬细胞表达 IL-1, 并能抑制 T-细胞表达 IL-2 和 IL-2 受体<sup>[34]</sup>。IL-2 受体与 IL-6 受体同属 Jaks 蛋白酪氨酸激酶家族, 因此, 糖皮质激素也可能对 IL-6 受体的表达有影响。这就有可能削弱 IL-6 促进淋巴细胞增殖的效应。

运动期间, 骨骼肌本身要产生 IL-6 以调节肌糖原的动用, 同时, 也向血液中释放并增加血浆 IL-6 的水平。这些研究结果提示, 运动应激时血浆 IL-6 浓度升高与糖代谢的调节有关<sup>[35]</sup>。

有报道认为, IL-6 可加速葡萄糖的氧化分解作用, 促进骨骼肌的葡萄糖吸收。让受试者做分级负荷的伸膝运动, 随运动强度增大, 运动腿释放 IL-6 和吸收血糖均增加<sup>[36]</sup>。这有可能加速工作肌的糖酵解, 以保证在较大强度运动时的能量供应。

有研究发现, 外源性给受试者注射重组 IL-6 的确可提高安静时的肝脏葡萄糖的合成和血糖浓度, 并表现出剂量依赖关系, 这可能是 IL-6 增加血糖的机制之一<sup>[37]</sup>。

以上研究表明, IL-6 在运动应激期间主要参与糖代谢的调节, 对细胞免疫功能有一定抑制作用。因此, 从运动应激的角度可以把 IL-6 理解为与糖皮质激素一样, 是参与应激反应的应激因子<sup>[38]</sup>。

### 3 延迟性肌肉酸痛症(DOMS)

近年来, 延迟性肌肉酸痛症(DOMS)的免疫介导学说备受关注。

延迟性肌肉酸痛症, 也有学者称为运动性肌肉损伤(EIMD), 其病理本质, 目前尚无统一认识。国内学者则多倾向认为 DOMS 尚不是真正意义上的损伤, 也许只是运动训练中超量恢复学说的物质基础, 将其定义为疲劳而不是损伤更能反映其与运动训练的关

系。

国外学者多倾向于认为其病理本质属于“损伤”, 如肌纤维的破坏、Z 线的断裂、细胞膜的破坏等等。引起破坏的原因则可能是高应力牵拉导致的直接破坏、局部代谢产物堆积、Ca<sup>2+</sup>浓度增加引起的膜通透性改变、局部炎症反应、自由基造成的破坏、局部的氧化还原反应以及免疫介导物介导的免疫反应等等。提出的假说主要有: 乳酸堆积学说、肌肉痉挛学说、结缔组织损伤学说、骨骼肌超微结构损伤学说、炎症反应学说、酶外溢学说等, 其中炎症反应学说认为 DOMS 是由机械性损伤引起的一系列炎症反应, 有研究显示, DOMS 与普通炎症有着相似的循环和组织免疫反应: 肌纤维损伤后, 蛋白水解酶便启动了细胞类脂和蛋白结构的降解。受损肌纤维和结缔组织的快速降解, 加之缓激肽、组织胺和前列腺素的堆积, 吸引了单核细胞和中性粒细胞快速聚集损伤部位<sup>[39]</sup>。白细胞增多、白细胞介素 IL-1、IL-6 浓度上升, DOMS 局部白细胞数量及 IL-6 的 mRNA 含量增加。有报道中等强度运动可使中性粒细胞提高 2 倍。但是 DOMS 反应高峰在运动后 24~48 h, 炎症反应高峰在运动后 72~96 h, 且使用抗生素和维生素不能或不能明显减轻 DOMS, 而且用顺势疗法、用能加深炎症反应的药物治疗, 也不能加重 DOMS。说明 DOMS 有独立的代谢过程。对此学说是由于水肿还是炎症细胞浸入仍存在争论<sup>[40-46]</sup>。

无论是损伤还是疲劳, 肌细胞本身出现形态学改变已为镜下观察所证实, 那么免疫介导物介导的免疫反应与运动免疫学的指标体系的异同, 关联性如何?

