

感染與免疫－運動的角色

林文乙／政治大學
林澤民／輔英科技大學

壹、前言

運動行爲 (exercise)，長久以來被視爲是促進人類心理健全及生理健康的方法 (Nieman & Pedersen, 1999; Nieman, 2001)。身體的移動 (movement) 是人類活動中最爲主的生活型態，可被視爲最原始的運動行爲。藉由意識取向及非意識反射反應，人類得以在空間中自由活動，而這之中包括了構成人體的數個系統 (systems) 分工合作進而達成，包括循環 (circulation)、神經 (nerve)、呼吸 (respiration)、內分泌 (endocrine)、肌肉 (muscle) 以及骨骼 (skeleton) 系統。過去，人類已由科學試驗瞭解了運動的過程中上述各系統組織間的協調作用。循環系統主司氧氣養分的運輸；神經系統完成中樞訊息的刺激與傳遞；呼吸系統補給及代謝耗損氣體；內分泌系統輔助身體各臟器組織的協調；肌肉系統進行移動的動力及耐度；骨骼系統確實達成各系統間共同完成的空間位置轉換。即使是身體移動中的一步，都需要上述的系統間地完美配合。隨著文明的開端，人類開始思考正確性的運動行爲所能帶給人類的助益，一個完美的運動理由。但實際在人類的的生活空間中，無處無時不也充滿著精神上及官感上的挑戰及壓力 (stress)。極限及耐力的動作常常被要求實現，失敗下出現的傷害及限制，有時則阻礙著無從想像的延伸。當然，成功後展現出的力與美，這也是人類運動中衍生出追求人類物種的極限。運動文明史的進展中，有一群關心運動發展的人開始研究著運動行爲對人類直接或間接產生的影響，從心理到生理層面而一一地被探討著。本篇論述將以人體免疫系統 (immune system) 爲題，探討近代運動研究對免疫功能的影响。並且對未來此相關學門的研究體系作一概述評論，期許能助益運動對免疫的絕對優勢。

貳、感染與免疫

免疫對抗感染－

病原菌 (pathogen) 微生物包括細菌 (bacterium)、病毒 (virus)、真菌 (fungi) 以及寄生蟲 (parasite) 等的感染是一連串對身體危害的過程。微生物則藉由感染一途而達成自我繁衍的生存法則，而對人類來說，微生物感染是生活上最大的健康威脅。以兩次世界大戰期間來說，死於病原性微生物而非戰爭引起的人類就超過兩千萬人以上。而以去年人類冠狀病毒引起的嚴重窘迫性呼吸道症候群 (SARS) 則造成現今世界上人類生活的恐慌，而大家所經歷過的恐懼及無奈仍深深地烙印在心中，而且這個威脅仍在。微生物的感染，得先確立病原體的生成與傳染途徑 (pathway) 的暢通才能有機會成功地侵犯到人體。但是，就算病原體接觸到人體膜層 (皮膚、黏膜) 也並不會佔地為王的有已無恐！迎接它們的是來自於宿主自身的防禦系統，正積極地展開程序性的抵抗反應！

免疫 (immune) 是身體生理機能中不可或缺的一個防禦機制 (defense)。免疫系統的建立與瞭解是人體生理系統裡最晚被研究的。然而，它卻是生理功能正常運作的莫大所需之一。免疫力 (immunity) 泛指身體防禦對抗外來感染物或排除非自身細胞所生成的一種抵抗能力。根據免疫學 (immunology) 的近程研究，免疫力可包括 (一) 免疫細胞活性的維持、(二) 免疫傳導物質的表現以及 (三) 協同性對抗感染性微生物的能力。對免疫系統來說，確保生命個體不存有非自身感染物是此系統發揮的作用。防守就是最好的攻擊，而攻擊就是最大的防守。在免疫系統中，有許多免疫機制執行著其特殊性的防禦功能。特別的是，免疫系統的種種功能性發揮將在宿主體遭受外來病原性感染物進而有效地被啟動著。

