



运动、支气管痉挛与哮喘——厘清、正视与平衡

Exercise, Bronchospasm and Asthma —— Clarifying, Facing and Balancing

石月¹, 陈佩杰¹, 李斐¹, 朱小烽^{1,2}

SHI Yue¹, CHEN Pei-jie¹, LI Fei¹, ZHU Xiao-feng^{1,2}

摘要: 运动与支气管痉挛及哮喘的研究已历经半个世纪, 运动作为支气管痉挛和哮喘的诱因早已得到共识。随着全球哮喘人数及优秀运动员群体哮喘发病率的持续增长, 明确运动、支气管痉挛和哮喘间的相互作用关系显得尤为重要和迫切。研究从厘清运动诱发支气管痉挛和运动诱发哮喘等相关概念出发, 基于国内外相关病理生理机制研究, 对运动员群体好发哮喘的原因进行总结, 正视运动诱发支气管痉挛和哮喘及运动改善哮喘的双向作用; 最终明晰高强度体力活动对于哮喘患者的不利影响以及中等强度规律运动对于促进机体整体健康的积极效应。

关键词: 运动诱发支气管痉挛; 运动诱发哮喘; 运动员; 哮喘; 气道炎症; 有氧运动

Abstract: Exercise, bronchospasm and asthma have been studied for half a century. Exercise has long been recognized as a trigger for bronchospasm and asthma. With the global number of asthma and the number of elite athletes' asthma incidence continued to increase, it is of utmost importance and urgency to clarify the interaction between exercise, bronchospasm and asthma. In this paper, based on the related concepts of exercise-induced bronchospasm and asthma, the causes of asthma in athletes are summarized according to the relevant pathological and physiological mechanisms at home and abroad. The main purpose is to face up to the bidirectional effects of exercise-induced bronchospasm and asthma, and exercise to improve asthma. Finally, the adverse effects of high intensive exercise on asthma patients and the positive effects of moderate intensive regular exercise on overall health are clarified.

Key words: exercise-induced bronchospasm; exercise-induced asthma; athlete; asthma; airway inflammation; aerobic exercise

中图分类号: G804.5 文献标识码: A

2017年, 全球哮喘防治倡议 (Global Initiative for Asthma, GINA) 发布的哮喘更新指南^[107]中对哮喘的定义为: 哮喘 (Asthma) 是一种以慢性气道炎症为特点的异质性疾病。主要特点包括多变的呼吸道症状 (如喘息、气促、胸闷及咳嗽) 和可变的呼气气流受限。支气管痉挛 (Bronchospasm) 是指细支气管壁平滑肌持续收缩的一种功能状态, 是由于上呼吸道感染、过敏原及神经刺激等因素造成的呼吸困难的现象^[111]; 支气管痉挛是慢性支气管炎、过敏反应和哮喘疾病的典型症状, 而非独立的疾病。流行病学研究报道^[64], 2016年全球范围内哮喘人数占全世界总人口的4.3%, 全球近3亿人遭受哮喘带来的极大困扰, 并以每10年20%~50%的比率上升, 如此高比例的哮喘发病率给各国带来了极大的医疗负担。

运动诱发的支气管痉挛和运动诱发的喘息在哮喘患者中很常见, 预估40%~90%的哮喘患者有运动诱发症状^[66,68]。

GINA^[107]指出: 运动员, 尤其是高水平运动员更易患多种呼吸道疾病, 例如哮喘、呼吸道痉挛、过敏及非过敏性鼻炎等; 同时, 运动员哮喘发病率正呈逐年上升的趋势^[20,26,51]。全世界范围内, 从事耐力性、对抗性、力量速度性项目的高水平运动员哮喘以及肺部功能异常情况发生率高, 究其根源, 与运动员长期高强度训练及污染物暴露关系密切。运动作为支气管痉挛和哮喘的诱因并不能影响规律体育活动对于改善

收稿日期: 2018-04-26; 修订日期: 2018-08-14

基金项目: 上海市教育发展基金会和上海市教育委员会“晨光计划”资助项目 (16CGB29)。

第一作者简介: 石月, 女, 讲师, 在读博士研究生, 主要研究方向为运动免疫学, E-mail: shiyue910@sina.com。

作者单位: 1. 上海体育学院, 上海 200438; 2. 嘉兴学院 师范学院, 浙江 嘉兴 314200

1. Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;
2. Jiaxing University, Jiaxing 314200, China.

肺功能、哮喘症状和提升机体整体健康的重要作用^[79]。

本文从厘清运动诱发哮喘、运动诱发支气管痉挛相关概念和关系出发，对运动诱发哮喘和支气管痉挛及运动员高发哮喘的研究进行系统归纳总结并阐明其病理生理机制；通过梳理体育活动和身体锻炼对于哮喘患者健康益处研究，为普通人、哮喘患者和运动员如何更好地平衡运动和运动诱发性哮喘症状之间的关系提供指导建议。

1 运动诱发哮喘相关概念和关系的厘清

在过去几十年运动与呼吸疾病的研究领域中，不乏有将运动诱发性支气管痉挛（Exercise-induced bronchoconstriction/bronchialspasm, EIB）和运动诱发性哮喘（Exercise-induced asthma, EIA）两个术语混用以及将EIA和气道高反应性（Bronchial hyperresponsiveness, BHR）视为同一概念的现象。随着普通人群和运动员患呼吸道疾病数量的增长，该领域获得越来越多的关注度，将基本术语、概念及其相互关系的明确和厘清已成为近些年国内外学者们努力倡导并着手实施的重要一步，这对于后续更精准深入的研究和同行间更有效的学术交流有着重要的意义。本部分就哮喘、支气管痉挛、气道高反应性、运动诱发性支气管痉挛和运动诱发性哮喘进行明确定义并指明其区别与联系。

EIB是指在运动中或运动结束后气道出现的暂时性狭窄，这常见于普通人群和运动员群体，但这些人可能并非哮喘患者或并不具有任何呼吸道症状^[15, 47, 60, 99]。EIA是指运动作为诱因致使哮喘发作，可见于非运动员职业的哮喘患者和运动员哮喘患者^[104]。EIA是EIB和哮喘症状的结合。欧洲过敏及临床免疫联合工作小组和呼吸协会将EIA定义为剧烈运动后出现的哮喘症状，而EIB则更侧重于在一次标准化的运动试验后，肺功能的减弱^[28]（图1）。BHR是指在应对各种特异性或非特异性刺激时，气道反应性异常增高，支气管平滑肌显示出的更易收缩和收缩力更强的一种反应状态，表现为气道平滑肌过早或过强的收缩反应、支

气管痉挛和黏液腺体分泌的亢进。BHR是哮喘患者气道功能异常状态的关键指标，并可用于评价哮喘患者的病情和预后，在冬季项目和游泳项目运动员中尤为常见^[60, 99]。

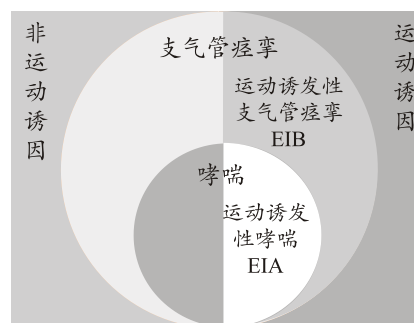


图1 本研究几个概念的相关关系模式图

Figure1. Patterns of Correlation between Several Concepts

为更好的区分这几个概念，基于人群、诱因和症状三个维度的划分，可归纳得出下列结论（表1）：1）普通人群在运动过程中和运动结束后可能会出现EIB，常见于不适宜的剧烈运动或在特殊环境下运动，如寒冷、空气污染严重或泳池水污染严重等情况；此外，普通人群也可能在其它非运动诱因的情况下出现支气管痉挛，但不会出现哮喘、EIA和BHR症状；2）哮喘患者具备支气管痉挛、哮喘和气道高反应性现象，而在运动过程中或运动结束后，部分会出现EIB和EIA，这是由于其诱发因素不同所导致的，运动不一定是所有哮喘患者哮喘发作的诱发因素；3）未诊断为哮喘的运动员与普通人群类似，在特定极端运动条件及除运动外的特殊情况下，部分会出现EIB和支气管痉挛，但不会出现哮喘、EIA和BHR症状，需要注意的是职业运动员比普通人群具有更高的哮喘患病率；4）已诊断为哮喘的运动员同时具备支气管痉挛、哮喘、气道高反应性3种症状，并将运动视其主要诱因，出现EIA和EIB，这类人群长期的运动训练背景与哮喘的发生密不可分，但在哮喘病情有效控制及运动训练强度合理安排的情况下，EIA和EIB的发生率将大大降低。

