

运动与免疫关系研究进展述评

谢东北^{1, 2}, 郝选明¹

(1. 华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006; 2. 赣南师范学院 体育学院, 江西 赣州 341000)

摘 要: 综述了免疫平衡的相关理论基础以及运动影响免疫平衡的研究进展。免疫平衡指细胞免疫和体液免疫之间的平衡。不同的运动强度和运动方式引起机体不同的免疫反应, 运动性免疫抑制实质上打破了细胞免疫和体液免疫之间原有的平衡。免疫功能的调理和运动免疫学研究应着眼于免疫平衡和整体视野。

关 键 词: 运动; 运动免疫; 免疫平衡; 综述

中图分类号: G804.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2009)05-0100-04

Review of developments in the study of the relations between exercise and immunity

XIE Dong-be^{1, 2}, HAO Xuan-ming¹

(1. School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;

2. School of Physical Education, Gannan Normal University, Ganzhou 341000, China)

Abstract: The author gave an overview of developments in the study of immune balance related theoretical bases and exercise affecting immune balance. Immune balance refers to the balance between cellular immunity and humoral immunity. Different exercise intensities and exercise manners cause different immune reactions, and the restrain of exercise immunity essentially breaks the original balance between cellular immunity and humoral immunity. For immune function regulation and exercise immunological study, the researchers should focus on immune balance and the overall picture.

Key words: exercise; exercise immunity; immune balance; overview

现有的研究已经证实, 长期进行适量的有氧运动有助于提高机体的免疫力, 而长期从事大强度运动训练则抑制机体的免疫力。遵循这个思路, 诸多的学者正在通过营养、药物等手段来“增强”运动员的免疫功能。但近期越来越多有关疾病的免疫学机制研究发现, 很多疾病的发生发展与机体的免疫平衡被破坏有关, 运动性免疫抑制也是如此。不同形式的运动可对细胞免疫和体液免疫产生不同的影响, 导致细胞免疫和体液免疫失衡。免疫平衡概念的提出, 既为理解运动和免疫之间的相互关系提供了新视角, 也为运动免疫调理等实践活动指明了新的方向。

1 免疫平衡及其细胞分子学基础

免疫平衡是指免疫反应的水平不亢进, 也不低下; 从获得性免疫的角度分析, 免疫平衡指细胞免疫和体

液免疫之间的动态平衡。1986 年, 意大利学者 Mosmann 等^[1]根据细胞因子分泌模式和生物功能的不同, 将小鼠 Th 细胞分为 Th1 和 Th2 两个功能不同的独立亚型。Th1 细胞产生 IFN- γ 和 IL-2 等细胞因子, 通过活化巨噬细胞清除胞内病原微生物介导细胞免疫; Th2 细胞产生 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13 介导体液免疫。在 Th 细胞分泌的诸多细胞因子中, IFN- γ 和 IL-4 的分泌最为特异: Th1 细胞生成 IFN- γ 但不产生 IL-4; 而 Th2 细胞分泌 IL-4 但不生成 IFN- γ 。目前 Th 细胞没有特异的表面标志来区分其亚型, 判别 Th1 和 Th2 的标准是: 细胞受刺激后 CD4⁺T 细胞胞浆内 IFN- γ 和 IL-4 的分泌能力, 能分泌 IFN- γ 者为 Th1 细胞(IFN- γ ⁺CD4⁺); 能分泌 IL-4 者为 Th2 细胞(IL-4⁺CD4⁺)。

IFN- γ 和 IL-4 相互配合, 调控着 Th1 和 Th2 细

胞的扩增和功能。因此,在一定程度上,可以用 IFN- γ 和 IL-4 本身的变化或其特异调控基因的表达情况来反映体内细胞免疫和体液免疫的状态。

2 Th 细胞的分类及分化

Th1 细胞和 Th2 细胞均来自 Th0 细胞,而 Th0 细胞来自 Th 前体细胞(pTh)。pTh 细胞指未受抗原刺激、处于幼稚状态的 Th 细胞(naive Th cell)。近年的研究表明, Th 细胞是不均一的群体,新的亚型不断被发现。某些口服抗原如卵蛋白可诱导肠道免疫组织分化出一种特殊类型的 Th2 细胞,后者可分泌转化生长因子- β (TGF- β),有人将这种分泌 TGF- β 的 Th2 细胞称为 Th3 细胞。现认为 Th3 细胞的主要功能是调节哺乳动物的黏膜免疫功能,在免疫反应中发挥负性免疫调节作用。最近研究发现一类不同于 Th1 和 Th2 的细胞亚型,此亚型细胞产生 IL-17、IL-6 和 TNF- α , 而不产生 IFN- γ 和 IL-4, 被称为 Th17 细胞亚型^[2]。Th17 细胞介导炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤和移植排斥等的发生和发展。Th17 细胞亚型的分化 and 功能均受 Th1 和 Th2 细胞因子的调控^[3]。

