

不同运动方式对 COPD 缓解期患者血清细胞因子的影响 *

张彩虹¹ 姜 芬¹ 蔡小霞¹ 王海花² 王志凌² 黄玉泉² 朱昌花² 焦凌梅¹

(1 海南医学院国际护理学院 海南海口 571101 2 海南医学院附属医院呼吸内科 海南海口 571101)

摘要 目的 探讨 IL-1、IL-6、TNF- α 在 COPD 缓解期气道炎症中的作用及运动训练对 COPD 患者血清细胞因子的影响,为 COPD 患者制定最佳运动模式提供依据。方法 对 55 例临床缓解期的 COPD 患者进行为期 12 周运动训练,运动训练前后采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测患者血清中细胞因子值,并与 60 名健康老年人比较。结果 COPD 缓解期患者运动训练前,血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 值均显著高于正常老年人组($P < 0.01$)。经运动训练后,IL-1、TNF- α 值显著下降($P < 0.01$),且不同运动训练方法,血清细胞因子变化幅度不同,以太极拳训练组 IL-1、TNF- α 下降的幅度最大($P < 0.01$)。结论 IL-1、IL-6、TNF- α 参与了 COPD 缓解期气道慢性炎症反应,运动训练对致炎因子有下调作用,且太极拳运动训练下调效果较为明显。

关键词 运动方式;慢性阻塞性肺疾病;细胞因子

中图分类号 R563 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)05-942-03

Influence of Different Exercise Modes on Serum Cytokines in COPD Remission Stage*

ZHANG Cai-hong¹, JIANG Fen¹, CAI Xiao-xia¹, WANG Hai-hua², WANG Zhi-ling², HUANG Yu-quan²,
ZHU Chang-hua², JIAO Ling-mei¹

(1 International School of Nursing of HaiNan Medical College, Haikou 571101 ;

2 Department of Respiratory Medicine, The Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 571101, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of IL-1, IL-6, and TNF- α on the airway inflammation in COPD remission stage and the influence of movement training on those serum cytokines, and to provide bases for development of the best movement pattern. **Methods:** 55 cases of clinical remission in patients with COPD experienced 12 weeks of movement training, before and after the training, using double-antibody sandwich ABC-ELISA assay determined serum IL-1, IL-6, and TNF- α levels, and meanwhile controlled with 60 healthy elderly people. **Results:** Before training, the serum IL-1, IL-6, TNF- α values in patients with COPD were significantly higher than the normal elderly group ($P < 0.01$); but after training, IL-1 and TNF- α values decreased significantly ($P < 0.01$). And diverse movement training pattern showed a different influence on the serum cytokines levels. In Taijiquan training group the IL-1 and TNF- α levels decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** IL-1, IL-6 and TNF- α involve the chronic airway inflammation reaction in COPD remission stage and movement training, specially the Taijiquan training, can reduce those proinflammatory cytokines levels.

Key words: Mode of exercise; Chronic obstructive pulmonary disease; Cytokine

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)05-942-03

慢性阻塞性肺疾病 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是由慢性支气管炎、肺气肿等引起的气流阻塞呈进行性加重的慢性肺部疾病,其发病机制尚未完全明了。目前普遍认为 COPD 以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征,炎性细胞及其细胞因子在发病过程起重要作用,IL-1、IL-6、TNF- α 等细胞因子间的相互作用与肺部炎症及 COPD 病理变化有密切关系^[1]。运动是增进健康、治疗疾病的有效方法,研究认为运动可使机体的免疫系统产生一系列复杂的非特异性反应,表现为细胞因子的改变,从而对机体产生重要影响^[2]。目前国内外研究发现细胞因子中与运动关系最密切的是 IL-1、IL-6、TNF- α ^[3],但大多是针对健康者和运动员而言,国外有研究涉及 COPD 患者^[4,5],但结论不一。国内尚未见报道。因此,本研究通过检测不同运动

方式下,COPD 缓解期患者运动前后血清中细胞因子的改变,探讨一套适合 COPD 患者的最佳的、最合理、有效的运动模式,以指导临床康复锻炼工作,提高患者的生存质量。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 实验组 选择 2009 年 6 月-2011 年 2 月在我院呼吸内科住院的 COPD 患者 55 例,患者诊断符合中华医学呼吸病分会 2006 年制定的慢性阻塞性肺疾病诊治指南^[6],肺通气功能测定 FEV1/ 预计值% $< 80\%$ 计值,支气管舒张试验阴性,且病情处于稳定期,患者咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微。根据运动方式将其随机分为三组:上肢运动训练 18 例,其中男 11