表1 基于人群和诱因的症状发生情况一览表

Table 1 List of Symptoms Occurrence Based on Population and Inducements

诱因	症状	人群			
		普通人	哮喘患者	未患哮喘的运动员	已患哮喘的运动员
非运动 诱因	支气管痉挛	部分出现	出现	部分出现	出现
	哮喘	不出现	出现	不出现	出现
	气道高反应性（BHR）	不出现	出现	不出现	出现
运动 诱因	运动诱发性支气管痉挛（EIB）	部分出现	部分出现	部分出现	出现
	运动诱发性哮喘(EIA)	不出现	部分出现	不出现	出现

近期，国外诸多学者也就运动员哮喘群体进行了类型划分，最具代表性的是Mariana Couto 等^[33]对来自葡萄牙和挪威的150名符合哮喘诊断标准的高水平运动员进行的潜在类别分析。通过分析，他将运动员哮喘群体划分为两个集

群：“过敏性哮喘”和“运动性哮喘”。前者是指哮喘伴随着过敏性鼻炎和过敏性疾病的发生，以及呼出的一氧化氮水平增加；后者是指出现了运动诱发的呼吸道症状以及支气管高反应性现象但并不出现过敏特征（图2），而特定的

训练和比赛环境暴露则与“运动性哮喘”有关。此种群落分析有助于更进一步认识运动员哮喘群体, 并且为部分运动员群体对常规哮喘药物治疗适应不良的现象提供了新的

提示: 部分哮喘运动员的哮喘症状和病理生理机制有别于普通过敏性哮喘, 如何针对性的诊断和控制该群体的哮喘症状有待深入研究和区别对待。

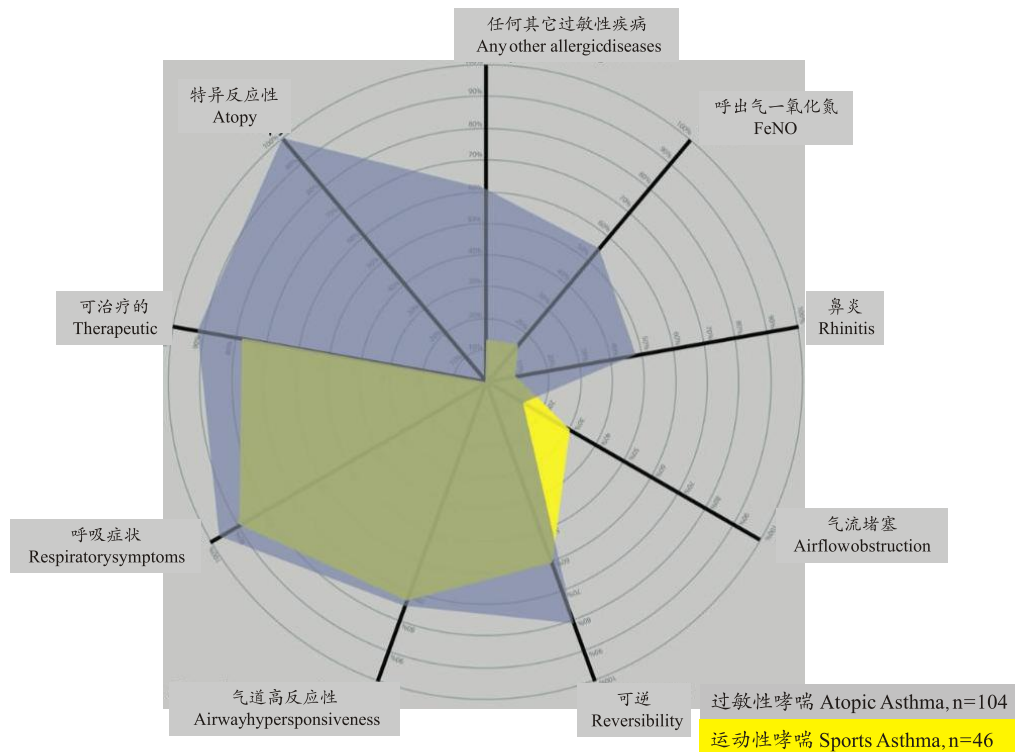


图2 潜在集群分析中运动员呈现出每个变量的百分比^[33]

Figure 2. Percent of Athletes Presenting Each of the Variables Included for LCA^[33]

2 正视运动诱因及运动员高发哮喘

2.1 运动诱发支气管痉挛及哮喘

目前, 大量研究已经证实哮喘患者在运动后出现明显支气管痉挛现象; 即使是未被诊断为哮喘的部分人群, 在进行中等强度运动后会出现轻微的支气管痉挛^[25], 而在剧烈运动后则出现肺功能明显减弱, 并显示出发展为哮喘的危险因素^[106]。运动诱发哮喘症状的严重与否本质上取决于气道潜在炎症水平的高低^[94]。研究发现, 运动可诱导绝大部分未合理采用抗炎治疗的哮喘患者发病; 对于已经诊断为哮喘的人群, 不同持续时间、运动强度和运动方式均能引起运动后不同程度的呼吸功能减弱和呼吸道阻力上升^[34]。

早在20世纪90年代, Beck等^[12]已就运动对哮喘患者肺功能的影响做了一系列的探究。他们对哮喘患者实施了3种不同方案的运动干预来评价运动中气道功能 ($1s$ 用力呼气容积, Forced expiratory volume in one second, FEV_1) 变化情况。受试患者安静状态下具备正常的肺功能, 分组进行持续负荷运动 (36 min 50% $\dot{V}O_{2max}$ 功率自行车), 间歇运动 (6 min 60% $\dot{V}O_{2max}$ 、6 min 40% $\dot{V}O_{2max}$, 重复进行36 min), 以及递增负荷运动 (安静状态到最大运动强度共持续11 min); 递增负荷运动中, FEV_1 水平与安静状态下无明显区别, 但在运动结束后出现最为显著地降低。相反, 在间歇

运动中, FEV_1 随着运动强度的增加而增加, 随着运动强度的降低而降低, 运动结束后, FEV_1 呈显著下降; 在持续负荷运动中, FEV_1 值在运动中缓慢下降, 运动结束后显著降低, 证明持续时间30 min以上的运动及递增负荷运动可使哮喘患者无论是在运动中还是运动结束后, 肺功能均下降。Beck^[11]等人后续的研究发现, 即使是6 min的60% $\dot{V}O_{2max}$ 的运动也可造成哮喘患者运动后肺功能的显著降低。

Beck等人的研究结果与其它早先的研究结论相一致。Suman等^[102]研究发现, 哮喘患者在进行20 min 70%~80% $\dot{V}O_{2max}$ 负荷运动后, 呼吸道阻力上升了50%。Stirling DR等^[98]在让哮喘患者进行12 min 75%个体最大心率跑台运动后, 气道阻力显著上升。Irnell 和Swartling等^[52]对101名哮喘患者进行呼吸流速峰值测定, 发现安静状态下呼吸峰值流速平均值为53%, 而在运动后, 呼吸峰值流速平均值降低至45%。

综上所述, 维持6~36 min的中等至大强度运动均能引起哮喘患者 FEV_1 值在运动中缓慢下降以及运动后显著下降, 呼吸道阻力持续上升。对普通个体而言, 不适宜的运动强度均能引起支气管出现急性收缩反应。运动过程中由于交感神经支配和摄氧量的需求, 支气管呈舒张状态; 而在运动结束后的恢复期, 运动中支气管所遭受的理化刺激

