

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.27.007

有氧运动与药物综合治疗对 CAP 大鼠血清 免疫球蛋白和细胞因子水平的影响*

孙海波,汪敏,党荣敏,秦萍,周丽琴,张玉娟
(黔南民族医学高等专科学校,贵州都匀 558003)

[摘要] **目的** 观察有氧运动与药物综合治疗对慢性非细菌性前列腺炎(CAP)大鼠血清中免疫球蛋白和细胞因子水平的影响。**方法** 将 40 只健康成年雄性 SD 大鼠分为正常对照组、CAP 模型对照组、运动治疗组、药物治疗组及综合治疗组,每组 8 只。注射消痔灵制备 CAP 大鼠模型,造模期 7 d 后运动治疗组和综合治疗组每天于固定时间进行 1 次游泳运动,每周 6 d,持续 4 周;药物治疗组和综合治疗组每天给予前列舒通胶囊水溶液灌胃治疗;正常对照组、CAP 模型对照组、运动治疗组每天给予无菌生理盐水灌胃,于治疗的第 14、28 天处死各组大鼠,采用酶联免疫吸附试验检测大鼠外周血免疫球蛋白和细胞因子等指标。**结果** 第 14 天时,与正常对照组比较,各实验组大鼠血清 IgG、IgA、IgM 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 水平明显增高($P < 0.05$),运动治疗组与 CAP 模型对照组间、综合治疗组与药物治疗组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);第 28 天时,运动治疗组大鼠血清 IgG、IgM、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显低于 CAP 模型对照组($P < 0.05$),综合治疗组大鼠血清 IgG、IgA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平明显低于药物治疗组($P < 0.05$),且与正常对照组较接近($P > 0.05$)。**结论** 有氧运动能够降低 CAP 大鼠血清免疫球蛋白和细胞因子的水平,与药物并用综合治疗 CAP 大鼠的效果更加明显。

[关键词] 前列腺炎;有氧运动;免疫球蛋白类;细胞因子

[中图分类号] R69

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)27-3767-03

Effects of comprehensive treatment of aerobic exercise and medicine on levels of serum immunoglobulins and cytokines in rats with chronic abacterial prostatitis*

Sun Haibo, Wang Min, Dang Rongmin, Qin Ping, Zhou Liqin, Zhang Yujuan
(Qiannan Medical College for Nationalities, Duyun, Guizhou 558003, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of comprehensive treatment of aerobic exercise and medicine on the levels of serum immunoglobulins and cytokines in rats with chronic abacterial prostatitis (CAP). **Methods** Forty healthy adult male SD rats were randomly divided into the normal control group, CAP model control group, exercise treatment group, medicine treatment group and exercise and medicine comprehensive treatment group, 8 cases in each group. The CAP rat model was prepared by the injection of Xiaozhiling, and after 7 d of rat model construction, the exercise treatment group and exercise and medicine comprehensive treatment group conducted once swimming exercise at fixed time every day, 6 d per week for 4 continuous weeks; the medicine treatment group and exercise and medicine comprehensive treatment group were given Qianlieshutong Capsule aqueous solution for gavage treatment every day; the normal control group, model control group and exercise treatment group performed gastric gavage with sterile normal saline. On 14, 28 d of the treatment process the rats in each group were sacrificed. The indicators such as serum immunoglobulins and cytokines in rats were detected by using ELISA. **Results** On 14 d, compared with the normal control group, the levels of serum IgG, IgA, IgM, TNF- α , IL-1 β and IL-6 in each experimental group were increased significantly ($P < 0.05$), while which had no statistically significant difference between the exercise treatment group and model control group and between the comprehensive treatment group and medicine treatment group ($P > 0.05$); on 28 d, the levels of IgG, IgM, TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the exercise treatment group were significantly lower than those in the model control group ($P < 0.05$), the levels of IgG, IgA, TNF- α , IL-1 β and IL-6 in the comprehensive treatment group were significantly lower than those in the medicine treatment group ($P < 0.05$), moreover were close to those in the normal control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Aerobic exercise can reduce the levels of serum immunoglobulins and cytokines in CAP rats, and the effect is more obvious in CAP rats treated by comprehensive therapy combined with medicine.