* 基金项目 海南省自然科学基金(808238)

作者简介 张彩虹(1968-),女,教授,博士,研究方向:临床护理,社区护理 E-mail:hongcaizhang2000@yahoo.com.cn, Tel:0898-66890313

(收稿日期:2011-08-06 接受日期:2011-08-30)

例,女 7 例,年龄 58~74 岁,平均(65.31± 7.37)岁,接受无支撑负重锻炼;下肢运动训练组 18 例,男 11 例,女 7 例,年龄 61~73 岁,平均(66.54± 8.93)岁,接受平地步行训练;太极拳运动训练组 19 例,男 13 例,女 6 例,60~71 岁,平均(67.15± 6.36)岁,接受太极拳运动训练,三组患者年龄、性别、基础肺功能及病程病情分级间差异无统计学意义($P > 0.05$),在训练期间,上肢运动训练组患者病情加重 2 例,下肢运动训练组 3 例,不能耐受退出实验。

1.1.2 对照组 均为同一时期在本院体检中心进行体检的老年人 60 例,均无吸烟史及过敏史,无呼吸系统疾病史,近 2 周来无呼吸道感染,经病史询问、体格检查、胸部 X 线、肺通气功能测定均未发现异常。男 34 例,女 26 例,年龄 60~72 岁,平均(65.34± 9.51)岁,性别、年龄、心率、体重指数与实验组之间差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 运动训练方法 运动训练周期 12 周,每周 3 次,下午 5 00-6 00 各组患者练习相应的项目,时间约半个小时,训练过程中,密切监测心率,如心率超过训练前 20 次以上,嘱患者休息^[7]。上肢训练的方式为无支撑负重锻炼,患者取坐位,背靠椅背,双膝

垂直着地,锻炼 5 个上肢动作^[8],每个动作重复 3 次,起始负重 0.5kg × 2,逐渐增加至 2.5kg × 2;下肢训练的方式为步行训练:步行时双臂自然摆动,步行和呼吸的节拍为 2 : 4,即走 2 步吸气 1 次,再走 4 步呼气 1 次;太极拳运动训练:以学练国际推广套路 24 式太极拳为项目内容。

1.2.2 测量方法 血清细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 检测:分别于锻炼前和锻炼 12 周后在晨起空腹状态下抽取锻炼者前臂肘静脉血 2 mL,经 1500r/min 离心 15min 后分离血清,EP 管分装,置于 -300C 冰箱中保存并集中检测,检测方法采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法分析,试剂盒均购自海南青鸟生物科技有限公司,操作按说明书。

1.2.3 统计学处理 运用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,所测数据以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验、F 检验, $P \leq 0.05$ 视为有统计学意义,如无特殊说明,均为双侧概率。

2 结果

2.1 COPD 缓解期患者与健康老年人血清细胞因子水平的比较 (见表 1)

表 1 COPD 缓解期患者与健康老年人血清细胞因子水平的比较($\bar{X} \pm S$)
Table 1 Serum cytokine levels of remission stage of COPD patients and that of healthy elderly people

Group	n	IL-1(ng/ml)	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Test group	55	2.68± 0.41	22.58± 3.34	35.64± 6.26
Control group	60	1.25± 0.84	7.48± 1.23	13.47± 2.55
<i>t</i>		24.847	31.923	25.060
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 运动训练前后 COPD 缓解期患者血清细胞因子的变化

表 2 运动训练前后 COPD 缓解期患者血清细胞因子的变化($\bar{X} \pm S$)
Table 2 Serum cytokine levels in remission stage of COPD patients before and after exercise training

Group	n	IL-1(ng/ml)	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Before exercise training	55	2.68± 0.41	22.58± 3.34	35.64± 6.26
After exercise training	50	1.94± 0.31	22.12± 2.54	21.18± 4.81
<i>t</i>		13.565	1.844	20.641
<i>P</i>		0.000	0.071	0.000

2.3 运动方式对 COPD 缓解期患者细胞因子的影响

表 3 不同运动方式运动前后细胞因子差值的比较($\bar{X} \pm S$)
Table 3 Influence of different exercise modes on cytokine levels in remission stage of COPD

