

·综述·

## 心肺适能和炎症标志物的相关性及其机制的研究进展\*

孙景权<sup>1</sup> 上官若男<sup>2</sup> 严 翊<sup>1</sup> 叶建平<sup>3</sup> 谢敏豪<sup>4,5</sup>

全身炎症水平增高是一种危险信号,它将对机体产生很多不良影响。实验和临床数据表明,免疫功能失调往往会加重心血管功能的损害和疾病恶化程度<sup>[1]</sup>。全身炎症水平升高是心血管疾病风险增加的预警指标<sup>[2]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis)被认为是慢性炎症的结果。机体炎症对动脉粥样硬化及其并发症的发病机制起着至关重要的作用<sup>[3]</sup>。公认的是炎症在促进心血管疾病发病方面起着关键作用,因为它诱发动脉粥样硬化和心血管疾病<sup>[4]</sup>。炎症因子包括白介素6(Interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)和白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等都与心血管疾病和代谢综合征有关。例如CRP和IL-6被认为是II型糖尿病发生的重要预测因素,而且和肥胖呈显著正相关<sup>[5]</sup>,也是动脉粥样硬化重要风险因素<sup>[6]</sup>。另外,许多炎症标志物与儿童期肥胖的发生及动脉粥样硬化早期阶段相关<sup>[7-8]</sup>。

心肺适能(cardiorespiratory fitness)是反映有氧运动能力的指标,其较高水平是临床上一些疾病(脑卒中、代谢综合征、心肌梗死和其他心血管疾病)发病率降低的重要因素<sup>[9]</sup>。已经证实保持或是增加心肺适能能够给机体带来一系列免疫反应方面的健康受益<sup>[10]</sup>。习惯性运动能够提高机体对疫苗的免疫反应<sup>[11]</sup>、病毒感染抵抗力<sup>[12]</sup>和抗恶性肿瘤能力<sup>[13]</sup>。研究显示健康成年人心肺适能和冠心病发病率降低之间存在显著正相关,并且这种关系与肥胖因素无关<sup>[14]</sup>。同样的结果发现:无症状的个体心肺适能越高伴随着患冠心病的风险更低<sup>[15]</sup>,这种关系与是否肥胖无关,其潜在机制可能是较高心肺适能降低全身炎症<sup>[16]</sup>。但是也有研究发现心肺耐力和炎症标志物之间不存在相关性<sup>[17]</sup>。

目前研究主要集中于心肺耐力是否影响炎症标志物以及两者之间是否存在相关性。本文将心肺耐力和炎症标志物之间的关系以及心肺耐力影响炎症的可能机制进行综述,以期为后续的研究提供参考。

### 1 心肺适能和炎症因子标志物的关系

心肺适能表示一个人有氧运动的能力,峰值摄氧量、最

大摄氧量(peak oxygen consumption( $VO_{2peak}$ ), max oxygen consumption( $VO_{2max}$ ))或是通气阈(ventilatory threshold)都是有氧能力的精确指标,能够代表心肺适能<sup>[18]</sup>。 $VO_{2max}$ 、 $VO_{2peak}$ 或是通气阈是代表心肺适能的黄金指标<sup>[17-18]</sup>。

关于儿童、成年人的研究均发现心肺耐力与炎症因子水平呈现负相关,见表1。较低的心肺适能与较高水平白介素6(Interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白细胞数(white blood cell, WBC)呈现负相关<sup>[19]</sup>。一些研究者已经证实:儿童和青少年拥有较高的心肺适能与患许多心血管疾病风险降低有关<sup>[20]</sup>。对于正常BMI儿童来说,不论是否控制BMI和年龄变量,常见的炎症标记物(如IL-6、CRP和WBC计数)与心肺适能水平[用 $VO_{2peak}$ (ml/min/kg)指标表示]呈现负相关,其中单核细胞数与心肺适能的相关性更强<sup>[18]</sup>。这与另一个研究儿童心肺适能与CRP关系的文献结果相一致<sup>[21]</sup>。因此,血液中IL-6指标能够用于筛选和确定哪些需要进行特定训练来获得最大健康受益、降低患II型糖尿病和动脉粥样硬化疾病的风险儿童<sup>[22]</sup>。独立于变量BMI,年轻成年人血清CRP和纤维蛋白水平已经被证实与心肺适能呈负相关<sup>[23]</sup>。Aronson D<sup>[24]</sup>也发现CRP与成年人的心肺适能呈负相关。体力活动水平降低的健康男性和女性伴随着IL-6和CRP水平增高<sup>[19]</sup>。低体力活动水平伴随着心肺适能降低和IL-6水平增高<sup>[25]</sup>。Iftikhar J. Kullo<sup>[26]</sup>发现:甚至在控制年龄、BMI、冠心病风险因素和体力活动水平后,无症状成年男性(BMI从22.4到44.0kg/m<sup>2</sup>)血清中细胞因子IL-6和急性时相反应物(CRP和纤维蛋白原)浓度与 $VO_{2max}$ 仍呈负相关,这种关系与变量肥胖与否和体力活动水平无关。