感染引發免疫一

當病原菌成功藉由特殊感染途徑 (呼吸道、腸胃道、泌尿生殖道、傷口) 或宿主體免疫低落時直接或間接 (中間媒介物如昆蟲叮咬) 的侵入人體後，人體內的免疫細胞將因為接觸病原菌而引起免疫反應 (immune response)。這其中包括有許多吞噬細胞 (phagocyte) 如循環血液中的嗜中性球 (neutrophil)、單核球 (monocyte) 以及週邊組織中的巨噬細胞 (macrophage)。當吞噬細胞接觸病原菌時會藉由非特異性或特異性的吞噬動作進而吞噬微生物，我們稱是—吞噬作用 (phagocytosis)。吞噬作用是二十世紀初由俄國科學家梅契尼可夫 (Eli Metchnikoff) 所陳述，他發現海星的幼蟲細胞會主動的包裹”吞噬”著薔薇花刺。他便以

此吞噬現象描述人體中會有相似的吞噬細胞進行防禦性的功能。這個發現至今也有一百多年的科學觀察，根據免疫學的知識，我們知道吞噬細胞是人體重要的一道防線，特別是在免疫反應的早期。事實上，免疫系統的分類可依據免疫反應的發生先後分爲先天性 (innate) 及後天性或稱爲獲得性 (acquired) 免疫系統。前者免疫功能除了吞噬作用的參與外還包括有補體作用 (complement)、急性反應性蛋白質 (acute phase protein)、干擾素 (interferon) 以及自然殺手細胞 (natural killer cell) 的協同作用。對宿主體來說，先天性免疫力的正常發揮將有效地排除大部分外來的病原菌感染。這樣的一種免疫能力是非常重要的，因爲人體大部分時間都有可能接觸到微生物，有效的清除微生物體能夠避免身體接觸過多微生物而造成病原體進一步的入侵並繁殖致病。

先天性免疫作用－

一般說來，皮膚黏膜系統的阻隔也可視爲是先天性的物理性免疫作用。人類藉由皮膚的阻擋或黏膜作用的干擾如纖毛運動，使得微生物侵入深層組織的機會降低。先天性免疫化學作用則包括腸胃道及泌尿生殖道微酸性的組織環境而減少微生物的生長機會或可造成微生物傷害。當然，吞噬作用、補體反應、急性反應性蛋白質、干擾素及自然殺手細胞的作用則都是屬於化學性的免疫排除感染作用。簡單來說，吞噬作用的進行是利用吞噬細胞特殊的偽足結構將與其接觸的微生物體進行所謂的包裹黏合機制 (Aderem, & Underhill, 1999)。在形成吞噬體 (phagosome) 的小泡結構後完全地將微生物體吞噬至細胞中，而隨後將和帶有溶菌酉每 (lysozyme) 成分的溶酉每體 (lysosome) 小泡結合進行成吞噬溶酉每體 (phagolysosome)。最後吞噬細胞開始利用酵素分解微生物體而達到消除病原菌的感染。除了以酵素來分解病原體，吞噬細胞亦可利用其特化的氧合代謝機制中生成的氧中間代謝物遂而進行氧合殺菌作用。總括言之，人體免疫機制中，吞噬作用應該是最大的免疫反應了。另外，補體作用也是很重要的先天性免疫反應 (Sunyer, Boshra, Lorenzo, Parra, Freedman, & Bosch, 2003)。補體是血清中的免疫蛋白，由肝臟及巨噬細胞分泌，其主要的工作便是清除微生物體。補體活化的機制有二條爲主的路徑，一是由抗體 (antibody) 引發的古典路徑 (classic pathway)，二是微生物體的蛋白成分如革蘭氏陰性菌的脂多醣體 (lipopolysaccharide) 引起的替代路徑 (alternative pathway)。簡言之，當微生物入侵時，血清中的補體蛋白會因微生物的存在而活化。形

