



橘皮素补剂对优秀运动员运动诱发性支气管痉挛的治疗效果研究

Therapeutic Effects of Tangeretin Supplementation on Exercise-Induced Bronchoconstriction in Elite Athletes

刘 猛^{1,2}, 高炳宏^{1*}

LIU Meng^{1,2}, GAO Binghong^{1*}

摘要:目的:探讨橘皮素对运动诱发性支气管痉挛(exercise-induced bronchoconstriction, EIB)发病的关键临床指标(呼吸道炎症、肺通气功能等)以及相关辅助指标(运动呼吸不适症状等)的影响,评估橘皮素对EIB的治疗效果。方法:招募30名EIB运动员(女14名,男16名)作为受试者,配对、随机分为橘皮素组($n=15$)和安慰剂组($n=15$),采用双盲营养干预、问卷调查、支气管运动激发试验、血液样本采集分析等方法,分析29天橘皮素干预(200 mg/d)对EIB运动员的呼吸道炎症指标如中性粒细胞计数、嗜酸性粒细胞计数以及白介素-5(interleukin-5, IL-5)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、克拉拉细胞16、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)水平等,肺通气功能指标如第1 s用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV₁下降率、最高呼气流量(peak expiratory flow, PEF)等,以及运动呼吸不适症状(呼吸困难、咳嗽等)的影响。采用卡方检验、独立样本 t 检验或重复测量方差分析对结果进行统计学检验。结果:干预后(T₅时),橘皮素组的嗜酸性粒细胞计数($P=0.049$)、中性粒细胞计数($P=0.039$)及IL-5($P=0.037$)、IL-8($P=0.003$)、IgE($P=0.011$)水平较初始值(T₁)显著下降,且IL-5($P=0.022$)、IL-8($P=0.012$)显著低于同期安慰剂组;橘皮素组的FEV₁($P<0.01$)、FVC($P<0.01$)、PEF($P=0.047$)及MMF($P=0.039$)显著高于首次支气管运动激发试验时(E₁)的对应值,其中有6名EIB运动员在第2次支气管运动激发试验时(E₃)转为EIB阴性,EIB整体转阴率为40%。另外,橘皮素组的咳嗽症状数量由9人降至3人,呼吸困难症状由4人降至2人。结论:橘皮素能有效抑制EIB运动员的呼吸道炎症,缓解运动呼吸不适症状,显著改善FEV₁、FVC等关键肺通气功能指标,使部分运动员由EIB阳性转为EIB阴性,具有良好的EIB治疗效果以及推广应用潜力。

关键词:橘皮素;运动诱发性支气管痉挛;呼吸道炎症;肺通气功能

Abstract: Objective: To explore the effects of tangeretin supplementation on the key clinical indicators (respiratory tract inflammation, pulmonary ventilation function) and related auxiliary indicators (exercise respiratory discomfort symptoms) of exercise-induced bronchoconstriction (EIB), so as to evaluate the therapeutic effect of tangeretin on EIB. Methods: Thirty athletes with EIB (14 females and 16 males) were recruited as subjects, they were paired and randomly divided into tangeretin group ($n=15$) and placebo group ($n=15$). Random and double-blind placebo-controlled nutrition intervention, questionnaire, bronchial exercising provocation test, blood sample collection and other methods were used to analyze the effects of 29-day tangeretin intervention (200 mg/d) on respiratory tract inflammation indicators such as neutrophil count, basophil count, IL-5, IL-8, CC16, IgE, pulmonary ventilation function indicators such as forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁ decline rate, peak expiratory flow (PEF), and exercise respiratory discomfort symptoms (dyspnea, cough, etc.). Chi-square test, independent sample t test or repeated measure ANOVA were used for statistical analysis of results. Results: Eosinophil count ($P=0.049$), neutrophil count ($P=0.039$), IL-5 ($P=$

基金项目:

上海市人类运动能力开发与保障重点实验室资助项目(17DZ2273100)

第一作者简介:

刘猛(1985-),男,副研究员,博士,主要研究方向为优秀运动员机能监控与反兴奋剂管理,E-mail: liumengsportsience@163.com。

*通信作者简介:

高炳宏(1971-),男,教授,博士,博士研究生导师,主要研究方向为体能训练理论与实践,E-mail: gao binghong@126.com。

作者单位:

1. 上海体育学院,上海 200438;
2. 重庆市体育科学研究所,重庆 400016

1. Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;
2. Chongqing Institute of Sport Science, Chongqing 400016, China.

0.037), IL-8 ($P=0.003$), IgE ($P=0.011$) levels in tangeretin group were significantly lower than the initial value (T_1) after the intervention (T_3). IL-5 ($P=0.022$) and IL-8 ($P=0.012$) were significantly lower than those in placebo group at T_5 . The values of FEV₁ ($P<0.01$), FVC ($P<0.01$), PEF ($P=0.047$) and MMF ($P=0.039$) were significantly higher than those in the first bronchial provocation test (E_1) for tangeretin group. Meanwhile, six athletes with EIB became EIB negative at the second bronchial provocation test (E_3), and the overall negative conversion rate of EIB was 40%. Additionally, the number of cough symptoms decreased from 9 to 3 and dyspnea from 4 to 2 in tangeretin group. Conclusions: Tangeretin can effectively inhibit the inflammation of the respiratory tract, relieve respiratory discomfort during exercise, significantly improve the key indicators of pulmonary ventilation function in athletes with EIB such as FEV₁, FVC. Simultaneously, tangeretin made it possible for some athletes with EIB became EIB negative, which showed a good therapeutic effect for EIB treatment effect and great potential for promotion and application.

Keywords: tangeretin; exercise-induced bronchoconstriction; respiratory tract inflammation; pulmonary ventilation function

中图分类号: G804.2 **文献标识码:** A

运动诱发性支气管痉挛(exercise-induced bronchoconstriction, EIB)是指高强度运动中或运动后出现的暂时性气道狭窄,可单独发生,也会伴有呼吸不适症状出现(曹志等, 2021; 刘猛等, 2022; 石月等, 2018)。EIB 不仅会诱发呼吸不适等症状,还会导致最大摄氧量下降、呼吸肌耗氧量增加、通气/血流比值异常等问题,进而严重影响机体运动能力(刘猛等, 2022; 宋小波等, 2017; Price et al., 2014)。EIB 是非心源性运动猝死的主要诱因之一。1982—2018 年美国共有 37 名职业运动员死于 EIB 诱发的运动性猝死,其中, 74.1% 发生于训练或比赛中(Price et al., 2021)。2003 年意大利 23.1% 的非创伤性运动猝死事件(61 例, 含职业运动员和普通人群等)与 EIB 直接或间接相关(Becker et al., 2004)。运动员群体的 EIB 发病率(11%~50%)显著高于普通人群(4%~7%)(Boulet et al., 2015)。EIB 及其相关疾病是严重影响运动员健康的慢性疾病(Bonini et al., 2015), 应给予高度重视。

