·综 述·

运动诱导的肌肉因子与久坐慢性病群

张丽芳[1],李文惠[2*]
([1]河北省荣誉军人康复医院神经内科,邢台 054000;[2]邢台医学高等专科学校康复教研室,邢台 054000)

【摘 要】 运动有助于预防和治疗心血管疾病、癌症、糖尿病等久坐慢性病群疾病。这可能是由于骨骼肌具有内分泌和旁分泌功能,收缩肌肉能够释放白细胞介素-6(IL-6)、IL-15、脑源性神经营养因子(BDNF)等具有激素样作用的肌肉因子,交互调节身体各器官、肌肉和脂肪。一些肌肉因子具有内分泌作用,调节内脏脂肪氧化或介导抗炎反应;另一些肌肉因子则经旁分泌机制在肌肉局部和脂肪氧化有关的信号途径中发挥作用。

【关键词】 运动;肌肉因子;慢性炎症;久坐慢性病群
【中图分类号】 R493 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.07.130

Exercise-induced myokines and sedentary chronic diseases

ZHANG Li-Fang[1], LI Wen-Hui[2*]
([1]Department of Neurology, Rehabilitation Hospital for Honorable Veterans of Hebei Province, Xingtai 054000, China; [2]Department of Rehabilitation Medicine, Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China)

【Abstract】 Exercise can help prevent and treat all of the sedentary chronic diseases such as cancer, diabetes and cardiovascular disease. This may be due to endocrine and paracrine functions of skeletal muscles. Contracted muscles can release some hormones-like myokines, such as interleukin-6 (IL-6), IL-15, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and others. These myokines play roles in organ cross talk, including interactive adjustment among body organs, muscle and fat. Some myokines exert endocrine function, regulate the oxidation of visceral fat or mediate direct anti-inflammatory effects. While, other myokines play roles in fat oxidation-related signal pathway within the skeletal muscles through paracrine mechanism.

【Key words】 exercise; myokine; chronic inflammation; sedentary chronic diseases

Corresponding author: *LI Wen-Hui*, *E-mail*: *496153559@qq.com*

慢性疾病严重威胁着人类的健康,同时也造成了巨大的经济损失。近年来,随着科学技术的迅猛发展,人们的生活方式发生了巨大的变化,“久坐”逐步成为了多种慢性疾病的导火索。据估计,我国有>60%的成年人身体活动过少或习惯久坐[1],而全球每年约有200万人死于久坐。身体活动减少是诱发和加重老年痴呆症以及认知能力衰退等神经退化性疾病的主要因素,也是2型糖尿病、心血管疾病、结肠癌、绝经后乳腺癌等疾病的主要风险因子,专家将这些与身体活动减少相关的疾病称为“久坐慢性病群”[2,3]。

1 久坐慢性病群的危害

目前,有关久坐行为尚无统一的定义,学者们将能量消耗在1.0~1.5 METs的长时间静坐行为定义为久坐,如看电视、开车、乘车、使用电脑、玩手机、做作业、阅读等[4]。

1.1 内脏脂肪堆积

据研究,大部分皮下脂肪组织无损人体健康或只产生微小损伤,部分脂肪甚至有助于抵制慢性疾病,但是,内脏脂肪和存在于肝脏或肌肉内的脂肪则会对机体产生有害的影响。由此得出,产生疾病的根源不是脂肪本身,而关键是脂肪存在的部位,体内异位脂肪的堆积可能是罪恶之源。腹壁多脂症是脂肪组织在腹部的异常增多和堆积,与痴呆症、心血管疾病、2型糖尿病、结肠癌、乳腺癌等疾病相关,与全身慢性炎症相关[5]。

身体活动减少与腹壁多脂症有直接关系。Olsen等[5]对一组健康年轻男性受试者减少运动强度至1500步/d(健康成人的推荐强度是10 000步/d),

收稿日期:2016-12-29;修回日期:2017-02-16
通信作者:李文惠,E-mail:496153559@qq.com

控制 2 周,结果显示,受试者对葡萄糖的耐受性明显受损,餐后的脂类代谢也出现衰退;核磁共振扫描后发现,受试者腹腔内的脂肪质量增长了 7%,但总脂肪量没有变化,而总去脂体质量和体质量指数(body mass index,BMI)反而下降。