Exercise mode	n	IL-1(ng/ml)	IL-6(pg/ml)	IL-6(pg/ml)
Upper-Limb Exercise Training	16	-0.55± 0.22	-0.19± 2.34	-12.94± 4.43
Lower-Limb Exercise Training	15	-0.67± 0.10	-0.53± 1.57	-12.33± 5.63
Taijiquan Training	19	-0.97± 0.46	-0.63± 1.43	-17.42± 6.47
<i>F</i>		6.848	0.285	6.854
<i>P</i>		0.002	0.753	0.002

注:差值 = 运动后 - 运动前

Note: Values observed in remission stage of patients with COPD before and after exercise training

表 3 结果显示,运动训练后患者血清中的细胞因子值均有下降,但不同运动训练组间 IL-1、TNF- α 降低的幅度不一样,差异具有统计学意义($P<0.01$)。再进行多个均数间的多重比较得出:上肢训练组与下肢训练组间的差异无统计学意义($P>0.05$),太极拳训练组 IL-1、TNF- α 下降的幅度均显著大于上肢训练组($P<0.01$)和下肢训练组($P<0.01$)。

3 讨论

近年来,COPD 疾病的研究被呼吸界关注,它是以进行性发展的气流受限为特征,其外周气道和肺实质中巨噬细胞、CD8⁺T 淋巴细胞和中性粒细胞(NC)增多。本实验研究发现,稳定期 COPD 患者血清中 IL-1、IL-6、TNF- α 水平均明显高于健康对照组($P<0.01$),表明在 COPD 缓解期 IL-1、IL-6、TNF- α 仍参与气道慢性炎症反应过程,与 COPD 气道炎症反应持续存在有密切关系,是气道慢性炎症发生发展的免疫机制之一。IL-1、IL-6、TNF- α 是参与炎症反应重要的细胞因子,具有强效促炎作用,IL-1 是炎症因子级联反应的始动因子之一,它可刺激单核细胞和巨噬细胞产生 IL-6、TNF- α 、IL-8^[9];IL-6 是机体内许多细胞产生的一种具有多种生物学活性的刺激因子,在正常情况下可调节机体免疫应答,而在病理状态下,其浓度升高可引起免疫性的病理损伤;TNF- α 能诱导肺内皮细胞活化、白细胞迁移、粒细胞脱颗粒和毛细血管渗漏,并且能在短时间水平急剧升高引起全身炎症反应综合征(SIRS)^[10],同时可刺激血小板激活因子、前列腺素、白三烯等介质合成,导致气道反应性增高和气道炎症持续存在。

本研究还发现经为期 12 周的运动训练后,患者血清中 IL-1、TNF- α 水平显著降低,说明运动训练对致炎因子有下调作用,能降低 COPD 患者缓解期的全身性炎症反应,对慢性肺疾病的防治起着重要作用。运动训练的这种效应可能归于每次运动带来的抗炎效应,血清中 IL-1、TNF- α 水平降低可使 COPD 患者的膈肌收缩力增加,同时可能通过炎症反应链,使血清中 IL-8 间接地降低,从而抑制中性粒细胞在肺内聚集和粘附,防止中性粒细胞激活并脱颗粒,抑制氧自由基释放,阻止脂质过氧化过程,减轻肺组织远期损伤。但 IL-6 变化不明显,与 Spruit^[4]等人的研究结果一致,说明 IL-6 在 COPD 的稳定期敏感性不强。

肺康复计划是稳定期 COPD 患者的主要治疗方案,运动训练是肺康复治疗手段的核心,训练方式主要包括上肢训练、下肢训练、中国传统运动疗法。Arnardo^[11]、崔石磊^[12]等研究表明不同的运动训练方法,其效果有所不同。本研究发现不同运动训练方法,在一定程度上都能够改善患者的全身性炎症反应,但患者血清细胞因子降低的程度不同(见表 3),经多重比较发现以太极拳运动训练组细胞因子下降最为明显,说明中国传统运动疗法太极拳运动训练具有一定优势,其效果相对其他运动锻炼较好,这与周勇等研究结果相符,即太极拳等中国传统运动疗法对 COPD 患者的康复治疗具有显著作用^[13],太极拳运动的优势在于动作舒缓、上下相随、刚柔相济,特别在锻炼时重视“精、气、神”的修炼,讲究身心统一、形神合一,可使参与者身心得到充分的锻炼,同时太极拳运动锻炼增强了神经支配肢体的协调能力,刺激和调动了中轴神经的兴奋性,促进下丘脑-

