

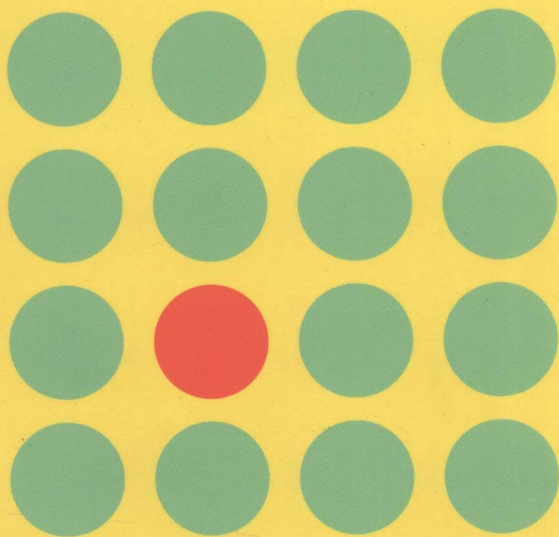
中国体育博士文丛

湖南科技大学学术著作出版基金资助

“运动因子”的探析

——运动诱导肌源性 IL-6 释放机制及其对代谢调控的研究

唐 晖 著



北京体育大学出版社

中国体育博士文丛
湖南科技大学学术著作出版基金资助

“运动因子”的探析

——运动诱导肌源性 IL-6 释放机制
及其对代谢调控的研究

唐 晖 著

北京体育大学出版社

策划编辑 钱春华
责任编辑 钱春华
审稿编辑 李 飞
责任校对 张 洋
责任印制 陈 莎

图书在版编目(CIP)数据

“运动因子”的探析:运动诱导肌源性 IL-6 释放机制及其对代谢调控的研究/唐晖著. - 北京:北京体育大学出版社,2010. 1

ISBN 978-7-5644-0279-2

I. 运… II. 唐… III. 运动生物化学-研究
IV. G804.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 179254 号

“运动因子”的探析:运动诱导肌源性 IL-6 释放机制及其对代谢调控的研究 唐 晖 著

出 版 北京体育大学出版社
地 址 北京海淀区信息路 48 号
邮 编 100084
邮 购 部 北京体育大学出版社读者服务部 010-62989432
发 行 部 010-62989320
网 址 www.bsup.cn
印 刷 北京雅艺彩印有限公司
开 本 787×1092 毫米 1/16
印 张 11

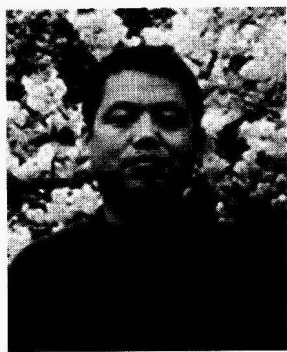
2010 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

定 价 33.00 元

(本书因装订质量不合格本社发行部负责调换)

**本著作由湖南科技大学学术著作出版基金资助
出版**

**本著作的研究成果是由国家自然科学基金面上项目
(编号：30570897) 赞助完成的。**



作者简介

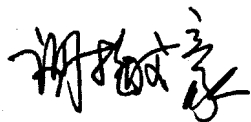
唐晖 男，汉族，湖南洞口人。1995年毕业于湖南师范大学生物系，获教育学学士学位。1998年考入湖南师范大学体育学院，攻读运动人体科学专业运动生理学方向硕士学位，2001年获教育学硕士学位。2001年起在湖南科技大学体育学院理论教研室任教。2003年考入北京体育大学，攻读运动人体科学专业运动生物化学方向博士学位，2006年获教育学博士学位。研究方向为运动内分泌。现为湖南科技大学体育学院副教授，体育教育训练学方向硕士生导师，湖南科技大学体育学院学术委员会成员。2008年获湖南省普通高校青年骨干教师培养对象称号。

近年来主持或参与的课题有：2008年主持湖南省自然科学基金面上项目《人参皂甙对人体运动能力影响的研究》、2007年主持湖南省体育局及体育科学学会立项课题《运动诱导肌源性白细胞介素6释放的机制及应用研究》，2008年主持国家自然科学基金子课题《运动时肌源性IL-6与AMPK的关系研究》，2006年主持湖南科技大学博士启动课题《肌源性IL-6基因多态与运动能力的关系研究》，参与国家自然科学基金面上项目《运动诱导肌源性白介素6分泌及其调控能量代谢的机制与应用研究》；在《体育科学》、《中国运动医学杂志》、《北京体育大学学报》、《武汉体育学院学报》等核心期刊发表论文20余篇，参与编写教材2部，专著2本。