1.2 全身慢性炎症

脂代谢障碍的动物模型研究结果显示[6],若皮下脂肪发生炎症,脂肪细胞就会凋亡或坏死,从而导致机体储备脂肪的能力受损,出现较多的异位脂肪。内脏脂肪堆积是引起全身慢性炎症的重要原因,储存在"错误位置"的脂肪可能激发了炎症反应。也有学者认为[7],肥胖者脂肪组织中的交感神经活动增强,该交感神经系统的神经递质是单核细胞的趋化因子,从而导致了源于单核细胞的巨噬细胞在脂肪组织中蓄积。

慢性疾病的病理基础是代谢紊乱,慢性炎症环境会导致伴有高胰岛素血症的胰岛素抵抗状态,血液内胰岛素和游离胰岛素样生长因子 -1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)水平的升高会促进正常细胞的增殖,同时也会促进变异细胞的生长,从而导致癌症的发生。许多神经退行性疾病则与脑内局部的炎症反应相关,全身慢性炎症则可能进一步加剧神经退行性疾病的发展[8-11]。因此,慢性炎症促成和促进了胰岛素抵抗、动脉粥样硬化、神经退化和肿瘤的生长过程。

2 运动诱导的肌肉因子及其作用

2.1 肌肉因子的概念

适当的运动几乎对所有的慢性病都有防治作用。学者们认为运动可通过抗炎机制来发挥效用。骨骼肌纤维能够产生、表达、释放多种细胞因子和活性肽,产生内分泌和旁分泌效应,从而影响肝、脑、脂肪等器官或组织的功能或代谢。骨骼肌的内分泌功能需要依靠收缩过程来激活,缺乏运动则会引起体内多器官组织的功能障碍[12],从而增加罹患心血管疾病、癌症、痴呆等慢性病的风险。有学者认为,骨骼肌可能是统筹其他器官新陈代谢的中心器官[12]。

我们将骨骼肌所分泌的细胞因子称为肌肉因子,这些肌肉因子包括糖蛋白受体白细胞介素 -6(interleukin-6,IL-6)、IL-8、IL-15、脑源性神经营养因子(brain derived neurophic factor,BDNF)、肌联素等[13-17]。

2.2 几种肌肉因子及其作用

2.2.1 IL-6 IL-6 是研究最多的肌肉因子,是人类脂肪代谢的强大调节器,能够在不引起高甘油三酯症的情况下增加脂解作用和脂肪氧化。运动时血液中的 IL-6 浓度急剧增加,可达安静时的 100 倍。在运动锻炼后即胰岛素反应最强的时候,IL-6 大量产生和释放,可见其与肥胖和胰岛素反应降低具有相关性[18]。Ⅰ型和Ⅱ型肌纤维均可在肌肉收缩时分泌 IL-6,不仅可以激活腺苷酸活化蛋白激酶在肌肉局部发挥效用,也可进入血液以激素的形式在体内多个器官发挥作用。对受试者注射 IL-6 可抑制内毒素诱导的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)生成,并刺激抗炎细胞因子(如 IL-1 受体拮抗剂等)生成,因而 IL-6 的抗炎作用可能就是通过直接抑制 TNF-α 和 IL-1 的产生而实现的。

2.2.2 IL-15 IL-15 是肌肉生长的合成因子,许多在体和离体实验均证实了 IL-15 对骨骼肌的合成效用以及其在脂质代谢中的作用[19,20],因此,IL-15 可能在肌肉-脂肪交互作用中发挥效用。

力量训练后,人体骨骼肌中 IL-15 的核糖核酸 mRNA 水平升高表明规律的锻炼可提高肌肉中 IL-15的水平。进一步研究发现,人类血浆 IL-15 水平与躯干脂肪量呈负相关,而与四肢脂肪量之间无相关性[20]。当 IL-15 在实验鼠肌肉中过表达时,其内脏脂肪量减少,皮下脂肪则不变[21]。Quinn 等[22]发现,血液中的 IL-15 水平升高可导致体内脂肪量明显减少,骨矿物质含量增加,但机体的瘦体质量和其他细胞因子的水平却没有明显变化,提示骨骼肌组织分泌的 IL-15 可能通过内分泌机制来调节内脏脂肪量。

