

· 综述 ·

肌细胞因子与运动康复

王尊 王磊 王彤

骨骼肌是人体最大的器官,大约占人体体重的 40%。骨骼肌产生对身体各器官具有重要调节作用的一系列生物信号分子被称为肌细胞因子(myokine)^[1]。骨骼肌不仅是运动器官,还是机体的内分泌器官,其所分泌的肌细胞因子可能是运动参与疾病康复和预防的重要分子机制之一。本文对近年来肌细胞因子与运动及临床疾病间的关系进行了研究,现综述如下。

定义

肌细胞因子是指由骨骼肌表达、合成和分泌的一系列蛋白质或多肽类生物信号分子,其以旁分泌、自分泌或内分泌等方式来调节骨骼肌、脂肪组织、肝脏或血管内皮细胞等其它远隔器官与组织功能,肌细胞因子主要包括白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-15(interleukin-15, IL-15)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、脑源性细胞生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、肌肉生长抑制素、irisin、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)、成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)和卵泡抑素样蛋白 1(follistatin-like protein 1, FSTL1)等,其表达水平的高低与肌肉收缩状态密切相关,因此,肌细胞因子可能是人体通过运动训练调节和保护机体功能的生理基础,如心血管、内分泌系统的康复训练机制等^[2]。国内外对于“肌细胞因子”命名的说法不一,国外有“the work stimulus”、“the work factor”、“the exercise factor”等不同表达方式,国内也有文献称其为“运动因子”、“肌源性细胞因子”、“肌肉因子”等^[3-4]。目前,国外大多数文献均采用“myokine”一词表述,故本文将骨骼肌产生的生物信号分子统称为“肌细胞因子”。

与运动的关系

在众多的肌细胞因子中,研究较早和较多的是 IL-6,除 IL-6 之外,研究者对于 IL-8、IL-15、BDNF 及肌肉生长抑制素也较为重视,因此,本文在此就运动与 IL-6、IL-8、BDNF、IL-15 及肌肉生长抑制素之间的关系展开讨论。

通过对肌纤维细胞的研究发现^[5],人体运动时,肌纤维本身可产生大量的 IL-6,其水平可升高至自身的 100 倍,且在运动结束后仍可维持一段时间。运动产生的大量 IL-6 可被释放至血液循环,从而发挥功能作用,肝脏可清除血液中的 IL-6。因此,IL-6 升高所导致的系统作用是短暂的,且运动并不会导致血

液循环中的 IL-6 持续升高。此外,运动对 IL-6 水平的影响与运动方式、时程及参与肌群多少有关。有关长期运动对体内 IL-6 水平影响的研究较少,Fischer 等^[6]和 Keller^[7]的研究认为,长期有氧耐力训练可降低安静时血液中的 IL-6 水平,降低单次运动时 IL-6 的升高幅度,提高平静状态下 IL-6 的受体含量。因此,有学者分析认为长期运动可增强机体对 IL-6 的敏感性^[1,6]。

与 IL-6 相似,IL-8 也可通过骨骼肌纤维产生,且在运动时表达水平升高。不同方式及时程的运动都会增高肌纤维内 IL-8 mRNA 和蛋白质的水平,但对血液中 IL-8 的含量却无明显影响^[8]。只有在大强度包含离心收缩的运动中,血液内的 IL-8 水平才会明显升高^[9]。有研究报道^[10],运动除可提高肌纤维内 IL-8 mRNA 和蛋白质的水平,还可增加肌纤维及肌肉毛细血管内皮细胞中 IL-8 受体的表达含量。

人体海马、血管内皮细胞等多个组织部位均可产生 BDNF。Matthews 等^[11]研究发现,肌纤维收缩时,肌细胞内 BDNF mRNA 及蛋白水平明显增高,但运动所产生的 BDNF 并不被释放入血液,只在肌肉局部发挥作用。

运动对于 IL-15 的影响尚存在一定争议。有研究认为^[12-13],有氧训练和抗阻训练对运动员肌肉组织中 IL-15 的含量不会产生显著影响。Tamura^[14]则发现有氧训练虽可提高非运动员肌肉组织中的 IL-15 水平,但升高幅度远远低于运动时其它肌细胞因子(如 IL-6)的升高幅度,且很快下降至安静水平。Riechmann^[15]认为,抗阻训练可短暂升高肌肉组织和血液中的 IL-15 水平,但长期抗阻训练却不能对 IL-15 的表达水平产生更大的促进作用。Pistilli 认为^[16]这些结论可能是由于不同研究中采用的运动方式、运动量、试验对象、检测方法及测试时间不同所导致。在动物实验方面,Yang 等^[17]对普通大鼠和高脂饮食诱发的肥胖大鼠进行 8 周有氧训练后,发现 2 组大鼠肌肉内 IL-15 的含量增加,血液及脂肪组织中 IL-15 受体的数量显著提升。