目前, EIB 药物治疗是解决运动员 EIB 问题的主要方法(钟南山等, 2018)。研究表明, EIB 药物治疗能有效抑制呼吸道炎症, 舒解支气管平滑肌紧张, 改善肺通气功能, 消除运动呼吸不适症状, 尤其对于重度 EIB 具有良好的治疗效果(Fitch et al., 2019)。但 EIB 药物治疗导致的兴奋剂问题以及产生的身心健康危害也同样不容小觑。根据世界反兴奋剂机构(World Anti-Doping Agency, WADA)发布的《禁用清单》, EIB 药物治疗的主要药物如特布他林、沙丁胺醇等均属于禁用或限制使用物质(WADA, 2022)。若使用不当, 极易导致兴奋剂违规。同时, EIB 药物治疗还会刺激尿酸和皮质醇的过量产生, 诱发缺铁性贫血, 造成机体糖脂代谢紊乱, 长期使用可能会导致库欣综合征、冠心病等, 严重时甚至会危及生命(Jiang et al., 2021; Li et al., 2014)。因此, 寻求一种更加安全、健康、有效的 EIB 治疗(预防)物质或方法替代 EIB 药物治疗或降低对其依赖度是体育科学领域近年来关注与研究的焦点。

橘皮素(tangeretin)主要提取于柑橘类水果的皮或茎(许引等, 2019; Gao et al., 2018)。橘皮素具有口服安全性好、吸收利用率高、类药性佳、不含禁用物质等优点, 特别适于运动员群体使用(刘猛等, 2021a, 2022; Gao et al., 2018; Liu et al., 2020)。橘皮素在部分呼吸道疾病(哮喘、咽炎等)干预治疗方面具有较好的应用潜力。Lee 等(2011)发现, 橘皮素能通过降低 NO、白介素-6 及 TNF- α 等水平, 有效减轻 BALB/c 小鼠由人呼吸道合胞病毒诱发的炎症状况; Liu 等(2017)研究报道, 橘皮素能够显著降低 P12 小鼠体内的辅助性 T 细胞 2、辅助性 T 细胞 17 及免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 等炎症水平, 明显消除气道高反应性症状, 减少力竭运动诱发的支气管炎反应; Jang 等(2013)的临床研究发现, 相比抗组胺药物氮卓斯汀, 橘皮素能够更好地抑制组胺引起的相关呼吸道炎症症状。前期研究发现, 举重选手口服 5 周橘皮素(200 mg/d)后, 部分哮喘运动员的呼吸不适症状得到有效缓解(Liu et al., 2019)。然而, 橘皮素能否抑制 EIB 运动员的呼吸道炎症, 改善肺通气功能, 从而产生较好的 EIB 治疗效果, 目前尚不明确。鉴于此, 本研究旨在探讨橘皮素干预对 EIB 运动员呼吸道炎症和肺通气功能的影响, 进一步了解橘皮素对 EIB 的治疗效果。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

招募 30 名 EIB 运动员为受试者(近 3 月内由权威医疗机构确诊为 EIB 阳性), 其中田径运动员 24 名(男 12 名, 女 12 名), 橄榄球运动员 6 名(男 4 名, 女 2 名)。本研究采用配对、随机、双盲实验设计。按照运动项目、性别、形态等将 30 名受试者逐一配对, 随机分为橘皮素组(男: 田径 6 名, 橄榄球 2 名; 女: 田径 6 名, 橄榄球 1 名)和安慰剂组(男: 田径 6 名, 橄榄球 2 名; 女: 田径 6 名, 橄榄球 1 名)(图 1A)。橘皮素组服用自研橘皮素补剂[清果人牌盈动

励植物饮品:规格为50 mL/瓶,含糖浆1.9 g、橘皮素100 mg(纯度为99.79%)、纯净水48 g],服用剂量为100 mL/d。安慰剂组服用安慰剂:规格为50 mL/瓶,含糖浆1.9 g,纯净水48 g),服用剂量为100 mL/d。另外,橘皮素补剂与安慰剂的口感、色泽等均无明显差异;除研究

人员外,其余人员均不知晓受试者具体分组、编号及补剂(或安慰剂)的发放情况。本研究实验前已向受试者告知研究内容和潜在风险,并签署知情同意书。本研究严格遵守《赫尔辛基宣言》,并经上海体育学院学术与伦理委员会批准(编号:102772020RT082)。

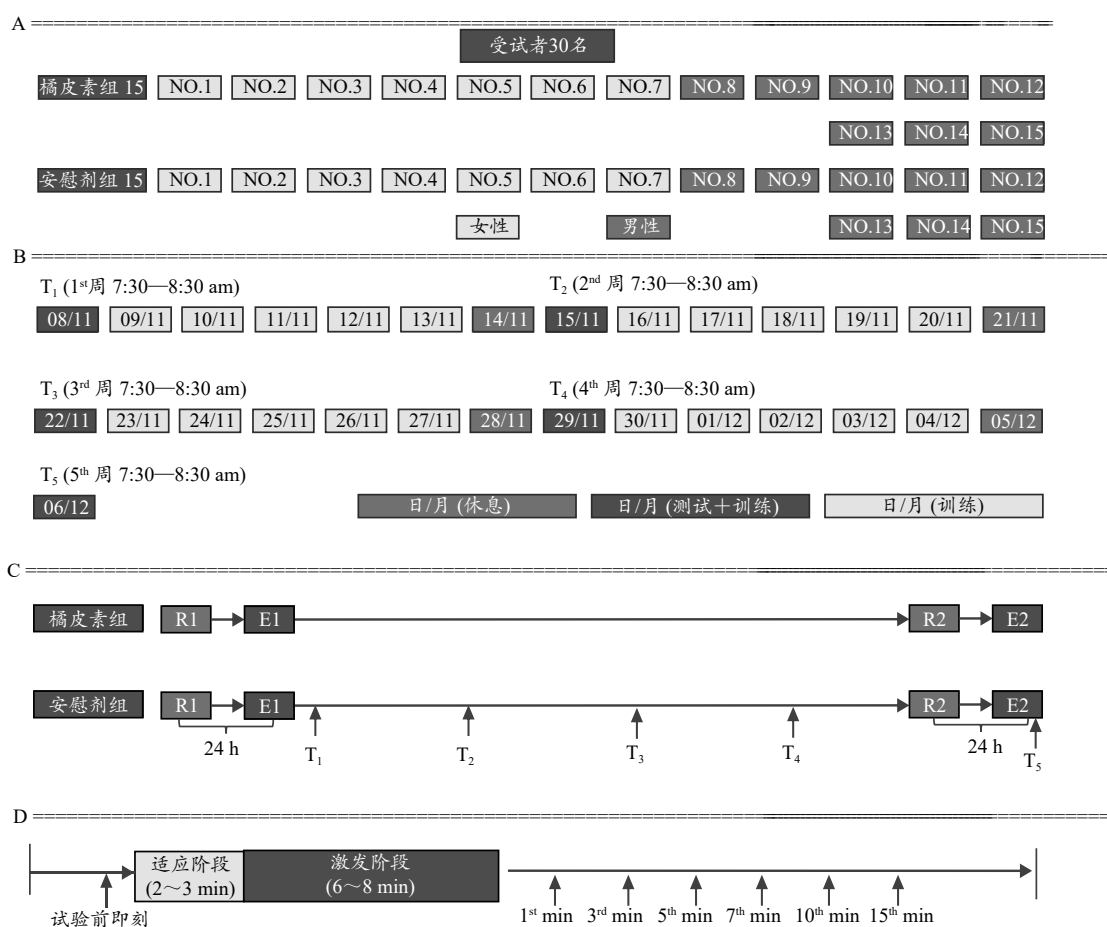


图1 受试者分组(A)、试验流程(B,C)及测试流程(D)

Figure 1. Subject Grouping(A) and Experiment, Training Schedule(B,C) and Test Procedure(D)

