



运动改善药物依赖者免疫功能障碍的研究进展 Research on Improving Immune Dysfunction in Drug-dependent Patients by Exercise

石海旺¹,李 婕¹,吴冲云¹,张福龙¹,张秀丽^{1,2},段 锐^{1,2*}
SHI Haiwang¹,LI Jie¹,WU Chongyun¹,ZHANG Fulong¹,
Zhang Xiuli^{1,2},DUAN Rui^{1,2*}

摘 要: 药物滥用会导致药物依赖者机体免疫系统损坏,抵抗病原体入侵的能力显著下降。而通过药物或心理行为对药物滥用的治疗效果甚微,并由于治疗成本的增加与周期的延长,导致药物依赖者对治疗的依从性下降。随着“体医融合”的开展日益深入,运动或体力活动作为戒毒过程中人体机能恢复的一个有效手段逐渐被人们所认识和接受。通过结合阿片类药物对机体免疫系统的损害和运动改善免疫系统功能的相关研究,分析运动提高药物依赖者免疫功能的可行性。

关键词: 运动;药物依赖;成瘾;免疫功能;戒毒

Abstract: Drug abuse causes damage to the immune system and significantly reduces the ability to resist the invasion of pathogens. There is little effect through drug or psycho-behavioral therapy, and the patient's compliance decreases due to the increase of treatment cost and cycle. With the development of "integration of sports and medicine", exercise as a potential new treatment for detoxification has been gradually recognized and accepted by the society. Combining opioid drugs on the body's immune system damage and exercise to improve immune system function, this study analyzes the feasibility of exercise to improve the immune function of drug-dependent people.

Keywords: exercise; drug dependence; addiction; immune function; detoxification

中图分类号:G804.2 **文献标识码:**A

药物滥用(drug abuse)是全球面临的严重公共卫生问题之一,它不仅危害人类身心健康,同时会扰乱社会稳定,导致经济损失严重(Fang et al., 2006; Sun et al., 2014)。长期药物滥用或依赖会导致中枢神经系统的奖赏通路出现脱敏现象,中脑边缘多巴胺系统被破坏,仅对某类药物的服用产生奖赏通路的激活,导致药物成瘾。对药物依赖者而言,为了维持由药物/毒品带来的兴奋和愉悦感,会通过增加药物/毒品的使用剂量与频率来调控奖赏通路。虽然在临床治疗过程中,阿片类药物在多种疾病及术后恢复期间是缓解疼痛的主要手段(陈丽等, 2018),但长期使用或滥用阿片类药物已被证明会损害人体免疫系统功能,从而增加机会性感染的风险(Marinelli et al., 2002; Roy et al., 2006, 2011)。流行病学研究表明,阿片类药物成瘾者感染肺结核或肺炎的概率增加(Georges et al., 1999; Nath et al., 2002; Quaglio et al., 2002),并严重损害中枢神经系统,导致药物依赖者出现行为和人格异常,社会适应能力下降(Kelly et al., 2014)。此外,药物滥用者通常存在使用未消毒或污染的注射设备进行药物摄入的现象,而长期营养不良以及社会环境的影响,进一步加剧了药物依赖者心理和免疫功能障碍(Roy et al., 1996)。

目前运用最广泛的调节阿片类药物成瘾者免疫功能的疗法是药物治疗。然而,以丁丙诺啡和纳曲酮为主的长期药物治疗费用高昂,缺乏广泛适用性(Fudala et al.,

基金项目:

2019年广东省司法行政研究课题(GDSFT19029);强制隔离戒毒人员运动戒毒技术服务综合项目(341710);女子强制隔离戒毒人员“慧动”运动戒毒综合服务项目(331642)

第一作者简介:

石海旺(1995-),男,在读博士研究生,主要研究方向为运动健康促进的机制,E-mail:shihaiw1024@126.com。

*通信作者简介:

段锐(1975-),男,教授,博士,主要研究方向为运动健康促进的机制,运动再生医学,Email:duanrui@m.scun.edu.cn。

作者单位:

1. 华南师范大学,广东广州510006;
2. 华南师范大学-广东省戒毒管理局运动戒毒与康复训练科研合作基地,广东广州510006
1. School of Sports Science, South China Normal University, Guangdong Guangzhou 510006, China;
2. SCNU-GPBDR Collaborative Research Center of Exercise Training and Drug Rehabilitation, Guangdong Guangzhou 510006, China.

2003, 2004; Leshner, 2003)。并且,毒品依赖程度日渐增加,戒断期间复吸率居高不下,药物治疗周期反复延长,将导致药物治疗效果甚微(邵群等, 2019)。运动作为一种健康的身体活动手段,通过运动期间释放的肌肉因子或脑源性因子改善机体免疫功能,促进心理状态发生积极的变化,减轻机体对药物依赖的程度(王东石等, 2017; Koo et al., 2017; Weinstock et al., 2012)。2018年6月26日国际禁毒日,我国司法部提出“以运动戒毒为引领,构建中国戒毒体系”的核心目标,进一步加强了运动在我国预防药物滥用过程中的重要作用(冯俊鹏等, 2019)。本研究从阿片类药物成瘾导致免疫系统功能障碍的角度,探讨运动对免疫系统的调节作用。

1 药物滥用对免疫系统的影响

免疫系统是淋巴器官、细胞、体液因子和细胞因子的相互作用网络(Parkin et al., 2001),是人体生存的基础。人类免疫系统具有完善的生物学功能,可以通过克隆扩展过程将自体与非自体抗原进行区分并记忆,通过重新编码免疫球蛋白和T细胞受体基因,以及识别众多抗原之间的细微差异促进免疫功能调节(Huston, 1997)。免疫系统的功能主要由免疫器官、免疫细胞以及免疫分子发挥(蒋富贵等, 2017),其中T细胞在免疫系统激活中起着重要作用,淋巴细胞亚群计数是反应细胞免疫功能的生物标志(刘徽婷等, 2009),自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)和粒细胞由多能造血干细胞(multiple hematopoietic stem cell, MHSC)在骨髓微环境中分化而来,在塑造及维持宿主免疫系统稳态过程中扮演了关键角色(Kobayashi et al., 2009; Malech et al., 2020)。已有研究表明,阿片类药物可以通过与细胞内阿片类受体结合,直接发挥生物作用,导致免疫细胞增殖异常、活力下降和细胞因子表达紊乱(Plein et al., 2018),或通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HAP轴)的下游通路,从而在外周和交感神经系统中产生免疫抑制作用(Moyano et al., 2019)。所以,本文通过药物依赖对各免疫细胞造成的不利影响,系统阐述运动改善药物依赖者免疫功能的可能机制。