序

“运动因子”的探析——运动诱导肌源性 IL-6 释放机制及其对代谢调控的研究一书，内容主要以唐晖博士完成的“运动与膳食干预造成大鼠不同肌糖原含量的动物实验模型的建立”与“不同肌糖原含量影响运动诱导肌源性 IL-6 释放机制及对代谢调控”两项研究工作为主体，并较系统地综述了晚近关于运动因子方面的研究进展，本著作内容翔实、视角新颖。

已知，骨骼肌是机体重要的运动器官。然而，随着对运动影响骨骼肌研究的不断深入，人们发现，运动能够诱导骨骼肌产生白细胞介素及其他细胞因子。对肌源性白细胞介素-6 的初步研究表明，该因子的产生与肌肉的糖原储备有关，同时可能参与能量代谢的调节。关于运动诱导肌源性细胞因子产生机制及其生理意义的研究才刚刚起步，还有许多问题有待开展深入研究，冀望本著作能起到抛砖引玉的作用，引起大家对运动因子给予更多的关注和开展深入的广泛的研究。



2009年7月

目 录

第一章 运动因子的探析	(1)
第一节 问题的提出	(2)
第二节 IL-6: 第一种被人们确定的“运动因子”	(3)
第三节 对其他运动因子的初步探析	(6)
第二章 骨骼肌也是一个内分泌器官	(12)
第一节 IL-6 及其受体系统简介	(12)
第二节 骨骼肌分泌激素——IL-6 的发现与证实	(17)
第三节 不同肌糖原含量及运动对骨骼肌内 IL-6 表达与 蛋白释放的影响	(24)
第四节 肌源性 IL-6 的可能生物学作用	(33)
第五节 IL-6 及其基因多态与运动能力的关系	(45)
第三章 机械收缩和能量状态调控运动时机体功能变化的 信号通路	(48)
第一节 运动过程中信号转导的一般规律	(48)
第二节 机械收缩和能量状态调控骨骼肌 IL-6 表达的 可能信号通路	(62)
第四章 实验研究 (一): 运动与膳食干预造成大鼠不同 肌糖原含量的动物实验: 模型的建立	(69)
第一节 实验动物及运动与膳食干扰方法	(70)

第二节	指标检测与数据处理方法	(72)
第三节	结果讨论与分析	(73)
第五章	实验研究(二):不同肌糖原含量影响运动诱导 肌源性 IL-6 释放机制及对代谢调控	(79)
第一节	实验动物及运动与膳食干扰方法	(79)
第二节	指标检测和数据处理指标检测	(81)
第三节	结果讨论与分析	(100)
第六章	研究结论与展望	(143)
第一节	研究结论	(143)
第二节	展 望	(145)
参考文献		(147)

第一章 运动因子的探析

当今世界，全球性科技革命蓬勃发展，高新技术成果向现实生产力的转化越来越快，特别是一些战略高技术越来越成为经济社会发展的决定性力量。日趋激烈的科技竞争，使努力增强科技创新能力成为一个国家、一个地区的重大战略任务。恩格斯指出：“任何一门理论科学中的每一个新发现，即使它的实际应用甚至还无法预见，都使马克思感到衷心喜悦……”。^{〔1〕}从中可以发现科技革命中的任何一个新发现对于未来社会的发展都具有不可估量的意义。

然而，每一个新的发现，首先都离不开新问题的提出。苹果掉在牛顿的脚边使得牛顿提出了这么一个问题“为什么苹果是往下掉的呢？”对这个问题的研究导致他提出了著名的“万有引力定律”。对各种数学问题、数学猜想的研究而引发的社会生产力的巨大变革是提出问题的本人所无法想象的。

在运动人体科学领域内，大约在 20 世纪末，一些著名学者（如 Pedersen、Steensberg 等教授）^{〔2〕} 在研究运动对人体的反应与适应时，提出了一个新的问题：有没有“运动因子（Exercise Factor）”，如果有，那么这些运动因子会是什么物质呢？其实，多年以来，学者们一直在努力搜寻这种所谓的“运动因子”。只是由 Pedersen 等人在学术期刊上正式提出而已。

〔1〕 马克思，恩格斯. 马克思恩格斯全集（第 19 卷）[M]. 北京：人民出版社，1963

〔2〕 Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor [J]. Proc Nutr Soc, 2004, 63 (2): 263-7.