1.2 研究方法

1.2.1 橘皮素补剂服用与血液样本采集

本研究使用的自研橘皮素补剂在研发试验阶段采用液相色谱-质谱联用技术对橘皮素提取原材料进行了检测分析,未发现含有任何兴奋剂禁用物质(Liu et al., 2020)。Nakajima等(2020)的橘皮素毒理学动物试验报道:每日补充1~5 mg/kg橘皮素对机体产生的负面影响可忽略不计。基于前期研究结果(Kou et al., 2019; Liu et al., 2022)及其他相关研究报道(Hu et al., 2020),每日补充3~4 mg/kg橘皮素可能对人体机体产生一定积极影响。前期研究的人体试验结果显示,5周200 mg/d(Liu et al., 2019)或4周200 mg/d橘皮素干预不会引起任何身体不适反应(刘猛等, 2021b; Liu et al., 2022)。

本研究橘皮素补剂或安慰剂的干预时长为29天(图1B)。受试者于每日早7:30–8:30进入实验室,按编

号现场领取安慰剂或橘皮素补剂,全程由研究人员监督完成。研究人员分别在每周的第1天(T₁、T₂、T₃、T₄)以及干预结束后的次日(T₅)采集受试者的血液样本,每次抽取静脉血4 mL(A管:1 mL;B管:3 mL)。A管血样于采样结束后的10 min内用血细胞分析仪(BC-5150,迈瑞,中国)测试白细胞计数(white blood cell count, WBC)、嗜碱性粒细胞(basophilia, BAS)计数、嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOSIN)计数、中性粒细胞(Neutrophil, NEUT)计数等指标;B管血样于采样结束后的30 min内用高速离心机(TG16,蜀科,中国)分离出血清样本,并低温(-80 °C)保存于医用冰箱(BDF-86V158,海尔,中国)。试验结束后对血清样本进行统一分析(SAL-6000免疫流水线,迈瑞,中国;BioTek-Epoch荧光光度计,美国;Multiskan酶标仪,中国),记录白介素-5(interleukin-5, IL-5)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)、克式细胞蛋白16(Clara cell protein 16, CC16)、IgE水平等指

标数据。此外,全部受试者干预期间禁止服用除指定运动饮料(佳得乐,美国)外的任何其他补剂及中药材等。

1.2.2 支气管运动激发试验

支气管运动激发试验已被国际奥委会医学委员会(International Olympic Committee Medical Commission, IOC-MC)推荐用于 EIB 诊断,且已被广泛用于相关研究(Simon et al., 2014)。具体操作如下:运动员佩戴鼻夹和心率带(M430, Polar, 芬兰),以自行选择合适的初始跑速在跑步机(T150, COSMED, 意大利)上预跑 2~3 min,随后每 20 s 跑速增加 2 km/h,坡度增加 0.5°,以逐步达到其极量强度(90%最大心率),之后保持极量强度继续跑 6 min。测试前 24 h 内所有运动员禁止剧烈运动、饮酒,并避免食用具有 EIB 缓解作用的食物;试验前 2 h,将室内温度、湿度调控在标准状态(温度为 18~25 °C,相对湿度为 30%~60%);试验前 1 h,运动员进入实验室适应环境。本研究的支气管运动激发试验分别安排在 E1 和 E3 日的 14:00—18:00 各进行 1 次(图 1C)。

根据美国胸科协会推荐测试方法(Parsons et al., 2013),分别在支气管运动激发试验前即刻及运动结束后的第 1、3、5、7、10 和 15 min(1st、3rd、5th、7th、10th 和 15th min)对运动员各进行 1 次肺功能测试(Chest HI-101 肺功能仪,日本)(图 1D)。每次肺功能测试 40 s,2 次测试之间至少休息 2 min,并分别记录第 1 s 用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、最高呼气流量(peak expiratory flow, PEF)及最大呼气中期流速(maximum midexpiratory flow, MMF)等肺通气功能指标,并计算 FEV₁ 下降率($R = \frac{\text{Pre exercise FEV}_1 - \text{Post exercise FEV}_1}{\text{Pre exercise FEV}_1} \times 100\%$)。R≥10%时,诊断为 EIB 阳性。另外,首次(E1)和第 2 次(E3)支气管运动激发试验时记录所有受试者近 7 日内的运动呼吸不适症状。

1.2.3 数据处理与统计分析

采用 SPSS 25.0 进行统计分析,结果用平均值±标准差表示。采用独立样本 *t* 检验比较橘皮素组与安慰剂组的基本信息(身高、体质量等)是否存在差异;采用卡方检验比较 2 组的呼吸不适症状(呼吸困难、咳嗽等)是否存在差异;采用双因素重复测量方差分析(不同组别×不同时间点),比较 2 组的呼吸道炎症指标如 EOSIN 计数、NEUT 计数、IL-5、IL-8、CC16、IgE 等,肺通气功能指标如 FEV₁、R、FVC、PEF、MVV 等是否有显著差异。如有显著差异,在 LSD 标准的基础上进行两两比较。显著性水平设定为 *P*<0.05,极显著性水平设定为 *P*<0.01。

2 结果

2.1 运动呼吸不适症状变化情况

干预前,橘皮素组与安慰剂组的各项运动呼吸不适

症状均无显著差异(图 2)。干预试验结束前 7 日,橘皮素组出现呼吸困难症状的人数由 4 人降至 2 人(*P*=0.386),安慰剂组无变化。橘皮素组出现过度喘息人数由 1 人升至 2 人,安慰剂组无变化。橘皮素组出现胸紧胸痛人数由 1 人升至 2 人,安慰剂组由 0 人升至 2 人。橘皮素组出现咳嗽症状人数由 9 人降至 3 人(*P*=0.128),安慰剂组则由 11 人降至 9 人(*P*=0.798);组间未见统计学差异(*P*=0.128)。

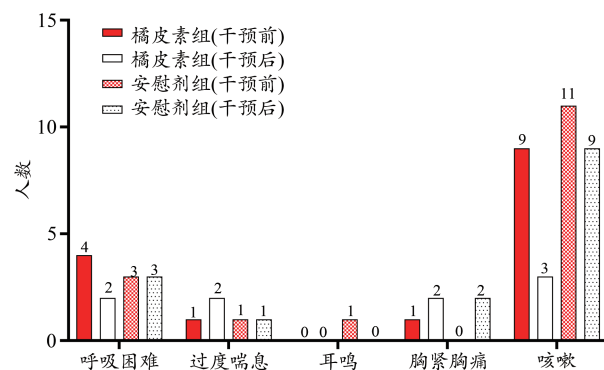


图 2 运动呼吸不适症状变化情况
Figure 2. Changes in Exercise Respiratory Discomfort Symptoms

2.2 橘皮素干预对呼吸道炎症指标的影响

橘皮素组与安慰剂组的血常规炎症指标变化情况如表 1 所示。干预过程中,橘皮素组 EOSIN 水平呈下降趋势,并在 T₅(*P*=0.049)显著低于初始值(T₁);安慰剂组 EOSIN 水平无明显变化。橘皮素组 NEUT 水平呈波动式下降趋势,并在 T₅(*P*=0.039)显著低于初始值(T₁);安慰剂组 NEUT 水平始终维持稳定。组间方面,橘皮素组的 NEUT 水平在 T₅(*P*=0.033)显著低于安慰剂组。