运动可降低肌肉生长抑制素的表达水平。张靓等^[18]研究认为,运动降低肌肉生长抑制素的作用强度在不同肌纤维中有所差异,可能存在肌纤维特异性。除此之外,其它许多肌细胞因子也被认为与运动有关,如 Haugen 等^[19]证明肌力训练可以增加肌肉内白细胞介素-7(interleukin-7, IL-7) mRNA 的表达含量;Broholm 等^[20]发现抗阻训练和电刺激可增加肌纤维内 LIF 的表达含量;Boström 等^[21]研究则发现 10 周的运动训练可增加人体内 irisin 水平。

与炎症因子的关系

大量研究证实^[22],骨骼肌在收缩时可产生大量生物信号分子,如 IL-6、IL-15 等,这些因子大多也属于炎症因子的范畴。但骨骼肌在产生这些生物信号分子时并不伴随肌肉的损伤和急性炎症反应,且 IL-6、IL-8、IL-15 等物质除了参与炎症反应外,还可通过其它受体途径产生对机体有利的作用,如增强胰岛素敏

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.01.021

基金项目:江苏省 333 高级人才培养工程(20090108);南京中医药大学青年自然科学基金(11NZY04)

作者单位:210046 南京,南京中医药大学第二临床医学院(王尊、王磊);江苏省人民医院康复医学科(王彤)

通信作者:王彤,Email:wangtong60621@163.com

感性、促进脂肪分解和血管生成等。运动时肌细胞因子的含量变化与急性炎症反应时不同,一定强度的运动可导致血液中 IL-6 含量增加、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)含量下降,急性炎症反应时血液中 IL-6 和 TNF 的含量均升高^[23]。有很多学者认为^[24-25], IL-6 不应是炎症因子,而应是炎症抑制因子,因其在急性炎症反应时含量增高并不是为了加剧炎症反应,而是为了降低 TNF 水平,并提高白细胞介素 1 受体拮抗蛋白等炎症抑制因子含量,是机体调控能力的一种具体表现^[25]。

总之,部分肌细胞因子虽也属于炎症因子范畴,但其并非炎症反应的产物,也不一定会导致机体出现炎症状态,鉴于有些肌细胞因子可产生抗炎作用,分析认为可能与运动产生抗炎作用有关^[26]。

功能

IL-6 的作用较为复杂,关于其抗炎作用,很多研究已得出相对一致的结论,即介于生理水平范围内的 IL-6 具有一定的抗炎作用,但对于其是否具有调节葡萄糖和脂肪代谢的作用尚无统一论。对于这一问题,大量学者通过基因诊断、细胞学、基础及临床研究提出了不同观点,有观点认为 IL-6 可增强肌肉组织对葡萄糖的摄取能力、增加脂肪分解、提高肌肉组织对胰岛素的敏感性,也有观点认为 IL-6 可降低肝脏和脂肪组织对胰岛素的敏感性^[27]。Febbraio 等^[28]研究认为,IL-6 的作用具有多重性,其对不同组织胰岛素的敏感性不同,且其是否可增强机体对胰岛素的敏感性可能与其变化幅度和持续时间相关。值得肯定的是:运动时,短暂的 IL-6 水平升高可显著增强胰岛素的敏感性,改善糖脂代谢,这种作用在肌肉组织中表现的尤为明显,而 IL-6 慢性持续升高则可能对机体有害,需要肝脏对 IL-6 的清除作用,避免其对机体产生慢性损害。

IL-8 因可趋化中性粒细胞、促进炎症反应而被定义为趋化因子。IL-8 的受体分为 CXCR-1 和 CXCR-2,当 IL-8 与 CXCR-1 结合时可发挥趋化因子作用,参与炎症反应,当其与 CXCR-2 结合时,则可起到促进血管生成的作用。因此,IL-8 不仅是趋化因子,还是促血管生成因子^[29]。运动时,肌肉局部的 IL-8 含量增高,肌纤维内和肌肉毛细血管中 CXCR-2 含量增高,均提示 IL-8 具有促肌肉血管生成作用,表明 IL-8 在运动诱导肌肉增生中可能发挥着重要作用^[1]。