1.1 巨噬细胞

巨噬细胞是机体对入侵病原体先天免疫的第一道防线(Ma et al., 2019; Varol et al., 2015),他们通过吞噬、趋化和杀菌清除入侵机体的病原体,因此,巨噬细胞功能抑制会损害宿主免疫系统。已有研究表明,长期服用阿片类药物可以降低巨噬细胞和淋巴细胞的增殖能力,抑制细胞因子分泌,白细胞募集和病原体清除(Roy et al., 2006),从而损害宿主抵抗病原微生物侵袭的能力。同时,吗啡等药物可以通过与细胞内受体结合直接抑制巨噬细胞识别病原体的能力(Casellas et al., 1991; Tomei et

al., 1997)。早期研究表明,内源性阿片类药物,如亮氨酸、内啡肽等,可以抑制小鼠巨噬细胞的吞噬作用(Casellas et al., 1991),而使用外源性吗啡等药物治疗时发现吞噬细胞的功能显著下降,细菌清除不足,导致小鼠血液中的细菌含量增加(Bhaskaran et al., 2001; Hilburger et al., 1997; Lugo-Chinchilla et al., 2006; Wang et al., 2005)。所以,内源性和外源性阿片类药物对机体巨噬细胞的作用机制是否存在差异,仍需进一步探究。

吗啡对巨噬细胞的抑制作用取决于药物剂量,浓度适中或较低时,可以削弱巨噬细胞的吞噬作用,但高浓度的吗啡将通过Toll样受体-9(TLR9)和p38丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)途径诱导巨噬细胞凋亡(Li et al., 2015)。巨噬细胞通过释放一氧化氮(NO)和超氧化物中间体清除入侵的病原体,吗啡等阿片类药物的过量使用可以抑制NO的释放,从而增加宿主对细菌的易感性(Bhaskaran et al., 2007)。健康机体的巨噬细胞会在病毒入侵机体后迅速募集,但有研究表明,使用吗啡会限制巨噬细胞的快速响应与迁移,并降低其趋化能力(Grimm et al., 1998)。单核巨噬细胞的杀菌功能主要取决于呼吸爆发产生的超氧阴离子和溶酶体酶,而研究表明,吗啡处理可以通过激活淋巴细胞释放肿瘤坏死因子- β (TNF- β),降低人外周血单核细胞(PBMC)的呼吸爆发活性(Peterson et al., 1989; Sharp et al., 1985),抑制免疫系统功能的发挥。同时,吗啡处理可以抑制循环系统中的免疫因子,如白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,进一步加重了药物滥用对宿主免疫系统的损害(Roy et al., 1997)。由于巨噬细胞是先天免疫系统的关键因子,现已成为药物成瘾介导免疫抑制研究的焦点(Roy et al., 2011)。

1.2 嗜中性粒细胞

嗜中性粒细胞与巨噬细胞相似,是机体先天免疫系统的重要组成部分(Kolaczowska et al., 2013)。嗜中性粒细胞的募集及其杀菌能力对充分消除入侵的病原体至关重要。但已有研究表明,无论是内源性或外源性的阿片类药物均可以抑制嗜中性粒细胞的杀菌功能(He et al., 2017)。啮齿类动物实验发现,长期服用吗啡会引起嗜中性粒细胞趋化性和功能性障碍,主要表现为向受伤部位的迁移能力受损,并与吗啡的服用存在剂量关系(Martin et al., 2010)。药物滥用导致嗜中性粒细胞超氧化物的产生不足,细菌清除能力下降,延长细菌在宿主体内的寄生时间(Roy et al., 2011)。使用肺炎链球菌诱导机体产生免疫反应,通过吗啡处理后发现嗜中性粒细胞迁移延迟和减少,从而导致严重的肺部感染和系统性感染(Ma et al., 2010)。与动物实验一致,使用阿片类药物处理人类血液中的嗜中性粒细胞,发现白介素-8(IL-8)及其受体的产生效率下降(Elise et al., 2010; Yossuck et al.,

2008), 但令人意外的是早期研究表明, 内源性阿片类药物可以改善人类嗜中性粒细胞趋化性不足, 增强嗜中性粒细胞的迁移能力 (Simpkins et al., 1984)。尽管目前已有研究表明, 长期服用阿片类药物会抑制嗜中性粒细胞的免疫功能, 但内源性与外源性阿片类药物对嗜中性粒细胞免疫能力的影响仍不明确。

1.3 自然杀伤细胞

NK 细胞是广泛分布的淋巴样细胞 (innate lymphoid cell, ILC), 由于其细胞因子和趋化因子的分泌及其细胞毒性功能而参与抵抗病原体的入侵和肿瘤免疫, 已成为多种实体瘤和血液系统疾病治疗的未来靶标 (Bjorkstrom et al., 2016; Crinier et al., 2020)。尽管 NK 细胞在清除病原体方面发挥着重要作用, 但有关阿片类药物对其影响的研究仍然较少。目前已有的文献表明, 吗啡对 NK 细胞活性的抑制并非与 NK 细胞直接相互作用产生, 而是通过激活中枢神经系统伏隔核阿片受体, 抑制机体的免疫作用 (Saurer et al., 2006a)。有研究表明, 多巴胺 D3 受体激动剂处理全身和中枢系统均会减弱吗啡对 NK 细胞的抑制作用 (Saurer et al., 2004)。此外, 不同来源的 NK 细胞对阿片类药物具有不同的敏感性, 脾脏和外周血中的 NK 细胞更加敏感 (Lysle et al., 1993), 这些差异可能归因于 NK 细胞群体的内在变化或吗啡在这些部位的生物利用度。

