

研究生教学用书

高级运动生理学——理论与应用

邓树勋 王健 主编

高等教育出版社

策划编辑	尤超英
责任编辑	尤超英
封面设计	刘晓翔
责任绘图	朱 静
版式设计	史新薇
责任校对	戈 捷
责任印制	

内 容 提 要

本书介绍运动性肌肉疲劳的生理机制、运动与骨代谢研究、运动与体液平衡、运动心脏研究的现状与发展、运动与氧自由基和抗氧化系统(附英文)、运动免疫学研究及其进展、体能检测与评价、肥胖与运动、无氧运动能力及其检测与评价、摄取不同浓度氧对运动能力的影响、大脑的高级功能、运动技能形成、运动与糖尿病、运动与细胞凋亡、运动与兴奋剂等。本书既是一本很好的研究生教材,也是一部有较高水平的教师参考书。

图书在版编目(CIP)数据

高级运动生理学——理论与应用 /邓树勋,王健主编.
北京:高等教育出版社,2003.7
ISBN 7-04-012203-0

高... . 邓... 王... .运动生理-生理
学 .G804.2

中国版本图书馆 CIP数据核字 (2003)第 045287号

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010- 64054588
社 址	北京市西城区德外大街 4号	免费咨询	800- 810- 0598
邮政编码	100011	网 址	http: //www. hep. edu. cn
总 机	010- 82028899		http: //www. hep. com. cn
经 销	新华书店北京发行所		
印 刷			
开 本	787* 960 1/16	版 次	年 月第 1版
印 张	28.75	印 次	年 月第 次印刷
字 数	530 000	定 价	41.40元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

编写成员

主编 :邓树勋 (华南师范大学体育科学学院教授)

王 健 (博士 ,浙江大学教育学院体育学系教授 ,博士生导师)

编写成员 : (依姓氏笔画为序)

史小才 (博士 ,美国佳得乐运动科学研究所首席科学家)

卢昌亚 (上海师范大学体育卫生学院教授)

吉力立 (博士 ,美国威斯康辛大学运动学系运动生理学及营养学教授 ,博士生导师)

乔德才 (博士 ,山西大学体育学院教授)

李 捷 (博士 ,广东省体育科学研究所研究员)

何玉秀 (博士 ,河北师范大学体育学院教授)

肖国强 (博士 ,华南师范大学体育科学学院教授)

吴慧君 (博士 ,台湾中国文化大学运动教练研究所副教授)

张 林 (博士 ,苏州大学体育学院教授 ,博士生导师)

张 钧 (博士 ,扬州大学体育学院教授)

林贵福 (台湾新竹师范学院体育学系教授)

郝选明 (华南师范大学体育科学学院教授)

郭家骅 (博士 ,台湾台北体育学院运动科学研究所副教授)

常 芸 (博士 ,国家体育总局体育科学研究所教授)

徐 昕 (美国威斯康辛大学访问学者 ,国家体育总局运动医学研究所博士研究生)第五章译者。

前 言

随着我国教育事业的发展,研究生教育近年也有很快发展,研究生教育的发展呼唤着出版更多高质量的供研究生教学、研究、阅读的教材及参考书。运动生理学既是运动人体科学中一个重要研究领域,又是体育学各学科专业的重要基础课程,因此编写运动生理学研究生教程是研究生教育发展的需要,是时代的要求。

21世纪是生命科学的世纪,现代科学技术发展的重要特征是学科间的交叉渗透,运动生理学研究一方面表现为生命科学各领域间的交叉渗透,如运动生理学与医学、生物化学、遗传学等的渗透,另一方面也表现为生命科学与自然科学各领域的交叉渗透,如运动生理学与物理学、数学、化学、心理学等的交叉渗透。因此,近十多年来,运动生理学的研究方法发展迅速,更趋先进,而基础理论知识已有不少改写与发展,这本书力求把运动生理学研究的主要领域的进展及其应用介绍给研究生们,以期拓宽视野、引起思考;同时,有一章全英文内容,期望有助提高英文阅读水平。

本书的作者是来自美国、中国内地、中国台北的十多位专家教授,他们绝大多数有博士学位,是各研究领域的专家,他们所撰写的内容均是他们各自潜心研究并取得成果的领域,他们对各自所进行的研究领域十分熟悉,有很深的研究与很高的学术造诣。相信这15个专题会给读者带来启发,有利学术创新。

本书编写的时间较紧,匆匆付梓,未及深入推敲,存在问题在所难免。望读者不吝赐教,共同深入运动生理学的学术研究及探讨,推进运动生理学的基础研究及实践应用。

邓树勋、王健

2003年5月

目 录

第一章 运动性肌肉疲劳的生理机制	1
一、运动性肌肉疲劳的检测	2
二、运动性肌肉疲劳的生理机制	5
第二章 运动与骨代谢研究	23
一、运动与骨量研究	23
二、运动与骨形态计量学研究	35
三、运动与骨生物力学研究	41
四、运动对骨代谢生化标志物及其基因水平的影响	46
第三章 运动与体液平衡	55
一、运动时体液的变化状况及其对正常生理功能和运动能力的影响	56
二、运动时补液对运动能力的影响	61
三、运动时体液平衡的消化道生理基础	63
四、运动时补液的生理效应	72
五、运动时补液的实际应用	73
第四章 运动心脏研究的现状与发展	96
一、运动心脏的结构与功能特征	97
二、运动心脏的内分泌功能	101
三、运动心脏细胞内钙的改变	109
四、运动心脏的可复性	110
五、运动心脏发生、发展与转归的调节	111
六、运动心脏与病理心脏的本质区别	114
七、新技术对运动心脏研究的推动	114
八、运动心脏研究展望	119
第五章 运动与氧自由基和抗氧化系统	126
一、运动中氧自由基的产生	127
二、抗氧化保护系统	133
三、运动对细胞抗氧化系统信号传递的激活	146

FREE RADICALS AND ANTIOXIDANTS IN EXERCISE (附英文全文)	163
第六章 运动免疫学研究及其进展	193
一、免疫学基础知识	194
二、神经-内分泌-免疫网络及其相互作用	197
三、免疫功能对身体运动的应答性与适应性特征	207
四、运动性免疫抑制现象及其调理	209
第七章 体适能检测与评价	219
一、体适能	219
二、体适能检测内容	221
第八章 肥胖与运动	238
一、肥胖——全球性健康问题	238
二、肥胖的诊断标准	240
三、肥胖的发病机制	246
四、防肥减肥的理论基础与实践	251
五、科学健康的防肥减肥手段——体育运动	252
六、减肥健体与运动处方	259
第九章 无氧运动能力及其检测与评价	267
一、无氧运动能力	268
二、短、中、长时间无氧运动能力测试	273
三、最大累积缺氧量 (MAOD) 测验	277
第十章 摄取不同浓度氧对运动能力的影响	282
一、摄取高浓度氧对运动能力的影响	282
二、吸低浓度氧对红细胞生成素及体液代谢的调节影响	289
第十一章 大脑的高级功能	303
一、大脑皮质的功能定位	303
二、参与高级功能的皮质联合区	305
三、大脑皮层的语言中枢	309
四、学习记忆功能	312
五、随意运动的神经控制	317
第十二章 运动技能形成的自主适应生物理论	325
一、运动技能的概念与性质	326
二、运动技能形成的神经生物学基础	334
三、运动技能形成的过程与分类	340
四、自主生物适应与运动技能的本质	356

五、运动技能形成的影响因素	360
六、运动技能原理在运动训练中的应用	361
第十三章 运动与糖尿病	370
一、葡萄糖载体蛋白与身体饭后糖类能源的分配	371
二、糖尿病产生机理	371
三、肌肉组织为最重要的葡萄糖吸收储存位置	372
四、运动训练可防止糖尿病	373
五、肌肉收缩与低氧也可动员肌肉 GLUT ₄ 蛋白吸收葡萄糖	373
六、胰岛素与肌肉收缩动员 GLUT ₄ 蛋白转运葡萄糖的细胞信息传导途径不同	374
七、二型糖尿病起源于身体的抗胰岛素现象	375
八、运动可改善抗胰岛素现象	378
九、运动可提高身体的胰岛素敏感度	379
第十四章 肌糖原超补偿研究	385
一、肌糖原的概念	385
二、肌糖原超补偿现象的发现	387
三、肌糖原超补偿方法	388
四、糖类食物种类对肌糖原超补偿效果的影响	390
五、肌糖原超补偿现象的理论演变与最新理论	391
六、肌肉依运动负荷存储相对肌糖原量的机制	392
七、运动后肌糖原超补偿现象的分子机制	393
八、肌糖原超补偿研究展望	396
第十五章 运动与细胞凋亡	402
一、细胞凋亡概述	403
二、细胞凋亡的特征	407
三、Caspase家族在细胞凋亡中的作用	411
四、细胞凋亡的信号传导通路	413
五、细胞凋亡的调控基因	416
六、运动对细胞凋亡的影响	419
第十六章 运动与兴奋剂	428
一、兴奋剂的概念	429
二、兴奋剂的分类及其主要生理与药理作用	431
三、兴奋剂对体能的影响	436
四、兴奋剂对机体的毒副作用	440
五、兴奋剂的禁用与检测	444

第一章

运动性肌肉疲劳的生理机制

[学习目标] 掌握运动性肌肉疲劳及其中枢与外周机制的基本概念。掌握运动性肌肉疲劳中枢与外周机制的基本内容。熟悉和了解中枢驱动的评价方法和“肌肉智慧理论假说”。

[摘要] 运动性肌肉疲劳是指运动引起肌肉产生最大收缩力量或者最大输出功率暂时性下降的生理现象。运动性肌肉疲劳的生理机制主要探讨各种生理诱发因素及其作用的途径和方式,是运动性肌肉疲劳研究的核心问题。本章结合当前对此问题的研究,分别从中枢机制和外周机制两个方面加以概括性介绍。其中,对于酸中毒学说、中枢神经机制和 Pi 作用机制的研究作了比较详细的说明。

运动性肌肉疲劳 (exercise-induced muscle fatigue)是指运动引起肌肉产生最大收缩力量或者最大输出功率暂时性下降的生理现象。在持续性和间断性的最大、亚最大以及中小强度运动中,运动性肌肉疲劳的发生和发展伴随全部运动过程,但疲劳发展的速度与运动负荷强度的大小有关,呈现动态变化的典型特征。当肌肉收缩无法继续维持其一定的抗阻能力时,肌肉疲劳达到极限,称为耗竭。运动性肌肉疲劳既是机体对运动负荷所做出的一种必然性反应,同时也是进一步引起机体产生适应性变化、提高其运动能力的有效刺激。因此,它是运动生理学重要的基础理论和应用研究课题。运动性肌肉疲劳的生理机制主要探讨各种生理诱发因素及其作用的途径和方式,是运动性肌肉疲劳研究的核心问题。

运动性肌肉疲劳的发生机理极其复杂,它涉及中枢驱动、神经肌肉信息传递、兴奋-收缩偶联和能量代谢等多种生理活动及其变化机制(图 1-1)。通常,依据这些生理活动发挥作用的部位不同,将运动性肌肉疲劳区分为中枢性和外周性两种基本类型,相应地也将运动性肌肉疲劳的生理机制区分

为中枢机制和外周机制,前者主要强调发生在中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中的神经生理、生化过程及其在运动性肌肉疲劳发生、发展过程中的作用,而后者侧重研究发生在运动肌本身的神经肌肉信息传递、兴奋-收缩偶联和能量代谢等生理生化过程及其诱发运动性疲劳的途径和方式。人体从事代谢性质和运动强度不同的各种形式运动所引发的肌肉疲劳,中枢机制和外周机制既难以区分,但也不尽相同,它们是共同构成运动性肌肉疲劳的两个基本要素。

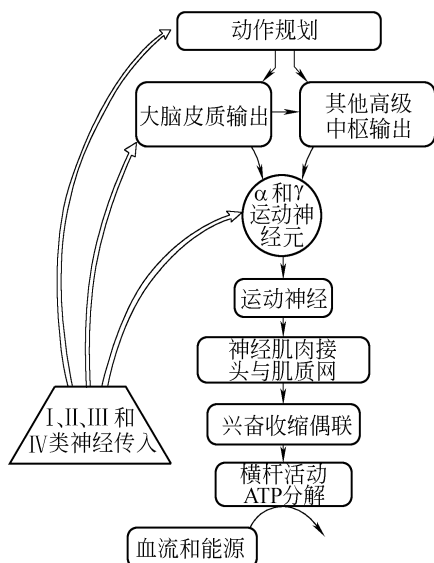


图 1-1 肌肉收缩控制的“指令链”

一、运动性肌肉疲劳的检测

根据运动性肌肉疲劳的定义,人体肌肉疲劳程度的检测通常分为直接检测法和间接检测法,前者直接检测肌肉最大抗阻能力,包括最大随意收缩力 (maximal voluntary contraction, MVC)、最大做功功率 (maximal power output) 和最大电刺激条件下产生的强直收缩力 (tetanic force), 简称最大电刺激肌力;而后者则主要依据肌肉疲劳过程中的其他生理学表现间接性评价疲劳的程度,目前常采用的方法包括颤搐叠加 (twitch interpolation, TI)、负荷持续时间和表面肌电 (surface electromyography, sEMG) 信号分析。

(一) 最大随意收缩力和最大做功功率

最大随意收缩力和最大做功功率分别代表静态和动态肌肉活动条件下的肌肉最大抗阻能力,是评价包括中枢驱动到外周肌肉收缩全部神经肌肉系统疲劳的最常用指标。其中,最大随意收缩力常用的测量工具包括握力计、背力计、钢索测力计 (cable tensiometer) 和张力传感器等。而最大做功功率通常采用等速肌力测试系统和各种测功仪 (ergometer) 进行。研究表明,最大随意收缩力和最大做功功率检测主要适用于四肢肌肉,对这些肌肉疲劳的发生和发展均有特异、可靠和敏感的反应,而对于其他一些力学结构比较复杂部位 (如肩部、腰部) 的肌肉则效度较低。此外,最大随意收缩力和最大做功功率的检测容易受受试者主观

努力程度的影响,测试过程中需要良好的控制和有效的激励。

(二) 最大电刺激肌力

由于最大随意收缩力和最大做功功率的测量和评价无法十分有效地排除受试者主观心理因素作用的不确定性,为此有人提出以最大电刺激肌力作为肌肉疲劳程度的效标。最大电刺激肌力通常是采用电刺激直接作用于支配被检肌肉的神经或者肌肉本身,诱发肌肉收缩所产生的抗阻能力,主要被用于手部肌肉和部分上、下肢肌肉的评价。电刺激的条件既可以是单脉冲或者双脉冲,也可以是一个 50 Hz 200 ~ 400 ms 的短脉冲串 (brief strains),但是以短脉冲串诱发肌肉产生强直收缩最为常见 (图 1-2)。

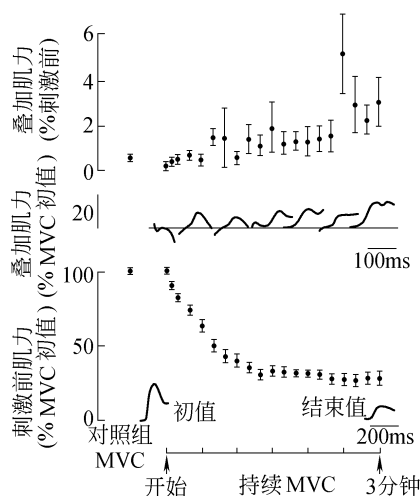


图 1-2 肘关节屈肌 MVC 状态下最大电刺激叠加肌力与 MVC 肌力变化横坐标为 3 分钟运动负荷时间,上图为最大电刺激叠加肌力随运动负荷的变化;中图为受试者的示例;下图为 MVC 肌力变化

(三) 中枢激活的检测—颤搐叠加

中枢神经系统是发动和控制人体肌肉随意运动的核心机构,它通过对脊髓运动神经元放电频率以及运动单位 (motor unit recruitment, MU) 募集的顺序和数量的控制,影响各种活动条件下肌肉工作的行为和绩效,中枢神经系统的上述作用被定义为中枢激活作用 (central activation, AV)。

中枢激活作用的直接检测非常困难,目前尚无有效方法。间接检测主要采用的方法是颤搐叠加技术,该方法是在非疲劳和疲劳状态下对受试者肌肉进行最大随意收缩 (maximal voluntary contraction, MVC) 时施加最大电刺激,记录最大电刺激诱发肌力,通过以下公式计算和比较两种状态下的中枢激活百分比 (AV%),并以此来评价中枢疲劳的程度。

$$AV\% = \text{MVC} / (\text{MVC} + F_{50 \text{ Hz } 200 \text{ ms}})$$

目前,TT技术已被广泛用于腹肌、拇指内收肌、足底屈肌、肱二头肌、肱三头肌、股四头肌、比目鱼肌、咬肌和肱桡肌等肌肉疲劳问题的研究,并成为在体条件评价中枢疲劳作用的有效方法。例如,Leper等对 9 名耐力项目运动员在完成长达 5 小时的踏车运动 (55% $V_{O_{2max}}$) 的观察,发现股四头肌 MVC 下降 18%, AV% 减少 8%;Millet 等对 9 名长跑选手在完成 65 千米的超长马拉松比赛后股

四头肌的测试,发现 MVC 和 AV% 分别下降了 30.2% 和 27.7%。

(四) sEMG 信号分析

sEMG 信号是将局部神经肌肉系统活动时的生物电变化,在皮肤表面通过表面电极加以引导、放大、显示和记录所获得的一维时间序列信号,其振幅约为 $0 \sim 6\,000\ \mu\text{V}$,频率 $0 \sim 300\ \text{Hz}$,主频介于 $50 \sim 150\ \text{Hz}$ 之间,信号形态具有较大的随机性和不稳定性,具有混沌信号的某些基本特征。研究表明,sEMG 信号来自脊髓运动神经元的生物电活动,形成于众多运动单位的生物电活动在时间和空间上的总和,信号的振幅和频率等特征取决于肌肉活动水平和肌肉功能状态等生理性因素和探测电极位置、方向、大小测量性因素的共同作用。在控制良好的条件下,sEMG 信号可以在一定的程度上客观地反映局部肌肉疲劳的变化,因而被用于肌肉疲劳的评价。

一般情况下,肌肉活动过程中与疲劳有关的信息在 sEMG 信号的振幅和频率方面均有所反映,表现为振幅增加,频率下降,其中以后者的变化更加确切。如图 1-3 所示,如果以中位频率 (median frequency, MF) 或者平均功率频率 (mean power frequency, MPF) 来反映 sEMG 信号的频谱或功率谱在各个频率分量上的总体变化规律,发现肌肉疲劳的发生和发展一般伴有 MF 和 MPF 的下降,且下降斜率与肌肉当时功能状态即疲劳程度成反比。为此,人们常将 MF 和 MPF 的下降斜率作为肌肉疲劳的指数 (muscle fatigue index) 来评价局部肌肉的疲劳程度。

除此以外,近年来德国学者 Alwin. Luttmann 等还将活动过程中肌肉活动水平和功能状态与 sEMG 信号振幅和频率变化的规律相联系,建立了 sEMG 信号的“幅频联合分析法” (joint analysis of EMG spectrum and amplitude, JASA),用于定量评价肌肉负荷。Matsumoto 等将不同强度动态踏车运动过程中 sEMG 信号的 sEMG 递增斜率与运动负荷强度变化相联系,建立了肌电疲劳阈 (electro myographic fatigue threshold, EMGFT) 检测方法,评价肌肉功能水平。王健等将非线性信号分析技术应用于 sEMG 信号分析,发现信号的复杂度和有序性无论是在静态还是动态运动条件下,均随着局部肌肉疲劳的发展而持续下降,从而为应用 sEMG 信号分析技术检测和评价肌肉疲劳提供了新的方法。

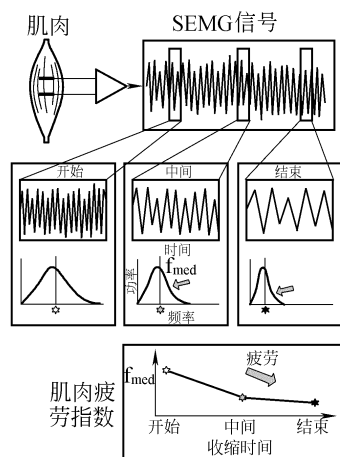


图 1-3 肌肉疲劳过程中 sEMG 信号肌肉疲劳指数变化示意图

二、运动性肌肉疲劳的生理机制

(一) 中枢机制

中枢机制是运动性肌肉疲劳研究的热点问题,目前对于这方面的认识主要集中在中枢疲劳的化学机制、神经机制和“肌肉智慧”理论假说三个方面。

1. 中枢疲劳的化学机制

(1) 5-羟色氨(5-hydroxytryptamine, 5-HT)

5-HT在化学上属于吲哚胺类化合物,是CNS的一种抑制性递质,也是近年来研究比较清楚的神经递质。5-HT神经元主要位于低位脑干的中线附近,称为“中缝核群”。它发出上行、下行和支配低位脑干的投射纤维。下行纤维下达脊髓灰质的胶质区、侧角和前角,调节身体运动和内脏活动。支配低位脑干的纤维在低位脑干内与其他神经元发生联系,发挥功能联系作用。上行纤维投射到纹状体、丘脑、下丘脑、边缘前脑和皮层其他区域,与觉醒和睡眠、情绪反应以及下丘脑神经激素的分泌调节有关。总体而言,中枢5-HT可以减少动物摄食量,增进睡眠,抑制疼痛,强化抑制性行为。1987年,Newsholme等首先提出5-HT有可能介导中枢疲劳的发生,该假说认为运动可以通过对控制5-HT合成和转换的各种因素影响,造成大脑5-HT含量增加,引发中枢疲劳。

5-HT不能通过血脑屏障,因而必须在脑内由色氨酸转变而成。色氨酸在脑内通过色氨酸羟化酶的作用生成5-羟色氨酸,后者进一步通过5-羟色氨酸脱羧酶作用生成5-HT。生成的5-HT主要储存于神经元的囊泡。儿茶酚胺(特别是NA)能够抑制色氨酸羟化酶的活性,因此儿茶酚胺具有减少5-HT生物合成的作用。利血平能够抑制5-HT进入囊泡,促进囊泡释放5-HT;而苯丙胺则是囊泡5-HT的释放剂。

脑内5-HT的合成量主要决定于血浆色氨酸进入脑组织的多少。通常,血浆中的色氨酸大部分与白蛋白结合,仅有10%左右呈游离状态,后者可以跨越血脑屏障进入脑组织合成5-HT。从运动生理学角度出发,影响游离色氨酸进入脑组织的数量主要与以下几个因素有关:

支链氨基酸(branch chain amino acid, BACC)。色氨酸作为芳香族氨基酸(AAA)的成员之一,它与BACC一样都是在生理性pH条件下不能电离的氨基酸,它们由同一载体转运而通过血脑屏障。因此,在通过血脑屏障时它们之间会发生竞争;

浆脂肪酸(fatty acid, FA)。脂肪动员加强,血浆FA浓度增加,后者可与色氨

酸竞争结合白蛋白,造成游离色氨酸浓度增加,促进其通过血脑屏障进入脑组织;

糖有氧氧化增强,减少脂肪的动员,从而使 FA 与白蛋白结合减少,使更多的色氨酸与白蛋白结合,减少了血浆游离色氨酸浓度。安静状态下,血浆色氨酸含量较低,BACC 相对较高,游离色氨酸/BACC 比值较低,进入脑组织的色氨酸数量相对较少;运动时,由于大量 BACC 被骨骼肌摄取和利用以及血液 FA 浓度增加部分取缔了血浆白蛋白与色氨酸的结合位点,从而造成血浆游离色氨酸浓度增加,进入脑组织生成 5-HT 的数量增加(图 1-4)。

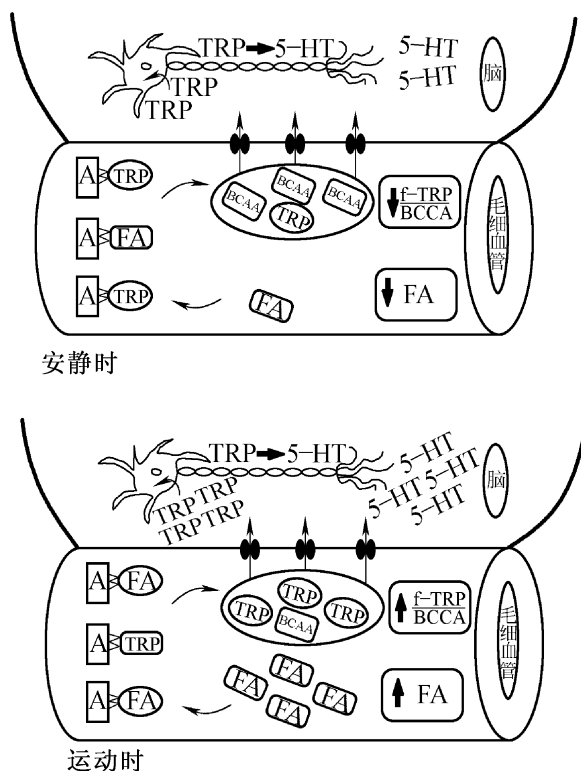


图 1-4 安静和运动条件下血浆游离色氨酸进入血脑屏障的比较

BCAA代表支链氨基酸,FA代表脂肪酸,f-TRP代表游离色氨酸,5-HT代表5-强色胺,TRP色氨酸

许多研究都证实,动物进行长时间运动过程中大脑 5-HT 含量明显增加,而改变动物和人体影响血浆色氨酸进入脑组织的各种因素似乎也能够一定的程度上影响疲劳的发展。例如,Bailey 等通过动物实验发现,老鼠在运动至衰竭状态下脑内 5-HT 含量明显增加,使用 5-HT 的激动剂 QD 能够加快疲劳发生的进程,而提前注射 5-HT 的拮抗剂 LY 53857 则能够明显改善耐力运动的成绩,二者对老鼠耐力运动持续时间的影响可分别达到 -32% 和 +28%。再比如

Davis等比较了人体受试者在服用 6%、12% 糖和电解质混合溶液与水溶液安慰剂后进行疲劳踏车运动试验 (70% $V_{O_{2max}}$) ,结果发现服用安慰剂的受试者在运动负荷结束后血浆游离色氨酸浓度增加了 7 倍 ,而服用 6%、12% 糖和电解质混合溶液的受试者血浆游离色氨酸浓度变化较小 ,疲劳延迟 1 h 以后才发生 ,说明合理补充 CHO 能够有效缓解中枢疲劳的程度。但是 ,补充 BCAA 似乎不能够阻止疲劳的发生和发展 ,因而不被认为是有效的抗疲劳营养策略。

(2) 多巴胺 (dopamine, DA)

多巴胺是一种单胺类中枢神经递质 ,它是由从血液中摄取的酪氨酸 ,经位于神经元胞浆中的酪氨酸羟化酶催化 ,生成多巴 ,再经芳香族氨基酸脱羧酶 AADC 催化生成 ,然后进入囊泡。脑内多巴胺递质系统主要包括三个部分 ,即黑质-纹状体部分、结节-漏斗部分和中脑边缘系统部分。DA 的合成主要是在锥体外系的黑质神经元 ,由于其神经纤维投射到纹状体 ,DA 就随着轴浆移行到纹状体。DA 与中枢疲劳关系的研究是目前有关研究关注的焦点之一。脑内 DA 的作用传统上一直认为与维持肌肉运动平衡、影响垂体某些激素的分泌以及参与精神活动等。然而近年来对中枢疲劳的研究发现 ,大鼠的运动性疲劳与其脑干和中脑 DA 的合成与转换率下降有关 ,保持中脑 DA 的合成与转换率就能够有效地延缓疲劳的发生 ;此外 ,使用 5-HT 激动剂和拮抗剂对中枢疲劳的影响或者给动物使用一定数量的安非他明来有效延长耐力运动的时间 ,也被认为可能与脑内 DA 的合成与转换有关 ,但其作用的详细机制尚不清楚。

(3) 氨 (ammonia)

氨与中枢疲劳之间的关系主要表现在 ,一方面运动可以造成血氨浓度增加 ,另外一方面氨能够通过血脑屏障进入脑组织 ,影响 CNS 的功能。目前研究认为 ,不同代谢类型的运动诱发血氨增加的机制不同 ,短时间剧烈运动后的血氨增加主要来自运动肌嘌呤核苷酸循环 (PNC) 的释放 ,而长时间耐力运动中血氨主要来自 BACC 在运动肌的降解。

在 CNS 内 ,氨的作用非常广泛。氨可以与脑细胞中的 α -酮戊二酸结合生成谷氨酸 ,从而使三羧酸循环中间产物 α -酮戊二酸减少 ,影响脑细胞内糖的有氧代谢 ;此外 ,大量消耗还原型辅酶 (NADH) ,还可以影响呼吸链的递氢过程 ,造成 ATP 合成不足。大量氨在脑组织中积聚时 ,氨的清除主要依靠星状胶质细胞内的谷氨酰胺合成酶的作用 ,使谷氨酸合成谷氨酰胺。由于后者是一种很强的细胞内渗透剂 ,故可造成水分在细胞内积聚 ,引起细胞水肿。氨的作用虽然广泛 ,但运动时血氨增高对中枢疲劳影响的确切机制尚不完全清楚。

(4) γ -氨基丁酸 (GABA)

早在 1971 年 ,苏联学者雅科普列夫的研究就曾发现 ,小老鼠进行 10 h 游泳引起严重疲劳时 ,大脑皮层的 GABA 含量明显增加 ,由此推测 GABA 可能是“大

脑皮层保护性抑制”的实验证据。现已清楚,GABA是哺乳类动物 CNS的主要抑制性神经递质,它是由谷氨酸脱羧酶催化谷氨酸分解而成。当 GABA从神经细胞释放以后,主要与突触后膜上特异性 GABA受体结合,引起 Cl^- 离子通道开放,造成突触后膜超极化而形成神经抑制。

2. 中枢疲劳的神经机制

神经生理因素在中枢疲劳发生机制中的作用日益受到重视。从运动生理学研究的角度出发,人体随意运动的发动和控制与运动神经系统的活动密切相关。人体的运动神经系统主要有三级递阶结构,即脊髓、脑干、大脑皮层以及两个辅助监控系统,后者以小脑和端脑基底节核群为中心(图 1-5)。这些脑区之间彼此通过神经纤维交互联系成众多的信息回路,对人体肌肉的运动行为的各项参数进行着既有分布式的又有平行式的加工。其中,“最不自动”的运动是由运动神经系统的“最高水平”大脑皮层控制的;“最自动”的运动是由“最低水平”脊髓运动神经元控制的。大脑皮层运动区的神经元发出下行传导束,通过脊髓的运动神经元发动随意运动。脑干的运动神经元接受来自前庭、视觉、身体各种感觉和大脑皮层的下行控制信息,并通过脊髓运动神经元控制肌紧张、身体姿势、体位反射以及站立和行进等基本活动。脊髓前角的运动神经元是运动神经控制系统的“最后公路”。肌肉运动的状态又经过肌梭、腱器官以及位于肌肉中的各种机械和化学感受器的传入神经将信息反馈回各级运动调节中枢。低级运动中枢能够完成相应的反射,不需要高级运动中枢的介入,高级运动中枢只需要组织和形成运动指令,而不需要具体控制肌肉的活动或者由低级运动中枢就能够完成的运动细节。

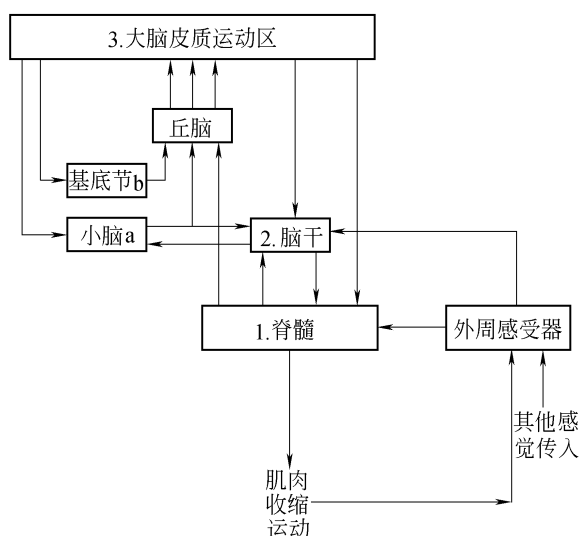


图 1-5 人体运动系统结构图解

脊髓运动神经元位于脊髓前角相当于 Rexed 板层区的位置,其轴突形成运动终板直接与骨骼肌相连,而在其细胞体和树突表面可形成多以万计的突触位点,会聚大量传入信息,实施运动的最后控制程序。这些神经控制的信息主要来自以下几个方面:

大脑皮层和脑干等高位中枢的直接或间接下行驱动信息;

肌梭的 α 和 γ 类传入信息,其中,前者主要向 CNS 输送动态运动引起的肌纤维长度变化信息,而后者主要连续提供静态肌肉长度的信息;

腱器官的 β 类传入信息,感受肌肉收缩和被动牵拉时对腱器官的作用力;

和 γ 类纤维的传入信息,输送来自肌肉机械和化学感受器的感受信息。

脊髓前角的运动神经元可依据其细胞体大小分为 α 和 γ 两类,它们的轴突经前根离开脊髓以后直达所支配的肌肉。运动神经元的大小不等,胞体直径从几十到 $150\ \mu\text{m}$ 不等。大 α 运动神经元支配快骨骼肌纤维,小 γ 运动神经元支配慢骨骼肌纤维。运动神经元的细胞体分散在 α 运动神经元之间,其细胞体较 α 运动神经元小。运动神经元的轴突也经前根离开脊髓,支配骨骼肌内的梭内肌纤维。运动神经元通过其放电模式的变化控制梭外肌纤维的活动。在没有受到特异性刺激时, α 运动神经元表现为一种持续性的放电活动,以维持肌肉产生一定的张力,这种模式的放电活动叫作“紧张性放电活动”。在紧张性放电活动的基础上,当神经元受到特异性刺激时可以产生一种与控制肌肉活动的位相变化相关的放电活动,以控制运动时肌肉收缩的力量和速度,叫作“位相性放电活动”。运动神经元也有两种放电时相。在神经元没有受到特异性刺激时,表现为一种持续性的放电活动,叫作“静力性放电活动”,它使梭内肌纤维维持一定张力,使肌梭保持一定的兴奋性;在受到特异性刺激时,它可使梭内肌纤维和梭外肌纤维一样收缩,以保持肌梭的兴奋性,叫作“动力性放电活动”。

脊髓运动神经元对肌肉运动的支配具有以下规律:

髓 运动神经元通过其所支配的全部肌纤维,即运动单位 (motor units, MU) 控制肌肉的活动;

肌肉收缩力大小取决于 α 运动神经元的放电频率和被激活的数量,其中以大 α 运动神经元为主,小 α 运动神经元的放电频率较低 (约为 $6 \sim 12\ \text{Hz}$),张力仅占最大肌肉收缩力的 $10\% \sim 20\%$;

不同的 α 运动神经元支配不同类型的 MU,大 α 运动神经元支配易疲劳的快运动单位,小 α 运动神经元支配不易疲劳的慢运动单位;

脑干中缝核群的 5-HT 能和蓝斑的去甲肾上腺素能下达脊髓的神经纤维可以改变运动神经元应答反应的敏感性,其中,5-HT 的主要作用是减少 Ca^{2+} 依赖性的 K^{+} 外流,引起神经元缓慢超极化,降低其对来自皮质脊髓束指令应答

的敏感性,而增加去甲肾上腺素水平可以提高肌肉收缩的力量和速度;

运动神经元被激活的顺序与其细胞体的大小成反比,被抑制的顺序与其细胞体的大小成正比。当有下行指令抵达运动神经元时,小运动神经元先被激活,引起少量肌纤维收缩。只有当肌力逐渐增强时,依运动神经元胞体逐渐增大的顺序,相应的运动单位才依次兴奋,肌力逐渐增大。相反,当受到抑制时,首先是大运动单位受到抑制,最后才是最小的运动单位受到抑制。目前研究认为,胞体大小不同的运动神经元兴奋性高低的差异,主要是小运动神经元表面积较小,膜电阻较大。在输入产生相同膜电流的条件下,膜电阻较大的小运动神经元电压相对较高,首先达到阈电位而产生兴奋。而胞体较大的运动神经元,其膜电阻较小,只有当传入电流较强时才能达到兴奋阈值。

肌肉运动过程中中枢疲劳的原因涉及整个运动神经系统的活动,作用机制非常复杂,该领域的研究已成为目前运动生理学研究的焦点,其中,对脊髓运动神经元神经生理机制的研究尤为引人注目。众所周知,脊髓运动神经元是运动神经系统控制肌肉活动的最后信息公路,它们可以整合各种高位中枢的下传信息以及外周传入信息,通过对放电模式的调制,改变运动单位的活动水平和活动状态。采用针电极肌电图直接记录人体肌肉单个运动单位放电研究发现,肌肉在进行持续性或者间断性最大随意等长收缩的过程中,单个运动单位放电频率随负荷持续时间呈现逐渐下降的变化趋势,与此同时肌肉 MVC 下降,舒张时间延长,呈现肌肉疲劳的典型特征。如图 1-6 所示,人体拇指内收肌在完成 1 min

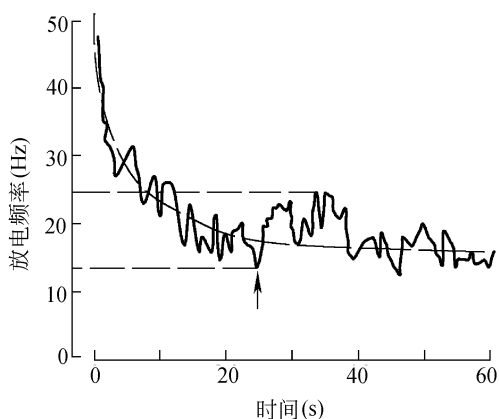


图 1-6 拇指内收肌 1 min 最大随意收缩过程中单个运动单位放电频率变化

的 MVC 过程中,运动单位放电频率在负荷开始后的前 20 s 内快速下降,而后缓慢下降直至运动负荷结束。除拇指内收肌外,类似的运动单位放电频率变化规

律也表现在人体肱二头肌、股四头肌和足底屈肌等,只不过放电频率下降速度有所差异而已。

目前研究认为,造成运动时脊髓运动神经元放电频率下降的可能因素很多,包括运动神经元本身的特性、Renshaw 细胞的返回抑制、各种外周传入冲动的反射性抑制以及高位中枢下传驱动指令的变化等,其中,运动负荷开始后早期放电频率的变化可能与返回抑制和肌梭的反易化作用(disfacilitation)有关。而随着运动负荷持续时间的延长,代谢性因素改变引起的 I、II 类纤维传入增加将取代前者而成为主要的致变因素。以 Wood 等所作的研究为例,股四头肌在阻断血流条件下进行维持 40 s 的最大伸膝运动负荷试验过程中,MVC、VA% 和运动单位放电频率均随运动负荷持续时间表现出明显的下降。在接下来 3 min 恢复期,继续保持运动肌血流阻断,以上三项指标无明显恢复。此后,开放运动肌血流,则可见上述三项迅速恢复(图 1-7)。另外,采用电刺激运动神经预先造成

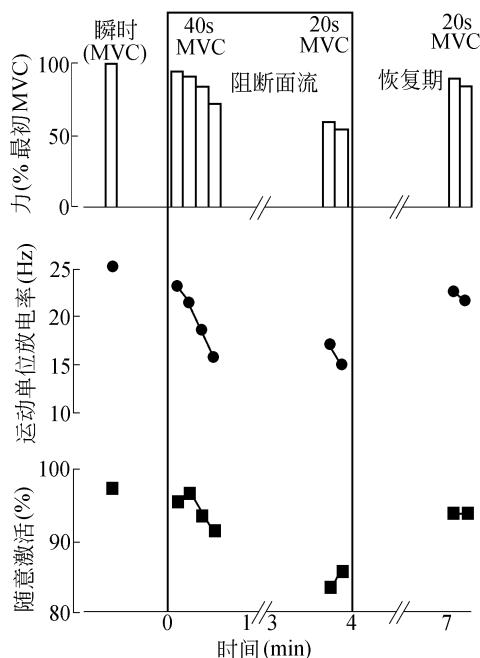


图 1-7 人体股四头肌 MVC 状态下 MVC、AV% 和 MU 放电频率变化受
试者在阻断下肢血流条件下完成维持 40 s 最大伸膝运动,之后
在恢复期继续保持阻断状态,然后开放血流

肌肉疲劳,也可观察到在随后进行的随意运动过程中运动单位放电频率下降。这些实验事实都为上述观点提供了一定的证据。但是,也有人研究发现,人体足背屈肌在完成持续性亚最大等长运动负荷过程中,来自肌梭的感觉传入也减少近 50%,从而使其对肌肉收缩的易化作用减小。由以上研究发现,肌肉在运动

负荷过程中脊髓运动神经元放电频率的下降,确实与来自外周肌肉的各种感觉传入信息有关,但是各种感觉信息在影响运动神经元放电频率下降过程中的相对作用尚不完全清楚。

3. “肌肉智慧理论假说”

如何解释肌肉运动负荷过程中,肌肉同步发生的收缩力量下降、舒张时间延长和运动单位放电频率下降现象之间的内在联系,Marsden等在1983年提出了以下的观点,即运动单位放电频率的下降,在于使肌肉疲劳的程度达到最小化,此乃著名的“肌肉智慧理论假说”(muscle wisdom hypothesis)。该理论假说的重要理论意义在于,借助“肌肉的智慧”,CNS能够最大限度地维持肌肉收缩水平以及以最经济的方式维持疲劳肌肉的激活状态。

支持“肌肉智慧理论假说”的实验证据很多,其中,最具有说服力的是关于电刺激诱发肌力变化规律和“张力-频率关系曲线”的研究。如图1-8所示,拇指内收肌在完成维时1 min的最大随意等长收缩过程中,MVC随着运动负荷持续

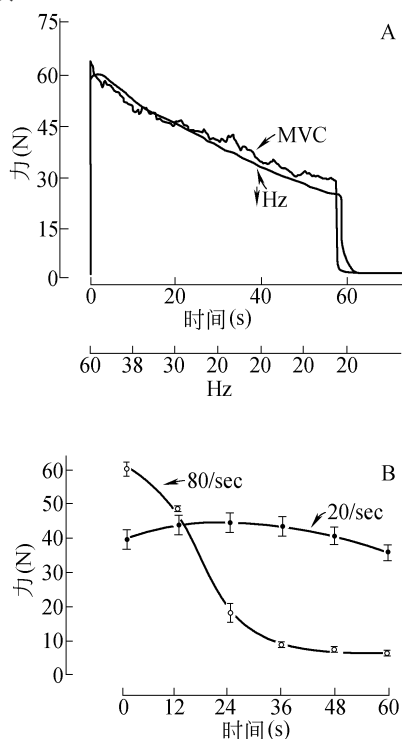


图 1-8 最大随意收缩和电刺激诱发肌肉收缩条件下肌力变化

A 图为采用电刺激模拟 MVC 条件下的肌力变化
B 图为使用不同频率刺激肌肉引起的肌力变化

时间的延续而成线性规律下降。研究发现,此 MVC 下降规律不能够使用任何单一频率的电刺激加以模拟,而只能通过降低刺激频率(从 60 Hz 降到 20 Hz)加以模拟(图 1-8A);此外,以不同频率电刺激作用于肌肉还发现,以

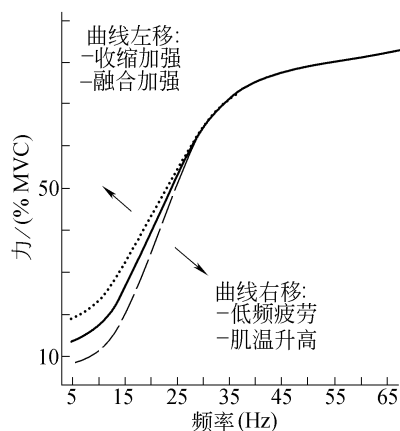


图 1-9 亚最大随意收缩疲劳前后肌肉“张力-频率关系曲线”

“肌肉智慧理论假说”认为,由于融合改变和单收缩加强,肌肉活动可以造成曲线左移;而提高肌肉温度和低频疲劳可以造成曲线右移

80 Hz的高频刺激作用于拇指内收肌

可以诱发出类似于 MVC 状态下的肌肉力量,但是随着刺激时间的延续,电刺激诱发肌力迅速下降,到电刺激的后程阶段,诱发肌力水平仅为最大值的六分之一左右。相反,以 20 Hz 的低频刺激作用于肌肉,虽然最大诱发肌力大小不及前者,但是可以维持相对稳定(图 1-8B)。显然,在 MVC 状态下,逐渐减小运动神经元的放电频率有利于维持较高的肌肉张力水平。

模拟随意收缩条件下 MVC 变化规律还可以通过向左移动肌肉的“张力-频率关系曲线”(图 1-9)进行,这是因为,肌肉在疲劳过程中单收缩时间延长,此时减小刺激频率依然可以保证单个肌肉收缩得到最大限度的融合。不少关于人和动物肌肉“张力-频率关系曲线”实证研究发现了疲劳肌肉确实存在曲线左移的现象,但是也有观察到不同甚至相反的结果。

“肌肉智慧理论假说”是近 20 年来肌肉疲劳研究所取得的一项重要研究成果,它在一定的程度上将肌肉疲劳的理论研究推向更高的水平,拓展了运动性肌肉疲劳研究的研究范围。但是,“肌肉智慧理论假说”还无法解释亚最大和动态肌肉收缩条件下收缩力量、舒张时间和运动单位放电频率变化之间的关系。“肌肉智慧理论假说”还需要进一步研究和验证。

(二) 外周肌肉疲劳机制

从 CNS 运动指令抵达肌肉,到运动肌收缩做功的一系列生理、生化过程都是影响肌肉工作能力的因素,它们在肌肉活动过程中的变化也都是潜在的导致运动性肌肉疲劳发生的原因,运动性肌肉疲劳的外周机制就是研究这些潜在原因诱发肌肉疲劳发生的基本生理学过程,最终给予运动性肌肉疲劳的发生机理更加科学的解释。

人体肌肉运动的代谢性质和工作方式不同,诱发运动肌疲劳的外周因素及其作用机制也不尽相同,以下是多年来针对上述问题研究所形成的一些基本认识。

1. 乳酸盐、 $[pH]_i$ 与外周肌肉疲劳

乳酸盐与 $[pH]_i$ 是重要的外周肌肉疲劳因素,一方面由于乳酸盐是糖无氧酵解的产物且表现出明显的型肌纤维依赖性,运动时乳酸盐的生成与运动肌的肌力损失有明显的负相关(图 1-10);另一方面也因为运动时肌肉 $[pH]_i$ 的下降主要是乳酸的生成过

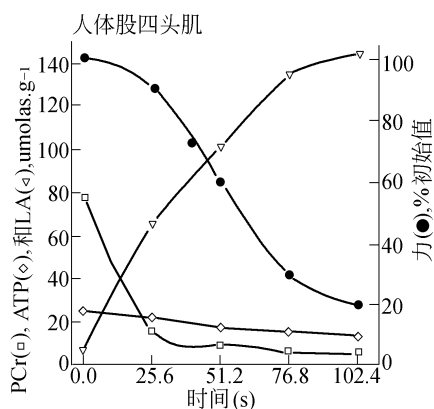


图 1-10 阻断血流条件下间歇性 (20 Hz) 刺激人体股四头肌对肌肉 PCr、ATP、La 含量和最大肌肉力量的影响

程所致,其他产生 H^+ 的生化途径如 CP 再合成、线粒体的 CO_2 缓冲过程以及 $[K^+]_i$ 减少的作用相对较小。因此,多年来乳酸盐和 $[pH]_i$ 一直被认为是导致短时间、剧烈运动肌肉疲劳的主要生理学因素。

乳酸盐与外周肌肉疲劳之间的因果关系一般被认为是直接通过肌细胞内 H^+ 的增加,即 $[pH]_i$ 下降的作用实现的,而乳酸盐本身不直接对肌肉收缩产生负面作用。肌细胞内 H^+ 增加对肌肉收缩过程的影响以往认为主要包括以下几个途径:

(1) 抑制糖酵解

安静状态下,肌细胞乳酸生成较少,细胞内 H^+ 含量较低, $[pH]_i$ 约为 7.0 左右。短时间剧烈运动时,肌细胞乳酸生成率明显增加,细胞内 H^+ 含量快速提升, $[pH]_i$ 降至 6.2~6.5 之间。此时,高浓度的细胞内 H^+ 可以抑制磷酸化酶 b 的激活和磷酸果糖激酶 (PFK) 的催化活性,从而影响 ATP 的无氧再生。

(2) 抑制肌肉兴奋-收缩偶联

细胞内 H^+ 可以与 Ca^{2+} 竞争与肌钙蛋白结合,增加启动肌肉收缩的 Ca^{2+} 阈值;也可以抑制 SR-ATP 酶活性,减少 SR 的 Ca^{2+} 回收和后续的释放,从而影响肌肉收缩的启动和延长肌肉的舒张时间。以上对兴奋-收缩偶联的负面效应在型肌纤维上的表现更加明显。

(3) 直接抑制横桥循环

采用单肌纤维和去膜肌纤维 (skinned fiber) 研究发现,细胞内 H^+ 增加可以减小最大肌肉收缩速度 (V_{max}) 和收缩力 (P_0),且对型肌纤维的作用更大,其可能机制是 H^+ 含量增加抑制了肌球蛋白 ATP 酶活性,从而使 ADP 的释放速度减慢,后者是决定横桥速度的限速过程。

目前,关于乳酸盐与外周肌肉疲劳之间的关系有两种不同的认识。传统的认识强调其在短时间、剧烈肌肉运动诱发肌肉疲劳过程中的主导作用,以上内容就是这种观点的典型代表。而另外一种观点否认乳酸盐的主导作用,认为其他因素,如细胞内无机磷酸 (P_i) 含量的增加等才是真正导致肌肉疲劳的因素。究其原因,一方面更多的研究发现,运动负荷后肌力与 $[pH]_i$ 的恢复速率明显不一致,例如, Sahlin 等研究发现,让受试者以 66% MVC 强度进行维时 50 s 的等长运动负荷试验,发现肌力在 2 min 内完全恢复,而此时的 $[pH]_i$ 仍维持较低水平。另一方面,离体条件下采用 CO_2 暴露的方法使 $[pH]_i$ 下降到与极度疲劳相同的程度,发现其抑制作用的程度远远小于在体条件。显然,这些现象均无法被 $[pH]_i$ 主导作用的假设所解释。而更有说服力的证据是近年来关于温度与 $[pH]_i$ 在肌肉疲劳发生过程中相互关系的一系列研究。以不同实验材料如单肌纤维、去膜肌纤维和完整肌肉研究为例 (图 1-11),低温条件下增加灌洗液 CO_2 含量,造成 $[pH]_i$ 下降 0.5pH 单位,可以造成肌肉收缩力明显下降;而随着提高灌洗液的温度,肌肉收缩力也逐渐增大,当灌洗液温度达到 30℃,酸化对肌肉收

缩力的作用几乎为零,说明 $[pH]_i$ 对肌肉收缩活动的作用具有明显的环境温度依赖性。人体安静状态下体核温度约为 37°C 左右,运动时可高达近 40°C ,在此高温条件下 $[pH]_i$ 对肌肉收缩活动的各种抑制作用可想而知。

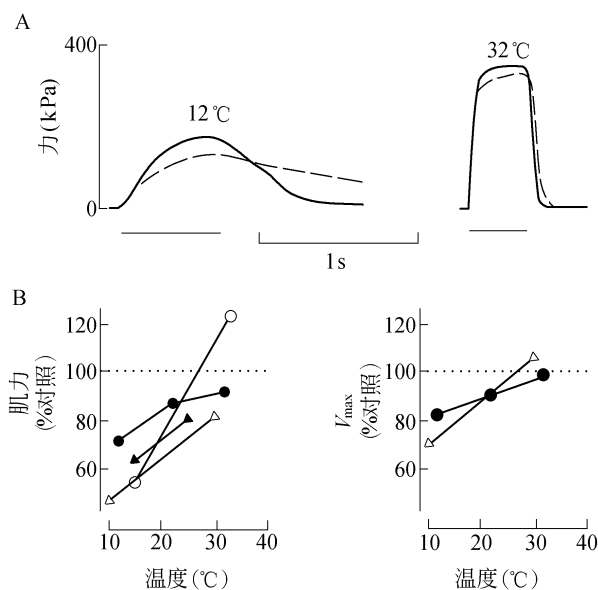


图 1-11 $[pH]_i$ 对肌肉收缩活动抑制作用的温度依赖性效应

A图结果来自完整的单肌纤维;B图左侧表示改变温度对肌肉收缩力的影响,右侧表示对 V_{\max} 的影响。完整的小鼠肌纤维;去膜鼠肌纤维;完整大鼠肌纤维;完整小鼠肌纤维

2. $[ATP]_i$ 、 $[PCr]_i$ 与外周肌肉疲劳

$[ATP]_i$ 作为肌肉收缩的惟一直接能源,其含量的变化自然成为肌肉疲劳研究所关注的因素。已知,人体肌肉 $[ATP]_i$ 甚微,每千克干重快肌纤维含量约为 27 mmol ,慢肌约为 19 mmol 。剧烈运动时, $[ATP]_i$ 有所减少,但基本维持在 $60\% \sim 70\%$ 运动前水平(快肌)(参见图 1-9),或者不变甚至有所增加(慢肌)。因此,多年来研究人员一般认为 $[ATP]_i$ 不是影响肌肉工作能力的主要因素。但是,值得注意的是,有研究发现将近 $70\% \sim 80\%$ 的细胞内 ATP 存在于线粒体的附近,因此,整体肌肉的 $[ATP]_i$ 变化较小并不意味着肌肉横桥有足够的能量支持。此外,也有人通过计算和实验测试观察到即便 $[ATP]_i$ 变化不大,ATP 水解的自由能也会发生改变,从而影响肌肉收缩的横桥循环过程。

PCr 作为另外一种重要的高能磷酸化合物,它的分解虽然不能直接向肌肉收缩提供能量,但是可以作为所谓的能量利用“缓冲剂”而间接地为 ATP 的迅速再合成提供能量支持。与 APT 不同,肌肉组织中 PCr 的含量相对较多,每千克

干重快肌纤维含量约为 90 mmol,慢肌约为 58 mmol。剧烈运动时,运动初期 10 ~ 20 s 内的 $[PCr]_i$ 迅速减少,而后下降速度减慢,到运动负荷结束时 $[PCr]_i$ 可以减少到运动前的 10% 甚至更少。 $[PCr]_i$ 与肌肉疲劳的关系主要是表现在其与肌肉力量的下降具有一定的伴随关系上。有研究认为这种关系的实质可能就是 PCr 在线粒体与肌球蛋白之间的能量转移作用。如果细胞内 ATP 的分布确实是不均匀的,那么,PCr 的不足将在一定程度上影响局部肌肉横桥的能量供给,从而引发肌肉疲劳。

3. Ca^{2+} 、 P_i 与外周肌肉疲劳

Ca^{2+} 是肌肉收缩活动的重要调控物质。安静状态下,肌细胞浆中的 Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{myo}$) 浓度低于 $10^{-7}M$,细胞内绝大部分 (约 90% 以上) 的 Ca^{2+} 贮存在肌质网 (SR) 的终末池部位。肌肉兴奋时,肌细胞膜去极化使得 SR 的 Ca^{2+} 释放通道开放,于是贮存终末池部位的 Ca^{2+} 顺着浓度差向胞浆扩散,短时间内使 $[Ca^{2+}]_{myo}$ 迅速升高到 $10^{-5}M$,从而触发肌丝滑行。 $[Ca^{2+}]_{myo}$ 迅速升高同时也可以激活位于 SR 膜上的 Ca^{2+} 转运蛋白—钙泵的活动,将胞浆的 Ca^{2+} 转运到 SR 内腔,除非细胞再次被兴奋。现已确认,钙泵是 $Ca^{2+}-Mg^{2+}$ 依赖性 ATP 酶,它占 SR 膜蛋白质总量的约 60%。在 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 存在的条件下,它可以分解 ATP 获得能量,同时将 Ca^{2+} 在逆浓度差的情况下,由胞浆转运回肌质网,其 ATP 消耗量约占肌肉收缩时消耗 ATP 总量的 30%。 P_i 是高能磷酸化合物 ATP 和 PCr 水解的产物。安静状态下, $[P_i]_{myo}$ 较低,约为 1 ~ 5 mmol;剧烈运动后 $[P_i]_{myo}$ 升高可达 30 ~ 40 mmol。

Ca^{2+} 和 P_i 与外周肌肉疲劳之间的关系一直是运动生理学研究关注的焦点,多年来对此问题的研究已初步形成一些基本认识,特别是近年来 Allen 等提出的“ P_i 作用机制学说”将二者的作用联系在一起,更是引起多方的关注。

SR 的 Ca^{2+} 释放和 $[Ca^{2+}]_{myo}$ 变化与肌肉疲劳的关系已得到大量研究的证实。如图 1-12 所示,采用强直性电刺激作用于单根骨骼肌纤维,随着刺激作用时间的延长,肌肉收缩力量逐渐下降到最初的 40% 水平,此时应用咖啡因加强 SR 的 Ca^{2+} 释放通道活动,可以迅速提高肌肉收缩力,证明 SR 的 Ca^{2+} 释放通道活动减弱确实可以造成肌肉疲劳,即肌力的下降 (A);与此同时, $[Ca^{2+}]_{myo}$ 在经历最初的下降后,在接下来的一段时间出现短暂的升高,然后在肌肉发生明显疲劳的时候出现明显下降 (B)。目前的研究认为,造成肌肉疲劳过程中 $[Ca^{2+}]_{myo}$ 变化的原因可能与 P_i 的作用有关,其具体方式可能是:

(1) 直接刺激 SR 的 Ca^{2+} 释放通道,易化 Ca^{2+} 的释放,这可能就是运动负荷后一段时间 $[Ca^{2+}]_{myo}$ 增加的原因;

(2) 抑制由 ATP 驱动的 SR 的 Ca^{2+} 回收。短时间收缩,SR 的 Ca^{2+} 回收抑

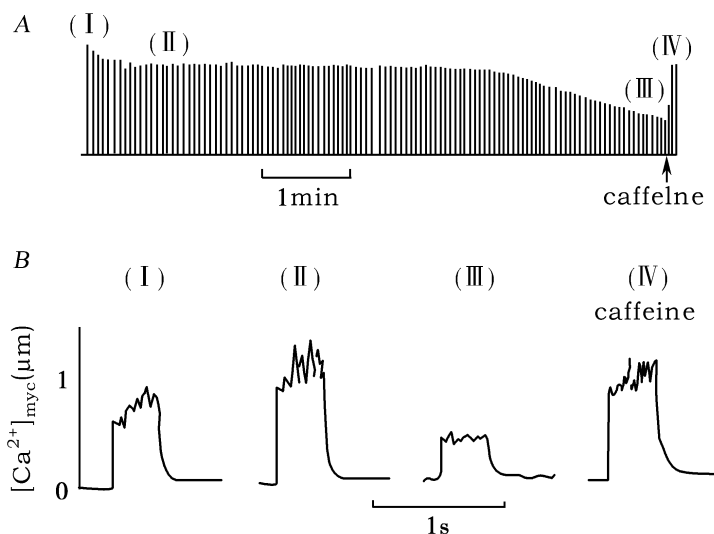


图 1-12 SR 的 Ca^{2+} 释放与肌肉疲劳的关系

A. 电刺激小鼠单根肌纤维诱发肌肉疲劳的过程; B. $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{myo}}$ 变化规律

、 、 和 分别代表运动初期、疲劳早期、疲劳后期和咖啡因用药期

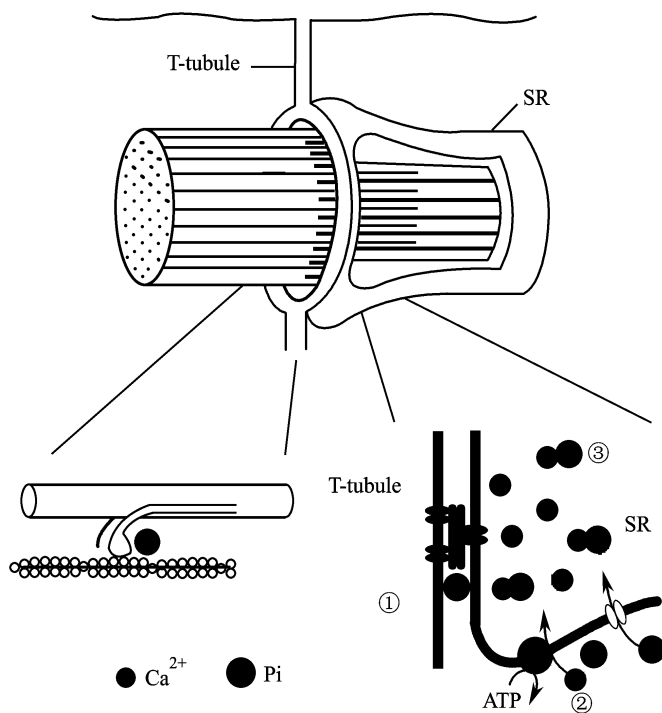
制可以造成 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{myo}}$ 增加,而长时间收缩, Ca^{2+} 也可以进入线粒体或者转移到细胞外,但是转移的数量有限;

(3) 进入 SR 与 Ca^{2+} 形成 $\text{Ca}^{2+} - \text{P}_i$ 沉淀物 ($\text{Ca}^{2+} - \text{P}_i$ precipitation)。已知 SR 的游离 Ca^{2+} 含量 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{SR}}$) 少于 1 mmol, 绝大部分的 Ca^{2+} 与 Calsequestrin (CS) 结合 (每分子 CS 可以结合 43 Ca^{2+}), 后者的 Ca^{2+} 结合能力很大 (40 ~ 50 mol/mol), 但是亲和力较低 (150 mM KCL 条件下的解离常数是 400 ~ 600 μM , 20 mM KCL 条件下为 20 μM), 可与 Ca^{2+} 快速、可逆地结合, 从而缓冲游离 Ca^{2+} 的变化。 $\text{Ca}^{2+} - \text{P}_i$ 沉淀物的溶解积为 6 mmol, 如果 $[\text{P}_i]_{\text{SR}}$ 的浓度超过 6 mmol, 将开始形成 $\text{Ca}^{2+} - \text{P}_i$ 沉淀, 其结果是导致 SR 释放 Ca^{2+} 减少。

除对 SR 释放 Ca^{2+} 产生影响以外, $[\text{P}_i]_{\text{I}}$ 变化还可以直接影响横桥循环。因为肌球蛋白分解 ATP 后所形成的 P_i 是在 $\text{AM} - \text{ADP} - \text{P}_i$ 复合物由弱结合状态向强结合状态转变的过程中释放的。高浓度的 $[\text{P}_i]_{\text{I}}$ 可以抑制 P_i 从肌动球蛋白复合物的释放, 从而影响肌肉收缩力, 但是不影响肌肉收缩速度。

以上 $[\text{P}_i]_{\text{I}}$ 增加对 SR 的 Ca^{2+} 释放以及横桥循环的影响共同构成了“ P_i 作用机制学说”(图 1-13)。

目前, “ P_i 作用机制学说”已得到越来越多的实验支持, 如使用抑制剂造成

图 1-13 “ P_i 作用机制学说”示意图

$[P_i]$ 增加可以直接作用于横桥,减小肌球蛋白丝的 Ca^{2+} 敏感性,减小肌肉收缩力(A);还可以

作用于 SR,影响 Ca^{2+} 释放(B),其中包括(1)在肌肉疲劳早期刺激 Ca^{2+} 释放通道开放;

(2)抑制 ATP 驱动的 SR Ca^{2+} 回收;(3)在肌肉疲劳的后期进入

SR 形成 $Ca^{2+} - P_i$ 沉淀,影响 Ca^{2+} 释放

肌酸激酶(CK)失活,可以使上述电刺激诱发肌肉疲劳过程中的 $[Ca^{2+}]_{myo}$ 变化规律消失,采用经基因工程改造的缺乏 CK 的小鼠快肌纤维做实验,发现极度疲劳状态下 P_i 累积无明显变化,同时肌力下降不明显,而对照组野生小鼠的肌力减少到不足负荷初期的 30%。但是,“ P_i 作用机制学说”仅适用于短时间(1~2 min)剧烈运动引发的肌肉疲劳,长时间、低强度运动条件下的肌肉疲劳有着其他不同的外周机制。

4. 膜电位、兴奋-收缩偶联与外周肌肉疲劳

膜电位反映静息状态下肌细胞膜两侧的电位差,在肌细胞通常为 -70 ~ -90 mV 之间。膜电位是 K^+ 平衡电位,是动作电位形成的基础,膜两侧 K^+ 浓度的变化可以改变膜电位的大小,从而影响后续的 EC 偶联。目前的研究表明,人和动物肌肉在自然运动和电刺激收缩条件下,肌细胞内的 K^+ 浓度降低,而细胞外液的 K^+ 浓度升高,从而使肌细胞的膜电位由 -90 mV 下降到 -60 mV,造成肌细胞膜的部分除极化。部分学者推测,肌细胞膜的部分除极化可以影响后续的

动作电位幅度或者根本不能够形成动作电位,造成肌肉疲劳,这就是通常所说的“肌肉疲劳膜机制”。著名肌肉生理学家 Edwards认为,肌细胞膜的部分除极是一种细胞“安全机制”(safe mechanism),它可以使细胞免于 ATP 耗竭和 Ca^{2+} 的累积。Lindinger等认为,膜机制可以使肌肉收缩力量下降,防止进一步的细胞稳态变化对其结构造成损害。但是,肌细胞膜的部分除极(约为 10 ~ 20 mV)是否可以影响 AP 的传导以及后续的兴奋-收缩耦联目前尚无定论。

5. 糖与外周肌肉疲劳

糖是人体最重要的能源物质,主要包括肌糖原、肝糖原和血糖,一般情况下总贮量不超过 500 g 其中,肌糖原的含量约为 $1.0 \sim 1.5 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 湿重,贮量约为 350 ~ 400 g,是维持肌肉运动的重要能源。肝糖原的含量约为 $1.5 \sim 8.0 \text{ g} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ 湿重,贮量约为 70 ~ 100 g,肝糖原分解是血糖维持稳定的重要保障。血糖含量约为 $80 \sim 120 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$,贮量 6 g 左右,加上其他体液中的糖,约为 20 g

运动时肌糖原的利用取决于运动强度的大小,并表现出一定的肌纤维类型依赖性。在完成运动强度为 60% $\text{V}_{\text{O}_2\text{max}}$ 以下的长时间耐力运动时,由于脂肪酸是主要的能源物质,肌糖原的消耗未达耗竭,故不是导致肌肉疲劳的主要原因此时肌肉的疲劳可能更多地与机体脱水、体温升高或者厌倦等心理学因素的作用有关。反之,在进行大于 90% $\text{V}_{\text{O}_2\text{max}}$ 以上的大强度持续运动时,虽然肌糖原的利用速率大大加快,但是由于运动持续时间相对较短,疲劳状态下肌糖原的含量仍然较高,因此仅仅肌糖原本身也不足以引起肌肉的疲劳。而在从事运动强度介于 65% ~ 85% $\text{V}_{\text{O}_2\text{max}}$ 之间的中等和亚最大强度持续性运动或者 90% $\text{V}_{\text{O}_2\text{max}}$ 以上大强度重复性运动时,肌肉疲劳的发生则与肌糖原的排空程度高度相关。此外,人为增加膳食糖摄入量可以提高肌糖原水平、保持运动中血糖相对恒定,改善耐力运动的成绩;长期进行耐力训练或者注射 FFA 氧化的强化剂肝素,提高机体氧化利用脂肪的能力,造成肌糖原利用的节省化(glycogen-sparing effect),可以有效地延缓疲劳的发展;而使用脂肪氧化利用的抑制剂则可降低身体运动能力。以上事实表明,肌糖原的大量消耗可能是导致肌肉疲劳的主要原因。

一般研究认为,在从事 65% ~ 85% $\text{V}_{\text{O}_2\text{max}}$ 中等和亚最大强度的耐力运动或者 90% $\text{V}_{\text{O}_2\text{max}}$ 以上大强度重复性运动过程中,肌糖原消耗与肌肉疲劳发展的关系可能与肌肉对于糖氧化利用存在一个阈限有关,肌糖原消耗超过这个阈限或者出现低血糖,可使丙酮酸和三羧酸循环中间产物(tricarboxylic acid cycle intermediates, TCAI)的生成率下降,从而造成线粒体 NADH 氧化磷酸化生成的 ATP 减少或者不能维持正常的脂肪酸氧化。然而,目前学术界对于上述作用机制尚

未最后确认,原因之一是有研究发现,采用吃糖(carbohydrate feeding)的方法来维持运动中血糖和肌糖原氧化利用率相对稳定并不能够完全阻止肌肉疲劳的发生。此外,如果肌糖原排空是导致肌肉疲劳的主要原因,那么,疲劳状态下应该观察到肌肉ATP含量的明显下降,而事实上还没有找到这方面的有力证据。为此,这些研究人员认为其他一些非能量代谢性因素,如肌糖原排空对SR功能的影响以及肌细胞结构性改变等,均可能与疲劳的发生机制有关。

除此以外,目前关于外周疲劳因素及其作用机制的研究还包括肌肉损伤与细胞骨架变化、自由基损伤作用、机体脱水、体温升高以及NO对兴奋-收缩偶联的抑制作用等。

推荐读物

1. Erling Asmussen: Muscle fatigue, Med Sci sports Exerc, 1993, 25(4): 412 ~ 422
2. R. H. Fitts: Cellular mechanisms of muscle fatigue, Physiological Reviews, 1994, 74(1) 49 ~ 90
3. Davis, JM: Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise, Med Sci Sports Exerc, 1997, 29: 45 ~ 57
4. S. C. Gandevia: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue, Physiological Reviews 2001, 81(4): 1725 ~ 1789
5. S. Jayne Garland and E. Roderich Gosses: The muscular wisdom hypothesis in human muscle fatigue, Exercise and sports sciences reviews, 2002, 30(1): 45 ~ 49
6. 许豪文编著: 运动生物化学 北京: 高等教育出版社, 2001

参考文献

1. 许豪文编著. 运动生物化学 北京: 高等教育出版社, 2001
2. 万选才, 杨天祝, 徐乘焘 主编. 现代神经生物学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999
3. 冯美云主编. 运动生物化学 北京: 人民体育出版社, 1999
4. 王健. 动态运动负荷诱发腰部脊竖肌疲劳过程中的 sEMG 信号变化特征. 中国体育科技, 2001, 37(4): 9 ~ 12
5. Roger M. Enoka and Douglas G. Stuart: Neurobiology of muscle fatigue, J. Appl. Physiol. 1992, 72(5): 1631 ~ 1648
6. Edward M. Balog, Bradley R. Fruen, Patricia K. Kane, and Charles F. Louis: Mechanisms of P_i regulation of the skeletal muscle Ca^{2+} release channel, Am J Physiol Cell Physiol, 2000, 278: C601 ~ C611

7. R. H. Fitts: Cellular mechanisms of muscle fatigue, *Physiological Reviews*. 1994, 74(1) 49 ~ 90
8. S. C. Gandevia: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue, *Physiological Reviews*. 2001, 81(4) : 1725 ~ 1789
9. S. Jayne Garland and E. Roderich Gossen: The muscular wisdom hypothesis in human muscle fatigue, *Exercise and sports sciences reviews*. 2002, 30(1) : 45 ~ 49
10. Nina K. Vollestad: Measurement of human muscle fatigue. 1997, 74: 219 ~ 227
11. Janet L. Tabor, Jane E. Butler, S. C. Gandevia: Changes in muscle afferents, motoneurons and motor drive during muscle fatigue, *Eur J Apply Physiol*. 2000, 83: 106 ~ 115
12. Davis, M: Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise, *Med Sci Sports Exerc*. 1997, 29: 45 ~ 57
13. Lepers, P: Evidence of neuromuscular fatigue after prolonged cycling exercise, *Med Sci Sports Exerc*. 2000, 32: 1880 ~ 1886
14. Woods, JJ: Evidence for a fatigue- induced reflex inhibition, *J Neurophysiol*. 1987, 58: 125 ~ 137
15. D. G. Allen and H. W. Estblad: Role of phosphate and calcium stores in muscle fatigue, *J Physiol*. 2001, 536(3) : 657 ~ 665
16. G. Y. Millet, R. Lepers, N. A. Maffiuletti, et al: Alterations of neuromuscular function after an ultramarathon, *J Appl Physiol*. 2002, 92: 486 ~ 492
17. Romuald Lepers, Nicola A. Maffiuletti, Ludovic Rochette, et al: Neuromuscular fatigue during long- duration cycling exercise, *J Appl Physiol*. 2002, 92: 1487 ~ 1493
18. J Mark Davis, Nathan L. Anderson and Ralph S. Welsh: Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations, *Am J Clin Nutri*. 2000, 72(2) : 573S ~ 578S
19. Gandevia. SC, Allen. GM, Butler. JE. et al: Supraspinal factors in human muscle fatigue: evidence for suboptimal output from the motor cortex, *J Physiol (Lond)*. 1996, 490: 529 ~ 536
20. Kent Sahlin: Metabolic factors in fatigue, *Sports Med*. 1992, 13(2) : 99 ~ 107
21. H. J. Appell, J. M. Soares, and J. A. R. Duarte: Exercise muscle damage and fatigue, *Sports Med*. 1992, 13(2) : 108 ~ 115

第二章

运动与骨代谢研究

[学习目标] 了解运动中骨代谢的研究状况,掌握目前运动骨代谢学的主要研究范围。了解运动中骨代谢的主要研究方法、研究内容和进展情况。

[摘要] 本章对目前运动中骨代谢的研究状况进行了概述,系统介绍了运动与骨量、骨形态计量学、骨生物力学、骨代谢生化标志物及骨代谢分子生物学等方面的主要研究方法、研究内容和研究进展。在该章的内容安排上注重基础理论和应用实践的结合,以期使读者对运动骨代谢学研究领域有一个基本了解,并能对进一步深入研究提供资料参考和研究思路。

运动对骨骼系统和骨代谢的研究,过去由于受检测仪器和方法的限制,只是在解剖学和组织学方面研究较多。20世纪后期,随着现代科学技术的发展,高科技仪器的出现使骨的无创性检测成为现实,同时骨代谢的研究也进入了一个全新的领域。关于运动对骨代谢的影响,我国学者于20世纪90年代末期,首次进行了不同研究层次和不同研究角度的系统研究,开创了运动骨代谢学研究领域。

目前关于运动骨代谢学的研究架构,主要包括运动与骨量、骨形态计量学、骨生物力学、骨代谢生化标志物及骨代谢基因水平调控等研究范围。下面分别将上述诸方面的主要研究内容、方法和进展情况作一概述。

一、运动与骨量研究

(一) 人体骨量变化规律与特点

1. 骨量随年龄增长的生理变化规律

人类骨骼的生长、发育和衰老是一个正常的生理过程。在生命的不同时期,人体骨量 (bonemass) 有着不同的差异,为探索这些规律,各国学者曾进行了大量的研究工作。我国将“中国健康人群皮质骨和松质骨骨量变化的研究”确定为国家“七五”攻关课题,通过对 13 省市 2~100 岁的 36 879 人骨矿含量检测,建立了中国人的骨密度正常参考值范围。通过分析这些调查数据,发现人类骨量随年龄的增长大体可分为 6 个时期图 2-1:

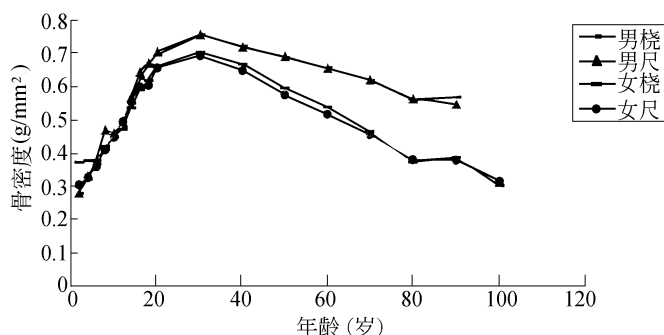


图 2-1 我国健康人群桡、尺骨骨密度值变化

(作者根据刘忠厚资料制作,1998)

(1) 骨量增长期

从出生至 20 岁,随年龄增长骨量持续增加。其中 7~8 岁的男儿童以及 13~14 岁的女少年和 15~16 岁的男少年有两个快速的骨量增长期。该期男性增长速度快于女性,年均增长率分别为 2.2% 和 1.9%,这也是最终男性骨密度峰值高于女性的原因。

(2) 骨量缓慢增长期

从 20~30 岁,骨量仍在缓慢增加,年增长率为 0.5%~1%。

(3) 骨量峰值相对稳定期

从 30~40 岁,骨骼生长处于相对平衡状态,骨密度也处于一生的峰值期,女性骨峰值低于男性,该期约维持 5~10 年。

(4) 骨量丢失前期

女性从 40~49 岁、男性从 40~64 岁,骨量呈轻微丢失;女性年丢失率为 0.4%~0.6%,男性为 0.3%~0.5%。

(5) 骨量快速丢失期

主要见于绝经后女性,绝经后 1~10 年,骨量丢失速率明显加快,年丢失率为 1.5%~2.5%,该期约维持 5~10 年;男性不存在快速骨丢失期。

(6) 骨量缓慢丢失期

65 岁以后,女性骨量丢失速率降低到绝经前水平,男性亦较以前出现一些

轻微的骨量快速丢失,骨量年丢失率约为 0.5% ~ 1%;另外,部分学者观察到 80 岁以后的女性骨量呈现一缓慢回升的趋势,其原因尚不清楚。

2. 骨量与性别相关的丢失模型

骨量丢失不同性别之间有着不同的模式,主要表现在骨丢失的起始时间、丢失速率、丢失类型的不同。

男性骨丢失无论是皮质骨还是松质骨,40岁以后随年龄的增长骨量逐渐丢失,且丢失速率较慢,皮质骨年丢失率约为 0.2% ~ 0.7%,60岁以后骨丢失比较明显,仅见与年龄有关的骨丢失模型,呈线性关系,与国外报道基本一致;但对中轴骨骼松质骨骨丢失的研究报道不一,普遍认为 50岁以前骨密度没有明显变化,50岁以后开始骨丢失。骨丢失速率采用不同方法得到的结果不一致。Meier (1984)等报道椎体松质骨骨量丢失较快,每 10年约丢失 12%,与 Genant等用 QCT报道的结果基本一致;Riggs(1981)等用 DEXA 测量椎体 BMD 平均每 10年丢失率为 2.5% (图 2-2)。

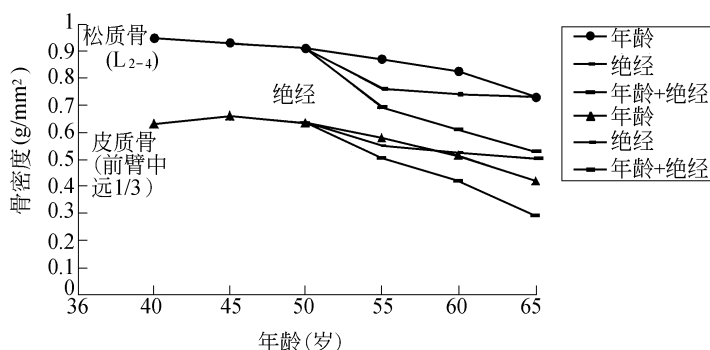


图 2-2 女性绝经和年龄对骨密度的影响

(作者根据刘忠厚资料制作,1998)

女性骨丢失除与年龄有关外,绝经被认为是骨质疏松发生的一个最重要危险因素。研究表明,绝经前女性各部位骨密度 (bone mineral density, BMD) 没有明显的与年龄相关的骨丢失 ($r=0.12 \sim 0.16, P>0.05$);绝经后早期发生骨量快速丢失,这一过程约持续 10 ~ 15 年,随着绝经时间的延长,骨量下降趋于缓慢。因此,女性骨丢失有年龄和绝经两种类型的骨丢失模型。目前关于这两种因素在骨丢失过程中所起的相对作用尚不十分清楚,但一般认为,绝经对骨丢失的影响比年龄更重要。刘忠厚 (1994) 的研究指出,在绝经后早期阶段,绝经对骨量丢失的影响大于年龄,特别是对松质骨,70% 以上的骨丢失是由于绝经的作用,增龄只占 30%;随着绝经时间的延长 (15 ~ 20 年后),绝经对骨丢失的作用相对减弱,而年龄的作用加大。

3. 骨量丢失的病因学

近年来,随着现代检测仪器的出现和分子生物学技术的发展,人们对骨量丢失的病因进行了深入研究。综述现有研究文献,认为主要与以下因素有关:

(1) 激素调控

目前发现可调控骨量的激素至少有 8 种,同时还有多种细胞因子。

性激素。雌激素对骨量的调节作用有以下几方面:促进降钙素的分泌,抑制骨吸收,促进肾脏 25 羟 1 羟化酶的活性,使 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成增加,促进肠钙吸收,抑制 PTH 分泌,减少骨吸收;雌二醇 (E_2) 可使内源性的 NO 增加, E_2 对骨的作用受骨细胞中一氧化氮合成酶 (NOS) 的调节。雄激素的主要作用是调节骨吸收和骨形成的平衡。

钙调激素。钙磷代谢和骨重建过程主要受甲状旁腺激素 (PTH)、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及降钙素 (CT) 三大激素的调节, PTH 主要是促进骨吸收, CT 抑制骨吸收, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过对肠、骨、肾的作用调节血钙浓度, 它对骨代谢具有双向调节作用, 既能促进骨形成又能促进骨吸收。 PTH 的作用主要是协同 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 促进骨吸收, 使血钙浓度升高; 而 CT 的主要作用是抑制骨吸收, 使血钙浓度降低。它们之间的相互协调, 维持了血钙的平衡, 保证了骨代谢的正常进行。

甲状腺素。TH 分泌增加促进蛋白质分解代谢亢进, 引起钙、磷代谢紊乱, 发生负钙平衡, 导致高转换型骨质疏松, 使骨量减少。

质类固醇激素。可直接抑制成骨细胞的活性, 同时有增加 PTH 的作用, 导致骨吸收增强, 使骨量减少。

生长激素。可促进骨骼发育、增长, 有利于骨钙化、骨形成。因此, 生长激素可使骨量增加。

上述调控激素是全身性调节骨代谢的因子, 骨组织和软骨组织中及其他组织中存在的一些局部调节因子, 也对骨转换起着重要的调节作用。

与骨形成有关的因子有: 骨形态发生蛋白 (BMP1-7), 骨钙素 (BGP), 骨结合素 (ON), 骨特异性磷蛋白, 基质-羧基谷氨酸蛋白 (MGP), 骨趋化因子 (BCF), 胰岛素样生长因子 (IGF), 2-HS 糖蛋白, TGF- 等。

与骨吸收有关的因子有: 细胞因子如白细胞介素-1, 3, 4, 6, 8, 11 等, 肿瘤坏死因子 (TNF 和), 干扰素 (IFN-); 生长因子如集落刺激因子 (M-CSF, GF-CSF), 血小板生长因子 (PDGF), 表皮生长因子 (EGF), 前列腺素等。

(2) 营养因素

包括钙、磷、钠、蛋白质和微量元素镁、锌、氟、铜、锰等。

低钙、低微量元素摄入,高蛋白质、高磷和高钠摄入等,可通过不同的途径导致骨量减少,多因素的联合作用将对骨量的影响更大。

(3) 运动因素

运动是影响骨量的主要积极因素,运动方式、运动种类、运动时间等都对骨量产生不同影响。我们的研究认为,运动对骨量的影响主要有机械负荷对骨的直接刺激作用和肌肉收缩对骨骼的拉力、挤压力和剪切力的间接刺激作用,另外还有运动使营养及钙摄入量增加、日光照射使体内维生素D浓度增高等因素;同时我们的研究还发现,运动不仅可使锻炼者的骨量增加,还能使锻炼者的骨强度增强。医学研究现在最难以解决的问题在于医疗手段只能减少骨量丢失,而骨折发生率并不降低。因此,适宜运动配以合理营养可能是提高骨质量的最佳途径。

(4) 免疫机能

免疫机能和骨量关系的实质,可认为是免疫细胞和骨髓的关系。免疫机能对骨量的影响,主要通过调节骨重建的两个环节来实现:一是随着免疫功能的变化而改变;二是通过细胞因子和体液因子的局部调节作用来完成。

(5) 遗传因素

不同人群的骨量差异,在很大程度上归因于遗传,过去认为所占比例高达80%,现在对此有所争议。1994年,澳大利亚骨代谢研究部长 Eisman博士研究证实,维生素D受体基因是决定骨质疏松的原因之一,日本的有关学者的研究也证实,具有BB型相对遗传基因的人,比Bb型或bb型遗传基因的人骨密度明显低下。另外,单卵双胞胎和双卵双胞胎的骨密度也不尽相同,单卵双胞胎的二人骨密度差有6%,而双卵双胞胎的骨密度差为12%左右。成年双合孪生子骨矿含量是单合孪生子的骨矿含量19倍之多。BB型比bb型遗传基因的骨矿含量约低10%,故BB型较bb型提前达到成年骨折危险阈值,即骨折早出现10~15年。

4. 峰值骨量及其相关因素分析

峰值骨量(peak bone mass)是指人一生中的最大骨量,是骨质疏松症的预测、诊断和管理的主要依据。峰值骨量的影响因素很多,掌握其特点规律,对骨质疏松的研究具有重要的价值。

(1) 峰值骨量的性别因素

峰值骨量的性别差异,由于生理因素的影响,女性的峰值骨量明显低于男性。因此,有些学者提出,女性的低骨峰值是骨质疏松发生的主要危险因素;但另外一些研究对此提出质疑,Gausms(1986)等人的调查发现中轴骨骼骨量男女间无明显的性别差异,Kelly(1990)等人进行的一项对同卵和异卵双生子的配比

实验中,仍然发现腰椎和股骨颈峰值骨量没有明显的性别差异。我国学者的研究表明,20~40岁男女桡、尺骨骨密度具有明显的性别差异,女性显著低于同年龄组男性。腰椎骨密度没有明显的性别差异,髌部各部位骨密度在20~30岁具有明显的性别差异,但在30~40岁却没有显著性差异。表明皮质骨骨峰值可能具有明显的性别差异,松质骨特别是椎体部位骨峰值没有明显的性别差异。

(2) 峰值骨量的种族因素

峰值骨量具有一定的种族差异,总的规律是黑种人骨密度高于白种人,白种人骨密度高于黄种人。亚洲各国之间比较,韩国人中轴骨骼部位骨峰值高于日本人,中国男性中轴峰值骨量与日本人接近;另外,中国人的桡、尺骨峰值骨量亦与日本人相近。比较研究结果表明,中国人峰值骨量较同年龄组白种人低15%左右。我国不同民族之间比较,汉族、藏族和彝族骨矿含量具有显著性差异,汉族和壮族、汉族和回族之间骨矿含量则没有显著性差异。一些学者报道的峰值骨量比较见表2-1、表2-2。

表 2-1 白种人和黄种人腰椎 (L_{2-4}) 骨密度峰值比较 (g/cm^2)

男						女					
种族	地区	峰值年龄 (岁)	例数	均数	报道时间	种族	地区	峰值年龄 (岁)	例数	均数	报道时间
白	欧美	20~29	106	1.255	1996	白	欧美	30~39	499	1.207	1996
						白	法国	30~39	95	1.190	1996
黄	日本	20~29	88	1.203	1996	黄	日本	40~49	319	1.151	1996
黄	中国	30~39	53	1.153	1995	黄	中国	20~29	232	1.213	1995

选自吴青文献(1995),其余为 Lunar公司 1996年 12月 6日提供(刘忠厚)

表 2-2 中国人和日本人的腰椎 (L_{2-4}) 骨密度峰值比较 (g/cm^2)

男					女				
国家	地区	峰值年龄 (岁)	均数	报道时间	国家	地区	峰值年龄 (岁)	均数	报道时间
					日本		35~39	1.062	折茂肇 1996
中国	北京	20~29	1.051	刘忠厚 1995	中国	北京	30~39	1.055	刘忠厚 1995
中国	上海	30~39	1.032	朱汉民 1996	中国	上海	30~39	1.004	朱汉民 1996

(3) 峰值骨量的检测部位因素

由于检测部位的不同 峰值骨量也不相同。表 2-3 表 2-4 是一些学者报道的不同部位峰值骨量比较。

表 2-3 白种人和黄种人不同部位骨密度峰值比较 (g/cm^2)

男					女				
国家	部位	峰值年龄 / (岁)	均数	报道时间	国家	部位	峰值年龄 / (岁)	均数	报道时间
美国	腰椎	20 ~ 40	1.115	P. Steiger 1994	美国	腰椎	30 ~ 34	1.079	P. Steiger 1994
美国	股骨颈	20 ~ 24	0.979	M. J. Favus 1993	美国	股骨颈	20 ~ 24	0.895	M. J. Favus 1993
美国	Ward区	20 ~ 24	0.832	H. W. Wahner 1994	美国	Ward区	20 ~ 24	0.796	H. W. Wahner 1994
美国	大转子	20 ~ 24	0.797	H. W. Wahner 1994	美国	大转子	30 ~ 34	0.722	H. W. Wahner 1994
					日本	腰椎	25 ~ 29	1.048	折茂肇 1996
					日本	股骨颈	20 ~ 24	0.803	折茂肇 1996

表 2-4 我国北京和上海成人不同部位骨密度峰值比较 (g/cm^2)

男					女				
地区	部位	峰值年龄 / (岁)	均数	报道时间	地区	部位	峰值年龄 / (岁)	均数	报道时间
北京	腰椎	20 ~ 29	1.051	刘忠厚 1995	北京	腰椎	30 ~ 39	1.055	刘忠厚 1995
上海	腰椎	30 ~ 39	1.032	朱汉民 1996	上海	腰椎	30 ~ 39	1.004	朱汉民 1996
北京	股骨颈	20 ~ 29	0.984	刘忠厚 1995	北京	股骨颈	20 ~ 29	0.984	刘忠厚 1995
上海	股骨颈	20 ~ 29	0.859	朱汉民 1996	上海	股骨颈	30 ~ 39	0.822	朱汉民 1996
北京	大转子	20 ~ 29	0.844	刘忠厚 1995	北京	大转子	40 ~ 49	0.705	刘忠厚 1995

续表

男					女				
地区	部位	峰值年龄 (岁)	均数	报道时间	地区	部位	峰值年龄 (岁)	均数	报道时间
上海	大转子	20 ~ 29	0.750	朱汉民 1996	上海	大转子	40 ~ 49	0.646	朱汉民 1996
北京	Ward区	20 ~ 29	1.020	刘忠厚 1995	北京	Ward区	20 ~ 29	0.885	刘忠厚 1995
上海	腰椎	30 ~ 39	1.032	朱汉民 1996	上海	腰椎	30 ~ 39	1.004	朱汉民 1996
上海	股骨颈	20 ~ 29	0.859	朱汉民 1996	上海	股骨颈	30 ~ 39	0.822	朱汉民 1996
上海	大转子	20 ~ 29	0.750	朱汉民 1996	上海	大转子	40 ~ 49	0.646	朱汉民 1996
上海	Ward区	20 ~ 29	0.669	朱汉民 1996	上海	Ward区	30 ~ 39	0.675	朱汉民 1996

(4) 峰值骨量的检测仪器因素

不同的骨密度测试仪器、同一厂家不同时期生产的不同型号的仪器、同一厂家同一时期生产的在不同地域实验室所测峰值骨量都是不同的 ;另外 ,操作人员技术熟练程度、测定点的准确性和样本量的大小都直接影响峰值骨量。表 2-5 表 2-6 摘引了一些学者使用不同仪器报道的峰值骨量测试数据。

表 2-5 不同仪器所测腰椎 (L_{2-4})骨密度峰值比较 (g/cm^2)

仪 器	男			女		
	例数	骨密度峰值	报道时间	例数	骨密度峰值	报道时间
QDR 系列		1.115 ± 0.11	P.Sstiger 1994		1.079 ± 0.11	P.Sstiger 1994
DPX 系列	85	1.255 ± 0.12	Lunar公司 1996	499	1.207 ± 0.12	Lunar公司 1996
XRA 系列					1.102 ± 0.121	R.Pomment 1994
PDXA 系列				162	0.764 ± 0.065	折茂肇 1996
QPR 系列				94	1.029 ± 0.113	折茂肇 1996
DPC 系列				449	1.198 ± 0.152	折茂肇 1996
DPX 系列	53	1.153 ± 0.132	吴 青 1995	47	1.213 ± 0.148	吴青 1995
XR 系列	55	1.051 ± 0.157	刘忠厚 1995	92	1.055 ± 0.115	刘忠厚 1995

表 2-6 不同仪器所测股骨颈骨密度峰值比较 (g/cm^2)

仪 器	男			女		
	例数	骨密度峰值	报道时间	例数	骨密度峰值	报道时间
QDR系列		0.979 ± 0.11	M. J. Favu 1993		0.895 ± 0.10	M. J. Favu 1993
DPX系列				26	0.990 ± 0.117	折茂肇 1996
	23	0.973 ± 0.106	吴青 1995	37	1.171 ± 0.164	吴青 1995
XR系列				181	0.822 ± 0.125	折茂肇 1996
	60	0.984 ± 0.125	刘忠厚 1995	85	0.855 ± 0.125	刘忠厚 1995

(二) 运动对人体骨量的影响

近年来,运动训练或体育锻炼对骨密度的影响已引起人们的关注,不同运动项目、不同训练水平以及运动员的不同部位,在运动中的骨密度(bone mineral density, BMD)变化具有不同的特点。

1. 不同项目运动员骨密度比较

不同的运动项目由于对骨的刺激作用不同,因此骨密度亦呈现不同的变化特点。综合研究文献,发现主要有如下规律:

(1) 力量性运动项目的骨密度最高,耐力性运动项目的骨密度最低;男女运动员呈现同类变化

井本岳秋(1995)对青少年运动员腰椎 L_2-L_4 骨密度(g/cm^2)的研究指出,男子不同运动项目骨密度由高到低的顺序为:柔道($1.299 \text{ g}/\text{cm}^2$)、棒球($1.227 \text{ g}/\text{cm}^2$)、排球($1.178 \text{ g}/\text{cm}^2$)、手球($1.120 \text{ g}/\text{cm}^2$)、船艇($1.090 \text{ g}/\text{cm}^2$)、剑道($1.086 \text{ g}/\text{cm}^2$)、乒乓球($1.063 \text{ g}/\text{cm}^2$)、船艇舵手($1.037 \text{ g}/\text{cm}^2$)、长跑($1.004 \text{ g}/\text{cm}^2$)。女子的顺序为:柔道($1.239 \text{ g}/\text{cm}^2$)、手球($1.231 \text{ g}/\text{cm}^2$)、排球($1.152 \text{ g}/\text{cm}^2$)、船艇($1.093 \text{ g}/\text{cm}^2$)、剑道($1.087 \text{ g}/\text{cm}^2$)、船艇舵手($1.029 \text{ g}/\text{cm}^2$)、乒乓球($1.028 \text{ g}/\text{cm}^2$)、长跑($0.979 \text{ g}/\text{cm}^2$)。冲汐美由纪(1992)等对403名男子运动员和174名女子运动员的研究指出,不同项目运动员的腰椎BMD(骨密度)以柔道最高,其次为棒球、排球等;与正常对照者(管理人员)比较,柔道、棒球为 $P < 0.001$,排球、剑道为 $P < 0.005$,手球为 $P < 0.01$;Ari等(1993)对女子定向越野、自行车、滑雪和举重运动员的研究指出,举重运动员的BMD高于其他项目运动员和正常对照者,但经体重校正后的BMD只有举重运动员高于对照组;Nilsson(1971)的早期研究也指出举重运动员的BMD高于其他项目运动员。在不同运动项目中,运动负荷是通过不同的途径对骨骼产生影响的,训练密度和骨骼的受力方向起着重要的作用,如跑时下肢承受的重力是体重的2~5倍,腰椎为1.75倍,但在举重比赛中,腰椎的压力负荷为18.4~36.2 kN,是体重

的 18~36 倍。桐山健 (1996) 等对优秀女子运动员的研究指出, 篮球运动员的腰椎和全身 BMD 明显高于非运动群, 长跑运动员的腰椎 BMD 低于非运动群。冈野五郎 (1993) 等对女子球类、投掷和长跑运动员的研究指出, 投掷运动员全身各部位 BMD、球类运动员的腰椎和大转子部位的 BMD 明显高于正常对照者, 投掷运动员全身各部位的 BMD 明显高于球类和长距离运动员。碓井外幸 (1994) 对女子少儿运动员的研究指出, 球类项目运动员 (手球、排球、硬式网球) 的 BMD 高于非球类运动员 (登山、射箭、马术)。邓道善等 (1992) 对我国运动员右前臂骨矿含量进行了测试, 不同运动项目间比较, 少年男子和成年男子运动员中以投掷、摔跤运动员的 BMC/BW 最高, 拳击次之, 其他各专项相对较低; 少年女子和成年女子运动员中以摔跤项目的 BMC/BW 最高, 其次为投掷、游泳, 其他各专项 (速滑、跳跃、径赛、排球、艺术体操) 较低。

(2) 耐力性项目运动员的骨密度低于正常人, 最大摄氧量与 BMD 呈负相关关系。

桐山健 (1996) 等的研究指出, 优秀女子篮球运动员的腰椎和全身 BMD 明显高于非运动群, 长距离运动员的腰椎 BMD 低于非运动群。在长距离运动员之间比较, 井本岳秋 (1992) 的研究指出, 18~35 岁长距离男性径赛运动员腰椎 L_{2-4} 的平均 BMD 为 $1.028 \pm 0.103 \text{ g/cm}^2$, 同龄正常对照者为 $1.029 \pm 0.068 \text{ g/cm}^2$, 其中径赛运动员在 18~24 岁间为 $1.051 \pm 0.097 \text{ g/cm}^2$, 在 25~35 岁间为 $0.987 \pm 0.072 \text{ g/cm}^2$, 二者比较 $P < 0.001$; 女子径赛运动员为 $0.979 \pm 0.101 \text{ g/cm}^2$, 同龄正常对照者为 $1.029 \pm 0.054 \text{ g/cm}^2$, 二者比较 $P < 0.001$ 。径赛运动员随年龄和训练年限的增长, BMD 与之呈负相关 ($r = -0.25, P < 0.05$), 而正常对照者呈正相关 ($r = 0.54, P < 0.001$)。

骨密度与最大摄氧量 ($V_{O_{2\max}}$) 的关系, 井本岳秋的研究指出, 男子呈负相关, $r = -0.746 (P < 0.001)$, 由回归方程计算得知, $V_{O_{2\max}}$ 每增加 $10 \text{ ml/kg} \cdot \text{min}$, L_{2-4} BMD 减少 0.201 g/cm^2 。BMD 与体重校正后的 $V_{O_{2\max}}$ 呈负相关, 男子 $r = -0.395$, 女子 $r = -0.456$ 。

出现这种现象的原因, 对于女运动员可能是过量的耐力运动, 通过下丘脑-垂体-性腺轴间接地抑制卵巢产生和释放雌激素, 从而降低血液中雌激素浓度, 使骨代谢过程的骨吸收大于骨形成, 导致骨密度下降; 同样, 过量的耐力运动也能使男性下丘脑-垂体-性腺轴功能受到干扰, 导致血睾浓度和精子数量下降, 雄激素水平低下或缺乏可引起成骨细胞和破骨细胞活性平衡失调, 使骨吸收大于骨形成, 从而导致骨密度下降。

(3) 肌力与骨密度密切相关: Ari 等 (1993) 在实验中对等长收缩力量的比较发现, 不同运动项目中以举重运动员最高, 其腿伸肌为 28.9 N/kg , 前臂曲肌为 3.7 N/kg , 与 Snow-Harter (1990) 提出的运动员 BMD 与肌力和肌肉重量相关

的观点一致。其他运动项目如定向越野和越野滑雪也是负重运动,所以这些运动员具有较大的肌肉力量(定向越野为 24.7 N/kg ,越野滑雪 24.1 N/kg ,对照为 21.3 N/kg)。因此,与对照组比较存在着较高的 BMD。

井本岳秋(1992)对 L_2-4 BMD 相关研究发现:与握力的关系,男子每 10 kg 握力相当于 L_2-4 BMD 0.284 g/cm^2 ,女子相当于 L_2-4 BMD 0.636 g/cm^2 ;冲汐美由纪(1992)的研究指出,BMD 与握力的相关关系,男子 $r = 0.487$,女子 $r = 0.454$ 。

2. 运动员不同部位的骨密度比较

不同运动项目对骨骼的不同部位所产生的影响,主要有以下特点:

(1) 训练部位的特异性

Ari 等(1993)对 105 名不同专项女子运动员 7 个部位的 BMD 进行了检测,结果(表 2-7)表明,举重运动员在任何部位的 BMD 绝对值都高于其他运动员组和对照组;运动组间比较,举重运动员腰椎、股骨远端、髌骨和桡骨远端的 BMD 具有显著性差异。自行车运动员腰椎和下肢 BMD 较低可能与骑车涉及脊柱负重活动较少有关,桡骨 BMD 高于除举重以外的其他运动员组,也说明骑车姿势中上半身重量对前臂的局部刺激作用。Huddleston(1980)对网球运动员的研究支持这个观点,指出运动可能对受刺激部位的骨骼产生非常局部的效果,网球运动员持拍手的 BMD 高于非持拍手说明了这个问题。Wolman(1990)的研究也证实划船运动员的脊椎 BMD 高于舞蹈和径赛运动员,这与他们要求背部剧烈活动有关。Düppe(1996)对女子少年和青年足球运动员腰椎、股骨近端和全身骨密度的研究指出,足球运动员的骨密度在任何部位都明显高于对照者,并且具有部位特异性,股骨近端的骨密度($10.5\% \sim 11.1\%$)远比腰椎(4.8%)或全身(3.5%)要高,而且青年运动员的 BMD 差异比少年运动员大。

表 2-7 运动员不同部位骨密度值比较(g/cm^2)

	对照 $n=25$	定向越野 $n=30$	越野滑雪 $n=28$	自行车 $n=29$	举重 $n=18$
腰 椎 (L_2-4)	1.071 ± 0.103	1.068 ± 0.096	1.072 ± 0.098	1.067 ± 0.017	1.230 ± 0.132
股骨颈	0.983 ± 0.114	1.000 ± 0.106	1.035 ± 0.117	0.963 ± 0.105	1.082 ± 0.156
股骨远端	1.261 ± 0.118	1.320 ± 0.096	1.321 ± 0.125	1.288 ± 0.124	1.505 ± 0.160
髌骨	1.057 ± 0.109	1.091 ± 0.092	1.080 ± 0.109	1.068 ± 0.090	1.284 ± 0.142
胫骨近端	1.104 ± 0.105	1.151 ± 0.072	1.139 ± 0.107	1.094 ± 0.114	1.234 ± 0.139
跟骨	0.971 ± 0.083	0.699 ± 0.050	0.694 ± 0.077	0.654 ± 0.069	0.700 ± 0.095
桡骨远端	0.350 ± 0.046	0.352 ± 0.033	0.348 ± 0.101	0.368 ± 0.041	0.453 ± 0.054

(2) 训练强度的适宜性

从运动部位与运动强度的研究文献来看,运动强度刺激有一个阈值,在该阈值下运动,运动强度增大,骨密度提高;超过该阈值,刺激强度增大,骨密度不再随之增长。在适宜负荷内,负荷强度与 BMC/BW 呈正比关系,健将级和一级运动员的训练负荷强度较大,因此 BMC/BW 高于其他级别运动员(1992)。

在与运动强度的研究中,Albanese(1992)研究结果发现 BMD 与运动强度无相关关系,与动物实验得到的结果一致,认为运动强度超过最大刺激后骨质可能不再增加,BMD 的变化是一种骨对机械负荷的适应,当达到稳定状态后,增大机械刺激并不引起骨质的增加。

(3) 影响运动员不同部位骨密度的相关因素

碓井外幸(1994)对女子少儿运动员不同部位 BMD 相关影响因素进行了探讨,运动员平均 BMD (g/cm^2) 为腰椎 L_{2-4} 1.103(对照组 1.001, $P < 0.01$),左股骨 1.001(对照组 0.815, $P < 0.001$),右股骨 1.019(对照组 0.817, $P < 0.001$);与生活活动指数(重:1.00以上;轻:0.62以下)相关的 BMD,腰椎 L_{2-4} 为 1.183(重)、0.985(轻),左股骨 1.079(重)、0.889(轻),右股骨 1.111(重)、0.884(轻);BMD 与体重的相关关系, L_{2-4} 为 $r = 0.449$ ($P < 0.05$),左股骨 $r = 0.428$ ($P < 0.05$),右股骨 $r = 0.509$ ($P < 0.01$);BMD 与体脂肪率的相关关系, L_{2-4} 为 $r = 0.229$ (NS),左股骨 $r = 0.054$ (NS),右股骨 $r = 0.043$ (NS)。

Ari 等(1993)在研究中也发现体重与任何部位的 BMD 都相关,经体重校正后的 BMD 在腰椎、股骨远端、髌骨、胫骨近端和桡骨远端显著高于对照组,股骨颈虽高于对照组,但差异不明显。

3. 不同训练水平运动员的骨密度比较

运动员训练水平和训练年限的不同,会导致运动员骨密度出现不同的变化。

(1) 训练水平与运动员的骨密度高低密切相关

邓道善等(1992)对不同运动等级运动员骨矿含量的研究指出,男子健将级运动员 BMC/BW 高于二、三级运动员,女子健将级运动员 BMC/BW 高于一、二、三级运动员 ($P < 0.05$);不同运动专项间的 BMC/BW 显示了与负荷强度的关系,投掷、摔跤等力量型运动项目的运动负荷高于其他项目运动员。因此 BMC/BW 也处在较高水平。

以前对举重的期望研究表明,短期训练后(1年或更短),BMD 有中度(1%~2%)或无增加,Ari(1993)研究了系统训练4年以上的举重运动员,并且训练密度、强度和负荷都比较高。因此,举重运动员的高 BMD,应是训练的效果。在不同训练方式上,Lanyon(1990)在对骨负荷的研究中认为,短时间大强度训练的骨矿合成效应,要比长时间低强度重复运动有效。Rubin(1987)等在动物模型研究中证实增加负荷的重复次数并不带来 BMD 的额外增加。Lanyon 指

出如果负荷模式对骨的张力、幅度影响较大,产生的骨不适应的负荷频率多,那么成骨效应就最大。

(2) 骨密度是评定运动员训练状况和身体机能状况的一个有研究价值的指标

一些研究表明,运动员骨密度值的高低,往往与运动员的身体机能状态和运动训练状况有关。Albanese(1992)对19~31岁青年男子排球运动员训练中的强度、频率和持续时间与BMD的关系进行了探讨:与运动频率的关系,所有检测部位的BMD都与运动频率(13.7 ± 2.8 h/周)呈正相关,其中 L_{2-4} 为 $r = 0.79$ ($P < 0.001$),股骨颈为 $r = 0.65$ ($P < 0.01$),Wards为 $r = 0.69$ ($P < 0.01$);与训练年限(6.2 ± 0.6 年)和运动持续时间的关系,只有 L_{2-4} 呈正相关($r = 0.68$, $P < 0.01$),运动持续时间少于 2.2 ± 0.6 h/天,与BMD无相关关系。

在对不同训练水平运动员的研究中发现,个别健将级运动员在处于出成绩的巅峰时期时,其BMC/BW反而很低,在随后半年的追踪观察中,发现其机能状态明显下降,认为这是一种过度训练现象,且出现在机能状态下降之前。因此BMC/BW可能对运动员身体机能状态的评定是一个有研究价值的评定指标。

二、运动与骨形态计量学研究

形态计量学是用来对结构进行定量处理的科学。在对骨的研究中,成人骨通过板层骨组织(lamellar bone)在分散的、微小位置上的不断转换来不断重排,这种转换有一定的大小、外形和方位,形态计量学用于骨的这种重建过程,就形成了骨组织形态计量学(bone histomorphometry)。

许多因素可影响骨的重建过程(bone remodeling process),引起骨组织质和量上的变化。运动对骨组织形态计量学的影响近年来开始被人们所重视,但我国目前尚了解较少。

(一) 骨组织形态计量的生理学基础

1. 骨组织形态及其功能

骨组织属坚硬而有一定韧性的结缔组织,由矿化的细胞间质和数种细胞构成。矿化的细胞间质称为骨基质(bone matrix),未矿化的细胞间质称为类骨质(osteoid)。生长活跃的骨组织中有四种骨细胞,即骨原细胞(ostrogenic cell)、成骨细胞(osteoblast)、骨细胞(osteocyte)和破骨细胞(osteoclast)。

(1) 骨组织细胞

骨原细胞。又称骨组细胞(ostrogenitor cell)、前成骨细胞(pro-osteo-

blast)、前生骨细胞 (osteoprogenitor cell)。是一种幼稚的干细胞,来源于间充质细胞 (mesenchymal cell)。骨原细胞位于骨的所有游离面上,如骨内膜、骨外膜的最内层,哈佛氏管的内膜及在成长骨的骺板软骨基质的小梁上。在骨的正常生长期,骨原细胞很活跃。成年时,在骨愈合过程及骨重建时,骨原细胞功能再活化,静止的骨原细胞可转变成活跃的骨原细胞,并可进行细胞分裂转变为成骨细胞。

成骨细胞。成骨细胞由骨原细胞分化而来,位于正在发育或成长的骨面上。成骨细胞的主要功能是合成并分泌骨的有机基质,即组成类骨质的骨胶纤维和无定形基质 (amorphous ground substance)。体外培养成骨细胞的研究表明,成骨细胞分泌骨连接蛋白 (osteonectin)、骨钙蛋白 (osteocalcin) 和骨生长因子 (IGF-I 和 II, TGF- α 、bFGF、PDGF、BMPs 等)。成骨细胞的次要作用是参与类骨质的矿化,成骨细胞在分化骨基质的同时,以类似于顶浆分泌的方式向类骨质中释放一些基质小泡 (matrix vesicle),通过基质小泡的化学成分和作用使类骨质迅速矿化。

骨细胞。成骨细胞产生的类骨质充填于成骨细胞之间,逐渐将自身包埋,成骨细胞被埋入类骨质后即转变为骨细胞。其功能主要包括两方面,即平时维持骨基质的成骨作用和机体需要提高血钙时通过骨细胞性溶骨 (osteocytic osteolysis) 活动从骨基质中释放钙离子。正常生理条件下,骨细胞性溶骨和骨细胞性成骨 (osteocytic osteogenesis) 交替进行。

破骨细胞。骨发生、骨愈合、骨重建等过程中,在骨表面除了成骨细胞附着外,某些部位可见不规则浅凹,凹内有巨型多核细胞附着,此浅凹为吸收陷窝或 Howship 陷窝,此多核巨型细胞即破骨细胞。破骨细胞的功能主要是溶骨,活跃的破骨细胞的结构有明显的极性,因此具有极强的溶骨能力,一个破骨细胞可溶解由 100 个成骨细胞所形成的骨基质。

(2) 骨基质

骨细胞的细胞间质叫骨基质,可分为有机成分和无机成分,二者比例随年龄而变化。儿童时期二者各占一半;成人骨的有机成分占 $1/3$,无机成分占 $2/3$;老年人骨中无机成分更多。所以,随年龄增加,骨的无机成分增多,使骨的硬度增加,韧性下降。

骨的无机成分即骨盐,主要组成为:磷酸钙占 84%,碳酸钙占 10%,柠檬酸钙占 2%,磷酸氢二钠占 2%,它们以结晶的羟基磷灰石和无定形的胶体磷酸钙的形式分布于有机质中。

骨基质的有机成分由成骨细胞分泌,包括少量无定形基质和大量胶原纤维。无定形基质为凝胶,占有机成分的 10% 左右;骨中水分极少;无定形基质中有几种特异性蛋白,一种是骨连接蛋白 (osteonectin),其作用是将骨无机质与骨胶原

蛋白连接在一起。另有二种钙结合蛋白,即骨钙蛋白(osteocalcin)和骨磷蛋白(phosphoryms),与钙的运输和钙化有关。

有机质中的主要成分是骨中的胶原纤维,占骨组织有机成分的90%。构成骨胶原纤维的蛋白质为I型胶原,另外还有少量V型胶原。

2. 骨的重建

骨组织生理学的研究与人体其他系统的研究比较,起步较晚,研究深度不够,许多机制问题尚不清楚。Frost根据骨组织中细胞的生理活动特点,将其分为生长(growth)、构型(modeling)、重建(remodeling)、修复(repair)、骨与血液的交流(bone-blood exchange)五个方面。骨的成熟期,生长与构型活动几乎消失,但骨重建或骨转换活动终生持续,因此,骨重建(bone remodeling)是骨生理学的一个重要方面。

骨重建过程,是骨表面上呈灶样性分布的细胞活动区域,被称之为多细胞基本单位(bone multicellular unit)或骨重建单位(bone remodeling unit, BRU)来完成。密质骨和松质骨尽管骨结构单位的三维几何形状不一样,但其骨重建过程在本质上没有区别,一个典型的BRU周期可分为五个阶段,即静止期(quietness)、激活期(activation)、吸收期(resorption)、反转期(reversal)和形成期(formation)。

(二) 骨组织形态计量学参数的测量及意义

1. 骨组织切片

骨组织形态计量学的测量有脱钙和不脱钙两种骨组织切片方法,都可以观察并量化成骨细胞和破骨细胞、骨皮质及骨小梁结构或连接性。

脱钙切片容易制作,只是在脱钙的过程中要特别留心,既要使钙自骨组织中脱掉,又不能损伤骨组织,常用包埋剂石蜡或火棉胶。脱钙切片的缺点是不能观察和量化骨样组织及其钙化的动态过程。

不脱钙切片的制备过程复杂,但克服了不脱钙切片的缺陷。骨切片既可用于定性观察,亦可用来做形态计量分析。

对于严重骨质疏松症、重度骨质转化性骨病,通过定性观察即可作出诊断和分类。然而,大部分代谢性骨病并不呈现出定性异常特征,通常只有一个或几个保存参数和正常值的差异。此外,骨组织形态定量检查(骨形态计量),能够准确地测量骨矿化的动态指标,并能客观地记录医疗、运动干预后骨组织的变化。所以,骨形态计量学也越来越广泛地应用于骨质疏松及其他代谢性疾病的临床、康复和科研领域。

2. 不脱钙骨组织切片测量参数

由于测量方法不同,其测量参数也不同。采用不脱钙骨组织切片方法,可测

量如下骨形态计量学参数：

骨小梁相对体积 (TBV%)。骨小梁体积占皮质骨之间松质骨总体积 (包括骨髓腔间隙) 的百分比。

骨小梁类骨质表面占骨小梁总表面百分比 (OS%)。有成骨细胞被覆的类骨质表面占骨小梁总表面的百分比。

骨小梁吸收表面占骨小梁总表面百分比 (RS%)。骨小梁吸收陷窝表面占骨小梁总表面的百分比。

骨小梁平均骨壁厚度 (MWT)。骨小梁一个骨重建周期完成后,其新形成的骨结构单位的平均厚度。测量单位为 μm 。

皮质骨壁平均厚度 (MCT)。皮质骨一个骨重建周期完成后,其新形成的骨结构单位的平均厚度。测量单位为 μm 。

骨内膜类骨质表面占骨内膜表面百分比 (OSE%)。有成骨细胞被覆的类骨质表面占骨内膜总表面的百分比。

骨内膜吸收表面占骨内膜表面百分比 (RSE%)。骨内膜吸收陷窝表面占骨内膜总表面的百分比。

骨小梁骨矿化率 (MRt)。骨小梁表面荧光双标记带的平均距离除以二次标记相隔的天数,单位为 $\mu\text{m}/\text{d}$ 。

骨内膜骨矿化率 (MRe)。骨内膜表面荧光双标记带的平均距离除以二次标记相隔的天数,单位为 $\mu\text{m}/\text{d}$ 。

3. 脱钙骨组织切片常用测量参数及计算

(1) 松质骨、皮质骨 (表 2-8)

表 2-8 松质骨、皮质骨的测定与计算

名 称	缩 写	单 位	定义、公式
骨体积 (或骨小梁面积百分率)	BV /TV% (Tr,Ar)	%	骨小梁面积 /总面积 * 100
骨小梁厚度	Tb.Th	μm	$200 \times \text{骨小梁面积} / 1.199 \times \text{骨小梁周长}$
骨小梁数目	Tb.N	#/mm	$1.199 \times \text{骨小梁周长} / 2 \times \text{总面积}$
骨小梁间隔	Tb.Sp	μm	$200 \times (\text{总面积} - \text{骨小梁面积}) / 1.199 \times \text{骨小梁周长}$
壁厚	W.Th	μm	在偏振光下测量骨小梁表面到粘和线之间的距离

续表

名 称	缩 写	单位	定义、公式
皮质面积百分率	% Ct.Ar	%	皮质面积 / 总面积 $\times 100$
皮质骨面积百分率	% Ct.B.Ar	%	(皮质面积 - 皮质内洞穴面积) / 总面积 $\times 100$
皮质内洞穴面积百分率	% IC.P.Ar	%	皮质内洞穴面积 / 皮质面积 $\times 100$
髓腔面积百分率	% Ma.Ar	%	髓腔面积 / 总面积 $\times 100$
骨吸收周长百分率	% E.Pm	%	骨吸收周长 / 总周长 $\times 100$
类骨质周长百分率	% O.Pm	%	类骨质周长 / 总周长 $\times 100$
标记周长	L.Pm	mm	单标记周长 $/ 2 +$ 双标记周长
标记周长百分率	% L.Pm	%	标记周长 / 总周长 $\times 100$
破骨细胞周长百分率	% OC.Pm	%	破骨细胞周长 / 总周长 $\times 100$
成骨细胞周长百分率	% Ob.Pm	%	成骨细胞周长 / 总周长 $\times 100$
矿物附加率	MAR	$\mu\text{m} / \text{d}$	荧光双标记间距 / 双标记间隔时间
校正附加率	Aj.AR	$\mu\text{m} / \text{d}$	矿物附加率 \times 标记周长 / 类骨质周长
骨体积水平骨形成率	BFR / BV	% / t	标记周长 \times (矿物附加率 / 1 000) $\times 365 \times 100$ / 松质(或皮质)骨面积 意义 相当于骨转换率
骨面积水平骨形成率	BFR / BS	% / t	标记周长百分率 \times 矿物附加率
矿化延迟时间	Mlt	d	类骨质厚 \times 类骨质周长 / 矿物附加率 \times 标志周长 意义 骨质软化
类骨质成熟时间	Omt	d	类骨质厚 / 矿物附加率 意义 对于生长期大鼠和矿化延迟时间相同 在骨质疏松时总是正常 对于骨质软化, 则不如矿化延迟时间

续表

名 称	缩 写	单位	定义、公式
形成期	FP	d	壁厚 校正附加率
吸收期	Rs.P	d	形成期 \times 破骨细胞周长 / 类骨质周长
改建期	Rm.P	d	形成期 + 吸收期
静止期	QP	d	形成期 \times 静止周长 / 类骨质周长
总期	Tt.P	d	改建期 + 静止期
激活频率	Ac.F	周期 / 总期	365 / 总期

(2) 生长期大鼠长骨生长参数

生长骺板厚 (GPW, μm): 直接测出。

纵向生长率 (LGR, $\mu\text{m}/\text{d}$): 骺生长板与干骺端连接区荧光双标记间距 / 双标记间隔时间。

退变软骨细胞高度 (DCH, μm): 直接测出。

软骨细胞产率 (CPR, 细胞 / d): 纵向生长率 / 退变软骨细胞高度。

初级骨小梁厚度 (PSW, mm): 直接测出。

(三) 运动对骨形态计量学参数的影响

人体实验由于骨组织取材困难, 骨计量学 (除骨密度外) 测定受到一定的限制, 很大程度上依赖于骨代谢生化指标的测试来评价骨的再建情况, 动物实验研究克服了人体实验此方面的局限性, 可通过骨形态计量学测量直接评价骨质量。

关于运动对骨形态计量学参数的影响, 近年来在骨体积和皮质骨的研究中出现了一些报道。Vico等做了大鼠在航天器中失重状态下骨量研究, 在飞行 7 天时大鼠胫骨干骺端骨小梁数目不断减少, 而且变细, 胫肌皮质变薄, 行 12 天骨小梁数回到正常, 而厚度仍减少。Charlotte等让 2 月龄雌鼠在自动跑台上运动, 每天训练 4 h, 每周 5 天, 期限 4 个月 ($N=15$)、10 个月 ($N=15$), 速度渐增, 至一次跑完 2 000 m, 30 只对照, 发现骨体积 (BV/TV) 明显增大。LiMosekilde等将 60 只雌性 Fister 鼠 (2 月鼠龄) 随机分为 4 组, 两组训练在踏旋器上, 每周 5 天, 每天 2 000 m 训练, 两训练组在 4 和 10 个月后进行检查, 两安静组 (4 个月和 10 个月观察) 用于控制, 对左股骨小梁骨体积 (BV/TV) 的检测结果表明, 训练对椎骨骨体的影响是骨横切面面积的增长, 皮质骨内腔骨吸收减少; 研究指出轻度训练对椎骨 (主要是小梁骨) 和股骨皮质骨的合成作用, 这种合成作用主要见于峰值骨物质获得期间 (6 个月), 在骨化期也维持这种合成作用。Schapira 等发现椎

骨体小梁骨体积 (BV /TV)增长也可观察到初期训练相关性作用 (4个月,在鼠12个月时,训练组于对照组的 BV /TV之间差异消失。Zhiqi等将雄性 Wistar大鼠 (9周龄)以 60% V_{Qmax} 的强度进行跑台训练,分为 0、3、4、5 周组。结果显示,5周训练后 V_{Qmax} 显著增加 18.4%,骨骺端 3周训练后 BV 增加 9%,小梁骨增加 8%,新形成的小梁骨的第一部位松质骨明显增加,5周训练后第二部位松质骨 BV 增加了 26.2%,并伴有小梁骨厚度增加;破骨细胞增殖明显被抑制,训练 3~5 周后,类骨质表面积和骨形成率明显增加,类骨质厚度和骨形成率没有明显变化。章明放等研究结果表明,雌性大鼠经 10周被动跑步后,其胫骨骨小梁骨量较非运动对照组大鼠增加 17%,代表骨形成的参数 TFS%、AFS%、BFR 和 LBGR 均显著增加。运动 10周后行卵巢切除术,8周后,其 TBV% 分别较非卵巢切除组减少 33%~34%,骨吸收参数 TRS% 亦显著增加。