成活化態的補體會自我催化促而形成更多活化型的補體複合物 (complex) 而沉積在微生物的體表上，其中具有溶菌活性的補體複合物會造成菌體表面孔洞的形成因而使得病原體傷害。所以說，補體的早期作用是身體非特異性免疫作用的直接對抗微生物。急性期蛋白質的表現常出現在感染症發生後的前幾天，它的功能主要是輔助補體及吞噬作用的進行，一般說來，急性期蛋白的增加可作為急性感染的指標 (infection index)。干擾素的作用雖然是先天性免疫系統的作用，然而干擾素蛋白質則是由 T 淋巴球 (T lymphocyte) 製造，也可歸為後天性免疫系統的調控作用。干擾素有三種分別是、及，分別是由白血球 (white blood cell)、纖維母細胞 (fibroblast) 以及 T 淋巴球所生成。當然，干擾素的生成是身體遭受感染後所表現的蛋白質，對宿主體的細胞來說，它可以刺激活化未受感染的細胞生成抗病毒狀態所需的蛋白質而干擾病毒的複製生長作用達到保護。過去，干擾素一直被利用在臨床抗病毒 (antiviral) 治療的前線。最後，要談的先天性免疫系統中自然殺手細胞的非特異性免疫防禦機制。自然殺手細胞又名大型顆粒性淋巴細胞，是身體裡主要對抗腫瘤 (anti-tumor) 細胞及病毒感染性細胞的有利防禦細胞 (Pross, & Lotzova, 1993)。最為著名的是它的細胞毒殺作用非常有效，利用與標的細胞 (targeting cell) 的接觸作用而將穿孔素 (perforin) 注入標的細胞後再釋出毒殺性顆粒酵素 B (granzyme B) 藉此來毒殺異常的細胞。對身體清除腫瘤細胞及病毒感染後的細胞最為有效也最重要。從以上概論的描述免疫系統的先天性作用，不難看出免疫細胞的參與及免疫蛋白的協同作用是啟動免疫防禦的基本原則。通常，由於人類先天性免疫作用的發揮，大部份感染症是可被人體自我能早期清除的。

後天性或獲得性免疫作用－

免疫系統中最為特異性的莫過於是後天免疫系統，它具有專一性 (specificity) 及記憶性 (memory)。一般可將後天性免疫系統分為體液媒介性 (humeral-mediated) 免疫及細胞媒介性 (cell-mediated) 免疫，前者又可稱為抗體媒介性 (antibody-mediated) 免疫反應。顧名思義，抗體媒介性免疫反應是由 B 淋巴細胞 (B lymphocyte) 產生抗體所生成的特異性極高作用的後天免疫反應。抗體具有高度專一性，一種抗原決定一種抗體的專一。而當抗原重複出現於宿主體時如遭受二次以上的病原菌 (抗原) 感染，因應而生的相對性抗體就會發揮辯識作用進而結合抗原產生中和性作用。所以說，抗體是阻絕病原菌或其產生毒素傷害宿主

時最好的免疫中和作用。對宿主體而言，抗體的作用有主動 (active) 免疫及被動 (passive) 免疫之分。一般我們所接受的疫苗注射如 B 型肝炎疫苗即為主動免疫，是要讓我們的免疫系統自行辨識外來抗原以及自行產生抗體。這個免疫療法是使得宿主體在遭受感染之前即已經獲得抗體的預防策略，而且效果顯著例如肝炎、天花及小兒麻痺等疾病已因疫苗的接種而有所獲得控制。而被動式疫苗則以注射抗毒血清為代表，短時間內讓人體接受具有中和作用的免疫球蛋白即是抗體，因而有及時救命對抗毒素之效果。除了抗體的中和作用，抗體亦可參與發炎反應中增進吞噬作用及引發補體活化。細胞媒介性免疫作用泛指 T 淋巴細胞的協同作用，包括了協助性 T 淋巴球 (T helper lymphocyte, TH; CD4)、毒殺性 T 淋巴球 (T cytotoxic lymphocyte, TC; CD8) 以及近來活絡研究的調節性 T 淋巴球 (T regulatory lymphocyte, TR; CD4+CD25+) (Sutmoller, Offringa, & Melief, 2004)。其中協助性 T 淋巴細胞藉由分泌產生細胞激素 (cytokine) 而進行免疫系統過程中的活化機制為主要工作，可說是通訊警察的角色。而毒殺性 T 淋巴細胞的工作則像是霹靂小組的角色，當發現遭受外來病原菌感染的細胞時，會以細胞接觸的方式進行細胞毒殺作用。毒殺方式就像是自然殺手細胞一樣，除此之外亦有特殊的受器可以引發標的細胞的死亡作用，是免疫系統中專業的殺手細胞。當然，毒殺性 T 淋巴細胞亦可藉由細胞激素進行調控作用。而調節性 T 淋巴細胞是近年來逐漸被廣泛研究的，它的生理功能像是警察署的督導長官，負責指揮協助性及毒殺性 T 淋巴細胞的活化作用以及必要時停止細胞活化反應，可以說是後天性細胞媒介性免疫作用的關鍵性 T 淋巴細胞。它的作用方式依仍舊是透過細胞激素的分泌來調控彼此的作用，換句話說，身體微環境的改變如細胞激素生成的高低將影響免疫系統的進行。