[Key words] prostatitis; aerobic exercise; immunoglobulins; cytokine

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)多发于成年男性,是临床男科最常见的疾病,据研究显示,CP 患者在所有前列腺炎患者中所占比例达 60%~80%,全球患病率为 3%~16%,其中慢性非细菌性前列腺炎(chronic abacterial prostatitis, CAP)为 III 型前列腺炎,发病率高达 90%^[1-2]。因 CAP 发病机

制及病因并不明确,治愈率低,对患者生活造成极大的影响,治疗药物主要是抗菌药物、植物药、 α_1 -受体阻滞剂等^[3-4]。随着研究的逐渐深入,CAP 发病的免疫机制成为研究的热点。有研究^[5]认为有氧运动能够提高 CAP 患者的自身免疫水平,对 CAP 起到辅助康复治疗的效果,但该领域的基础研究相对较

* 基金项目:贵州省卫生和计划生育委员会与黔南民族医学高等专科学校科技联合基金(gzwbkj201409)。 作者简介:孙海波(1983—),硕士,副教授,主要从事体育教育训练学与体质健康研究。

少,为进一步探索有氧运动对 CAP 辅助治疗的效果,本文开展有氧运动与药物综合治疗 CAP 大鼠的实验研究,以期对 CAP 的临床辅助治疗提供参考。

1 材料与与方法

1.1 实验动物 健康成年雄性 SD 大鼠 40 只,体质量 220~250 g,由重庆腾鑫比尔实验动物销售有限公司提供;将大鼠分为 5 组:正常对照组、CAP 模型对照组(模型对照组)、有氧运动治疗组(运动治疗组)、药物治疗组、有氧运动与药物综合治疗组(综合治疗组),每组 8 只,分笼饲养,每笼 4 只,自由饮食,每日换水,定期更换垫料,提供符合国家标准的固体混合饲料。实验前动物适应性饲养 3 d。

1.2 仪器与试剂 大鼠 IgG、IgA、IgM 和白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自贵州爱瑞特生物科技有限公司;全自动酶标仪为 Mindradly MR-96A。

1.3 药物 消痔灵注射液(批号:国药准字 Z22026175)由吉林集安益盛药业股份有限公司提供;前列舒通胶囊(批号:国药准字 Z20027140)由保定天浩制药有限公司提供。

1.4 方法

1.4.1 动物模型的构建 根据文献[6]的方法,用水合氯醛麻醉大鼠后取仰卧位固定,行下腹部正中切口,将 25% 消痔灵注射液分别注入前列腺双侧背叶,各 0.1 mL,逐层缝合,造模期 7 d 后开始进行药物灌胃治疗及有氧运动。根据文献[7]及药物说明书的推荐进行折算,药物治疗组和综合治疗组大鼠以 20 mL/kg 剂量标准进行前列舒通胶囊水溶液灌胃治疗;正常对照组、模型对照组及运动治疗组大鼠灌胃无菌生理盐水(剂量同上),每天 1 次。

1.4.2 运动条件 规格为 120 cm \times 70 cm \times 60 cm 的塑料游泳池,水温保持 33~36 $^{\circ}$ C,水深约为 50 cm。

1.4.3 运动方法 运动治疗组与综合治疗组进行 4 周无负重游泳运动,每天 1 次,每周 6 d。第 1 周为适应性游泳,运动时间从每次 35 min 开始,每日增加 5 min,直至每次 50 min。在实验过程中,使大鼠四肢保持不停地游动,游泳结束后迅速将其捞起,用干毛巾擦干身体。

