

# 细胞因子Th1/Th2偏移与运动及衰老的关系\*\*\*

杨德洪<sup>1</sup>, 魏 勇<sup>2</sup>

## Relationship between exercise, senescence and Th1/Th2 cytokine shift

Yang De-hong<sup>1</sup>, Wei Yong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China; <sup>2</sup>College of Sport Science, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China

Yang De-hong★, Master, Lecturer, Department of Physical Education, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China  
dehongy@126.com

Supported by: the Young Teacher Foundation of Shanghai Educational Committee, No. 03LQ05; the Key Discipline Construction Program of Shanghai City, No. S30802\*

Received:2011-07-07  
Accepted:2011-08-19

### Abstract

**BACKGROUND:** Several studies have shown that Th1/Th2 cytokine shift exists during the process of aging and disease.

**OBJECTIVE:** To review and analyze the research about aging and immune cytokines and Th1/Th2 differentiation, aging and Th1/Th2 type cytokines, the possible role of Th1/Th2 cytokines balance in anti-aging.

**METHODS:** A computer-based retrieval was performed in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) and Wanfang database (<http://www.wanfangdata.com.cn>) to search papers published between 1990-2011 using the key words "exercise, immune senescence" in Chinese and English. The papers with objective-independent and repetitive contents were excluded, and finally 42 papers were included for final analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Many studies have been done about the hot issue of "exercise, immunity and aging" including Th1/Th2 balance, and the results also show that exercise can improve some aspects while inhibit others of immunity. However, the exact biological significance about the changes in the immune system after exercise is not clear. Whether exercise also has a positive effect on the prevention and treatment of the elderly prone diseases, and the specific mechanism of this positive effect need to be further studied.

Yang DH, Wei Y. Relationship between exercise, senescence and Th1/Th2 cytokine shift. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(44): 8350-8354. [<http://www.crter.cn> <http://en.zglckf.com>]

### 摘要

**背景:** 很多研究都提示机体衰老和疾病过程中均伴有 Th1 和 Th2 细胞因子平衡发生偏离的现象。

**目的:** 就运动、衰老和免疫领域的细胞因子与 Th1/Th2 分化、衰老与 Th1/Th2 型细胞因子、Th1/Th2 型细胞因子平衡在运动延缓衰老中的可能作用方面的研究进行归纳分析。

**方法:** 检索 1990/2011PubMed 数据及万方数据库有关运动、免疫和衰老等方面的文献,英文检索词为“exercise, immune senescence”,中文检索词为“运动,衰老,免疫”。排除与研究目的无关和内容重复者。保留 42 篇文献做进一步分析。  
**结果与结论:** 随着增龄,老年人易出现 T 淋巴细胞克隆向 Th1 亚群分化,进而出现 Th1 型细胞因子分泌增多,抑制 Th2 型细胞因子的分泌,破坏了 Th1/Th2 平衡在机体免疫防御反应的调节中所具有关键性作用,导致糖尿病、肿瘤和自身免疫性疾病等发病率增加。大量研究也证实,运动可以延缓衰老,减少老年性疾病的发生率。是否可以通过 Th1/Th2 偏移及其偏移的逆转来解释呢?还有待科学实验来予以验证。

**关键词:** 细胞因子; Th1/Th2; 运动; 衰老; 免疫

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.44.046

杨德洪, 魏勇. 细胞因子 Th1/Th2 偏移与运动及衰老的关系[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(44): 8350-8354. [<http://www.crter.org> <http://cn.zglckf.com>]

<sup>1</sup> 上海应用技术学院体育教育部,上海市 201418;  
<sup>2</sup> 上海体育学院运动科学学院,上海市 200438

杨德洪★,男,1975年生,山东省临沂市人,汉族,2002年上海体育学院运动人体科学专业毕业,硕士,讲师,主要从事体育教学和运动医学的研究。  
dehongy@126.com

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:1673-8225(2011)44-08350-05

收稿日期:2011-07-07  
修回日期:2011-08-19  
(20110707009/W·S)

## 0 引言

免疫学研究结果证实, Th1/Th2 平衡在机体免疫防御反应的调节中具有关键性作用。老年人外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌的肿瘤坏死因子  $\gamma$  较年轻人多,而分泌的白细胞介素 4 反则低于年轻人,说明老年人的 T 细胞克隆向 Th1 亚群分化<sup>[1]</sup>,因而随着增龄,老年人易出现 Th1/Th2 极化现象,进而出现糖尿病、肿瘤和自身免疫性疾病等。大量研究也证实,适当运动可以延缓衰老,减少老年性疾病的发生率,提高生活质量,但其确切机制目前尚不清。文章对运动、衰老和 Th1/Th2 极化的现有研究作一综述,以期对运动延缓衰老的可能免疫学机制作一探讨。