对一些患者来说,心肺适能降低也能够影响炎症因子水平和单核细胞亚群的类型,见表2。近年来研究发现:结肠癌患者的通气阈(心肺适能指标)被确认为是与较高中性粒细胞/淋巴细胞比和淋巴细胞数相关的唯一因素;通气阈较低患者循环系统中CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>单核细胞亚群降低<sup>[27]</sup>。由于术前炎症水平较高能够增加手术后患者发病率和死亡率风

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.02.022

\*基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助,国家科技攻关计划

1 北京体育大学运动人体科学学院,北京,100084; 2 成都学院体育学院; 3 彭宁顿生物医学研究中心,巴吞鲁日,美国; 4 国家体育总局运动医学研究所; 5 通讯作者

作者简介:孙景权,男,在读博士; 收稿日期:2014-11-25

险。提示患者心肺适能较低与炎症因子呈独立相关性,患者术前炎症升高伴随心肺适能受损可能对术后恢复产生不利影响<sup>[27]</sup>。对于强直性脊柱炎患者来说,心肺适能增加同样伴随着血清中CRP水平降低,两者呈现独立的负相关关系<sup>[28]</sup>。但是对于一些患乳腺癌I、II和III期的患者来说,有氧运动锻炼带来的心肺适能增加并不能显著降低IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平<sup>[29]</sup>,可能是样本量较小的缘故。

但是也有研究表明两者之间没有相关性。Nemet<sup>[17]</sup>研究显示:12—14岁正常或是肥胖儿童的绝对VO<sub>2</sub>peak(L/min)与IL-6之间不存在相关性;但是却发现血清中TNF- $\alpha$ 与绝对VO<sub>2</sub>peak(L/min)呈现正相关。Rosa<sup>[30]</sup>研究儿童在一次自行车运动中血液多炎症标志物的变化情况,发现超重儿童运动中血清IL-6和TNF- $\alpha$ 水平增长的更高,但是安静状态下炎症因子与VO<sub>2</sub>peak或者VO<sub>2</sub>peak/kg无关。以上两个研究中的

炎症因子数量较为单一,只选择了一到两个指标,缺乏对多种炎症因子可能存在的关联性。Liina Utsal<sup>[22]</sup>通过对儿童血清中多种炎症因子(IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, VEGF, IFN  $\gamma$ , IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ ,单核细胞趋化蛋白-1和表皮细胞生长因子)与心肺适能(VO<sub>2</sub>peak (L/min and ml/min/kg))关系的研究发现,IL-6与相对VO<sub>2</sub>peak呈负相关,但是与TNF- $\alpha$ 呈正相关,BMI和IL-6能够解释44.5%的相对VO<sub>2</sub>peak的变化情况。这一研究筛选出与心肺适能相关性较大的因子只有IL-6和TNF- $\alpha$ ,其他炎症因子(IL-2, IL-4, IL-8, IL-10, VEGF, IFN  $\gamma$ , IL-1  $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , 单核细胞趋化蛋白-1和表皮细胞生长因子)与心肺适能无关。这一结果与Eliakim<sup>[31]</sup>的研究相同,他发现8—17岁儿童血清IL-1 $\beta$ 与VO<sub>2</sub>peak之间无显著相关性。

表1 心肺适能与无症状人群炎症因子水平相关性文献

作者	年份	受试者	炎症因子	心肺适能指标	影响及相关性	结论
Liina Utsal, Vallo Tillmann, et al <sup>[22]</sup>	2013	BMI处于超过85%百分位数的爱沙尼亚38例男孩和38例正常BMI男孩(10—11岁)	IL-2,IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, EGF, CRP	VO <sub>2</sub> peak和VO <sub>2</sub> peak/kg	与正常BMI男孩相比,超重男孩的相对VO <sub>2</sub> peak较低,且与血清中IL-6水平呈负相关( $r=-0.37, P<0.05$ ),与TNF- $\alpha$ 正相关( $r=0.41, P<0.01$ )。BMI和IL-6能够解释44.5%的相对VO <sub>2</sub> peak的变化情况	肥胖男孩的相对VO <sub>2</sub> peak更低,并且与IL-6呈负相关,血液中IL-6指标可用于确定哪些儿童需要进行特定运动来获得最大健康受益、降低患II型糖尿病和动脉粥样硬化疾病的风险。
Antonios D. Christodoulos et al <sup>[21]</sup>	2012	112例小学生(54个女孩和58个男孩,11.4 $\pm$ 0.4岁)	CRP	相对VO <sub>2</sub> max	VO <sub>2</sub> max降低的小学生其血清CRP水平较高	儿童心肺适能与CRP呈负相关
D Martinez-Gomez <sup>[32]</sup>	2010 横断面研究	192例青少年(13—17岁)	CRP,IL-6和补体C3、C4	相对VO <sub>2</sub> max	VO <sub>2</sub> max与CRP、C3和C4呈负相关,而脂肪含量刚好相反	心肺适能与脂肪含量在青少年弱炎症反应中起着重要作用
Abbas-Ali Gaeini,et al <sup>[18]</sup>	2009	10例超重男孩和16例正常体重儿童(11—14岁)	IL-6,CRP和WBC计数	VO <sub>2</sub> max	相对正常体重,超重儿童的相对VO <sub>2</sub> max较低;LogIL-6,logCRP和WBC计数与VO <sub>2</sub> max相关;白细胞数、淋巴细胞数、中性粒细胞、单核细胞和嗜酸细胞与VO <sub>2</sub> max相关	独立于变量BMI,IL-6,CRP和WBC计数与心肺适能水平呈负相关