阿片类药物对 NK 细胞活性的调节似乎与药物浓度有关。低剂量的吗啡处理可以引起 NK 细胞的细胞毒性增强, 并具有一定的时间依赖性, 而高浓度吗啡处理则会抑制 NK 细胞的活性及免疫功能 (Saurer et al., 2006b; Yokota et al., 2004)。Borman 等 (2009) 探讨了低剂量吗啡处理对 NK 细胞的影响是否通过细胞数量来改善其活性, 结果发现, 使用 0.5 mg/kg 吗啡处理与使用生理盐水处理相比, NK 细胞的细胞毒性提高了 4 倍, 但并没有发现循环系统中 NK 细胞数量的变化, 表明 NK 细胞细胞毒性的增加独立于 NK 细胞的数量。那么, 阿片类药物在临床治疗过程中常被用作术后缓解疼痛的药物之一, 如何在提高免疫系统功能的前提下达到使用该药物的治疗目的, 关键是要严格控制使用剂量与使用时间, 以达到最好的治疗效果。

1.4 树突状细胞和肥大细胞

树突状细胞 (Dendritic cells, DC cell) 在适应性免疫应答的启动和控制中起到核心作用, 通过识别并捕获外来抗原, 表达淋巴细胞共刺激分子, 迁移至淋巴器官并分泌细胞因子以启动免疫反应, 同时使 T 细胞耐受机体自身抗原, 使自身免疫反应减至最弱 (Banchereau et al., 1998)。早期研究通过使用小鼠体内肺炎链球菌感染模型发现, 使用吗啡处理会抑制 DC 细胞产生抗炎因子白介素-23 (IL-23), 而 IL-23 与白介素-17 (IL-17) 的抑制会下调抗菌蛋白的生成, 削弱 DC 细胞的免疫能力 (Wang et al.,

2011)。

吗啡通过阿片类受体与 Toll 样受体-4 (TLR4) 信号通路之间的串扰会抑制肥大细胞的活化 (Meng et al., 2013)。研究表明, 肥大细胞在腹膜腔中介导选择性免疫抑制, 急性吗啡处理肥大细胞缺失的小鼠会在脂多糖 (LPS) 攻击后阻止 TNF- α 的释放, 但不会抑制趋化因子-2 (CCL2) 的增加 (Madera-Salcedo et al., 2011), 重构肥大细胞后, 其释放 TNF- α 的能力也得到恢复, 表明肥大细胞是吗啡抑制免疫作用的靶点之一 (Madera-Salcedo et al., 2011)。此外, 吗啡会导致肠屏障通透性增加, 从而使病原体更加自由地穿过肠道屏障 (Harari et al., 2006), 影响机体免疫系统的正常工作。因此, 尽管尚不完全清楚阿片类物质对免疫系统的作用机制, 但肥大细胞的功能完整性是抵抗病原体入侵的有力保障。

1.5 胸腺细胞和 T 细胞

细胞介导的免疫是通过 T 淋巴细胞识别并激活巨噬细胞清除病原微生物的防御机制。此外, 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 可有效清除含有外来抗原的有核细胞 (Abbas et al., 1996)。因此, T 细胞功能障碍会极大地影响巨噬细胞的激活和宿主的防御功能。

已有研究表明, 长期服用低剂量吗啡会导致脾脏和胸腺重量减少, 进而影响 T 淋巴细胞及其前体细胞的功能 (Bryant et al., 1988, 1991), 通过与阿片类药物受体结合, 促进 caspase-3 和 caspase-8 的裂解活性诱导淋巴细胞凋亡 (Wang et al., 2001)。吗啡处理可以抑制外周血 T 细胞和脾脏 T 细胞的增殖能力。同时, 下调 T 淋巴细胞对白介素-2 (IL-2) 的转录, 并抑制其表达 (Roy et al., 1997; Wang et al., 2007)。体外研究发现, 使用纳曲酮可在一定程度上改善吗啡对胸腺细胞的直接作用, 抑制 IL-2 合成能力的下降, 部分逆转吗啡对细胞免疫的抑制作用 (Wang et al., 2001)。研究表明, 阿片类药物可以抑制 MAPK 活化, 导致 cAMP 显著增加 (Borner et al., 2009), 后者的升高可以通过 PKA-CSK-LCK 途径直接抑制 TCR-CD3 信号转导级联效应, 增强对白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶的抑制作用 (Mustelin et al., 2003)。此外, 吗啡对辅助性 T 细胞谱系的转化具有一定的调节作用, 通过诱导 cAMP 的增加抑制一型调节性 T 细胞因子的表达, 并在体外促进白介素 4 (IL-4) 的产生, 下调 T-bet 的基因表达, 抑制早期炎症反应的发生 (Roy et al., 2004)。

综上, 滥用阿片类药物可严重影响机体的免疫系统, 即通过下调免疫细胞的活性、降低清除病原体的能力抑制免疫发生, 调节细胞因子的表达与免疫因子的分泌。此外, 长期慢性服用吗啡可导致免疫器官脾脏与胸腺萎缩, 进一步加剧药物依赖者的免疫抑制。所以, 如何有效改善药物依赖者的免疫功能得到了社会各界的广泛关注。

2 药物疗法的局限性

阿片类药物既是临床治疗疼痛的有效手段,也是现代社会流行的滥用药物。长期的异常摄入会导致免疫功能低下,免疫系统受损(Plein et al., 2018; Roy et al., 2011; Saurer et al., 2006a; Vallejo et al., 2004)。如何有效提高药物依赖者在不同时期对病原微生物的抵抗能力是广大体医工作者的研究难点之一。目前,药物滥用主要使用盐酸美沙酮、丁丙诺啡或纳曲酮等药物治疗(Jarvinen, 2008; Lintzeris et al., 2010; Peles et al., 2009)。但已有研究表明,阿片类药物成瘾者在使用替代性药物治疗过程会由于药物治疗周期冗余,导致药物依赖者对药物治疗的依从性下降(Ayanga et al., 2016)。同时,服用药物期间会引起药物依赖者出现大量不良反应,主要包括食欲减少、失眠、恶心呕吐以及腹泻疼痛等症状,严重者可能会损害机体肝脏,进一步加重其心理与机体负担。此外,药物成瘾期间常导致药物依赖者丧失收入来源,经济基础较为薄弱。针对戒断类药物价格的调查结果显示,在531例调查对象中,有360例(67.8%)认为价格较高昂,难以接受长期治疗(刘志民等, 2008)。总之,药物治疗的长周期、副作用以及高成本可能是导致药物治疗脱失的主要原因。所以,针对药物依赖者戒断期免疫功能的恢复需要一种健康有效的治疗方式。