橘皮素组与安慰剂组的血清炎症指标变化情况,如表 2 所示。1)橘皮素组的 IL-5 水平在 T₂(*P*=0.538)和 T₃(*P*=0.600)保持稳定,而后逐步下降,并在 T₅(*P*=0.037)显著低于初始值(T₁);组间方面,橘皮素组的 IL-5 水平在 T₅显著低于同期安慰剂组(*P*=0.022)。2)橘皮素组 IL-8 水平逐步下降,在 T₄(*P*=0.033)和 T₅(*P*=0.003)显著低于初始值(T₁);安慰剂组的 IL-8 水平呈上升趋势,并在 T₃(*P*=0.042)显著高于初始值(T₁);组间方面,橘皮素组 IL-8 水平分别在 T₄(*P*=0.050)、T₅(*P*=0.012)显著高于同期安慰剂组。3)橘皮素组 CC16 水平呈逐渐下降趋势,但与初始值(T₁)相比未见统计学差异;同期安慰剂组 CC16 水平呈波动式上升趋势。4)橘皮素组的 IgE 水平呈波动式下降,在 T₂(*P*=0.031)、T₃(*P*=0.032)、T₄(*P*=0.036)及 T₅(*P*=0.011)均显著低于初始值(T₁),而安慰剂组的 IgE 水平则无明显变化;组间未见显著差异。

2.3 橘皮素干预对肺通气功能指标的影响

橘皮素组与安慰剂组首次(E₁)和第 2 次(E₃)支气管

运动激发试验的FEV₁下降率变化情况如图3所示。E₁时,橘皮素组与安慰剂组的FEV₁下降率无显著差异。E₃时,橘皮素组的整体FEV₁下降率大幅下降,由E₁时的(16.12±4.97)%降至(9.92±9.03)%($P=0.013$);同期,安慰剂组的整体FEV₁下降率由(17.60±8.36)%小幅调整至(15.26±5.54)%,但无统计学差异;E₃时,橘皮素组的整体

FEV₁下降率虽低于同期安慰剂组,但组间无统计学差异($P=0.061$;图3A)。另外,E₃时橘皮素组6名运动员(女1、3、5、7号;男8、12号)的FEV₁下降率降至10%(EIB阳性标准)以下,橘皮素组的整体EIB转阴率为40%(图3B);安慰剂组有1名女性运动员(7号)转为EIB阴性(FEV₁下降率为9.84%),整体EIB转阴率为6.66%(图3C)。

表1 橘皮素干预对WBC、EOSIN、BAS及NEUT水平的影响

Table 1 Effects of Tangeretin Intervention on WBC, EOSIN, BAS and NEUT Levels

	WBC		EOSIN 计数		BAS 计数		NEUT 计数	
	橘皮素组	安慰剂组	橘皮素组	安慰剂组	橘皮素组	安慰剂组	橘皮素组	安慰剂组
	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)
T ₁	6.45±2.18	7.01±2.46	0.26±2.46	0.23±0.17	0.038±0.016	0.039±0.015	3.88±1.46	3.91±1.29
T ₂	6.11±1.52	5.49±0.99	0.21±0.09	0.21±0.17	0.041±0.023	0.036±0.015	4.01±2.01	3.93±1.87
T ₃	6.09±1.43	5.65±0.77	0.23±0.11	0.27±0.26	0.047±0.026	0.044±0.021	3.66±1.33	3.98±1.52
T ₄	6.14±1.63	6.43±1.51	0.24±0.16	0.27±0.17	0.045±0.019	0.046±0.021	3.71±1.45	3.84±1.22
T ₅	6.13±1.27	5.87±1.62	0.16±0.11 [#]	0.24±0.19	0.042±0.018	0.047±0.034	3.44±1.12 ^{#*}	3.92±1.62

注:与初始值(T₁)比较,#表示 $P<0.05$;与安慰剂组比较,*表示 $P<0.05$;下同。

表2 橘皮素干预对血清IL-5、IL-8、CC16及IgE水平的影响

Table 2 Effects of Tangeretin Intervention on Serum IL-5, IL-8, CC16 and IgE Levels

	IL-5/(pg·mL ⁻¹)		IL-8/(ng·mL ⁻¹)		CC16/(ng·mL ⁻¹)		IgE/(μg·L ⁻¹)	
	橘皮素组	安慰剂组	橘皮素组	安慰剂组	橘皮素组	安慰剂组	橘皮素组	安慰剂组
	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)	(n=15)
T ₁	25.57±4.89	24.26±5.37	47.73±7.45	43.03±5.63	28.13±5.37	27.66±5.03	3 203.57±883.19	3 052.73±1 027.82
T ₂	24.64±4.32	25.56±4.68	46.55±6.46	43.68±5.37	27.10±4.75	27.03±4.49	2 814.28±765.41 [#]	3 004.55±1 131.22
T ₃	26.60±4.89	27.37±7.66	45.13±4.55	46.62±5.35 ^{&}	29.26±5.38	37.49±17.09	2 533.57±907.11 [#]	2 890.00±1 055.23
T ₄	23.42±4.95	24.80±6.29	41.32±4.06 ^{#*}	45.13±7.55	25.76±5.44	31.68±10.93	2 678.57±710.23 [#]	3 120.91±1 128.21
T ₅	20.61±5.51 ^{#*}	26.29±6.31	39.48±4.49 ^{#*}	45.64±6.32	24.82±4.05	34.35±12.87	2 432.14±737.85 [#]	2 933.64±1 198.01

注:与初始值(T₁)比较,&表示 $P<0.05$ 。

第二次支气管运动激发试验时(E₃),橘皮素组的FEV₁显著增加,并在1st min($P<0.001$)、3rd min($P<0.001$)、5th min($P=0.001$)、10th min($P=0.016$)及15th min($P=0.028$)等5个时间点均显著高于E₁时(图4A)。E₃时,橘皮素组在试验前即刻等7个时间点的FVC均显著高于E₁时($P<0.001$;图4C);安慰剂组的FVC亦出现不同程度增加,但未见统计学差异;组间方面,橘皮素组的FVC在1st min显著高于同期安慰剂组($P=0.046$;图4D)。E₃时,橘皮素组与安慰剂组的MVV均出现不同程度升高,但未见统计学差异。

3 分析与讨论

3.1 橘皮素对呼吸道炎症的影响

剧烈运动过程中各级呼吸道表层黏膜的反复脱水与失温造成的呼吸道炎症是EIB产生的主要病理生理学基础(Kuchar et al., 2013)。其中,血液或痰液样本中EOSIN、NEUT及白三烯炎症介质LTB₄等炎症因子增多,以及IL-5、IL-8、CC16、IgE等炎症因子水平升高是EIB特有

的免疫病理学特征。Santos等(2020)研究发现,在马拉松赛后的测试中EIB和健康运动员的EOSIN计数、NEUT计数及血清IL-5、IL-10水平较赛前均有显著提升,但潜在的增长幅度显著大于后者。Bonsignore等(2012)发现,越野滑雪比赛后,55%的运动员痰液样本中CC16水平显著提升。Bolger等(2011)报道,力竭运动后EIB运动员的CC16水平显著高于健康运动员。另外,Anderson等(2008)通过分析96名运动员CO₂自主过度通气测试后诱导痰样本中炎症物质的变化情况,发现相较于健康运动员,EIB运动员的EOSIN、NEUT计数及LTB₄、IL-5、IL-8水平显著提升,且上述炎症物质浓度与EIB病情程度之间存在较高相关性,能较为准确预测EIB病情发展趋势,对于EIB的干预治疗具有较高的临床应用价值。

EIB呼吸道炎症的产生是反复剧烈运动与环境因素刺激长期相互作用的结果。有研究表明,其他因素不变的情况下通过多摄入富含类黄酮活性物质食物或补剂,对于EIB的预防与治疗具有积极效果。Fitzsimon等(2007)在对1 001名儿童为期3年的跟踪调查研究中发现,偏爱食