第一节 问题的提出

多年以来,运动人体科学工作者一直在寻找肌肉收缩刺激引起和调节中枢兴奋性和敏感性的物质,即“运动因子”或“工作因子”(“Work factor”)。丹麦学者 Pedersen 认为运动生理学的重要使命之一就是研究机械收缩引起的肌肉信号是如何传递给中枢和其他外周器官。因为运动时能满足机体需要的物质代谢和能量代谢等均出现了比较明显的变化,而这种机体的需要似乎并不是此时中枢神经兴奋性的改变及某些我们已知的应对运动应激而改变的激素分泌就可以完全满足。按照简单的逻辑推理,机械收缩器官——骨骼肌本身应该在运动开始后就能释放某种激素样物质而作用于各种调节机体物质和能量代谢的靶器官(如肝脏、脂肪组织等)及骨骼肌本身,也就是说,在运动器官——骨骼肌与其他外周调节器官(相对于运动器官而言)之间应该存在某种联系的桥梁。

通过上面的分析,生理学上的所谓“运动因子”应该具有如下的基本特征:(1)该基因在安静骨骼肌中不表达或很少表达,由该基因指导合成的蛋白在安静时也不释放或很少释放进入循环血。(2)在机体运动时,机体骨骼肌内该基因被迅速激活,导致在运动过程中由该基因合成的蛋白从骨骼肌大量释放,进入血液循环(另外如果该运动因子的主要作用是对机体运动后恢复期起调节作用,那么只要是由运动触发的,那么在运动后该基因才大量表达及蛋白才大量释放应该也满足运动因子的基本要求)。(3)由该基因指导合成的蛋白对机体物质代谢和能量代谢及机体功能具有调控作用。(4)肌肉收缩引起骨骼肌基因转录的信号通路到目前为止还不太清楚。根据目前的认识,机械收缩引起人体功能改变的细胞内信号转导途径可能与 Ca^{2+} 信号途径、NO、能量敏感器 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated kinase, AMPK) 的激活及交感-肾上腺髓质系统的儿茶酚胺作用于骨骼肌的信号通路有关。因此在运动时,骨骼肌内该基因的激活应该与这几种信号转导通路有关。

而在人体内,化学物质具有远距离代谢调控作用的一般来说只有激素,那么难道骨骼肌也可能是一种内分泌器官,它在运动时迅速分泌一种激素来调节人体在运动时的机体功能,而这种内分泌作用在以前却没有被人类所认识?

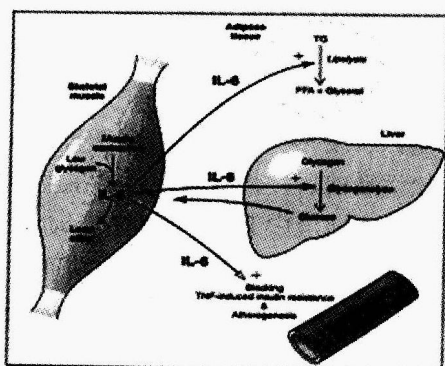


图 1-1 以 IL-6 为例, 运动时骨骼肌与外周器官联系的简图
(引自 Febbraio^[1], 2002)

在过去 10 多年内, 已有较多研究表明运动对免疫系统产生了复杂的生理效应。随着运动促进机体大量细胞因子产生事实的发现, 在肌肉收缩活动与免疫功能改变之间就似乎存在一个紧密联系的桥梁。经过学者的研究, 发现在肌肉收缩与激素改变之间以“运动因子”的形式紧密相连。这些“运动因子”能够调节运动引起的其他器官, 如肝脏和脂肪组织功能的改变。近来的研究表明, 在不同人种与家族中, 骨骼肌产生与表达的“运动因子”是不同的。这些“运动因子”可能包括 IL-6、IL-8 和 IL-15 及其他细胞因子。^[2] 肌肉收缩对骨骼肌中这些“运动因子”的表达具有重要的调节作用。

第二节 IL-6: 第一种被人们确定的“运动因子”

在这种背景中, 在近 10 年左右, 以丹麦哥本哈根肌肉研究中心实验室为主, 研究人员对运动应激反应变化最为明显和剧烈的细胞因子白细胞介素 6 进行了大量富有成效的开创性研究。研究结果表明, 骨骼肌分泌的 IL-6 很可能就是人们要寻找的运动因子之一。

[1] Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles [J]. FASEB J, 2002, 16 (11): 1335-47.