垂体-卵巢轴间的调节与平衡以及交感神经的功能,增加副交感神经张力和乙酰胆碱分泌,从而抑制了血清细胞因子的产生和释放^[14],进而提高了患者呼吸机能和免疫机能。

参考文献(References)

- [1] Kim V, Rogers T J, Criner G J. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(4): 478-485
- [2] 黄文英,张媛,徐亨屹.大强度运动及慢性心理应激对大鼠血清 IL-1 β 、IL-2、IL-6 含量的影响[J].中国运动医学杂志,2008,27(1):93-94
Huang Wen-ying, Zhang Yuan, Xu Heng-yi. The changes of serum IL-1 β , IL-2 and IL-6 levels in rats after High-intensity exercise and chronic psychological stress [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2008, 27(1):93-94
- [3] Garrod R, Ansley P, Canavan J, et al. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)-Does training confer anti-inflammatory properties in COPD? [J]. Medical Hypotheses, 2007, 68:291-298
- [4] Spruit MA, Troosters T, Gosselink R, et al. Acute inflammatory and anabolic systemic responses to peak and constant-work-rate exercise bout in hospitalized patients with COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2007, 2(4):575-583
- [5] Jammes Y, Steinberg JG, Ba A, et al. Enhanced exercise-induced plasma cytokine response and oxidative stress in COPD patients depend on blood oxygenation [J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2008, 28(3):182-188
- [6] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组.慢性阻塞性肺病的诊治指南[J].中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(8):453
Respiratory disease branch of Chinese Medical Association of chronic obstructive pulmonary disease group. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2002, 25(8):453
- [7] 邓树勋,洪泰田,曹志发,等.运动生理学[M].北京:高等教育出版社,1999:414-415
Deng Shu-xun, Hong Tai-tian, Cao Zhi-fa, et al. Exercise physiology [M]. Bei Jing: Higher Education Press, 1999:414-415
- [8] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176: 532-555
- [9] Strieter RM, Kunkel SL, Keane MP, et al. Chemokines in lung injury [J]. Chest, 1999, 116(1 Suppl):103S-110S
- [10] Beeh KM, Kornmann O, Buhl R, Culpitt SV, Gienbycz MA and Barnes PJ. Neutrophil Chemotactic Activity of Sputum From Patients With COPD: Role of Interleukin 8 and Leukotriene B [J]. Chest, 2003, 123: 1240-1247
- [11] Arnardo^[11] R. H, Sorensen S, Ringqvist I, et al. Two different training programmes for patients with COPD: A randomised study with 1-year follow-up [J]. Respiratory Medicine, 2006, 100: 130-139
- [12] 崔石磊,蒋伟平,朱惠莉,等.上肢联合下肢运动训练对老年慢性阻塞性肺疾病稳定期患者运动心肺功能的影响[J].中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(2):107
Cui Shi-lei, Jiang Wei-ping, Zhu Hui-li, et al. Effects of Upper-Limb and Lower-Limb Exercise Training in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011, 10(2):107

(下转第 941 页)

本研究结果显示,治疗前联合组与对照组患者 NHSS、BI 评分和血肿容积无显著统计学差异 ($P>0.05$),通过服用药物 21d,两组患者 NHSS 评分明显下降,BI 评分明显上升,血肿体积明显减小($P<0.01$ 或 0.05),其中依达拉奉与血栓通对于患者神经缺损功能的改善以及血肿消除程度均显著优于丹参治疗,两组间差异有统计学意义($P<0.01$ 或 0.05),提示依达拉奉与血栓通联合治疗能有效减少脑出血量,促进脑血肿吸收,保护脑细胞,促进神经功能恢复。