3 运动改善药物滥用导致的免疫功能障碍

运动通过调节血液中免疫细胞的活性和免疫因子的含量增强机体免疫机能(鲁春霞等, 2019),促进脑源性内啡肽与多巴胺的分泌,可有效缓解药物依赖者的心理负担与复吸渴求(Bradizza et al., 2006; Horseman et al., 2019; Reiner et al., 2019),提高肌肉力量和改善吸食者的心肺适能,抵抗由于药物滥用导致的机体免疫力丧失(Lynch et al., 2013; Zhang et al., 2019)。然而,机体的免疫系统对不同训练周期及运动强度的响应存在显著差异,本研究将系统阐述急性运动与长期运动对机体免疫的影响及提高药物依赖者免疫功能的可能机制。

3.1 急性运动对免疫系统的调控作用

运动对机体免疫系统的调节作用已经得到研究证实,一般认为单次持续时间较长的高强度运动会抑制机体免疫功能(覃飞等, 2018; Nieman, 1997; Pedersen et al., 2000; Simpson et al., 2015)。Walsh等(2011)研究表明,急性运动对循环白细胞的总数和组成具有显著影响,短暂的高强度运动后白细胞数量与安静时相比约增加5倍,尽管白细胞数量增加通常表示感染或炎症反应,但急性运动引起的白细胞增多是一种暂时性现象,白细胞和白细胞亚型的数量通常在运动停止后的6~24 h逐渐恢复到运动前水平(Walsh et al., 2011)。在大强度的有氧运动过程中,外周血液中淋巴细胞增加(Campbell et al., 2018),然而,运动结束后1~2 h观察到淋巴细胞与运动

前相比降低了30%~50%,导致机体感染病原体的风险增加,俗称“开窗户期”(Nieman et al., 2019)。此外,急性长时间耐力运动导致血液中淋巴细胞的减少在运动结束后6 h仍保持下降趋势(Simpson et al., 2015)。同时,诱导机体免疫稳态在短时间内发生巨大变化,使免疫细胞以及免疫因子重新分布(Peake et al., 2017)。

虽然一次性运动会通过消耗能量产生活性氧(ROS)并激活免疫系统,但由于白细胞数量的增加和淋巴细胞数量的减少,导致在高强度急性运动过程中与运动后产生强烈的免疫抑制(Finsterer, 2012; Pinho et al., 2010),增加上呼吸道感染(URTI)风险(Nieman et al., 2019)。急性运动可增强嗜中性粒细胞的趋化性,增强其向损伤或感染部位的迁移能力,运动结束后即刻嗜中性粒细胞的吞噬作用显著增强,但单次力竭运动可能产生相反的效果(Ortega et al., 1993)。同时,急性运动可以通过刺激循环系统和免疫器官进行白细胞交换,提高血液中CTL和NK细胞的数量,表现出更高的细胞毒性和组织迁移潜能,进而改善药物依赖者清除入侵病原体的能力(Nieman et al., 2019),但在运动恢复期间会迅速受到抑制(Nieman et al., 1993)。Campbell等(2018)研究认为,剧烈运动引起的淋巴细胞减少可能由于将免疫细胞优先调动至更易感染的区域,增强了机体免疫监视和免疫能力。超长时间的极限运动,如马拉松或长距离徒步,将导致肌肉和血液中IL-6水平显著增高,同时伴随着IL-1 α 和IL-10水平的升高,促进免疫系统激活(Fischer, 2006; Steensberg et al., 2003; Svensson et al., 2015)。但是,单次长时间运动可能会损害T细胞,NK细胞和嗜中性粒细胞功能,改变I型和II型细胞因子的平衡,对识别抗原和清除抗原产生钝性免疫反应(Simpson et al., 2015)。此外,长期的药物滥用,会导致药物依赖者身体状况逐步恶化,心肺功能显著下降,可能不具备进行极限运动的生理条件。所以,应结合药物依赖者不同戒断时期的身体情况制定合适的运动处方,避免急性大强度运动引起的免疫抑制,达到促进身心健康协调发展的锻炼目的。

综上所述,急性运动对免疫系统的反应与运动强度具有直接关系,在运动过程会引起免疫细胞活化与免疫功能的提高,随着运动强度的提高与时间的延长,导致在运动结束后及恢复期产生较长时间的免疫抑制。针对药物依赖者,应该合理安排急性运动的运动强度与负荷,更好地改善免疫能力,避免药物依赖与运动强度引起的双重免疫抑制。

3.2 长期运动对免疫系统的调控作用

运动训练对机体免疫系统的影响取决于运动的强度、时间与负荷。定期进行中等强度运动可以提高人体免疫系统活性(Kohut et al., 2004; Woods et al., 2009),加速衰老免疫细胞凋亡,提高淋巴细胞增殖能力,降低循环

炎症细胞因子的水平(Shinkai et al., 1995; Spielmann et al., 2011)与病原体入侵时机体的免疫反应,促进外周血液中嗜中性粒细胞和吞噬细胞的丰度,增强NK细胞细胞毒性,以提高清除病原体的能力(Drela et al., 2004; Phillips et al., 2010)。同时,运动诱导骨骼肌和大脑分泌相关肌肉因子和脑源性因子调节机体免疫系统的稳态(Harber et al., 1984; Petersen et al., 2005)。所以,适宜强度的体育锻炼可以作为免疫系统的“控制者”,通过调控免疫器官与免疫细胞的活性,提高机体抵抗病原体感染的能力,增强免疫细胞识别并清除入侵病原微生物的能力(Nieman et al., 2019)。