加上迷走神经控制增强, 支气管呈反射性的收缩, 哮喘患者在此期间则更易出现支气管痉挛和哮喘症状。

尽管如此, 我们不能片面的得出哮喘患者不宜运动的错误结论。以上研究均采用一次性中等及以上强度运动试验来观察运动中和运动后气道阻力和FEV₁的情况, 无法得知运动后经较长时间恢复, 气道状态是否得到改善, 以及长期规律运动带来的气道适应和肺功能改善情况。此外, 哮喘是异质性疾病, 个体差别很大, 哮喘患者之间气道炎症情况 (是否为急性发作期)、用药情况和发病诱因均不甚一致, 不适合将整体呼吸机能测试的平均值来说明问题, 更应注重个体的、干预前后的呼吸机能变化趋势, 从大样本量哮喘个体干预前后的变化趋势中进行归类得出结论。

2.2 运动员群体高发哮喘的现状

自20世纪80年代起, 科研人员和医生们就开始通过多种试验手段来评价运动员的气道功能; 到目前为止, 已经有大量的研究报道了不同年龄、不同项目、不同水平的运动员EIA和EIB的发病率 (表2)。据推测, 参加特定项目的运动员 (如游泳和冬季项目), 半数以上被诊断患有哮喘。由此, 哮喘被列为高水平运动员中最为常见的慢性疾病之一^[42]。

20世纪一项对659名意大利奥林匹克运动员进行的4次横断面调查研究显示: 哮喘及支气管痉挛的患病率为从2000年11.3%显著增加至2008年的17.2%。肺部功能异常的现象同样在我国高水平运动员中得以显现。参加2006年多哈亚运会的中国国家队285名运动员中, 48.1%的运动员存在肺通气及小气道功能的异常, 其中以耐力项群和对抗性项群居多, 肺功能异常情况的持续将直接造成气道炎症、支气管痉挛以及哮喘的发生^[1]。全世界范围内, 高水平运动员群体高发哮喘以及肺部功能异常的情况, 究其根源, 是由于其长期进行大强度、大运动量和长时间的训练造成的。此外, 在竞技体育残酷竞争的现实下, 各项比赛记录被不断打破, 教练员与运动员力求突破人体极限, 不断增加训练量, 导致过度运动的发生, 这是造成运动员哮喘发病率逐年增高的主要原因。

普通人群和运动员发生EIA/EIB, 其深层的发病机制有着一定的相似之处, 但因为长期大强度训练和不良环境的暴露使得运动员哮喘患者存在特定的气道炎症反应和气道组织结构, 加之机体整体免疫机能和副交感神经控制的区别, 需要对这两类人群的EIA/EIB予以区别看待。

表2 运动员群体中EIA/EIB发病率研究一览表

Table 2 Studies Reporting Prevalence of EIA/EIB in Athletes

年份	受试对象	人数	测试方案	EIB诊断标准	发病率 (%)
1986 ^[108]	足球和篮球运动员	172	MT	PC ₂₀ < 25 mg/ml	50(足球), 25 (篮球)
1996 ^[100]	越野滑雪运动员	171	MT	PD ₂₀ < 1 800 ug	14~43
1996 ^[49]	国家级跑步运动员	32	FT	FEV ₁ 下降 > 10%	25
1998 ^[48]	国家级游泳运动员	29	HT	FEV ₁ 下降 > 10%	48
1998 ^[50]	国家级跑步运动员	58	FT	FEV ₁ 下降 > 10%	9
1999 ^[67]	花样滑冰运动员	29	SS, EVH	FEV ₁ 下降 > 10%	55
2000 ^[60]	不同项目运动员	100	MT	PC ₂₀ < 16 mg/ml	49
2000 ^[110]	奥林匹克冬季项目运动员	170	FT	FEV ₁ 下降 > 10%	23
2001 ^[87]	优秀冬季项目运动员	158	SS	FEV ₁ 下降 > 10%	26
2004 ^[86]	国家级女子冰壶运动员	43	SS	FEV ₁ 下降 > 10%	21
2005 ^[35]	奥林匹克夏季项目运动员	77	EVH	FEV ₁ 下降 > 10%	21~44
2005 ^[36]	高山滑雪运动员	31	SS	FEV ₁ 下降 > 10%	50
2005 ^[36]	国家级滑雪、铁人三项运动员	39	LT, MT	FEV ₁ 下降 > 10%	41(滑雪), 40(铁人三项)
2007 ^[76]	大学生运动员 (不同项目)	107	EVH	FEV ₁ 下降 > 10%	39
				FVC下降 > 5%	
				PEFR下降 > 20%	
2008 ^[77]	女性优秀游泳运动员	16	EVH, FT, LT, MT	FEV ₁ 下降 > 10%	EVH=30, FT=25
				PC ₂₀ ≤ 8 mg/ml	LT=25, MT=19
2009 ^[19]	高水平 (省级到国际级) 竞技游泳和冬季项目运动员	64	MT	PC ₂₀ < 16 mg/ml	69(游泳) 28(冬季项目)
2010 ^[29]	优秀游泳运动员	33	SS, EVH, LT	FEV ₁ 下降 > 10%	SS=3, EVH=55, LT=12
2011 ^[94]	优秀青少年游泳运动员	24	EVH, MT	FEV ₁ 下降 > 10%	65
				PD ₂₀ ≤ 2 μmol	
2015 ^[59]	自行车和铁人三项运动员	49	EVH	FEV ₁ 下降 > 10%	29
2016 ^[97]	越野滑雪运动员和游泳运动员	57	MT	PD ₂₀ ≤ 8 μmol(1.6 mg)	44(越野滑雪) 48(游泳)
2017 ^[17]	预备职业球队青年足球运动员	85	EVH	FEV ₁ 下降 > 10%	16
2017 ^[84]	青少年优秀游泳运动员	101	MaT, SS	FEV ₁ 下降 > 10%	MaT=48.7(女性), 35.8(男性)
	网球运动员	86			SS=15.1(女性), 7.7(男性)

注: CO₂自主过度通气 (eucapnic voluntary hyperpnea, EVH); 呼气峰值流速 (peak expiratory flow rate, PEFR); 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC); 场地试验 (field test, FT); 实验室运动试验 (laboratory exercise test, LT); 特定项目运动激发试验 (sport-specific exercise challenge, SS); 乙酰甲胆碱激发试验 (methacholine provocative test, MT); 甘露醇激发试验 (mannitol provocation test, MaT); 引起通气功能指标 (如FEV₁) 下降20%的激发剂浓度 (provocative concentration, PC₂₀), 单位为mg/L; 引起通气功能指标 (如FEV₁) 下降20%的激发剂剂量 (provocative dose, PD₂₀)。

2.3 EIA和EIB的病理生理机制

任何对人体某一器官系统的功能进行研究时, 都不能将其从整体中割裂, 而是时刻将人作为一个设计精良的整体来看待, 运动对于呼吸道的控制亦是如此。神经、内分泌和免疫系统的相互作用虽不明显但是贯穿始终。

本部分基于对运动中神经、内分泌和免疫系统相互调

节的基础上, 从5种假说出发, 探讨EIA/EIB病理生理机制(图3)。几种假说在解释EIA和EIB的发生过程中有着不同的侧重点, 但彼此间存在相互联系。有关哮喘患者和正常人在运动过程中气道阻力和肺功能变化的详细描述及正常人运动过程中交感神经和副交感神经的相互平衡作用可分别参照Robert W. Gotshall^[44]和James P. Fisher等^[41]作的综述。