讨。

## 1 资料和方法

**1.1 资料来源** 检索 1990/2011 PubMed 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), 国际科学引文数据库 (<http://disc.nstl.gov.cn/disc/view/m01/A0100.xhtml>)及万方数据库 (<http://www.wanfangdata.com.cn>)。英文检索词为“exercise, immune senescence”,中文检索词为“运动,衰老,免疫”。

**纳入标准:** ①文章所述内容需与运动,衰老,免疫的研究密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

**排除标准:** 重复性研究。

数据的提取: 阅读计算机初检得到全部文献的标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究, 共保留其中的 42 篇归纳总结。

质量评估: 主要为实验研究及运动医学研究。

## 2 结果

### 2.1 细胞因子与 Th1/Th2 分化

2.1.1 Th1/Th2 免疫模式 1 型/2 型免疫模式(Th1/Th2)最初是由 Parish 于 20 世纪 70 年代初提出的。这个概念与传统的 1~4 型过敏反应无关。Parish 在研究延迟型过敏反应时得出结论: 在一个免疫反应中, 抗原物质的量固定时, 生成抗体的水平与产生的细胞介导的免疫水平呈反比。20 世纪 80 年代初, 人们发现 T 淋巴细胞由 2 个主要亚型组成: 辅助型 T 淋巴细胞(T helper, Th)和细胞毒性 T 淋巴细胞(T cytotoxic, Tc)。Th 表达膜蛋白 CD4<sup>+</sup>, 主要功能是诱导 B 淋巴细胞生成抗体; Tc 表达 CD8<sup>+</sup>膜标志物, 它的主要功能是介导对细胞内病原体感染的自体细胞的细胞溶解作用。

Th1 和 Th2 细胞由共同前身细胞分化而来。1986 年 Mosmann 等<sup>[2]</sup>发现, 小鼠的 CD4<sup>+</sup>细胞株按产生的细胞因子的类型和生物学功能, 至少可以分为 Th1 和 Th2 两种亚群。此后又发现兼有 Th1 和 Th2 特征的 Th1 和 Th2 细胞的前身细胞, 称为 Th0 细胞。1991 年 Maggi 等<sup>[3]</sup>发现人 CD4<sup>+</sup>T 细胞也有类似的亚群分型, 不过在程度上不及小鼠的典型。后来又有报道, CD8<sup>+</sup>T 细胞也有类似 CD4<sup>+</sup>T 细胞样的 Th1 和 Th2 细胞之分, 为了不与 CD4<sup>+</sup>Th 混淆, 有人建议分别用 Tc1 和 Tc2 细胞称之。当然, 无论对 CD4<sup>+</sup>T 细胞还是对 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 只分成两大类过于简单, 有学者认为 Th1 和 Th2(或 Tc1 和 Tc2)代表两个极端, 在它们之间按产生细胞因子的种类和程度, 可能还有许多过渡型存在, 如有人提出除 Th1 和 Th2 外, 还有 Th3 细胞<sup>[4]</sup>。目前, 发现 Th1 型、Th2 型细胞因子不仅来自 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞, 而且其他的白细胞, 甚至非血液细胞也能分泌。由此, 在命名上以 I 型(type I)或 Th1-样(Th1-like)细胞替代 Th1 细胞, 以 II 型(type II)或 Th2-样(Th2-like)细胞替代 Th2 细胞也许更为合适。这样的命名方法强调的是细胞功能, 而不仅仅是指来源。

辅助性 T 细胞 Th1/Th2 亚群提出以来, 人们对其在机体免疫应答中的作用进行了大量的研究。正常机体的 Th1/Th2 型细胞因子处于动态平衡, 当这个平衡失调并向 Th1 或 Th2 转化时, 称为 Th1/Th2 的偏移, 也叫 Th1/Th2 极化。Th1/Th2 的偏移与许多疾病的发生、发展、治疗和转归有密切的关系, 而在疾病状态下, Th1/Th2 的动态平衡被打破, 偏向于 Th1 优势应答或 Th2 优势应答。Th1 和 Th2 型的优势免疫应答只代表了细胞因子功能向两个极端的分化, 而各细胞因子介导的多种生物效应,