1.4.4 实验取材 大鼠造模后,于治疗的第 14、28 天各组分别处死 4 只大鼠,处死前禁食 12 h。股动脉取血,3 000 r/min 离心 15 min,提取上清液,置于-20 $^{\circ}$ C 冷冻柜保存待测。采用 ELISA 法对大鼠血清免疫球蛋白和细胞因子的水平进行测定,测定步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清 IgG、IgA、IgM 水平比较 第 14 天时,与正常对照组比较,各实验组大鼠血清中 IgG、IgA、IgM 水平显著升高($P<0.05$);模型对照组与运动治疗组差异无统计学意义($P>0.05$),药物治疗组与综合治疗组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。第 28 天治疗结束后,运动治疗组大鼠血清 IgG、IgM 水平明显低于模型对照组($P<0.05$),综合治疗组大鼠血清 IgG、IgA 水平明显低于药物治疗组($P<0.05$),且与正常对照组测定值接近($P>0.05$),见表 2。

2.2 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较 第 14 天时,各治疗组大鼠血清细胞因子水平明显高于正常对照组($P<0.05$),模型对照组与运动治疗组差异无统计学意义($P>0.05$),药物治疗组与综合治疗组差异无统计学意义($P>$

0.05),见表 3。第 28 天治疗结束后,运动治疗组和综合治疗组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平分别明显低于模型对照组($P<0.05$)和药物治疗组($P<0.05$),见表 4。

表 1 第 14 天各组大鼠血清 IgG、IgA、IgM 水平比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	<i>n</i>	IgG	IgA	IgM
正常对照组	4	2.14 \pm 0.22 ^{bc}	0.89 \pm 0.15 ^{bc}	0.61 \pm 0.11 ^{bc}
模型对照组	4	4.38 \pm 0.41 ^{ac}	2.44 \pm 0.25 ^{ac}	1.81 \pm 0.24 ^{ac}
运动治疗组	4	4.02 \pm 0.43 ^{ac}	2.28 \pm 0.26 ^{ac}	1.63 \pm 0.21 ^{ac}
药物治疗组	4	3.39 \pm 0.38 ^{ab}	1.94 \pm 0.22 ^{ab}	1.30 \pm 0.21 ^{ab}
综合治疗组	4	3.10 \pm 0.37 ^{ab}	1.83 \pm 0.21 ^{ab}	1.18 \pm 0.19 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与正常对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型对照组比较;^c: $P<0.05$,与药物治疗组比较

表 2 第 28 天各组大鼠血清 IgG、IgA、IgM 水平比较($\bar{x}\pm s$,g/L)

组别	<i>n</i>	IgG	IgA	IgM
正常对照组	4	2.07 \pm 0.18 ^{bc}	0.84 \pm 0.14 ^{bc}	0.62 \pm 0.15 ^{bc}
模型对照组	4	3.73 \pm 0.31 ^{ac}	1.91 \pm 0.26 ^{ac}	1.67 \pm 0.22 ^{ac}
运动治疗组	4	3.29 \pm 0.29 ^{abc}	1.64 \pm 0.22 ^{ac}	1.36 \pm 0.22 ^{abc}
药物治疗组	4	2.70 \pm 0.24 ^{ab}	1.33 \pm 0.15 ^{ab}	1.05 \pm 0.18 ^{ab}
综合治疗组	4	2.28 \pm 0.24 ^{bc}	1.01 \pm 0.15 ^{abc}	0.81 \pm 0.17 ^b

^a: $P<0.05$,与正常对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型对照组比较;^c: $P<0.05$,与药物治疗组比较

表 3 第 14 天各组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(ng/L)
正常对照组	4	50.19 \pm 2.55 ^{bc}	22.82 \pm 1.82 ^{bc}	89.94 \pm 2.04 ^{bc}
模型对照组	4	203.92 \pm 8.18 ^{ac}	67.78 \pm 5.74 ^{ac}	258.83 \pm 9.16 ^{ac}
运动治疗组	4	198.40 \pm 7.43 ^{ac}	63.87 \pm 5.88 ^{ac}	252.10 \pm 7.66 ^{ac}
药物治疗组	4	152.13 \pm 6.58 ^{ab}	54.79 \pm 4.46 ^{ab}	204.74 \pm 6.97 ^{ab}
综合治疗组	4	144.22 \pm 5.83 ^{ab}	50.44 \pm 4.51 ^{ab}	197.32 \pm 6.44 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与正常对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型对照组比较;^c: $P<0.05$,与药物治疗组比较