用富含类黄酮水果(橘、柚等)或蔬菜(芦笋、胡萝卜等)儿童的哮喘发病率低于其他儿童。Miyake等(2010)通过701对母子的调查研究发现,补充类黄酮补剂能够显著降低孕妇或婴幼儿的哮喘发病风险。Song等(2010)的动物实验研究报告,卵白蛋白(ovalbumin, OVA)呼吸道炎症诱发模型试验后2 h,注射硫黄菊素(40 μg/kg)能够有效降低该试验诱发的气道高反应性,同时抑制TNF-α、IL-5及IL-13

等炎症因子的产生。临床研究报道,补充180天金雀异黄素后,哮喘患者的血液纤溶酶原激活剂抑制剂-1含量及血清IL-5、尿液白三烯E4水平显著下降,同时,FEV₁、FVC及最高呼气流量等通气指标也有不同程度的改善。Bime等(2012)研究发现,金雀异黄素干预能够显著提升EIB患者的FEV₁值(干预前2.26 L vs 干预后2.53 L),对于缓解运动呼吸不适症状具有积极效果。

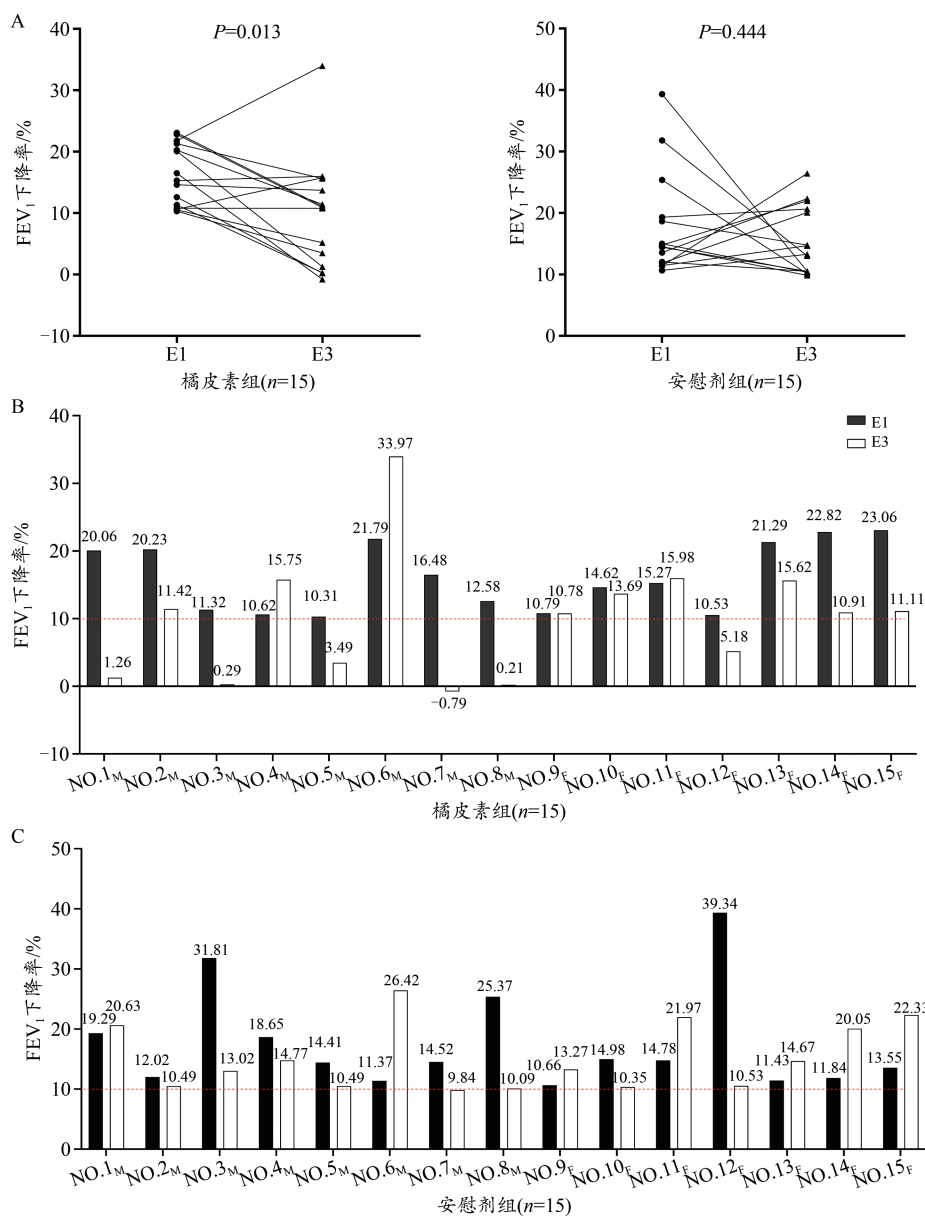


图3 橘皮素组和安慰剂组第1次(E₁)与第2次(E₃)支气管激发试验FEV₁下降率比较

Figure 3. Comparison of FEV₁ Decline Rates in the First (E₁) and Second (E₃) Bronchial Provocation Test between Tangeretin Group and Placebo Group

注:M为男性,F为女性。

橘皮素可能在呼吸道疾病治疗干预方面具有应用潜力(Jang et al., 2013; Liu et al., 2017)。细胞实验发现,24 h的橘皮素培养液(浓度为30 μmoL)浸泡能够有效抑制NO、IL-1β、IL-5及PGE₂等炎症因子的分泌,抑制率分

别为44%、44%、55%和80%,具有极佳的呼吸道炎症抑制效果(Funaro et al., 2016)。Xu等(2014)研究发现,橘皮素可通过抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的细胞外调节蛋白激酶及IκB-α、IKK-β、p38酶的磷酸化,有效

阻滞多种炎症因子的信号通路。动物实验报道,橘皮素能有效抑制人体呼吸道合胞病毒的P蛋白表达,其功效与利巴韦林相当,5天橘皮素($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)干预能够有效降低P12小鼠辅助性T细胞2、辅助性T细胞17水平,加速气道高反应性症状消除,显著降低速发型超敏反应风险(Xu et al., 2015)。另外,橘皮素会对组胺产生一定抑制作用,相比抗组胺药物氮卓斯汀,橘皮素能够更好地抑制组胺引起的相关炎症症状。前期研究发现,口服5周橘皮素(200 mg/d)后,举重运动员的肌肉疼痛、拉伤等问题

明显改善,力竭运动后的WBC、IL-6、IL-8水平显著下降,部分哮喘运动员的呼吸不适症状得到有效缓解(Liu et al., 2019)。基于此,本研究将橘皮素应用于运动员EIB的干预治疗结果发现,29天橘皮素(200 mg/d)干预后,EIB运动员的EOSIN计数、NEUT计数及IL-5、IL-8、IgE等显著下降,呼吸困难、咳嗽等呼吸不适症状显著减少。提示,橘皮素能够缓解EIB引发的呼吸不适症状,抑制呼吸道炎症产生,具有良好的EIB干预治疗潜力。