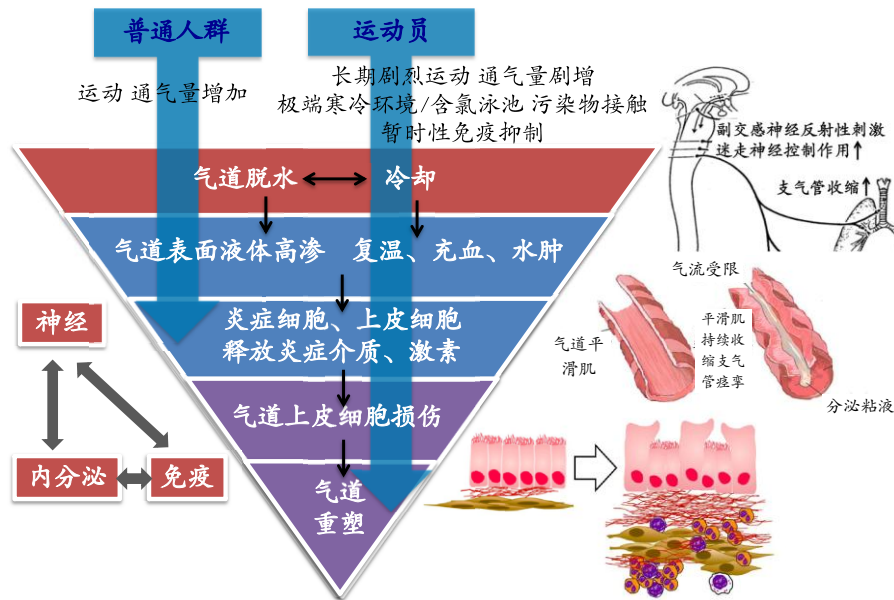


图3 普通人群和运动员EIA/EIB病理生理机制示意图

Figure 3. Diagram of Pathophysiological Mechanism of EIA/EIB in General Population and Athletes

2.3.1 超渗透压假说

20世纪80年代, Anderson等人提出了“超渗透压假说”^[3, 5]。进行中等强度运动时, 吸入的干燥气体可在近端支气管内进行加温加湿处理, 这些气道表面的液体不超过1 ml; 当以60 L/min通气量进行呼吸时, 气道表面30%的水分需要用来湿润这些干燥气体^[2]。随着运动强度的上升, 以及吸入更多的干冷气体, 需要更多的气道水分参与此过程, 水分的蒸发浓缩导致Na⁺、Cl⁻、Ca²⁺和K⁺离子浓度的上升, 从而造成粘膜纤毛清除率的降低及气道粘膜表面液体的高渗^[3, 8]。这种渗透梯度刺激肥大细胞释放如组胺、白三烯和前列腺素等炎症介质^[7]。其中, 白三烯可激活特异性受体并引起气道平滑肌收缩和粘液分泌^[6, 53], 从而导致气道狭窄以及出现运动性支气管痉挛, 吸入甘露醇试验来诊断气道高反应性支持了该假说的成立^[22]。

2.3.2 气道重加温假说

20世纪80年代末、90年代初, McFadden等^[54-56]提出了运动后气道的重加温是引发运动性支气管痉挛的原因。根据此假说, 运动过程中伴随的高通气量使气道上皮细胞表面冷却。并且在运动过程中, 尤其是运动结束后, 气道开始了重加温的过程, 这是继之前气道冷却后的阶段。复温过程引起继发性充血, 毛细血管的渗透性增加, 导致液体

从毛细血管渗漏到粘膜下层, 气道水肿, 肥大细胞遭受刺激释放炎症介质, 引发气道炎症和支气管收缩^[4]。较高的气道血管通透性被证实与哮喘患者运动性支气管痉挛严重程度直接相关^[57]。研究发现, 竞技游泳运动员, 无论其是否患有哮喘, 其气道微血管通透性与哮喘患者相似, 而肺功能和气道高反应性并没有相关关系^[74]。此外, 气道的冷却反射性刺激副交感神经, 导致迷走神经作用增强引起支气管痉挛; 最初引起支气管静脉的反射性血管收缩以起到保温作用, 随后在运动结束后次级气道通过支气管充血、水肿以及进一步缩小气道来恢复温度^[27]。

2.3.3 上皮细胞损伤及气道重塑假说

Anderson等^[7]提出上皮细胞损伤是造成优秀运动员运动性支气管痉挛的原因。最初是马拉松运动员在耐力训练后, 发生气道上皮细胞损伤^[30], 支持此假说的证据在于气道损伤标志物的血清克拉氏细胞蛋白(Clara cell protein 16, CC16)及痰液中支气管上皮细胞的发现^[89]。急性剧烈运动后, 尿液^[13, 83]和血清^[24, 30]中CC16含量增多, 此现象也同样出现在自主过度通气的运动员中^[41]。此外, 肺刺激物三氯胺暴露也可使CC16表达上升^[23], 提示运动伴随的气道理化刺激和污染物均能造成上皮细胞损伤。除CC16外, 冬季项目和游泳项目运动员痰液中出现大量的气道上皮细胞也

证明了运动对于气道上皮造成损伤。粘蛋白分泌细胞替代纤毛上皮细胞是气道上皮细胞损伤的后果之一,运动员显示出比健康成人和哮喘患者更多的杯状细胞增生以及更高水平的粘蛋白表达^[8]。损伤的气道上皮细胞导致气道中损伤相关分子模式(Damage Associated molecular patterns, DAMPs)的增多^[89],继而引发一系列炎症反应,这些物质的长期暴露可导致平滑肌收缩特性的改变,使其对支气管收缩介质更为敏感^[7]。

气道重塑是气道上皮细胞损伤并呈持续炎症的结果,也是哮喘的特征性变化,这种结构的改变包括上皮纤维化、气道平滑肌增生肥大、杯状细胞和黏膜腺体增生及血管增殖等。游泳运动员气道中可观察到较大的黏膜下I型和III型胶原蛋白表达和腱生蛋白沉积^[18];优秀的冬季项目运动员气道中,也观察到比正常人更多的腱生蛋白厚度和炎症细胞数目^[58]。

2.3.4 气道炎症假说

气道炎症是运动性支气管痉挛和哮喘发生发展的关键,也是所有假说最核心的部分。哮喘的经典发病机制是以嗜酸性粒细胞和肥大细胞浸润为主, Th2型炎症反应增强的气道炎症过程。成人竞技游泳运动员支气管活体观察到嗜酸性粒细胞和肥大细胞数量的增多^[18],并且哮喘患者运动试验后的尿液^[75,82]和痰液中检测出白细胞三烯E4或前列腺素D2的代谢物(肥大细胞介质释放的标志物),证实了经典哮喘气道炎症反应在EIA/EIB病理机制中的作用^[46,75,82]。

新近研究发现,运动员哮喘患者诱导痰中存在大量中性粒细胞^[16,31],白细胞介素17A(Interleukin 17A, IL-17A)细胞因子高表达以及在耐力项目运动员外周血中Th17细胞显著增加, Treg细胞持续下降^[80]。此外,对运动员人群气道炎症的大量研究显示,耐力性项目运动员(游泳,越野滑雪、马拉松)气道中的中性细胞数量, IL-8、IL-1 β 、IL-17A、IL-6、肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- α 均显著高于普通人群^[96,101],与中性粒细胞性哮喘病人气道中的炎症情况高度相似,并且运动员无论是在训练后即刻还是在休息期间,气道炎症水平均没有明显差异;提示,急性剧烈运动可以提高气道炎症水平,长期高强度训练的运动员在遭受反复运动刺激后,形成了气道慢性炎症。尽管尚未有明确的研究证明患哮喘的运动员是属于中性粒细胞性哮喘,但可以推测,中性粒细胞以及Th17型炎症反应在运动致使哮喘发病进程中起重要作用。

除运动造成气道本身炎症外,近些年还出现了神经源性气道炎症的观点^[72]。研究发现,剧烈运动可引起循环神经源性炎症刺激因子P物质表达升高^[63],这可能是由于PPT-1基因上调导致的结果, PPT-1基因是P物质和NK-1受体的来源。Teixeira等^[103]系统地比较了P物质和游泳应激诱导小鼠产生的行为和免疫学效应,并研究了NK-1受体参与调节这些效应的作用。结果显示,小鼠体内注射P物质可表现出