免疫系統的調控一

免疫系統中，先天性免疫作用啓動後天性免疫作用，而後天性免疫作用輔助先天性免疫作用。當外來感染物進入人體中，早期免疫系統的吞噬細胞藉由吞噬作用達到清除之目的。這樣的先天性作用在每一次感染發生時依然啓動，但會因為病原菌的感染程度而有所改變。為了預防更多的感染，免疫系統便進展至後天免疫作用，藉由吞噬作用的進行，後天性免疫細胞根據吞噬細胞提共外來感染物的抗原特性逐一行成特異性極高的抗體作用及細胞反應。此時，先天性的吞噬細胞便成為免疫

系統中重要的抗原呈現細胞 (antigen presenting cell, APC) 了。原來，這個吞噬作用可以充分的收集病原菌的抗原性轉而活化 T 淋巴細胞或 B 淋巴細胞來進一步活化。於是，當人體遭受二次以上的感染時，身體裡已有準而代之的後天性免疫作用能特異性且記憶性的對其抗原反應或進行抗體中和反應。這樣的免疫效果堪稱是人體免疫系統對抗感染的利器。有趣的免疫調節現象是當後天性細胞媒介性免疫作用時，先前提及 T 淋巴細胞會因抗原呈獻細胞的刺激而有所活化，進而生成細胞激素如為主的干擾素 (Ellis & Beaman, 2004)。而令人為之驚訝的是干擾素亦是具有活化巨噬細胞的重要刺激媒介物。換言之，後天性 T 淋巴細胞可以順而增強先天性吞噬細胞的活性，這樣的互相調控機轉而造就免疫系統獨特的對抗感染之防禦功能。

參、運動與免疫的研究

運動與免疫一

免疫系統的獨特性是互相聯結與調控的。因此，任何影響先天性或後天性免疫系統的負向干擾都將可能改變人體免疫作用的有效性。而調控各個環節的免疫因子在受到正向的驅動時，亦可發揮更有效的免疫防禦機制。運動就是影響免疫系統的一個例子 (Gabriel & Kindermann, 1997; Nieman, 1997; Shinkai, Konishi, & Shephard, 1997)。前言提及運動行為是全身系統性的發揮，隨著運動的負載程度累積，呼吸性的調節作用包括心搏速度、血壓、換氣耗氧及代謝率等的變化是最明顯的。而當程度性的累積之後，緊接著是內分泌的調整及運動組織器官中細胞代謝能量的改變包括神經傳導物、細胞激素、內分泌激素、氧氣、二氧化碳及乳酸都可能會開始影響免疫系統。

運動行為與免疫系統的相關研究，以免疫細胞為主可依免疫細胞活性的探討為切入主題。在 1988 年所提出的「運動後白血球增生現象」(leukocytosis of exercise) 理論即以觀察循環中白血球的數量會因運動程度的高低而呈現兩波式的白血球增多 (McCarthy & Dale, 1988)。研究運動的程度可依耗氧程度 50% 的最大耗氧量 (VO₂max) 定義為中度運動，而以大於 75% 的最大耗氧量定義為劇烈運動。根據他們的研究指出中度及劇烈運動後六小時內都可引發嗜中性白血球增多的情形。然而，白血球的數目增加對免疫系統而言初期的反應是增加免疫活性的現象，但仍需要進一步針對白血球生物活性的測試才能知道這樣的現象是

否為宿主有益。同樣類似的研究則指出，伴隨著嗜中性球的增加，而淋巴細胞則是呈現減少的趨勢。過去的研究也發現，白血球的生物活性包括淋巴細胞的增殖測試、自然殺手細胞的毒殺能力以及黏膜組織抗體 IgA 都將因為劇烈運動後而有所降低，而細胞激素介白素 1 (IL-1)、介白素 6 (IL-6) 以及腫瘤壞死因子 (TNF-) 在血清中的濃度則會上升 (Pedersen, Bruunsgaard, Ostrowski, Krabbe, Hansen, Krzywkowski, Toft, Sondergaard, Petersen, Ibfelt, & Schjerling, 2000)。過去，運動與免疫作用的關係大多是探討免疫現象的觀察與比較，其免疫變化對身體生理的影響則並沒有詳細的驗證。這可能也是因為在人體試驗上可能衍生出的人為因素所干擾。