注:IL-2、IL-4、IL-8和IL-10分别为:Interleukin-2, Interleukin-4, Interleukin-8, Interleukin-10, 白介素2、4、8和10; VEGF: Vascular endothelial growth factor, 血管内皮生长因子; IFN  $\gamma$ : Interferon  $\gamma$ , 干扰素  $\gamma$ ; TNF-  $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ , 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, 单核细胞趋化蛋白-1; EGF: Epidermal Growth Factor, 表皮生长因子; C3、C4: Complement C3和C4, 补体C3和C4。

## 2 高水平的心肺适能降低炎症因子水平的可能机制

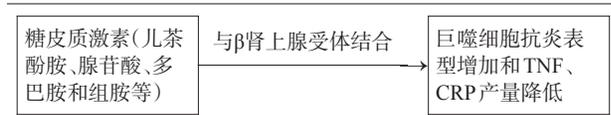
体适能水平降低人群表现出较高的炎症状态<sup>[34]</sup>,这是各种疾病发病率和死亡率增加的一个潜在因素。然而,即使对无症状人群来说,目前关于低体适能水平介导炎症因子升高的机制和通路还不清楚<sup>[35]</sup>。最新的研究发现心肺适能和炎症因子之间的连接物可能是 $\beta$ -肾上腺受体( $\beta$ -adrenergic receptor,  $\beta$ -AR)。 $\beta$ -肾上腺受体激活后对炎症的作用是在一个体外研究中发现的,研究发现 $\beta$ -肾上腺受体调节人类单核细胞的炎症反应<sup>[36]</sup>。

### 2.1 $\beta$ -肾上腺受体激活与炎症因子

与 $\beta$ -肾上腺受体激活相关的经典G蛋白偶联信号转导机制是:Gs通过腺苷酸环化酶介导环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)的产生,进一步导致蛋白激酶A的激活,从而发挥生物学作用。 $\beta$ -肾上腺受体包括3个亚型,它调节许多器官交感神经反应,如血管舒张和心率加快;白细胞和脂肪细胞上受体激活能够引发许多免疫作用,如免疫细胞转运、黏附和促炎症因子分泌。已经证实 $\beta$ 2-肾上腺受体激活降低了脂多糖诱导人类血液中单核细胞的促炎症因

子IL-18的产生量,因此 $\beta$ -肾上腺受体被认为是“抗炎”反应<sup>[37]</sup>。通常情况下,糖皮质激素和G蛋白偶联受体配体,例如儿茶酚胺、腺苷酸、多巴胺和组胺,能够抑制了巨噬细胞的促炎作用,见图1。 $\beta$ -肾上腺受体参与调节多种儿茶酚胺类诱导的代谢过程,儿茶酚胺是 $\beta$ -肾上腺受体激动剂,能够通过激活单核细胞来有效抑制TNF的产生<sup>[38]</sup>。同时,这些激素也会导致巨噬细胞抗炎表型数量的增加,从而产生高水平的IL-10,低水平的IL-12和TNF<sup>[39]</sup>。