对皮质骨的影响,Chambers的研究指出人为在鼠尾上加以重荷不仅刺激骨内膜,且也刺激小梁骨表面骨质骨化生成,其他训练引起鼠骨变化的实验主要是显示骨内膜重吸收作用的下降。Raab也提出,与对照组相比,成年母猪每天行走 20min 显著地刺激骨内膜模型化。Chen等将 14个月的 SD 雌鼠分成 4组:8只作为对照组、10只作为训练组进行 9周实验;8只作为对照组,9只为训练组进行 16周的实验;训练是 5day/w,60min/day,以 17m/min 的速度跑台运动。结果表明,训练组的骨干无机物密度显著大于对照组 ($P < 0.05$);9周训练后,运动组的骨膜、无机物的外积率和骨形成率分别增长 192%、35% 和 206%;但这些数值在 16周减退。9周或 16周训练后内皮质表面的骨吸收减少 (不明显),然而骨切面面积和皮质面积在 9周训练后分别以 3% 和 4% 增加,在 16周训练后分别达到 8% 和 10%。

三、运动与骨生物力学研究

骨骼系统构成机体坚硬的骨架结构,有关力学性能是评价骨质量最有说服力的指标。骨组织在长期代谢过程中,在外界刺激的作用下不断从力学角度对骨结构进行有效重建。因此,骨生物力学作为运动医学新的研究领域,与人类健康密切相关。

(一) 骨生物力学基本概念与骨生物力学特性

生物力学是根据已经确立的力学原理来研究生物体的力学问题的学科。从生物力学的角度来看,骨组织是双相性的组合材料;从功能上看,骨的最重要机械性能是其强度和硬度。应力 (stress) 和应变 (strain) 是骨生物力学的基础概

量,在对骨组织施加一定量的负荷时,将会引起骨组织的变化。若施加于结构上的负荷方向明确,即可测出骨组织的形变,根据其变化可画出一条载荷-变形曲线,通过工程学上的公式可将负荷转变为应力,将形变转变为应变,表示应力与应变关系的曲线称为应力-应变曲线(stress-strain curve),通过这二条曲线的变化可以获得多项骨生物力学的数据。

1. 载荷-变形曲线与骨结构力学特性

骨的结构力学特性是指整个骨结构的力学性能,不但与骨的材料力学特性有关,而且受骨的几何特性,即形状尺寸等影响。

载荷-变形曲线是反映骨结构力学特性的曲线。在力学实验中,随骨标本所承受的载荷值增加,骨标本弯曲、缩短或延长,其中发生弹性变形的最大值称为屈服点。在均质性材料的力学试验中,随着载荷值的增加,在屈服点前骨标本的变形呈线性增加,去除载荷后,该标本恢复原状,其结构无明显改变。但是由于骨组织是一种非匀质性材料,因此并不具备完好的弹性。超过屈服点,则骨组织发生永久性损害。在屈服点处可将该曲线分为弹性变形区和塑性变形区。屈服点前的载荷为弹性载荷(又称比例极限载荷),曲线最高点的载荷为最大载荷,断裂处载荷为断裂载荷,上述载荷对应的区域分别为弹性变形、最大变形和断裂变形。

根据载荷-变形曲线,可测量出如下反映骨结构力学特性的指标:

骨结构韧性是指载荷-变形曲线下的面积,代表引起骨结构断裂所需的能量。它可反映骨结构抵抗骨折的能力。

骨结构硬度是指载荷-变形曲线中弹性变形区的斜率。它是指抵抗骨标本变形的能力。

最大载荷是指骨断裂前所承受的最大载荷,单位为牛顿(N)。

弹性载荷是指骨在弹性范围所能承受的最大载荷,单位为牛顿(N)。

最大挠度是指骨断裂前所承受的最大变形长度,单位为mm。

弹性挠度是指骨在弹性范围所能承受的最大变形长度,单位为mm。

2. 应力-应变曲线与骨材料力学特性

骨的材料力学特性是指骨组织本身的力学性能,与骨的几何形状无关。应力-应变曲线是反映骨材料力学特性的曲线。该曲线可以分为两个区域:弹性变形区和塑性变形区。在弹性变形区内,骨的变形随负荷的增加而呈线性增加,当负荷去除后,骨可完全回弹而恢复到初始状态。应力-应变曲线下面积(弹性应变区与塑性应变区面积之和)是衡量骨折发生所需能量大小的指标。骨组织的这种性质称为韧性,韧性较高的骨能更好地抵抗骨折的发生。随着年龄的增长,骨的韧性大大降低,是导致老年人骨折发生率明显高于年轻人的重要原因。

根据应力-应变曲线,可测量出如下反映骨材料力学特性的指标:

骨应力指骨标本单位面积上承受的载荷值。根据载荷方式的不同,可分为压缩应力、张应力和剪切应力。当载荷使骨标本长度缩短时,产生的应力为压缩应力,使标本延伸时则产生张应力;当载荷使骨标本的一个平面相对于邻近平面滑动时,产生剪切应力。在实际力学实验中,上述3种应力同时存在。应力常用的单位为 Mpa ($1 \text{ Mpa} = 1 \text{ N/mm}^2$)。

应变指在载荷作用下,骨标本长度的百分变化或相对变形,即骨标本缩短或延伸的长度与其初始长度的比值。剪切应变指骨标本初始角度的变化,以弧度表示。当骨标本在载荷作用下其长度发生改变时,其宽度也发生改变。在载荷作用下,骨标本宽度应变与长度应变的比值叫泊松比。皮质骨的泊松比 $0.28 \sim 0.45$ 间。一般情况下,皮质应变超过 2% 即可发生骨折,而松质骨应变有时超过 7% 也不发生骨折。因此,皮质骨的抗应力作用强于松质骨,松质骨的抗应变作用强于皮质骨。

骨强度是骨的内在特性。在工程力学上,强度以应力表示,而在生命科学研究中,目前的表示方法尚不统一。有用载荷值 (N) 表示的,有用单位长度内单位矿盐含量所承受载荷值来表示的 ($\text{N} \cdot \text{mm} \cdot \text{mg}^{-1}$),也有用应力表示的。同载荷-变形曲线一样,也可将骨强度分为弹性强度、最大强度和断裂强度。同杨氏模量一样,骨强度的大小也具有方向性。例如,人股骨抗张强度横向 53 Mpa 纵向为 135 Mpa 。

骨截面惯性矩是计算骨材料力学特性必需的一个参数,它反映围绕骨中性轴的骨量分布状态。骨截面惯性矩随年龄的增加而降低。

弹性模量是反映骨质的内在硬度,与骨结构的外在硬度不同,它不受骨尺寸大小的影响。将相扑运动员与女体操运动员的骨骼进行比较,很明显前者的骨外在硬度要大于后者(前者骨体积是后者的6倍),但二者的弹性模量却无明显差别。应该指出的是,该特性主要受骨小梁方向和骨密度变化的影响,由于每个骨小梁的材料特性很难测定,因此对松质骨材料硬度评定有一定困难。需要强调的是,骨硬度是指骨对变形的阻力,并不代表骨强度。

骨材料可塑性指骨质在发生骨折前的塑性应变量,即断裂应变。

骨材料韧性。应力-应变曲线下的面积,表示引起骨材料断裂所需吸收的能量,受骨矿含量、胶原纤维走向等骨基质成分变化的影响。韧性是一项很重要的力学指标,韧性大的骨质对骨折的抵抗力大,尽管对屈服的抵抗力小。随着年龄的增加,骨韧性降低。

骨疲劳。在骨应力-应变曲线的弹性区范围内反复对骨标本施加周期性的载荷,导致骨力学特性(如弹性模量,骨强度)随时间降低的现象叫骨疲劳。一般将骨的疲劳寿命分为3期:1期是裂缝形成和蓄积期,此期硬度迅速降低⁽⁸⁾;2期为裂缝生长期;3期为裂缝汇合期。

(二) 骨组织对机械刺激的生物学反应

一个世纪以前科学家们就试图确定骨组织对机械刺激的生物学反应。1892年德国学者 Wolff 提出:物理功能的改变,引起骨的吸收和形成,因此改变了骨的内部结构和外部几何形状。Roux 扩展了 Wolff 定律,认为身体的组织和器官都有这种能力,使它们的结构适应物理环境的变化,他称为“功能适应性”。这种适应性变化与骨组织对机械刺激的各种生物学反应有关。

1. 应力与骨重建和构型

骨作为一种有生命的材料,它的内部结构和外部形态除了受遗传和激素的影响外,还受施加于骨上的载荷控制。成年人体内不断进行着骨吸收和骨形成的更新过程即骨重建 (bone remodeling),骨重建活动使骨组织不断更新,并使微细骨损伤得以修复。Frost 提出在适宜应力刺激下,构型 (modeling) 过程可以改变骨的筑构方式和形态,以适应载荷的需要。骨重建过程发生在骨外膜和骨内膜表面及哈佛氏系统表面,骨量丢失一般发生在骨表面上,表现为重建单位的负平衡。Jaworski 把动物长期制动发现:哈佛氏系统表面通过骨重建活动的改变,出现骨量丢失,使皮质内骨疏松。

机械刺激和应力是维持骨形成和吸收之间动态平衡的主要因素。Carter 的实验结果表明,在成年的股骨近端,当加大载荷量或增加载荷时间时,松质骨的体积密度和皮质骨的厚度增加,相反当载荷减少时出现骨量的丢失。动物实验和临床研究也表明这种在生理范围内的高应力下,骨重建是正平衡。Meade 等人用一个植入的弹簧系统沿狗胫骨轴施加一恒定的压缩载荷表明,皮质骨横截面积随载荷的增加而增大。Goodship 在猪尺骨作截骨术,使桡骨应变 2 ~ 2.5 倍,术后 3 个月桡骨截面等于对照组尺骨的总和,而此时增粗的桡骨应变量又恢复到正常范围。在临床实验中, Jones 用 X 光片研究一组职业网球运动员的肱骨,发现受力侧肱骨骨皮质较对侧增粗,男性为 34.9%、女性为 28.4%。Savio 和 Woo 通过生物力学、生物化学和组织形态计量学的方法,发现增加内部应力骨的质量不变,即骨组织成分不变,但骨量改变(皮质骨的厚度和骨体积变化),随应力的增大而增加,以适应更多的载荷。

2. 应力、应变对骨重建和构型生理活动的调节

近年来的研究发现,随着骨的载荷增加,其应变量增大达到或超过某一限度时便可以启动构型过程,从而使应变增大部位的骨量增加。构筑方式和结构形态也发生改变,以适应承载的需要。启动骨构型过程的最低应变量称为构型的最小有效应变量 (minimum effective strain for controlling modeling, MESm)。因此,认为成年以后仍可出现构型活动。

有研究认为应变的分布对骨构型的作用要较应变量的作用更明显,指出骨

对载荷的反应更依赖于应变的非正常分布。骨的重建活动也受应力、应变调控。目前有部分学者将 MESm-MESr 称为骨构型和重建的调定点 (MES set point)。骨的应变对构型和重建的调节机理尚未完全弄清。目前认为骨基质的应变、骨细胞变形、细胞陷窝间压力改变、骨液动力学变化导致生物电的产生,引起骨细胞和成骨细胞 (osteoblast) 发生某些生物化学变化。

骨组织作为一种生物材料具有适应载荷要求而发生变化的能力。女性绝经后雌激素的急剧下降使其降低调定点的能力减弱,引起调定点上升;或者雌激素下降给了机体一虚假的“废用”信号,从而使骨重建单位增多,骨丢失增加。虽然骨量减少引起的应变增加可以启动构型活动,但骨的适应性构筑因其骨丢失、时间短而无法顺利完成,其力学性能就受到严重破坏。提示载荷所致骨应变对骨构筑方式的影响可能随其作用时间的不同而变化。

(三) 运动负荷对骨力学性能的影响

骨骼对变化的载荷刺激可以产生结构的适应性变化,而结构的变化多伴有骨量和力学性能的改变。在骨骼对不同运动刺激的反应过程中,存在着反馈机制。即当运动负荷增加时,骨的应变增加,结果使骨量增加,骨结构也产生变化,而骨量、骨结构的改变影响骨的力学性能,使骨的应变降低,最终骨量和骨结构稳定在一个新的水平。相反,当运动刺激降低时,骨应变升高,最终骨量和骨结构变化也稳定在一个新水平。因此,骨骼对变化的运动刺激的功能适应性反应,实际上包括骨结构、骨量和力学性能三个方面。

运动刺激是维持骨形成和骨吸收之间动态平衡的因素之一,当生理应力降低或被限制时,如宇航员或肢体被固定制动病人,局限性骨质疏松迅速发生。在对大鼠胫骨力学性能的研究中发现,负荷降低对皮质骨的材料力学性能没有明显影响,而大鼠胫骨的结构力学性能却因负荷降低而产生明显变化。因此,胫骨皮质骨的几何形态的改变可能是其力学性能下降的主要原因,但在骨的这种结构发生明显变化之前,低负荷就已使胫骨的力学性能降低。这说明力学性能的改变可能更准确地反映皮质骨对改变的负荷的功能适应情况。

Charlotte 等的动物运动实验生物力学测定显示,训练 4 个月后股骨的骨力量显著增加,训练 10 个月仍保持原状,不再增加。Schapira 等 (1993) 发现训练组动物椎骨的生物力学性能 (骨物质负荷标准化) 保持较高水平。鼠龄为 12 个月。

对皮质骨的影响, Hou 的研究指出紧张的训练 (24.9m/min, 60min/day), 对未成年鼠的股骨颈材料力学性能产生相反的作用,但对腰椎强度无影响。有的实验强调了耐力训练对未切除及切除卵巢鼠骨量和生物力学性质的影响 (21m/min 40min 3 个月)。他们的结论是耐力训练对骨矿及力学性能在卵巢切除早

期产生有益的作用。

现在越来越多的研究指出负重对骨量和骨结构有重要的功能性影响,承重练习可能通过在骨组织中产生的动力性应变而发挥效应。调节骨结构的训练方式,须有骨适应性重建反应的特征,每一训练期不必太长,但应造成新的应变分布,尤其是高应力及应变率。为了保持骨量应进行持续、负重性练习。

Schonau对肌肉强度与骨强度的关系进行了研究,210名实验对象是由3~57岁男性和女性组成,他们当中许多人患有各种疾病,其中6名是缺陷性的骨质疏松,6名患有自发性青少年骨质疏松,9名是Ulrich-Turner syndrome,27名是cystic fibrosis,11名是Ehlers-Danlos syndrome。研究结果指出,受试对象的肌肉强度和骨强度具有紧密相关性。患者与同龄健康对照组相比握力偏小,但他们的肌肉强度与BSI的比率在正常水平,从而表明当肌肉强度和骨强度都处于较低水平时,二者之间的比值仍处于恒定值。因此,研究在老年和患病时如何保持肌肉强度,以及从医学角度研究如何控制骨所受的载荷刺激,特别是来源于肌肉的运动刺激,来控制后天的骨强度和骨量是十分重要的。

四、运动对骨代谢生化标志物及其基因水平的影响

骨在整个生命过程中都具有新陈代谢的活性,骨代谢的过程往往能反映破骨细胞与成骨细胞的活动及骨基质、骨矿物质的变化,运动对骨的影响可通过骨代谢生化标志物的变化反映出来。

(一) 运动对骨形成和骨吸收生化标志物的影响

1. 血、尿生化骨矿物质成分

骨由骨矿物质与骨基质两大部分组成。由于骨细胞的活动,新骨不断形成,旧骨不断被沉积到骨上,同时又不断地从骨中释放到血循环中。因此,通过测定血、尿、便中这些矿物质的含量可间接了解骨代谢的状况。

骨矿物质主要是由无定形钙磷混合物和钙磷羟磷灰石晶体构成,而镁、锌、铜、锰、氟、铝、硅、锶等元素也参与骨代谢。最常见的骨矿成分的生化检测主要是血钙、磷和尿钙、磷等,运动对其影响报道不一致。

Zhiqi等(1994)研究指出,9周龄Wistar大鼠60% $V_{O_2\max}$ 的强度跑台训练3~4周时血钙明显降低。章明放等(1994)研究结果表明,雌性大鼠经10周被动跑步后股骨钙含量较非运动对照组大鼠增加8.5%,血钙含量显著低于非运动组大鼠,而血磷、尿磷却显著增加;运动10周后行卵巢切除术,8周后较相应的对照组尿钙显著增加,骨钙相应减少。吴坚等(1996)对日本女子大学生体操运

动员进行了6个月血液骨矿生化指标的监测,发现运动员的血钙、磷、钠、镁的变化很小。孟昭亨等(1990)对坚持长跑(平均跑龄19.8年)老年男子血、尿骨矿生化指标的结果指出,运动组的血钙离子低于对照组,血钙、血磷、尿钙在正常范围。

2. 骨形成生化标志物

反映骨形成的生化标志物主要有血清总碱性磷酸酶(TALP或ALP)和骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(osteocalcin或bone gla protein,BGP)、Ⅰ型前胶原羧基前肽(carboxyterminal propeptide of type I procollagen,PICP)、骨结合素(osteonectin)、骨唾液酸蛋白(Bone specific Sialoproteins,BSP)、骨蛋白聚糖(Bone proteoglycans,BPG)、基质Ⅰ-羧基谷氨酸蛋白(matrix gla protein,MGP)、Ⅱ-HS糖蛋白(Ⅱ-HS glycoprotein)、骨特异性磷蛋白(bone specific phosphoprotein)等生化指标,常用来评价骨形成和骨转换。

血清骨钙素由成骨细胞合成,占非胶原蛋白的15%~20%。Delmas(1994)认为当骨形成与骨吸收偶联时,骨钙素是反映骨转换的指标,当骨形成与骨吸收解偶联时,骨钙素是反映骨形成的特异指标,有人认为完整骨钙素反映骨形成,骨钙素的片段反映骨吸收,这些看法有待于进一步探讨。

血清Ⅰ型前胶原展开肽(procollagen I extension peptide)或Ⅰ型前胶原羧基前肽(PICP):Ⅰ型胶原是骨组织中惟一的胶原,前胶原在成骨细胞中合成,其氨基端和羧基端向前延伸成较大的蛋白分子,Ⅰ型胶原的前体—羧基前肽(PICP),实际上不是肽,而是一种不均一的三聚体蛋白。血清中PICP的水平是反映成骨细胞活动和骨形成以及Ⅰ型胶原合成速率的特异指标,但受肝功能变化的影响,它可以被肝吸收,通过上皮细胞甘露糖受体结合而被清除。

血清总碱性磷酸酶(TALP或ALP)和骨碱性磷酸酶(BALP)是最常用反映骨形成和骨转换的指标,绝经后女性骨ALP比总ALP明显增高。

Rei Fujinura等(1997)通过测量骨形成的敏感生化标志物,研究了高强度抗阻训练对17名23~31岁中青年骨代谢的影响。训练组进行举重练习,每周3次,共4个月。抗阻训练1月后训练组血清BGP含量,血清BALP活性明显增加并保持于整个训练周期,结果显示抗阻训练增加骨形成。王宏等(1996)对坚持冬泳三年以上的男性老年人的BGP检测结果表明,运动组明显高于对照组。王玉昕等(1995)对女性老年人ALP的检测结果表明,舞蹈健身组和慢跑组略高于对照组。坚持长跑的男性老年人的ALP在正常范围(1990)。而动物实验表明雌性大鼠10周被动跑步后血ALP活性较非运动对照显著增加(1994)。

3. 骨吸收生化标志物

反映骨吸收的生化指标主要有血浆抗酒石酸盐酸性磷酸酶(tartrate-resistant

acid phosphatase, TRAP)、-羧基谷氨酸 (GLA)、型胶原交联羧基末端肽 (type I collagen cross-linked telopeptide, ICTP)、尿羟脯氨酸 (hydroxyproline, HOP)、尿羟赖氨酸糖甙 (hydroxyllysine glycoside, HOLG)、尿中胶原吡啶交联 (Py)、型胶原交联 N末端肽 (NTX)、尿 Ca/Cr等。

TRAP主要由破骨细胞释放,因此血浆中的 TRAP水平反映破骨细胞活性和骨吸收的状态。

HOP是人体胶原蛋白的主要成分,约占 10% ~ 13%。尿中排出的 HOP基本上能反映骨吸收和骨转换的程度,但不特异,胶原降解时可释放出游离 HOP和 HOP的寡肽。

尿羟赖氨酸糖甙 (HOLG)是胶原含的另一种特异氨基酸,它虽然比 HOP含量少,由于在骨与软组织中半乳糖苷羟赖氨酸 (Gal-HL)和葡萄糖半乳糖苷羟赖氨酸 (Glu-Gal-HL)的相对比例和总量不同,因此尿中 HOLG可能是比尿 HOP更灵敏的测定骨吸收的指标,尿中 gal-HL随年龄增加而增高,这可能对骨质疏松患者是一个有用的指标。

尿中胶原吡啶交联 (Py)或型胶原交联 N末端肽 (NTX):成熟胶原有两种不能还原的吡啶交联,既赖酰吡啶并啉 (LP主要存在于骨中,牙质中很少,占成熟胶原的 21%)和羟赖吡啶并啉 (HP,存在于软骨与骨中,是成熟交联的主要成分),吡啶交联是型胶原(骨)的型胶原(软骨)分解的标志物,LP是骨的特异标志物,尿中 HP和 SP是比尿 HOP更特异和灵敏的反映骨吸收和该骨转换的指标。

空腹尿钙/肌酐比值是常用的反映骨吸收的指标,绝经后妇女尿 Ca/Cr比值明显增高。

Rei Fujinura等 (1997)对骨吸收生化标志物的研究表明,高强度抗阻训练 1 月后训练组血清前胶原型延伸肽没有明显变化,尿去氧吡啶排泄暂时性受抑制但很快回复原来水平,但 4个月内排泄量从未增加,结果认为高强度抗阻训练可暂时性抑制骨吸收。孟昭亨等 (1990)的结果指出,长跑运动员的尿 Ca/Cr HOP变化不大。

(二) 运动对骨代谢调节激素的影响

1. 钙调激素

钙磷代谢和骨重建过程主要受甲状旁腺激素 (PTH)、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及降钙素 (CT) 三大激素的调节, PTH 主要是促进骨吸收, CT 抑制骨吸收, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 通过对肠、骨、肾的作用调节血钙浓度,它对骨代谢具有双向调节作用,既能促进骨形成又能促进骨吸收。PTH的作用主要是协同 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 促进骨吸收,使血钙浓度升高;而 CT的主要作用是抑制骨吸收,使血钙浓度降低。它

们之间的相互协调,维持了血钙的平衡,保证了骨代谢的正常进行。

徐红等(1997)对青春发育期前后女运动员骨密度的相关研究指出,8~9岁艺术体操运动员的维生素 D_3 与对照组比较没有明显差别,15~16岁艺术体操运动员与柔道运动员比较没有明显差别。孟昭亨等(1990)的结果指出,男子长跑运动员的血 PTH 、 $25(OH)D_3$ 浓度高于对照组,运动组的 CT 水平低于对照组,但组间比较没有显著性差异。

2. 雌激素

雌激素对骨的调节作用有以下几方面:促进降钙素的分泌,抑制骨吸收;促进肾脏 25 羟 1 羟化酶的活性,使 $1,25(OH)_2D_3$ 生成增加,促进肠钙吸收;抑制 PTH 分泌,减少骨吸收;通过成骨细胞(OB)上的雌激素受体(ER)促进 OB 的增殖,促进骨胶原和转化生长因子- $(TGF-)$ 的生成,间接抑制 OC (破骨细胞)的活性;雌二醇(E_2)可使内源性的 NO 增加, E_2 对骨的作用受骨细胞中一氧化氮合成酶(NOS)的调节。

邵志洁等(1996)对坚持四年以上海水游泳的绝经后女性血 E_2 的检测结果指出,运动组的血 E_2 水平显著高于对照组($P < 0.001$)。李兰等(1994)对专业游泳训练一年以上的15~16岁男、女运动员6个月实验结果表明,实验前后血 E_2 变化不大。徐红等(1997)研究结果显示,15~16岁艺术体操运动员的血 E_2 水平低于柔道运动员,但组间没有统计学差异。

(三) 运动对骨代谢细胞调节因子的影响

钙调节激素是全身性调节骨代谢的因子,维持血钙平衡。骨组织和软骨组织中及其他组织中存在的一些局部调节因子,也对骨转换起着重要的调节作用。

与骨形成有关的因子有:骨形态发生蛋白($BMP1-7$),骨钙素(BGP),骨结合素(ON),骨特异性磷蛋白,基质-羧基谷氨酸蛋白(MGP),骨趋化因子(BCF),胰岛素样生长因子(IGF), $_2-HS$ 糖蛋白, $TGF-$ 等。

与骨吸收有关的因子有:细胞因子如白细胞介素- $1,3,4,6,8,11$ 等,肿瘤坏死因子(TNF 和),干扰素($IFN-$);生长因子如集落刺激因子($M-CSF$, $GF-CSF$)、血小板生长因子($PDGF$)表皮生长因子(EGF),前列腺素等。

NO 是体内心血管系统、神经传递和免疫功能的调节者。近年来发现它对骨也有重要作用, $IL-1$, TNF 和 $IFN-$ 刺激 NO 产生。用 $IFN-$ 可诱导 NO 产生,抑制 OC 形成及活性。 NO 通过 $IFN-$ 对细胞因子诱导骨吸收的抑制。高浓度的 NO 可抑制 OB 系统,低浓度的 NO 促进 OB 样细胞增殖并调节 OB 功能。

目前关于运动与细胞调节因子的研究主要集中在肌肉的促合成作用和免疫方面,运动对骨代谢细胞调节因子的研究较少。

(四) 骨代谢与基因水平调控

家族性流行病学调查发现,双亲骨折史与子女及旁系主要成员骨量之间存在明显相关性,说明正常人群峰值骨量及骨密度受遗传因素调控。随着现代科学技术的发展,骨量及其相关影响因素的分子生物学研究引起学术界的关注,同时也为我们探讨运动健骨的机制提供了研究思路。

1. VDR 等位基因

VDR 等位基因位于人的第 12 对染色体,为 43.2Kb,由 9 个外显子构成。使用限制酶片段长度多态性 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 方法,是用限制酶切断 DNA 上特异的碱基排列,以切断后片段长的多样性来表达。VDR 等位基因能被限制内切酶 BsmI 切断的为隐性,用 b 表示,反之用 B 表示,为显性各等位基因的组合产生了 BB、Bb 和 bb 三种多态性。同样由 ApaI 产生的多态性为 AA、Aa 和 aa,由 TaqI 产生的多态性为 TT、Tt 和 tt。

Eisman 等 (1994) 应用 Southern blot 法,对由数种限制酶产生的健康成人染色体中 VDR 等位基因碱基排列的不同而产生的多态性进行了分析,并探讨了血清骨钙素水平的关系,发现以 BsmI 表现的 3 个 VDR 基因多态性 (BB、Bb、bb) 与骨钙素水平最为相关。Eisman 等又对成人双生子之间的 VDR 基因多态性与骨密度的关系进行了探讨,发现在 22 对异卵双生子的 21 对中, BB 型比 Bb 或 bb 型、Bb 型比 bb 型的骨密度低下。说明在遗传因素中,可能 VDR 基因对骨密度的影响最大 (75%)。为验证 VDR 基因多态性与骨密度的关系, Eisman 等对 311 名健康女性 (52.5 ± 13.5 岁) 的 VDR 基因利用 RFLP 法进行了解析,发现白种人多态性的频度为 BB:17%; Bb:50%; bb:33%。

目前关于基因多态性与骨密度相关的机制尚不十分清楚,可能与 VDR 基因转录和 mRNA 的稳定性有关。

近年来许多学者对 VDR 基因进行了相关研究, Cooper (1996) 综述 27 项研究认为: VDR-RFLP 对骨密度的影响不明显, VDR 的影响大约相当于 2~3 年的骨丢失造成的差异; BB 型在白人、黑人和亚洲人中分布的频率分别为 17.2%、4.8% 和 2.3%; 髌部骨密度, BB 型平均低于 Bb 型 0.02 g/cm^2 , 腰椎和桡骨远端骨密度, BB 型分别低于 Bb 型和 0.01 g/cm^2 。

但另外一些研究对此有不同观点,认为 VDR 基因与骨密度无相关关系。提示人的骨量不是由单一的基因调控,而是多基因组调节的结果。

目前关于健骨运动对 VDR 等位基因的研究尚无报道,但我们可从上述前沿研究中得出启示,为开展健骨运动分子生物学的研究提供依据。

2. 雌激素受体基因

女性绝经后雌激素水平降低是导致骨质疏松发病率明显高于男性的主要原因,其机制尚未完全阐明。人类成骨细胞和破骨细胞均存在雌激素受体(ER),雌激素可与该受体结合直接调节成骨细胞和破骨细胞的功能。因此,雌激素受体基因的多态性与女性骨质疏松发病危险性有关,可能是影响骨量的因素之一。

Kobayashi(1996)分析 238例绝经后健康女性(66.3 ± 0.6 岁)雌激素受体等位基因 *pvuII*和 *xbaI*限制性酶切片段多态性与骨量的关系,发现研究对象腰椎及全身骨密度呈如下趋势: $PP < Pp < pp, XX > Xx > xx$,单纯 $PPxx$ 型女性骨密度明显低于其他基因型。因此,雌激素受体基因多态性可能会影响雌激素受体的表达及功能。

Nelson(1997)对绝经后黑人($n=20$)和白人($n=18$)的 ER基因型和全身骨密度的关系,发现 *pp*型个体骨密度较低,而 $PPXx$ $PPxx$ 及 $PpXX$ 型骨密度较高。其中黑人 55%有高 BMD-ER基因型,而白人仅有 11%,表明 ER等位基因分布与种族有关,这也可能是导致不同种族间骨密度差异的原因之一。Hosoi(1997)观察了为期一年的 86名绝经后骨质疏松患者与正常对照骨密度的变化,其中 26例骨质疏松患者接受一年雌激素治疗(0.3125 mg/天),发现 ER-*pp*型骨密度年变化率为 $-1.60 \pm 0.67\%$,而 ER- PP 型骨密度年变化率为 $0.317 \pm 0.71\%$,两者间差异显著,并且雌激素治疗 ER-*Pp*和 *pp*基因型患者骨密度明显提高,而 PP 型患者骨密度提高不明显。提示雌激素疗法的疗效,与雌激素基因型有关。Sawers(1997)观察了 356名绝经前和围绝经期女性腰椎及全身 BMD与 ER-RELPs的关系,发现雌激素受体 *XbaI*与 *PvuII*基因型与骨密度显著相关($P < 0.01$),说明 ER基因型与女性峰值骨量及绝经前后骨密度的维持有关。

但 Kohan(1996)对绝经前健康女性($n=99, 28.6 \pm 0.8$ 岁)与绝经后骨质疏松患者($n=134, 60 \sim 69$ 岁)的比较研究发现,骨代谢生化指标、股骨及腰椎 BMD与 ER等位基因之间皆无明显相关性。Keen(1995)对 129名绝经前女性(47.3 ± 2.1 岁)和 104名绝经后女性(5年之内, 53.3 ± 3.5 岁)的女性腰椎和股骨 BMD经追踪 4年观察,未发现 ER-*PvuII*与 BMD有明显相关性。

目前雌激素受体基因与骨密度的研究尚处于起步阶段,大部分研究对象为绝经后女性,且研究结果相异。我国现在这方面的研究尚属空白,亟待开展相关研究。

3. 其他相关基因研究

与骨密度有关的基因研究除报道较多的 VDR等位基因和雌激素受体等位基因外,近年来陆续有一些其他相关基因研究的报道。

I型胶原的基因突变引起骨形成不全曾有许多报道,TGF- β 基因异常在骨质疏松患者的低骨密度组也多见。Tomout(1998)对青春前期墨西哥-美国女孩($n=109$)进行了股骨 BMD与 VDR I型 d1胶原(CoIIA1)基因多态性的研究,结果表明:VDR的 *aa*和 *bb*基因型比 *AA*和 *BB*基因型女孩股骨皮质

BMD要高 3% ,松质骨 BMD要高 8% ~ 10% ;同时发现股骨松质骨 BMD与 I 型胶原 (ColLA1)基因多态性之间有关联 :Ss和 ss基因型女孩腰椎松质骨 BMD比 SS基因型分别低 6.7%和 49.4% ,但股骨皮质骨与 ColLA1基因型之间无关联。

Cauley等 (1996)对 1750名骨质疏松性骨折女性 (平均年龄 71岁)进行了 7.7年随访 ,研究了载脂蛋白等位基因 (APOE)与骨丢失率之间的关系。APOE 的分布频率 :APOE2 为 8.3% ,APOE3 为 83.1% ,APOE4 为 8.6% ;其中有 APOE4基因型的有 271人 ,无 APOE4基因型的有 1479人 ;有 APOE4者每年髌骨和股骨颈骨丢失率为 - 0.46%和 - 0.76% ,无 APOE4者分别为 - 0.17%和 - 0.42% ;有 APOE4者髌部和腕部骨折相对危险度 (95%可信限)1.99和 1.76,腰椎骨折为 1.22 ,其他临床骨折为 1.06。因此 ,研究认为 APOE4可能是导致骨质疏松的重要因素。

Mary等 (1996)报道 153名英国绝经后女性 F/F 纯合子 IL-6 基因型者腰椎 BMD明显低于 C/F 杂合子基因型者。

代谢性骨病的预防重于治疗 ,科学的健骨运动是防治代谢性骨病的积极措施。尽管目前在医学领域关于分子生物学方面的研究也是刚刚起步 ,但为我们探讨健骨运动的机制提供了研究思路。

推荐读物

1. 刘忠厚等 .骨质疏松学 .北京 :科学出版社 ,1998
2. 薛延等 .骨质疏松症诊断与治疗 .北京 :科学出版社 ,1999
3. 杨锡让 ,傅浩坚 .运动生理学进展 - 质疑与思考 .北京 :北京体育大学出版社 ,2000
4. 朱宪彝等 .代谢性骨病学 .天津 :天津科学技术出版社 ,1989
5. 丁桂芝等 .内分泌代谢病学 .武汉 :湖北科学技术出版社 ,1994
6. 刘新民等 .实用内分泌学 .北京 :人民军医出版社 ,1997
7. 杨定焯 ,王洪复 .骨质疏松指南 .成都 :四川科学技术出版社 ,1998
8. 党耕亭等 .骨形态计量学基础与应用 (讲义) .北京 :北京医科大学三院骨科 ,1997

参考文献

1. 张林 .运动对绝经后骨质疏松防治机理研究 .北京体育大学博士论文 .1998
2. Frost H.M. , et al Bone remodeling dynamics. Charles c Thomas publisher , 1963:65 ~ 75

3. Raff H ; Bruder E . D ; Jankowski B . , et al Growth hormone therapy during neonatal hypoxia in rat: body composition , bone mineral density, and insulin- like growth factor- 1 expression . Endocrine . 2001Nov, 16(2) : 139 ~ 43
4. Krall E . A . , et al Walking is related to bone density and rates of bone loss. Am J Med. 1994, (96) 20 ~ 26
5. Snow- Harter C . , et al Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: A randomised exercise intervention trial. J Bone Miner Res. 1992, (7) 761 ~ 769
6. Bassey E . J . , et al Increase in femoral bone density in young women following high- impact exercise. Osteoporosis Int. 1994(4) 72 ~ 75
7. Glesson P . , et al The relationship between weight training and bone mass density. Med and Sci in Sport and Exer. 1991 (8) 245 ~ 254
8. Lord S . R . , et al The effects of a community exercise program on fracture risk factors in older women. Osteoporosis Int. 1996(6) 361 ~ 367
9. D ppe H . , et al Bone mineral density in female junior, senior and former football players, Osteoporosis Int. 1996(6) 437 ~ 441
10. Ari H , et al Bone mineral density of female athletes in different sports, Bone and Mineral. 1993; 23 (1) : 1 ~ 14
11. Nilsson B E , et al Bone density in athletes. Clin Orthop. 1971 (77) 179 ~ 182
12. Huddleston A L , et al Bone mass in life time tennis athletes. J Am Med Assoc. 1980; 244: 1107 ~ 1109
13. Zhiqi P , et al Exercise can provide against bone loss and prevent the decrease in mechanical strength of femoral neck in ovariectomized rats. Journal of Bone and Mineral Research. 1994 ; 9 (10) : 1559
14. 吴坚ら 女子新体操選手における大腿骨近位部の骨密度、骨塩量の左右差について 臨床スポーツ医学 . 1996; 13 (8) : 925
15. Delmas P D , et al Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature. 1994; 367: 285 .
16. Rei Fujimura , et al Effect of resistance exercise training on bone formation and resorption in young male subjects assessed by biomarkers of bone. Journal of Bone and Mineral Research. 1997 ; 12 (4) : 656
17. Evans D M , et al Nitric oxide and bone. Journal of Bone and Mineral Research . 1996; 11 : 300
18. Boyum A , et al The effect of strenuous exercise calorie deficiency and sleep

deprivation on white blood cells plasma immuno globulins and cytokines. Scand J Immunol. 1996 ;43 (2) :228

19. Robey P G. Biochemistry of Bone. in Riggs BL & Melton LJ. Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management. Second Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1995:41

20. Kobayashi Inoue, et al Association of Bone Mineral Density with polymorphism of the Estrogen Receptor Gene. Journal of Bone and Mineral Research . 1996 ; 11:306

21. Murray R E , et al Polymorphisms of the interleukin- 6 Gene Are Associated with Bone Mineral Density. Osteoporosis International. 1996 ;6 (1) :23

22. Lanyon E . Using functional loading to influence bone mass and architecture: objectives, mechanisms, and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone. Bone. 1996 ;18 (1) :37 ~ 43

23. Frost H M , et al Bone remodeling dynamics, Charles C Thomas publisher. 1963;65 ~ 75

24. Charlotte. H . S, Carl. C . D , et al, Long- term exercise of young and adult female rats: effect on femoral neck biomechanical competence and bone structure, J. of Bone and Mineral research. 1994;9 (3) :409 ~ 416

25. Li Mosekilde, C . C . Danielsen, The Effect Of Long- Term Exercise On Vertebral and Femoral Bone Mass, Dimensions, and Strength- Assessed in a Rat Model, Bone. 1994;15 (3) :293 ~ 301

26. 章明放 张乃鑫 .等 ,运动对雌性大鼠去势后骨质疏松的作用——骨组织形态计量学观察 .中华骨科杂志 . 1994;14 (6) :365 ~ 369

27. Murray R E , et al Polymorphisms of the interleukin- 6 Gene Are Associated with Bone Mineral Density. Osteoporosis International. 1996 ;6 (1) :23

28. Gamero P , et al Vitamin D Receptor Gene polymorphisms do not predict bone turnover and Bone Mass in Healthy premenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research. 1995 ;10:1283

29. Warren S. M ; Steinbrech D . S ; Mehrara B . J . , et al Hypoxia regulate osteoblast expression . J- Surg- Res. 2001 Jun;99 (1) :147 ~ 55 .

30. Gross T . S ; Akeno N ; Clemens T . L . , et al Selected Contribution : Osteocytes upregulate HIF- 1 alpha in response to acute disuse and oxygen deprivation . J- Appl - Physiol. 2001 J;90 (6) :2514 ~ 2519 .

第三章

运动与体液平衡

[学习目标] 通过学习本章,了解正常时和运动时体液分布,变化和平衡状况,理解由于运动时体液丢失而引起的体温调节和心血管系统功能的变化以及补液对维持正常生理功能和提高运动能力的作用,掌握在维持体液平衡过程中的消化道生理基础知识,熟悉运动与体液平衡研究的文献,从而能正确地指导运动实践中的补液及其科学研究。

[摘要] 体液的组成、分布和重要作用。运动时代谢和骨骼肌产热增加,机体通过增加至体表的血流和排汗来蒸发散热。结果,导致体液丢失,产生脱水。运动时体液丢失使体温调节能力和心血管功能下降,而补液可维持正常的生理功能。运动时补液不仅可提高长时间、耐力性和间歇性运动的运动能力,而且有助于短时间、大强度运动项目的运动能力。运动时保持体液平衡有赖于消化道功能和补液品的科学特征。口腔味觉和补液品风味对饮用量的影响,胃排空速率,小肠吸收速率和体液保留的程度决定了运动时补液的有效性。液体量和糖浓度是影响胃排空率的主要因素,糖浓度、糖种类、渗透压浓度和溶质的转运影响小肠水吸收率。钠具有刺激饮用和保留体液的作用。运动时补液的生理效应主要在于能量代谢、体温调节和心血管适应。补液的实际应用在于如何选择合适的饮料和掌握补液的时间和饮用量。

体液是人体的一个重要的,也是最大的组成部分。它大约占人体体重的60%和瘦体重的72%,是生命的基础。体液不仅在细胞内(细胞内液)为各种生化反应提供了必要的条件,也作为体内有机分子、无机分子和生物大分子的溶剂和载体,将体内各类物质转来运去,而且体液在维持血液容量、心血管功能和体温调节上也起到了不可忽视的作用。无论是细胞内液,还是细胞外液的变化,都会引起体液的重新分布,以及各部体液内的溶质浓度的变化。而这种体液及其溶质的变化对体内细胞和器官水平的正常功能将产生巨大的影响。

体液在体内各部,细胞内外的流动是通过被动渗透和流经毛细管内皮细胞膜孔来实现的。因而,渗透压和静水压是水在血管内和组织间流动的主要动力,而水在细胞内外的流动则完全取决于渗透压。水在体内各部(细胞内,组织间和血浆)的分布取决于溶质的数量和分布。溶质的转运带动了水的流动。

在运动,体力劳动和军事训练中,体内新陈代谢可比安静时代谢增加 5~15 倍来支持骨骼肌的收缩。由此而产生的热量必须通过蒸发、辐射、对流和传导的途径来散发入周围环境,以减少体内的热储存,维持体温恒定。通常体内的热量主要通过增加流向体表的血液而以出汗的形式来蒸发散热。环境温度越高,依赖于出汗排热的程度也越大;运动强度越大,出汗率也越大,从而体液丢失也越多。

由于人的口渴感与实际的体液需要不吻合,运动员、体力劳动者和士兵们往往意识不到自己在运动时,体力工作和练兵过程中丢失多少体液,所以,在实践中,运动员、体力劳动者和士兵通常只依靠口渴感来判断是否需要补液,而其补液量往往只占到体液丢失量的 50%。液体摄入量小于体液的丢失量,从而出现体液亏缺和不平衡,导致脱水。

脱水是一种常见的、可预防的运动性损伤。脱水的直接危害是血液量减少而致使回心血量减少,每搏量下降,心率增加,流向外周(皮肤)的血液减少,体温调节能力下降。如果失去的体液没有及时得到补充,脱水程度则进一步加重,从而引起热疾病,如中暑和热耗竭,甚至休克、死亡。

脱水对正常生理功能影响的结果是降低运动能力。过去的研究证明,当脱水程度超过 2% 时,运动能力和热耐受力大大降低。运动前、中、后积极而有计划的补液,可减小脱水程度和热损伤的危险。如果在补充的液体中加入碳水化合物(糖),则可以促进水的吸收,维持血糖水平,增进运动能力。

本章回顾了运动与体液平衡领域的研究,着重阐述运动时的体液变化情况及其对生理功能和运动能力的影响,进一步讨论补液的科学研究基础和补液的生理效应及对运动能力的影响,从而认识保持体液平衡在运动实践中的重要作用和实际应用。

一、运动时体液的变化状况及其对正常生理功能和运动能力的影响

(一) 体液的分布

人体内的液体分布可分为两大部分细胞内液和细胞外液。安静时,体重为

80 kg的男性成年人约有 :33 L细胞内液 ,占总体液量的 62% ;20 L细胞外液 ,占总体液量的 38% ,其中包括 4 L血液 ,占总体液量的 8% ;16 L组织间液 ,占总体液量的 30% (表 3- 1)⁽⁷⁸⁾。体内各主要器官大约含 73% ~ 84%的体液。肌肉 ,骨骼和脂肪组织约占 60%的体重 ,其含水量分别为总体液量的 25% ,5%和 7%。细胞内液和细胞外液所含离子成分参见表 3- 1。

表 3- 1 80 kg体重男性体液分布百分比和成分

体液分类	占总体液的百分比	占体重的百分比	阳离子				阴离子	
			Na ⁺ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ 及 其他 mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	HCO ⁻³ mEq/l	PO ⁻³ ₄ , Pro ⁻ 及其他 mEq/l
细胞外液	38	25	142	5	8	103	27	25
血浆	8	5						
组织间液	30	20						
细胞内液	62	41	10	145	20	2	8	190
总量	100	66	152	150	28	105	35	215

根据 Greenleaf和 Harrison,1986

(二) 运动对体液平衡的影响

运动时体液丢失的主要原因是体内代谢和肌肉收缩产生大量的热量 ,使体温急剧升高 ,在体温调节机制的作用下 ,从中枢流向体表的血流增加 ,把体内的热量送到皮肤由汗液蒸发散热。因此 ,运动开始时 ,体液的丢失主要是来自血液。尔后 ,血液、组织间液和细胞内液之间的转移和平衡取决于体内渗透压 ,胶体压和静水压等的作用 ,而这些压力则受到运动项目、运动强度、训练程度、水合状态和周围环境的影响^(67~69)。运动刚开始的 10 min左右 ,大量血液流向肌肉 ,血浆容量急剧下降。这是一个由安静状态过渡到运动状态的过程。在这过程以后 ,血浆容量趋于相对稳定。在冷或室温环境中 ,即使长时间运动导致体液丢失

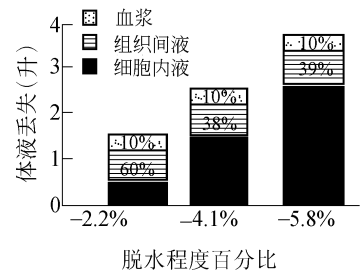


图 3- 1 不同脱水程度时体液丢失的分布

引自 Costill et al, J. Appl. Physiol.
1976, 40 : 6 ~ 11

3% ~ 7%的起始体重 ,也即在 3% ~ 7%的脱水状态时 ,血浆量仍然保持恒定。因此 ,当血浆容量在冷或室温时运动趋于恒定 ,那么这 3% ~ 7%的脱水必定来自细胞内或组织间液^(103,182)。相反 ,在热环境中运动 ,血浆容量的变化就显得不

稳定,会持续下降。这种不稳定的状况受到运动方式、强度、体位、热适应程度、训练程度等的影响。它的规律是骑车比跑步导致血浆容量下降大,环境温度升高,或运动时间超长都会导致血浆容量下降幅度增加^(80,182,189)。Costill和 Fink 让受试者在热环境中骑车的方法来造成不同程度(3%、6%和 9%)的脱水,然后在运动后不久,从受试者身上取得血液和肌肉样品,分析了体液丢失的分布(图 3-1)。他们建议,在脱水程度较低时,体液主要来自细胞外液。当脱水程度增加,细胞内液的丢失液成比例地增加。

(三) 运动时体液丢失对正常生理功能的影响

在正常的生理情况下,每天体液的丢失量是 2.6 L,其中包括消化道丢失 0.2 L,呼吸道丢失 0.4 L,肾脏丢失 1.5 L 和皮肤丢失 0.5 L。为了保持体液平衡,人们每天摄入等量的水分(2.6 L):1.3 L 液体,1.0 L 食物含水和 0.3 L 细胞内氧化代谢释放的水⁽⁸⁾。水进入和排出人体的途径如图 3-2 所示。

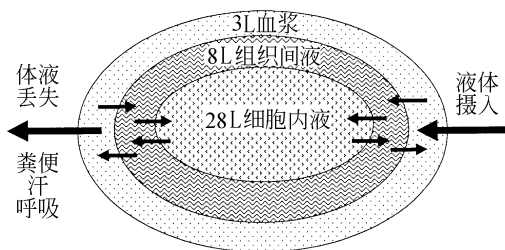


图 3-2 体液分布及流动示意图

引自 Brouns et al 1993

运动时,肌肉工作和代谢增加,出汗成为释放体内热量,调节体温和丢失体液的主要途径。当运动员丢失相当于其体重 1% 的体液时,他的正常生理功能就会改变⁽⁷⁸⁾。对于一个 70 kg 重的人而言,丢失 1% 的体重只相当于丢失 0.7 L 的汗液。尽管有人可以在大约 12 min 左右失去 0.7 L 汗液,但是,绝大多数人是要以轻微至中等强度运动 45~60 min,才能失去相当于 1% 体重的汗液量^(7,85,183)。回顾有关体液丢失、脱水和运动以及生理功能变化的研究,可以发现,运动时的体液丢失主要对人体产生下列生理反应:体温升高,心率加快,血浆容量减少,每搏量和心输出量降低,由心脏流向皮肤的血流减少,出汗率下降,血浆渗透压浓度增加,运动时感觉疲劳的程度增加,最大有氧运动功率减小,耐力运动时间缩短^(25,183)。

如果把这些生理反应归纳起来,就可以比较清楚地理解运动与脱水,体温调节和心血管系统的相互关系(图 3-3)。Sawka(184)等在 1985 年做了一个有关体温调节和脱水程度的研究(图 3-4)。在这个实验中,受试者在 49 °C 的热环境中做间隙运动,以造成 3%、5% 和 7% 的脱水,同时测定直肠温度和出汗率。实

验结果表明 随着脱水程度的增加,在同等直肠温度的条件下,出汗率也随之大大下降(图 3-4)。Fortney⁽⁶³⁾等认为,这种脱水引起出汗率下降,其可能机制与体液丢失引起心房压力感受器感受能力变化有关。脱水使心房灌注压减小,从而改变从压力感受器传入下丘脑体温调节中枢的神经信息,导致排汗率下降。这个推论与 Sawka 等⁽¹⁸⁴⁾所得的血浆容量下降与出汗率下降成正比的结果一致。另外,脱水延缓和减少了前臂血流(表皮血流)(图 3-5),使体内热储存增加,体温升高。

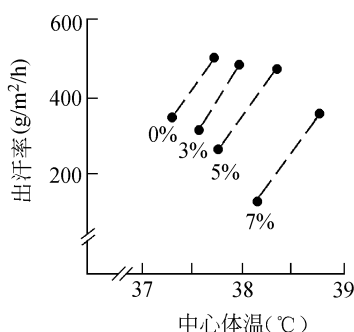


图 3-4 在不同程度脱水时出汗率与中心体温的相关

引自 Sawka et al J. Appl. Physiol.

59:1394~1401, 1985

在过去将近半个世纪的时间里,许多运动生理学者研究了运动时脱水对心血管系统反应的影响。Nadel⁽¹³⁸⁾等报道了在热环境中运动,体液平衡和不同程度脱水对每搏量和百分血浆容量变化的影响(图 3-6)。他们的研究结果清楚地显示了每搏量随血浆容量的下降而成比例地降低。Mountain 等⁽¹²⁹⁾也研究了 2 h 中等强度运动时体液丢失对心血管系统的影响。由于 4 组实验组的补液量不同

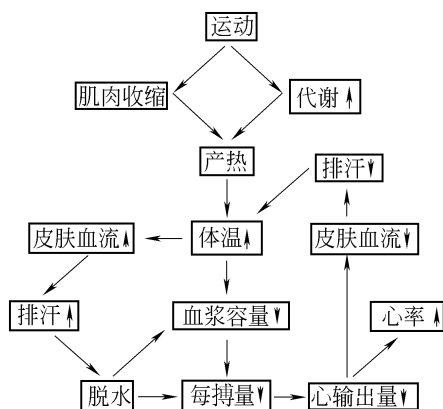


图 3-3 运动时脱水与体温调节和心血管系统的关系

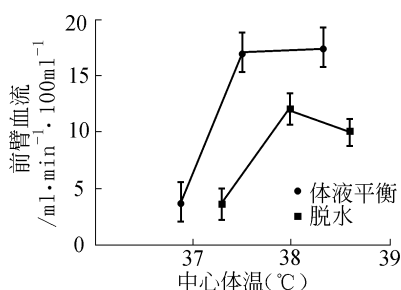


图 3-5 在脱水和体液平衡状态时,前臂血流与中心体温的相关

引自 Nadel et al J. Appl. Physiol. 1980, 49:715~721

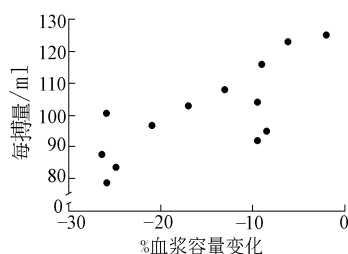


图 3-6 在热环境中,受试者在脱水和水平衡状态时的每搏量与百分血浆容量变化的相关

引自 Nadel et al J. Appl. Physiol. 1980, 49:715~721

(0% ,20% ,50%和 80%的汗液丢失量) ,运动时产生的脱水程度也不同 ,所以 ,体温和心率的升高 ,每搏量和心输出量的下降与运动时脱水程度成比例地变化 (图 3- 7)。

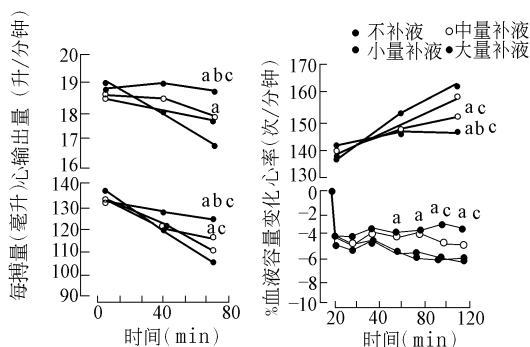


图 3- 7 不同补液量对心血管系统功能的影响

引自 Montain et al J. Appl. Physiol. 1992, 73(4) :1340 ~ 1350

由此可见 ,与体液平衡时状态相比 ,运动时热负荷和脱水可以导致血液容量下降 ,心率加快 ,每搏量下降。由于心率加快并不能弥补每搏量下降而造成的供血不足 ,运动和热负荷使机体中心和外周循环系统竞争有限的血液容量 ,加上静脉回心血流减少 ,所以导致了心输出量的下降。

(四) 运动时体液丢失对运动能力的影响

通常而言 ,脱水降低运动能力。体液的丢失和运动能力的下降与环境温度和运动强度 ,时间有关。许多研究证明 ,脱水影响长时间的有氧运动能力 ,而在热环境中进行长时间的有氧运动所导致的脱水 ,更加剧了对运动能力的影响。Armstrong等⁽⁶⁾报道 ,脱水使运动员在长距离跑的比赛跑速大大降低 (图 3- 8)。脱水影响有氧运动能力是通过影响体内体温调节机制和心血管功能来实现的。这种影响即使在 1% 的脱水情况下也会出现⁽⁵⁰⁾。脱水对无氧运动的影响尚不清楚。Nielsen等⁽¹⁴⁵⁾发现 ,运动、热负荷和脱水影响无氧运动能力可能与电解质失衡和体温升高有关 ,因为无氧运动能力与脱水时血钾浓度和肌肉温度呈负相关。可能的生理生化机制是 :钾是细胞内的主要电解质 ,钾离子浓度的变化 ,破坏了细胞内电解质的平衡 ,改变膜电位 ,从而影响肌肉收缩⁽¹⁹⁹⁾。再者 ,肌

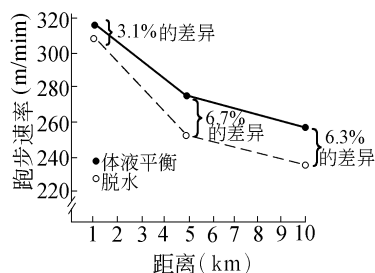


图 3- 8 在长距离跑比赛中 ,受试者在体液平衡或脱水状态时的跑速

引自 Armstrong et al Med. Sci. Sports Exerc. 1985, 17: 456 ~ 461

肉温度的过度升高导致氢离子浓度增高,而抑制磷酸果糖激酶的活性,降低无氧运动能力⁽⁵⁴⁾。

二、运动时补液对运动能力的影响

(一) 长时间耐力性运动

运动前^(74,152,191,217)和运动中^(18,34,37,45,49,55,93,99,116,119,123)补液能显著地提高运动能力已广为运动医学界和体育界广泛接受。受试者在运动前45~60 min补充糖-电解质饮料,虽然使运动前的血糖和胰岛素都升高,但是运动中并没有发现低血糖现象,而运动能力和成绩则显著地提高。Davis等⁽⁴⁵⁾让受试者禁食10 h后,在实验室骑自行车2 h,每20 min补充6%糖-电解质运动饮料,然后进行运动能力的测试。结果发现,补充运动饮料使两小时运动后即刻再进行的30 min 75%最大强度运动的成绩显著提高。浏览过去30多年有关补液和运动的文献,可以看到,运动中补液使运动后的疾跑能力增加⁽¹³⁴⁾,骑车至力竭的时间延长⁽⁹⁹⁾,或者使运动耐力增加30%⁽³⁴⁾。甚至,运动中饮用经稀释的糖-电解质饮料也可以使耐力时间从70.2 min增加到91 min⁽¹¹⁶⁾。虽然这些从实验室获得的数据只显示了有限的提高,但在实际的比赛中,几秒之差就会使你失去金牌。比如,在世界水平的长跑比赛中,5%的提高就等于1 500 m的跑时缩短10 s,马拉松的跑时缩短7 min。因此,运动中补液的作用依然还是很显著的。

然而,也有一些研究报道认为,运动前^(59,206)或运动中^(22,31,57,58,76,100,124,146,169)补充糖-电解质饮料对运动能力没有影响。Tampolsky等⁽²⁰⁶⁾认为,在运动前一小时补充8%的多聚糖和果糖溶液不影响运动员运动至力竭的能力。Flynn等⁽⁵⁹⁾也报道,运动中饮用6%,8%,8.3%糖-电解质溶液或水,对运动成绩没有显著的影响。

(二) 长时间间歇性运动

长时间间歇性运动是指长时间、高强度、间以休息或低强度运动的运动过程。通常包括球类运动,如篮球、足球、网球、橄榄球、棒球和乒乓球等。许多研究发现,已经脱水的状态^(5,24,39,46,137,153)和运动中正逐步脱水的状态^(11,128)都会妨碍运动能力。有研究⁽²¹¹⁾报道,令受试者以70%最大吸氧量蹬车60 min,然后以90%最大吸氧量蹬车至力竭。其中一组在60 min的蹬车中间歇性地补以20毫摩尔/升的氯化钠溶液,而另一组则无补液。结果显示,补液组的受试者在随后蹬车至力竭的测试中,比不补液组(产生1.8%脱水)的运动时间延长了

4 min⁽²¹¹⁾。这个实验结果,不仅说明轻度脱水也影响高强度骑车的运动时间,而且证明,在长时间间歇性运动中,维持身体的水合状态对于最佳运动能力是必需的。另一项研究⁽¹³⁾检测了在一小时高强度运动中,补充少量(200 ml)和大量(1 330 ml)糖-电解质饮料,清水和补糖对运动能力的影响。受试者在1 h运动后,再以其乳酸阈以上5%的吸氧量强度完成一项运动能力的测试。研究者发现,与少量补液比较,大量补液导致了运动时间加快6.5%;补糖比不补糖加快了6.3%的运动时间;补水和补糖对运动能力的影响是叠加的。Jackson等⁽⁹⁴⁾在研究1 h高强度间歇运动中补糖对疲劳的影响时指出,补糖提高了运动能力,延迟了疲劳的出现,这可能与运动间歇期肌糖原合成增加有关。在另一项研究中⁽⁹⁾,8名训练有素的自行车选手以75%最大吸氧量蹬自行车功量计50 min,并在第10、20、30和40 min时按2 ml/kg体重的量饮用糖-电解质饮料或清水安慰剂。50 min蹬车后即刻,进行Wingate测试。研究者发现补糖-电解质饮料组的无氧运动能力提高。Murray等⁽¹³⁶⁾在研究间歇运动中补液和补糖时发现,与饮用清水比较,饮用糖-电解质饮料使重复性间歇运动后期的运动能力增强了。不仅实验室的研究证实了补液在长时间间歇运动中的积极作用,而且补液的作用在运动实践中也得到了证实。冰球、网球和足球都属于间歇性运动项目。补液提高了冰球运动中的滑行距离,穿梭滑行次数,每次穿梭滑行的时间和滑行速度⁽⁴⁾,也提高了网球中发球和防守状态⁽²⁰⁹⁾,以及使足球赛下半时的跑动距离增加了30%⁽¹⁰¹⁾。

这些来自实验室和运动实践的数据充分说明,间歇性高强度运动中的补液补糖和长时间耐力性运动中补液补糖同等的重要,补液和补糖不仅有利于长时间耐力性运动,而且有助于长时间间歇性运动。然而,关于长时间间歇运动的补液,也有研究报道了不同的观点。Robinson等⁽¹⁷¹⁾指出,补液不能够提高1 h的骑车成绩。在这项研究中,研究者观察了不补液和补充大量液体(1.49 L水=运动中85%的汗液丢失)对蹬车能力的影响。饮用大量液体使胃部充盈而产生不适感,显著地降低了一小时高强度蹬车所行驶的距离(从43.1降至42.3 km)。在高强度间歇运动中,补充大量的液体可能会增加肠胃的负担。但是,另有实验报道,受试者在2 h的运动中饮用2.4 L的糖-电解质饮料,没有抱怨任何不适的感觉⁽¹²⁸⁾。比较这两个研究,补液引起胃部不适而导致运动能力下降,可能是由于缺乏糖和电解质。

(三) 短时间大强度运动

短时间大强度运动时的补液一直是一个有争议的问题。问题的焦点在于短时间大强度运动时补液是否有积极作用?纵观有关文献,可以看到,有许多研究报道了补液在短时间(1 h以内)大强度(大于80%最大吸氧量)运动中的作用。这些研究观察了运动前^(15, 51, 64, 102, 120, 143, 200, 208)和运动中^(13, 28, 95, 121, 122, 127, 163)补液对

运动能力的影响。大部分研究建议,补液显著地提高了短时间、大强度运动的运动能力。这些研究结果对从前认为短时间、大强度运动不需要补糖和补液的说法提出了异议,至少从实验数据上给予了我们一个启示,即外源性的补充保证了运动前和运动中的能源贮备和体液平衡,对运动能力有促进作用。值得一提的是,运动前补液的研究,大部分采用含糖比较高(高于10%)的饮料,而运动中补液补糖的研究则主要用含糖量较低(低于8%)的运动饮料。那么,如果采用运动前补充含糖量低的饮料而运动中补充含糖量高的饮料,对运动能力有没有影响,目前尚不清楚。由此可见,补糖和补液对短时间、大强度运动的作用还需要作进一步的研究,尤其是其作用机制,是一个亟待解答的问题。

三、运动时体液平衡的消化道生理基础

当我们论及消化道或消化吸收时,通常是指起始于口腔,终止于结肠的过程。口腔大约每天产生1.5 L唾液,结肠在腹泻发生前约可吸收5 L水。尽管这两个部位在运动时的作用不甚明了,但是,饮用首先就会在口腔中刺激口咽反射,引发排汗,导致汗液排出量增加⁽²⁰⁵⁾。

通常而言,消化系统在安静状态下和进食后比较兴奋,因为这时副交感神经系统占优势,而交感神经系统的兴奋性则很低。加上内脏的血液供应充分以及激素和神经递质的作用,都对消化道的蠕动、运输和吸收产生良好影响。运动时,由于交感神经兴奋而副交感神经抑制,血液重新分配,血液供应从内脏转向骨骼肌,加上激素、神经递质变化的影响,使得肠胃蠕动、运输减弱,影响消化吸收的功能。

补液的效果与液体饮用量、胃排空率、小肠吸收率和体液的保留有关。饮用量取决于补液品的味道和运动时口腔味觉的变化。胃是一个重要的储存和消化器官,而小肠是主要的吸收部位。运动前、中、后液体和营养物质的快速补充有赖于胃的排空速率和小肠的吸收速率。在过去的半个世纪里,国内外运动生理和运动医学工作者对此作了大量的研究。这里,根据运动时液体摄入、胃排空和肠吸收的特点来做一个简单的讨论。

(一) 液体摄入

作为消化道的一部分,口腔的味觉直接影响液体摄入量。如果补液饮品的味道为运动员和广大体育爱好者所喜爱和接受,液体摄入量才会增加。只有在运动前、中、后适量地补液,才能确保身体得到足够的水分和能量,防止脱水,促进复水,提高运动能力。因此,对于一个有效的补液品而言,能否刺激饮用、增大饮用量是一个关键。

补液饮料风味的多样化和味道的好坏是决定饮用量的主要因素。早在1962年,一项在沙漠行军时的研究报道,令受试者任意选用清水、茶、果汁、汽水、牛奶、啤酒、苏打水和甜的柠檬味饮料时,冷的柠檬味饮料最受欢迎,而含汽的饮料则最少被选用⁽²⁰¹⁾。另一项有关脱水的研究检测了清水、苏打水、矿泉水和含电解质的茶对自主性脱水的影响。受试者可以随意饮用茶(30人)或水(47人)。结果发现,两组的出汗率并无区别,但饮茶组的饮用量比饮水组明显的大,且只产生较轻的脱水⁽²⁰³⁾。饮料风味对饮用量的影响似乎有叠加作用。Rolls等⁽¹⁷²⁾在18名受试者中测试了三种风味(橙、柠檬和酸橙)的低能量饮料对饮用量的作用。他们发现,当清水中加入一种风味后,其饮用量比饮水量增加99%;而当加入三种风味时,饮用量则增加143%。有趣的是,在运动时,人的味觉也有所改变。Passé⁽¹⁵⁹⁾等作了一个以味觉为独立变量的研究。49名从未参加过味觉实验的男女受试者参加了这项研究。在10种不同风味的同一运动饮料(6%碳水化合物加少量电解质)中选出最受欢迎和最不受欢迎的饮料来用于实验。受试者参加3次实验。每次以65%~75%最大心率的强度运动3h,并可任意饮用最受欢迎的运动饮料,或最不受欢迎的运动饮料,或清水。比较三次实验的结果证明,在安静时,最受欢迎的运动饮料的饮用量高于清水($P < 0.01$),而清水则高于最不受欢迎的运动饮料($P < 0.01$),然而,75min的运动以后,最受欢迎的运动饮料的饮用量一直比最不受欢迎的运动饮料和清水显著地高;而75min后,最受欢迎的运动饮料和最不受欢迎的运动饮料的饮用量都比清水高。可见,正是由于运动时味觉上的变化,使得最不受欢迎的运动饮料的饮用量增加,并超过了清水。

儿童对环境条件和运动的生理适应及其汗液的电解质成分和体温调节能力与成年人都有所不同,但是,在味觉反应上,儿童与成年人是类似的。Bar-Or等⁽¹⁰⁾发现10~12岁的少儿在炎热气候中进行间歇性运动,即使补液品随手可得,并可任意饮用,通常少儿们都没有补充足够的液体。对此,Wilk和Bar-Or在加拿大进行了一项如何能使少儿们在运动时增加其补液量的研究⁽²¹⁵⁾。在这项研究中,9~12岁的少儿们共参加三次实验(补清水、有风味的水和运动饮料)。他们每次在热舱($35 \pm 1^\circ\text{C}$, 40%~45%湿度)中间歇运动3h,可随意饮用清水,或有风味的水,或运动饮料。实验证明,用清水来补液的那组,没有摄入足够的液体;在水中加入些果味,可使饮用量增加45%;在加入果味的基础上再加入一些糖(碳水化合物)和盐(钠)来配成运动饮料,可使饮用量比饮清水增加90%。可见,饮料的风味和口味对提高饮用量是何等显著和重要。

饮料中含糖和盐的多少也直接与饮料的口感有关。如果糖浓度适中,令人舒适的甜味可增进饮用量。一项有关糖浓度和饮料口感的研究指出,6%、8%和10%的糖饮料有着明显不同的甜度。10%的糖饮料比8%的糖饮料显著地甜很

多,而 8% 的饮料又比 6% 的饮料显著地甜 ($P < 0.05$)。饮料的糖浓度有一个最适浓度,这个最适浓度可为味觉提供一个适宜的甜度。当糖浓度超过了这个最适浓度,与甜度有关的口感就下降。饮料中的盐(钠)可刺激下丘脑以维持渴的机制,并可帮助维持体液,避免体液丢失。同时,钠也起到了调节饮料口味的作用。当饮料含有 6 和 20 毫当量的钠时,饮料的咸味没有区别。如果钠浓度超过 20 毫当量而达到 40 和 60 毫当量时,饮料的咸味就显著地增加。尤其是当饮料含有 60 毫当量的钠时,饮料的被喜欢程度显著降低。因此,糖和盐的浓度直接影响体液的摄入量。

为了使胃内有足够的液体量,以加速胃排空速率,饮料的风味、口味和甜度是增加液体摄入量的关键。一个理想的补液品所必备的先决条件就是具有能够刺激饮用的风味和口味。

(二) 胃排空

运动时能量的消耗和体液的丢失取决于运动的时间、强度、环境温度、湿度和运动员的衣着。快速补充能量和水分有助于维持和提高运动能力和成绩。通常的补充方法是饮用含有碳水化合物(糖)和电解质的饮料,因为液体是运动中补充营养物质和水分的最合适形式。尽管运动员在长时间耐力运动项目中饮用液体和补充固体蛋白质、脂肪,但是,糖是补液饮料或运动饮料中的主要物质,也是三者中对胃排空速率影响最小和最易被吸收利用的营养物质。补充含糖和电解质的饮料,既能得到能量物质(糖),又能及时补充水分,一举两得。

当运动员在运动时补充糖和水的时候,能否快速地使体内各部和肌肉得到外源性能量和水分,首先就取决于胃排空的速率,其次是小肠吸收的速率。胃排空的速率因人而异,比如,女性的胃排空比男性慢⁽¹⁵⁰⁾。快速的胃排空受到很多因素的影响(图 3-9),包括胃内液体量、糖浓度(能量)、渗透压浓度、酸碱度、饮料温度和运动

方式等。其中胃内液体量、糖浓度和渗透压浓度为主要影响因素。这些因素对胃排空的影响可以在实验室,甚至在运动场上测定。最常用的测定胃排空率的方法是胃液吸取法,并通过计算饮用量和胃液余留量以及胃液分泌量来得到胃排空率。最经典和常用的方法是 George(乔治)两次取样法⁽⁷⁰⁾。

由于在运动实践中,运动员不注意应该补什么、补多少和怎么补,常常是有

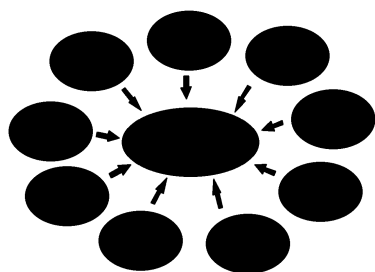


图 3-9 影响胃排空率的因素

引自 Costill, Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine, Vol.3 Fluid Homeostasis During Exercise, 1990

什么就喝什么。但大部分是喝水和含糖的饮料,所以,下面就着重讨论有关含有或不含有糖的液体从胃排空入小肠的速率。

1. 胃内液体量

采用一次⁽¹¹⁵⁾或重复多次^(118,133,139)饮用的胃排空研究证明,胃内液体量极大地影响了胃排空率。饮用量或胃内液体量越大,胃排空率也越大。胃排空率越大,在小肠里可被吸收的液体量也越大。当液体量下降时,胃排空率的绝对值也成比例地下降。然而,在不同的时间测定胃排空,从胃排空入小肠的百分比是较恒定的⁽¹⁸⁵⁾。如果通过反复多次的饮用来维持胃液体量,胃排空率也可保持相对恒定^(133,139,190)。研究表明⁽⁴⁸⁾,定时补液使10%糖饮料和水的胃排空率分别维持在25和40 mL/min相当于每小时的胃排空率分别为1.5 L和2.4 L,而7%糖饮料的胃排空率比10%糖饮料更高⁽¹⁶⁵⁾。可见,胃排空率取决于液体量以及糖浓度,而它的机制是胃内液体量的变化增加了膨胀感和压力,进而刺激胃壁肌肉中的感受器,使胃排空率增加^(33,91,125)。因此,对于运动员来说,重要的是在运动中经常或每隔15~20 min补液一次来保持胃内有一定的液体量。这样可以帮助运动员维持一个恒定的胃排空率,为小肠快速吸收提供足够的液体。由于在耐力运动中,大多数运动员的排汗率为每小时1 500~2 000 mL⁽¹⁷¹⁾,补液量可达625~1 250 mL/h⁽³⁸⁾或350 mL/20 min⁽¹⁷⁶⁾,所以,胃排空率(25 mL和40 mL/min)不可能成为运动时复水的限制因素。

2. 糖浓度(能量)

早期有关胃排空的研究认为,运动饮料含有2.5%以上的碳水化合物(糖)会减慢胃排空率,以致影响体温调节和循环系统的功能⁽¹⁾。这一观点是根据饮用400 mL不同浓度碳水化合物的液体10~20 min后,一次取液的实验结果而定的。随着实验技术的改善,多次取液技术使胃排空的测定也更加完善。许多研究证明,胃排空率随着饮料中糖浓度的增加而降低^(17,32,33,36,61,65,126,127,142,165,202),糖浓度与胃排空率之间呈负相关。有研究进一步报道,糖浓度影响胃排空率⁽¹²⁾。当糖浓度达6%时,即使增加小于2%的糖浓度,胃排空率也受到显著的影响。但是,在清水,4%和6%的糖溶液之间,胃排空率没有显著性的差异。对胃排空有抑制作用的糖主要指葡萄糖。葡萄糖浓度的增加对胃排空有抑制作用。然而,果糖则没有像葡萄糖那样的抑制效应^(19,52,131)。双糖和多糖对胃排空的抑制也不如葡萄糖显著。

3. 渗透压浓度

渗透压浓度对胃排空率的影响尚有争议。一些早期的研究认为,渗透压浓度与胃排空呈负相关^(26,32,35,92),即高渗溶液从胃排空入十二指肠的速率慢于等渗盐溶液或低渗溶液。其机制是由于高渗溶液使十二指肠上的渗透压受体失水,而产生延缓胃排空的信号^(90,92)。然而,近来有研究⁽¹⁰⁹⁾证明,高渗透压浓度

对胃排空率的抑制主要来源于营养物对胃的特殊反馈作用,可能葡萄糖-钠共同转运体参与控制胃排空⁽¹⁶⁴⁾。

Murray⁽¹³²⁾指出,先前那些研究把溶液的渗透压浓度归为胃排空率的决定因素,这主要是因为这些溶液的渗透压浓度常常与其所含能量的密度成正比。因此,真正对胃排空起作用的可能是糖的浓度。最近的研究^(20,135,210)发现,渗透压浓度对胃排空没有显著的影响。即使有影响,饮料的渗透压浓度可能只占影响胃排空率变量的5%⁽¹³⁵⁾。Vist和Maughan⁽²¹⁰⁾在他们的实验中,往200毫摩尔的葡萄糖和果糖混合溶液中加入50毫摩尔的钠来调高溶液的渗透压浓度。然后检测升高的渗透压浓度是否对胃排空有影响。结果发现增高的渗透压浓度并不影响胃排空率。Brouns等⁽²⁰⁾也发现不同糖浓度的等渗饮料具有不同的排空率,但当饮料含有相似的糖浓度而渗透压浓度不同时,此饮料具有相同的胃排空率。由此可见,在影响胃排空率方面,糖浓度比渗透压浓度更为重要。

4. 其他

影响胃排空率的因素还有酸碱度,饮料温度,运动强度,运动方式和热负荷等。有文献曾经报道,食物的酸度越大,胃排空则越慢⁽⁹²⁾。这个与pH相关的胃排空减慢被认为取决于十二指肠感受器的刺激。运动强度只有在超过65%~80%最大吸氧量时才会对胃排空有影响^(33,56)。在同等运动强度时,跑步时的胃排空比骑车时快⁽³²⁾。另外,有研究表明,轻中度的运动(50%最大心率)加速了胃排空,而这个加速了的胃排空率可以被70%最大心率的运动负荷所延缓⁽¹¹⁴⁾。所以,运动强度和运动方式能够影响胃排空率。

胃排空率也许还受饮料温度的影响。Costill和Saltin⁽³³⁾指出,胃排空率随着饮料温度的上升而渐渐减慢。但是,Sun等⁽²⁰⁴⁾却持有不同的观点,认为温(50℃)的和冷(4℃)的等渗饮料似乎比对照饮料(37℃)从胃排空更慢。一项最近的研究⁽¹⁹³⁾测定了胃内饮料的温度和胃排空率,结果发现,12℃的饮料在饮用的即刻可使胃内温度从36.5℃降至23.3℃,但是,在5min内,此温度可恢复到30℃;15min内可达正常体温。因此,即使冷的饮料会影响胃排空率,这种影响也是短暂的。有关饮料温度对胃排空率的影响需进一步的研究。热负荷可能也会影响胃排空率。Owen等比较了在热环境(35℃)与室温(25℃)下跑台跑步时的胃排空率,观察到热环境下跑步会导致更多的胃残留液^(17,49)。Neufer等⁽¹⁴⁴⁾也发现,在热(49℃)或温热(35℃)环境中运动,胃排空率比室温(18℃)下运动要慢。

(三) 小肠吸收

胃几乎是不吸收的⁽¹⁸⁶⁾。人体主要依靠小肠来吸收水和营养物质,如糖、电解质、氨基酸等。大部分的水和营养物质都是在小肠近端的十二指肠和空肠被

吸收。当运动员在运动中补液时,摄入的饮料从胃里排空入十二指肠后,水、糖和电解质就开始被吸收。十二指肠壁的通透性很大,水和一些小分子物质较容易在渗透压的作用下,很快地被吸收。随着小肠的延伸,空肠和回肠的通透性逐渐降低,渗透压对水的吸收影响也减小。然而,空肠中的糖和电解质等的转运体增多,使溶质的主动转运增加而导致水的被动吸收也增加。因此,运动时被液,小肠的吸收快慢取决于饮料的渗透压浓度、糖浓度和糖种类以及溶质的转运等回素。

1. 渗透压浓度

过去许多有关小肠吸收的研究证明,水吸收和渗透压浓度呈负相关^(42, 89, 212, 213)。无论是人体实验⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾还是动物实验^(53, 108, 212, 213),都证实低渗溶液比等渗或高渗溶液产生较大的水吸收。溶液的渗透压浓度一直被认为是决定水吸收的主要因素。有的学者甚至认为渗透压浓度在水吸收过程中是起主导作用的⁽⁴²⁾。然而,对这个观点的争议仍然存在。Leiper和Maughan⁽¹⁰⁶⁾报道,等渗的葡萄糖-电解质溶液(299 ± 5 毫渗透压/千克)比清水(10 ± 5 毫渗透压/kg)吸收得快。Gisoil等⁽⁷³⁾比较了蒸馏水(低渗)、糖-电解质溶液(2%葡萄糖,4%蔗糖,等渗)和10%葡萄糖溶液(高渗)在小肠里的吸收速率。结果发现,等渗溶液比蒸馏水产生更快的水吸收。Shi⁽¹⁹⁵⁾和Gisoil⁽⁷¹⁾等用小肠局部灌注法比较三种不同渗透压浓度的糖-电解质溶液,发现安静和运动状态下的低渗、等渗和高渗糖-电解质溶液在小肠产生的水吸收没有显著性的差异(图3-10和图3-11)。这可能与溶质的转运和溶液流经肠腔时而发生的渗透压浓度的改变有关(图3-12)。

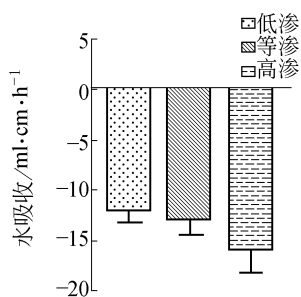


图3-10 在小肠灌注三种溶液时,钠、糖和水在测试段的吸收和分泌(均值±标准误)

三种溶液:1.低渗溶液:1%葡萄糖,2%蔗糖,3%多聚糖;2.等渗溶液:2%葡萄糖,4%蔗糖;3.高渗溶液:3.25%葡萄糖,2.75%果糖。负值表示吸收。三腔管放置于受试者的十二指肠和空肠内。三腔管的输液口在十二指肠距幽门5~10cm,近端取液口和远端取液口分别在距输液口10cm和50cm处。灌注速率为1ml/min(史小才等,J Appl Physiol 1994,77(3):1178~84)

2. 糖浓度

糖是运动饮料中的主要固体成分,因此,糖浓度是决定运动饮料渗透压浓度的主要因素。糖浓度的改变,饮料的渗透压浓度也会随之而变。Wapnir和Lifshitz⁽²¹²⁾在世界卫生组织的口服复水液基础上,增加其葡萄糖浓度,结果发现,葡萄糖浓度增加,渗透压浓度增加,水的吸收则降低。这一葡萄糖浓度增加和小肠水吸收之间的线性负相关与溶液的渗透压浓度有关。同时,这一实验结果得

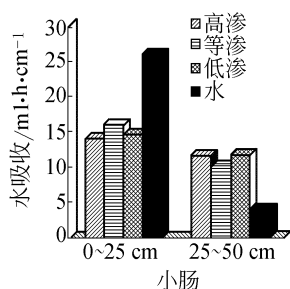


图 3-11 运动时小肠低渗、等渗和高渗溶液的吸收状况
引自 Gisolfi, C. V. et al., J. Appl. Physiol., 85 (5) 1941 ~ 1948, 1998

图 3-12 在小肠测试段中,水吸收与渗透压浓度的关系

数据来自 6~8 受试者。最上面的虚线表示在灌注三种含单种糖的溶液 (A-C) 时的水吸收与渗透压浓度的相关。最下面的虚线表示在灌注含多种糖溶液 (D-I) 时的相关。中间的实线表示所有溶液的相关。水吸收随渗透压浓度减低而增加,但是,随溶液所含可转运糖的数目增加而增加 (史小才等, Med Sci Sports Exerc 1995; 27 1607 ~ 1615)

到了其他研究者的支持^(40, 173)。然而,另一些研究进一步证实了糖浓度对水吸收的作用,并发现糖浓度达到 6% 时,水的吸收在 2%、4% 和 6% 的糖-电解质溶液之间没有显著性的差异 (图 3-13),当溶液的糖浓度达到 8% 时,葡萄糖-电解质溶液和多聚糖 (3~7 葡萄糖单位) 电解质溶液的水吸收显著减少⁽⁷²⁾。这一研究结果在 Ryan 等⁽¹⁷⁷⁾的研究中再一次地得到了证实。由此可见,运动饮料的糖浓度不能太高。

图 3-13 在不同糖浓度和种类影响下,水在小肠测试段的吸收或分泌

负值表示吸收,正值表示分泌。当糖浓度在 6% 以下,水的吸收没有显著性差异,当达到 8% 时,水的吸收显著下降,但葡聚糖 7 和蔗糖无显著性差异 (此图取于 Gisolfi 等文章 J Appl Physiol 1992; 73 2142 ~ 50)。* 显著地不同于对照 ($P < 0.05$), 显著地不同于 8% 的同类糖溶液 ($P < 0.05$)

3. 糖种类

运动饮料所含的糖种类也会影响渗透压浓度和水的吸收。市场上常见的运动饮料或口服复水液通常使用不同的糖,如葡萄糖、蔗糖、果糖、多聚糖和高果糖玉米糖浆。蔗糖是一个很有效的运动饮料组成成分。按相同摩尔的浓度,在治

疗脱水的时候^(141,154,179,180),蔗糖和葡萄糖一样的有效。这可能是由于蔗糖溶液的渗透压浓度较低。另一种可以明显降低渗透压浓度的方法是用多聚糖取代葡萄糖。这样可用多聚糖的形式将大量的葡萄糖送入肠腔,不显著地增加渗透压浓度,则增加葡萄糖的运送和水的吸收⁽⁴³⁾。这主要归功于多聚糖溶液的低渗透压浓度^(41,181)。有些研究建议,1~4个单位,乃至6个葡萄糖单位的多聚糖分子比葡萄糖更有利^(97,98)。至少表现在两个方面:一是可显著地降低溶液渗透压浓度;二是可促进水吸收和增加运送葡萄糖至肠腔。然而,人体小肠局部灌注研究结果指出,当溶液含有相等能量,且糖浓度未超过6%时,水的吸收与糖的种类无显著相关;当溶液的糖浓度增加到8%时,含有葡萄糖或三个葡萄糖的多聚糖溶液就明显地减少水吸收⁽⁷²⁾。

4. 溶质转运

不同种类的糖在小肠中具有不同的转运机制和转运率。例如,葡萄糖可利用葡萄糖-钠联合转运体^(81,82,187);果糖通过葡萄糖转运体5(GLUT5)来吸收^(21,44);蔗糖可能用蔗糖酶或双糖酶转运系统来完成其转运^(66,207)。另外,扩散或者当细胞间通道打开时,细胞间通道可为所有不同种类的糖所用^(111,151,155~157)。在同一时间内,越多的转运机制被激活,被转运的溶质也越多。

糖浓度直接与糖的吸收速率有关。许多人体小肠局部灌注的数据证明,葡萄糖在小肠的吸收与其在溶液中的浓度成正比^(60,72,73,87,88),但是,葡萄糖的吸收在200mg分子(空肠)和100mg分子(回肠)时就趋于饱和⁽¹⁷⁴⁾。溶液中含有太多的糖,不仅不能被及时地吸收和全部地被肌肉氧化利用,而且还会影响水吸收。

水的吸收从属于由溶质的主动转运而形成的局部渗透压梯度^(84,111,155~157)。小肠的水吸收除了与溶液的渗透压浓度有关外,溶质的转运也是一个很重要的因素。溶质可以逆或顺浓度梯度转运。溶质的转运与渗透压浓度之间的关系是互补的⁽¹⁹⁴⁾。低渗透压浓度可促进水吸收,高渗透压浓度可减慢水吸收,甚至导致水的分泌。过去的人体实验证明,水的吸收从属于溶质的吸收^(62,72,112)。早在20世纪60年代,Fordtran⁽⁶²⁾就观察到人空肠中的葡萄糖和氯化钠的吸收伴随着水的吸收。20世纪60年代中期,Malawer⁽¹¹²⁾报道了水的吸收直接与溶质的吸收成正比。Gisolfi⁽⁷²⁾指出水的流动与钠的流动相关($r=0.78, P<0.01$),但是,不依赖于溶液中的钠浓度。Shi等⁽¹⁹⁴⁾通过在人小肠灌注九种经选择的糖-电解质溶液,进一步证明了这些先前的研究结果(图3-14)。其中,最有趣的发现是水吸收与溶液中可转运糖的数目有关⁽¹⁹⁴⁾。当溶液的渗透压浓度相同时,溶液含有二个或更多的可转运糖会比只含有一种可转运糖的溶液产生更多的水吸收(见图3-12),因为,含有二个或更多可转运糖的溶液促进了溶质的转运,从而改变了肠腔内的渗透压浓度,减小了高渗透压浓度对水吸收的影响(见图3-

14)。

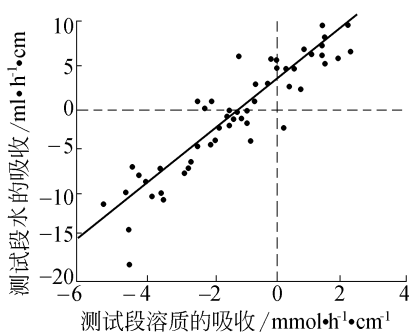


图 3-14 在小肠测试段中,水吸收和溶质吸收的相关

三腔管放置于受试者的十二指肠和空肠内。三腔管的输液口在十二指肠距幽门 5~10 cm。近端取液口和远端取液口分别在距输液口 10 cm 和 50 cm 处。灌注速率为 ml/min (此图取于史小才等文章, 1994)

另一个值得注意的研究是有关人体小肠中的葡萄糖—钠联合转运体。近年的研究^(47,110)指出,人体小肠中的葡萄糖—钠联合转运体在转运 1 分子的葡萄糖时,可直接转运 260 分子水。估计每天体内以这种形式从小肠转运入血液的水分约有 5 L 之多,大约占每天小肠吸收水分的 50%。可见,无论水分是通过细胞内还是细胞间进入血液,水的吸收与溶质(糖)的吸收高度呈相关^(112,192)。

因此,一个有效的补液饮料应该在满足渗透压浓度要求的前提下,尽量含有合理的糖种类组合,比例以及浓度,以增加溶质的转运和吸收。溶液的组分决定了溶质的转运和渗透压梯度,从而决定了水的吸收。

(四) 体液的保留

快速吸收水分和糖分以及将吸收的水分保留在体内是很重要的。快速吸收不仅在运动中能帮助防止和纠正脱水,而且在运动后能帮助机体尽快地复水,促进恢复。然而,快速吸收后的一个重要问题是如何将吸收的水分保留在体内,这也直接与补液饮料的组分有关。

1. 钠浓度

钠不仅具有调节饮料口味,促进小肠水吸收,还具有维持体液平衡的作用。Nose 等⁽¹⁴⁹⁾研究了脱水后补充清水和含钠溶液的复水状况。受试者在热环境中运动至 3% 的脱水,然后在室温中补液恢复。一组受试者可随意喝水,一组受试者服用氯化钠片剂,并随意喝水。结果发现,服用氯化钠组在恢复期摄入量,尿量小,体液保留多,阳离子平衡与体液平衡都趋于正常。而补水组的尿量大,摄入量少,阳离子平衡失调加重。因此,补钠有助于维持体液和离子平衡。早期的研究⁽¹⁴⁰⁾指出,有效的补液饮料应该含有 40~60 毫摩尔/L 的钠,以补充汗液丢失的钠,维持血液渗透压浓度,保持刺激饮用的动力。近年来,又有一些研究^(16,117,196)建议,在运动后恢复期,摄入汗液丢失量的 125%~150% 的液体,并含有 50~60 毫摩尔/L 的钠,可帮助消除运动引起的脱水,尽快地完全恢复。

然而,钠浓度太高,在味觉上使人难以下咽,会因此而减少饮用量。钠浓度太低,又不能补回由汗液丢失的钠及彻底复水⁽¹⁴⁰⁾。所以,考虑到钠在补液恢复中的作用和味觉相关的饮用量,补液饮料至少需要 20 ~ 50 毫摩尔/L 的钠来恢复和维持体液平衡⁽²⁹⁾。

2. 咖啡因

咖啡因是一种利尿剂和兴奋剂。在一般的饮料中,如可乐等,加入咖啡因,有一些兴奋和利尿作用也无关紧要。但是,在补液饮料中加入咖啡因,则不利于体液的恢复和保留。曾有一项研究⁽⁷⁵⁾对运动饮料、清水和无糖可乐在运动后复水的效果作了一个比较。研究者让受试者运动来产生脱水,然后用运动饮料或清水或无糖可乐来补液。2 h后,他们发现饮用运动饮料组恢复最好,73%的摄入量被保留在体内;清水组其次,保留了65%的摄入量;无糖可乐组最次,只有54%的摄入量留在体内。这主要是由于钠的保水作用和咖啡因的利尿作用。所以,在运动饮料中加入咖啡因并非明智之举。

四、运动时补液的生理效应

运动时补液的生理效应主要在于能量代谢、体温调节和心血管适应。糖是运动时肌肉的主要能源物质。在体内能量的来源有血糖、肌糖原和肝糖原。肌糖原和肝糖原在体内是很有限的,而血糖则更为有限。因此,在长时间的耐力运动中,内源性的糖源可能会很快就被耗尽,尤其是骨骼肌的糖原耗尽⁽¹⁴⁾和血糖浓度的降低^(30,34),会导致疲劳。因而,外源性的糖补充就显得极为重要了。外源性的糖补充可以增加肌肉对糖的摄取利用⁽¹⁶¹⁾,减少肝糖原的分解,从而节省肌糖原和肝糖原的利用⁽⁷⁹⁾,运动前和运动中补糖可以延缓疲劳出现^(34,79,218),并可增进长距离骑车^(34,37)和长跑^(216,218)的运动能力。研究表明,外源性的糖补充大约可占运动时糖氧化总量的10% ~ 30%^(216,218),可提供的能量约占总能量消耗的16% ~ 20%⁽³⁾。运动时肌肉中糖的最大氧化率大约为1 g/min,如果一名运动员在运动时的液体摄入量与其出汗率(0.6 ~ 2.42 L/h,平均为1.51 L/h)相当的话,那么,他/她饮用的饮料含有40 g/L的糖已经足够满足肌肉氧化的需要了。如果在运动中,运动员仅仅补充其体液丢失量的70%,那么,他/她的糖需要量也只是60 g/L。运动饮料中含糖不仅可为机体提供外源性的能量,而且还有助于水的吸收,促进体液平衡。

体液平衡对于维持正常的生理功能是极为重要的。体液平衡失调,比如大量体液的丢失,会直接影响到体温调节和心血管系统的功能。运动中体液的丢失主要是因为排汗。即使是处于同等的机能状态,同样的运动强度和相似的环境

境状况,排汗率也是因人而异。许多研究对不同运动项目的排汗率作了估计,其曲型的平均值范围在 $0.8 \sim 1.4 \text{ L/h}$,但是,有些项目的均值范围可达 $0.4 \sim 2.6 \text{ L/h}$ ⁽¹⁶⁶⁾,甚至高达 3 L/h 以上。运动时排汗是为了维持体温恒定。然而,没有补液,排汗的结果是脱水,以致体温上升^(50,130),而且体温升高的程度直接与脱水程度有关^(130,175)。运动时补液可以减小由于脱水引起的体温升高,并且很多的研究^(104,130,162)证明,补液的量接近体液丢失的量可以将体温比较稳定地维持在一个较低的水平。补液或脱水怎样改变或调节体温,尚不清楚。但是,不少研究证实,脱水时中心体温上升主要是由于减少排汗^(96,107,160)和减少皮肤血流^(83,130,188)。另外,尽管脱水主要由运动时出汗引起,但在运动前,运动员身体就缺水也是常见的。这些运动前就失水的运动员往往在运动能力上就不如那些在运动前保持体液平衡的运动员。因此,运动员在运动前和运动中积极补液可以防止脱水,保持体液平衡和恒定的体温,维持最佳的生理状况,以适应运动竞赛的需要。这在运动实践中已得到证明⁽¹⁶⁸⁾:经热适应的足球运动员在摄入额外的液体后,体内水储存增加,体温调节的能力也得到改善。

补液不仅有利于体温调节,也有助于运动时心血管的适应⁽¹²⁸⁾。足够的补液可产生有利的生理效应。补液量越大,其生理效应越佳。这主要体现在心率上升较慢,并趋于稳定。每搏量和心输出量减少较少,能维持在一定的水平上。中心体温增加缓慢,比较稳定。但大量补液必须有一个适应过程。只有平时训练时有计划的补液,才会使心血管和消化系统产生适应,从而收到应有的效果。

可见,运动前和运动中补液,可为肌肉、大脑和其他组织器官提供糖能源,为维持体内的体液平衡和防止脱水提供水源,维持体内温度恒定,使心血管系统更好地适应运动的需要。补液不仅仅对长时间耐力性运动很重要,而且也适用于短时间大强度的运动⁽¹⁸³⁾。

五、运动时补液的实际应用

(一) 补液饮料

顾名思义,补液饮料是补充体液的饮料的通称。根据运动时能量消耗、机体内环境改变和细胞功能降低而研制的补液饮料,叫作运动饮料。运动饮料是一种随着体育运动的发展而出现的糖-电解质饮料,也称为补糖和补电解质饮料,由于大部分的运动饮料在配制时都试图使饮料的渗透压浓度趋于血液的渗透压浓度,以达到水分快速被吸收的目的,因此,运动饮料也常常被称为等渗饮料。运动饮料配制的目的在于迅速为运动中的肌肉、组织和器官提供能量,补充运动

时因出汗丢失的水分和电解质,从而有效地防止脱水,维持体液平衡和正常的生理功能,改善体内代谢过程和体温调节,从运动医学和营养学角度来促进运动训练,提高运动能力。合理地应用运动饮料是促进运动竞赛和健身的积极手段。基于上述目的和 30 多年有关运动饮料和补液方面的研究,选择一个有效的运动饮料,应考虑下述因素:

1. 美味

美味包括风味、口味和口感。由于人的生活和饮食习惯不同,所以对风味的要求也有所不同。一个受欢迎的风味可以促进饮用量,防止在热环境中运动时的脱水^(170,215)。补液饮料的口味主要与甜度有关。通常人们都意识不到,当运动员从安静状况逐步进入运动状态时,体内热量增加,排汗增加,人的味觉也在变化。在运动开始不久以及运动中,受试者对甜度高,风味重的饮料接受程度降低,液体摄入量下降。口感主要与饮料含有碳酸气和防腐剂而引起的胃部充气和咽喉炙热感有关。运动时喝含有碳酸气的饮品,与不含碳酸气的饮品相比,有很高的胃部充盈感、咽喉炙热感⁽¹⁵⁸⁾和胃炙热感⁽¹⁷⁸⁾,饮用量大大下降。因此,根据以往的研究结果,风味可以因地因人而异,甜度以 6% 的糖浓度为佳,应避免防腐剂和碳酸气。

2. 吸收

液体在小肠的吸收速率决定了体内复水的速率。液体的吸收速率受到胃排空速率和补液饮料成分的影响。胃排空慢,可增加运动时的胃部不适感^(19,167),影响水吸收,有可能产生脱水;胃排空快,有助于水吸收,加快复水。补液饮料的糖浓度、糖种类和比例,以及渗透压浓度都对水的吸收有不同程度的影响。低渗和等渗饮料是补液饮料的首选。要保持理想的渗透压浓度,糖浓度不宜太高(6%~7%),含多种糖类,葡萄糖与果糖的比例应大于 1。

3. 钠盐

补液饮料中的钠可以影响进液量。口渴的机制主要与血液钠浓度有关。当运动时,血浆容量下降,血浆钠浓度和渗透压浓度升高,促使外周感受器将这些变化传入大脑,使大脑产生口渴的反应。因此,补液饮料含有一定量的钠,可以维持血钠和渗透压浓度⁽¹⁴⁸⁾,刺激饮用量^(77,148,214,215)。另外,钠还可以帮助维持血浆容量^(13,25,27)和总体液平衡^(75,148,214)。钠的浓度以 20~30 毫当量为宜。钠浓度太高会影响口感,浓度太低,其刺激饮用和维持体液平衡的作用不显著。

4. 能量

补液饮料中的糖是运动中一个重要的外源性能源。由于血糖含量和肌糖原含量有限,所以,通过饮用运动饮料来获得外源性的糖补充,不仅能提高长时间运动的能力,而且也有助于短时间、高强度、间歇性运动的运动能力。外源性能量对运动的作用与糖的种类有关。当分别补充葡萄糖和果糖时,葡萄糖的氧化

利用率比果糖高⁽³⁾。当葡萄糖和果糖一起补充时,糖的总氧化率比补充同等量的葡萄糖或果糖要显著的高⁽³⁾。再者,同时补充多种糖类也可促进糖和水的吸收⁽¹⁹⁴⁾。外源性糖有助于运动能力的机制可能与运动时肌糖原的节省或肌糖原在快肌纤维中的部分再合成有关。虽然这一机制有待进一步研究,但是,对曲棍球⁽¹⁹⁸⁾和足球⁽¹⁰⁵⁾运动员赛后的肌肉活检证明,运动前和比赛中场时补液补糖有节省和提高肌糖原的作用。可见,运动前和运动中补糖非常重要。然而,运动时有效地补糖并不是越多越好。高浓度的糖有碍胃排空和小肠的吸收,而且肌肉在单位时间里的氧化利用糖有限。因此,根据现有的、对水和糖的吸收、利用及有效性的研究,糖浓度保持在6%~7%的水平为佳。含有多种糖类和葡萄糖大于果糖的比例有利于外源性能源的补充。

由此可见,选择一个理想的补液饮料必须考虑上述因素。因为,补液饮料选择得当与否,直接影响补液补糖的效果,影响体液平衡、体温调节、心血管功能和运动能力。目前,在世界各地市场上可见到的运动饮料品牌众多。表3-2列举了一些各国的运动饮料及其主要成分,仅供参考。

表 3-2 一些中国和世界各地市场上有售的运动饮料

运动饮料	糖浓度	糖种类	能量 / (Kcal· 100 mL ⁻¹)	钠 / (mg· 100 mL ⁻¹)	钾 / (mg· 100 mL ⁻¹)	渗透压 浓度 (mOsm· kg ⁻¹)	碳酸气
佳得乐	6.0%	蔗糖,果糖葡萄糖	24	42	12	290	无
健力宝	9.0%	蔗糖,蜜糖	26	9	14	559	有
宝矿力	6.5%	蔗糖,果糖葡萄糖	24	62	25	355	无
葡萄适	6.5%	葡萄糖,多聚糖	28	69	9	279	无
耐力	9.0%	蔗糖	20	48	16	538	无
激能 21	8.2%	蔗糖,果糖葡萄糖	34	47	14	424	无
维体	7.2%	蔗糖,果糖葡萄糖	不明	10	11	325	无
益力加	8.5%	蔗糖,果糖葡萄糖,果汁	31	32	25	545	无
100 Plus	6.7%	蔗糖,葡萄糖	27	62	20	399	有

续表

运动饮料	糖浓度	糖种类	能量 / (Kcal· 100 mL ⁻¹)	钠 / (mg· 100 mL ⁻¹)	钾 / (mg· 100 mL ⁻¹)	渗透压 浓度 (mOsm· kg ⁻¹)	碳酸气
AllSport	8.4%	高果糖糖浆,葡萄糖,多聚糖	32	22	22	550	有
Powerade	7.6%	多聚糖,高果糖糖浆	28	28	12	415	无
Sportade	6.5%	蔗糖,葡萄糖,果糖	26	49	22	NS	无
Super Supau	7.1%	多聚糖,蔗糖葡萄糖,果糖	不明	42	12	480	无

(二) 补液时间和补液量

正确地使用科学配制的运动饮料,有助于提高运动成绩,促进运动训练和全民健身的科学化。运动员在运动前和运动中积极补液可以防止脱水,保持体液平衡,维持最佳的生理状况,以适应运动竞赛的需要。然而,运动员往往意识不到补液的重要性。Noakes⁽¹⁴⁷⁾曾经报道,即使让运动员在训练中随意补液,他们也只补充其体液丢失量的50%。Burke和Hawley⁽²³⁾也在集体性运动项目中发现同样的水亏损现象。由于补液不足而常常会导致0.5%~1.4%,甚至高达3%的脱水^(23,147)。这主要是液体摄入不能满足汗丢失量而造成的。如果补液要满足失液,势必造成运动员担心肠胃不适。其实,如果运动员能建立自己的补液计划,并在实践训练中积极应用,他/她会习惯于运动时补液,从而也无需担心肠胃不适了。

通过补液来复水或防止脱水的重要环节,是首先要掌握补液量。研究表明⁽¹²⁸⁾,补液量越大,其生理效应越佳。早期的研究通常主张100%地补回汗液丢失量。20世纪90年代中,Shireffs和Maughan^(197,197)提出至少补充体液丢失量的150%才能保证体液平衡的完全恢复,因为,运动后由于尿液的形成要丢失大约0.5 L水分,补充100%的体液丢失量实际上不能够100%地保留在体内。所以,大于100%体液丢失量的补充更具有其实践意义。但需因人而异,循序渐进。

其次,补液时间也同等的重要。根据美国膳食协会,加拿大膳食协会和美国运动医学学会联合发表的有关营养和运动能力的专论⁽¹¹³⁾,除了在运动前24 h

注意补充足够液体外,运动员应该在运动前 2~3 小时饮用 400~600 ml 液体来保持运动开始时的体液平衡^(2,28)。为了在运动中维持良好的体液平衡,美国运动医学学会建议⁽²⁾从运动一开始,就应该每 15~20 min 饮用 150~350 ml 补液饮料。无论是运动时间长于一小时还是短于 1 h,补液饮料应含有 4%~8% 的糖。如果运动时间长于一小时,补液饮料还应含有 0.5~0.7 g/h 的钠。并指出,运动员通常在运动中不会补充足够的液体来补偿汗液的丢失,以致造成部分脱水。因此,运动后应补充运动中体重丢失的 150%,以保证补回运动中出汗和运动后排尿所导致的体液丢失。

推荐读物

1. Ronald J Maughan & Robert Murray, Sports Drinks— Basic Science and Practical Aspects. CRC Press, Inc, 2001
2. Elsworth R. Buskirk & Susan M. Puhl, Body Fluid Balance— Exercise and Sport. CRC Press, Inc, 1996
3. Carl V. Gisolfi and David R. Lamb, Fluid Homeostasis During Exercise In: Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine Vol. 3 Benchmark Press, Inc, 1990
4. 陈吉棣主编,运动营养学 北京:北京医科大学出版社,2002
5. Ronald J. Maughan and Louise M. Burke, Sports Nutrition— Handbook of Sports Medicine and Science. Blackwell Science Ltd, 2002

参考文献

1. ACSM. Position stand on the prevention of heat injuries during distance running. Med Sci Sports Exerc, 1985, 17: ix~xiv
2. ACSM. Position Stand on Exercise and Fluid Replacement. Med. Sci. Sports Exerc, 1996, 28, i~vii
3. Adopo E, Peronnet F, Massicotte D, Brisson GR and Hillarire— Marcel C. Respective oxidation of exogenous glucose and fructose given in the same drink during exercise. J Appl Physiol, 1994, 76: 1014~1019
4. Akemark, C., Jacobs, I., Rasmussen, M., and Karlsson, J. Diet and muscle glycogen concentration in relation to physical performance in Swedish elite ice hockey players. Int. J. Sport Nutr, 1996, 6: 272~284
5. Armstrong LE, Costill DL and Fink WJ. Influence of diuretic— induced dehydration on competitive running performance. Med Sci Sports Exerc, 1985, 17: 456~461

6. Armstrong, L. E., Costill, D. L., and Fink, W. J. The influence of diuretic induced dehydration on competitive running performance. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1985, 17:456 ~ 461
7. Armstrong LE, Hubbard RW, Jones BH and Daniels JT. Preparing Alberto Salazar for the Heat of the 1984 Olympic Marathon. *Phys Sportsmed*, 1986, 3
8. Astrand PO and Rodahl K. *Textbook of Work Physiology*. New York, St. Louis, San Francisco, London, Sydney, Toronto, Mexico, Panama: McGraw-Hill Book Company, 1970
9. Ball, T.C., Headley, S.A., Vanderburgh, P.M., and Smith, J.C. Periodic carbohydrate replacement during 50 min of high-intensity cycling improves subsequent sprint performance. *Int. J. Sport Nutr*, 1995, 5:151 ~ 158
10. Bar-Or O, Dotan R, Inbar O, Rosthstein A and Zonder H. Voluntary hyphydration in 10- and 12-year-old boys. *J Appl Physiol*, 1980, 48:104 ~ 108
11. Barr, S.I., Costill, D.L., and Fink, W. J. Fluid replacement during prolonged exercise: effect of water, saline or no fluid. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1991, 23: 811 ~ 817
12. Bartoli, W.P., Hom, M.K., and Murray, R. Delayed gastric emptying during exercise with repeated ingestion of 8% carbohydrate solution. *Med. Sci. Sports Exerc. Suppl*, 1995, 27(5):S13
13. Below PR, Mora-Rodriguez R and Gonzalez-Alonso J. Fluid and carbohydrate ingestion independently improve performance during 1 h of intense exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1995, 27:200 ~ 210
14. Bergstrom J, Hemansen L, Hultman E and Saltin B. Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiol Scand*, 1967, 71:140 ~ 150
15. Bonen A, Malcolm SA, Kilgour RD, MacIntyre KP and Belcastro AN. Glucose ingestion before and during intense exercise. *J Appl Physiol*, 1981, 50:766 ~ 711
16. Brack AS and Ball D. Dehydration and rapid rehydration: Effects on performance during brief high-intensity exercise. *J Sport Science*, 1998, 16:39 ~ 40
17. Brener W, Hendrix RR and McDugh PR. Regulation of gastric emptying of glucose. *Gastroent*, 1983, 85:76 ~ 82
18. Brooke JD, Davis JG and Green LF. The effects of normal and glucose syrup work diet on the performance of racing cyclists. *J Sports Med*, 1975, 15:257 ~ 265
19. Brouns F, Saris WHM and Rehrer NJ. Abdominal complaints and gastrointestinal function during long-lasting exercise. *Int J Sports Med*, 1987, 8:175 ~ 189
20. Brouns, F., Senden, J., Beckers, E.J., and Saris, W.H.M. Osmolality

does not affect the gastric emptying rate of oral rehydration solutions. *J. Parenteral Enteral Nutr*, 1995, 19:403 ~ 406

21. Burant CF, Takeda J, Brot-Laroche E, Bell GI and Davidson NO. Fructose transporter in human spermatozoa and small intestine is GLUT5. *The J Biological Chem*, 1992, 267:14523 ~ 14526

22. Burgess WA, Davis JM and Bartoli WP. Failure of low dose carbohydrate feeding to attenuate glucoregulatory hormone responses and improve endurance performance. *Int J Sport Nutr*, 1991, 1:338 ~ 352

23. Burke LM and Hawley JA. Fluid balance in team sports. Guidelines for optimal practice. *Sports Med*, 1997, 34:38 ~ 54

24. Buskirk, E. R., Lampietro, P. F., and Bass, D. E. Work performance after dehydration: effects of physical conditioning and heat acclimatization. *J. Appl. Physiol*, 1958, 12:189 ~ 194

25. Candas V, Libert JP, Brandenberger G, Sagot JC, Amoros C and Kahn JM. Hydration during exercise: effects on thermal and cardiovascular adjustments. *Eur J Appl Physiol*, 1986, 55:113 ~ 122

26. Camot, P. and Chassevant, A. Modifications subies dans l'estomac et le duodenum par les solutions salines suivant leur concentration moleculaire. le reflex regulateur de sphincter pylorique. *Compt. Rend. Soc. Biol*, 1985, 58:173 ~ 176

27. Carter JE and Gisolfi CV. Fluid replacement during and after exercise in the heat. *Med Sci Sport Exerc*, 1989, 21:532 ~ 539

28. Casa DJ, Armstrong LE, Hillman SK, Montain SJ, Reiff RV, Rich BSE, Robert WO and Stone JA. National Athletic Association Position Statement: Fluid replacement for athletes. *J Athletic Training*, 2000, 35:212 ~ 224

29. Chen JD. Physiological responses of adolescent athletes exercising in a hot environment replaced with different sodium content drinks. *Chinese J Sports Med*, 1998, 17:323 ~ 327

30. Coggan, R. and Coyle, E. F. Reversal of fatigue during prolonged exercise by carbohydrate infusion or ingestion. *J. Appl. Physiol*, 1987, 63:2388 ~ 2395

31. Cole, K. J., Grandjean, P. W., Sobczak, R. J., and Mitchell, J. B. Effect of carbohydrate composition on fluid balance, gastric emptying, and exercise performance. *Inter. J. Sport Nutr*, 1993, 3:408 ~ 417

32. Costill DL. Gastric emptying of fluids during exercise. In: *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine. Fluid Homeostasis During Exercise*, edited by C. V. Gisolfi and D. R. Lamb. Indianapolis: Benchmark Press, 1990, 97 ~ 127

33. Costill DL and Saltin B. Factors limiting gastric emptying during rest and exercise. *J Appl Physiol*, 1974, 37: 679 ~ 683
34. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK and Ivy JL. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *J Appl Physiol*, 1986, 61: 165 ~ 172
35. Coyle EF, Costill DL, Fink WJ and Hoopes DG. Gastric emptying rates for selected athletic drinks. *Res Quart*, 1978, 49: 119 ~ 124
36. Coyle, E.F., Costill, D.L., Fink, W.J., and Hoopes, D.G. Gastric emptying rates for selected athletic drinks. *The Research Quarterly*, 1996, 49 (2) : 119 ~ 124
37. Coyle EF, Hagberg JM, Hurley BF, Martin WH, Ehsani AA and Holloszy JO. Carbohydrate feeding during prolonged strenuous exercise can delay fatigue. *J Appl Physiol*, 1983, 55: 230 ~ 235
38. Coyle EF and Montain SJ. Carbohydrate and fluid ingestion during exercise: Are there trade-offs? *Med Sci Sports Exer*, 1992, 24: 671 ~ 678
39. Craig, F.N. and Cummings, E.G. Dehydration and muscular work. *J. Appl. Physiol*, 1966, 21: 670 ~ 674
40. Cunha Ferreira RMC, Elliott EJ, Brennan EA, Walker-Smith JA and Farthing MJG. Oral rehydration therapy: a solution to the problem *Ped Res*, 1987, 22: 100
41. Cunha Ferreira RMC, Elliott EJ, Walker-Smith JA and Farthing MJG. Glycine and glucose polymer in oral rehydration solution (ORS): efficacy in an animal model of secretory diarrhoea. *Gut*, 1986, 1244 ~ 1245
42. Cunha Ferreira RMC, Elliott EJ, Watson AJM, Brennan E, Walker-Smith JA and Farthing MJG. Dominant role for osmolality in the efficacy of glucose and glycine-containing oral rehydration solutions: studies in a rat model of secretory diarrhoea. *Acta Paediatr*, 1992, 81: 46 ~ 50
43. Daim F, Cohen MI, McNamara H and Finberg L. Intestinal osmolality and carbohydrate absorption in rats treated with polymerized glucose. *Pediatr Res*, 1978, 12: 24 ~ 26
44. Davidson NO, Hausman AML, Ifkovits CA, Buse JB, Gould GW, Burant CF and Bell GI. Human intestinal glucose transporter expression and localization of GLUT5. *Am J Physiol*, 1992, 262: 795 ~ 800
45. Davis JM, Lamb DR, Pate RR, Slentz CA, Burgess WA and Bartoli WP. Carbohydrate-electrolyte drinks: effects on endurance cycling in the heat. *Am J Clin Nutr*, 1988, 48: 1023 ~ 1030

46. Dengel, D. R. , Weyand, P. G. , Black, D. M. , and Cureton, K. J. Effects of varying levels of hypohydration on responses during submaximal cycling. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 1992, 24 :1096 ~ 1101
47. Diamond, J. M. Wet transport proteins. *Nature*, 1996, 384 (19 /26) : 611 ~ 612 RefType:Journal(Full)
48. Duchman SM , Bleiler TL , Schedl HP , Summers RW and Gisolfi CV . Effects of gastric function on intestinal composition of oral rehydration solutions. *Med Sci Sports Exerc.*, 1997
49. Edwards TL , Santeusario D and Wheeler KB . Endurance of cyclists give carbohydrate solutions during moderate intensity rides. *Texas Med*, 1986, 82 :29 ~ 32
50. Ekblom B , Greenleaf CJ , Greenleaf JE and Hermansen L . Temperature regulation during exercise dehydration in man. *Acta physiol Scand*, 1970, 79 :475 ~ 583
51. El Sayed MS , Balher J and Rattu AJ . Carbohydrate ingestion improves endurance performance during a 1 hour simulate cycling time trial. *J Sports Sci*, 1997, 15 :223 ~ 230
52. Elias E , Gibson GJ , Greenwood LF , Hunt JN and Tripp JH . The slowing of gastric emptying by monosaccharides and disaccharides in test meals. *J Physiol*, 1968, 194 :317 ~ 326
53. Farthing MJG . Disease related animal models for optimising oral rehydration solution composition. *Acta Paediatr Scand*, 1989, 364 :23 ~ 30
54. Faulkner JA . Heat and contractile properties of skeletal muscle. In : *Environmental Physiology: Aging, Heat and Altitude*, edited by Horvath SM and Yousf MK . New York : Elsevier /North Holland, 1980, 191 ~ 203
55. Febbraio MA , Murtton P and Selig SE . Effect of CHO ingestion on exercise metabolism and performance in different ambient temperatures. *Med Sci Sports Exerc.*, 1996, 28 :1380 ~ 1387
56. Feldman, M. and Nixon, J. V . Effect of exercise on postprandial gastric secretion and emptying in humans. *J. Appl. Physiol*, 1982, 53 :851 ~ 854
57. Felig P , Cherif A and Minigawa A . Hypoglycaemia during prolonged exercise in normal men. *N Engl J Med*, 1982, 306 :895 ~ 900
58. Flynn MG , Costill DL , Hawley JA , Fink W J , Neuffer PD , Fielding RA and Sleeper MD . Influence of selected carbohydrate drinks on cycling performance and glycogen use. *Med Sci Sports Exerc.*, 1987, 19 :37 ~ 40
59. Flynn MG , Michaud TJ and Rodriguez Zayas J . Effects of 4 and 8- h preexercise feedings on substrate use and performance. *J Appl Physiol*, 1989, 67 :2066 ~ 2071

60. Fordtran JS. Stimulation of active and passive sodium absorption by sugars in the human jejunum. *J Clin Invest*, 1975, 55: 728 ~ 737
61. Fordtran, J. S and Saltin, B. Gastric emptying and intestinal absorption during prolonged severe exercise. *J. Appl. Physiol*, 1967, 23(3): 331 ~ 335
62. Fordtran JS, Levitan R, Bikeman V and Burrows BA. The kinetics of water absorption in the human intestine. *Trans Ass Am Phys*, 1961, 74: 195 ~ 206
63. Fortney SM, Nadel ER, Wenger BC and Bova JR. Effect of blood volume on sweating rate and body fluids in exercising humans. *J Appl Physiol*, 1981, 51: 1594 ~ 1600
64. Foster C, Costill DL and Fink W J. Effects of preexercise feeding on endurance performance. *Med Sci Sports Exer*, 1979, 11: 1 ~ 5
65. Foster C, Costill DL and Fink W J. Gastric emptying characteristics of glucose and glucose polymer solutions. *Res Quat Exerc Sports*, 1980, 5: 299 ~ 305
66. Fujisawa T, J. Riby and Kretzhmer N. Intestinal absorption of fructose in the rat. *Gastroenterol*, 1991, 101: 360 ~ 367
67. Gaebblein CJ and Senay LC. Influence of exercise type, hydration, and heat on plasma volume shift in men. *J Appl Physiol*, 1980, 49: 119 ~ 123
68. Gaebblein CJ and Senay LC. Vascular volume changes during cycling and stepping in women at two hydration levels. *Eur J Appl Physiol*, 1982, 48: 1 ~ 10
69. Gaebblein CJ and Senay LC. Vascular volume dynamics during ergometer exercise at different menstrual phases. *Eur J Appl Physiol*, 1982, 50: 1 ~ 11
70. George JD. New clinical method for measuring the rate of gastric emptying: the double sampling test meal. *Gut*, 1968, 9: 237 ~ 242
71. Gisolfi, C. V., Summers, R. W., Lambert, G. P., and Xia, T. Effect of beverage osmolality on intestinal fluid absorption during exercise. *J. Appl. Physiol.* (Submitted), 1996
72. Gisolfi CV, Summers RW, Schedl HP and Bleiler TL. Intestinal water absorption from select carbohydrate solutions in humans. *J Appl Physiol*, 1992, 73: 2142 ~ 2150
73. Gisolfi CV, Summers RW, Schedl HP, Bleiler TL and Oppliger RA. Human intestinal water absorption: Direct vs indirect measurements. *Am J Physiol*, 1990, 258: 216 ~ 222
74. Gleeson M, Maughan RJ and Greenhaff PL. Comparison of the effects of pre-exercise feeding of glucose, glycerol and placebo on endurance and fuel homeostasis in man. *Eur J Appl Physiol*, 1986, 55: 645 ~ 653

75. Gonzalez Alonso J, Heaps CL and Coyle EF. Rehydration after exercise with common beverages and water. *Int J Sport Med*, 1992, 13: 399 ~ 406
76. Green LF and Bagley R. Ingestion of a glucose syrup drink during long distance canoeing. *Br J Sports Sci*, 1972, 7: 125 ~ 128
77. Greenleaf JE. Problem: Thirst, drinking behavior, and involuntary dehydration. *Med Sci Sports Exerc*, 1992, 24: 645 ~ 656
78. Greenleaf JE and Harrison MH. Water and electrolytes. In: *Nutrition and Aerobic Exercise*, edited by Layman DK. Washington D. C. : American Chemical Society, 1986, 107 ~ 124
79. Hargreaves, M. , Costill, D. L. , Coggan, A. , Fink, W. J. , and Nishibata, I. Effect of carbohydrate feedings on muscle glycogen utilization and exercise performance. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1984, 16: 219 ~ 222
80. Harrison MH. Effects of thermal stress and exercise on blood volume in humans. *Physiol Rev*, 1985, 65: 149 ~ 207
81. Hopfer U and Groseclose R. The mechanism of Na^+ -dependent D-glucose transport. *J Biol Chem*, 1979, 255: 4453 ~ 4462
82. Hopfer U, Nelson K, Perotto J and Isselbacher K J. Glucose transport in isolated brush border membrane from the rat small intestine. *J Biol Chem*, 1973, 248: 25 ~ 32
83. Horstman, D. H. and Horvath, S. M. Cardiovascular and temperature regulatory changes during progressive dehydration and euhydration. *J. Appl. Physiol*, 1972, 33: 446 ~ 450
84. House CR. Water transport in cells and tissues. Monographs of the Physiological Society No. 24: Edward Arnold Ltd, L, 1974
85. Hubbard, R. W. , Armstrong, L. E. , Evans, P. K. , and DeLuca, J. P. Long term water and salt deficits: a military perspective, 1986, 29 ~ 53, Washington, D. C. Predicting decrements in military performance due to inadequate nutrition
86. Hunt JB, E. J. Elliott, P. D. Fairclough, M. L. Clark and Farthing M J. Water and solute absorption from hypotonic glucose-electrolyte solutions in human jejunum. *Gut*, 1992, 33: 479 ~ 483
87. Hunt JB, A. V. Thillainayagam, A. F. M. Salim, S. Camaby, E. J. Elliott and Farthing M J. Water and solute absorption from a new hypotonic oral rehydration solution: evaluation in human and animal perfusion models. *Gut*, 1992, 33: 1652 ~ 1659
88. Hunt JB, E. J. Elliott and Farthing M J. Efficacy of a standard United Kingdom oral rehydration solution (ORS) and a hypotonic ORS assessed by human intestinal

nal perfusion. *Aliment Pharmacol Therap*, 1989, 3: 565 ~ 571

89. Hunt JB, S. Camaby and Farthing MJG. Assessment of water and solute absorption from experimental hypotonic and established oral rehydration solutions in secreting rat intestine. *Aliment Pharmacol Therap*, 1991, 5: 273 ~ 281

90. Hunt JN. The osmotic control of gastric emptying. *Gastroenterol*, 1961, 41: 49 ~ 51

91. Hunt, J.N. and MacDonald, I. The influence of volume on gastric emptying. *J. Physiol*, 1954, 126: 459 ~ 474

92. Hunt JN and Pathak JD. The osmotic effect of some simple molecules and ions on gastric emptying. *J Physiol*, 1960, 154: 254 ~ 269

93. Ivy J, Costill DL and Fink WJ. Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Med Sci Sport Exerc*, 1979, 11: 6 ~ 11

94. Jackson, D. A., Davis, J. M., Broadwell, M. S., Query, J. L., and Lambert, C. L. Effects of carbohydrate feeding on fatigue during intermittent high intensity exercise in males and females. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1995, 27(5): 223