同一种亚型在其发育成熟的不同阶段,其表型和生物学特性也是有细微区别的,存在线性分化的现象。例如根据 IFN- γ 和 IL-2 的表达与否,可将 Th1 细胞分为 IL-2 单阳性、IFN- γ /IL-2 双阳性、IFN- γ 单阳性以及 IFN- γ /IL-2 双阴性细胞群^[4]。

3 Th1 和 Th2 的分化调控

细胞分化的本质是基因的按序表达和选择性表达的结果。细胞分化的调控就是相关基因的表达调控。由于 Th1 和 Th2 细胞来源于相同的前体细胞,根据 Th1 和 Th2 细胞的定义,它们分化调控的关键可以理解为是 Th 前体细胞 IFN- γ 和 IL-4 的表达调控。

3.1 IFN- γ 基因转录的调控

1)Th1 特异性转录因子 T-bet。现认为, T-bet (T-box expressed in T cells)是 Th1 细胞最特异性转录因子: T-bet 的表达与 IFN- γ 的表达呈正相关,而在 Th2 细胞中不表达;将 T-bet 转染至完全分化的 Th2 细胞核中,能使这些细胞产生 IFN- γ 并同时抑制 IL-4 和 IL-5 生成。它在幼稚 Th 细胞向 Th1 细胞分化过程中表达上调^[5]。T-bet 基因敲除的小鼠虽然淋巴系统发育正常,但 Th1 型免疫反应显著缺陷^[6]。

另两种 Th1 细胞的重要转录因子是 ERM 和 IRF-1(IFN 诱导性因子-1)。前者属 Ets 家族。ERM 和 IRF-1 均由 IL-12 激活 STAT-4 后特异性表达于 Th1 细胞^[7]。但这两种转录因子是否直接作用于 IFN- γ 基

因启动子尚不完全清楚。

2)IL-12 和 JAK-STAT 信号转导通路。IL-12 在 Th0 细胞向 Th1 细胞分化的过程中起主要作用,是 Th1 细胞分化的启动因子。IL-12 和 IFN- γ 可诱导 T 淋巴细胞表达 IL-12R β 2 链。IL-12R β 2 选择性表达于 Th1 细胞。IL-12 与其受体结合,活化 JAKs(Janus kinases),使 IL-12R 胞内区的酪氨酸残基和 STAT-4 的酪氨酸残基磷酸化,磷酸化后两者获得相互结合能力。STAT-4 单体的磷酸化可导致 STAT-4 二聚化。二聚化的 STAT-4 转移到核内^[8-11]。

3.2 IL-4 基因的转录调控

1)GATA3。GATA3 属于 GATA 转录因子家族,特异性表达于 Th2 细胞。相关的实验表明: GATA3 可提高 IL-4 启动子的转录活性,反义基因抑制这一过程^[5];用逆转录病毒载体将 GATA3 转入成熟的 Th1 细胞时不能引起 IL-4 生成^[6]。IL-4 基因启动子上有两个 GATA3 结合位点, GATA3 通过它们发挥基因调控作用。但更多的学者倾向于认为 GATA3 并不是直接作用于 IL-4 启动子上的结合位点,而是作为一种染色体重构因子使 IL-4、IL-13 的位点暴露,随后其他转录因子与靶位点结合引起基因转录。

2)NFAT(活化 T 细胞核因子)。NFAT 家族共有 4 个成员: NFAT1、NFAT2、NFAT3 和 NFAT4。在静止的 Th 细胞中, NFAT 蛋白被磷酸化,存在于胞浆,对 DNA 的亲合力低;当细胞受到刺激时,胞内游离 Ca²⁺ 水平增高,依赖 Ca²⁺ 和钙调蛋白的磷酸酯酶活性增高,从而使 NFAT 脱磷酸进入胞核,与靶 DNA 启动子结合,调控基因的转录。