图1 糖皮质激素降低炎症因子的简图



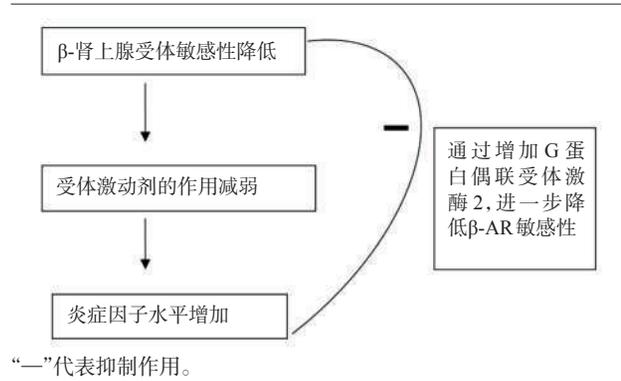
但关于 $\beta$ -肾上腺受体激活对炎症因子影响也有不同的研究结果。Laurel A. Grisanti<sup>[40]</sup>通过培养人类单核细胞发现:相对于仅仅用脂多糖培养的单核细胞相比,用脂多糖加 $\beta$ -肾上腺受体激动剂培养的单核细胞IL-1 $\beta$ 分泌量显著增加。但是另一细胞培养研究发现:用肾上腺受体激动剂刺激脂多糖孵育的免疫活性细胞诱发IL-1 $\beta$ 产量降低<sup>[41]</sup>。两个研究结果不同,可能是因为后者使用的是非特异性的肾上腺受体激动剂,而前者使用的是特异性的 $\beta$ -肾上腺受体激动剂。这种 $\beta$ -肾上腺受体激活对免疫细胞产生的双重作用可能与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)激活有关<sup>[42]</sup>。因为,一个小鼠巨噬细胞模型培养发现,通过 $\beta$ 2-肾上腺受体激活MAPK导致IL-1 $\beta$ 产量增加<sup>[43]</sup>。但是Laurel A. Grisanti<sup>[40]</sup>研究发现脂多糖是通过激活人类单核细胞上的 $\beta$ 1-AR单独依靠蛋白激酶A途径来增加IL-1 $\beta$ 产量来发挥促炎作用的。这些研究都是采用细胞培养的方法发现的,提示我们在活体中 $\beta$ -肾上腺受体激活导致的炎症因子降低可能是多种亚型 $\beta$ -AR引起多种信号传导通路反应的共同结果。

2.2  $\beta$ -肾上腺受体敏感性或功能降低与炎症因子

糖皮质激素的调节作用可能因为位于巨噬细胞上的同源受体敏感性降低而变迟钝。研究发现:健康个体心脏 $\beta$ -肾上腺受体敏感性减低与循环系统中较高水平的炎症标志物CRP相关<sup>[44]</sup>。此外,炎症因子增加能够进一步使 $\beta$ -肾上腺受体与其配体脱敏,其机制为通过增加G蛋白偶联受体激酶2(G protein coupled receptor kinase 2, GRK-2)来实现的<sup>[45]</sup>,见图2。因此,通过这些研究推测出:人类白细胞(包括单核细胞)上拥有大量的G蛋白 $\alpha$ 亚基-偶联的 $\beta$ 肾上腺受体配体,单核细胞上 $\beta$ -肾上腺受体敏感性降低从而抑制了激动剂的作用可能与炎症因子水平增加相关。

$\beta$ -肾上腺受体功能降低与交感神经长期过度激活(over-activity)有关。长时间神经交感兴奋性激素(如儿茶酚胺)分

图2 炎症因子增加与 $\beta$ -AR敏感性改变的可能机制



泌多,引起 $\beta$ -肾上腺受体长期被激活,进一步导致 $\beta$ -肾上腺受体敏感性降低<sup>[46]</sup>,人体和动物体外实验发现 $\beta$ -肾上腺受体过度激活促进炎症因子水平产生<sup>[36]</sup>,见图3。炎症因子水平升高在交感神经长期过度激活状态下经常发生<sup>[47]</sup>。有研究发现:由儿茶酚胺和糖皮质激素浓度改变造成的交感神经长期过度激活通过诱发CRP、细胞因子和促肾上腺皮质激素释放激素/P物质/组胺轴来促进炎症<sup>[48]</sup>。由此可知 $\beta$ -肾上腺受体功能改变可能是交感神经-免疫相连的一个因素。哺乳动物实验表明异丙肾上腺素长期刺激 $\beta$ -肾上腺受体,足以引起促炎症因子表达<sup>[49]</sup>。临床样本数据显示:使用 $\beta$ -阻断剂降低冠心病患者CRP浓度,这一结果也显示 $\beta$ -肾上腺受体功能与炎症之间存在关联<sup>[50]</sup>。动物实验表明,异丙肾上腺素长期刺激 $\beta$ -肾上腺受体,足以使循环系统中CRP升高;但是长期使用 $\beta$ -肾上腺受体阻断剂导致衰老小鼠CRP降低<sup>[51]</sup>。Frank Euteneuer<sup>[44]</sup>研究发现 $\beta$ -肾上腺受体敏感性降低与循环系统中较高的CRP相关;这种相关性即使在控制社会-人口学和健康变量的情况下仍然显著。