笔者等推测现已有的运动免疫学研究的各免疫指标的结果的不一致可能忽略了: 1)研究的运动模型下肌肉的损伤程度与延迟性肌肉酸痛症的异同; 2)在不同的运动模型下, 测得的各免疫指标结果与 DOMS 的免疫指标结果的综合性分析。

免疫系统对运动训练下骨骼肌适应性变化的影响已有报导, 但人体实验还较少。有研究采用了免疫组织化学和流式细胞术观察离心运动后人血液和骨骼肌的免疫反应以及多极活组织检查<sup>[47]</sup>。13 名健康男受试者(19~32 岁)随机分为运动训练组和对照组, 进行递增自行车运动, 起始功率为 100 W(60 r/min), 每 2 min 增加 50 W 直至力竭, 持续 7 d。受试者可以维持 30 min 的功率为 60 r/min 相当于离心运动 VO<sub>2max</sub> 测试的最高离心运动功率 2 min。所有的受试者离心运动功率达 250 W 或 300 W。活检前于前臂抽取静脉血, 在运动前、运动后即刻和 6、24、48 h, 运动后第 4 天、第 7 天取样。结果发现: (1)离心运动同时影响血液和人骨

骨骼肌的免疫指标。免疫组织化学结果发现离心运动后人骨骼肌配合多极活检,中性粒细胞(CD11b、CD15)、巨噬细胞(CD163)、卫星细胞(CD56)和 IL-1 $\beta$  特异抗体含量增加,并且与只有多极活检情况类似,即多极活检类似于离心运动对人骨骼肌的影响。(2)血液与肌肉的免疫指标的变化相互关联,单核细胞(MNC)和自然杀伤细胞(NK)对人骨骼肌免疫功能起重要的统领作用。(3)DOMS 情况下,发现血清 CK 活性和 C-反应性蛋白含量与人类骨骼肌白细胞浸润不相关,即血清 CK 活性与肌肉炎症并不相关;DOMS 与肌肉炎症不相关,与肌肉损伤相比较,DOMS 与肌肉适应有更多关联。(4)血液激素的变化与血液而非骨骼肌中的白细胞变化相关。(5)运动训练的骨骼肌适应性改变的发生可能伴随非经典的炎症反应,如中性粒细胞和吞噬细胞在肌肉损伤处聚集等。(6)离心自行车运动和(或)肌肉活检并未导致人骨骼肌 T 细胞浸润。由于缺少 T 细胞浸润,离心自行车运动并不是研究肌炎的适宜模型。因此,应该建立排除离心性运动的应激模型,以更好的研究人肌炎情况。(7)以往对运动训练下肌肉适应性变化的研究并未考虑肌肉炎症,实际上,粒细胞却对于人骨骼肌的修复、再生和适应性变化起到了重要的作用。此篇文章的发现很有新意,也得到其它文献的数据支持<sup>[48-50]</sup>,值得运动免疫学研究者的进一步探讨论证。

纵观人类进化史,人类的免疫系统由保护机体免受感染防御侵害进化到产生新的适应性功能。在机体对运动训练的适应性变化中,单核细胞和 NK 细胞比 T、B 细胞更活跃也不足为奇。人类进化离不开劳动,而正是这名为“运动训练”导致了人类骨骼肌的损伤。如果证实了运动后人骨骼肌会出现粒细胞,这将反映粒细胞在骨骼肌适应中的机能作用而非功能退化。

#### 4 运动过程中的 Th1/Th2 细胞漂移

最新研究观点认为,运动后感染性疾病的高发,本质上并非运动后的免疫抑制,而是和免疫功能重心迁移(altered focus)有关<sup>[51]</sup>。这是由于运动中的组织损伤激发了 Th2 分化,同时抑制了 CMI 以及运动应激所致激素(皮质醇、儿茶酚胺、前列腺 E2 等)水平的上升进一步支持了 Th2 的上调,使 Th1 和 Th2 细胞失衡所致。其结果是体液免疫增强,细胞免疫受抑,运动员对感染的易感性提高。综合国内学者们的观点<sup>[52-54]</sup>,笔者认为研究 Th1 和 Th2 细胞平衡、细胞因子及其受体网络与运动训练的关系及可能的机制,对寻求免疫调控措施具有重要意义。

#### 5 小结

1)运动训练中免疫细胞的变化还不足以准确反映免疫机能的变化,今后的研究应重视纵向的观察和测量点的密度。

2)应激水平的糖皮质激素对骨髓早期 B 细胞发育有负性调节作用,但运动对早期 B 细胞发育各阶段的变化及相关调节因素的研究还很少。

3)以往研究多认为运动后淋巴细胞数量减少主要是因为 T 细胞增殖能力下降,而忽略了其凋亡率的增加。

4)今后运动免疫学研究应注重与延迟性肌肉酸痛症等研究的免疫学指标的综合性分析。

5)离心自行车运动和(或)肌肉活检并未导致人骨骼肌 T 细胞浸润。因此,应该建立排除离心性运动的应激模型,以便更好地研究人肌炎情况。

6)以往对运动训练下肌肉适应性变化的研究并未考虑肌肉炎症,实际上,粒细胞对于人骨骼肌的修复、再生和适应性变化起到了重要的作用,可能具有进化论意义。

感谢华南师范大学体育科学学院刘承宜教授对本文提出的修改意见!