95. Jeukendrup A, Bruns F and Wagemakers AJ. Carbohydrate electrolyte feedings improve 1 h time trial cycling performance. *Int J Sports Med*, 1997, 18: 125 ~ 129

96. Johnson, R. E., Pitts, G. C., and Consolazio, F. C. Factors influencing chloride concentration in human sweat. *Am. J. Physiol*, 1944, 141: 575 ~ 589

97. Jones BJM, Brown BE, Loran JS, Edgerton D, Kennedy JF, Stead JA and Silk DBA. Glucose absorption from starch hydrolysates in the human jejunum. *Gut*, 1983, 24: 1152 ~ 1160

98. Jones BJM, Brown BE and Silk DBA. Intestinal absorption of maltotriose and a maltopentose hexose mixture in man. *Gut*, 1981, 22: A868

99. Kang J, Robertson RJ and Denys BG. Effect of carbohydrate ingestion subsequent to carbohydrate supercompensation on endurance performance. *Int J Sport Nutr*, 1995, 5: 329 ~ 343

100. Kingwell B, McKenna MJ and Sandstrom ER. Effect of glucose polymer ingestion on energy and fluid balance during exercise. *J Sports Sci*, 1989, 7: 3 ~ 8

101. Kirkendall DT, Foster C, Dean JA, Gorgan J and Thompson NN. Effect of glucose polymer supplementation on performance of soccer players. In: *Science and Football*, edited by Reilly T. London: Spon, 1988

102. Koivisto VA, Karonen SL and Nikkila EA. Carbohydrate ingestion before exercise: comparison of glucose, fructose and sweet placebo. *J Appl Physiol*, 1981, 51:

783 ~ 787

103. Kozłowski S and Saltin B. Effect of sweat loss on body fluids. *J Appl Physiol*, 1964, 19:1119 ~ 1124
104. Ladell WSS. The effects of water and salt intake upon the performance of men working in hot and humid environments. *J Physiol*, 1955, 127:11 ~ 46
105. Leatt, P. The effect of glucose polymer ingestion on skeletal muscle glycogen depletion during soccer match play and its resynthesis following a match. MSc thesis, Univ of Toronto, 1986
106. Leiper JB and Maughan RJ. Absorption of water and electrolytes from hypotonic, isotonic and hypertonic solutions. *J Physiol*, 1986, 373:90P
107. Libert JP, Candas V, Amoros C, Sagot JC and Lenzi P. Temperature regulation during intermittent exercise with progressive dehydration. *Jap J Physiol*, 1986, 36:253 ~ 266
108. Lifshitz F and Wapnir RA. Oral hydration solutions: experimental optimization of water and sodium absorption. *J Pediatr*, 1985, 106:383 ~ 389
109. Lin, H. C., Elashoff, J. D., Gu, Y. G., and Meyer, J. H. Nutrient feedback inhibition of gastric emptying plays a larger role than osmotically dependent duodenal resistance. *Am. J. Physiol*, 1993, 265 (28) :672 ~ 676
110. Loo, D. D., Zeuthen, T., Chandy, G., and Wright, E. M. Cotransport of water by the Na/glucose cotransporter. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93:13367 ~ 13370
111. Madara JL and Pappenheimer JR. Structural basis for physiological regulation of paracellular pathways in intestinal epithelia. *J Membrane Biol*, 1987, 100:149 ~ 164
112. Malawer SJ. Interrelationship between jejunal absorption of sodium, glucose and water in man. *J Clin Invest*, 1965, 44:1072 ~ 1073
113. Manore MM, Barr SI and Butterfield GE. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J the American Dietetic Association*, 2000, 100:1543 ~ 1556
114. Marzio, L., Formica, P., Fabiani, F., LaPenna, D., Vecchiotti, L., and Cuccurullo, F. Influence of physical activity on gastric emptying of liquids in normal human subjects. *Am. J. Gastroenterology*, 1991, 86(10):1433 ~ 1436
115. Maughan RJ. Fluid and electrolyte loss and replacement in exercise. *J Sport Sci*, 1991, 9:117 ~ 142

116. Maughan R J, Fenn CE and Leiper JB. Effects of fluid, electrolyte and substrate ingestion on endurance capacity. *Eur J Appl Physiol*, 1989, 58: 481 ~ 486
117. Maughan, R. J. and Leiper, J. B. Sodium intake and post exercise rehydration in man. *Eur. J. Appl. Physiol*, 1995, 71 : 311 ~ 319
118. Maughan, R. J. and Noakes, T. D. Fluid replacement and exercise stress. *Sports Medicine*, 1991, 12(1) : 16 ~ 31
119. McConnell G, Klotz K and Hargreaves M. Effect of timing carbohydrate ingestion on endurance exercise performance. *Med Sci Sport Exerc*, 1996, 28: 1300 ~ 1304
120. McMurray RG, Wilson JR and Kitchell BS. The effects of fructose and glucose on high intensity endurance performance. *Res Q Exerc Sport*, 1983, 54: 156 ~ 162
121. Meyes F, BarOr O and MacDougall D. Drink composition and the electrolyte balance of children exercising in the heat. *Med Sci Sports Exerc*, 1995, 27: 882 ~ 887
122. Millard-Stafford M, Rosskopf LB and Snow TK. Water versus carbohydrate-electrolyte ingestion before and during a 15-km run in the heat. *Int J Sports Nutr*, 1997, 7: 26 ~ 38
123. Millard-Stafford M, Sparling PB and Rosskopf LB. Carbohydrate-electrolyte replacement improves distance running performance in the heat. *Med Sci Sport Exerc*, 1992, 24: 934 ~ 940
124. Millard-Stafford M, Sparling PB, Rosskopf LB, Hinson BT and Dicarlo LJ. Carbohydrate-electrolyte replacement during a simulated triathlon in the heat. *Med Sci Sports Exerc*, 1990, 22: 621 ~ 628
125. Minami H and McCallum RW. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans. *Gastroenterol*, 1984, 86: 1592 ~ 1610
126. Mitchell, J. B., Costill, D. L., Houmard, J. A., Fink, W. J., Robergs, R. A., and Davis, J. A. Gastric emptying: influence of prolonged exercise and carbohydrate concentration. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1989, 21(3) : 269 ~ 274
127. Mitchell, J. B., Costill, D. L., Houmard, J. A., Flynn, M. G., Fink, W. J., and Beltz, J. D. Effects of carbohydrate ingestion on gastric emptying and exercise performance. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1988, 20(2) : 110 ~ 115.
128. Montain SJ and Coyle EF. Fluid ingestion during exercise increases skin blood flow independent of increases in blood volume. *J. Appl Physiol*, 1992, 73: 903 ~ 910
129. Montain, S. J. and Coyle, E. F. Influence of graded dehydration on hyper-

thermia and cardiovascular drift during exercise. *J. Appl. Physiol*, 1992, 73: 1340 ~ 1350

130. Montain, S. J. and Coyle, E. F. The influence of the rate of fluid ingestion during exercise on skin blood flow and hyperthermia. *J. Appl. Physiol*, 1992, 73: 1340 ~ 1350

131. Moran RH and McHugh PR. Distinctions among three sugars in their effects on gastric emptying and satiety. *Am J Physiol*, 1982, 241: 25 ~ 30

132. Murray, R. The effects of consuming carbohydrate-electrolyte beverages on gastric emptying and fluid absorption during and following exercise. *Sports Medicine*, 1987, 4: 322 ~ 351

133. Murray, R. Dehydration, hyperthermia, and athletes: Science and Practice. *J. Athletic Training*, 1996, 31(3): 248 ~ 252

134. Murray R, Bartoli W P and Eddy D. Physiological and performance responses to nicotinic acid ingestion during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1995, 27: 1057 ~ 1962

135. Murray, R., Eddy D. E., Bartoli, W. P., and Paul, G. L. Gastric emptying of water and isocaloric carbohydrate solutions consumed at rest. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1994, 26(6): 725 ~ 732

136. Murray, R., Eddy, D. E., Murray, R. J., Seifert, J. G., and Paul, G. L. The effect of fluid and carbohydrate feeding during intermittent cycling exercise. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1987, 19(6): 597 ~ 604

137. Nadel, E. R., Fortney, S. M., and Weger, C. B. Effects of dehydration state on circulatory and thermal regulation. *J. Appl. Physiol*, 1980, 49: 715 ~ 821

138. Nadel ER, Fortney SM and Wenger BC. Effect of hydration state on circulatory and thermal regulations. *J Appl Physiol*, 1980, 49: 715 ~ 721

139. Nadel ER, Mack GW and Nose H. Influence of fluid replacement beverages on body fluid homeostasis during exercise and recovery. In: *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine: Fluid Homeostasis During Exercise*, edited by Gisolfi CV and Lamb DR. Indianapolis, IN: Benchmark Press, 1990, 181 ~ 198

140. Nadel ER, Mack GW and Takamata A. Thermoregulation, Exercise, and Thirst: Interrelationships in humans. In: *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine: Exercise, Heat, and Thermoregulation*, edited by Gisolfi CV, Lamb DR and Nadel ER. Dubuque, IA: Brown and Benchmark, 1993, 225 ~ 249

141. Nalin NR, Levine MM and Mata Lea. Comparison of sucrose with glucose in oral therapy in infant diarrhoea. *Lancet ii*, 1978, 277 ~ 279

142. Neuffer, P. D. , Costill, D. L. , Fink, W. J. , Kirwan, J. P. , Fielding, R. A. , and Flynn, M. G. Effects of exercise and carbohydrate composition on gastric emptying. *Med. Sci. Sports Exerc*, 1986, 18 (6) : 658 ~ 662
143. Neuffer PD , Costill DL and Flynn MG . Improvements in exercise performance: effects of carbohydrate feedings and diet. *J Appl Physiol*, 1987, 62 : 983 ~ 988
144. Neuffer PD , Young AJ and Sawka MN . Gastric emptying during walking and running: effects of varied exercise intensity. *Eur J Appl Physiol*, 1989, 58 : 440 ~ 445
145. Nielsen B , Kubica R , Bonnesen A , Rasmussen JB , Stoklosa J and Wilk B . Physical work capacity after dehydration and hyperthermia: a comparison of the effect of exercise versus passive heating and sauna and diuretic dehydration. *Scand J Sport Sci*, 1981, 3 : 2 ~ 10
146. Nishibata I , Sadamoto T and Mutoh Y . Glucose ingestion before and during exercise does not enhance performance of daily repeated endurance exercise. *Eur J Appl Physiol*, 1993, 66 : 65 ~ 69
147. Noakes, T. D. , Adams, B. A. , Myburgh, K. H. , Greff, C. , Lotz, T. , and Nathan, M . The danger of inadequate water intake during prolonged exercise. *Eur. J. Appl. Physiol*, 1988, 57 (2) : 210 ~ 219
148. Nose H , Mack GW , Shi X and Nadel ER . Role of osmolality and plasma volume during rehydration in humans. *J Appl Physiol*, 1988, 65 : 325 ~ 331
149. Nose H , Mack GW , Shi X and Nadel ER . Shift in body fluid compartments after dehydration in humans. *J Appl Physiol*, 1988, 65 : 318 ~ 324
150. Notivol RI , Carrio L , Cano L , Estorch M and Vilardell F . Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy young subjects. *Scand J Gastroenterol*, 1984, 8 : 1107 ~ 1113
151. O'Rourke M , Shi X , Gisolfi CV and Schedl H . Effect of absorption of D-glucose and water on paracellular transport in rat duodenum-jejunum. *Am J Med Sci*, 1995, 309 : 146 ~ 151
152. Okano G , Takeda H and Morita I . Effect of pre-exercise fructose ingestion on endurance performance in fed men. *Med Sci Sport Exerc*, 1988, 20 : 105 ~ 109
153. Olsen, K. O. and Saltin, B. Diet and fluids in training and competition. *Scand J. Rehab. Med*, 1976, 3 : 31 ~ 38
154. Palmer DL , Koster FT , Islam AFMR , Rahman ASMM and Sack RB . Comparison of sucrose and glucose in the oral electrolyte therapy of cholera and other severe diarrheas. *New Engl J Med*, 1977, 297 : 1107 ~ 1110
155. Pappenheimer JR . Physiological regulation of transepithelial impedance in

the intestinal mucosa of rats and hamsters. *J Membrane Biol*, 1987, 100: 137 ~ 148

156. Pappenheimer JR. Paracellular intestinal absorption of glucose, creatinine, and mannitol in normal animals: relation to body size. *Am J Physiol*, 1990, 259: 290 ~ 299

157. Pappenheimer JR and Reiss KZ. Contribution of solvent drag through intercellular junctions to absorption of nutrients by the small intestine of the rat. *J Membrane Biol*, 1987, 100: 123 ~ 136

158. Passe D, Horn MK and Murray R. The effects of beverage carbonation on sensory responses and voluntary fluid intake following exercise. *Int J Sports Nutr*, 1997, 7: 286 ~ 297

159. Passe D, Horn MK and Murray R. Effect of beverage palatability on voluntary fluid intake during exercise. *Med Sci in Sports Exerc*, 1998, 30: 156

160. Percy, M., Robinson, S., Miller, D. L., Thomas, J. T., and Debrota, J. Effects of dehydration, salt depletion and Pitressin on sweat rate and urine flow. *J. Appl. Physiol*, 1956, 8: 621 ~ 626

161. Peromet, F., Adpo, E., and Massicotte, D. Exogenous substrate oxidation during exercise: studies using isotopic labeling. *Int. J. Sports Med*, 1992, 13: 125

162. Pitts GC, Johnson RE and Consolazio FC. Work in the heat as affected by intake of water, salt and glucose. *Am J Physiol*, 1944, 142: 253 ~ 259

163. Powers SK, Lawler J and Dodd S. Fluid replacement drinks during high intensity exercise: effects on minimising exercise induced disturbances. *Eur J Appl Physiol*, 1990, 60: 54 ~ 60

164. Raybould, H. E., Tabrizi, Y., and Meyer, J. H. Inhibition of gastric emptying by intestinal hexoses is dependent on absorption via sodium-glucose cotransporter (SGLT1). *The FASEB J*, 1997, 11 (3): 33

165. Rehner NJ, Beckers E, Brouns F, Hoor FT and Saris WHM. Exercise and training effects on gastric emptying of carbohydrate beverages. *Med Sci Sports Exerc*, 1989, 21: 540 ~ 549

166. Rehner NJ and Burke LM. Sweat losses during various sports. *Australian J Nutr and Dietetics*, 1996, 53: 13 ~ 16

167. Rehner NJ, van Kemnade M, Meester W, Brouns F and Saris WHM. Gastrointestinal complaints in relation to dietary intake in triathletes. *Inter J Sports Nutr*, 1992, 2: 48 ~ 59

168. Rico-Sanz, J., Frontera, W. R., Rivera, M. A., River-Brown, A., Mole, P. A., and Meredith, C. N. Effects of hyperhydration on total body water, temperature

regulation and performance of elite young soccer players in a warm climate. *Int. J. Sports Med*, 1996, 17:85 ~ 91

169. Riley ML, Israel RG and Holbert D. Effect of carbohydrate ingestion on exercise endurance and metabolism after a 1-day fast. *Int J Sports Med*, 1988, 9:320 ~ 324

170. Rivera-Brown AM, Gutierrez R, Gutierrez JC, Frotera WR and Bar-Or O. Drink composition, voluntary drinking, and fluid balance in exercising, trained, heat acclimatized boys. *J Appl Physiol*, 1999, 86:78 ~ 84

171. Robinson, T. A., Hawley, J. A., Palmer, G. S., Wilson, G. R., Gray, D. A., Noakes, T. D., and Dennis, S. C. Water ingestion does not improve 1-h cycling performance in moderate ambient temperature. *Eur. J. Appl. Physiol*, 1995, 71:153 ~ 160

172. Rolls BJ, Wood RJ and Rolls ET. Thirst: the initiation, maintenance, and termination of drinking. *Prog Psychol Physiol Psychol*, 1980, 9:263 ~ 321

173. Rolston DDK, Borodo MM, Kelly MJ, Dawson AM and G. FMJ. Efficacy of oral rehydration solutions in a rat model of secretory diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1987, 6:624 ~ 630

174. Rolston DDK and Mathan VI. Jejunal and ileal glucose stimulated water and sodium absorption in tropical enteropathy: implications for oral rehydration therapy. *Digestion*, 1990, 46:55 ~ 60

175. Rothstein, A. and Towbin, E. J. Blood circulation and temperature of men dehydration in the heat. In: *Physiology of Man in the Desert*, edited by E. F. Adolph. New York: Interscience, 1947, 190 ~ 191

176. Ryan AJ, Bleiler TL, Carter JE and Gisolfi CV. Gastric emptying during prolonged cycling exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc*, 1989, 21:51 ~ 58

177. Ryan AJ, Lambert GP, Shi X, Chang RT, Summers RW and Gisolfi CV. Effect of hypohydration on gastric emptying and intestinal absorption during exercise. *J Appl Physiol*, 1998, 84:1581 ~ 1588

178. Ryan AJ, Navarre AE and Gisolfi CV. Consumption of carbonated and non-carbonated sports drinks during prolonged treadmill exercise in the heat. *Int J Sport Nutrition*, 1991, 1:225 ~ 239

179. Sack DA, Chowdhury AMAK, Eusof A, Ali MA and Merson MH. Oral rehydration of rotavirus diarrhoea: a double blind comparison of sucrose with glucose electrolyte solution. *Lancet*, 1978, 2:280 ~ 283

180. Sack DA, Islam S and Brown K. Oral therapy in children with cholera:

- a comparison of sucrose and glucose electrolyte solutions. *J Pediatr*, 1980, 96 :20 ~ 25
181. Saunders DR and Sillery JK. Absorption of carbohydrate-electrolyte solutions in rat duodenojejunum. Implications for the composition of oral electrolyte solutions in man. *Dig Dis Sci*, 1985, 30 :154 ~ 160
182. Sawka MN, Francesconi RP, Young AJ and Randolph KB. Influence of hydration level and body fluids on exercise performance in the heat. *JAMA*, 1984, 252 :1165 ~ 1169
183. Sawka MN and Pandolf KB. Effects of body water loss on physiological function and exercise performance. In: *Fluid Homeostasis During Exercise*, edited by C.V. Gisolfi and D.R. Lamb. Indianapolis: Benchmark Press, 1990, 1 ~ 38
184. Sawka MN, Young AJ, Francesconi RP, Muza SR and Pandolf KB. Thermoregulatory and blood responses during exercise at graded hypohydration levels. *J Appl Physiol*, 1985, 59 :1394 ~ 1401
185. Schedl HP, R. J. Maughan and Gisolfi CV. Intestinal absorption during rest and exercise: implications for formulating an oral rehydration solution (ORS). *Med Sci Sports Exerc*, 1994, 26 :267 ~ 280
186. Scholer JF and Code CF. Rate of absorption of water from stomach and small bowel of human beings. *Gastroenterol*, 1954, 27 :565 ~ 577
187. Semenza G, Kessler M, Hosang M, Weber J and Schmidt U. Biochemistry of the Na^+ , D-glucose cotransporter of the small intestinal brush-border membrane. *Biochem Biophys Acta*, 1984, 779 :343 ~ 379
188. Senay, L. C. and Christensen, M. L. Cardiovascular and sweating responses to water ingestion during dehydration. *J Appl. Physiol*, 1965, 20 :975 ~ 979
189. Senay LC and Pivarnik JM. Fluid shifts during exercise. *Exerc Sports Sci Rev*, 1985, 13 :335 ~ 387
190. Shephard RJ and Leatt P. Carbohydrate and fluid needs of the soccer player. *Sports Med*, 1987, 4 :164 ~ 176
191. Sherman WM, Peden MC and Wright DA. Carbohydrate feedings 1 h before exercise improves cycling performance. *Am J Clin Nutr*, 1991, 54 :866 ~ 870
192. Shi X. Mechanisms of fructose transport and their role in intestinal water absorption (Dissertation). University of Iowa, 1994
193. Shi X, Bartoli WP, Horn MK and Murray R. Gastric emptying of cold beverages in humans: Effect of transportable carbohydrate. *Int J Sports Nutr & Exerc Met*, 2000, 10 :394 ~ 403
194. Shi X, Flanagan S, Summers RW, Schedl HP, Chang RT and Gisolfi

CV. Effects of carbohydrate type and concentration and solution osmolality on water absorption. *Med Sci Sports Exerc*, 1995, 27: 1607 ~ 1615

195. Shi X, Summers RW, Schedl HP and Gisolfi CV. Effects of solution osmolality on absorption of select fluid replacement solutions in human duodenojejunum. *J Appl Physiol*, 1994, 77: 1178 ~ 1184

196. Shirreffs S and Maughan RJ. Volume repletion after exercise induced volume depletion in human: replacement of water and sodium losses. *Am J Physiol*, 1998, 274: 868 ~ 875

197. Shirreffs, S.M., Taylor, A.J., Leiper, J.B., and Maughan, R.J. Post exercise rehydration in man: effects of volume consumed and drink sodium content. *Med Sci. Sports Exerc*, 1996, 28 (10): 1260 ~ 1271

198. Simard J, Tremblay A and Jobin M. Effects of carbohydrate intake before and during an ice hockey game on blood and muscle energy substrates. *Res Q Exerc Sport*, 1988, 59: 144 ~ 147

199. Sjogaard G. Water electrolyte fluxes during exercise and their relation to muscle fatigue. *Acta Physiol Scand*, 1986, 128: 129 ~ 136

200. Snyder AC, Moorhead K and Luedtke J. Carbohydrate consumption prior to repeated bouts of high intensity exercise. *Eur J Appl Physiol*, 1993, 66: 141 ~ 145

201. Sohar E, Kaly J and Adar R. The prevention of voluntary dehydration. in *Symposium on Environmental Physiology and Psychology in Arid Conditions*, United Nations Educational Scientific and Cultural Organization, Paris, 1962

202. Sole CC and Noakes TD. Faster gastric emptying for glucose polymer and fructose solutions than for glucose in human. *Eur J Appl Physiol*, 1989, 58: 605 ~ 612

203. Spiroch FM and Nowara M. Voluntary dehydration in men working in heat. *Int Arch Occup Environ Health*, 1980, 46: 233 ~ 239

204. Sun, W.M., Houghton, L.A., Read, N.W., and Johnson, A.G. Effect of meal temperature on gastric emptying of liquids in man. *Gut*, 1988, 29: 302 ~ 305

205. Takamata, A., Mack, G.W., Gillen, C.M., Jozsi, A.C., and Nadel, E.R. Acute recovery of osmotically inhibited sweating in humans by drinking. *FASEB*, 1994, 8(4): 65

206. Tamopolsky MA, Dyson K and Atkinson SA. Mixed carbohydrate supplementation increases carbohydrate oxidation and endurance exercise performance and attenuates potassium accumulation. *Int J Sport Nutr*, 1996, 4: 323 ~ 336

207. Ugolev A, Zariyov B, Iezuitova N, Grudzkov A, Rybin I, Voloshenovich M, Nikitina A, Punin M and Tokgaev N. A revision of current data and views on mem-

brane hydrolysis and transport in the mammalian small intestine based on a comparison of techniques of chronic and acute experiments: experimental re-investigation and critical review. *Comp Biochem Physiol*, 1986, 85A :593 ~ 612

208. Ventura JL, Estruch A and Rodas G. Effect of prior ingestion of glucose or fructose on the performance of exercise of intermediate duration. *Eur J Appl Physiol*, 1994, 68:345 ~ 349

209. Vergauwen L, Brouns F and Hespel P. Carbohydrate supplementation improves tennis performance. In: *First Annual Congress Frontiers in Sport Sciences The European Perspective*, edited by Marconnet P, Gaulard J, Margaritis I and Tessier F. Nice, France, 1996, 700 ~ 701

210. Vist, G. E. and Maughan, R. J. The effect of glucose and fructose solutions with and without sodium on gastric emptying and blood glucose concentration in man. *J. Physiol*, 1994, 481:52

211. Walsh, R. M., Noakes, T. D., Hawley, J. A., and Dennis, S. C. Impaired high-intensity cycling performance time at low levels of dehydration. *Int. J. Sports Med*, 1994, 15:392 ~ 398

212. Wapnir RA and Lifshitz F. Osmolality and solute concentration: their relationship with an oral hydration solution effectiveness: An experimental assessment. *Pediatr Res*, 1985, 19:894 ~ 898

213. Wapnir RA, R. E. Litov, M. M. Zdanowicz and Lifshitz F. Improved water and sodium absorption from oral rehydration solutions based on rice syrup in a rat model of osmotic diarrhea. *The J Pediatr*, 1991, 118:53 ~ 61

214. Wemple RD, Morocco TS and Mack GS. Influence of sodium replacement on fluid ingestion following exercise induced dehydration. *Int J Sports Med*, 1997, 7:104 ~ 116

215. Wilk B and Bar-Or O. Effect of drink flavor and NaCl on voluntary drinking and hydration in boys exercising in the heat. *J. Appl Physiol*, 1996, 80:1112 ~ 1117

216. Williams, C., Nute, M. G., Broadbank, L., and Vinnall, S. Influence of fluid intake on endurance running performance. *Eur. J. Appl. Physiol*, 1990, 60:112 ~ 119

217. Wright DA, Sherman WM and Dembach AR. Carbohydrate feedings before, during, or in combination improve cycling endurance performance. *J Appl Physiol*, 1991, 71:1082 ~ 1088

218. Yaspelkis, B. I., Patterson, J., Anderla, P., Ding, Z., and Ivy, J. Carbohydrate supplementation spares muscle glycogen during variable intensity exercise. *J.*

Appl. Physiol, 1993, 75 :1477 ~ 1485

作者 史小才

第四章

运动心脏研究的现状与发展

[学习目标] 掌握运动心脏的结构与功能特征、内分泌特征改变、可复性特征、心肌细胞内钙及各类心血管调节肽对运动心脏的发生、发展与转归的调节作用。了解运动心脏与病理心脏的本质区别以及相关新兴研究技术方法。

[摘要] 本章通过运动心脏的结构与功能特征、内分泌功能改变、心肌细胞内钙的改变、可复性特性、发生、发展与转归的调节、与病理心脏的本质区别以及新技术对运动心脏研究进展的推动等方面介绍了运动心脏研究的现状,并对未来研究方向作了展望。

运动心脏作为运动员特有的高功能、高储备、大心脏,在竞技体育运动中的作用早已为人们所关注。随着大众体育的广泛开展,运动心脏的研究又延伸到高水平运动员以外的群体,并引起科学界研究的兴趣。在 1998 年 4 月里约热内卢召开的国际心脏学年会上运动心脏研究被列为重点专题,并预言运动心脏研究将成为 21 世纪心脏学研究的热点之一,受到人们的广泛重视。

对于运动心脏的研究可以追溯到 19 世纪末,1899 年 Henschen 首次发现运动员心脏肥大并定义为运动员心脏,迄今,运动心脏经历了一个多世纪的研究与探讨。其研究发展历程与医学生物学研究理论、方法及其认识论与方法论的进展密切相关,从心脏大体的宏观研究逐步深入到心肌组织、细胞、亚细胞以及分子水平的微观研究。尤其 20 世纪 80 年代以来,运动心脏的研究有了长足的进展,对于运动心脏结构与功能的发生、发展及转归有了新的认识,同时,也为运动心脏研究展示了广泛的前景。

一、运动心脏的结构与功能特征

(一) 运动心脏的宏观特征

1899年瑞典医生 Henschen通过心脏叩诊发现越野滑雪运动员心脏肥大,即称之为运动员心脏(athlete's heart)⁽¹⁾,并认为“最大的心脏将赢得比赛的胜利”。此后,诸学者通过X线影像技术,超声心动图及磁共振图像分析证实运动员确有心脏肥大,且伴有心功能的改变^(2~5)。因而,也有人称之为运动员心脏综合征(athletic heart syndrome)^(6~7),运动员心脏的特征主要表现在形态与机能两个方面。

1. 主要形态改变

运动性心脏肥大是运动员心脏的主要形态改变,可发生在左、右心室或和心房,但以左心室肥大为主。其肥大程度与运动强度和运动持续时间有关,但通常运动员心脏肥大呈中等程度肥大,运动员心脏重量一般不超过500g。德国运动心脏专家 Rost研究表明,运动员心脏系数为7.5 g/kg体重。不同项目运动员心脏肥大类型各异,一般耐力项目运动员心脏为离心性肥大(eccentric hypertrophy),以心腔扩大为主,也伴有心壁增厚;力量项目运动员心脏为向心性肥大(concentric hypertrophy),以心壁增厚为主^(8~10)。

2. 主要功能改变

运动员心脏功能改变主要表现为,安静时,运动员心率减慢,通常40~50次/分,优秀耐力性项目运动员心率可达30次/分。每搏量明显增大,心输出量变化不大。说明在安静状态下运动员心脏保持着良好的能量节省化状态,心肌耗氧、耗能量维持在较低水平,保持着良好的心力储备。运动时,心力储备充分动员,主要表现在:

(1) 心率增快,可达180~200次/min,构成了心脏储备的重要部分——心率储备。

(2) 心脏收缩时尽量排空,使心脏收缩末期容积明显降低。而心脏舒张期回心血量增加,心脏舒张末期容积增大,心脏前负荷增大,也构成了心脏储备的重要部分。

(3) 每搏量和心输出量明显增大,可达35~45 L/min,相当于安静状态的8~10倍,可见心脏泵血功能明显增强。而且,运动员心脏具有可恢复性,即一旦停止运动,运动员心脏结构与功能的适应性改变可复原到常人水平⁽¹¹⁾。

(二) 运动心脏的微观特征

百年来,对运动员心脏肥大性质的讨论一直存有争议,尽管多数研究认为,从运动心脏诸多形态与机能改变特征及其可恢复性判断,运动员心脏肥大属生理性肥大范畴,但运动员的一些临床表现和心律失常现象又很难仅用生理性改变来解释。为了进一步探讨运动员心脏的性质,学者们通过动物实验研究模拟不同类型运动心脏的组织细胞学变化⁽¹²⁻¹⁹⁾。

1. 运动心脏的组织学改变

正常情况下,心房肌组织较薄,组织结构较疏松,呈梳状,左右心耳部分区域几乎看不到肌层,房壁仅由心内外膜和少量结缔组织组成。运动心脏心房肌层略有增厚,散在的肌纤维增粗,尤其右心耳处梳状肌明显增粗,嗜伊红性增强,H-E染色下可见明显的横纹。心肌细胞核增大,浓染。心肌纤维呈分支状,相互吻合,心肌纤维之间由闰盘连接,闰盘处嗜伊红性增强,磷钨酸苏木精染色后闰盘呈无色带。心房肌组织之间可见较丰富的含有红细胞的毛细血管,说明运动心脏中心房肌纤维有不同程度的增粗肥大,心肌细胞核功能活动增强,心房肌组织中有功能活性的开放的毛细血管增多,提示伴随心房肌纤维的肥大,相应的毛细血管功能活动增强,有利于运动时肥大心房肌纤维的氧气弥散和营养物质交换过程。

心室肌组织呈典型的心肌组织,由心肌纤维和结缔组织构成。结缔组织将心肌分隔成无数大小不等的肌束。肌束之间的结缔组织比较丰富,较大的血管,淋巴管及神经分支走行其中。心室肌组织较厚,明显分为三层,心内膜下层,其中有H-E染色较浅而大的薄肯野氏纤维,少量的心肌纤维,毛细血管及淋巴管,心肌纤维增粗,心肌纤维之间含有红细胞的毛细血管增多。心内膜完整,由增大的单层扁平内皮细胞、胶原纤维、弹性纤维及丰富的毛细血管,淋巴管构成,心内膜中几乎不见脂肪。心内膜上有许多微小通道与心腔相通,提示内膜下心肌组织中肌纤维肥大,相应血液供应加强。当耐力训练强度达80% V_{Qmax} 时右心室不仅内膜下心肌组织中出现嗜伊红性增强,其他部位心肌组织也出现嗜伊红性增强反应,相应部位出现特异性变色酸2R亮绿和碱性复红苦味酸染色阳性产物,且酸性磷酸酶组织化学活性增强,局部心肌纤维内可见细小的脂滴,脂肪染色阳性。局部小静脉淤血扩张,血管外间隙增大,提示内膜下心肌组织有缺氧性脂肪变性改变。中层为致密的肌层,长期耐力训练后左右心室肌层明显增厚,尤其左心室肌层增厚更为明显,心肌纤维增粗,嗜伊红性增强,纤维横纹清晰,磷钨酸苏木精染色呈明暗带分布,在偏光显微镜下暗带具有双折光性,即各向异性,明带具有单折光性,即各向同性。心肌细胞核增大,浓染,核两端变方,形状差异较大,有时可见双核。增粗的心肌纤维呈分支状,相互吻合,心肌纤维

之间由闰盘连接,闰盘处嗜伊红性增强。心肌纤维之间含有红细胞的毛细血管明显增多,说明肥大的运动心肌组织中开放的毛细血管增多,有利于心肌组织的血液供应、氧气弥散和功能代谢。外层为心外膜下层,其间有丰富的冠状血管分支,长期耐力训练后心外膜下层心肌组织中冠状血管分支出现不同程度的增粗,脂肪组织含量较少,常见神经节和神经末梢,心外膜完整,为浆膜,其中间皮细胞为较明显的单层扁平间皮细胞。研究表明,运动心脏的组织结构重塑的主要表现是增粗肥大的心肌纤维及其相应的功能增强的毛细血管,构成了运动心脏收缩性增强和有氧代谢增强的结构基础。大强度训练后右心室组织以及内膜下心肌组织缺氧性改变应当引起注意,可能是构成运动性心律失常的病因与病变所在。

2. 运动心脏的细胞学改变

心房肌细胞形态呈异质性,其大小形态差异较大。与心室肌细胞相比,心房肌细胞相对短而细,其中肌原纤维(myofibril)相对少而细,肌浆网(sarcoplasmic reticulum)和横管系统不发达,线粒体(mitochondria)较小而少,含有丰富的粗面内质网和发达的高尔基复合体。心房肌细胞中最特异的亚细胞结构是心房特殊颗粒(atrial specific granule),此颗粒为圆形,直径约0.3 μm,外包单位膜,内含致密电子物质,呈均质性。心房特殊颗粒在细胞内分布不均匀,一般分布于细胞核两端和高尔基复合体附近。耐力训练后,心房细胞内最突出的超微结构改变是增多的心房特殊颗粒和高尔基复合体。心房特殊颗粒不仅在胞核两端和高尔基复合体附近分布增多,在肌原纤维之间及肌膜之下的分布也增多,而且,呈现一种靠近血管区域的趋血管分布现象,说明心房特殊颗粒处于分泌功能活跃状态。增多的心房特殊颗粒中包括中心电子致密物质和中心非电子致密物质两种颗粒,其中,中心电子致密的心房特殊颗粒增多较为明显。心房细胞内高尔基复合体增多,扁囊增大,成熟的分泌小泡增多,提示高尔基复合体加工合成功能活跃。粗面内质网亦明显增大增多,与增多的心房特殊颗粒和高尔基复合体分布一致。从心房细胞内高尔基复合体、粗面内质网及心房特殊颗粒的形态结构与功能状态看,心房细胞正处于高功能合成与分泌状态。心房细胞内分布在肌原纤维之间及肌膜之下线粒体数量增多,体积增大,线粒体嵴致密,基质颗粒明显增多。游离的核糖体和糖原增多。当耐力训练强度达80% $V_{O_{2max}}$ 时,线粒体形态变异较大,可见到大而不规则形态的线粒体,某些线粒体嵴出现断裂,基质颗粒减少。说明大强度训练可致某些超微结构的损伤。尤其右室心肌超微结构的损伤更为明显。肌原纤维是心房细胞的收缩结构,耐力训练后肌原纤维数量略有增多,其形态如常,每两个Z带之间的区域构成一个肌节(sarcomere)作为心肌收缩的基本单位。电子显微镜下肌节是由粗细两种肌丝构成,粗肌丝主要由肌球蛋白(myosin)分子组成,细肌丝主要由肌动蛋白(actin)分子组成。此外,还

有两种调节蛋白,即原肌球蛋白(tropomyosin)和肌钙蛋白(troponin),以固定的间隔沿细肌丝排列。在肌节中,I带只有细肌丝;A带情况较为复杂,粗细肌丝贯穿其中,但心肌舒张状态下,A带中央的H带仅有粗肌丝无细肌丝,在H带中间有很细的微丝,即M线,把粗肌丝连接在一起。心肌细胞核为单个长梭形,位于细胞中间,核染色体颗粒分布较均匀,偶见核染色体颗粒聚边倾向。肌膜完整,由质膜和基底膜构成,在毛细血管附近的肌膜可见胞饮泡形成。在Z带水平偶见肌膜呈管状内凹陷入细胞内形成横管系统。心房细胞之间连接不同于心室,每2~3个细胞紧密排列成肌细胞束,其中有侧-侧连接,桥粒和缝隙连接,偶见短小的闰盘。

肌原纤维是心室细胞的主要结构,约占细胞容积的50%左右,耐力训练后肌原纤维数量增多,其形态如常,肌节作为心肌收缩的基本单位各带分布正常,由粗细两种肌丝构成,粗肌丝主要由肌球蛋白分子组成,细肌丝主要由肌动蛋白分子组成。还有原肌球蛋白和肌钙蛋白以固定的间隔沿细肌丝排列。心室肌细胞中线粒体明显增多,主要分布在肌原纤维之间及肌膜之下,在一些区域,如核周和血管附近,肌原纤维之间的线粒体可达3~4层。线粒体体积增大,形态各异,个别线粒体超过一个肌节大小。线粒体嵴致密,基质颗粒明显增多。说明耐力型运动心脏对有氧供能系统要求较高,相应心肌细胞中线粒体的数量增高,功能结构加强。心肌细胞内游离的核糖体和糖原增多。在心室肌细胞中可见到丰富的糖原颗粒散在分布于胞浆中。心室肌细胞中肌原纤维,横管出现不同程度的扩张。在核周围可见丰富的粗面内质网和发达的高尔基复合体,但未见中心电子致密的特殊分泌颗粒。细胞核为单个长梭形,位于细胞中间,核染色体颗粒较粗,分布均匀,核仁明显。心室肌细胞两端以闰盘相连,闰盘由相邻两细胞的质膜构成,呈阶梯状。闰盘横过心肌纤维的部位相当于肌原纤维的Z带水平。耐力训练后心肌闰盘横部中间连接增多。心肌纤维之间毛细血管数量增多,毛细血管内皮细胞中微饮小泡和微绒毛结构增多。当耐力训练强度达80% $V_{O_2 \max}$ 以上时,右室心肌及内膜下心肌细胞中线粒体形态变异较大,可见到大而不规则形态的线粒体,某些线粒体嵴出现断裂,基质颗粒减少现象。同时,心肌细胞内肌原纤维形态异常,部分肌节缩短,A带变短,I带消失,Z带增宽,个别肌丝松散,呈波浪状。心肌细胞内溶酶体增多,个别心肌细胞核周围出现较多的脂褐素。细胞闰盘出现不同程度的囊性扩张,偶见局部细胞连接消失。说明大强度耐力训练可造成心肌超微结构的损伤。研究结果表明,伴随运动性心肌肥大,心肌细胞超微结构发生了一系列重塑过程,主要表现在心肌细胞内高尔基复合体及其功能结构增多,粗面内质网增多,心房特殊颗粒增多且功能活性增强,线粒体及其功能结构增多,肌原纤维增多,肌质网和横管系统发达,核糖体和糖原增多。相应的毛细血管分布与功能结构增多。上述心肌超微结构的改变构成

了耐力型运动心脏内分泌功能增强,心肌有氧氧化与能量产生增多,心肌收缩功能增强,心力储备增强的功能结构基础。但是,值得注意的是大强度耐力训练造成心肌超微结构的损伤将不仅影响运动心脏的功能与代谢,而且影响到运动心脏的发展与转归^(20~22)。

二、运动心脏的内分泌功能

自1628年著名生理学家Williams Harvey提出血液循环学说以来,心脏一直被认为是一个循环动力器官,完成射血功能。1984年心钠素的发现改变了人们对心脏的传统认识,心脏不仅是一个循环动力器官,而且是体内重要的内分泌器官,可以分泌多种心源性激素和生物活性物质,起到局部和循环内分泌作用。心脏内分泌功能主要包括:(1)产生心源性激素,如心钠素、脑钠素、内源性洋地黄素、抗心律失常肽、肾素—血管紧张素、心肌生长因子等;(2)产生心血管内皮细胞源性激素,如内皮素、内皮舒张因子、血管紧张素转换酶、血小板活化因子、各类生长因子等;(3)产生心脏神经递质,主要有儿茶酚胺、乙酰胆碱、降钙素基因相关肽、神经肽酪氨酸、速激肽、血管活性肠肽、阿片肽等。上述神经内分泌激素又被称为心血管调节肽,对于心血管的功能代谢与生长发育起重要调节作用⁽²³⁾。有关运动心脏内分泌的研究始于20世纪80年代末,迄今发现在运动性心脏重塑中发挥作用的心血管调节肽有心钠素、血管紧张素、内皮素、降钙素基因相关肽、胰岛素样生长因子、儿茶酚胺等。

(一) 心钠素

亦称心房肽或心房利钠多肽,是心肌细胞产生与分泌的一种循环激素,具有强大的利钠、利尿、舒张血管及抑制肾素—血管紧张素系统的作用。1984年,加拿大、美国及日本的一组科学家几乎同时从大鼠和人的心房肌细胞中分离纯化出心钠素,其基本结构为28个氨基酸组成的多肽。1985年又成功地克隆出心钠素的cDNA,并建立心钠素DNA文库。心钠素在心肌组织中分布是不均匀的,一般,右心房含量最高,其次为左心房、右心室、左心室,室间隔含量最低。除了心房与心室肌细胞及传导系统存有心钠素以外,冠状窦壁、主动脉弓及心肌毛细血管内皮细胞亦存有心钠素样免疫活性物质。某些心外组织,如肺、垂体、肾上腺及消化道也存有少量心钠素免疫活性物质。血浆中心钠素主要来自心房,在每个心房肌细胞中约有400个心钠素分泌颗粒,亦称为心房特殊颗粒,心房特殊分泌颗粒是心钠素在心肌细胞中的储存形式。心钠素与一般肽类激素一样,在内质网中合成,通过高尔基复合体加工分泌,通过胞裂外排入血。

研究发现 经过不同强度耐力训练后 ,心房肌组织中心钠素含量均显著增高 ,但以中强度训练后心房肌组织中心钠素含量的增高更为显著。不同强度耐力训练后 ,心室肌组织中心钠素含量无明显改变。不同强度耐力训练后 ,血浆中心钠素含量均显著增高。说明不同强度耐力训练后循环血中心钠素水平的增高主要依赖于心房组织中心钠素的产生、分泌和释放水平的增高 ,心室组织细胞对心钠素的产生和释放水平贡献不大 ,不同强度耐力训练后心房细胞超微结构观察与计量分析及心房肽免疫细胞化学结果也证实了这一点。经过静力训练后 ,心房肌组织和血浆中心钠素含量的增高不明显 ,心室肌组织中心钠素含量的增高非常显著。早在心钠素发现之前 ,曾认为 ,心室组织细胞不含心钠素 ,但后来应用特异性很高的微量放射免疫测定技术和分子杂交技术证实 ,心室组织细胞中含少量心钠素和心钠素 mRNA。尽管心房肽免疫细胞化学研究未见到心房肽免疫活性物质 ,电镜观察也未见到心钠素的储存形式心房特殊颗粒 ,但有关不同类型运动心脏内分泌功能的研究结果证实了这一点 ,心室组织细胞中心钠素的产生和释放对于运动心脏结构与功能的发生与发展起重要调节作用 ,尤其在力量型运动心脏结构与功能的发生中的作用更为显著。最近研究又发现 ,心室组织细胞中心钠素的更新率较快 ,其合成的心钠素不经储存 ,直接释放入血。

影响心钠素释放水平的因素较多 ,目前已基本证实 ,心钠素的产生与释放主要受到下列神经、体液及血液动力学因素影响 ,如心房扩张 ,心房压的改变 ,渗透压的改变 ,交感神经活动 ,心率和血压的变化 ,血管紧张素 ,抗利尿激素 ,肾上腺皮质激素 ,内皮素等激素的调节。Freund等研究认为 ,在急性运动中 ,无论是心率增快 ,血压增高 ,还是儿茶酚胺水平增高 ,都通过直接或间接诱发心房扩张或心房压增高而发挥作用 ,也就是说 ,心房扩张或心房压增高是刺激运动中心钠素分泌与释放增加的主要因素。就耐力训练而言 ,耐力训练后肥大的心肌细胞中产生心钠素的功能结构增多 ,心钠素在心肌细胞中的产生、贮备与分泌增多 ,且非调节式释放增多 ,尤其心房肌细胞中的贮备更为明显。前人研究已基本证实 ,耐力训练通常造成心脏容量负荷过重 ,心脏产生离心性心肥大 ,心房、心室腔出现不同程度的扩张 ,心房压增高。因而 ,心房扩张与心房压增高作为刺激心钠素分泌与释放的主要因素 ,也是耐力训练后运动心脏产生与释放心房肽增多的主要机制之一。

Debald在 1981年就发现 ,心房提取物具有舒张血管作用。目前研究已经证实 ,心房提取物的主要成分 is 心钠素。心钠素不仅具有舒张血管、降低血压的作用 ,而且 还有影响心功能和改善心律失常的作用。研究发现 ,心钠素对血管的舒张作用既不通过儿茶酚胺 ,亦不通过乙酰胆碱发挥作用。 、 和 M 受体阻断剂均不能改变心钠素对血管的作用。此外 ,心钠素对血管的作用与钙离子内流有关。心钠素可抑制去甲肾上腺素 ,组织胺和咖啡因引起的肌质网内 Ca^{+} 释放

而产生的收缩血管作用。细胞培养发现,心钠素可抑制血管紧张素引起的细胞 Ca^{2+} 内流的作用。因而,心钠素舒张血管的主要机制是抑制钙通道,减少 Ca^{2+} 内流,抑制胞内和肌浆网贮存 Ca^{2+} 的释放,减少细胞内游离 Ca^{2+} 浓度。心钠素还可明显扩张冠状血管,增加冠脉血流量,有利于心肌营养。研究证实,心钠素对心血管的调节机制不但在病理情况下发挥作用,而且在正常生理条件下也发挥重要作用,并认为,心钠素的心血管效应是通过巴胺的作用实现的。心钠素亦可抑制儿茶酚胺的合成,减少儿茶酚胺的释放。这也许正是耐力训练后血浆儿茶酚胺水平较低的原因之一。1987年 Mulier 提出心钠素与肾素血管紧张素醛固酮系统及交感神经之间有着密切的关系。心钠素可抑制肾素、血管紧张素和醛固酮的分泌作用,亦可通过中枢神经系统,抑制交感神经儿茶酚胺的释放。反之,肾素血管紧张素醛固酮系统也可通过直接和间接作用促进心钠素的分泌,并激活交感神经末梢,释放儿茶酚胺。交感神经可通过 α 受体促进心钠素释放,促进肾素和醛固酮的分泌。

总之,不同强度急性运动和耐力训练均可引起血浆心钠素水平增高,分析心钠素在运动心脏结构与功能重塑中的作用,主要集中在调节和缓冲运动中血压的变化,维持血液动力学的平衡;调节水电解质平衡,维持内环境稳态;扩张血管,增加心肌和运动肌肉组织中血液供应,促进有氧耐力的提高。

(二) 血管紧张素

长期以来,一直认为肾素、血管紧张素是产生于肾小球旁器的循环激素。近年研究发现,肾外组织也可分泌肾素和血管紧张素。1985年 Zanchetti 等研究发现,心脏内含有肾素—血管紧张素系统,尤其功能活跃的血管紧张素。后来,通过 ^{32}P 标记的肾素—血管紧张素 cDNA 探针与心脏 RNA 进行分子杂交,进一步证实心肌中有肾素—血管紧张素的表达,即心肌细胞可产生肾素—血管紧张素,且心肌细胞和血管内皮细胞上有特异性血管紧张素受体。最近有人提出,血管紧张素 作用于心肌特异性血管紧张素受体,可激活磷脂酰肌醇系统,生成三磷酸肌醇,促进胞内 Ca^{2+} 浓度的增加,进而发挥其生物学效应。

心内肾素、血管紧张素的产生受到神经、体液的调节。低钠负荷可促进肾素和血管紧张素基因的表达,使心内肾素、血管紧张素 mRNA 水平增高。异丙肾上腺素和雄激素也可促进心内肾素、血管紧张素的合成,但其合成的途径、调节机制及形态结构基础目前尚不完全清楚。目前认为,心内肾素、血管紧张素系统仅作用于心脏局部,可调节冠脉循环,增加心肌收缩力,促进心内交感神经末梢释放儿茶酚胺。还可通过细胞核上受体促进心肌细胞内结构蛋白的合成过程。刺激心肌细胞生长增殖,导致心肌肥大。本研究结果显示,经过不同强度耐力训练后,心房、室组织中血管紧张素 含量仅大强度组显著增高。经过静力训练

后,仅心室组织中血管紧张素 含量显著增高。说明运动心脏中血管紧张素产生与分泌的增加与训练强度有关,与运动心脏肥大的程度相一致,提示心肌组织中血管紧张素 的改变是运动性心肌肥大发生的重要机制之一。有研究报道,当运动强度达到 50% V_{Qmax} 时,血浆肾素、血管紧张素水平增高,且血浆中血管紧张素增高的程度与血浆肾素水平明显相关。但经过不同强度耐力训练后,血浆中血管紧张素 水平均无明显改变。说明经耐力训练后在非应激状态下,循环血中血管紧张素 水平变化不明显,只有当运动时,且强度达到 50% V_{Qmax} 时,血浆肾素、血管紧张素水平才增高。由于影响循环中血管紧张素水平的因素较多,除血液动力学与神经因素外,还取决于血中肾素、血管紧张素转换酶和肽酶的活性,血管紧张素原的水平及各器官的摄取率。由于肾上腺、血管及肾脏经耐力训练后,在安静状态下,交感—肾上腺系统的兴奋性不变或下降,血压、心率等血液动力学因素均处于低水平状态,机体处于高度能量节省化状态。因而,耐力训练后循环血中血管紧张素 水平无明显增高,这与儿茶酚胺的改变一致。进一步说明循环血中血管紧张素活性受到交感—肾上腺系统的调节。已有研究显示,阻断心肌组织中血管紧张素 受体或应用血管紧张素转换酶抑制剂可以抑制运动心脏肥大的发生,提示运动心脏局部血管紧张素 的产生与分泌水平的增高对于运动心脏肥大的发生起重要调节作用。

(三) 内皮素

近年来心血管内皮研究取得了突飞猛进的发展,1988年 Masali发现,内皮细胞可以产生一类收缩物质,并从猪的主动脉内皮细胞中分离纯化出一种由 21个氨基酸组成的血管活性多肽,称为内皮素(Endothelin,ET)。内皮素的发现使人们对内皮细胞的认识进一步深化,认为内皮不仅是半透膜维持血流与物质交换,亦是一种特化的调节组织,起着信号接收、加工、再输出的作用,对于维持循环稳态起着重要调节作用。研究表明,组织缺氧,氧化代谢增强及儿茶酚胺水平增高均可刺激前内皮素原的转录。血管紧张素也可促进内皮素的释放。在心脏和血管上有丰富的内皮素受体,内皮素与组织中相应受体结合,激活第二信使cGMP,继发三磷酸肌醇水平增高,诱导细胞内钙离子增高而发挥其生物学效应。

研究发现,经过不同强度耐力训练后,心房肌组织中内皮素含量均显著增高,这与耐力训练组心房组织中心钠素含量改变一致,不同强度耐力训练后心室组织和血浆中内皮素水平均无显著增高。说明耐力型运动心脏为了调节其血液动力学稳态,维持其血压、心率及心肌收缩性的平衡,协同与拮抗心钠素和儿茶酚胺的作用,心房组织局部内皮素含量相应增高。但心脏主要结构心室组织中内皮素的产生与分泌不增高,循环血中内皮素水平也不增高,保持运动心脏的血液动力学稳态。

内皮素是迄今所知最强的缩血管物质,其作用时间持久,不为 H_1 受体及5-HT受体阻断剂拮抗,可被异丙肾上腺素、心钠素及降钙素基因相关肽等激素抑制。因而,内皮素是一种内源性长效血管收缩调节因子。内皮素还有强大的正性肌力作用。由于缩血管升血压还可反射性引起心率抑制。耐力训练后心房肌组织中内皮素含量增高,也提示心脏局部内皮素的改变是运动心脏肥大、收缩性增强及心动过缓的发生机制之一。

(四) 降钙素基因相关肽

降钙素基因相关肽(CGRP)是近年发现的又一种生物活性肽,由37个氨基酸组成。对心血管系统的功能代谢及生长发育具有重要作用,亦称心血管调节肽。研究发现降钙素基因相关肽广泛存在于心血管系统和肺组织内。在心脏主要存在于心房、心室组织及其冠状动脉壁的神经纤维内。在心脏副交感神经节、心内膜和心外膜中亦有降钙素基因相关肽存在。在心脏的降钙素基因相关肽神经纤维,一般沿心肌纤维或冠状动脉平行走向,亦可交织成网,形成神经丛。心内降钙素基因相关肽P分布是不均匀的:心房高于心室,右心房高于左心房,近心外膜的含量高于近心内膜的含量。在心房、心室和血管存有降钙素基因相关肽特异性受体,其中以心房的受体密度最高。培养的血管平滑肌细胞和内皮细胞上亦有降钙素基因相关肽的受体。人体内的降钙素基因相关肽受体分为 α 和 β 两型,其分子量分别为13 700和50 000道尔顿。降钙素基因相关肽与受体结合后,可以激活腺苷酸环化酶,促使细胞内cAMP水平升高,并发挥其生物学效应。此外,它还可促进前列腺素的释放和细胞内外的 Na^+ / Ca^{2+} 交换。

降钙素基因相关肽的作用远强于P物质、心钠素和异丙肾上腺素。降钙素基因相关肽的舒张冠状动脉和脑血管的作用不依赖内皮细胞的完整性,去除内皮细胞膜其舒张作用依然存在。降钙素基因相关肽对粥样硬化的冠状动脉仍有舒张作用。而且,其舒张血管、降低血压的作用,可能是对血管的直接抑制作用所引起的,不受预先使用肾上腺素能受体阻断剂、胆碱能受体和组织胺受体阻断剂。也不受利水平耗竭儿茶酚胺、切除迷走神经或前列腺素合成抑制剂的影响。降钙素基因相关肽对心脏具有正性变力和变时性作用,可使心率加快、心肌收缩力增强、心输出量增加。其作用对心房肌尤为明显,且较去甲肾上腺素的作用强大。我们知道,心肌组织长时间缺血,再恢复灌流后其功能进行性降低,发生严重组织损伤现象,也称为再灌注损伤症候群。降钙素基因相关肽能有效地防止心肌组织缺血——再灌注损伤,可以促进缺血心肌的功能恢复,抑制脂质过氧化物的发生,防止蛋白和酶的漏出。

研究显示,经过不同强度耐力训练后,心房组织中降钙素基因相关肽含量增高,尤其强度耐力训练后心房中降钙素基因相关肽的改变更为显著。而心室

中降钙素基因相关肽含量虽然有所增高,但变化不显著。不同强度耐力训练后,血浆中降钙素基因相关肽含量明显增高,依然是中强度耐力训练后血浆中降钙素基因相关肽的改变较为显著。表明,一方面,适宜强度耐力训练有利于运动心脏组织细胞中降钙素基因相关肽的产生、分泌与释放。对于运动心脏冠状循环的改善,心肌收缩性的增强,心输出量的增加以及心肌缺氧的保护均起重要作用。另一方面,大强度耐力训练后心房和血浆中降钙素基因相关肽水平均低于中强度耐力训练后心房与血浆中降钙素基因相关肽水平的改变也提示,大强度耐力训练后心房和血浆降钙素基因相关肽消耗增加。此外,不同强度耐力训练后心肌和血浆中降钙素基因相关肽含量的变化与心钠素的改变一致,共同协同调节心脏自身的收缩性,加强心肌泵功能;调节冠状血管紧张性,改善心肌营养,防止心肌缺血的发生;调节心肌自律性,维持心脏正常舒缩功能;调节心肌结构的生长、增殖,产生心肌肥大,以适应运动中能量代谢的需求,提高有氧耐力。

(五) 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是单链多肽,结构与胰岛素前体有部分同源,主要有两大类:IGF- α 和 IGF- β ,在细胞的增殖和分化中发挥调节作用,同时还有胰岛素样代谢和营养作用。与胰岛素不同的是它们可以由体内大多数组织产生,并且在循环系统中含量较高,它既可以通过内分泌,又可以通过自分泌、旁分泌机制起作用。IGF- α 是碱性多肽,依赖 GH,有很强的促生长作用。IGF- β 是中性肽,比 IGF- α 有更强的胰岛素样作用,对胎儿期的组织和器官的生长发育有重要作用,属 GH 非依赖型生长因子。IGF 在细胞水平发挥这些功能是通过与 I 型 IGF 受体相互作用产生的,也能与 IGF- α 受体、II 型 6-磷酸甘露糖受体和胰岛素受体,以及高亲和力结合蛋白结合。虽然血液中存在大量 IGF 及其结合蛋白,但是组织局部的 IGF 可能对细胞作用更重要。IGF- α 由 70 个氨基酸组成,相对分子质量为 7650,IGF- β 则是 67 个氨基酸的多肽链,相对分子质量为 7471。它们均有 3 个二硫键,70% 的氨基酸相同。其 3 个二硫键与胰岛素前体位置相同,且 IGF- α 和胰岛素前体有 26 个氨基酸残基相同,IGF- β 中有 25 个相同。IGF 之间结构上的差异主要在 C 区,人的 IGF- α 和 IGF- β 在此区 75% 的氨基酸序列不同。大鼠 IGF- α 与人 IGF- α 在 N 端有 18 个氨基酸相同,其差异主要在 C 区。大鼠 IGF- α 与人 IGF- α 有 5 个氨基酸不同,在 C 区有 37% 序列不同。IGF 种属间有小差异。目前,羊、猪、大鼠、小鼠等哺乳类动物的 IGF 蛋白和 cDNA 序列已确定。IGF- α 基因定位在 12 号染色体,有 5 个外显子和 4 个内含子,其长度大于 4 kb。在外显子 3/4 和 3/5 之间有一选择拼接位点,可产生两种不同的 mRNA,翻译成两种 IGF- α 前体。人们对大鼠 IGF 的分子生物学特征了解的更为清楚。大鼠 IGF- α 基因很大 (长度

> 70 kb),至少包括 6 个外显子和 5 个内含子。这些 5 端和 3 端不同的外显子分别拼接产生出不同的 mRNA。IGF- 基因定位在 11 号染色体,与胰岛素和酪氨酸羟化酶基因紧密连接。大鼠 IGF- 基因全长约 12 kb,包括 6 个外显子,人 IGF- 基因约为 40 kb,共 9 个外显子。IGF- 的基因表达是非常复杂的,这主要是因为 IGF- 包括了多种不同的调节启动子,其 mRNA 有广泛的非均一性。人的 IGF- 基因和大鼠 IGF- 基因转录起始位点不同。

IGF- 作为单链多肽,属胰岛素家族,由 70 个氨基酸组成。一般出生后血清中 IGF- 的功能主要受生长激素调节,在体内构成生长激素释放激素-生长激素-IGF- 轴,属成熟型生长因子,对出生后身体发育有很强的促生长作用。有文献报道,不仅胚胎到出生在大鼠心肌中有 IGF- mRNA 表达,在成年大鼠心肌中也可检测到 IGF- mRNA。近年研究发现,IGF 因具有短期胰岛素样效应和长期的促细胞增殖与分化效应,不仅可调控正常心血管的生理反应,而且还参与生理和病理性心脏重塑的发生和发展过程。在心肌肥大的发生中,IGF 起着关键性的作用。已有研究表明,IGF 能直接促进心肌细胞肥大的发生。在高血压性左心室肥厚时,肥厚的心肌组织中 IGF-、IGF- 的基因表达增加,血浆中 IGF- 水平也显著增高。此外,IGF- 还能提高心肌细胞 MLC-2, troponin 和 α -sk-actin 的 mRNA 水平⁽²³⁻²⁵⁾,通过诱导和调控心肌结构基因的表达,引起心肌蛋白合成增加,细胞体积增加等心肌结构重塑。

目前研究已发现,经过 1~12 周的中等强度耐力训练过程中心肌 IGF- 基因表达在训练后第 3 天开始增强,其中,心房 IGF- mRNA 的表达在训练 10 天达到高峰 ($P < 0.01$),心室 IGF- mRNA 的表达在训练 3 天即达到高峰 ($P < 0.01$),训练 40 天后心房、心室 IGF- mRNA 的表达基本恢复到正常对照水平。结果提示,心血管调节肽 IGF- 在运动性心脏重塑发生过程中起上调作用,且这种上调作用在运动心脏发生的早期即已启动,心房和心室组织中 IGF- 的调节作用在时间和方式上存有差异,心房 IGF- mRNA 在运动心脏重塑过程中发挥主要调节作用。而且在运动心脏重塑过程中 IGF- 在转录水平的表达先于原癌基因 $c-fos$ 、 $c-myc$ 及结构基因 MHC、MLC-2 的表达。IGF- mRNA 表达作为一种信息,传递到细胞核,从而使一些基因,如 $c-myc$ 、 $c-fos$ 等初始基因和结构基因 MHC、MLC-2 在转录水平的表达增高,继而编码调控心肌结构蛋白的合成,在运动性心脏重塑的发生中起调节启动因子和媒介作用。

(六) 儿茶酚胺

儿茶酚胺是人们熟知的交感神经递质,其生物学效应亦较为明确。近年,随着心脏内分泌功能发现,儿茶酚胺的心脏效应及其与其他心血管调节肽的作用关系也进一步引起广泛的关注,对其生物学效应也有了新的认识。儿茶酚胺不

仅作为神经递质释放入血,参与机体血液动力学、心脏射血功能及代谢调节,而且在心脏局部起神经内分泌作用,调节心源性激素的分泌以及心肌和血管平滑肌细胞的生长与增殖。

研究表明,从运动一开始就有交感肾上腺系统参与心血管机能变化,氧气和营养物质的供应及代谢过程的调节。由于交感神经兴奋和肾上腺髓质分泌功能增强,循环血中儿茶酚胺水平升高。增加心率和心肌收缩力,使心输出量增高。同时,使机体血液重新分布,内脏与皮肤血管选择性收缩,大量血液分配到运动肌肉,以适应运动时能量代谢的需求,目前研究已证实,当运动强度达到 50% ~ 70% $V_{O_2\max}$ 时,血浆儿茶酚胺水平明显升高,而且,随着运动强度的增大,血浆儿茶酚胺水平也不断增高,呈正相关关系。有关训练后血浆儿茶酚胺水平的研究结果不尽相同。有研究显示,经过耐力训练后交感神经兴奋性下降,血浆儿茶酚胺水平下降,再经急性运动时,血浆儿茶酚胺水平轻度升高,且增高程度明显低于未训练者。并用这一结果解释运动心脏综合症中心动过缓现象。但有研究认为,经过耐力训练后,安静状态下,运动员血浆儿茶酚胺水平无明显改变,但进行定量负荷时,运动员血浆肾上腺素水平较其对照升高更为明显。本研究结果显示,经过不同强度耐力训练后,安静状态下,血浆儿茶酚胺水平均无明显改变,但心肌中儿茶酚胺水平明显增高。众所周知,循环血中儿茶酚胺的主要来源是肾上腺髓质和组织中交感神经末梢。Williams 也曾报道,经过 15 周游泳耐力训练的大鼠心脏和肾上腺中儿茶酚胺含量明显高于对照组,但血浆儿茶酚胺无明显改变。说明经过耐力训练后,组织中儿茶酚胺的产生增加,但在安静状态下不释放入血,一旦投入运动时,则释放入血增强机体对运动的应激能力。同时,耐力训练可使组织中儿茶酚胺的贮备能力增强,并且其释放机制属调节式释放。经过耐力训练后,安静状态下,循环血中儿茶酚胺释放水平不高也有利于维持机体能量节省化和心肌功能的最大贮备。

研究发现,儿茶酚胺水平增高可刺激内皮素和心钠素的产生与释放过程。由于运动心脏自身神经—内分泌激素之间相互作用,对增强心肌泵功能、调节心肌结构增殖肥大、机体能量节省化状态、储备能力及有氧能力有重要意义。

总之,不同类型运动心脏内分泌激素的产生部位、储存形式、分泌水平及功能范围存在差异。耐力型运动心脏的内分泌功能表现在心房和心室的心血管调节肽的产生、储存及分泌水平相应改变,对增强心肌泵功能、有氧能力、机体能量节省化状态及储备能力有重要意义。力量型运动心脏的内分泌功能多表现在心室,在调节心肌结构增殖肥大、改善冠脉循环,加强心肌营养及功能代谢上起重要作用。运动心脏所产生的内分泌激素既可作为循环激素,如心钠素,调节机体血液动力学功能,缓冲运动中的血压变化,调节电解质平衡,维持内环境稳态;又可作为局部激素,如血管紧张素,降钙素基因相关肽和儿茶酚胺,调节心脏自

身的收缩性,加强心肌泵功能;调节冠状血管紧张性,改善心肌营养;调节心肌自律性,维持心脏正常舒缩功能;调节心肌结构的生长、增殖,产生心肌肥大,以适应运动中能量代谢的需求,提高有氧能力⁽²⁶⁾。此外,研究发现,耐力训练后心房组织中内皮素含量显著增高,与心房组织中心钠素的改变相一致,并证实内皮素的增高可促进血管内皮细胞中内皮素的产生过程。耐力训练后心室组织和血浆中内皮素水平的变化不显著,说明运动心脏为了调节自身血液动力学稳态,维持其血压、心率及心肌收缩性的平衡,协同与拮抗心钠素和儿茶酚胺的作用,使局部内皮素含量增高⁽²⁷⁾。研究还发现,力量训练后心肌组织与血浆中儿茶酚胺增高,说明力量型运动心脏儿茶酚胺的产生和分泌均增加,非调节性释放增加,分析力量项目运动员心率和血压相对高于耐力项目运动员的原因所在⁽²⁸⁾。运动心脏产生和分泌的激素和生物活性物质相互协同与拮抗,共同调节自身血液动力学稳态,维持运动心脏的舒缩功能储备,以适应运动中能量代谢的需求。

三、运动心脏细胞内钙的改变

研究表明,心肌细胞内游离钙是心肌肥大发生的重要媒介,在心肌肥大发生过程中细胞内游离钙发挥第二信使作用⁽²⁹⁻³¹⁾。诸多肽类激素、生长因子及儿茶酚胺等心血管调节肽是通过各自在心肌细胞的相应受体激活磷酸肌醇系统,再经过一系列中间体的作用,激活蛋白激酶C,使细胞内游离钙浓度升高,增高的细胞内游离钙浓度通过信使作用诱导原癌基因的初始表达及心肌结构蛋白基因的最终表达,产生心肌肥大⁽³²⁻³⁴⁾。已有研究显示,耐力训练后肥大的心肌组织中血管紧张素和儿茶酚胺及其受体水平增高,且应用血管紧张素转换酶抑制剂可以抑制心肌肥大的发生,说明运动心脏肥大的发生受神经-内分泌激素的调节⁽³⁵⁾。本实验室研究亦显示,运动性心肌肥大细胞内游离钙浓度增高,与运动心脏组织中某些神经-内分泌激素及其受体水平的改变一致,提示运动心脏肥大的发生与心肌细胞内游离钙浓度增高有关⁽³⁶⁾。

在运动心脏重塑过程中,尽管由于运动心肌细胞膜结构与功能的改变使胞膜对钙的结合与摄取能力增强及肌质网对钙的释放与摄取能力增强共同造成心肌细胞钙处于高功能状态,但在静息状态下,运动心脏仍能保持钙稳态,无胞内钙超载现象,说明重塑的运动心脏细胞内具有高度的调节机制,维持细胞内环境的稳态及高储备状态。而在心脏收缩时,心肌细胞游离钙水平增高,使运动心肌收缩时细胞内收缩结构钙可获得量增高。而心肌收缩时细胞内收缩结构钙可获得量增高是运动心脏结构与功能改变的重要细胞机制。我们知道,影响心肌收缩性的主要细胞因素有肌球蛋白、ATP酶活性,心肌细胞内游离钙的瞬变浓度及收缩结构

对胞内钙的敏感性,其中,胞内钙不仅是诱导心肌细胞兴奋与收缩耦联的重要耦联因子,而且是增强心肌纤维收缩速率及输出功率的关键环节。因此,心肌细胞内游离钙浓度的改变直接影响心肌收缩性,这也就不难解释耐力运动员心脏泵功能增强的缘由了。此外,研究还显示,运动性心肌肥大细胞内游离钙浓度增高的生物学效应在完全停止训练8周后消失,恢复到正常对照水平,说明运动性心肌肥大细胞内游离钙浓度的改变属可逆性改变,区别于病理性心肌肥大细胞内游离钙浓度的反常改变,进一步证实运动心脏肥大具有可恢复性,属可调节性生理性重塑的推断⁽³⁷⁾。同时,停训后运动性心肌肥大细胞内游离钙浓度的改变反过来也证实了细胞内游离钙浓度的改变是介导运动心脏结构与功能改变的重要因素。

四、运动心脏的可复性

众所周知,长期运动训练可产生心脏形态结构、收缩功能及内分泌功能的适应性改变。而运动心脏的适应性改变是心力储备增强的功能结构基础。目前研究表明⁽³⁸⁻⁴¹⁾,一段完全停止训练后运动心脏的某些适应性改变消失,基本复原到正常水平。主要表现在:

(1) 心脏重量下降,基本恢复到正常对照水平,运动心脏肥大的适应性反应消退;

(2) 心肌细胞线粒体数量下降,线粒体功能结构的退化,运动心脏氧化代谢和能量产生的功能结构的适应性反应消退;

(3) 心肌组织中毛细血管与肌纤维的比值下降,毛细血管腔的表面积密度和体积密度降低;

(4) 心肌收缩时细胞内收缩结构钙可获得量增高的生物学效应消失,恢复到正常对照水平;

(5) 心肌细胞中特殊分泌颗粒体密度和表面积密度下降,心钠素的产生,分泌及释放水平下降;

(6) 心肌中降钙素基因相关肽的产生,分泌及释放水平下降;

(7) 每搏心输出量和最大摄氧量下降。

长期停止训练后运动心脏的某些适应性改变消退,复原到训练前水平,说明运动心脏结构与功能的适应性重塑并非永久性改变,是可恢复的,具有可复性,区别于病理心脏的进行性和不可复性,进一步证实了运动心脏属可调节性、生理性重塑的本质。但从另一种意义上来讲,长期停止训练后运动心肌细胞结构与功能适应性的退化势必导致心肌有氧代谢功能和能量的产生过程的降低,运动心脏内分泌激素的自分泌、旁分泌、胞内分泌及周分泌功能下降,进而影响运

动心脏结构与功能的自身调节。这样,不仅影响到机体血液动力学功能的调节,运动中血压变化的缓冲;电解质平衡的调节,内环境稳态的维持。而且,影响到运动心脏自身收缩性与泵功能的调节;冠状血管紧张性及心肌结构的生长增殖。最终造成心搏量和最大摄氧量的下降,直接影响运动员的有氧耐力和运动能力。因此,在运动实践中应注意长期停止训练可使运动心脏结构与功能适应性退化的问题,合理安排由于伤病停止训练后的功能恢复训练。

五、运动心脏发生、发展与转归的调节

有关运动心脏的发生机制是现代运动心脏研究的热门课题。近年,随着细胞、分子生物学理论与技术的发展及应用,运动心脏的研究日趋深入,尤其心脏内分泌功能的发现,对于运动心脏结构与功能的发生、发展及转归有了新的认识。研究表明,运动心脏肥大的发生已不仅仅是由于血液动力学超负荷所致的细胞体积增大及相应亚细胞结构改变的简单过程,而是在神经体液因素调节下,尤其在心脏自身的自分泌、旁分泌及胞内分泌机制调控下的一类结构、功能及代谢诸方面的**心脏重塑(cardiac remodelling)**过程。目前研究发现,在运动心脏重塑过程中,心钠素、内皮素、血管紧张素、甲状腺素、降钙素基因相关肽、胰岛素样生长因子、儿茶酚胺及其相应受体起重要调节作用。上述调节因素经过一系列信息传递过程(Ca^{2+} , IP3),引起初始应答基因(癌基因 *fos*, *myc*等)和次级应答基因(心肌收缩蛋白基因 *MHC*, *MLC-2*, *Actin*等)在转录水平的表达,最终产生运动心脏结构与功能的重塑。

研究表明,原癌基因又被称为初始应答基因,其产物参与多种基因介导心肌重塑的发生过程⁽⁴²⁻⁴⁵⁾。在心肌生长和肥大过程中,首先检测到的心脏基因表达的变化为初始应答基因。初始应答基因的表达是多种体内和体外心肌肥大反应模型的特征性表现。长时间血液动力学超负荷所导致的心脏外形的重建过程也首先诱导的是初始应答基因的表达。研究发现,对体外培养的心肌细胞的牵拉可刺激其氨基酸的摄入和原癌基因 *c-fos* 的表达,但上述过程又可为蛋白激酶 C 抑制剂所抑制,提示机械负荷通过激活蛋白激酶 C 而直接刺激心肌肥大过程中初始应答基因的表达,无需激素的参与。但也有研究报道,多种自分泌和旁分泌激素所激活的心肌肥大反应是由通过诱导初始应答基因的表达而实现的。我们知道,在心肌细胞的生长和发育过程中,包括细胞增殖和增生两个主要过程,前者主要表现为心肌细胞数量的增多,而后者则为心肌细胞体积的增大。目前已知,原癌基因 *c-myc* 的表达参与调节心肌细胞的增殖与分化过程,而且心肌细胞从增殖到最终分化的转变过程也与 *c-myc* mRNA 丰度的下降过程同时

发生。研究还发现, *c-myc* mRNA 在心肌发育中的组成性表达既与心房肥大有关系,也与心室肥大有关系。*c-myc*和 *c-fos*的基因产物可抑制心肌细胞分化决定基因 *myoD1*和 *myogenin*的表达,从而抑制心肌细胞的分化。提示 *c-myc* mRNA的组成性表达在心肌发育中可能以增强心肌细胞的增生过程而参与心肌肥大发生的调节。研究结果发现⁽⁴⁶⁾经过耐力训练后,心房与心室中原癌基因 *c-myc*的表达存在明显差异,心房中原癌基因 *c-myc*的表达明显增高,而心室中 *c-myc*的表达则显著下降。分析其原因可能有二,一是,在耐力运动训练应激下,心肌中 *c-myc*主要为早期瞬间表达,在训练后几小时即快速表达,然后启动二级结构基因,如 α -actin、MLC-2、ANF等的表达,而自身表达则由于受到次级基因的反饋性抑制,因此,在运动训练后原癌基因 *c-myc*表达下降;有研究还发现⁽⁴⁷⁾在运动心脏重塑过程中,原癌基因 *c-fos*在运动后 10 min 即有表达,24 h 几乎降低到对照水平。也说明在耐力运动训练应激下,心肌中原癌基因为早期瞬间表达,在运动训练后 10 分钟即快速表达。其表达产物大多数作为次级基因表达的转录因子启动心肌结构基因的表达,对心肌细胞增殖起调控作用。再者,在运动心脏重塑过程中,心房与心室中 *c-myc*表达的触发机制可能存在差异。近年研究表明,心脏已不单单是一个循环动力器官,还是体内重要的内分泌器官,可以产生和分泌多种神经-内分泌激素,而心房正是心脏作为内分泌器官的功能结构单位。因而,耐力训练后心房与心室中原癌基因 *c-myc*表达水平上出现的明显差异也反映了在运动心脏重塑过程中,不同部位功能结构不同,发展结果不同,发生机制也各异。

有关在运动心脏重塑过程中次级应答基因即结构基因(MHC, α -actin、MLC-2、ANF等)的表达也有一些研究报道⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾。研究发现,许多心血管活性肽在心肌细胞收缩结构蛋白表型的改变上起重要调节作用⁽⁵²⁾,其中,内皮素和血管紧张素可以明显刺激心肌细胞初始应答基因和结构基因的表达,使心肌细胞收缩结构蛋白合成增加,产生心肌肥大。而且内皮素和血管紧张素诱导心肌基因表达和心肌细胞收缩结构蛋白合成时具有共同的信号传导途径⁽⁵³⁾。最近,有人发现,血管紧张素以剂量依赖性的方式诱导原癌基因 *c-fos*和 *c-myc*的表达,而原癌基因 *c-fos*和 *c-myc*的表达又作为刺激心肌结构蛋白基因表达的启动因子,促进心肌细胞收缩结构蛋白的合成过程。Green NK 等研究发现⁽⁵⁴⁾,甲状腺机能低下的大鼠心肌原癌基因 *c-myc*, *c-fos*和 *H-ras* mRNA 水平显著增加,用 3-碘甲状腺原氨酸后可逆转甲状腺机能低下的大鼠心肌 *c-myc*, *c-fos*和 *H-ras* mRNA 水平显著增加的生物学效应,但对正常甲状腺的大鼠心肌 *c-myc*和 *c-fos* mRNA 水平没有显著的影响。提示甲状腺素功能不仅对心肌结构基因的表达产生的直接影响,而且与原癌基因 *c-myc*, *c-fos*和 *H-ras*基因产物介导的信号传导途径产生相互作用。研究还发现,对实验大鼠施用

30 5-三碘甲状腺素原氨酸可使其左右心室重量增加,但左心室重量增加不伴随心肌肌球蛋白重链 MHC、c-myc、c-fos 和 H-ras 的 mRNA 水平的改变,而右心室重量的增加则伴随心肌肌球蛋白重链 MHC、c-myc、c-fos 和 H-ras 的 mRNA 水平的增加⁽⁵⁵⁾。提示左右心室对 30 5-三-碘甲状腺素原氨酸的刺激具有不同的反应机制,也说明不同心肌收缩蛋白基因的表达式在翻译水平上存在着不同的调控机制。研究还表明,运动性心脏肥大的发生不仅依赖于正常甲状腺功能的存 在,而且甲状腺素可以使 V1 型肌球蛋白含量增多及肌球蛋白重链表型优化,提示运动心脏结构重塑的发生过程受到甲状腺素的调节,甲状腺素可诱导原癌基因在转录水平的表达,并促进运动心肌中肌球蛋白重链 β -MHC 在翻译水平上表达。最近研究显示⁽⁵⁶⁾,压力和容量超负荷对心肌中 c-myc 和 c-fos 表达的影响类似于去甲肾上腺素的刺激,其中,心肌中原癌基因 c-fos mRNA 水平的升高先于 c-myc mRNA 的升高。而且,儿茶酚胺对心肌中 c-fos 表达的刺激较对于 c-myc 的刺激表现得更为明显和持久。如果在心脏压力和容量负荷过重的同时伴有去甲肾上腺素的刺激可在体内产生更为明显的心脏肥大,并可诱导原癌基因更早、更显著且更为持久的表达。这类连续性、放大式的诱导触发机制在心肌肥大发生过程中起着重要的媒介作用和信号放大功能。研究发现⁽⁵⁷⁾,经过 12 周耐力训练后,心房、心室中 MLC-2 的表达未见明显增强,提示在运动心脏重塑过程中,心肌收缩结构蛋白轻链 MLC-2 表型的改变不同于心肌收缩结构蛋白重链 β -MHC 表型的变化⁽⁵⁸⁾。一方面,说明心肌收缩结构蛋白轻链 MLC-2 表型在运动心肌收缩结构蛋白优化上作用不大。另一方面,说明心肌收缩结构蛋白轻链 MLC-2 表型的改变尚不能构成运动心肌收缩性和泵功能增强的功能结构基础。此外,是否耐力训练后心室和心房中 MLC-2 基因的表达式非显著性增强与运动心脏发生的时相性有关?尚待进一步研究探讨。研究发现,MLC-2 mRNA 在体内诱导的心肌肥大与 β -肾上腺素能受体激动有关,提示心肌 MLC-2 的表达式受儿茶酚胺的调节。此外,心肌 MLC-2 表达的调节与 ANF 和骨骼肌 α -actin 的表达式类似,通过蛋白激酶 C 的通路激活⁽⁵⁹⁾。提示诸多心血管活性肽可通过这一途径发挥作用。但调节部位与机制目前还尚不明了。研究发现,心血管调节肽 IGF-1 在运动性心脏重塑发生过程中起上调作用,且这种上调作用在运动心脏发生的早期即已启动,心房和心室组织中 IGF-1 的调节作用在时间和方式上存有差异,心房 IGF-1 mRNA 在运动心脏重塑过程中的发挥主要调节作用。在运动心脏重塑过程中 IGF-1 在转录水平的表达式先于原癌基因 c-fos、c-myc 及结构基因 MHC,MLC-2 的表达式⁽⁶¹⁻⁷⁰⁾。IGF-1 mRNA 表达式作为一种信息,传递到细胞核,使一些基因,如 c-myc、c-fos 等初始基因和结构基因 MHC,MLC-2 在转录水平的表达式增高,继而编码调控心肌结构蛋白的合成,在运动性心脏重塑的发生中起调节始动因子和

媒介作用。

总之,在运动心脏重塑过程中,次级应答基因受到刺激后应答反应较慢,其表达产物为心肌结构蛋白。有关运动心脏各类初始应答基因(癌基因)和次级应答基因(心肌收缩结构基因)的表达的研究方兴未艾,而且有关基因表达的调控机制目前还不十分清楚,因此,很多问题有待进一步研究探讨。

六、运动心脏与病理心脏的本质区别

运动心脏与病理心脏的区别是百年运动心脏研究争议最大的领域,其研究不仅仅涉及运动训练中强度与量的问题,而更重要的是关系到运动员的运动寿命、前途以及优秀运动员的培养与塑造的问题。因而,此论题成为运动医学监督的中心环节及运动医学研究的焦点,并受到体育界的广泛关注。

目前研究表明,从运动心脏和病理心脏的形态结构与功能代谢基础来看,运动心脏肥大的程度与其交感神经支配及交感神经递质水平相适应,运动心肌纤维的增长与其相应的毛细血管的增长相适应,运动心肌细胞和亚细胞结构的重塑与其氧化代谢功能相适应,运动心肌收缩蛋白表型、心肌细胞内钙及心肌收缩结构钙可获得量的重塑与其兴奋-收缩过程相宜。运动心脏内分泌功能的重塑有利于调节其自身结构与功能的协调发展。这样,运动心脏的结构与功能的适应性重塑使其具备良好的功能储备,以胜任运动时能量代谢的需求。而病理心脏的形态结构重塑与其功能代谢不相匹配,病理心脏肥大往往是进行性增大,交感神经的增长落后于心脏肥大的增长,毛细血管的增长落后于心肌纤维的增长,心肌细胞和亚细胞结构的重塑落后于其氧化代谢的需求,心肌收缩蛋白表型的重塑落后于心肌兴奋与收缩过程的需求,心肌细胞内钙及心肌收缩结构钙可获得量的重塑与其兴奋-收缩过程相左。因而,病理心脏的发展与转归是进行性的、不可逆的。此外,运动心脏的可复性表明,一旦停止运动训练,运动心脏肥大及其功能结构的改变可以消退与恢复,进一步证实了运动心脏生理性、调节性重塑的本质。这正是运动心脏与病理心脏区别的根本所在。因此,运动心脏的发展与转归是良好的、健康的。

七、新技术对运动心脏研究的推动

一个世纪以来,随着生物医学理论与技术的发展与进步,运动心脏研究从大体研究逐步深入到组织、细胞、亚细胞以及分子水平的微观研究。尤其20世纪80年代以来,运动心脏研究之所以取得了长足的进展,得益于现代细胞与分子

生物学技术与方法的建立与发展,主要体现在以下几个方面:

(一) 从定性到定量研究

自17世纪显微镜用于医学诊断与研究以来,传统的显微形态学研究多采用定性观察与描述,少数显微形态计量分析也仅限于二维结构水平,很难客观反映细胞本来的三维结构。20世纪80年代以来,随着数学与计算机科学的进展,数学家与形态学家共同合作把显微镜直接观察的平面(二维)形态图像,通过数学方法推导衍化为三维空间结构,并建立了生物体视学(bio-sterology),用以进行细胞显微形态计量分析。这是三个世纪以来细胞生物学研究技术的一项重大革命。

就形态特征而言,细胞有形成分主要分为三类,一是膜结构,包括质膜、核膜、线粒体膜、内质网膜、高尔基复合体膜、毛细血管内皮细胞膜等;二是颗粒结构,包括线粒体、溶酶体、微体、分泌颗粒等;三是纤维结构,包括微管、微丝。无论是膜、颗粒,还是纤维,任何一种结构在空间均占一定体积,即均呈三维结构。因此,细胞形态计量学的内容就是将显微镜下所观察到不同形态(点、线、面)三维结构重现并数字化,定量反映出细胞结构特征。20年来,随着生物体视学的建立,显微形态计量技术的发展及自动显微图像分析系统的建立,使运动心脏显微形态学研究进入了一个精确、客观、并以量的概念反映形态结构变化的阶段,避免了以往定性观察难免的主观臆测和视觉误差。

目前,运动心脏的心房、心室肌细胞、大血管及毛细血管超微结构方面的定量研究参数亦更趋功能化和合理化,比较成熟显微形态计量参数及应用范围⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾如下:

1. 评定运动心肌线粒体氧化代谢功能的计量参数

(1) 线粒体体积密度 $[V(m) v]$, 即单位体积心肌细胞胞质中线粒体体积的大小,用以表示心肌细胞中线粒体的多少。

(2) 线粒体密度与肌原纤维体密度比值 $[V(m) v / V(f) v]$, 为一结合性参数,用以评定心肌细胞中能量代谢状况。

(3) 线粒体内膜和嵴表面积密度 $[S(cr + i) v]$, 即单位体积心肌细胞胞质中线粒体表面积的大小,用以评定心肌细胞氧化磷酸化及能量产生的功能结构的多少。

(4) 线粒体内膜和嵴体积密度 $[V(cr + i) v]$, 即单位体积心肌细胞胞质中线粒体体积的大小,用以评定心肌细胞氧化磷酸化及能量产生的功能结构的大小,直接反映心肌能量代谢情况。

2. 评定运动心脏内分泌激素产生的功能结构的计量参数

(1) 心房特殊分泌颗粒的体积密度 $[V(sg) v]$, 即单位体积心肌细胞胞质中

心房特殊分泌颗粒体积的大小,用以评定心肌细胞中内分泌激素产生的功能结构的多少和储存量的多少。

(2) 心房特殊分泌颗粒的表面积密度 $[S(\text{sg})v]$,即单位体积心肌细胞胞质中心房特殊分泌颗粒面积的大小,用以评定心肌细胞中内分泌激素产生的功能结构的大小和功能活性的强弱。

(3) 心房特殊分泌颗粒的数密度 $[N(\text{sg})a]$,即单位体积心肌细胞胞质中心房特殊分泌颗粒数量的多少,用以评定心肌细胞中内分泌激素产生的功能结构的多少和储存量的多少。

(4) 高尔基复合体的体积密度 $[V(\text{gi})v]$,即单位体积心肌细胞胞质中高尔基复合体体积的大小,用以评定心肌细胞中加工生产内分泌激素的功能结构的多少。

(5) 高尔基复合体的表面积密度 $[S(\text{gi})v]$,即单位体积心肌细胞胞质中高尔基复合体面积的大小,用以评定心肌细胞中加工生产内分泌激素的功能结构的多少与活性大小。

3. 与心肌组织供氧及氧化过程有关的毛细血管计量参数

(1) 毛细血管数密度 $[N(\text{cap})a]$,即单位面积心肌组织中毛细血管的根数,用以评定心肌组织中毛细血管的多少。

(2) 毛细血管与心肌纤维比值 $[N(\text{cap})a/N(\text{f})a]$ 。用以评定心肌组织中每个心肌纤维的供血情况。

(3) 毛细血管腔体积密度 $[V(\text{cap})v]$,即单位体积心肌组织中毛细血管腔的容积,用以评定心肌组织中毛细血管的血流量。

(4) 毛细血管腔表面积密度 $[S(\text{cap})v]$,即单位体积心肌组织中毛细血管腔的表面积,用以评定心肌组织中毛细血管的氧气弥散面积。毛细血管壁到心肌细胞的最大距离 (R) ,即心肌细胞最大氧气弥散距离。反映心肌细胞氧气弥散效率。

(二) 从死细胞到活细胞研究

心肌活细胞研究,一直是形态学界的夙愿。多少年来,由于细胞分离、培养技术,特别是观察手段的限制,使其难以实现。20世纪90年代初,激光共聚焦显微镜及其新型探针的问世使在不影响心肌细胞活性的基础上活细胞的形态学研究得以实现。

激光共聚焦显微镜(laser confocal microscopy)是继计算机图像分析技术后现代细胞生物学研究技术的又一项重大进展,它在光学显微镜的基础结合了激光与计算机图像分析处理技术将光学成像的分辨率提高了30%~40%。激光共聚焦显微镜集图像分析仪、流式细胞仪及显微分光光度计之功能为一身,通过

特异性荧光染色不仅可对细胞内线粒体、溶酶体、内质网、细胞骨架、结构蛋白、酶类、受体、DNA、RNA含量及分布进行定量与定性分析,还可对细胞内离子含量、分布及动态变化进行分析,因此,激光共聚焦显微镜又被称为“细胞工作站”。

研究发现,细胞内游离钙作为第二信使广泛参与细胞生理活动的调节过程。一方面,在心肌细胞增殖过程中,胞内游离钙介导神经内分泌激素刺激细胞增殖基因的表达,诱发心肌细胞增殖肥大的发生。另一方面,在心肌收缩过程中,胞内游离钙作为耦联因子诱发心肌细胞兴奋与收缩的耦联过程进而产生心肌收缩。因此,心肌细胞内游离钙的变化直接涉及运动性心脏结构与功能的重塑的发生过程。长期以来,由于方法学限制,很难直接分析测定细胞内游离钙浓度的改变。近年,随着现代细胞生物学技术的进展,激光扫描共聚焦显微镜的问世,尤其新一代钙指示剂 Fluo-3/AM 的开发,在不影响细胞活性基础上对胞内游离钙进行动态分析,解决了多年来胞内游离钙研究的方法学问题,使活细胞内游离钙的研究得以实施。通过第三代钙荧光指示剂 Fluo-3/AM 负载,在激光共聚焦显微镜下通过图像扫描方式分析处理出静息与收缩状态下心肌细胞内钙的荧光共聚焦图象,并采用荧光强度值表示静息时心肌细胞游离钙含量,标准化峰值表示心肌细胞收缩时胞内游离钙的变化。为运动心脏肥大发生机制的研究提供了有效的手段,也使运动性心脏肥大发生机制的探讨进一步深入。

(三) 从形态到功能研究

多少年来,心肌组织细胞学研究多以形态观察为主,通过心肌细胞内结构的形态与数目的变化间接反映各功能结构的功能状态。然而,免疫组织细胞化学技术的发展,使人们能在组织细胞原位直接了解细胞结构的功能变化及特异性功能活性物质的活性与分布。使运动心脏的形态学研究定位更准确、更具特异性,实现了形态与功能的完美结合。

免疫组织细胞化学技术 (immunocytochemistry) 是利用特异性抗原抗体反应在组织细胞原位上显示和研究某特定物质的免疫化学性质与功能特征的方法。为了显示某种特异性抗原抗体反应,往往预先将某种标记物结合在抗体上,如荧光、酶、放射性及高电子密度产物等。借助标记物在光、电镜下进行定性与定量观察。免疫组织细胞化学技术的特点决定了其具有灵敏度高、特异性强、定位准确的优点。因此,此项技术应用广泛于组织细胞中蛋白质、多肽类、多糖类及核酸类活性物质的定位、定性与定量研究。近年,应用胶体金免疫组织细胞化学技术,对运动心肌中心房利钠多肽功能活性进行了定量研究,展示了心源性激素的储存形式、功能结构及功能活性,为运动心脏内分泌功能的研究提供了实验依据。此外,在运动性心肌微损伤研究方面,应用 DNA 缺口末端标记 (TUNEL) 法,在用能断裂核苷链生成 3'-OH 末端 DNA 片断的端粒酶 (terminal deoxynucleoti-

dyl transferase, TdT) 标记 DNA 片段结合荧光素 (fluorescein) 后用连接着辣根过氧化物酶 (POD, 或 HRP) 或碱性磷酸酶 (AP) 的抗荧光素抗体复合, 在荧光显微镜下观察肌细胞凋亡复合物的改变。还通过酶联免疫分析, 观察在肌细胞凋亡时, 细胞染色体 DNA 断裂, 产生的核小体 DNA 可与核心组蛋白 H2A, H2B, H3 和 H4 紧密结合, 形成复合物的情况, 在组织细胞原位上确定凋亡细胞的存在, 为运动性心肌微损伤及运动性心律失常机制的探讨提供了实验依据。

(四) 从细胞到基因研究

自 20 世纪中叶 DNA 双螺旋模板学说的提出、基因调控操纵子理论的问世以及 DNA 限制性内切酶的发现, 奠定了现代分子生物学与基因工程技术的基础。目前已建立了一整套 DNA 体外重组技术, 使得生物技术与生命科学发生了划时代的突破和历史性的变革, 这一科技进步震撼了人类社会。人们预言, 21 世纪将是生命科学的世纪, 基因工程为主导的生物技术将影响一个国家的经济前途, 并以巨大的活力推动社会生产力的飞速发展。

分子杂交技术 (molecular hybridization) 作为分子生物学研究的一项最基本的技术, 是在 DNA 复性动力学基础发展起来的, 是指具有互补碱基序列的两条核酸单链之间在一定条件下通过氢键形成双分子的过程。又称核酸杂交。利用这一原理可将已知的核酸分子带上放射性或非放射性标记作为探针 (probe), 用于样品中与探针有同源性序列的特异性 DNA 或 RNA, 并进行定性与定量分析。分子杂交技术的发展为遗传信息的载体 DNA 和 mRNA 的研究提供了有效的工具。根据分子杂交反应所处的体系的不同, 可将分子杂交分为液相杂交、固相杂交和原位杂交。在运动心脏肥大发生机制研究中, 诸学者应用固相杂交 (dot blotting, Northern blotting, southern blotting) 和原位杂交技术, 对心肌组织中初始应答基因 (原癌基因 *c-fos*) 和次级应答基因 (心肌收缩蛋白基因 α -MHC, β -MHC *actin*) 的表达水平进行了定量分析, 为运动心脏肥大发生机制的探讨提供了重要实验依据。

定量反转录聚合酶链反应技术 (RT-PCR) 是近年飞速发展并成熟的又一项分子生物学技术, 是检测 mRNA 的一种快速而方便的方法。其原理是基于内参照与目的基因的 mRNA 在同一体系中反转录并共扩增后, 由于内参照表达的稳定性, 故可根据内参照扩增的 DNA 量而反推出目的基因的模板量, 即目的基因的 mRNA 量。其中的内参照可以分为多种, 如管家基因、已知一定量的 mRNA、或突变的目的基因 mRNA 等。不同的方法各有千秋。我们常用的内参照为管家基因-核糖体基因中的 18S, 截取其中 5-端的 400 bp 作为内参照而检测目的基因的表达。本方法主要优点在于其方便快捷。由于其内参照与目的基因的共扩增而避免了操作中的系统误差, 而且, 使用针对每个目的基因的特异性引物

又保证了此法具有较高的特异性,故特别适用于大规模基因表达的分析。目前,已应用此项先进的分子生物学技术对运动心脏中心房和心室的初始应答基因(原癌基因 *myc*)、调节肽(胰岛素样生长因子 *IGF*)和次级应答基因(心肌收缩蛋白基因 *MLC-2*)的表达水平进行了定量观察,使得运动心脏肥大发生机制的探讨又向前迈进了一步。

生物芯片技术(Biochip)是通过微加工工艺在厘米见方的芯片上集成有成千上万个与生命相关的信息分子,将生命科学研究中所涉及的不连续的分析过程(如样品制备、化学反应和分析检测),利用微电子、微机械、化学、物理技术、计算机技术在固体芯片表面构建的微流体分析单元和系统,使之连续化、集成化、微型化,是一种高通量检测技术,可以允许研究人员同时测定成千上万个基因的表达谱、变异谱及其作用方式,几周内能获得其他传统方法几年乃至几十年才能得到的信息,其最大特点是大规模、高通量、灵敏性高、准确性高、快速简便,解决了以往研究技术的繁杂与效率低的问题。最近,我们正应用此项技术对于运动心脏肥大发生过程中各类调节因子的表达谱和变异谱展开研究,期望能得出有益的结果。

八、运动心脏研究展望

随着现代分子生物学技术方法与理论的不断进展与完善,心脏学研究,尤其心脏内分泌学研究方面,在心肌生长的分子生物学基础,心血管调节肽的发现与研究上取得了很大的进展。也为运动心脏的发生机理的研究找到了“共同语言”,提供有效的研究技术手段与理论基础。运动心脏作为运动人群特有的肥大心脏在竞技运动中作用愈来愈引起教练员、有关专家及运动员的重视。经过百年的研究与探讨,目前,已在不同类型运动心脏的形态结构与功能的特点,不同类型运动心脏结构与功能改变的组织细胞学基础,运动心脏的内分泌改变特征,运动心脏肥大发生的调节因素,运动心脏肥大发生的某些初级基因(*c-fos*, *c-myc*)、调节肽(胰岛素样生长因子 *IGF*)及次级基因(*MHC*, *MLC2*, *-actin*)的表达,运动心脏与病理心脏的本质差别及运动心脏的可复性问题方面取得了一些成果。但仍存在着许多亟待研究与解决的问题,比如,运动心脏的分子生物学基础,运动心肌收缩蛋白(*MHC*, *MLC*, *Actin*)与调节蛋白(*TM*, *Tns*)表型的改变,运动心脏发生过程中初级(*ras*, *jun*)与次级基因(*MHC*, *MLC*, *ANF*)表达的调控,运动心脏发生过程各心血管调节肽(生长因子,内皮素,降钙素基因相关肽,血管紧张素,儿茶酚胺,神经肽酪氨酸,速激肽,缓激肽,阿片肽,抗心律失常肽)及其受体的对于基因表达水平的功能作用及作用机制,运动性心律失常的病因

与发生机制,运动员心脏的发展与转归,大众运动的的心脏问题等。总之,随着大众体育的广泛开展,运动心脏的研究领域会更宽广,研究前景会更广泛。

推荐读物

1. 曲绵域等.实用运动医学.北京:人民体育出版社,1996
2. 常芸.运动心脏的实验研究.北京:人民体育出版社,1998
3. 张茜衡等.医学分子遗传学.北京:北京医科大学出版社,1999

参考文献

1. Rost R. Athlete's heart— a review of its historical assessment and new aspects. *Int J Sports Med*, 1983, 4: 147
2. Baldwin KM, et al. Effects of chronic exercise on biochemical and functional properties of the heart. *Med Sci Sports Exer*, 1985, 17: 522 ~ 528
3. Tate A, et al. Enhanced calcium uptake of cardiac sarcoplasmic reticulum in exercise— trained old rats. *Am J Physiol*, 1990, 258: 431 ~ 435
4. Aversa P, et al. Effects of strenuous exercise on the left myocardium in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 1985, 17: 587
5. Aversa P, et al. Morphometry of right ventricular hypertrophy induced by exercise. *Cir Res*, 1983, 52: 57
6. Penpargkul S, et al. Contractile proteins and sarcoplasmic reticulum in physiological cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*, 1981, 241: 263
7. Penpargkul S, et al. Effect of physical conditioning on cardiac mitochondria function. *J Appl Physiol*, 1978, 45: 978
8. Scheuer J, et al. Physiological cardiac hypertrophy corrects contractile protein abnormalities associated with pathological hypertrophy in rats. *J Clin Invest*, 1982, 70: 1300
9. Pierce GN, et al. Effects of chronic swimming training on cardiac sarcolemmal function and composition. *J Appl Physiol*, 1989, 86: 1715 ~ 1721
10. 汤健等.循环系统的内分泌功能.北京:北京医科大学出版社,1989
11. Ashall L. Cardiac remodelling. *Br Heart J*, 1994, 72: 315 ~ 316
12. Zanchetti A, et al. The renin— angiotensin system and heart. *Am J Med* 1985; 85: 3 ~ 10
13. Williams DA, et al. Mechanisms of calcium release and propagation in cardiac cell, 1993, 14: 724 ~ 735
14. Sir FM, et al. Depressed intracellular calcium transients and contraction in

myocytes from hypertrophied and failing guinea pig heart. *Am J Physiol*, 1991, 261: 514 ~ 530

15. Chien KR, et al Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptative physiologic response. *FASEB J*, 1991, 5: 3037 ~ 3046

16. Beford TG, et al $V_{O_{2max}}$ of rats and its changes with various experimental procedure. *J Appl Physiol*, 1979, 47: 1278 ~ 1382

17. Powell, et al Rapid technique for the isolation and purification of adult cardiac muscle cells having respiratory control and tolerant to calcium. *Biochem Biophys Res Commun*, 1976, 72: 327 ~ 328

18. Farmer BB, et al Isolation for calcium tolerant myocytes from adult rat hearts. *Life Sci*, 1983, 33: 1 ~ 5

19. Laughlin MH, et al Effect of exercise training on intracellular free Ca transient in ventricular myocytes of rats. *J Appl Physiol*, 1992, 73 (4): 1441 ~ 1448

20. 常芸等. 耐力训练后心房超微结构和心房肽免疫细胞化学改变. *体育科学*, 1993, 13(2): 47 ~ 50

21. 常芸等. 不同类型运动心脏的内分泌改变特征. *中国运动医学杂志*, 1996, 15(3): 162 ~ 169

22. Freund BJ, et al Hormonal and vascular fluid responses to maximal exercise in trained and untrained males. *J Appl Physiol*, 1987, 63: 669 ~ 671

23. Foncea R. Insulin-like growth factor I activates multiple signal transduction pathways in cultured rat cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 1997, 272: 19115 ~ 19124

24. Koistinen H, Selenius L, Ylikorkala O, et al Effect of marathon run on serum IGF-1 and IGF binding protein-1 and 3 levels. *J Appl Physiol*, 1996, 80: 760

25. Duerr L, Huang H, Miralickbar HR, et al Insulin-like growth factors enhances ventricular hypertrophy and function during the onset of experimental cardiac failure. *J Clin Invest*, 1995, 95: 619 ~ 627

26. Somers VK, et al ANP is released by dynamics exercise in men. *Hormonal Metabolism and Res*, 1986, 18: 871 ~ 873

27. Petzel DH, et al ANP release due to physical exercise. *Clin Endocrin*, 1987, 65: 194 ~ 196

28. Williams JK, et al Response of plasma ANF to exercise. *Eur J Appl Physiol*, 1988, 57: 399 ~ 401

29. 李维根等. 血管紧张素在运动性心肌肥大中的作用. *中国运动医学杂志*, 1994, 13(3): 133 ~ 135

30. 汤健. 心脏内分泌的一种循环激素——心钠素. 北京: 北京医科大学出版社, 1990
31. 侯香玉等. 游泳训练对心肌 β_1 受体及其亚型的影响. 中国运动医学杂志, 1992, 11(2): 67. Levin GT, et al. Exercise conditioning increaseing rat myocardial calcium uptake. J Appl Physiol 1986; 60: 1673 ~ 1679
32. William RS, et al. Physical Conditioning member receptor sor cardiac regulation hormones. Cardiovasc, 1980, 14: 177
33. Simpson P et al. Stimulation of hypertrophy of rat heart cell through β_1 receptor and induction of beating β_1 receptor and β_2 receptor interaction. Circ Res, 1985, 56: 884
34. Long CS, et al. β_1 receptor Stimulation in hypertrophy of cultured heart cells. J Clin Invest, 1989, 83: 1078
35. Moor RL, et al. Effect of training on β_1 receptor in rat heart. J Appl Physiol, 1982, 52: 1133
36. Schulz I, et al. Modulation of intracellular free Ca^{2+} , concentration IP3—sensitive and IP insensitive norm itochondrial Ca^{2+} pools. Cell Calcium, 1989, 10: 325 ~ 336
37. Tibbts GJ, et al. $Na^+ - Ca^{2+}$ exchange in cardiac sacolmma modulation of Ca^{2+} affinity by exercise. Am J Physiol, 1989, 256: C638 ~ 643
38. Tibbits GJ, et al. Regulation of myocardial contractility. Med Sci Sports Exerc, 1991, 23(10): 1140 ~ 1144
39. Michael J, et al. Inositol phosphates and cell signalling. Nature, 1989, 341(21): 197 ~ 205
40. Williams DA, et al. Spontaneous and propagated calcium release in isolated cardiac myocytes viewed by laser confocal microscopy. Am J Physiol, 1992, 262: C731 ~ 742
41. Lauphlin MH, et al. Biochemical characterization of the exercise trained porcine myocardium. J Appl Physiol, 1991, 71: 229 ~ 235
42. Komuro I, et al. Molecular mechanism of cardiac hypertrophy and failure. Clin Sci, 1994, 87: 115 ~ 135
43. James P, et al. Abnormal intracellular calcium handling. Circulation, 1990, 81: 21 ~ 33
44. Carre F, et al. Arrhythmogenicith of hypertrophied and senescent heart and relationship to membrane proteins involved in the altered calcium handling. Cardio Vasc Res, 1993, 27: 1784 ~ 1789

45. Rozich JD ,et al Load effects of gene effect during cardia hypertrophy. J Mol Cell Cardiol, 1995, 27 :48
46. Williams DA .Quantitative intracellular calcium imaging with laser scanning confocal microscopy. Cell Calcium , 1990 , 11 (9) :589
47. Williams DA ,et al Mechanisms of release and propagation in cardiac cells. Cell Calcium , 1993; 14:371 C- myc expression and its role in patients with chronic aortic regurgitation. Circulation, 1997 Nov 4, 96(9 Suppl) :837
48. Chien KR , et al Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response. FASEB J, 1991 Dec, 5 (15) :3037 ~ 3046
49. Meghji P, et al Regional workload induced changes in electrophysiology and immediate early gene expression in intact in situ porcine heart. J Mol Cell Cardiol, 1997 Nov, 29 (11) :3147 ~ 3155
50. Komuro I, et al Molecular mechanism of cardiac hypertrophy. Circ J, 1990 May, 54 (5) :526 ~ 534
51. Komuro I, et al Stretching cardiac myocytes stimulates protooncogene expression. J Biol Chem , 1990 Mar 5, 265 (7) :3595 ~ 3598
52. Jackson T, A et al The c- myc proto- oncogene regulates cardiac development in transgenic mice. Mol Cell Biol, 1990 Jul, 10 (7) :3709 ~ 3716
53. Chen WH , et al Angiotensin induces c- fos and c- myc proto- oncogene expression in left ventricle, 1995 Feb, 47 (1) :59 ~ 64
54. Green NK , et al Regulation by thyroid status of c- myc, c- fos and H - ras in the rat myocardium. J Endocrinol, 1991 Aug, 130 (2) :239 ~ 244
55. Green NK , et al Regulation of beta myosin heavy chain, c- myc and c- fos proto- oncogenes in thyroid hormone- induced hypertrophy of the rat myocardium. Clin Sci (Colch) , 1993 Jan, 84 (1) :61 ~ 67
56. Kolbeck- Rulmkoerff C, et al Effect of pressure and volume overload on proto- oncogene expression in the isolated working rat heart. Cardiovasc Res, 1993 Nov, 27 (11) :1998 ~ 2004
57. Snoeckx LH , et al Expression and cellular distribution of heat- shock and nuclear oncogene proteins in rat hearts. Am J Physiol, 1991 Nov, 261 (5 pt2) :1443 ~ 1451
58. Roffe C, et al The effect of afterload and angiotensin on proto- oncogene mRNA levels in the isolated working rat heart. Cardiovasc Res, 1996 Jun, 31 (6) :907 ~ 916

59. Bruneau BG , et al Selective changes in natriuretic peptide and early response gene expression in isolated rat atria following stimulation by stretch or endothelin- 1. *Cardiovasc Res*, 1994 Oct, 28(10) : 1519 ~ 1525
60. 祁永梅等 ,运动心脏重塑过程中 IGF- I 基因的表达 .*中国运动医学杂志* , 2002 , 21(6) : 565 ~ 570
61. Wong KK , et al A role for c- Abl in c- myc regulation. *Oncogene*, 1995 Feb 16 , 10(4) : 705 ~ 711
62. Paice AG , et al The effect of starvation and ethanol on c- myc messenger expression in the heart. *Biochem Soc Trans*, 1996 May, 24(2) : 212
63. Hannan RD , et al Localization of c- myc protooncogene expression in the rat heart in vivo and in the isolated, perfused heart following treatment with norepinephrine. *Biochem Biophys Acta*, 1994 Apr 6, 1217(3) : 281 ~ 290
64. Piano. Cellular and signaling mechanisms of cardiac hypertrophy. *J Cardiovasc Nurs*, 1994 Jul, 8(4) : 1 ~ 26
65. Chen SC , et al Inhibition of left ventricular hypertrophy and expression of proto- oncogenes c- myc other than c- fos in myocardium by early captopril treatment in SHR rats. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*, 1995 May, 16 (3) : 217 ~ 222
66. Fujitani N , et al Immunocytochemical detection of enhanced expression of c- myc protein in the heart of cardiomyopathic hamster. *Mol Cell Biochem* , 1997 Apr, 169 (1-2) : 73 ~ 78
67. Holder EL , et al Molecular remodelling in hypertrophied hearts from polyomavirus large T- antigen transgenic mice. *Mol Cell Biochem* , 1995 Nov 22 , 152(2) : 131 ~ 141
68. Green NK , et al Transfection of cardiac muscle: effects of overexpression of c- myc and c- fos proto- oncogene proteins in primary cultures of neonatal rat cardiac myocytes. *Clin Sci (Colch)* , 1997 Feb, 92(2) : 181 ~ 188
69. Negro N , et al Expression of c- myc proto- oncogene in hearts and cultured smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens Suppl*, 1998 , Dec, 6(4) : 128 ~ 130
70. Shida M , et al Effects of age on c- fos and c- myc gene expression in response to hemodynamic stress in isolated, perfused rat hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 1993 Sep, 25(9) : 1025 ~ 1035

第五章

运动与氧自由基和抗氧化系统

[学习目标] 学习有关氧自由基和抗氧化剂领域的背景知识和最新进展,重点掌握与运动有关的自由基产生的生化和分子机制;系统学习细胞抗氧化系统,重点掌握对急性运动和慢性运动的反应。

[摘要] 剧烈运动可增加机体氧耗并引起细胞内氧化—抗氧化稳态失衡。目前已明确运动时细胞内自由基产生的主要来源有线粒体电子传递链、黄嘌呤氧化酶和中性粒细胞。活性氧(ROS)可对由抗氧化酶(SOD、CAT和GPX)、抗氧化维生素(VitE、VitC和胡萝卜素)、谷胱甘肽和其他小分子抗氧化剂组成的细胞抗氧化系统造成威胁。抗氧化维生素和谷胱甘肽储备下降可增加机体组织运动时发生氧化损伤的机会。然而,酶和非酶抗氧化剂对急性运动和慢性运动能作出适应,这一适应可部分归因于细胞内多个对氧化敏感、并利用ROS作为信号分子的信号传导途径。这种氧化和抗氧化之间的平衡提示运动训练和抗氧化剂补充对经常锻炼的人群有积极的保护作用。

近20年的研究表明,伴随剧烈运动产生的氧自由基是细胞和组织损伤的主要原因之一。运动中或运动后机体的耗氧增加,或者是特定通路的激活,是活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生的主要来源⁽¹⁻³⁾。ROS可通过一系列的生化反应在众多器官组织中引起细胞内环境的进一步氧化,称为“氧化应激”。为抵消活性氧的损伤效应,高级生命体经过长期生物进化,形成有效的抗氧化系统⁽⁴⁻⁶⁾。抗氧化系统由抗氧化酶、维生素或它们的前体物质(抗坏血酸,β-生育酚、β-胡萝卜素)、谷胱甘肽(GSH)和其他一些小分子抗氧化剂组成。每个抗氧化成分在细胞中既有其独特的功能,又有各成分之间的互补作用⁽⁴⁾。而且,一些特定的抗氧化物如谷胱甘肽可在各器官之间进行转运⁽⁷⁾。一般认为,细胞对轻度的氧化应激有充分的抗氧化储备,以保证不至于发生严重和长期的损伤。然而,大多数抗氧化物的保护余地相对有限。因此,

当 ROS 产生过量,或由于受抑制及营养缺乏导致抗氧化保护能力减弱时,则可能产生广泛的细胞和组织损伤并导致多种病理紊乱⁽⁵⁾。氧化应激可进一步导致 ROS 的产生,形成恶性循环。有大量研究表明,不适应的运动和剧烈运动可引起氧自由基与抗氧化系统之间的失衡,偏向于 ROS 的生成^(8,9)。这种抗氧化系统内稳态的紊乱,与运动中和运动后发生的许多生理紊乱有关,如疲劳、肌肉酸痛、肌纤维断裂和免疫功能受损^(3,10,11)。然而,最近的研究发现,ROS 还有另外一个重要的功能,即可通过对氧化还原敏感的信号传导途径调节抗氧化酶对运动训练的适应⁽¹²⁾。

本章主要包括两部分内容:有关运动引起的细胞氧化应激和损伤机制的主要学说;有关细胞抗氧化应激的长期和短期适应,最后简短介绍 ROS 与信号传导的关系。

一、运动中氧自由基的产生

除最原始的厌氧生物外,大多数生命体都是利用氧作为电子终端的受体去氧化各种储存的能源物质,为各种生命活动提供能量⁽⁵⁾。在真核细胞,这一过程主要发生在线粒体,其中大多数的氧分子可还原成水。然而,根据电子回旋受限理论,氧分子不能一次全数接受,而必须逐个接受还原所需的 4 个电子,从而产生单价还原的氧中间产物及其氢化物。这种不完全氧化可生成超氧负离子($O_2^{\cdot-}$)、双氧水(H_2O_2)以及羟自由基($\cdot OH$),依次代表 1、2、3 个电子的氧还原中间产物⁽⁵⁾。这三种活性氧的共性是得电子倾向强烈,化学结构不稳定,以致容易引起细胞组分的损伤,但彼此在化学特性和损伤潜力方面又有差别⁽⁴⁾。 $\cdot OH$ 是最活跃的自由基,可攻击所有的生物成分,仅受扩散速度的限制;尽管 H_2O_2 并不是严格意义上的自由基,但由于其较稳定和易扩散,从而可攻击远离其产生部位的细胞成分。

除线粒体呼吸链外,在呼吸爆发中细胞通过吞噬作用清除异物也产生自由基⁽¹¹⁾。通常这一过程是有益的,但也会不加区别地造成细胞潜在的氧化损伤⁽³⁾。此外,氧还在细胞其他代谢途径中接受电子,诸如嘌呤核苷降解,D-氨基酸氧化,细胞色素 P_{450} 和儿茶酚胺的自身氧化等。据估计,1 个正常细胞每天可产生 $2 \times 10^{10} O_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2 ,相当于 3.3×10^{-14} 摩尔⁽¹³⁾。细胞内各种物质(包括遗传物质)持续与氧自由基接触反应被认为是机体衰老的主要机制⁽¹⁴⁾。

有关自由基可能在运动引起的组织损伤中起重要作用的文献报道最早见于 20 世纪 70 年代末和 80 年代初期^(15~16),目前普遍认为自由基的产生与剧烈运

动即刻或运动后的许多细胞、组织、器官水平的紊乱有直接关系^(1-3,8,9)。利用电子顺磁共振技术(EPR),许多学者直接证明了运动时骨骼肌和心肌的自由基生成均高于静息状态⁽¹⁶⁻¹⁸⁾。Reid⁽¹⁹⁾等用DCF(细胞内荧光探针)技术研究发现膈肌收缩可产生 $O_2^{\cdot-}$,并能够将ROS释放到肌肉细胞以外。作者的研究小组也发现,急性运动大鼠的骨骼肌和心肌组织匀浆的DCF氧化速度均高于安静对照组^(20,21)。然而,有关运动引起自由基产生提高的生化机制很大程度上还只是处于论证阶段,目前已经被提出或已得到证明的有下列几个生化通道,分别在不同的生理状态下和不同的细胞、组织器官中被激活。

(一) 线粒体电子转移链

真核细胞主要通过电子传递链在线粒体内还原氧分子。NADH-辅酶还原酶和辅酶-细胞色素C还原酶均可产生 $O_2^{\cdot-}$ 和 H_2O_2 ⁽⁴⁾。由于从2个电子载体(NADH和 FAD_2)到1个电子载体(辅酶Q)的转移会引起半醌(QH^{\cdot})的产生,因此电子传递链的这一环节成为氧自由基产生的主要部位^(4,14)(图5-1)。 $O_2^{\cdot-}$ 易被线粒体SOD还原为 H_2O_2 ,金属离子催化的Fenton反应及Haber-Weiss反应可进一步促进 $\cdot OH$ 的产生⁽⁵⁾。据估计,每克肝组织线粒体每分钟可产生 $24\text{ nmol } O_2^{\cdot-}$,并在MnSOD作用下达到稳态浓度 $8 \times 10^{-8}\text{ M}$ ⁽⁴⁾。心肌线粒体每分钟可产生 $0.3 \sim 0.6\text{ nmol}$ 的 H_2O_2 (每毫克蛋白)相当于组织氧耗的2%,氧分压升高时,线粒体 H_2O_2 的产生增多,提示机体代谢率和氧耗增加时线粒体是氧自由基的重要来源⁽²⁵⁾。

运动可提高线粒体ROS生成的依据是有氧运动时组织和整体氧耗的增加与运动强度的增加成正比。极限运动时,机体氧耗可增加20倍,而肌纤维的耗氧量可比安静时升高100倍⁽³⁾。假设 O_2 转化为 $O_2^{\cdot-}$ 的百分比恒定,那么产生的氧自由基也应以相似的比例增加。一种反对依据是发现游离线粒体3态时(ADP刺激)产生的 $O_2^{\cdot-}$ 比4态时低⁽⁴⁾。但氧化磷酸化效率的增加不大可能完全弥补剧烈运动时吸氧剧增引起的电子漏。而且,有证据表明,剧烈运动时内膜损伤和高温可引起线粒体解耦联^(16,26)。尽管如此,运动时线粒体产生氧自由基的实际速率并不清楚。

线粒体是运动时ROS产生的主要来源已被多项研究所证实。Davis等⁽¹⁶⁾用EPR技术研究发现运动大鼠肌肉和肝匀浆中自由基信号显著高于安静对照组。由于实验组织取材是在衰竭运动后即刻,且自由基是由半醌法来确定的($g=2.004$),因此可以推论研究检测到的自由基来自于线粒体。游离线粒体的研究表明,肌肉、肝脏⁽¹⁶⁾和心肌线粒体⁽²⁷⁾在力竭运动后4态呼吸增强,提示可能存在一个ROS诱发的内膜漏。同时发现,由于4态增强的影响,呼吸控制指数下降,而3态几乎没有变化。这些改变与同时观察到的运动大鼠

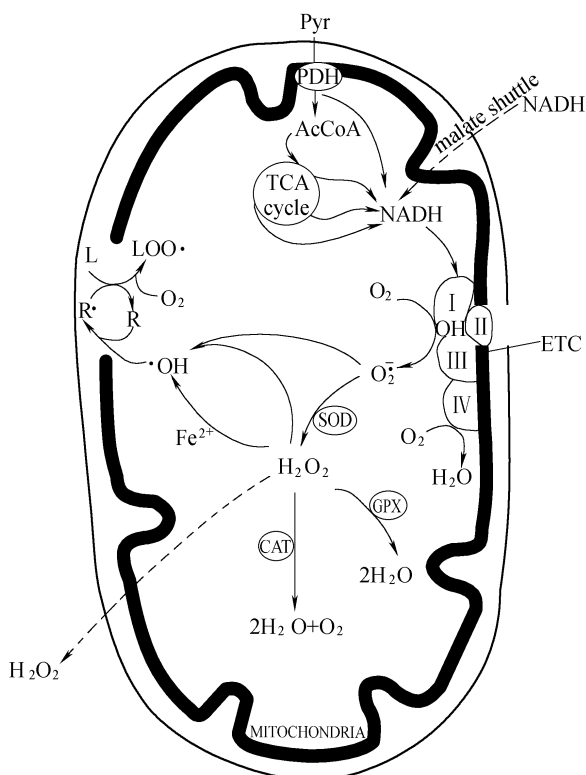


图 5-1 线粒体活性氧的产生

线粒体的脂质过氧化、膜完整性丧失⁽¹⁶⁾、蛋白巯基含量下降、氧化酶失活等相符合⁽²⁸⁾。作为支持证据,长期大强度运动后的动物心肌、骨骼肌线粒体均表现呼吸控制和 GSH 氧化状态紊乱^(29,30)。线粒体产生 ROS 的学说与线粒体抗氧化酶的训练适应也相符合。Higuchi 等⁽³¹⁾研究表明,耐力训练后线粒体 Mn-SOD 活性增加,而 CuZnSOD 没有变化。大鼠肌肉线粒体 GPX 比胞浆 GPX 训练适应效果更明显⁽³²⁾。这些研究结果有力的支持了 ROS 可能主要来自于线粒体的学说,因为若是其他部位产生 ROS,则不会转移到线粒体内部产生上述反应。

研究发现氧化损伤程度与有氧运动强度成正比,这可看作是支持线粒体产生 ROS 这一学说的间接证据。Alessio 等研究表明,用巯巴比妥酸法 (TBARS) 测得的脂质过氧化与大鼠跑台运动负荷有关⁽³³⁾。Kanter 等报道人体呼出气体中戊烷生成增多与工作负荷的增加成正比关系⁽³⁴⁾。我们的研究观察到大鼠骨骼肌 GSH 氧化为 GSSG 随跑台的速度和坡度而增加⁽³⁵⁾。虽然有以上研究结果的支持,但关于 ROS 产生来自于线粒体的学说尚缺乏两方面的直接证据支持:(1) 各种研究检测到的 ROS 确实是由动物运动时线粒体产生的;(2) 线粒体产生的

ROS与耗氧量和 workload 的关系能够量化。

(二) 黄嘌呤 黄嘌呤氧化酶途径

黄嘌呤氧化酶 (XO) 催化的反应被认为是心脏缺血再灌注时产生自由基的主要来源⁽³⁶⁾。缺血时, ATP 降解为 ADP 和 AMP 以满足心肌收缩的能量需要。在供氧不充分时, 由于不能经氧化磷酸化产生 ATP, AMP 继续被降解, 导致次黄嘌呤堆积, 后者在 XO 催化下产生黄嘌呤和尿酸, 并伴随一个电子的氧分子还原而生成 $O_2^{\cdot-}$ (图 5-2)。激活 XO 这一通路, 需要几项前提: 首先组织中有充足的次黄嘌呤和黄嘌呤作为底物; 其次, XO 须以氧化形式出现, 因为还原型的 XO 利用 NAD^+ 而不是 O_2 作为电子受体, 所以不产生 $O_2^{\cdot-}$ 。第三, 必须有 O_2 作为电子受体。缺血再灌注损伤恰好满足所有以上条件^(37,38)。