相较于复方丹参的单独使用,联合依达拉奉与血栓通中西医结合治疗高血压脑出血的基本痊愈率与总有效率明显升高,分别为 25%和 88.64%,差异有显著性($P<0.01$ 或 0.05),而且患者无明显不良反应,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] 何俐,郑洪波,孔双艳.出血性脑卒中的诊治进展[J].中国实用内科杂志,2007,27(1):37-38
He Li, Zheng Hong-bo, Kong Shuang-yan. Progress in the diagnosis and treatment of hemorrhagic stroke[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2007, 27(1): 37-38
- [2] Sung SF, Ong CT, Wu CS, et al. Increased use of thrombolytic therapy and shortening of in-hospital delays following acute ischemic stroke: experience on the establishment of a primary stroke center at a community hospital [J]. Acta Neurol Taiwan, 2010, 19(4):246-252
- [3] 李韧,赵桂梅,崔丽颖,等.短暂性脑缺血发作的危险因素及全脑血管造影对预后评估的价值[J].中国全科医学杂志,2010,13(14),1499-1501
Li Ren, Zhao Gui-mei, Cui Li-ying, et al. Risk Factors of Carotid System Transient Ischemic Attacks and Prognosis Evaluation Value of Aortocranial Angiography[J]. Chinese General Practice, 2010, 13(14), 1499-1501.
- [4] M. Giles, P. Rothwell. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. The Lancet Neurology, 2007, 6(12): 1063-1072
- [5] 易善清,姜波涛,武衡.脑出血早期康复的临床疗效观察[J].现代生物医学进展,2008,8(4):792-793
Yi Shan-qing, Jiang Bo-tao, Wu Heng. Effect of early rehabilitative training on cerebral hemorrhage [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008, 8(4): 792-793
- [6] 李韧,赵桂梅,崔丽颖,等.短暂性脑缺血发作的危险因素及全脑血管造影对预后评估的价值[J].中国全科医学杂志,2010,13(14),1499-1501
Li Ren, Zhao Gui-mei, Cui Li-ying, et al. Risk Factors of Carotid System Transient Ischemic Attacks and Prognosis Evaluation Value of Aortocranial Angiography[J]. Chinese General Practice, 2010, 13(14), 1499-1501
- [7] 王东春,李晓丽,王硕,等.高血压脑出血患者脑小动脉的超微结构[J].中国神经精神疾病杂志,2010,3:133-136
Wang Dong-chun, Li Xiao-li, Wang Shuo, et al. The study on ultrastructure of arteriole in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2010, 3: 133-136
- [8] Liu Xiao-jun, Liao Yi-gang, Mao Zheng-kang, et al. Detection of serum troponin-T in patients with acute ischemic stroke and its clinical significance[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(7): 1336-1338
- [9] Vizoli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(10): 1509-1515
- [10] Chen Yong-fu, Wang Lu-ya, Lu Shu-zheng, et al. Advances on Medication for Vulnerable Plaque of Atherosclerosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008, 8(8): 1599-1603
- [11] 艾庆岩.依达拉奉联合血栓通治疗急性脑梗死疗效观察[J].山西中医,2008,24(3):19-21
Ai Qing-yan. Clinical Curative Effect Observation of Edaravone and Unobstructed Thromb on Acute Cerebral Infarction [J]. Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 24(3): 19-21
- [12] 赵君颖,王改凤,刘志华.血栓通注射液治疗高血压性脑出血亚急性期临床观察[J].中国中医药学杂志,2009,29(19):1655-1657
Zhao Jun-ying, Wang Gai-feng, Liu Zhi-hua. Clinical observation on the treatment of subacute stage of hypertensive cerebral hemorrhage with Xueshuantong injection [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2009, 29(19): 1655-1657
- [13] 郇旭,吴秀萍,田旻.依达拉奉治疗急性脑梗死的临床观察及其对 IL-13 的影响[J].现代生物医学进展,2007,7(10):1543-1545
Gao Xu, Wu Xiu-ping, Tian Min. The effects of edaravone on treatment of acute cerebral infarction and the changes of interleukin-13 in patients' plasma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2007, 7(10): 1543-1545
- [13] 周勇,吴兰,王东旭.太极拳锻炼配合中医疗法对中老年 COPD 患者的康复影响[J].吉林体育学院学报,2009,25(6):54-55
Zhou Yong, Wu Lan, Wang Dong-xu. The Rehabilitative Effects of Taijiquan Training with East Medical on Middle-elderly COPD Patients [J]. Journal of Jilin Institute of Physical Education
- [14] Das UN. Beneficial effect (s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2000, 63: 351-362

(上接第 944 页)