利用實驗動物模式下的研究開始有了進展。特別是腫瘤抑制及吞噬作用的研究最為廣泛。腫瘤的生成亦是免疫系統發生負向改變因而無法有效抑制腫瘤細胞的生成與轉形轉移。運動對於人類腫瘤細胞的增殖抑制作用有報導指出確實有其現象，然而實際的生理機制並不十分清楚。運動對於抗癌性為主的自然殺手細胞的調節作用，根據 1989 年的研究指出經過 physical exercise training (PET) 後的人其血液中分離出的自然殺手細胞毒殺腫瘤細胞的能力有顯著上升 (Crist, Mackinnon, Thompson, Atterbom, & Egan, 1989)。而在胃癌病患術後的治療上配合 early moderate exercise 則可程度的增加自然殺手細胞毒殺腫瘤細胞的作用 (Na, Kim, Kim, Ha, & Yoon, 2000)。然而，在經過八週後的運動訓練之罹患乳癌的病患，其殺手細胞的毒殺能力卻無明顯增加 (Nieman, Cook, Henson, Suttles, Rejeski, Ribisl, Fagoaga, & Nehlsen-Cannarella, 1995)。換言之，運動增強自然殺手細胞的活性必須再依據各種運動行為的因素才可釐清如何的運動程度才能有效活化抗癌自然殺手細胞。事實上，根據小鼠模式的研究，過去科學家致力於自然殺手細胞的抗癌研究並無突破性進展 (Hoffman-Goetz, Arumugam, & Sweeny, 1994)，然而近年來在吞噬系統的研究上有了異想不到的收穫 (Lu, Ceddia, Price, Ye, & Woods, 1999; Murphy, Davis, Brown, Carmichael, Mayer, & Ghaffar, 2004)。科學家發現，吞噬細胞並非只單純進行病原菌之清除，在肺泡周圍存在的巨噬細胞於小鼠經過慢性運動的週期訓練期間能具有有效的吞噬毒殺肺臟腫瘤細胞。特別的是在週齡小一點的小鼠（六個月大）其進行腫瘤毒殺的機制和運動產生氧合代謝過程中一氧化氮的生成活性有關。

從 1950 年開始，免疫系統的吞噬作用廣泛的被研究著。發表在科

學期刊上至今五十多年就有超過四萬餘篇實驗性論文，當然這不包括從梅契尼可夫提出後的 1950 年前的近五十年著作。針對吞噬作用，研究領域廣泛的探討生理現象中吞噬作用的意義以及調控機制，其中與運動相關的研究目前不到 120 篇。這反映出實際研究的限制性與進展困難度，終究其因，運動行為定義之廣闊難擬以及作用時間與量度的變化，都是使得要釐清運動對吞噬作用的科學性研究窒礙難行。但根據過去的報導，運動行為絕對會產生對於吞噬作用的影響 (Ortega Rincon, 1994; Smith & Pyne, 1997)。根據上呼吸道感染率發生率在運動之後的發生統計顯示了運動後肺臟組織吞噬防禦系統顯著下降 (Muns, 1994)。劇烈運動對於免疫吞噬細胞的吞噬作用有負向降低的影響 (Kowatari, Umeda, Shimoyama, Nakaji, Yamamoto, & Sugawara, 2001)。然而，實驗結果指出營養的攝取在研究期間會影響其實驗結果。近來，實驗動物的模式顯示劇烈運動之後的小鼠，其肺泡週邊吞噬細胞則有提高對於吞噬試驗性微粒的作用 (Su, Chen, & Jen, 2001a and 2001b)。同樣的研究指出所提升的吞噬能力與合成的一氧化氮有關。綜合而論，運動對於免疫吞噬的能力仍取決於運動行為及量度設計的因素，若未來能以單一模式比擬運動行為之差異，才能確實探討運動對其之生理影響及機制。