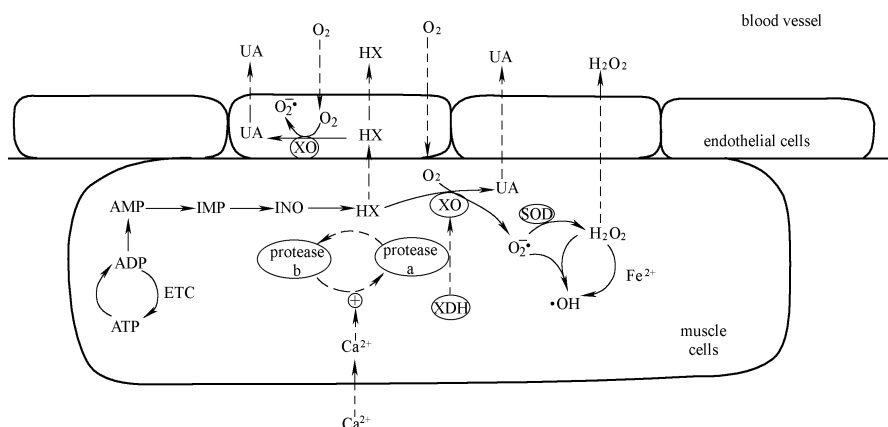


图 5-2 黄嘌呤氧化酶在肌肉和内皮细胞自由基产生过程中的作用

有研究表明, 大强度运动可模拟心肌缺血再灌注损伤, 并可激活 XO 通道。据报道, 肌肉剧烈收缩后, 嘌呤核苷酸降解可引起次黄嘌呤的堆积⁽³⁹⁾, 收缩的上肢肌肉和血浆中的尿酸浓度也升高⁽⁴⁰⁾。这些发现提示 XO 被激活, 因为其他途径产生尿酸的含量极微。Sahlén 等⁽⁴¹⁾研究表明人体剧烈运动后血液中次黄嘌呤和黄嘌呤浓度明显增加。骨骼肌被认为是 AMP 裂解产生嘌呤代谢物的主要来源。Radak 等^(42,43)研究表明重复性大强度跑至衰竭后, 大鼠血液和肝脏中 XO 活性可增加 10 倍, 且血浆 XO 活性与乳酸浓度呈正相关, 作者认为这些酶来自于肌肉的内皮细胞, 并在内皮细胞中由黄嘌呤脱氢酶经钙激酶转化为黄嘌呤氧化酶。Rasänen 等⁽⁴⁴⁾研究表明马剧烈运动后血浆过氧化自由基和 XO 活性都增加, 而且, 尿酸浓度随运动强度增加呈指数升高, 提示嘌呤产物的快速降解。

关于运动中黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶产生自由基的假说还存在几个问题。第

一,剧烈肌肉收缩引起的次黄嘌呤和黄嘌呤堆积只发生在缺血性运动或“相对缺血性运动”,例如肌肉血液和氧供应较低的上肢练习,而涉及大肌群的运动则不会引起这些代谢产物的堆积⁽⁴¹⁾;其二,血液中发现的尿酸堆积可能是由黄嘌呤脱氢酶作用形成的,而不是黄嘌呤氧化酶的作用⁽⁴¹⁾;其三,黄嘌呤氧化酶在骨骼肌中的活性低,其活性对运动的反应亦不清楚,剧烈运动后血中检测到的黄嘌呤氧化酶是否来源于骨骼肌尚需研究证实。然而,Hellsten等⁽⁴⁵⁾研究发现,人体进行7天剧烈运动后,对黄嘌呤氧化酶呈免疫法阳性的细胞数增加,可能来自于毛细血管内皮细胞和白细胞。因此,可以推测,黄嘌呤氧化酶假说至少在骨骼肌腺苷缺乏和/或缺血再灌注时成立,这可能发生在等长收缩运动、力量训练和冲刺训练时。

(三) 呼吸爆发和中性粒细胞

尽管已经有许多关于运动和免疫功能的研究,但直到最近才发现组织损伤后的炎症反应与ROS有关,在这一过程中,中性粒细胞(PMN)起关键作用^(3,11,46)。PMN是一种白细胞,在保护组织抗病毒和细菌感染的急性反应期起重要作用。组织受伤后释放血源性信号因子,如白细胞介素,可刺激PMN应答,在受伤部位聚集并释放两种主要的噬菌因子,即溶酶体酶和 O_2^- ⁽⁴⁶⁾。溶酶体可促进受损组织蛋白的裂解,而 O_2^- 主要是由NADPH氧化酶产生的⁽⁴⁷⁾。此过程继而产生 H_2O_2 ,OH及在MPO催化下生成次氯酸。ROS并可增加粘附因子的表达,吸引中性粒细胞向细胞内转移⁽⁴⁴⁾。这一过程类似于脓肿,都由ROS诱导发生⁽⁴⁸⁾。图5-3所示为中性粒细胞被激活和ROS产生的过程。

不适应的剧烈运动可引起肌肉损伤,并伴有炎症反应发生,表现为工作肌肉的蛋白溶酶和溶酶体酶活性增加。这一反应可在运动后持续数小时到数天,主要取决于运动的强度和时间。而且,有人发现,炎症反应同时伴随抗氧化酶活性的升高,如谷胱甘肽过氧化酶(GPX)和过氧化氢酶(CAT)⁽¹⁶⁾。这些发现导致以下假设,即运动后炎症反应和中性粒细胞侵入,可能会引起组织产生氧自由基⁽⁴⁹⁾。炎症反应固然可清除受损伤的蛋白质和防止细菌和病毒感染,但中性粒细胞释放的氧自由基可能引起继发损伤⁽³⁾。Hack等⁽⁵⁰⁾发现急性衰竭运动,可显著增加人体白细胞、淋巴细胞和中性粒细胞计数。噬菌实验分析发现运动即刻至运动后24h,这类细胞吞噬能力提高,而 O_2^- 的产生在运动后24h最明显。Meydani等⁽⁴⁹⁾研究表明,长期坐位工作的男性急性离心运动后,外周血细胞因子(白细胞介素-1)水平明显增加。由于离心运动可引起肌肉组织损伤,而白细胞介素-1可在离体实验中被 O_2^- 诱导⁽¹¹⁾,因此这项研究提示白细胞介素可能在肌肉损伤时或损伤后参与动员中性粒细胞。进一步研究发现,维生素E补充可减轻这类运动后尿中脂

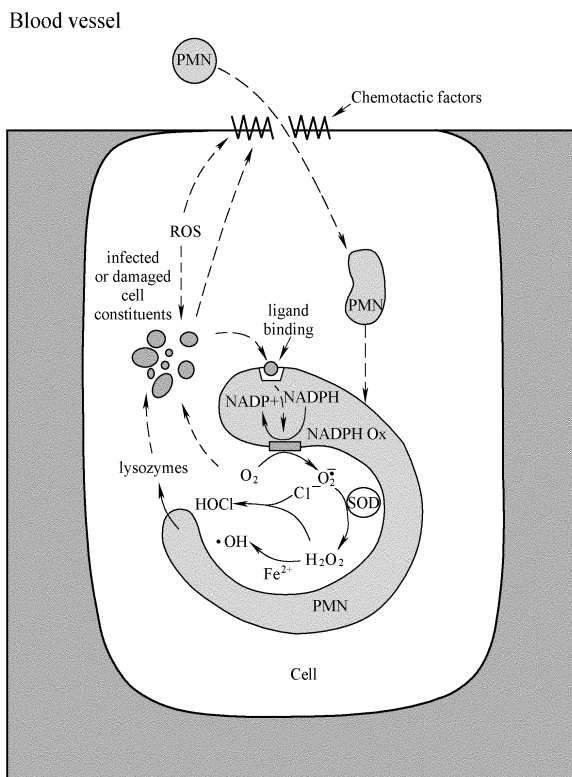


图 5-3 中性粒细胞在细胞内激活的过程

质过氧化损伤指标的出现,证实原损伤为氧化损伤⁽⁴⁹⁾。最近 Smith等⁽⁵¹⁾报道急性中等强度的运动后 1 小时中性粒细胞产生的 H_2O_2 增加 3 倍,并伴有受体表达的增强。尽管许多证据表明受伤组织中中性粒细胞激活和氧自由基的产生密切相关,但中性粒细胞产生氧自由基并不是引起损伤的主要原因。考虑到中性粒细胞侵入需要时间,这一通路不可能是短期运动产生自由基的主要来源,而有可能是长期运动,剧烈离心运动,或力竭运动恢复期肌肉继发氧化应激的重要机制。

(四) 氧自由基产生的其他途径

过氧化物酶体是脂肪酸和 D-氨基酸非线粒体氧化的细胞器。生理条件下,过氧化物酶体产生 H_2O_2 而不是 O_2^- ⁽⁴⁾。肝脏是静息状态下过氧化物酶体产生 H_2O_2 的主要器官。长期饥饿可增加 H_2O_2 产生,主要是由于在过氧化物酶体内的脂肪酸氧化。大鼠禁食 48 小时可减少肝脏 GSH:GSSG 比率,并伴有肝脏和骨骼肌丙二酮(MDA)含量的增加⁽⁵²⁾。长期运动时,脂肪酸是心肌和骨骼肌主要的供能底物,因此过氧化物酶体是氧自由基产生的潜在部位。急性运动后

肌肉 CAT活性增加也支持这一假说^(33,35)。

生理条件下,肝脏微粒体主要经细胞色素氧化酶 P_{450} 系统产生氧自由基^(4,6)。混合功能的氧化酶是催化 NADPH 氧化产生 O_2^- 并转化为 H_2O_2 的关键酶。当微粒体氧耗增加时, H_2O_2 生成速度也增加⁽⁵⁾。然而,这一通路是否也导致运动时氧自由基的生成尚不能确定。有研究发现运动可影响肝脏微粒体系统氧自由基的生成。Kin等⁽⁵³⁾报道老年大鼠肝脏微粒体氧自由基生成高于年轻大鼠,长期运动的动物产生的氧自由基少于安静对照组。另一种情况下运动也可经此途径影响氧自由基的生成,即在运动前服用大量的前氧化药物,如乙酰氨基酚(镇痛剂)。运动时肝脏血流下降可引起药物代谢的药动力学和药效学的改变,使微粒体负载增加。

应激时,包括剧烈运动,心脏交感神经末梢可释放去甲肾上腺素⁽⁵⁴⁾。长时间运动时肾上腺皮质也增加儿茶酚胺释放,儿茶酚胺可提高心肌和骨骼肌的氧化代谢,并激活 α -肾上腺素受体,经线粒体通路使 ROS生成增加。已经证明 α -阻断剂可减少大强度运动时人体血浆中氧化应激指标⁽⁵⁵⁾。而且,肾上腺素的自身氧化也与 O_2^- 的生成有关⁽⁵⁶⁾。然而,儿茶酚胺在运动产生 ROS中的量化作用尚需进一步研究证实。

二、抗氧化保护系统

细胞抗氧化系统通常分为两类,即酶和非酶。主要的抗氧化酶为超氧负离子歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化酶(GPX),催化 O_2^- 和 H_2O_2 的单电子还原⁽⁴⁾。还有许多酶提供抗氧化酶的底物和还原剂(NADPH),但它们并不直接清除 ROS,如谷胱甘肽还原酶(GR)、6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G6PDH)等。抗氧化的维生素可直接清除 O_2^- 单氧和羟自由基⁽⁶⁾。GSH和其他小分子量的抗氧化剂在维持 GPX底物浓度和维持维生素 E、C处于还原状态时起重要作用⁽⁵⁷⁾。从营养学的观点,有必要把抗氧化剂分成两类:第一类体内能合成,并且在氧化应激时可被诱导,包括大多数抗氧化酶和 GSH(表 5-1)第二类不能被合成或被氧化应激诱导,必须从饮食补充,这包括维生素 E、C和 β -胡萝卜素。然而,即使是可被氧化应激诱导的抗氧化剂也受饮食摄入的微量元素和微量营养素的影响⁽⁵⁸⁾。因此,营养对细胞抗氧化系统具有重要的影响。

表 5-1 抗氧化剂分类

可诱导的抗氧化剂

不能被诱导的抗氧化剂

超氧负离子歧化酶 SOD	-生育酚 (维生素 E)
谷胱甘肽过氧化酶 GPX	抗坏血酸 (维生素 C)
过氧化氢酶 CAT	-胡萝卜素 (维生素 A)
谷胱甘肽还原酶 GR	双羟硫辛酸
谷胱甘肽转硫酶	
谷胱甘肽 GSH	
辅酶	

(一) 抗氧化酶

1. 功能、性质和调节

(1) 超氧负离子歧化酶 (SOD)

细胞防御氧自由基的第一道防线是 SOD ,它催化下列反应：



根据其活性部位结合的金属离子的不同 ,SOD有三种同工酶⁽⁵⁾。CuZn SOD 是高度稳定的酶 ,主要存在于真核细胞的胞浆中 ,如真菌、植物和动物 ,但一般不会出现原核生物中 ,如细菌和藻类⁽⁵⁾。CuZn SOD 是二聚体 (分子量 32 000) ,易被氰化物和 H₂O₂ 抑制⁽⁵⁹⁾。有趣的是 ,尽管 Cu和 Zn都是合成酶所必需 ,Cu 离子主要以氧化还原机制起歧化作用 而 Zn离子没有催化功能 ,只起稳定酶的作用⁽⁵⁾。MnSOD是四聚体 ,分子量较大 (88 000) ,主要存在于真核细胞的线粒体间质中 ,对氰化物和 H₂O₂ 不敏感 ,而且不如 CuZn SOD 稳定 ,可被 SDS和氯仿 醇类灭活⁽⁶⁰⁾。这种对氰化物敏感性的差异被用来测定组织提取物中这两种 SOD的活性 ,而不必分离线粒体和胞浆⁽²⁹⁾。除这两种 SOD外 ,在细菌中含有第三种 SOD 需要铁离子作为辅助基团。在哺乳动物 ,SOD 活性最高的部位是肝脏 ,其次是肾脏 ,大脑 ,肾上腺和心脏⁽⁵⁾。骨骼肌 SOD 的活性与心脏相似 ,而且在不同的肌肉纤维类型中差异较小 (表 5- 2)。

表 5- 2 不同组织的抗氧化酶活性

组织	SOD		total (unit/g w)	GPX	CAT		GR	GST	G6PDH	
	Cu/Zn	Mn		cyto	mito	total				
	(unit/mg)			(unit/mg)	(unit/g ww)	(unit/g ww)				
肝脏	500	50	14 400	550	430	85	670	40	940	8.0
心脏	65	21	2 610	150	70	17	84	1.3	2.5	10.9
比目鱼肌	n.d.	n.d.	1 300	n.d.	n.d.	13	61	0.8	1.1	n.d.
股外侧肌深层	21	8	1 360	23	17	2	18	0.4	0.5	0.6

续表

组织	SOD			GPX	CAT	GR	GST	G6PDH
	Cu/Zn	Mn	total	cyto	mito	total		
	(unit/mg)		(unit/g w)	(unit/mg)		(unit/g ww)	(unit/g ww)	

股外侧肌浅层	n.d.	n.d.	887	n.d.	n.d.	0.9	15	0.3	0.2	n.d.
红细胞	n.a.	n.a.	8.8	n.a.	n.a.	25	10	35	1.0	2.3

注：大鼠组织酶活性单位：Cu/Zn & Mn SOD,单位 /mg蛋白；总 SOD,单位 /g湿重；胞浆和线粒体 GPX, $\text{nmol/min} \cdot \text{mg}^{-1}$ 蛋白；总 GPX, $\text{nmol/min} \cdot \text{g}^{-1}$ 湿重；GAT, $\text{K} \times 10^{-2}$ /g湿重；其他酶的活性, $\mu\text{mol/min} \cdot \text{g}^{-1}$ 湿重；

人体红细胞内酶的活性单位：单位 /毫克血红蛋白。

n.a. 不适用 (not applicable)；n.d. 不确定 (not determined)。

与大多数酶不同的是，SOD 没有 Michaelis 常数 (K_m)。它部分被其底物 ($\text{O}_2^{\cdot -}$) 结合，其催化活性在很大范围内随 $\text{O}_2^{\cdot -}$ 浓度的增加而增强⁽⁴⁾。高浓度的 H_2O_2 可在活体外灭活 SOD⁽⁶¹⁾。由于以上提到的动力学特征，SOD 的测定分析通常采用间接法，即测定用各种供电子体产生 $\text{O}_2^{\cdot -}$ 反应的抑制程度⁽⁶²⁾，因此很难比较用不同研究方法获得的最大活性。

这两种 SOD 在蛋白质周转中的特性上有很大区别。人体重组 SOD 的研究表明，CuZn SOD 的半衰期为 6 ~ 10min，而 Mn SOD 的半衰期较长，为 5 ~ 6h⁽⁶³⁾。这为我们研究 SOD 基因的调控提供了重要的线索。CuZn SOD mRNA 的相对含量具有明显的组织特异性，肝脏最高，其次是心脏，肺脏，然后是骨骼肌 (图 5-4)。在不同的肌肉纤维类型之间，CuZn SOD mRNA 在 1 型纤维 (比目鱼肌) 中含量最高，其次是混合型肌肉纤维 (跖肌)，然后是 2 型肌肉纤维 (股外侧肌和腓肠肌)。与 mRNA 水平一致的是，1 型肌肉纤维中 CuZn SOD 蛋白的含量也高于 2 型肌肉纤维⁽⁶⁰⁾。这表明静息状态下 CuZn SOD 的基因表达的调控发生在翻译前。

图 5-4 大鼠不同组织的 CuZn SOD 和 Mn SOD mRNA 的 Northern Blots 分析

一般情况下，Mn SOD 活性、含量和 mRNA 含量在不同组织中的差异与 CuZn SOD 相同。真核细胞中 Mn SOD 由细胞核基因编码。在胞浆中合成较大

的前体酶,然后通过一个耗能过程转运到线粒体中⁽⁶⁴⁾。Mn SOD基因表达受氧化应激诱导,并至少部分受转录机制调节⁽⁶⁵⁾。已经有许多 Mn SOD的诱导物得到证实,包括肿瘤坏死因子(TNF), $\text{IL}-1$ 和脂多糖⁽⁶⁶⁾。Mn SOD基因的启动段(promoter)包含核因子 NF B和激活蛋白 AP-1的结合部位。TNF 和 $\text{IL}-1$ 对 Mn SOD基因表达的促进作用是由于 NF B激活而造成的⁽⁶⁷⁾。此外,细胞内氧分压对 Mn SOD的基因调控似乎也起重要作用⁽⁶⁸⁾。

(2) 过氧化氢酶 CAT

CAT的主要功能是分解 H_2O_2 为 H_2O ,与 GPX的功能一样⁽⁴⁾,但这两种抗氧化酶的底物特异性、亲合性和在细胞中的位置不同。 $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

CAT是四聚体,分子量较大(约 240 000),在其活性部位需要结合铁离子来保持其催化功能。在动力学特征上,CAT与 SOD相似,如没有 Michaelis Km 和 V_{\max} ,其活性可随 H_2O_2 浓度的增加而大幅度提高⁽⁴⁾。在 H_2O_2 存在前提下,CAT也可还原有限的几种过氧化氢物成为有关醇体,但 t-丁基过氧化氢除外。迭氮物(Azide)和氰化物都可抑制 CAT的活性,这种抑制作用常用来在组织提取物中测定酶活性时区分 CAT和 GPX⁽⁶⁹⁾。CAT在细胞中广泛存在,其中以过氧化物酶体的浓度较高。然而,线粒体和其他细胞器内也含有相当的 CAT活性⁽⁷⁰⁾。如表 5-2所示,CAT在哺乳动物组织中活性分布与 SOD一致,即肝脏最高,骨骼肌最低。骨骼肌各纤维类型之间 CAT活性的差异要大于 SOD。

鼠类 CAT基因的调控研究较多,研究发现位于 2号染色体上的一个基因负责编码这一酶的主要结构⁽⁷¹⁾。多肽合成后需要外源性的巯基、碳水化合物或蛋白的修饰。N基和 E基修饰的多肽亚单位可产生 5种四聚体同工酶,其同工酶酶谱与乳酸脱氢酶同工酶酶谱相似⁽⁷²⁾。

作为过氧化物酶,肝脏和肺脏的 CAT对氧化应激更敏感。如补充 ciperofibrate,一种过氧化物酶体的促进剂,可增加肝脏 CAT的活性,可能因为提高了 H_2O_2 的生成⁽⁷³⁾。在豚鼠胚胎的肺脏,发现 MnSOD,CAT和 GPX mRNA 水平和酶的活性同步升高,提示有关的调控机制发生在翻译前水平⁽⁷⁴⁾。与之相比,肝脏的 SOD和 CAT的 mRNA水平升高发生在出生以后,而有关骨骼肌 CAT的基因调控尚需进一步研究。

(3) 谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX)

GPX可催化 H_2O_2 和有机羟自由基,利用 GSH 接受电子,分别生成 H_2O 和醇类⁽⁷⁵⁾。



GPX通常是指硒依赖性酶,而所谓非硒依赖性酶实际是谷胱甘肽一硫转移

酶(GST)的一个分支。GST也可清除过氧化氢(ROOH)⁽⁷⁶⁾,其主要功能是催化GSH和各种外来物结合,启动底物的代谢。GPX对氢离子来源的GSH呈高度特异性,但对过氧化氢特异性较低,包括 H_2O_2 及复杂的有机长链脂肪酸过氧化氢和核苷过氧化氢⁽⁷⁵⁾。GPX的动力学特点使它在细胞内成为多功能的过氧化氢清除剂,因此在抑制脂质过氧化和防止DNA、RNA损伤方面起重要作用。另一个重要的方面是,虽然GPX和CAT的底物有重叠,但在 H_2O_2 浓度较低时,GPX($K_m = 1\text{M}$)比CAT($K_m = 1\text{nM}$)对其有更高的亲和力(至少是在哺乳动物)。在离体条件下,由于酶活性部位半胱氨酸的氧化,GPX易被 O_2^- 和 H_2O_2 灭活⁽⁶¹⁾。SOD和GSH可分别清除 O_2^- 和还原其巯基以阻止对GPX的灭活。GPX位于胞浆和线粒体间质,其分布比率为2:1⁽⁴⁾,利于触及细胞内过氧化氢的多种来源。GPX活性在肝脏和红细胞最高,其次是大脑、肾脏和心脏,在骨骼肌较低,但1型氧化性肌肉纤维(比目鱼肌)的GPX活性可接近于心脏GPX的活性⁽⁷⁷⁾。

GPX是四聚体,每个分子量为22 000的亚单位可以半胱氨酸硒的形式结合一个硒原子。GPX基因hgp1的表达调控在不同的哺乳动物组织机制也不同⁽⁷⁸⁾。其一,GPX的表达受氧分压的影响,因此肺脏和红细胞GPX的活性高于其它组织;其二,代谢率对GPX表达的影响也很重要,如肝脏、肾脏和胰腺的GPX活性较其他组织高⁽⁷⁵⁾;其三,GPX可能受发育调节,胚胎大鼠肺脏的GPX活性在出生前几天氧分压高时也可增加⁽⁷⁸⁾;最后一点,毒素和外来生物可诱导GPX,特别是在肝脏⁽⁵⁾。

(4) 谷胱甘肽还原酶(GR)

GSSG再生成GSH是由含黄素的酶—GR来完成的。NADPH在该反应中起还原剂的作用,并与红细胞和其他组织的G6PDH耦联⁽⁷⁵⁾。当红细胞中 H_2O_2 浓度升高时,GSSG随之升高,可通过下述机制影响单磷酸己糖支路的调节。首先,GSSG直接激活G6PDH;其次,GSH再生降低了NADPH水平,而其通常可抑制G6PDH;第三,NADPH提高了 NADP^+ ,后者是G6PDH的底物和变构激活剂⁽⁷⁵⁾。在骨骼肌,异柠檬酸脱氢酶比G6PDH在为GR提供NADPH方面起更重要的作用⁽⁷⁹⁾。因此,虽然不能明确将GR归类为抗氧化酶,但GR在亚细胞分布与GPX类似,提示有重要的抗氧化功能。

(5) 其他提供抗氧化保护的酶

除以上提到的主要抗氧化酶外,细胞还有大量的酶系或参与减少ROS的生成,或促进ROS和其副产物的清除。细胞色素C氧化酶是线粒体呼吸链的末端酶,催化电子从色素 a_3 转移到氧分子。Chance等⁽⁴⁾认为该酶在结合ROS,防止 O_2^- 和 H_2O_2 释放到呼吸链以外起重要作用。最近,Yu等⁽⁶⁾将抗氧化酶的概念扩展至参与降解、清除和修复细胞损伤成分的酶。如磷酸酶 A_2 ,在清除自由基

和防止脂质过氧化方面起重要作用。某些蛋白酶,还可对氧化蛋白的降解起重要作用,并可被降解的氧化蛋白所选择性激活⁽⁸⁰⁾。

2. 急性运动时的保护

根据以上提到的动力学特征,底物浓度增加时,抗氧化酶能够相应地提高自身活性⁽⁴⁾。在生理范围内,这可通过激活现有的酶分子来完成,而不是通过合成新的酶分子⁽⁸⁾。由于急性运动已被证实可增加肌肉、心脏和肝脏自由基的产生,这些组织中的一些抗氧化酶可能会在运动时增加^(16,18)。由于内源性酶的活性波动幅度较大,加上不同组织之间 ROS 生成的水平有一定的差异,因此抗氧化酶对运动的反应也不相同。

急性运动后,肝^(28,32,33,81)、骨骼肌^(81~84)、心脏^(27,83)和血液^(85~88)中 SOD 活性增加。除个别外,大多数研究表明运动可增加 CuZnSOD 的活性,而对 MnSOD 活性没有影响。根据 SOD 的动力学特点,有人提出这种 SOD 的激活是由运动时生成的 $O_2^{\cdot -}$ 引起的⁽⁸⁹⁾。由于已知 CuZnSOD 有较快的周转率和较短的半衰期(以分钟计),因此在解释急性运动中 CuZnSOD 的反应时,应该考虑到有酶蛋白重新合成的可能。最近,Radak 等⁽⁴²⁾研究表明,大鼠急性力竭运动后,腓肠肌和比目鱼肌的 CuZnSOD、MnSOD 的活性和呈免疫法阳性的酶蛋白均显著增加。有趣的是,CuZnSOD 活性和含量 1~3 天后逐渐恢复至静息水平,而 MnSOD 活性和酶蛋白含量在运动后持续升高。这些结果表明,运动对 CuZnSOD、MnSOD 基因表达的刺激效应可能在诱导需要的阈值和时相上有差异(图 5-3)。

与 SOD 类似,急性运动时 GPX 的活性在不同类型的肌肉纤维之间也有一定的差异性。一些研究认为运动对肌肉 GPX 的活性没有影响^(81,90~92),而另外有人却发现显著升高^(35,42,93~96)。肝脏 GPX 均报道没有变化。个别研究发现心脏⁽⁹⁶⁾和血小板 GPX 活性随运动增加⁽⁸⁸⁾。

大多数研究发现急性运动对 CAT 活性无明显影响,然而,也有个别发现在急性力竭运动后 DVL 的 CAT 活性增加^(35,93)。一般认为 CAT 主要存在于过氧化物酶体,但有研究报道在肌肉的线粒体中也有一定的 CAT 活性⁽⁷⁰⁾,因此,该研究中观察到的肌肉中 CAT 活性的增加,可能是由于线粒体内 H_2O_2 生成增多而被激活。

最近,越来越多的研究开始关注急性运动对抗氧化酶基因调节的影响。Oh-ishi 等⁽⁹⁵⁾研究发现,未经训练的大鼠急性运动后比目鱼肌 CuZnSOD 和 MnSOD 同功酶的 mRNA 水平下调,而训练过的大鼠则没有变化。我们前期研究了长期运动训练对大鼠肌肉抗氧化酶 mRNA 的含量和 NF- κ B 结合方式的影响,发现运动不影响 CuZnSOD、MnSOD 和 CAT 的 mRNA 相对含量,但可分别减少 DVL 和 SVL 中的 GPX mRNA 含量⁽⁹⁷⁾。我们猜想,由于细胞代谢和氧化状态的变化,

急性力竭运动可能会改变某些肌肉纤维的抗氧化酶基因的转录或 mRNA 的稳定性。作者最近实验研究表明,大鼠在跑台上急性运动 1 h 后, MnSOD mRNA 在 DVL 中含量随时间递增, 4 h 后趋峰值, 随后渐降至安静值。而 MnSOD 蛋白含量要到运动后 24 ~ 48 h 才显著增高⁽⁹⁰⁾。这种对急性运动的反应时间表, 可视为反复运动刺激 (即慢性适应) 的分子学基础。

急性力竭运动时抗氧化酶可以被选择性激活, 这种激活可能取决于特定组织所承担的氧化应激和抗氧化酶的内在活性。由于运动时耗氧增加, 骨骼肌比肝脏和心脏更容易发生氧化应激。因此, 骨骼肌需要更多的抗氧化保护, 以抵御潜在的氧化损伤。急性运动时抗氧化酶活性的快速增加的机制尚需进一步研究。不过, 初步研究已经证实, 在急性运动后的几小时至一二天内抗氧化酶基因转录激活完全有可能发生。

3. 对慢性运动的适应

大强度运动训练时, 组织承受巨大的氧化应激, 氧化代谢增强使组织对能量的需求增加, 这意味着大量的氧被线粒体吸收, 使组织面临更高浓度的 ROS。如果运动强度足够大, 以致引起腺苷绝对含量下降和/或肌肉损伤, 则可激活黄嘌呤氧化酶和中性粒细胞通路, 引起组织产生更多的 ROS。而且, 如果饮食摄入不能及时增加满足组织的需要, 运动训练可以耗竭非酶类抗氧化物质的储存, 如维生素 E 和 GSH。因此, 细胞可能通过激活抗氧化酶的重新合成, 以适应长期增高的氧化应激。

大鼠训练后骨骼肌 SOD 活性显著增加^(31,77,95,98~101), 然而, 即使使用的训练模式相似, 许多研究都未能检测到 SOD 的运动适应^(33,89,102)。如 Tiidus 等⁽¹⁰³⁾最近的一项研究也未能检测到 8 周自行车训练后人体下肢肌肉 SOD 活性的运动适应。各项研究的不一致, 可能是由于 MnSOD 的训练适应较小, 被检测到的总 SOD 活性所掩盖。为确定哪种 SOD 同工酶可被运动训练诱导, Higuchi 等⁽³¹⁾发现 SOD 活性的增加主要来自于 MnSOD 活性的增加。我们研究发现⁽²⁸⁾, 虽然训练大鼠与对照组之间 MnSOD 的活性以每毫克肌肉线粒体蛋白来测定时没有显著差异, 但因线粒体蛋白含量随训练增高。因此, 每克肌肉 MnSOD 活性在训练后明显增加。Ohishi 等⁽⁹⁵⁾发现 CuZnSOD 活性虽然随运动训练而增加, 但酶蛋白和 mRNA 水平没有改变。相反, MnSOD 的活性和蛋白含量均增加, 而 mRNA 水平没有改变。Hollander 等⁽¹⁰⁴⁾报道运动训练对 MnSOD 的影响有肌纤维特异性。10 周跑台训练的大鼠各项肌肉 MnSOD 活性和蛋白含量均有不同程度的显著增加, 以比目鱼肌变化最小, 与 Ohishi 等研究一致。静息状态下的 MnSOD 和 CuZnSOD 的 mRNA 水平似乎不受训练影响。然而, Hollander 等⁽⁹⁰⁾在随后的一项仔细研究中发现, 训练对 MnSOD mRNA 的影响, 主要发生在每次运动后的 24 h 内, 而通常训练取样都在 48 h 后以避免急性效应, 这就错过了 MnSOD 基因表

达最活跃的时间。反复运动所产生的酶适应,是由每次运动后基因表达快速激活所造成的效果积累而成的。CuZnSOD的训练效应是由转录后机制所引起,而MnSOD的运动训练适应则由转录调控,主要是被运动时线粒体产生的ROS所影响。

一些研究报道,运动训练后骨骼肌CAT活性增加^(95,96,98),而大多数研究却报道没有变化^(1,3,8),个别研究甚至报道下降^(99,102)。对GPX的运动训练适应研究报道较一致,大多数研究认为GPX活性增加^(28,32,77,82,95,99,100~102)。GPX的运动训练适应也表现为肌纤维特异性,即2a型肌肉纤维适应最大。Powers等⁽¹⁰⁰⁾报道,大鼠耐力训练后腓肠肌(红肌部分)GPX活性增加,且增加与训练时间有关,而与跑台速度关系不大,训练的强度和时间对腓肠肌(白肌部分)和比目鱼肌的GPX活性均没有影响。Leeuwenburgh等⁽⁷⁷⁾报道经中等强度(25 m/s,10度上坡倾斜)每天2 h的跑台训练后,DVL的GPX活性增加62%,而训练对比目鱼肌和心肌的GPX没有影响。由于GPX比CAT底物更加广泛而Km较低,因此,GPX活性增加可有助于清除线粒体内膜产生的脂质过氧化物和 H_2O_2 ⁽¹⁰⁵⁾。

为什么不同的抗氧化酶表现不同的运动训练适应特征?这可能取决于每种酶的基因表达的特异性,对ROS反应的阈值和它们之间的相互作用。重新合成酶耗费能量,因此可能作为对付氧化应激的最后方式。SOD的活性在不同肌肉类型之间普遍较高,提示超氧离子的清除速率并不是制约因素。相比之下,GPX阻断ROS产生途径的终末产物,即 H_2O_2 氢离子和有机过氧化氢离子,而且GPX活性较低。这可用来解释为什么GPX比SOD和CAT的运动训练适应要好。Remacle等⁽¹⁰⁶⁾研究了SOD、CAT和GPX在体内的动力学特征,认为GPX是保证细胞生存的最重要的抗氧化酶,因为其对细胞内ROS高度敏感,而且对氧化应激有较好的适应。

(二) 谷胱甘肽和硫醇

1. 生化特征和细胞分布

谷胱甘肽(GSH)是一种含硫基的三肽,在动植物细胞和部分细菌中含量较高。在细胞抗氧化防御中,GSH可执行多种功能^(7,57),其最主要的功能是作为GPX的底物清除过氧化氢和有机过氧化物,另外还可以保护其他抗氧化成分,如维生素E、维生素C及双羟硫辛酸等处于还原状态⁽¹⁰⁷⁾。GSH也能够清除 $\cdot OH$ 和其他自由基⁽⁵⁾。

GSH在细胞中的浓度高达毫摩尔计,在不同的器官有较大的差异,这主要与器官的功能和氧化能力有关。眼晶状体是机体含GSH最高的器官(10 mm),因为眼晶状体要一直与紫外光接触。肝脏含有5~7 mm的GSH,排第二位,在保持GSH体内稳态和解毒方面起重要作用。其他重要的脏器如肺脏、肾脏和心

脏含有 2~3 mmol GSH。在血液中,红细胞和血浆分别含有相对独立的 GSH,而红细胞中 GSH 的含量 (2 mmol) 远高于血浆 (<0.05 mmol)。骨骼肌中 GSH 的含量在不同动物和不同肌肉类型中有很大的差异⁽¹⁰⁸⁾。在大鼠,1型肌纤维(如比目鱼肌)GSH 的含量要比 2型纤维(为股外肌表层)高 6 倍,虽然含量有差别,但在不同类型的肌肉纤维中,GSH:GSSG 比率非常恒定⁽⁸⁾。

细胞内 GSH 的浓度是由其消耗和合成的过程来决定的。然而,大多数器官组织并不能从头合成谷胱甘肽,而是经过 γ -谷氨酰循环这样一个复杂的过程由细胞外转运到细胞内来。细胞膜上的 γ -谷氨转肽酶 (GGT) 首先分解血浆中 GSH, 分解产物谷氨酸等经细胞膜转运到细胞内, γ -谷氨半胱氨合成酶 (GCS) 和 GSH 合成酶 (GS) 经一系列消耗 ATP 的步骤催化三肽的形成。GCS 被人为是 GSH 合成的限速酶⁽⁷⁾。

GSH 的合成主要发生在肝脏,生理状态下,肝脏可提供大约 90% 的外周循环的 GSH⁽⁵⁷⁾。肝脏合成 GSH 受底物氨基酸浓度和激素水平的调控。胰岛素和糖皮质激素通过诱导 GCS 来刺激 GSH 的合成⁽¹⁰⁹⁾。相反,胰高血糖素和其他一些 cAMP-刺激因子则通过磷酸化和抑制 GCS 来下调肝脏 GSH 的合成⁽¹¹⁰⁾。儿茶酚胺、胰高血糖素和血管紧张素促进 GSH 从肝脏的释放^(111,112)。

大多数哺乳动物组织中 GSH 的周转速度较快,在肝脏、肾脏和骨骼肌依次为 4.5, 2.7 和 1.6 $\mu\text{mol/h}$ ⁽¹¹³⁾。静息状态下,肾脏是 GSH 周转的最重要器官,GSH 在肾脏裂解为谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸,并释放到血液循环中。骨骼肌不收缩时,其中的 GSH 的转化较慢。然而,由于肌肉在全身各组织中比例较大(体重的 40% 以上)。因此,肌肉储存的 GSH 总量高,并可能在一定的生理和病理条件下,对血液 GSH 水平和整体 GSH 稳态有重要影响^(113~114)。图 5-5 所示哺乳动物各器官之间 GSH 的转运和调节。

GSH 转运 2 个氢离子中和过氧化物后,自身被氧化为 GSSG,其还原需要 GR 的催化。GR 是一种含黄素的酶,其催化的还原反应需要 NADPH 的协助。这一反应与 GPX 催化的反应耦联,因此形成 GSH 再生的氧化还原循环。GSSG 在大多数组织中含量较低,而细胞内 GSH:GSSG 比值较高^(115,116)。当 GSH 氧化为 GSSG 超过了 GR 的还原能力,骨骼肌纤维,心肌细胞和肝细胞都能转运出 GSSG 以保持 GSH:GSSG 比例。这是细胞重要的保护机制,因为高水平的 GSSG 可干扰细胞内氧化状态,并抑制特定酶调节的硫-二硫化物转换机制,引起蛋白质交联。

2. 运动时 GSH 稳态

肌肉 GSH 的合成和利用受酶的活性和底物浓度的影响。大强度有氧运动时,骨骼肌 ROS 产生增加,需要更多的 NADPH 重新合成 GSH 以保持 GSH/GSSG 比率。然而,经单磷酸己糖支路和异柠檬酸脱氢酶产生的 NADPH 可能有限,部分因为 6 磷酸果糖来源受糖酵解的竞争。细胞内氨基酸重新合成 GSH 也需要 ATP,也会由于肌肉收缩需要的增加而减少,所有这些因素导致 GSH 下降和 GSSG 在细胞内堆积。一次急性衰竭运动能够显著增加 GSSG 在大鼠骨骼肌的含量^(35,93)。GSSG 增加依赖于运动强度和肌肉纤维类型、运动时肌肉 GSSG 的堆积与 GPX 和 GR 的激活同步,提示 H_2O_2 的产生增加。与大强度运动相比,长期中等强度运动没有引起大鼠⁽⁹⁴⁾、小鼠⁽⁹¹⁾骨骼肌 GSSG 的堆积,提示 GSH 稳态相对恒定。马拉松跑时 GSH/GSSG 之比(细胞内氧化状态指标)大幅度减少⁽¹¹⁷⁾,而动物实验显示该指标仅轻度减少或没有变化^(35,91,93)。

现已明确,机体组织能够通过增加 GSH 含量以适应长期训练。GSH 的训练效应在不同动物之间和不同组织之间差别明显,狗^(81,101,114)和大鼠^(77,99,101)高水平的耐力训练可增加后肢肌肉的 GSH 含量。训练肌群 GSH 含量的增高可能由于从肌肉外募集 GSH 的能力提高,反应了 γ -GGT、GCS 和 GS 对训练的适应^(81,101)。进一步研究发现,GSH 的训练适应有肌纤维特异性, γ -谷氨循环的酶的活性也起重要作用。例如,DVL 肌肉在所有肌肉类型中 GGT 含量最高,显示对 GSH 的长久训练适应。而比目鱼肌和 SVL 则没有发现训练效应。GSS 活性在不同肌肉类型中无显著差异,提示氨基酸的转运是限速关键。不少研究显示,肝脏 GSH 状态不受训练影响。然而,作者研究组最近一项研究表明,耐力训练可增高大鼠肝脏中 GCS 的活性,并提升血液中 GSH 的浓度⁽¹¹⁸⁾。

训练后人体和动物均表现对运动引起的血 GSH 状态紊乱的耐受性^(86,118-121)。Kretschmar 等⁽¹²⁰⁾发现年轻和老年训练个体静息血浆 GSH 浓度高于安静对照组。先前的安静对照组进行 20 周训练后红细胞 GSH 浓度显著增加⁽¹²²⁾。血 GSH 浓度系统训练者高于安静对照组,且随跑步的距离的增加而增加⁽¹²¹⁾。

3. GSH 的缺乏和补充

GSH 的生理功能在氧化应激时最能在缺乏 GSH 的组织中显示。已知有几种化学物质可耗竭 GSH,干扰其运动时的动态平衡。Kramer 等⁽¹²³⁾发现大鼠在运动前 2 h 注射 DEA 后可损害其游泳运动能力,膈肌注射 DEA 也发现最大张力和颤搐张力显著下降⁽¹²⁴⁾。

BSO 是 GCS 的不可逆的抑制剂^(125,126),服用 BSO 也可耗竭组织中的 GSH。

腹腔注射 BSO 的大鼠运动至衰竭时,肝、肺和血液中 GSH 浓度下降约 50%,而骨骼肌和心脏可下降 80%~90%⁽⁹¹⁾。力竭运动可增加大鼠骨骼肌 GSSG/GSH 比例,特别是 GSH 耗竭的大鼠⁽¹²⁷⁾。同时,还观察到 GSH 耗竭的大鼠耐力时间下降 50%,提示 GSH 在维持大强度跑台训练的运动能力方面起重要作用。GSH 耗竭也与心脏、骨骼肌和血液中脂质过氧化显著增多相关。在 GSH 耗竭和正常对照大鼠均发现肝脏 MDA 含量与 GSH 浓度负相关。然而,发现 GSH 耗竭并没有影响中等强度的游泳训练的耐力水平。

补充 GSH 和 GSH 类似物已被用来治疗药物引起的氧化应激和辅助放射治疗⁽¹²⁶⁾。然而,外源性 GSH 到达靶组织受 GGT 活性的限制。除肾脏外,大多数组织中 GGT 活性较低。而且,GSH 合成的限速酶 GCS 受 GSH 的反馈抑制。要克服这些限制,可使用半胱氨酸类似物如 OTC 和 NAC 来促进 GSH 的合成。GSH 的单酯也被用来直接转运 GSH 到细胞中⁽¹²⁶⁾。人体每天补充 400 mg 的 NAC,连续 2 天,运动前再补充 800 mg,可降低极限跑台测试时 GSSG 的反应⁽¹²⁸⁾。然而,这一反应在大鼠并不明显。补充 NAC 的大鼠的跑步能力与对照组并没有明显差别。口服补充 NAC 和 GSH 在运动大鼠可有效预防 GSSG 水平的升高⁽¹²⁹⁾。静脉补充 NAC 可降低重复等长收缩引起的膈肌疲劳⁽¹³⁰⁾。然而,以上研究均未发现补充 NAC 后血浆和组织 GSH 升高。Reid 等⁽¹³¹⁾发现,补充 NAC 可提高肌肉收缩功能和减轻人体低频疲劳。

补充游离的 GSH 对提高组织 GSH 含量不明显。尽管重复注射 GSH 可显著提高血浆和肾脏 GSH 含量,但不会引起骨骼肌、心脏、肝脏或者肺脏的 GSH 含量增加^(127,132)。Novelli 等⁽¹³³⁾发现,注射 GSH 可使小鼠游泳时间加倍。该研究中,小鼠总的游泳时间仅 2~3 min,且组织中 GSH 含量没有测定,因此很难评价 GSH 对耐力能力的影响。Leeuwenburgh 等⁽¹³²⁾报道了急性注射 GSH 可提高小鼠的运动能力。腹腔注射 GSH 和 GSH 乙基醚可增加游泳能力,从 4 h 到 6 h,而组织 GSH 浓度没有改变。口服补充 GSH 对防止运动引起的 GSH 氧化为 GSSG 有效⁽¹²⁹⁾。因此,运动时补充 GSH 可起一定的作用,但作用机制和理想的模式尚需进一步研究。

(三) 抗氧化维生素

维生素 E、C 和 α -胡萝卜素在自由基介导的氧化应激中起重要作用^(5,6,107)。由于人体不能合成这些重要的抗氧化剂,它们主要依赖于饮食摄入。最近的研究表明,一些其他的小分子化合物,如辅酶 Q、尿酸和硫辛酸也起重要的抗氧化功能。有大量研究表明,组织中抗氧化维生素的含量在急性和慢性运动后下降,削弱了它们的抗自由基能力。值得注意的是,运动可能会改变个体的饮食习惯,因此影响抗氧化物质的摄入。到目前为止,除每天推荐摄入量(RDA)

外,尚无明确的关于运动员每天抗氧化剂的适宜摄入量的指导意见。

1. 维生素 E

维生素 E 是最常见的脂溶性自由基清除剂。位于细胞膜上的独特位置,可提高其有效清除来自线粒体内膜和其他生物膜上的自由基⁽¹⁰⁷⁾。研究运动中维生素 E 的重要性理想的模型是通过幼年动物喂食维生素 E 缺乏的食物来建立组织中维生素 E 缺乏的模型。Davies 等⁽¹⁶⁾发现维生素 E 缺乏的增加了力竭运动大鼠肌肉和肝脏自由基的产生并加剧了脂质过氧化和线粒体功能紊乱^(16,133)。饲料中缺乏维生素 E 的大鼠耐力下降。已经证明维生素 E 缺乏可增加脂质过氧化,扰乱 GSH/GSSG 氧化状态平衡,引起大鼠抗阻呼吸的早期膈肌疲劳⁽¹²⁴⁾。

每克湿重的骨骼肌含大约 30 ~ 50 nmol 的维生素 E,不同肌纤维之间有差异,而肝脏和心脏维生素 E 含量可达到 60 ~ 70 nmol/g^(134,135)。急性运动对组织维生素 E 含量影响不明显,但大鼠耐力训练后在许多组织可表现为浓度下降,如骨骼肌、肝脏和心脏^(135 ~ 137)。当组织维生素 E 浓度用每单位线粒体辅酶含量来表示时,变化更明显⁽¹³⁴⁾。训练后线粒体维生素 E 含量下降,反应了线粒体内膜电子传递链自由基产生的增加。

饮食补充维生素 E 可提高组织抗运动引起的脂质氧化的能力。Kanter 等⁽³²⁾发现每天补充含维生素 E 600 mg 的复合维生素连续 6 周可明显减少静息状态下和以 60%、90% 最大摄氧量运动 30 min 后血浆 MDA 和呼出气体中戊烷浓度。Goldfarb 等⁽¹³⁸⁾报道大鼠补充 250 国际单位/kg 体重的维生素 E,连续 5 周,可降低 1 h 跑台运动后血浆和大腿肌肉脂质过氧化和自由基。Sumida 等⁽¹³⁹⁾也报道了补充维生素 E 的保护作用,可降低血清 MDA 浓度和运动时其他组织损伤时的酶指标的浓度。Kumar 等发现补充 60 天维生素 E 可消除运动引起的大鼠心肌自由基的生成和脂质过氧化。这些发现支持 Packer 的建议,即经常参加运动的人每天维生素 E 的摄入量应当增加。然而,尽管有以上提到的优点,尚无研究表明补充维生素 E 可提高运动能力^(8,140)。

2. 维生素 C

维生素 C 是存在于胞浆和细胞外液中的水溶性抗氧化剂,其化学特性决定了其可与 $O_2\cdot$ 和 $\cdot OH$ 直接作用而产生抗氧化剂的功能⁽¹⁴¹⁾。它也可还原氧化的维生素 E 本身被氧化为 DHA, DHA 可以被 GSH 和/或双羟硫辛酸氧化循环还原^(5,142)。维生素 C 在清除液相如血浆中的自由基特别有效,能阻止红细胞膜的损伤。维生素 C 在保护运动引起的氧化应激中的作用还不清楚,部分由于大多数哺乳动物可合成维生素 C,使缺乏实验较难开展。维生素 C 还有其他许多与抗氧化剂无关的功能⁽¹⁴³⁾。Packer 等⁽¹⁴⁴⁾通过减少豚鼠(不能合成维生素 C)饲料中维生素 C 含量至 10% 的研究发现,心肌氧化丙酮酸、2-氧戊二酸、琥珀酸

的能力显著下降,并导致维生素 C 缺乏的动物运动至力竭的时间明显缩短。

众所周知,大剂量维生素 C 可表现为亲氧化剂。这是因为抗坏血酸可与游离的金属离子结合形成 ROS,包括 $\cdot\text{OH}$ 。因此,在上面提到的研究中,饲料中维生素 C 高出正常 2 倍的豚鼠出现相似的心肌代谢缺陷和长时间运动时过早出现疲劳,可能归因于过多的维生素 C 引起的氧化应激。由于维生素 C 抗氧化功能之一是循环利用维生素 E, Gohil 等⁽¹³³⁾研究了运动时维生素 C 补充对维生素 E 缺乏大鼠的影响。维生素 C 并不能阻止维生素 E 缺乏引起的耐力时间下降和线粒体功能紊乱。

人体运动时补充维生素 C 的影响尚未明确。虽然有学者认为大剂量维生素 C 补充可减缓疲劳和减少肌肉损伤。由于没有特异性的氧化应激指标检测,因此很难判断观察到的结果是否与维生素 C 抗氧化功能有关⁽¹⁴⁰⁾。

3. 辅酶 Q

作为电子载体,辅酶 Q 在线粒体内膜含量丰富, Gohil 等⁽¹³⁴⁾早期研究发现,训练可增加骨骼肌和脂肪组织的辅酶含量。还原型的辅酶 Q 在体外起抗氧化剂的作用,而有人认为在体内也是如此⁽¹⁴⁵⁾。高辅酶 Q 饲料喂养的大鼠组织切片表现提高抗过氧化氢诱导的脂质过氧化能力⁽¹⁴⁶⁾。这一抗氧化作用已用于研究,用膳食补充辅酶 Q 来评价其在运动时的保护作用,例如, Shimomura 等⁽¹⁴⁷⁾报道辅酶补充减弱了下坡跑引起的大鼠肌肉磷酸激酶和乳酸脱氢酶的释放。然而,这些研究并没有明确建立辅酶 Q 在细胞内抗氧化剂的功能。有关辅酶 Q 与运动时其他抗氧化剂的相互作用的资料还很少。

4. 尿酸

尿酸是嘌呤代谢的终产物,在肌肉大强度收缩时,其外周血浓度升高,在缺血再灌注器官的流出液中浓度也升高。这可归因于细胞内 ATP 供应不足引起 ADP 降解和黄嘌呤、次黄嘌呤聚集。这些嘌呤的代谢产物从肌肉释放入血,其中一部分被位于血管内皮细胞的 XO 转化为尿酸。尿酸作为潜在的抗氧化剂最近才被重视。除了作为 $\cdot\text{OH}$ 的清除者,尿酸还可在氧化应激时保存血浆抗坏血酸⁽¹⁴⁸⁾。由于一次急性运动可增加人体血尿酸的浓度,因此可推论增加的尿酸可作为保护剂对抗血源性 ROS,因此减少对红细胞和其他组织的氧化应激。然而,目前尚无有关辅酶在运动中确切抗氧化作用的研究。

5. 一硫辛酸

一硫辛酸是在酮酸脱氢酶催化的氧化去羧反应中是一个重要的辅助因子。最近,人们开始关注它的还原形式 DHLA 的潜在抗氧化功能。硫辛酸跟 DHLA 都表现特异的清除多种自由基的能力,如 $\cdot\text{OH}$, $\text{O}_2\cdot^-$, 单价氧, 过氧自由基及次氯酸⁽¹⁴⁹⁾。它们是金属离子的螯合剂,因此可防止自由基连锁反应。DHLA 能够再生其他抗氧化剂,如维生素 E 和维生素 C,经 $\text{GSH}-\text{GSSG}$ 氧化循环,直接或间接

从它们的自由基形式再生出来。因此,DHLA防止维生素E和维生素C缺乏可能是通过增加细胞内GSH水平。DHLA最复杂奥妙的生物功能是通过NF- κ B调节抗氧化酶的基因表达。DHLA可影响抑制单位I κ B从NF- κ B上的分解和激活NF- κ B(p50/p65)与DNA结合。总的效应可能是刺激或抑制,取决于细胞的氧化状态和DHLA的相对浓度^(9,149)。

6. β -胡萝卜素

β -胡萝卜素是维生素A的前体物质类胡萝卜素的主要成分,最近被广泛认为具有抗氧化能力^(5,6)。其主要的抗氧化功能是能够清除单价氧,可能也会涉及清除其他的氧自由基的反应⁽¹⁵⁰⁾。 β -胡萝卜素对自由基引起的脂质过氧化损伤有抑制作用⁽⁶⁾,然而并没有发现其对运动引起的脂质过氧化或其他组织氧化损伤有有效的保护作用⁽¹⁴⁰⁾。

三、运动对细胞抗氧化系统信号传递的激活

人们为提高机体内源性抗氧化能力,已尝试了多种方法,如饮食限制,转基因动物模型,膳食抗氧化补充,以及抗氧化剂类似物药物干预等。到目前为止,尚无有效方法能够促进骨骼肌抗氧化能力。最近,Finkel和Holbrook⁽¹⁵¹⁾提出提高机体内源性抗氧化能力的最好方法有可能就是氧化应激本身,其依据是一经典的生理学理论,即“毒物效应(Homesis)”。Homesis一词来源于希腊语,本意是指亚致死剂量的毒素可以增加机体对大剂量毒素的耐受能力。大强度运动可看作是一种氧化应激,因为大强度运动时骨骼肌产生的氧自由基超过了其抗氧化保护能力^(23,152)。然而,有许多研究均发现经过运动训练的个体,其肌肉中抗氧化酶和某些非酶抗氧化物水平较高,并对运动引起或运动有关的氧化应激有较高的耐受性的水平^(8,9)。可以推测,这些适应归因于重复训练对抗氧化酶基因表达的累积效应,问题是运动是怎样激发细胞抗氧化保护机制的,即信号传导的机制。

氧化应激可激活哺乳动物细胞的多个信号传导通路,包括NF- κ B,热休克蛋白转录因子1(HSF-1),P₅₃通路以及分裂素激活的蛋白激酶(MAPK)和PI(3)K/Akt通路,后者可通过磷酸化调节前三条通路⁽¹⁵¹⁾。最近的研究提示一次肌肉收缩,特别是离心收缩,可以激活人体骨骼肌MAPK通路⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾,急性单腿蹬车60min后,MAPK-激活的蛋白激酶2活性可增加300%⁽¹⁵⁶⁾。而且,电刺激大鼠肌肉收缩可引起快肌和慢肌细胞外信号调节激酶(ERK)和p38MAPK活性升高⁽¹⁵⁷⁾。Nader和Esser⁽¹⁵⁸⁾也发现急性跑台运动后即刻,大鼠比目鱼肌和胫骨肌的ERK、p38都被激活。MAPK经不同激酶的激活可引起一系列蛋白的有序

磷酸化,进而引起激活蛋白-1(AP-1)的转录因子的亚单位-c-Jun的表达增加⁽¹⁵⁹⁾。它也可以使下游激酶磷酸化,如p90核糖体S6激酶(p90rsk),其肌肉中的活性在人体运动后可最大增加25倍⁽¹⁵⁶⁾。尽管运动激活MAPK通路的原理尚未确定,且到目前为止并无有关MAPK和抗氧化物基因有关的证据,但已经证明氧化应激可增加AP-1与包括抗氧化酶基因在内的靶基因的结合⁽¹⁶⁰⁾,而且AP-1通路激酶的激活可使其他酶磷酸化,这在氧化应激敏感的信号通路中起重要作用⁽¹⁵¹⁾。

氧化应激时NF- κ B介导的信号传导机制已经得到详细阐述^(161,162,163),ROS被认为可激活几个激酶使NF- κ B抑制亚单位(I κ B)上的丝氨酸的19和23磷酸化,从NF- κ B复合体中释放出来,并与Ubiquitin结合裂解。随后p50和p65二聚体转移至细胞核并与靶基因启动段B的结合,激活转录。细胞的氧化状态可影响NF- κ B的激活⁽¹⁶²⁾。尽管ROS和其他亲氧化剂如TNF- α 和IL-1可引起I κ B分裂,但激活p50和p65二聚体与DNA序列结合要求细胞处于还原状态,并可能需要GPX和巯基氧化还原蛋白的参与⁽¹⁶⁰⁾(图6NF- κ B和MAPK信号传导通路)。

多个抗氧化物的基因启动段包含NF- κ B和AP-1的结合位点,如MnSOD和GCS⁽¹⁶¹⁾。因此,它们是经运动激活的NF- κ B信号通路上调的主要目标。Hollander等⁽¹⁰⁴⁾研究了大鼠急性跑台运动后骨骼肌MnSOD基因表达的时相变化,在2a型纤维(DVL)和2b型纤维(SVL),NF- κ B结合在急性运动后2h后明显增加,并在随后48h后持续升高。这两种肌肉AP-1的结合在急性运动后也显著增加,运动后30min达到高峰,但几个小时后回到静息水平。MnSOD mRNA的含量在运动大鼠升高,而MnSOD蛋白水平仅出现在运动后48h,这些资料提示急性运动作为氧化应激可激活MnSOD基因经NF- κ B信号通路的转录。关于mRNA水平升高的几个中间步骤仍需进一步研究。

氧自由基的产生是需氧生物的正常生理过程。直接和间接研究均表明剧烈运动可增高骨骼肌和其他提升代谢率的组织氧自由基生成。线粒体电子转移链是氧自由基生成的主要来源,其他运动中或运动后氧自由基产生的途径还包括黄嘌呤氧化酶和中性粒细胞的激活。而且这些产生途径可能会叠加,使氧自由基的产生升级。

对这种氧自由基引起的组织氧化损伤起主要保护作用的是细胞抗氧化系统,而急性运动和长期运动都可能会改变这种抗氧化稳态。运动对抗氧化系统的影响取决于每个抗氧化成分的生化特性和在组织中的浓度,SOD,GPX和GSH对运动引起的氧化应激都表现相当的适应能力,而维生素E则由于受自由基的打击增加而减少了保护作用,这种对急性运动和长期运动反应的不同可能对药物干预和/或膳食补充抗氧化剂有重要的指导意义。最后,机体可能利用ROS作为信号分子激活抗氧化酶适应的信号通路,这一氧化激活的信号通路可能是其他重要生物功能适应的基本机制,尚需进一步研究。

推荐读物

1. Radicals in Biology and Medicine (3rd Edition) .Halliwell B ,Gutteridge JMC . Free Ixfird ,C larendon Press,1997
2. Oxidative Stress in Skeletal Muscle (Ed .A .Z .Reznick) Birhauser Verlag AG , Basel ,Sw itzerland ,1998 ,105 ~ 127
3. Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise (Eds .C .K .Sen ,L .Packer and O .H anninen) . Elsevier Science Publisher ,Am sterdan ,Netherland ,1999 ,689 ~ 712
4. Textbook of Sports Medicine (Ed .W .E .Garrett) .W illiams & W ilkins ,W ew York ,2000 ,299 ~ 317

参考文献

1. Jenkins RR . Free radical chemistry: relationship to exercise . Sport Med , 1988 ,5 :156 ~ 170
2. Jenkins RR . Exercise ,Oxidative stress and antioxidant :A review . Intl J Sports Nutr ,1993 ,3 :356 ~ 375
3. Meydani M ,Evans W J . Free radicals ,exercise ,and aging . In :Yu BP ed Free Radical in Aging . Boca Raton :CRC Press ,1993 ,183 ~ 204
4. Chance B ,Sies CH ,Boveris A . Hydroperoxide metabolism in mammalian organs . Physiol Rev ,1979 ,59 :527 ~ 605
5. Halliwell B ,Gutteridge JMC . Free Radicals in Biology and Medicine ,2nd ed .

Oxford, Clarendon Press, 1989

6. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 1994, 74:139 ~ 162
7. Deneke SM, Fanburg BL. Regulation of cellular glutathione. *Am J Physiol*, 1989, 257:163 ~ 173
8. Ji LL. Exercise and oxidative stress: role of the cellular antioxidant systems, in *Exercise Sport Science Reviews*, edited by Holloszy, J. O. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, 135 ~ 166
9. Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol*, 1995, 79:675 ~ 686
10. Reid MB, Haack KE, Franchek KM, Valberg PA, Kobzik L, West MS. Reactive oxygen in skeletal muscle I. intracellular kinetics and fatigue in vitro. *J Appl Physiol*, 1992, 73:1797 ~ 1804
11. Cannon JG, Blumberg JB. Acute phase immune responses in exercise, in *Exercise and Oxygen Toxicity*, edited by Sen CK, Packer L, Hanninen O. New York, Elsevier Science, 1994, 447 ~ 479
12. Ji, L. L. Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002, 959:82 ~ 92
13. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Mitochondrial decay in aging. *Biochem Biophys Acta*, 1995, 1271:165 ~ 170
14. Haman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956, 11:298 ~ 300
15. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumcllin EE, Tappie AL. Effect of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol*, 1978, 45:927 ~ 932
16. Davies KJA, Quintanilha TA, Brooks GA, Packer L. Free radical and tissue damage produced by exercise. *Res Biochem Biophys Commun*, 1982, 107:1198 ~ 1205
17. Jackson MJ, Edwards RHT, Symons MCR. Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochem Biophys Acta*, 1985, 847:185 ~ 190
18. Kumar, CT, Reddy VK, Prasad M, Thyagaraju K, Reddanna P. Dietary supplementation of vitamin E protects heart tissue from exercise-induced oxidative stress. *Mol. Cell Biochem*, 1992, 111:109 ~ 115
19. Reid MB, Stokic DS, Koch SM, Khawli FA, Lois AA. N-acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J Clin Invest*, 1994, 94:2468 ~ 2474

20. Bejina, J. and L. L. Ji. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.*, 1999, 87: 465 ~ 470
21. Bejina, J. P. Ramirez and L. L. Ji. Free Radical Generation and Oxidative stress with aging and exercise: Differential effects in the myocardium and liver. *Acta Physiol. Scand.*, 2000, 169: 343 ~ 351
22. McArdle A, Pattenwell D, Vasilaki A, Griffiths RD, and Jackson M J. Contractile activity- induced oxidative stress: Cellular origin and adaptive responses. *Am J Physiol (Cell)*, 2001, 280: 621 ~ 627
23. McArdle A, van der Muelen JH, Catapano M, Symons MC, Faulkner JA, and Jackson M J. Free radical activity following contraction- induced injury to the extensor digitorum longus muscles of rats. *Free Radic Biol Med*, 1999, 26: 1085 ~ 1091
24. Balon TW and Nadler JL. Nitric oxide mediates skeletal glucose transport. *Am J Physiol*, 1996, 270: 1058 ~ 1059
25. Boveris A, Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J*, 1973, 134: 707 ~ 716
26. Sab DC, Donovan CM, Davies KJA. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. *Free Radic Biol Med*, 1991, 11: 239 ~ 246
27. Ji LL, Mitchell EW. Effects of adriamycin on heart mitochondrial function in rested and exercised rats. *Biochem Pharmacol*, 1994, 47: 877 ~ 885
28. Ji LL, Stratman FW, Lardy HA. Enzymatic down regulation with exercise in rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys*, 1988, 263: 137 ~ 149
29. Chandwaney R, Ji LL. Exercise training attenuates muscle mitochondrial damage by oxygen free radicals. *Med Sci. Sports Exerc*, 1992, 24: 17
30. Leichtweis S, Leeuwenburgh C, Fiebig R, Pamelee D, Yu XX, Ji LL. Rigorous swim training deteriorates mitochondrial function in rat heart. *Acta Physiol Scand*, 1994, 26: 69
31. Higuchi M, Cartier LJ, Chen M, Holloszy JO. Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptive response to exercise. *J Gerontol*, 1985, 40: 281 ~ 286
32. Ji LL, Stratman FW, Lardy HA. Antioxidant enzyme systems in rat liver, and skeletal muscle: influences of selenium deficiency, chronic training and acute exercise. *Arch Biochem Biophys*, 1988, 263: 150 ~ 160
33. Alessio HM, Goldfarb AH. MDA content increases in fast- and slow- twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat. *Am J Physiol*, 1988, 255: 874 ~ 877
34. Kanter MM, Nolte LA, Holloszy JO. Effect of an antioxidant vitamin mixture

- on lipid peroxidation at rest and postexercise. *J Appl Physiol*, 1993, 74:965 ~ 969
35. Ji LL, Fu RG, Mitchell E. Glutathione and antioxidant enzyme in skeletal muscle: effect of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol*, 1992, 73:1854 ~ 1899
36. Downey JM. Free radicals and their involvement during long-term myocardial ischemiareperfusion. *Annu Rev Physiol*, 1990, 52:487 ~ 504
37. Sjödin B, Westing H, Apple S. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med*, 1990, 10:236 ~ 254
38. Hellsten Y. Xanthine dehydrogenase and purine metabolism in man: with special reference to exercise. *Acta Physiol Scand*, 1994, 621:1 ~ 73
39. Norman B, Sovelli A, Kaijser L, Jansson E. ATP breakdown products in human muscle during prolonged exercise to exhaustion. *Clin Physiol*, 1987, 7:503 ~ 510
40. Hellsten- Westing Y, Balsom PD, Norman B, Sjödin B. The effect of high-intensity training on purine metabolism in man. *Acta Physiol Scand*, 1993, 149:405 ~ 412
41. Sahlin K, Ekberg K, Cizinsky S. Changes in plasma hypoxanthine and free radical markers during exercise in man. *Acta Physiol Scand*, 1991, 142:273 ~ 281
42. Radak Z, Asano K, Inoue M, Kizaki T, Ohishi S, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H. Superoxide dismutase derivative reduces oxidative damage in skeletal muscle of rats during exhaustive exercise. *J Appl Physiol*, 1995, 79:129 ~ 135
43. Radak Z, Asano K, Inoue M, Kizaki T, Ohishi S, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H. Superoxide dismutase derivative prevents oxidative damage in liver and kidney of rats induced by exhausting exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1996, 72:189 ~ 194
44. Rasanen LA, Wiitanen PAS, Lilius EM, Hyypä S, Poso AR. Accumulation of uric acid in plasma after repeated bouts of exercise in the horse. *Comp Biochem Physiol*, 1996, 114B:139 ~ 144
45. Hellsten Y, Hansson HA, Johnson L, Frandsen U, Sjödin B. Increased expression of xanthine oxidase and insulinlike growth factor (IGF-1) immunoreactivity in skeletal muscle after strenuous exercise in humans. *Acta Physiol Scand*, 1996, 157:191 ~ 197
46. Pyne DB. Regulation of neutrophil function during exercise. *Sports Med*, 1994, 17:245 ~ 258
47. Petrone WF, English DK, Wong K, McCord JM. Free radicals and inflammation: superoxide dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc*

Natl Acad Sci USA, 1980, 77:1159 ~ 1163

48. Camus G, Deby- Dupont G, Duchateau J, Deby C, Pincemail J, Lamy M. Are similar inflammatory factors involved in strenuous exercise and sepsis? *Int Care Med*, 1994, 20:602 ~ 610

49. Meydani M, Evans W, Andelman G, Fielding RA, Meydani SN, Fiatarone MA, Blumberg JB, Cannon J.G. Antioxidant response to exercise- induced oxidative stress and protection by vitamin E. *Ann NY Acad Sci*, 1992, 669:363 ~ 364

50. Hack V, Strobel G, Rau JP, Weicker H. The effect of maximal exercise on the activity of neutrophil granulocytes in highly trained athletes in a moderate training period. *Eur J Appl Physiol Occ Physiol*, 1992, 65:520 ~ 524

51. Smith JA, Gray AB, Pyne DB, Baker MS, Telford RD, Weidemann MJ. Moderate exercise triggers both priming and activation of neutrophil subpopulations. *Am J Physiol*, 1996, 39:838 ~ 845

52. Godin DV, Wachaieb SA. Nutritional deficiency, starvation, and tissue antioxidant status. *Free Radic Biol Med*, 1988, 5:165 ~ 176

53. Kin JD, McCarter RM, Yu BP. Influence of age, exercise, and dietary restriction on oxidative stress in rats. *Aging Clin Exp Res*, 1996, 8:123 ~ 129

54. Somani S, Kamimori GH. The effects of exercise on absorption, distribution, metabolism, excretion, and pharmacokinetics of drugs, In: Somani S, ed. *Pharmacology in Exercise and Sports*. New York: CRC Press, 1996, 1 ~ 38

55. Pincemail J, Camus G, Roessen A, Dreezen E, Bertrand Y, Lisonde M, Deby- Dupont G, Deby C. Exercise induces pentane production and neutrophil activation in humans: effect of propanolol. *Eur J Appl Physiol Occ Physiol*, 1990, 61:319 ~ 322

56. Simpson PJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Lab Clin Med*, 1987, 19:1195 ~ 1206

57. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann Rev Biochem* 1983, 52: 711 ~ 760

58. Harris E D. Regulation of antioxidant enzymes. *FASEB J*, 1992, 6:2675 ~ 2683

59. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Ann Rev Biochem*, 1995, 64:97 ~ 112

60. Ohno H, Suzuki K, Fujii J, Yamashita H, Kizaki T, Ohishi S, Taniguchi N. Superoxide dismutases in exercise and disease, In: Sen, CK, Packer L, Hanninen O, eds. *Exercise and Oxygen Toxicity*. New York: Elsevier Science, 1994, 127 ~ 161

61. Blum J, Fridovich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. *Arch Biochem Biophys*, 1985, 240: 500 ~ 508
62. Fridovich I. Quantitation of superoxide dismutase. R. A. Greenwald (ed): *Handbook of methods for Oxygen Free Radical Research*. Boca Raton: CRC Press, 1985, 211 ~ 215
63. Gorecki M, Beck Y, Hartman JR, Fischer M, Weiss L, Todtner Z, Slavin S, Ninrod A. Recombinant human superoxide dismutases: production and potential therapeutic uses. *Free Rad Res Comm*, 1991, 12 ~ 13: 401 ~ 410
64. Zhang N. Characterization of the 5' - flanking region of the human Mn SOD gene. *Biochem Biophys Res Comm*, 1996, 220: 171 ~ 180
65. Whisett JA, Clark JC, Wispé JR, Pryhuber GS. *Am J Physiol*, 1992, 262: 688 ~ 693
66. Visner GA, Dougall WC, Wilson JM, Burr IM, Nick HS. Regulation of manganese superoxide dismutase by lipopolysaccharide, interleukin-1, and tumor necrosis factor. *J Biol Chem*, 1990, 265: 2856 ~ 2864
67. Das KC, Lewis-Molock Y, White CW. Thiol modulation of TNF and IL-1 induced Mn SOD gene expression and activation of NF- κ B. *Mol. Cell. Biochem*, 1995, 148: 45 ~ 57
68. Cowan DB, Weisel RD, Williams WG, Mickle DAG. The regulation of glutathione peroxidase gene expression by oxygen tension in cultured human cardiomyocytes. *J Cell Cardiol*, 1992, 24: 423 ~ 433
69. Aebi H. 1984. Catalase. *Meth Enzymol*, 1984, 105: 121 ~ 126
70. Luhtala TA, Roecker EB, Pugh T, Feuers R J, Weindruch R. Dietary restriction attenuates age-related increases in rat skeletal muscle antioxidant enzyme activities. *J Gerontol*, 1994, 49: 321 ~ 328
71. Holmes RS, Duley JA. Biochemical and genetic studies of peroxisomal multiple enzyme systems: α -hydroxyacid oxidase and catalase. In: Markert DL, ed. *Isozymes I. Molecular structure*. New York: Academic Press, 1975: 191 ~ 211
72. Holmes RS, Master CJ. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. *FEBS Lett*, 1970, 11: 45 ~ 48
73. Dhaunsi G, Singh I, Orak J, King AK. Antioxidant enzymes in ciprofibrate-induced oxidative stress. *Carcinogen*, 1994, 15: 1923 ~ 1930
74. Yuan HT, Bingle CD, Kelly FJ. Differential patterns of antioxidant enzyme mRNA expression in guinea pig lung and liver during development. *Biochem Biophys Acta*, 1996, 1305: 163 ~ 171

75. Fidge L. Glutathione peroxidase brought into focus. In: W. Pryor, ed. *Free Radical in Biology and Medicine* Vol.5, New York: Acad Press, 1982, 223 ~ 253
76. Habig WH, MJ Pabst, WB Jakoby. Glutathione S- transferases. *J Biol Chem*, 1984, 249: 7130 ~ 7139
77. Leeuwenburgh C, Hollander J, Leithweis S, Fiebig R, Gore M, Ji LL. Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am J Physiol*, 1997, 272: 363 ~ 369
78. Moscow JA, Morrow CS, He R, Mullenbach GT, Cowan KH. Structure and function of the 5' - flanking sequence of the human cytosolic selenium- dependent glutathione peroxidase gene (hgp1). *J. Biol. Chem*, 1992, 267: 5949 ~ 5958
79. Reed D. Regulation of reductive processes by glutathione. *Biochem Pharm*, 1986, 35: 7 ~ 13
80. Oliver CN, Ahn B, Moerman E J, S. Goldstein S, Stadman ER. Age- related changes in oxidized proteins. *J Biol Chem*, 1987, 262: 5488 ~ 5491
81. Marin E, Kretzschmar M, Arokoski J, Hanninen O, Klinger W. Enzymes of glutathione synthesis in dog skeletal muscle and their response to training. *Acta Physiologica Scand*, 1993, 147: 369 ~ 373
82. Lawler JM, Powers SK, Visser T, Van Dijk H, Korthuis MJ, Ji LL. Acute exercise and skeletal muscle antioxidant and metabolic enzymes: Effect of fiber type and age. *Am J Physiol*, 1993, 265: 1344 ~ 1350
83. Quintanilha AT, Packer L. Biology of vitamin E. In: Porter R, Whelan J, eds. *Ciba Foundation Symp 101*. London: Pitman, 1983, 56 ~ 59
84. Quintanilha AT, Packer L, Davies MS, Racanelli T, Davies JKA. Membrane effects of vitamin E deficiency: bioenergetics and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria. *Ann NY Acad Sci*, 1982, 399: 32 ~ 47
85. Lukaski H, Hoverson BS, Gallagher SK, Bolonchuk WW. *Am J Clin Nutr*, 1990, 51: 1093 ~ 1099
86. Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Tinon JJ, Campillo JE. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to Training. *Inter J Sports Med*, 1991, 12: 563 ~ 566
87. Ohno H, Sato Y, Yamashita K, Doi R, Arai K, Kondo T, Taniguchi N. The effect of brief physical exercise on free radical scavenging enzyme systems in human red blood cells. *Can J Physiol Pharmacol*, 1986, 64: 1263 ~ 1265
88. Buczynski A, Kedziora J, Tkaczewski W, Wachowicz B. Effect of submaximal physical exercise on antioxidative protection of human blood platelets. *Int J Sports*

Med, 1991, 12:52 ~ 54

89. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. Med Sci Sports Exerc, 1993, 25:225 ~ 231

90. Hollander J, R. Fiebig, Oikawa H, Ohno, and L. L. Ji. Superoxide dismutase gene expression is activated by a single bout of exercise. Pflug. Arch. (Eur. J. Physiol), 2001, 442:426 ~ 434

91. Leeuwenburgh C, Ji, LL. Glutathione depletion in rested and exercised mice: biochemical consequence and adaptation. Arch Biochem Biophys, 1995, 316: 941 ~ 949

92. Vinko V, Salminen A, Rantamäki J. Oxidative lysosomal capacity in skeletal muscle of mice after endurance training. Acta Physiol Scand, 1978, 104:74 ~ 79

93. Ji LL, Fu RG. Responses of glutathione system and antioxidant enzymes to exhaustive exercise and hydroperoxide. J Appl Physiol, 1992, 72:549 ~ 554

94. Leeuwenburgh C, Ji LL. Glutathione regulation during exercise in unfed and refed rats. J Nutr, 1996, 126:1833 ~ 1843

95. Oh- Ishi S, Kizaki T, Yamashita H, Yamashita H, Izawa T, Komabayashi T, Nagata N, Suzuki K, Taniguchi N, Ohno H. Effects of endurance training and a single bout of exercise on superoxide dismutase iso-enzyme activity, content, and mRNA expression in rat skeletal muscle. Eur J Appl Physiol, 1996

96. Quintanilha AT. The effect of physical exercise and/or Vitamin E on tissue oxidative metabolism. Biochem Soc Trans, 1984, 12:403 ~ 404

97. Gore M, Fiebig R, Hollander J, Ji LL. 1997. Acute exercise alters mRNA abundance of antioxidant enzyme and nuclear factor B activation in skeletal muscle, heart and liver. Med Sci Sports Exerc, 1997, 29:229

98. Jenkins RR. In: Knuttgen HG, Vogel JA, Poortmans J. eds. Biochemistry of Exercise. Vol. 13, Champaign: Human Kinetics Publishers, 1983, 467 ~ 471

99. Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: Response of glutathione and antioxidant enzyme systems. Am J Physiol, 1994, 267:439 ~ 495

100. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Ji LL, Martin D, Herb R, Dudley G. Influence of exercise intensity and duration on antioxidant enzyme activity in skeletal muscle differing in fiber type. Am J Physiol, 1994, 266:375 ~ 380

101. Sen CK, Marin E, Kretschmar M, Hanninen O. Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise and immobilization. J Appl Physiol, 1992, 73:1265 ~ 1272

102. Laughlin MH, Simpson T, Sexton W L, Brown OR, Smith JK, Korthuis RJ. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. *J Appl Physiol*, 1990, 68: 2337 ~ 2343
103. Tidus PM, Pushkarenko J, Houston ME. Lack of antioxidant adaptation to short-term aerobic training in human muscle. *Am J Physiol*, 1996, 271: 832 ~ 836
104. Hollander J, R. Fiebig, M. Gore, J. Bejina, H. Ohno, and L. L. Ji. Super-oxide dismutase gene expression: fiber-specific adaptation to endurance training. *Am. J. Physiol*, 1999, 277: 856 ~ 862
105. Nanji AA, Griniuvienė B, Sadrzadeh SMH, Levitsky S, McCully JD. Effect of type of dietary fat and ethanol on antioxidant enzyme mRNA induction in rat liver. *J Lipid Res*, 1995, 36: 736 ~ 744
106. Remacle J, Lambert D, Raes M, Pigeolet E, Michiels C, Toussaint O. Importance of various antioxidant enzymes for cell stability, 1992, 286: 41 ~ 46
107. Packer L. Protective role of vitamin E in biological systems. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53: 1050 ~ 1055
108. Ji LL, Leeuwenburgh C. Glutathione and exercise, in Somani, S. ed. *Pharmacology in Exercise and Sports*. New York: CRC Press, 1996, 97 ~ 123
109. Lu SC, Ge JL, Kulenkamp J, Kaplowitz N. Insulin and glucocorticoid dependence of hepatic - glutamylcysteine synthetase and glutathione synthesis in the rat. *J Clin Invest*, 1992, 90: 260
110. Lu SC, Kulenkamp J, Garcia- Ruiz C, Kaplowitz N. Hormone-mediated down-regulation of hepatic glutathione synthesis in the rat, *J Clin Invest*, 1991, 88: 260
111. Lu SC, Garcia- Ruiz C, Kulenkamp J, Ookhtens M, Salas- Prato M, Kaplowitz N. Hormonal regulation of glutathione efflux. *J Biol Chem*, 1990, 265: 16088 ~ 16095
112. Sies H, Graf P. Hepatic thiol and glutathione efflux under the influence of vasopressin, phenylephrine and adrenaline, *Biochem J*, 1985, 226: 545 ~ 549
113. Griffiths OW, Meister A. Glutathione: interorgan translocation, turnover, and metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76: 5606 ~ 5610
114. Kretzschmar M, Müller D. Aging, training and exercise: a review of effects of plasma glutathione and lipid peroxidation. *Sports Med*, 1993, 15: 196 ~ 209
115. Asuncion JGD, Millan A, Pla R, Bruseghini L, Esteras A, Pallardo FV, Sastre J, Vina J. Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA. *FASEB J*, 1996, 10: 333 ~ 338

116. Vina J, Sastre J, ASENSI M, Packer L. Assay of blood glutathione oxidation during physical exercise. *Meth Enzymol*, 1995, 251: 237 ~ 243
117. Corbucci GG, Montanari G, Cooper MB, Jones DA, Edwards RHT. *Int J Sports Med*, 1984, 5: 135
118. Ramirez P, and L. L. J. Glutathione supplementation and training increases myocardial resistance to ischemia-reperfusion in vivo. *Am. J. Physiol*, 2001, 281: 679 ~ 688
119. Jilka A, Katz A, Fu RG, Parchert M, Spencer M. Alteration of Blood Glutathione Status during Exercise: The Effect of Carbohydrate Supplementation. *J Appl Physiol*, 1993, 74: 788 ~ 792
120. Kretzschmar M, Pfeifer U, Machnik G, Klinger W. Influence of age, training and acute physical exercise on plasma glutathione and lipid peroxidation in man. *Int J Sports Med*, 1991, 12: 218 ~ 222
121. Robertson JD, Maughan RJ, Durthie GG, Morris PC. Increased blood antioxidant systems of runners in response to training. *Clin Sci*, 1991, 80: 611 ~ 618
122. Evelo CTA, Palmen NG, Artur Y, Janssen GME. Changes in blood glutathione concentrations, and in erythrocyte glutathione reductase and glutathione S-transferase activity after running training and after participation in contests. *Eur J Appl Physiol*, 1992, 64: 354 ~ 358
123. Kramer K, Dijkstra H, Bast A. Control of physical exercise of rats in a swimming basin. *Physiol Behav*, 1993, 53: 271
124. Anzueto A, Andrade FH, Maxwell LC, Levine SM, Lawrence RA, Gibbons WJ, Jenkinson SG. Diaphragmatic function after resistive breathing in vitamin E-deficient rats. *J Appl Physiol*, 1993, 74: 267 ~ 271
125. Martensson J, Meister A. Mitochondrial damage in muscle occurs after marked depletion of glutathione and is prevented by giving glutathione monoester. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989
126. Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal: application in research and therapy. *Pharmacol Ther*, 1991, 51: 155 ~ 194
127. Sen CK, Ahtala M, Hanninen O. Exercise-induced oxidative stress: glutathione supplementation and deficiency. *J Appl Physiol*, 1994, 77: 2177 ~ 2187
128. Sen CK, Rankinen T, Vaisanen S, Rauramaa R. Oxidative stress following human exercise: effect of N-acetylcysteine supplementation. *J Appl Physiol*, 1994, 76: 2570 ~ 2577

129. Sastre J, Asensi M, Gasco E, Pallardo FV, Ferrero J, Furukawa T, Vina J. Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood: prevention by antioxidant administration. *Am J Physiol*, 1992, 263: 992 ~ 995
130. Shindoh C, DiMarco A, Thomas P, Manubay, Supinski G. Manubay, and Supinski G., Effect of N - acetylcysteine on diaphragm fatigue. *J Appl Physiol*, 1990, 68: 2107
131. Reid MB, Stokic DS, Koch SM, Khawli FA, Lois AA. N - acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J Clin Invest*, 1994, 94: 2468 ~ 2474
132. Leeuwenburgh C, Fiebig R, Leichtweis S, Hollander J, Ji LL. Effect of glutathione and glutathione ester supplementation during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exer*, 1995, 27: 39
133. Novelli GP, Falsini S, Bracciotti G. Exogenous glutathione increases endurance to muscle effort in mice. *Pharmacol Res*, 1991, 23: 149 ~ 155
134. Gohil K, Packer L, deLumen B, Brooks GA, Terblanche SE. Vitamin E deficiency and vitamin C supplementation: exercise and mitochondrial oxidation. *J Appl Physiol*, 1986, 60: 1986 ~ 1991
135. Gohil K, Rothfuss L, Lang J, Packer L. Effect of exercise training on tissue vitamin E and ubiquinone content. *J Appl Physiol*, 1987, 63: 1638 ~ 1641
136. Tidus PM, Houston ME. Vitamin E status does not affect the responses to exercise training and acute exercise in female rats. *J Nutr*, 1993, 123: 834 ~ 840
137. Aikawa KM, Quintanilha AT, deLumen BO, Brooks GA, Packer L. Exercise endurance training alters vitamin E tissue levels and red blood cell hemolysis in rodents. *Biosci. Rep*, 1984, 4: 253 ~ 257
138. Packer L, Ainsada AL, Rothfuss LM, Wilson DS. Modulation of tissue vitamin E levels by physical exercise. *Ann NY Acad Sci*, 1989, 570: 311 ~ 321
139. Goldfarb AH, McIntosh MK, Boyer BT, Fatouros J. Vitamin E effects on indexes of lipid peroxidation in muscle from DHEA - treated and exercised rats. *J Appl Physiol*, 1994, 76: 1630 ~ 1635
140. Sumida S, Tanaka K, Kitao H, Nakadomo F. Exercise - induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *Int J Biochem*, 1989, 21: 835 ~ 838
141. Kanter MM. Free radicals and exercise: effects of nutritional antioxidant supplementation, in *Exercise and Sport Science Reviews*, edited by Holloszy, J.O. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995, 375 ~ 398
142. Beyer RE. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomem-

- branes: interaction with vitamin E and coenzyme Q. *J Bioenerg Biomem*, 1994, 26: 349 ~ 358
143. Niki E, Kawakami A, Saito M, Yamamoto Y, Tsuchiya J, Kamiya Y, Effect of phytyl side chain of vitamin E on its antioxidant activity. *J Biol Chem*, 1985, 260: 2191 ~ 2196
144. Bendich A, Langseth L. The health effects of vitamin C supplementation: a review. *J Am Coll Nutr*, 1995, 14: 124 ~ 136
145. Packer L, Gohl K, DeLumen B, Terblanche SE. A comparative study on the effects of ascorbic acid deficiency and supplementation on endurance and mitochondrial oxidative capacities in various tissues of the guinea pig. *Comp Biochem Physiol*, 1986, 83B: 235 ~ 240
146. Beyer RE. The relative essentiality of the antioxidant function of coenzyme Q— the interactive role of DT— diaphorase. *Mol Asp Med*, 1994, 15: S117 ~ 129
147. Leibovitz B, Hu ML, Tappel AL. Dietary supplements of vitamin E, beta-carotene, coenzyme Q10 and selenium protect tissues against lipid peroxidation in rat tissue slices. *J Nutr*, 1990, 120: 97 ~ 104
148. Shimomura Y, Suzuki M, Sugiyama S, Hanaki Y, Ozawa T. Protective effect of coenzyme Q10 on exercise— induced muscular injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 176: 349 ~ 355
149. Sevanian A, Davies KJA, Hochstein P. Conservation of vitamin C by uric acid in the blood. *J Free Radic Biol Med*, 1985, 1: 117 ~ 124
150. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. — Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*, 1995, 19: 227 ~ 250
151. Mascio PD, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53: 194 ~ 200
152. Finkel T, & N. Holbrook. Oxidants, oxidative stress and biology of aging. *Nature*. 2000. 408: 239 ~ 247
153. McArdle A. & M. J. Jackson. Exercise, oxidative stress and aging. *J. Anat.* 2000. 197: 539 ~ 541
154. Aronson D., M. A. Violan, S. D. Dufresne, D. Zangen, R. A. Fielding, and L. J. Goodyear. Exercise stimulates the mitogen— activated protein kinase pathway in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest*, 1997, 99: 1251 ~ 1257
155. Boppart M. D., D. Aronson, L. Gibson, R. Roubenoff, L. W. Abad, J. Bean, L. J. Goodyear, and R. A. Fielding. Eccentric exercise markedly increases c-Jun NH₂— terminal kinase activity in human skeletal muscle. *J. Appl. Physiol*, 1999,

87:1668 ~ 1673

156. Widegren, U., X. J. Jiang, A. Krook, A. V. Chibalin, M. Björnholm, M. Tallberg, R. A. Roth, J. Henriksson, H. Wallberg-Henriksson, and J. R. Zierath. Divergent effects of exercise on metabolic and mitogenic signaling pathways in human skeletal muscle. *FASEB J*, 1998, 12:1379 ~ 1389

157. Krook A, Widegren U, Jiang XJ, Henriksson J, Wallberg-Henriksson H, Alessi D, & Zierath JR. Effects of exercise on mitogen- and stress- activated kinase signal transduction in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol*, 2000, 279: 1716 ~ 1721

158. Wretman C, Widegren U, Limikas A, Westerblad H, & Henriksson J. Differential activation of mitogen- activated protein kinase signalling pathways by isometric contractions in isolated slow- and fast- twitch rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*, 2000, 170: 45 ~ 99

159. Nader G. A & Esser, K. A. Intracellular signaling specificity in skeletal muscle in response to different modes of exercise. *J. Appl. Physiol*, 2001, 90 1936 ~ 1942

160. Pulverer, B. J., J. M. Kyriakis, J. Avruch, E. Nikolakaki, and J. R. Woodgett. Phosphorylation of c- Jun mediated MAP kinases. *Nature*, 1991, 353 670 ~ 674

161. Meyer, M., H. L. Pahl, and P. A. Baeuerle. Regulation of the transcription factors NF κ B and AP- 1 by redox changes. *Chemico- Biol. Interact*, 1994, 91 91 ~ 100

162. Allen, R. G., and M. Tresini. Oxidative stress and gene regulation. *Free Rad. Biol. Med*, 2000, 28 463 ~ 499

163. Flohe, L. R. Brigelius-Flohe, C. Sliou, M. G. Traber & L. Packer. Redox regulation of NF- κ B activation. *Free Rad. Biol. Med*, 1997, 22 1115 ~ 1126

164. Sen, C. K. & L Packer. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. *FASEB J*, 1996, 10 709 ~ 720

作者 古力立

译者 徐 昕

FREE RADICALS AND ANTIOXIDANTS

IN EXERCISE (附英文全文)

Research over the past two decades has shown that oxygen free radical generation is a major cause for cell and tissue injury associated with rigorous physical exertion⁽¹⁻³⁾. Reactive oxygen species (ROS) resulting either from increased oxygen consumption or from specific pathways activated during or after exercise can elicit a series of biochemical modifications to the various cellular components causing a more oxidized environment within the cell generally termed "oxidative stress". To counteract the detrimental effects of ROS, higher organisms have developed effective antioxidant systems during the course of evolution⁽⁴⁻⁶⁾. Antioxidant systems consist of and antioxidant enzymes, several vitamins or their precursors (ascorbic acid, α -tocopherol and β -carotene), glutathione (GSH), and other low-molecular antioxidants. Each of these antioxidants plays a unique role in the cell and complements each other geographically and functionally⁽⁴⁾. Furthermore, certain antioxidants such as GSH may be transported between organs⁽⁷⁾. In general, the cell has adequate antioxidant reserve to cope with mild oxidative stress so that serious and long-term damages do not occur. However, the protective margin of most antioxidants is relatively small. Therefore, when ROS production is excessive, or when antioxidant defense is compromised due to inactivation or nutritional deficiency, extensive cell and tissue damage may occur leading to various pathogenic disorders⁽⁵⁾. The resulting oxidative damage can induce further ROS production thus forming a vicious cycle. There is increasing evidence that unaccustomed and strenuous exercise may inflict an imbalance between ROS and antioxidant defenses in favor of the former^(8,9). This disturbance of antioxidant homeostasis is implied in numerous physiological disorders occurring during and after exercise, such as fatigue, muscle soreness, myofibril disruption, and impairment of immune function^(3,10,11). Another important function of ROS is to activate antioxidant signaling pathway through redox-sensitive pathways thereby modulating cell pro-oxidant-antioxidant balance⁽¹²⁾.

The main purpose of this chapter is to provide an up-to-date knowledge about () the major theories propagating possible mechanisms by which exercise may lead to cellular oxidative stress and damage; and () the short-term and long-term strategies that cells use to protect against ROS-inflicted oxidative stress. A brief introduction will be included regarding ROS and antioxidant signaling.

A. Free Radical Generation during Exercise

Except for strict anaerobes, most organisms utilize oxygen as the terminal electron acceptor to oxidize the various metabolic fuels so that stored energy is released for various biological activities⁽⁵⁾. During this process which occurs primarily in the mitochondria of eukaryotic cells, most oxygen molecules are reduced to water. However, molecular oxygen cannot accept four electrons required for its complete reduction at once due to the spin restriction rule, instead it has to take one electron at a time. This process gives rise to several univalently reduced oxygen intermediates and their protonated derivatives. The main species are superoxide ($O_2^{\cdot -}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), and hydroxyl radical ($\cdot OH$), representing one, two, and three electron reductants of oxygen, respectively⁽⁵⁾. All three ROS have a strong tendency of extracting electrons to reach a chemically more stable state and therefore are capable of eliciting serious damage to the cellular components, but their chemical properties and detrimental potential are different⁽⁴⁾. $\cdot OH$ is the most reactive ROS and attacks all biological materials at a diffusion-limited rate. H_2O_2 , though not a free radical by definition, has considerable stability and diffusibility making it accessible to many targets distant from its generation sites. In addition to the mitochondrial respiratory chain, cells also generate ROS to assist in the elimination of xenobiotics through phagocytosis that involves a respiratory burst⁽¹¹⁾. Although this process is generally considered desirable, it can indiscriminately subject the cell to potential oxidative damage⁽³⁾. In addition, oxygen also serves as an electron acceptor for several other metabolic pathways in the cell such as purine nucleotide degradation, D-amino acid oxidation, cytochrome P_{450} , and catecholamine autooxidation. It is estimated that a normal cell produces $2 \times 10^{10} O_2^{\cdot -}$ and H_2O_2 per day, which amounts to 3.3×10^{-14} moles⁽¹³⁾. The constant contact and reaction of the cellular constituents (including genetic materials) with ROS have been proposed to be a main mechanism for organism aging⁽¹⁴⁾.

The implication that ROS may play an important role in exercise-induced tissue damage was first made in the literature in the late 1970s and early 1980s⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. It is now widely accepted that many of the disorders at the cell, tissue, or organ levels observed either immediately after heavy exercise or post-exercise may be attributed to ROS generation^(1-3, 8, 9). Using electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy as a tool, several authors have provided direct data showing that exercised muscle and heart tissues produce higher levels of free radicals than rested controls

(16–18). Using a synthetic intracellular probe dichlorofluorescence (DCF), Reid et al.⁽¹⁹⁾ have demonstrated that contracting diaphragm muscle generate $O_2^{\cdot -}$ which are released out of muscle cell. The authors laboratory have recently found that both muscle and heart homogenates from acutely exercised rats exhibit a higher rate of DCF oxidation than their rested counterparts^(20, 21). McArdle et al.^(22, 23) showed in electrically stimulated muscle that $O_2^{\cdot -}$ is the primary ROS species in mouse muscle stimulated to perform lengthening contraction. Balon and Nadler⁽²⁴⁾ showed that nitric oxide (NO) production is increased in contracting diaphragm muscle.

However, the biochemical mechanism(s) by which ROS production is enhanced during exercise is still largely hypothetical. Several biochemical pathways have been either identified or postulated, which may be activated under different physiological conditions and in different organs, tissues, and cellular locations.

a) Mitochondrial Electron Transport Chain

The majority of oxygen consumed by the eukaryotes is reduced in the mitochondrial via the electron transport chain (ETC). Both NADH – ubiquinone reductase and ubiquinone – cytochrome c reductase generate $O_2^{\cdot -}$ and H_2O_2 ⁽⁴⁾. Because transition from two – electron carrier (NADH and $FADH_2$) to one – electron carrier (ubiquinone) involves the formation of semiquinone (QH^{\cdot}), this segment of the ETC becomes a primary site for $O_2^{\cdot -}$ production^(4, 16) (Figure 1). $O_2^{\cdot -}$ is readily reduced to H_2O_2 by mitochondrial SOD (Mn containing). Metal – catalyzed Fenton reaction or Haber – Weiss reaction may give rise to $^{\cdot}OH$ ⁽⁵⁾. It is estimated that liver mitochondria produce 24 nmol $O_2^{\cdot -}$ /min per g of tissue, reaching a steady – state $O_2^{\cdot -}$ concentration of 8×10^{-8} M in the presence of Mn SOD⁽⁴⁾. Heart mitochondria generate 0.3– 0.6 H_2O_2 nmol/min per mg protein representing 2% of the tissue's total oxygen consumption. Mitochondrial H_2O_2 production can be increased with increased O_2 tension making it a viable source of ROS when metabolic rate and oxygen consumption are increased⁽²⁵⁾.

The premise that exercise increases mitochondrial ROS production is based on the well – known fact that tissue and whole body oxygen consumption is increased proportionally with increased workload during aerobic exercise. During maximal exercise whole body oxygen consumption ($\dot{V}O_{2\max}$) can increase up to 20 fold, while $\dot{V}O_2$ at the muscle fiber level is estimated to be elevated by as much as 100 fold above the resting levels⁽³⁾. Assuming that the percentage of O_2 to be converted to $O_2^{\cdot -}$ remains the same (i.e., ETC efficiency maintains the same), ROS production will in-

crease roughly proportionally. It may be argued that O_2^- production has been found to be lower in state 3 (ADP-stimulated) than state 4 (basal) respiration in isolated mitochondria⁽⁴⁾. However, it is doubtful that a more efficient oxidative phosphorylation can completely compensate for the electron leakage due to a much greater O_2 flux during heavy exercise. Furthermore, there is evidence that heavy exercise may induce mitochondrial uncoupling due to inner membrane damage and hyperthermia^(16, 26). However, the actual rate of ROS production from mitochondrial source during exercise is unknown.

The hypothesis that mitochondria are a primary site of ROS generation during exercise has been implicated in numerous studies. Using the EPR method, Davies et al.⁽¹⁶⁾ were able to show that free radical signals recorded in muscle and liver homogenate from exercised rats were significantly greater than those from the rested controls. Since tissues were taken immediately from exhaustively exercised rats and the free radicals were identified as semiquinone ($g = 2.004$), it was reasonable to assume that mitochondria were the origin of the free radicals detected in the study. Using isolated mitochondrial preparation, several authors have shown that state 4 respiration is increased in muscle and liver mitochondria⁽¹⁶⁾ and heart mitochondria⁽²⁷⁾ after exhaustive exercise, suggesting a possible inner member leakage inflicted by ROS. Respiratory control index in these studies was decreased as a result of the augmented state 4 respiration with no change or a proportionally smaller increase in state 3 respiration. These changes coincided with the observation that mitochondria from exercised rats exhibited enhanced lipid peroxidation, loss of membrane integrity⁽¹⁶⁾, decreased protein thiol content, and inactivation of oxidative enzymes⁽²⁸⁾. As supporting evidence, both muscle and heart mitochondria from animals involved in high-intensity chronic exercise have demonstrated compromised respiratory control and disturbance of GSH redox status^(29, 30). The mitochondrial hypothesis of ROS production is also consistent with training adaptation of mitochondrial antioxidant enzymes. Higuchi et al.⁽²⁹⁾ showed that mitochondrial (Mn) SOD activity was increased after endurance training whereas cytosolic (CuZn) SOD was unaffected. Muscle mitochondrial GPX was found to have a greater training adaptation than cytosolic GPX in rat⁽³²⁾. These data have provided strong evidence that mitochondria are probably a major source of ROS production, because ROS generated in other cellular locations are unlikely to migrate to mitochondria to elicit the observed effects.

The observations that the extent of tissue oxidative damage is proportional to the workload of aerobic exercise may be viewed as indirect evidence to support the mito-

chondrial hypothesis of ROS generation. Alessio and Goldfarb⁽³³⁾ showed that lipid peroxidation measured by thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) correlated with treadmill workload in rats. Kanter et al.⁽³⁴⁾ reported a proportionally increased pentane production in expired air of human subjects with increased workload. Ji et al.⁽³⁵⁾ showed that the oxidation of GSH to glutathione disulfide (GSSG) in skeletal muscle increased as a function of treadmill speed and incline in rats. Despite the above findings, two lines of direct evidence supporting the mitochondrial hypothesis of ROS production are still missing: (1) the ROS detected in the various studies are indeed generated in the mitochondria from exercised animals; and (2) mitochondrial production of ROS is quantitatively related to O_2 consumption and workload.

b) Xanthine/Xanthine Oxidase Pathway

Xanthine oxidase (XO)-catalyzed reactions have been well-established as one of the major sources of free radical generation in the ischemic-reperfused (I-R) heart⁽³⁶⁾. During ischemia, ATP is degraded to ADP and AMP due to the energy demand of contracting myocardium. Without sufficient oxygen to replenish ATP via oxidative phosphorylation, AMP is continuously degraded leading to accumulation of hypoxanthine, which is converted to xanthine and uric acid by XO, coupled with the one-electron reduction of O_2 and generation of $O_2^{\cdot-}$ ⁽³⁷⁾ (Figure 2). To activate this pathway, several conditions must be met. First, sufficient amount of hypoxanthine and xanthine must be present in the tissue as the substrates. Second, XO must be present in oxidized form, since the reduced form of XO (xanthine dehydrogenase) utilizes NAD^+ rather than O_2 as the electron acceptor and does not produce $O_2^{\cdot-}$ ⁽³⁸⁾. Third, O_2 must be available as the electron acceptor. Ischemic-reperfused tissues apparently provide all these prerequisites.

There is some evidence that high-intensity exercise simulates the situation of heart I-R and may activate the XO pathway^(37,38). Hypoxanthine was reportedly accumulated after intense muscular contraction as a result of adenine nucleotide degradation⁽³⁹⁾, and uric acid concentration was shown to increase in both contracting arm muscle and in the plasma⁽⁴⁰⁾. These findings suggest that XO was active, because contribution of the other pathways to uric acid production is negligible. Sahlin et al.⁽⁴¹⁾ showed that blood hypoxanthine and xanthine concentrations increased dramatically in human subjects after intense exercise. Skeletal muscle was thought to be the source of these purine metabolites resulting from AMP breakdown. Radak et al.^(42,43) showed that XO activity was increased 10 fold in the plasma and liver of rats after repeated high-intensity running to exhaustion and plasma XO activity correlated

to lactate concentration. The authors proposed that the origin of the enzyme was from the endothelial cells of the muscle where xanthine dehydrogenase was converted to XO via a Ca^{2+} -activated protease. A recent study by Rasanen et al.⁽⁴⁴⁾ showed that strenuous exercise in horses increased peroxyl radical production and XO activity in the plasma. Further, uric acid concentration increased exponentially in relation to workload indicating a rapid degradation of purine products.

There are several potential problems arguing against the xanthine-XO hypothesis of free radical production during exercise. First, hypoxanthine and xanthine tend to accumulate during intense muscle contraction only during ischemic exercise or "relative ischemic exercise", such as arm exercise, when blood flow and oxygen supply to the muscle are low. Dynamic exercise involving a large muscle mass does not result in an appreciable accumulation of purine nucleotide degradation products⁽⁴¹⁾. Second, the increased uric acid levels observed in the blood could have been formed through xanthine dehydrogenase rather than XO⁽⁴¹⁾. Third, XO activity is low in skeletal muscle and data of muscle XO activity in response to exercise is currently not available. Whether or not the XO activity detected in the plasma after strenuous exercise comes from skeletal muscle remains to be verified. However, Hellsten et al.⁽⁴⁵⁾ were able to show an increase in XO-immunoreactive cells, presumably capillary endothelial and leukocyte cells, in human subjects after 7 days of intense exercise training. Thus, it is reasonable to conclude that XO hypothesis has merit at least under the conditions that skeletal muscle encounters an adenine nucleotide deficit and/or hypoxia followed by reoxygenation. This may occur during isometric contraction such as weight lifting and sprinting exercise.

c) Respiratory Burst and Neutrophil

Although there has been increasing number of research with respect to exercise and immune function, it became clear only recently that ROS may be involved in tissue inflammatory response to injury and that polymorphonuclear cells (PMN) play a key role in this process^(3,11,46). PMN are part of the white blood cell family that are especially important in defending tissues from viral and bacterial infection during the acute phase response. In response to blood-borne signals released from the injured tissues (such as interleukins), PMN migrate to the injury site and release two primary factors for phagocytosis, lysozymes and O_2^- ⁽⁴⁶⁾. Lysozymes facilitate the breakdown of damaged proteins, while O_2^- is produced by myeloperoxidase and NADPH oxidase⁽⁴⁷⁾. If the initial injury is caused by oxidative damage, ROS can activate chemotactic factors that attract neutrophils⁽⁴⁴⁾. This process resembles that of sepsis

wherein they share a common mediator, ROS⁽⁴⁸⁾. Figure 3 shows the process of neutrophil activation and ROS production during an acute phase response in the cell.

Unaccustomed strenuous exercise has long been recognized to cause muscle injury accompanied by an inflammatory response, which is characterized by increased protease and lysosomal enzyme activities in working muscle⁽¹¹⁾. The response can last from several hours to several days after the cessation of exercise, depending on the intensity and duration of exercise. Furthermore, it was discovered that the biomarkers of the inflammatory responses often coincided with elevation of antioxidant enzyme activities such as GPX and catalase⁽⁸⁾. These findings have prompted some investigators to hypothesize that ROS might be produced in post-exercise tissues possibly caused by inflammation and neutrophil invasion⁽⁴⁹⁾. While this inflammatory response is considered critical in removing damaged proteins and preventing bacterial and viral infection, ROS released from neutrophils can also cause secondary damage⁽³⁾. Hack et al.⁽⁵⁰⁾ showed that an acute bout of exhaustive exercise in human significantly increased cell counts of leukocytes, lymphocytes, and neutrophils. Phagocytosis assays revealed that ingestion capacity was elevated immediately after exercise up to 24 h post-exercise, whereas significant increase in $O_2^{\cdot -}$ production was noticed only at 24 h post-exercise. Meydani et al.⁽⁴⁹⁾ showed that following an acute bout of eccentric exercise in sedentary men, circulating cytokine (interleukin-1) levels were significantly elevated. Since eccentric exercise is known to cause muscle tissue injury and interleukin-1 can be induced by $O_2^{\cdot -}$ in vitro⁽¹¹⁾, this study suggests that interleukines may be involved in mobilizing PMN during or after muscle injury. Furthermore, vitamin E administration attenuated urinary markers of lipid peroxidation found during the post-exercise period, indicative of the oxidative nature of the injury⁽⁴⁹⁾. Recently, Smith et al.⁽⁵¹⁾ reported that H_2O_2 generation in neutrophils collected one hour after an acute bout of moderate exercise was increased by three-fold under in vitro challenge, accompanied by an enhanced receptor expression. Although available data have provided some strong evidence that an interaction between neutrophils activation and ROS production occurs in injured tissues, it is obvious that ROS generated by PMN are not the primary etiological cause for the damage. Given the time required for neutrophil infiltration, this pathway probably is not a major source of free radical production during short-term exercise. However, it may serve as an important secondary mechanism for oxidative stress in muscle during prolonged exercise or during recovery from heavy eccentric exercise or exhaustive exercise.

d) Other ROS Generating Pathways

Peroxisomes are organelles in the cell involved in non-mitochondrial oxidation of fatty acids and D-amino acids. Under physiological conditions peroxisomes contribute to the steady state production of H_2O_2 but not O_2^- .⁽⁴⁾ At rest liver is the primary organ where peroxisomal contribution to H_2O_2 production is important. Prolonged starvation has been shown to increase H_2O_2 generation mainly because of the increased fatty acid oxidation in this organelle. Starvation for 48 hours in rats has been shown to decrease hepatic GSH:GSSG ratio, accompanied by an increased MDA content in liver and skeletal muscle⁽⁵²⁾. During prolonged exercise, fatty acids are the primary energy substrate for the myocardium and skeletal muscle, therefore peroxisomes are potential sites for ROS production. The findings that catalase activity is increased after an acute bout of exercise in muscle seem to support this hypothesis^(33,35).

Under physiological conditions, liver microsomes generate oxygen free radicals primarily via the cytochromes P_{450} system^(4,6). Mixed function oxygenase is the key enzyme to catalyze NADPH oxidation producing O_2^- which are then dismutated to H_2O_2 . The rate of H_2O_2 production is also known to increase when oxygen consumption in the microsome is elevated⁽⁵⁾. However, whether or not this pathway contributes to overall ROS production during exercise is unclear. There is some indication that exercise may alter ROS production in liver microsomal system. Kim et al.⁽⁵³⁾ have reported that ROS production is increased in liver microsomes from old vs. young rats, and that chronically active animals produce less ROS than their sedentary counterparts. Another situation wherein exercise is expected to alter ROS production via this pathway is when large doses of pro-oxidant drugs, such as acetaminophen, are administered prior to exercise. Hepatic blood flow is decreased during exercise that could cause changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug metabolism and thus microsomal exposure to these oxidants⁽⁵⁴⁾.

The heart releases norepinephrine from sympathetic nerve endings under various stressful conditions, including heavy exercise. Circulating catecholamines released from adrenal medulla are also increased during prolonged exercise. Catecholamines enhance myocardial and skeletal muscle oxidative metabolism via activation of β -adrenergic receptors thereby increasing ROS production via a mitochondrial pathway. β -Blockade has been shown to reduce oxidative stress markers in plasma of human subjects working at high intensity⁽⁵⁵⁾. Furthermore, autooxidation of adrenaline to adrenochrome is associated with O_2^- formation, which is considered a source of ROS produc-

tion during heart I- R ⁽⁵⁶⁾ . However, the quantitative importance of catecholamine as a source of ROS production during exercise has not been investigated and remains unclear.

B . Antioxidant Defense System s

Cellular antioxidant defenses are conventionally classified to two groups, enzymatic and non – enzymatic. Primary antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) , catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX) catalyze the one- electron reduction of $O_2^{\cdot -}$ or H_2O_2 ⁽⁴⁾ . A number of enzymes are involved in the supply of substrates and reducing power (NADPH) for primary antioxidant enzymes, such as glutathione reductase (GR) and glucose 6 – phosphate dehydrogenase (G6PDH) , but they do not directly remove ROS. Antioxidant vitamins directly scavenge $O_2^{\cdot -}$ and OH as well as singlet oxygen ⁽⁶⁾ . GSH and other low molecular weight antioxidants play an important role to maintain the substrate levels for GPX and to keep vitamin E and vitamin C in the reduced state ⁽⁵⁷⁾ . From nutritional point of view, it may also be useful to divide antioxidants into two categories. The first category of antioxidants can be synthesized within the body and are inducible under oxidative stress. This includes most antioxidant enzymes and GSH (Table 1) . The second category of antioxidants cannot be synthesized or induced, and must be taken from the diet. This includes vitamin E , vitamin C , and β – carotene. However, even the inducible antioxidants are influenced by dietary intake of trace elements and micronutrients ⁽⁵⁸⁾ . Thus, nutrition has a significant impact on cellular antioxidant systems.

a. Antioxidant Enzymes

a) Functions, Properties and Regulation

Superoxide dismutase The first line of defense against ROS in the cell is provided by SOD which catalyzes the following reaction .



There are three types of SOD isozymes depending on the metal ion bound to its active site ⁽⁵⁾ . CuZn SOD is a highly stable enzyme found primarily in the cytosolic compartment of the eukaryotic cells such as yeast, plants and animals, but not generally in the prokaryotes such as bacteria and algae ⁽⁵⁾ . CuZn SOD is a dimer (MW = 32 000) and sensitive to cyanide and H_2O_2 inhibition ⁽⁵⁹⁾ . It is interesting that although Cu and Zn are both required for the synthesis of the enzyme, the copper ion plays the primary function of dismutation with alternative oxidation and reduction, whereas the Zn appears to have no catalytic role but stabilizing the enzyme ⁽⁵⁾ . Mn

SOD is a tetramer with a much large MW of 88 000. Mn SOD is present in the mitochondrial matrix of eukaryotes and insensitive to cyanide and H_2O_2 . However, it is not as stable as CuZn SOD and can be inhibited by SDS and chloroform/ethanol treatments⁽⁶⁰⁾. This distinction of cyanide sensitivity has been used to measure the activity of the two SOD in tissue extracts without isolating mitochondria and cytosol⁽²⁹⁾. In addition to CuZn and Mn SOD, bacteria contain a third type of SOD that requires Fe as a prosthetic group. In mammals, the highest SOD activity is found in the liver, followed by kidney, brain, adrenal gland, and heart⁽⁵⁾. In the skeletal muscle, SOD activity is similar to that in the heart and there are relatively small differences between muscle fiber types (Table 2).

Unlike most enzymes, SOD lacks Michaelis constant (K_m). The enzyme is partially occupied by its substrate (O_2^-) and its catalytic activity increases with increasing O_2^- concentration within a wide range⁽⁴⁾. High levels of H_2O_2 have been shown to inhibit SOD *in vitro*⁽⁶¹⁾. Because of the above mentioned kinetic properties, assays of SOD are usually based on indirect methods, involving the inhibition of a reaction in which O_2^- is generated using a variety of electron donors⁽⁶²⁾. Therefore, it is difficult to compare maximal activity between studies using different assay methods.

The two types of SOD have quite different characteristics in terms of protein turnover. Recombinant human SOD (r-h SOD) studies reveal that CuZn SOD has a half-life ($t_{1/2}$) of 6–10 min, whereas Mn SOD has a much longer $t_{1/2}$ of 5–6 h⁽⁶³⁾. This piece of information has provided us with an important clue as to how SOD gene regulation are controlled. The relative abundance of CuZn SOD mRNA displays clear tissue-specific differences, with the liver possessing the highest levels followed by heart, lung, and then the skeletal muscle (Fig. 4). Among different muscle fibers, CuZn SOD mRNA levels are the highest in type 1 muscle (soleus), followed by mixed muscle fiber type (plantaris), and then type 2 muscle vastus lateralis and gastrocnemius. Consistent with the mRNA levels, type 1 muscle also has a higher level of CuZn SOD protein content than type 2 muscle⁽⁶⁰⁾. These findings suggest that at rest CuZn SOD gene expression is regulated at the pre-translational level.

In general, Mn SOD activity, content and mRNA abundance follows the same order across tissues as displayed by CuZn SOD. Mn SOD in the eukaryotic cells is encoded by a nuclear gene. A large precursor enzyme form is made in the cytosol and transported into the mitochondria by an energy-dependent process⁽⁶⁴⁾. Mn SOD has been shown to be inducible under oxidative stress and the upregulation of Mn SOD gene expression is mediated at least partially by a transcriptional mechanism⁽⁶⁵⁾. A

number of potential inducers of Mn SOD have been identified including tumor necrosis factor (TNF) , IL- 1 , and lipopolysaccharide⁽⁶⁶⁾ . The Mn SOD promoter contains both nuclear factor (NF) B and AP- 1 binding sites and the effects of TNF and IL- 1 on Mn SOD gene expression were mediated in part by a thio- redox modulation of NF- B activation⁽⁶⁷⁾ . Furthermore, intracellular oxygen tension seems to play a major role in regulating Mn SOD gene expression⁽⁶⁸⁾ .

Catalase The primary function of CAT is to decompose H_2O_2 to H_2O ⁽⁴⁾ . It shares this function with GPX , although substrate specificity and affinity as well as the cellular location of the two antioxidant enzymes are different (see below) .



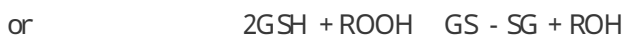
CAT is a tetramer with a relatively large MW of ~ 240 000 . Fe^{+3} is a required ligand to be bound to the enzyme's active site for its catalytic function . CAT resembles SOD in many kinetic properties such as the lack of an apparent K_m and V_{max} . Its activity increases enormously with an increase in H_2O_2 concentration⁽⁴⁾ . In the presence of H_2O_2 , CAT is also capable of reducing a limited number of hydroperoxides (peroxidatic function) , but not t- butyl hydroperoxide, to their respective aldehydes⁽⁴⁾ . Azide and cyanide are both inhibitors of CAT . This inhibition is often used to partition CAT activity from GPX activity in enzyme assays using crude tissue extracts⁽⁶⁹⁾ . CAT is widely distributed within the cell with a high concentration found in the peroxisomes . However, mitochondria and other intracellular organelles also contain considerable CAT activity⁽⁷⁰⁾ . As shown in Table 2 , the activities of CAT among mammalian tissues follow the order of SOD , with liver being the highest, and skeletal muscle the lowest . Interfiber difference of muscle CAT activity, however, is much greater for CAT than for SOD .

Murine CAT gene regulation has been studied extensively . A single gene (Cs) located on chromosome 2 is responsible for coding the primary structure of the enzyme⁽⁷¹⁾ . Once synthesized the polypeptide may be modified epigenetically in terms of sulfhydryl groups and carbohydrate or protein moieties . The normal (N) and epigenetically modified (E) polypeptidal subunits can produce five tetrameric isozymes, similar to the isozyme patterns of lactate dehydrogenase⁽⁷²⁾ .

As a peroxisomal enzyme, CAT is more sensitive to oxidative stress in the liver and lung . For example, administration of ciperofibrate, a peroxisome proliferator, increased hepatic CAT activity possibly due to enhanced β - oxidation and generation of H_2O_2 ⁽⁷³⁾ . In the lung of prenatal guinea pigs, there is a coordinated elevation of mRNA levels for Mn SOD , CAT and GPX which correlate with activities of these en-

zymes, suggesting a pre-translational control mechanism⁽⁷⁴⁾. In contrast, liver mRNA levels for SOD and CAT are significantly increased only after birth. Relatively little is known about the gene regulation of CAT skeletal muscle.

Glutathione Peroxidase GPX catalyses the reduction of H_2O_2 and organic hydroperoxide to H_2O and alcohol, respectively, using GSH as the electron donor⁽⁷⁵⁾



GPX refers only to the Se-dependent enzyme^(1,11,1,9). The so-called Se-independent GPX is actually a fraction of the GST^(2,5,1,18) activity, which also removes $ROOH$ ⁽⁷⁶⁾. The primary function of GST, however, is to catalyze the conjugation of GSH with a variety of xenobiotic substances as the initial step for their metabolism. GPX is highly specific for its hydrogen donor GSH but has low specificity for hydroperoxide, ranging from H_2O_2 to complex organic hydroperoxide including long-chain fatty acid hydroperoxide and nucleotide-derived hydroperoxides⁽⁷⁵⁾. This kinetic characteristic of GPX makes it a versatile hydroperoxide remover in the cell and thus serves an important role in inhibiting lipid peroxidation and preventing damage to DNA and RNA. It is also important to recognize that although GPX and CAT have an overlap of substrate H_2O_2 , GPX (at least in mammals) has a much greater affinity for H_2O_2 at low concentrations ($K_m = 1\mu M$) than CAT ($K_m = 1mM$)⁽⁶⁾. GPX is susceptible to $O_2^{\cdot-}$ and hydroperoxide in vitro due to the oxidation of the selenocysteine residue at the enzyme's active site⁽⁶¹⁾. Both SOD and GSH prevent the inactivation of GPX by removing $O_2^{\cdot-}$ and reducing the sulfhydryls of the enzyme, respectively. GPX is located both in the cytosol and mitochondrial matrix of the cell, with a distribution ratio of $\sim 2:1$ ⁽⁴⁾. This allows it to reach a number of cellular sources of hydroperoxide generation. The activity of GPX is high in the liver and erythrocytes, moderate in the brain, kidney and heart, and low in the skeletal muscle (Table 2). However, the oxidative type 1 muscle (soleus) possesses a GPX activity close to the level in the heart⁽⁷⁷⁾.

GPX is a homotetramer with each 22-kDa subunit bound a selenium atom existing as a selenocysteine. The expression of the GPX gene, *hgp1*, occurs in a wide range of tissues controlled by different mechanisms in mammalian tissues⁽⁷⁸⁾. First, GPX expression is influenced by oxygen tension. Thus, lung and erythrocytes have a higher GPX activity compared with other tissues. Second, metabolic rate seems to play a significant role in GPX expression as liver, kidney, and pancreas have higher

GPX activities than other tissues⁽⁷⁵⁾. Third, GPX appears to be developmentally regulated. GPX activity in the lung of prenatal rats increased dramatically several days before birth in anticipation of high oxygen tensions⁽⁷⁸⁾. Finally, toxins and xenobiotics can induce GPX especially in the liver⁽⁵⁾.

Glutathione Reductase Regeneration of GSH from glutathione disulfide (GSSG) is accomplished by the flavin-containing enzyme GR. NADPH is used as the reducing power of this reaction, which is coupled with G6PDH in erythrocytes and some other tissues⁽⁷⁵⁾. When H_2O_2 concentration is increased in red cells, there is a tendency towards an elevated GSSG that appears to impact on the regulation of the hexose monophosphate shunt in the following manner. First, GSSG activates G6PDH directly; second, regeneration of GSH decreases NADPH level which is normally inhibitory to G6PDH; and third, consumption of NADPH elevates $NADP^+$ that is a substrate and allosteric activator of G6PDH⁽⁷⁵⁾. In skeletal muscle, isocitrate dehydrogenase may play a more important role in supplying NADPH for GR than G6PDH⁽⁷⁹⁾. Thus, although not classified as an antioxidant enzyme, GR has a subcellular distribution similar to that of GPX and is essential for normal antioxidant function.

Other Enzymes Offering Antioxidant Protection In addition to the primary antioxidant enzymes mentioned above, the cell has a number of enzyme systems which function either to reduce the production of ROS, or to facilitate the removal of ROS and their byproducts. Cytochrome c oxidase is the terminal enzyme in the mitochondrial respiratory chain, catalyzing the electron transfer from cytochrome a_3 to O_2 . Chance et al.⁽⁴⁾ emphasized the importance of this enzyme in preventing the release of $O_2^{\cdot -}$ and H_2O_2 outside the respiratory chain by binding these ROS tightly with the enzyme. Recently, Yu⁽⁶⁾ expanded the concept of antioxidant defenses to those enzymes participating in the degradation, removal and repair of the damaged cell constituents. For example phospholipase A_2 play an important role in the removal of oxidized lipids thus preventing extensive lipid peroxidation⁽⁶⁾. Degradation of oxidized protein is another important function performed by certain proteases that are activated to degrade oxidized protein preferentially⁽⁸⁰⁾.

b) Protection during Acute Exercise

Because of the specific kinetic properties discussed above, antioxidant enzymes are capable of increasing their activities in response to increased substrate levels⁽⁴⁾. Within the physiological range, this is probably accomplished by activating the existing enzyme molecules via allosteric and/or covalent modification rather than synthesis.

zing new enzyme proteins⁽⁸⁾. Since an acute bout of exercise has been shown to increase free radical production in several tissues including liver, heart and skeletal muscle^(15,18), certain antioxidant enzyme activities in these tissues are expected to increase in response to exercise. Due to the wide range of endogenous enzyme activity and levels of ROS production in the various tissues, antioxidant enzymes have demonstrated different exercise responses.