类似于游泳行为的应激效应,而NK-1受体的拮抗剂则抑制了游泳应激效应^[103]。然而在人类中,神经源性气道炎症在EIA和EIB的发病机制中的作用一直没有得到充分研究。

2.3.5 神经元激活假说

已有研究证实,反复大强度训练可以使迷走神经占据支配地位,这不仅可以造成优秀运动员静息心动徐缓,还可引起支气管肌紧张,因而支气管痉挛的易感性随之增加^[72]。越来越多的研究论证了运动引起的自主神经功能异常可支持此假说成立^[40]。

纵观50多年的研究历史,关于高水平运动员患哮喘和支气管痉挛的发病机制探究主要集中于:“超渗透压”、“气道重加热”、“上皮细胞损伤及气道重塑”、“气道炎症”和“神经元激活”这5个方面^[20]。将这些不同角度和不同侧重点进行的研究结论和观点相互串联,得出较为完整、一致的发病机理是:高水平优秀运动员在经常性剧烈运动的过程中,每分钟通气量急剧上升,大量外界气体进入呼吸道,造成呼吸道热量、水分的丢失,同时动员小气道参与加温气体,气道黏膜层的干燥和气道表面液体渗透压的增高使气道上皮细胞损伤,天然免疫细胞大量动员,粘液及炎症介质分泌增加,血管通透性增加,微血管渗漏和血浆物质渗出使气道平滑肌反应性增高;炎症反应持续发展使上皮纤维化、气道平滑肌增生肥大、杯状细胞和黏膜腺体增生及血管增殖,气道缩窄、气流受限,引发支气管痉挛。此外,长期剧烈运动造成迷走神经控制作用增强及系统免疫受到短暂抑制,加之过多污染物和变应原进入气道,极大增加支气管痉挛和过敏性呼吸道疾病的发生率^[65,78,85,86]。这些研究可以给出提示,高水平运动员以及其他相关污染环境暴露的职业人群进行气道保护的预防性策略是非常重要的。

尽管运动员群体具备较高的EIA/EIB的发病风险,但并不因此影响竞技能力的发挥。在运动员哮喘患者症状得到很好的控制后,仍能参加同级别的奥林匹克及其它顶级水平的国际比赛。甚至有研究报道,患哮喘的运动员相比于非哮喘运动员能赢得更多的金牌^[42],这也有待进一步论证。

3 规律适度运动对健康的益处及与EIA/EIB的平衡

运动可以改善哮喘并且提高生活质量,这是当前科学家们达成的共识^[91]。尽管多数人都能够意识到运动对于健康的益处,然而,医生们还尚未将足量的身体活动作为重要的处方之一,加之哮喘患者不宜运动的传统片面观点,让大部分哮喘患者对运动望而却步。

Philipp等^[98]对包含599名哮喘患者的17项研究进行了Meta分析,结果显示:在哮喘患者无呼吸道症状的时期内,运动可以显著改善FEV₁和运动能力, BHR显示出轻微改善。与对照组相比,运动可以显著改善生活质量

(17%)、BHR (53%)、EIB (9%) 和FEV₁(3%)。Avallone等^[10]也就2013年以前的相关实验性文章进行了综述, 总结出的结论为: 哮喘患者相比于普通人更少地参与体育活动, 缺乏体力活动的哮喘患者显示出对健康的消极影响, 规律有氧运动可以改善哮喘症状的管理、肺功能及心理健康。

一项随机对照试验显示^[88], 持续12周、每周3次的有氧及抗阻训练对于改善肥胖哮喘患者气道炎症反应有着良性作用。西方国家静坐少动及超重、肥胖的人群一直处于较高水平^[9], 研究显示, 体重增加和肥胖使入侵性哮喘的发病率增加近一倍^[71]。并且肥胖人群在运动过程中出现的类似哮喘症状的气喘、呼吸困难等, 可能是由于缺乏体力活动或其它上呼吸道结构异常导致的, 要予以区别对待。

临床试验发现, 规律运动可起到抵抗免疫球蛋白E (Immunoglobulin E, IgE) 的作用, 降低患哮喘儿童总的和抗原特异性IgE的水平^[73]。无论是经过3个月有氧训练或

是一次游泳课训练, 经运动或乙酰甲胆碱试验测得的儿童支气管反应性均下降。除此之外, 在患哮喘的成年人中, 3个月的有氧训练降低了痰液嗜酸性粒细胞以及呼出的一氧化氮的水平^[39, 69, 109]。规律运动同样影响了气道的重塑^[92], 在哮喘动物模型中, 有氧运动训练增加了抗炎细胞因子, 降低了炎症介质的表达并恢复气道重塑^[93]。

此外, 研究显示, 无论是儿童还是成年人, 在哮喘疾病没有得到很好的控制时, 身体锻炼也不会引起疾病的加重^[73, 105]。相反, 积极鼓励哮喘儿童们参加有氧锻炼可有效地缓解因疾病造成的焦虑, 非常适用具有较高社会心理困扰的哮喘患者及家庭^[70, 90]。参与体育活动也可促进孩子正常的心理发育及神经肌肉的协调性^[61, 62], 推荐儿童和青少年每天参加至少持续60 min的身体活动^[21]。美国运动医学学会 (American College of Medicine, ACSM) 和美国疾病控制及预防中心也就成年哮喘患者有氧、无氧和柔韧性运动处方的具体内容以及相关注意事项形成了推荐建议 (表3)。

表3 成年哮喘患者运动处方 (FITT) 建议^[81, 95]

Table 3 FITT Recommendations for Individuals with Asthma

	有氧运动	抗阻运动	柔韧性
频率 (Frequency)	一周内大部分时间处于活动状态; 推荐一周参加3~5天有氧运动。	每周至少两天, 每次锻炼之间至少安排1天的休息时间。	每周大于2~3天
强度 (Intensity)	以中等强度 (40%~59% HRR或VO ₂ R) 开始, 如果得以适应, 一个月后进阶到60%~70% HRR或VO ₂ R。	肌肉力量: 对于初学者而言, 以60%~70% 1RM强度开始; 对于有经验的力量训练者而言, 可进行≥80% 1RM的强度。 肌肉耐力: <50% 1RM。	拉伸至感觉紧绷或轻微不适的点
持续时间 (Time)	逐步递进至每天30~40 min, 可以一次性完成或者分开完成, 每次至少完成10 min。	肌肉力量: 2~4组, 每组进行8-12次重复; 肌肉耐力: ≤2组, 每组进行15-20次重复。	静态拉伸维持10~30s; 每个动作重复2~4次
运动种类 (Type)	大肌肉群参与的有节律的运动项目, 如, 快走、跑步、自行车、游泳或水上运动。	能够动用到主要大肌肉群的动作, 自重或器械练习。	静态、动态拉伸和/或PNF。
注意事项 (Cautions)	避免在一天中最冷的时候锻炼, 如清晨和夜晚; 避免在空气污染最重的时间锻炼。在室内进行锻炼时, 同样要防止烟雾和污染源; 运动前后分别进行10 min热身和放松; 如果较长时间不运动, 在开始运动时时间不宜过长 (10~15 min), 每次递增5 min, 并持续2~4周; 运动前、中 and 后都注重补水; 运动时不宜强度过高, 以防哮喘发作和诱发运动损伤。	避免发力时屏气, 防止血压发生剧烈变化; 如果有关节或其它健康相关问题, 所有涉及主要肌群的练习以一组开始, 重复10~15次; 如要增加一组训练量, 当下强度需能完成15~20次。	

注: 1RM (1 Repetition Maximum) 一次最大重复, 最大负荷; HRR (Heart Rate Reserve) 储备心率; PNF (Proprioceptive Neuromuscular Facilitation) 本体感觉神经肌肉促进疗法; VO₂R (Oxygen uptake reserve) 储备摄氧量。