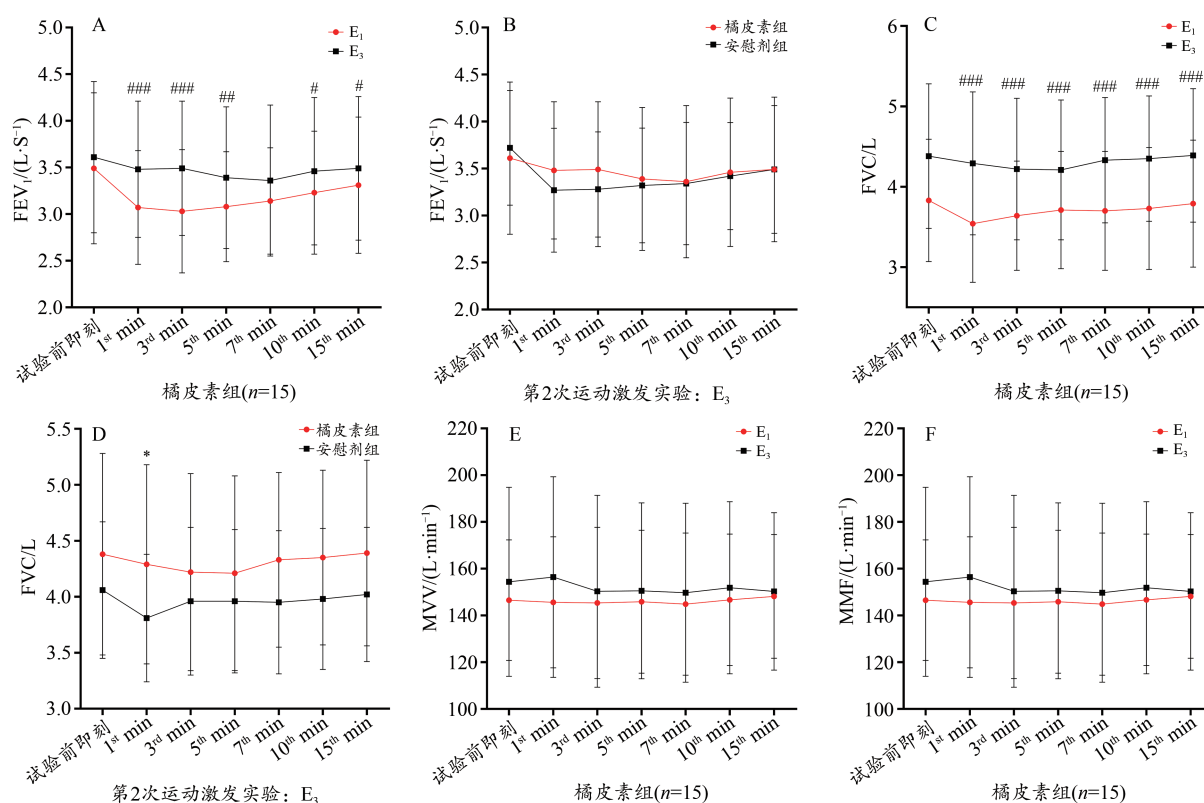


图4 橘皮素组和安慰剂组首次(E_1)与第2次(E_3)支气管激发试验的 FEV_1 、FVC、MVV及MMF比较

Figure 4. Comparison of FEV_1 , FVC, MVV, MMF in the First (E_1) and Second (E_3) Bronchial Provocation Test between Tangeretin Group and Placebo Group

注:与橘皮素组 E_1 比较,#表示 $P < 0.05$,##表示 $P < 0.01$,###表示 $P < 0.001$;组间比较,*表示 $P < 0.05$ 。

上皮细胞损伤标记物CC16是评估EIB发病风险及治疗效果的重要指标(Boulet et al., 2015)。Bougault等(2012)研究发现,越野滑雪精英对抗赛后,55%的运动员检测出血清CC16水平的显著升高,认为上述运动员会面临更高的EIB发病风险。Anderson等(2008)报道,EIB运动员剧烈运动后表现出更多的呼吸不适症状和更高的血液CC16水平。前期研究也发现,即使在清晨安静状态下(剧烈运动后 $>24\text{ h}$),EIB运动员的血清CC16水平显著高于健康运动员。提示,在进行EIB干预治疗时,监测CC16的变化情况对于有效掌握和评价干预疗效具有重要意义。有研究指出,通过药物治疗或补剂干预可有效降低EIB患者的CC16水平。Singh等(2015)报道,脂多糖(LPS)诱发试验

前健康受试者口服p38 MAPK抑制剂(30 mg)可有效抑制LPS吸入诱发的气道炎症反应,在LPS试验后的第1.5 h和6.0 h,抑制剂组的IL-5、MCP-1、MIP1 β 和CC16水平均低于安慰剂组。Mickleborough等(2013)报道,3周海洋生物混合脂质补剂(甾醇脂、极性脂质等)干预后,EIB运动员的CC16水平均显著下降,提示,脂质补剂可有效抑制气道炎症,减少呼吸道上皮细胞损伤。本研究发现,29天橘皮素干预后,橘皮素组血清CC16水平出现较大幅度下降,这可能与橘皮素对呼吸道炎症的抑制作用有关。但橘皮素对CC16的作用机制目前尚不清楚,仍需进一步研究明确。

3.2 橘皮素对肺通气功能的影响

剧烈运动、环境污染及干冷空气等因素引发的气道

炎症及上皮细胞损伤会导致机体近端各级支气管(尤其是 10~12 级)变形、重塑及非均匀式狭窄等问题,进而引发呼吸道气流限制(Boulet et al., 2015)。研究表明,EIB 人群气道管腔水分输送能力较弱,会造成气道表面液体层(airway surface liquid, ASL)浓度升高,进而提升各级呼吸道的气流摩擦力,增加呼吸肌耗氧量,降低呼吸肌输出功率(Kippelen et al., 2018)。Bougault 等(2012)报道,气道水循环能力下降会导致呼吸道黏液的流变学特性改变,增加呼吸道的摩擦力;黏液的过度分泌还会导致气道管腔内形成粘液堆积或栓块,严重时甚至会形成气道堵塞,削弱呼吸道的气流流畅性。Bonini 等(2015)研究发现,在剧烈运动刺激下,肥大细胞脱颗粒释放的二十烷类物质会改变感觉神经的激活阈,造成气道张力下降,并削弱气流循环的顺畅性与稳定性。另外,上皮组织损伤也是造成气流受限的重要成因,研究指出,剧烈运动造成的上皮细胞损伤会在运动停止后得以修复,但上皮组织的反复破坏与修复极易引发胶原沉积和上皮组织纤维化,最终导致气道重塑,而气道重塑的产生意味着运动中气流受限现象将变得难以逆转,严重时甚至会造成支气管平滑肌收缩特性的永久性改变(Bonini et al., 2015; Kippelen et al., 2018)。

呼气流速指标(FEV₁、FVC 等)下降是呼吸道气流受限的主要临床症状(Boulet et al., 2015)。研究表明,呼气流速下降会导致呼吸肌做功负荷增加,最大摄氧量下降及通气/血流比例失调等问题,进而对运动表现产生不利影响(刘猛等, 2021a; Price et al., 2014)。研究报道,EIB 诱发的气流受限主要发生在剧烈运动结束后的第 3~10 min 内,且会迅速恢复(Bonini et al., 2015)。但前期研究发现,EIB 运动员运动后即刻的 FEV₁、FVC 均较试验前出现显著下降;同时,在运动后第 1~15 min 内,EIB 运动员的 FEV₁、FVC 及 MVV 均显著低于健康运动员。这说明呼吸道气流受限可能在运动过程中就已产生,且在运动停止后的较短时间内无法有效恢复。Sallaoui 等(2009)研究指出,EIB 运动员支气管运动激发试验后即刻的 FEV₁ 值显著下降,且在运动停止后约 30 min 逐渐恢复至正常值。另外,呼吸潮气流速容量环特征的改变是呼吸道气流受限的症状之一。EIB 会引发 PEF 的变化,高强度运动时,健康运动员的 PEF 通常出现在呼气相中点,呼气末容积(end-expiratory lung volume, EELV)轻微下降(Price et al., 2014);但 EIB 运动员的 PEF 明显提前,且呼气相降支向容量轴方向凹陷,凹陷愈明显,气流受限愈重,而 EELV 不降反升。另有研究指出,EIB 运动员剧烈运动时的 EELV 会接近或超过功能残气量,严重扰乱呼吸道气流的流畅和连续性(Haverkamp et al., 2005)。