均取决于细胞因子的浓度, 效应细胞的类型, 以及细胞因子在免疫应答过程中发挥作用的时间等。

Th1/Th2 偏移与疾病的关系已成为当前人们研究的一个热点。目前已发现微生物感染、肿瘤、自身免疫病、变态反应、移植排斥反应等多种疾病有 Th1/Th2 偏移现象。检测 Th1/Th2 亚型则对认识疾病的发生发展规律、提出相应的治疗方案具有重要意义。例如在肿瘤研究方面, 机体的抗肿瘤作用存在以 Th1 介导的细胞免疫为主, 一旦由 Th1 向 Th2 漂移, 造成免疫抑制状态, 机体的抗肿瘤免疫将受到严重干扰。Th1/Th2 反应失调还涉及到多种其他疾病, 总的来说移植排斥反应的发生与 Th1 的激活有关, 移植物的耐受与 Th2 状态的维持有关, 自身免疫病变表现为 Th1 应答, 变态反应表现为 Th2 应答, 正常妊娠反应表现为 Th1 抑制状态。Th1/Th2 是一个综合的免疫指标, 便于评估机体免疫平衡状态和整体的免疫能力, 有很好的临床应用价值。现在有些国家已将其列为正式检测项目。相信随着 Th1/Th2 研究的深入, 将对一些疾病的病因或免疫病理损伤机制进行探讨, 对临床诊断, 预后判断以及一些疾病的预防和指导有着重要意义。

2.1.2 Th1/Th2 分化的调节 Th1/Th2 平衡在机体免疫防御反应的调节中具有关键性作用。未致敏 CD4<sup>+</sup>T 细胞在受到抗原刺激后, 分化为 Th1 和 Th2 两个亚群。Th1 主要分泌白细胞介素 2、干扰素  $\gamma$  和肿瘤坏死因子, 主要介导细胞免疫反应; Th2 主要分泌白细胞介素 4、白细胞介素 5 和白细胞介素 13, 主要介导体液免疫反应。这两种细胞亚群之间存在交互抑制作用, 一旦 CD4<sup>+</sup>T 细胞向某一亚群分化, 它最终会向这一极端分化到底。Th1 过度分化可导致迟发性超敏反应和自身免疫性疾病, 而 Th2 过度分化可导致哮喘等过敏性疾病。

Th1 和 Th2 亚群的分化方向与 CD4<sup>+</sup>T 细胞所处的环境和刺激方式有关, 而细胞因子本身是 Th1/Th2 分化的最有力的调节因素。活化的巨噬细胞和树突状细胞分泌白细胞介素 12, 白细胞介素 12 通过激活 Stat4 基因使 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th1 分化, 并分泌干扰素  $\gamma$  等 Th1 细胞因子。干扰素  $\gamma$  反过来激活巨噬细胞分泌更多的白细胞介素 2, 同时上调白细胞介素 12R $\beta$ 2 在新近激活的 CD4<sup>+</sup>T 细胞及 Th1 细胞中的表达, 增加 Th1 细胞对白细胞介素 12 的敏感性, 从而形成一种自身正反馈调节, 敲除白细胞介素 12 或 Stat4 基因均显著减弱 Th1 反应<sup>[5-6]</sup>。白细胞介素 4 可激活 Stat6 基因使 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th2 分化, 并分泌白细胞介素 4 等 Th2 细胞因子, 白细胞介素 4 反过来促使激活的 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌更多的白细胞介素 4, 从而也形成一种自身正反馈调节, 敲除白细胞介素 4 和 Stat6 基因均可显著减弱 Th2 反应<sup>[7-8]</sup>。干扰素  $\gamma$  上调白细胞介素 12R $\beta$ 2 表达, 白细胞介素 4 抑制白细胞介素 12R $\beta$ 2 表达, 从而形成 Th1 和

Th2 亚群之间的交互抑制。目前认为 CD4<sup>+</sup>T 细胞激活时产生白细胞介素 4, 其产量随 CD4<sup>+</sup>T 细胞激活数量的增多而增加。当分泌的白细胞介素 4 累计达到一定量时, 就会诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th2 分化, 进而产生更多的白细胞介素 4。这表明 CD4<sup>+</sup>T 细胞被反复刺激和大量活化是 Th2 分化的重要因素。而抗原剂量或 TCR 信号强度则可能通过改变内源性白细胞介素 4 和白细胞介素 12 或干扰素  $\gamma$  的比例来影响 Th1 和 Th2 亚群分化。另外, 共刺激因子 B7 和 CD28 所形成的第二信号对 Th1 和 Th2 亚群的分化亦有影响, 但其详细机制还不十分清楚。