“生物多样性假说”观点认为, 运动可增加环境基因组和人类微生物基因组之间更大的相互作用机会^[32]。城市化过程和久坐不动的生活方式导致了生物多样性的丧失, 较少的人类微生物群 (失调) 和免疫功能障碍 (耐受性差), 最终致使临床疾病发生^[45]。对健康和患病个体的宏基因组学和其他研究表明, 生物多样性减少以及肠道和皮肤微生物群组成的改变与各种炎症状态有关, 包括哮喘, 过敏, 炎症性肠病, 1型糖尿病和肥胖症^[45]。如果哮喘和过敏人群能够维持足够的身体活动水平, 特别是在自然生物多

样性的环境下, 他们将不太可能遭受与久坐生活方式相关的不良健康事件, 如心脏病、中风或糖尿病等, 并且可以改善其哮喘症状。

综上所述, 身体活动与EIA和EIB发病率的关系总体呈现出剂量依赖型关系, A. Moreira 和 L. Delgado提出的“U”型曲线对其作出很好的解释^[43]: 中等强度身体活动有着最低的哮喘发病率, 随着运动强度的上升, 哮喘发病率随之提高 (图4), 这与规律中等强度运动所带来的整体健康效益密不可分。

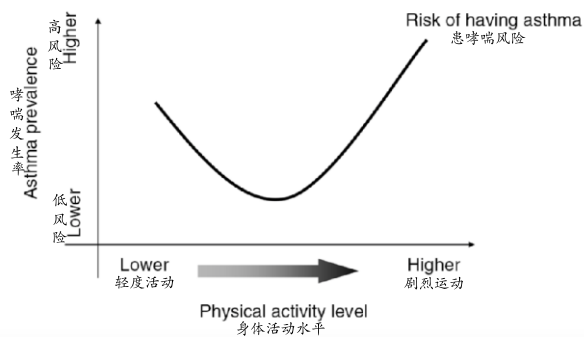


图4 身体活动与哮喘发生率间的剂量依赖性曲线图^[43]

Figure4. Suggested Dose-response Relationship between Physical Activity and Asthma Risk^[43]

4 结语

2017版GINA^[107]中,“控制哮喘症状和减少未来发病率——非药物干预”这部分中列出了身体活动这一项,并作出了如下描述:鼓励哮喘患者进行常规体育活动,以获得一般健康益处;对于运动诱发性支气管痉挛的预防和管理提供建议;规律的体力活动可改善心肺功能,但目前没有明确其对肺功能和哮喘症状的具体益处(除患哮喘的年轻人可通过游泳运动获得益处外);目前无证据证明哪种类型的身体活动是最优的,故无法推荐最合适的锻炼方式。

总的说来,哮喘控制驱使哮喘管理,探究运动的益处会对制定新的哮喘管理策略产生影响。普通哮喘患者,在哮喘症状得到很好控制时,根据自身体能状况,积极进行规律的中等强度体育锻炼很有必要;竞技运动员,根据其所从事的运动项目,应就哮喘发展的症状以及气道高反应性进行持续监测,并且尽可能减少极端环境和污染源暴露,做好气道防护;同时,早期诊断和系统抗炎治疗可以使运动员继续参与运动并不会对其竞技表现造成负面影响^[3027]。未来,对于运动诱发性支气管痉挛和哮喘的深层机制,包括遗传易感性、神经内分泌调节及Th2/Th17免疫调节等需要更为深入的研究。此外,研究并设计多种治疗性质的身体活动干预处方,以配合当前的药物治疗方案也是当下对运动科学和呼吸医学领域人才交叉合作提出的新的课题。

参考文献:

[1] 崔蓉, 马云, 贺蓓, 等. 中国优秀运动员肺功能调查与分析 [J]. 中国运动医学杂志, 2006, 25(3): 334-336.

[2] ALI Z, NORSEK P, ULRIK C S. Mechanisms and management of exercise-induced asthma in elite athletes [J]. J Asthma, 2012, 49(5): 480-486.

[3] ANDERSON S D. Is there a unifying hypothesis for exercise-induced asthma? [J]. J Allergy Clin Immunol, 1984, 73(5): 660-665.

[4] ANDERSON S D, DAVISKAS E. The mechanism of exercise-induced asthma is... [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(3): 453-9.

[5] ANDERSON S D, DAVISKAS E, SMITH C M. Exercise-induced

asthma: a difference in opinion regarding the stimulus [J]. Allergy Pro J, 1989, 10(3): 215-226.

[6] ANDERSON S D, HOLZER K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(3): 419-428.

[7] ANDERSON S D, KIPPELEN P. Airway injury as a mechanism for exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(2): 225-235.

[8] ANDERSON S D, KIPPELEN P. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis [J]. Curr Allergy Asthm R, 2005, 5(2): 116-22.

[9] ARIE S. What can we learn from asthma in elite athletes? [J]. BMJ, 2012, 344(2): 1-3.

[10] AVALLONE K M, MCLEISH A C. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature [J]. J Asthma, 2013, 50(2): 109-116.

[11] BECK K C, HYATT R E, MPOUGAS P, et al. Evaluation of pulmonary resistance and maximal expiratory flow measurements during exercise in humans [J]. J Appl Physiol, 1999, 86(4): 1388-1395.

[12] BECK K C, OFFORD K P, SCANLON P D. Bronchoconstriction occurring during exercise in asthmatic subjects [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 149(1): 352-357.

[13] BOLGER C, TUFVESSON E, ANDERSON S D, et al. Effect of inspired air conditions on exercise-induced bronchoconstriction and urinary CC16 levels in athletes [J]. J Appl Physiol, 2011, 111(4): 1059-1065.

[14] BOLGER C, TUFVESSON E, SUE-CHU M, et al. Hypernea-induced bronchoconstriction and urinary CC16 levels in athletes [J]. Med Sci Sport Exer, 2011, 43(7): 1207-1213.

[15] BONINI M, GRAMICIONI C, FIORETTI D, et al. Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes [J]. Curr Opin Allergy Cl, 2015, 15(2): 184-192.

[16] BONSIGNORE M R, MORICI G, RICCOBONO L, et al. Airway cells after swimming outdoors or in the sea in nonasthmatic athletes [J]. Med Sci Sports Exerc, 2003, 35(35): 1146-1152.

[17] BOUGAULT V, DROUARD F, LEGALL F, et al. Allergies and exercise-induced bronchoconstriction in a youth academy and reserve professional soccer team [J]. CLIN J Sport Med, 2017, 27(5): 450-6.

[18] BOUGAULT V, LOUBAKI L, JOUBERT P, et al. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2): 351-358.e1.

[19] BOUGAULT V, TURMEL J, STLAURENT J, et al. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes [J]. Eur Respir J, 2009, 33(4): 740-746.

[20] BOULET L P, O'BYRNE P M. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes [J]. NEW ENGL J MED, 2015, 372(7): 641-648.