药物或咖啡因干预是目前解决呼吸道气流受限的主要手段。研究表明,剧烈运动前 10~15 min 吸入 β_2 -受体

激动剂,EIB 运动员的 FEV₁ 下降幅度可减少 70%~80%,极大缓解了气流限制症状(Li et al., 2014; Price et al., 2014); Koch 等(2015)研究发现,21 名女性 EIB 运动员 10 km 高强度骑行前吸入 400 μg 沙丁胺醇,FEV₁ 增加(6.1 \pm 47.6)% , $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 显著提升[干预前(44.8 \pm 4.0)ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹ vs 干预后(46.9 \pm 5.9)ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹];此外,Koch 等(2015)还通过环境模拟试验观察车辆尾气污染与运动混合刺激(30 min 骑行,50% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 强度)对 EIB 运动员肺通气功能的影响,发现运动前补充 400 μg 沙丁胺醇相较补充安慰剂,EIB 运动员的 FEV₁(7.7%, $P<0.01$)和 MEFV_{AUC}(1.1%, $P=0.03$)均显著增加,提示,使用 β_2 -受体激动剂可抵消环境污染和运动训练带来的双重刺激,有效缓解 EIB 运动员的呼吸气流受限问题。VanHaitsma 等(2010)研究发现,支气管运动激发试验前注射剂量为 6 mg/kg 咖啡因能够显著改善 EIB 运动员的肺通气功能,FEV₁ 下降率由干预前的(-18.4 \pm 2.3)% 升至(-6.8 \pm 2.1)%,FVC、FEF_{25%-75%} 及 PEF 也比干预前分别增加(11.4 \pm 1.2)%、(30.4 \pm 2.4)% 及(27.1 \pm 3.8)%。

β_2 -受体激动剂或咖啡因产生的健康危害和兴奋剂问题也不容小觑(中国反兴奋剂中心, 2019)。有研究指出, β_2 -受体激动剂通过与气道平滑肌细胞膜内的 β_2 -受体结合激活兴奋性 G 蛋白,活化腺苷酸环化酶并激活 cAMP 依赖蛋白激酶,进而降低细胞内游离钙浓度以及抑制肌球蛋白轻链激酶活性等,最终起到舒张气道平滑肌的效果,但伴随药效结束呼吸道平滑肌会再次痉挛(Lemminger et al., 2019);此外,短效 β_2 -受体激动剂或咖啡因无法对导致 EIB 的核心因素呼吸道炎症反应产生有效抑制作用;长效 β_2 -受体激动剂虽能抑制炎症反应,但生理副作用极大,且受到严格的反兴奋剂政策限制。本研究使用橘皮素补剂对 EIB 运动员进行干预治疗,结果显示:橘皮素组的整体 FEV₁ 下降率由干预前的(16.12 \pm 4.97)% 降至(9.92 \pm 9.03)%,其中 6 名运动员 FEV₁ 下降率降至 10% 以内,EIB 整体转阴率高达 40%;另外,29 天橘皮素干预后,橘皮素组 FEV₁、FVC、PEF、FEV₁/FVC 比值及 MMF 等呼气流速指标也较干预前显著改善。然而,29 天橘皮素补充虽对 EIB 产生了较好的治疗效果,但仍与传统 EIB 药物治疗存在一定差距(EIB 转阴率为 60%~90%)(Bonini et al., 2015)。因此,本研究结果提示,30 天橘皮素补充能有效改善 EIB 运动员的通气功能,但其 EIB 治疗效果弱于 EIB 药物治疗。而此差距是否可通过增加使用剂量或延长使用时间加以弥补,尚需要进一步研究证实。

4 结论

本研究将天然水果提取营养素橘皮素应用于优秀运动员 EIB 的治疗,结果发现:29 天橘皮素干预(200 mg/d),缓解了运动呼吸不适症状,有效抑制 EIB 运动员的呼吸道

炎症,显著改善了FEV₁、FVC等肺通气功能指标,其中6名EIB运动员在干预试验结束后转为EIB阴性,EIB整体转阴率达到40%,展现出了较好的EIB治疗效果。同时,考虑到所有运动员在橘皮素干预期间无任何生理或情绪不良反应(如失眠、恶心、烦躁等),因此推荐橘皮素可逐步性应用于运动员EIB的预防治疗;从长远前景来看,橘皮素补剂也可能为我国甚至世界范围内优秀运动员EIB的治疗提供了一种更为安全、绿色、健康的全新选择。

参考文献:

曹志,刘猛,高炳宏,2021.冬季项目优秀运动员运动诱发性支气管痉挛:风险、诊断与治疗[J].体育科学,41(4):78-87.

刘猛,高炳宏,2022.优秀运动员运动诱发性支气管痉挛:机制诱因、运动表现与诊治预防[J].中国体育科技,58(4):23-32,72.

刘猛,莫仕围,高炳宏,等,2021a.橘皮素与乳清蛋白的合用对短跑运动员冬训期间血清睾酮、皮质醇水平影响[J].中国应用生理学杂志,37(6):678-682.

刘猛,莫仕围,周志钦,等,2021b.橘皮素对高强度运动诱发的人体皮质醇应激反应的影响[J].中国应用生理学杂志,37(5):523-528.

宋小波,陆一帆,王斌,等,2017.游泳运动员运动诱发支气管痉挛的可复性研究[J].中国体育科技,53(2):11-17,32.

石月,陈佩杰,李斐,等,2018.运动、支气管痉挛与哮喘:厘清、正视与平衡[J].体育科学,38(8):75-85.

许引,吕小健,李明,等,2019.14种柑橘皮中多甲氧基黄酮成分分析[J].食品科学,40(8):136-140.

钟南山,刘又宁,2018.呼吸病学[M].北京:人民卫生出版社:117-121.

中国反兴奋剂中心,2019.2019年国家反兴奋剂教育讲师培训手册[M].北京:中国反兴奋剂中心:12.

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

BECKER J M, ROGERS J, ROSSINI G, et al., 2004. Asthma deaths during sports: Report of a 7-year experience [J]. *Allergy Clin Immunol*, 113(2):264-267.

BIME C, WEI C Y, HOLBROOK J, et al., 2012. Association of dietary soy genistein intake with lung function and asthma control: A post-hoc analysis of patients enrolled in a prospective multicentre clinical trial [J]. *Prim Care Respir J*, 21(4): 398-404.

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

BONINI M, PALANGE P, 2015. Exercise-induced bronchoconstriction: New evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. *Asthma Res Pract*, 2(2):19-27.

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

BOULET L P, O'BYRNE P, 2015. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes [J]. *N Engl J Med*, 372(7): 641-648.

FITCH K, 2019. Pharmacological management in elite athletes [J]. *Exerc Sports Pulmonol*, 195-208.