SOD activity has been shown to increase after an acute bout of exercise in liver^(26, 30, 31, 81), skeletal muscle⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾, heart^(27,83), and blood⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾. With a few exceptions⁽⁸³⁾, most of the studies have also indicated that exercise increases CuZn SOD rather than Mn SOD activity. This activation of SOD has been proposed to be caused by increased O_2^- production during exercise according to in vitro SOD kinetics⁽⁸⁹⁾. Since we now know that CuZn SOD has a relatively fast turnover rate and a short $t_{1/2}$ in the range of minutes (see previous section), de novo synthesis of new enzyme protein cannot be ruled out in explaining the observed CuZn SOD response to acute exercise. Recently, Radak et al.⁽⁴²⁾ showed that CuZn and Mn SOD activities and immunoreactive enzyme contents in rat soleus and tibialis muscles were significantly elevated after a single bout of exhaustive running. Interestingly, CuZn SOD activity and content gradually returned to resting levels after 1-3 days, whereas Mn SOD activity and protein content continued to increase during the post-exercise period. These findings suggest that the stimulating effects of exercise on CuZn SOD and Mn SOD gene expression may be different in terms of the threshold and time course of induction.

Similar to SOD, GPX activity has demonstrated variable responses to an acute bout of exercise in the various types of skeletal muscle. Some studies showed no exercise effect on muscle GPX activity^(81,90-92), whereas others reported a significant elevation^(33,42,93-96). Liver GPX seems to be unaffected in all studies reported⁽⁸⁾. A few studies showed an increase in GPX activity in the heart⁽⁹⁶⁾ and platelet⁽⁸⁸⁾.

Most of the previous studies have revealed no significant alteration in CAT activity with acute exercise^(3,8). However, there were exceptions when CAT activity was found to increase significantly after an acute bout of exercise to exhaustion in the deep portion of vastus lateralis (DVL) muscle in rats^(33,93). Although CAT is located primarily in the peroxisomes, muscle mitochondria have been reported to contain a significant fraction of CAT activity⁽⁷⁰⁾. Thus, it is possible that the observed increase in muscle CAT activity reflected an activation of mitochondrial CAT due to the increased H_2O_2 production.

Recently, there has been increased effort to examine the effect of acute exercise on gene regulation of antioxidant enzymes. Ohishi et al.⁽⁹⁵⁾ reported a significant down-regulation of mRNA levels for both CuZn and Mn SOD isozymes in soleus muscle of the untrained rats after an acute bout of exercise, but in the trained rats no exercise down-regulation was observed. We have recently investigated the effects of a prolonged exercise bout on mRNA abundance of muscle antioxidant enzymes and NF- κ B binding patterns in rats⁽⁹⁷⁾. Relative abundance of CuZn SOD, Mn SOD and CAT mRNA was not altered by exercise, but exercise decreased GPX mRNA levels by 21.6 and 60.8% ($P < 0.05$) in DVL and the superficial vastus lateralis (SVL), respectively. NF- κ B binding was significantly decreased in DVL with exercise but showed no change in SVL. We suspect that an acute bout of exhaustive exercise may alter either the transcription or the mRNA stability of GPX, Mn SOD, and CuZn SOD in certain muscle fibers due to the changes in cellular metabolic and redox status. The altered binding of the redox-sensitive transcriptional regulator NF- κ B implicates an involvement of transcriptional control in antioxidant enzyme regulation during exercise.

In summary, antioxidant enzymes may be selectively activated during an acute bout of strenuous exercise. This activation may depend on the oxidative stress imposed on the specific tissue as well as the intrinsic antioxidant enzyme property. Skeletal muscles are subjected to a greater oxidative stress than liver and heart due to increased oxygen consumption during exercise, therefore the muscles need greater antioxidant protection against potential oxidative damage. Understanding the mechanism for the observed rapid increases in antioxidant enzyme activity during acute exercise remains a challenge.

c) Adaptation to Chronic Exercise

Tissues involved in strenuous exercise training are under great oxidative challenge. Increased energy demand accomplished by increased oxidative metabolism means a large oxygen flux through the mitochondria, rendering the tissue to a high level of ROS exposure. If exercise intensity is heavy enough to cause a net deficit of adenine nucleotides and/or muscle injury, xanthine oxidase and neutrophil pathways may be activated to produce additional ROS in the tissue (see previous sections). Furthermore, training may deplete non-enzymatic antioxidant reserves such as vitamin E and glutathione if dietary intakes are not increased to match the demand (see below). Thus, as a long-term strategy cells may activate *de novo* antioxidant enzyme synthesis to cope with the enhanced oxidative stress.

SOD activity in skeletal muscle has been reported to increase significantly after training in rats^(31,77,95,98-101). However, many studies failed to detect SOD training adaptation even though similar training protocols were used^(33,89,102). Furthermore, a recent study by Tiidus et al.⁽¹⁰³⁾ failed to detect a training effect on SOD activity in human leg muscle after 8 weeks of bicycle exercise. The discrepancies between studies may be explained by a relatively small training adaptation of Mn SOD which was masked when total SOD activity was measured. To identify which SOD isozyme is induced by training, Higuchi et al.⁽³¹⁾ demonstrated that Mn SOD is primarily responsible for the increased SOD activity. Ji et al.⁽²⁸⁾, while showing no difference in muscle Mn SOD activity expressed as permg of mitochondrial protein between trained and untrained rats, clearly demonstrated that trained rats had a greater mitochondrial protein content. Therefore, muscle Mn SOD activity per g of muscle weight apparently was elevated with training. Oh-ishi et al.⁽⁹⁵⁾ showed that CuZn SOD activity was significantly increased with training but the enzyme protein content and mRNA level were not altered. In contrast, Mn SOD showed both an increased activity and protein content, without affecting mRNA levels. Hollander et al.⁽¹⁰⁴⁾ reported that training induction of Mn SOD is muscle fiber specific. Significant increases in both Mn SOD activity (+70%) and enzyme protein content (+26%) were found in rat DVL muscle after 10 wk of treadmill running, with only marginal changes occurring in soleus muscle. Consistent with Oh-ishi et al.⁽⁹⁵⁾, resting mRNA levels for both Mn and CuZn SOD were unaltered with training. These data suggest that training induction of both SOD is caused by post-transcriptional mechanisms and that Mn SOD training adaptation may be more important because of mitochondrial ROS production during exercise.

CAT activity has been shown to increase after training in skeletal muscle by some authors^(95,96,98), but most studies have reported no change in muscle CAT with training^(cf. 1,3,8). A few studies even reported a decrease^(99,102). There are more consistent reports on GPX adaptation to training, with a majority of studies showing an increase in GPX activity^(28,32,77,82,95,99,100-102). GPX adaptation also demonstrates a muscle fiber specific pattern with type 2a muscle being the most adaptive to training. Powers et al.⁽¹⁰⁰⁾ showed a 45% increase in GPX activity in red gastrocnemius muscle after endurance training in rats, and the level of increment appeared to be dependent upon running time rather than speed during training sessions. Soleus and white gastrocnemius muscles revealed no training effect of GPX regardless of training intensity and duration. Leeuwenburgh et al.⁽⁷⁷⁾ reported a 62% increase in GPX ac-

tivity in DVL (type 2a) muscle in response to treadmill training with 2 h /day at moderate intensity (25 m /min , 10%) , whereas soleus and myocardium showed no training effect. Because GPX has a wider range of substrate specificity and a lower K_m with respect to peroxides than CAT , an increased GPX activity would facilitate the removal of both H_2O_2 and lipid peroxides generated in the mitochondrial inner membrane⁽¹⁰⁵⁾ .

Why do different antioxidant enzymes display different characteristics of training adaptation? The answer may be multifaceted depending on the specific pattern of gene expression for each enzyme, the threshold of ROS required for induction, and their interactions. De novo synthesis of an enzyme is energy – demanding and relatively slow , and probably is reserved as the last resort to cope with oxidative stress. SOD activities appear sufficiently high and relatively uniform across tissues and various muscle types (Table 1) , suggesting that the removal of superoxide anion may not be a rate – limiting step. In comparison , GPX destroys the end products of ROS generation pathway , i.e. , hydrogen peroxide and organic peroxide (including lipid peroxide) , and its activity is relatively low . This may explain why GPX usually displays a greater training adaptation than SOD and CAT . After studying the kinetics of SOD , CAT and GPX in vitro , Remacle et al⁽¹⁰⁶⁾ proposed that GPX is the most important antioxidant enzyme for cell survival because of its higher sensitivity to intracellular ROS levels and its greater adaptability to oxidative stress.

b. Glutathione and Thiols

a) Biochemical Property and Cellular Distribution

GSH is a thio – containing tripeptide found in high concentrations in virtually all animal and plant cells and in some bacteria. GSH serves multiple roles in the cellular antioxidant defense^(7, 57) . The most important antioxidant function of GSH is to serve as a substrate for GPX to remove hydrogen and organic peroxides. Another critical role of GSH is to keep other antioxidants such as vitamin E (– tocopherol) , vitamin C (ascorbic acid) and dihydrolipoate in the reduced state⁽¹⁰⁷⁾ . GSH is also capable of scavenging $\cdot OH$ and other free radicals⁽⁵⁾ .

GSH concentration in the cell is in the millimolar range , but there is a great variability in GSH content in different organs depending on their function and oxidative capacity. Eye lens has the highest concentration of GSH in the body (10 mM) because of their constant exposure to light⁽⁵⁾ . Liver contains 5– 7 mM GSH , the second highest GSH content in the body , and plays a central role for GSH homeostasis and detoxification (see below) . Other important organs such as the lung , kidney , and

heart contain 2– 3 mM of GSH. In the blood, erythrocytes and plasma maintain two separate GSH pools with a much higher GSH concentration in the former (~ 2 mM) than the latter (< 0.05 mM). Skeletal muscle GSH concentration varies widely depending on muscle fiber type and animal species⁽¹⁰⁸⁾. In rats, type 1 fibers (e.g. soleus) has 6 fold higher GSH content (~ 3 mM) than type 2b fibers (e.g. SVL). Despite the differences in content, GSH : GSSG ratio is remarkably consistent across various fiber types⁽⁸⁾.

Intracellular GSH levels are determined by both GSH utilization and GSH synthesis. However, most organs and tissues do not synthesize GSH *de novo*. Instead, GSH is translocated from extracellular sources into the cell in a complicated process known as the γ -glutamyl cycle⁽⁷⁾. The membrane-bound γ -glutamyltranspeptidase (GGT) first cleaves plasma GSH and the ingredient amino acid glutamate, cysteine and glycine are transported across the cell membrane into the cell. γ -Glutamylcysteine synthetase (GCS) and GSH synthetase (GS) catalyses the formation of the tripeptide in a series of ATP-dependent steps. GCS is considered the rate-limiting enzyme for GSH synthesis.

The majority of *de novo* GSH synthesis occurs in the liver, supplying approximately 90% of the circulating GSH under physiological conditions⁽⁵⁷⁾. Hepatic GSH synthesis is controlled by both substrate (amino acids) availability and hormonal regulation. Insulin and glucocorticoids stimulate hepatic GSH synthesis via induction of GCS⁽¹⁰⁹⁾. In contrast, glucagon and several other cAMP-stimulating agents down-regulate hepatic GSH synthesis by phosphorylating and inhibiting GCS⁽¹¹⁰⁾. GSH release from the liver is promoted by catecholamines, glucagon, and vasopressin^(111,112).

GSH turnover is rapid in most mammalian tissues. The turnover rate for the liver, kidney, and skeletal muscle is estimated to be 4.5, 2.7 and 1.6 $\mu\text{mol}/\text{hour}$, respectively⁽¹¹³⁾. At rest, kidney is the most important organ for GSH turnover wherein GSH is broken down to glutamate, cysteine and glycine which are subsequently released to the blood circulation. GSH turnover is relatively slow in the non-contracting skeletal muscle. However, muscle constitutes a large GSH pool due to its mass ($\sim 40\%$ of the body weight) and may exert an important influence on plasma GSH levels and whole-body GSH homeostasis under certain physiological and pathological conditions^(113,114). Fig. 5 illustrates the interorgan GSH transport and regulation in mammals (Fig. 5).

After donating a pair of hydrogen ions to neutralize peroxide, GSH is oxidized to

glutathione disulfide (GSSG). Reduction of GSSG is catalyzed by glutathione reductase (GR), a flavin-containing enzyme, wherein nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH) is used as the reducing power. This reaction couples the reaction catalyzed by GPX, thus providing a redox cycle for the regeneration of GSH⁽⁷⁵⁾. GSSG levels in most tissues are kept very low, while the intracellular ratio of GSH : GSSG is kept very high (probably > 100)^(115,116). When oxidation of GSH to GSSG exceeds the reducing capacity of GR, skeletal muscle fibers, cardiac myocytes, and liver cells are all capable of exporting GSSG to maintain the GSH : GSSG ratio⁽⁵⁷⁾. This is an important protection for the cell because high levels of GSSG disturbs intracellular redox status which can inactivate certain enzymes regulated by this disulfide exchange mechanism and causes protein cross-linkage⁽⁵⁾.

b) GSH Homeostasis during Exercise

Muscle GSH status is influenced by both enzyme activities and substrate levels in its utilization and synthesis. During heavy aerobic exercise ROS production is increased in skeletal muscle which requires more NADPH to regenerate GSH and maintain the GSH : GSSG ratio. However, NADPH production via hexose monophosphate shunt (pentose shunt) and isocitrate dehydrogenase reaction may be limited, in part because of the competition for glucose 6-phosphate from glycolysis. Intracellular re-synthesis of GSH from important amino acids also requires ATP which may decline due to an increased demand by muscular contraction. All these factors contribute to a decreased GSH and an accumulation of GSSG in the cell. Indeed, an acute bout of exhaustive exercise has been shown to significantly increase GSSG content in rat skeletal muscle^(35,93,117). GSSG increment appeared to depend on exercise intensity as well as muscle fiber type⁽⁹³⁾. Accumulation of GSSG in exercising muscle was associated with an activation of GPX and GR, suggesting an increased hydroperoxide production. In contrast to heavy exercise, prolonged exercise at moderate intensity resulted in no accumulation of GSSG in skeletal muscle of mice⁽⁹¹⁾ and rats⁽⁹⁴⁾, indicating a relatively stable GSH homeostasis.

The ratio of GSH : GSSG, an indicator of intracellular redox status, was reported to be dramatically decreased in human skeletal muscle biopsy after marathon running⁽¹¹⁸⁾. However, in rodent studies, most authors found only moderate decrease or no change in the GSH : GSSG ratio after acute exercise, although the reported GSH : GSSG values vary greatly from study to study (from 10 to several hundred)^(35,91,93,117).

It is now clear that some body tissues are capable of adapting to chronic exercise training by increasing their GSH content. However, training effect on GSH content

seems to vary greatly between animal species and tissues. High levels of endurance training has been shown to increase GSH content in the hindlimb muscles of dogs^(81,101,114) and rats^(77,99,101). Increased GSH content in the trained muscle groups may be explained by an enhanced ability to take up GSH from extramural sources, reflected by a training adaptation of GGT, GCS, and GS^(81,101).

A closer look reveals that training adaptation of GSH is muscle fiber specific. Activities of the γ -glutamyl cycle enzymes seem to play an important role. For example, DVL muscle, which has the highest GGT activity among various muscle types, demonstrated a prominent training adaptation of GSH, whereas soleus and SVL showed no training effect⁽⁷⁷⁾. No significant difference in GCS activity was noticed between various types of skeletal muscle, suggesting that the translocation of amino acids rather than intracellular assembly of GSH may be the rate-limiting step. In contrast to skeletal muscle, hepatic GSH status does not seem to be affected by training.

Physically trained human subjects and animals generally demonstrate a greater tolerance of exercise-induced disturbance of blood GSH status^(86,118-121). Kretzschmar et al.⁽¹²⁰⁾ found that both young and old trained individuals had higher resting plasma GSH concentrations than their sedentary counterparts. Furthermore, erythrocyte GSH content has been shown to increase significantly after 20 weeks of physical training in previously sedentary men⁽¹²²⁾. Blood GSH concentration has been reported to be higher in trained runners compared to sedentary subjects, and appeared to be elevated with increased running distance⁽¹²¹⁾.

c) GSH Deficiency and Supplementation

The physiological role of GSH is best illustrated when tissues deprived of GSH are subjected to an oxidative challenge. Several chemical agents known to deplete tissue GSH have been shown to disturb GSH homeostasis during exercise. Kramer et al.⁽¹²³⁾ found that rats injected with diethylnaleate, a GSH conjugate, two hours before exercise showed a significant impairment of swimming performance. Diethylnaleate treatment in the diaphragm muscle was shown to be associated with a significant reduction of maximum tetanic tension and twitch tension⁽¹²⁴⁾.

A more established procedure to deplete tissue GSH is through the administration of L-buthionine SR-sulfoximine (BSO), an irreversible inhibitor of GCS^(125,126). Rats receiving BSO by i.p. injections and exercising until exhaustion decreased total glutathione contents in the liver, lung, blood, and plasma by ~ 50%, and in skeletal muscle and heart by 80% ~ 90%⁽⁹¹⁾. Exhaustive exercise increased the GSSG:GSH

ratio in the skeletal muscle especially in the GSH – depleted animals⁽¹²⁷⁾. Furthermore, a 50% decrease of endurance time was observed in the GSH – depleted rats, suggesting that GSH plays an essential role in maintaining exercise performance during high intensity treadmill running⁽¹²⁷⁾. GSH depletion was also shown to be associated with a significant increase in lipid peroxidation in the heart, skeletal muscles, and plasma of rats. Liver MDA content was found to correlate inversely with GSH concentration in both the GSH – adequate and depleted mice⁽⁹¹⁾. However, GSH depletion was not found to affect endurance performance during the moderate swim exercise.

Supplementation of GSH and GSH analogs have been used for therapeutic purposes such as drug induced oxidative stress and radiation therapy⁽¹²⁶⁾. However, Access of the target tissues to exogenously supplemented GSH is limited by GGT activity which in most tissues, except for the kidney, is quite low⁽⁵⁷⁾. Furthermore, GCS, the rate – limiting enzyme of GSH synthesis, is strongly feedback inhibited by GSH. To overcome these limitations, cysteine analogs such as L – 2 – oxothiazolidine – 4 – carboxylate or N – acetylcysteine (NAC) have been used to promote GSH synthesis. GSH monoester has also been used to transport GSH directly into the cell⁽¹²⁶⁾. Human subjects receiving 400 mg NAC /day for two days with an additional 800 mg before exercise showed an attenuated blood GSSG response during a maximal treadmill test⁽¹²⁸⁾. However, the sparing effect of NAC on the exercise – induced blood GSH oxidation in humans was not as pronounced as in rats. Running performance of the animals was not different between the NAC supplemented and control groups. Oral supplementation of NAC and GSH was found to be effective in preventing the increase in GSSG levels during exercise in rats⁽¹²⁹⁾. NAC supplementation by intravenous bolus attenuated the rate of diaphragmatic fatigue during repetitive isometric contraction⁽¹³⁰⁾. However, none of the mentioned studies demonstrated an increase in tissue or blood GSH with NAC administration. Recently, Reid et al.⁽¹³¹⁾ showed that NAC administration improved muscle contractile functions and reduced low – frequency fatigue in humans.

Supplementation of free GSH has generated limited promise in raising tissue GSH contents. Although repeated injection of GSH raised plasma and kidney GSH significantly, it did not lead to a desirable increase in GSH content in skeletal muscle, heart, liver, or lung^(127,132). Exercise endurance was reported to be unchanged with GSH supplementation⁽¹²⁷⁾. Novelli et al.⁽¹³³⁾, however, showed that both a acute GSH injection doubled swimming endurance time in mice. Total swimming time in that study was only 2 ~ 3 minutes and tissue GSH levels were not measured, there

fore it is difficult to evaluate the contribution of GSH to endurance performance. Leeuwenburgh et al.⁽¹³²⁾ also reported a benefit of acute GSH supplementation on exercise performance in mice. Intraperitoneal injection of GSH and GSH ethyl ester (6 mmol/kg) increased swimming endurance from 4 h to 6 h albeit with no change in tissue GSH levels was observed. Oral administration of GSH was found effective in preventing an exercise-induced oxidation of GSH to GSSG⁽¹²⁹⁾. Thus, supplementing GSH during exercise appears to hold some promises but the mechanisms of action and desirable protocols remains to be examined in future studies.

c. Antioxidant Vitamins

Vitamins E, C, and α -carotene play a critical role in protecting the cells from ROS induced oxidative stress (5,6,107). Since human cannot synthesize these vital antioxidants, they are dependent exclusively upon dietary intake. Recent research suggests that several other low-molecular weight compounds, such as ubiquinone, uric acid, and α -lipoic acid also serve important antioxidant functions⁽⁶⁾. There is an abundance of evidence that tissue content of certain antioxidant vitamin (e.g. vitamin E) are decreased as a result of acute and chronic exercise, narrowing their protective margin against ROS. Ironically, exercise tends to alter dietary habit of an individual thus affecting antioxidant intake. So far, there are no clear guidelines regarding optimal dietary intake of antioxidants for physical active individuals beyond Recommended Dietary Allowance (RDA).

a) Vitamin E

α -Tocopherol is the most well-known lipid-soluble free radical scavenger. Its unique location in the cell membrane enhances its efficiency to quench free radicals originating from the mitochondrial inner membrane and other biomembranes⁽¹⁰⁷⁾. The importance of vitamin E during exercise is best illustrated in studies where animals are depleted of tissue vitamin E by feeding a vitamin E deficient diet beginning at the early stage of life. Davies et al.⁽¹⁶⁾ found that vitamin E deficiency exacerbated muscle and liver free radical production and enhanced lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction in exhaustively exercised rats. Endurance performance has also been reported to decrease in rats fed a vitamin E-deficient diet^(16,133). Vitamin E deficiency has been shown to enhance lipid peroxidation, disturb GSH/GSSG redox status, and cause early fatigue in the diaphragm muscle during resistance breathing in rats⁽¹²⁴⁾.

Skeletal muscle contains approximately 30 ~ 50 nmol of vitamin E per g of wet weight, with considerable differences between muscle fiber types, whereas the con-

centration of vitamin E in the heart and liver amounts to 60 ~ 70 mmol /g^(134,135). While an acute bout of exercise does not seem to significantly affect vitamin E content in tissues, its concentration has been shown to decrease in a number of tissues, such as skeletal muscle, liver, and heart, in rats after endurance training^(135 ~ 137). More dramatic changes were observed when tissue vitamin E levels were expressed per unit of mitochondrial ubiquinone content⁽¹³⁴⁾. The reduction of mitochondrial vitamin E after training probably reflects the increased free radicals production at the electron transport chain on the mitochondrial inner membrane.

Dietary supplementation of vitamin E may increase tissue resistance to exercise-induced lipid peroxidation. Kanter et al.⁽³⁴⁾ showed that daily supplementation of a vitamin mixture containing 600 mg - tocopherol for 6 weeks significantly decreased levels of serum MDA and expired pentane both at rest and after 30 min of treadmill exercise at 60 and 90% $\dot{V}_{O_2\max}$. Goldfarb et al.⁽¹³⁸⁾ reported that rats supplemented with 250 IU vitamin E /kg diet for 5 weeks had lower TBARS and lipid peroxide levels in plasma and leg muscles than controls after one hour treadmill exercise. Sumida et al.⁽¹³⁹⁾ also demonstrated a protective effect of vitamin E supplementation (300 mg/day) in reducing serum MDA concentration and enzyme markers of tissue damage during exercise. Kumar et al.⁽¹⁸⁾ showed that dietary supplementation of vitamin E for 60 days abolished exercise-induced free radical production and lipid peroxidation in rat myocardium. These findings support the recommendation by Packer⁽¹⁰⁷⁾ that humans living an active lifestyle consider increasing daily dietary vitamin E intake. However, despite the aforementioned beneficial effects, no study has demonstrated improved physical performance as a result of vitamin E supplementation^(8,140).

b) Vitamin C

Ascorbic acid is a water-soluble antioxidant existing in the cytosol and extracellular fluid. Its chemical properties allow it to interact directly with $O_2^{\cdot-}$ and $\cdot OH$ thus functioning as an antioxidant⁽¹⁴¹⁾. It can also reduce oxidized vitamin E, wherein ascorbate is oxidized to dihydroascorbate (DHA). DHA may be reduced by a GSH and/or dihydrolipoic acid redox cycle^(5,142). Vitamin C is especially efficient in scavenging free radicals formed in the aqueous phase such as plasma thus preventing damage to erythrocyte membrane⁽¹⁴¹⁾. The importance of vitamin C in protecting against exercise-induced oxidative stress is not well-established, partly because most mammalian species synthesize vitamin C, making a deficiency study rather difficult. Vitamin C also performs numerous functions which are not related to that of an antioxidant⁽¹⁴³⁾. By reducing dietary vitamin C content to 10% of the normal values (0.2

g/kg), Packer et al.⁽¹⁴⁴⁾ demonstrated that myocardial capacity to oxidize pyruvate, 2-oxoglutarate and succinate was significantly reduced in guinea pigs (which can not synthesize vitamin C). As a result, running time to exhaustion was significantly shortened in vitamin C deficient animals.

It is well-known that given at high doses, vitamin C can behave as a pro-oxidant⁽⁶⁾. This is because ascorbate reacts with transition metal ions to form ROS, including $\cdot\text{OH}$ ^(5,6). Thus, it is interesting to note that in the aforementioned study, a group of guinea pigs supplemented with twice the normal amount of vitamin C in the diet also exhibited similar metabolic defects in the heart and early fatigue during prolonged exercise, possibly due to oxidative stress caused by excessive vitamin C. Since one of the primary antioxidant functions of vitamin C is to recycle vitamin E, Gohil et al.⁽¹³³⁾ investigated the effect of dietary vitamin C supplementation on vitamin E deficient rats during training. Vitamin C could not prevent a decrease of endurance time and mitochondrial dysfunction caused by vitamin E deficiency.

The effect of dietary supplementation of vitamin C has not been well studied in human subjects involved in physical exercise. Although some authors claimed that large doses of vitamin C intake reduced fatigue and muscle damage, no specific oxidative stress markers were measured, therefore it is difficult to determine whether the observed benefits were related to the antioxidant functions of vitamin C⁽¹⁴⁰⁾.

c) Ubiquinone (Q_{10})

As an electron carrier, ubiquinone is rich in the mitochondrial inner membrane. An early study by Gohil et al.⁽¹³⁴⁾ showed that training could significantly increase ubiquinone content in skeletal muscle and adipose tissues. Reduced ubiquinone acts as an antioxidant in vitro and its role as an antioxidant in vivo has been proposed⁽¹⁴⁵⁾. Tissue slices from rats fed a high-ubiquinone diet demonstrated more resistance to hydroperoxide-induced lipid peroxidation than those from rats fed a control diet⁽¹⁴⁶⁾. These antioxidant properties have prompted several studies using dietary supplementation of Q_{10} to evaluate its protective function during exercise. For example, Shimomura et al.⁽¹⁴⁷⁾ reported that Q_{10} administration attenuated muscle creatine kinase and lactate dehydrogenase release in rats caused by downhill running. However, these studies did not clearly establish the role of Q_{10} as an antioxidant in vivo. Furthermore, little data is available regarding the interaction of Q_{10} with other antioxidants during exercise.

d) Uric acid

Uric acid is the end product of purine metabolism appearing in high concentra-

tions in the circulation after heavy muscular contraction and in the effluent of ischemic and reperfused organs⁽³⁷⁾. This results from an insufficient intramuscular ATP supply causing excessive adenine nucleotide degradation and accumulation of hypoxanthine and xanthine⁽³⁸⁻⁴¹⁾. These purine metabolites are released from the muscle into the blood and a portion of these compounds presumably is converted to uric acid by XO located in the endothelial cells of the blood vessels. Uric acid's function as a potential antioxidant has been recently emphasized⁽⁶⁾. Besides being an excellent scavenger of $\cdot\text{OH}$, uric acid may preserve plasma ascorbic acid under oxidative stress⁽¹⁴⁸⁾. Because an acute bout of exercise has been shown to increase blood uric acid concentrations in human subjects^(41,42), it is not unreasonable to speculate that the increased uric acid may serve as one of the protectants against bloodborne sources of ROS thus reducing oxidative stress to erythrocytes and other tissues. However, there is currently no data to substantiate the antioxidant function of ubiquinone in exercise.

e) – Lipoic acid

– Lipoic acid is a well-known co-factor for the oxidative decarboxylation catalyzed by ketoacid dehydrogenases. Recently, a great deal of attention has been given to the antioxidant potential of its reduced form dihydrolipoic acid (DHLA). Both α -lipoic acid and DHLA have exhibited specific scavenging capacity for a variety of free radicals such as $\text{O}_2\cdot^-$, $\cdot\text{OH}$, $^1\text{O}_2$, peroxyl radical and hypochlorous radical⁽¹⁴⁹⁾. They are chelators of transition metal ions thereby preventing damaging free radical chain reactions. DHLA is capable of regenerating other antioxidants such as vitamin E and vitamin C from their radical forms either directly, or indirectly via the GSH–GSSG redox cycle. Thus, DHLA prevents vitamins E and C deficiencies possibly through increasing intracellular GSH levels⁽¹⁴⁹⁾. Perhaps the most intriguing and complex biological function of DHLA is its proposed effect on gene expression of antioxidant enzymes via the regulation of nuclear factor NF- κ B. DHLA has been shown to influence both the dissociation of the inhibitory subunit I κ B from NF- κ B complex and the binding of the activated NF- κ B (p50 and p65) to DNA. The overall effect could be either stimulatory or inhibitory depending on the redox state of the cell and the relative concentrations of α -lipoic acid and DHLA^(9,149).

f) – Carotene

– Carotene, a major carotenoid precursor of vitamin A, has recently received broad attention as an antioxidant^(5,6). Although its best defined antioxidant function is to quench singlet oxygen, it may also be involved in other free radical reactions⁽¹⁵⁰⁾. α -Carotene has an inhibitory effect on lipid peroxidation initiated by oxygen-

or carbon- centered free radicals⁽⁶⁾. However, there is little information about its efficacy in protecting against exercise- induced lipid peroxidation or other forms of oxidative tissue damage⁽¹⁴⁰⁾.

C. Exercise Activation of Cell Antioxidant Signaling

Several strategies have been employed to enhance endogenous antioxidant levels such as dietary restriction, transgenic animal model, dietary antioxidant supplementation, and use of pharmaceutical antioxidant mimetics. None of the above strategies to this date has been shown to successfully boost antioxidant defense in skeletal muscle. In a recent review, Finkel and Holbrook⁽¹⁵¹⁾ elegantly stated that the best strategy to enhance endogenous antioxidant levels may actually be oxidative stress itself, based on the classical physiological concept of homeostasis. Homeostasis is a Greek word meaning a sublethal dose of toxin can increase the tolerance of the organism to withstand higher doses of toxins. Exercise at high intensity is a form of oxidative stress due to the generation of ROS that exceeds the defense capacity in skeletal muscle^(23, 152). However, it has been consistently observed that individuals undergoing exercise training have high levels of antioxidant enzymes and certain non- enzymatic antioxidants in muscle and demonstrate greater resistance to exercise- induced or imposed oxidative stress^(8, 9). Presumably, these adaptations result from cumulative effects of repeated exercise bouts on the gene expression of antioxidant enzymes. The question arises as to how exercise could trigger cellular mechanisms to increase antioxidant defense, i.e. signal transduction.

Mammalian cells are endowed with several signaling pathways that can be activated by oxidative stress. Those include NF- κ B, heat- shock transcriptional factor 1 (HSF- 1), and P₅₃ pathways, as well as mitogen- activated protein kinase (MAPK) and PI(3)K/Akt that regulate the first three pathways through phosphorylation⁽¹⁵¹⁾. Recent evidence suggests that a single bout of muscular contraction, especially eccentric contraction, can activate MAPK pathway in human skeletal muscle⁽¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾. Sixty min after an acute bout of one- leg cycling activity of MAPK- activated protein kinase 2 (MAPKAPK2) was increased by 300%⁽¹⁵⁶⁾. Furthermore, Extracellular signal- regulated kinase (ERK) and P₃₈ MAPK activity was increased in rat slow- and fast- twitch skeletal muscle after electrically stimulated contraction⁽¹⁵⁷⁾. Also, Nader and Esser⁽¹⁵⁸⁾ showed that immediately after an acute bout of treadmill running ERK and p38 were activated in rat soleus and tibialis muscles. Activation of various kinases involved in MAPK pathway can lead to the sequential phos-

phorylation of a series of proteins, resulting in increased expression of c- Jun, a subunit of the transcription factor activator protein- 1 (AP- 1) ⁽¹⁵⁹⁾. Alternatively, it may phosphorylate downstream kinases such as p90 ribosomal S6 kinase (p90 rsk), which activity was found to increase up to 25 fold in human muscle after exercise ⁽¹⁵⁶⁾. Although cause of exercise- activated MAPK pathway has not been identified and so far no data has linked MAPK to antioxidant gene expression, oxidative stress is a well- established mechanism for increasing AP- 1 binding to target genes, including antioxidant enzymes ⁽¹⁶⁰⁾. Furthermore, activation of the kinases involved in AP- 1 pathway may phosphorylate enzymes having critical roles in other oxidative stress- sensitive signaling pathways ⁽¹⁵¹⁾.

Mechanisms of NF- B- induced signaling in response to oxidative stress is well- defined ^(161 - 163). ROS have been shown to activate several kinases that phosphorylate serine residue 19 and 23 on the inhibitory subunit (I B) of NF- B, causing its ubiquitination and release from the NF B complex. The p50 and p65 dimer subsequently translocates into the nucleus and binds to the B domain of the target gene promoter, leading to transcriptional activation. Cellular redox status influences NF- B activation profoundly ⁽¹⁶²⁾. Although ROS and other prooxidant cytokines such as TNF- initiate I B dissociation, binding of activated and traslocated p50 and p65 dimer to DNA sequence requires a reduced cellular milieu with possible participation of GPX and thioredoxin ⁽¹⁶⁰⁾. Figure 6 illustrates NF- B and MAPK signal transduction pathways in the cell.

Several antioxidant enzymes contain NF B and AP- 1 binding sites in their gene promoter region, such as Mn SOD and - glutamylcysteine synthetase (GCS) ⁽¹⁶¹⁾. Therefore, they are potential targets for exercise- activated upregulation via NF- B signaling pathway. Hollander ee al. ⁽¹⁰⁴⁾ investigated the time course after an acute bout of treadmill running on Mn SOD gene expression in rat skeletal muscle. In both type 2a (DVL) and 2b (SVL), NF- B binding was significantly increased ~ 2 h after the acute exercise bout and remained to be elevated during the following 48 h. AP- 1 binding in these two muscle types were also dramatically increased by acute exercise reaching peak at 30 min, but returned to resting levels within a few hours. mRNA abundance for MnSOD in DVL was increased in the exercised rats, whereas an increases in MnSOD protein level was observed in SVL only after 48 h. These data suggest that an acute bout of exercise may represent a sufficiently large oxidative stress to activate MnSOD gene transcription via NF- B signaling. Several intermediary steps leading to increased mRNA levels remain to be delineated.

D . Concluding Remarks

Production of ROS is a normal process in aerobic life. Both direct and indirect evidence suggests that heavy physical exercise can enhance free radical production in skeletal muscle and other tissues that increase their metabolic rate. Although increased oxygen flux through mitochondrial electron transport chain is considered the main source of ROS, other pathways of ROS generation such as xanthine oxidase and polymorphoneutrophil may also be activated during or after exercise. Furthermore, these sources may be additive, escalating ROS generation.

Cellular antioxidant systems play a vital role in protecting the tissues from ROS induced oxidative damage. However, acute and chronic exercise may perturb antioxidant homeostasis. The impact of exercise on antioxidant systems depends on the biochemical properties and the intrinsic levels of each antioxidant. SOD, GPX and GSH have demonstrated considerable adaptability to exercise-induced oxidative stress, whereas vitamin E appears to narrow its protective margin due to increased interaction with free radicals. These different responses to acute and chronic exercise may have important implications in considering pharmacological intervention with and/or dietary supplementation of antioxidants. Finally, organisms may use ROS as signaling molecules to activate signaling pathway for adaptation of antioxidant enzymes. This redox-activated signaling may also underlie a fundamental mechanism for other important biological functions yet to be understood.

ACKNOWLEDGMENT

The author wishes to thank American Heart Association National Center and Wisconsin Affiliate, the University of Wisconsin Alumni Foundation, and the Vilas Trust Fund for their financial support for the work presented in the chapter.

Li Li Ji, Ph.D.

Professor and Chair

第六章

运动免疫学研究及其进展

[学习目标] 掌握免疫学的基本知识与理论;了解神经-内分泌-免疫系统之间的相互调节机制,以及在运动过程中的整合作用;了解免疫功能对急性负荷发生的免疫应答特征以及对慢性负荷影响下的免疫适应特征;了解运动性免疫抑制现象以及发生的可能机理,并掌握对运动性免疫抑制现象进行调理的基本思路。

[摘要] 免疫功能包括先天形成的非特异性免疫与后天建立的特异性免疫,免疫系统由免疫器官、免疫组织、免疫细胞和免疫分子所组成,免疫反应分为体液免疫与细胞免疫,分别由 B 细胞和 T 细胞所介导。“流动脑”概念的提出是对免疫功能认识上的重大突破。神经-内分泌和免疫系统之间相互作用、相互影响,构成完整的调节网络,神经系统通过“硬线”和“软线”联系调控免疫功能,内分泌系统通过激素调控免疫功能,而免疫系统则通过“免疫递质”神经和内分泌细胞上的相应受体对神经和内分泌功能进行反调控。不同运动对免疫功能会产生不同影响,适中运动可增强免疫功能,而长期进行的大强度运动训练则可导致运动性免疫抑制,对感染性疾病的易感率上升。造成运动性免疫抑制的可能原因包括交感神经兴奋、应激激素升高、血糖和谷氨酰胺浓度降低、氧自由基浓度升高等。一般通过营养补充、中医中药以及运动员的自我管理等措施对其免疫功能进行调理。

免疫机能属于人体的防御机能,也是人体体质的代表性指标之一。研究业已揭示,通过身体运动能够明显有益于呼吸系统、心血管系统、肌肉系统、能量代谢系统等机能,但不同的运动对免疫系统的机能却有着不同的影响。因此,理解免疫机能与身体运动的关系,对于更好地推广、宣传和实施全民健身计划,对于科学安排训练与比赛,使运动员在承受最大负荷的同时保持身体健康,挖掘运动员的最大潜能,延长运动员的运动寿命,具有非常重要的理论意义和实践价值。自 20 世纪 80 年代起,运动免疫研究已经成为运动生物学最活跃的研究领域之一。

一、免疫学基础知识

(一) 免疫的概念及其发展

1. 免疫的基本概念

免疫 (immunity) 的原意即为 “免除瘟疫” 之意。人类对免疫的认识, 是从研究机体对传染病的抵抗力开始的。人们早就发现, 在传染病流行过程中, 得病后幸免于死的人, 以后会对该病获得抵抗力。当该种传染病再度流行时可以安然无恙。在相当长时间内, 在人们的概念中, 免疫仅仅指机体抗感染的抵抗力, 并且对机体都是有利的。

随着人们对免疫学的深入研究, 动摇了人们对免疫现象较为片面、狭隘的认识。目前, 对免疫最基本的认识至少应该包括下列三点: 免疫应答不一定必由病原体所引起; 免疫功能不仅局限于抗感染, 免疫应答的后果并不总是对机体有利。

目前对免疫的概念比较完整的表述是: 免疫指机体接触 “抗原性异物” 或 “异己成分” 的一种特异性生理反应, 其作用是识别与排除抗原性异物, 以维持机体的生理平衡, 这些反应通常对机体有利, 但在某些条件下也可能对机体有害。

2. 非特异性免疫与特异性免疫

(1) 非特异性免疫 (non-specific immunity)

人体对抗原性异物的抵抗力, 有些是天生具有的, 即在种系发育进化过程中形成的, 经遗传获得的, 称为先天性免疫。因其并非针对某一病原微生物, 故又称非特异性免疫。非特异性免疫, 由机体的解剖结构与生理功能所体现。如机体的各种屏障结构 (皮肤与黏膜屏障, 血脑屏障, 血胎屏障)、吞噬细胞 (中性粒细胞)、单核吞噬细胞以及体液中的抗菌物质 (有抑菌、溶菌与杀菌作用)。

(2) 特异性免疫 (specific immunity)

个体在生活过程中, 因受病原微生物感染或接种疫苗而获得的免疫称为获得性免疫。因这种免疫一般仅针对所感染的病原微生物或疫苗所能预防的疾病, 故又称特异性免疫, 人们一般概念中的免疫, 均指特异性免疫。

3. 抗原与抗体

(1) 抗原 (antigen)

由字面意义便可大致理解, 抗原即抵抗的原因。在一般人心目中, 抗原特指的是细菌、病毒、微生物等病原体。但用专业术语解释, 抗原一词, 原指能刺激机体产生抗体的物质。随着免疫学研究的进展, 人们逐渐认识到, 抗原进入人体

后,不仅经淋巴细胞中的 B 细胞所介导产生体液免疫(产生抗体),而且经 T 细胞介导产生细胞免疫。因此,20 世纪 80 年代以来,对抗原较为全面确切的概念是:能够与相应的抗原特异性淋巴细胞上独特的抗原受体特异性结合,诱导该淋巴细胞发生免疫应答的物质。

(2) 抗体 (antibody)

抗体是机体受到抗原刺激而产生的特异性糖蛋白,亦称免疫球蛋白 (Immunoglobulin, Ig),常用的免疫球蛋白指标为 IgA, IgG 和 IgM。它们能与相应抗原结合形成抗原-抗体复合物,递呈有关细胞排灭。抗体一般由 B 细胞产生,分布于细胞表面、血清和其他体液中。

(二) 免疫系统的组成

1. 免疫系统

人体免疫系统由免疫器官、免疫细胞与免疫分子共同组成。它们是机体免疫功能及发生免疫反应的物质基础。

2. 免疫器官

免疫器官是免疫细胞分化、增殖与定居的场所,分为中枢淋巴器官和外周淋巴器官。

(1) 中枢免疫器官

骨髓和胸腺能使淋巴干细胞增殖,进行一定程度的分化,成为成熟的免疫细胞并输送到外周淋巴组织定居,因而骨髓与胸腺被称为中枢免疫器官。

(2) 外周免疫器官

接受免疫细胞的组织,称为外周免疫器官或末梢淋巴组织。包括淋巴结、脾脏、扁桃体等。

3. 免疫细胞

免疫系统主要功能是识别并排除体内的非己物质,执行此功能的细胞均属免疫细胞。换言之,凡参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞统称为免疫细胞。包括淋巴细胞、单核细胞、粒细胞、肥大细胞等。

(1) 淋巴细胞 (lymphocyte)

在免疫应答中起核心作用的是淋巴细胞。其中能接受抗原刺激而活化、增生分化、发生特异性免疫反应的淋巴细胞称为抗原特异性淋巴细胞或免疫活性细胞,即 T 细胞和 B 细胞。此外,还包括 K 细胞 (killer,杀伤细胞)、NK 细胞 (natural killer,自然杀伤细胞)等。其中 T 细胞主要介导细胞免疫;B 细胞主要介导体液免疫;K 细胞能够杀伤被抗体 (IgG)覆盖的靶细胞;NK 细胞能够直接杀伤某些肿瘤细胞或病毒感染的细胞。

T 细胞的许多功能是通过其亚群发挥的,如 TH 细胞 (helper T cell,辅助性 T

细胞)在介导细胞免疫和体液免疫过程中充当着关键角色;TC(cytotoxic T cell, 细胞毒性 T 细胞)和 TD(delayed type T cell,迟发型 T 细胞)两者在细胞免疫应答过程中起重要作用。

(2) 单核吞噬细胞(mononuclear phagocyte)

单核吞噬细胞指血液中的单核细胞(monocyte)和组织中的吞噬细胞(macrophage)。这类细胞具有多种免疫机能,包括吞噬和杀伤作用,递呈抗原作用以及分泌作用。

(3) 粒细胞(granulocyte)

粒细胞包括中性粒细胞(neutrophil)、嗜酸性粒细胞(eosinophil)以及嗜碱性粒细胞(basophil),其中起免疫作用的主要是中性粒细胞。它占白细胞的总数 50%~70%,是机体非特异性免疫系统的重要组成部分,协助对许多细菌和病毒性病原体的吞噬作用,并释放具有免疫调节作用的细胞因子。中性粒细胞被认为是体内最有效的吞噬细胞,而且在入侵病原体的早期控制中起着关键作用。

4. 免疫分子

免疫分子包括抗体、补体与细胞因子等。

(1) 补体(complement,C)

补体是指人与动物血清中正常存在的、与免疫有关的、并可具有酶活性的一组球蛋白。补体并非单一物质,而是包含多种成分的血浆蛋白,故又称补体系统。其中包括了与补体激活的成分,也包括调控补体系统的各种灭活因子和抑制因子。主要补体包括 C3 和 C4 等。补体系统的生物学作用为溶菌作、杀菌作、细胞毒作用、调理作用、免疫黏附作用、中和及溶解病毒以及炎症介质作用。

(2) 细胞因子(cytokine)

细胞因子主要由淋巴细胞与单核-巨噬细胞所产生,习惯上称前者为淋巴因子(lymphokine),后者为单核因子(monokine),实际上其他免疫细胞与非免疫细胞也可以产生,故统称为细胞因子,主要的细胞因子有白细胞介素(interleukin, IL)、B 细胞刺激因子、淋巴毒素、肿瘤坏死因子、干扰素、集落刺激因子、转移因子等。

在机体在对“非己”物质(即抗原)进行免疫应答并加以排除的过程中,主要通过细胞因子在免疫细胞之间传递信息。从这个意义上讲,细胞因子对于免疫系统,正如激素对于内分泌系统、神经递质对于神经系统一样重要。此外,在神经-内分泌-免疫调节网络中,细胞因子也起着非常重要的介导作用。

(三) 免疫应答

抗原性物质进入机体后所激发的免疫细胞活化、分化和效应的过程称作免

疫应答,也称为免疫反应,包括由 B 细胞介导的体液免疫反应以及由 T 细胞介导的细胞免疫反应。

1. 体液免疫 (humoral immunity) 应答反应过程

根据反应的特征,人为地将体液免疫过程划分为三个阶段。

(1) 感应阶段

进入体内的抗原被巨嗜细胞捕获,进行吞噬加工处理后,递呈给 TH 细胞,TH 细胞受该抗原 (处理过的) 和 IL-1 诱导而活化。这是一个抗原递呈过程。这个过程需要 MHC (major histocompatibility complex, 主要组织相容性复合体) 参与。

(2) 增殖和分化阶段

TH 细胞被活化后,发生增殖并释放出 IL-2 (白细胞介素 2)、BCDF (B cell differentiation factor, B 细胞分化因子) 以及 BCGF (B cell growth factor, B 细胞生长因子)。BCDF 和 BCGF 能够促使 B 细胞使其成熟、增殖和分化成浆细胞 (B 细胞的成熟细胞)。

(3) 效应阶段

第一,多数 B 细胞能够成为浆细胞,合成和分泌免疫球蛋白 (抗体),然后由抗体直接或间接发挥免疫效应,杀灭进入人体的抗原物质。第二,部分 B 细胞变为记忆性 B 细胞。以后若遇相同抗原刺激时可以很快产生相同抗体,并在相当长时间内维持较高的抗体浓度。这样就对该病原体产生了抵抗力。

2. 细胞免疫 (cellular immunity) 应答反应过程

同样可人为地划分为三个阶段。

(1) 感应阶段

T 细胞介导的细胞免疫应答的感应阶段,基本类似于 B 细胞介导的体液免疫应答过程的感应阶段。

(2) 增殖和分化阶段

活化的 TH 细胞开始大量增殖,最终导致激活相应的 TD 细胞和 TC 细胞,进入效应阶段。同时,部分 T 细胞分化为记忆性 T 细胞。

(3) TC 细胞的特异作用

激活的 TC 细胞发挥特异性的细胞毒性作用,攻击靶细胞 (病原体)。一个 TC 细胞在数小时内可杀伤数十个靶细胞。TD 细胞则释放出多种淋巴因子,参与对抗病原体感染的炎性反应。

二、神经-内分泌-免疫网络及其相互作用

身体运动作为对机体的强烈刺激,势必导致身体机能与内环境发生剧烈动荡。此时,机体一方面须动员全身机能满足运动时的强烈需求,同时又必须尽力维持体内稳态,保护机体安全。而要实现上述要求,主要依赖于神经系统与内分泌系统进行调节。近年来,随着研究的逐步深入,人们亦发现免疫系统在运动调节中担当重要角色。它与神经系统、内分泌系统通过完整的调节环路,通过相互作用与反作用的整合作用,对运动时各种身体机能做出有效的、恰如其分的调节。

过去人们在讨论免疫功能时,总是将重点置于运动时的免疫应答及免疫适应方面,讨论免疫调节机理时则将焦点主要置于神经系统及内分泌系统对免疫机能的调控方面,而对于三大系统之间的相互作用,尤其对于免疫系统对神经系统、内分泌系统的反调节作用重视不够。因此,通过迄今关于神经系统、内分泌系统以及免疫系统的最新研究成果与知识,试图对运动时神经、内分泌与免疫系统间的作用、相互调控以及运动时的整合进行探讨。

(一) “流动脑的概念”——对免疫系统重要性在认识上的重大突破

过去,总是将免疫系统视作为机体的防卫系统,且归属于神经系统的效应器与内分泌系统的靶器官。对于免疫功能的每一种变化,总是习惯于从神经、内分泌的调控作用进行机理分析。近年来,随着神经内分泌与免疫学研究的深入,人们发现,免疫系统同神经内分泌系统在结构上、功能上有非常密切的共存关系。它同神经内分泌系统一起,对机体机能起着非常重要的调节作用。正是基于人们对免疫机能重要性认识上有了如此大的提升,导致在20世纪80年代中期“流动脑”概念的诞生。

将免疫系统称为机体“流动脑”(mobile brain)是Blalock在1985年提出的。他认为,机体具有两个大脑:一个是固定于颅腔中的固定脑(fixed brain),即大脑,另一个则为遍布全身、不断“流动”的大脑,即免疫系统。这两个大脑能识别或感知不同的刺激并各自做出相应的反应,共同维持机体的安全。作为“脑”,就必须具有感知系统、中枢系统以及效应系统,必须接受刺激并导致效应器发生应答。免疫系统也同样具备了这些条件。

1. 固定脑

利用各种感受器识别并感受体内各种感知性刺激(cognitive stimuli),并通过神经递质的介导使效应器发生相应反应。常见的感知性刺激主要包括声

能、光能、电能、化学能、压强等各种物理刺激。显然,并非所有刺激均能为固定脑所识别与感知。例如,病毒、细菌、微生物、内外毒素、花粉、异物蛋白、同种异物蛋白细胞等不同抗原所引起的抗原性刺激,就不能为固定脑所识别与感知,更谈不上发生应答性反应。而对这些抗原性刺激发生反应对于机体安全尤其重要。

2. “流动脑”

它能识别、感知体内外各种非感知性刺激 (non-cognitive stimuli) 并通过各种“免疫递质”(immune transmitter) 作为应答。前述的病毒细菌等抗原性刺激,属于非感知性刺激。它们虽然不能为固定脑所感知,但可被在血液中不断流动着的免疫细胞所感知并发生相应的免疫应答。免疫细胞在受到不同的抗原性刺激后,可以产生不同的免疫递质进而通过不同的免疫递质诱导不同的免疫反应。免疫递质包括细胞因子(单核因子与淋巴因子)、胸腺素、内源性阿片样物质、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺素(TSH)等。这些免疫递质作用为:

对免疫系统本身发挥作用,从而引起不同的免疫调节效应;

对神经系统与内分泌系统产生不同的反调控作用,使机体的不同功能受到相应调节,有利于机体在不同情况下维持自稳态。因此,免疫系统不仅是机体的防卫系统,同时还是机体重要的感觉与调节系统。它与神经系统、内分泌系统相互配合,共同调控机体各种机能。

“流动脑”概念的提出,不仅大大提升了人们对免疫系统重要性的认识,而且完善了我们体内对抗各种刺激的反应途径与机理的理解。

(二) 神经-内分泌-免疫网络

1. 神经-内分泌-免疫网络的构成

(1) 存在共同的信息物质

神经系统、内分泌系统与免疫系统的作用是双向的,拥有共同的神经肽激素、细胞因子并拥有共同的受体,使系统内、系统间得以相互交通与调节。

(2) 存在共同的交汇点

这是三大系统间交叉影响的基础。细胞免疫与体液免疫借助于血液循环、淋巴循环和组织液进行和实现免疫反应生理过程,而神经、内分泌系统的调控最终也通过循环血液和组织液完成,在此交汇路上势必会发生交叉性影响。

(3) 神经系统、内分泌系统与免疫系统

在信息分子和细胞表面标志、信息储存和记忆、周期性变化、正负反馈调节机制、衰老与性别差异等方面均有程度不等的相似之处。

(4) 各种生物活性物质

对神经系统、免疫系统与内分泌系统的作用不是独立进行的,在整体条件下

基本上是以比较完整的调节环路为单位。这些环路的工作方式是正反馈与负反馈,有精确调节、放大效应、整合效应、自限性以及级联反应等特点。

2. 免疫、内分泌与神经系统之间的相互关系

神经系统、内分泌系统与免疫系统之间的关系正如三个部分重合的圆。

每个系统均可独立发挥作用,分别构成了神经系统、内分泌系统与免疫系统,并形成了各自独立的学科:神经学、内分泌学与免疫学;

三大系统两两之间相互有部分重合,分别构成了神经-内分泌系统、神经-免疫系统与内分泌-免疫系统,并形成了三门交叉学科:神经内分泌学、内分泌免疫学与神经免疫学;

三大系统有一共同覆盖区,构成了神经-内分泌-免疫系统,并形成了一门综合学科:神经内分泌免疫学。这正是目前的研究热点之一。

3. 神经系统、内分泌系统与免疫系统之间的相互作用

如前所述,三大系统既各成体系,又互相配合。每个系统均可独立地对外界发生反应。三大系统间还两两发生作用与反作用,最后,三大系统借助共同的信息分子并通过共同的交汇点相互作用和反作用,构成了完整的神经-内分泌-免疫网络。

三大系统间的作用方式为:直接、间接、同时、先后;

系统间交互作用性质为:增强、减弱、修饰、允许、协同;

作用体现方式为:变频、变时、变力;

作用属性为:病理-生理(质量互变,同时结合了时间变量)。

(三) 神经-内分泌-免疫网络存在的物质基础

1. 神经系统对免疫系统调控的物质基础

(1) “硬线联系”

直接通过对免疫器官的神经支配发挥调节作用。免疫组织和器官一般受交感神经、副交感神经和肽能神经纤维的支配,从形式上体现出神经系统对免疫系统的直接影响。这种神经支配可以采用“突触”方式,或者“非典型突触”方式,即“线性传导”或者“体积性传导”(可视为神经纤维末梢的旁分泌现象)。

神经纤维可对免疫机能施加如下影响:影响淋巴组织与器官血流调控;影响淋巴细胞的分化、发育、成熟、移行与再循环;影响细胞因子和其他免疫因子的生成与分泌;影响免疫应答的强弱及维持的时间。

总体说来,交感神经兴奋一般可抑制免疫功能,而副交感神经兴奋作用则相反。

(2) “软线联系”

间接通过分泌神经递质与免疫细胞膜相应受体结合发挥调节作用。神经递

质是中枢神经系统作用于免疫系统的主要物质基础。近年来已证实免疫细胞上有很多神经递质受体,而神经递质必须通过与免疫细胞上的特异性受体结合才能发挥调控作用。

中枢神经递质最初只限于所谓的经典神经递质,即儿茶酚胺(CA)、乙酰胆碱(Ach)等在外周神经确定的神经递质,以后又证实了在中枢神经系统内存在着丰富的氨基酸递质。随着对神经肽研究的深入,发现许多神经肽在中枢神经系统内起着神经递质和/或调质作用,大大丰富了神经递质的内容,并证实许多神经肽与经典的递质在神经终末共存、共释出。此外,还发现了一氧化碳(CO)、一氧化氮(NO)等也具有递质作用。随研究继续深入,中枢神经递质的名单还在延长之中。目前已知的中枢神经递质有以下几类:

生物胺类,包括儿茶酚胺[去甲肾上腺素(NE)、肾上腺素(E)与多巴胺(DA)]、5-羟色胺(5-HT)和组胺(H);

乙酰胆碱(Ach);

氨基酸类,包括兴奋性氨基酸(谷氨酸、天冬氨酸等)和抑制性氨基酸(γ-氨基丁酸,甘氨酸)等;

神经肽类,包括内源性阿片肽、脑肠肽等;

其他。如 NO、CO 等。

免疫细胞上具有经典的神经递质受体,包括肾上腺素受体、多巴胺受体、乙酰胆碱受体、5-羟色胺受体以及组织胺受体等。此外还包括阿片肽受体、P物质(SP)受体以及血管活性肠肽(VIP)受体等。这样,就构成了神经系统通过神经递质对免疫系统的调控。总体说来,乙酰胆碱、5-羟色胺等神经递质可增强免疫机能,而肾上腺素等神经递质对免疫机能有抑制作用。

2. 内分泌系统对免疫系统调控的物质基础

研究业已表明,体内绝大部分内分泌激素都可影响免疫机能。有的以正性影响为主,如生长激素、甲状腺素等;有的以负性影响为主,如促肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素(GC)、肾上腺素(E)等。有的在不同情况下产生不同的影响,如性激素等。内分泌激素是通过免疫细胞上的激素受体来实现免疫调控的。

(1) 免疫细胞上重要的激素受体

免疫细胞上重要的激素受体包括类固醇激素受体(糖皮质激素受体、睾酮受体、雌激素及孕激素受体等)、肽类激素受体(促肾上腺皮质激素受体、生长激素受体、催乳素受体等)、生长抑素受体以及褪黑素受体等。

(2) 影响免疫机能的重要内分泌激素及其影响作用

引起免疫抑制的主要内分泌激素有促肾上腺皮质激素、糖皮质激素、内啡肽、儿茶酚胺、生长抑素、雄性激素等,增强免疫机能的主要内分泌激素有生长激素、促甲状腺素、P物质、褪黑激素等。雌性激素与催乳素等视体内机能情况对

免疫机能有增强与抑制双面效果。

总体说来,凡应激反应性激素(促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素、糖皮质激素等)一般均会导致免疫抑制,而与生殖生长恢复等有关的内分泌激素一般均会增强免疫机能。

3. 免疫系统对神经系统、内分泌系统的反调节作用

在体内,免疫系统一方面充当着神经系统的效应器以及内分泌系统的靶器官从而受神经内分泌系统的调控,而且在体内能够识别不同的“非感知性刺激”并分泌出不同的免疫递质(细胞因子、神经肽或激素等)。这些免疫递质不仅作用于免疫系统本身,尤其可反作用于神经系统与内分泌系统,共同保证机体的安全并维持机体的稳态。

(1) 免疫细胞合成的神经肽或激素

现已证实免疫系统可直接分泌神经内分泌肽类激素,并称之为免疫反应性激素(immunoreactive hormone)。目前已发现的免疫反应性激素主要有促阿黑皮素原(POMC)族肽、促甲状腺素(TSH)、生长激素(GH)、催乳素(PRL)、P物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)、生长抑素(SS)、促性腺激素释放激素(LHRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、血管加压素(AVP)、催产素(OT)、促生长激素释放激素(GHRH)等。免疫系统利用这些分泌物质既可调节自身功能,亦可调节神经内分泌机能(神经内分泌细胞上也有相应激素受体)。

(2) 细胞因子(cytokine)

细胞因子对于免疫系统,其重要性正如神经递质对于神经系统、激素对于内分泌系统。免疫细胞被激活后可以产生多种细胞因子,对免疫机能自身进行调节,同时反作用于神经内分泌系统,影响全身各系统的功能。目前已较肯定的细胞因子包括干扰素(IFN;具有促肾上腺素和内啡肽样作用,兴奋神经元,升高肾上腺皮质激素,对抗胰岛素)、白细胞介素-1(IL-1;发热,促进下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素,促进脑垂体释放促肾上腺素及内啡肽,升高糖皮质激素水平,增加神经节表达P物质等)、白细胞介素-2(IL-2;促进脑垂体释放促肾上腺皮质激素及内啡肽,升高糖皮质激素水平,具有促皮质释放因子样作用)、白细胞介素-6(IL-6;刺激下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素)、肿瘤坏死因子(TNF;中枢致热,促进胶质细胞合成白细胞介素-8及脑啡肽)、胸腺肽(提高促肾上腺皮质激素与糖皮质激素水平)、胸腺素(促进下丘脑释放促黄体生成素释放激素)等。

细胞因子对神经内分泌的调节具有复杂性与多样性的特点。对于下丘脑、垂体和靶腺在不同水平上均有调节作用,且可有正负两种调节效应。多数细胞因子对于下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的激活作用,而对下丘脑-垂体-甲状腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴起强有力的抑制作用。

(四) 神经系统、内分泌系统与免疫系统间完整的调节环路

神经系统、内分泌系统与免疫系统之间相互联系、相互作用,在整体条件下,基本是以比较完整的调节环路为单位,构成比较复杂的网络。构成复杂网络的基本器官包括下丘脑、垂体前叶、肾上腺、胸腺、性腺和单核细胞系等。下面介绍几种典型的神经-内分泌-免疫调节环路。

1. 下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质与单核细胞的 Mo-M 环路 (HPA-Mo-M)

此环路的激活顺序是促肾上腺皮质释放激素 (CRH)——促肾上腺皮质激素 (ACTH)——糖皮质激素 (GC)——白介素-1 ($\text{IL}-1$)。具体环节是:

(1) 下丘脑的 CRH 促进垂体前叶释放 ACTH,后者刺激 GC 大量分泌,导致血中 GC 浓度升高;

(2) ACTH 以及 GC 可分别抑制 Mo-M 的功能,减少 $\text{IL}-1$ 的生成;

(3) 受刺激后活化的 Mo-M 生成 $\text{IL}-1$ 增加, $\text{IL}-1$ 作用于下丘脑促进 CRH 释放,作用于垂体前叶诱导 ACTH 分泌,也有研究认为 $\text{IL}-1$ 直接刺激肾上腺皮质分泌 GC;

(4) ACTH 及 GC 限制 $\text{IL}-1$ 的进一步生成,且 ACTH 前体 POMG 还可裂解 α -MSH (促黑激素),而 α -MSH 对抗 $\text{IL}-1$ CRH 分泌的刺激效应。

2. 下丘脑-垂体前叶-肾上腺皮质与胸腺环路

HPA 轴中 ACTH 和 GC 均可抑制胸腺功能,包括细胞增殖及激素分泌;

胸腺激素能刺激 ACTH 分泌;

胸腺中含 CRH 受体并可合成 CRH;

CRH 对胸腺的某些功能有刺激效应。

3. 下丘脑-垂体前叶-性腺轴系与胸腺环路

黄体生成素释放激素 (LHRH) 刺激垂体前叶释放 LH 和 FSH,两者均可促进性腺分泌性激素 (雄激素、雌激素与孕激素);

这些类固醇激素 (雄激素和孕激素) 对胸腺机能有较强的抑制作用;

胸腺肽中 thymosin 可在离体条件下刺激下丘脑释放 LHRH;

胸腺还可分泌一种蛋白质成分,强有力地抑制性腺分泌性激素;

LHRH 也可由胸腺上皮细胞合成。

4. 下丘脑-垂体前叶与胸腺环路

下丘脑分泌 GHRH (促生长激素释放激素)、PRF (催乳素释放因子) 及 TRH (促甲状腺素释放激素),作用于垂体前叶,刺激 GH 和 PRL 分泌;

GH 和 PRL 影响胸腺的发育、胸腺细胞的功能及激素的合成 (胸腺中可

合成 GH 和 PRL) ;

胸腺肽可刺激 GH 和 PRL 从垂体前叶释放。

(五) 运动时神经-内分泌-免疫网络的整合作用

身体运动是一种强烈刺激,可以引起机体各系统、器官发生剧烈的变化。这些变化被机体各种感受器与感觉器官所接受,形成各种传入性神经冲动。这些来自体内外的各种变化信息,通过传入神经传到中枢神经系统后,由中枢神经系统对这些信息进行分析综合。分析综合结果一方面经躯体神经和自主神经引起运动以及行为、器官的功能变化,另一方面则通过下丘脑的神经分泌神经元,将传入的信息转变为促垂体激素(或因子)的输出。进而由垂体分泌的促激素引起各靶器官、靶组织、靶细胞代谢功能的变化。所有这些分泌神经元起着“神经-内分泌换能”的作用,这种现象也被称作为“递质-促垂体激素偶合”。

1. 下丘脑——运动应激反应的主要发动者与组织者

下丘脑神经元所释放的促垂体激素或促因子,通过下丘脑正中隆起的末梢,释放到垂体门静脉初级毛细血管丛,由门静脉血流带入腺垂体,以调节相应垂体神经细胞的分泌活动。正是由于下丘脑-垂体这一过程,才将神经系统与内分泌系统有机地结合起来,构成了神经内分泌调节的完整机制。因此,下丘脑-垂体系统是神经内分泌学的核心部分,是应激反应的发动者与调控者。

下丘脑中包括有调节垂体促激素分泌的各类分泌神经元,它可通过调节这些分泌神经元的分泌活动性来影响腺垂体促激素的分泌。

可影响下丘脑分泌神经元释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),以调节腺垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)的分泌活动;

可影响下丘脑分泌神经元释放促生长激素释放激素(GHRH)和生长抑素(SS),以调节腺垂体生长激素(GH)的分泌活动。

可影响下丘脑分泌神经元释放促甲状腺素释放激素(TRH),以调节腺垂体促甲状腺素(TSH)的分泌活动。

可影响下丘脑分泌神经元释放促性腺激素释放激素(GnRH),以调节腺垂体促性腺激素(LH和FSH)的分泌活动。

可影响下丘脑分泌神经元释放催乳素释放抑制因子(PIF,主要成分是多巴胺即DA)以及催乳素释放促进因子(PRF,主要成分包括TRH,VIP,5-HT等),以调节腺垂体催乳素(PRL)的分泌活动。

尤其值得注意的是,研究已经发现这些分泌神经元群彼此之间存在着紧密联系,如TRH神经元群向CRH神经元群发生投射现象。提示这些神经元相互之间必然存在着功能上的整合或短距、超短距反馈联系。

下丘脑释放的促促激素,通过门静脉等途径作用于垂体前叶(腺垂体),调

节(加强或抑制)腺垂体分泌促激素。腺垂体分泌的促激素,通过血液循环,作用于不同的内分泌腺,调节相应激素的分泌活动。这些内分泌腺分泌出不同的激素,作用于全身的靶器官、靶组织或靶细胞,对其功能活动进行调节。在上述的整个调节链中,处于最上位的是下丘脑,最下位的是遍布全身的器官、组织与细胞,整个过程形成一个“金字塔”,塔顶是下丘脑,从中可见下丘脑在神经-内分泌调节中的关键角色。此外,我们还可将上述过程视为一个“散射”过程,即以下丘脑为中心向周围散射,并形成我们习惯上所谓的“内分泌轴”。比较重要的内分泌轴包括:下丘脑-垂体-肾上腺轴(以其主要作用也将其称为应激轴);下丘脑-垂体-甲状腺轴(也称生长轴);下丘脑-垂体-性腺轴(也称生殖轴)。

此外,在运动应激过程中,下丘脑还有一个重要作用-激活交感神经,并通过兴奋交感神经促进肾上腺素以及去甲肾上腺素的分泌,以更好地适应运动需求。其主要过程是运动刺激激活下丘脑,然后由下丘脑通过 CRH 激活交感神经。

2. CRH——下丘脑应激行为的主要调节者

在运动应激一系列的调节过程中,尽管有儿茶酚胺(CA)等神经递质参与,但主要调节者当属 CRH,其他主要调节因子均直接或间接通过 CRH 发挥调节作用。运动应激过程中,肾上腺素、去甲肾上腺素、胰高血糖素以及血糖水平升高,心血管、呼吸作用加强,血压升高,代谢加快等,均与 CRH 有关。研究已提示,在应激反应时,CRH 可活化脑内生物胺系统,包括激活交感神经,抑制副交感神经等。大量研究表明,CRH 的生物学作用远比最初设想的作用广泛得多。研究已揭示,CRH 可增强下丘脑生长抑素的释放,导致生长缓慢,影响生长轴功能;通过 POMC 系统抑制 LH 的释放,影响生殖轴功能;在人体炎症部位也发现了免疫阳性 CRH。

运动应激过程中,最重要的神经内分泌轴是 HPA 轴(下丘脑-垂体-肾上腺轴)。而在这个轴上,最为活跃的激素当属 CRH。

CRH 可通过激活蓝斑-去甲肾上腺素交感系统(LC-NE/Sympathetic System),一方面激活交感神经,并进而通过交感神经促进肾上腺髓质分泌肾上腺素与去甲肾上腺素,加强心血管、呼吸等器官的机能活动。

CRH 可通过弓状核、杏仁核-海马复合体以及中皮层/中边缘系统并借助多巴胺、强啡肽、五羟色胺及乙酰胆碱等,激活并维持交感神经适宜的兴奋度。

交感神经借助所分泌的儿茶酚胺,并通过弓状核等相同部位同时也借助多巴胺、强啡肽、五羟色胺及乙酰胆碱等相同信息物质,反作用于 CRH,使 CRH 分泌活动维持在适宜水平,以便对运动应激过程进行更细致、更准确的调控。

CRH 作用于腺垂体,促进 ACTH(另一种关键的应激激素)的分泌活动;ACTH 进一步作用于肾上腺皮质,促进糖皮质激素分泌加强,并通过糖皮质激

素,加强代谢活动,满足运动时的能量需求。

综上所述,CRH是对运动应激反应过程中所产生的内分泌、代谢、心血管功能和行为等一系列变化的主要调节者。它同其他调节因素一起,通过整合心血管功能、免疫系统及行为等,使机体更好地适应与调节应激变化。

3. 免疫细胞-下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的新概念

神经内分泌系统与免疫系统之间存在双向的反馈联系,已为人们所公认。尤其值得注意的是,随着单核因子、淋巴因子和胸腺激素等对下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴(HPA)这个应激轴的研究取得重大进展,提出了一个非常新的概念:免疫细胞-下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(IHPA)。从这个概念我们可知,HPA轴可被免疫物质所激活。确实,研究已经表明,许多细胞因子具有激活HPA轴的作用,或者说,细胞因子可能在免疫系统与HPA轴之间起着某种“信使”作用。下面介绍一些有关的最新研究成果。

(1) 白细胞介素-1

静脉注射白细胞介素-1后,下丘脑CRH基因表达增强,垂体门静脉内CRH水平升高,腺垂体POMC基因表达水平升高,血浆ACTH也随之升高。这些现象表明白细胞介素-1能刺激下丘脑CRH神经元合成和释放CRH,从而激活HPA轴。实验证实,在第三脑室或正中隆起部位只需外周剂量1/10的白细胞介素-1,就可以观察到HPA轴的激活效应。这些研究均支持下丘脑CRH神经元是白细胞介素-1的作用位点。

白细胞介素-1在HPA轴的垂体水平也有重要的激活效应。研究发现,抗原免疫动物血浆中GC含量升高,且升高的程度与免疫应答的强度相关联,并发现体液免疫过程中GC浓度变化与活化淋巴细胞分泌的活性物质有关。该物质最初被称为糖皮质激素诱导因子(GIF),通过下丘脑或直接作用于腺垂体,从两位激活HPA轴。后来研究证实,这种诱导因子是白细胞介素-1的亚类。

(2) 白细胞介素-2与白细胞介素-6

动物实验表明,正常大鼠腺垂体细胞中有IL-2的表达,IL-2主要与GH细胞和ACTH细胞共存;同时大鼠腺垂体细胞膜也分布IL-2R、三条链。提示IL-2可能以旁分泌或自分泌形式影响腺垂体细胞的功能活动。IL-6在体内可刺激ACTH的分泌,并与IL-1有协同作用。外周注射IL-6有激活HPA轴作用,但作用强度不及IL-1。用抗CRH抗体能阻断IL-6的促进ACTH分泌作用,提示IL-6作用部位在下丘脑水平。

(3) TNF- α 与胸腺因子

整体给予TNF- α (肿瘤坏死因子- α)可明显升高血浆中ACTH浓度。有人比较了TNF和IL-1对HPA轴的激活作用,发现两者有相似的激活强度。作用部位主要在下丘脑。

胸腺素 V 促进 ACTH、 β -END (β -内啡肽) 及 GC 的分泌 , 其效应可能不是直接作用于肾上腺皮质 , 而是以钙依赖方式刺激 ACTH 及 β -END 的释放 , 以加强 CRH 促进 ACTH 分泌的活性。实验已经有力地证实 : 胸腺不仅是中枢淋巴器官 , 还是内分泌腺体 , 胸腺与神经内分泌系统之间有双向影响和联系。

运动性应激是过强刺激破坏了机体内环境的稳态而引起的机体非特异性反应 , 此状态发生的基础是体内发生一系列急剧的神经-内分泌-免疫反应 , 并伴随身体机能的剧烈变化。在对应激发生的应答性反应过程中 , 三大系统既独立工作 , 又相互协调。

神经系统既要主管身体的随意运动 , 又要通过兴奋交感神经系统、抑制副交感神经系统调节运动时血流再分配、提高心血管功能与呼吸机能等 , 同时还要通过下丘脑刺激与调节内分泌激素的分泌 , 并通过对自主神经与内分泌系统功能状态的调控对免疫机能发生作用。

内分泌系统一方面要接受神经调节信息 , 改变不同内分泌腺体的功能状态以配合神经系统实现身体机能变化的整合 , 另一方面还要对免疫机能进行干涉与调节。

而免疫系统也不满足仅仅充当神经系统的效应器与内分泌系统的靶器官 , 它需要接受神经内分泌的调控并改变免疫反应 , 包括改变免疫器官的功能状态、改变免疫细胞及其受体的活性状态 , 尤其是改变免疫信息分子生成。这些变化对于维持运动时机体的稳态至关重要。运动过程中免疫功能状态的改变会给机体一个强烈的信号 , 提示机体变化是否影响机体安全 , 同时利用免疫信息分子反作用于神经与内分泌系统 , 调控它们的功能状态 , 以便将刺激控制在机体可承受的范围之内。

免疫系统与神经内分泌系统间之所以有如此精细的网络联系及如此复杂的作用与反作用、调控与反调控 , 正是为了确保发生各种应激时各大系统之间功能的精细执行与协调统一。这样 , 无论机体应付躯体、精神刺激 , 还是应付病原体的进攻 , 三大系统均会同步动员 , 整体作战 , 以确保机体安全。

三、免疫功能对身体运动的应答性与适应性特征

(一) 不同运动对免疫机能的影响

免疫机能作为机体抵抗力的标志 , 是身体体质的代表性指标之一。但运动与免疫的关系非常复杂 , 并非只要运动必然有益于免疫机能。研究已经表明 , 不同的运动对免疫机能会造成不同的影响。适中运动可提高免疫机能 , 降低感染

性疾病的患病风险,而大强度运动训练则对免疫机能有抑制作用。

1. 适中运动与抗感染能力

大量流行病学调研结果显示,经常从事适中运动者比静坐工作者患上呼吸道感染风险明显要低。如对体育爱好者、跑步者所做的调研结果表明,与不活动者相比,60%~90%的人患感冒的次数明显要少。

Nieman DC 等人 1996 和 1998 年所进行的 3 个随机研究表明,每日进行活动者会减少患病的天数。在他们的研究中,活动组的妇女每天快走 35~45 min,每周快走 5 天,在冬季、春季或秋季走 12~15 周。同时,对照组不做任何体育活动。报告的结果非常一致,活动者患感冒的天数只占到对照组一半左右。近期,一项为期一年的流行病学研究观察到,在 547 名受试者中,定期进行适中运动者与不定期进行中度到剧烈运动者相比,前者患上呼吸道感染的比率降低了 23%。

还有研究表明,在适中运动期间,免疫系统会发生数种有益的变化:抑制免疫功能的应激激素和亲炎性、抗炎性细胞因子(大强度代谢活动的标志)在适中运动期间并未见升高。研究认为,每一次适中运动对人体的免疫监视功能都有一次促进,并且似乎会在很长时间内降低机体感染的风险。

总体说来,这些研究结果表明,每日进行适中运动,可增强免疫功能,降低患病风险。这些研究结果对于指导全民健身有一定实用意义。

2. 大强度运动对免疫机能的影响

许多人体实验和动物实验结果已经证实,长期大强度运动后对免疫机能有强烈的负性影响。主要表现在下列方面:

淋巴细胞数量减少,增殖能力明显降低,表明细胞免疫功能受到损伤。

主要免疫球蛋白 IgA、IgG 以及重要补体 C₃ 和 C₄ 含量显著降低。

运动后血浆儿茶酚胺和可的松浓度(应激激素,强烈的免疫抑制激素)明显升高,并由此导致免疫细胞数量减少以及活性降低等免疫机能的负性变化。

鼻腔中性粒细胞吞噬作用降低,以及血液粒细胞氧化活性降低。

NK 细胞的细胞毒性(反映机体抗病毒能力的重要指标)降低,丝裂原诱发的淋巴细胞增殖作用(衡量 T 细胞功能)降低。

延迟性过敏反应(DTH, delayed-type hypersensitivity)降低。延迟性过敏反应是一个复杂的免疫过程,涉及数种不同的细胞类型(包括 T 淋巴细胞)以及化学介导物质,表现为皮肤出现红疹等。

持续时间较长、强度较大的运动训练会导致肌肉细胞受损,并继发性释放出亲炎性和抗炎性细胞因子。

在离体发生的对丝裂原和内毒素的反应过程中,所生成的细胞因子减少。表明在大负荷运动之后,机体免疫系统产生细胞因子的能力降低。

鼻腔和唾液的 IgA 浓度降低,鼻腔黏液清除作用降低。这表明上呼吸道清除外部病原体的能力受损。

MHC-Ⅰ 的表达以及巨嗜细胞的抗原提呈作用降低。表明大负荷运动会降低巨噬细胞对于 MHC-Ⅰ 的表达,从而负性地影响着向 T 淋巴细胞的抗原提呈过程。因此,也负性地影响着细胞免疫和体液免疫的反应过程。

上述结果表明,大强度运动训练会产生比较强烈的免疫抑制现象,对免疫机能有明显的负性影响。

(二) 运动免疫的基本理论

经过运动免疫研究者多年的辛勤努力,已经就许多运动免疫问题达成共识,并形成了基本理论。下面主要介绍比较成熟的“开窗”理论和“J”型曲线模式,前者主要与运动训练引起的免疫抑制有关,后者则形象地反映出不同运动对免疫机能的不同影响。

1. “开窗”(OPEN WINDOW)理论

这种理论认为,大强度急性运动时,应激激素的急剧升高以及血流动力学发生的急剧变化,导致淋巴细胞等免疫细胞快速动员入血,使得淋巴细胞等数量在运动期间急剧升高,淋巴细胞亚群比例发生明显改变。大强度运动后,淋巴细胞浓度下降,增殖分化能力及活性降低,免疫球蛋白含量及功能也受到影响,出现免疫低下期。据研究,受一次性急性运动影响,免疫低下期可持续 3~72 h 不等。在这一免疫低下期,各种细菌、病毒、微生物等病原体极易侵入人体并极易获得“插足”的机会,表现为对疾病的易感率升高。故一般形象地将这段免疫低下期称为“open window”,意为“打开的窗户”,以此表明此阶段外界病原体极易侵入人体,因为这时机体的“窗户”未像平常那样“关闭”着将病原体拒之门外,而是将其“打开”放任它们进入人体,故此期运动员易感率明显上升。

2. “J”型曲线模式

大量的运动免疫研究观察到,人体的免疫功能状态与运动负荷、运动强度、持续时间等运动安排有密切关系。不运动者呈一种自然免疫状态,而大强度、大运动负荷、较长持续时间且频度较高的运动训练,则会强烈抑制免疫机能。在这两极之间,有一适中的运动强度、运动频度、运动负荷、持续时间的组合方式,既能有效地提高身体机能,又能有效地提高免疫机能,提高身体抵抗力。依据这些研究结果,人们发现在运动强度与上呼吸道感染率之间,存在如此一种微妙关系:若以正常不运动者安静水平作为参照,可以发现适中强度的经常性身体运动可明显降低上呼吸道感染率,而大强度运动训练则会使之明显升高。三者相比,形成一条类似“J”字形的曲线。

四、运动性免疫抑制现象及其调理

(一) 运动性免疫抑制 (exercise-induced immunosuppression)现象

1. 流行病学调研结果

优秀的耐力性运动员和教练员一般都有这种感觉:过度训练会降低身体对上呼吸道感染疾病的抵抗力。1996年,佳得乐体育科学学院曾做过一项调研,调研对象为2700名中学和大学的教练员和身体训练员。调研的问题是:“你相信过度训练会损害运动员的免疫功能并易使运动员患病吗”?调研结果是:89%的受调查者对此问题给予了肯定的回答。

流行病学研究结果一般都支持这样一个结论:在大运动负荷训练期间,以及参加过竞技性耐力比赛后1~2周期间,患上呼吸道感染疾病的风险明显升高。问卷调研证实,当优秀运动员感觉到训练负荷超过了自我感觉的训练阈值(最大耐受限度)之后,患病率会升高。综上所述,这些数据表明运动负荷与感染有一定的联系。

2001年我国国家足球队在参加世界杯10强赛前的热身赛—亚洲四强赛后,运动员大面积感冒,从而不得不修改原定的到海南集训的计划,而直接回到沈阳疗病。为了防止感冒从而影响足球队的非战斗性减员,教练员米卢更是规定队员即或在炎热的夏天比赛后,不能乘坐空调车回营地,回到房间不准开空调,否则就会感冒。

今年欧洲冠军杯第二阶段比赛中,欧洲足球劲旅意大利的尤文图斯队在同英格兰曼彻斯特联队比赛时,由于队员大面积感冒,而不得不以二线队员出战,结果主客场均告失利。上述事例便是运动训练导致运动员身体抵抗力下降、对感染性疾病的易感率上升的实例。

2. 实验研究

大量的动物和人体实验结果表明,剧烈运动会降低免疫机能。若长期进行此种运动,免疫机能会逐渐降低,发生越来越严重的免疫抑制现象。表现在免疫细胞数量减少,淋巴细胞转化能力降低,分泌型IgA明显减少(标志着抗感染能力降低),细胞因子的生成受到影响,对内毒素引起的免疫反应降低等。

2000年,我们曾以优秀赛艇运动员作为受试者,观察他们受长期运动训练影响免疫机能所发生的变化。结果发现:

(1) 运动员组的白细胞总数不足对照组值的60%,中性粒细胞甚至不足50%。IgG仅占对照组的64%,IgA仅占61%,C3仅占63%;

(2) 冬训两个月后,运动员组的上述主要免疫指标与冬训前相比也有明显降低。白细胞总数下降 13%,淋巴细胞下降 7%,中性粒细胞下降 30%,IgA 下降 16%,IgG 下降 23%,C3 下降 15%。结果表明优秀耐力运动员的免疫功能较之常人明显要低,而且证实大强度耐力训练的确会明显影响免疫机能。

综上所述,长期的大强度运动训练可以发生比较强烈的免疫抑制现象,表现出比较明显的免疫机能低下状态。

(二) 运动性免疫抑制现象的机理

引起免疫抑制的原因非常复杂,牵涉到神经、内分泌与免疫系统之间的相互关系,牵涉到免疫增强类信息物与免疫抑制类信息物之间的相互平衡。以下主要从运动性免疫抑制角度进行分析。

1. 神经系统对免疫功能的影响

(1) 植物性神经系统对免疫功能的影响

对免疫组织的形态学研究表明,中枢淋巴器官(骨髓、胸腺)与外周淋巴器官(脾脏、淋巴结、淋巴管等)可接受交感神经、副交感神经和肽能神经纤维的支配,这是神经系统对免疫系统施加直接影响的结构基础。这种神经支配可以采用“突触”方式或者“非典型突触”方式,即“线性传导”或者“体积性传导”。植物性神经系统发挥免疫调控效应主要是通过神经末梢释放的神经递质等作用于靶细胞膜上的相应受体。影响作用主要包括:影响淋巴组织与器官血流调控,影响淋巴细胞的分化、发育、成熟、移行与再循环;影响细胞因子和其他免疫因子的生成与分泌,影响免疫应答的强弱及维持的时间。

通过手术切除或离体研究已经证实,交感神经兴奋一般引起抑制免疫效应,而副交感神经兴奋一般引起免疫增强效应。

(2) 中枢神经系统的影响

研究中枢神经系统对免疫系统影响常用的方法是采用核团及束路损毁技术测定对免疫系统的免疫调控作用。现有研究表明,实验性损伤左侧大脑半球的大脑皮层,可导致小鼠免疫功能受到不同程度的减弱,而损伤右侧大脑皮层则增强免疫。目前对于左右大脑皮层调控免疫机能为何有较大差异,其机制尚不很清楚。

此外,免疫功能对固定运动模式的免疫应答方式,可能与大脑皮层对运动模式调节作用所产生的条件反射有关,而在建立运动条件反射时,免疫应答也建立起自己特有的条件反射,即也会对基本固定形式的运动刺激,形成基本固定形式的免疫应答方式。

2. 激素、神经递质等信息物对免疫机能的影响

激素(包括内分泌激素与神经元分泌的激素)、神经递质、神经肽与细胞因子是对免疫机能具有最重要调控作用的调节物质。从对免疫机能调控作用的角度,可将这些调节物质划分为两大类:免疫增强类调节物质与免疫抑制类调节物质。免疫增强类调节物质主要包括 GH(生长激素)、TSH(促甲状腺素)、T₃(甲状腺素)、PRL(催乳素)、Ach(乙酰胆碱)、 γ -内啡肽、P物质、褪黑激素等;免疫抑制类调节物质主要包括 CRH(促肾上腺皮质激素释放激素)、ACTH(促肾上腺皮质激素)、GC(糖皮质激素)、SS(生长抑素)、雄性激素、孕激素、AC(儿茶酚胺)、VIP(血管活性肠肽)、人绒毛膜促性腺激素等。

一般情况下,这两类调节物质在体内相互作用,维持机体正常的免疫应答与免疫适应。但在身体运动这种特殊刺激作用下,这两类调节物质相互作用的力量会发生根本性变化。凡是与运动有关的应激激素等调节物质生成明显增加,其余激素等调节物质则处于抑制状态。而应激激素等调节物质绝大部分均为免疫抑制类调节物质,其中最重要的有 GC、ACTH、CRH、AC、SS等,再加上交感神经兴奋所产生的免疫抑制效应,可见对免疫系统会产生强烈的抑制作用。尽管运动过程中 GH、PRL等分泌量也会增加,但其免疫增强效应远远敌不过免疫抑制效应,所以运动中总体表现出明显的免疫抑制。

3. 血糖浓度变化对免疫机能的影响

血糖是运动时骨骼肌的主要能源。在运动过程中,尤其是从事持续时间较长、运动强度较大、运动负荷较大的耐力性运动中,糖作为主要的能源底物,消耗速率极快,而肝糖原的分解速率难于满足消耗速率,或因糖原消耗过多,会导致血糖浓度降低。血糖浓度降低后,不仅会直接影响到运动肌的能量供应,而且会从以下两个方面对免疫机能形成抑制性效应。

(1) 通过加强糖皮质激素的分泌活动间接加强免疫抑制

研究已经观察到,位于脑和肝脏中的葡萄糖感受器可以调节垂体-肾上腺皮质系统的机能,若血糖降低,会加强 HPA 轴的激活程度,促进糖皮质激素的分泌。糖皮质激素是强烈的免疫抑制剂,因此因血糖降低所诱发的糖皮质激素分泌加强,会形成更深的免疫抑制。

(2) 淋巴细胞能源不足而造成免疫机能降低

身体运动时,血糖不仅是骨骼肌收缩的重要能源,而且也是免疫细胞的重要能源物质。所以运动引起血糖浓度下降,会直接影响淋巴细胞、巨嗜细胞等免疫细胞的能源供应,继而影响免疫机能的发挥。

4. 氧自由基对免疫机能的影响

自由基指原子外层电子轨道含有未配对的电子基团。在细胞内、线粒体、内质网、细胞核、质膜和胞液中均可产生自由基。由于自由基化学性质活泼,因而极易与体内糖类、脂类、蛋白质、核酸等发生反应,造成细胞功能与结构的损伤与

破坏。

现有研究已经揭示,急性运动中,体内氧自由基显著上升,上升幅度因运动强度、运动负荷、持续时间不同而不同。而且这种升高现象在运动后仍然会持续相当长时间。

急性运动中自由基生成增加的机理目前尚不十分清楚,一般认为与运动时组织相对缺氧、组织氧化代谢加强等有关。而组织缺血、缺氧情况下,黄嘌呤脱氢酶激活成黄嘌呤氧化酶,同时 ATP 分解加剧,使得 cAMP 生成增加,进而使黄嘌呤生成增加。在黄嘌呤氧化酶的作用下,产生超氧化阴离子自由基。另外,急性运动中线粒体呼吸链电子传递加快,呼吸链可以产生自由基,辅酶 Q 作为呼吸链的汇合点,就可以以自由基形式进行电子传递。运动时氧化代谢加快,会促使呼吸链产生更多的自由基。在氧气运输过程中,血红蛋白和肌红蛋白自动氧化成高铁血红蛋白与高铁肌红蛋白,也可以产生自由基。自然,运动时自由基的清除因素也会产生相应的变化。有关研究观察到,急性运动中 SOD、GSH-PX 酶活性增高,标志着对自由基清除能力增强。但运动时自由基清除量与生成量比较起来,仍不足以平衡运动应激情况下产生的自由基及脂质过氧化物。

因此,运动过程中及运动结束后相当长一段时间,氧自由基会维持于较高水平。这不仅是机体重要的致疲劳因素,而且会通过攻击免疫细胞膜等途径,形成免疫损伤,造成免疫抑制。此外,运动后恢复期内所发生的较长时间免疫抑制现象,可能与氧自由基的较高水平直接有关。

5. 免疫抑素、免疫抑制因子对免疫机能的影响

免疫抑素(或称抑制素, suppressin)由垂体前叶合成,为 63KD 的蛋白质,具有较强的免疫抑制效应。它由 ACTH、GH 及 PRL 等刺激细胞生成,故可推测其为应激性激素,参与对免疫机能的抑制性调控。现有研究表明,应激过程中,免疫抑素升高,故对免疫机能有抑制作用。

在近年的研究中,还发现在应激情况下,血清中会出现多种免疫抑制因子。它们可抑制淋巴细胞生成 IL-2,抑制淋巴细胞增殖作用。这些免疫抑制因子往往是在应激情况下通过神经内分泌作用产生的,且不同于已知的神经内分泌激素。有关这些免疫抑制因子的产生部位、生成条件,这类蛋白质的基因克隆以及在运动应激情况下这些免疫抑制因子的作用及机制等,尚需进一步的实验支持。

6. 谷氨酰胺浓度对免疫机能的影响

淋巴细胞与巨嗜细胞在免疫应答中扮演着数量上的重要角色,这些细胞要经历增生、动员、活动几个阶段。过去认为,淋巴细胞、巨嗜细胞主要由葡萄糖代谢供给所需的大部分能量。但近期研究已经揭示,谷氨酰胺也是淋巴细胞、巨嗜细胞的重要能源,且其为免疫细胞供能的比例至少不亚于葡萄糖。在肠腔,蛋白

质消化过程中即有谷氨酰胺生成,然而这部分谷氨酰胺几乎没有进入血液。小肠的吸收细胞以很高的速率利用谷氨酰胺,而且几乎将肠腔吸收的全部谷氨酰胺予以利用。因此,机体必须提供额外的谷氨酰胺以满足免疫系统的极高需求。现有研究已经观察到,谷氨酰胺生成的主要部位是骨骼肌。证据有:第一,骨骼肌中含有高浓度的谷氨酰胺(谷氨酰胺的储备);第二,骨骼肌中有合成谷氨酰胺所需的酶;第三,已知骨骼肌以很高的速率释放谷氨酰胺。基于此,骨骼肌生成与释放谷氨酰胺,无论从生理学角度,抑或从免疫学角度,均有非常重要的意义。

有关肌肉释放谷氨酰胺与免疫细胞对谷氨酰胺代谢过程的研究表明,肌肉释放谷氨酰胺是免疫细胞利用谷氨酰胺的限速因素。也就是说,肌肉释放谷氨酰胺的速率实际上控制着免疫细胞的利用速率。因此,骨骼肌释放谷氨酰胺速率的改变必将会改变血浆中谷氨酰胺的浓度,进而影响到免疫细胞的利用。这表明,肌肉也是免疫系统代谢的重要组成部分。若肌肉不能生成足够的谷氨酰胺,势必会影响免疫机能。

研究已经表明,从事短时间、大强度的速度性、爆发性运动(短跑、举重等)时,血浆谷氨酰胺变化不显著。但在从事持续时间较长、强度较大且经常进行的耐力性运动中,血浆谷氨酰胺会发生显著降低。结果反映出谷氨酰胺下降与运动负荷的相关性较高。研究还发现过度训练运动员其血浆谷氨酰胺下降更明显,而且过度训练者时常伴有易感率上升、伤病难于恢复等免疫机能低下症状。这提示运动过程中肌肉释放谷氨酰胺减少、血浆谷氨酰胺浓度下降是导致运动性免疫抑制的重要因素之一。

(三) 诱导运动性免疫抑制发生的关键角色

1. 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)

运动时,应激轴的激活最终导致GC分泌明显增高。GC升高后,一方面促进机体代谢加快,血糖升高,满足肌肉运动需求;另一方面,则通过抑制其余功能轴的活动,以尽量调用机体的全部机能来增加机体的运动投入。

(1) 对下丘脑-垂体-性腺轴的影响

在下丘脑-腺垂体-性腺功能轴中,下丘脑分泌的促促激素是LHRH(促性腺激素释放激素),它可刺激腺垂体加强促性腺激素LH和FSH的分泌,两者作用于性腺(睾丸和卵巢)加强雄性激素和雌性激素的分泌。这条生殖轴对免疫机能有非常重要的影响。

HPA轴对生殖轴的影响是从其最上位开始的。在下丘脑位,CRH既可直接抑制LHRH的分泌,亦可间接通过促进 δ -内啡肽抑制下丘脑对LHRH的分泌活动。在HPA轴下位即肾上腺皮质水平,GC对生殖轴起着更加明显的抑制效

应。可见应激轴在运动应激情况下会产生何等深刻的抑制效应。

(2) 对生长-甲状腺轴的影响

生长-甲状腺轴由下丘脑(分泌 GHRH)-腺垂体(分泌 GH)-靶组织以及下丘脑(分泌 TRH)-腺垂体(分泌 TSH)-甲状腺(分泌 T_3 、 T_4)-靶组织两个环节组成。该轴的主要功能性激素 GH 和 T_3 、 T_4 均为重要的免疫增强激素。而运动性免疫低下现象一个很重要的机理,就是在运动过程中,由于 HPA 轴被高度激活,一方面直接抑制免疫功能,另一方面间接通过抑制生长轴来抑制 GH 和甲状腺素的免疫增强效应。

整个 HPA 轴对生长-甲状腺轴的上位水平下丘脑无明显影响,主要影响是从该轴中位水平腺垂体施加的,即抑制腺垂体分泌促激素 GH 与 TSH。HPA 轴的上位激素 CRH 可通过加强下丘脑对 SS 的分泌间接抑制 GH 和 TSH 的分泌。HPA 轴的下位激素 GC 抑制作用比较活跃。

2. 糖皮质激素 (GC)

如前所述,在运动性免疫抑制机制中,HPA 轴充当机体各功能轴中的关键角色。而在 HPA 轴中,糖皮质激素在运动性免疫抑制乃至机体运动时的整合作用方面充当着不可替代的角色。

(1) 对性腺轴的抑制作用

糖皮质激素对下丘脑-腺垂体-性腺轴有强烈的抑制作用。在该轴上位水平下丘脑,糖皮质激素抑制 LHRH 的分泌;在中位水平腺垂体,它抑制 LH、FSH 的分泌;在下位水平性器官,它可抑制雄性激素及雌性激素的分泌;其作用甚至一直延伸到对性激素靶组织的抑制。运动时通过 HPA 轴,尤其是通过糖皮质激素的强烈抑制作用,足以抵消性激素的部分免疫增强效应。

(2) 对生长-甲状腺轴的抑制作用

GH 是体内作用最强烈的免疫增强激素之一,而且在运动过程中呈升高趋势。糖皮质激素在生长轴的中位水平腺垂体位,可抑制 GH 的分泌活动,以压制其免疫增强效应,并将其作用一直延伸到对生长调节素 C (SMC) 及其他的靶组织的抑制。

甲状腺素也是比较典型的免疫增强激素。对于甲状腺轴,糖皮质激素从其中位水平腺垂体位即开始抑制甲状腺素促激素 TSH 的分泌活动。在其下位水平甲状腺,糖皮质激素对 T_4 、 T_3 的分泌活动也进行着抑制性干涉。运动时糖皮质激素通过对甲状腺功能的抑制作用压制其免疫增强效应。

(四) 运动性免疫抑制的作用和生理意义

无论在运动过程中,抑或在运动恢复期,所发生的运动性免疫抑制现象,并不是无缘无故产生的,它对于运动过程中及运动结束后维护机体安全具有非常

重要的生理意义。

1. 充当运动应激过程中的保护性抑制

运动过程中,免疫抑制现象作为对运动应激活动的反作用,使机体不能将全部能量与机能能力动员出来从事运动,以免应激反应程度过高,影响机体安全。所以,在运动应激过程中,免疫机能充当着必不可少的保护性抑制角色,运动应激反应越激烈,运动应激持续时间越长,机体动员程度越大,免疫抑制程度相应越深,持续时间越长。免疫系统以此保持反应适度,保护机体安全。

2. 机体运动能力和状态的提示信号

运动过程中,若运动负荷过大、持续时间过长时,运动轴激活程度过大,激活时间过长,身体动员程度过强,必然会对身体造成严重危害。这时,免疫功能降低实质上是作为机体无法再继续工作的“信号”,提示机体应该适时“中止”运动了。

运动后免疫抑制程度与运动负荷、运动强度直接有关,尤其与运动负荷关系更为密切。所以,机体承受的运动负荷越大,疲劳程度越深,所需恢复时间越长,相应的免疫抑制程度越深,抑制解除所需时间越长。在恢复期这段时间,机体亟须一个“恢复期”来保护内环境遭受破坏急剧破坏后的身体安全,正如患病时需要卧床休息一样。此段时间免疫功能低下正是服务于此目的。

若机体在尚未恢复情况下继续坚持训练,则会造成“过度训练”或“过度疲劳”。此时,机体免疫机能也会降至最低点,表现出身体抵抗力下降,易感率急剧上升。机体利用免疫降低容易患病等提示机体已无法再坚持训练,并强制性地要求机体休息、恢复,至少要求强制性地减量、减强度,以此保护机体安全。万不得已时,机体不惜以“害病”方式强行终止训练。

3. 对神经系统与内分泌系统进行反调控,控制应激强度

在运动过程中及运动后,神经系统、内分泌系统及免疫系统均为实现运动应激并保护机体安全尽职尽责,三者目的一致但分工不同。神经-内分泌系统主要任务是尽最大限度动员机体潜能,完成应激任务,而免疫系统则以无论何种状态下保护机体安全为己任。很显然,运动过程中,神经-内分泌系统功能占优势,免疫系统只能通过白细胞介素等信息分子对HPA轴上位与下位激素进行反调控。更确切地说,只能是尽力降低HPA轴对自己的抑制效应,因为运动应激过程中,神经-内分泌系统对免疫系统功能抑制程度太深了。但在运动后恢复期,免疫功能调控作用占优势,它可利用免疫低下现象强令机体减低代谢,尽快促进恢复。

在不同运动影响下,免疫机能之所以发生不同的变化,是由于免疫增强与免疫抑制两大类神经-内分泌-免疫调节因素相互拮抗、平衡作用的结果,而并非两类调节因素对抗作用的简单相加。

综上所述,运动性免疫抑制现象无论发生在一次运动过程中,还是发生

在长期运动训练过程中,作为对神经-内分泌的反作用因素、机体的“反馈性信息”及保护性抑制,对于有效维持身体运动、保护机体安全,有着至关重要的意义。

(五) 调理运动性免疫低下的基本思路

目前,国内外非常重视运动免疫调理措施的研究,以期望在体育活动过程中尽可能保护免疫机能,在活动后尽快促进免疫机能的恢复。现国际上,主要应用营养补充进行免疫调理,在中国,除了利用营养措施外,尚有利用中医中药优势,进行免疫调理的尝试。

1. 营养调理

营养调理主要是针对影响免疫机能的重要营养因素来进行。

(1) 糖的补充

这是目前国内外应用较为广泛的免疫调理手段。具体补充时间为活动前、活动中与活动后。活动前:补充时间不宜距离开始训练的时间过近,以免引起胰岛素效应,反而导致运动时血糖浓度降低;活动中:少量多次,浓度不宜过高;活动后:补充时间应在训练后抓紧进行,以便既有利于维持血糖水平,促进免疫机能恢复,又有利于糖原的再合成。可通过鼓励运动员多进餐米饭、面条等主食增加糖的摄入量。

(2) 谷氨酰胺的补充

主要应用药物制剂,多在运动后补充。

(3) 抗氧化物

服用抗氧化物用来对抗自由基。自由基不仅可以抑制免疫机能,而且是重要的致疲劳物质。因此,补充抗氧化物可谓“一箭双雕”,不仅有利于调理免疫机能,而且有助于加快消除疲劳和身体机能的恢复。常用的抗氧化物包括维生素 C、维生素 E、胡萝卜素等。

(4) 微量元素

微量元素包括硒、铁、锌、铜等。可用来保护细胞膜(包括免疫细胞),并促进身体机能的恢复。

2. 中药调理

中医理论认为,“正气存内,邪不可干”,“邪之所凑,其气必虚”。免疫功能降低主要归因于正不压邪、阴阳失调所致。因此,对免疫机能进行调理的基本思路是扶正祛邪,调整阴阳。利用补益法从补气、补血和补阳入手,扶持正气,提高免疫机能。

我国许多学者在免疫机能的中药调理方面做了大量有益的探索,取得了一些前期成果。我们在 2000 年曾以优秀赛艇运动员作为免疫调理对象,在运动员

完成正常训练的同时,服用中药从补气、补血、补肾三方面进行免疫调理。调理期为一个月,每日早晚两剂。结果发现,与调理前免疫指标相比,白细胞总数上升了 31%,中性粒细胞上升了 18% ($P < 0.05$) 淋巴细胞上升了 59%, IgA 上升了 5.1%, IgG 上升了 13.95%, C3 上升了 15.4%。

中医中药是我国特有的宝贵资源,有其他手段无法比拟的优势。相信在运动训练中,中医和中药在运动免疫调理上一定会大有作为。

3. 运动员自我管理

将训练之外的生活和精神压力降至最低程度,过重的心理压力可以导致上呼吸道感染率升高。

饮食时,应该按照“食物金字塔”的原则以及能量需求,进食多样化的平衡膳食。

避免过度训练和慢性疲劳。

生活要有规律,保证睡眠充足:生活规律破坏,就可导致免疫机能下降。

如有轻微感冒,待症状消失后才进行大强度训练会比较安全。感冒期间可进行轻度到中度活动。

感冒较重,兼有发烧、极度疲乏、肌肉疼痛以及淋巴结肿大等症状,应待彻底痊愈后再恢复大强度训练。

推荐读物

1. 杨锡让,傅浩坚主编.运动生理学进展.北京:北京体育大学出版社,2000
2. 金伯泉主编.细胞和分子生物学.北京:世界图书出版公司,2001
3. 谢启文主编.现代神经内分泌学.上海:上海医科大学出版社,1999

参考文献

1. Laurel T Mackinnon: "Advance in exercise immunology (1st edition)" Human kinetics, 1999
2. Bente Klarlund Pedersen: "Exercise immunology" Springer, 1997
3. Ronald R Watson: "Exercise and disease," Watson Eisinger 1992
4. Pramod M et al: "Signal transduction in leukocytes" CRC Press, 1996
5. Laurel T Mackinnon: "Exercise and immunology" Human kinetics, 1992
6. R Sanders Williams: "Biological effects of physical activity" Human kinetics, 1989
7. Atko Viru: "Adaptation in sports training" CRC Press, 1995
8. 林学颜,张玲主编.现代细胞与免疫学.北京:科技出版社,1999
9. 杨锡让,傅浩坚主编.运动生理学进展.北京:北京体育大学出版社,2000

10. 金伯泉主编.细胞和分子生物学,北京:世界图书出版公司,2001
11. 谢启文主编.现代神经内分泌学,上海:上海医科大学出版社,1999

作者 郝选明

第七章

体适能检测与评价

[学习目标] 体适能发展在健康促进方向上的问题与思考。了解各国体适能发展的过程及其重点变革。学习体适能评估方法、流程与注意事项。了解体能商的概念。

[摘要] 能有效率发挥生理功能的人,既具有某一程度的体适能特质,又依据个人不同的生活形态,体适能特质的取向与需求也不尽相同,如劳动生活者与坐式生活者的体能状况差异性大即是明证。具体而言,所谓良好的体适能是指肌力、肌耐力、柔软度、心血管循环效能及体脂肪百分比等健康条件均处在平均水准以上。研究也证实,体适能能力发展得越好,健康水准越倾向于全人健康(wellness)的境界,所以很多先进国家都将体适能列为健康的重要指标。所以,为了提高全民健康的素质,减少医疗负担,其首要工作便是进行大规模的体适能评估。借助标准化评估系统的建立,搜集具有代表性样本数的体适能资料,制定适合国人的体适能常模,研发有效提高体适能的活动方式。

一、体 适 能

体适能(physical fitness)一词,各国学者的理解和文字表述不同,定义也不尽一致,但其核心思想则是大同小异。美国总统体能与竞技委员会(The Presidents Council Physical Fitness and Sports)于1971年定义体能为:“以旺盛的精力执行每天的事务而没有过度的疲劳;以充足的活力去享受闲暇时间的各种休闲,并能适应各种突发情况”。日本以体力表述体适能,认为“体力”是人体和精神的能力,是人类生存和活动的基础;体力不仅表现在运动能力和工作能力上,也表现在对疾病的抵抗力和环境的适应能力”。

在20世纪五六十年代,由于美国青年在最低层次的肌肉适应测验方面,成绩比其他国家低,因而引起广泛的关切(Kraus and Hirschland,1954)。1956年艾

森豪威尔总统组织了青年适应委员会,而肯尼迪总统,更加重视,由专业体育教师、医师及健康民众共同组成总统委员会(Schurr,1980)。发展至今,体适能已在国际上占有极其重要的地位,因为,体适能是指促进个人对环境所发挥的功能及效能,且这种身体的特质,表现于身体姿势、健康习惯、肌力、耐力、柔软度、敏捷、平衡及运动技巧上(Schurr,1980)。美国体育健康休闲舞蹈协会(AAHPERD)认为体适能具有多层面性,关系到人的整体发展。因此,美国于1956年9月讨论如何评估及促进美国男女孩的体适能(fitness),内容则包括:柔软度、敏捷、静态肌力、动态肌力、瞬发力、速度及耐力等7项。

卓俊辰在其体适能一书中指出,体适能就是人的心血管系统、呼吸系统及肌肉组织等,都能发挥相当有效的机能。而有效的机能,代表的就是能胜任日常工作,有余力享受休闲娱乐生活,又可应付突发的紧急情况的身体能力。其具体要素则有肌肉力量、肌肉耐力、柔软性、心血管循环耐力及身体脂肪百分比等。上述5种体适能要素,应归类与健康有关的体适能,也就是本研究中所定义的体适能,而敏捷性、平衡感、协调能力、速度、反应时间及瞬发力等体适能要素,则应归类于与运动技巧有关的体适能。

Schurr(1980)认为工作效率有很多因素,而且有等级之分。所谓体适能好的人,是指在大部分体适能因素中,所拥有的等级较高而已。也有学者认为,体适能反映的是人对有氧体适能的适应,而肌力、肌耐力、动力、柔软度、敏捷性、速度、平衡感及协调性等因素,则反映人对运动的适应。前者与健康有关,后者则与运动能力有关。

Greenberg及Pargman(1986)认为体适能是指一个人的工作能力及有余力从事休闲活动。此论点乃基于两个基本理由,即疾病的预防与协助疾病的康复。同时,认为一个人的健康应包含5部分,即社会、心智、情绪、精神及身体。当上述5种健康要素处于平衡状态时,才可以说是健康状况良好。

Jensen及Hirst(1980)认为个人的适能是指外在与内在活动的的能力,而运动适能只是其中的一部分,又名体适能。内容则包括个人的特性及运动能力表现的特征,如肌力、耐力、柔软度、动力、敏捷及速度等。如果专为发展运动适能,通常强调的是肌力、耐力和柔软度等三项的发展。良好的体适能是指身体各系统的状况,能在有效率的能力表现上承担部分的任务,但绝不是包含所有的要素。

Lamb(1984)以运动生理学的观点分析体适能。认为体适能是人体挑战目前及未来生活能力。体适能的发展,是身体为活动所做的准备,因其发展目标的不同,其需求也有很大的差异。因此,体适能发展计划,必须针对个人需求而拟订。然而,无论是何种体适能计划,也都必须以运动生理学的原理为基础。Fox(1984)在叙述体适能与运动生理学的关系时,认为:良好的体适能,应表现于:

代谢能力:作业时能量的产生; 肌肉系统效率:机械作业的能力表现; 循环与呼吸效率:氧气传输系统; 营养:运动及体重控制。而且认为要促进体适能,需透过运动训练的方式,调整人体生理上的适应,并积极参与有规律性的运动训练计划。

综合上述各专家学者的论点,体适能是指个人适应生活需要的身体能力。其发展的目的,不仅在于促进个人身体的健康,而且能提高个人身体活动的适应能力。对体适能内容方面的选择,则应根据个人的需求不同而有所差异。然而,无论是与健康有关或与运动有关的体适能,彼此间是互相交叉联系的,很难截然划分,而且都要通过运动训练才能实现其目标。

二、体适能检测内容

由于种族、文化、国别的差异,各国和地区学者根据体适能的构成要素,设计了各式各样的检测方式,这给研究结果之间的比较造成了很大的困难。为了统一体适能标准,1964年国际科学会议(ICSS)组织了国际体适能测验标准化委员会(International Committee on the Standardization of Physical Fitness),制定了统一的体能检测内容与方法,作为各国进行体能检测的参考。1976年前国际上有关体能的检测主要以ICSPFT为标准。1976年后由Jackson等人建议体适能测试应关注健康特质,建立与健康有关的体能(health-related fitness)测试。1980年后正式开始进行健康体能测试。测量项目包括耐力跑、体脂肪百分比、计时屈膝仰卧起坐与坐姿体前弯等,以评价人体的心肺耐力、身体组织组成、腹肌耐力与柔软度等4种身体能力。1992年美国运动医学会出版美国运动医学会体能专著(ACSM Fitness Book),以健康体能测验作为体能的评估手段,包括1.6 km跑(心肺耐力)、伏地挺身(肌力与肌耐力)、坐姿体前弯(柔软度)、身体指数(体重除以身高的平方,身体组成)。目前国际上常见的健康体能的检测项目包括:肌力(通常以惯用手最大握力来代表)、肌耐力(通常以1min屈膝抱胸仰卧起坐来代表)、柔软度(通常以坐姿体前弯来代表)、心肺功能(通常以特定距离800 m或1600 m跑步成绩来代表)和体脂肪百分比(通常以身体质量指数:体重(kg)除以身高(m)来代表)。

有关体适能测验包括Phillips(1947)的JCR测验,其测验项目为垂直跳(jumping)、引体向上(chinning)、折返跑(running)等三项。并以三项测验的原始成绩评价其体适能。美国体育健康休闲舞蹈协会(AAHPERD)也有一套行之有效的体适能测验标准,而且还在不断地修改与完善。下面主要介绍一下美国部分州的体适能测试内容。

美国加利福尼亚州身体能力表现测验 (California physical performance test, 1962) 适合年龄 10~18 岁的男女性, 测验项目为: 立定跳远、1min 屈膝仰卧起坐、10 s 侧并步 (side step)、伏凳挺身 (chair push ups)、引体向上及跑走 (jog-walk)。

美国印第安那州的体适能测验 (Physical Fitness Manual for High School Boys/Girls, 1944) 适合于高中学生, 并以年龄、身高及体重为分级的基础, 其测验项目包括分腿引体 (straddle chins)、蹲推立反复运动 (squat thrust)、伏地挺身及垂直跳等 4 项。

纽约州体适能测验 (New York State Physical Fitness Test, 1958) 标准于 1968 年修订, 此测验组合的测验内容为姿态、准确性、肌力、敏捷、速度、平衡及耐力, 而测验项目为: 10 s 侧并步、1 min 直膝仰卧起坐、折返跑 (依年级调整距离) 及反复立卧撑 (依性别及年级定时间 30~60 s)。此组合测验最适合于 4~12 年级的男女学生。

华盛顿州的体适能测验 (pierson and O'connell, 1962) 恰好适合小学阶段 (6~12 岁) 的体适能测验。其测验项目包括立定跳远、伏凳挺身、屈膝仰卧起坐 (curl-ups)、交互蹲跳 (squat jump)、27.43 m 冲刺或 22.86~45.72 m 冲刺。

Dauer 及 Pangrazi (1979) 针对小学学生所设计的体适能测验为: 屈臂悬垂 (女生)、引体向上 (男生)、仰卧起坐及蹲推立运动。但是总统评议会所校订的体适能测验项目则包含: 屈臂悬垂 (女生)、引体向上 (男生)、仰卧起坐、立定跳远、45.72 m 或 50 m 冲刺及 1.6 km 跑走或 1 600 m 跑走等。

Schurr (1980) 认为评量小学生的体适能, 应分成两个阶段, 一至三年级为一阶段, 其测验项目为仰卧起坐、立定跳远、27.43 m 冲刺及爬行运动 (seal crawl); 四年级以上为另一阶段, 测验项目为屈臂悬垂 (女生)、引体向上 (男生)、仰卧起坐及蹲推立运动等。

(一) 美国体育健康休闲舞蹈协会测验 (AAHPERD)

1965 年出版 AAHPER 青年适能测验手册, 测验项目包括: 引体向上 (男); 屈臂悬垂 (女)、仰卧起坐 (男最多 100 次; 女最多 50 次)、折返跑、立定跳远、45.72 m 冲刺、垒球掷远、548.64 m 跑走。

1976 年修订 AAHPER 青年适能测验项目, 其修订项目是取消垒球掷远一项, 以及将直膝仰卧起坐改为 1 min 屈膝仰卧起坐。此外, 建议由 9 min 及 12 min 跑走 (分别相当于 1.6 km 及 2.4 km 跑走) 取代 548.64 m 跑走。各项测验及其体适能要素如下:

引体向上 (或屈臂悬垂): 测量手臂及肩膀的动态肌肉适能。

仰卧起坐: 测量躯干的肌肉能力。

折返跑 测量速度及方向改变的能力。

立定跳远 测量腿伸展肌的爆发力。

45.72 m冲刺 测量腿的爆发力及下肢速度。

548.64 m跑走 (9 min 12 min或 1.6 km 2.4 km跑走) :测量有氧能力。

AAHPER青年适能测验,其所需的仪器设备相当少,且拥有有效的全国性常模。实施测验时,测验项目的安排是:第一天测折返跑,第二天测立定跳远、45.72 m冲刺及 548.64 m跑走 (9 min或 1.6 km跑走),而引体向上或屈臂悬垂及仰卧起坐两项,需彼此分隔两天测量。

1975年修订 AAHPER青年适能测验的测试内容确立健康范畴的测验标准,关注心血管耐力、肥胖及骨骼肌功能不良,尤其是下背痛 (low-back pain)及紧张 (tension)。建议:

(1) 体适能应符合下列的要求:

应选择涵盖于低作业能力至高作业能力之间。

体适能测验要素应专为改善身体活动而设置。

作业能力的变化应与测验分数的改变一致。

(2) 将含有运动能力项目的测验与体适能的综合测验分离。

(3) 体适能测验:

实地耐力跑测验 (1.6 km跑走计时、9 min跑走计距离),用以评估心血管耐力。

理想体脂肪比例的评估,以测量身体组成。

1 min屈膝仰卧起坐测验,以评估腹部肌力。

(4) 运动能力测验:

保留男子的引体向上及女子的屈臂悬垂项目,但握杠姿势由正握改为反握。

保留 45.72 m冲刺项目。

保留折返跑项目;也可以由其他同性质的测验作为替代测验。

保留立定跳远项目,而且也可以选择垂直跳来取代,因为垂直跳对于篮球与排球的运动较为适用。

1980年与健康有关的体适能测验。其测验项目着重于健康状态,包括:

耐力跑 评估心血管适能; 皮脂厚测量 评估体脂肪百分比; 计时屈膝仰卧起坐,以及坐姿体前弯:评价下背及腿后部肌肉的骨骼肌功能。

科学研究结果显示,速度、力量、耐力及敏捷等测验项目,虽然在评价运动能力上相当重要,但是却无法真正评价与健康有关的体适能各要素。因此,美国体健舞蹈协会推出4种测验项目,用以评价与健康有关的三种体适能素 (AAHPERD, 1980), 有氧适能:1.6093 km或 9 min耐力跑 (13岁以上,采用 2.4 km

或 12 min 耐力跑)。 身体组成 :测量肱三头肌及肩胛骨下缘皮脂厚 (如只要选择单一部位测量 ,则以肱三头肌为主)。 腹部及低背下肢骨骼肌功能 :采用修正之限时屈膝仰卧起坐 (modified, timed sit-ups)及坐姿体前屈 (sit and reach)等测验项目。

以上体适能检测内容历经三年的研究实行 ,虽未取代 1976年实施的青年适能测验项目 ,但与前两种测验组合并存 (AAHPERD, 1984)。

(二) 美国运动医学会 (ACSM) 体适能测验项目

1. 耐力跑 走

(1) 测验目的

测量心肺系统的最大功能与耐力。

(2) 器材设备

耐力跑 走的测验需要径赛跑道或设有距离标志的足够范围的场地。

(3) 测验方法

测验项目采取计时的 1.6 km 跑 走。原则上 ,以跑步完成 1.6 km 的距离 ;如测验过程中 受试者体力无法持续时 ,则可允许以走路方式完成全程。

(4) 测验要点

学校护理人员应确定受测者的健康状况 ,如发现问题 ,则应放弃测验。测验前 ,教师应给予学生耐力跑 走要领的讲解 ,以便能获得较好的测验成绩。测验前 ,应给予学生适当时间的热身运动 ,并允其选择穿着运动鞋或赤脚参与测验 (不得穿着钉鞋)。

(5) 成绩记录

1.6 km 跑 走以秒为单位 ,小数点以下采四舍五入方式进位。

2. 体脂肪百分比

(1) 测验目的

以皮脂厚的总和 ,评估学龄男、女的体脂肪占体重的百分比。

(2) 器材设备

皮脂测量仪 (skinfold caliper)

(3) 测验方法

利用手指将测量部位的皮下脂肪拉起 ,并以皮脂测量仪测量包括双层皮下脂肪及皮肤的厚度。测量肱三头肌 (triceps)及肩胛下 (subscapular)部位的皮脂厚。肱三头肌皮脂厚测量部位位于右上臂 ,距离肩关节与肘关节二分之一的位位置 ,采纵轴方向测量。肩胛下皮脂厚测量部位位于身体右侧 ,低于肩胛骨下角 1 cm 处 ,采自然斜向外轴方向测量。

(4) 测验要点

以左手食指及拇指,将测量部位的皮脂拉起。将皮脂测量仪的表面,置于距离食指与拇指 1 cm 处。慢慢放松测量仪的握把,使测量仪的张力完全施于皮脂上。在放松测量仪握把 1~2 s 指针停止时读数。为避免测量误差,以同一人测量所有受试者为宜。皮脂厚的测量技术,需经长时间的练习。其测量能力的判定,是以每次的测量差异在 2 mm 以内为准。

(5) 成绩记录

以 0.5 cm (millimeter) 为单位。并以连续三次测量的中间值为测量值。

3. 计时屈膝仰卧起坐

(1) 测验目的

评估下背及腹部肌肉适能。

(2) 器材设备

垫子或其他舒适的表面、秒表。

(3) 测验说明

受试者仰卧屈膝,膝关节弯屈角度小于 90° ,脚掌平贴于地面并分开与肩同宽。受试者双臂交叉置于胸前,双手交互握住双肩,由辅助者协助稳定双脚、踝关节或小腿,并使脚掌能平贴于地面,双脚分开与肩同宽。测验时,利用腹肌的收缩,使头、躯干卷起并使肘与膝相接触,而构成一完整起坐动作。之后,随即恢复预备动作。在“预备”、“开始”口令下达时开始计时,而于“停”口令下达时停止计时。测验时间为 60 s,以完成正确屈膝仰卧起坐动作的累计次数为成绩。

(4) 测量要点

测验前应有详细的解说,并且提供适当的练习机会。动作与动作间的休息是被允许的。共测验两次,两次测验间隔时间不得少于 10 min。

(5) 成绩记录

以“次”为单位,记录 1 min 内完成正确屈膝仰卧起坐的次数。

4. 坐姿体前屈

(1) 测验目的

测量柔软性。

(2) 器材设备

具有 23 cm 刻画的标准伸缩标尺箱。

(3) 测验说明

受试者坐姿,膝完全伸展,双脚分开与肩同宽,脚底紧贴于测验箱的垂直面;手臂完全伸展,掌心向下,双手重叠。测验时,直接以重叠双手的中指接触移动板,并沿测量刻度方向,慢慢往前推动 4 次,并在第 4 次最远距离时,维持姿势达 1 s。

(4) 测量要点

教师应提供适当的时间予以热身。给予学生熟悉坐姿体前弯测验方法的练习。测验过程中,膝关节需保持完全伸展,脚掌需与测验箱的垂直面完全接触。手臂往前推时,速度应稳定且和缓,如有发生滑尺现象时,应予重做。共测验两次,两次测验间隔不得少于 10 min。