## 2.2 衰老与 Th1/Th2 型细胞因子

### 2.2.1 衰老的免疫学假说

衰老是机体代谢过程中的一个必然阶段。主要表现为机体对环境刺激的适应能力减弱以致丧失, 出现多种器官组织功能的衰退并影响健康。与衰老相关的疾病, 如阿尔茨海默痴呆、帕金森病、骨质疏松和 2 型糖尿病等随着衰老的出现而急剧增加, 同时, 这些老年性疾病所引起的智能衰退、行动障碍、骨折和肾功能衰竭等也严重地影响老人的生活质量。除此以外, 衰老使老年人及实验动物的免疫功能下降明显<sup>[9]</sup>, 表现为感染、肿瘤和自身免疫性疾病发生频率增加。

衰老的机制颇为复杂, 有关衰老的理论假说也颇多, 如氧化损伤学说、遗传控制学说、体细胞突变学说、衰老符合途径假说等。美国病理学家 Walford 在 20 世纪 60 年代首先提出衰老的免疫学假说, 认为免疫系统从根本上参加了正常脊椎动物的衰老过程, 是衰老过程的主要调节系统之一。衰老免疫学旨在研究免疫老化的发生与发展机制, 研究正常脊椎动物免疫系统功能与结构的增龄性变化规律, 为高等生物生命活动研究提供全程性(尤其生命处于衰退阶段时)免疫系统方面的信息, 并且探讨免疫衰老对机体抗感染和抗肿瘤机能及其自身免疫病易感性等方面的影响, 为解决衰老所致的免疫相关性疾病的诊断、预防和治疗提供策略与方法。

### 2.2.2 衰老对 T 淋巴细胞的影响

衰老引起的免疫功能异常, 最明显的是胸腺萎缩, 既而可影响到 T 细胞的发育、不同表型和功能的 T 细胞比例失衡、T 细胞活化、凋亡及其功能; 同时也可影响到 B 细胞、NK 细胞及单核细胞。但是 T 淋巴细胞功能降低与数量减少是增龄性免疫系统的主要改变。T 淋巴细胞是最重要的免疫细胞, 主要介导细胞免疫。虽然机体的细胞与体液免疫均随增龄发生改变, 但老年机体的免疫反应性降低主要与 T 细胞的变化有关, 其中 T 细胞亚群、T 细胞功能以及 T 细胞活化途径等均发生了显著改变。

随增龄机体的 T 细胞总数明显减少, Bodey 等研究发现 24 月龄大鼠, T 细胞数量只有新生期的 0%<sup>[10]</sup>。虽然大多数老年个体的主要 T 细胞亚群百分数保持不变, 但 CD3、CD4、CD8T 细胞的绝对数量随增龄下降, T 细胞的数量下降除与胸腺的退化和萎缩有关外还可能

与自身免疫所致的细胞死亡有关。在衰老过程中胸腺皮质比髓质萎缩得快, 因此经胸腺皮质阳性选择的 CD8<sup>+</sup>T 细胞减少, 而 CD4<sup>+</sup>T 细胞变化不大, 从而 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值上升。同时, T 细胞功能也随增龄而恶化, 表现为纯真 T 细胞比例降低, 而记忆 T 细胞亚群或对抗原刺激无应答性的 T 细胞的比例增多, Th 细胞和 CTL 的前体细胞频率明显降低。可能是在衰老的机体内环境作用下和逐渐积累的抗原刺激下 T 细胞亚群克隆扩增和成熟的结果, 最终导致机体的免疫应答随时间向记忆型转变, 即对曾经遇见的抗原能够产生应答, 而对初次抗原刺激的应答能力下降。上述情况造成 T 淋巴细胞整体水平信号与反应性随增龄而降低。体内实验可见迟发性超敏反应、移植物抗宿主反应和对同基因和异基因肿瘤细胞和寄生虫刺激的反应性随老化而明显降低。同时体外实验显示, 随增龄人类和啮齿动物淋巴细胞对植物血凝素 (PHA) 和刀豆蛋白 A (ConA) 的增殖反应以及 CTL 活性下降。