NFAT2 正性调控 IL-4 基因的转录, NFAT1、NFAT4 负性调控 IL-4 基因的转录^[12]。

4 高强度运动过程中的免疫失衡现象

从免疫平衡的角度分析以往的相关研究报道,可以发现,运动后机体免疫力的下降和感染率的上升主要和 Th1 型反应受抑有关,体液免疫功能变化不大。

Steensburg 等^[13]报告,运动员 75%VO_{2max} 强度下运动 2.5 h, IFN- γ 血浆水平明显降低, IL-4 升高。Lancaster 等^[14]也报道,以 65%VO_{2max} 进行自行车运动 2.5 h 后, IFN- γ 明显减少。

Ostrowsk 等^[15]研究的结果显示,运动后血浆 IL-6 显著升高,为运动前的 128 倍, IL-10 增加了 27 倍。Suzuki 等^[16]发现,马拉松运动后运动员 IL-6、IL-8、IL-10 明显高于运动前水平。

Peake 等^[17]研究发现,运动员以不同的运动强度进行跑台运动后,大强度组 IL-10 明显升高。

IL-10 是一种强烈的免疫抑制因子。在运动前由于含量过低通常检测不到,但在运动后即刻以及 1.5 h 后大多明显升高。运动后血浆 IL-10 水平的上调和 IL-2、IFN- γ 值的下调,是 Th1 细胞或细胞免疫受到抑制的关键所在^[18]。

Suzuk 等^[19]也发现力竭后 IL-12P40(P40 链)浓度显著升高,IL-12 P70 未检出。而 IL-12 P70 的功能是促进 Th1 细胞分化;IL-12 P40 链则拮抗 IL-12 P70 链,从而 Th2 型细胞因子比例增多。

上述结果表明,高强度或长时间运动后机体的细胞免疫功能受抑制,体液免疫功能绝对或相对亢进。

5 适量运动对病理状态下免疫失衡的纠正作用

适量运动可增加雄性老龄大鼠(BALB/cJ)病毒感染时 IL-2 和 IFN- γ 的反应性,增强了细胞免疫功能(Th1 型反应)^[20];也有研究报告指出,适量强度运动增加心肌梗塞后大鼠 IL-2 的产量,可部分纠正因 IL-4 升高而引起的 Th1 和 Th2 失衡^[21]。对人的研究也获得类似的结论:6 个月的适量运动对老年人白细胞、淋巴细胞和 CD³⁺细胞的数量并没有明显影响,但 IFN- γ +CD⁴⁺细胞明显增多,IL-4⁺CD⁴⁺细胞则没有明显变化。其机制与运动增强了 Th 细胞 CD28 分子的表达有关。说明适量运动可增强 Th1 和 Th2 平衡,提高老年人细胞免疫功能^[22]。

长时间大强度的运动训练抑制了机体的细胞免疫功能(表现为 Th1 型反应受到抑制),而体液免疫功能影响不大,整体表现为免疫失衡状态;细胞因子 IFN- γ 和 IL-4 可视为 Th1 和 Th2 的功能性指标,在一定程度上替代直接检测 Th1 和 Th2 细胞;对运动员免疫功能的调理,应考虑选择性地提高受抑的细胞免疫功能(增强 Th1 型反应),重新恢复机体的免疫平衡状态;对运动和免疫关系的研究应整体考虑细胞免疫和体液免疫二者间的关系;解释运动对机体免疫指标的影响应着眼于平衡的角度。这有利于开拓科研视野,也有利于合理分析实验结果。

参考文献:

[1] Mosmann T R, Cherwinski H, Bond M W, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. *J Immunol*, 1986, 136(7): 2348-2357.
[2] Harrington L E, Hatton R D, Mangan P R, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop

via a lineage distinct from The T helper type 1 and lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123-1132.

[3] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for The generation of pathogenic effect or TH17 and regulatory T cells[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.

[4] 李丽, 吴长有. Th1 细胞的分化、多样性、记忆细胞的形成及对疫苗研究的意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2006, 26: 80-687.

[5] Ouyang W, Jacobson N G, Bhattacharya D, et al. The Ets transcription factor ERM is specific and induced by IL-12 Through a stat4-dependent pathway[J]. *PNAS*, 1999, 96: 3888-3893.