[2] Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Role of myokines in exercise and metabolism [J]. J Appl Physiol, 2007, 103: 1093-8.

之所以这么说,是因为肌源性符合“运动因子”的基本特征。一是 IL-6 基因在安静的骨骼肌中并不表达,但是当肌肉收缩时它就会迅速激活。它在骨骼肌中的基因转录率比以前所报道的基因都要快,并且转录的量也比其他基因都要多。1998 年,丹麦学者 Ostrowski 研究运动员在研究一次马拉松运动前后,某些炎症因子在血液中的水平及组织中的基因表达情况时,发现血液中 IL-6 浓度在运动后即刻增加 100 倍以上,运动后 2 小时显著恢复,但仍远远高于运动前水平。同时骨骼肌组织中检测到 IL-6mRNA 的表达,然而,在血液单核细胞中并没有检测到 IL-6mRNA 的表达。^[1] 其他的研究也证实了这一点。^{[2][3]} 但是尽管早期的研究表明 IL-6mRNA 在骨骼肌活检样本中表达增加,但是它们不能证明骨骼肌收缩是引起 IL-6 增加的来源。近来,有实验表明,收缩肌肉中 IL-6 的纯释放是运动引起动脉血 IL-6 增加的原因。利用动静脉插管技术,实验人员研究了运动侧和安静侧肢体中股动脉与股静脉血 IL-6 浓度的差别,结果发现运动侧肢体释放 IL-6,而安静侧肢体没有显著性意义的 IL-6 释放。^[4]

二是较多研究均报道,IL-6 在运动时的大量释放的主要作用是调节机体的物质代谢与能量代谢。^[5] Gleeson^[6] 认为,收缩肌肉释放的 IL-6 很可能作为一种激素随血液循环运送到肝脏,从而调节在运动过程中对维持血糖平衡具有重要作用的肝脏葡萄糖输出。Stouthard 的工作显示了 IL-6 和葡萄糖转运具有重要关系,他的实验表明,与对照组相比,给人体受试者补充人重组 IL-6 (recombine human interleukin-6, rhIL-6) 能增加全身的葡萄糖利用和氧化;甚至尽管补充 rhIL-6 的内

[1] Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, et al. Evidence that IL-6 is produced in skeletal muscle during prolonged running [J]. J Physiol, 1998, 508 (3): 949-53.

[2] Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, et al. A trauma-like elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running [J]. J Physiol, 1998, 513 (3): 889-94.

[3] Jonsdottir IH, Schjerling P, Ostrowski K, et al. Muscle contractions induce interleukin-6 mRNA production in rat skeletal muscle [J]. J Physiol, 2000, 528 (1): 157-63.

[4] Steensberg A, van Hall G, Osada T, et al. Production of IL-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma IL-6 [J]. J Physiol, 2000, 529 (1): 237-42.

[5] Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles [J]. FASEB J, 2002, 16 (11): 1335-47.

[6] Gleeson M. Perspectives: Interleukins and exercise [J]. J Physiol, 2000, 529: 1

源性葡萄糖产生增加,实验组的代谢清除率也更高,说明相对的高血糖不是造成葡萄糖利用增多的原因。^[1] 另外还有研究表明 IL-6 在运动时大量释放后对机体的脂代谢具有重要调节作用。有实验结果显示,注射 rhIL-6 会导致循环血游离脂肪酸浓度增加,同时伴随着脂肪细胞葡萄糖转运能力的增强。^[2] Wallenius 发现,IL-6 基因型缺失转基因大鼠成年后出现继发性肥胖,并且成熟期该大鼠和野生型对照组相比,当服用 IL-6 十八天后,该大鼠体重明显降低,而对照组没有出现。^[3] 另外在骨骼肌中可获得的碳水化合物对 IL-6 的基因转录具有调节作用。^[4] 显示 IL-6 可能是一种能量敏感器 (Energy sensor)。还有研究发现肌源性 IL-6 可以在一定程度上抑制肿瘤坏死因子 (Tumour necrosis factor - α , TNF - α) 的产生。^[5] 因此就在一定程度上抑制了 TNF - α 诱导的胰岛素抵抗,这也表明 IL-6 对运动促进身体健康方面具有一定的调节作用。