胸腺退化与萎缩被认为是外周淋巴器官中 T 细胞数量减少的主要原因。长期以来, 人们观察到: 增龄性胸腺萎缩(退化)是最主要的衰老性免疫系统的变化, 其结果导致胸腺内 T 淋巴细胞发育障碍。增龄性胸腺萎缩的机制还不清楚, 但是已有学者对此作了一些实验探讨。何维<sup>[11]</sup>通过建立臭氧吸入的 Balb/C 小鼠氧化应激模型, 进行了较系统的免疫系统的研究。结果表明氧化应激状态明显促进了胸腺萎缩的进程, 抑制 T 细胞增殖及其白细胞介素 2 的诱导性表达, 促进脾细胞干扰素  $\gamma$  的诱导性合成和血清中白细胞介素 6 水平增加, 导致小鼠外周 CD4<sup>+</sup>和 CD28<sup>+</sup>细胞比例明显下降和 OVA 抗原特异性 T 细胞频率降低。因而认为氧化应激可造成机体特异性 T 细胞免疫应答水平下降, 提示氧化应激可能是免疫老化重要的原因之一。

### 2.2.3 衰老与 Th1/Th2 细胞因子

机体的免疫应答与炎症反应依赖于细胞因子的调节, 细胞因子在免疫衰老中表现也非常明显。随增龄细胞因子网络发生了复杂的变化, 一些细胞因子生成减少(如白细胞介素 2), 而另一些细胞因子则产生增多(如白细胞介素 1、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ ), 其中主要是 Th1 型细胞因子向 Th2 型细胞因子的转化和炎症性细胞因子产生增多<sup>[12]</sup>。老龄鼠白细胞介素 2 的下降可能发生于基因转录水平, 因为有研究发现转录因子 NF-AT 在白细胞介素 2 mRNA 转录下降中起了一定的作用。但是 Sakata-Kaneko 等<sup>[1]</sup>研究发现老年人外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞产生干扰素  $\gamma$  的水平高于年轻组, 而白细胞介素 4 水平降低, 提示老年个体有 Th1 的极化现象。O'Mahony 等<sup>[13]</sup>对细胞内细胞因子进行检测发现 TNF 和白细胞介素 6 在老年人表达增高, 认为炎症性细胞因子随增龄而表达增多。另有研究发现老年人体内还存在着趋化性细胞因子如白细胞介素 8 分泌功能紊乱。

老年机体感染、恶性肿瘤以及自身免疫病的发病率增高推测与细胞因子的改变有关。很多临床研究都提示上述疾病过程中均伴有 Th1 和 Th2 细胞因子失衡<sup>[14-15]</sup>。Th1 型细胞因子介导细胞免疫、细胞毒性 T 细胞生长和活化、巨噬细胞活化和迟发型过敏反应, 其功能亢进将导致炎症慢性迁延、器官特异性自身免疫疾病、急性排斥反应和接触性皮炎等的发病或免疫病理损伤; Th2 型细胞因子的主要功能是促进 B 细胞生长、活化和分化, 是 IgG 和 IgE 类转换因子, 其功能亢进, 将导致特异性过敏反应, 参与高 IgE 综合征和嗜酸性粒细胞增多症。

**2.3 Th1/Th2 型细胞因子平衡在运动延缓衰老中的可能作用**  
运动是对机体刺激的一种形式, 也可以看作是调节机体免疫功能的一种刺激。运动影响免疫功能的程度依赖于包括运动强度、运动持续时间以及个体的训练水平等在内的几个因素。众多研究由于上述 3 种运动因素的不同, 导致许多结果不一致<sup>[16]</sup>。一般认为过度运动或力竭运动往往降低机体免疫力, 而适当运动有利于机体免疫力的增强, 有利于机体健康, 这一规律呈现为“J”型变化趋势<sup>[17]</sup>。尽管现在人们对运动、免疫系统和机体保护三者的研究越来越重视, 但仍有许多问题尚待解决<sup>[18]</sup>。