[6] Szabo S J, Sullivan B M, Stemmann C, et al. Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8 T cells[J]. *Science*, 2002, 295: 338-342.

[7] Coccia E M, Passini N, Battistini A, et al. IL-12 induces expression of interferon regulatory factor-1 via stat4 in human T helper type 1 cells[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 6698-6702.

[8] Morinobu A, Gadina M, Strober W, et al. STAT4 serine phosphorylation is critical for IL-12-induced IFN-gamma production but not for cell proliferation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(19): 12281-12286.

[9] Murphy T L, Geissal E D, Farrar J D, et al. Role of the Stat4 N domain in receptor proximal tyrosine phosphorylation[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2000, 20(21): 7121-7131.

[10] Pernis A B, Rothman P B. JAK-STAT signaling in asthma[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(10): 1279-1283.

[11] Visconti R, Gadina M, Chiariello M, et al. Importance of the MKK6/p38 pathway for interleukin-12-induced STAT4 serine phosphorylation and transcriptional activity[J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1844-1852.

[12] Grogan J L, Mohrs M, Harmon B, et al. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets[J]. *Immunity*, 2001, 14(3): 205-215.

[13] Steensberg A, Toft A D, Bruunsgaard H, et al. Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cell in the circulation[J]. *Appl Physiol*, 2001, 91: 1708-1712.

[14] Lancaster G I, Halson S L, Khan Q, et al. Effects of

acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2004, 10: 91-106.

[15] Ostrowski K, Rohde T, Asp S, et al. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans [J]. *J Physiol*, 1999, 515: 287-291.

[16] Suzuki K, Nakaji S, Kurakake S, et al. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35(2): 348-355.

[17] Peake J M, Suzuki K, Hordern M, et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2005, 6: 1-8.

[18] Lakier L. Over training excessive exercise and altered immunity [J]. *Sports Med*, 2003, 33(5): 347-361.

[19] 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.

[20] Kohut M L, Boehm G W, Moynihan J A. Moderate exercise is associated with enhanced antigen-specific cytokine, but not IgM antibody production in aged mice[J]. *Mech Ageing Dev*, 2001, 122(11): 1135-1150.

[21] Batista M L Jr, Santos R V, Lopes R D, et al. Endurance training modulates lymphocyte function in rats with post-MI[J]. *CHF Med Sci Sports Exerc*, 2008, 40(3): 549-556.

[22] Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people[J]. *Exerc Immunol Rev*, 2008, 14: 24-37.

[编辑: 郑植友]

《体育网刊》2009年第5期内容简介

《体育网刊》自创刊至今已近两年,我们欣喜地看着它的成长。与国外同类的电子刊物相比,《体育网刊》要走的路还很长。倚仗忠实的读者、热心的作者和兢兢业业的编者,《体育网刊》一定能为体育工作者提供更广阔的舞台,开拓更广阔的空间。

本期来稿题材覆盖到各个版块,像“社会体育栏目”王润斌的《山寨体育文化现象批判》,盛治进等人的《转型期我国农村体育发展相对滞缓之社会学分析》等文章紧扣当前社会体育热点。“运动人体科学”栏目,郭英杰等人以男子散手运动员为研究对象,通过检测其运动训练过程中血脂、胰岛素和瘦素水平等生化指标的变化,探讨了训练及丙酮酸补充对男子散手运动员脂代谢的影响。在“民族传统体育”栏目,刘军等人的《张之江国术思想的内涵与传承》一文,重温了

一代国术大师张之江的国术思想。“中小学体育教师园地”栏目的文章依然与体育教学联系密切,文章立足于提高体育教学效果。马爱华老师的《二次备课是体育教师专业成长的有效途径》、杨武山的《体育课结尾6法》都值得一读。“学校体育”栏目,《普通高校网球选项课教学内容优化选择》一文从体育课堂教学出发,探究了教学法应用和内容优化等问题。“学术论坛”栏目为作者提供了广阔的舞台与空间,邢尊明一首精彩的新诗《颂体育》,不禁让我们回想起百年前顾拜旦的风韵。程鹏宇以《体育学刊》2006~2008年载文项群为研究对象,分析了《体育学刊》的发展现状并针对《体育学刊》发展中的问题提出了相应的应对策略。

(华南师范大学体育科学学院 孙超)

《体育学刊》门户网站链接: <http://www.chinatyxk.com/gb/tywk.asp>