三是运动诱导骨骼肌 IL-6 基因转录与蛋白释放的信号通路虽然还没有完全研究清楚,但已有研究表明它与 Ca^{2+} 信号途径、能量敏感器 AMPK 的激活及交感-肾上腺髓质系统的儿茶酚胺作用骨骼肌的信号通路的激活具有紧密关联。^[6]

随着人们对肌源性 IL-6 生物学作用的深入了解, Pedersen 正式提出, IL-6 可能是一种“运动因子”,它在运动时主要产生于骨骼肌,释放入血后随血液循环运送到各靶器官 (如肝脏、脂肪等) 发挥生物

[1] Stouthard JM, Romijn JA, Van PT, et al. Endocrinologic and metabolic effects of interleukin - 6 in humans [J]. Am J Physiol, 1995, 268: E813 - E819.

[2] Stouthard JM, Oude Elferink RP, Sauerwein HP. Interleukin - 6 enhances glucose transport in 3T3 - L1 adipocytes [J]. Biochem biophys Res Commun, 1996, 220 (2): 241 - 5.

[3] Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin - 6 - deficient mice develop mature - onset obesity [J]. Nat. Med, 2002, 8 (1): 75 - 9.

[4] Steensberg A, van Hall G, Osada T, et al. Production of IL - 6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise - induced increase in plasma IL - 6 [J]. J Physiol, 2000, 529 (1): 237 - 42.

[5] Tanaka T, Kanda T, McManus BM, et al. Over - expression of interleukin - 6 aggravates viral myocarditis: impaired increase in tumor necrosis factor - alpha [J]. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33 (9): 1627 - 35.

[6] Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle - derived interleukin - 6: mechanisms for activation and possible biological roles [J]. FASEB J, 2002, 16 (11): 1335 - 47.

学效应^[1]。Bruumsgaard^[2]则提出骨骼肌也是一种内分泌器官，它能分泌 IL-6 等激素。Pedersen 还提议，将 IL-6 和其他一些由骨骼肌产生和释放，并对机体其他组织器官（如肝脏，脂肪等）产生效应的细胞因子称为“肌因子”（myokines）。

第三节 对其他运动因子的初步探析

据上一节所述，除了我们要重点研究的肌源性 IL-6 外，其他某些细胞因子，如 IL-8 和 IL-15，也可能是我们要搜寻的细胞因子。因此，对 IL-8 和 IL-15 进行初步的介绍，无疑将对我们理解 IL-6 具有重要的借鉴作用。

一、IL-8

白细胞介素 8（Interleukin-8，IL-8）是在 1987 年作为中性粒细胞激活因子由 3 个独立的实验小组同时发现的。IL-8 属于 CXC 趋化因子家族，CXC 家族的命名与它的序列在相聚氨末端一个氨基酸的位置存在两个保守的半胱氨酸残基有关。IL-8 属于 CXC 趋化因子家族亚型，因为这些蛋白质的基本结构均在第一个保守半胱氨酸残基前面含有一个 ELR 氨基酸序列（Glu-Leu-Arg）^[3]。IL-8 是一种趋化因子，能够吸引中性粒细胞。除了趋化因子属性外，它还是一种血管生成因子。

剧烈运动至力竭，如跑步，或者人体进行离心运动为主的运动时，血浆 IL-8 浓度增加^[4]。然而，进行中等强度的向心运动时，如自行车功率计时，血浆 IL-8 浓度却没有变化。不过，也有文献报道，在自

[1] Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor [J]. Proc Nutr Soc, 2004, 63 (2): 263-7.

[2] Bruumsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation [J]. J Leukocyte Biology, 2005, 78 (4): 1-17.

[3] Baggiolini M. Chemokines in pathology and medicine [J]. J Intern Med, 2001, 250: 91-104.