从免疫学的角度对运动锻炼与衰老关系进行研究的历史虽然很短, 但目前运动免疫学领域已较为普遍地采用先进的免疫学检测手段, 获得较先进的研究成果。尽管如此, 大部分研究呈现现象化, 各类报告大多属同一水平、同一层次上的扩展和延伸, 远未能揭开老年锻炼提高免疫机能、增进健康的真正奥秘。已有的研究一般多为控制力差的回顾性研究, 且多集中在观察 T 淋巴细胞亚群中 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> 的百分比变化或者 NK 细胞的数量变化, 以及 B 淋巴细胞 IgG、IgM 和 IgA 以及唾液 S-IgA 的浓度变化, 并进而去单纯评价机体免疫状况的变化。事实上, 它们总是难以全面综合地解释运动后免疫功能的变化, 而免疫系统恰恰是复杂的有机整体, 免疫功能是诸多调节机制作用下, 免疫系统各组成部分功能的综合反映。因此, 运动对免疫系统的影响需以设计更科学的实验, 以更全面合理的评价指标来进一步明确。近年来免疫学研究的进展更加开阔了人们的视野, 近期出现的 Th1/Th2 淋巴细胞调节失衡假说使运动后神经内分泌-免疫各方面的变化通过细胞因子网络得到了合理的联系, 为运动后的免疫功能变化提出了较为全面综合的分析评价方法。

运动对 Th1/Th2 细胞因子影响的研究很少。国内现有研究主要局限在不同方式运动后血清 Th1/Th2 相关细胞因子的单一变化<sup>[19-21]</sup>, 很少有通过相关细胞因子的变化来反应 Th1/Th2 平衡变化的报道。在这方面, 国外的研究相对较多。Moyna 等<sup>[22]</sup>研究了平时经常活动和活动很少的男性和女性在递增负荷运动后血清 Th1/Th2 代表性细胞因子的变化, 结果发现白细胞介素 1 和干扰素  $\gamma$  在各个负荷阶段均升高, 而白细胞介素 4 变化不明

显; 这些细胞因子变化与性别和体质状况无关。在此基础上, 他们认为体内干扰素  $\gamma$  和白细胞介素 4 的变化提示体力活动能够改变 Th1/Th2 平衡。

Suzuki 等<sup>[23]</sup>研究发现, 力竭运动导致 T 淋巴细胞活性抑制从而增加运动员哮喘和过敏性疾病的可能机制之一就是 Th1 型细胞因子分泌下降而 Th2 型细胞因子增高, 即 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移。与此不同的是, Lancaster 等<sup>[24]</sup>研究了急性力竭运动和长期运动训练对 Th1/Th2 淋巴细胞分化及其细胞因子分泌的影响, 虽然发现运动后即刻和恢复期 Th1 型淋巴细胞在循环中的百分比和数目以及其代表性细胞因子干扰素  $\gamma$  均明显下降, 但 Th2 淋巴细胞及其代表性细胞因子白细胞介素 4 却没有明显变化。Steensberg 等<sup>[25]</sup>的研究结果与 Lancaster 的一致, 他们通过 75% 最大摄氧量强度持续 2.5 h 的运动, 发现运动后即刻和 2 h 循环血中的 Th1 细胞比例被抑制, 而 Th2 细胞比例没有变化, 推论 T 淋巴细胞数量的降低主要是以 Th1 细胞下降为主。Kohut 等<sup>[26]</sup>却得出另外完全不同的结论。他们发现 8 周跑台运动可以增加 Th1 相关细胞因子白细胞介素 1 和干扰素  $\gamma$ , 而对 Th2 相关细胞因子白细胞介素 10 没有影响。这与 Moyna 等<sup>[22]</sup>的研究相似。分析这些运动对 Th1/Th2 细胞及其细胞因子的不同影响的可能原因与个实验研究的研究对象、运动强度、运动持续时间等有关。

运动影响 Th1/Th2 平衡的机制还不明确。Elenkov<sup>[27-28]</sup>认为, 近 5~10 年来的研究提示运动所致的糖皮质激素分泌和儿茶酚胺等应激激素合成可能是通过抗原递呈细胞和 Th1 细胞抑制白细胞介素 12, 干扰素  $\gamma$ , 干扰素  $\alpha$  和肿瘤坏死因子  $\alpha$  分泌; 而通过 Th2 细胞上调白细胞介素 4、白细胞介素 10 和白细胞介素 13 分泌的结果。通过这一机制, 糖皮质激素等的增加可能会选择性地抑制 Th1 细胞免疫轴, 使得机体免疫机能向 Th2 介导的体液免疫偏移, 而不仅仅是所谓的简单免疫抑制或免疫增强。