2.2.3 BDNF BDNF 对神经元的生长发育和稳定性维持发挥重要作用,并对学习和记忆能力也起一定作用。研究发现,老年痴呆症患者血浆中的 BDNF 水平较低,且海马样本中的 BDNF 表达也低于健康人[23]。血浆 BDNF 水平可反映老年女性的记忆力和一般认知功能的受损情况,血液中的 BDNF 还被看作是评估老年女性死亡风险的唯一的有力指标。重度抑郁症、急性冠脉综合征、肥胖、2 型糖尿病患者血液中的 BDNF 水平都较低[23]。

在研究运动锻炼是否刺激骨骼肌分泌 BDNF 时发现,BDNF 的 mRNA 及蛋白在骨骼肌中有小幅度的增长,但骨骼肌分泌的 BDNF 可能不释放入血。研究者还发现,通过电刺激也能增加骨骼肌中BDNF 的 mRNA 和蛋白表达。进一步研究发现,BDNF 能够增加活性碳酸钙(activated calcium carbonate,ACC)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)的磷酸化作用,增强脂肪氧化[23,24]。因此,BDNF 是由肌肉收缩诱导骨骼肌产生的新的

肌肉因子,可以自分泌或旁分泌的形式通过 AMPK 途径增加骨骼肌内的脂肪氧化,并对外周代谢有重要影响,包括对脂肪氧化以及对脂肪量的影响。

3 运动锻炼

研究发现,经过运动训练后的啮齿动物的记忆力参数如突触密度、神经元的复杂性和海马神经的新生程度等均显著提高[25]。无论是否伴有饮食控制,中等强度的有氧运动均可以有效降低糖化血红蛋白,其降低幅度接近常规药物治疗和胰岛素强化治疗的效果[26]。短时间缺乏运动会打破机体的代谢平衡,表现为餐后脂肪酸的氧化水平降低、胰岛素的敏感性下降、内脏脂肪堆积等[27]。Ross 等[28]研究发现,一定强度(40 ~ 60 min/d,12 ~ 16 周)的运动训练后,受试者的体质量无显著变化,但内脏脂肪减少了 12% ~18%。

一般情况下,IL-6 是运动期间第 1 个被释放入血的细胞因子,血液中 IL-6 的水平在运动时呈指数式升高(可达 100 倍),且在运动后迅速降低。血液中抗炎细胞因子如 IL-1、IL-10 等也在运动后升高[29]。运动时增加的 IL-6 大部分是由骨骼肌分泌的。运动者血浆中的 IL-6、TNF-α、C - 反应蛋白等炎性介质显著低于久坐者。赵影等[30]将健康受试者随机分为休息组和运动组,并给予所有受试者小剂量的大肠杆菌内毒素,结果发现休息组受试者血液中的 TNF-α 增长了 2 ~3 倍;而运动组(给予内毒素前3 h 进行脚踏车锻炼)和前 3 h 给予人重组 IL-6 输液的受试者体内 TNF-α 则无明显增长。表明运动锻炼和 IL-6 均能抑制 TNF-α 的生成,产生抗炎效应。因而可推测,收缩的肌肉释放出肌肉因子,一些肌肉因子具有激素样内分泌作用,各自通过不同的途径刺激内脏脂肪和其他异位脂肪氧化分解,并介导抗炎反应;另一些肌肉因子则通过旁分泌机制只在肌肉局部对脂肪氧化的信号传导施加影响[29]。