表 4 第 28 天各组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(ng/L)
正常对照组	4	51.13 \pm 2.43 ^{bc}	23.11 \pm 1.13 ^{bc}	88.85 \pm 2.09 ^{bc}
模型对照组	4	148.32 \pm 7.17 ^{ac}	49.85 \pm 3.62 ^{ac}	201.52 \pm 8.88 ^{ac}
运动治疗组	4	127.79 \pm 6.71 ^{abc}	44.01 \pm 3.23 ^{abc}	174.86 \pm 5.86 ^{abc}
药物治疗组	4	64.88 \pm 4.77 ^{ab}	34.28 \pm 2.86 ^{ab}	128.63 \pm 4.51 ^{ab}
综合治疗组	4	56.56 \pm 2.84 ^{bc}	27.08 \pm 1.86 ^{bc}	96.67 \pm 3.98 ^{bc}

^a: $P<0.05$,与正常对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型对照组比较;^c: $P<0.05$,与药物治疗组比较

3 讨论

近年来,运动疗法逐渐受到重视,已成为社会最受欢迎的临床和康复医疗的重要手段之一[8]。该疗法主要通过“运动”进行治疗,帮助慢性病患者、老年患者人群改善躯体和心理功

能,保持身体健康。关于运动疗法的研究^[9-10]大多认为,长期坚持有规律的中等强度运动可以促进血液循环、防止组织粘连,起到抗炎、预防和改善慢性疾病的作用。尽管 CAP 病因及发病机制还不明确,但越来越多的研究认为,免疫因素在 CAP 的发生和发展中起着重要的作用^[11-12]。研究发现,CAP 患者前列腺液中免疫球蛋白和细胞因子水平明显升高,提示 CAP 的发生与免疫增强有一定关系。

免疫球蛋白普遍存在于人体的血液、组织液、分泌液中,运动可通过调控神经内分泌机能,改变免疫球蛋白在血清中的水平,对免疫系统进行调节^[13]。在本研究中,第 14 天时,与正常对照组比较,模型对照组及各治疗组大鼠血清 IgG、IgA、IgM 水平明显升高($P < 0.05$),表明经造模后大鼠血清中的免疫球蛋白水平发生明显异常,第 28 天时,运动治疗组大鼠血清 IgG、IgM 水平明显低于模型对照组($P < 0.05$),表明辅以有氧运动能够降低 CAP 大鼠血清中免疫球蛋白的水平;与药物治疗组比较,综合治疗组大鼠血清 IgG、IgA 水平明显较低($P < 0.05$),并逐渐接近正常对照组($P > 0.05$),说明常规药物治疗辅以有氧运动对 CAP 大鼠血清免疫球蛋白的水平具有更有效的调节作用。

在细胞因子中,TNF- α 、IL-1 β 均为促炎性细胞因子,在感染、损伤、免疫源等始动因素作用下产生,能够激活单核巨噬细胞、T 细胞,增加前列腺素等的表达^[14],引起前列腺组织炎症破坏。IL-6 在细胞因子网络中具有多种生物学活性,能发挥抗炎作用,在炎症反应中能够下调 TNF- α 、IL-1 等促炎性细胞因子的合成,影响 B 细胞产生 IgG、IgA、IgM,促进糖皮质激素受体的释放,前列腺炎患者 IL-6 水平与疼痛程度呈负相关^[15]。本研究结果显示,第 14 天时,受造模因素影响,模型对照组及各治疗组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均明显高于正常对照组($P < 0.05$),第 28 天治疗结束后,运动治疗组和综合治疗组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平分别明显低于模型对照组($P < 0.05$)和药物治疗组($P < 0.05$),且综合治疗组细胞因子水平与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