图3 交感神经过度激活— $\beta$ -肾上腺受体—炎症因子浓度升高可能机制

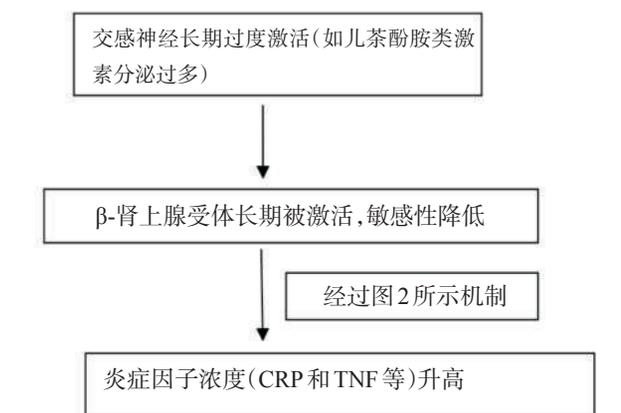


表2 心肺适能与患病人群炎症因子水平相关性的文献

作者	年份	受试者	炎症因子	心肺适能指标	影响及相关性	结论
Pervez Sultan et al <sup>[33]</sup>	2014	240例结肠癌患者、43例胃肠患者和31例整形外科的患者	中性粒细胞/淋巴细胞比、绝对和相对淋巴细胞、CD14 <sup>+</sup> 和CD16 <sup>+</sup>	无氧通气阈	降低的无氧阈伴随着较高的中性粒细胞/淋巴细胞比、淋巴细胞、CD14 <sup>+</sup> 和CD16 <sup>+</sup> 单核细胞亚群	没有被诊断为心衰的结肠癌和患胃肠患者的有氧运动能力较低与炎症标志物呈独立相关
SILJE HALVORSEN <sup>[28]</sup>	2013年横断面研究	126例强直性脊柱炎患者(年龄47.9±10.8岁)和111例正常人(年龄52.1±11.1岁)	CRP	相对VO <sub>2</sub> peak	不论是患者或是正常人,VO <sub>2</sub> peak较高时CRP水平较低	强直性脊柱炎患者和正常人心肺适能与CRP呈独立负相关
Laura Q. Rogers et al <sup>[29]</sup>	2013	28例处于乳腺癌I、II和II期的患者	IL-6, IL-8, IL-10和TNF-α	相对VO <sub>2</sub> max	预测VO <sub>2</sub> max增高对IL-10、TNG-α、IL-6/IL-10、IL-8/IL-10的负影响不显著	运动引起的心肺适能增加能够给乳腺癌患者带来很大的健康受益,尽管对炎症因子影响不显著

IL-10: Interleukin-10, 白介素-10。

表3 β-肾上腺受体作为连接心肺适能和炎症因子可能机制的研究文献

作者	年份	研究对象	炎症因子	β-肾上腺受体相关指标	心肺适能指标	结果	结论
Suzi Hong, et al <sup>[53]</sup>	2014	70例超重或肥胖, 26例正常体重的非吸烟男人和女人(年龄18—65岁, 血压正常或是轻微升高)	血清TNF、IL-1β、IL-6	单核细胞上β-肾上腺受体敏感性	VO <sub>2</sub> peak	在控制协变量时, 超重或肥胖受试者的心肺适能越高预测着TNF、IL-1β水平降低。单核细胞的β肾上腺受体敏感性与炎症因子水平呈负相关。	较高水平的心肺适能保护肥胖相关的炎症程度和β-肾上腺受体脱敏性
Frank Euteneuer, et al <sup>[55]</sup>	2012	93例健康受试者(年龄19—51岁)	CRP、IL-6和可溶性肿瘤坏死因子受体1 (sTNF-R1)	β-肾上腺受体敏感性	无	无论是否控制社会人口学和健康变量(年龄、性别、种族、体重和BMI), β-肾上腺受体敏感性与CRP呈负相关, 但是与IL-6和sTNF-R1无关	β-肾上腺受体敏感性与循环系统炎症标志物存在相关性
Laurel A. Grisanti et al <sup>[40]</sup>	2010	人类单核细胞	IL-1β	β1-AR和β2-AR	无	β1-AR激活特异性的诱发cAMP增加; 异丙肾上腺素通过cAMP/蛋白激酶途径促进IL-1β合成。	脂多糖诱发的单核细胞促炎症因子是通过β1-AR/cAMP/蛋白激酶途径实现的