[21] BRANCA F, NIKOGOSIAN H, LOBSTEIN T. The challenge of

- obesity in the WHO European Region and the strategies for response: summary [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2008, 40(3): 588-589.
- [22] BRANNAN J D, KOSKELA H, ANDERSON S D, *et al.* Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(4): 1120-1126.
- [23] BROECKAERT F, BERNARD A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 30(4): 469-475.
- [24] CARBONNELLE S, FRANCAUX M, DOYLE I, *et al.* Changes in serum pneumoproteins caused by short-term exposures to nitrogen trichloride in indoor chlorinated swimming pools [J]. *Biomarkers*, 2002, 7(6): 464-478.
- [25] CARLSEN K C L, HÅLAND G, DEVULAPALLI C S, *et al.* Asthma in every fifth child in Oslo, Norway: a 10-year follow up of a birth cohort study [J]. *Allergy*, 2010, 61(4): 454-460.
- [26] CARLSEN K H. Asthma in Olympians [J]. *Paediatr Respir Rev*, 2016, 17(1): 34-35.
- [27] CARLSEN K H. The breathless adolescent asthmatic athlete [J]. *Eur Respir J*, 2011, 38(3): 713-720.
- [28] CARLSEN K H, ANDERSON S D, BJERMER L, *et al.* Exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: part I of the report from the joint task force of the European Respiratory Society (ERS) and the European academy of allergy and clinical [J]. *Allergy*, 2008, 63(4): 387-403.
- [29] CASTRICUM A, HOLZER K, BRUKNER P, *et al.* The role of the bronchial provocation challenge tests in the diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction in elite swimmers [J]. *Brit J Sport Med*, 2010, 44(10): 736-740.
- [30] CHIMENTI L, MORICI G, PATERNÒ A, *et al.* Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(6): 857-862.
- [31] CHUNG K F, PAVORD I D. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough [J]. *Lancet*, 2008, 371(9621): 1364-1374.
- [32] CLARKE S F, MURPHY E F, O'SULLIVAN O, *et al.* Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity [J]. *Gut*, 2014, 63(12): 1913-1920.
- [33] COUTO M, STANG J, HORTA L, *et al.* Two distinct phenotypes of asthma in elite athletes identified by latent class analysis [J]. *J Asthma*, 2015, 52(9): 897-904.
- [34] CRIMI E, BARTALUCCI C, BRUSASCO V. Asthma, exercise, and the immune system [J]. *Exerc Immunol Rev*, 1996, 2(1): 45-64.
- [35] DICKINSON J W, WHYTE G P, MCCONNELL A K, *et al.* Impact of changes in the IOC-MC asthma criteria: a British perspective [J]. *Thorax*, 2005, 60(8): 629-632.
- [36] DURAND F, KIPPELEN P, CEUGNIET F, *et al.* Undiagnosed exercise-induced bronchoconstriction in ski-mountaineers [J]. *Int J Sports Med*, 2005, 26(03): 233-237.
- [37] EGGLESTON P A, KAGEY-SOBOTKA A, SCHLEIMMER R P, *et al.* Interaction between hyperosmolar and IgE-mediated histamine release from basophils and mast cells [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1984, 130(1): 86-91.
- [38] EICHENBERGER P A, DIENER S N, KOFMEHL R, *et al.* Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sports Med*, 2013, 43(11): 1157-70.
- [39] FANELLI A, CABRAL A L, NEDER J A, *et al.* Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic children [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2007, 39(9): 1474-1480.
- [40] FILIPE J A, FALCÃO-REIS F, CASTRO-CORREIA J, *et al.* Assessment of autonomic function in high level athletes by pupillometry [J]. *Auton Neurosci*, 2003, 104(1): 66-72.
- [41] FISHER J P, YOUNG C N, FADEL P J. Autonomic adjustments to exercise in humans [J]. *Compr Physiol*, 2015, 5(2): 475-512.
- [42] FITCH K D. An overview of asthma and airway hyper-responsiveness in Olympic athletes [J]. *Brit J Sport Med*, 2012, 46(6): 413-416.
- [43] GIACCO S R D, FIRINU D, BJERMER L, *et al.* Exercise and asthma: an overview [J]. *Eur Clin Respir J*, 2015, 2(1): 1-13.
- [44] GOTSHALL R W. Airway Response during Exercise and Hyperpnoea in Non-asthmatic and asthmatic individuals [J]. *Sports Med*, 2006, 36(6): 513-27.
- [45] HAAHTELA T, HOLGATE S, PAWANKAR R, *et al.* The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2013, 6(1): 1-18.
- [46] HALLSTRAND T S, MOODY M W, WURFEL M M, *et al.* Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction [J]. *AM J RESP CRIT CARE*, 2005, 172(6): 679-686.
- [47] HELENIUS I, HAAHTELA T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(3): 444-452.
- [48] HELENIUS I J, RYTILÄ P, METSO T, *et al.* Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers [J]. *Allergy*, 2010, 53(4): 346-352.
- [49] HELENIUS I J, TIKKANEN H O, HAAHTELA T. Exercise-induced bronchospasm at low temperature in elite runners [J]. *Thorax*, 1996, 51(6): 628-629.
- [50] HELENIUS I J, TIKKANEN H O, HAAHTELA T. Occurrence of exercise induced bronchospasm in elite runners: dependence on atopy and exposure to cold air and pollen [J]. *Brit J Sport Med*, 1998, 32(2): 125-129.
- [51] HULL J H, PAVORD I D. Treating asthma exacerbations in athletes: TUE or not TUE? [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 6(1): 8-10.

- [52] IRNELL L, SWARTLING S. Maximal expiratory flow at rest and during muscular work in patients with bronchial asthma [J]. *Scand J Respir Dis*, 1966, 47(2): 103-113.
- [53] JR D E, WASSERMAN S I, SOTER N A, *et al.* Evaluation of role played by mediators of immediate hypersensitivity in exercise-induced asthma [J]. *J Clin Invest*, 1980, 65(3): 659-665.
- [54] JR M F. Exercise-induced asthma: Assessment of current etiologic concepts [J]. *Chest*, 1987, 91(6 Suppl): 151S.
- [55] JR M F E. Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon [J]. *LANCET*, 1990, 335(8694): 880-883.
- [56] JR M F E, LENNER K A, STROHL K P. Postexercise airway rewarming and thermally induced asthma. New insights into pathophysiology and possible pathogenesis [J]. *J Clin Invest*, 1986, 78(1): 18-25.
- [57] KANAZAWA H, ASAI K, HIRATA K, *et al.* Vascular involvement in exercise-induced airway narrowing in patients with bronchial asthma [J]. *Chest*, 2002, 122(1): 166-170.
- [58] KARJALAINEN E M, LAITINEN A, SUECHU M, *et al.* Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine [J]. *Am J Resp Crit Care*, 2000, 161(6): 2086-2091.
- [59] KOCH S, MACINNIS M J, SPORER B C, *et al.* Inhaled salbutamol does not affect athletic performance in asthmatic and non-asthmatic cyclists [J]. *Brit J Sport Med*, 2015, 49(1): 51-55.
- [60] LANGDEAU J B, TURCOTTE H, BOWIE D M, *et al.* Airway hyperresponsiveness in elite athletes [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(5): 1479-1484.
- [61] LAUKKANEN A, PESOLA A, HAVU M, *et al.* Relationship between habitual physical activity and gross motor skills is multifaceted in 5- to 8-year-old children [J]. *Scand J Med Sci Spor*, 2014, 24(2): e102-e110.
- [62] LEES C, HOPKINS J. Effect of aerobic exercise on cognition, academic achievement, and psychosocial function in children: a systematic review of randomized control trials [J]. *Prev Chronic Dis*, 2013, 10(10): E174.
- [63] LIND H, BRUDIN L, LINDHOLM L, *et al.* Different levels of sensory neuropeptides (calcitonin gene-related peptide and substance P) during and after exercise in man [J]. *Clin Physiol*, 2010, 16(1): 73-82.
- [64] LOFTUS P A, WISE S K. Epidemiology of asthma [J]. *Curr Opin Otolaryngo*, 2016, 24(3):
- [65] LUMME A, HAAHTELA T, ÖUNAP J, *et al.* Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma in elite ice hockey players [J]. *Eurrespirj*, 2003, 22(1): 113-117.
- [66] MAINARDI T R, MELLINS R B, MILLER R L, *et al.* Exercise-induced wheeze, urgent medical visits, and neighborhood asthma prevalence [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(1): 127-135.
- [67] MANNIX E T, MANFREDI F, FARBER M O. A comparison of two challenge tests for identifying exercise-induced bronchospasm in figure skaters [J]. *Chest*, 1999, 115(3): 649-653.
- [68] MCFADDEN E R J, GILBERT I A. Exercise-Induced Asthma [J]. *ENT-EAR NOSE THROAT*, 1984, 63(2): 64-5.
- [69] MENDES F A, ALMEIDA F M, CUKIER A, *et al.* Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2011, 43(2): 197-203.
- [70] MENDES F A R, GONÇALVES R C, NUNES M P T, *et al.* Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial [J]. *Chest*, 2010, 138(2): 331-337.
- [71] MOREIRA A, BONINI M, GARCIALARSEN V, *et al.* Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I) [J]. *Allergy*, 2013, 68(4): 425-439.
- [72] MOREIRA A, DELGADO L, CARLSEN K H. Exercise-induced asthma: why is it so frequent in Olympic athletes? [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2011, 5(1): 1-3.
- [73] MOREIRA A, DELGADO L, HAAHTELA T, *et al.* Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children [J]. *EUR RESPIR J*, 2008, 32(6): 1570-1575.
- [74] MOREIRA A, PALMARES C, LOPES C, *et al.* Airway vascular damage in elite swimmers [J]. *Resp Med*, 2011, 105(11): 1761-1765.
- [75] O'SULLIVAN S, ROQUET A, DAHLÉN B, *et al.* Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Eur Respir J*, 1998, 12(2): 345-350.
- [76] PARSONS J P, KAEDING C, PHILLIPS G, *et al.* Prevalence of exercise-induced bronchospasm in a cohort of varsity college athletes [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, 39(9): 1487-1492.
- [77] PEDERSEN L, WINTHER S, BACKER V, *et al.* Airway responses to eucapnic hyperpnea, exercise, and methacholine in elite swimmers [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2008, 40(9): 1567-1572.
- [78] PELHAM T W, HOLT L E, MOSS M A. Exposure to carbon monoxide and nitrogen dioxide in enclosed ice arenas [J]. *Occup Environ Med*, 2002, 59(4): 224-233.
- [79] PEREIRA M C. Physical training for asthma [J]. *Cochrane Db Syst Rev*, 2014, 5(9): 1-60.
- [80] PERRY C, PICK M, BDOLACH N, *et al.* Endurance exercise diverts the balance between Th17 Cells and Regulatory T cells [J]. *Plos One*, 2013, 8(10): e74722.
- [81] PESCATELLO L, ARENA R., RIEBE D., *et al.* General Principles of Exercise Prescription. [M]//ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription [M]. 9 ed, 2013.
- [82] REISS T F, HILL J B, HARMAN E, *et al.* Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist [J]. *Thorax*, 1997, 52(12): 1030-1035.
- [83] ROMBERG K, BJERMER L, TUFVESSON E. Exercise but not mannitol provocation increases urinary Clara cell protein (CC16) in elite swimmers [J]. *Respir Med*, 2011, 105(1): 31-36.
- [84] ROMBERG K, TUFVESSON E, BJERMER L. Sex differences in asthma in swimmers and tennis players [J]. *Ann Allerg Asthma*