肆、運動對免疫系統的評估

運動免疫力評估一

運動增強免疫力的研究與評估至今並沒有詳細的實行法則。但綜歸免疫力的評估可以原則性的參考行政院衛生署所公佈健康食品的免疫調節功能評估 (www.doh.gov.tw/law/1/law-1.10/law-1.10.6.1.html)，此法是針對包括非特異性 (non-specific) 及特異性 (specific) 免疫功能之量定參考。非特異性免疫力就是本論述之前所介紹的先天性免疫作用主要包括如 (一) 嗜中性白血球、單核球及巨噬細胞的體外吞噬作用測試或是 (二) 自然殺手細胞體外的毒殺腫瘤細胞活性之測定。針對特異性免疫力的評估則主要是針對運動行為後宿主體對一些特定的抗原進行後先天性免疫細胞反應的測試，這其中包括有 (一) 抗原特異性免疫反應的評估，包括如特異性抗體的測定或是抗原特異性的 T 細胞增殖反應和細胞激素的研究。(二) 建立動物模式或是經由人體的試驗來加以評估這些功能。雖然說，免疫力的提升與否是依據免疫調節蛋白質的交互作用，評估免疫細胞的活性與表現量只能說是參考性的推對與測試前相

較後的結果。實際免疫力仍是需要依個體所可能接受特定的生理壓力而有所調整。這是評估運動對免疫力的影響客觀化的設計，對研究者來說，是依據科學性而設計的。

個人觀點一

對於運動免疫力的客觀評估應先以單一運動行為模式設立不同運動能量之差異來進行免疫力評估。筆者以多年致力於足球運動教學，提出依客觀性比較足球運動對免疫系統的影響。足球運動屬於高耗能的運動，特別是比賽前足球選手會有所謂集訓期後的生理變化至比賽間的心理與生理之差異。綜觀整個足球運動，可以運動年齡（依學制）、性別（男與女）、對象（選手或一般）、運動量（先發或代訓及選手運動專項）、集訓（集訓前或集訓後）以及賽事（賽前或賽後）等不同因素作變化比較，在藉由上述免疫功能特性之測試以達到評估之效。其中，足球運動包括數種負擔極大之綜合體能運動包括長距離的走、跑、跳、衝刺、急停、甚而高速翻滾動作，對選手來說是極耗體能之運動。換言之，免疫評估最大的差異點可於上場前以及完成完賽後下場時的生理比較。若能根據適宜的免疫評估，則可作為選手除體能調節休息外，對於防禦外來感染提升免疫功能最好的健康保護。

伍、結論

運動行為會影響免疫系統的作用，影響的決定條件在於運動的種類、時間、能量以及外在環境的改變 (Nieman & Pedersen, 1999)。一般說來，急性高耗氧的劇烈運動通常伴隨著身體內部生理微環境的急劇改變，對免疫細胞而言是負向的。這樣的運動結果，對免疫作用的影響不單只是先天性免疫作用的異常，其所可能引發的後天性免疫干預是不可預期的。換言之，急性高耗氧的劇烈運動後需要配合較高能量的回饋性代償舒緩運動以及外輔性的免疫調節方法包括來自藥物、營養或絕對生活管控的免疫調節方式以降低急性高耗氧劇烈運動所可能引發免疫缺失等副作用。相對的是，適宜的運動量將可幫助免疫系統的有效作用，若能依據適當的免疫分析管控，將可為個人擬出一套量身訂作的運動量表。如此，除了可達到健身之效果，亦可作為預防感染甚而有疾病治療之成果。人類在追求運動之極致表現時，絕不可忘記運動本質之所在，就是健康。在以科學的角度看運動之時，以健康的目標來運動；而在以展現更高人類體適能 (fitness) 之時，更要以健康的方法來運動。