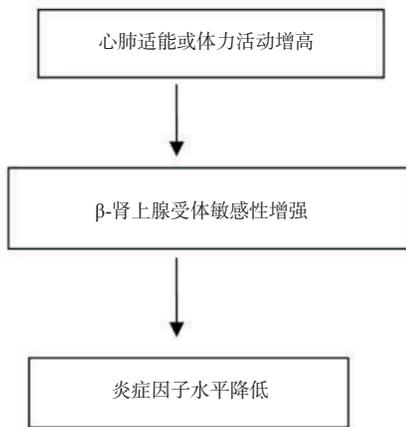
2.3 心肺适能升高降低炎症因子的可能机制

规律的身体锻炼被广泛提倡, 因为它是心血管健康和疾病的预防和康复手段。运动锻炼和心肺适能增加往往能降低交感神经张力, 表现为心率和血压的降低, 但是其机制还不清楚, 肾上腺受体敏感性改变可能是潜在机制。但是关于心肺适能增加或是运动锻炼对免疫细胞上β肾上腺受体敏感性影响的结论还没有达成共识, 其潜在机制仍然是不清楚。有研究显示心肺适能与人类和动物免疫细胞上β肾上腺受体敏感性呈负相关<sup>[52]</sup>。Suzi Hong<sup>[53]</sup>调查研究发现: 心肺适能在减低超重或是肥胖个体全身性炎症水平方面具有保护作用; 这种保护作用主要是通过影响单核细胞β-肾上腺受体对异丙肾上腺素的敏感性, 从而抑制TNF产生和降低肥胖个体中β-肾上腺受体介导的TNF产生量, 见表3。因此, 其结论

为心肺适能更高预测着β-肾上腺受体敏感性更高, β-肾上腺受体敏感性更高反过来预测着全身性炎症因子水平更低<sup>[53]</sup>, 见图4。但是20世纪的研究表明身体训练导致单核细胞β2-肾上腺受体配体数量降低, 从而导致拟交感神经功能降低, 进一步降低炎症水平<sup>[54]</sup>。综合这些结果, 我们发现: 关于训练和心肺适能增加如何通过调节单核细胞β肾上腺受体配体来影响炎症水平, 这些还有很多是未知的, 需要进一步研究。

另一方面研究发现心肺适能对炎症因子的影响具有特异性, 而且与肥胖相关。Suzi Hong<sup>[53]</sup>还发现: 在控制变量人口学特征和血压后, 超重或是肥胖个体更高心肺适能预测着更低的TNF和IL-1β水平, 但是对IL-6却不适用。其原因可能是: IL-6半衰期较短, 血液中IL-6水平仅反映的是游离状

图4 心肺适能降低炎症因子水平的可能机制简图



态的IL-6;另外相对其他炎症因子,IL-6更容易受到机体较小健康状态改变的影响<sup>[56]</sup>。鉴于有研究报道:肌源性IL-6水平增加发挥抗炎症作用是运动发挥抗炎症作用的机制<sup>[57]</sup>。因此,心肺适能增加对炎症因子的影响具有特异性。另外,研究还发现<sup>[53]</sup>:正常体重个体中,心肺适能对IL-6的影响作用更强且两者之间存在正相关,这可能推断出肥胖对心肺适能—白细胞介素6之间关系有潜在交互影响,尤其是因为脂肪组织分泌IL-6。

### 3 小结

增加体育锻炼和提高心肺耐力对降低炎症标志物具有良好的作用;心肺耐力可能是通过增强了单核细胞上β-肾上腺受体的敏感性来发挥降低炎症标志物的作用。

今后研究的方向和建议:①肥胖和心肺适能是否能通过改变β肾上腺受体敏感性来影响炎症因子水平需要进一步研究;②β肾上腺受体敏感性是否是超重或是肥胖个体中调节心肺适能—炎症因子关系的全部路径尚待研究。

### 参考文献

[1] Topkara VK, Evans S, Zhang W, et al. Therapeutic targeting of innate immunity in the failing heart[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*,2011,51(4):594—599.

[2] Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C reactive protein in risk assessment[J]. *Am J Med*,2004,116(Suppl 6A):9S—16S.

[3] Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction[J]. *J Int Med*,2002,252(4):283—294.

[4] Peters MJ, Symmons DP, Mccarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms

of inflammatory arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*,2010,69:325—331.

[5] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*,2001,286(3):327—334.

[6] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men[J]. *Circulation*,2000,101(15):1767—1772.

[7] Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, et al. Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP and IFN  $\gamma$  levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI[J]. *Horm Res Paediatr*,2012,78:31—39.

[8] Glowinska B, Urban M. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors: obesity hypertension, diabetes[J]. *Wiad Lek*,2003,56:109—116.

[9] Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and the risk for stroke in men[J]. *Arch Intern Med*, 2003,163(14):1682—1688.

[10] Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation[J]. *Mediators of Inflammation*,2008,ArticleID109502:6.

[11] Pascoe AR, Fiatarone Singh MA, Edwards KM. The effects of exercise on vaccination responses: a review of chronic and acute exercise interventions in humans[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*,2014,39:33—41.

[12] Simpson RJ. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise “make space”?[J]. *Exercise and Sport Science Reviews*,2011,39(1):23—33.

[13] Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, et al. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review[J]. *Journal of the National Cancer Institute*,2012,104(11):815—840.