(5) 成绩记录

以 0.5 cm 为单位,记录所能往前推的最远距离。例如,15.9 cm 记录为 15.5 cm;15.4 cm 记录为 15 cm。

(三) 健康体适能

健康体适能检测的内容如下:

1. 身体组成

(1) 意义

人体是由脂肪及非脂肪组织(如肌肉、骨骼、水与其他脏器等)组成,保持理想体重对维持适当的身体组成很有意义。

(2) 重要性

一般人体重过重可能是体内囤积过多的脂肪,过多的脂肪易导致一些慢性疾病的发生,如糖尿病、高血压、动脉硬化及心肌梗塞等。

(3) 检测方法

由身高与体重的测量并计算出身体质量指数(Body Mass Index; BMI),以评价其身体状况。

身体质量指数(BMI) = 体重(kg) ÷ 身高(m)

2. 肌肉适能

(1) 意义

肌力是肌肉所能产生的最大力量,肌耐力是肌力持续收缩的能力。

(2) 重要性

良好的肌力与肌耐力可以维持正确的姿势与增进工作的效率;肌力与肌耐力不好的人较容易产生肌肉疲劳与酸痛的现象。

(3) 检测方法

受试者平躺在垫子上,屈膝成 90°,足底平贴地面,双手交叉于胸前,双掌轻贴于肩部,施测者按住其脚背利用腹肌收缩起身,双手肘轻触大腿后,再恢复至预备动作。1 min 内尽最大能力完成,次数越多代表腹肌肌耐力越佳。

(4) 注意事项

动作过程中不要闭气,自然呼吸。在测验进行中要收下颚,整个背部要着地,但枕部不可碰地。测验时必须清楚数出次数。

3. 柔软度

(1) 意义

柔软度是关节的最大活动范围,使四肢和躯干充分伸展而不会感到疼痛感的一种能力。影响因素有:骨骼、关节结构与关节周围的肌肉、脂肪、皮肤与结缔组织。

(2) 重要性

具有良好柔软度的人,肢体的活动范围较大,肌肉不易拉伤,关节也较不易扭伤。若柔软度不好,也会造成姿势不良的问题,如下背痛及肩颈疼痛等。不常运动是造成柔软度降低的主因。

(3) 检测方法

受测者脱鞋坐于垫子上,两腿分开与肩同宽,膝关节伸直,脚尖朝上(布尺拉于两腿之间)。受测者双腿足跟底部与布尺之 25 cm 记号平齐。双手中指交叠,上身缓慢往前伸展,尽可能向前伸,当中指触及布尺后暂停 1~2 s,以便记录。测量 3 次,以最佳值为评估依据,数值越高,代表柔软度越好。

(4) 注意事项

测验前,须先做热身运动及伸展操,以预防肌肉拉伤。动作过程中不要憋气。避免用力弹震。

4. 有氧适能

(1) 意义

身体在活动时,能持续地吸收与利用氧气的能力,涉及的范围包括了心脏、肺脏、血管和血液等,是国民体适能中最重要的一项,是全身性运动持久能力的指标。

(2) 重要性

拥有良好有氧适能的人,能比别人更有效地完成日常活动,而不容易感到疲劳。

(3) 检测方法

以登阶运动 3 min 后的心跳恢复能力来了解受测者的有氧适能。使用 35 cm 高台阶,以每 96 拍/min 速度上下阶梯 24 次(4 拍上下一次),持续 3 min。

测量运动后 1 min~1 min30 s、2 min~2 min30 s、3 min~3 min30 s 的心跳数。得知心跳恢复能力以评估您心脏、肺脏的功能。

(4) 注意事项

感觉不适可立即停止。上下阶梯双腿要伸直并注意安全。中途可更换先上台阶之脚,但先上台阶的脚先下,且登阶速度要符合节拍。

(5) 评估参考

将测得的心跳数及运动持续时间导入公式计算其体力指数。体力指数愈高表示体力愈好。

体力指数 = 运动持续时间 (s) \times 100 / 3 次脉搏总和 \times 2

5. 健康体适能评价的参考标准

将健康体适能百分等级常模,以其优劣简化为 3 个等级或 5 个等级的结果称为参考标准。等级制定的方式是以标准差对应的百分比为依据,如以百分等级中的 90%、75%、45%、30% 等 4 个等级所构成的区段,分别命名为优(甲)、良(乙)、中(丙)、差(丁)及很差(戊)等 5 个标准,并定义为健康体适能参考标准(如附录 1 所示),以此对健康体适能进行定量和定性评价。

(四) 体适能商

体适能商 (physical fitness quotient, 简称 PFQ) 是近年来提出的体能评价的新概念。PFQ 是健康体适能商 (health-related physical fitness quotient, 简称 HPFQ) 与运动体适能商 (sport-related physical fitness quotient, 简称 SPFQ) 之和 (图 7-1), 是健康体适能和运动体适能的综合反映。一个人的 HPFQ 越高, 代表健康的趋向越明显; SPFQ 越高, 代表基本运动能力越好;

HPFQ 与 SPFQ 之和越高, 则代表健康与运动的身体机能越完善。



图 7-1 体能商 (PFQ) 的构成

PFQ 的得分是以 HPFQ 和 SPFQ 各占 50% 的假设为记分依据的, 也就是说, 肌力、肌耐力、柔软度、心肺耐力及体脂肪百分比等 5 项健康体能的平均得分为 50, 每一个分项的平均得分为 10; 敏捷、协调、平衡、速度、反应及爆发力等 6 项运动体能的平均得分也是 50, 每一个分项的平均得分为 8.33。如果你的各项体能评量皆在平均值, 那么 PFQ 即为 100 (图 7-2)。

根据 HPFQ 理论架构的假设, 5 种健康体能测验的结果可以直接换算成健康体能商, 用来综合评析受测者的健康体能。在运动处方中, 依据患者健康体能的评量情况, 安排运动的负荷。通过 SPFQ 理论架构的假设, 6 种运动体能测验的结果也可以直接换算成运动体能商, 用来综合评析受测者的运动体能优劣。

图 7-2 PFQ 评价表

在制定运动处方过程中,运动体能的评价结果是选择适合患者的运动项目的理论依据。通过 PFQ 的理论评价,在制定运动处方的过程中才能对症下药,使运动处方更加科学化、合理化,从而使其紧密贴近患者,达到健身强体的医疗效果和保健效果。

推荐读物

1. Charles B. Corbin, Ruth Lindsey: Physical fitness, Brown & Benchmark Publishers, London, 1997
2. David J. Anspaugh, et al: Wellness, McGraw Hill, Boston, 2000
3. Adams. GM. Exercise Physiology: Laboratory manual. McGraw- Hill, 1998
4. 江界山等. 体适能指导手册. 台湾有氧体能运动协会. 1998
5. Greenberg, J. S. and Pargman. D. Physical Fitness: A Wellness Approach. Prentice- Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1986

参考文献

1. AAHPERD. Youth Fitness Test Manual. Washington, D. C., National Education Association, 1976
2. AAHPERD. Health Related Physical Fitness. Washington, D. C., National Education Association, 1980
3. AAHPERD. Health Related Physical Fitness: Test Manual. Washington, D. C., National Education Association, 1980
4. AAHPERD. Technical Manual: Health Related Physical Fitness. Washington,

D.C., National Education Association, 1984

5. Albinson, J., and Andrews, G.: Child in Sport and Physical Activity. Baltimore: University Park Press, 1976

6. Allread, M. J.: Science of Flexibility. 2nd, Champaign IL: Human Kinetics Books, 1996

7. American Alliance for Health, Physical Education, and Recreation. School safety policies with emphasis on physical education, athletics and recreation. American Alliance for Health, Physical Education, and Recreation. Washington, DC: Author, 1968

8. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 5th eds., Williams and Wilkins: Rose Tree Corporate Center, 1995

9. California Physical Performance Test. Sacramento, California State Department of Education. Bureau of Health Education, Physical Education and Recreation, 1962

10. Dauer, V. P. and Pangrazi, R. P. Dynamic Physical Education for Elementary School Children. Minneapolis Minn., Burgess Publishing Company, 1979

11. Espenschade, A. S. Restudy of relationships between Physical performances of school children and age, height and weight. Research Quarterly, Vol, 1963, 34(2): 144 ~ 153

12. Fox, E. L. Sports Physiology. 2nd Edition, New York, W. B. Saunders Company, 1984

13. Frank, M. Verducci. Measurement concepts in Physical Education. The C. V. Mosby Company, 1980

14. Greenberg, J. S. and Pargman, D. . Physical Fitness: A Wellness Approach. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1986

15. Gross, E. A., and Casciani, J. A. Value of age, height and weight as a classification device for secondary school students in the seven AAHPER youth fitness tests. Research Quarterly, 1962, Vol. 33: 51 ~ 58

16. Jensen, C. R. and Hirst, C. C. Measurement in Physical Education and Athletics. New York, Macmillan Publishing Company, 1980

17. Johnson, B. L., and Nelson, J. K. Practical measurements for evaluation in Physical Education (3rd ed.). Minneapolis: Burgess Publishing Co, 1979

18. Kraus, H. and Hirschland, R. P. Minimum muscular fitness tests in school children. Research Quarterly, Vol, 1954, 25: 178 ~ 188

19. Lamb, D. R. Physiology of Exercise: Responses and Adaptations. 2nd Edition, New York, Macmillan Publishing Company, 1984

20. Mathews, D. K. Measurement in Physical Education. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1973
21. New York State Physical Fitness Test: A Manual for Teachers of Physical Education, Albany, N. Y., State Department of Education, Division of Health, Physical Education and Recreation, 1958
22. Phillips, B. E. The JCR test. Research Quarterly, 1947, Vol. 18: 12 ~ 29
23. Physical Fitness Manual for High School Boys, Indianapolis Inc., Department of Public Instruction, Bulletin, 1944, 136
24. Physical Fitness Manual for High School Girls, Indianapolis Inc., Department of Public Instruction, Bulletin, 1944, 137 (revised)
25. Pierson, W. R., and O'Connell, E. R. Age, height, weight and grip strength. Research Quarterly, 1962, Vol. 33(3): 439 ~ 443.
26. Presidents Council on Youth Fitness. Youth Physical Fitness. Washington, D. C., Superintendent of Documents, 1973
27. Schurr, E. L. Movement Experiences for Children. 3rd Edition, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1980
28. Slaughter, M. H., Lohman, T. G., and Misner, J. E. Relationship of somatotype and body composition to Physical performance in 7 to 12 years old boys. Research Quarterly, 1977, Vol. 48(1): 159 ~ 168
29. Verducci, F. M., Measurement Concepts in Physical Education. The C. V. Mosby Company, 1980, p. 246.
30. 方进隆. 体适能的理论与实务. 台北: 汉文书店出版, 35 ~ 45
31. 卓俊辰. 体适能. 健身运动处方的理论与实际. 台北: 国立台湾师范大学体育学会编印

附录：台闽地区体适能简易常模表

附表 1 男性身体质量指数

年龄	过 轻	稍 轻	普 通	稍 重	过 重
6	~ 15.4	15.5 ~ 15.8	15.9 ~ 16.7	16.8 ~ 18.7	18.8 ~
7	~ 15.5	15.6 ~ 16.6	16.7 ~ 17.6	17.7 ~ 20.4	20.5 ~
8	~ 15.2	15.3 ~ 16.5	16.6 ~ 17.6	17.7 ~ 19.9	20.0 ~
9	~ 15.8	15.9 ~ 16.4	16.5 ~ 17.6	17.7 ~ 20.3	20.4 ~
10	~ 16.1	16.2 ~ 17.0	17.1 ~ 18.9	19.0 ~ 22.0	22.1 ~
11	~ 16.8	16.9 ~ 18.3	18.8 ~ 19.9	20.0 ~ 22.7	22.8 ~
12	~ 17.5	17.6 ~ 18.7	18.8 ~ 19.9	20.0 ~ 22.7	22.8 ~
13	~ 17.9	18.0 ~ 19.0	19.31 ~ 20.4	20.5 ~ 23.3	23.4 ~
14	~ 18.3	18.4 ~ 19.0	19.1 ~ 20.0	20.1 ~ 22.5	22.6 ~
15	~ 19.0	19.1 ~ 20.3	20.4 ~ 21.5	21.6 ~ 23.5	23.6 ~
16	~ 19.4	19.5 ~ 21.0	21.1 ~ 22.2	22.3 ~ 23.9	24.0 ~
17	~ 19.8	19.9 ~ 21.4	21.5 ~ 22.3	22.4 ~ 24.5	24.6 ~
18	~ 19.8	19.9 ~ 21.3	21.4 ~ 22.3	22.4 ~ 24.0	24.1 ~
19	~ 21.0	21.1 ~ 22.1	22.2 ~ 23.5	23.6 ~ 25.2	25.3 ~
20 ~ 25	~ 20.6	20.7 ~ 21.9	22.0 ~ 23.0	23.1 ~ 24.7	24.8 ~
26 ~ 30	~ 21.4	21.5 ~ 22.8	22.9 ~ 24.3	24.4 ~ 26.4	26.5 ~
31 ~ 35	~ 22.1	22.2 ~ 23.5	23.6 ~ 25.2	25.3 ~ 26.8	26.9 ~
36 ~ 40	~ 22.1	22.2 ~ 23.7	23.8 ~ 24.9	25.0 ~ 26.6	26.7 ~
41 ~ 45	~ 22.2	2.3 ~ 23.8	23.9 ~ 24.9	25.0 ~ 27.0	27.1 ~
46 ~ 50	~ 22.9	23.0 ~ 24.6	24.7 ~ 25.9	26.0 ~ 27.4	27.5 ~
51 ~ 55	~ 22.9	23.0 ~ 24.4	24.5 ~ 25.7	25.8 ~ 27.1	27.2 ~
56 ~ 60	~ 22.4	22.5 ~ 23.7	23.8 ~ 25.7	25.8 ~ 27.7	27.8 ~
61 ~ 65	~ 22.9	23.0 ~ 24.5	24.6 ~ 25.8	25.9 ~ 27.4	27.5 ~

(kg/m²)

附表 2 女性身体质量指数

年龄	过 轻	稍 轻	普 通	稍 重	过 重
6	~ 15.0	15.1 ~ 15.7	15.8 ~ 16.5	16.6 ~ 17.9	18.0 ~
7	~ 14.7	14.8 ~ 15.6	15.7 ~ 16.3	16.4 ~ 17.6	17.7 ~
8	~ 15.3	15.4 ~ 16.2	16.3 ~ 16.9	17.0 ~ 18.9	19.0 ~
9	~ 15.7	15.8 ~ 16.8	16.9 ~ 17.9	18.0 ~ 19.6	19.7 ~
10	~ 16.0	16.1 ~ 17.2	17.3 ~ 18.7	18.8 ~ 21.2	21.3 ~

续表					
年龄	过 轻	稍 轻	普 通	稍 重	过 重
11	~ 16.4	16.5 ~ 17.8	17.9 ~ 19.1	19.2 ~ 20.9	21.0 ~
12	~ 17.1	17.2 ~ 18.5	18.6 ~ 19.6	19.7 ~ 21.3	21.4 ~
13	~ 17.9	18.0 ~ 19.1	19.2 ~ 20.9	21.0 ~ 23.1	23.2 ~
14	~ 18.0	18.1 ~ 19.4	19.5 ~ 21.3	21.4 ~ 22.9	23.0 ~
15	~ 18.8	18.9 ~ 19.9	20.0 ~ 20.9	21.0 ~ 22.9	23.0 ~
16	~ 19.3	19.4 ~ 20.4	20.5 ~ 22.0	22.1 ~ 24.0	24.1 ~
17	~ 19.1	19.2 ~ 20.1	20.2 ~ 21.7	21.8 ~ 23.1	23.2 ~
18	~ 18.9	19.0 ~ 20.1	20.2 ~ 21.5	21.6 ~ 23.3	23.4 ~
19	~ 19.0	19.1 ~ 19.6	19.7 ~ 20.7	20.8 ~ 22.7	22.8 ~
20 ~ 25	~ 18.8	18.9 ~ 19.8	19.9 ~ 21.0	21.1 ~ 22.5	22.6 ~
26 ~ 30	~ 19.3	19.4 ~ 20.4	20.5 ~ 21.8	21.9 ~ 23.2	23.3 ~
31 ~ 35	~ 19.9	20.0 ~ 21.1	21.2 ~ 22.3	22.4 ~ 24.2	24.3 ~
36 ~ 40	~ 20.5	20.6 ~ 21.8	21.9 ~ 22.9	23.0 ~ 25.1	25.2 ~
41 ~ 45	~ 20.6	20.7 ~ 22.3	22.4 ~ 23.8	23.9 ~ 25.9	26.0 ~
46 ~ 50	~ 21.5	21.6 ~ 23.1	23.2 ~ 24.3	24.4 ~ 26.3	26.4 ~
51 ~ 55	~ 21.7	22.8 ~ 23.9	24.0 ~ 25.5	25.6 ~ 27.2	27.3 ~
56 ~ 60	~ 21.9	22.0 ~ 23.5	23.6 ~ 25.4	25.5 ~ 26.8	26.9 ~
61 ~ 65	~ 21.8	21.9 ~ 23.7	23.8 ~ 25.5	25.6 ~ 27.4	27.5 ~

(kg/m²)

附表 3 男性 1分钟屈膝仰卧起坐

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
6	~ 6	7 ~ 13	14 ~ 17	18 ~ 21	22 ~
7	~ 15	16 ~ 19	20 ~ 24	25 ~ 29	30 ~
8	~ 17	18 ~ 21	22 ~ 25	26 ~ 29	30 ~
9	~ 19	20 ~ 22	23 ~ 26	27 ~ 32	33 ~
10	~ 20	21 ~ 25	26 ~ 29	30 ~ 34	35 ~
11	~ 24	25 ~ 28	29 ~ 31	32 ~ 36	37 ~
12	~ 24	25 ~ 29	30 ~ 33	34 ~ 38	39 ~
13	~ 26	27 ~ 32	33 ~ 36	37 ~ 41	42 ~
14	~ 29	30 ~ 32	33 ~ 34	35 ~ 40	41 ~
15	~ 30	31 ~ 33	34 ~ 36	37 ~ 42	43 ~
16	~ 29	30 ~ 33	34 ~ 37	38 ~ 43	44 ~
17	~ 29	30 ~ 31	32 ~ 34	35 ~ 39	40 ~
18	~ 29	30 ~ 32	33 ~ 36	37 ~ 43	44 ~
19	~ 30	31 ~ 34	35 ~ 38	39 ~ 42	43 ~
20 ~ 25	~ 29	30 ~ 33	34 ~ 38	39 ~ 43	44 ~
26 ~ 30	~ 26	27 ~ 30	31 ~ 32	33 ~ 39	40 ~
31 ~ 35	~ 22	23 ~ 26	27 ~ 30	31 ~ 33	34 ~

续表

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
36 ~ 40	~ 20	21 ~ 24	25 ~ 27	28 ~ 31	32 ~
41 ~ 45	~ 19	20 ~ 23	24 ~ 26	27 ~ 30	31 ~
46 ~ 50	~ 16	17 ~ 20	21 ~ 23	24 ~ 28	29 ~
51 ~ 55	~ 14	15 ~ 18	19 ~ 21	22 ~ 25	26 ~
56 ~ 60	~ 11	12 ~ 16	17 ~ 20	21 ~ 24	25 ~
61 ~ 65	~ 6	7 ~ 12	13 ~ 16	17 ~ 20	21 ~

(次)

附表 4 女性 1分钟屈膝仰卧起坐

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
6	~ 6	7 ~ 13	14 ~ 19	20 ~ 22	23 ~
7	~ 12	13 ~ 17	18 ~ 20	21 ~ 25	26 ~
8	~ 16	17 ~ 20	21 ~ 24	25 ~ 27	28 ~
9	~ 13	14 ~ 21	22 ~ 26	27 ~ 30	31 ~
10	~ 19	20 ~ 23	24 ~ 27	28 ~ 30	31 ~
11	~ 19	20 ~ 23	24 ~ 27	28 ~ 30	31 ~
12	~ 19	20 ~ 23	24 ~ 26	27 ~ 30	31 ~
13	~ 21	22 ~ 26	27 ~ 28	29 ~ 33	34 ~
14	~ 18	19 ~ 24	25 ~ 27	28 ~ 32	33 ~
15	~ 22	23 ~ 24	25 ~ 29	30 ~ 34	35 ~
16	~ 19	20 ~ 25	26 ~ 28	29 ~ 32	33 ~
17	~ 19	20 ~ 24	25 ~ 27	28 ~ 30	31 ~
18	~ 17	18 ~ 22	23 ~ 25	26 ~ 31	32 ~
19	~ 19	20 ~ 23	24 ~ 27	28 ~ 32	33 ~
20 ~ 25	~ 17	18 ~ 22	23 ~ 26	27 ~ 31	32 ~
26 ~ 30	~ 13	14 ~ 18	19 ~ 21	22 ~ 25	26 ~
31 ~ 35	~ 11	12 ~ 16	17 ~ 20	21 ~ 25	26 ~
36 ~ 40	~ 9	10 ~ 14	15 ~ 18	19 ~ 22	23 ~
41 ~ 45	~ 6	7 ~ 12	13 ~ 16	17 ~ 21	22 ~
46 ~ 50	~ 2	3 ~ 10	11 ~ 14	15 ~ 19	20 ~
51 ~ 55	~ 0	0 ~ 1	2 ~ 9	10 ~ 16	17 ~
56 ~ 60	~ 0	0 ~ 1	2 ~ 9	10 ~ 13	14 ~
61 ~ 65	~ 0	0 ~ 0	0 ~ 5	6 ~ 11	12 ~

(次)

附表 5 男性坐姿体前弯

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
6	~23	24~27	28~30	31~34	35~
7	~19	20~26	27~29	30~32	33~
8	~20	21~25	26~27	28~31	32~
9	~22	23~26	27~30	31~33	34~
10	~19	20~24	25~27	28~33	34~
11	~19	20~23	24~28	29~32	33~
12	~18	19~24	25~28	29~34	35~
13	~20	21~24	25~29	30~36	37~
14	~21	22~27	28~31	32~35	36~
15	~18	19~22	23~29	30~34	35~
16	~16	17~22	23~27	28~35	36~
17	~17	18~24	25~29	30~36	37~
18	~18	19~25	26~31	32~38	39~
19	~22	23~27	28~34	35~39	40~
20~25	~20	21~27	28~32	33~38	39~
26~30	~16	17~22	23~28	29~35	36~
31~35	~15	16~22	23~28	29~33	34~
36~40	~15	16~22	23~27	28~33	34~
41~45	~14	15~20	21~26	27~33	34~
46~50	~15	15~20	21~26	27~31	32~
51~55	~13	14~20	21~24	25~30	31~
56~60	~12	13~19	20~23	24~29	30~
61~65	~8	9~15	16~23	24~30	31~

(次)

附表 6 女性坐姿体前弯

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
6	~26	27~28	29~32	33~37	38~
7	~23	24~29	30~33	34~37	38~
8	~24	25~29	30~31	32~36	37~
9	~21	22~26	27~31	32~37	38~
10	~24	25~28	29~32	33~36	37~
11	~20	21~25	26~30	31~34	35~
12	~21	22~25	26~30	31~34	35~
13	~21	22~27	28~32	33~35	36~
14	~22	23~29	30~33	34~40	41~
15	~20	21~28	29~32	33~39	39~

续表

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
16	~18	19~26	27~30	31~36	37~
17	~20	21~26	27~32	33~37	38~
18	~18	19~26	27~32	33~37	38~
19	~21	22~27	28~32	33~37	38~
20~25	~20	21~27	28~33	34~39	40~
26~30	~18	19~26	27~32	33~38	39~
31~35	~19	20~27	28~31	32~38	39~
36~40	~19	20~25	26~32	33~39	40~
41~45	~21	22~27	28~31	32~38	39~
46~50	~20	21~28	29~33	34~38	39~
51~55	~21	22~27	28~33	34~39	40~
56~60	~21	22~26	27~33	34~39	40~
61~65	~19	20~26	27~32	33~38	39~

(次)

附表 7 男性有氧适能指数

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
6	~47.7	47.8~54.8	54.9~58.6	58.7~65.0	65.1~
7	~50.2	50.3~56.5	56.6~59.9	60.0~68.5	68.6~
8	~51.1	51.2~55.7	55.8~59.7	59.8~65.9	66.0~
9	~52.7	52.8~57.8	57.9~63.4	63.5~68.7	68.8~
10	~52.2	52.3~55.3	55.4~59.6	59.7~65.9	66.0~
11	~52.4	52.5~56.9	57.0~61.5	61.6~66.4	66.5~
12	~51.1	51.2~58.0	58.1~62.7	62.8~70.5	70.6~
13	~54.2	54.3~59.0	59.1~64.1	64.2~69.7	69.8~
14	~55.0	55.1~59.6	59.7~63.8	63.9~68.4	68.5~
15	~52.4	52.5~57.8	57.9~60.3	60.4~69.5	69.6~
16	~51.9	52.0~56.4	56.5~60.3	60.4~65.0	65.1~
17	~51.9	52.0~56.9	57.0~60.3	60.4~68.0	68.1~
18	~50.3	50.4~54.3	54.4~59.0	59.1~66.4	66.5~
19	~50.6	50.7~54.8	54.9~59.7	59.8~64.6	64.7~
20~25	~50.6	50.6~55.8	55.9~59.9	60.0~67.3	67.4~
26~30	~49.1	49.2~53.0	53.1~56.4	56.5~62.1	62.2~
31~35	~48.7	48.8~53.2	53.3~57.0	57.1~63.5	63.6~
36~40	~49.0	49.1~53.8	53.9~58.9	59.0~65.9	66.0~
41~45	~49.9	50.0~54.1	54.2~59.7	59.8~66.5	66.6~
46~50	~50.5	50.6~55.0	55.1~59.3	59.4~66.1	66.2~
51~55	~50.6	50.7~55.7	55.8~60.7	60.8~67.6	67.7~
56~60	~49.5	49.6~55.7	55.8~60.9	61.0~69.5	69.6~
61~65	~47.6	47.7~53.5	53.6~60.1	60.2~66.1	66.2~

附表 8 女性有氧适能指数

年龄	不好	稍差	普通	尚好	很好
6	~ 45.1	45.2 ~ 51.2	51.3 ~ 56.3	56.4 ~ 62.8	62.9 ~
7	~ 49.9	50.0 ~ 53.5	53.6 ~ 58.6	58.7 ~ 63.5	63.6 ~
8	~ 50.2	50.3 ~ 53.7	53.8 ~ 57.4	57.5 ~ 63.5	63.6 ~
9	~ 47.5	47.6 ~ 52.7	52.8 ~ 56.4	56.5 ~ 63.3	63.4 ~
10	~ 47.9	48.0 ~ 51.3	51.4 ~ 55.4	55.5 ~ 60.5	60.6 ~
11	~ 51.3	51.4 ~ 54.3	54.4 ~ 58.3	58.4 ~ 64.8	64.9 ~
12	~ 48.7	48.8 ~ 53.2	53.3 ~ 56.0	56.1 ~ 61.5	61.6 ~
13	~ 48.4	48.5 ~ 53.2	53.3 ~ 57.6	57.7 ~ 64.5	64.6 ~
14	~ 48.1	48.2 ~ 51.8	51.9 ~ 55.7	55.8 ~ 63.5	63.6 ~
15	~ 46.2	46.3 ~ 49.6	49.7 ~ 53.3	53.4 ~ 61.5	61.6 ~
16	~ 45.8	45.9 ~ 49.4	49.5 ~ 53.3	53.4 ~ 58.6	58.7 ~
17	~ 46.3	46.4 ~ 50.3	50.4 ~ 54.3	54.4 ~ 60.5	60.6 ~
18	~ 47.7	47.8 ~ 50.2	50.3 ~ 55.0	55.1 ~ 61.2	61.3 ~
19	~ 47.8	47.9 ~ 51.7	51.8 ~ 56.7	56.8 ~ 61.6	61.7 ~
20 ~ 25	~ 47.9	48.0 ~ 51.4	51.5 ~ 56.5	56.6 ~ 63.9	64.0 ~
26 ~ 30	~ 49.0	49.1 ~ 52.5	52.6 ~ 56.5	56.6 ~ 61.4	61.5 ~
31 ~ 35	~ 49.1	49.2 ~ 53.5	53.6 ~ 58.2	58.3 ~ 63.7	63.8 ~
36 ~ 40	~ 48.4	48.5 ~ 52.6	52.7 ~ 56.6	56.7 ~ 63.1	63.2 ~
41 ~ 45	~ 49.5	49.6 ~ 54.2	54.3 ~ 58.8	58.9 ~ 63.4	63.5 ~
46 ~ 50	~ 47.2	47.3 ~ 54.5	54.6 ~ 58.9	59.0 ~ 65.6	65.7 ~
51 ~ 55	~ 44.7	44.8 ~ 53.4	53.5 ~ 60.1	60.2 ~ 67.9	68.0 ~
56 ~ 60	~ 42.8	42.9 ~ 53.3	53.4 ~ 60.5	60.6 ~ 65.9	66.0 ~
61 ~ 65	~ 34.9	35.0 ~ 50.3	40.1 ~ 57.1	57.2 ~ 68.5	68.6 ~

作者 林贵福

第八章

肥胖与运动

[学习目标] 通过本章的学习,明确肥胖是一种常见的、明显的、复杂的代谢失调症,严重危害着人类健康;同时在了解肥胖分类的基础上,掌握肥胖的判定标准和方法,并能应用于实践;在了解肥胖主要发病机制的基础上,掌握肥胖的防治理论,特别是运动防肥减肥机制的研究进展,并能够提出有待解决的问题,甚至进行深入的研究;在掌握减肥健体运动处方制定原则的基础上,能够初步制定运动处方,指导运动防肥减肥实践。

[摘要] 肥胖,这种常见的、明显的、复杂的代谢失调症,严重影响着人类健康。肥胖在全球迅速蔓延,使其成为举世瞩目的健康问题。本章对肥胖的定义、分类、诊断、危害及主要发病机制进行较为详细的论述,对肥胖的防治理论与实践,特别对运动防肥减肥的机制进行了深入的分析,对成年人的肥胖问题加以论述,也同样重视儿童期肥胖问题;为读者提供了有关人类肥胖研究的数据和资料,展示出大量的动物实验研究。最后还提出减肥健体运动处方的制定原则及建议。

一、肥胖——全球性健康问题

(一) 肥胖定义与分类

1. 肥胖定义

以往人们对肥胖的认识仅限于营养状况问题,并没有把它视为一种疾病。随着科学技术的发展,大量流行病学研究结果,使人们越来越清醒的意识到肥胖是一种普遍存在的严重危害人类健康的疾病。专家们将肥胖定义为一种常见的、明显的、复杂的代谢失调症,是一种可以影响整个机体正常功能的生理过程。

这种营养障碍性疾病表现为机体脂肪组织量过多和 或脂肪组织与其他软组织的比例过高⁽¹⁾。

2. 分类

依照脂肪在身体不同部位的分布,肥胖可分为腹部型肥胖和臀部型肥胖两种。腹部型肥胖又称向心性肥胖或内脏型肥胖,脂肪主要沉积在腹部的皮下及腹腔内,四肢则相对细瘦,男性肥胖多为此类型;臀部型肥胖又称非向心性肥胖或外周型肥胖,其脂肪主要沉积在臀部以及大腿部位,女性肥胖多为此类型。腹部型肥胖引起肥胖并发症的危险要远高于臀部型肥胖。

依照肥胖发生原因可分为单纯性肥胖和继发性肥胖。单纯性肥胖是与生活方式密切相关,以过度营养、运动不足、心理行为偏差为特征的慢性疾病⁽²⁾。单纯性肥胖是最常见的一种肥胖,约占肥胖人群的 94%。儿童肥胖也多属于这类肥胖。继发性肥胖是继发于某些疾病,主要是一些神经内分泌系统疾病的肥胖。

依据脂肪组织的解剖特点,将肥胖分为多细胞性肥胖和大细胞性肥胖。前者肥胖多始于儿童期,脂肪细胞数量增加 2~4 倍;后者是脂肪细胞数量正常,但细胞体积增大。一般大多数肥胖属于大细胞性肥胖,减肥后,若保持不利,则易于出现体脂量“反弹”。

(二) 肥胖对人类健康的危害

脂肪是保证人体正常生理功能的组成成分,人类健康需要合理的身体脂肪比例。体内脂肪过多过少都会对人体造成危害。体内脂肪过多所造成的肥胖不仅影响外观形象,给工作生活带来诸多不便,而且与严重危害人类健康的某些疾病有密切的发病学关系。大量流行病学研究表明,肥胖,尤其是腹部脂肪积累过多的向心性肥胖与胰岛素抵抗、高血脂、高血压、心血管疾病、脑血管意外、糖尿病以及某些肿瘤等 20 多种疾病的发生有重要的关系。虽然肥胖儿童的有关症状不如肥胖成年人那么明显,但也已存在高胰岛素血症和胰岛素抵抗。肥胖儿童少年面临着许多问题,如脂肪在脑组织积累过多,形成肥胖脑,影响神经网络的发育,智力水平降低,脑反应不敏捷、行动迟钝;生长素水平降低,心肺功能降低和肢体行动困难等。儿童肥胖不仅影响其现阶段的生活、学习和健康,而且也是造成成年疾病的温床,埋下成年肥胖、高血压、心脏病、动脉粥样硬化、肿瘤、糖尿病、脑血管意外等疾病的祸根。一项 75 万人的大规模前瞻性研究发现,肥胖者由于各种原因引起的总死亡率升高;超重人群中,死亡危险增加了 19 倍;体质指数(BMI)和死亡率之间存在着“J型”曲线关系⁽³⁾,其中肥胖者死亡危险最高。在对 2 型糖尿病、心血管疾病^(4~9)、胆囊疾病和胃肠道肿瘤等致命性疾病的研究中发现,肥胖与这些疾病发生的相关性极高。此外肥胖患者发

生其他非致命性疾病的可能性也升高,如背痛、关节炎、不育、免疫功能下降、肥胖性换气不足综合症以及心理障碍等^(10~13)。由于肥胖能增加上述疾病的发病率和死亡率,缩短人类寿命,所以肥胖已成为当前全球所面临的重要的公共健康问题。

(三) 肥胖的全球流行趋势

肥胖被认为是一种常见的代谢失调症,它不仅严重影响人类健康,而且有全球流行的趋势。全球肥胖者正以每5年1倍的速度增加,在全球2~5亿之多的肥胖者中,1/3是中年肥胖者,特别是向心性肥胖者,会发展为糖尿病。当前糖尿病发病率惊人的增长极有可能是肥胖者迅速增多的结果。肥胖发病率在欧洲、美洲(美国35%)和澳大利亚等发达国家很高,如美国肥胖人口已占总人口的1/3,每年肥胖造成的直接与间接死亡已达30万人。欧洲有15%的男性和22%的女性为肥胖^(14~15)。在亚洲,新加坡全国成年人口中肥胖占5%、超重占21%,学校里有13%~15%的“胖学童”。我国虽然肥胖发生率只有百分之几,但有增加的趋势。20世纪80年代至90年代,我国城市超重人口从9.70%增加到14.90%,农村超重人口从6.80%增加到8.40%;学龄儿童肥胖发生率从3.28%增高至16.40%,并有逐年增长的趋势⁽¹⁶⁾。我国人口众多,肥胖率每增加1%,就意味着增加1000多万肥胖者。在国内大中城市的学校里,胖学童也为数不少,约为儿童总数的10%,个别城市已达到20%,而且正以很快的速度增加。肥胖正像流行病一样在全球蔓延,防治肥胖势在必行,而且防治儿童青少年肥胖尤为重要。

二、肥胖的诊断标准

在介绍肥胖诊断标准之前必需明确超重和肥胖两个定义,二者有明显的区别。超重是指体重超过了相应身高所确定的标准体重值,而肥胖是体内积累过多的脂肪,即体脂重占总体重的百分比异常增高。为了确定一个人是否肥胖,或由于肌肉增加而超重,需要用一些技术或标准来定量测定体重、体脂和体脂的分布。表8-1列出了一些技术和方法。

表8-1 估计体脂及其分布的方法⁽¹⁷⁾ (George A. Bray)

	技术和方法	费用	操作难度	准确性	局部脂肪测定
1	体质指数(BMI)	低 ⁺	易操作	高	否
2	皮褶厚度	低 ⁺	易操作	低	是

续表

	技术和方法	费 用	操作难度	准确性	局部脂肪测定
3	围度	低 ⁺	易操作	中等	是
4	水下称重	中等 ⁺⁺	中等	高	否
5	生物电阻抗	中等 ⁺⁺	易操作	高	否
6	超声	中等 ⁺⁺	中等	中等	是
7	重水(氡标记)	高 ⁺⁺⁺	中等	高	否
8	钾同位素(⁴⁰ K)	很高 ⁺⁺⁺⁺	难操作	高	否
9	双能 X-射线吸收法	高 ⁺⁺⁺	易操作	高	否
10	CT技术	很高 ⁺⁺⁺⁺	难操作	高	是
11	磁共振成像术	很高 ⁺⁺⁺⁺	难操作	高	是

目前国内外使用的肥胖判定方法有多种,从实用的角度来看,有几种很有用的方法:测量身高体重的“体质指数法(BMI法)”;能提供整体脂肪(体脂%)的最佳方法——双能 X-射线吸收法及生物电阻抗法;能反映脂肪区域性分布的最实用的方法——围度法及皮褶厚度法。儿童少年还可采用身高标准体重法、皮脂厚度法以及身高标准皮脂厚度和体重评价相结合的方法等。

1. 体质指数法(BMI法)

体质指数(body mass index, BMI)是体重与身高平方的比值,即 $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高}^2 (\text{m}^2)$ 。因 BMI与用体密度法测定所得出的体脂的相关性高(0.75~0.8),而且测定方法简单。因此,是用于估测不同人群肥胖发生率的一个最有用的指标,但 BMI不能反映体脂分布的情况。

1998年世界卫生组织(WHO)制定了肥胖诊断的推荐标准,将 BMI大于 $25(\text{kg}/\text{m}^2)$ 定为超重,大于 $30(\text{kg}/\text{m}^2)$ 定为肥胖。然而此标准是基于欧洲人群的标准,并不适用于亚太地区。亚洲人较欧美人在较低的 BMI下便出现代谢性疾病,而且更易于堆积腹部脂肪。来自亚洲一些国家和地区,如新加坡、中国香港和中国内地等部分地区的不研究数据显示, BMI大于 $23(\text{kg}/\text{m}^2)$ 时与肥胖相关性疾不,如 型糖尿病、高血压和血脂异常的发病危险显著上升。因此, WHO西太区办事处、国际肥胖研究协会及国际肥胖专家组于 2002年 2月联合发布了《亚太地区肥胖的重新定义和处理》的指导性手册。该手册在 1998年世界卫生组织发布的肥胖标准基础上,针对亚太地区居民的生理及形态特点,重新修订了肥胖的标准,将 BMI大于 $23(\text{kg}/\text{m}^2)$ 和 $25(\text{kg}/\text{m}^2)$ 分别定为超重和肥胖。有的学者认为此标准适用于成年人,而不适用于儿童。专家们建议采用与年龄相关

的 BMI 值来判断儿童肥胖。王惠琴等⁽¹⁸⁾提出,采用男生 BMI 大于 $18(\text{kg}/\text{m}^2)$ 和女生 BMI 大于 $17.50(\text{kg}/\text{m}^2)$ 来判定 6~12 岁学龄儿童的肥胖。

2. 身高标准体重法

身高标准体重法是以 1978 年世界卫生组织 (简称 WHO) 推荐的身高为基准, 采用标准体重来评价肥胖的方法。我国成年人标准体重参考计算公式见表 8-2。另外, 也可以参考下列公式计算标准体重。标准体重 (kg) = [身高 (cm) - 100] × 0.90 或标准体重 (kg) = [身高 (m)]² × 22。

表 8-2 我国成年人标准体重参考计算公式

身高 / (cm)	年龄	性别	标准体重 / (kg) 计算公式
< 165	成年人	男	标准体重 = 身高 (cm) - 105
		女	标准体重 = 身高 (cm) - 110
> 165	< 30 岁	男	标准体重 = 身高 (cm) - 100
		女	标准体重 = 身高 (cm) - 100 - 2.5
	> 50 岁	男	标准体重 = 身高 (cm) - 105
		女	标准体重 = 身高 (cm) - 105 - 2.5

将身高标准体重和实际体重带入公式 肥胖度 = [实际体重 (kg) / 身高标准体重 (kg) - 1] × 100%) 即可估算出体脂含量。表 8-3 列出了依据肥胖度来判断超重和肥胖的评价标准。

表 8-3 超重及单纯性肥胖的判断标准

	超重	轻度肥胖	中度肥胖	重度肥胖
肥胖度	10% ~ 20%	20% ~ 29%	30% ~ 50%	> 50%

青少年正处于生长发育期, 不同年龄、身高者标准体重差别明显。因此, 可采用身高体重指数来评定⁽¹⁹⁾。表 8-4 表 8-5 列出青少年儿童身高标准体重指数。实际身高体重指数可根据公式: 身高体重指数 = [体重 (kg) / 身高 (cm)] × 1 000 计算。将身高标准体重指数和实际身高体重指数带入公式估算肥胖度, 肥胖度 = [实际身高体重指数 / 身高标准体重指数 - 1] × 100%)。最后根据表 8-3 的标准, 判断青少年儿童的超重和肥胖。

表 8-4 中国城市青少年儿童身高体重指数均值

年龄 / 岁	身高体重指数均值		年龄 / 岁	身高体重指数均值	
	男	女		男	女
7	176 / 180	171 / 182	14	278 / 302	281 / 295

续表

年龄 /岁	身高体重指数均值		年龄 /岁	身高体重指数均值	
	男	女		男	女
8	184/197	180 /191	15	299 /313	296 /306
9	195/205	191 /197	16	314 /327	306 /317
10	207/219	205 /217	17	325 /337	311 /317
11	218/239	219 /236	18~25	344	324
12	234/257	241 /260	18	343	323
13	254/282	262 /279	19~22	347	323

注 :黑体数据反映 “1995年中国 学生体质调研报告 ”的结果 ⁽⁵⁰⁾

浅色数据引自 《运动医学》1980年

表 8- 5 全国汉族学生身高和体重平均值 (1995年中国学生体质调研报告)⁽⁵⁰⁾

指标	性别	年龄 /岁												
		7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19~22
身高 / m	男生	122	127	132	137	142	148	156	162	166	168	169	169	170
	女生	121	126	132	138	144	150	154	156	157	158	158	158	158
体重 / kg	男生	22	25	27	30	34	38	44	49	52	55	57	58	59
	女生	22	24	26	30	34	39	43	46	48	50	50	51	51

注 :表内数据采用四舍五入保留到整数位

3. 体脂%法

人体是由组织、器官组成的 ,以重量为单位总和这些成分即为体重。根据生理功效的不同 ,常把体重分为脂肪重 (即体脂重)和去脂体重 (又称瘦体重 ,用以反映机体肌肉量)。脂肪重占体重的百分比 ,即体脂% ,反映了身体脂肪的含量。人类健康需要合理的体脂% ,体内脂肪过多会造成肥胖。其判定标准为 :儿童少年肥胖为男生超过 20% ,女生超过 25%。成年人肥胖为男性超过 20% ,女性超过 30%。

测定和估算体脂%的方法有多种 ,常见的有水下称重法、生物电阻抗法、皮褶厚度估算法和体水测定法 (氚标记重水法)等。

(1) 水下称重法

采用测受试者水下重量 ,根据水的密度 (1 gm /mL) ,利用浮力定律计算出实际人体密度。根据全身体密度由脂肪组织密度 (0.90 gm /mL)和瘦组织密度

(1.10 gn/ml)构成的前提,利用公式计算出身体脂肪量和体脂%。该方法准确,适用于科学研究,但老人和小孩不适宜。

(2) 生物电阻抗法

人体是电的良导体,导电性反映人体水的含量。因脂肪组织中几乎不含水,而水含量与瘦组织密切相关,因此电阻抗的大小可以反映机体脂肪组织含量。该方法测试简便,适合室内外各类人群体脂%的测定。由于其与水下称重法相关性好,比皮脂厚度测量更准确地反映体脂总量,尤其是对于老年人而言。所以被广泛使用。但是该方法不能反映机体脂肪的分布情况。

(3) 皮褶厚度估算法

人体脂肪分布有一定的规律,即 2/3 存在于皮下,1/3 存在于体内,皮脂厚度的测量不仅可以反映体脂的分布情况,估算皮下脂肪的含量 ($r=0.83$),也在一定程度上可以反映全身体脂含量。但反映全身体脂含量的程度受年龄、性别、总脂肪量及测量部位和技术的影响。一般情况下,同年龄女性皮下脂肪要多于男性;同性别老年人较年轻人拥有较少的皮下脂肪。常用测量部位有:肱三头肌、肩胛下角、髂前上棘、腹部、大腿、小腿、胸部和腋部。Jackson Pollock 和 Ward 提出了根据皮褶厚度计算的,适用于不同年龄男女性的身体密度公式。

男性:身体密度 = $1.112\ 502\ 5 - 0.001\ 312\ 5(X_1) + 0.000\ 005\ 5(X_1)^2 - 0.000\ 244\ 0(X_2)$

女性:身体密度 = $1.089\ 733 - 0.000\ 924\ 5(X_1) + 0.000\ 005\ 5(X_1)^2 - 0.000\ 097\ 9(X_2)$

X_1 :男:胸部+三头肌+肩胛下角皮褶厚度(mm)

女:髂前上棘+三头肌+腹部皮褶厚度(mm)

X_2 :年龄(岁)

将估算的身体密度带入 Siri 预测公式,即可得到体脂%。Siri 体脂%预测公式为:

$$\text{体脂}\% = (495 / \text{身体密度}) - 450$$

皮褶厚度法也可用于学龄儿童肥胖的判定。常用肱三头肌和肩胛下角两处的皮褶厚度之和代表全身皮脂厚度。我国现阶段对 7~12 岁学龄儿童少年体脂%的调查大都采用该方法间接估算体脂含量。常用公式有:男生的体脂% = $6.93 + 0.428X$;女生的体脂% = $7.896 + 0.458X$; X = 肱三头肌+肩胛下角皮褶脂肪厚度(mm)。皮褶厚度法较易普及,但不够精确,适用于大样本的测试。

另外皮褶厚度指数法也被用于判断肥胖(表 8-6)。皮褶厚度指数(mm) = 肱三头肌皮褶厚度(mm) + 肩胛下角皮褶厚度(mm)。

表 8-6 皮脂厚度指数评价标准 (Oeder)

性别	年龄	正常	肥胖
男	6~8岁	10~20	>20
	9~11岁	10~25	>25
	12~14岁	10~30	>30
	15岁以上	10~40	>40
女	6~8岁	10~30	>30
	9~11岁	10~40	>40
	12~14岁	10~50	>50
	15岁以上	10~50	>50

4. 围度法

体脂总量对于诊断肥胖很重要,但体脂分布状态也是不可忽视的重要方面。许多研究发现,以腹部脂肪积累过多为特征的向心性肥胖,比非向心性肥胖与心血管疾病、糖尿病和脑卒中等疾病的关系更为密切,是威胁健康的重要危险因素。由于腰围(或腹围)与臀围的比值可以指示脂肪的区域性分布。因此,被认为是一个有价值的评价健康危险的指标。评价标准为:腰围/臀围比(腰围/臀围),男性大于0.95和女性大于0.80,即会因局部脂肪积累过多而存在健康危险。在相同BMI值和超重肥胖状态下,腰围越大,健康危险也越大(表8-7)。

表 8-7 腰围、BMI超重及肥胖与健康危险的关系

		健康危险	
		男 <=102cm,女 <=88cm	男 >102cm,女 >88cm
超重	25.0~29.9	增加危险	高危险
轻度肥胖	30.0~34.9	高危险	很高
中度肥胖	35.0~39.9	很高	很高
重度肥胖	>=40	非常高	非常高

注:健康危险指的是 2 型糖尿病、高血压、心血管疾病(参考 Arch Intern Med,1998,158:1855)

5. 身高标准皮脂厚度和体重评价法

单用某项指标评价肥胖存在一定误差。例如,单凭体重大小来判定肥胖就有一定的误差。因为体重超过标准体重并不都是肥胖,可能是由于瘦体重较大,肌肉发达所致。因此提出以身高为基准,用皮脂厚度和体重两项指标来评价肥胖⁽²⁰⁾。该方法适用于中小學生肥胖的判定。凡超过身高的皮脂厚度界值为“疑

似肥胖”,超过体重的界值为“疑似超重”,两项同时超过界值判定为肥胖。由于这种评价方法是将WHO推荐使用的身高标准体重法与皮脂厚度指标相衔接,便于国内外比较。而且对判定超重和肥胖的程度更为确切⁽¹⁹⁾。

三、肥胖的发病机制

人类肥胖是多种因素相互作用引起的综合征,其病因相当复杂。肥胖发生的原因从根本上讲,是由于人体摄入的热量超过了机体所消耗的热量,过多的热量在体内转变为脂肪大量的储存。造成机体能量失衡的原因非常复杂,受生理因素、代谢因素、遗传因素、环境因素、行为因素和社会因素,甚至种族因素的影响。

(一) 生理因素与肥胖

1. 中枢体重“调定点”理论

以往的研究表明,肥胖是通过生理性变化调节的。神经中枢(下丘脑)有体重“调定点”。正常情况下,当体重增加高于“调定点”时,食物摄入量减少,整个机体代谢水平升高;当体重低于“调定点”时,能量消耗急剧下降,食物摄入量增加。这些协调行为和代谢调节是为了防止体重偏离“调定点”,并促进体重向“调定点”恢复。肥胖个体也有此生理反应,但其“调定点”被提高了,即肥胖是在提高了的“调定点”的情况下,对机体能量平衡进行调节。值得注意的是,在人的一生中,体重“调定点”是可以在一定范围内调节的,是自然发生的生理变化的结果。但在体重“调定点”与摄食和组织代谢的联系环路中,任何一个环节出现问题,都将导致调节结果的改变,而发生肥胖。

2. 连接中枢与外周的饱感信号——Leptin

关于神经中枢体重“调定点”与脂肪组织能量储存和代谢状况之间的信息交流,脂肪淤积理论认为,中枢神经系统调节体内脂肪储存量,可能通过血液循环中某种脂肪代谢产物与下丘脑相互作用控制能量平衡。长期以来人们对于传入的信号物质一直都不清楚。1978年Coleman等人在 $C_{57}BL/6J$ ob/ob突变的肥胖小鼠和正常的野生型小鼠之间进行交叉循环灌流时发现,肥胖小鼠缺乏一种血源性因子。这一因子具有调节能量摄入和组织代谢的作用;同时提出肥胖基因(OB基因)与这一血源性因子产生有关的假设。1994年底Zhang等人⁽²¹⁾克隆出鼠和人的OB基因,并发现其产物Leptin有调节体重和组织代谢的作用。

Leptin是一种脂肪组织源激素(蛋白质),具有广泛的生物学效应。Leptin由脂肪细胞产生,进入血液,经血液循环进入下丘脑发挥作用。作为连接中枢与

外周的饱感信号,Leptin使下丘脑感受器接受脂肪细胞充盈程度的信号,对其加工处理后,来调控能量摄入和能量消耗,即通过引起摄食量降低和能量消耗增加来降低体重,减少体脂积累^(22,30-31)。外源性的Leptin也可影响机体能量代谢。给雄性恒河猴左侧脑室注射不同剂量的外源性Leptin,发现随着Leptin的剂量增加,恒河猴摄食量逐渐下降⁽²³⁾。目前认为Leptin可通过三种途径调节机体的脂肪积累。通过作用于中枢神经系统(下丘脑),降低食欲,减少能量摄取。有研究发现Leptin的抗摄食的作用可由强摄食刺激因子神经肽Y介导。Leptin能降低神经肽Y mRNA的表达并抑制其分泌。通过提高代谢率而增加能量消耗。给予肥胖小鼠重组Leptin后,肥胖小鼠体力活动和耗氧量都增加,体温也升高。其机制可能是Leptin作用于中枢后,增加交感神经系统的活性,外周去甲肾上腺素的释放增加,激动脂肪细胞上的 β_3 受体,使解偶联蛋白(UCP)的表达增加,大量储存的能量转变为热能释放出来。抑制脂肪合成。在培养的30A5前脂肪细胞中加入Leptin,可抑制乙酰CoA羧化酶基因的表达。

Leptin调节能量代谢与体重的神经机制主要由黑色素皮质素-4受体(MC4R)系统和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)系统构成,分别在高和低Leptin

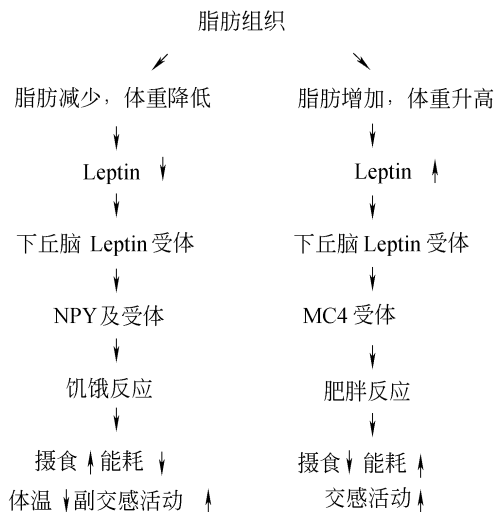


图 8-1 Leptin调节能量代谢与体重的神经机制示意图

水平时发挥作用(图 8-1)。NPY是促进摄食量的一个最强有力的诱导因子和棕色脂肪组织产热的抑制因子⁽³⁷⁾(Stephens TW, 1995)。Leptin作用于下丘脑可使下丘脑 NPY mRNA表达减少,并能直接抑制 NPY的释放;而 MC4R在体重调节中也发挥重要作用⁽²⁴⁾。MC4R 功能的缺陷使动物不能对 Leptin作出正常反应,导致肥胖。黑色素皮质激素及其受体与 NPY 和 Leptin三者的关系还有待于进一步研究。

1994年 OB基因的成功克隆及 Leptin调节体重及代谢作用的确定曾在国际上引起轰动,一度被认为此项研究成果为研制有效的减肥新药拓宽了道路。此举曾经至少影响到两家参与寻找药物帮助人们减肥的美国公司的股票价格。美国人花在控制体重方面的钱一年约为 300 亿美元,而且肥胖与许多疾病有关,所以 OB基因得经济和药物潜力巨大。但是后续的研究并没有出现期望的结果,重要原因是人类肥胖较动物肥胖(单基因突变)复杂的多。

3. 解耦联蛋白(UCPs)

UCPs是线粒体内膜上的一种具有调节质子跨膜作用的特殊蛋白质,称为解耦联蛋白。它可以降低质子电化学梯度,使呼吸中的电子传递过程和 ATP的合成解耦联,因此将储存的能量以热能的形式释放,提高静息代谢率(Skulachev, 1998)。UCPs的作用机制,意味着其在能量代谢和产热过程中起着非常重要的作用,并且可能是引发肥胖和其他饮食紊乱现象的关键因素。以往有些学者认为肥胖者进食量并不多,且体力活动也不少,但其体重和体脂含量并不下降;而有些人可以随意吃自己喜爱的食物,却不会增加体脂含量。这说明分解食物提供能量的代谢途径有所不同,代谢率低的个体要比代谢率高的个体易发胖。最近生理学、生物化学和遗传学的研究表明这可能与 UCPs家族成员有密切的关系。

到目前为止已发现人类有 3种不同的 UCPs家族成员。按照发现的顺序分别为 UCP_1 、 UCP_2 和 UCP_3 。 UCP_1 仅在人类棕色脂肪组织(BAT)中表达,其主要作用是使细胞内的游离脂肪酸氧化磷酸化脱耦联分解放热。由于 BAT在功能上是一种产热器官,在成年人身体中较少,且 UCP_1 控制体脂的实验效果不尽相同,如通过转基因技术使小鼠 UCP_1 过表达,能够降低小鼠的肥胖度;白喉毒素 A链抑制 UCP_1 的表达,使小鼠摄食过量和肥胖,并对 Leptin极端抵抗。关于 UCP_1 是否在控制体重防肥减肥方面发挥作用尚存很大争议。

UCP_2 在不同组织中广泛表达,如 WBT、骨骼肌、心脏、肝脏、肾脏、免疫系统(巨噬细胞)。 UCP_2 基因与肥胖基因及高胰岛素血症基因连锁,可能对基础代谢率的调节起着十分重要的作用。有研究报导, UCP_2 参与人类体成分和能量的调节,人类低静息代谢率(RMR)与低水平的 UCP_2 mRNA水平有关,肥胖者骨骼肌中 UCP_2 表达下降^(25~27)。 UCP_3 与 UCP_2 基因紧密连锁,仅在骨骼肌中表达,是人类生热作用的重要调节因素。 UCP_3 虽然仅在骨骼肌中表达,但骨骼肌在人体中所占比例非常大,约占 40%~45%。所以研究者推测 UCP_2 和 UCP_3 在参与基础产热和调节产热中起到非常重要的作用,可能是调节肥胖和能量消耗的待选基因。但基因改变与肥胖有关的研究结果并不一致。在对法国、加拿大和印度肥胖者及白人肥胖儿童的基因分析中发现, UCP_2 出现 Ala55Val多态性和突变与受试者很低的代谢率有关⁽²⁸⁾。但对中国和芬兰肥胖者 UCP_2 基因研究⁽²⁹⁾提示,

Ala55Val多态性与身体成分、基础代谢率和 Ⅱ型糖尿病发病无关。

基于现有的研究结果,Dulloo等人⁽⁵¹⁾提出,UCP₂和UCP₃是底物利用的待选基因,而不是肥胖和能量消耗调节的待选基因。原因是在大鼠体重变化的三个阶段(饥饿降体重阶段、低体重维持阶段、低脂再饲增体重阶段),其整体产热量都降低,但每个阶段的骨骼肌的脂肪利用明显不同,骨骼肌UCP₂和UCP₃mRNA表达水平的变化也有明显差异。饥饿降体重阶段,UCP₂和UCP₃mRNA表达水平增加,脂肪利用也增加;在随后的低体重维持阶段,UCP₂和UCP₃mRNA表达水平及脂肪利用不变;低脂再饲增体重阶段,UCP₂和UCP₃mRNA表达水平及脂肪利用率都降低。另外,高脂饮食试验也提示,饮食诱导产热的作用可能也包括WAT中UCP₂的动员,但高脂饮食喂养鼠类时,Kala和A/J小鼠可以上调UCP₂mRNA的表达水平,并保持正常体型,而C57小鼠却不能提高UCP₂mRNA的表达水平,并立即发生肥胖。因此,高脂饮食是否造成肥胖与UCP表达水平是否发生相应变化有关。

影响UCPs表达的很多因素,如核苷酸、交感神经活动、去甲肾上腺素(NE)、 β_3 肾上腺能受体(β_3 AR)、选择性 β_3 肾上腺能受体激动剂、脂肪酸、cAMP、GLUT₄、甲状腺激素、胰岛素、肥胖抑素(Leptin)、雄性睾酮等。有证据表明,Leptin能提高UCP₃mRNA的表达水平,并有可能成为Leptin另一条调节脂肪积累的机制⁽³¹⁾。

为了得到更确切的证据证明UCPs家族确实参与能量代谢调节,并且是治疗肥胖的一个有效的靶子,科学工作者不断采用各种方法,通过降低或增加UCPs活性来研究其在防肥减肥中的作用。若实验结果与假设相符,那么就可以通过药物、饮食和运动等手段来调节UCP的功能,从而控制肥胖的产生和发展。然而,肥胖学研究的前景并不十分乐观,在20世纪60年代曾让病人服用非特异性解耦联药物,在通过提高静息代谢率来消耗脂肪的同时产生了致命的后果,有些病人ATP的合成几乎为零⁽²⁾。基于这些失败的结果,目前最关键的问题是:

进一步弄清UCPs的作用机理,选择合理的促进手段,恰如其分的提高UCPs的活性。若我们能将解耦联水平提高1%或2%,将在很大程度上加强脂肪的氧化生热作用,为数百万肥胖者带来新的希望⁽⁴⁹⁾。

4. 代谢因素

人体消耗的能量主要来自于糖和脂肪的分解代谢供能。肥胖者呼吸商(RQ,呼出的CO₂吸入的O₂)增高表明,肥胖者更多的依赖于糖氧化供能而不是脂肪,提示肥胖者脂类氧化能力降低,这与脂肪储存过多有密切的联系⁽³²⁾。机体脂肪的过量储存可导致脂代谢紊乱,如血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和载脂蛋白B(Apo-B)升高;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和载脂蛋白A(Apo-a)降低,脂蛋白的组成向导致动脉

粥样硬化的方向改变。肥胖者血脂升高,大量游离脂肪酸由腹部脂肪组织进入门静脉系统,阻碍了肝脏摄取胰岛素而导致肝脏糖利用和糖原异生障碍。肝脏摄取胰岛素减少⁽¹⁴⁾,导致循环胰岛素浓度增加,进而导致胰岛素受体表达下调,产生胰岛素抵抗。由于肥胖者对胰岛素敏感性下降,胰腺代偿性分泌增加而导致高胰岛素血症,如果仍不能够维持正常血糖水平,最终将产生高糖血症⁽³³⁾。因此,低静息能量消耗,低脂肪氧化及胰岛素抵抗是肥胖的危险因素^(34,38)。

(二) 遗传因素与肥胖

肥胖有遗传倾向已是公认的事实。在人类肥胖中,遗传因素表现在两个方面,第一 罕见的畸形肥胖由基因改变所致;第二 遗传基质与环境互作导致肥胖发生。Bouchard等人⁽³⁵⁾研究认为,人群中体脂量和体脂%的差别受遗传决定约为5%,其中基因(决定代谢和食欲的基因)的影响约为25%。由此可见,体脂量在一定程度上受遗传的影响,但单纯基因的作用比较小。在不考虑儿童体重的情况下,父母一方肥胖(BMI 30)的,其成年肥胖的可能性比父母不肥胖的儿童高2倍多。严重肥胖家庭的儿童成年后肥胖的危险性更高,父母BMI 35的儿童,成年后肥胖的危险约为3倍,BMI 40的约为5倍。Stunkard的双生研究发现,单卵双生比双卵双生的体重相关性高,BMI差异的2/3应归因于遗传因素。遗传路径分析认为,决定体脂分布差异的60%的因素是不可遗传的,而约30%是可遗传的。在人类肥胖的遗传传递中,涉及单基因和多基因的遗传。多数认为,在决定身体总脂肪量方面,遗传因素不如环境重要,但是遗传因素对决定脂肪分布更重要。

对啮齿类动物研究发现,OB基因突变(不能产生Leptin或产生无功能活性的、断裂的Leptin)和Leptin受体基因突变(影响Leptin功能的发挥),会导致肥胖。一例OB基因缺陷导致的Leptin先天缺乏可造成儿童持续的饥饿和明显的肥胖⁽³⁶⁾,但对大量人类肥胖的研究表明,基因缺陷导致的肥胖非常少见。大多数肥胖患者并不缺乏Leptin,其OB基因编码区并未有突变;而且体重越重、体脂%越大,血Leptin水平越高。血Leptin与体脂%和BMI呈明显正相关,而且有性别差异,女性高于男性,但若按体脂%进行比较,男女血Leptin水平相同。基于现有的研究结果,多数学者认为,OB基因编码区的突变可能不是人类肥胖的主要原因。由于人类疾病很多与基因的非编码区有关,故对OB基因的非编码区包括内含子部分的深入研究,将有可能探寻到与肥胖有关的突变或多态性位点。

Leptin和其他激素一样,需要和特异性的受体结合才能发挥生物学作用。人类下丘脑有丰富的Leptin受体(OB-R),在其他部位如胰岛B细胞、大脑脉络丛、肝、肺、心、肾、睾丸、淋巴细胞和脂肪组织中都有Leptin受体表达,但水平较低⁽³⁷⁾。对Leptin受体基因研究表明,因受体基因缺损导致的肥胖并不多见。1998年对肥胖家庭的调查发现,一对19岁的双生,其Leptin受体基因突变造成

Leptin受体截短(缺乏跨膜和胞内部分)而丧失其正常受体功能。该肥胖患者的血 Leptin水平较高,而且不出现青春发育,生长素和促甲肾上腺素分泌也减少。由此可见,不仅体重调节需要有功能的 Leptin受体,而且对于性成熟及生长素和促甲肾上腺素分泌而言,也需要有功能的 Leptin受体的存在。

人类肥胖并非像遗传肥胖鼠那样由单基因突变所致,人类肥胖的遗传基础非常复杂,所以至今仍未找到与人类大多数肥胖直接相关的突变基因。

(三) 环境及行为因素对肥胖发生和发展的影响

肥胖的遗传倾向是毋庸置疑的,但一些研究发现,遗传对于个体体重和体脂差异的贡献仅为 25%~40%,即肥胖仅在特定环境下,由相关基因介导。具有潜在肥胖遗传素质的个体,在食物缺乏和/或体力活动大的情况下会变瘦,而无肥胖遗传素质的个体,在有美味高热量食物摄入和/或无体力活动的情况下可能会变胖。所以在肥胖发生、发展及减肥过程中,外界环境的影响是一个不可忽视的重要因素。

肥胖是能量摄入与能量消耗之间平衡失调的结果,是由于人体摄入的热量超过了机体所消耗的热量,过多的热量在体内转变为脂肪大量积累造成的。成年人单纯性肥胖除遗传因素外,主要是由不良的行为方式引起的;由不良生活习惯而引发的儿童肥胖,约有 80%将会延续为成年人肥胖⁽¹⁶⁾。美国人是世界上最胖的人群之一。对此现象的解释是:首先,拥有汽车的人比例高,并用大量时间看电视,因此能量消耗比其他国家的少;第二,膳食的质和量也有差别,高热量食物摄入过多。大量研究表明,虽然胖人的能量消耗大于瘦人,但其摄入的能量更多。静息代谢率主要依赖于瘦体重的大小。肥胖者伴随着肥胖的发生其瘦体重也相应增加,他们需要更多的能量来满足身体的需求。另外,在站立和行走等身体活动中,肥胖者要克服增加的体重负担也需要消耗较多的能量。因此,与正常人相比,肥胖者总的能量消耗增多⁽³⁸⁾。尽管胖人的能量消耗高于瘦人,但是其食物摄入量更多,不仅一餐的食物量较大,而且吃的也较快。

值得注意的是,成年男女随着年龄的增加,每 10年其基础代谢率分别降低 2%和 3%,即机体基本的能量消耗会逐渐降低,若食物摄入量没有随着减少,则随着年龄的增加,肥胖发生率也会增加。

四、防肥减肥的理论基础与实践

能量平衡的改变总是以体脂储存量的改变来体现的。因此,防肥减肥的研究应主要从减少能量摄入和增加能量消耗两个方面入手,避免或减少能量以脂肪形式贮存。

在探讨防肥减肥问题之前,应明确两个概念,即减肥和减重。减肥是减少体内多余的脂肪,与瘦体重无关;而减重是降低体重,与瘦体重有关,在减少体脂重的同时,可能也减少瘦体重。瘦体重是人体维持静息代谢率的有效成分,因此,科学的减肥方法应尽可能减去多余的脂肪而保持瘦体重。

1. 减少能量摄入

控制饮食(节食)和服用一些抑制食欲和消化吸收的药物可减少能量的摄入。目前较为流行的药物减肥虽然在肥胖治疗中作用明显,但由于常伴有严重的副作用(Kenette,1998),只适用于严重肥胖或具有其他并发症的患者。对于中轻度肥胖者不提倡使用药物,对于儿童肥胖更是如此。单纯节食减肥,往往在减少脂肪的同时,会使瘦体重下降,基础代谢率下降(15%~20%),影响健康^(39~40),因此儿童减肥,不提倡采用节食的方法。减肥的目的是减少体内的脂肪含量,而不是瘦体重,因此在减重的同时保持瘦体重不变才是科学的减肥方法。因运动能增加能量消耗,增加瘦体重,所以有氧运动配合抗阻力量练习作为防肥减肥的一种合理手段已开始被广泛认可。

2. 增加能量消耗

人体的能量消耗主要有以下几部分构成:安静状态下能量消耗、运动时能量消耗、食物生热效应、寒冷生热和应激产热。其中任何一种作用加强都会增强脂肪的分解和利用。多年来,科学工作者试图通过各种手段以达到增加能量消耗、促进脂肪分解的目的。其中体力活动水平将影响体脂%。在体力活动时,通常体脂减少而瘦体重增加,但在体力活动结束后,此过程逆转。在发生这种体脂与瘦体重之间转变的同时,有可能体重不变。因此,在成年期保持有规律的体力活动,尽管体重没有变化,但也可以达到预防或减少体脂增加的目的(图8-2)。

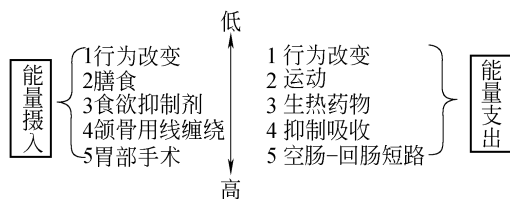


图 8-2 肥胖治疗与相对危险性示意⁽¹⁷⁾

五、科学健康的防肥减肥手段——体育运动

(一) 运动减肥健体实践

1. 运动对体重及体脂%的影响

20世纪 80年代以来,越来越多的文献报道,运动能有效地控制体重和体脂%,其效果在较大程度上依赖于所采用的运动方式、运动强度、持续时间及运动频率。坚持运动减肥,一年平均能减少 3.2 kg体重、5.2kg脂肪和 5.8%的体脂%,同时可获得 2.0 kg的瘦体重(表 8-8)。

表 8-8 运动减肥效果一览表

作者及时间	研究性质	平均体重变化 / (kg/wk)	平均体脂变化 / (kg/wk)	平均相对脂肪 变化 (%) /wk
Epstein 等人 1980年	综述文章 16项 研究	- 0.09		- 0.09
Hadjilova 等人 1982年	个体研究 32名 肥胖妇女	- 1.93	- 1.71	- 1.17
Wilmore 1983年	综述文章 46项 研究	- 0.06	- 0.13	- 0.10
Hagan等人 1986年	研究论文 超重 受试者	男 - 0.03 女 - 0.05	- 0.02 - 0.12	- 0.01 - 0.12
Ballor等人 1991年	综述文章 53项 研究	男 - 0.08 女 - 0.05	- 0.10 - 0.10	- 0.09 - 0.13
Lee等人 1994年	研究论文 197 名肥胖男性	- 0.63	- 0.60	- 0.49

2. 运动对体脂分布的影响

Visser等人 1997年对 2 317名 55~85岁人群的腰围、臀围、腰围臀围比(WHR,腰围/臀围)及体力活动等情况进行调查发现,腹部脂肪积累与体力活动,尤其是具有一定强度的体育运动呈负相关。Ross等人 1994—1996年采用核磁共振影像技术测量人体皮下脂肪、内脏脂肪及肌肉组织量,并对 57名男女肥胖者进行节食和运动减肥效果的研究。结果表明,单独节食、节食加有氧运动或加抗阻力量运动都能有效地降低体重(降低 10%)、减少皮下脂肪组织量(减少 25%)和腹部脂肪组织量(减少 35%),而且腹部皮下脂肪组织及腹部内脏脂肪组织优先动员。由于单独节食减肥的同时,也减少了瘦体重和上下肢的肌肉组织量,而运动减肥的同时却增加肌肉组织量,所以控制饮食加运动的减肥方法更有效。此方法也是目前最流行的、最科学的防肥减肥的方法。动物研究⁽⁴¹⁾发现 9周系统游泳运动能减少青年大鼠腹部内脏脂肪垫的脂肪积累,但停止游泳运动 2周后腹部脂肪垫的脂肪积累增多(表 8-9)。因此若想获得理想的防肥减肥效果,应持之以恒地进行适宜的体育运动。

表 8-9 各组大鼠体重 (g)及脂肪垫相对重量 (%) 比较

指 标	9周对照组	9周运动组	7周运动 2周不运动组
样本数 (只)	8	8	12
实验前体重	148.75 ± 12.75	150.71 ± 14.27	142.50 ± 8.92
实验后体重	410.00 ± 17.32*	345.83 ± 24.78* #	379.73 ± 28.55#
体重增加总量	261.25 ± 27.35*	198.33 ± 27.33* #	237.00 ± 25.14#
肾周脂肪垫	1.65 ± 0.34* ☆	0.57 ± 0.18* #	1.15 ± 0.28# ☆
附睾脂肪垫	1.19 ± 0.14* ☆	0.61 ± 0.12* #	0.96 ± 0.18# ☆
总脂肪垫	2.84 ± 0.35* ☆	1.18 ± 0.28* #	2.11 ± 0.45# ☆

注 : * 代表与对照组的比较 , $P < 0.05$; # 及 ☆ 代表彼此间的比较 , $P < 0.05$

3. 运动对血脂异常的影响

肥胖患者多伴有血脂异常 , 即血浆甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TCH) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 升高 , 而高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 降低等现象。因 LDL 对动脉管壁内膜有侵蚀作用 , 而且易在动脉管壁内沉积形成脂斑 , 所以血脂异常是诱发动脉粥样硬化和冠心病的危险因素。长期有氧运动可促进血浆 TG 水解、减少血浆 LDL 含量、增加血浆 HDL 含量 , 改善血脂异常 , 因血浆 HDL 有防止动脉粥样硬化的作用 , 所以血 HDL 升高及 LDL 降低能够使肥胖者减少并发动脉硬化及冠心病的危险性。

(二) 运动减肥健体机制概述

人体体脂储存量的改变体现了能量平衡的改变。若能量收支平衡 ($EI = EE$, EI 为摄入的能量 ; EE 为支出的能量) 则体重保持不变 , 若 $EI > EE$ 则体重增加 , 体脂积累 ; 若 $EI < EE$ 则体重降低。 EE 包括静息代谢消耗的能量 (RMR)、食物生热效应 (TEF) 和运动生热效应 (TEA) , 即 $EI = RMR + TEF + TEA$ 。大量研究提示 , 运动不仅增加等式右侧的能量消耗 (TEA) , 而且可通过提高 RMR 增强 TEF 以及降低食欲减少 EI 而对能量平衡公式的两侧都有影响。

1. 运动增加能量消耗

一般情况下 , 即使轻微的体力活动也能使机体多消耗 10% ~ 20% 的能量 , 而剧烈运动时消耗的能量可达到静息状态下的几倍至几十倍。在从事体育活动时 , 依个体体重、运动方式、运动强度及持续时间的不同所消耗的能量有所差异。若体重为 60 kg 的人进行 30 min 的慢跑 (200 m / min) , 大约消耗 400 kcal 的热量。从理论上讲 , 减掉 1 kg 体脂 (200 g 水分和 800 g 脂肪) , 要消耗 7 200 kcal 的热量。若

在饮食量不变的情况下,每周进行 5 次这样的慢跑,减掉 1 kg 体脂约需 1 个半月。所以长期从事有规律的体育运动,其所消耗的能量积累起来相当可观。

运动时交感肾上腺系统的活动增强,促进了机体的分解代谢供能,增加能量消耗,运动结束后组织代谢仍保持较高水平直至 24 h。运动后组织代谢保持较高水平,会增加安静时的耗氧量,即过量氧耗 (EPOC)。对于运动总能量消耗来说,EPOC 发挥着重要作用。目前人们已开始关注 EPOC 在控制体重方面的重要性,对 EPOC 现象的解释也很多(杨锡让,实用运动生理学),值得注意的是运动对 UCP 的影响很可能与 EPOC 现象有关。因 UCP 可以使氧化磷酸化脱耦联,将储存的能量以热能的形式释放,提高静息代谢率;而且动物研究发现,一次性跑台或游泳运动后 UCP_3 mRNA 暂时性表达高⁽⁴²⁻⁴⁴⁾;小鼠经 2 周游泳训练后,在最后一次游泳结束后 3 h 内发现,伴随着能量消耗、脂类和糖类利用率的提高, UCP_3 mRNA 表达水平提高 14~18 倍,24 h 又恢复到静息水平。虽然急性运动提高 UCP_3 mRNA 表达,然而长期运动训练却降低肌肉 UCP_3 mRNA 的表达⁽⁴⁵⁾。目前对运动影响 UCPs 基因的表达、影响机制及影响体脂%的研究还很少,若想对运动是通过影响 UCPs 的作用来发挥其降低体重、减少体脂的作用予以肯定,还需进一步的研究。

2. 运动对静息代谢率的影响 (表 8-10)

表 8-10 运动对静息代谢率的影响 (Poehlman E T 1991)

受试对象	实验前饮食量 (kcal /day)	节食饮食量 (kcal/day)	2周后的 RMR	节食和体育 运动	2周后的 RMR
肥胖患者	2 000 ~ 3 250	500	为节食前的 87%	60% $V_{O_2\max}$ 30 min	回升

1 kcal = 4 186.8 J

运动不仅增加能量消耗,还能提高静息代谢率。运动后的高静息代谢率状态可持续 1~2 h 甚至十几小时。一般情况下,静息代谢所消耗的能量约占每天能量消耗的 60%~70%。若 RMR 仅增加 1%~2% 就可能在长期的体重调控方面起重要作用。几十年的减肥实践证实,单独依靠减少能量摄入(节食)来减肥,其效果往往因 RMR 的降低而抵消;RMR 与瘦体重密切相关,体育运动,尤其是抗阻力量训练有助于维持节食期间的瘦体重,即维持了 RMR。

在影响机体 RMR 的因素中,脑胰岛素和 Leptin 都起重要的作用。中枢注射胰岛素或 Leptin,或外周注射 Leptin 均提高 RMR,增加能量消耗。其可能机制是,胰岛素或 Leptin 作用于中枢后,增加交感神经系统活性,外周去甲肾上腺素的释放增加,激动脂肪细胞上的 β_3 受体,使 UCP 的表达增加,将大量储存的能量

转变为热量释放出去。何玉秀等人⁽⁴⁵⁾研究表明,60 min负重3%体重的游泳运动后,有50%~62.5%的大鼠脑胰胰岛素水平增高,运动结束3 h后还未恢复到对照水平(表8-11)。

表8-11 游泳运动对大鼠血、脑胰胰岛素水平的影响

分组	N	血 INS ($\mu\text{IU/mL}$)	脑脊液 INS ($\mu\text{IU/mL}$)	血 INS 脑脊液 INS
C	6	44.02 \pm 16.50	16.30 \pm 1.42	0.43 \pm 0.22
0hr	8	21.34 \pm 10.11*	35.50 \pm 5.88* #	1.96 \pm 0.83* #
1hr	8	21.04 \pm 6.00*	31.00 \pm 1.07* ⚡	1.56 \pm 0.36*
3hr	8	24.63 \pm 9.09*	24.00 \pm 6.41* #⚡	1.11 \pm 0.44* #

注: * 代表与对照组的比较, $P < 0.05$; #及⚡代表彼此间的比较, $P < 0.05$

3. 运动对能量摄入(食欲)的影响

研究发现,胖人和瘦人进行固定自行车运动后,瘦人增加食物摄取量以弥补运动时的能量消耗,而胖人食欲却下降,食物摄取量减少(Durant, 1982)。提示不同体脂%及不同体脂分布的人在运动影响食欲方面的反应不尽相同。一般平时不运动的人在运动后24 h内食物摄取量比平时不运动时少;有一定强度的运动对肥胖者而言可能有抑制食欲的作用。动物研究证实,大强度有氧运动后脑胰胰岛素增加。脑胰胰岛素可通过抑制强摄食刺激因子——神经肽Y mRNA的表达,减少神经肽Y分泌而降低食欲,减少摄食量。

(三) 运动减肥健体机制的研究进展

1. 神经内分泌机制研究

适宜的体育运动不仅增加能量消耗,而且还可以通过影响神经内分泌系统的功能活动来改善机体代谢。脑胰胰岛素是脑肠肽类激素之一。虽然对外周胰岛素与脑胰胰岛素的关系尚有争论,但有研究表明,健康大鼠安静状态下,脑脊液胰胰岛素浓度低于血胰胰岛素浓度,二者比值小于1。何玉秀等人⁽⁴⁵⁾研究发现,大鼠60 min游泳运动后,脑脊液胰胰岛素浓度升高,而血胰胰岛素浓度下降,二者比值大于1,并且都显著大于对照组($P < 0.05$),而且运动组大鼠脑脊液胰胰岛素及C肽水平也显著升高,提示游泳运动可能引起脑胰胰岛素分泌,也可能促进外周胰岛素向脑部转移。脑胰胰岛素与Leptin有类似的作用,动物中枢注射后都有降低食欲、减少进食、增加能量代谢、降低体重、减少体脂积累的作用。

2. 氧化应激产热机制研究

60 min有氧游泳或跑台运动能够促进大鼠骨骼肌UCP₃ mRNA表达,而且

在运动结束后恢复期的表达呈时相性变化。游泳运动后即刻、1、3、6和12 h, UCP_3 mRNA表达水平分别显著提高了155.80%、173.60%、252.40%、165.80%和129.10% ($P < 0.01$)。跑台运动后即刻、1、3、6和12 h, UCP_3 mRNA表达水平也分别显著提高了60.70%、59.50%、81.80%、44.40%和62.30% ($P < 0.01$)。因UCP可以使氧化磷酸化脱耦联,将储存的能量以热能的形式散发,所以推测运动后机体持续1~2 h甚至十几小时的高静息代谢率状态可能与游泳或跑台运动后骨骼肌 UCP_3 mRNA持续过表达有关,而且运动后骨骼肌 UCP_3 mRNA持续过表达是EPOC现象的一个原因。运动通过提高运动过程中和运动结束后恢复期大鼠骨骼肌 UCP_3 mRNA的表达,增加能量消耗,也可视为运动减肥防肥机制之一^(43~44)。两种方式运动对 UCP_3 mRNA表达影响效果的比较表明,游泳运动对运动结束后骨骼肌 UCP_3 mRNA过表达影响更大。提示水中运动比陆上运动能消耗更多的能量,而且由于水有浮力以及水中水平位的运动可以减小肥胖者过大的体重对下肢关节的损害。因此,在选择运动方式进行运动减肥时,建议多进行游泳运动。

运动对骨骼肌 UCP_3 mRNA表达的影响受到许多因素的制约。其中有氧运动引起的血游离脂肪酸浓度的增加可促进 UCP_3 mRNA的表达。60 min 65%~75% V_{O_2max} 跑台运动后即刻、1、3、6和12 h,血清FFA浓度分别显著提高了192.80%、144.00%、206.40%、318.50%和352.50% ($P < 0.01$)。提示有氧跑台运动能够动员较多的FFA供能;空腹运动后血清FFA浓度增加的时相性变化,并保持12 h之久,有利于脂肪的消耗,减少脂肪积累。相关分析表明:运动后血清FFA浓度的时相性变化趋势与大鼠骨骼肌 UCP_3 mRNA表达水平的时相性变化趋势有一定的内在联系,呈显著中度相关($R = 0.620, P < 0.001$)。这从一个方面也验证了FFA在调节 UCP_3 mRNA表达中的促进作用(Banet M L, 1998; Weisle DS, 1998)。此外,很多因素影响UCPs的表达,如核苷酸、交感神经活动、去甲肾上腺素(NE)、 β_3 肾上腺能受体(β_3AR)、选择性 β_3 肾上腺能受体激动剂、脂肪酸、cAMP、GLUT₄、甲状腺激素、胰岛素、肥胖抑素(Leptin)、雄性睾酮等。对这些因素的分析研究能为明确运动减肥机制、制定科学的运动处方提供依据。

3. 运动对OB基因表达及血Leptin水平的影响

研究发现OB mRNA仅在脂肪组织中表达,即在全身皮下、网膜、腹膜后和肠系膜脂肪组织中表达。其表达水平与脂肪细胞的分化程度密切相关。完全分化的脂肪细胞高水平表达。促进OB基因表达和血Leptin水平升高的因素有摄食、胰岛素、糖皮质激素、下丘脑损伤、OB基因或Leptin受体基因突变等;降低OB基因表达及血Leptin水平的因素有禁食、寒冷刺激、细胞内cAMP和 β_3 受体激动剂等。

目前关于运动训练是否影响OB mRNA表达的研究多为动物试验,结果显示,运动对脂肪组织OB mRNA表达有下调趋势。何玉秀等人⁽⁴⁵⁾发现一次游泳

运动后 OB mRNA 表达水平降低,运动结束 3 h 后,有恢复并升高的趋势。Friedman 等 (1996 年) 的研究显示,经 70% $V_{O_{2max}}$ 耐力运动的肥胖和瘦型大鼠与不训练的对照组大鼠相比,皮下脂肪组织中 OB mRNA 表达下降,血 Leptin 的浓度也下降。Zachwieja 等 (1997 年) 实验证实,雄性 OM 和 S5B P_1 大鼠进行 7 周跑轮训练,脂肪组织 OB mRNA 表达下降。提示运动可影响 OB 基因的表达,但确切机制尚不清楚 (表 8-12)。机体运动不仅增加能量消耗,其本身就是一种应激活动。在该应激活动过程中,神经-内分泌系统都会产生较为深刻的变化,尤其是与调节能量代谢有关的激素,都会在某种程度上发生改变。当运动强度达到 50% ~ 70% 最大吸氧量时,交感肾上腺素能系统兴奋性明显提高,血浆肾上腺素和去甲肾上腺素浓度也显著增加。机体一方面通过刺激肾上腺素能受体,提高激素敏感脂肪酶的活性,加强脂肪动员和脂肪分解以满足机体运动时能量消耗增加的需要;另一方面通过降低血浆胰岛素浓度来减弱血浆胰岛素的抗脂解作用而增加脂肪分解供能。由于血浆胰岛素、糖皮质激素及交感-肾上腺素能系统的活动均影响 OB mRNA 表达,所以运动时脂肪组织 OB mRNA 表达水平是对运动时神经-内分泌变化的综合反应。其中包括肾上腺素能受体介导的儿茶酚胺促脂解作用加强而引起脂肪组织 OB 基因表达的抑制反应。运动结束后,交感-肾上腺素能系统的活性逐渐降低,血浆胰岛素、糖皮质激素等恢复正常,以及肾上腺素能对 OB mRNA 表达的抑制作用减弱使 OB mRNA 表达恢复正常。所以,运动能通过改变某些对能量代谢有调控作用的激素的合成与分泌,以及激素与其受体的有效结合能力来调节能量平衡。

表 8-12 一次游泳运动影响 OB 基因表达的实验研究比较

作者	研究对象	运动方式	运动时间	分组	禁食	取材部位	研究结果
Zheng D H 等 1996	SD 大鼠 雌、雄性 250 ~ 300g	跑台 30m/min 8% 坡度	2hr 1hr	0hr	否	附睾脂肪垫 肾周脂肪垫	训练组比对照组降低 30%,无性别差异
				3hr C			
何玉秀等 1996	SD 大鼠 雄性 248 ~ 275g	游泳负荷 3% 体重	1hr	0hr	是	附睾脂肪垫 肾周脂肪垫	即刻组降低
				1hr			58%
				3hr C			1hr 升高 43.50% 3hr 升高 56%

运动是否影响人体血 Leptin 水平的研究结果不尽一致,随运动形式、强度及持续时间的不同而有差别。Dirlewanger 等⁽⁴⁶⁾ (1999 年) 对 11 名健康受试者 (4 男, 7 女) 进行 3 天的 60W 功率自行车运动。分 3 组: 每天 1 次 30 min 组; 每天 2 次 30 min 组和不运动对照组。结果显示,血 Leptin 浓度无明显差异。Gutin 等⁽⁴⁷⁾ 对

34名肥胖儿童进行为期4个月的运动训练,结果发现第4个月的血Leptin水平下降,停训后4个月内有所回升,且训练前后血Leptin水平与体脂量呈正相关。Pasmann等报道,15名肥胖男性经过4个月中等强度的运动训练(每周3~4次,每次1h)后,血Leptin水平也是下降。而Landt等⁽⁴⁸⁾对12名健康男子进行运动试验发现,2h70% V_Qmax强度的功率自行车运动后即刻,血Leptin水平比运动前低8.3%,6h后恢复到运动前水平,但与不运动的对照组相比,无显著性差异。

运动如何影响Leptin发挥其生物学功能,运动是否可以影响Leptin受体与Leptin结合能力,运动对Leptin抵抗有什么影响,不同的运动方式、运动强度及运动持续时间对Leptin分泌和由外周向中枢转运有何影响,都将是今后研究的课题。

4. 运动对脂肪代谢影响的研究

体内脂肪是有氧运动的主要供能物质,以两种方式供能:即肌肉细胞中储存的甘油三酯和由脂肪组织中的甘油三酯转变并转运入血的游离脂肪酸。在持续时间长的运动中,脂肪组织中的甘油三酯被动员,使血中游离脂肪酸的含量增加以满足供能需要。有氧运动可以加强儿茶酚胺的效应,提高脂肪细胞内环一磷酸腺苷(cAMP)的水平,从而激活脂肪三酯脂肪酶的活性,促进脂肪的分解。运动使内源性脂蛋白酯酶活性增加,使肌细胞内三酰甘油的水解能力增强。运动还可降低葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性,该酶可提供还原型辅酶NADPH作为供氢体合成脂肪酸,故该酶活性的降低,实质上是抑制了脂肪酸的合成。此外,运动还可促使一磷酸甘油氧化,而一磷酸甘油是合成甘油三酯的必需成分,因此运动可减少甘油三酯的合成。

六、减肥健体与运动处方

(一) 减肥健体运动处方的制定原则

1. 运动处方

运动处方是根据参加运动者的体质、健康情况以及要达到的目的,以处方的形式确定的运动方式、运动强度、持续时间、运动频率和注意事项。它是运动者进行身体活动的指导性条款。

2. 减肥健体运动处方

减肥健体运动处方的目的是减少体内脂肪积累,强健身体,提高健康水平。

3. 制定减肥健体运动处方的原则

制定减肥健体运动处方时应遵循下列原则:

(1) 安全性

所制定的运动强度、持续时间和练习频率应在参加者体质健康和心肺功能

的安全范围之内。运动强度一般为最大心率的 60% ~ 85% ,或 $V_{O_{2max}}$ 35% ~ 70% ,或 3 ~ 6 梅脱 (METs)。各种体力活动见表 8- 13。由于肥胖者对运动强度的耐受性差异很大 ,在运动处方实施之前应进行运动耐力试验 ,这样不仅能显示心肺功能有无异常 ,而且也可以表明参加活动者的最初的运动能力。通常练习频率为每周 3 ~ 6 次 ,每次运动持续时间约为 30 ~ 60 h。

表 8- 13 某些活动的能量消耗 (以 METs表示)

METs	活动类型	具体活动
0.9	不活动	睡觉
1.0	不活动	静坐、听课、看书、聊天、看电影电视、打电话等
1.2	不活动	原地站立
2.5	家务活动	擦地板、准备饭菜、购物
4.5	体力活动	上下楼梯
4.0	体育活动	伸展体操 ,瑜伽
4.0	骑车	上下班 , < 10 mph
8.0	骑车	适度用力 , 12 ~ 14 mph
12.0	自行车赛	16 ~ 19 mph,竭尽全力
3.0	功率自行车	50 W ,非常轻松
5.5	功率自行车	100 W 稍微用力
7.0	功率自行车	150 W 适度用力
10.5	功率自行车	200 W 非常用力
12.5	功率自行车	250 W 非常非常用力
3.0	舞蹈	交际舞 (慢步)
5.5	舞蹈	交际舞 (快步)
2.5	弹奏乐器	弹钢琴
3.0	运动项目	保龄球
4.0	运动项目	乒乓球、太极拳、排球比赛
6.0	运动项目	篮球 (一般性玩)、网球双打、徒步旅行、快走
8.0	运动项目	篮球 (比赛)、网球单打、跳绳 (慢)
10.0	运动项目	足球比赛、跳绳 (适中)
12.0	运动项目	跳绳 (快)
6.0	游泳	一般性游泳娱乐活动
8.0	游泳	仰泳 (一般性活动)
10.0	游泳	蛙泳 (一般性活动)
12.0	游泳	蝶泳 (一般性活动)

(2) 可接受性

运动方式应使参加者感兴趣,能坚持下去,运动费用能够承受。走步、跑步、跳绳、骑自行车、有氧健身操、太极拳、交际舞、游泳、保龄球、爬山以及各种球类活动等都是肥胖者减肥健身的常选活动项目。这些全身性、低强度和长时间的活动能刺激脂肪代谢,增加能量消耗,增强心肺功能。

(3) 有效性

即通过一段时间的运动,体重,特别是体脂量下降,心肺功能及体质健康程度提高。在训练时间安排上,要根据肥胖者的肥胖程度、预期减肥要求及个体可接受的运动强度和频率来安排总的训练时间,可从数周至数年。由于机体存在生物节律周期,参加同样的运动,下午与晚上比上午多消耗 20% 的能量,因此运动减肥活动易安排在下午或晚上。

(二) 建议

在实施运动减肥计划的过程中,应注意饮食调整,在满足机体营养需要的基础上,尽量减少热量的过多摄入;

减肥健体运动方式应以有氧运动为主,也要结合抗阻力量练习,即在增加能量消耗的基础上,增加瘦体重。

应长期坚持体育锻炼才能维持减肥效果。因为运动引起的血脂降低,在停止运动后很快回升,血脂一提高,便会启动脂肪细胞的肥大过程使减肥成效付之东流,所以运动减肥健体应持之以恒。

(三) 儿童肥胖的防治措施

儿童时期肥胖是成年时期肥胖的一个重要危险因素。我国肥胖儿童人数逐年增加,在某些地区已达儿童总数的 20%,因此防治儿童肥胖尤为重要,应采取措施进行防治。丁宗一和蒋竞雄等儿童肥胖问题研究专家们在对儿童单纯性肥胖成因分析后认为,能量摄入过多和体育活动不足是造成现阶段儿童单纯性肥胖的主要因素,所以儿童单纯性肥胖的防治应从饮食行为及运动行为干预入手。

1. 预防措施

开展肥胖与健康知识教育,改变不良的生活方式、饮食习惯和不合理的膳食结构;

提高对危险易感人群的识别,并及时给予医疗监督。

2. 治疗措施

应采取饮食指导、运动处方和行为矫正相结合的综合干预措施。对儿童单纯性肥胖的干预指导思想应立足于保证正常生长发育、增强体能、促进体育运动能力、稳定匀速降体脂的原则,而勿为追求短时间显效,过分节食或增大运动量而影响生长发育。

3. 建议

应加强对家长进行“肥胖危害和肥胖控制”知识的宣传和教育,指导家长改善家庭饮食结构,帮助儿童矫正不良饮食行为。学校应开展形式多样的趣味体育活动,让更多的学龄儿童主动自愿地参加体育活动。对胖学童应给予特别指导,组织他们进行每日不少于 60 min,活动强度为最高心率 65% 的减肥强身锻炼。

总之,单纯性肥胖——这种现代文明病将会在科学的健身体理论指导下,得到一定程度的控制。通向高质量生活的大门正在打开,人们有希望,也有理由得到更好的、更健康的生活。

推荐读物

1. 杨锡让,傅浩坚主编.运动生理学进展——质疑与思考.北京:北京体育大学出版社,2000
2. cott K.Powers,Edward T.Howley原著,林贵福等编译.运动生理学(第四版).台湾:美商麦格罗·希尔国际股份有限公司台湾分公司,艺轩图书出版社,2002
3. William D.McArdle, Frank I.Katch, Victor L.Katch著. Exercise physiology—energy, nutrition, and human performance (第五版). Lippincott Williams & Wilkins, 2001
4. Frank J.Cemy, Harold W. Burton著. Exercise physiology for health care professionals, Human Kinetics, 2001
5. 曲绵域等主编.实用运动医学.北京:科学技术出版社,1996
6. 杨静宜,戴红编著.体疗康复.北京:北京体育大学出版社,1996
7. 苏静怡主编.心血管疾病的病理生理基础和发病机制.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1994
8. Ekhard E.Ziegler等著,闻芝梅,陈君石主译.现代营养学(第七版).北京:人民卫生出版社,1999
9. 杨锡让主编.实用运动生理学(修订本).北京:北京体育大学出版社,1998
10. 裔程洪编著.跟专家练——健美、减肥、健身.北京:北京体育大学出版社,1998

参考文献

1. 苏任伟.国外医学卫生学分册.1998,25(2):70~71
2. 程光远.肥胖与防治.国外医学卫生学分册,1998,25(2):72~73
3. Lew EA,1979

4. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women. Arch Int Med, 1995, 122: 481 ~ 486
5. Despres J P, Moorjani S, Lupien P J et al Regional Distribution of Body Fat, Plasma Lipoproteins, and Cardiovascular Disease. Arteriosclerosis, 1990, 10: 497 ~ 511
6. Kennel WB, D Agostino RB, Cobb JL. Effect of weight on Cardiovascular Disease. Am J Clin Nutr, 1996, 63 (Suppl. 4) : 19s ~ 22s
7. Willett WC et al Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk with the "Normal" Weight Range. J Am Med Assoc, 1995, 273 (6) : 461 ~ 465
8. Ueshima H et al Mortality of cardiovascular disease in respect of BMI. Research report of the grant of Ministry of Health and Welfare, 1998, Tokyo Japan.
9. Willett WC et al Guidelines for healthy weight. N Eng J Med, 1999, 341: 427 ~ 433
10. Sedlitz II, et al The immune status of patients with obesity. Vraeh Deb, 1990, 9: 71 ~ 73
11. Tanaka S, et al Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. Int J obesity, 1993, 17: 631 ~ 636
12. 董砚虎等. 肥胖的新定义及亚太地区肥胖诊断的重新评估与探讨. 实用糖尿病杂志, 2001, 9(2) : 3 ~ 6
13. 曹建平等, 2000
14. Caterson ID, Management Strategies for Weight Control, Eating, Exercise and Behavior, Drugs, 1990, 39 suppl 3: 20 ~ 32
15. 向红丁. 肥胖与代谢综合症——中国之现状. 现代康复, 2001, 5(7) : 12 ~ 14
16. 马云波, 高峻岭. 儿童肥胖症的研究现状. 实用儿科临床杂志, 1999, 14(1) : 54 ~ 56
17. 闻芝梅, 陈君石. 主译 George A. Bray 著 现代营养学 (第七版). 北京: 人民卫生出版社, 1998
18. 王惠琴, 刘平, 沈家芹等. 学龄儿童肥胖及销售指标的探讨. 中国校医, 1993, 7(3) : 4 ~ 7
19. 孟昭桓. 对儿童少年肥胖判定方法的评价. 中华预防医学杂志, 1998, 32(3) : 185 ~ 186
20. 孟昭桓, 王远琴, 宋庆伟等. 国内外 10 种肥胖判定标准的比较. 中国公共卫生, 1995, 11(4) : 147 ~ 149
21. Zhang YY, Proenca R, Maffei M, et al Positional cloning of the mouse obese

gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 373 ~ 425

22. Campfield LA, et al Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995, 269: 546 ~ 549

23. Ramsay JJ, et al Different central and peripheral responses to Leptin in the rhesus monkeys: brain transport may be limited. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(9): 3230

24. Haszard D, Lynch C, et al Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 1997, 88: 131

25. Stenbock W, et al Low basal metabolic rate is associated with low levels of uncoupling protein-2 mRNA levels in humans. *Int J Obesity*, 1998, 22 (Suppl 3): 15

26. Bar P, et al Relationship between uncoupling protein-2 mRNA expression and resting metabolic rate in obese woman. *Int J. Women. Int J. Obesity*, 1998, 22 (suppl 3): 60

27. Nordfors L, et al Reduced gene expression of UCP₂ but not UCP3 in skeletal muscle of human obese subjects. *Diabetologia*, 1998, 41(8): 935 ~ 939

28. Trisha Gura. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science*, 1998 May, 29, 280: 1369 ~ 1370

29. 郑以漫等. 解耦联蛋白-2基因 Ala5Val变异与中国人2型糖尿病患者葡萄糖兴奋后胰岛素分泌功能的关系. *中华内分泌代谢杂志*, 1999, 15(4): 199 ~ 202

30. Rentsch J, Levens N, et al Recombinant ob- gene product reduces food intake in fasted mice [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 1995, 214: 131

31. Weisle DS, Bukowski TR, et al Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J. Clin. Invest*, 1995, 96: 2065 ~ 2070

32. Guesbeck, Nicole R., Matthew S. Hickey, Kenneth G. MacDonald等. Substrate utilization during exercise in formerly morbidly obese women. *J Appl Physiol*, 2001, 90: 1007 ~ 1012

33. 孙志娟, 黄之瑜. 肥胖的研究进展. *生理科学进展*, 2001, 32(1): 39 ~ 44

34. Colberg SR, Simoneau JA, Thaete FL, Kelley DE. Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity. *J Clin Invest*, 1995, 95(4): 1846 ~ 1853

35. Bouchard C. *Int J Obes*, 1988, 12: 205

36. Montague CT, *Nature*, 1997, 387: 903

37. Tartaglia LA, Dambroski M, Wang X, et al Identification and expression con-

ing of a leptin recaptor, OB- R .Cell, 1995, 83:1263 ~ 1271

38. Jéquier E :Energy expenditure in obesity .Clin Endocrinol Metab, 1984, 13: 563 ~ 580

39. 彭丽 ,几种不同减肥方法及其效果评价 .体育学刊 ,2001, 8(2) :44 ~ 45

40. 阎智力 ,运动与减肥健身 .体育科学 ,1998, 18(3) :90 ~ 91

41. 何玉秀 ,白文忠 ,姚玉霞 ,运动对腹部脂肪积累及肥胖基因表达水平的影响 .体育科学 ,1998, 18(4) :69 ~ 72

42. Tsuboyama- Kasaoka N, et al Up- regulation of uncoupling protein 3 (UCP₃) mRNA by exercise training and down- regulation of UCP₃ by denervation in skeletal muscles. Biochem .Biophys. Res. Commun, 1998, 247(2) :498 ~ 503

43. 何玉秀 ,张雪琳等 .有氧游泳运动对大鼠骨骼肌 UCP₃ mRNA 表达水平的时相性影响 ,2002年第 9届全国运动医学学术会议论文摘要汇编 ,304

44. 张雪琳 ,何玉秀等 .有氧跑台运动对大鼠骨骼肌 UCP₃ mRNA 表达水平的时相性影响 .2002年第 9届全国运动医学学术会议论文摘要汇编 ,305

45. 何玉秀 ,白文忠 ,乔丽敏 .系统运动减肥过程中学、脑胰岛素水平的改变 .体育科学 ,1998, 18(3) :75 ~ 79

46. Dirlwanger M ,Di Vetta V ,Giusti V , et al Effect of moderate physical activity on plasma leptin concentration in humans. Eur J Appl Physical, 1999, 79: 331 ~ 335

47. Gutin B ,Ramsey L ,Barbeau P , et al Plasma leptin concentration in obese children: changes during 4- mo periods with and without physical training. Am J Clin Nutr, 1999, 69: 388 ~ 394

48. Landt M ,Lawson GM ,Helgeson JM , et al Prolonged exercise decreases serum leptin concentration. Metabolism, 2000, 49(3) :395 ~ 399

49. 张雪琳 ,何玉秀 .UCPs在肥胖防治中的作用研究进展 .中国运动医学杂志 ,2002, 21(1) :66 ~ 69

50. 中国学生体质与健康研究组 .1995中国学生体质与健康调研报告 .长春 :吉林科学技术出版社 ,1996

51. Dullon AG , et al Skeletal Muscle UCP- 2 and UCP- 3: Candidate gene for substrate utilization rather than thermogenesis. 8th International Congress on Obesity. Hot Topic. Abstracts, 1998, HIP8 ~ 20

52. Oded Bar- Or. Pediatric sports medicine for the practitioner. Springer- Verlag: New York Inc 1983

第九章

无氧运动能力及其检测与评价

[学习目标] 掌握无氧运动能力的概念及其生理学基础。熟悉无氧运动能力测量和评价的一般方法。了解最大累积氧亏评价无氧能力的原理和方法。

[摘要] 人体无氧运动能力是指人体肌肉在无氧供能代谢状态下的身体工作能力,测量与评价人体无氧工作能力对于客观地分析与评价人体运动能力、检查运动训练的效果以及探讨无氧工作能力的发展及其对训练的适应规律等理论和应用问题具有重要的意义。本章在概括性介绍无氧运动能力的基本概念及其生理学基础上,重点介绍无氧运动能力检测和评价的常用方法。

人体无氧运动能力 (Anaerobic exercise capacity)是指人体肌肉在无氧供能代谢状态下的身体工作能力,通常以最大无氧代谢状态下的身体工作能力表示。测量与评价人体无氧工作能力对于客观地分析与评价人体运动能力、检查运动训练的效果以及探讨无氧工作能力的发展及其对训练的适应规律等理论和应用问题具有重要的意义。

目前,检测 and 评价无氧运动能力的方法尚不完善。虽曾有人以肌肉活检法 (muscle biopsy) 直接测定人体骨骼肌中 ATP-PC 和肌乳酸含量来评价无氧运动能力,但肌肉活检法所需仪器昂贵、技术要求高且获取肌肉过程有一定的难度,故难以在实际运动训练中推广和应用。因此,学者们相继建立了一些易操作且又不失准确性的间接测量法,如 Margaria-Kalamen (1968) 动力测验是以跑楼梯方式测验出受试者下肢无氧动力 (ATP-PC 磷化物系统)的方法;Wingate (1977) 30 s无氧动力测验是以脚踏车测力器或手摇功率器做为工具,主要是测受试者的 ATP-PC 及无氧糖酵解系统,这些方法在评定人体无氧运动能力方面确实有一定的价值,但研究显示也有许多不足之处,如再现性较差且具有相当程度的特殊性,就目前广为采用的 Wingate测试而言,30 s的运动时间尚不能完全

激发糖酵解供能系统的活动,并且运动中所消耗能量的 15% 仍由有氧代谢提供 (MacDougall, 1991), 而 Magaria- Kalamen 试验,因其只适合下肢肌肉属于 ATP-PC 系统供能范围内无氧动力评价,故也不能成为评价人体无氧运动能力的可靠方法。

1984年, Hermansen 和 Medbo 首先提出了最大累积缺氧量 (maximal accumulated O_2 deficit, MAOD) 能够评价人体无氧运动能力的观点,开始有学者对 MAOD 进行系列的研究。继 1984年后 Medbo 等人又于 1988年通过多次的衰竭性原地跑步机运动试验,证明了最大累积缺氧量在持续 2~16 min 的高强度运动中保持不变,并能独立于有氧代谢系统而存在。因此,进一步证实了最大累积缺氧量法是评价人体无氧运动能力的可靠指针。之后也有一些学者在此方面进行了研究,探讨最大累积缺氧量的运动项目特征与速度型项目运动成绩的相关性等 (Weyand, 1994; Bangsbo, 1993)。但在不同无氧运动能力测定方法间的比较和一些学者对 MAOD 法的质疑 (Bangsbo, 1996a, 1996b) 等方面研究尚属缺乏,其中 MAOD 法受到学者最大质疑的地方是 MAOD 法是以透过低于最大 (submaximal) 强度运动的耗氧量曲线来推测超最大 (supramaximal) 强度运动之需氧量,而实际上,在越接近最大摄氧量,所测得的氧摄取量越少于实际需氧量;因此,在耗氧量大于 100% $V_{O_{2max}}$ 时,耗氧量并不等于需氧量,此时的需氧量是耗氧量与无氧代谢的氧当量之和。因此,低估无氧运动能力便成为 MAOD 法 (Medbo, 1984; 1988) 的主要不足之处。

传统上,评估无氧运动能力 (anaerobic ability) 都是分别通过无氧功率 (anaerobic power) 和无氧能力 (anaerobic capacity) 两方面进行的,但目前尚无同时兼顾无氧动力和无氧能力的评价方法,而实际上,一个人的无氧运动能力是由以上二方面共同作用决定的。事实上,无氧运动能力可透过受试者在无氧代谢状态下的累积作功量间接测量,但累积作功量与受试者对抗阻力的大小有关,故无氧运动能力实际上是负荷阻力状态下的函数。既然,无氧运动能力是全力运动下负荷阻力的状态函数,因此,如何对此函数进行研究,提出兼顾无氧动力和无氧能力的特征参数来评价无氧运动能力,是亟待解决的问题。

一、无氧运动能力

(一) 无氧能量代谢系统

在运动过程中,提供运动能量的代谢系统,会随着运动强度和时间的改变,

而有所不同,可能包含有氧和无氧能量代谢系统,区分有氧与无氧能量代谢系统的依据,主要是以能量代谢时,需要使用氧气的多寡来做区分;短时间高强度的运动,其能量主要是由无氧能量代谢所提供,从事高强度的无氧运动时,最初的2~3 s内的能量来源,是由肌细胞内的ATP直接提供,而ATP-CP系统所提供无氧运动的能量,最多只能维持运动约10~12 s左右,如果运动时间再加长,其能量将转由无氧糖酵解能量代谢系统所提供,如运动持续时间超过2 min以上,提供运动所需的能量,将依赖有氧能量代谢系统所提供。

Hargreaves(1995)指出从事3 min以内的高强度运动时,无氧与有氧能量代谢的比率,从0~30 s,无氧能量的代谢比率为80%,有氧能量的代谢比率为20%,其主要的能量代谢原料为ATP、CP;从60~90 s,无氧能量的代谢比率为45%,有氧能量的代谢比率为55%,ATP的合成主要是靠CP和无氧糖酵解所提供;从120~180 s,无氧能量的代谢比率为30%,有氧能量的代谢比率为70%,合成ATP的代谢路径,则是靠肝糖及脂肪的代谢所提供。

无氧运动的能量来源,主要是来自于ATP,ATP是肌肉收缩的快速能源物质,也是肌肉收缩的惟一直接能量来源,在肌细胞中,肌浆和粒线体内存在许多可产生ATP的代谢途径,ADP、CP和葡萄糖是合成ATP的主要能量来源物质,肌肉细胞产生ATP的无氧性路径包括非乳酸(高能磷酸化合物)系统和乳酸系统。非乳酸系统使用ATP、CP作为能量来源,所提供的能量约能持续运动时间10~12 s;乳酸系统是指无氧糖酵解能量代谢系统,主要是使用葡萄糖和肝糖作为能量来源,由糖类产生ATP,所提供的能量约能持续运动时间60~120 s。所以,提供无氧运动所需能量的无氧能量代谢系统,可分为三大系统:

1. 肌细胞内ATP系统(2~3 s)

在高强度的无氧运动时,肌细胞内的ATP(adenosin triphosphate)会立即分解而产生ADP(adenosin diphosphate)和 P_i ,以提供运动肌所需的能量,其化学反应式为:



但肌细胞内ATP的含量很低,仅能提供约2 s左右高强度运动所需能量,如运动持续时间延长,则需要不断的再合成ATP,才能提供运动肌足够的能量,而ATP的再合成则需要磷酸肌酸(CP)的参与,此时,无氧能量代谢系统进入第二阶段,即ATP-CP系统。

2. ATP-CP系统(10~12 s)

在短时间高强度的运动之下,肌细胞内的ATP含量下降很快,需要ADP再磷酸化合成ATP,此时,磷酸肌酸(creatine phosphate,CP)在磷酸肌酸激酶(CK或CPK)的催化下,快速与ADP反应再合成ATP,以快速提供运动肌直接的能量,其化学反应式为:



杨锡让等人(1997)指出大量的实验证明,在 50% ~ 100% 最大摄氧量范围的运动中,肌肉 CP 储存量下降几乎与运动强度成线性关系,在短时间、高强度的运动所需的能量供应中,CP 扮演着重要的角色。

但是,肌肉中 ATP 和 CP 的储存量相当有限,ATP-CP 能量代谢系统只能提供高强度运动大约 10 s 左右的能量(Wilmore & Costill, 1995),如果高强度运动时间超过 30 s 以上,便需要靠无氧糖酵解能量代谢系统,转化葡萄糖以合成 ATP,再提供高强度运动所需的能量。

3. 无氧糖酵解系统 (30 ~ 180 s)

持续时间在 30 ~ 180 s 以下的高强度运动,受限于 CP 储存量的限制,ATP 的主要合成来源,来自于无氧糖酵解 (anaerobic glycolysis) 系统;无氧糖酵解系统是维持运动肌持续高强度运动的重要能量供应系统,它使用葡萄糖和肝糖作为能量来源(由糖类产生 ATP)。

Miller(1992)指出人体中的肝糖,主要是储存于肝脏和骨骼肌之中,虽然肝脏中肝糖的浓度高于骨骼肌中的浓度,但肌肉中肝糖的总量,远大于肝脏中肝糖的总量;在无氧糖酵解代谢过程中,因为缺乏氧的关系,会使体内生成乳酸,当乳酸生成的速率高于粒线体氧化代谢乳酸的速率时,就会造成乳酸的堆积,使身体 pH 下降而呈现酸性,影响酶的活性,使酶无法继续合成 ATP,而产生疲劳的现象。

Jones 等(1985)以原地脚踏车为工具,负荷设定为 750W 持续运动 30 s,能量代谢所使用的 ATP,有 18% 来自于 CP,78% 来自于无氧糖酵解,4% 是原来储存于肌肉中;Karlsson 和 Saltin(1970)以原地脚踏车为工具,负荷设定为 385W 持续运动 143 s,能量代谢所使用的 ATP,有 33% 来自于 CP,60% 来自于无氧糖酵解,7% 来自于肌肉中。

能量代谢系统会随着骨骼肌种类而改变,以 ATP 形储存能量而言,快缩肌与慢缩肌所含的量大约相同,但在 CP 的含量上,快缩肌比慢缩肌多约 5% ~ 15%,且糖酵解的前质之含量也多约 10% ~ 25% (Hargreaves, 1995)。Tesch 等(1989)、Soderlund 等(1992)和 Greenhaff 等(1994)的研究发现,在高强度的运动时,快缩肌能快速运用骨骼肌中所储存的 ATP、CP 及糖酵解来产生能量,所以,具有较强的使用 ATP 能力,但补充 ATP、CP 的能力较差。

在最大运动下,ATP 的补充及能量代谢系统,会随着时间的增加而有所不同,可从图 9-1 看出能量代谢系统的变化情形。

(二) 无氧运动能力

Sargent 在 1921 年首次提出无氧功率的概念,所谓无氧功率的概念,通常是

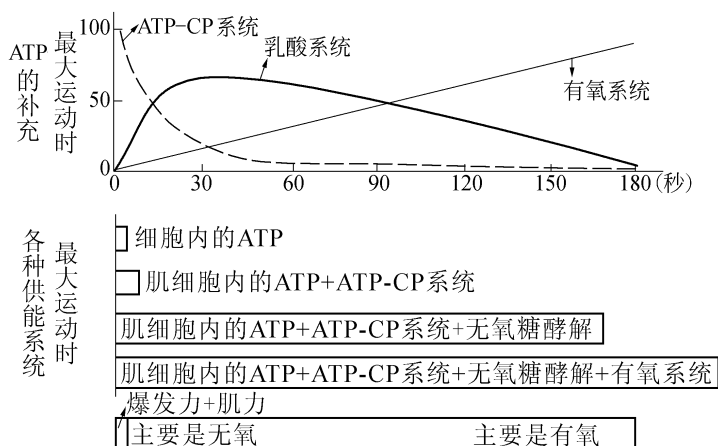


图 9-1 0~180 s最大运动时各种能量系统供能情况

指在最短时间内,在无氧条件下,发挥出最大力量和速度的能力(杨锡让, 1997)林正常(1993)指出无氧运动能力是身体透过无氧代谢路径从事运动的能力。

目前检测和评价无氧运动能力的方法有很多,如肌肉活检(muscle biopsy)法,可直接测定人体骨骼肌中ATP-CP和肌乳酸含量,来评价无氧运动能力;马加利亚卡门(Margaria-Kalamen)无氧运动能力测验,是Kalamen在1968年根据Margaria的方法修改而成的,利用跑楼梯的方法,测量非乳酸性无氧运动能力(ATP-CP磷化物系统)温盖特(Wingate)无氧功率测验,是以色列温盖特(Wingate)体育学院运动医学系在1977年所提出的方法,以脚踏车测功器及手摇测功器为工具,全力运动持续30s的时间,以测量受试者的无氧运动能力,用这种方法可以测出最高无氧运动能力值、无氧能力、平均无氧能力和动力递减率,从能量供应的角度,则可以了解到ATP-CP和无氧糖酵解的状况。

Newsholme和Leech(1983)指出,在短时间高强度的运动,其无氧运动能力的能量来源,主要是经由非乳酸性和乳酸性能量系统再生ATP所提供的;在测试无氧运动能力时,也应针对其供能系统分别测试。

1. 非乳酸性无氧能量

在短时间高强度的运动中,所需之ATP的来源,主要是由肌酸激酶(creatine kinase)和腺苷酸激酶(adenylate kinase)所激发再生成的,再生过程中,并不会产生乳酸,所以称为非乳酸性(alactic)无氧能量;非乳酸性无氧能量代谢系统主要是肌细胞内ATP、ATP-CP系统,能提供全力运动持续时间约10s左右的能量,所以测试的运动持续时间,应在10~15s,才能测量非乳酸性无氧能量的输出值。

2. 乳酸性无氧能量

运动中 ATP 的来源,是由 ADP 和 CP 的合成,或是由无氧糖酵解所生成,再生过程中,因为会有乳酸的产生,所以称为乳酸性(Lactic)无氧能量;乳酸性无氧能量代谢系统主要是无氧糖酵解系统,全力运动持续时间 60 ~ 90 s,才能激发葡萄糖转化 ATP,所以测试的运动持续时间,至少应在 60 ~ 90 s 以上,才能测量出乳酸性无氧能量的输出值。

在测试无氧运动能力的研究中,通常都是以持续时间在 2 min 以内的最大全力运动为测试方法,针对无氧能量代谢系统与测试时间的不同,无氧运动能力大致上可分为 3 种(表 9-1)(Bouchard et al, 1988)。

表 9-1 2 ~ 120 s 最大运动时之主要能量来源

最大运动持续时间	主要能量来源
2 ~ 3 s	肌肉中的 ATP
10 s	ATP-CP & 无氧糖酵解
30 s	70% La成分(无氧糖酵解) 15% 非 La成分(ATP-CP) 15% 有氧能量
90 s	50% 无氧成分 50% 有氧成分
120 s	40% 无氧成分 60% 有氧成分
180 s	30% 无氧成分 70% 有氧成分

Bouchard 等人(1988)

1. 短时间无氧运动能力

短时间无氧运动能力是指最大全力运动持续时间在 10 s 左右,它是肌肉非乳酸性无氧运动能力的表现,其能量来源是来自于 ATP-CP 系统及无氧糖酵解,测试过程中,每秒最大输出相当于最大瞬间动力。

2. 中时间无氧运动能力

中时间无氧运动能力是指全力运动时间持续约 30 s,主要是评估受试者的肌细胞内的 ATP-CP 系统和无氧糖酵解供能系统,其能量来源主要是 70% 乳酸成分、15% 非乳酸成分及 15% 有氧能量;此测试的最后 5 s,可作为间接评定乳酸性无氧动力,但 30 s 测试不能作为最大乳酸性无氧能力的测试。

3. 长时间无氧运动能力

长时间无氧运动能力是指全力运动时间持续在 120 s,主要是评估受试者的乳酸性无氧运动能力,无氧及有氧能量代谢约各占 50%;在长时间的无氧运动能力测试中,如果仔细策划,能同时测得无氧能力(前 30 s)及无氧耐力(后 30 s)。

二、短、中、长时间无氧运动能力测试

(一) 短时间无氧测验 (short-term anaerobic test)

Quebec 10 s踏车测验 (表 9-2)

表 9-2 不同项目运动员之 Quebec 10 s踏车测验参考值

运动项目	10 s之输出功 (J · kg ⁻¹)		最高无氧动力 (W · kg ⁻¹)		动力续航指数 (%)	
	平均数	标准差	平均数	标准差	平均数	标准差
一般健康男性	100	15	11.2	1.6	77	7
一般健康女性	64	11	7.2	1.3	79	11
短距离选手	123	8	13.6	0.9	79	4
短距离选手(男)	96	10	10.3	1.1	85	4
马拉松选手(女)	98	16	10.5	1.8	83	10
马拉松选手(男)	79	9	8.5	0.9	83	4
竞速溜冰(男)	125	18	13.8	2.0	85	7
花式溜冰(女)	84	6	9.0	1.1	88	5
健美先生	111	5	12.2	0.6	80	5
三项铁人	96	15	10.9	1.3	85	4

说明:动力续航指数 = (最后 1 s输出动力 / 最大输出动力) × 100 Adapted and expanded from Serresse et al(1989)

Quebec 10 s踏车测验是以 Monark 829E为实验工具,刚开始的负荷是依受试者的体重而定。当“开始”口令发出后,受试者全力踩车 10 s,以克服车轮的惯性;同时主试者在 2~3 s内调整阻力至规定的负荷(N)[男:(0.098 kp/kg) × 9.8;女:(0.085 kp/kg) × 9.8],但此时受试者仍要维持踏板速率在 80 rpm。从“开始”口令发出后,受试者尽全力踩车 10 s,是为 Quebec 10 s踏车测验。在第

一次 10 s 踏车测验后休息 10 min 再进行第二次测验, 求出最高无氧动力值 (watt & W/kg)。

在两次测验当中, 受试者都必须:

踩踏过程中, 臀部不可离开坐垫。

当受试者在开始的 2 ~ 3 s 内快速调整负荷时, 其踩踏速度要维持在 80 rpm。

当听到“开始”口令后, 受试者要尽速快速踩踏 10 s。

测验结果分析项目:

最高无氧动力 ($N \cdot m \cdot s^{-1}$; W) = [最大圈数 \times 6 m \times 负荷阻力 (N)]

注 踏板每转一圈, 车轮行径 6 m 的距离

无氧能力 (total work) ($N \cdot m$; J) = N \times 10 s 内总圈数 \times 6 m

$$\text{动力续航指数 \%} = \frac{\text{最后 1 s 输出动力}}{\text{最大输出动力}} \times 100$$

(二) 中时间无氧测验 (Intermediate-term anaerobic test)

Wingate 30 s 踏车测验 (表 9-3)

表 9-3 不同项目运动员之 Wingate 30 s 踏车测验参考值

运动项目	无氧能力 (J· kg ⁻¹)	最高无 氧动力 (W·kg ⁻¹)	疲劳指数 / (%)	资 料 来 源
10 ~ 15 岁男生	231	9.9	—	Tharp, Newhouser, Uffelman, Thorland & Johnson (1985)
一般健康男性	223	9.3	40	Simoneau, Lortie, Boulay & Bou chard (1983b)
一般健康女性	145	5.8	30	Simoneau, et al (1983b)
年轻曲棍球员	268	11.5	—	Stevens & Wilson (1986)
国际曲棍球员				Rhodes, Cox & Quinney (1986)
后卫	286	12.0	—	
前锋	273	12.0	—	
守门员	259	11.4	—	
竞速溜冰 (男)	285	10.6	25	Serresse, Simoneau, Lortie, Bou chard & Boulay (1989)
短距离竞速溜冰	372	16.2	—	Smith & Stokes (1985)

竞速溜冰 (女)	220	8.6	30	Serresse&Sinoneau, et al. (1989)
续表				
运动项目	无氧能力 (J· kg ⁻¹)	最高无 氧动力 (W· kg ⁻¹)	疲劳指数 / (%)	资 料 来 源
三项铁人	245	10.2	32	Serresse&Sinoneau, et al. (1989)
三项铁人	264	11.2	—	Kohrt, Morgan, Bates, & Skinner (1987)
游泳	270	11.2	—	Inbar (1985)
水球	258	10.8	—	Inbar (1985)
自由车	267	10.0	—	Inbar (1985)
划船	315	11.8	—	Inbar (1985)
体操	273	12.3	47	J.S. Skinner & J.O Connor (prt sonal communication, 1986)
足球	276	11.8	—	Smith & Stokes (1985)
排球	315	13.5	—	Smith & Stokes (1985)
角力	282	12.0	43	J.S. Skinner & J. O Connor (prt sonal communication, 1986)
举重 (power)	285	12.7	44	J.S. Skinner & J. O Connor (prt sonal communication, 1986)
举重 (weight)	261	10.4	—	Inbar (1985)
短 距 离 (田 径)	282	11.6	—	Inbar (1985)
中 距 离 (田 径)	249	10.0	—	Taunton, Maron & Wilkinson (1981)
长 距 离 (田 径)	279	11.4	32	J.S. Skinner & J. O Connor (prt sonal communication, 1986)
超级马拉松	267	11.3	26	J.S. Skinner & J. O Connor (prt sonal communication, 1986)

说明 :疲劳指数 = (最高动力 - 最低动力 / 最高动力) × 100

(1) 准备运动

受试者在较低的运动强度下从事准备运动达 5 min,踏板转速维持在 50 ~ 60 rpm其间从事 4 ~ 5次为时 4 ~ 6 s的最快速全力踩车。

(2) 休息阶段

准备运动后,受试者做 2~5 min 的休息,或负荷阻力调至最小继续做动态休息。

(3) 加速期

加速期时间为 15 s,前 10 s 的负荷阻力是正式 Wingate 测验阻力的 $1/3$,其踏板转速为 20~50 rpm;后 5 s 逐渐增加阻力到真正的 Wingate 阻力(force),然而,全部的加速期不得超过 15 s

$$\text{Wingate 负荷阻力 (N)} = \text{体重 (kg)} \times 0.9 (\text{男}) \\ \text{体重 (kg)} \times 0.86 (\text{女})$$

(4) 正式测验

当“开始”口令发出后,受试者即尽快踩车,以克服车轮的惯性。测验者并开始计算踩车圈数,持续计时达 30 s,在 30 s 内受试者尽全力踩车。

(5) 恢复活动

在 30 s 最大用力踩车后,继续踩车 2~3 min,在此时间负荷渐轻,可设定在 5~20 N,踏板转速在 50 rpm。

若为了某些原因,同一受试者必须在同一天再测一次时,必须至少休息 10 min。

(6) 测验结果分析项目

最高无氧动力 (peak anaerobic power, Peak- AnP)。30 s 内最大圈数所算出的 watt 数,即为最高无氧动力。动力来源得之于 ATP 和 PC 的分解:

$$\text{最高无氧动力 (N} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-1}; \text{W}) = [\text{N} \times \text{最大圈数} \times 6 \text{ m}]$$

无氧能力 (anaerobic capacity, AnC; total work)。为 30 s 内所完成的圈数所算出的 $\text{N} \cdot \text{m}$ 或 watt。动力来源得之于无氧糖酵解及磷酸化系统;即主要是乳酸性成分 (约 70%) 非乳酸性成分 (约 15%) 及有氧能量 (约 15%)。

$$\text{无氧能力 (N} \cdot \text{m}; \text{J}) = \text{N} \times (\text{30 s 内总圈数} \times 6 \text{ m})$$

平均无氧能力 (mean anaerobic power, M- AnP): 将所得之无氧能力除 30 s

动力来源在于 ATP、PC 及糖酵解所产生的能量。

$$\text{平均无氧动力 (W; J} \cdot \text{s}^{-1}) = \text{无氧能力 (J)} / 30 \text{ s}$$

疲劳指数 (Fatigue Index, FI) 代表疲劳程度的指数,又称动力递减率。

$$\text{疲劳指数 (\%)} = \frac{\text{最高动力 (watt)} - \text{最低动力 (watt)}}{\text{最高动力 (watt)}} \times 100$$

(三) 120 s 最大测验 (120 sec maximal test)

120 秒最大测验 (katch, 1974; Katch & Weltman, 1979) (表 9-4) 是以

Monark 829E 踏车及电子计数器为实验工具, 目的在于测量非乳酸及乳酸能力。当“开始”口令发出, 受试者即尽全力快速踩车, 主试者在 1.5 s 内调整阻力

表 9-4 Katch 120 s踏车测验参考值

组别	最大输出功		总输出功		参考文献
	W	$W \cdot \text{kg}^{-1}$	J	$J \cdot \text{kg}^{-1}$	
年轻—成年女性	564	7.4	51 602	676	Katch (1974)
年轻—成年男性	677	9.5	42 929	603	Katch & Wellman (1979)

至规定负荷 (男 55N ;女 33N) ,持续时间 120 s ,同样的 ,在 120 s 的测验时间内 ,受试者不可为了克服车轮阻力而臀部离开座椅。测验结果分析项目 :

乳酸性无氧能力。120 s 内所产生的功 (total work)。

乳酸性无氧能力 ($N \cdot m$; J) = 55 N \times 6 m \times 120 s 内总圈数

非乳酸性无氧能力。在前 6 s 的最大输出功 (maximal work output)。

非乳酸性无氧能力 ($N \cdot m$; J) = 55 N \times 6 m \times 前 6 s 内总圈数

三、最大累积缺氧量 (MAOD)测验

(一) 最大累积缺氧量研究进展

最大累积缺氧量 (MAOD) 试验是由 Medb 等人于 1988 年建立和发展的一种检测和评价人体无氧代谢供能系统提供 ATP 能力的非侵体性方法。它是透过检测人体在完成 2~3 min 超大强度运动时的理论需氧量和实际耗氧量之差所获得的 MAOD 值 ,其中理论需氧量是以受试者在非最大强度运动时建立的运动强度—耗氧量关系曲线获得。MAOD 法的建立是近 10 年来运动生理学在检测和评价无氧运动能力上的重要进展之一 ,而引起研究人员关注的原因有二 :一是作为一种新方法 ,MAOD 与以无氧代谢途径提供 ATP 的最大能力之间是否有高度相关或互为因果的关系。而 MAOD 试验与其他检测无氧能力的测验方法有何不同。二是随着竞技运动的竞争激烈 ,选手对无氧能力的依赖也越来越大 ,不仅是无氧性的运动项目如此 ,就连混合性乃至有氧性的运动项目其最后致胜的关键 ,往往与选手具有较强的无氧能力有关 ,然而 ,运动生理学中有关无氧能力检测方法的研究却不如有氧能力般的蓬勃发展 ,且对已有的无氧能力、无氧动力测验 ,如临界负荷测验 (critical power test, CPT) 和 Wingate 无氧动力测验 (Wingate Anaerobic power test) 等的研究仍存在着某些分歧。因此 ,MAOD 法的建立无疑是运动生理学研究的一项重要发展 ,而继 Medb 等人 (1988) 之后有关 MAOD 的研究 (表 9-5) ,更是在方法学和应用上证实了 MAOD 的科学性和实用性。

表 9-5 不同运动项目选手 MAOD 值的测量结果

项目	人数	性别	测定工具	MAOD ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$)	作者及年代
长距离	4	男	跑步机	56	Scott等 (1991)
中距离	5	男	跑步机	74	"
短距离	3	男	跑步机	78	"
轻艇	12	男	划船器	45.91	Terrados等 (1992)
径赛	14	男	跑步机	51.9	Bangsbo等 (1993)
足球	15	男	跑步机	49.5	"
划船	5	男	跑步机	47.3	"
自由车	3	男	跑步机	56.5	"
中短距离	8	男	跑步机	82.9	Olesen等 (1994)
短距离	9	男	跑步机	55.1	Weyand等 (1994)
短距离	7	女	跑步机	45.3	"
长距离	13	男	跑步机	46.8	"
长距离	12	女	跑步机	37.8	"
短距离	8	男	跑步机	53.9	Nummela等 (1995)
耐力选手	6	男	跑步机	43.1	"
自由车	10	男	脚踏车	55.2	Green等 (1996)
抗阻力选手	11	男	脚踏车	52.5	Pizza等 (1996)
耐力型	10	男	脚踏车	53.7	"
短距离	19	男	脚踏车	68.6	Calbet等 (1997)
短距离	8	男	跑步机	71.5	Naughton等 (1997)
长距离	8	女	跑步机	58.6	"
自由车	8	男	脚踏车	53.4	Buck等 (1999)
(长)自由车	10	男	脚踏车	56.8	Woolford等 (1999)
(长)					

(二) 最大累积缺氧量之测试方法

1. $\dot{V}O_{2\max}$ 测定

(1) 负荷工具 :脚踏车功率计 (ergometer)

(2) 负荷模式 :男子自 180watt 女子自 50watt 开始 ,递增负荷 ;2 min 增加 25 watt,直至衰竭 ,以气体分析仪求出 $\dot{V}O_{2\max}$

2. 建立运动强度—吸氧量回归方程式

取 $\dot{V}O_{2\max}$ 测定中相当于 40% ~ 85% $\dot{V}O_{2\max}$ 范围内的 4个点 ,每个强度持续运动 5 min,间歇休息 10 min 进行线性回归 ,建立运动强度—吸氧量关系曲线。

3. 进行 2~3 min 最大运动

在脚踏车功率计上进行 2~3 min 最大运动 ,求出平均最大功率值 (watt/min)。再将此值代入运动强度—吸氧量回归方程式 ,以确定 2 min 之理论需氧量 (图 9-2)。

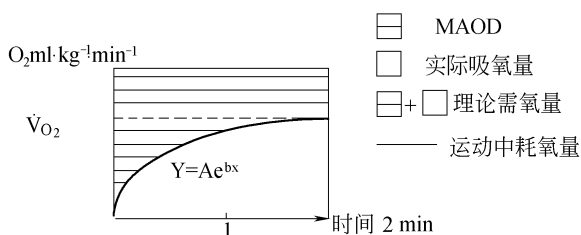


图 9-2 2 min 最大运动时 MAOD、耗氧量和需氧量之关系图

4. 计算 MAOD

$$\begin{aligned} \text{MAOD} &= \text{理论需氧量 (L} \cdot 2 \text{ min}^{-1}) - \text{实际吸氧量 (L} \cdot 2 \text{ min}^{-1}) \\ &= \text{理论需氧量 (L} \cdot 2 \text{ min}^{-1}) - \int_0^2 Ae^{bx} dx \end{aligned}$$

推荐读物

1. 林正常 .运动生理学实验指引 .台北 :师大书苑 ,1995,265~211
2. Green, S. A definition and systems view of anaerobic capacity. Eur J Appl

Physiol, 1994, 69: 168 ~ 173

3. Bangsbo, J. Oxygen deficit: A measure of the anaerobic energy production during intense exercise? Canadian Journal of Applied Physiology, 1996, 21 (5): 350 ~ 363

4. Green, S and Dawson, B. Measurement of anaerobic capacities in humans. Sports Med. 1993, 15 (5): 312 ~ 327

5. Gene, M. A. Exercise physiology laboratory manual. McGraw-Hill companies, 1998

参考文献

1. 林正常. 运动科学与训练 (增订版). 台北: 银河文化事业有限公司, 147 ~ 158

2. 林正常. 运动生理学实验指引. 台北: 师大书苑, 1995, 265 ~ 211

3. Adams, G. M. Wingate bike test. In: Exercise physiology laboratory manual, 1990: 97 ~ 103. Wm. C. Brown publishers.

4. Bangsbo, J., Michalsik, L., & Petersen, A. Accumulated O_2 deficit during intense exercise and muscle characteristics of elite athletes. International Journal of Sports Medicine, 1993, 14 (4): 207 ~ 213

5. Bangsbo, J. Oxygen deficit: A measure of the anaerobic energy production during intense exercise? Canadian Journal of Applied Physiology, 1996, 21 (5), 350 ~ 363

6. Bangsbo, J. Bangsbo responds to Medb's paper. Canadian Journal of Applied Physiology, 1996, 21 (5), 384 ~ 388

7. Bouchard, C., Taylor, A. W., & Dulac, S. Testing maximal anaerobic power and capacity. In J. Duncan, A. Howard, & J. Howard (Eds). Physiological testing of the elite athlete, 1982, pp. 61 ~ 73 Movement Publication Inc.