阿片类药物显著抑制机体免疫功能的发挥,增加病原体入侵宿主的概率,并通过抑制免疫细胞活性和募集能力,降低识别抗原、清除抗原的水平,使机体的免疫防御形同虚设(Roy et al., 2006, 2011)。已有研究表明,中等强度的身体活动可以短暂的改善机体的免疫监测能力,规律的体育运动会显著减少疾病发病率和发生全身性炎症(Nieman, 2000),同时诱导循环IL-6的增加,其可以通过促进星形胶质细胞释放谷氨酸,导致神经元的兴奋性提高,上调基础巨噬细胞丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MKP-1)的表达,防止过度的免疫反应(Chen et al., 2010; Fischer, 2006)。长期运动可以下调血液中IL-8、C反应蛋白、TNF- α 以及白介素-1 β (IL-1 β)等相关炎症因子的表达(Donges et al., 2010; Eyre et al., 2012; Stewart et al., 2005),上调白介素-10(IL-10)与IL-6等抗炎因子的水平,并消除免疫组织浸润(Chatelain et al., 1998; Svensson et al., 2015)。药物依赖者由于免疫细胞增殖能力低下,免疫因子分泌不足,导致免疫器官功能性萎缩(Bryant et al., 1988)。而研究表明,中等强度有氧运动可以维持胸腺以及脾脏等免疫器官的重量,促进其分泌免疫因子的能力,提高药物依赖者的免疫功能(Simpson et al., 2015)。所以,长期规律的身体活动可以改善机体的免疫能力,提高免疫细胞的活性,维持免疫器官的功能,为药物依赖者在不同阶段提供有效的治疗。

广东省司法行政戒毒所强制隔离戒毒人员情况调查报告显示,约有30%的药物依赖者患有呼吸系统疾病,14.8%患有消化系统疾病,10%患有心血管系统疾病。其中,多数药物依赖者存在多种病症,表明长期药物滥用会损害机体各系统的正常功能,所以应根据药物戒断者的运动兴趣与身体状况制定运动方案,充分考虑戒毒人员的个体差异性,动态调整运动强度与运动负荷。此外,药物戒断的不同时期药物依赖者的生理状态会由早期的抑郁、焦虑、精疲力竭、躯体不适转移为对外围事物丧失兴趣、快感缺失、负面情绪增加等(刘晓霞等,2020),而运动治疗周期一般较长,所以为了保证药物依赖者对运动治疗的依从性以及治疗效果的有效性,应该结合不同的戒

断时期与药物依赖者的生理、心理变化,改善由于药物依赖导致的身体机能障碍,提高机体免疫功能与健康水平。

4 运动调控药物依赖者免疫功能的发展趋势

药物成瘾会导致机体免疫系统功能紊乱,各种机会性感染和疾病的发生率显著增加,给药物依赖者的治疗带来极大困扰。运动可改善免疫系统的功能,提高整个生命周期的免疫能力。单次运动的免疫反应可以短暂提高免疫细胞的募集与识别病原体的能力,通过影响血液动力学以及HPA轴的激活,促进儿茶酚胺和糖皮质激素释放,引起白细胞显著增加以及效应细胞在周围组织之间的重新分布(Campbell et al., 2018; Nieman et al., 2019; Woods et al., 2009),并随运动频率的提高和时间的延长,逐渐积累形成长期运动训练的免疫适应(Simpson et al., 2015)。对药物依赖者而言,无论是营养干预、药理学治疗还是心理行为干预,适度的体育运动均可以促进调节免疫系统的可塑性,而运动的本质是一种健康而强有力的行为干预措施,可以在一定程度上缓解药物依赖者在戒断期对阿片类药物的渴求。所以,无论作为独立治疗方式,还是辅助治疗方式,运动均可以显著改善阿片类药物依赖者的免疫功能。但由于不同运动形式以及运动强度对免疫系统的影响差异较大,如何根据不同药物依赖群体开具特异性的“运动处方”,还需深入研究。此外,随着阿片类受体拮抗剂等新的治疗药物的逐渐出现与应用,与药物治疗相结合,在运动戒毒领域落实“体医融合”,为改善药物依赖者的免疫功能提供新的治疗方向。

5 总结

结合阿片类药物对机体免疫系统的损害和运动改善免疫系统功能的相关研究,提出运动可以有效改善药物依赖者的免疫功能,提高机体的免疫能力。但是,不同戒断时期药物依赖者的身体机能存在较大差异,所以在实施过程中应加强对运动“剂量”的把控,突出不同戒断时期运动处方的针对性与安全性,严格遵循因人而异与循序渐进的治疗原则。在改善药物依赖者免疫功能的基础上,降低药物滥用的程度,提高其社会适应能力,早日恢复正常的生活状态。

参考文献:

- 陈丽,方梦可,吴艳,等,2018.2015—2017年湖北省肿瘤医院麻醉性镇痛药的使用情况分析[J].现代药物与临床,33(10):2718-2721.
- 冯俊鹏,严翊,路瑛丽,等,2019.运动戒毒研究进展[J].中国体育科技,55(11):3-11.
- 蒋富贵,严国建,付叶水,等,2017.长期吸食甲基苯丙胺对免疫系统的影响[J].中国药物依赖性杂志,26(2):42-45.
- 刘徽婷,王嘉军,2009.海洛因依赖者神经-内分泌-免疫功能损伤[J].中国药物依赖性杂志,18(1):10-12,20.