#### 参考文献:

- [1] Buyukazi G, Kutukculer N, Kutlu N, et al. Differences in the cellular and humoral immune system between middle-aged men with different intensity and duration of physically training[J]. *J Sports Med Phys Fitn*, 2004, 44: 207-214.
- [2] Richard B Krieger. *Overtraining in sports*[M]. Champaign: Human Kinetics, 1999.
- [3] Laura C Roll, Rouen Roubenoff, Jjoseph G Cannon, et al. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation[J]. *Med Sci Sports Exe*, 1999, 28: 1356-1365.
- [4] Michelle P Warren, Nampa W Constantine. *Sports endocrinology*[M]. Totowa: Human Press, 2001.
- [5] Kilgore J L, Pendlay G W, Reeves J S, et al. Serum chemistry and hematological adaptation to 6 weeks of moderate to intense resistance training[J]. *J Strength Cond Res*, 2003, 16(4): 509-515.
- [6] Rall L C, Roubenoff R. Effects of progressive resistance training on immune response in aging and chronic inflammation[J]. *Med Sci Sports Exe*, 2001, 28: 1356-1365.

- [7] Buyukyazi G, Kutukculer N. Differences in the cellular and humoral immune system between middle-aged men with different intensity and duration of physically training[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2004, 44(2): 207-214.
- [8] Pyne D V, McDonald W A, Morton D S. Inhibition of interferon, cytokine, and lymphocyte proliferative responses in elite swimmers with altitude exposure[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20(4): 411-418.
- [9] Garvy B, King L, Telford W, et al. Chronic levels of corticosterone reduces the number of cycling cells of the B-lineage in murine bone marrow and induces apoptosis[J]. *Immunology*, 1993, 80: 587-92.
- [10] Li Y S, Hayakawa K, Hardy R R. The regulated expression of B lineage associated genes during B cell differentiation in bone marrow and fetal liver[J]. *J Exp Med*, 1993, 178: 951-60.
- [11] Laakko T, Fraker P. Rapid changes in the lymphopoietic and granulopoietic compartments of the marrow caused by stress levels of corticosterone[J]. *Immunology*, 2002, 105: 111-119.
- [12] Fraker P J, King L, Garvy B, et al. Immunopathology of zinc deficiency: a role for apoptosis[C]// Klurfeld D. Human nutrition—a comprehensive treatise. Vol. 8. New York: Plenum Press, 1993: 267-83.
- [13] Kuvibidila S, Yu L, Ode D, et al. The immune response in protein-energy malnutrition and single nutrient deficiencies[C]// Klurfeld D M. Human nutrition—a comprehensive treatise. Vol. 8. New York: Plenum Press, 1993: 121-57.
- [14] Osati F, King L, Fraker P. Variance in the resistance of murine early B-cells to a deficiency in zinc[J]. *Immunology*, 1998, 94: 94-100.
- [15] Kouro T, Medina K L, Oritani K, et al. Characteristics of early murine B-lymphocyte precursors and their direct sensitivity to negative regulators[J]. *Blood*, 2001, 97: 2708.
- [16] Rossi M I, Yokota T, Medina K L, et al. B lymphopoiesis is active throughout human life, but there are developmental age-related changes[J]. *Blood*, 2003, 101: 576.
- [17] Pelayo R, Miyazaki K, Huang J, et al. Cell cycle quiescence of early lymphoid progenitors in adult bone marrow[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(12): 2703-13.
- [18] Igarashi H, Medina K L, Yokota T, et al. Early lymphoid progenitors in mouse and man are highly sensitive to glucocorticoids[J]. *Int Immunol*, 2005, 17(5): 501-11.
- [19] Mehr R, Shahaf G, Sah A, et al. Asynchronous differentiation models explain bone marrow labeling kinetics and predict reflux between the pre- and immature B cell pools[J]. *Int Immunol*, 2003, 15(3): 301-12.
- [20] Katherine J. Exercise-induced changes to invitro T-lymphocyte mitogen responses using CFSE[J]. *J Appl Physiol*, 2004, 102(1): 139-142.
- [21] Adams Teensberg, Anders Dyhrtoft. Strenuous exercise decrease the percentage of type 1 T cells in the circulation[J]. *J Appl Physiol*, 2001, 191: 1708-1712.
- [22] John Smith, David Chi, Sergio Salazer, et al. Effect of moderate exercise on proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells[J]. *J Sports Med*, 2001, 11(1): 152-158.
- [23] Katherine J. Exercise and T-lymphocyte function: a comparison of proliferation in PBMC and NK cell-depleted PBMC culter[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 92(2): 2390-2395.
- [24] Katherine J. Acute exercise and T-Lymphocyte expression of the early activation marker CD69[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 135(4): 582-588.
- [25] Andrei I Moldoveanu, Roy J Shephard, Pang N Shek. The cytokine responses to physical activity and training[J]. *Sports Med*, 2001, 31(2): 115-144.
- [26] Natelson B H, Zhou X. Effect of acute exhausting exercise on cytokine gene expression in men[J]. *Int J Sports Med*, 1996, 17: 299-320.
- [27] Giraldo E, Garcia J J, Hinchado M D, et al. Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2009, 16(4): 237-44.
- [28] Batista M L Jr, Santos R V, Lopes R D, et al. Endurance training modulates lymphocyte function in rats with post-MI CHF[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2008, 40(3): 549-56.
- [29] Martin-Cordero L, Garcia J J, Giraldo E, et al. Influence of exercise on the circulating levels and macrophage production of IL-1beta and IFNgamma affected by metabolic syndrome: an obese Zucker rat experimental animal model[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2009, 107(5):