[4] Nieman DC, Henson DA, Smith LL, et al. Cytokine changes after a marathon race [J]. J Appl Physiol, 2001, 91: 109-114.

行车功率计上进行剧烈时, 血浆 IL-8 浓度会出现轻微的上升。^[1]

人们开始关注正在收缩的骨骼肌是否表达 IL-8。最初的研究由 Nieman 等人完成, 他们发现, 受试者在跑步机上完成 3 小时的间歇运动后进行肌肉活检, 血浆 IL-8 浓度上升, 同时其骨骼肌内 IL-8mRNA 也增加数倍。^[2] 另外一项相似的实验是受试者在功率自行车上进行 1 小时的运动, 骨骼肌内 IL-8mRNA 增加与其类似, 但是受试者体内血浆 IL-8 浓度却没有改变。Pedersen 的一个实验结果发现, 在一次向心运动后, 在骨骼肌内清楚地看到了 IL-8 蛋白的表达, 在这次运动和随后的运动及恢复期中, 都看到了骨骼肌内 IL-8mRNA 转录增加及 IL-8 蛋白的表达。^[3] 结果显示运动本身会刺激骨骼肌细胞产生 IL-8。Louis 的研究也发现, 在一次急性抗阻运动或跑步以后的 24 小时内, 在骨骼肌内 IL-8mRNA 在运动后即刻增加 2.7 倍, 随之下降, 但是从运动结束后 2 小时又开始升高, 抗阻运动在运动后 4 小时达到峰值, 升高了 759 倍, 跑步则是在运动后 8 小时达到峰值, 增加的幅度与抗阻运动相比差别不大。表明运动诱导骨骼肌 IL-8 基因转录具有双峰特征。^[4]

骨骼肌内 IL-8 的生理学功能还不太清楚。离心运动中循环血 IL-8 浓度的增加很有可能是炎症反应的结果。与此结果一致的是, 在向心运动中及运动后, 并没有发现循环血 IL-8 浓度的上升。然而, 测定运动一侧肢体动静脉 IL-8 浓度差时, 有学者发现了少量并且短暂的 IL-8 纯释放, 虽然这并没有导致循环血 IL-8 浓度的增加。^[5] 因此, 较高的工作肌内局部 IL-8 表达和少量而短暂的 IL-8 蛋白释放可能显示肌

[1] Mucci P, Durand F, Lebel B, et al. Interleukins 1-beta, -8, and histamine increases in highly trained, exercising athletes [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2000, 32: 1094 - 1100.

[2] Nieman DC, Davis JM, Henson DA, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA plasma cytokine levels after a 3-h run [J]. *J Appl Physiol*, 2003, 94: 1917 - 1925.

[3] Akerstrom TC, Steensberg A, Keller P, et al. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2005, 563: 507 - 516.

[4] Louis E, Raue U, Yang Y, et al. Time course of proteolytic, cytokine, and myostatin gene expression after acute exercise in human skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 2007, (5): 1744 - 51.

[5] Akerstrom TC, Steensberg A, Keller P, Keller C, Penkowa M, Pedersen BK. Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle [J]. *J Physiol*, 2005, 563: 507 - 516.

源性 IL-8 以自分泌或旁分泌的形式起一个局部调节的作用。肌源性 IL-8 的另一个作用可能是趋化吸引中性粒细胞和巨噬细胞,因为在离心运动时,很少或几乎没有中性粒细胞和巨噬细胞在骨骼肌内堆积。

已经有研究显示骨骼肌内 IL-8 的释放与胰岛素抵抗具有重要的关联。^[1] 有学者发现,运动引起机体内 NO 产生会调控骨骼肌内各种基因的转录,其中就包括 IL-8,表明运动诱导的骨骼肌 IL-8 基因转录与蛋白局部释放可能与 NO 信号通路有关。^[2] 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β) 是调节细胞内各种生理功能的重要的信号通路,还有学者发现, GSK3 β 可以调节机体细胞 IL-8 基因的转录与蛋白释放。