- 刘晓霞,王深,2020.有氧运动对药物渴求影响的研究进展[J].中国药物依赖性杂志,29(6):411-419.
- 刘志民,连智,孙桂宽,等,2008.盐酸纳曲酮预防阿片成瘾者复吸的流行病学调查[J].中国药物依赖性杂志,17(6):439-444.
- 鲁春霞,东伟新,郑澜,等,2019.运动干预激活免疫应激和多巴胺水平对苯丙胺类药物成瘾强制隔离戒毒人员心理健康的影响[J].中国运动医学杂志,38(9):762-770.
- 覃飞,赵杰修,王松涛,等,2018.运动性免疫抑制及其干预措施研究进展[J].中国运动医学杂志,37(7):615-623.
- 邵群,赵婷婷,翟长平,等,2019.苯丙胺类兴奋剂滥用者冲动性分析[J].中国药物依赖性杂志,28(6):456-459,480.
- 王东石,朱婷,2017.有氧运动对甲基苯丙胺类依赖者体适能、渴求度及情绪状态的作用[J].体育科学,37(7):50-59.
- ABBAS A K, MURPHY K M, SHER A, 1996. Functional diversity of helper T lymphocytes[J]. *Nature*, 383(6603): 787-793.
- AYANGA D, SHORTER D, KOSTEN T R, 2016. Update on pharmacotherapy for treatment of opioid use disorder[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 17(17): 2307-2318.
- BANCHEREAU J, STEINMAN R M, 1998. Dendritic cells and the control of immunity[J]. *Nature*, 392(6673): 245-252.
- BHASKARAN M, KAPASI A A, REDDY K, et al., 2007. Morphine priming rescues high-dose morphine-induced biological perturbations[J]. *J Infect Dis*, 195(12): 1860-1869.
- BHASKARAN M, REDDY K, SHARMA S, et al., 2001. Morphine-induced degradation of the host defense barrier: Role of macrophage injury[J]. *J Infect Dis*, 184(12): 1524-1531.
- BJORKSTROM N K, LJUNGGREN H G, MICHAELSSON J, 2016. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues[J]. *Nat Rev Immunol*, 16(5): 310-320.
- BORMAN A, CIEPIELEWSKI Z, WRONA D, et al., 2009. Small doses of morphine can enhance NK cell cytotoxicity in pigs[J]. *Int Immunopharmacol*, 9(3): 277-283.
- BORNER C, WARNICK B, SMIDA M, et al., 2009. Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T cell receptor signaling[J]. *J Immunol*, 183(2): 882-889.
- BRADIZZA C M, STASIEWICZ P R, PAAS N D, 2006. Relapse to alcohol and drug use among individuals diagnosed with co-occurring mental health and substance use disorders: A review[J]. *Clin Psychol Rev*, 26(2): 162-178.
- BRYANT H U, BERNTON E W, HOLADAY J W, 1988. Morphine pellet-induced immunomodulation in mice: Temporal relationships [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 245(3): 913-920.
- BRYANT H U, BERNTON E W, KENNER J R, et al., 1991. Role of adrenal cortical activation in the immunosuppressive effects of chronic morphine treatment[J]. *Endocrinology*, 128(6): 3253-3258.
- CAMPBELL J P, TURNER J E, 2018. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: Redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan[J]. *Front Immunol*, doi: 10.3389/fimmu.2018.00648.
- CASELLAS A M, GUARDIOLA H, RENAUD F L, 1991. Inhibition by opioids of phagocytosis in peritoneal macrophages[J]. *Neuropeptides*, 18(1): 35-40.
- CHATELAIN R, WOLLENBERG A, MARTIN C, et al., 1998. IL-10 inhibits ICAM-1 expression on human Langerhans cells but not on keratinocytes, dermal endothelial cells or fibroblasts [J]. *Arch Dermatol Res*, 290(9): 477-482.
- CHEN M F, CHEN H I, JEN C J, 2010. Exercise training upregulates macrophage MKP-1 and affects immune responses in mice[J]. *Med Sci Sports Exer*, 42(12): 2173-2179.
- CRINIER A, NARNI-MANCINELLI E, UGOLINI S, et al., 2020. SnapShot: Natural killer cells[J]. *Cell*, 180(6): 1280.
- DONGES C E, DUFFIELD R, DRINKWATER E J, 2010. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition [J]. *Med Sci Sports Exer*, 42(2): 304-313.
- DRELA N, KOZDRON E, SZCZYPIORSKI P, 2004. Moderate exercise may attenuate some aspects of immunosenescence [J]. *BMC Geriatr*, doi: 10.1186/1471-2318-4-8.
- ELISE G, WELTERS I D, THOMAS L, et al., 2010. Endogenous morphine levels are increased in sepsis: A partial implication of neutrophils[J]. *PloS One*, 5(1): e8791.
- EYRE H, BAUNE B T, 2012. Neuroimmunological effects of physical exercise in depression [J]. *Brain Behav Immun*, 26(2): 251-266.
- FANG Y X, WANG Y B, SHI J, et al., 2006. Recent trends in drug abuse in China[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 27(2): 140-144.
- FINSTERER J, 2012. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, doi: 10.1186/1471-2474-13-218.
- FISCHER C P, 2006. Interleukin-6 in acute exercise and training: What is the biological relevance? [J]. *Exerc Immunol Rev*, 12: 6-33.
- FUDALA P J, BRIDGE T P, HERBERT S, et al., 2003. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone[J]. *N Engl J Med*, 349(10): 949-958.
- FUDALA P J, WOODY G W, 2004. Recent advances in the treatment of opiate addiction[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 6(5): 339-346.
- GEORGES H, LEROY O, VANDENBUSSCHE C, et al., 1999. Epidemiological features and prognosis of severe community-acquired pneumococcal pneumonia [J]. *Intensive Care Med*, 25(2): 198-206.
- GRIMM M C, BEN-BARUCH A, TAUB D D, et al., 1998. Opiates transdeactivate chemokine receptors: Delta and mu opiate receptor-mediated heterologous desensitization [J]. *J Exp Med*, 188(2): 317-325.
- HARARI Y, WEISBRODT N W, MOODY F G, 2006. The effect of morphine on mast cell-mediated mucosal permeability[J]. *Surgery*, 139(1): 54-60.
- HARBER V J, SUTTON J R, 1984. Endorphins and exercise [J]. *Sports Med*, 1(2): 154-171.
- HE Y, FENG D, LI M, et al., 2017. Hepatic mitochondrial DNA/Toll-like receptor 9/MicroRNA-223 forms a negative feedback loop to limit neutrophil overactivation and acetaminophen hepatotoxicity in mice[J]. *Hepatology*, 66(1): 220-234.
- HILBURGER M E, ADLER M W, TRUANT A L, et al., 1997. Morphine induces sepsis in mice[J]. *J Infect Dis*, 176(1): 183-188.
- HORSEMAN C, MEYER A, 2019. Neurobiology of addiction [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 62(1): 118-127.
- HUSTON D P, 1997. The biology of the immune system[J]. *JAMA*, 278(22): 1804-1814.
- JARVINEN M, 2008. Approaches to methadone treatment: Harm reduction in theory and practice [J]. *Social Health Illn*, 30(7):