- 535-43.
- [30] Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise[J]. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev*, 2002, 8: 36-48.
- [31] Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2005, 11: 64-85.
- [32] Peake J M, Suzuki K, Wilson G, et al. Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines, and markers of neutrophil activation[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2005, 37(5): 737-45.
- [33] Nielsen S, Pedersen B K. Skeletal muscle as an immunogenic organ[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(3): 346-51.
- [34] Pedersen B K, Fischer C P. Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(4): 15-26.
- [35] Schneider B S, Tiidus P M. Neutrophil infiltration in exercise-injured skeletal muscle: how do we resolve the controversy? [J]. *Sports Med*, 2007, 37(10): 837-56.
- [36] Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism[J]. *Acta Physiol*, 2008, 192(1): 37-48.
- [37] Pedersen B K, Febbraio M A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(4): 1379-406.
- [38] He Wei. Study on function and increasing of serum concentration about IL-1 $\beta$  and IL-6 induced by exercise stress[J]. *China Sports Sci*, 2006, 26(7): 33-35.
- [39] Hasson S M, Daniels J C, Divine J G, et al. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage, and performance: a preliminary investigation[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1993, 25(1): 9-17.
- [40] Francis K T, Hoobler T. Effects of aspirin on delayed muscle soreness[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 1997, 27(3): 333-7.
- [41] Evans W J, Meredit C N, Cannon J G, et al. Metabolic changes following eccentric exercise in trained and untrained men[J]. *J Appl Physiol*, 1996, 61(5): 1864-8.
- [42] Smith L L. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness?[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1999, 23(5): 542-51.
- [43] Lightfoot J T, Char D, McDermott J, et al. Immediate postexercise massage does not attenuate delayed onset muscle soreness[J]. *J Strength Cond Research*, 1997, 11(2): 119-24.
- [44] Gulick D T, Kimura I F. Delayed onset muscle soreness: what is it and how do we treat it?[J]. *J Sport Rehab*, 1996, 5: 234-43.
- [45] Jones D A, Newham D J, Round J M, et al. Experimental human muscle damage: morphological changes in relation to other indices of damage[J]. *J Physiol*, 1998, 375: 435-48.
- [46] Schwane J A, Johnson S R, Vandenaeker C B, et al. Delayed onset muscular soreness and plasma CPK and LDH activities after downhill running[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1998, 15(1): 51-6.
- [47] Christer Malm, Pernilla Nyberg, Marianne Engstrom, et al. Immunological changes in human skeletal muscle and blood after eccentric exercise and multiple biopsies [J]. *Journal of Physiology*, 2000, 529(1): 243-262.
- [48] Authier F J, Mhiri C, Chazaud, et al. Interleukin-1 expression in inflammatory myopathies: evidence of marked immunoreactivity in sarcoid granulomas and muscle fibres showing ischaemic and regenerative changes[J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 1999, 23: 132-140.
- [49] Aronson D, Wojtaszewski J F, Thorell A, et al. Extracellular-regulated protein kinase cascades are activated in response to injury in human skeletal muscle[J]. *American Journal of Physiology*, 1998, 275(2): 555-561.
- [50] Chambers R L, McDermott J C. Molecular basis of skeletal muscle regeneration[J]. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 1998, 21: 155-184.
- [51] Lakier Smith L. Overtraining, excessive exercise, and altered immunity: is this a T helper-1 versus T helper-2 lymphocyte response? [J]. *Sports Med*, 2005, 33(5): 347-364.
- [52] 黄立新, 杨斌. 运动与 Th1 和 Th2 细胞平衡研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2007, 26(3): 378-380.
- [53] 王茹, 陈佩杰. 运动诱导的 TH1/TH2 淋巴细胞亚群失衡机制研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2009, 28(1): 112-117.
- [54] 谢东北, 郝选明. 运动与免疫关系研究进展述评[J]. *体育学刊*, 2009, 16(5): 100-103.