BDNF 可促进神经生长和分化,调节血糖、血脂代谢和胰岛素敏感性,与糖尿病、脑卒中、抑郁及痴呆等疾病有密切关系。研究认为^[11],BDNF 含量降低与代谢及神经系统疾病的发生发展具有相关性,骨骼肌分泌的 BDNF 则可促进肌肉内脂肪的氧化分解。

IL-15 被认为在骨骼肌肌肉合成中具有重要作用,其可促进肌球蛋白的合成代谢。近年来,IL-15 对脂肪组织的作用也越来越受到重视,Nielsen 等^[30]研究发现,IL-15 可降低脂肪含量,尤其是内脏脂肪和皮下脂肪,血液中 IL-15 的水平与人体脂肪总量和内脏脂肪含量呈负相关,肌肉组织中 IL-15 的过表达会降低脂肪含量。这一结论在 Yang 等^[17]进行的动物实验中也得到了充分证实,高脂饮食可诱发肥胖和 IL-15 含量减低,但有氧训练可在提高 IL-15 水平的同时减轻机体脂肪含量和体重。

肌肉生长抑制素的作用为抑制骨骼肌生长、促进脂肪增生。研究表明^[31],肥胖患者肌肉和血液循环中肌肉生长抑制素含量

减少。动物实验证实^[32],肌肉生长抑制素敲除大鼠表现为骨骼肌增生和脂肪含量减少。值得强调的是,肝脏组织可产生卵泡抑素,并将其释放入血液循环,抑制肌肉生长抑制素的作用,且运动可能会降低肝脏卵泡抑素的表达水平^[33]。肌细胞因子中 LIF 和 IL-7 可作用于肌肉卫星细胞,从而参与肌肉增生^[19]。Irisin 可以降低棕色脂肪组织含量,增加能量消耗,已成为防治肥胖的新靶点^[21]。此外,IGF-1 和 FGF-2 与骨骼生长有关^[34],FSTL1 对心血管系统也具有重要作用^[35]。

临床意义

作为骨骼肌收缩所产生的生物信号分子,肌细胞因子可对肌肉组织本身产生许多影响,主要是改善肌肉代谢、增加胰岛素敏感性等。此外,肌细胞因子还可被释放入血液循环而产生系统作用,调节全身营养物质代谢。肌细胞因子不仅与胰岛素抵抗、糖尿病、高血脂、肥胖等代谢性疾病关系密切,还可能与冠心病、动脉粥样硬化、慢性阻塞性肺疾病、恶性肿瘤等许多与全身慢性低度炎症状态相关的疾病有关。运动在上述疾病的康复治疗中具有重要意义,但具体机制还有待于进一步研究。有研究提出^[1-2],运动可对多种疾病发挥作用,运动不足时可能会导致肌细胞因子的数量和功能紊乱,从而诱发相应疾病。

总结

由此可见,肌细胞因子在多种临床疾病的康复训练中均具有重要作用。有关运动与疾病之间的研究均可通过肌细胞因子切入,尤其是在分子机制层面。目前肌细胞因子与临床疾病各指标之间的相关性还有待于进一步研究,除此之外,不同方式、时程及强度对肌细胞因子的影响也可成为今后研究的方向。

参考文献

- [1] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8 (8): 457-465.
- [2] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6 [J]. Physiol Rev, 2008, 88 (4): 1379-1406.
- [3] 唐晖,周亮,蔡建光,等.“运动因子”的研究进展[J]. 湖南理工学院学报, 2011, 24 (2): 83-86.
- [4] 蔡晓红,张靓,杨洪涛. 运动与肌肉因子 IL-15 [J]. 沈阳体育学报, 2011, 30 (3): 86-89.
- [5] Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, et al. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running [J]. J Physiol, 1998, 508 (5): 949-953.
- [6] Fischer CP, Plomgaard P, Hansen AK, et al. Endurance training reduces the contraction-induced interleukin-6 mRNA expression in human skeletal muscle [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 287 (6): 1189-1194.
- [7] Keller C, Steensberg A, Hansen AK, et al. Effect of exercise, training, and glycogen availability on IL-6 receptor expression in human skeletal muscle [J]. J Appl Physiol, 2005, 99 (6): 2075-2079.
- [8] Nieman DC, Davies JM, Henson DA, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-hour run [J]. J Appl Physiol, 2003, 94 (5): 1917-1925.