有研究^[16]认为,IL-6 具有抑制炎症的作用,运动产生抗炎作用的机制可能是运动诱导 IL-6 水平上升引起的。据目前研究可知,运动对免疫系统的调节作用主要是调控下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和交感神经系统,通过肾上腺分泌肾上腺皮质激素、儿茶酚胺等激素调节免疫细胞的功能,形成了神经、内分泌和免疫间的复杂关系^[17]。在垂体和肾上腺皮质内均有 IL-6 受体存在,当机体运动时,产生大量的 IL-6 直接作用于下丘脑或肾上腺皮质,通过 HPA 引起肾上腺皮质激素的大量分泌。运动诱导的 IL-6 释放通过调控特异性和非特异性免疫细胞的生理功能,在运动抗击炎症的效应中发挥作用^[18]。此外,有氧运动还能够改善淋巴和血液循环系统机能,使血流灌注增加,每搏输出量增多,机体抗氧化应激酶和血液纤维蛋白溶解酶的活性得到提高,从而促进前列腺炎炎症组织的康复^[19]。

综上所述,本研究认为长期、有规律、中等强度的有氧运动能够抗击 CAP 大鼠的炎症,促进康复。运动对免疫系统的影响因持续运动时间、运动强度、运动形式变化而发生变化,长时间高强度运动能够引发免疫系统功能的暂时性抑制,因此,在 CAP 的临床治疗过程中要加强运动治疗剂量的研究。

参考文献

[1] 郭应禄,李宏军.前列腺炎[M].2版.北京:人民军医出版

社,2007:130-131.

- [2] Pontari M, Giusto L. New developments in the diagnosis and treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Curr Opin Urol*, 2013, 23(6): 565-569.
- [3] 刘迎嘉,宋国宏,张晨. P 物质与香草酸瞬时受体亚型 1 在慢性非细菌性前列腺炎大鼠神经痛中的作用研究[J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(2): 107-112.
- [4] 秦国东. $\alpha 1$ 肾上腺素能受体与前列腺炎研究进展[J]. *重庆医学*, 2013, 42(15): 1781-1783.
- [5] 刘花云,唐锋,孙洪涛,等. 运动锻炼对慢性非细菌性前列腺炎患者的辅助康复效果[J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30(12): 1120-1123.
- [6] 夏立营,刘维佳,葛文津,等. 苦豆肾茶方对消痔灵所致大鼠慢性非细菌性前列腺炎的治疗作用[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(7): 1898-1900.
- [7] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:413-550.
- [8] 曲绵域,于长隆. 实用运动医学[M]. 4 版. 北京:北京大学医学出版社,2003:965-967.
- [9] 袁长深,梅其杰,潘奔洲. 膝骨关节炎运动疗法的国外研究进展[J]. *重庆医学*, 2011, 40(22): 2281-2283.
- [10] Shimizu K, Suzuki N, Imai T, et al. Monocyte and T-cell responses to exercise training in elderly subjects [J]. *J Strength Conditioning Res*, 2011, 25(9): 2565-2572.
- [11] 陈江川. III 型前列腺炎的疼痛机制研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(16): 1902-1904.
- [12] Bai J, Wang SG, Liu JH, et al. Characterization of circulating CD4⁺ CD25(high) regulatory T cells in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Urology*, 2010, 75(4): 938-942.
- [13] 罗贝贝,陈佩杰. 运动免疫学研究的现状与展望[J]. *生理学进展*, 2014, 45(4): 271-275.
- [14] 张庆云,莫曾南,刘砾砾. 姜黄素对慢性非细菌性前列腺炎大鼠 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 表达的影响[J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(1): 84-88.
- [15] 何庆鑫. 慢性前列腺炎与细胞因子的关系研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(10): 939-942.
- [16] 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.
- [17] 邢良美,李洁. 运动对血清免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 的影响[J]. *吉林体育学院学报*, 2007, 23(6): 81-82.
- [18] 陈伟. 肥胖性慢性炎症与运动研究现状[J]. *中国运动医学杂志*, 2010, 29(2): 238-242, 250.
- [19] Bloch W, Suhr F, Zimmer P. Molecular mechanisms of exercise-induced cardiovascular adaptations. Influence of epigenetics, mechanotransduction and free radicals [J]. *Herz*, 2012, 37(5): 508-515.

(收稿日期:2017-01-04 修回日期:2017-05-22)