參考文獻

- Aderem, A., & Underhill, D. M. (1999) Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annual Review of Immunology*, 17, 593-623.
- Crist, D. M., Mackinnon, L. T., Thompson, R. F., Atterbom, H. A., & Egan, P. A. (1989) Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology*, 35(2-3), 66-71.
- Ellis, T. N., & Beaman, B. L. (2004) Interferon-gamma activation of polymorphonuclear neutrophil function. *Immunology*, 112(1), 2-12.
- Gabriel, H., & Kindermann, W. (1997) The acute immune response to exercise: what does it mean? *International Journal of Sports Medicine*, 18 Suppl 1, S28-S45.
- Hoffman-Goetz, L., Arumugam, Y., & Sweeny, L. (1994) Lymphokine activated killer cell activity following voluntary physical activity in mice. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 34(1), 83-90.
- Kowatari, K., Umeda, T., Shimoyama, T., Nakaji, S., Yamamoto, Y., & Sugawara, K. (2001) Exercise training and energy restriction decrease neutrophil phagocytic activity in judoists. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(4), 519-524.
- Lu, Q., Ceddia, M. A., Price, E. A., Ye, S. M., & Woods, J. A. (1999) Chronic exercise increases macrophage-mediated tumor cytolysis in young and old mice. *American Journal of Physiology*, 276(2 Pt 2), R482-R489.
- McCarthy, D. A., & Dale, M. M. (1988) The leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Medicine*, 6(6), 333-363.
- Muns, G. (1994) Effect of long-distance running on polymorphonuclear neutrophil phagocytic function of the upper airways. *International Journal of Sports Medicine*, 15(2), 96-99.
- Murphy, E. A., Davis, J. M., Brown, A. S., Carmichael, M. D., Mayer, E. P., & Ghaffar, A. (2004) Effects of moderate exercise and oat {beta}-glucan on lung tumor metastases and macrophage antitumor cytotoxicity. *Journal of Applied Physiology*, 97(3), 955-959.
- Na, Y. M., Kim, M. Y., Kim, Y. K., Ha, Y. R., & Yoon, D. S. (2000) Exercise therapy effect on natural killer cell cytotoxic activity in

- stomach cancer patients after curative surgery. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 81(6), 777-779.
- Nieman, D. C. (1997) Exercise immunology: practical applications. *International Journal of Sports Medicine*, 18 Suppl 1, S91-S100.
- Nieman, D. C. (2001) Exercise immunology: nutritional countermeasures. *Canadian Journal Applied Physiology*, 26 Suppl, S45-S55.
- Nieman, D. C., & Pedersen, B. K. (1999) Exercise and immune function. Recent developments. *Sports Medicine*, 27(2), 73-80.
- Nieman, D. C., Cook, V. D., Henson, D. A., Suttles, J., Rejeski, W. J., Ribisl, P. M., Fagoaga, O. R., & Nehlsen-Cannarella, S. L. (1995) Moderate exercise training and natural killer cell cytotoxic activity in breast cancer patients. *International Journal of Sports Medicine*, 16(5), 334-337.
- Ortega Rincon, E. (1994) Physiology and biochemistry: influence of exercise on phagocytosis. *International Journal of Sports Medicine*, 15 Suppl 3, S172-S178.
- Pedersen, B. K., Bruunsgaard, H., Ostrowski, K., Krabbe, K., Hansen, H., Krzywkowski, K., Toft, A., Sondergaard, S. R., Petersen, E. W., Ibfelt, T., & Schjerling, P. (2000) Cytokines in aging and exercise. *International Journal of Sports Medicine*, 21 Suppl 1, S4-S9.
- Pross, H. F., & Lotzova, E. (1993) Role of natural killer cells in cancer. *Nature Immunology*, 12(4-5), 279-292.
- Shinkai, S., Konishi, M., & Shephard, R. J. (1997) Aging, exercise, training, and the immune system. *Exercise Immunology Review*, 3, 68-95.
- Smith, J. A., & Pyne, D. B. (1997) Exercise, training, and neutrophil function. *Exercise Immunology Review*, 3, 96-116.
- Su, S. H., Chen, H. I., & Jen, C. J. (2001b) Severe exercise enhances phagocytosis by murine bronchoalveolar macrophages. *Journal of Leukocyte Biology*, 69(1), 75-80.
- Su, S. H., Chen, H., & Jen, C. J. (2001a) C57BL/6 and BALB/c bronchoalveolar macrophages respond differently to exercise. *Journal of Immunology*, 167(9), 5084-5091.
- Sunyer, J. O., Boshra, H., Lorenzo, G., Parra, D., Freedman, B., & Bosch,

N. (2003) Evolution of complement as an effector system in innate and adaptive immunity. *Immunologic Research*, 27(2-3), 549-564.

Sutmuller, R. P., Offringa, R., & Melief, C. J. (2004) Revival of the regulatory T cell: new targets for drug development. *Drug Discovery Today*, 9(7), 310-316.