### 3 讨论

研究显示, 随着增龄, 老年人易出现 T 淋巴细胞克隆向 Th1 亚群分化<sup>[1]</sup>, 进而出现 Th1 型细胞因子分泌增多, 抑制 Th2 型细胞因子的分泌, 即所谓的 Th1/Th2 极化现象, 从而破坏了 Th1/Th2 平衡在机体免疫防御反应的调节中所具有关键性作用, 导致糖尿病、肿瘤和自身免疫性疾病等发病率增加。大量研究也证实, 运动可以延缓衰老, 减少老年性疾病的发生率, 提高生活质量, 但其确切机制目前尚不清。又有研究显示, 调节衰老后 Th1/Th2 失衡, 使其偏移逆转, 则可以减少老年性疾病的发生, 延缓衰老<sup>[29]</sup>。结合前述的“运动可以选择性地抑制 Th1 细胞免疫轴, 使得机体免疫机能向 Th2 介导的体液免疫偏移”的研究结果, 有理由提出疑问, 老年人的运动健身效果是否

与 Th1/Th2 偏移的逆转有关呢? 以前散在的大量关于运动后免疫指标变化与老年人身体免疫功能变化之间关系的研究报道是否可以通过 Th1/Th2 偏移及其偏移的逆转来解释呢? 这还有待科学实验来予以验证。

总之, 包括 Th1/Th2 平衡在内的“运动、免疫和衰老”研究领域的热点问题已有大量研究<sup>[30-41]</sup>, 而且结果也显示体育运动能够提高机体免疫的一些方面而抑制另外一些方面, 但是运动后机体免疫系统变化的确切生物学意义还不明确<sup>[42]</sup>。健身运动对预防和治疗老年人易发的老年性疾病是否也具有积极作用, 乃至这种积极作用的具体机制如何还有待进一步研究。