[14] Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with VO<sub>2</sub>max in asymptomatic men[J]. *J Appl Physiol*,2007,4(102):1374—1379.

[15] Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing[J]. *N Engl J Med*,2002,346:793—801.

[16] Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Arterioscler Thromb*,2003,23:1319—1321.

[17] Nemet D, Wang P, Funahashi T, et al. Adipocytokines, body composition, and fitness in children[J]. *Pediatr Res*, 2003,53:148—152.

[18] Abbas Ali G, Ali Asghar F, Abdolreza K, et al. Association between cardiovascular fitness and inflammatory markers in boys aged 11-14 years[J]. *Iran J Pediatr*,2009,19(3):

- 262—270.
- [19] Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity related inflammatory markers[J]. *Obes Res*,2003,11:1055—1064.
- [20] Martins C, Silva F, Gaya A, et al. Cardiorespiratory fitness, fatness, and cardiovascular disease risk factors in children and adolescents from Porto[J]. *Eur J Sport Sci*,2010,10:121—127.
- [21] Christodoulos AD, Douda HT, Tokmakidis SP. Cardiorespiratory fitness, metabolic risk, and inflammation in children [J]. *International Journal of Pediatrics*,2012,2012:1—6.
- [22] Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, et al. Negative correlation between serum IL-6 level and cardiorespiratory fitness in 10- to 11-year-old boys with increased BMI[J]. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*,2013,26(5-6):503—508.
- [23] Williams MJ, Milne BJ, Hancox RJ, et al. C-reactive protein and cardiorespiratory fitness in young adults[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*,2005,12:216—220.
- [24] Aronson D, Sheikh-Ahmad M, Avizohar O, et al. C-Reactive protein is inversely related to physical fitness in middle-aged subjects[J]. *Atherosclerosis*,2004,176(1):173—179.
- [25] 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]. *JAm*,2004,52:1098—1104.
- [26] Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with VO<sub>2</sub>max in asymptomatic men[J]. *Journal of Applied Physiology*,2007,102(4):1374—1379.
- [27] Sultan P, Edwards MR, Gutierrez Del Arroyo A, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and preoperative markers of inflammation[J]. *Mediators of Inflammation*,2014,2014:1—8.
- [28] Halvorsen S, Vøllestad NK, Provan SA, et al. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study[J]. *Arthritis Care & Research*,2013,65(6):969—976.
- [29] Rogers LQ, Fogleman A, Trammell R, et al. Effects of a physical activity behavior change intervention on inflammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial[J]. *Integrative Cancer Therapies*,2013,12(4):323—335.
- [30] Rosa JS, Heydari S, Oliver SR, et al. Inflammatory cytokine profiles during exercise in obese, diabetic, and healthy children[J]. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*,2011,3(3):115—121.
- [31] Eliakim A, Swindt C, Zaldivar F, et al. Reduced tetanus antibody titers in overweight children[J]. *Autoimmunity*,2006,39:137—141.
- [32] Martinez-Gomez D, Eisenmann JC, Wärnberg J, et al. Associations of physical activity, cardiorespiratory fitness and fatness with low-grade inflammation in adolescents: the AFINOS Study[J]. *International Journal of Obesity*,2010,34(10):1501—1507.
- [33] Sultan P, Edwards MR, Gutierrez Del Arroyo A, et al. Cardiopulmonary exercise capacity and preoperative markers of inflammation[J]. *Mediators of Inflammation*,2014,2014:1—8.
- [34] O'Connor MF, Bower JE, Cho HJ, et al. To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers[J]. *Brain Behav. Immun*,2009,23:887—897.
- [35] Hamer M. The relative influences of fitness and fatness on inflammatory factors[J]. *Prev Med*,2007,44:3—11.
- [36] Grisanti LA, Evanson J, Marchus E, et al. Pro-inflammatory responses in human monocytes are  $\beta$ 1-adrenergic receptor subtype dependent[J]. *Molecular Immunology*, 2010,47(6): 1244—1254.
- [37] Mizuno K, Takahashi HK, Iwaqaki H, et al.  $\beta$ 2-Adrenergic receptor stimulation inhibits LPS-induced IL-18 and IL-12 production in monocytes[J]. *Immunol Lett*,2005,101:168—172.
- [38] Dimitrov S, Shaikh F, Pruitt C, et al. Differential TNF production by monocyte subsets under physical stress: blunted mobilization of proinflammatory monocytes in prehypertensive individuals[J]. *Brain Behav Immun*,2013,27:101—108.
- [39] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. *Nat Rev Immunol*,2008,8:958—969.
- [40] Grisanti LA, Evanson J, Marchus E, et al. Pro-inflammatory responses in human monocytes are  $\beta$ 1-adrenergic receptor subtype dependent[J]. *Molecular Immunology*,2010,47(6): 1244—1254.
- [41] Dello Russo C, Boullerne AI, Gavriilyuk V, et al. Inhibition of microglial inflammatory responses by norepinephrine: effects on nitric oxide and interleukin-1 production[J]. *J. Neuroinflamm*,2004,1:9.
- [42] Szelenyi J, Selmezy Z, Brozik A, et al. Dual  $\beta$ -adrenergic modulation in the immune system: stimulus-dependent effect of isoproterenol on MAPK activation and inflammatory mediator production in macrophages[J]. *Neurochem Int*, 2006,49:94—103.
- [43] Tan KS, Nackley AG, Satterfield K, et al.  $\beta$ 2 adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytokine pro-