肌源性 IL-8 的以上作用显示了与机体代谢的关系,但是这些作用还没有得到确认。肌源性 IL-8 的一个比较重要的功能是刺激血管生成。IL-8 的此作用和 CXC 受体 1 (CXC-chemokine receptor 1, CXCR1) 及受体 2 (CXC-chemokine receptor 2, CXCR2) 有关。它通过 CXCR1 而发挥趋化作用,然而,在人毛细血管内皮细胞表达的 CXCR2 对于 IL-8 调控血管生成具有重要作用。^[3] 实验表明,离心运动后对骨骼肌进行肌肉活检,发现了 IL-8 CXCR2 的表达,并且与运动前相比,自行车运动后恢复期骨骼肌内 IL-8 CXCR2 mRNA 水平显著增加。通过免疫组化技术,可以看到增加的 IL-8 CXCR2 蛋白存在于血管内皮和肌纤维内。因此该研究表明,离心运动引起的 IL-8 CXCR2 mRNA 和 IL-8 CXCR2 蛋白存在于肌纤维内的血管内皮中。^[4]

因此,综上所述,较高的工作肌内局部 IL-8 表达和少量而短暂的

[1] Sell H, Eckardt K, Taube A, et al. Skeletal muscle insulin resistance induced by adipocyte-conditioned medium: underlying mechanisms and reversibility [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294 (6): E1070-7.

[2] Steensberg A, Keller C, Hillig T, et al. Nitric oxide production is proximal signaling event controlling exercise-induced mRNA expression in human skeletal muscle [J]. FASEB J, 2007, 21 (11): 2683-94.

[3] Bek EL, McMillen MA, Scott P, et al. The effect of diabetes on endothelin, interleukin-8 and vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis in rats [J]. Clin Sci, 2002, 103 Suppl 48: 424S-429S.

[4] Frydelund-Larsen L, Penkowa M, Akerstrom T, et al. Exercise induces interleukin-8 receptor (CXCR2) expression in human skeletal muscle [J]. Exp Physiol, 2007, 92: 233-240.

IL-8 蛋白释放显示肌源性 IL-8 的局部调节作用。运动一侧肢体产生的 IL-8 可能通过毛细血管内皮细胞内的 CXC 受体 2 而发挥效应。运动,特别是离心运动引起的 IL-8 CXCR2 mRNA 和 IL-8 CXCR2 蛋白增加提示肌源性 IL-8 可能通过 CXCR2 信号途径而刺激血管生成。因此,基本可以确定,肌源性 IL-8 很有可能是一种“运动因子”或“肌因子”。^[1]

二、IL-15

IL-15 (14-15kDa) 是一种含有四个 α 螺旋的细胞因子,结构与 IL-2 相似。^[2] 由于糖基化位点不同,IL-15 存在两种亚型:从细胞分泌的长信号肽形式(48 个氨基酸)和保存在细胞内的短信号肽形式(21 个氨基酸)。在调节出胞功能,而不是分泌时,细胞膜表达就显得非常关键。因此,这也部分说明了在生物体内测定可溶性 IL-15 为什么这么困难。IL-15 通过广泛分布的异三聚体受体(IL-15R)而起作用,该受体由三条链: α 链、 β 链和 γ 链组成 8 种亚型。与 IL-2 类似,IL-15R $\alpha\beta\gamma$ 复合体信号通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinases, JNK): JNK1 和 JNK2 信号转导途径。^[3]

IL-15 对肌肉收缩的调节作用到目前为止还不太清楚。Nieman 等发现 3 小时运动后即刻,骨骼肌内 IL-15mRNA 水平没有显著性改变。^[4] Ostrowski 等的实验结果也表明,2.5 小时的跑台运动后即刻到恢复期 6 小时内,血浆 IL-15 浓度也没有发生显著性改变。^[5] 然而,

[1] Nielsen S, Pedersen BK. Skeletal muscle as an immunogenic organ [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8 (3): 346-51.

[2] Bamford RN, Grant AJ, Burton JD, et al. The interleukin (IL) 2 receptor beta chain is shared by IL-2 and a cytokine, provisionally designated IL-T, that stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, 91: 4940-4944.

[3] Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease [J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99: 1193-1204.

[4] Nieman DC, Davis JM, Henson DA, et al. Carbohydrate ingestion influences skeletal muscle cytokine mRNA plasma cytokine levels after a 3-h run [J]. *J Appl Physiol*, 2003, 94: 1917-1925.

[5] Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, et al. A trauma-like elevation in plasma cytokines in humans in response to treadmill running [J]. *J Physiol*, 1998, 513 (3): 889-94.