FITZSIMON N, FALLON U, O'MAHONY D, et al., 2007. Mother's dietary patterns during pregnancy and risk of asthma symptoms in children at 3 years [J]. *Ir Med J*, 100(8):27-32.

FUNARO A, WU X, SONG M, et al., 2016. Enhanced Anti-inflammatory activities by the combination of luteolin and tangeretin [J]. *J Food Sci*, 81(5):1320-1327.

GAO Z, GAO W, ZENG S L, et al., 2018. Chemical structures, bioactivities and molecular mechanisms of citrus polymethoxyflavones [J]. *J Funct Foods*, 40:498-509.

HAVERKAMP H C, DEMPSEY J A, MILLER J D, et al., 2005. Gas exchange during exercise in habitually active asthmatic subjects [J]. *Appl Physiol*, 99(5):1938-1950.

HU Y, LIU F, PANG J, et al., 2020. Biopolymer additives enhance tangeretin bioavailability in emulsion-based delivery systems: An in vitro and in vivo study [J]. *J Agric Food Chem*, 69(2): 730-740.

JANG S E, RYU K R, PARK S H, et al., 2013. Nobiletin and tangeretin ameliorate scratching behavior in mice by inhibiting the action of histamine and the activation of NF- κ B, AP-1 and p38 [J]. *Int Immunopharmacol*, 17(3):502-507.

JIANG Y, FARRELL A K, TOBIN E T, et al., 2021. Socioeconomic status, financial stress, and glucocorticoid resistance among youth with asthma: Testing the moderation effects of maternal involvement and warmth [J]. *Brain Behav Immun*, 96:92-99.

KIPPELEN P, ANDERSON S D, HALLSTRAND T S, 2018. Mechanisms and biomarkers of exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 38(2):165-182.

KOCH S, KARACABEYLI D, GALTS C, et al., 2015. Effects of inhaled bronchodilators on lung function and cycling performance in female athletes with and without exercise-induced bronchoconstriction [J]. *J Sci Med Sport*, 18(5):607-612.

KOU G, WU J, LIU M, et al., 2019. Citrus tangeretin reduces the oxidative stress of the myocardium, with the potential for reducing fatigue onset and myocardial damage [J]. *J Funct Foods*, 54: 249-253.

KUCHAR E, MISKIEWICZ K, NITSCH-OSUCH A, et al., 2013. Immunopathology of exercise-induced bronchoconstriction in athletes: A new modified inflammatory hypothesis [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 187(1):82-87.

LEE Y R, JUNG J H, KIM H S, 2011. Hesperidin partially restores impaired immune and nutritional function in irradiated mice [J]. *J Med Food*, 14(5):475-482.

LEMMINGER A K, JESSEN S, HABIB S, et al., 2019. Effect of beta₂-adrenergic agonist and resistance training on maximal oxygen uptake and muscle oxidative enzymes in men [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 29(12):1881-1891.

LI L, WAN C, WEN F, 2014. An unexpected role for serum uric acid as a biomarker for severity of asthma exacerbation [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 32(1):93-99.

LIU L L, LI F H, ZHANG Y, et al., 2017. Tangeretin has anti-asthmatic effects via regulating PI3K and Notch signaling and modulating Th1/Th2/Th17 cytokine balance in neonatal asthmatic mice [J]. *Braz J Med Biol Res*, doi: 10.1590/1414-431X20175991.

LIU M, KOU G, ZHOU Z, et al., 2019. Citrus active substances im-

- prove elite weightlifters' aerobic exercise and resilience [J]. *Med Sci Sport Exerc*, 51(6S): 89-93.
- LIU M, LV B, JIANG H, et al., 2020. Determination of diuretics in human urine using HPLC coupled with magnetic solid-phase extraction based on a metal-organic framework [J]. *Biomed Chromatogr*, doi: 10.1002/bmc.4876.
- LIU M, ZHANG Z, QIN C, et al., 2022. Effects of 4-week tangeretin supplementation on cortisol stress response induced by high-intensity resistance exercise: A randomized controlled trial [J]. *Front Physiol*, doi: 10.3389/fphys.2022.886254.
- MICKLEBOROUGH T D, VAUGHN C L, SHEI R J, et al., 2013. Marine lipid fraction PCSO-524TM (lyprinol[®]/ omega XL[®]) of the New Zealand green lipped mussel attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction in asthma [J]. *Respir Med*, 107(8): 1152-1163.
- MIYAKE Y, SASAKI S, TANAKA K, et al., 2010. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants [J]. *Allergy*, 65(4): 758-765.
- NAKAJIMA A, NEMOTO K, OHIZUMI Y, 2020. An evaluation of the genotoxicity and subchronic toxicity of the peel extract of Ponkan cultivar 'Ohta ponkan' (Citrus reticulata Blanco) that is rich in nobiletin and tangeretin with anti-dementia activity [J]. *Regul Toxicol Pharm*, doi: 10.1016/j.yrtph.2020.104670.
- PARSONS J P, HALLSTRAND T S, MASTRONARDE J G, et al., 2013. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: Exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 187(9): 1016-1027.
- PRICE O J, HULL J H, BACKER V, et al., 2014. The impact of exercise-induced bronchoconstriction on athletic performance: A systematic review [J]. *Sports Med*, 44(12): 1749-1761.
- PRICE O J, KUCERA K L, PRICE H M, et al., 2021. Asthma-related sudden death in athletes: A retrospective analysis of the US NCCSIR database (1982—2018) [J]. *Eur Respir J*, doi: 10.1183/13993003.00088-2021.
- SALLAOUI R, CHAMARI K, MOSSA A, et al., 2009. Exercise-induced bronchoconstriction and atopy in Tunisian athletes [J]. *BMC Pulm Med*, doi: 10.1186/1471-2466-9-8.
- SANTOS J M B, BACHI A L L, LUNA JUNIOR L A, et al., 2020. The relationship of IL-8 and IL-10 myokines and performance in male marathon runners presenting exercise-induced bronchoconstriction [J]. *Int J Environ Res Public Health*, doi: 10.3390/ijerph17082622.
- SIMON C, VALÉRIE B, JULIE T, et al., 2014. Perception of bronchoconstriction following methacholine and eucapnic voluntary hyperpnea challenges in elite athletes [J]. *Chest*, 145(4): 794-802.
- SINGH B, PATHAK R K, 2015. Surfactants in medicine-future trends in surfactant therapy [J]. *Research Gate*, doi: 10.13140/RG.2.1.1901.3283.
- SONG M Y, JEONG G S, LEE H S, et al., 2010. Sulfuretin attenuates allergic airway inflammation in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 400(1): 83-88.
- VANHAITSMA T A, MICKLEBOROUGH T, STAGER J M, et al., 2010. Comparative effects of caffeine and albuterol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes [J]. *Int J Sports Med*, 31(4): 231-236.
- WADA, 2022. The 2022 prohibited list world anti-doping code [S]. <https://www.chinada.cn/upload/files/2021/12/b352c3004b57ed6a.pdf>.
- XU J J, WU X, LI M M, et al., 2014. Antiviral activity of poly-methoxylated flavones from "Guang-chenpi", the edible and medicinal pericarps of citrus reticulata 'Chachi' [J]. *J Agric Food Chem*, 62(10): 2182-2189.
- XU J J, LIU Z, TANG W, et al., 2015. Tangeretin from citrus reticulata inhibits respiratory syncytial virus replication and associated inflammation in vivo [J]. *J Agric Food Chem*, 63(43): 9520-9527.

(收稿日期: 2022-03-25; 修订日期: 2023-03-03; 编辑: 尹航)