#### 4 参考文献

- [1] Sakata-Kaneko S, Wakatsuki Y, Matsunaga Y, et al. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing. Clin Exp Immunol. 2000;120(2): 267-273.
- [2] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two Types of murine helper T cell clone. 1. Definition according to profiles lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986;136(7): 2348-2357.
- [3] Maggi E, Biswas P, Del Prete G, et al. Accumulation of Th-2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis. J Immunol. 1991;146(4):1169-1174.
- [4] Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today. 1996;17(3):138-146.
- [5] Magram J, Connaughton SE, Warrior RR, et al. IL-12-deficient mice are defective in IFN gamma production and type 1 cytokine responses. Immunity. 1996;4(5):471-481.
- [6] Kaplan MH, Sun YL, Hoey T, et al. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. Nature. 1996;382(658):174-177.
- [7] Kopf M, Le Gros G, Bachmann M, et al. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine responses. Nature. 1993;362(6417): 245-248.
- [8] Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, et al. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. Immunity. 1996;4(3):313-319.
- [9] Tarazona R, Solana R, Ouyang Q, et al. Basic biology and clinical impact of immunosenescence. Exp Gerontol. 2002;37:183.
- [10] Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, et al. Molecular biological ontogenesis of the thymic reticulo-epithelial cell network during the organization of the cellular microenvironment. In Vivo. 1999; 13: 267.
- [11] 何维. 在免疫老化中T细胞结构与功能的变化[J]. 中国免疫学杂志, 2001, 17(2):57-60.
- [12] Lio D, Balistreri CR, Candore G, et al. In vitro treatment with interleukin-2 normalizes type-1 cytokine production by lymphocytes from elderly. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2000;22:195.
- [13] O'Mahony L, Holland J, Jackson J, et al. Quantitative intracellular cytokine measurement: age-related changes in proinflammatory cytokine production. Clin Exp Immunol. 1998;113:213.
- [14] Kharkevitch DD, Seito D, Balch GC, et al. Characterization of autologous tumor specific T-helper 2 cells in tumor-infiltrating lymphocytes from a patient with metastatic melanoma. Int J Cancer. 1994;58:317-323.
- [15] Spellberg B, Edwards JE. Type1/Type2 immunity in infectious diseases. Clin Infect Dis. 2001;32:76-102.
- [16] 侯明新, 张培玉, 满君, 等. 运动与衰老机体的免疫功能[J]. 中国运动医学杂志, 1999, 18(4):348-353.
- [17] 陈佩杰. 急性运动对机体免疫系统的影响[J]. 上海体育学院学报. 2000, 24(1):41-46.
- [18] 陈佩杰. 运动免疫学研究进展[J]. 体育科学. 2000, 20(6):41-45.
- [19] 冯建英. 运动与免疫[J]. 中国运动医学杂志. 1992, 11(4):226.
- [20] 李志清. 吴氏太极拳对老年人外周血NK细胞活性的影响[J]. 中国运动医学杂志. 1995, 14(1):53.
- [21] 王晓军. 太极拳对老年人白细胞介素-2的影响[J]. 山东体育学院学报. 2003, 19(2):48-50.
- [22] Moyna NM, Acker GR, Fulton JR, et al. Lymphocyte function and cytokine production during incremental exercise in active and sedentary males and females. 1996;17(8):585-591.
- [23] 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. Exerc Immunol Rev. 2003;9:48-57.
- [24] Lancaster GI, Halson SL, Khan Q, et al. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. Exerc Immunol Rev. 2004;10:91-106.
- [25] Steensberg A, Toft AD, Bruunsgaard H, et al. Strenuous exercise decreases the percentage of type 1 T cells in the circulation. J Appl Physiol. 2001;91(4):1708-1712.
- [26] Kohut ML, Boehm GW, Moynihan JA. Moderate exercise is associated with enhanced antigen-specific cytokine, but not IgM antibody production in aged mice. Mech Ageing Dev. 2001; 122(11): 1135-1150.
- [27] Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. Ann N Y Acad Sci. 2004;1024:138-146.
- [28] Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann N Y Acad Sci. 2002;966:290-303.
- [29] 邓阳勇, 扈凤平, 伍荣荣. 芦荟多糖对衰老模型小鼠Th1/Th2细胞因子的调节作用. 美国中华临床医学杂志. 2005, 7(2):121-123.
- [30] Shimizu K, Kimura F, Akimoto T, et al. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. Exerc Immunol Rev. 2008;14:24-37.
- [31] Yeh SH, Chuang H, Lin LW, et al. Regular Tai Chi Chuan exercise improves T cell helper function of patients with type 2 diabetes mellitus with an increase in T-bet transcription factor and IL-12 production. Br J Sports Med. 2008;43(11):845-850.
- [32] Woods JA, Keylock KT, Lowder T, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. J Am Geriatr Soc. 2009;57(12):2183-2191.
- [33] Simpson RJ, Guy K. Coupling aging immunity with a sedentary lifestyle: has the damage already been done?--a mini-review. Gerontology. 2010;56(5):449-458.
- [34] Senchina DS. Effects of regular exercise on the aging immune system: a review. Clin J Sport Med. 2009;19(5):439-440.
- [35] Sakamoto Y, Ueki S, Kasai T, et al. Effect of exercise, aging and functional capacity on acute secretory immunoglobulin A response in elderly people over 75 years of age. Geriatr Gerontol Int. 2009;9(1):81-88.
- [36] Haaland DA, Sabljic TF, Baribeau DA, et al. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. Clin J Sport Med. 2008;18(6):539-548.
- [37] Nickel T, Hanssen H, Emslander I, et al. Immunomodulatory effects of aerobic training in obesity. Mediators Inflamm. 2011; 2011: 308965.
- [38] Simpson RJ. Aging, persistent viral infections, and immunosenescence: can exercise "make space"? Exerc Sport Sci Rev. 2011;39(1):23-33.
- [39] Archer T, Fredriksson A, Schütz E, et al. Influence of physical exercise on neuroimmunological functioning and health: aging and stress. Neurotox Res. 2011;20(1):69-83.
- [40] Wang JS, Chen WL, Weng TP. Hypoxic exercise training reduces senescent T-lymphocyte subsets in blood. Brain Behav Immun. 2011;25(2):270-278.
- [41] Simpson RJ, Cosgrove C, Chee MM, et al. Senescent phenotypes and telomere lengths of peripheral blood T-cells mobilized by acute exercise in humans. Exerc Immunol Rev. 2010;16:40-55.
- [42] Malm C. Exercise immunology: the current state of man and mouse. Sports Med. 2004;34(9):555-566.

**基金项目:** 上海市教委青年教师基金项目资助 (03LQ05); 上海市重点学科建设项目(S30802)。

**关于作者:** 全部作者构思并设计本综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 经第二作者审核, 第一作者对本文负责。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理批准:** 无涉及伦理冲突的内容。

**此问题的已知信息:** 随着增龄, 老年人易出现 Th1/Th2 极化现象, 从而破坏了 Th1/Th2 平衡在机体免疫防御反应的调节中所具有关键性作用; 运动可以延缓衰老, 减少老年性疾病的发生率, 提高生活质量。

**本综述增加的新信息:** 老年人的运动健身效果与 Th1/Th2 偏移逆转的可能关系。

**临床应用的意义:** “衰老、运动和免疫”的研究成为目前运动免疫学的热点之一, 免疫成为判断运动延缓衰老效果和老年人机能评定的重要视角。