- 975-991.
- KELLY B C, LIU T, ZHANG G, et al., 2014. Factors related to psychosocial barriers to drug treatment among Chinese drug users[J]. *Addict Behav*, 39(8): 1265-1271.
- KOBAYASHI S D, DELEO F R, 2009. Role of neutrophils in innate immunity: A systems biology-level approach[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 1(3): 309-333.
- KOHUT M L, ARNTSON B A, LEE W, et al., 2004. Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults[J]. *Vaccine*, 22(17-18): 2298-2306.
- KOLACZKOWSKA E, KUBES P, 2013. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 13(3): 159-175.
- KOO J H, KANG E B, OH Y S, et al., 2017. Treadmill exercise decreases amyloid-beta burden possibly via activation of SIRT-1 signaling in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Neurol*, 288: 142-152.
- LESHNER A I, 2003. Accessing opiate dependence treatment medications: Buprenorphine products in an office-based setting[J]. *Drug Alcohol Depend*, 70(2): S103-104.
- LI M C, YU J H, YU S S, et al., 2015. MicroRNA-873 inhibits morphine-induced macrophage apoptosis by elevating A20 expression[J]. *Pain Med*, 16(10): 1993-1999.
- LINTZERIS N, NIELSEN S, 2010. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: Interactions and clinical management[J]. *Am J Addict*, 19(1): 59-72.
- LUGO-CHINCHILLA A M, BAEZ D, VELEZ M, et al., 2006. Altered subcellular signaling in murine peritoneal macrophages upon chronic morphine exposure [J]. *J Neuroimmunol*, 176(1-2): 86-94.
- LYNCH W J, PETERSON A B, SANCHEZ V, et al., 2013. Exercise as a novel treatment for drug addiction: A neurobiological and stage-dependent hypothesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(8): 1622-1644.
- LYSLE D T, COUSSONS M E, WATTS V J, et al., 1993. Morphine-induced alterations of immune status: dose dependency, compartment specificity and antagonism by naltrexone[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 265(3): 1071-1078.
- MA J, WANG J, WAN J, et al., 2010. Morphine disrupts interleukin-23 (IL-23)/IL-17-mediated pulmonary mucosal host defense against *Streptococcus pneumoniae* infection[J]. *Infection Immunity*, 78(2): 830-837.
- MA W T, GAO F, GU K, et al., 2019. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: A comprehensive review[J]. *Front Immunol*, doi: 10.3389/fimmu.2019.01140.
- MADERA-SALCEDO I K, CRUZ S L, GONZALEZ-ESPINOSA C, 2011. Morphine decreases early peritoneal innate immunity responses in Swiss-Webster and C57BL/6/J mice through the inhibition of mast cell TNF-alpha release [J]. *J Neuroimmunol*, 232(1-2): 101-107.
- MALECH H L, DELEO F R, QUINN M T, 2020. The role of neutrophils in the immune system: An overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2087: 3-10.
- MARINELLI M, PIAZZA P V, 2002. Interaction between glucocorticoid hormones, stress and psychostimulant drugs[J]. *Eur J Neurosci*, 16(3): 387-394.
- MARTIN J L, KOODIE L, KRISHNAN A G, et al., 2010. Chronic morphine administration delays wound healing by inhibiting immune cell recruitment to the wound site[J]. *Am J Pathol*, 176(2): 786-799.
- MENG J, YU H, MA J, et al., 2013. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-dependent manner[J]. *PLoS One*, 8(1): e54040.
- MOYANO J, AGUIRRE L, 2019. Opioids in the immune system: From experimental studies to clinical practice[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 65(2): 262-269.
- MUSTELIN T, TASKEN K, 2003. Positive and negative regulation of T-cell activation through kinases and phosphatases[J]. *Biochem J*, 371(Pt 1): 15-27.
- NATH A, HAUSER K F, WOJNA V, et al., 2002. Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 31(Suppl 2): S62-S69.
- NIEMAN D C, 1997. Exercise immunology: Practical applications [J]. *Int J Sports Med*, 18(Suppl 1): S91-S100.
- NIEMAN D C, 2000. Is infection risk linked to exercise workload? [J]. *Med Sci Sports Exer*, 32(7 Suppl): S406-S411.
- NIEMAN D C, MILLER A R, HENSON D A, et al., 1993. Effects of high- vs moderate-intensity exercise on natural killer cell activity [J]. *Med Sci Sports Exer*, 25(10): 1126-1134.
- NIEMAN D C, WENTZ L M, 2019. The compelling link between physical activity and the body's defense system[J]. *J Sport Health Sci*, 8(3): 201-217.
- ORTEGA E, COLLAZOS M E, MAYNAR M, et al., 1993. Stimulation of the phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise [J]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 66(1): 60-64.
- PARKIN J, COHEN B, 2001. An overview of the immune system[J]. *Lancet*, 357(9270): 1777-1789.
- PEAKE J M, NEUBAUER O, WALSH N P, et al., 2017. Recovery of the immune system after exercise[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 122(5): 1077-1087.
- PEDERSEN B K, HOFFMAN-GOETZ L, 2000. Exercise and the immune system: Regulation, integration, and adaptation[J]. *Physiol Rev*, 80(3): 1055-1081.
- PELES E, SCHREIBER S, ADELSON M, 2009. Documented poor sleep among methadone-maintained patients is associated with chronic pain and benzodiazepine abuse, but not with methadone dose[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 19(8): 581-588.
- PETERSEN A M, PEDERSEN B K, 2005. The anti-inflammatory effect of exercise[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 98(4): 1154-1162.
- PETERSON P K, GEKKER G, BRUMMITT C, et al., 1989. Suppression of human peripheral blood mononuclear cell function by methadone and morphine[J]. *J Infect Dis*, 159(3): 480-487.
- PHILLIPS M D, FLYNN M G, MCFARLIN B K, et al., 2010. Resistance training at eight-repetition maximum reduces the inflammatory milieu in elderly women [J]. *Med Sci Sports Exer*, 42(2): 314-325.
- PINHO R A, SILVA L A, PINHO C A, et al., 2010. Oxidative stress and inflammatory parameters after an Ironman race[J]. *Clin J Sport Med*, 20(4): 306-311.
- PLEIN L M, RITTNER H L, 2018. Opioids and the immune system: friend or foe[J]. *Br J Pharmacol*, 175(14): 2717-2725.