8. Bouchard, C., Taylor, A. W., & Dulac, S. Testing anaerobic power and capacity. In J. Duncan, A. Howard, H. J. Green (Eds). Physiological testing of the high-performance athlete, 1991, pp. 175 ~ 180. Champaign, IL: Human Kinetics Books

9. Bouchard, C., Taylor, A. W., & Dulac, S. Testing anaerobic power and capacity. In MacDougall, J. D., Wenger, H. A., & Green, H. J. (Eds), Physiological testing of the high-performance athlete, 1991, 196 ~ 220. Champaign, IL: Human Kinetics

10. Gene, M. A. Exercise physiology laboratory manual. McGraw-Hill compa

nies.1998

11. Hargreaves,M . Exercise Metabolism .Human Kinetics, IL . 1995
12. Hemansen ,L . , & Medb , J.I. (1984) . The relative significance of aerobic and anaerobic processes during maximal exercise of short duration . Medicine and Sport Science , 1984 , 17 , 56 ~ 67
13. Katch , V . L . , & Welman , A . Interrelationship between anaerobic power output , anaerobic capacity and aerobic power . Ergonomics , 1979 , 22 , 325 ~ 332
14. Medb , J.I. , & Mohn , A . C . , Tabata , I . Bahr , R . , Vaage , O . , & Sejersted , O . M . Anaerobic capacity determined by maximal accumulated O_2 deficit . Journal of Applied Physiology , 1988 , 64 (1) , 50 ~ 60
15. Medb , J.I. , & Tabata , I . Relative importance of aerobic and anaerobic energy release during short- lasting exhausting bicycle exercise . Journal of Applied Physiology , 1989 , 67 (5) , 1881 ~ 1886
16. Medb , J. I. , & Burgers , S . Effect of training on the anaerobic capacity . Medicine and Science in Sports and Exercise . 1990 , 22 (4) , 501 ~ 507
17. Weyand , P . G . , Cureton , K . J . , Conley , D . S . , Sloniger , M . A . , & Liu , Y . L . Peak oxygen deficit predicts sprint and middle- distance track performance . Medicine and Science in Sports and Exercise , 1994 , 26 (9) , 1174 ~ 1180

作者 吴慧君

第十章

摄取不同浓度氧对运动能力的影响

[学习目标] 通过对本章的学习,可以了解不同浓度氧对运动能力的影响及机制。高浓度氧可以加速机体运动后的恢复,从而提高运动能力,低氧及高原训练可提高 EPO 水平,增加红细胞数目及 Hb 浓度,提高运动能力。目前,不同浓度的氧对运动能力影响的机制还不完全清楚,有待于进一步的研究探索。

[摘要] 本章简要综述了目前不同浓度氧对运动能力影响的研究现状。介绍了摄取高浓度氧有利于疲劳的恢复,降低运动后自由基对机体的损伤,提高抗氧化能力,改善血液流变特性及微循环水平。阐述了摄取低浓度氧和高原训练能促进 EPO 产生,改善血液氧运输系统功能,提高有氧和无氧运动能力,增进健康。

一、摄取高浓度氧对运动能力的影响

关于训练或比赛后疲劳恢复问题越来越被人们所重视,自 19 世纪 JUNOD (法国)建立第一座高压氧舱用于治疗以来,高压氧 (HBO)在临床医学中得到不断的发展。高压氧可以明显提高疗效的病状包括脑缺血、脑血栓与脑栓塞、脑眩晕、心肺复苏后脑功能障碍等。特别是对急、慢性缺血、缺氧性疾病和因缺氧引起的继发性疾病起到有效的治疗作用。此外,在治疗运动引起关节、肌肉、韧带及肌腱等损伤方面,可减轻其局部组织水肿,保持其活动功能^(1,2,3)。高压氧不仅用于临床的治疗,而且对于增加一般健康人和运动员的有氧耐力具有重要的作用^(4,5)。吸入高浓度的氧,不引起各种代谢性障碍⁽⁶⁾而且可运用到为提高运动技能的有氧耐力的训练中^(7,8)。

(一) HBO 对运动性疲劳恢复的影响

许多研究已经表明 HBO 对于有氧耐力运动具有积极性的作用。由于不同

的氧浓度^(9,10)、不同的高压环境⁽¹⁶⁾以及不同的运动负荷^(12,13),均导致不同的结果。Eklom报道⁽¹⁴⁾,当氧浓度 50%时,动脉血压为 50.7kPa(380 mmHg),此时最大摄氧量($V_{O_2\max}$)可增加 12.6%。Plet的研究⁽¹⁸⁾表明当氧的浓度为 55%时, $V_{O_2\max}$ 可增加 12%。Tsuyuki对于(ischemic heart disease IHD)的研究也同样表明氧的浓度可使 $V_{O_2\max}$ 增加 15.0%⁽¹³⁾。因此,这些研究表明 HBO 无论对 IHD 病人还是健康人,都能增大有氧耐力的运动能力。

HBO 使运动能力增大的生理机制认为,运动时的 HBO 可增大骨骼肌中的供氧量,提高氧的利用率^(14,15),增大呼吸肌的工作效率^(16,17),使血乳酸浓度下降^(16,18,19,20),并降低主观运动强度⁽²⁰⁾,这些因素在相同的运动负荷时,都可导致心肌需氧量下降⁽²¹⁾,其结果是,在 HBO 环境中的运动负荷要高于正常的环境中的运动负荷。因此, HBO 可以增加运动能力的耐受性。

而 IHD 患者由于冠状动脉的狭窄病变,当运动时,向心肌的供血量减少,诱发虚血而抑制运动的耐受性。而在 HBO 的条件下,不仅运动的耐受性提高,而且心肌缺血现象改善或消失。据此推测 IHD 患者在 HBO 条件下增大运动的耐受能力,主要表现在增加运动肌肉的供氧量,要大于心肌的供氧量。高压氧研究机体在高压环境下,组织器官所产生的各种反应机理和机体各种生理功能和病理的变化。

高压氧通过人体吸入高于常压的氧气,提高血液中的氧分压而达到对人体各系统、各器官的功能和代谢的调节。机体的一切正常生命活动都以有氧代谢为基础,在整个生命活动中,各器官组织都需要大量的氧,常压下吸新鲜空气,动脉血氧饱和度为 97%,血氧分压(P_O)为 13.3kPa(100 mmHg),每 100 ml 血中物理溶解氧为 0.3 ml,在常压下吸收纯氧,血浆中物理溶解氧的氧增加到 2 ml,比正常时增加 6 倍。物理溶解的氧比血红蛋白结合的氧更容易被利用^(22,23),在一般情况下,血浆物理溶解的氧不能满足机体需要时,而与血红蛋白结合的氧解离又需要一段时间和能量。

在高压氧情况下,血浆物理溶解的氧要多,机体组织细胞可直接利用溶解的氧。在极限运动中,机体处于相对缺氧状态,同时各种代谢产物在体内大量储存,如血乳酸、血尿素等,这种机体缺氧和代谢物滞留状态是导致机体生理功能下降,延缓解除疲劳的主要原因,所以为了迅速恢复机体的功能,消除疲劳,就必须及时解决对机体的氧气补充和代谢产物的清除,以使机体内环境建立新的平衡。

临床实验表明, HBO 可以改善脑组织中葡萄糖的有氧代谢和能量的产生,降低脑脊液的乳酸浓度和丙酮酸的比值。机体在 HBO 的作用下,心脏表现出心率降低,从而降低心肌的耗氧量和提高心肌对氧的利用率。另外,在 HBO 的作用下,组织中的肌红蛋白氧含量高,可促进肌组织糖的有氧氧化和乳酸的转化,

同时, HBO有降低血氨的作用。

高压氧的机理可能是促进成纤维细胞转化, 提供产生毛细血管的胶原基质, 使毛细血管迅速再生, 形成新生血管网。另外, HBO使组织内氧分压超过 $4 \sim 5.3 \text{ kPa}$, 并刺激组织毛细血管产生。大鼠通过 HBO暴露实验, 在 0.245 mPa 和 0.098 mPa 氧压暴露后, 皮肤观察区动脉开放数量比对照组显著增加, 其中在 0.245 mPa 氧压暴露后, 细动脉可增加至 $8 \sim 17$ 条/ cm , 在 0.098 mPa 氧压暴露后细动脉开放数量可增加至 $6 \sim 12$ 条/ cm , 而正常条件下细动脉只开放 $3 \sim 5$ 条/ cm ⁽²⁴⁾。

HBO通过增加局部氧压力直接作用于血管, 使人体内脏和外周血管收缩, 出血管舒张压高⁽²⁵⁾。HBO可使大鼠皮肤、软脑血管收缩, 并且在一定范围内随氧分压增加而收缩增加⁽²⁶⁾, 并对抗伤部的反射性血管舒张, 虽然这时能够减少局部 20% 的血液供应, 血液减少虽减低局部血红蛋白的氧供, 但在高压情况下, 吸入的氧气可直接溶解在血浆和组织液中, 在缺乏血红蛋白的情况下, 使组织中的氧合作用得以维持, 同时减少局部漏出及红细胞渗出, 促进血管外液回收, 局部水肿减轻, 间歇压力降低, 毛细血管压降低, 局部微循环改变。

另外, HBO还可减少局部组织胺、前列腺素的产生, 降低凝血系统的活力, 使水肿减轻。软组织损伤后, 微循环发生障碍, 炎症介质释放, 使局部组织渗透性增加, 炎症细胞浸润使水肿加重, 而在 HBO环境下, 可使血管收缩, 增加局部氧的供给, 可以阻断这一恶性循环, 并且还可产生多量的自由基净化剂⁽⁶⁾。在 HBO环境下, 虽然引起末梢血管阻力增加, 血流量将减少, 但与此同时, 动脉开放数量明显增加, 红细胞聚集程度减轻。因此, 组织血流可能增加而不是减少, 所以 HBO暴露可改善局部和全身的缺氧缺血状态, 加快损伤组织愈合恢复。

研究发现在功率自行车递增负荷到力竭运动的恢复过程中, HBO组和对照组血清肌酸激酶(CK)、同工酶 MB(CK-MB)和肌红蛋白均显著性上升, 恢复期 HBO组血清 CK、CK-MB 活性和肌红蛋白比运动后明显下降, 对照组虽有下降, 但无显著性差异⁽²⁷⁾。因此, HBO可以促进运动后血清 CK、CK-MB 的恢复, 有利于运动疲劳的恢复。其生理机制可能是由于在 HBO状态下, 血液中氧分子数量很快增加, 动脉血氧分压(PaO_2)升高, 氧从毛细血管向远处细胞的扩散能力增加, 从而增加毛细血管周围的组织细胞和体液中的氧分压和氧含量。改善组织细胞的缺氧状态, 有利于酸性产物的清除, 降低细胞膜的通透性。

在研究中发现, 功率自行车递增负荷到力竭运动后, HBO组和对照组血清乳酸(LA)的含量、乳酸脱氢酶(LDH)、ALP(碱性磷酸酶)、 γ -GT(γ -酮丁酸脱氢酶)活性均显著性增加, 而血清 CK 含量却明显下降, 恢复期 HBO组的 LA、LDH、 γ -GT 含量明显低于运动后即刻, 并明显低于对照组, 而对照组虽有下降, 却无显著性差异^(27, 28)。运动中吸高浓度的氧(60%)能明显延长小鼠的游泳时

间,并使血清酶的改变程度减轻。有研究报道,疲劳的累加可使肝细胞受到损伤,但在每次训练后施以高压氧,可以使肝细胞的损伤得到恢复,肝细胞的结构和机能超过训练前水平⁽²⁹⁾。

(二) 高压氧对自由基代谢、红细胞抗氧化系统的影响

氧自由基是缺血再灌注损伤的一个主要致伤因素,在缺血再灌注过程中,机体肾、肝、心肌等能产生大量的自由基,从而影响机体的生理功能。高压氧对兔肢体缺血再灌注的损伤实验发现,高压氧组与对照组的丙二醛(MDA)值无显著性差异,而超氧化物歧化酶(SOD)、ATP和磷酸肌酸(CP)值明显升高,并且在电镜下观察到高氧组的肌纤维结构完整,线粒体大量增加,而对照组肌纤维紊乱,糖原消失,线粒体肿胀,外膜破裂⁽³⁰⁾。因此,应用HBO机体不一定增加氧自由基。

Nylander⁽³¹⁾也发现,鼠体缺血再灌注损伤后应用HBO,肌肉内MDA水平无明显升高。HBO与抗氧化酶的活力有密切的关系。间断或持续吸低氧时能提高抗氧化酶的活力,增加肺对自由基的抵抗能力⁽¹³⁾,这是由于抗氧化酶具有减少心肌缺血再灌注损伤的作用。

Cowan⁽³²⁾等人的研究报道,在HBO高张力条件下培养的心肌细胞,其谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力较低张力的高。将大鼠置于O₂ 80%~85%(Latm)每天6h连续7天的高氧预适应后的研究表明,对于可逆性心肌缺血时,SOD、GSH-PX的活力升高,对于不可逆心肌缺血时,能减少CK的释放,使SOD的活性提高。并且缺血再灌注时自由基的生成明显减少。

身体健康的男子大学生,在功率自行车上进行力竭运动⁽³³⁾。第1次试验为不吸氧组(吸正常空气),第2次试验为吸氧组(运动结束后立刻吸氧20min,氧浓度70%)。运动结束即刻,70% O₂吸氧组与不吸氧组的血清、红细胞中的MDA、SOD和GSH明显的高于安静时水平。运动结束后30min,不吸氧组的血清、红细胞中的MDA明显地高于70% O₂吸氧组。在运动结束后恢复期第30min,70% O₂吸氧组的RBC-SOD和GSH明显的高于不吸氧组。这是由于摄氧后的血氧浓度很快到99%~100%,明显地抑制MDA的升高幅度,并能促进运动后疲劳的恢复。

通过高浓度氧对动物机体自由基代谢影响的研究发现⁽¹⁷⁾,高浓度氧预适应能减少心肌缺血再灌注时自由基的产生,同时有研究证明吸高浓度氧能提高动物肺内氧化酶的活性,增加对自由基损伤的抵抗力⁽¹⁸⁾,有利于自由基的清除^(34,35)。可使人体内SOD增加,减少自由基对脑组织的损害。

运动后恢复期吸高浓度氧,血液中的血氧浓度能被保持在99%~100%时,血清、血细胞的MDA在运动后30min的增加小于不吸氧组。这可能表明,高血

氧浓度对运动造成的自由基损伤有抑制作用,加速运动后体内自由基的清除。同时可加速机体对代谢产物 LA 的清除,增强有氧氧化途径具有重要作用。

红细胞、血清 SOD 及 GSH-PX 是重要的抗氧化酶,分解过氧化氢和脂质过氧化物,阻止自由基代谢增强。运动训练可提高机体 SOD 和 GSH-PX 的活性⁽³⁶⁾。研究表明在运动后 30 min 的摄氧,使红细胞 GSH 与不吸氧组比较明显提高。由于剧烈的运动造成自由基代谢水平提高,自由基生成过多,而给予高浓度氧,使血液中氧的浓度增加,则明显促进红细胞 SOD、GSH-PX 的活力作用。因此,保持高浓度的血氧对 GSH 活性具有促进作用,至少具有保护作用。可以推测,血氧对于细胞膜流动性的降低有明显的保护作用。可以明显减轻运动后膜流动性减低的幅度,促进运动后膜损伤的恢复。

Farber⁽³⁷⁾的研究认为 Ca^{2+} 是一切组织细胞损伤的共同途径,线粒体内钙反常的失调,是造成线粒体损坏的一个重要原因,运动后组织细胞受到损伤的一个重要原因就是细胞内钙稳定的变化。在运动后即刻摄高浓度氧,血氧浓度很快达 99% ~ 100%,明显地抑制 MDA 的升高幅度,并能促进运动后疲劳的恢复。高血氧浓度对运动造成的自由基损伤有明显的抑制作用,加速运动后体内自由基的清除,可加速机体对代谢产物 LA 的清除,促进疲劳的恢复,并对于增强有氧氧化途径具有重要作用。高浓度的血氧对生物膜的保护作用可能与脂质过氧化作用是分不开的,其机制有待于今后的研究。

在生理条件下,细胞内外 Ca^{2+} 浓度按一定比例分布并通过 Ca^{2+} -ATP 酶和 Na^{+} / Ca^{2+} 交换,以达到细胞内外钙的平衡。受损伤的肝细胞中含有大量的 Ca^{2+} ,进入细胞内连续对细胞造成损伤。HBO 可使血管平滑肌细胞内游离 Ca^{2+} 浓度增加,增加的 Ca^{2+} 能诱导或活化血管平滑肌细胞 Ca^{2+} -ATP 酶,使其活力增加而有利于钙的转运⁽³⁸⁾。

(三) 高压氧与氧中毒

经过漫长的进化适应,人体的各种生理机能已经适应正常氧含量的环境(21%)。但同缺氧打破了人体自身代谢平衡一样,摄入过多氧气也会打破人体自身代谢平衡。但是,人体对高氧环境的耐受能力高于其他动物。使用密封式呼吸面罩吸入高浓度的氧(60%以上),超过一定时间后,或在高压下吸氧超过一定时间,就会引起有氧中毒。例如,在 2 个大气压下持续吸氧 2 h 5 min,可以出现抽搐,在 3 个大气压下,出现抽搐的时间是 37 min。这是由于过量吸入纯氧,是 20 多种含巯基(-SH)的脱氧醇和辅酶活性受到抑制,因而严重影响与氢的转移有关系的代谢过程。

过量吸入纯氧,还会明显影响三羧酸循环,细胞线粒体中的氧化磷酸化体系被破坏,影响高能磷酸基团的生成过程,还会在被作用的组织中产生过多的游离

氧。由于过量吸入纯氧,血浆中溶解的氧已经基本满足了组织的需要,与血红蛋白结合的氧基本不再解离,因而影响了相当一部分二氧化碳的运输和排除,促使组织中二氧化碳积聚,酸度增加,也影响正常代谢。氧中毒造成的影响是全身的,会对全身机体产生功能性或器质性的损害。氧中毒的临床症状是面色苍白、出冷汗、头晕、恶心,甚至抽搐、咳嗽、呼吸急促,有的患者出现细胞溶血。由于氧在代谢过程中可以产生活性氧自由基,从而使氧对细胞有很大的毒性。HBO对机体最直接的有害作用是肺组织。机体暴露于高氧环境中增加氧自由基的产生,加剧细胞膜脂质过氧化损伤。

有报道认为,持续长时间给予高浓度纯氧或高压氧时,氧代谢增强,自由基作用加强,从而导致细胞内各种带巯基的酶,如SOD部分失活,MDA含量增加,进一步促进DNA或RNA遗传信息的改变,促进生物膜的脂质过氧化,使细胞膜上的受体和离子泵丧失其生物学功能,导致细胞破裂,组织损伤,脏器功能障碍,生物调节失控,甚至恶变和死亡⁽³⁹⁾。给大鼠吸100%氧气时,在60~72h之内全部死亡⁽⁴⁰⁾。

研究表明,在一定氧分压范围内,HBO虽能使机体产生大量的自由基,消耗和灭活SOD,但机体受到刺激后,通过生物反馈信息传递和自身调节机制还能诱导或加快SOD的产生与合成,同时使LPO的含量降低。所以,高压氧既是活性氧所产生的前身物,也是SOD产生的诱导物 and 对应物。研究证实,动物吸收100%纯氧后,在24h内诱导SOD和GSH-PX⁽⁴¹⁾产生的。因此,氧暴露对机体细胞的抗氧化系统既有诱导作用,也有抑制作用。

(四) 吸氧对血液流变学及微循环影响

1. HBO对血液流变学及微循环影响

研究证实,快速减压能引起血流速度减慢和较明显的红细胞聚集,HBO暴露可以增加快速减压应激损伤的动物组织氧含量,增加组织灌流量,改善血细胞流变性。在对缺血性脑损伤的研究中发现,HBO对缺血性脑损伤有明显的治疗作用,表现在HBO可以增加机体氧含量,改善局部缺氧状态,而且对增强微循环血流动力学作用,增加大脑组织供血量,改善血细胞流变性和微血管舒缩功能,均有较好的作用^(42,43)。研究认为⁽⁴⁴⁾HBO对缺血性脑损伤血细胞流变性的作用主要表现在改善细胞膜的流动性和红细胞的变形能力,使活化的白细胞趋于稳态等。实验观察到(0.25 mPa)HBO暴露后,红细胞变形率由急性脑缺血损伤时的36%减少到8.4%,血细胞与内皮细胞的黏附作用降低,血细胞聚集状态改善等。HBO改善微循环和血液流变性的主要原因在于,HBO条件下氧的弥散半径加大,弥散浓度和范围增加,有利于改善组织缺氧状况,从而改善循环血流动力学作用和血细胞流变性,这可能与组织细胞对氧和营养物质需求,或局部损失修

复有关⁽⁴⁵⁾。

2. 吸高浓度的氧对血液流变学、红细胞形态、血液酸碱度及心率变化的影响

人体激烈运动后在恢复期吸高浓度的氧与吸空气条件下的研究⁽⁴⁶⁾表明(运动结束后立刻吸氧 20 min, 氧浓度 70%), 在安静时吸氧与吸空气条件下, 血流变各指标全血黏度(BV)、血浆黏度(PV)、血细胞集聚指数(RCA)、红细胞变形指数(TK)、红细胞压积(Hct)、LA、心率(HR)及红细胞形态等, 相比较没有显著性差异, 而运动后恢复期 15 min、30 min, 吸空气条件下血流变指标 PV、RCA、TK、Hct 及第 15 min 的 HR 等明显高于吸氧条件。

剧烈的运动可影响人体的血液流变能力, 使血液的黏度(低、中和高切变率)升高, 红细胞积聚指数增加, 并使红细胞变形能力下降。而且血乳酸浓度仍处于较高水平, 到第 30 min 才恢复到乳酸阈时水平, 但血乳酸浓度并未恢复到安静水平。这表明激烈运动影响血液流变, 使血氧下降, 并直接影响机体的有氧能力, 影响疲劳的消除速度。而吸高浓度氧后, 使血浆的黏度出现明显下降, 红细胞积聚指数、红细胞变形指数及红细胞压积也明显减少。与此同时, 内环境得到充分的氧, 机体恢复的较快。而且与吸氧组之间相比较, 没有显著性的差异。这表明血乳酸指标只是反映机体疲劳的一种指标。在恢复期反映疲劳消除的快慢, 亦可从心率恢复速度反映。激烈运动后恢复期, 吸高浓度氧的心率恢复明显加快。其生理机制可能是由于交感神经兴奋性下降, 迷走神经兴奋加强, 而使心率下降。由此表明运动结束后恢复期吸高浓度的氧, 有利于疲劳的消除。激烈运动后, 可引起血液流变学指标明显的不良变化, 可能是造成运动性疲劳的一个因素。而在运动后恢复期吸高浓度的氧, 可以加速血液流变学各指标的恢复能力, 更重要的是可以促进心肺功能较快速恢复能力。运动后恢复期 20~30 min 的吸高浓度氧, 对于乳酸的消除虽有一定作用, 但乳酸的消除可能还与其他(如 LDH 等)因素有关。然而运动后恢复期 20~30 min 的吸高浓度氧, 对于疲劳的消除具有一定的意义。

研究认为⁽⁴⁷⁾, 激烈运动后恢复期 30 min 内, 机体的吸氧量、心率、通气量等指标均能恢复到安静时水平, 而血乳酸浓度却不能恢复到安静时水平。这可能是因为血氧浓度下降, 影响了血乳酸的消除。结果推测改善血氧浓度可能导致血液流变能力变化, 直接影响机体的有氧代谢能力。由于红细胞的变形能力及红细胞积聚性的恢复, 使得血液黏度下降, 从而减少血流的阻力, 血流畅通, 增强静脉血液的回流, 减少心脏后负荷而使心脏不缺氧, 有利于运动后恢复期疲劳的消除。

在运动前和运动后恢复期各吸 100% 氧 6 min 和 20 min, 其结果表明吸入高浓度氧可以抑制交感神经的活动。在运动后恢复期的第 3 min 后, 心率明显减

少^(48,49),每搏输出量几乎不变,而每分心输出量减少。由于大强度运动后吸入高浓度的氧,通气量下降,肺泡中的氧分压上升,而提高动脉血中的血红蛋白氧饱和度⁽⁵⁰⁾。与此同时,促进运动中的血乳酸加速氧化与清除,而降低血乳酸浓度。吸入高浓度氧抑制交感神经的活动,从心理方面消除疲劳感觉,其结果改善了生理机能^(50,51)。赛艇运动员在力竭运动后即刻吸高浓度氧(70%)⁽⁵²⁾,可使血氧饱和度立刻恢复到96%~99%,血乳酸的消除速度,吸氧组优于不吸氧组,并在吸氧后5 min、10 min有显著性差异,运动后吸高浓度氧可加快乳酸的消除,而吸入低浓度氧则增加乳酸浓度⁽⁵³⁾。

在扫描电镜下受试者安静时红细胞形态,呈双凹扁平圆盘形。运动结束后即刻的形态,由双凹扁平圆盘形变为呈周围肿胀或一面凹,另一面凸呈帽形,发生明显的变化。运动后15 min吸氧组的红细胞向安静时的形态恢复,而对照组仍然处于原有的状态。运动后30 min吸氧组已恢复到安静时的形态,而对照组仍未恢复。运动结束后及时吸氧,红细胞在15 min后由已变形的状态向安静状态转变。红细胞逐渐向正常状态恢复,说明运动后吸高浓度氧可明显地影响其形态的变化,促进恢复。由于血液中得到充分的氧(血氧饱和度99%~100%),促使红细胞呈双面凹扁平状态,增大了与血与氧的接触面。与此同时,可改善红细胞弹性,提高红细胞变形能力,加快微循环血量⁽⁴⁶⁾。据此推测,运动后恢复期疲劳消除的速度,可能与红细胞的变形运动有关,同时也与心血管系统密切相关。

大强度递增负荷运动,可导致血液流变学各指标异常变化,红细胞由双凹扁平状态向单面凹、一面凸起呈帽状或呈周围肿胀状态变化。此变化可能会影响运动后疲劳消除的速度。运动后恢复期吸70% O₂,能够加快血流变各指标、红细胞形态的恢复,这可能是运动后恢复期,运动性疲劳消除的重要机制之一。

逐级递增负荷至力竭的蹬车运动后,即刻血中CK、CK-MB、LDH、ALP、r-GT活性明显升高,恢复期吸高浓度氧,这些酶活性显著下降,明显优于对照组,可能是由于吸氧组血液中氧分子增加,组织细胞含氧量增加,改善组织细胞缺氧状态,有利于酸性产物的消除,内环境PH恢复正常,降低了细胞膜的通透性,所以这些酶外流减少,活性显著降低⁽²⁸⁾。因此,吸高浓度的氧,在运动后恢复期30 min内,可使PH更快的回到正常水平,血中碱储备及HCO₃⁻也能更快恢复⁽⁵²⁾。这说明运动后吸高浓度氧可改善体内酸性环境,加快身体的恢复。

二、吸低浓度氧对红细胞生成素及 体液代谢的调节影响

20世纪60年代世界各国为了适应墨西哥奥运会,积极进行了高原训练和

科学研究。与此同时,在低压低氧环境中的模拟高原训练引人注目。吸低氧可以改善机体氧的运输能力,但不能维持激烈运动,也不能发挥训练水平。1991年 Levine为了解决这个问题,进行了高住低练方法的研究(LH:Living High,TL:Training Low)。1993年 Rusko等人进一步发展了这种方法,并提出在低氧室或在平原进行训练。

(一) 低氧环境与红细胞生成素

1. 低氧环境对 EPO 的影响

促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)是红祖细胞转化为红细胞所必需的一种激素。它可刺激骨髓细胞 RNA 的合成,促使骨髓干细胞增殖和分化,促使血红蛋白合成和释放网状红细胞。血红蛋白与氧亲和力受 pH、2,3-二磷酸甘油酸(2,3-diphosphoglycerate,2,3-DPG)和温度的影响,其中红细胞中 2,3-DPG 是红细胞糖酵解代谢的中间产物,其浓度的高低是调节血红蛋白与氧亲和力的重要因素之一。

许多研究报道,在低氧环境中居住与训练,可以提高血液中 EPO 的浓度,使网织红细胞及红细胞增多⁽⁵⁴⁾。红细胞内 2,3-DPG 浓度上升^(55,56),增大最大吸氧量及提高运动能力^(57,58)。但提出 LH、TL 应该考虑到模拟高原氧的浓度、居住的时间以及一天时间的安排。研究认为在一天中,11 h 的居住并没有效果,而超过 12 h 或尽可能 15~16 h 则有效。在低压仓 2 天,每天 10 和 15 h 的两组进行比较。其结果发现两组的 EPO 浓度都上升,但网织红细胞数和通气量,只是在 15 h 组有明显的上升。如果实验方法改为一天 10 h 组,再连续 6 天吸 15.4 O₂ 百分比并间歇 4 天,一天 15 h 的组再连续 3 天吸 15.4 O₂ 百分比并间歇 4 天,各重复 2 次进行比较,其结果发现连续 6 天组的 EPO、网织红细胞数和通气量都明显上升,连续 3 天组的 EPO 和通气量也都明显上升。提示在低氧环境中居住 10 h 可引起低氧适应。

高原训练对 EPO 的影响,目前的研究比较多。Klausen⁽⁵⁹⁾ 的研究报道,6 名一流滑雪运动员,居住在 1695 m 处,并在 2770 m 处进行 7 天的训练(每天进行 4 h 相当于最大心率的 60%~70% 的强度训练)。研究发现训练第 3 天受试者的 EPO 水平,由训练前的 36 mU/mL 上升到 47 mU/mL,大约上升 30%,有显著性差异。与此同时,血红蛋白也增加。此后 EPO 逐渐减少,返回到平原后的第 5 天,最大吸氧量恢复到训练前的水平。也有研究表明高原训练后,EPO 虽下降,但红细胞血红蛋白却增加^(60,61)。还有报道称可提高 39%⁽⁶²⁾。研究表明,低氧刺激 4 h 以上,才能使血浆中的 EPO 增加,随后机体的代偿能力形成或低氧刺激消失则 EPO 减少^(61,63),低氧刺激是否能达到高原训练的效果,目前并不清楚。

低氧中还有间歇性低氧的研究。间歇性低氧是指机体在间断少量时间内经

受一定程度的低氧刺激,而大多数时间仍处在正常氧的环境,经反复多次承受低氧的刺激后获得的效应^(64,65)。常压间歇低氧起源于俄罗斯,主要用于治疗和预防缺血性心脏病、支气管哮喘等疾病⁽⁶⁶⁾。近几年该方法在登山队、飞行员和宇航员的耐缺氧能力训练中得到应用⁽⁶⁷⁾。间歇低氧刺激通过启动和改善呼吸、心血管和血液循环系统的功能,逐步建立对低氧的适应能力,使组织摄取和利用氧的能力得到改善,有利于提高抗缺氧生理适应,改善机体血液运输能力及骨骼肌的代谢能力,从而提高运动能力。

间歇性低氧刺激与高原训练相比有其自身的特点:间歇性低氧刺激,能使机体在较短时间内产生强烈的应激反应,以调动体内的机能潜力,有利于呼吸循环系统机能的增强;间歇性低氧可随机体适应情况逐渐加强低氧刺激程度,避免持续恒定低氧引起的不足,并防止机体组织受损伤;低氧刺激与运动负荷不同步进行,有利于训练计划的实施,可以保证运动强度,使机体潜能得到最大限度的发挥,并有利于训练后体能的恢复。实验间歇吸低氧4周,发现间歇性低氧刺激一周后,2,3-DPG出现代偿性升高,两周时仍保持较高水平,红细胞和网状红细胞生成显著增加。对照组在训练过程中随着训练强度的增加,第2周和第3周血红蛋白出现下降的趋势,而低氧组血红蛋白则有上升趋势,表明间歇性低氧刺激对保持运动中血红蛋白恒定有积极作用⁽⁶⁸⁾。在间歇吸低氧组(14.0 O₂%, 12.0 O₂%)、模拟高住低练组(14.0 O₂%)和对照组的实验中,除间歇吸低氧组每天进行30 min吸低氧、模拟高住低练组每天8 h低氧睡眠,3组均进行4周试验期和2周恢复期的实验。间歇吸低氧组在实验期开始的第3天到停止实验后16天EPO和转铁蛋白受体(sTfR)仍然保持高水平。模拟高住低练组在实验期开始的第15天到停止实验后16天也仍然保持高水平。

研究发现,间歇吸低氧组实验结果也可以提高V_{O₂max},由此表明氧的运输能力得到提高。Scuillard⁽⁶⁹⁾等人的研究认为,其生理机制可能是⁽⁵⁴⁾低氧在一定的时间内可刺激红细胞的分化,在骨髓中促进红细胞新生,增加血红蛋白的生成,并促进网状细胞向血液扩散,而导致上述几种指标的上升。吸低氧环境加上运动训练条件的双重刺激,可促进红细胞增加,Hb浓度也增加。这可能是由于这双重刺激,加之组织中的氧浓度很低,而使H₂O₂的生成降低,激活了低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)与EPO遗传因子相结合,促进EPO的复制,而使EPO生成增加,导致红细胞增加⁽⁷⁰⁾。提示间歇吸低氧,与运动刺激相结合均可增加V_{O₂max},而缺氧与运动相结合的刺激可延迟EPO浓度的恢复。

在间歇低氧刺激条件下,是否能够达到高原训练的效果,还需进一步探讨。这是一个复杂的问题,它与低氧浓度、低氧浓度刺激的时间及运动强度有关。因为组织的方法不同,实验的结果也并非相同。研究认为“高住低练”模拟方式的

效果不如“低住高练”模拟方式,“低住高练”模拟方式可提高 EPO 水平,其机制有待于进一步的研究。

2. 高原训练促 EPO 增加的机制

高原训练可以增加 EPO,这是由于在产生 EPO 的细胞中,存在对氧非常敏感的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,感知氧而使 EPO 的复制增强。在低氧条件刺激下,由 NADPH 氧化酶的作用,产生过氧化氢(H_2O_2)。在平原环境中⁽⁷⁰⁾,机体内的氧在酶的作用下,在细胞内产生 O_2 。由于 SOD 而产生 H_2O_2 ,同时在铁的作用下,经 Fenton 反应,形成 $HO\cdot$,被称为 HIF-1 的 EPO 遗传因子,即复制活性因子未被激活。也就是说,在高原低氧环境下,由于组织中的氧浓度很低,必然 H_2O_2 的生成也降低。因此,激活了 HIF-1,与 EPO 遗传因子结合,促进 EPO 的复制。其结果,使 EPO 生成增加,发生红细胞增加症⁽⁷⁰⁾。

高原缺氧环境,可促进红细胞增加,但有很大的个体差异。其原因可能是由于 EPO 细胞产生 H_2O_2 量的差异。此外,除 EPO 以外,还有包括各种糖酵解酶、葡萄糖运输载体(GLUT1)、血管内皮增殖因子(VEGF)、诱导型 NO 合成酶(NOS)等因素的影响⁽⁶²⁾。因此,高原训练所出现的能量代谢、血管新生等生物体现象,都与 HIF-1 自由离子的通道有关。这些反应也许与个体的差异有关。

但也有研究表明低氧环境可以刺激自由基的生成。间歇低压低氧(高度 4 000 m 夜间 12h,6 次/周,共 6 个月)和连续低压低氧(高度 5 500 m,21 天)的小白鼠实验,测定骨骼肌、心肌和各器官的氧化疲劳指标。特别是在连续暴露的实验中,肝脏硫巴比妥酸活性物质(TBARS)的水平可增加 2 倍,Mn-SOD 浓度和 GPX 活性明显降低。其结果表明,肝脏最容易受自由基影响^(71,72)。剧烈运动后肝脏最容易氧化疲劳^(73,74)。因此,在高原训练、长期高原等低压低氧环境中,自由基增加,必须补充维生素。Simon-Schnass⁽⁷⁵⁾在 5 000 的高度运动 4 周的实验中,红细胞 TBARS 明显增加。但登山前 2 周服用维生素 E(300~400 mg/d),红细胞 TBARS 不增加,机制并不十分清楚。

(二) 低氧环境中的体液代谢变化

体液的代谢受各种激素调节,环境的变化以各种形式影响各种激素。因此,了解低氧环境中体液代谢变化的机理,为人体调节机能提供科学依据具有重要意义。

高原环境人体代谢的各种研究表明,在这种环境中机体出现适应性反应,这种反应表现在低氧环境暴露初期的变化。相当于 6 000 m 高度的低压仓条件下的实验报道,受试者红细胞压积(Ht)、血清蛋白浓度上升,然后下降,实验结束时 Ht 比实验前明显下降,尿量减少。表明低氧环境暴露导致尿量减少,引起体液的储存。血清钠(Na^+)、钾(K^+)在低氧环境初期明显上升,血清(K^+)则明

显下降,而尿中的 Na^+ 明显减少, K^+ 不变, Na^+ 和 K^+ 的排泄量比 (Na^+/K^+) 明显下降。可以认为血清 K^+ 下降,引起呼吸性碱中毒 (alkalosis) 通气反应。血浆抗利尿素 (ADH) 明显上升,血浆凝乳酶活性 (PRA)、可的松 (F) 也明显上升。F 的增加表明促肾上腺皮质激素 (ACTH) 分泌量增加。由于 ADH 分泌增加导致尿量减少和体液的储存,加之呼吸性碱中毒通气反应减弱的发生而产生急性高山病的代谢变化。

在 7000 m 高原暴露前后身体反应表明, PRA 在登山前后有明显差异,但血浆 F 在登山后上升反应减弱,尿量减少, 3~5 天连续在 7000 m 和 8000 m 的山峰时, PRA 没有明显的变化,但 ADH 和 F 随时间的延长上升的反应减弱,第 5 天没有明显的变化。提示由于高原的顺适应反应,在低氧环境中所引起对体液代谢调节激素的变化少,体液储存也相对减少。此外,疲劳的刺激可以导致 ACTH 上升。ADH 分泌加强,也可以作为反映疲劳的有效指标。

在高压环境中氦 (helium) 被用于加压,被称为 helium 高压环境。在这种环境中,所谓高压利尿症的多尿问题研究引人注目。5 名受试者在加压 16 个气压 2 日后,再加压 21 个气压 2 天,然后从第 5 天到第 11 天逐渐减压直到结束。受试者每天采 3 次尿和晨血。实验结果表明,加压开始之后受试者的尿量明显增加,在加压中期最明显。加压后每次收集的尿量也增加,特别是夜间尿量增多。在加压前白天的尿量比夜间的多,而加压后则相反。血清蛋白浓度和 Ht 在高压环境中上升,利尿引起血液浓缩。由于尿渗透压逐渐下降,出现水利尿现象。此外,夜间 Na^+ 的排泄量明显增加。血浆 ADH 明显下降。尿中的 ADH 在高压中从初期到结束逐渐减少。上述激素发生变化的原因归于:高压环境下蒸发量减少,随 Na^+ 离子导热增加而产生寒冷刺激;呼吸气体的密度增加而引起呼吸增强。

(三) 吸低浓度氧训练的生理学效果

1. 提高血液氧的运输系统的机能

在 1800~2700 m 处停留 2~3 周,可发生红细胞、血红蛋白等明显的顺适性的变化。而且平均血球容积 (mean corpuscular volume: MCV, Ht/RBC) 减少,相反红细胞内平均血球色素浓度 (mean corpuscular hemoglobin: MCH, Hb/RBC) 及浓度指标 (mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC, Hb/Ht) 却增加。也就是说随着高原顺适宜红细胞数量增加,而红细胞缩小,并且单个红细胞内的血红蛋白浓度增高,即发生高色素性适宜⁽⁷⁶⁾。这是由于促进毛细血管内血流的同时,提高了红细胞向组织运输氧的效率。高原顺适宜使红细胞增加,是由于低氧刺激诱导 EPO 由肾脏分泌⁽⁵⁴⁾。在骨髓中促进红细胞的生成,使网织红细胞早期进入循环系统。

Lenfant和 Eaton报道^(55,56) ,由于高原缺 O_2 ,随呼吸性碱中毒的发生 ,2,3-DPG增加 ,氧的解离曲线右移 (bohr effect) ,促进向组织供氧。Hoyt研究⁽⁷⁷⁾ 马拉松运动员在 1 950 ~ 2 300 m处进行 46 km跑时 ,测定了 P_{50} (相当于氧饱和度 SaO_2 的 50%的值)和 2,3-DPG ,发现跑的距离增大时 , P_{50} 增加 , P_{50} 增加率越高 ,运动员的成绩越好。

2. 提高有氧运动能力抑制糖酵解代谢

V_{O_2max} 在高原处随训练的持续而逐渐下降 ,初到墨西哥高原 (2 300 m)受试者的 V_{O_2max} 减至 15% ~ 17% ,持续训练 4 ~ 5周可恢复 3% ~ 5% ,而返回平原后可增大 1% ~ 5%。这种 V_{O_2max} 变化的机制之一为肺的扩散能力的改善和最大动静脉氧差的增大所至。此外 ,由于低浓度氧增加了右心房的负荷 ,使肺循环中的 disorder现象发生 ,延迟了 V_{O_2max} 的恢复⁽⁷⁸⁾。

Tarrados的研究报道 ,在高原 (2 300 m)与平原进行定量负荷训练 (65% ~ 70% V_{O_2max} ,60 ~ 90 min/次 ,4 ~ 5次/周)相比较 , V_{O_2max} 均增加 (14% 和 22%) ,而血乳酸浓度却明显下降。与此同时 ,外侧肌的乳酸脱氢酶 LDH (Lactate dehydrogenase: LDH)和磷酸果糖激酶 (Phosphofructokinase: PFK)明显减少 (25%和 18%) ,这表明肌细胞内的糖酵解代谢受到抑制。Tarrados的研究同时指出 ,3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase:HAD增加了 14% ,说明高原训练可增进脂质氧化 ,促进运动中游离脂肪酸的利用 ,降低肌糖原的利用率⁽⁷⁹⁾。

3. 提高无氧运动能力

Mizuno的对优秀滑雪运动员的研究 (2 500 m处 ,2周训练)表明⁽⁸⁰⁾ ,与平原比较 , V_{O_2max} 变化没有明显差异 ,而最大滑速明显增加 17% ,腓腹肌和肱三头肌的缓冲能力都增加 6%。腓腹肌内的缓冲能力的增加率越大 ,最大跑速也就越大 ,最大跑速时的氧债 (deficit)可增加 29%。表明细胞内的无氧供能得到改善。有研究发现 ,间歇性低氧 (模拟海拔 5 000 m ,6h/d ,28d)可以提高大鼠抗疲劳机能 ,大鼠力竭性游泳时间明显增加 ,能有效提高运动能力⁽⁶⁴⁾。

4. 内分泌系统的反应减弱

Daniels⁽⁸¹⁾ 的研究 (2 300 m ,3周训练再返回平原 5天 ,再 2 300 m ,5天训练)报道 ,肾上腺素 (epinephrine)在整个实验期中比较稳定在 5 ~ 6 $\mu g/24h$,nor epinephrine 在 2 300 m处的第 5天急剧增加 ,为平原的 40% ,越 45 $\mu g/24h$,此后第 3周逐渐接近平原值 ,返平原后完全恢复到原值。再回 2 300 m处 ,其值维持在第 3周水平。这表明内分泌系统的反应减弱 ,由于低氧环境的适应 ,视床下部—下垂体—副肾皮质反应减弱 ,ACTH分泌减少 ,而导致肾上腺皮质激素 (glucocorticoid)和醛固酮 (aldosterone)等分泌减少。由 glucocorticoid 诱导出的 PN-MT酶 (phenylethanolamine-N-methyltransferase)能将 nor epinephrine转化成 epinephrine⁽⁸²⁾。因此 ,在缺氧环境中 ,血中的 epinephrine分泌增强 ,随着适应性

的变化,由于垂体副肾皮质分泌减弱,减少了皮质醇(cortisol)的分泌,PNMT酶的活性下降,使肾上腺素分泌阈值增加。

5. 可能增进健康

在 1 200 ~ 3 000 m 高原居住的人群中长寿者居多,高血压及冠心病发生率低⁽⁸³⁾。由于他们的冠状动脉血管内径大血压低。Rotta 的研究⁽⁸⁴⁾表明,长期在 4 500 m 居留的人,收缩压和舒张压都低, T_4 分泌增加,基础代谢率高。由于高原和运动的双重刺激,增强脂代谢,对于肥胖的预防和治疗可能是有效的⁽⁸⁵⁾。同时对于防止动脉硬化,增强免疫功能(NK 细胞增加等)可能是有效的⁽⁸⁶⁾。

推荐读物

1. 藤燕生译.高压氧疗法的基础与临床.青岛:青岛海洋大学出版社,1992
2. 刘子潘等主编.使用高压氧医学.广州:广东科技出版社,1990
3. 赵世民.医学自由基的基础与临床.济南:山东大学出版社,1993
4. 石河利宽.持久力の科学.杏林书院,1994
5. Huang Jia, Xiao Guoqiang, et al Effects of inhalation of oxygen on free radicals metabolism and oxidative, antioxidative capability of erythrocyte after intensive exercise. Chinese Journal of Sports Medicine, 2002, 21 (1) : 41 ~ 43
6. Zhou SR. Hyperbaric oxygen for long period of coma and persistent vegetative state. The 13th International Congress on Hyperbaric Medicine. Kobe, Japan, 1999, 54
7. Mitani M, Yangi H. Combination therapy of hyperbaric oxygen and hyperthermia in the comatose patients of head injury. The 13th International Congress on Hyperbaric Medicine. Kobe, Japan, 1999, 75
8. Xiao Guoqiang, Huang Jia, et al Effects of inhalation of oxygen on morphology of erythrocyte and blood fluidity after intensive exercise. Chinese Journal of Sports Medicine, 2002, 21 (1) : 37 ~ 40
9. Xiao Guo-qiang, Hong You-lian, Liang Jian. Relationship between oxygen consumption on recovery after maximal exercise and blood lactate, glucose and alanine metabolism. Journal of Modern Clinical Medical Biengineering, 2000, 6 (3) : 175 ~ 177
10. Levine BD and Stray-Gundersen J. "Living high- training low": effect of moderate- altitude acclimatization with low- altitude training on performance. J Appl Physiol, 1997, 83 : 102 ~ 112

参考文献

1. Briggs H. Physical exercise, fitness and breathing. J Physiol, 1920, 54 : 292 ~

318

2. annister R. G. and Cunningham D. G. C. The effects on the respiration and performance during exercise adding oxygen to the inspired air. *J Physiol*, 1954, 125: 118 ~ 137

3. Cunningham D. A. Effects of breathing high concentration of oxygen on treadmill performance. *Res Quart*, 1966, 37: 491 ~ 494

4. Margaria R, Cerretelli P, Marchi S and Rossi L. Maximum exercise in oxygen. *Int Zangew Physiol*, 1972, 18: 465 ~ 467

5. Margaria R, Camporese E, Aghemo P. and Sassi G. The effect of O₂ breathing on maximal aerobic power. *Pflugers Arch*, 1972, 336: 225 ~ 235

6. Nunn J. F. *Applied respiratory*. 3rd ed. Butterworth and Co. (Publishers) Ltd, 1987, 14: 478 ~ 494

7. Welch H. G. Hyperoxia and human performance, a brief review. *Med Sci Sports Exerc*, 1982, 14: 253 ~ 262

8. 杉山康司, 青木纯一郎. 全身持久力高酸素気吸入トレーニングの効果. *体力科学*, 1990, 14: 253 ~ 362

9. Paul J. S., Vaccaro P. and Ben- Ezra V. An evaluation of the P₅₀ aerobic exerciser as an ergogenic acid in training competitive cyclists. *J Sports Med Physical Fitness*, 1985, 25: 104 ~ 111

10. Wiers S. and Williams J. Exercise-induced hypoxemia in highly trained athletes. *Sports Med*, 1987, 4: 46 ~ 53

11. Eiken O, Hesser C. M., Lind F., Thoreson A. and Tesch P. A. Human skeletal muscle function and metabolism during intense exercise at high O₂ and N₂ pressures. *J Appl Physiol*, 1987, 63: 571 ~ 575

12. Pokorski M., Masuda A., Paulev P.- E., Sakakibara Y., Ahn B., Takaishi S., Nishibayashi Y. and Honda. Ventilatory and cardiovascular responses to hypoxic and hyperoxic static handgrip exercise in men. *Respiration physiology*, 1990, 81: 189 ~ 202

13. Tsuyuki K., Naoko O., Susumo I., Sachiko K., Tamae O., Yasuo K., Hiraki H., Takahiro O., Masahiko A., Kenji N., Kwangchol C. and Kunio E. The effects of hyperoxia on exercise tolerance in serious ischemic heart disease patient. *Japanese journal of physical fitness and sports medicine*, 1996, 45 (2): 319 ~ 328

14. Ekblom B., Huot R., Stein E. M. and Thorstenson A. T. Effect of changes in arterial oxygen content on circulation and physical performance. *J Appl Physiol*, 1975, 39: 71 ~ 75

15. Seals D.R., Johnson D.G. AND Fregosi R.F. Hyperoxia lowers sympathetic activity at rest but not during exercise in humans. *Am J Physiol*, 1991, 26: 873 ~ 878
16. Mateika J.H. and Duffin J. The ventilation, lactate and electromyographic thresholds during incremental exercise test in normoxia, hypoxia and hyperoxia. *Eur J Appl Physiol*, 1994, 69: 110 ~ 118
17. Weich H.G., Mullin J.P., Wilson G.D. and Lewis J. Effect of breathing O₂ - enriched gas mixtures on metabolic rate during exercise. *Med Sci Sports*, 1974, 6: 26 ~ 32
18. Plet J., Pedersen P.K., Jensen F.B. and Hansen J.K. Increased working capacity with hyperoxia in humans. *Eur J Appl Physiol*, 1992, 65: 171 ~ 177
19. Hogan M.C., Cox R.H. and Welch H.G. Lactate accumulation during incremental exercise with varied inspired oxygen fractions. *J Appl Physiol*, 1983, 55: 1134 ~ 1140
20. Hogan M.C. and Welch H.G. Effect of varied lactate levels on bicycle ergometer performance. *J Appl Physiol*, 1984, 57: 507 ~ 513
21. Byrnes W.C., Mihevic P.M., Freedson P.S. and Horvath S.M. Submaximal exercise quantified as percent of normoxic and hyperoxic maximum oxygen uptakes. *Med Sci Sports Exerc*, 1984, 16: 572 ~ 577
22. 张晓燕等. 高压氧医学的康复医学中不可缺少的一个分支. *现代康复*, 1995, 2(4): 2
23. 藤燕生译. 高压氧疗法的基础与临床. 青岛: 青岛海洋大学出版社, 1992
24. 刘景唱等. 不同氧压暴露对大鼠微循环的影响. *微循环杂志*, 1995, 4: 11 ~ 12
25. 龚憬涵主编. 潜水医学. 北京: 人民军医出版社, 1984: 97 ~ 115
26. 刘景唱等. 不同氧压的高压氧对大鼠脑膜微循环的影响. *生理通讯*, 1991, 10(6): 57 ~ 58
27. 刘子潘等主编. 使用高压氧医学. 广州: 广东科技出版社, 1990
28. 金其贯等. 高压氧对力竭运动后血乳酸清除和肝酶谱恢复的影响. *体育与科学*, 1997, 18(1): 50 ~ 54
29. 立一雪等. 高压氧对大白鼠肝脏批跑恢复的影响. *中国运动医学杂志*, 1995, 15(2): 209 ~ 210
30. 康一凡等. 高压氧兔肢体缺血再灌注损伤的作用. *中华理疗杂志*, 1994, 17(4): 51 ~ 54
31. Grapo JD and Timery DF. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Am J Physiol*, 1974, 226: 213 ~ 219

32. Cowan D et al. The regulation of glutathione peroxides gene expression by oxygen tension in cultured human cardomyocytes J Mol Cell Cardiol, 1992, 2: 423 ~ 425
33. Huang Jia, Xiao Guoqiang, et al Effects of inhalation of oxygen on free radicals metabolism and oxidative, antioxidative capability of erythrocyte after intensive exercise. Chinese Journal of Sports Medicine, 2002, 21 (1) : 41 ~ 43
34. Mickel HS. Effect of hyperoxia differs during ischemia and reperfusion. J. Stroke, 1990, 21: 1641 ~ 1642
35. Takenaka H, et al Calcium fluxes across the membrane of sarcoplasmic reticulum vesicles. J. Biol. Chem, 1982, 257: 12649 ~ 12656
36. Oh-ishi S, et al Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise- induced oxidative stress. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156: 1579 ~ 1585
37. Farber JL, et al The role of calcium in cell death. Life science, 1982, 29: 128
38. 刘景昌等. 高压氧对大鼠血管平滑肌 Ca^{2+} ATP酶活力的影响. 微循环学杂志, 2000, 10: 1 ~ 3
39. 赵世民. 医学自由基的基础与临床. 济南: 山东大学出版社, 1993
40. Croapo JD et al Pathologic changes in the lungs of oxygen- adapted rats. Laboratory Investigation, 1978, 39 (6) : 125 ~ 128
41. Frank L. Endotoxin reverses the decreased tolerance of rats to 95% O_2 after pre- exposure to lower O_2 . J Appl physical, 1981, 51: 577
42. Zhou SR. Hyperbaric oxygen for long period of coma and persistent vegetative state. The 13th International Congress on Hyperbaric Medicine. Kobe, Japan, 1999, 54
43. Mitani M, Yangi H. Combination therapy of hyperbaric oxygen and hyperthermia in the comatose patients of head injury. The 13th International Congress on Hyperbaric Medicine. Kobe, Japan, 1999, 75
44. 刘景昌等. 高压氧对沙鼠脑缺血时微血管内皮细胞形态及其黏附性的影响. 微循环学杂志, 1996, 6 (1) : 22 ~ 35
45. Davidson LW, Mollitt DL. The effect of endotoxin on red blood cell deformability and whole blood viscosity. J. Gurr Surge, 1990, 47: 341 ~ 342
46. Xiao Guoqiang, Huang Jia, et al Effects of inhalation of oxygen on morphology of erythrocyte and blood fluidity after intensive exercise. Chinese Journal of Sports Medicine, 2002, 21 (1) : 37 ~ 40
47. Xiao Guo- qiang, Hong You- lian, Liang Jian. Relationship between oxygen

consumption on recovery aftermaximal exercise and blood lactate, glucose and alanine metabolism. Journal of Modern Clinical Medical Bioengineering, 2000, 6 (3) : 175 ~ 177

48. Elbel E , D , Oimand and D Close. Some effects of breathing oxygen before and after exercise. J Appl Physiol, 1961 , 16 : 48 ~ 52

49. Morris A . F . Ergogenic aids in sports IN . William s M . H . , ed . , Human Kinetics . Illinois , 1983 , 187 ~ 201

50. Plet J , Pedersen , Jensen F . B and Hansen J K . Increased working capacity with hyperoxia in humans. Eur J Appl Physiol , 1992 , 65 : 171 ~ 177

51. Welch H . G . Effects of hypoxia and hyperoxia on human performance. Exercise and Sport Sciences Reviews . Vol , 15 . In Pandolf K . B , ed . Macmillan Publishing Company . New York , 1987 , 191 ~ 221

52. Hu Yong- xing , Xiao Guo- qiang Effects of inhaling hyperoxic oxygen on metabolism of lactate after intensive exercise . Journal of physical education , 2002 , 6 : 131 ~ 133

53. Linnarsson D et al Muscle metabolites and oxygen deficit with exercise and hypoxia and hyperoxia . J Appl phsiol , 1974 , (36) : 399 ~ 410

54. Jelkmann W . and Bauer C . Demonstration of high level erythropoietin in rat kidneys following hypoxic hypoxia . Pflugers Arch , 1981 , 392 : 34 ~ 39

55. Eaton J . W , Brewer G . J . and Grover R . F . Role of red cell 2 , 3 diphosphoglycerate in the adaptation of man to altitude . J Lab Clin Med , 1969 , 73 : 603 ~ 609

56. Lenfant C , Torrance J , English E , Finch C . A , Reynafarje C , Ramos J . and Faura T . Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphate levels . J Clin Invest , 1968 , 47 : 3652 ~ 3656

57. Asano K , Masaoka T , Mizuno K , Kumazaki Y , Lee G , Takeda M and Hayakawa Y . Effects of simulated altitude training on performance and aerobic work capacity in long distance runners . Med Sci Sports Exerc , 1992 , 24 : Suppl , 101

58. Mairbaurl H . S . W , Humpeler F , Hasibeder W , Fischer W . and Raas F . Beneficial effects if exercising at moderate altitude on red cell oxygen transport and on exercise performance . Pflugers Arch , 1986 , 406 : 594 ~ 599

59. Klausen T , Mohr T , Ghisler U , et al Maximal oxygen uptake and erythropoietic responses after training at moderate altitude . Eur J Appl Physiol , 1991 , 21 : 376 ~ 379

60. Souillard A , Audran M , Bressolle , et al Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in athletes . Br J of Clin Pharmacol ,

1996,42:355 ~ 364

61. Gareau R ,Brisson GR ,Ayotte C ,et al Erythropoietin doping in athletes: possible detection through measurement of fibrinolytic products. *Thromb Haemost*, 1992, 68:481 ~ 482

62. Levine BD and Stray- Gundersen J. " Living high- training low" :effect of moderate- altitude acclimatization with low- altitude training on performance. *J Appl Physiol*, 1997, 83:102 ~ 112

63. Buick FJ, Gledhill N, Froese, et al Effect of induced erythrocythem ia on aerobic work capacity. *J Appl Physiol*, 1980, 48:636 ~ 642

64. 周兆年等 .间歇性低氧对心脏的保护效应 .*中国应用生理学杂志* ,2000, 16(3) :34

65. Benoit H ,Germain M ,et al Pre- acclimatization to high altitude using exercise with normobaric hypoxic gas mixtures. *International journal of sports medicine*, 1992, 13:213 ~ 216

66. Tsvetkova AM , et al The justification of interval hypoxic training protocol. *PROCEEDINGS 3th International conference on Hypoxic Medicine*, 1998 Moscow, 93 ~ 94

67. 李强等 .间歇性低氧刺激对运动能力影响的实验研究 .*体育科学* ,2001, 21(3) :62 ~ 65

68. Kolchinskaya AZ. IHT combined with training schemes is an effective method in professional sports. *Hypoxia Medical Journal*, 1994, (3) :8 ~ 14

69. Souillard A ,Audran M ,Bressolle, et al Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in athletes. *Br J of Clin Pharmacol*, 1996, 42:355 ~ 364

70. Acker H .Mechanisms and meaning of cellular oxygen sensing in the organism. *Respir Physiol*, 1994, 95 :1 ~ 10

71. Radak Z, et al Oxidative stress induced by intermittent exposure at a simulated altitude of 4 000 m decreases mitochondrial superoxide dismutase content in soleus muscle of rats. *Eur J Appl Physiol*, 1994, 69:392 ~ 395

72. Nakanishi K , et al Effects of hypobaric hypoxia on antioxidant enzymes in rats. *J Physiol*, 1995, 489:869 ~ 876

73. Davies KJA , et al Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 1982, 107:1198 ~ 1205

74. Ohno H , et al Changes in immunoreactive manganese- superoxide dismutase concentration in human serum after 93h strenuous physical exercise. *Clin Chim Acta*,

1993,215:213 ~ 219

75. Simon- Schnass I. Nutrition at high altitude. *J Nutr*, 1992, 122:778 ~ 781

76. 浅野勝己 .高地基礎トレーニングの基礎—その生理学的効果について— .*J高地トレーニングの医学、臨床スポーツ* ,1991 ,8:585 ~ 592

77. Hoyt R.W ,Wood S.C ,Hicks J.W .and Asakura T. Effects of long distance running at high altitude on the standard oxygen- hemoglobin dissociation curve and red cell 2,3 DPG. *Eur J Appl Physiol*, 1983, 51:175 ~ 181

78. Pugh L.G.C.E. Athletes at altitude. *J Physiol*. London, 1967, 192:619 ~ 646

79. Tarrados N, Melichna J, Sylven C, Jansson E. and Kaijser L. Effect of training at simulated altitude on performance and muscle metabolic capacity in competitive road cyclists. *Eur J Appl Physiol*, 1988, 57:203 ~ 209

80. Mizuno M, Juel C, Bro- Rasmussen M. E, Schibye B, Rasmussen B. and Saltin B. Limb skeletal muscle adaptation in athletes after training at altitude. *J Appl Physiol*, 1990, 68:496 ~ 502

81. Daniels J.T. and Chosy J.J. Epinephrine and norepinephrine exercise during running training at sea level and altitude. *Med Sci Sports*, 1972, 2:219 ~ 224

82. Wulfsman R. J. and Arellano J. Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids. *J Biol Chem*, 1966, 241:2301 ~ 2305

83. 浅野勝己 .寒冷と高所のためのトレーニング .*Jpn J Sports Sci*, 1990, 9:759 ~ 765

84. Surks M. I. Elevated PBI, free thyroxine and plasma protein concentration in man at high altitude. *J Appl Physiol*, 1966, 21:1185 ~ 1190

85. Young A. J, Evans W. J, Cynerman A, Pandolf K. B, Knapik J. J. and Maher J. T. Sparing effect of chronic high altitude exposure on muscle glycogen utilization. *J Appl Physiol*, 1982, 32:857 ~ 862

86. 浅野勝己 .高所「低酸素」環境と体力増進 .*体力科学* ,1990, 39:15 ~ 16

作者 肖国强

第十一章

大脑的高级功能

[学习目标] 通过本章的学习,对大脑皮质的高级功能有一个基本的了解;初步掌握语言功能的实现及人体进行学习记忆的基本大脑结构和机制;熟悉随意运动的计划、执行和调整的神经功能活动过程,并且能够应用已掌握的神经科学知识,对运动技能的形成过程进行科学指导。

[摘要] 本章依据近年来神经科学领域的一些研究成果,总结归纳了大脑皮质高级功能活动的结构基础,介绍了大脑皮质实现高级功能的三个联合皮质区域以及两侧大脑皮质的功能联系与差异,详细阐述了实现学习和记忆功能的神经生理和生化机制;并且介绍了实现随意运动的脑结构以及随意运动的执行、计划和调整的神经活动过程。

学习、记忆、语言、思维和情感这些人们特有的认知心理活动涉及人们一系列随意行为、心理行为和社会行为。这些高级神经活动机制的研究正是提示脑活动奥秘的主题,备受人们的广泛关注,近十余年来进展很快,预计本世纪将会有更大发展。本章就大脑皮层的高级功能活动与细胞分子机制研究的有关进展作扼要介绍,并将随意运动的神经控制机制活动一并加以讨论。

一、大脑皮质的功能定位

大脑皮质的功能定位是指大脑皮质某个区域与其完成的功能之间的关系比其他区域更为密切。其实人体大多数功能需要不同脑区神经元的整合作用才能完成,特别是作为复杂机能系统的高级心理机能,不可能定位于脑皮质狭隘区域或孤立的神经细胞群中,而是应该包括一系列协同工作的大脑不同区域复杂

系统。其中每个区域对复杂功能过程的实现都有自己的贡献。这些区域可分布在大脑的不同部位,有时候彼此之间相距很远。人的心理过程在大脑皮质定位的机能系统中有两个重要的特点:一是人的意识活动的高级形式依赖于局部的工作,独立工作的大脑区域是组成机能系统的一些环节;二是人的高级心理活动过程在脑皮质中的定位不是固定不变的,而是可能不断发生变化的。例如写字,早期阶段需要视觉、听觉、运动觉皮质区参与;晚期阶段则依赖于一个协同工作的脑皮质区域系统。

Luria将皮质有关机能系统分为三级皮质区,即一级皮质(初级皮质区);二级皮质(较高级皮质区)和三级皮质区(联合皮质区),从而创立了基本机能联合的概念。各级皮质区在大脑区域定位见表 11-1。

表 11-1 初级感觉、运动与较高级感觉、运动皮质分布位置

功 能	脑 叶	脑叶中定位	Brodmann区
初级感觉皮质			
体感觉	顶叶	中央后回	1,2,3
视觉	枕叶	距状裂	17
听觉	颞叶	Heschl回	41,42
高级感觉皮质			
体感觉	顶叶	外侧裂背侧边	2(盖部)
视觉	枕叶	枕回	18
视觉, a, ,	枕叶,颞叶	枕回和颞上沟	19和至 19前的区
视颞下区	颞叶	颞前和下皮质	20,21
体感觉视觉	顶叶	顶上小叶	22
联合皮质			
顶-颞-枕(多模式感觉,语言)	顶叶,颞叶和枕叶	叶间结合区	39,40和 19,21,22及 37的部分
前(认知行为和运动计划)	额叶	额叶背前部及侧面	至 6区之前
边缘(情感和记忆)	颞叶,顶叶和额叶	扣带回和旁海马回,颞板和额外眶面	23,24,38,28,11
高运动皮质(前运动区包括辅运动区)	额叶	中央前回之前	6,8
初级运动皮质	额叶	中央前回	4

联合皮质是脑高级活动—思维和感知的解剖学基础,联合皮质有两个主要功能:第一整合不同初级感觉皮质的活动;第二将感觉和运动皮质联合起来。联合皮质包括三个区:前额联合皮质、边缘联合皮质和顶-颞-枕联合皮质(图 11-1)。

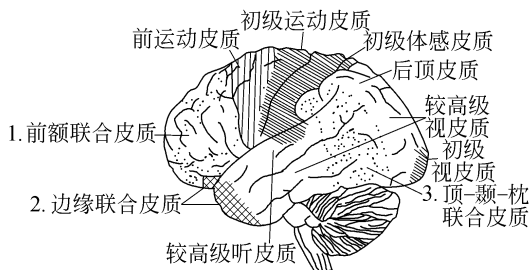


图 11-1 人类大脑皮层侧面图

二、参与高级功能的皮质联合区

皮质的每一个初级感觉区与一系列邻近的高级感觉活动中枢相联结,然后再投射至任何一个或所有三个主要联合皮质。联合皮质共同涉及高级功能的许多方面,包括随意运动、情感行为、感觉感知、记忆和语言等。但是,每一联合皮质只专门对其中 1、2 个有特殊作用。已有研究证明:前额联合皮质与复杂的运动活动有关,顶-颞-枕联合皮质与感觉功能整合和语言有关,边缘区与记忆、情感及行为的启动有关。

（一）前额联合皮质

额叶约占人体大脑的 $1/3$,包括运动区(初级运动皮质)、前运动区(较高级运动区)和前额联合皮质三部分,是大脑发育最晚的部分之一。前额联合皮质主要参与运动功能、以注意为基础的激活过程和人体的感知过程功能。

1. 前额联合皮质参与运动功能

与初级感觉皮质有密切联系的较高级感觉皮质投射至前运动区,并转而投射至运动区。这种联系模式使外界感觉信息精确地影响运动的执行。与初级感觉皮质无直接联系的较高级感觉皮质投射到前额皮质,再经前运动区投射到运动区。这种连续投射模式使感觉的概念化信息更精确地影响运动计划。此外,额叶与边缘系统和皮质下系统联系,可监视内环境;额叶与脑干网状系统联系,可以调节醒觉和皮质紧张度,以便更好地接受外界信息。前额叶整合内、外感觉

信息,并组织和执行人的最复杂的、有目标的活动。联合皮质与初、高级运动、感觉皮质的联结见图 11-2 所示。

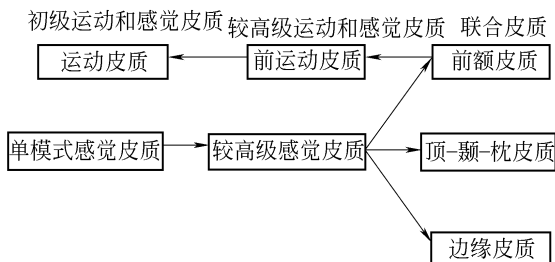


图 11-2 初级运动、感觉皮质、较高级运动和感觉皮质、联合皮质间联结图

额叶不仅为作出脑反应启动最后共同径路,而且为脑的其他部位整合信息,以调节最后反应。额叶的运动功能非常复杂,如果运动前区和前额皮质病变首先导致不能整合运动程序,然后导致将运动行为和它原来计划相比较的障碍,也不能根据实际情况调整,并验证自己行动的正确性、准确性和目的性。这说明运动程序必须有起始,而且还需要连续监督。为了运动程序的连续、顺利和有效,还需根据运动的反馈作必要的调整。

2. 前额叶联合皮质调节激活过程

新近研究证明,由一定的目的或计划所引起的复杂程序活动具有高度的选择性,必须有高度的觉醒水平才能完成有意识的行为。过去强调脑干网状结构上行激活系统对觉醒水平和意识的作用,其实只依赖网状结构的神经冲动是难以维持足够的兴奋性的。由额叶内侧部和丘脑底部发出下行纤维和脑干上行网状结构紧密联系,强烈的意向使上行激活系统进一步动员,通过语言信号的中介作用,动员人的随意注意,才能保证人的高度觉醒水平及注意力集中。此系统使传入和传出信息整合、解释,以控制感觉径路。此系统病变则会引起需要计划、选择活动和监视执行行为发生障碍。

3. 前额联合皮质参与感知过程

通过临床观察和动物实验发现,额叶与感觉和感知功能密切相关。如果切除动物一侧额叶眼区,其受损可致对侧感觉明显缺失,双额损伤可致凝视惰性,视觉只集中于一侧视野。额叶病变可以产生从基本感觉到较高级感知水平的障碍,认知的缺损主要表现为高级综合功能不全:一是在解决多步骤复杂问题上,不能组成解决问题所需要的步骤,是组织和计划的缺陷;二是不能按环境刺激改变而变换反应,不能克服对前一刺激建立的反应模式,而有持续同一反应的趋势;三是思维-行动分离,思维不再支配行动,这可能是因反馈系统中断所致。

另外,额叶损伤也表现出语言的障碍,其特点是:语言启动困难,患者缺乏

言语的意向和动力；编制语言程序的总组合能力遭到破坏；语言调节能力丧失，表现为语言-行动分离。

（二）顶-颞-枕联合皮质

顶-颞-枕联合皮质是顶-颞-枕间重叠区域，中心为 Brodmann 39、40 区，也包括 37、21、22、19 区的一部分。这些区域只存在于人体，在刚刚出生的婴儿这一区域是不参与工作的，随着年龄的增长这一区域不断地发育完善并逐渐参与工作，到 7 岁左右才能完全参与工作。

人们的认识活动在任何时候都不是凭一种简单的感觉而行动，对事物知觉和表象都是多种感觉综合活动的过程，这有赖于大脑皮质区域系统的协同工作，顶-颞-枕联合皮质保证各种感觉皮质的协同活动。此区不仅顺利地综合直观的信息，而且由直接的直观综合水平过渡到象征过程的水平。顶-颞-枕联合皮质参与对于使直观知觉转变为抽象思维，以及将有组织的经验储存于记忆中的过程。因此，顶-颞-枕联合皮质为接受、加工和储存信息的联合区，组成了人的认识活动的最高级形式的脑基础，保证在复杂的同时性综合中起主要作用。

1. 参与直观的空间组合

顶-颞-枕联合皮质下顶区和顶枕部参与直观的空间组合，可以将视觉、听觉、触觉和动觉等中枢的信息综合加工处理。如果该区损伤不会引起任何简单的特殊通道性破坏，其视、听、触和动觉的感受完全保持，但在接受信息的意义和结构的加工上会发生明显的错乱。表现为在理解完整信息时感到困难；不能把现象的个别成分组合成一个统一的结构，实行空间印象综合。

顶-颞-枕联合皮质也参与符号，即准-空间的综合。如果大脑左顶枕部损伤可保留理解日常生活语言的能力，但分析直观关系感到困难，而且理解较复杂的文法结构、分析符号关系和计算操作上也困难，同时表现出明显的不对称性。例如：非优势半球顶叶及下部损伤，不引起明显的语言障碍，但对外界空间和身体左侧来的所有感觉冲动缺乏意识，否认左侧手臂或腿属于自己，否认偏瘫，对这些患者来说，左侧空间并不存在，吃饭只吃盘中右侧的一半，画图只画右边一半，写字只在纸的右边边写；另外对语言的非语法成分也有明显缺陷，不能通过声调、音量、韵律传达语言信息。而优势半球顶叶病变的患者则上表现在计算操作上地缺陷，患者能理解和记忆一个算题，甚至可以想到某些运用于解决算题的规则，但不能进行必要的运算，如果算题的叙述中包含许多符号关系则更加困难。

在记忆和符号水平上的同时性综合的破坏，不可避免地会导致认识活动和

直观思维过程的严重破坏。

2. 参与言语的记忆过程

顶-颞-枕联合皮质被认为参与了言语的记忆过程,如果左侧顶枕部受损会产生命名(寻找物品名称)的困难。

说出物体的名称,实际上是将它纳入一定的意义网络中去,把该物件归入某种范畴。这种过程需用同时存在着语义图式来保持完成,左侧顶-枕联合皮质受损时,这些图式被破坏。

(三) 边缘联合皮质

边缘联合皮质位于额叶腹内侧、顶叶内侧和颞叶前端(额极)。因此,边缘联合皮质包括位于不同脑叶的几个亚区:眶额皮质、扣带回和旁海马区等。边缘联合皮质接受来自感觉皮质的投射,并转而投射至其他区,包括前额皮质,这提供了情感可能影响运动的途径。

1. 边缘联合皮质与情感活动

实验研究证明损伤猴、猫、狗等的前杏仁核、海马、隔区等边缘联合皮质部分,可以使动物出现“假怒”(sham-rage)或是“愤怒的行为”。切除大鼠的隔区能够出现强烈的情绪活动,甚至在麻醉恢复后,动物即开始混战,它们反复攻击出现在面前的铜棒,带有明确的目的性。不惧畏,表现出激动和狂暴的行为,一反手术之前的驯良性格。如果手术只是损伤大脑的新皮层,而不伤及边缘联合皮质有关部分,动物明显地变得安顺、平静。因而有一些学者认为,边缘系统能够单独地,或是与大脑其他部位协同地发出抑制影响,使动物不再现粗野的情感活动。在去除新皮层的动物上,如果进一步损伤杏仁核群或是扣带回,动物的情绪反应往往变得更加明显,挑逗性刺激更容易使之激怒,所以有人认为杏仁核群中有所谓控制情绪活动的“攻击区”和“防御区”(flight and defence zone),这两个区域涉及杏仁外侧核、杏仁前核、基底核以及中央核。局限地切除杏仁攻击区,也可以减弱动物的攻击性行为。

2. 边缘联合皮质与学习记忆功能

近年来研究结果证明,海马结构与学习记忆功能有密切的关系。损毁海马后,可以使动物建立操作式条件反射,但是要使这种反射活动巩固,则需要100~200次或更多的训练。损毁海马的动物,可以培养鉴别不同图形的反射活动,但是要求信号刺激的次数大大增加,反应的准确率也明显不如正常动物。在装有两个门的迷宫实验中,正常动物一般是轮番地进出两门,但是损伤大鼠和猴的海马之后,动物顽固地只由一边门进出,失去了正常的空间轮转反应。这些动物难以建立以时间间隔为条件刺激的反射活动。

海马损毁之后,动物对周围环境刺激的朝向反应增强,而其群居行为、饮水、摄

食及饲喂幼小动物等活动并不出现明显变化。当新颖刺激重复出现时,动物的反应不会消退。这样就丧失了没有任何强化条件下,跟随外界环境变动而经常变更反活动的可能性,出现一种对环境刺激不分主次,均以同一格式处理的现象。一些学者认为,对于去除海马结构的动物“新”的刺激永远不会变为“旧”的,出现以上情况是因为动物失去记忆能力。由于已建立的条件反射在海马损毁之后并不消失,说明海马可能不是保存过去经验痕迹的地方。在动物学习过程中,尤其是在学习初期,如果损毁海马结构,某些条件反射即不易建立,那些以特定空间及时间为条件刺激的反射活动更不易建立。这说明建立条件反射需要海马结构的参与。特别是一些复杂“记忆”痕迹的保留与海马的活动有关,很可能在学习过程中,各种刺激信息在海马留下现时的痕迹,经过海马的活动,然后进入长久记忆。

从神经生理学角度来看,研究工作多将“记忆”分为“短期记忆”(或近期记忆),及“长期记忆”(亦称远期记忆)。学者们认为:海马结构在学习的初期出现突触数量增加,突触后膜的致密度增大,以及乙酰胆碱的含量增高,都证明突触结构在此时的活动增强,这些变化可能对“短期记忆”,以至“长期记忆”痕迹的形成都很重要。而海马神经元内代谢物质的变化,早期是大分子化合物的增加,核糖体的增加,然后才是特殊蛋白质的形成,后者可能和“长期记忆”有关,这二者对于形成记忆的痕迹都很重要。非常有意义的事实是:当海马发生以上变化的同时,大脑皮层相应部位也发生类似变化。这样,就从细胞和分子生物学水平,论证了海马结构参与“记忆”形成的事实和过程。

三、大脑皮层的语言中枢

(一) 两侧大脑皮层功能的相关性

两侧大脑皮层之间有许多联合纤维,在哺乳类动物中最大的连合纤维是胼胝体,人类的胼胝体估计含有100万根纤维。有人观察到,当在狗的身体一侧皮肤上给予机械刺激,并与食物或酸防御性唾液分泌反射相结合形成条件反射后,则另一侧皮肤相应部位的机械刺激也自然具有阳性的条件反射效应。如果事先将该动物的胼胝体切断,则这种现象就不能出现。由此看来两侧大脑皮层的感觉分析功能是相关的,胼胝体联合纤维能将一侧皮层的活动向另一侧转送。电生理研究指出,刺激对侧皮层对应点可以加强这一侧皮层的感觉传入冲动引起的诱发电位,起着易化作用。这一易化作用是通过胼胝体连合纤维完成的。因为这类纤维主要联系两侧皮层相对应的部位。在人类,两侧大脑皮层的功能也是相关的,两半球之间的联合纤维对完成双侧的运动、一般感觉和视觉的协调功

能有重要作用。右手学会了一种技巧运动,左手虽然没有经过训练,但在一定程度上也会完成这种技巧运动,说明一侧皮层的学习活动功能可以通过联合纤维向另一侧转送。

(二) 大脑皮层的语言中枢和一侧优势

Broca等人曾报道左大脑半球与语言障碍有着密切联系,而且认为大脑语言代表区的不对称可能是因大脑两半球在解剖学上不对称造成的,初步形成了大脑优势半球的概念。随后学者们对两大脑半球不对称性做了许多工作。例如,测量两半球的重量、体积、表面积,描述其沟、回、形态,或测量不同部位重量和体积,测量外侧裂的长度以及CT扫描等先进的技术和手段等。大多数结果都证明两半球解剖结构的不对称性。并且发现这种不对称是在胎儿时期就已存在。

人类大脑皮层一定区域损伤,可以引致特有的各种语言活动功能障碍(图11-3)。临床发现,损伤角回(图中V区),会造成病人看不懂文字的含义,但其视觉却是良好的,其他的语言活动功能健全,这种称为失读症(alexia);如果损伤额中回后部接近中央前回手部代表区的部位(图中W区),则病人可以听懂别人的谈话,看懂文字,自己也会讲话,但不会书写,然而手部的其他运动并没有受到影响,这种情况称为失写症(agraphia);颞上回后部(图中H区)损伤,病人可以讲话及书写,也能看懂文字,听到别人的发音,就是不懂其含义,好像听到不懂的外国话一样,这种情况称为感觉失语症(sensory aphasia);如果损伤布洛卡(Broca)三角区会引起运动失语症(motor aphasia),病人可以看懂文字和听懂别人的谈话,但自己却不会讲话,不能用语词来口头表达。由此看来,语言活动的完整功能是与广大皮层区域的活动有关的,每个区域的功能是密切相关的,严重的失语症可能同时出现上述四种语言活动功能的障碍。

有研究表明,语言优势侧与利手有着一定的关系,表11-2总结了几位学者的研究结果。从表中初步可以看出,右利手者语言中枢几乎全部是分布在左半球,而左利手者语言代表区有相当数量的人是分布在双侧大脑半脑,左右两侧均有分布。是否语言代表区的双侧分布与人的语言表达能力有一定的相互关系,现在还没有见有报道,但从小开始适当注重左侧肢体的运动,对于语言功能的发展可能会有一定好处的。

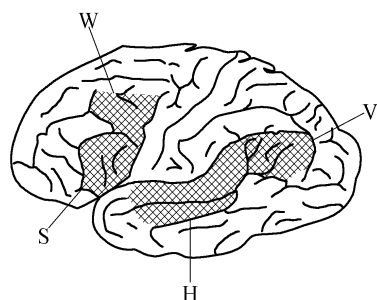


图 11-3 人为大脑皮层语言功能的区域

利 手	研 究 者	语言侧向 (%)		
		左半球	双侧	右半球
右利手	Carter et al(1984)	99	0	1
	Segalowitz and Bryden(1983)	95	0	5
	Rasmussen and Miher(1977)	96	0	4
左利手	Carter et al(1984)	23	66	11
	Segalowitz and Bryden(1983)	61	20	19
	Rasmussen and Miher(1977)	70	15	15

(三) 两侧大脑皮层功能的差异性

临床及研究证明,大脑两半球各具有不同的高级功能,都能独立地完成与意识活动有关的高级认知活动。大脑两半球对不同高级功能各有相对优势(表 11-3)。与语言有关的思维、记忆、运用等功能均以左半球为优势,左半球具有把复杂图形和空间关系相对应的能力,特别是需要语言编码作为线索时,对于空间知觉具有较大影响;而对空间知觉能力的广度和深度则以右半球占优势。

表 11-3 左、右大脑半球的优势互补表解

左大脑半球的优势	右大脑半球的优势
自我意识	一般意识
语言描述	音乐欣赏、情绪语调
概念思维	形象思维
时程分析	时程综合
细节分析	整体图像认识
数学计算、逻辑推理	三维空间认识

临床资料表明,右半球病变可引起知觉障碍,尤其是视觉定向。患者难以确定自身与环境的关系而迷路,空间结构功能缺失致画图、积木试验有困难;以及引起左侧疏忽和非语言记忆障碍等。有实验提示,与情感有关的功能在人脑中也有某种侧向化,左半球病变的患者常发生忧虑,甚至抑郁,而右半球病变者对其病残漠不关心,甚至产生欣快。

利用脑电图、诱发电位的研究也显示出大脑半球在认知功能上的分工。Galin等发现口语活动时,左半球脑电图波幅比右侧高;而当空间定向活动时,右侧波幅比左侧高。还发现当受检者由口语活动变为空间活动时,出现诱发电位的

不对称性改变。

四、学习记忆功能

学习和记忆是两个互有联系的神过程。学习是指人和动物依赖于经验来改变自身行为以适应环境的神经活动过程,而记忆则是指将这种知识或技能编码、储存以及随后读出的神经活动过程。在人类数十万年的进化过程中,大脑容量或大脑结构并没有发生根本性的变化。真正得以突飞猛进的是大脑学习和记忆语言与文字的能力。研究学习与记忆功能不仅仅能够让人类了解学习与记忆本身,而且也能帮助我们了解一些疾病的发病机制,不难看出,对于学习与记忆的研究目前已经是整个神经科学研究的前沿领域。

(一) 学习记忆的基本概述

1. 学习的形式

学习可以根据刺激的形式分为非联合性学习 (nonassociate learning)和联合性学习 (associate learning)两种类型。

(1) 非联合性学习

非联合性学习是人或动物受到一次或多次单一刺激后形成的。非联合性学习并不需要将两个刺激联系起来,日常生活中最常见的两种非联合性学习是习惯化和敏感化。

习惯化 (habituation)是指人和动物逐渐降低对某一反复出现的温和刺激的反应。我们通常说的“入芝兰之室,久而不闻其香”就是习惯化的例子。人和动物对一个新的刺激会作出反应,如果该刺激对动物既无益也无害,经过多次刺激后,动物就失去了对这一刺激的反应性。我们所生活的这个世界极其复杂,而我们的神经系统处理各种信息的能力是很有限的,因此我们必须通过习惯化将那些对我们的生存没有意义的信息过滤掉,从而将我们有限的资源用于处理对我们更为重要的信息上。

敏感化 (sensitization)是指当人和动物受到某种强烈的或伤害性刺激后,对其他刺激的反应增强。例如当动物受到强烈的痛觉刺激后,它对温和的触觉刺激也会产生强烈的反应。敏感化的形成不依赖于强弱刺激间的配对,也不需要建立强弱刺激间的联系,因而敏感化也称为假性条件化。敏感化可以使习惯化失效,这个过程称为去习惯化 (dishabituation)。

(2) 联合性学习

联合性学习有多种形式,其中最著名的是经典条件反射和操作条件反射。

经典条件反射使人和动物学会了两个刺激间的联系,而操作条件反射使人和动物学会了刺激与行为间的联系。

经典条件反射 (classical conditioning) 所谓经典条件反射,就是条件反应的建立,也就是将条件刺激与非条件反应联系起来,让我们来看一个经典条件反射的实验。通常情况下当狗看到灯光(条件刺激)时,其后腿并不收缩。当狗后腿受到强烈的电刺激(非条件刺激)时,其后腿立刻收缩(非条件反应)。如果在狗后腿受到强烈电刺激前,先让狗看到灯光,并如此反复重复多次以后,当狗再次看到灯光时,其后腿便立刻收缩了(条件反应)。当条件刺激与非条件刺激反复同时出现后,条件刺激起到了预示非条件刺激即将到来的作用。在上面的实验中,狗学会了灯光预示着即将电刺激的出现。因此经典条件反射是动物学习预测未来事件的一种方法。当建立了条件反射后,如果非条件刺激反复不与条件刺激同时出现,所建立的条件反射会逐渐减弱直至消失。这个过程称为消退(extinction)。例如上例当狗建立起灯光与电刺激的条件反射后,狗一看到灯光后腿便立刻收缩。但如果从此以后当狗看到灯光后不再给狗电刺激,渐渐地狗看到灯光后腿就不再收缩了。消退并不是遗忘,而是一个新的学习过程。

操作式条件反射 (operant conditioning) 操作式条件反射是另一种形式的联合性学习。一个典型的例子是实验者将一只饥饿的兔子放入实验箱内。实验箱内安装有一个杠杆,如果在给予声音刺激之后,兔子偶然压了杠杆而随后立刻给予食物,如此反复多次后,兔子从而学会了在它的许多行为中有一种行为,即听到声音后去压杠杆就能获得食物。因此以后每次声音出现后,兔子就会去压杠杆。在这个实验中,声音是一个条件刺激,兔子压杠杆是一种操作,而食物则是一种强化刺激。如果说在经典条件反射中动物学会了一种刺激预示另一种刺激的到来的话,在操作条件反射中动物则学会了自己的一种行为预示着强化刺激的到来。

虽然经典条件反射和操作式条件反射表面上看起来相差很远,两者事实上遵循着相似的原则。例如刺激的同步性对两者都十分重要。非条件刺激必须紧跟条件刺激才能有效地建立经典条件反射,同样地,强化刺激必须紧跟操作才能有效地建立操作条件反射。如果时间间隔过长,则不可能建立起条件反射。

2. 记忆的分类及过程

外界通过感觉器官进入大脑的信息量是很大的,但估计仅有 1% 的信息能被较长期地贮存记忆,而大部分却被遗忘。能被长期贮存的信息都是对个体具有重要意义的,而且是反复作用的信息。因此在信息贮存过程中必然包含着对信息的选择和遗忘两个因素。目前依据记忆时间的长短或信息贮存和回忆的方式,记忆有两种分类方式:

(1) 依据信息保持的时间记忆分为短时记忆和长时记忆

普遍接受的一种记忆分类就是根据记忆保持的时间长短把记忆分成短时记忆和长时记忆两种形式。短时记忆 (short-term memory) 包括感觉性记忆和第一级记忆, 长时记忆 (long-term memory) 包括第二级记忆和第三级记忆 (图 11-4)。

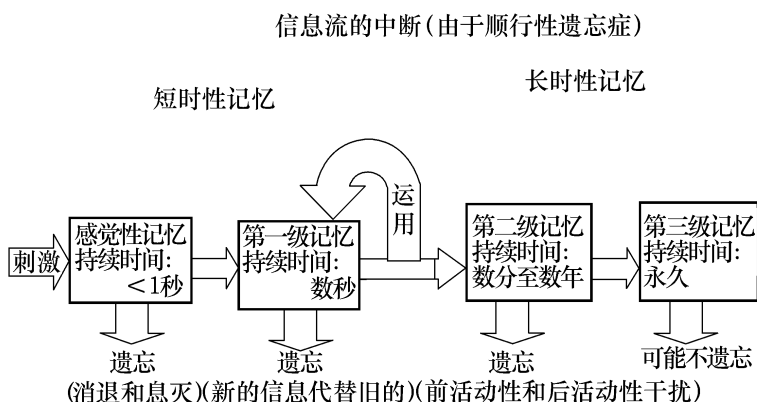


图 11-4 从感觉性记忆至第三级记忆的信息流图解

注 图示在每一级记忆内贮存的持续时间以及遗忘的可能机制。只有一部分的贮存材料能够到达最稳定的记忆之中。复习(运用)使得从第一级转入第二级记忆更为容易

感觉性记忆是指通过感觉系统获得信息后,首先在脑的感觉区内贮存的阶段,这一阶段贮存的时间很短,一般不超过1秒钟,如果没有经过注意和处理就会很快消失。如果信息在这个阶段经过加工处理,就可以从短暂的感觉性记忆转入第一级记忆。信息在第一级记忆中平均停留几秒钟,通过反复运用学习,信息便转入第二级记忆之中。第二级记忆是一个大而持久的贮存系统,信息在这一阶段可贮存几分钟至数年时间,在这个阶段信息由于受到前活动性干扰和后活动性干扰而引起遗忘。有些记忆的痕迹通过长年累月的运用,进而被贮存在第三级记忆之中,这些信息一般是不会遗忘的。

(2) 依据信息贮存和回忆的方式记忆可分为陈述性记忆和非陈述性记忆

陈述性记忆 (declarative memory) 依赖于对信息获得和回忆的意识表达、评价、比较和推理等认识过程。陈述性记忆编码有关自传性的或与个人有联系的事件信息。它往往只经过一个测试或一次经验即能建立,并且能够用语言简明地表达出来。陈述性记忆包含了对片断信息的加工,脑可以利用这些片断的信息重组成过去的事件或情节。陈述性记忆也可以经过不断地重复测试转变为非陈述性记忆类型,例如小孩学习走路,开始时涉及有意识的认知过程,但后来走路即可成为自主的和无意识的。

非陈述性记忆 (non-declarative memory) 具有自主或反射的性质,它的形成或读出不依赖于意识或认知过程(如比较、评价等),所以非陈述性记忆亦被称

之为反射性记忆。反射性记忆要经过多次重复测试才能逐步形成。这种类型的学习和记忆主要表现为对操作某些作业的完善,而几乎不能用语句表达出来。反射性记忆主要包括感知觉和运动技巧、程序和规则的学习。然而某些语言作业的学习,假使重复的次数足够多和经常,也可以具有反射性记忆的特征,这些作业就可以自主地来完成,而不需要认知过程参与。

(二) 学习记忆的细胞和分子机制

1. 脑内的记忆系统

近年来关于脑内的记忆回路问题有了较大进展,特别是在人和其他灵长类动物上所获得的重要资料已经有可能描绘出记忆回路的框图。不同类型的记忆有不同的神经结构和回路参与,这已是公认的事实。现已证明,陈述性记忆(或称显晰性记忆)也即与认知功能有关的记忆需要有边缘系统的参与;而非陈述性记忆(或称隐含性记忆)则需要基底神经节的参与。下面以视觉认知学习和记忆为例,其神经回路可简要地描述如下:

视觉信号从视网膜经外膝体到达视皮层,在皮层视觉信号需经多级的加工处理。除初级视皮层 V_1 外,还要经 V_2 、 V_3 和 V_4 等高一级的视皮层的整合加工,再到颞叶以完成更为复杂的视觉认知功能。然后经颞下回与边缘系统连接,边缘系统主要包括嗅皮层、杏仁复合体和海马结构等。内侧颞叶边缘结构有直接投射到达丘脑的内侧核团,包括背内侧核和前部核团的巨细胞部分。丘脑内侧核团发出纤维投射到颞叶皮层的腹内侧部,包括眶回、内侧前额叶和扣带回。内侧颞叶、内侧丘脑和额叶腹内侧部是认知性记忆回路中三个重要的环节。损毁其中的一个环节后,动物即不能完成在认知性记忆的操作任务。这些核团又与一个在认知性记忆中起重要作用的结构(基底前脑胆碱能系统)连接,而基底前脑胆碱能系统可回返性地投射到皮层广泛的区域。这样就形成一个陈述性记忆的神经回路(图 11-5)。临床神经病理分析证实,边缘系统海马是这一神经回路中重要的环节。这一回路同样适用于其他感觉认知的记忆过程。

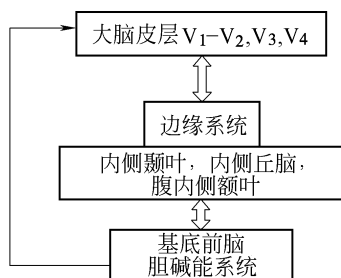


图 11-5 视觉陈述性学习和记忆神经回路的示意图

有人将非陈述性记忆也即习得性行为的神经通路概括为:信号刺激可引起皮层感觉-颞叶系统的兴奋,进而激活尾核新纹状体系统。然后尾核发出投射到苍白球和黑质,再经丘脑腹侧核中继而投射至运动前区和辅助运动皮层,使新纹状体-颞叶前区回路协助锥体运动系统而引发已学会的运动反应,另外伏隔核也

将边缘系统和运动系统连接起来(图 11-6)。这一环路的突触连接较为稳定,说明技巧性运动学会后一般不易遗忘。

2. 学习记忆的神经生理机制

从神经生理的角度来看,感觉性记忆和第一级记忆主要是神经元生理活动的功能表现。神经元活动具有一定的后作用,可以使活动存留一定时间,这是记忆的最简单的形式,感觉性记忆的机制可能属于这一类。

在中枢神经系统特别是大脑皮层中,神经元之间往往是以一定时空模式相互连接起来形成许多环路联系,环路的连续活动可能是第一级记忆的形成机制。例如海马环路的活动就与一级记忆的保持以及第一级记忆转入二级记忆有关。

近年来对突触传递过程的变化与学习记忆的关系进行了许多研究。在海兔(一种海洋软体动物)的缩鳃反射的研究中观察到,习惯化的发生是由于突触传递出现了改变,突触前末梢的递质释放量减少导致突触后电位减小,从而使反射活动逐渐减弱;敏感化的机制是突触传递效能的增强,突触前末梢的递质释放量增加。在高等动物中也观察到了突触传递具有可塑性。有人通过在兔的海马齿状回颗粒细胞记录的电活动观察到,如先以一串电脉冲刺激海马的传入纤维,再用单个电刺激来测试颗粒细胞电活动改变,则兴奋性突触后电位和锋电位波幅增大,锋电位的潜伏期缩短这种易化现象持续时间可长达 10 小时以上,并被称为长时程增强(long-term potentiation, LTP)。不少人把长时程增强与学习记忆联系起来,认为它可能是学习记忆的神经基础。

从以上研究可以发现,突触效应的变化有突触前机制和突触后机制。突触前变化包括神经递质合成、储存和释放;突触后变化包括受体活性、受体密度、离子通道蛋白和细胞内信使(Ca^{2+} , cGMP, G-蛋白, PKC 等)的变化。突触效能的持久改变将带来形态结构的变化,如突触间隙变狭、突触树突分支增多、新的突触形成等。近年来有许多实验支持上述看法,如 Rosenzweig 等发现,在丰富环境中生活 30~160 天的大鼠,其大脑皮层重量及厚度较之枯燥环境和一般标准饲养组有明显增加,幼鼠从断乳开始在丰富环境中生活仅 4 天,就可引起脑和皮层重量的明显增加。另有研究者发现,在丰富环境中生活的大鼠皮层在微观结构方面的变化表现为神经元的树突的长度和分支均增加以及胶质细胞增多等。由

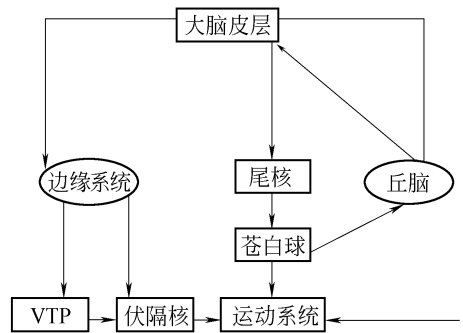


图 11-6 习得行为神经调控回路的框图

这些微观结构的变化使人们可以推测神经元之间的相互联系增加,反映某些新的突触联系的建立,人类长时性记忆(特别是第三级记忆)可能属于这一机制。

3. 学习记忆的神经生化机制

从神经生化的角度来看,较长时性的记忆必然与脑内的物质代谢有关,尤其是与脑内蛋白质的合成有关。在金鱼建立条件反射的过程中,如用嘌呤霉素注入动物脑内以抑制脑内蛋白质的合成,动物就不能完成条件反射的建立,使学习记忆能力发生明显障碍。人类的第二级记忆可能与这一机制关系较大。

有研究发现在些中枢递质也参与了学习记忆活动,特别了解胆碱系统与学习记忆的关系更为密切,故有的学者把胆碱能突触称之为“记忆突触”。其他神经递质如去甲肾上腺素和多巴胺可易化记忆过程,5-羟色胺则阻抑记忆过程;兴奋性氨基酸及其受体 NMDA 在记忆有关的神经结构中起重要作用;L-脯氨酸、-氨基丁酸有损害记忆的作用。在肽类物质中,促肾上腺皮质激素、促黑质细胞激素、促甲状腺释放激素、促黄体激素、血管加压素、催产素、阿片肽和胆囊收缩素等可影响学习记忆,神经肽对记忆的作用是多渠道的,而且它们与神经递质和氨基酸之间有着复杂的联系。脑内 RNA 被认为与长时记忆的形成有密切关系,即通过学习所获得经验与行为,是神经元内部的 RNA 分子的结构变化的密码使新的经验长期保存下来。另外,缺乏某些必需微量元素(如锌和钙)可能也会妨碍正常的学习记忆功能。

五、随意运动的神经控制

运动一般可以分为三大类,即反射运动、随意运动和节律性运动。反射运动是最简单和基本的运动。它的特点是通常由特异的感觉刺激引起,产生的运动有定型的轨迹;不受意志的控制,即当特异的刺激出现时,随刺激强度的大小而产生不同的反射运动,其强弱不能被随意改变;在意识丧失或神经系统高级中枢受损的病人,仍可产生反射运动。这部分内容已在本科教科书中介绍,这里不再详述。

随意运动(voluntary movement)是指人体在大脑皮质组织下执行的有目标的运动。它既可由一定的感觉刺激引起,又可由主观意愿而产生。这类运动的方向、轨迹和速度等都可随意选择,并可在运动的执行过程中随意改变。随意运动与反射运动不同,它对相同的刺激可根据不同的运动任务引起不同的反应。而且刺激和反应在随意运动的产生和执行过程中没有明确的强弱对应关系。与反射运动相比,随意运动一般是在较长的时间里完成的,而且参与随意运动的控制或对它的影响的神经结构为数众多,广泛分布在中枢神经系统的各个部位。

绝大多数随意运动都需要经过反复练习才能逐渐完善和熟练掌握。在完成已经熟练掌握的随意运动时,人们就不再需要思考每个具体的动作是如何进行的,可以下意识地顺利完成运动。一般认为这是因为运动的复杂细节,已经在练习的过程中被编成“运动程序”而储存起来,这些“程序”可以被随时调用而完成运动,就像计算机工作时调用编好的程序一样。

一个随意运动包括三个复杂过程: 辨认物体的形状和空间位置; 选择行动计划,决定身体那些部位参与该动作及其运动方向; 执行运动。在运动执行过程中因负荷和阻力的变化,必须随时调整运动参数才能完成预定的运动,所以在随意运动过程中,传入信息对运动计划和运动执行的反馈调节也是必不可少的。

(一) 与随意运动有关的脑结构

运动控制的最高部位是大脑皮质运动区。它主要包括初级运动皮质和次级运动皮质两部分(次级运动皮质又包含运动前区和辅助运动区),它们可以经过皮质脊髓束直接投射到脊髓,或通过脑干的下行系统间接影响脊髓。此外还有后顶叶皮质可能和肢体及眼的指向目标的运动编程有关,扣带皮质区(扣带运动区)也是运动皮质的一个组成部分(图11-7)。



图 11-7 大脑皮质运动区的联系

1. 初级运动皮质

初级运动皮质相当于 Brodmann 4 区部位。人们采用颅外刺激清醒状态下人的大脑皮质,记录肌电图的方法得到人类大脑皮质运动图。运动定位图(motomap)显示沿着中央前回从外侧到顶部有序地排列着面、手指、手、臂、躯干、腿和足的控制区。在运动执行中需要最精细控制的手指、手和面部,在初级皮质运动区有着较大的代表区。各肌肉在运动皮质的代表区是相互重叠的,刺激运动皮质一个部位可引起数块肌肉同时收缩。

有人使用微电极技术发现,用微电流刺激大脑皮质深层,也可引发单块肌肉的收缩,引起一块肌肉收缩的有效皮质刺激点往往集中在一个与皮质表面垂直的柱状区域内,细胞呈纵向柱状排列,称为运动柱。但一块肌肉也可通过刺激几个不同部位的运动柱所激活,这表明皮质不同部位的神经元也可投射至同一块靶肌肉。有研究发现,拇指、食指、无名指和腕部的代表区相互有 40% ~ 70% 的重叠,而且一个手指运动时出现好几个激活区,这表明身体各部位在运动皮质的代表区在很大程度上是相互重叠交叉在一起的,分散在相当大的区域内。通过对猴初级运动皮质的研究发现,在运动定位图上存在着同心圆结构。在此同心圆中,单独影响肢体远端肌肉的神经元位于同心圆中央部位,其外环既能影响远

端肌肉又能影响近端肌肉,而最外环仅影响近端肌肉。结果提示从皮质其他区投射到运动皮质的传入信息以将远端肌肉和近端肌肉依不同的运动任务,用不同的方式组合起来。

实验和临床研究都表明,运动皮质的躯体定位分布是可塑的,在运动学习和损伤后都可能引起改变。例如,让受试者练习用大拇指尖与其他手指指尖相对的运动,按特殊重复程序每天运动 20min。开始运动时速度缓慢、含糊,随着练习次数的增加速度的准确性也在增加。三周后通过磁共振脑功能图像扫描发现,在表演过程中激活的皮质区比未训练者的皮质区要大许多。结果证明进行单一运动也可使运动皮质的活动发生显著改变。

2. 次级运动皮质

次级运动皮质(包括运动前区和辅助运动区)不同于初级运动皮质,其神经元只有在一些特殊情况下才产生放电,功能也较为复杂。

运动前区位于中央前回前面(Brodmann6区),在皮质的外侧和内侧表面。运动前区第V层锥体细胞也发出神经元投射至脊髓运动神经元。运动前区也有面部和四肢的运动代表区,刺激运动前区引起的运动比较复杂,包括多关节运动。刺激辅助运动区可引起双侧身体运动,提示这一区域有协调身体两侧运动的作用。运动前区神经元发出纤维至初级运动皮质和脊髓,在脊髓内,运动前区传来的纤维与初级运动皮质传来的纤维末梢分布是重叠的。例如辅助运动区的皮质-脊髓神经元的轴突也终止于近端肢体肌肉系统,这些单突触连接的存在提示运动前区也能独立控制手的运动。如果损毁初级运动皮质后,次级运动皮质原本引起的肢体远端肌肉的效应消失,说明次级运动皮质对远端肌肉的影响,主要是通过它们到初级运动区的投射而实现的。

3. 皮质-延髓束和皮质-脊髓束

大脑皮质通过皮质-延髓束和皮质-脊髓束两条通路控制运动;皮质-延髓束终止于延髓的脑神经运动和感觉核,控制面部肌肉的活动;皮质-脊髓束则支配脊髓运动核,其末梢可强有力地直接兴奋脊髓运动神经元,以控制全身躯体肌肉的运动。初级运动皮质和次级运动皮质都有神经元投射到脑干的网状脊髓神经元及其下行神经元间接影响脊髓运动神经元,这些间接连接可调节的肌肉数量要多于直接连接所控制的数量,估计可用于多关节运动的组织和发动。如果切断锥体束或阻断从初级运动皮质和运动前区的皮质-脊髓投射均可引起对侧肢体运动减弱,不能进行精细的行为控制,使用手做精细运动的能力完全丧失。此外,通过对猴脑的直接电生理记录和人类实验发现,皮质-脊髓投射由于 α 抑制性中间神经元的介导,对脊髓运动神经元也有抑制作用,此中间神经元介导肌伸长反射的交互抑制。

4. 大脑皮质运动区与其他脑区的联系

(1) 同侧大脑皮质到初级运动皮质的投射

主要有四条通路：从初级躯体感觉皮质按躯体定位方式发出的传入，它们可提供皮肤和本体感觉的信息；从初级运动皮质也有纤维到躯体感觉皮质，以提供关于所发出的运动指令信息；初级运动皮质还与辅助运动区和运动前区有双向联系；运动前区接受后顶叶皮质 (Brodmann5、7区) 的传入，后顶叶皮质可为确定靶点的运动提供重要的空间信息，参与和计划有关的感觉形式整合；前额皮质 (Brodmann46区) 主要投射到腹侧前运动区，它在工作记忆中起重要作用，可存储物体在空间的定位信息，但存储时间很短，时间长度仅够一次。

(2) 感觉传入与大脑皮质运动区的联系

大脑皮质运动区接受来自三方面的传入：外周感觉传入经脊髓到达丘脑腹后外侧核嘴侧部 (Vp_{lb}) 和丘脑外侧核尾部 (Vl_c)，再投射到初级运动皮质；

从小脑齿状核嘴端来的纤维也经 Vp_{lb} 和 Vl_c 到达初级运动皮质，从小脑齿状核尾端的传入纤维经在丘脑 X 核中转后投射到外侧运动前区；从苍白球和黑质来的传入冲动则经丘脑外侧核嘴侧部 (Vl_b) 投射到辅助运动区。丘脑内髓板核和网状核也有纤维投射到运动皮质，参与调节皮质运动神经元的兴奋性；基底节和小脑齿状核尾端的传入信息只能通过辅助运动区和运动前区中介才能传递到初级运动皮质。由此看来皮质和皮质下结构存在许多皮质-皮质下回路，它们之间有往返互补性联系，每一回路在不同运动行为中起着不同的作用 (图 11-8)。

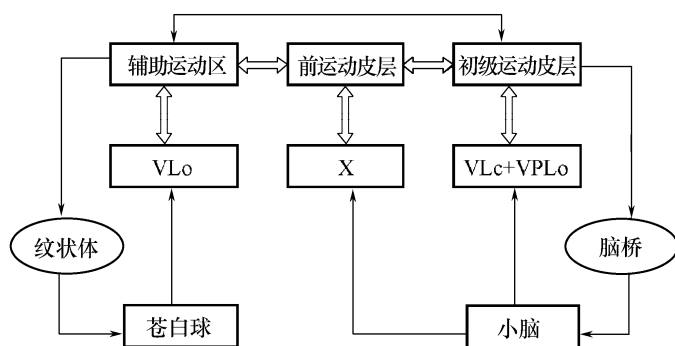


图 11-8 大脑皮质的运动区接受来自丘脑的皮质下投射示意图

注：VLo:外侧核嘴侧部；X:丘脑 X 核；VLc:外侧核尾部；VPLo:腹后外侧核嘴侧部

有人发现，运动皮质神经元可能接受来自该神经元本身所控制肌肉的信息，或者接受当这些肌肉收缩时所接触到的皮肤区的传入，即运动皮质神经元的传入和传出有着密切的联系。推测可能存在一个经运动皮质控制肌肉收缩的长反馈环路，这一反馈路径可帮助运动中的肢体克服运动过程中发生的障碍。

(二) 随意运动的执行、计划和调制

1. 初级运动皮质在执行运动中的作用

初级运动皮质可直接控制肌肉的激活模式或运动编码特征,如特殊时间和空间上的运动方向、程度以及关节变化角度等。

初级运动皮质内单个运动神经元的活动与肌肉的力量有关。有实验证实,在猴屈或伸对侧肢体单个关节时,可调节初级运动皮质的单个神经元活动,在屈手腕的过程中,初级运动皮质神经元放电可随动物手运动力量而变化,而不是随手位置移动幅度而变化。说明这些皮质神经元的活动传导产生一次运动所需的肌肉力量的幅度的信息。

运动的方向由皮质神经元群体的活动进行编码。初级运动皮质的细胞直接控制特殊的时间和空间上的肌肉激活模式或其运动编码的全面特征,如运动方向、程度以及关节角度。有人采用训练猴朝不同方向移动一根玩具棒至不同的目标,然后记录初级运动皮质相应活动变化的方法,发现在所有不同方向的运动时,初级运动皮质神经细胞的电活动均加强,而且放电频率与负荷的大小和方向有关。说明初级运动皮质神经细胞活性既依运动力量的方向而变化,也依运动的方向而变化。

初级运动皮质可控制手指单一的精细运动。目前有证据表明,每一个皮质运动神经元影响一小组靶肌肉的活动。与单一手指运动有关的皮质运动神经元有侧支投射至脊髓的多个运动神经元群,其中有极少数控制单一肌肉;此外,单一靶肌肉的活动可能受到皮质整个手指代表区运动神经元的影响。研究者在猴用力抓握和精细抓握两种不同的手指运动作业时,观察单一皮质运动神经细胞变化的活动,发现在用力抓握活动中,那些原在精细抓握中活动的细胞不放电,说明运动皮质的某一特定神经元群仅在精细抓握时激活,进一步说明初级运动皮质在控制手指单一运动中具有特殊作用。

综合来看,初级运动皮质的功能控制系统有两种:低水平控制系统:皮质运动神经细胞控制与特殊任务有关的肌肉组合;高水平控制系统:编码运动更具综合和普遍的特征,实践和学习可调节该水平的关系。此外,初级运动皮质神经元还接受来自它所支配的肢体肌肉的强烈感觉刺激,它所控制的最简单的行为活动就是那些直接被外周感觉刺激所诱发的。