- Im, 2017, 118(3): 311-317.
- [85] RUNDELL K W. High levels of airborne ultrafine and fine particulate matter in indoor ice arenas [J]. *Inhal Toxicol*, 2003, 15(3): 237-250.
- [86] RUNDELL K W. Pulmonary function decay in women ice hockey players: Is there a relationship to ice rink air quality? [J]. *Inhal Toxicol*, 2004, 16(3): 117-123.
- [87] RUNDELL K W, IM J, MAYERS L B, *et al.* Self-reported symptoms and exercise-induced asthma in the elite athlete [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2001, 33(2): 208-213.
- [88] SCOTT H A, GIBSON P G, GARG M L, *et al.* Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(1): 36-49.
- [89] SEYS S F, HOX V, VAN GERVEN L, VAN, *et al.* Damage-associated molecular pattern and innate cytokine release in the airways of competitive swimmers [J]. *Allergy*, 2015, 70(2): 187-194.
- [90] SILVA D, COUTO M, MOREIRA P, *et al.* Physical training improves quality of life both in asthmatic children and their caregivers [J]. *Ann Allerg Asthma Im*, 2013, 111(5): 427-428.
- [91] SILVA D, MOREIRA A. The role of sports and exercise in allergic disease: drawbacks and benefits [J]. *Expert Rev Clin Immu*, 2015, 11(9): 993-1003.
- [92] SILVA R A, ALMEIDA F M, OLIVO C R, *et al.* Exercise reverses OVA-induced inhibition of glucocorticoid receptor and increases anti-inflammatory cytokines in asthma [J]. *Scand J Med Sci Spor*, 2016, 26(1): 82-92.
- [93] SILVA R A, ALMEIDA F M, OLIVO C R, *et al.* Airway remodeling is reversed by aerobic training in a murine model of chronic asthma [J]. *Scand J Med Sci Spor*, 2015, 25(3):e258-e266.
- [94] STADELMANN K, STENSRUD T, CARLSEN K H. Respiratory symptoms and bronchial responsiveness in competitive swimmers [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2011, 43(3): 375-381.
- [95] STAMATIS AGIOVLASITIS M B, BAYNARD T, BECK D T, C, *et al.* ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription [M], 2016.
- [96] STANG J, SIKKELAND L, TUFVESSON E, *et al.* The role of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in athlete's asthma [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2017, 50(1): 1.
- [97] STANG J, STENSRUD T, MOWINCKEL P, *et al.* Parasympathetic activity and bronchial hyperresponsiveness in athletes [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2016, 48(11): 2100-2107.
- [98] STIRLING D R, COTTON D J, GRAHAM B L, *et al.* Characteristics of airway tone during exercise in patients with asthma [J]. *J Appl Physiol Res Evi Exe Physiol*, 1983, 54(4): 934-942.
- [99] SUECHU M. Winter sports athletes: long-term effects of cold air exposure [J]. *Brit J Sport Med*, 2012, 46(6): 397-401.
- [100] SUECHU M, LARSSON L, BJERMER L. Prevalence of asthma in young cross-country skiers in central Scandinavia: differences between Norway and Sweden [J]. *Respir Med*, 1996, 90(2): 99-105.
- [101] SUGAMA K, SUZUKI K, YOSHITANI K, *et al.* IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise [J]. *人間科学研究*, 2012, 23(4): 116-127.
- [102] SUMAN O E, BECK K C, BABCOCK M A, *et al.* Airway obstruction during exercise and isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects [J]. *J Appl Physiol*, 1999, 87(3): 1107-1113.
- [103] TEIXEIRA R M, DE LIMA T C. Involvement of tachykinin NK1 receptor in the behavioral and immunological responses to swimming stress in mice [J]. *Neuropeptides*, 2003, 37(5):307-315.
- [104] TILLES S A. Exercise-induced airway dysfunction in athletes [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2018,
- [105] TURNER S, EASTWOOD P, COOK A, *et al.* Improvements in symptoms and quality of life following exercise training in older adults with moderate/severe persistent asthma [J]. *Respiration*, 2011, 81(4): 302-310.
- [106] ULRIK C S, BACKER V. Increased bronchial responsiveness to exercise as a risk factor for symptomatic asthma: findings from a longitudinal population study of children and adolescents [J]. *Eur Respir J*, 1996, 9(8): 1696-1700.
- [107] UPPALA R, KAENPUGDEE P, SRISUTTHIKAMOL S, *et al.* Assessment of small airway function and reversibility in symptom-controlled asthma in pediatric patients [J]. *Asian Pac J Allergy*, 2018, Epub ahead of print.
- [108] WEILER J M, METZGER W J, DONNELLY A L, *et al.* Prevalence of bronchial hyperresponsiveness in highly trained athletes [J]. *Chest*, 1986, 90(1): 23-28.
- [109] WICHER I B, RIBEIRO M A, MARMO D B, *et al.* Effects of swimming on spirometric parameters and bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with moderate persistent atopic asthma [J]. *J Pediat-Brazil*, 2010, 86(5): 384-390.
- [110] WILBER R L, RUNDELL K W, SZMEDRA L, *et al.* Incidence of exercise-induced bronchospasm in Olympic winter sport athletes [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 2000, 32(4): 732-737.
- [111] WOODS B D, SLADEN R N. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm [J]. *Brit J Anaesth*, 2009, 1(suppl_1): 57-65.