- QUAGLIO G, LUGOBONI F, TALAMINI G, et al., 2002. Prevalence of tuberculosis infection and comparison of multiple-puncture liquid tuberculin test and Mantoux test among drug users[J]. *Scand J Infect Dis*, 34(8): 574-576.
- REINER D J, FREDRIKSSON I, LOFARO O M, et al., 2019. Relapse to opioid seeking in rat models: Behavior, pharmacology and circuits[J]. *Neuropsychopharmacology*, 44(3): 465-477.
- ROY S, CHAPIN R B, CAIN K J, et al., 1997. Morphine inhibits transcriptional activation of IL-2 in mouse thymocytes[J]. *Cell Immunol*, 179(1): 1-9.
- ROY S, LOH H H, 1996. Effects of opioids on the immune system [J]. *Neurochem Res*, 21(11): 1375-1386.
- ROY S, NINKOVIC J, BANERJEE S, et al., 2011. Opioid drug abuse and modulation of immune function: Consequences in the susceptibility to opportunistic infections[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 6(4): 442-465.
- ROY S, WANG J, GUPTA S, et al., 2004. Chronic morphine treatment differentiates T helper cells to Th2 effector cells by modulating transcription factors GATA 3 and T-bet [J]. *J Neuroimmunol*, 147(1-2): 78-81.
- ROY S, WANG J, KELSCHENBACH J, et al., 2006. Modulation of immune function by morphine: Implications for susceptibility to infection[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 1(1): 77-89.
- SAURER T B, CARRIGAN K A, IJAMES S G, et al., 2004. Morphine-induced alterations of immune status are blocked by the dopamine D2-like receptor agonist 7-OH-DPAT [J]. *J Neuroimmunol*, 148(1-2): 54-62.
- SAURER T B, CARRIGAN K A, IJAMES S G, et al., 2006a. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell[J]. *J Neuroimmunol*, 173(1-2): 3-11.
- SAURER T B, IJAMES S G, LYSLE D T J O N, 2006b. Neuropeptide Y Y1 receptors mediate morphine-induced reductions of natural killer cell activity[J]. *J Neuroimmunol*, 177(1-2): 18-26.
- SHARP B M, KEANE W F, SUH H J, et al., 1985. Opioid peptides rapidly stimulate superoxide production by human polymorphonuclear leukocytes and macrophages [J]. *Endocrinology*, 117(2): 793-795.
- SHINKAI S, KOHNO H, KIMURA K, et al., 1995. Physical activity and immune senescence in men[J]. *Med Sci Sports Exer*, 27(11): 1516-1526.
- SIMPKINS C O, DICKEY C, FINK M P J L S, 1984. Human neutrophil migration is enhanced by beta-endorphin[J]. *Life Sci*, 34(23): 2251-2255.
- SIMPSON R J, KUNZ H, AGHA N, et al., 2015. Exercise and the regulation of immune functions[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 135: 355-380.
- SPIELMANN G, MCFARLIN B K, O'CONNOR D P, et al., 2011. Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man[J]. *Brain Behav Immun*, 25(8): 1521-1529.
- STEENSBERG A, FISCHER C P, KELLER C, et al., 2003. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 285(2): E433-E437.
- STEWART L K, FLYNN M G, CAMPBELL W W, et al., 2005. Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4[J]. *Brain Behav Immun*, 19(5): 389-397.
- SUN H Q, BAO Y P, ZHOU S J, et al., 2014. The new pattern of drug abuse in China[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 27(4): 251-255.
- SVENSSON M, LEXELL J, DEIERBORG T, 2015. Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior: What we can learn from animal models in clinical settings[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 29(6): 577-589.
- TOMEI E Z, RENAUD F L, 1997. Effect of morphine on Fc-mediated phagocytosis by murine macrophages in vitro[J]. *J Neuroimmunol*, 74(1-2): 111-116.
- VALLEJO R, DE LEON-CASASOLA O, BENYAMIN R, 2004. Opioid therapy and immunosuppression: A review [J]. *Am J Ther*, 11(5): 354-365.
- VAROL C, MILDNER A, JUNG S, 2015. Macrophages: Development and tissue specialization [J]. *Annu Rev Immunol*, 33(1): 643-675.
- WALSH N P, GLEESON M, SHEPHARD R J, et al., 2011. Position statement. Part one: Immune function and exercise[J]. *Exerc Immunol Rev*, 17: 6-63.
- WANG J, BARKE R A, CHARBONEAU R, et al., 2005. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection[J]. *J Immunol*, 174(1): 426-434.
- WANG J, BARKE R A, ROY S, 2007. Transcriptional and epigenetic regulation of interleukin-2 gene in activated T cells by morphine[J]. *J Biol Chem*, 282(10): 7164-7171.
- WANG J, CHARBONEAU R, BALASUBRAMANIAN S, et al., 2001. Morphine modulates lymph node-derived T lymphocyte function: role of caspase-3, -8, and nitric oxide [J]. *J Leukoc Biol*, 70(4): 527-536.
- WANG J, MA J, CHARBONEAU R, et al., 2011. Morphine inhibits murine dendritic cell IL-23 production by modulating Toll-like receptor 2 and Nod2 signaling [J]. *J Biol Chem*, 286(12): 10225-10232.
- WEINSTOCK J, WADESON H K, VANHEEST J L, 2012. Exercise as an adjunct treatment for opiate agonist treatment: Review of the current research and implementation strategies [J]. *Subst Abuse*, 33(4): 350-360.
- WOODS J A, KEYLOCK K T, LOWDER T, et al., 2009. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: The immune function intervention trial[J]. *J Am Geriatr Soc*, 57(12): 2183-2191.
- YOKOTA T, UEHARA K, NOMOTO Y J J O A, 2004. Addition of noradrenaline to intrathecal morphine augments the postoperative suppression of natural killer cell activity[J]. *J Anesthesia*, 18(3): 190-195.
- YOSSUCK P, NIGHTENGALE B J, FORTNEY J E, et al., 2008. Effect of morphine sulfate on neonatal neutrophil chemotaxis[J]. *Clin J Pain*, 24(1): 76-82.
- ZHANG L, YUAN T F, 2019. Exercise and substance abuse[J]. *Int Rev Neurobiol*, 147: 269-280.

(收稿日期:2020-05-01; 修订日期:2021-06-10; 编辑:丁合)