- duction in macrophages via PKA- and NF- $\kappa$ B independent mechanisms[J]. Cell.Signal,2007,19:251—260.
- [44] Euteneuer F, Mills PJ, Rief W, et al. Association of In vivo  $\beta$ -adrenergic receptor sensitivity with inflammatory markers in healthy subjects[J]. Psychosomatic Medicine,2012,74(3):271—277.
- [45] Eisenhut M. Inflammation-induced desensitization of beta-receptors in acute lung injury[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012,185:894—895.
- [46] Mills PJ, Dimsdale JE. The promise of adrenergic receptor studies in psychophysiologic research ii:Applications, limitations, and progress[J]. Psychosom Med,1993,55:448—457.
- [47] Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between c-reactive protein (crp) and diabetic vasculopathy. Focus on pre-clinical findings[J]. Current Diabetes Reviews,2010,6:27—34.
- [48] Elenkov IJ. Neurohormonal- cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being[J]. Neurochem Int,2008,52:40—51.
- [49] Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM, et al. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines[J]. Neuroscience,2005,135:1295—1307.
- [50] Jenkins NP, Keevil BG, Hutchinson IV, et al. Beta-blockers are associated with lower c-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease[J]. Am J Med, 2002,112:269—274.
- [51] Hu A, Jiao X, Gao E, et al. Tonic beta-adrenergic drive provokes proinflammatory and proapoptotic changes in aging mouse heart[J]. Rejuvenation Res,2008,11:215—226.
- [52] Kizaki T, Takemasa T, Sakurai T, et al. Adaptation of macrophages to exercise training improves innate immunity[J]. Biochem. Biophys Res Commun,2008,372:152—156.
- [53] Hong S, Dimitrov S, Pruitt C, et al. Benefit of physical fitness against inflammation in obesity: role of beta adrenergic receptors[J]. Brain Behavior and Immunity,2014,39:113—120.
- [54] Plourde G, Rousseau-Mignerou S, Nadeau A. Beta-adrenoceptor adenylate cyclase system adaptation to physical training in rat ventricular tissue[J]. J Appl Physiol,1991,70:1633—1638.
- [55] Euteneuer F, Mills PJ, Rief W, et al. Association of in vivo  $\beta$ -adrenergic receptor sensitivity with inflammatory markers in healthy subjects[J]. Psychosomatic Medicine,2012,74(3):271—277.
- [56] Kao PC, Shiesh SC, Wu TJ. Serum C-reactive protein as a marker for wellness assessment[J]. Ann Clin Lab Sci, 2006,36:163—169.
- [57] Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the antiinflammatory effects of exercise[J]. J Physiol Pharmacol,2006,57 (Suppl. 10):43—51.

## · 综述 ·

# 轮椅用材料研究进展\*

程 轩<sup>1,2</sup> 王孟君<sup>1,3</sup> 王 剑<sup>2</sup> 葛 鹏<sup>1,2</sup> 梁 岩<sup>1,2</sup>

由于我国的人口基数大,在未来十年内,人口老龄化和残疾人问题将成为我国社会发展所面临的严重社会问题和巨大挑战。我国社会老龄化形势严峻,2013年全国老龄人口(60岁以上)突破2亿大关,达到2.02亿,老龄化水平达到了14.8%<sup>[1]</sup>;第六次全国人口普查统计全国肢体残疾人数达到了2472万。老年人和下肢残疾人行动的不便使得他们与外

界交流变得困难,而轮椅的使用能使他们更好地融入社会。然而有关资料显示<sup>[2]</sup>,由于我国残疾人的整体消费水平普遍偏低,仅有23.3%左右的残疾人得到了康复服务,其中残疾人主动要求配置康复器械的占38.56%,而实际配置的只占7.31%,因此,必须大力发展高性能且价廉的康复器械,来减轻家庭护理的负担。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.02.023

\*基金项目:湖南省社会发展支撑计划重点项目(2014SK4030)

1 中南大学有色金属材料科学与工程教育部重点实验室,湖南长沙,410083; 2 湖南健行康复器材科技发展有限公司; 3 通讯作者  
作者简介:程轩,男,硕士研究生; 收稿日期:2014-06-30