4 结 论

综上所述,久坐导致皮下脂肪组织的炎症,损伤机体储备脂肪的能力,使更多的脂肪以异位脂肪的形式储存,造成了神经退化、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化和肿瘤的生长和恶化等慢性疾病。规律性的运动可预防和治疗慢性疾病,可能是由于骨骼肌具有内分泌和旁分泌功能。长期规律性地肌肉收缩刺激可产生 IL-6、IL-15、BDNF 等具有抗炎效应的肌肉因子,调节脂类代谢,并减少内脏脂肪堆积。尽管有规律地运动锻炼可能具有抗炎效应,有利于预防和治疗慢性全身炎症,但仍需后续研究进一步证实,并期待有关运动方式、运动强度等更为深入的研究。

【参考文献】

[1] 高其法. 健康行为习惯的形成及转变机制与慢性病预防[J]. 南京医科大学学报(社会科学版), 2012, 51(4): 241 - 245.
Gao QF. Mechanism of formation and transformation of health habit and prevention of chronic diseases[J]. Acta Univ Med Nanjing (Soc Sci), 2012, 51(4): 241 - 245.

[2] 方跃伟. 久坐生活方式的健康促进干预策略探讨[J]. 健康教育与健康促进, 2013, 8(2): 117 - 120. DOI: 10.16117/j.cnki.31-1974/r.2013.02.017.
Fang YW. The strategy of health promotion and intervention in sedentary lifestyle[J]. Health Educ Health Prom, 2013, 8(2): 117 - 120. DOI: 10.16117/j.cnki.31-1974/r.2013.02.017.

[3] 张涵, 郭继志, 王瑞梅. 老年慢性病患者心理健康状况及应对方式分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(7): 659 - 662. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.07.00.
Zhang H, Guo JZ, Wang RM. The mental health and coping strategy of the elderly patients with chronic diseases[J]. Chin J Dis Control Prev, 2016, 20(7): 659 - 662. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2016.07.00.

[4] 杨双燕, 周强. 久坐行为的流行病学研究与展望[J]. 中国运动医学杂志, 2016, 35(5): 500 - 505. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2016.05.017.
Yang SY, Zhou Q. Epidemiological studies and prospect of sedentary behavior[J]. Chin J Sports Med, 2016, 35(5): 500 - 505. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2016.05.017.

[5] Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, *et al*. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men[J]. JAMA, 2008, 299(11): 1261 - 1263. DOI: 10.1001/jama.299.11.1259.

[6] 沈飞, 陈巍, 王彬, 等. 运动抑制炎症调节先天性免疫研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(19): 5632 - 5635. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.19.151.
Shen F, Chen W, Wang B, *et al*. The suppress inflammation and innate immune response adjusted by excercise[J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(19): 5632 - 5635. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.19.151.

[7] So B. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases[J]. Integr Med Res, 2014, 3(4): 172 - 179. DOI: org/10.1016/j.imr.2014.09.007.

[8] 孙焱, 郝选明. 运动与慢性病低水平炎症相关因子研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2009, 28(5): 596 - 599. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2009.05.034.
Sun Y, Hao XM. Research progress for exercise and the interrelated factors of low-grade inflammation[J]. Chin J Sports Med, 2009, 28(5): 596 - 599. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2009.05.034.

[9] 贺强, 漆正堂, 丁树哲. 骨骼肌的内分泌功能与运动代谢适应[J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(2): 201 - 207. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2015.02.018.
He Q, Qi ZT, Ding SZ. The endocrine function of skeletal muscle and metabolic adaptations[J]. Chin J Sports Med, 2015, 34(2):

201－207. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2015.02.018.

[10] Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8(9): 487－497. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.136.

[11] Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, *et al*. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity[J]. J Appl Physiol, 2010, 108(5): 1034－1040. DOI: 10.1152/japplphysiol.00977.2009.

[12] 李蕾, 胡振东, 薛鹏, 等. 基于代谢组学研究运动改善慢性病代谢紊乱及机制述评[J]. 淮北师范大学学报(自然科学版), 2015, 36(3): 73－78.
Li L, Hu ZD, Xue P. The mechanism of exercise improving metabolic disorder in chronic diseases based on metabonomics study[J]. J Huaibei Norm Univ (Nat Sci), 2015, 36(3): 73－78.