- [9] Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, et al. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses[J]. Med Sci Sports Excer, 2003, 35(2):348-355.
- [10] Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, et al. Exercise induces interleukin-8 receptor expression in human skeletal muscle[J]. Exp physiol, 2007, 92(1):133-240.
- [11] Matthews VB, Aström MB, Chan MH, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase[J]. Diabetologia, 2009, 52(7):1409-1418.
- [12] Nieman DC, Davis JM, Brown VA, et al. Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2-h of intensive resistance training[J]. J Appl Physiol, 2004, 96(4):1292-1298.
- [13] Nieman DC, Davis JM, Henson DA, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA and plasma cytokine levels after a 3-h run[J]. J Appl Physiol, 2003, 94(5):1917-1925.
- [14] Tamura Y, Watanabe K, Kantani T, et al. Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? [J]. Endocr J, 2011, 58(3):211-215.
- [15] Riechman SE, Balasekaran G, Roth SM, et al. Association of interleukin-15 protein and interleukin-15 receptor genetic variation with resistance exercise training responses[J]. J Appl Physiol, 2004, 97(6):2214-2219.
- [16] Pistilli EE, Quinn LS. From anabolic to oxidative: reconsidering the roles of IL-15 and IL-15R α in skeletal muscle[J]. Exerc Sport Sci Rev, 2012, 41(2):100-106.
- [17] Yang H, Chang J, Chen W, et al. Treadmill exercise promotes interleukin 15 expression in skeletal muscle and interleukin15 receptor alpha expression in adipose tissue of high-fat diet rats[J]. Endocrine, 2012, 43(3):579-585.
- [18] 张靓, 刘晓园, 杨洪涛. 跑台运动对比目鱼肌和腓肠肌肌肉生长抑制素表达的影响[J]. 沈阳体育学报, 2012, 31(5):73-75.
- [19] Haugen F, Norheim F, Lian H, et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells[J]. Am J Physiol cell Physiol, 2010, 298(4):807-816.
- [20] Broholm C, Mortensen OH, Nielsen S, et al. Exercise induces expression of leukemia inhibitory factor in human skeletal muscle[J]. J Physiol, 2008, 586(8):2195-2201.
- [21] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012, 481(7382):463-468.
- [22] Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, et al. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280(4):769-774.
- [23] Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, et al. Differential regulation of IL-6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells[J]. Cytokine, 2006, 36(3-4):141-147.
- [24] Steensberg A, Ostrowski SR, Jauffred S, et al. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans[J]. FASEB J, 2003, 17(8):884-886.
- [25] Steensberg A, Fischer CP, Keller C, et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285(2):433-437.
- [26] Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(5):811-816.
- [27] Glund S, Krook A. Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism[J]. Acta Physiol, 2008, 192(1):37-48.
- [28] Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, et al. Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285(2):397-402.
- [29] Heidemann J, Ogawa H, Dwinell MB, et al. Angiogenic effects of interleukin 8(CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2[J]. J Biol Chem, 2003, 278(10):8508-8515.
- [30] Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition[J]. J Physiol, 2007, 581(1):305-312.
- [31] Hittle DS, Berggren JR, Shearer J, et al. Increased secretion and expression of myostatin in skeletal muscle from extremely obese women[J]. Diabetes, 2009, 58(1):30-38.
- [32] McPherron AC, Lee SJ. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice[J]. J Clin Invest, 2002, 109(5):595-691.
- [33] Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine[J]. Endocrinology, 2011, 152(1):164-171.
- [34] Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions[J]. Exerc Sports Sci Rev, 2011, 39(1):43-47.
- [35] Oshima Y, Ouchi N, Sato K, et al. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart[J]. Circulation, 2008, 117(24):3099-3108.

(修回日期:2013-12-06)

(本文编辑:凌 琛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于汉语拼音注音时“ü”统一改为“YU”的说明

根据最新版《汉语拼音正词法基本规则》(GB/T 28039-2011)相关规定,本刊关于汉语拼音“ü”的注音统一改为“YU”,例如“吕”(Lü)的正式拼法由“LV”改为“LYU”。

本刊编辑部