[13] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(8): 457－465. DOI: 10.1038/nrendo.2012.49.

[14] Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1α, myokines and exercise[J]. Bone, 2015, 80(2015): 115－125. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.008.

[15] 曹玉仙, 张靓. 新的肌肉因子: 肌联素[J]. 生理科学进展, 2014, 45(2): 115－117.
Cao YX, Zhang L. New myokine: myonectin[J]. Progr Physiol Sci, 2014, 45(2): 115－117.

[26] 贺晓玉. 运动对肌肉因子 Irisin 表达影响的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(3): 302－305. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.03.023.
He XY. Research advances in the effect of exercise on myokine Irisin expression[J]. Chin J Rehabil Med, 2015, 30(3): 302－305. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.03.023.

[17] 周伟, 陈俊. 运动与 PGC-1α 依赖性肌肉因子鸢尾素研究进展[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(7): 746－752.
Zhou W, Chen J. Research advances in exercise and PGC-1α dependent Irisin[J]. Chin J Sports Med, 2014, 33(7): 746－752.

[18] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6[J]. Physiol Rev, 2008, 88(4): 1379－1406. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007.

[19] Yang H, Chang J, Chen W, *et al*. Treadmill exercise promotes interleukin 15 expression in skeletal muscle and interleukin 15 receptor alpha expression in adipose tissue of high-fat diet rats[J]. Endocrine, 2013, 43(3): 579－585. DOI: 10.1007/s12020-012-9809-6.

[20] Oh SL, Kim HJ, Yang AK, *et al*. Effects of acute and chronic resistance exercise on IL-15 expression in rat skeletal muscle[J]. Int Appl Sports Sci, 2013, 25(2): 85－90.

[21] Kim HJ, Park JY, Oh SL, *et al*. Effect of treadmill exercise on interleukin-15 expression and glucose tolerance in zucker diabetic fatty rats[J]. Diabetes Metab J, 2013, 37(5): 358－364. DOI: 10.4093/dmj.2013.37.5.358.

[22] Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, *et al*. Over secretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296(1): E191－E202. DOI: 10.1152/ajpendo.90506.2008.

[23] Komulainen P, Pedersen M, Hänninen T, *et al*. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA study[J]. Neurobiol Learn Mem, 2008, 90(4): 596－603. DOI: 10.1016/j.nlm.2008.07.014.

[24] Leal G, Afonso PM, Salazar IL, *et al*. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF[J]. Brain Res, 2015, 1621: 82－101. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.019.

[25] 邱淑敏, 陈佩杰, 张春华. 有氧锻炼对久坐不动生活方式的健康人群最大摄氧量的影响: Meta 分析[J]. 中国运动医学杂志, 2010, 29(1): 14－17. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2010.01.028.
Qiu SM, Chen PJ, Zhang CH. Effects of aerobic exercise on the maximum oxygen uptake of sedentary healthy crowd: a meta analysis[J]. Chin J Sports Med, 2010, 29(1): 14－17. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2010.01.028.

[26] Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(5): 811－816. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.02.010.

[27] 石婷婷, 马兰, 李静. 胰岛素与糖尿病患者阿尔兹海默病的相关研究[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 308－312. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.072.
Shi TT, Ma L, Li J. The correlation of insulin with diabetics and Alzheimer's disease[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(4): 308－312. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.072.

[28] Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss[J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(6): 319－325. DOI: 10.1038/nrendo.2009.78.

[29] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6[J]. Physiol Rev, 2008, 88(4): 1379－1406. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007.

[30] 赵影, 田萌, 毛丽娟. 运动与免疫衰老的研究进展[J]. 武汉体育学院学报, 2015, 49(6): 70－74. DOI: 10.15930/j.cnki.wtxb.2015.06.012.
Zhao Y, Tian M, Mao LJ. Research progresses on exercise and immune senescence[J]. J Wuhan Insitit Phys Educ, 2015, 49(6): 70－74. DOI: 10.15930/j.cnki.wtxb.2015.06.012.

(编辑: 吕青远)