2. 次级运动皮质在运动计划中的作用

(1) 运动前区在运动准备中的作用

内在触发的运动(例如操作物体时手的有序运动)主要由辅助运动区触发;

外在感觉事件触发的运动与外侧运动前区相关;

运动的心理演习(是运用视觉、想像去计划一次运动)与运动前区和顶后区有关;

在某一特殊运动任务中,初级运动皮质和运动前区的神经元的活动随着运动的熟练程度而逐渐改变。有实验表明:在运动前区中,有很多神经元在动物准备做一特定运动时放电,这种放电往往是有方向特异性的,说明运动前区在运动的准备中起一定的作用。

(2) 辅助运动区在抽象运动学习程序中的作用

随意运动经常在没有环境暗示的情况下自发引起。一次自发的随意运动开始前约一秒钟,辅助运动区皮质电位发生变化,出现一个典型的负相持续电位,称为准备电位(preparatory potential),该电位的出现是传导运动执行之前的运动计划信号。通过局部脑电流(EPT)比较的方法发现:复杂运动程序比简单运动需要更多的运动计划时间,想象复杂的运动需要和实际运动一样的运动计划时间。有实验表明,如手指进行简单运动时,可使对侧初级感觉运动皮质手控区的血流增加;复杂的程序性手指运动伴随着辅助运动区局部血流量增加;当想象复杂程序性手指运动时,局部脑血流的增加则出现在双侧辅助运动区前面的一个区域,此区称为辅助运动前区(pre-supplementary motor area)。当辅助运动区参与制定用于已学过程序的运动计划时,辅助运动前区被认为与学习这些程序有关。当受试者学习一个全新的揿按钮顺序时,辅助运动前区被优先激活,一旦受试者学会了这个程序,操作过程中辅助运动区开始激活。该运动学习可能与前额皮质(46区)和其他皮质区连续信息交换相关。当技巧掌握熟练后,任务操作的神经控制也可以从辅助运动区移至初级运动皮质。

有人采用静脉内注射具有放射性的氩,通过置于头皮上的阵列检测器测量不同皮质区的放射活性,以检测脑血流量(在执行一种行为时,脑血流在局部增加,表示在此行为中涉及运动皮质的那些区域)的方法发现:

当一个手指按压一个弹簧时,在躯体运动区和感觉区的手代表部检测到血流增加(运动区血流增多与执行反应有关,而躯体感觉区血流量增多反映外周感受器的激活);

在手指运动的一种复杂顺序期间,血流量增加部位扩展到辅助运动区;

当内心复述排练B图所示同一手指运动顺序时,仅在辅助运动区血流量增加(图11-9)。

3. 顶后叶皮质在运动调制中的作用

(1) 为靶点运动提供重要的空间信息

运动储备过程中的一个重要步骤是通过各种感觉传入通路获得关于外界物体(包括运动的目标)在空间位置上的相互关系的信息,并将此与本身躯体和肢体的位置联系起来,这是运动编程的一个重要基础。顶后叶皮质可为确定靶点

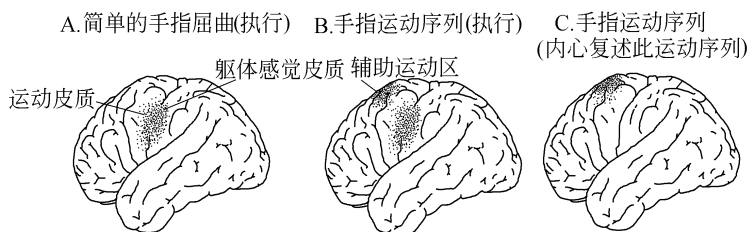


图 11-9 在执行一种行为时脑血流在脑局部增加

的运动提供重要的空间信息,在用于指导肢体运动的感觉信息编码方面起重要作用。

顶后叶皮质主要包括 5、7 区,左侧顶后叶皮质主要和语言文字信息加工有关,而右侧则与空间位置信息加工有关。通常 5 区接受躯体感觉皮质和前庭系统的投射,以得到肢体和头部空间位置的信息,还接受运动前区和边缘系统的投射,以得到参与运动计划和动机状态的信息;5 区有纤维投射到 7 区和运动前区。7 区主要和有关物体在空间位置的视觉信息加工有关。在 7 区中的视觉信息可以和 5 区投射来的躯体感觉信息相整合,7 区再进一步投射到运动前区和外侧小脑。单细胞记录表明,顶后叶皮质有三种神经元与运动调控有关:臂投射神经元;手操作神经元;手-眼协调神经元。这些神经元可能在整合有关运动目标和动物本身状态的信息后,为指导运动而产生一个参考的运动指令。

(2) 参与伸手和抓取物体活动

目标指向运动需要将环境感觉信息转化为肌肉控制信号,这个过程称为感觉运动转化 (sebsorinotor transformation)。伸出手臂就是目标指向运动,要求将所要取回物体位置和手臂位置的视觉信息用于指导即将发生的伸手动作,伸出手臂通常要与抓取一个物体相联系。伸出手臂运动所需要的参数主要是方向和范围,依赖躯体、肩或手与靶物体位置的对应关系。而抓取则主要决定于物体的大小和形态,而不是它的位置。因此伸出手臂和抓取是一个研究视觉-运动转化的理想模型。

通过单细胞电生理记录发现,顶后叶-运动前区通路介导伸出手臂和抓取运动所需的视觉-运动转化。在伸出手臂过程中,顶叶 5 区的神经元编码运动的方向,但是它的放电比背侧运动前区神经元要晚,两者之间有纤维联系。顶叶运动神经元监控正在进行的运动,改善随后的运动前区的计划和执行功能,在抓取过程中,猴腹外侧运动前区的不同神经元随不同的手运动和物体形状而放电。这些神经元在整个伸出手臂过程中都活动,但是不同的神经细胞因不同的手形状而放电。这些神经元可能具有转导视觉空间上的物体形状信息为运动信号的作用。

从近年研究的趋势看,除扣带运动区或内侧运动区外,皮质下与皮质动机形成区以及联络皮质与感觉皮质也参与随意运动的准备阶段,在发启运动方面,还涉及感觉系统及边缘系统的相互作用,从而使随意运动常常有情感与意识色彩,成为心理行为、意识行为和社会行为的基础。

参考文献

1. Heilman KM, et al Emotional disorders associated with neurological disorders. In: Heilman KM, Valenstein E (Eds). Clinical Neuropsychology. New York: Oxford University Press, 1985, 377 ~ 402
2. Bryden MP. Cerebral specialization: Clinical and experimental assessment. In: Boller F and Grafman J (Eds). Handbook of Neuropsychology. Vol 1, Amsterdam: Elsevier Science Publishers B V, 1988, 111 ~ 142
3. Benson DF. Aphasia and the lateralization of Language. Cortex. 1986, 12: 71 ~ 86
4. 关新民主编. 医学神经生物学. 北京: 人民卫生出版社, 2002
5. 乔德才, 刘晓莉. 建立操作条件反射动物模型的实验性研究. 中国运动医学杂志, 1999, 18(3)
6. 张镜如主编. 生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1998
7. 万选才, 杨天祝, 徐承寿主编. 现代神经生物学. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999
8. 徐天乐, 王晓民, 周 专等主编. 神经科学进展(一), 北京: 科学出版社, 2002
9. 周绍慈, 翁恩琪, 封茂滋编著. 神经生理学概论, 上海: 华东师范大学出版社, 2000

作者 乔德才

第十二章

运动技能形成的自主适应生物理论

[学习目标] 经过本章的学习,应当至少达到如下的效果。其一,从认识观念上,以系统科学观点、自组织适应的观念看待运动技能形成问题。其二,对运动技能形成的发生及其控制原理,有一个清晰的认识,并可以把运动技能形成发生及其控制原理应用于其他相关学科,如运动技术教学、专业运动训练、运动生物学科的相关部分、运动认知与心理控制理论等。其三,注意和重视脑活动机制分析在运动技能研究中的应用。

[摘要] 我国在运动技能概念及机制的解释上,起主导作用的主要是依据巴甫洛夫理论的条件反射理论。科学的进步及人类对客观事物认识的深化,必定造成对事物属性认识的不断加深,因而形成概念的发展变化。运动技能学习的物质基础在于神经系统尤其是脑的变化,对脑和神经系统在运动负荷情况下变化规律的认识,是掌握运动技能发生与控制原理的根本所在。系统科学与神经科学的发展为我们正确认识运动技能的形成提供了相应的科学基础,将感知过程与伴随的目标导向行为结合起来才有助于正确理解脑,将系统科学的自组织理论与神经科学研究进展的结合及其相应的实验研究,是我们重新认识运动技能多维复杂特性,给出运动技能确切定义的正确途径。

在运动训练的基本理论中,运动技能(motor skill)形成及其控制是一个非常重要的问题,但是迄今这却是我们对其复杂性认识最不足的问题之一。运动技能学研究在国外已有很长历史,是大学体育专业与运动训练学的重要基础课程,但是我国运动技能方面的研究尚很薄弱,运动训练的首要任务是提高运动员的运动技能水平,运动训练的方法、原则、具体的训练手段等,都是依据运动技能形成规律而建立起来或者是与其密切相关的,无论是学习运动技能或者训练运动技能,都必须熟练地掌握运动技能的形成原理,只有掌握了运动技能的发生、发展原理及其变化规律,才能够正确地处理运动训练控制中的实际问题。所以,对运动技能发生与控制原理的掌

握是十分重要的。

一、运动技能的概念与性质

我们知道 所谓概念—是指事物的本质属性和变化规律特征的抽象表达形式 人们在实践活动中 在感性认识的基础上 运用比较、分析、综合、抽象和概括的方法 抽象出一类事物所具有的、而它类事物所不具有的那些属性 既本质属性和特征 并以语词的形式表达出来 既为概念。概念作为事物的抽象形式 其内容的正确与否 具有非常重要的作用。

概念定义内容的正确是产生正确思维的必要条件。只有概念明确 才能作出恰当的判断 才会有合乎逻辑的推理。然而 随着科学与社会的不断进步 概念本身也是发展变化的。概念的发展变化主要基于人类对客观世界不断探索过程中必然形成的新认识。科学的进步及人类对客观事物认识发展的深化 必定造成对事物属性认识的不断加深 因而形成概念的发展变化。运动技能的概念当然也同样遵循这样的发展过程 我国在运动技能的概念上 起主导作用的是依据巴甫洛夫理论给出的运动技能定义。

运动技能学习的物质基础在于神经系统尤其是脑的变化 对脑和神经系统在运动负荷情况下变化规律的认识 是掌握运动技能发生与控制原理的根本所在。近 20 年来的神经科学 在学习与记忆的机制研究方面取得了重大进展 尽管实验使用的动物不同 但是它们学习的分子及细胞机制 如特异蛋白质的共价修饰、特异基因的激活乃至合成新蛋白质等诸多过程都是相同的 由于共同的细胞及分子机制、联想记忆机制在整个进化过程中是守恒的。近 20 年来神经科学 80% 的内容已经完全改写。这些研究成果 使人们认识到神经系统的功能是在它与环境作适应性相互作用的过程中自组织生成与体现。将感知过程与伴随的目标导向行为结合起来才有助于正确理解脑。根据现代神经科学进展 重新认识运动技能的多维复杂特性 给出运动技能的确切定义 已经是摆在我们目前的刻不容缓的任务。

(一) 运动技能定义的范畴

关于运动技能的定义 不同的学科有各自的说法 其中以心理学和生理学 尤其是运动生理学的定义较为普遍 心理学中的定义偏重于对学习过程变化的表述 而生理学中的定义则更偏重与运动技能形成机制的

联系。

运动学习 (motor learning) 与运动技能 (motor skill) 是不同的概念, 运动学习着重于运动技能形成过程的描述, 而运动技能则是机体对学习适应或塑造过程结果的表现。

学习是一个较为广泛的概念, 可以涵盖多个范围, 如音乐学习、语言学习等, 运动技能学习只是学习现象中的一种。

不同的学科从不同的角度给学习进行了定义:

学习的最广义行为定义是: 动物在与环境中新事物接触的经验中, 改变自己的适应行为, 也就是新的适应行为或新的行为模式的获得过程。Stevenson (1972) 认为学习是经验引起行为变化。Greeno (1980) 认为学习系指由于经验而引起个体行为或知识体系的变化等。

在行为学中, 学习的概念是“引起个体对特殊环境条件所产生适应性行为的全部过程”。学习是指经验引起的一种适应性行为变化, 记忆是过去经验的贮存和回忆。

在心理学中则把学习划分为记忆学习、思维学习、技能学习和态度学习 4 类, 并从广义上把学习定义为“学习是人和动物在生活过程中, 凭借经验而产生的行为或行为潜能的比较持久的变化”。

从神经生理学的角度来看, 学习与记忆是脑的一种实时性功能或属性, 技能的发生是一个自主适应的动态神经过程。

学习主要是指人或动物通过神经系统接受外界环境信息而影响自身行为的过程, 记忆是指获得的信息或经验在脑内贮存和提取 (再现) 的神经活动过程, 二者密切相关, 若不通过学习, 就谈不上获得的信息贮存和再现, 也就不存在记忆; 若没有记忆, 则所获得的信息就会随时丢失, 也就失去学习的意义。因此, 学习与记忆是既有区别又是不可分割的神经生理活动过程, 是适应环境的重要方式。

(二) 已有的运动技能定义

目前我们所能见到的各级各类教科书或相关书籍中, 目前较有代表性的有关运动技能概念的定义分述如下:

mark l. latash (1998) 学习是指一种伴随经验而改变的能力。Oxendine (1984) 指出, 运动学习系指运动行为潜在的持续变化是透过练习和经验的結果。Magill (1988) 则认为个体实施技能表现的能力变化所具有的持续性的进步, 可推论是经由练习或经验的结果。Schmidt (1991) 的观点认为, 运动学习是一种

孟昭兰《普通心理学》北京大学出版社 1994.9P224

练习或经验的连接,而导致动作者的技能表现具有熟练的能力和比较持久性的变化。杨锡让(1997)认为,运动技能就是人体在运动过程中通过学习而获得的运动方式。这里包括两点:后天和行为。体院运动生理学教材(1978—1998),运动技能是指人体运动中掌握和有效地完成专门动作的能力。这种能力包括大脑皮质主导下的不同肌肉的协调性,换言之,运动技能也就是在准确的时间和空间里正确运用肌肉的能力。实用运动医学认为(1996),运动技能是指人体根据运动意图所表现的使各种动作模式在时间和空间上有序组合的能力,即完成运动技术的能力(SKILL或MASTER OF SKILL)。Claude Bouchard et al的体力活动的科学(1988),运动技能是指与练习或经验相关的一系列过程,导致在行为技巧(动作)方面相对恒定的改变。E.R.Guthrie(1952)认为“技能是指能够作到最大的能量输出和最小消耗的能力或者是时间最小而能量最大”。伯杰(1985)的实用运动生理学认为,大脑皮层运动控制是说明动作是由大脑皮层发起的,所有动作都是有意识和无意识两方面的结合,大脑皮层发动的每一次动作都来自感受器,主要是来自本体感觉器的反馈信息,使运动反应与感觉记忆进行比较,任何与感觉记忆(动作定型)的差异被认为是错误的,并且运动技能是在中枢神经系统主导下与躯体和植物性神经系统密切相关的。高等师范院校生理学教材的《运动生理学》认为,运动技能是指在运动过程中,按一定的技术要求完成的随意运动行为。

朱智贤(1989)的心理学大词典认为运动技能(motor skill)也叫动作技能。指表现在外部的,以完善合理方式组织起来并能顺利完成某种活动任务的复杂的肢体动作系统。林清和(1996)的《运动学习程式学》认为“运动学习乃透过练习而使个体的行为产生较持久性的改变历程”。

从以上有关技能与运动技能的定义中,可以看到意识与认知在运动技能形成中的作用是十分重要的,多数定义对意识与认知在运动技能形成中的重要性强调不足。毫无疑问,对人来说不存在与人的认知相分离的技能,人的任何活动都具有主动、协同与系统性的特征,特别是人脑作为一个开放的、复杂的、自组织的系统所具有的特点,基于意识与认知的角度,重新思考运动技能的本质特性并给出相应的定义是十分必要,因为对运动技能概念的理解直接关系到运动技能学的学科发展方向及其相关学科的发展。

(三) 运动技能的性质及结构

1. 运动技能的性质

运动技能活动是在人意识主导下的行为活动,这是运动技能的基本性质。运动技能的生物属性是机体对环境变化的自主适应形成的,它的神经生物学基

础是由各级神经网络、大脑皮层与相关功能效应装置所形成的功能拓扑结构,其外在表现通过意识主导下的机体泛脑网络协同活动而体现。运动技能的社会属性是机体认知与意识对运动技能的规范和影响。

2. 运动技能的结构特征

按照传统的“线性反射”原理来推论,运动技能的结构只是一个运动技能反射路径的解剖学路线而已。但实际上,运动技能的结构远非那么简单,它不仅涉及人的学习行为的所有方面,而且与人的进化史、个体的基因表达等均有着极其密切的联系,运动技能是客观的人体表现,它是一个由人体各层次器官系统的转换规律构成的一个整体,这个整体依从于人体的认识,实时反应于环境,并伴随着心理状态的变化,在认识的主导下进行学习目标的机体自组织。

(1) 运动技能的时间与空间结构

运动技能作为一种与全身的各个器官系统相关的身体固定能力表现,由于其完成运动技能的需要而从人体结构上表现为一种合理的结构配比关系,它是个体资源适应状况的表现,如举重运动员肌肉群配布与肌肉力量配布,相比于健美运动员不仅肌肉配布不同,力量工作方向表现的差异更大,举重或健美运动员的肌肉配布变化都顺应于各自的工作要求,这个现象在各个专项上都表现出共同的特点。

(2) 这种生物结构的顺应性变化同时又表现为空间和时间两个配度的变化。

从空间角度来看,运动技能在内表现为中枢神经系统相关神经元功能矩阵的空间拓扑结构,在外则表现为有机体各器官系统的宏观几何形态。例如,举重运动员的骨骼肌系统就表现为肌腹肥大的典型特征,这种形态顺应于举重所需的特殊要求,相应地马拉松运动员肌腹并未表现明显的肥大,但其肌纤维的类型及丰富的血液供应和代谢结构则又是顺应于长距离赛跑需要的。这种空间结构一方面受其运动项目的要求而产生,另一方面又由于个体的先天素质、后天的基因表达与环境变化而表现出个体差异。例如,800米或1500米跑运动员其自身的代谢特点有其自身的独特规律性,绝不会与另一个专项的运动员完全相似。这是由于训练影响的不同而使机体自组织产生差异而造成的,这其实也就是一种运动技能的功能空间结构。这种空间结构对应于相应的神经元功能矩阵的序参量分布。肌肉的宏观几何形态不仅奠定了运动技能表现水平的基础,而且这种几何形态信息的反馈又与脑中枢最终发放神经冲动的形式及序列有着极大的关系。

从时间角度来看,运动技能表现为纵向与多维的时间尺度,纵向表示运动技能形成过程的时间尺度是矢量,多维是说运动技能的矢量过程同时协同表现于

各相关的子系统。由于运动技能表现的时间单向性,神经元功能矩阵的维度是按照运动技能的时间顺序来排定序参量模,由于按时间顺序来排定序参量模,所以序参量模是一个依机体内外环境变化而发生的动态过程,又由于运动技能表现的多维特征,这种序参量模也从时间尺度配比于各个相关的器官系统。最终以完整的序参量形式相表现。而运动技能序参量模的稳定性,决定于有机体适应发生的程度。

运动技能还可能由于人、环境的变化及两者之间的变化关系而产生波动。运动技能具有与一定的生物周期相关的较为复杂的时间结构关系,这涉及运动技能训练的时间安排及营养、个体的生物周期变化、人体功能适应后的功能演化以及环境影响与人为因素对之的双重调整等。

(3) 先在运动技能适应结构在技能表现结构序的优先权原则

这是指某类先在的已经引起神经元功能矩阵突触变化而结构化的运动冲动型式,可以从时间上优先进入运动技能控制过程,遵守“最后公路”原则,阻遏同类型的竞争,此点在运动实践中的表现非常明显,如一个长年从事专业训练的手球运动员改练篮球运动,在其学习之初,行进间上篮极易跑4步,一个技巧的世界冠军改练蹦床,经常会出现技巧动作,影响蹦床技术的练习等,这即是较为典型的运动技能已适应结构优先权原则的表现。

(4) 目的性与认知在运动技能形成中的重要性

由于千百万年来人类的进化,人类具有的功能与形态配布,都是由于特定的适应需要而发展起来的。在运动技能形成过程中,由于目的指向性本身,人体运动技能结构序的发生依运动目的而发生适应性反应与变化。即它们都是以预先确定的目的为基础而展开,目的是由意识而产生,结构与功能在目的的规范下相统一。结构本身依从于一定的目的性,这既是自然选择的需要也是人类生存的必须。否则,适应就不可能发生,而运动技能就是典型目的性作用的直接结果。因为运动技能本身就是为适用于某种特殊需要而专门产生的,它通过机体所承受的负荷,通过前馈与正反馈引导着组织的变化,并且最终可能写于基因集上,在符合个体适应规律需要的活动中这种基因表达将达到最佳情况,由此,可见目的与认知的重要性。

(5) 运动技能的神经结构

运动技能的神经生物学结构序表现了明显的层次性,这种层次性可以表述如图12-1所示:

这种层次结构体现了从认知到神经元功能矩阵及至人体宏观行为几何形态的层次及其相互关系。

(6) 运动技能发生过程的实时自组织:自组织是指机体依据环境变化与自身条件而发生的自主适应过程,自主适应过程实时反应于环境刺激。

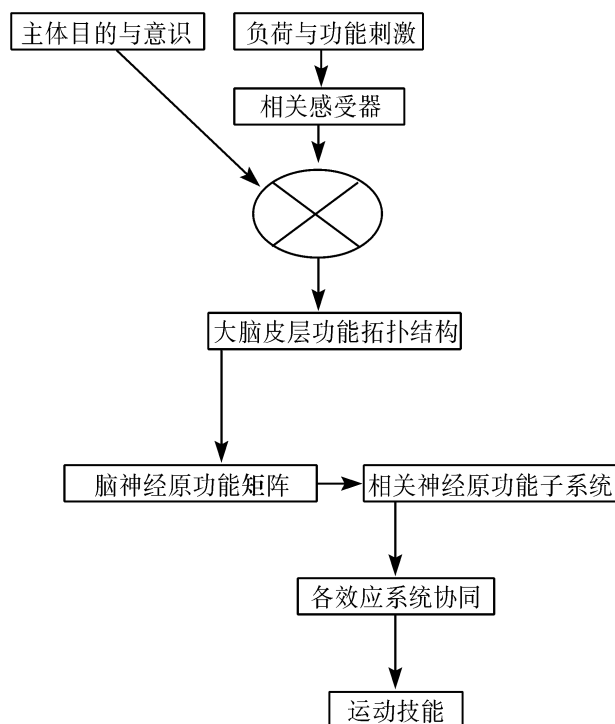


图 12-1 运动技能结构及其层次性

所谓运动技能发生过程的实时自组织,是指运动技能的形成和演化基于机体负荷的变化,导致学习者(有机体)自身内部实时发生相互作用的情况,在运动技能的结构序中,根据环境刺激有机体自身不断进行着结构序的自组织。

(7) 自组织状态的维持对应于负荷适应的演化方向:

目的与负荷刺激的双重要求,导致机体结构序的重排,并由此导出运动技能。冠军成绩,并不代表冠军水平的永恒性,运动技能的水平是一种实时的变化,运动员自组织状态随时可能由于适应水平的退化而产生波动,自组织状态的维持对应于负荷适应的演化方向。

(四) 运动技能的定义

1. 运动技能的定义

运动技能是运动员在运动学习的主动目的性导向与规范基础上,以机体自身初始状态水平为基础,以训练负荷为信息输入载体,以能级(强度)与时间矢量值为参照系,导致神经网络各级水平发生相应的自组织变化,最终以人体自身机能与结构的协同适应效应,使整个泛脑网络产生的新的有

序模式。

运动技能是运动员在主体目标导向下,通过运动训练对机体平衡产生的涨落效应,在能够引起适应发生的基本条件下,造成机体泛脑网络内、相关神经元功能矩阵协同、自组织并向大脑皮层递归的运动支配序参量表现形式。

或“特定型式(精细)的信息能量负荷效应,通过人体各种相关感受器,引起相关脑功能细胞群的反应与自主适应变化并最终表现为脑相应控制模式的输出表现,即为运动技能。

2. 运动技能发生的特点

(1) 运动技能的形成是一个时间矢量过程,在意识主导下,训练负荷的影响依据个体功能维的分布与时间矢量过程的有效性,经过中枢及脑的自组织,确定是否发生技能效应。

(2) 在矢量过程中,运动技能的形成仅对个体有适应能力范围内的周期化有序负荷刺激形式,且周期化有序负荷刺激的有效部分,产生相应的适应调整与自组织有序反应。

(3) 运动技能的学习或训练,矢量过程只是前提条件,时间效应与运动技能水平具有不确定性,在一定的时间范围前提下,强度适应的累积效应波动范围,是确定运动技能水平的惟一因素。

(4) 适应强度累积量与运动技能的强度级别,提高运动技能水平,必须发生相应的符合个体适应阈值的刺激。凡是刺激均可以发生反应,但是,产生反应并不意味着适应过程的发生,适应的发生依赖于机体适应机制的启动,而适应机制启动的前提,是负荷刺激的累积效应水平必须超过个体已有的适应平衡状态,打破个体已有适应平衡状态的主要限制因素,就是负荷的强度水平,因此,“三从一大”的“大运动量”,仅指“适应强度累积量”。

(5) 由于适应是一个渐进的过程,负荷刺激的安排必须与个体适应过程规律相一致,它包括如下几点:

按时间序列安排的个体化的周期性刺激,周期的强度安排依赖于个体的反应状况,在适应的基础上,每一阶段强度波幅的平均水平,均需高于上一阶段,总体的强度安排必须呈现梯次性的有效强度效应累积。

阶段周期的强度波动均值,必须高于机体原有的平衡水平。

训练过程中个体的注意指向必须始终与训练方向相一致。

(6) 刺激反应-适应过程的专一性原理:刺激反应-适应的神经通路具有专一性,刺激反应-适应的影响仅限于受刺激通路。在运动竞赛中,虽然造成运动技能水平不稳定表现的原因很多,但主要还是在于造成个体承受的负荷刺激反应-适应通路的分散与集中,如果练习的种类太多,由于每一种练习所波及的功

能维不同,并且强度平均表现于各自相关的神经元,这样就势必造成宽频的刺激反应-适应通路,并且造成脑控制信息的离散,在运动训练实践中表现为脑负熵值的增大,如果强度练习内容集中,并且强度波动在高幅稳定,运动员的技能稳定性,就可以大大增加,同时表现为脑负熵值的减小。

(7) 运动技能训练所造成的脑内负熵值越小,技能表现的稳定性越高。

(8) 不可逆性—运动技能的强度适应水平是一个通过涨落进行自组织的单向发展过程,自组织实时反应于涨落状态,进行机体已适应强度的训练,只是维持性的平衡训练,不能发展,低于机体已适应强度的训练,在一定的时间限度下,适应强度只能下降。停止训练就意味着适应强度的下降,平均训练强度水平永远要高于平衡态是对运动训练的永恒要求。

(9) 强度有序——高强度的有序负荷,可以造成适应发生的高强度有序化,适合的高强度训练效应波动,造就高水平的运动技能图 12-2。

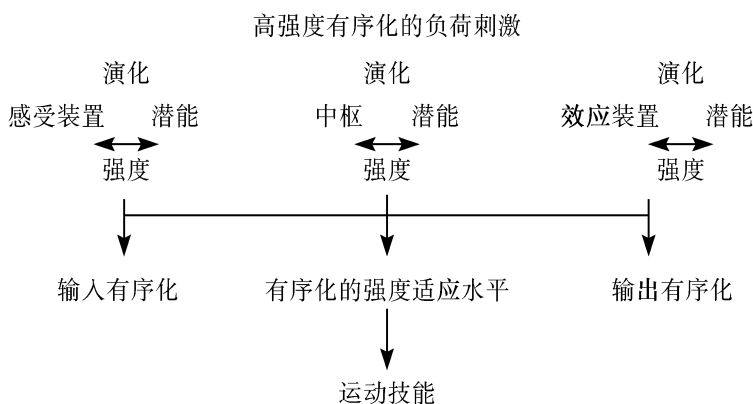


图 12-2 适合的高强度训练效应波动

运动技能的学习,其本质就是要在学习目标的规定与导向下,在人的神经网络中构成一个相应的系统控制模式或称为序参量(序参量表征系统的宏观有序度),这种新的序参量即通过学习后所确定的系统反应的宏观模式及其有序度,是人的神经网络对负荷刺激范畴及程度效应自组构后在脑上面的必然反应,它的基础是神经网络内大量相关神经元按照负荷反应范围的功能排列,网络在新序参量目标导向下的适应性变化过程就是学习的过程,技能的形成归因于神经网络内大量相关神经元按照负荷适应过程的自主功能有序排列,在技能形成过程中人的意识对其整个活动过程产生直接的影响。这样运动技能的实质其实也就是学习目标导向下的人的泛脑网络状态空间功能结构的一种自组织适应变化,是泛脑网络状态空间功能结构按照目标要求的一种

新的有序状态。

二、运动技能形成的神经生物学基础

从 20 世纪 90 年代以来,随着神经科学,特别是神经分子生物学的研究进展,人们对学习过程中脑的变化,已经从神经电化学、基因变化、离子通道、神经递质与调质变化等多个方面,有了比较清楚的认识,微观研究的进展,为从宏观水平对运动技能的学习与运动竞技能力的形成过程重新认识提供了有力的科学证据。

(一) 突触的可塑性与突触改变的机制

中枢神经形态结构的可塑性是人及动物终生具备的特性,是神经系统潜在的一种适应能力,对灵活适应环境变化及保存和发展物种自身具有重要意义。当然它对于运动技能的学习,也具有同样的意义。

近年来,神经系统结构与功能的可塑性(plasticity)的研究取得了进展。成熟的神经系统虽然通常不再产生新的神经元,并且神经元胞体一直保持相对稳定的状态,但现存神经元却具有产生新的突起和形成新的突触连接的能力,同时神经元的突起(包括轴突末梢树突及树突侧棘等)和突触微细结构一直处于可修饰的状态。事实上,在高位神经中枢的脑内,每一个神经元在整个生命活动过程中(包括老年期)都具备可持续形成突触连接的潜在能力,这种能力是神经环路可塑性的基础,也是运动技能形成与改建的基础。

过去的观念认为,神经组织结构在发育成熟以后是固定不变的。现在认为,成熟的神经系统虽然通常不再产生新的神经元,并且神经元胞体一直保持相对稳定的状态,但现存神经元却具有产生新的突起和形成新的突触连接的能力,同时神经元的突起(包括轴突末梢树突及树突侧棘等)和突触微细结构一直处于可修饰的状态。事实上,在高位神经中枢的脑内,每一个神经元在整个生命活动过程中(包括老年期)都具备可持续形成突触连接的潜在能力,这种能力是神经环路可塑性的基础。

脑内突触的可塑性是近 20 年来神经科学研究的热点,它也是运动技能学习的神经生物学基础,目前已经观察到的在学习情况下突触可塑性变化主要有:

(1) 突触前修饰作用,包括神经递质的合成、贮存、释放及自身受体功能的改变;

(2) 突触后修饰,包括神经递质受体的特性,受体激活后第二信使、G 蛋白、膜离子流、调控蛋白产生磷酸化和脱磷酸化等各种反应酶的变化;

(3) 突触前或突触后结构的可塑性,包括突触前末梢大小或形态的变化,树突棘、突触界面曲率及突触后致密物质等的变化;

(4) 非神经元修饰,如胶质细胞及胶质-神经元相互作用的变化;

(5) 上述某些或所有变化的综合表现等。

神经递质受体在突触可塑性中也具有重要的作用。神经递质受体介导了中枢和外周神经系统内细胞间的信息传递作用,受体活性的变化。受体数目的增减都会对突触传递效能产生明显影响。因此,突触后膜的神经递质受体已被看做是发生突触传递效能可塑性的主要靶位,受体调节的机制也就成了突触可塑性的主要机制之一。目前,神经递质、神经调质与突触膜受体的相互作用已是突触学研究的热门课题,而蛋白质磷酸化作用是调节细胞膜受体感受胞外信息机能的基本机制。突触可塑性的丰富变化,使我们从系统意义上,进一步去理解运动技能形成过程的复杂性。

突触可塑性通过如下的机制体现:

1. 突触前强化作用(活动依赖性强化说)与前、后(神经元)一致(Hebb氏突触说)

训练强度模式所形成的神经元突触功能矩阵的适应效应,一般以突触前强化作用(活动依赖性强化说)与前、后(神经元)一致(Hebb氏突触说图 12-3)

(突触)前、后(神经元)一致(活动) (突触)前、调节(神经元)一致(活动)

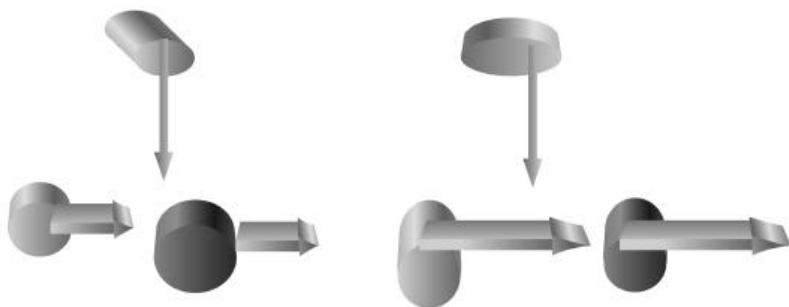


图 12-3 Hebb及活动依赖性强化说模型

学说进行解释。前者通过酶化学的传递变化,减少了通常使动作电位重新极化的钾流量,钾流量的减少延长了动作电位的存在时间,从而使钙通道激活更长时间,这样就能让更多的钙进入突触前末梢。钙造成从突触前末梢释放出神经递质囊泡,于是便导致释放出更多的神经递质,动作电位持续时间延长。著名学者 ABRAMSON和 KANDEL发现,活动依赖性动作电位的关键作用是让钙进入感觉神经元中。钙一旦进入细胞中,便与称为调钙素的蛋白质结合,增强了5-羟色胺对腺苷酸环化酶的激活作用,当钙、调钙素与腺苷酸环化酶结合时,腺苷酸环化酶

便会生成更多的环腺苷酸。这种能力使腺苷酸环化酶成为条件刺激和无条件刺激的一个重要会聚处。于是,条件刺激和无条件刺激便通过两种不同信号(钙和 5-羟色胺)在同一种酶上会聚而在细胞内表现出来。

2. 强度训练引起的神经生物学反应——长时强化作用(long term potential LTP)

1973年,在挪威奥斯陆 Per Andersen实验室工作的 Timothy Bliss和 Terje首先证明,海马的神经元具有学习所需要的那种显著的可塑性。他们发现,海马内一种神经通路的一系列短暂的高频动作电位能使该通路的突触强度增加。这种增加可以在被麻醉动物身上表现为持续数小时之久,而在某一神智清醒、活动自由的动物身上则可表现为持续数天乃至数周之久。Bliss和 Terje将这种强化称为长时强化作用(long term potential LTP),Bliss和 Terje特别研究了联合型强化作用,这种类型的强化具有两种相互关联的特征。第一种特征是,其联合性属于 Hebb氏突触说的突触前、后神经元一致活动型,产生强化作用的前提是,对强化起促进作用的突触前神经元和突触后神经元必须同时处于活跃状态。第二种特征是突触前、后神经元一致活动的一种结果——长时强化作用表现出专一性,其作用仅限于受刺激通路。

海马中一些主要的神经通路将谷氨酸作为其神经递质。谷氨酸通过其靶细胞上的谷氨酸受体结合来产生长时强化作用。研究表明,存在两种相关的谷氨酸受体:NMDA[化学物质 N-methyl-D-aspartate(N-甲基 D-天冬氨酸)的缩写名称,这种物质也同这类受体结合]受体和非 NMDA受体。由于与 NMDA受体有关的离子通道通常被镁阻塞,所以非 NMDA受体支配着大部分突触传递。只有在突触后神经元已去极化的情况下,与 NMDA受体有关的离子通道才会开通。此外,NMDA受体通道的最佳激活需要两种信号——谷氨酸同其受体结合,突触后神经元去极化——同时发生。因此,NMDA受体很像腺苷酸环化酶,也具有一些联合性特性或一致性探测特性。

加利福尼亚大学的 Gary Lynch和 Roger A. Nicoll以及 Robert s. Zucker首先证明,通过开通的 NMDA受体通道流入突触后神经元的钙量对于长时强化作用极其重要。钙通过激活至少三种不同类型的蛋白激酶来引起长时强化作用。

长时强化作用在一定程度上决定于突触后细胞膜的去极化。突触后细胞膜的去极化,导致钙流入和随后第二信使激酶的激活。另一方面,长时强化作用也与突触前末端神经递质释放增加有关。在长时强化过程中,有一种新的神经细胞通信原理正在显露出来。被钙激活的第二信使通道,或者也许是钙的直接作用,使一种逆行可塑性因子从已激活的突触后细胞释放出来。然后这种逆行因子便扩散到突触前末端,使一种以上的能增加神经递质释放的第二信使被激活,从而维持长时强化作用。

LPT是神经元突触功能矩阵形成的神经生理机制之一,LPT产生的效应强

度,取决于训练负荷的强度,训练负荷的冲击模式反映为突触连接功能矩阵形成。

运动竞技能力的形成,是在训练强度造成的长时程效应影响下,通过相关突触前神经元、调节神经元、突触后神经元共同活动原理来实现的。由于强度效应累积的结果,LTP效应可以表现为“哺乳动物脑功能突触接头上,突触效益的一种持久性改变,当突触效益的持久性改变发生时,运动员的稳定适应才可能发生。外环境涨落模型的正确与否,规定了脑对涨落影响的自组织范围。训练强度涨落效应维持的实时性决定了突触功能矩阵的空间波动。

LTP是保证突触之间连接关系及突触功能矩阵空间范围及优化级别的基础,对于运动技能的形成具有十分重要的意义。

1982年,日本著名神经科学家伊藤正男又在小脑浦氏细胞突触上发现突触传递的长时程抑制(long term depression LTD)现象。这是另一种脑内突触可塑性的表现。小脑的LTD效应对于理解小脑在学习、特别是运动技巧性学习中的重要作用很有意义。鉴于LTP的微观研究可能成为一种记忆巩固的机制,它正在成为神经科学的热点,目前正向分子水平、网络水平、系统水平三个层次迅速发展。

在学习的过程中,仅就突触水平的变化,就依学习条件的不同而表现为不同的分子生物学机制。实际上,无论是前已述及的Hebb机制,还是前调机制,或是LTP或LTD效应,在进行运动技能学习时,它们都不是单独发生作用的,所有这些机制都蕴涵细胞与更为复杂的突触联系之中及不断进化与演化的动态脑神经网络之中!

(二) 神经系统是一种基于突触连接的泛脑网络结构

所谓泛脑网络是由大量的各种形式神经元分级而成的高度错综复杂的非线性系统,它以结点特性、联结拓扑结构及自学习能力三点为基本要素。

所谓节点是指相平面内流线直收收敛且趋于它的点(稳定节点),或从它辐射出去的点(不稳定的点)。它主要象征适应结构的形态。结点特性是一种高度精细和有规律的动态现象。在生理上许多细胞的反应特异性(要求来自选择的刺激源精细模式化的刺激)以及在某一类型细胞不同突触输入的有效程度的差别的一致性,都是神经网络结点特性的证明。它既可以直收收敛且可以从它辐射出去。结点的信息,都是信息动态流的过程。它是相空间中驱动力与涨落力造成的非线性特征表现,它引起的效应可以是兴奋的也可以是抑制的,并且具有时间、空间及自身变化的三维特征。

所谓联结拓扑结构其实就是拓扑结构的深化,是一种更复杂的几何结构的

变换。它主要象征负荷效应所要求的突触功能矩阵在脑空间中的状态。例如,会聚在同一运动神经元上的两根不同的 α 传入纤维能产生显然不同形状的单纤维 EPSP,这暗示不同的突触末梢有不同的空间位置。在神经网络中,无数神经元与神经元的突触关系构成了这种极为复杂的多维空间联结特性。

从结点特性与联接拓扑结构可以使我们清楚地认识到神经网络输入与输出的非线性特征。

而自学习能力则是指神经网络根据环境与自身条件的变化,自身结构在新的序参量(序参量表征系统的宏观模式,决定系统在新的类型和有序度)要求下的结构重组并形成新信息动态流的过程。泛脑网络中包括了众多的神经电、神经化学及系统组织等的信息处理单元,它以精确但具有自变特性的组织结构及其产生的信息动态流控制着整个有机体的活动。自学习能力主要指系统自身对外环境变化所引起的动态信息流的结构及自身系统特性的优选与自组。

(三) 泛脑神经网络及神经系统的等级递阶

自组织理论家、协同学的创始人哈肯(Haken Prigogine)说,生命系统可以认为是分级地组织起来的动态结构,它们的特性由在不平衡系统中起作用的某种自组织机制所产生。脑的分级组构及其运转的自组织机制,使运动技能的形成不可能存在简单的线性关系。

由亚分子结构开始至神经元,可以由两个至数个(少于十个)神经元组成基本的反射弧(就其功能而言,称为反射),叠加于基本反射之上的反射弧相当于较高级的反射,通过在逐次较高水平上的同样原则的重复,最终达到某个水平而会聚成为神经系统的整体,并表现为不同的等级递阶。

在等级递阶的过程中,神经元的单位数目在较低的基本反射水平是最少的,神经元在每一个逐次较高的水平急剧地增加。在人的神经系统中,最高(皮层)神经元的数目与整个神经网络的所有其他神经元相比,达到了 10^{10} 和 2~3 倍的 10^{10} 之比(若将所有的高级中枢——大脑皮层、小脑、脑干上部、顶盖的神经元加在一起,则以高级水平和低级水平相比,所含单位数字的比例将变为 3~4 倍的 10^{10} — 10^{11} 。这个比例的极大变化主要是由于小脑颗粒细胞,它有 10^{10} 或可能是这个数字的 2~3 倍之多)。仅仅是从神经元数目的等级递阶上就可以明显看到,线性的反射联系是不可能存在的。

在运动技能形成过程中,线性反射联系不可能存在的另一个最显著的特征,是联系的高度再进入(再现性)。这在皮层水平上特别普遍,但也存在于整个神经网络中。再进入环路的巨大数量,可以从如下事实看出来,超过 80% 的离开皮层的通路是通向皮层的其他区域。如果把经小脑皮层和脑干的皮层再进入环路也考虑在内,那么在全部输出通道中再进入环路所占的百分比总计将超过

90%。这种情况描绘出了一幅相当准确的、等级递阶最高等级水平—大脑皮层的相对自组织和配套的高度复杂巨系统的图像。这样一个系统的发育和机能,只能依赖于自组织。自组织可以被认为是事物向越益复杂的结构进化的机制,大脑皮层处理信息的特性是泛脑网络在系统(主体)目标导向下的多级网络的自组织反应。

(四) 泛脑神经网络是耗散结构

所谓耗散结构是指一个不断与环境进行物质、信息、能量交换的开放系统,系统在远离平衡态的情况下所形成的有序结构,是一个在负熵(能量信息)控制下的有序状态。人的神经网络就是一个这样的耗散结构,“它可以通过不断地与外界交换物质与能量,在外界条件的变化达到一定阈值时,从原来的无序状态转为在时间上、空间上或功能上的有序状态”并且当输入参数不断发生改变时出现一系列的新结构。运动技能的发生过程就是这样的。同时,由于负熵水平对耗散结构的影响,运动技能的发展过程直接涉及到自身的能量初始态,及其与环境影响所造成的能量交换即负熵水平或负荷强度问题。

目前从计算神经科学认为,泛脑神经网络包括至少两种运行模式。一种是单层(或多层)前传网络。主要是表现从输入状态空间到输出状态空间的非线性映射。另一种是递归式(演化式),网络输入相当于初态,网络演化的终态不输出,这种网络就类似于耗散的非线性动力系统。状态空间在强化中不断收缩,最终收缩到一个小的终态集 k 吸引子集。每个吸引子都有一定吸引域,而网络状态则总是收敛到对应活动模式的吸引子(可以是不动点,极限环或低维混沌吸引子)。活动模式吸引子模式状态依靠能量进行维持,而能量维持的标准是依据负荷消耗的能量水平作为基数,运动技能水平就是依据训练负荷吸引子的能量级别所确定的。同时,由于负熵水平对耗散结构的影响,运动技能的发展过程直接涉及自身的能量初始态,及其与环境之间可能形成的能量交换即负熵水平或强度问题。

(五) 神经系统是一种先在结构,训练负荷是对这些先在结构的引用、改建和发展

神经系统的组织形式,在胚胎发育的过程中就已经成形了。所以,它对于后来的学习来说不管是抽象的抑制或是直观的学习,它都是一种先在结构。那么学习无疑就是这种先在结构与新的环境变化之间的一种互相适应的过程。这种原已存在的结构与系统,并不会按照外环境的变化直接发生变化(如果那样就成单细胞动物了)。而是从散在的神经细胞之间进行有意识的自组织而发生,外环境变化通过神经系统输入信号、过滤、放大或衰减及进行模式识别,然后,根

据自身的整体系统水平进行神经细胞之间的自组织。自组织包括改变突触间的联接、功能突触群的拓扑空间、突触细胞膜电导、阻抗及散在突触的动员,在此基础上重组一种非线性系统,尤其是耗散结构特有的动态信息流,并使其有序化,而最终完成学习。也就是说学习或动作技能学习实际上是感知觉过程与人的主动目标导向行为的结合,是泛脑网络在目标导向下的多级网络自组反应,是通过负荷对个体先在结构的引用、改建和发展。

三、运动技能形成的过程与分类

上述对运动技能学习的神经生物学的特性分析,说明运动技能的学习,其本质就是要在主体目标的规定与导向下,在神经网络中构成一个新的序参量,这种新的序参量即通过学习后所确定的系统反应宏观模式及其有序度,是一种网络自组构后的必然反映。它的基础是网络内大量相关要素的有序排列,网络在新序参量目标导向下的变化过程就是学习的过程。当网络的自组织完成时,新序参量也就形成,运动技能也就建立了。

运动技能其实也就是一个泛脑网络在学习目标规范下的神经系统空间结构的一种自组织的新的有序状态。

(一) 运动技能形成的过程

运动技能的学习实际上是一个依时间轴发生的单向连续变化过程,无论学习的类型如何(比如不同的运动项群),学习与适应发生的过程都是相似的,但是,由于个体差异以及学习(训练)中机体所受负荷强度的差异而导致不同适应水平的结果,从而运动技能水平表现为不同情况。

1. 运动技能学习的初级阶段(反应—适应发动阶段)

表现为一个神经网络内信息流与各相关神经元功能维之间在目标导向下的网络自变与自组构竞争,在这个过程中包括了信息流的初步建立,包括突触功能维分布位置与空间的确定、突触功能矩阵的阵列、突触的强度级及其适应发生的最终有序度波动范围与程度。发生此过程时间的长短是与运动技能学习的相对技术难度相关的,技能越高级越复杂学习的时间越长。在反应—适应发动阶段中,机体通过自身的自组织机制,根据刺激源的刺激频率、周期的长短、对机体原有状态的影响程度、刺激源所涉及的功能范围、机体对刺激原适应的可能性、是否必须对此刺激原产生适应等,不断地对刺激源进行评估,以确定是否产生适应性调整。

达到适应发生程度的学习所造成的消息流动,对网络内所涉及的神元进行按目标要求的功能重排,并使其产生有序结构。运动技能学习的刺激原所形

成的自组织动力,是由运动训练负荷造成的与被训练个体负荷平衡态的涨落动态差异形成的。单次涨落作用是不能引起适应性变化的,长期的涨落作用是引起适应发生前提,适应过程因伴有结构的变化而无疑是非常缓慢的。从脑神经动力学的观点出发,改变系统的初始条件,即输入新的刺激参数,并不意味着就一定能够建立新的序参量,即构成新参数下的信息流动。在一定限度内,只有在参数上升的非线性变化对系统驱动越来越强的条件下,神经网络的主动自组与自变才会发生,适应才有可能形成。

学习的目标导向与时间单向性的结合,是构成新序参量形成外在强有力驱动因子的一个必要方面,目标导向也是新序参量下的网络自组的主导成分。这也是“念动训练”等之所以能加速运动技能学习过程的原因所在。从这个角度出发来看,主动意向下的目标导向行为也是构成高水平技能(序参量)的必要前提。主体意识变化可以通过如下的实验得到清楚的证明:

实验对象 某大学生物科学系 24名本科大学生,平均年龄 21岁。脑电操作依临床常规,脑电分析采用双谱压缩、功率谱矩阵分析技术等。分别测试“瑜伽养心功”前后的受试者脑电变化,结果如下(图 12-4、图 12-5):

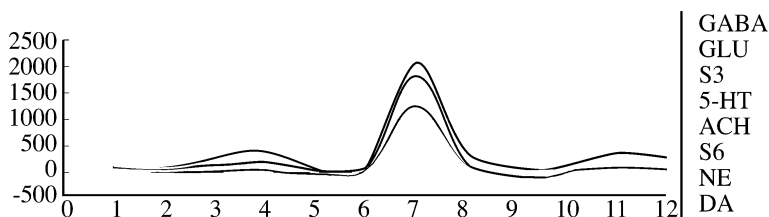


图 12-4 瑜伽练习前各脑区脑神经化学介质分布

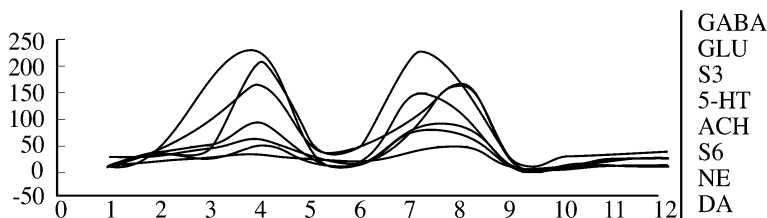


图 12-5 瑜伽练习后各脑区脑神经化学介质分布

从如上的实验中可以非常清楚地看到,意识与注意集中对脑活动的影响是非常明显的。

在运动技能学习的反应—适应发动期,脑神经元功能矩阵在个体物质流、能量流、信息流基础上的竞争过程中,始终趋向于主体目标导向的发展,因而最终

表现为功能控制的归一性。按照系统目的性原理,组织系统在与环境的相互作用中,在一定的范围内其发展变化不受或少受条件变化或途径经历的影响,坚持表现出某种趋向预先确定的状态的特性。只有在这种前提下,运动技能的学习才可以由反应进入适应阶段。依据此点,在运动技能学习之初,高质量的学习信息十分重要,因为,高质量信息流线基础是在学习的开始阶段发生的。

2. 运动技能形成过程中信息流的相空间定位(适应与适应强度定位阶段)

在运动技能的学习过程中,由于有明确的目的,神经网络相关的系统组构单元形成按照目标要求的适应性信息流变化,并且在新序参量的目标导向下,由于学习目标吸引子的作用而达到信息流的几何收敛,从而落入一个新的定态场,定态场的形成即是适应结构的定位。系统的稳定性(定态场)吸引子,在负荷训练所形成的新参数的强力作用下,使原在功能系统发生符合新序参量各向分维的多重尺度变换并最终表现为动态流的几何收敛。当这种几何收敛过程达到一定的状态时,就使参量变化在神经网络中形成一个有规则的闭环,闭环即是这些参量在网络动态中的终点。这个闭环的形成,说明新参量的流线轨迹已经确定或定态场的形成,但流线轨道的确定只是构成新序参量(技能)动态流的第一步。在这个基础上网络内各信息功能单元的自组与自变优化才成为主导方面,在此后的自组过程中,仍存在着对新的闭环流线的修正。这种修正,实际上就是神经元功能矩阵的维度再分布和信息流线优化,神经元功能矩阵的空间分布结构,是造成运动技能具有鲁棒性(即微小的扰动不会引起运动技能结构的大的变化)的基础。

神经网络作为一个耗散结构,已经形成的极限环或吸引子,均需能量的维持,而在相空间中耗散表现为拉向中心,即从高能的外区拉向低能量的内区。这就势必存在一个简单的能量吸引子,这个能量吸引子将从能量最低角度去影响新序参量的极限环,这就造成已经形成的极限环或吸引子,总是需要相应的能量强度冲击,才可以保持已经形成的极限环或吸引子的生物学效应,例如深蹲 200 kg 的训练,产生的必然是对深蹲 200 kg 训练的适应,刺激源的强度水平,决定了它所能造成的极限环或吸引子的适应级别。这既是宇宙中一切稳定系统遵从能量最低原则的表现,也是运动技能自组织的负熵原则。

信息流强度的空间定位靠的是负荷能量(刺激源强度)的维持,能否进入高维能量控制,完全依赖负荷强度的大小而确定,尤其运动技能形成的高维极限环维持,完全遵从负熵原则,负熵水平越高,信息流强度的空间定位水平越高。如每个人都可以掌握掷铅球的技能,但由于每个人在掷铅球技能适应形成的负熵强度水平不同,成绩就不同。

不同的人依据训练水平的不同而产生相应的适应情况并表现为不同的适应特点(图 12-6,图 12-7,图 12-8,图 12-9,图 12-10,图 12-11):

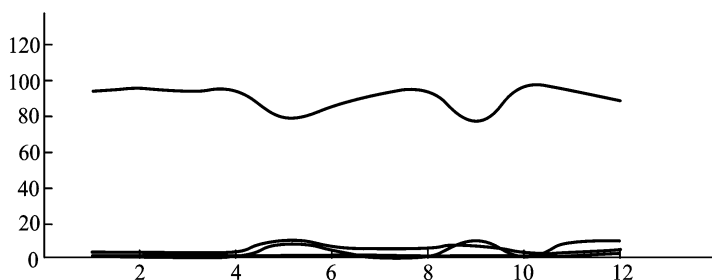


图 12-6 信息分布集中

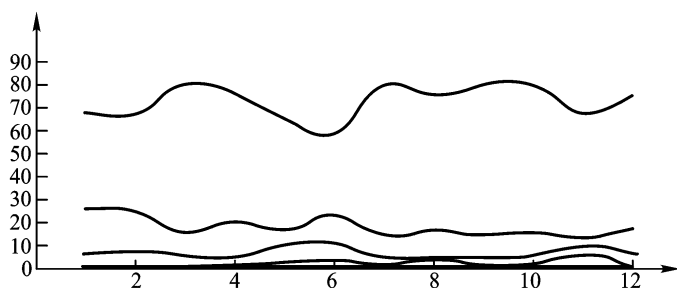


图 12-7 信息分布相对不集中

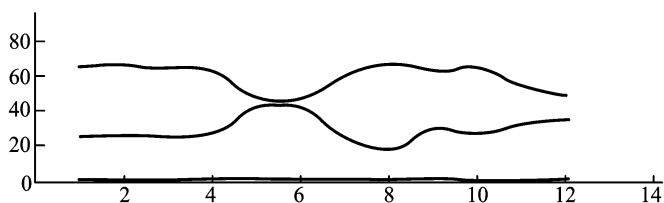


图 12-8 信息分布相对集中 (入选 2000年奥运国家体操代表队)

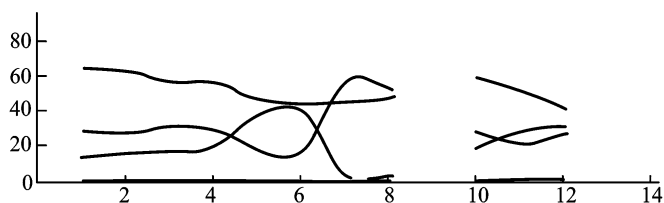


图 12-9 出现信息离散 (非良好赛前状态, 临场换人未能参加比赛)

在运动技能的学习过程中,新序参量动态流的确定并不意味着高质量的技术动作,新的序参量只能引导神经组织功能矩阵的重构过程。在这之中,时间的

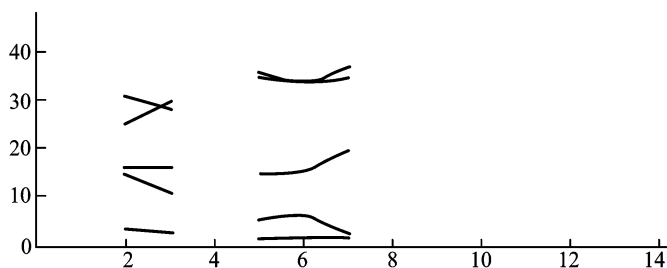
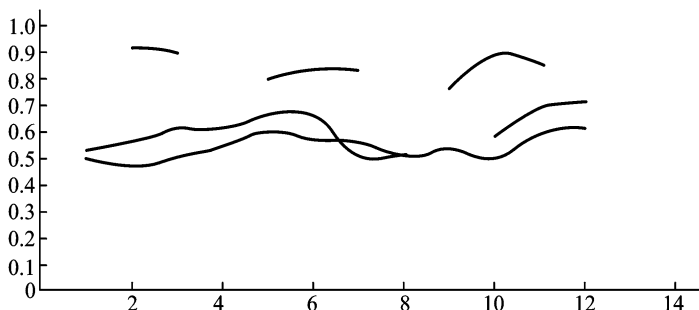


图 12-10 信息分布相对平均分布 (完全进入放松状态)

图 12-11 国家体操队卢 XX 奥运会前后脑信息熵变化
(脑信息熵水平逐次上升, 竞技状态相应下降, 直至未能参加比赛)

单向性过程变化是一个必不可少的因素, 系统的自组过程相伴有组织及形态的改变, 这种改变从神经网络的节点特性及其联结拓扑结构上表现出来, 从这个意义上神经网络就表现为系统的进化, 我们可以把系统进化关系表示为:

$$q = N(a, q, X, T) + F(t)$$

从方程可知系统在驱动力 n 和涨落力 f 的作用下, 随状态与时间的演化而进化。

所以, 在神经网络的自组形态改变没有完成之前, 新序参量仍表现为不稳定过程, 只有在神经网络自组构的形态适应过程完成之后, 所学技能质量才表现稳定状态且可长时期记忆与储存, 因为此时的功能已经建立在坚实的形态学基础之上了。这时我们才可以说, 运动技能的学习已经完成, 运动技能已经建立。

3. 运动技能形成的流程图根据上述内容, 我们可以把运动技能形成的流程图总结为图 12-12。

由图 12-12 我们可以看出, 运动技能的本质乃是主体目标导向下神经网络的自主重组构, 它通过主体意向, 外环境变化及神经网络自身特性三者表现出来。在给定的环境中, 系统只有在目的点或目的环结构形成的基础上才是稳定

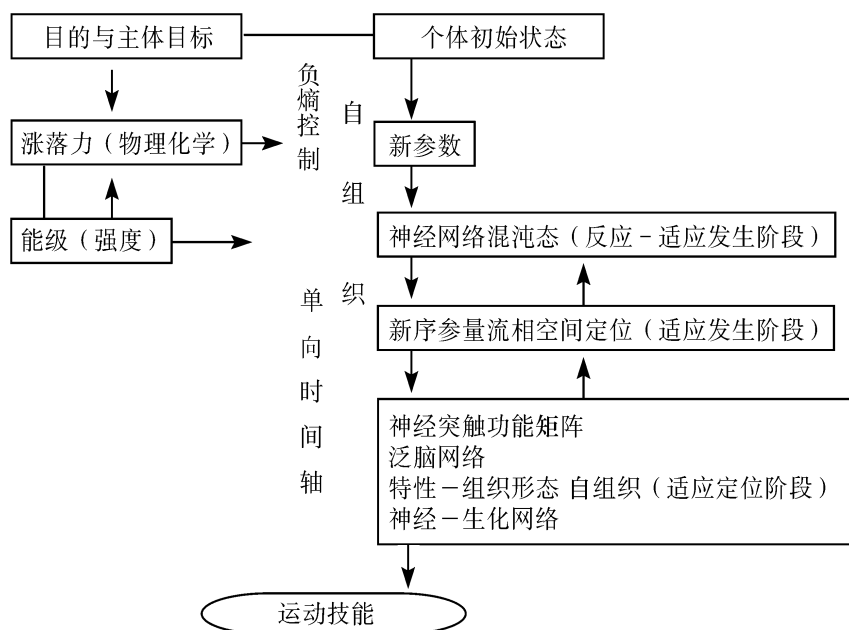


图 12-12 运动技能理论模型

的,离开了就不稳定,刺激源确定目的点或目的环的自组织范围,这就是系统的自组织。所以,运动技能形成过程中,大脑皮层的变化就是自组织。武汉大学桂起权教授说“耗散结构之所以能形成,其先决条件就是让开放系统偏离平衡态,失去稳定性,而且远远离开平衡态,超越过线性区,进入非线性区,这样才有可能生成新型的目的性结构”。这也就提示了我们一个运动技能学习中的重要问题,即学习过程中系统必须偏离平衡态,必须在个体最大的负熵域、进入非线性区域并进行合理控制。

（二）目前,在运动技能分类方面的研究,表现为如下的情况

新近出版(2002)的心理学中,将各种有关行为变化的理论模型类型分为如下的情况:

图示类(iconic)依据所要表达的内容,以两维或三维的形式表达,如照片或雕刻。

计量类(analogue)一套精确安排的对有关事项或想法的变化或发展过程从两维、三维角度进行的表述:例如一个12周的有氧训练班,时间以周为单位作为X轴,以每周的参加人数作为Y轴等。

符号类(symbolic)以符号来代表,想法、事项或东西等,文字或数字的模型,例如练习和自我评价模型

混合类 (mixed)综合大量的复杂信息的模型,例如 1996 年 SurgeonGeneral's 体力活动和健康的研究,详见 www.cdc.gov/nccdphp/sgr/pdf/sgrfull.pdf 有关行为变化比较有代表性的理论如下:

经典条件反射 (classical conditioning reflex)巴甫洛夫 (Pavlov) 1920—1930

操作条件反射 (Operant conditioning reflex)斯金纳 (B.F.Skinner) 1930—1940

认知行为主义 (cognitive behaviorism) Donald Meichenbaum 1971

社会认知理论 (Social cognitive theory) Albert Bandura 1980 中期。

等级理论 (stage theory) Prochaska and DiClemente 1980 左右。

Bandura 自我效率理论 (Bandura self-efficacy theory) McAuley AND Mikhailof 1990 中后期。

理性驱动理论 (theory of reasoned action) Fishbein and Ajzen 1974

计划行为理论 (theory of planned behavior) Ajzen 1988

健康信念模型 (health belief model) Rosenstock 等 1950

效果保持理论 (Relapse prevention model) Marlatt and Gordon 1985

11 习惯性理论 (habit theory) Ronis, Yates, and Kirscht 1989. Arts, Paulussen, and Schaalma 1997

(三) 对运动技能的分类研究,将运动技能分为如下七个类别

断续性、序列性与持续性运动技能 (Oxendine 1984)。

大肌群与小肌群运动技能 (Singer 1980 Oxindine 1984 松田岩男 1985 运动心理学 1990 朱智贤 1989)。

知觉性、运动性与知觉——运动性运动技能 (Oxindine 1984)。

封闭性与开放性运动技能 (Poulton 1957 Knapp 1963 Gentile 1972)。

知觉优势与习惯优势运动技能 (Barbara 1963)。

自我限定、混合限定与外部限定运动技能 (Singer 1980)。

输出——主导性输入——主导性与认知性技能 (singleton 1978)。

(四) 在我国影响较大的行为理论分析与评价

有关运动技能学习的认识理论,虽然从过去到现在,从神经生理学到认知心理学,再到行为学,诸子百家都有各自的见解。但目前在我国最具影响的,仍应首推巴甫洛夫的高级神经活动学及其条件反射理论,李力研在《竞技运动新论》中写到(在中国)“自从巴甫洛夫创立高级神经活动学说以来,有关解释人的随意运动的条件反射原理便牢牢占据了体育运动的基础理论地盘。除后来发现的

“超量恢复”原理外,在今天,没有哪一种原理能像巴甫洛夫学说一样统摄着对体育现象的解释权。”巴甫洛夫的这种线性反射理论,我们通常与“行为主义”的刺激-反应连接和强化的学习理论相联系,在这面旗帜之下的典型代表人物,还有谢灵顿、桑代克、华生、托尔曼、斯金纳及赫尔等等。

按照巴甫洛夫的理论,条件反射的生理学机制,是大脑皮层上的暂时神经联系形成而运动技能被定义为“系列化的运动条件反射”,所以条件反射理论作为运动技能形成的神经生理学基础,已经伴随着我们走过了大半个世纪,并且至今仍然在我们的运动技能理论、运动训练理论及其他相关理论中左右着我们的思维与认识。

巴甫洛夫认为,大脑皮层中由条件刺激作用引起的兴奋灶与无条件刺激引起的兴奋灶之间神经通路的接通,是一种暂时神经联系,对于条件反射来说,暂时神经联系的形成,必须有大脑皮层的参与。但是,现代神经生理的研究结果证明,大脑皮层不发达的低等动物也能建立简单的条件反射,因此“暂时联系”的部位显然不是局限在大脑皮层。现在已经发现,边缘系统的海马、基底神经节(尾核、壳核、苍白球)以及脑干网状结构甚至小脑都参与条件反射的形成和巩固。

目前认为所谓暂时联系的神经“接通”并不是巴甫洛夫理论中两个兴奋灶之间的简单通路。例如,已证实脑干网状结构在“暂时联系”的接通机制中有重要作用。网状结构上行神经纤维对大脑皮层有弥散性投射,这种上行激活系统的对大脑皮层的弥散性投射,使我们不可能再用巴甫洛夫的两个兴奋灶暂时连接的观点,去看待所谓的反射问题。参与学习记忆的神经环路已有大量研究,某些环路(如瞬膜条件反射通路)已经查明。由于脑的巨系统特性,网络等级直至基因水平的信息转导等,许多方面的研究成果都大大超出了巴甫洛夫的暂时联系假说的内容。这些成果使我们知道,暂时联系是存在的,它是进行简单学习时,突触连接的表现形式,这种原理推广到大脑皮层以后,就不再是两个兴奋灶的连接问题,而是神经网络内相关神经元之间拓扑关系的复杂表现,是系统的等级与等级之间关系的协同并向大脑皮层进行网络的递归,并因此才有自组织的全身协同反应,当然运动技能也是同样的道理。

关于条件反射暂时联系的神经接通机制。目前,对所谓兴奋灶及兴奋的扩散问题,可以这样解释:神经元受到阈下刺激引起局部电位变化,并向周围进行扩布,形成局部分级电位,进而影响邻近神经元活动,尤其是树-树式突触微环路,在局部信息传递中可能正起着所谓兴奋灶扩散的作用。兴奋扩散是存在的,但并不是巴甫洛夫认识意义上的说法。已有大量实验资料表明,神经元树突和突触亚微结构都有经验依赖性的可塑性变化。例如,经历过多样化环境或有特殊经历的动物,其皮层锥体细胞的树突野大小和树突分支数量都增加,突触连接的数目和突触结构参数都有变化。同样,小脑浦氏细胞的树突结构也易受经验

的影响。研究表明,大脑皮层和小脑皮层都是经验依赖性的敏感部位。可以设想:当神经通路经常重复活动时,神经元内某些基因活动被启动,从而表达出新的蛋白质。一些专门实验研究表明,条件反射建立后脑内某些蛋白质(如s-100蛋白)合成大大增加。这就有可能改变神经元或突触区的蛋白质组成,引起形态结构参数的变化,或者,蛋白质分子构象的改变也对微观形态结构参数有影响,例如,蛋白质分子的 α -螺旋构型伸展,转变为 β -折叠构型;或蛋白质分子的聚合与解聚等,都可能对突触微细结构起修饰作用,这样必然影响突触传递功能。更进一步的研究发现,学习训练或经验积累可以激发特定的基因(如原癌基因e-fos),使其转录后的mRNA和翻译后的蛋白质产物快速而短暂地增加。通常在学习训练后15~30 min开始表达,60~90 min达到最高水平,2 h下降到训练前状态。从理论上,这些实验提供给我们的是对运动技能形成物质基础的更深一层认识。

总的看来,巴甫洛夫提出的暂时联系学说,其有关神经接通的机制当时只是一个框架式的设想,作为一种最简单的学习现象,条件反射是存在的,但是在涉及与人的各种学习,如意识或学习的主动目的性问题等的较高级或高级层次的解释,包括运动技能学习时,巴甫洛夫提出的条件反射学说,就有一定的局限性了。

所谓的暂时联系只是突触之间的复杂电化学反应过程,在学习的过程中,仅就突触水平的变化,就依学习条件的不同而表现为不同的分子生物学机制,条件反射引起的变化,只是学习行为中最简单的一种,它对于解释神经突触在学习中的变化是正确的,但是,当把它推广到中枢神经系统分级递归的高位层次直至大脑皮层时,无疑,条件反射的解释就过于简单化了。尤其是用于人时,面对人的意识与认知成分在整个学习过程中的作用,条件反射的解释,显然只是局限于最低层次上的神经生物学变化而已。

这是我们现在已经知道的关于条件反射分子生物学机制的一些成果,面对这些研究成果,带给我们的不是轻松,而是凝重的沉思。实际上,无论是前已述及的Hebb机制,还是前调机制、抑或是LTP或LTD效应,在我们进行运动技能的学习的时候,它们都不是在单独发生作用,这些所有的机制都蕴涵在脑巨系统天文数字般的细胞与更为复杂的突触联系之中!

巴甫洛夫的时代当然不可能具有现在的研究技术,所以认识与技术条件的限制,不可能使巴甫洛夫提出超过当时科学技术水平的理论,从神经生理的发展上,仅从化学介质来看,20世纪70年代后,由于放射自显影、放射免疫、免疫组织化学、免疫细胞化学、光谱分析、高效液相层析和其他分子生物学新技术的综合使用,使得中枢神经系统的各种递质迅速地被揭示开来。在20世纪50年代乙酰胆碱、5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、肾上腺素等儿茶酚胺类化合物被称为“经典递质”,是人们关注的焦点,随之就是氨基酸类和大量的多肽类递质

被发现。据克锐吉尔, (K, Ieger D. T) 1983年的报道, 此前在哺乳动物脑组织中仅发现 35种活性多肽, 而到了 1985年, 在温哥华召开的第卅届国际生理科学代表大会上, 已经发现的中枢神经系统活性多肽已达 240种之多。这样的迅速发展步伐, 是任何时候都不曾有过的。

深入地对神经多肽的研究表明, 其中有相当一部分作用于远距离的靶细胞, 改变后者的阈值, 影响离子通道的开放, 对神经元之间的信息传递活动起着某种调制作用, 因而被称之为调质 (modulator)。研究中枢调质的功能和作用, 已经成为神经科学的前沿问题。随着这些研究不断地发展, 一些新的概念正在建立, 至于在大脑、脊髓以及一些外周神经系统神经元末梢, 可以同时或分别释放两种、三种, 甚至四种化学递质及调质的事实, 则已将 Dale法则彻底否定, 代之而起的是崭新的递质共存 (Coexistence of transmitters)概念。与之相应, 突触学, 递质学等新的学科也相继建立。

从另一个角度, 人类对脑的探索已经历了漫长的道路, 神经生理尤其是脑生理发展的现时状况, 对于当年的巴甫洛夫实在是无法想象的。20世纪 60年代中期, 随着神经系统研究的不同分支在发展过程中的交叉、综合, 不同学科的知识技术大量涌入, 并紧密交织在一起, “神经科学” (Neuroscience)的概念逐渐形成。20多年来, 神经科学急剧发展, 特别是进入 80年代以来, 这种发展几呈爆炸之势, 在这一领域中涌现的许多新发现和新见解, 深刻地改变着人们对神经活动本质的认识。细胞内记录和染色技术在神经生理学和神经解剖学之间建立了重要的联系纽带, 从而能在单个神经细胞水平上把结构和功能联系起来, 而由于免疫组织化学方法的应用又有可能把神经细胞的结构和功能与其神经递质的分析结合起来。单离子通道研究技术的发展提供了从单细胞神经生理学向分子神经生物学跨越的桥梁。组织培养和组织切片方法使人们能把复杂的神经元回路还原成简单的单元在体外进行分析。细胞、分子生物学已与这一领域愈益交织、渗透, 使对脑所进行的还原论分析达到了前所未有的水平。另一方面, 在活动的动物中记录单个神经元活动, 使神经生理学和行为的研究融成一体; 在整体水平上, 近来发展的成像技术 (如正电子发射断层扫描术) 提供了在无创伤条件下研究复杂功能的神经解剖基础的有效工具, 使我们甚至可以开始思考认知功能的神经生物学机制。现在, 神经科学已经是一门成熟的、从分子水平扩展到整体水平的统一的学科, 成为现代科学中最前沿的领域之一。

所以, 从以上神经科学的发展中可以看到, 巴甫洛夫运动技能形成是条件反射基础的暂时神经联系的机制, 相对于人脑及中枢神经系统的高度复杂性, 它是也只能是运动技能形成过程可能机制中细胞层次变化的一个方面, 根本不可能解释运动技能机制的全部, 对运动技能形成机制的探讨, 必须从神经科学的发展向我们展示的人脑复杂巨系统本身去进行研究, 才可能略窥全豹。关于此点, 苏

联学者和西方学者早有评价,只是我们对其重视不够而已。

国际著名的神经心理学家、苏联科学院院士 A.P. 鲁利亚在“论心理学的自然科学基础”一文中说,“但是,在某些甚至自认为是巴甫洛夫继承者的生理学家中间产生一种倾向,用条件反射学说代替整个人的心理学和用条件反射的形成和机能作用的规律来解释人们的一切意识活动形式。一些生理学还原论的代表者”曾试图把任何的、甚至最复杂的一些心理活动形式都解释为在条件信号无条件强化的基础上形成的条件反射系统。然而从生理学还原论的立场出发,正确解释心理活动的复杂形式是不可能的。它们不能够揭示出人的高级心理过程的特点……,一切高级的心理机能(理解性知觉、随意注意、主动记忆、自觉“采取决定”等等)、事实上仍然处在生理学分析的范围之外。

为了把巴甫洛夫理论推广到各个方面,使巴甫洛夫的高级神经活动学说在实际中应用,20世纪60年代曾经在苏联建立了很多的高级神经活动实验室,我国亦如此,但是由于人的极度复杂性,而使这些出于实践的目的——学习与训练的过程和脑疾患的诊断与治疗的过程的科学论证,一度提出的学习的条件反射基础的模式是极其简单的,完全不能解答有意识的学习和训练的复杂课题。为了诊断神经病和精神病,在医院里建立起来的数十个高级神经活动实验室因为不适用于临床实践,都很快关闭了。

既然建立起来的高级神经活动实验室又都相继关闭,这一事实本身就说明,当把条件反射用于解释人的整个行为的变化时,确实是有着一定的局限性的。

阿诺兴(1897—1974)苏联生理学家、心理生理学家。苏联科学院和医学科学院院士。1935年提出“机能系统”理论,含有与控制论、信息论、系统论有关的思想,被认为是巴甫洛夫学说的新发展,奠定了生理学和生理心理学发展的新方向,它不仅是控制论、信息论、系统论思想在高级神经活动生理学 and 心理学中的具体表现,而且具体论证和丰富了控制论、系统论和信息论的思想,因而具有重大的意义。

伯恩斯坦(1896—1966)苏联心理学家、教授。主要研究心理生理学、尤其是运动生理学问题。迄今,伯恩斯坦所提出的运动技能等级过程的理论模型,仍然在西方运动生理学中,具有一定的影响。他认为起机能作用的不是反射弧,而是反射环。他的另一个主要观点是有关人有机体行为的目的指向性问题。它引进“所需的”未来东西的密码和编码模型的生物控制论概念,对某一现象的合目的性问题作出解答。按这种概念,目的乃是这种未来的东西在头脑中的编码模型,这种编码模型在与其相应的动作完成之前就已经存在,因此它才可能实际上规定这一动作的方向。伯恩斯坦认为:有机体的生命活动和行为不是决定于有机体与环境的平衡,而是决定于在生命活动的进程中对环境的征服。有机体正

在为达到对未来的东西的编码模型而斗争。他把生物主动性理解为“借助于适当机制而进行目的指向性斗争的动态过程”。

从伯恩斯坦的理论中我们已经可以很清楚地看到,苏联 20 世纪 70 年代的运动生理学已经不仅仅是用巴甫洛夫的条件反射理论来解释问题,而是已经在巴甫洛夫条件反射理论的基础上有了很大的发展,控制论的思想已经引入运动生理学中,这当然会对包括运动技能机制的暂时联系问题的理解上面,发展巴甫洛夫的条件反射理论,尤其是从人的主动性的角度来理解运动技能的发生。

阿诺兴的“机能系统理论”和伯恩斯坦的主动性生理学看来更适合于解释人的高级意识活动形式的生理机制,而不是巴甫洛夫的高级神经活动学说,而伯恩斯坦的控制论思想则更是生理学思想的一个飞跃,他们都基于巴甫洛夫理论而又是巴甫洛夫理论的大发展,当然,从现代神经科学发展的角度,其实阿诺兴等的理论也是有着很大的局限性的。

对于学术领域最为活跃的西方世界来说,在西方的有关的运动技能理论中如“motor learning”之类的书籍中,我们看不到我们所熟悉的用以解释运动技能形成的巴甫洛夫的条件反射理论或巴甫洛夫的高级神经活动学说,因为,自巴甫洛夫理论对西方尤其是心理学界产生影响之日起至今,西方,主要是美国,从行为主义开始,到前时曾风行一时的认知心理学,又到如今与神经科学出现融合趋势的认知研究现状止,对人的心理及意识的研究已经发展了好几代,条件反射理论在行为研究中那种原初的影响已经荡然无存。

关于西方学者对巴甫洛夫条件反射理论的看法,可从笔者与印第安那大学的 Moergen 教授的谈话作为代表,(从美国的运动生理学或运动技能学教材上,找不到专门关于运动技能形成的机制的解释)对运动技能形成机制的问题,Moergen 教授主要是从神经控制与信息论的角度进行了解释(与 Schmit《Motor learning and performance》相同),当我专门问到是否可以用巴甫洛夫的条件反射理论解释运动技能形成机制的时候,Moergen 教授说,他认为巴甫洛夫的条件反射理论,在美国仅仅是用于在对于解释低等动物的活动情况。

下面,再从一些著名西方学者的论述中,分析他们对条件反射理论的认识与看法。

皮亚杰在《发生认识论原理》中说,如果我们现在把这个“反应”的概念与行为主义在其有名的刺激反应(S—R)公式中使用了如此之久的概念加以比较,如果我们为了方便还愿意保留刺激—反应这一术语,对这些概念本身就必将进行一次会完全改变它们的意义的彻底的变革。一个刺激要引起某一特定反应,主体及其机体就必需有反应刺激的能力,因此我们首先关心的是这种能力,所以我们不从刺激开始,而从对刺激的感受性开始,感受性自然是依存于作出反

应的能力的。所以这个公式不应当写作 $S \rightarrow R$ 而应当写作 $S(A) \rightarrow R$ 说得更确切一些,应写作 $S(A) \rightarrow R$ 其中 A 是刺激向某个反应格局的同化,而同化才是引起反应的根源。对 $S \rightarrow R$ 公式提出这种修改,因此绝不只是出于单纯追求准确性,也不是为了理论上的概念化,这个修改提出了依我们看来是认识发展的中心问题。

皮亚杰还认为“反射无论具有怎样的遗传心理机制,无论它的自动化,多么连续,仍然需要按顺序正确地使用适应本身。这也就是说,尽管反射活动是一种遗传获得的本能动作,但它也必须以一定的图式为基础进行同化和顺应。

学习和记忆神经生物学的一个相对较新的方面是对脑内学习和记忆回路和网络进行理论的和计算模型的研究。由于记忆回路在无脊椎动物,也在脊椎动物的神经系统中已用实验来确定,所以主要是定量地去测定什么是这些回路及其进行神经生物学的联合过程的实际能力?这些只可能在数学和计算机模拟中获得成功。不断增加的证据说明比较复杂的记忆和认知现象,可能作为神经网络的集合性质而出现,即神经元系统间的相互作用的性质,而神经元又可以个别地改变反应性质。细胞水平上的变化必须与网络水平上的学习和记忆贮存相联系。这种网络的组织结构问题是具有相当复杂性的数学问题。虽然有生物的成分参与,但这不完全是一个生物学问题。这种定量的模型和数学分析将在人工智能、认知科学和关于脑内记忆回路网络的实验研究之间筑起强大的桥梁。

(五) 关于巴甫洛夫条件反射学说用以解释运动技能形成机制合理性的评价

巴甫洛夫的高级神经活动学说,虽然采取的是动物实验的方法,但他对于脑实质的认识采取的则是黑箱方法,即巴甫洛夫只研究对于脑的刺激输入与效应输出之间的对应关系,即 $S \rightarrow R$ 关系,而未对脑内的变化进行更深入的研究。这也是由于当时科学条件所制约的,虽然巴甫洛夫把它作为黑箱来对待,但也提出了一些猜测或学说,并且为脑生理研究的发展做出了巨大的贡献,但毕竟巴甫洛夫的时代认识是有限的。

以条件反射理论来解释人的运动技能的形成机制问题,是对条件反射理论应用范围的夸大与绝对化。乔治·阿德尔曼主编的《神经科学百科全书》是目前比较权威的有关神经科学的工具书,书中写到“另一些人认为对反射性学习的这种定义限制性太大了。现有的知识提示与巴甫洛夫条件反射相当的适应性反射回路可以用来表达习得性行为的复杂表现形式,这些习得性行为通常不能够称为自主性的或非意识的(甚至有人对从哲学上和生理学上有效地把习得性行为分为有意识的和无意识的问题提出疑问)”这是对条件反射理论等级比较

适宜的说法。

正像前文所述,巴甫洛夫的高级神经活动学说及其“条件反射”理论,曾一度构成我国包括运动训练学在内的许多学科的生理学基础,并对这些学科起过举足轻重的作用。然而,巴甫洛夫理论毕竟是本世纪初的东西。半个世纪以来,科学技术与理论的发展,系统论、控制论、工程学、电子学、计算机技术理论及分子生物学技术的引入,使现代神经生理学在许多方面相比于巴甫洛夫学说有了明显的进步和巨大的发展。崭新的、更合理的、更完善的对神经系统的新知识,使我们得以从新的模式水平去认识“脑”活动的机制。可以这样认为,巴甫洛夫学说作为我国运动训练学的生理学基础已经不合适,并且从某种意义上它已经成为我国竞技运动水平提高的限制因素。关于这个问题我们可以从以下几个方面进行讨论:

巴甫洛夫学说的时代局限性。从古到今,人们对脑的认识经历了从心到脑“间隔定位”、“线性反射”与“泛脑网络”“脑的量子理论”等的理论模式过程。巴甫洛夫与谢灵顿就是其中持线性反射理论观点的典型代表人物。线性反射理论包容了“间隔定位”论,是人们对脑活动机制认识的第二个正式的理论模式,它对当时的哲学、生理学、心理学等都产生过巨大的影响,并促进了它们的发展。但是与现代神经科学给予我们的认识,已经有了很大的距离。

根据以上的分析,我们可以把对巴甫洛夫的认识主要归结如下:

巴甫洛夫持有的整体论观点与把人脑作为复杂巨系统来对待的现代认识是完全不相容的。斯佩里(Sperry)的分裂脑实验是对巴甫洛夫脑的整体观认识的一种实证的反动。巴甫洛夫对脑的认识没有脱出“脑的间隔定位”认识的影响,他同样认为脑是由于不同功能的部位镶嵌而成的,只注重了它们局部之间的联系,而完全没有顾及脑的系统性、层次性、意识的能动作用等等。目前认为,中枢定位是用“分布系统”(distributed System)的概念,所谓分布系统是指与某一功能或行为有关的脑内许多部位的神经网络。这是神经元功能矩阵的基础。巴甫洛夫认为皮层下中枢是极端惰性的,脑内的兴奋或抑制可以被任意驱赶到一定区域。睡眠学说完全是一种臆测,现在知道是根本不对的。巴甫洛夫生前尚不知道如膜电位学说、特异与非特异传导系统、神经细胞的绝缘性、神经细胞微细结构、突触与突触的类型等。至于脑内细胞与各细胞功能群之间的关系、免疫系统及脑内化学物质的变化就更无从知道了,这些认识都是从本世纪40~50年代以后逐步发展起来的,如分子生物学的发展、高尔基氏染色法与细胞内微电极技术、辣根过氧化酶法、正电子层扫描、核磁共振以及现在正在发展中的光CT等等。巴甫洛夫在解释神经活动过程时,应用力学的原则去认识问题,也就导出了诸如细胞兴奋中心的吸引作用即诱导学说、条件反射的本质是不同中枢之间暂时神经联系的形成等说法。现在我们知道巴氏的这些理论假说现已为现代神经

科学成果证明都是错的。国际神经生理学界的著名学者乔治·埃德曼及我国神经生理专家杨雄里都说:近 20 年来神经科学 80% 的内容已经全部改写。巴甫洛夫理论最为明显的不足,就是表现在其被囿于机械唯物主义的范畴从而忽略了人的主体性的本质及因素。他所依据的科学材料,都是从表面观察得来的经验事实,完全没有顾及中枢主体的自组织特点及其各向变异性,因而不能完全客观的反映事物的本质,同时从认识方法上限于当时的哲学背景及科学认识论的局限性,使其当然与现今的系统理论等由于时代的原因而形成了巨大差别。在这些问题上,条件反射理论促成我们形成了对运动训练认识的导向错误,很多问题被定义过窄,如仅被限制在能量意义上的“超量恢复”理论等。巴甫洛夫对于脑内神经化学介质及神经—内分泌—免疫系统对于信息的调控也是不了解的。由于时代造成的认识方法水平的限制,使他的理论所造成的认识上的局限性也就必然导致我们对作为极为复杂的系统反应形式 k 运动技能形成原理认识的简单化,使我们不可避免地陷入了机械唯物主义的泥淖,这尤其表现在运动技能构成的系统及其层次上。比如我们现在已经认识到的运动技能系统的多维性(心理、生物、认识层面及其联系)历时性特征,既是物理客体又是行为的原动力的双重性,目的导向下的自组织特性,神经网络从脑到亚分子层次的发生、进化与演化等,这是远非巴甫洛夫的线性反射观点所能包容的了。

巴甫洛夫理论用于解释运动技能形成问题时不可避免地具有浓厚的机械决定论色彩,其实并不是参与运动技能的学习,就一定能够学成或者达到运动技能本身所要求的丰富内涵的。条件反射的观点是以机械唯物主义的被动眼光来对待实际上是主动的运动技能学习过程的。运动技能的问题并不是单纯的生理学问题。从自组织的观点探讨运动技能形成问题的复杂性,是一条对运动技能复杂性问题认识的新思路。美国学者·埃里克·詹奇提出的自组织理论(自组织理论是关于系统从混沌到有序和从有序到混沌转化机制的理论),从进化、演化发展的角度,综合运用了“耗散结构理论”、“超循环理论”和“协同学”的最新成果,来分析系统的特性及其发展演化,给我们提供了一个认识人体这个复杂巨系统的新视角,脑的分级组构使运动技能的形成不可能存在为简单的线性关系。学习的过程可以用自组织来解释,自组织被认为是事物向越益复杂的结构进化的机制。生命系统可以认为是分级地组织起来的动态结构,它们的特性由在不平衡系统中起作用的某种自组织的机制所产生(HAKEN, PRIGOGINE),神经系统处理信息的特性——泛脑网络在系统(主体)目标导向下的多级网络的自组织反应。

巴氏理论如果应用于运动技能机制的认识,可能产生如下的副作用:

(1) 对主体性的忽视,及与系统主动目标规范下系统涨落的自组织的对立。

(2) 整体论的简化倾向与复杂系统的对立。

(3) 导致缺乏对构成系统的物质、能量及信息的认识。简化了实际上十分复杂的运动技能活动。

(4) 与运动训练负熵控制及开放的耗散结构的矛盾。

(5) 对机械因果决定论的强化机械决定论的认识导向。

量子力学和非平衡力学所提示的几率因果性的概念,这与巴甫洛夫线性反射的强化理论是不相符的。

(6) 整体论的还原式思维与低级层次原理向高位层次的不合理推广。

(7) 对于非智力因素对运动技能形成的影响重视不够。

(8) 忽视时间过程对技能形成影响的作用。

(9) 否定运动技能内在的多维演化进化的特性。

科学发展给我们所揭示的人脑的复杂巨系统特性告诉我们,前述的各种各样的研究模型对于真正揭露人运动技能学习的本质,都还相差很远很远,从脑复杂巨系统这一角度对运动技能形成问题进行研究,将使我们从目前只注重结构和局部机制的对运动技能机制理解,改变为更加全面地考察人在运动技能的学习复杂状态空间中相互作用着的动态特性。这种认识上的转变,将会推动有关运动技能研究理论及运动训练理论的发展,所以,从新的自组织角度认识运动技能,提出对于运动技能形成的新的假说与理论,不仅是时代对我们的要求,也是科学发展的必然。运动技能发生机制的进一步的研究,将会给我们提供对运动训练中很多问题重新研究的可能性,并可以期望在一定程度上使这些困扰我们的模糊认识归一化,进而推动竞技运动及其训练理论的发展。

总括以上,人与动物的学习和记忆及其神经生物学基础,一直是生理心理学与神经科学中最活跃的最有成效的研究领域。从行为水平上,可将人与动物的学习概括为印记式学习、联想式学习、非联想式学习、认知学习和社会学习等不同模式,从整体生理学水平上,学习的脑机制尚未定论,从细胞水平上,将学习和记忆的机制概括为异源性突触易化与突触的长时程效应,长时程抑制;从分子水平上,可概括为蛋白分子的变构作用和免疫分子的选择性作用。以上这些有关学习的各种理论,是我们认识脑复杂性的基础,由此可知,对于运动技能的理解只能从脑的巨系统特征上进行考虑,条件反射只是其中很小的一个侧面,这是我们正确认识脑的惟一途径。

从以上众多的学习理论中可以看出,由于运动技能的高度复杂性,运动技能学习及其形成机制正确表述途径的研究仍然在发展,我们必须依据现代神经生物学的研究进展及系统科学思想的耗散与自组织理论等,在对过去运动技能理论深入研究的基础上,从神经生物学与系统科学角度,重新认识运动技能的概念与定义,并依据神经科学与系统科学的认识,对运动技能形成过程进行深入的理

论分析与探索 正确认识运动技能的形成机制及其变化规律。

四、自主生物适应与运动技能的本质

运动技能的形成是一个自组织过程,关于运动技能发生与控制自组织过程的认识,源于自组织理论。

自组织理论是在一般系统论、一般控制论及信息论基础上,由系统科学的最新研究成果构成的一个系统变化过程理论。

自组织是指——开放系统在系统内外两方面因素的复杂非线性相互作用下,内部要素的某些偏离系统稳定状态的涨落可能得以放大,从而在系统中产生更大范围、更强烈的长程相关并自发组织起来,使系统产生新的从无序到有序,从低级有序到高级有序的变化过程。同时自组织还具有适应与进化的双重性质,并且由于其总是基于自身的状态水平而进行自组织的系统特点,而使其总是在实时的能级水平上调控着整个系统的涨落水平。

系统自组织的内在根据,在于系统内部复杂的相互作用,这是非线性相互作用。相互作用就是矛盾双方的排斥和吸引、竞争和协同。在线性作用下,各种相互作用之间缺乏关联,不可能产生合作作用,同时也就谈不上竞争,而非线性相互作用,由于涨落的存在,可以出现从混沌到周期、分形、突变等等的变化,从而引起系统的自组织,使系统的合乎规律的运动通过随机性表现出来。在大量有关运动技能形成自组织过程理论的实验中,运动员脑对运动负荷的适应性变化信息,就是这种变化的典型例子。其他例子如细胞凋亡、三羧酸循环、红细胞再生循环等,都是系统自组织的例子。

系统的自组织进化,是在目标导向下进行的,本质上体现的是符合系统目的的发展,“通过涨落达到有序”是系统自组织向上发展的基本途径。普里戈金等人还指出:“自组织的机制就是‘通过涨落的有序’”。这就是说系统自组织的这个基本途径包含着丰富的内容。按照协同学的研究,没有随机的涨落,就没有系统的发展。运动训练及运动技能形成的过程,正是造成通过涨落达到有序的过程。而在这个过程中,系统远离平衡态的程度与范围,就正是运动技能与训练控制的本质所在。任何系统结构内部的自组织能力如果达到一定的程度,它总会导致系统结构趋向某种程度的对称,以便维持自身演化的平稳性。而涨落所形成的物质流、能量流与信息流又总会使这种结构演化的对称趋势发生一定的偏离运动,从而使这种对称只能是相对地存在着,使系统结构只能处于某种亚稳态,涨落影响着系统自组织的结构方式,同样也影响着运动技能结构在脑上的构成方式。对运动技能的形成过程来说,训练的各种影响是造成神经元功能矩阵

权重配比的过程,在形成运动技能主序参量的过程中,包含着丰富的变化可能性。

从运动训练的角度,国外的传统理论主要是以一般控制论和信息论观点看待脑活动,在解释脑活动的生理机制中,关注的主要内容是皮层与皮层下通路的联结途径,如运动皮层、丘脑、小脑、脊髓运动神经元等。相关的学说也很多,如 Adams 的闭环控制理论、Schmidt 的运动图示信息三段论以及 Milan, Serfu, Ecler, Singer, Benstein 等的模型。但是从 20 世纪 90 年代以后,以自组织的观点看待脑活动,已经是许多学者的共识。人体中的自组织现象是随处可见的,从大的方面说,人神经细胞集群对于外环境的选择性适应,人类的进化,从小的方面如,人的免疫反应,在学习过程中人脑突触功能矩阵权重的改建,机体代谢的三羧酸循环,现在引起临床广泛注意的人的“Aptosis”即细胞程序性死亡,而运动训练中,随着运动负荷强度加大,人体就表现出代谢加强、循环加快,脑神经化学介质如 DA、NE、ACH、5-HT 应激物质,激素、神经肽等等在运动负荷情况下,也是自组织地反应于环境的变化,心脏的自动节律,血压的自稳机制,呼吸节律的自稳状态,运动中“极点”现象的解除,体损伤组织的修复等等,都是自组织机制的表现。

(一) 自组织理论的发展过程及特点

自组织理论是随着系统科学思想发展而来的,从一般系统论等之后大体经历了如下的过程(图 12-13):

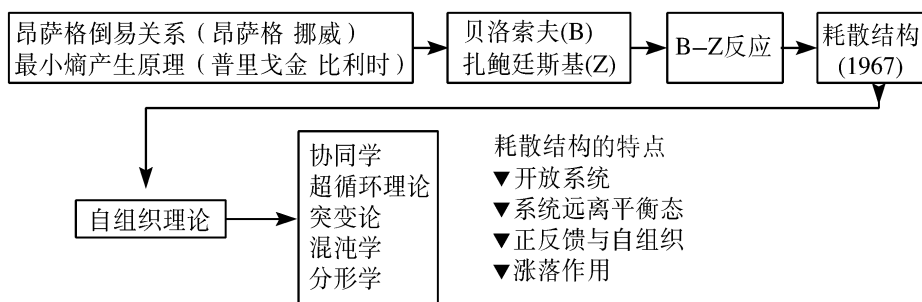


图 12-13 自组织理论的发展过程

(二) 自组织过程的特点

自组织过程的发生基于如下的特点：

- (1) 非平衡不可逆性是组织之源、有序之源。
- (2) 通过涨落达到有序。
- (3) 系统性质的改变是由于系统中要素子系统之间的相互作用所致,子系统

统之间的关联引起的竞争、协调、合作确定系统性质的变化方向。

(4) 自组织演化采取从低级到高级的循环发展的形式。

(5) 变化原因的连续作用有可能导致结果的突然变化及其变化的多样性。

(6) 确定性中的随机性与高度复杂的系统部分和整体的自相似性。

(三) 运动技能的自组织

人脑是一个自组织的复杂巨系统,而运动技能则是人脑在内外环境涨落因素的影响下,基于自身的基础水平而表现出来的自组织效应。这种效应是各种涨落影响因素在脑内产生竞争、协同,并在神经突触水平协同、自组织并且产生最终突触功能矩阵关系的结果。作为脑内主动目的导向下信息竞争的结果,运动技能的发生具有如下一些特点。自组织的观点,使我们看到了运动技能本身所蕴涵的丰富多彩的变化,并且也赋予运动技能训练本身更复杂的特性与更广阔的时空关系。

(四) 运动技能的自组织不是自发运动

自组织并不是自发运动,自组织是在目标序参数规定下的,以系统内部与外部涨落力的变化为依据,对自身进行重新建构的单向连续时间过程。运动训练中运动技能自组织发生的首要条件就是就是保证运动训练系统的充分开放,涨落成为系统自组织演化的原初诱因,非线性相互作用则是自组织系统演化的内在动力,循环是系统自组织演化的组织形式,相变和分叉体现了系统自组织演化方式的多样性,混沌和分形揭示了从简单到复杂的系统自组织演化的图景。

运动技能不会自动发生,它需要外环境变化对它产生的影响,这种影响是运动技能发生的必要驱动因素,对于运动员来说,这个过程最难控制与最重要的因素,就是运动员自身是主动接受这种影响,还是被动接受这种影响。在主动目的性作用的前提下,就可以从个体自身的文化与能力背景上产生最大限度的运动技能控制的认识优化,并可以既能使系统在运动训练条件下产生最大的负熵值,又能使系统处于合适的临界状态,并且使系统总是能够调整自身的初始状态不至于偏离常态太多。例如,王军霞能够承担较大的运动训练负荷,实际上包含两个方面的必要因素,一是王军霞自身强烈的冲击世界纪录的要求、成功的渴望以及与之相协调的训练负荷的精神压力,二是在合适的营养调整基础上,超过其他人的训练负荷时间和负荷强度所导致的生物效应水平即极高的运动训练负熵值,这两方面的因素就可以使她可以在较高的、涵盖了精神、认知与生物水平的能级层次上自组织自己的竞技能力,或者说是更大的负熵值水平上自组织自己的宏观有序度,其他运动员假若达不到这样的负熵值,当然水平就无法与王军霞相比。另外,一定的连续运动训练时间,是保障负熵水平由低级循环向高级循

环发展的基本条件,其原理在于,运动训练的长时程效应在突触功能连接空间的累积时间、累积强度及空间分布的有序度,必须经过一定的时间才能形成优化效应。

正如我们现在已经知道的,王军霞运动训练自组织过程中包含的一套有效的营养调整与恢复方法,是保证她系统的失稳不至于超过临界状态以至于引起系统崩溃的必须前提。人体作为一个最为复杂的系统,其构成要素的横向与纵向层次之间,各种影响因素在脑内的竞争和协同及其主导涨落的放大,当然是与每个个体的自组织特点,每个系统要素的初始状态,有着直接的关系,这一点应当引起我们的足够重视。

(五) 运动技能的发生是自组织不是被动适应

从传统生理学的观点,运动训练中主要研究的是如何造成运动员的适应,而从现在来看,仅仅关注适应的问题,对于解决及了解运动能力提高的本质是很不够的,“适应”的认识,与“稳态”的概念密切联系,在某种程度上仍然受医学机械决定论的影响,强调适应所反映的仍然只是机体与环境变化的顺应,忽略了机体意识的主动性在“适应”中的目标导向与规范作用,并且没有涉及机体自身的进化与演化的发展因素。适应是被动的过程,是被影响后进行调整的结果。而自组织是主动过程,是在意识主导下的机体有目的的、在自身基础上进行主动自组织的结果。人体运动能力的提高,实际上是一种主动目的导向下适应与进化的双重反映。也就是说,“生命除了生存以及不断适应环境以外,其本身也在进化,在适应,这是一种共同的进化。”但是,这并不是说,生命的这种存在方式,是一种二元论的观点,机体对于环境的适应以及生命本身的进化,实际上是统一的,它通过自组织而实现。只有在自组织的方式下,生命才能得到完全的发展。“强调结构、适应和动态平衡(定态流)是控制论和一般系统论早期发展的特征。”活结构是不可能长期保持稳定的,机体不断地发生着自组织,它决定了个体的发展过程及方向。

(六) 运动技能的自组织及其不确定性

运动技能的自组织过程也表现为适应与进化的共生,表现为系统的演化。在一定的初始条件下,系统可以决定自己的进化,但其最佳稳定性的寻求具有自由度。由于进化的开放性和创造性,自组织的最终结果,都是不确定的。运动员运动训练过程中的任何扰动因素,都可能使运动员的竞技能力及水平产生波动,在长时间的训练过程中,很小的不确定性因素即可能导致运动员竞技水平的极大提高或降低,这种扰动同样也可以成为运动员运动生涯的破坏性因素。高水平运动技能的自组织必须是长时间的稳定超循环过程,它是人脑反应于环境变化的一种实时效应。高度的非平衡维持了运动训练引起机体自组织的过程,相

对于运动生涯 运动训练过程中的状态平衡即是运动成绩的停滞 ,而这种长期的平衡状态最终将导致运动员运动生涯的终止。

五、运动技能形成的影响因素

(一) 学习的主动性

学习的主动性是从运动员学习运动技能的心理状态及认识的水平 ,两方面表现出来。强烈的学习动机与顽强的意志品质无疑会增加学习的主动性。主观意向下的目标导引其实就是认识的表现。再学习的过程中 ,思维与存在必须是一致的 ,否则必然会导致认识的偏差 ,而偏差的程度决定了新序参量水平。因为运动技能定态场跟它有着直接的关系。人的学习主动性由多种因素构成的 ,对它的控制涉及主、客体及环境等多个方面 ,必须引起运动员及教练员的足够重视。

(二) 生物学参数

生物学参数主要是指两个方面 ,其一是已经具有的运动技能水平 ,即神经网络原在序参量水平 ,其二是遗传素质 ,在遗传素质中我们所最关心的是个体的学习能力 ,即个体在目标导向下神经网络的自组构能力 ,其他如遗传形态与机能指标 ,都只能是技能学习的基础 ,只有神经组织的自主重构能力是决定运动技能水平高低及学习进程快慢的决定性因素 ,它同时也是人类多方面适应环境的进化机制 ,由此 ,我们就有必要重新审视运动员选材的角度 ,因为只有神经网络自组织能力最强的个体才可能对环境产生最大限度的适应。

(三) 对初始条件的敏感依赖性

运动技能形成过程是一个十分精细、复杂的目标导向下的神经细胞与环境作用的自组织 ,不论是吸引子或极限环的形成都涉及网络内的多个信息流。所以 ,当我们建模时 (学习时) ,如果输入的参数不正确 ,包括主客体相互作用的方式与程度控制的不正确 ,就不会构造出一个正确的序参量或正确的技能模式 ,会形成一种效率不高的神经元矩阵变化 ,使序参量权的分布不能达到最优 ,甚至这种不正确地输入参数会在系统中逐级放大而出现洛伦慈所谓的“蝴蝶效应” ,它将干扰新的序参量 ,甚至出现偏离技能要求的错误的行为模式。所以 ,只有正确的参数输入及控制 ,才是达到高水平运动技能的惟一途径。

(四) 训练的质与量关系

从运动技能形成的生理过程我们可以看出,新的序参量的形成必须有外在的和内在驱动力的作用,这种驱动力的表现为技能学习过程量和质的变化,而量和质的变化过程受主体的制约,制约的主要因素是训练造成人体偏离平衡态的程度,个体偏离平衡态是有限度的,虽然这个限度本身具有动态变化的性质,而运动训练负荷的量度,就是指负荷造成系统偏离平衡态的程度。大负荷量指的是个体耐受偏离平衡态的训练域内的最大值。超过极限量的势必造成网络某些反应流线的改变,而它将导致与期望(标准)序参量的分歧,因而降低运动技能水平。所以,相对于量来说质的高低就更为重要,能级越高这个问题越突出。因而,质与量是一对由人本身能力所制约的两方面,高质是新的序参量的必要前提,一定限度内的高量则是新模式必由之路,而理论上的极限量则是新的序参量的双向临界点,它们的合适控制对于运动技能的形成非常重要。

(五) 年龄与网络组构敏感性

hubel及 wiesel认为,学习可以使突触发生强烈的变化,但是,从动物实验来看这些变化只是在生后不久的一个短暂的临界期内是最为敏感的。目前我们关于人突触变化敏感的资料不多,但可以认为在脑的发育基本完成之前,存在着突触及系统组构变化的最大可能性。虽然成年以后这种变化依然存在。我们已经清楚,在诸如体操、杂技及游泳等的项目中,早期训练所表现出的巨大优越性,这种优越性的基础就是得益于神经网络的早期改变。因为在敏感期,刺激可以在可利用的细胞群体中选择那些同时放电的输入和压抑其他输入,而使反应的特异性变的清晰,这时被选择的突触联系在生后的其他时间中巩固下来并压抑其他突触的联系。由此,我们也应当在诸如训练体制、训练年龄等问题方面进行讨论。

(六) 其他

在运动技能形成的过程中,神经网络内的相关成分总是接受中枢来源的易化、总和,习惯化和特异的兴奋与抑制调制,所以中枢神经系统的状态是非常重要的。此外网络活动的效果还受到温度、激素状况、潮水节律、日节律及季节性的变化,限于篇幅不再详述。

六、运动技能原理在运动训练中的应用

现代科学认识论思想尤其是现代神经生物学的研究进展,已经从分子的角度揭示了技能学习的机制与原理,这些研究进展为我们重新认识运动训练的控制过程提供了科学的基础,在运动训练过程中充分认识运动员的自主特性并进行深入的探索,是促进运动训练控制理论发展,把握训练控制规律的关键。

(一) 运动训练强度的定义与自主适应特性

根据运动技能的理论,运动训练的概念定义如下:“运动训练是在竞赛目标导向下的运动主体(运动员)对运动负荷的连续自组织过程。”

传统的运动训练强度概念,它可以泛指任何性质的练习,一般以时间量、重量、次数、时间/次数(密度)标记。

根据现代神经生物学及运动技能理论的研究进展,运动训练强度进行如下定义:

1. 训练强度

训练强度是指训练负荷对人体适应状态的影响程度,可以表述为负荷本身造成的对运动员脑突触功能矩阵影响的时空范围,只与机体的适应性变化程度有关。它可以是单个动作,也可以是动作组合或战术组合。

所谓运动训练的强度,只与造成偏离系统平衡(即个体初始态)的程度有关,所以,把训练强度定义为“运动训练的强度就是指运动负荷与被训练个体已适应状态差值”,或者表述为:

训练强度 = 运动负荷对个体已经形成的运动负荷适应程度的影响值

也可以表述为:

训练强度 = 已经形成的运动负荷适应程度 - 实时负荷水平

不同的强度设计导致运动员不同程度的适应性调整反应,适应性调整反应的累积效应值与波动范围,决定运动员的竞技水平与能力。根据运动训练实践的实际情况,实际的负荷强度适应性反应类型,总括可以分为:

(1) 亚强度(sub-intensity)

低于已有的竞技能力水平,不能对已有的竞技水平产生影响,长时间累积可以导致竞技能力的下降或平台现象,仅适用于训练调整或以熟练技术为目的的练习。

(2) 平行(衡)强度(parallel-intensity)

负荷强度与已有的竞技能力水平相适应,仅能维持已有的竞技水平,可以导

致略高于已有竞技能力水平非稳定表现的情况。

(3) 超平行强度 (super-parallel-intensity)

低于个体现有资源能力的最大临界水平但超过现有的竞技适应强度水平,合理累积效应可以导致运动竞技能力的提高。

(4) 极限强度 (maximum intensity)

达到个体现有资源能力的最大临界水平,合理的极限强度累积与周期变化,可能导致竞技能力水平的提高,它的度量以实时个体状态为惟一标准。

(5) 超极限强度 (supermaximum intensity)

超过个体现有资源能力的最大临界水平,累积易导致损伤发生及导致竞技能力下降。

2. 运动训练强度的自主适应特性

在运动员主动目的性基础上,由于训练负荷所导致的应激原,引起机体自身相关子系统根据自身资源空间能力范围,依时序所自动发生的分级协同、自组织适应过程。

根据生物进化原理及脑的自主适应理论,脑只对依时间轴上发生的、具有一定节奏、一定强度与强度量,可以导致机体产生相应变化的信息,产生适应性调整,它在反应效应累积的基础上发生。

反应与适应是不同的,反应是实时的,而适应则是对依时间轴发生的反应过程累积效应自主适应性调整的结果,它最终可以导致机体结构的形态学变化。

适应性调整的前提条件是,这种信息的强度必须达到能够影响机体原有的适应模式,所以,“导致机体可以对预期目标训练水平产生适应性调整的运动负荷强度的累积量”。可以表述为运动量的概念,因而,并不是只要进行活动,就可以表述为运动量,竞技运动所需的运动量,是指“可以对预期目标训练水平产生适应性调整的运动负荷强度的累积量”。

训练强度自组织适应发生的过程,按照提高竞技运动成绩的要求,依时间轴强度效应累积规律可分为:

一过性反应。未产生累积效应。

非稳定适应。强度练习类型不集中或强度波幅较大,强度波幅平均值低于平行(衡)强度。

稳定适应。强度练习类型集中,强度周期符合运动员的自主适应能力且强度波幅均值高于平行(衡)强度。

3. 训练强度适应过程的影响因素

运动员初始状态(基本状态、每次训练课前的、每天训练课前的、每单元训练课前的状态水平),如体能(体能是一个复合概念,也指完整技术条件下,机体的工作强度水平。一般表述为:有机体在承受内外环境负荷时,在机体状态空间

范围内,从时间和空间上所表现出来的工作强度水平。或者:体能是指机体依据实时能量级水平,在自身状态空间范围内,所能够表现出来的工作能力。)水平状态、伤病情况、恢复情况、营养调控情况等。

注意强度 脑的注意分配指向直接影响训练强度效果。

强度节奏与运动员自主适应能力的符合程度。

强度范围与强度练习类型的集中程度。

训练安排合理性(强度节奏、周期)。

训练后主动恢复情况。

营养的针对性与效果。

机体自身的遗传能力。

免疫系统的变化。

4. 运动训练强度的发展过程与最大化

训练强度是一种自主适应的互动过程,具有一定的时限并且具有个体特点。

训练强度具有单元(BLOCK)效应。

运动训练强度的设定依从于机体适应性调整的程度。

机体对于负荷刺激的适应性调整程度,从时间上滞后于负荷刺激本身,从空间上依从于负荷刺激的强度。

机体的最大动员程度产生于运动员与负荷反应之间的自主互动关系,最大动员之后才有可能达到个体的最大强度水平。

5. 大运动负荷的含义与标定方法

大运动负荷的概念,已经在运动训练实践中应用多年,但是,多年以来关于“大运动负荷”的理解也一直存在着多种理解:比如,时间长是不是就是大运动量,多年来的运动实践已经证明,在运动训练过程中,并非只要进行运动训练就可以提高运动成绩(如大负荷运动员的多年保持运动成绩平平),也不是只要训练强度大就可以提高运动成绩(如大负荷的运动损伤与极低比例的成才率),惟有科学合理的训练强度量控制才可以提高运动成绩,惟有有效强度量才是训练所需要的。

运动负荷的概念定义为“导致机体可以对预期目标训练水平产生适应性调整的运动负荷强度的累积量”。运动训练过程中,广为应用的“三从一大”训练原则。

6. “三从一大”训练原则新解

训练强度具有累积效应,训练量仅指强度累积量,对于提高竞技成绩来说,惟有有效强度量是有用的。所以,“三从一大”训练原则可以解释为

个体化 × (从难 + 从严 + 从实战 + 最大适应强度量)

在实际运动训练过程中有效强度量引起的自主适应性变化水平总体依从于强度波动均值,而竞技能力表现的可能性,则在于个体强度负荷训练安排的最小值与最大值之间。

(二) 训练强度与个体运动资源生态位理论

世界上任何事物的生存与发展,都要受到其自身的能力和资源环境的制约,从而在某些特征上呈现出增长的有限性,对于体能来说,当然也存在这样的问题,体能表现能力的问题,实际上是一个在有限资源条件下的资源分配竞争关系及其定位问题。在相对稳定条件下,体能在机体资源中的定位,经过机体的自组织可用如下的体能参量位适宜度的函数关系来表示:

$n f_i = (x_{i a_1}, x_{i a_2}, \dots, x_{i a_n})$ 这里 $x_{i a_1}, x_{i a_2}, \dots, x_{i a_n}$ 表示个体的内部资源(能级、物质流、形态与系统功能域等),所有这些因子,都可称为资源,若对每一种资源数量化,并可表示在一个数轴上,则此几种资源可构成一个 n 维空间,由于在此空间中 n 个资源的局限性,而使体能参量只能局限于此空间中的一个点或很小的区域,这一个点或区域,就称为该个体体能的资源位。若在 n 维空间中存在一点,

$n x_i = (x_{i a_1}, x_{i a_2}, \dots, x_{i a_n})$ 使得

$n f_i(x_{i a_1}, x_{i a_2}, \dots, x_{i a_n}) = \max f_i(x_{i a_1}, x_{i a_2}, \dots, x_{i a_n})$ 则称 x_i 为体能的最适资源位,体能参量的优化或神经元功能矩阵的最优配布,就集中于此点。(f_i — 生态位, x_i — 最适资源位关系)

例如:力量协同比的概念。运动员的最大力量表现,是其现有肌肉力量配布关系协同的表现,而不是单个肌肉力量的表现。

1. 运动员资源生态位理论与强度负荷的关系

运动员资源生态位理论是运动训练计划安排的前提,它可以通过生理、生化、免疫、素质指标、脑功能状态、脑信息熵变化等进行分析判断。

单次课资源容量;

每天训练课资源容量;

单元训练课资源容量。

2. 单次训练课的强度适应变化注意要点

(1) 背景调制

实时状态水平(实时资源位水平);

练习的种类;

练习种类的单个项目强度刺激累积时间与频率;

依时间轴的强度与适应状态互动关系。

(2) 最大域范围内依时间轴强度上升与生理适应动员水平的差值

前次负荷效应的后作用时间(前馈):

强度上升时间超过最大生理适应动员水平最短时限,实际强度适应水平下降(假极限状态);

依从于生理适应水平、充分考虑与设计前次负荷效应的后作用时间,依

时间轴合理达到强度最大域水平；

个体训练域是指个体在现时水平及阶段能接受的训练涨落范围，比如，个体能够耐受的有效训练强度与持续时间及强度时间变率的最小值与最大值的差，可以表述为：训练域 = 有效训练量 m_{\min} - 有效训练量 m_{\max} ；

个体训练阈是指，能够对运动技能学习过程中脑突触功能矩阵产生能量映射效应的最小训练强度，与这个能量映射效应最小强度相对应的是突触功能矩阵的最低动员程度，一般情况下它相应于单次频率的强度最大值；

个体训练临界值，指的是机体自组织的最高限界水平。它是达到负熵水平最大的最高限界，如果达不到个体训练的临界值，就不能使脑内与运动技能相关的突触功能矩阵在最大能级水平上映射并成为机体自组织的动力，所以，必须使个体的涨落（负荷）水平达到个体的最大值；

机体自组织的优先权超过了限界的涨落（负荷）影响会触发机体的自我保护机制而产生的抑制效应，因而整个下调脑突触功能矩阵的质量水平，导致运动竞技能力的下降。个体的系统安全保障永远都是第一位的，这是机体自组织的优先权原则之一。

（三）运动训练的强度效应累积与周期控制

1. 运动训练对运动员的影响是实时效应，训练控制主要是进行个体化的“强度效应”控制

运动训练的实时效应是指运动员通过自身训练目标指向与运动员所处内外环境变化（训练负荷信息变化）的涨落效应（训练负荷信息波动时程、波动强度、波动强度周期），依据自身状态水平实时做出的自主适应性调整变化，它直接构成脑的运动技能序参量的结构与型式，决定竞技能力的波动范围与水平，它的神经生物学基础是脑神经突触功能矩阵的空间状态实时自组织的基本特性。

2. 运动训练强度效应累积的不可逆性

对于运动员来说运动负荷的适应性变化是在依时序变化的自组织过程中体现的，它与负荷信息的涨落水平及其波动周期直接相关，从提高竞技能力的观点，由于机体的自组织实时反应于负荷信息的涨落状态，所以平行（衡）强度的训练最多只是维持平衡，不能发展，低于平行（衡）强度的训练，只能在原最大适应水平效应的保持期内进行，超过运动员原最大适应水平效应保持期的，低于平行（衡）强度的训练，肯定导致运动竞技能力的下降，只有平均波幅水平超过平行（衡）强度的训练，才有可能造成竞技水平的不断提高。所以，运动训练强度效应累积具有不可逆性的特点。

个体化的极限水平的不断冲击（累积效应）训练是形成运动技能高能级有序状态保持高水平竞技状态的前提。

根据运动员的运动技能资源配位特点,以运动员的自组织能力及能级调整为基本依据,以高质量的极限强度训练为主导,以适应运动员个体恢复特点的训练负荷强度涨落规律进行训练安排,能够在运动员的神经系统内引起强烈的适应性反应,这种冲击累进式的训练,造成机体自组织调整的信息源,可以在适应性调整过程的时间轴上形成最大的张量分布,最利于高能级自组织信息度的获得及其网络优化,从而利于高水平竞技能力的形成及维持,运动技能本身要求在个体最高能级水平上,去引起最大范围的泛脑网络自组织,而累进式高梯阶涨落训练,(累进是为了神经系统最大张量水平的维持,高梯阶是运动员个体负熵调整的基本需要)就最适合人脑及神经系统的变化特点,因而也最利于高水平竞技能力的形成。极限涨落训练所造成的神经系统内相关神经元功能矩阵的高幅涨落,是神经元功能矩阵从空间与时间范围进行适应性调整的根本动力,这种动力也是造成神经网络内最佳生态位的惟一途径。

强度刺激造成的内涨落与外涨落间的相互作用,使亚稳态结构形成了一定的整体功能,并依赖这种整体功能形成了亚稳态结构内部及其与外部环境之间的各种各样的物质流、能量流与信息流。我们通常把这些物质流、能量流与信息流对系统结构的有组织程度或有序程度的影响,看做是对作为表征系统结构内部相对无序程度的参量——熵的影响,或系统结构内部及其与外部环境之间熵流的变化过程的影响,处于亚稳态的系统结构既不可能绝对有序,也不可能绝对无序,但又可以按不同系统结构状态间的差异,将它们区分为相对有序与相对无序两类状态。熵值越大,系统结构的有序程度就越小,所以,系统结构内、外部的涨落的一定功能作用对系统结构有序程度的影响,也可以看做是使系统结构内部熵发生变化的熵流作用。当内、外部涨落相互作用所引起的物质流、能量流与信息流的作用使系统结构内部的熵值减小即有序程度提高时,我们就称具有这种作用的物质流、能量流与信息流为负熵流。

对应于运动训练强度负荷的负熵控制直接决定了机体可能进行自组织的涨落幅度与范围,只有负熵水平的提高,才能远离平衡态,远离平衡态才能形成高度有序,运动支配模才能更具优势。远离平衡态是对运动训练的永恒的标准要求。熵值越大(训练负荷强度小),系统结构的有序程度就越小,所以,系统结构内、外部涨落的一定功能作用对系统结构有序程度的影响,也可以看做是使系统结构内部熵发生变化的熵流作用。而熵流的变化是与物质流直接相关的,物质流是能流的基础,所以负熵控制也是一种系统控制。

(四) 运动员对运动训练负荷的自组织

是运动员竞技能力形成的根本所在,运动训练负荷的影响是规范自组织过程的模量参数,训练强度设定神经元功能矩阵的能量级,必要的涨落时间与次数(周

期),保证神经元功能矩阵空间状态的优化与保证运动支配模在脑内的主导位置。

长时间的周期性训练负荷(信息波动)对脑造成的运动控制要求,是引起神经元功能矩阵重新调整的重要冲击参数,长时间的具有一定强度的重复单一刺激(规律性累积)是机体产生适应性调整(信息通道)的前提。长时间的周期性训练负荷(信息波动)对脑造成的运动控制要求,必然造成神经网络内突触连接从强度到效率的相应自组织,从而构成各级网络的竞争与协同并造成大脑皮层的全脑序参量协同水平发生变化,成为一种神经元功能矩阵的稳态协同结构,进而引起相应的行为改变,强度映射效应的神经反应过程可以归结为(图 12-14):

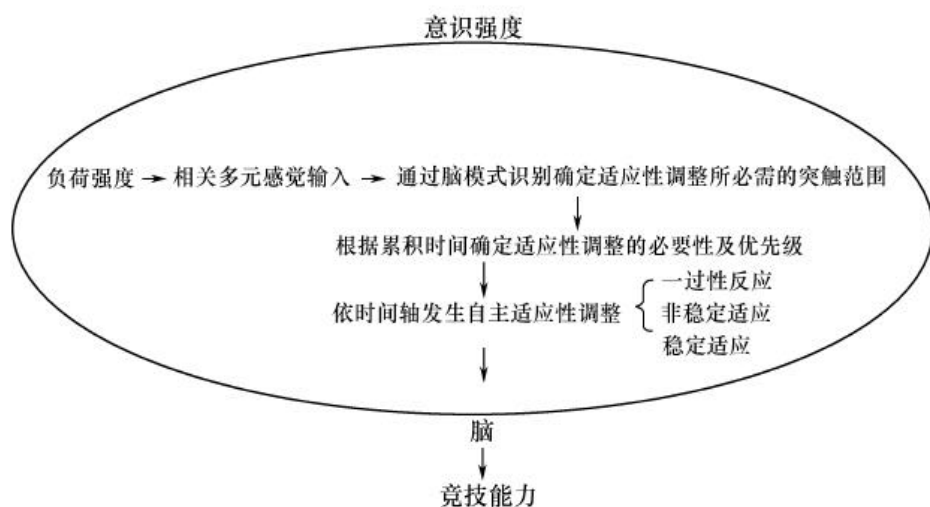


图 12-14 强度映射效应

参考文献

1. 未来十年的生物科学.中国科学院生物科学与技术局,上海:上海科学技术出版社,1991
2. 教材编写组运动生理学.北京:人民体育出版社,1995
3. 王步标.运动生理学.北京:高等教育出版社,1997
4. 伯杰.实用运动生理学.北京:人民体育出版社,1988
5. 曲绵域.实用运动医学.北京:北京科学技术出版社,1998
6. Schmid. Physical activity Science
7. 林清和.运动技能程式学
8. 雷永生,王至元,皮亚杰.发生认识论述评.北京:人民出版社,1987
9. Mark F. bear. second edition, 2001
10. 神经网络原理及其应用.北京:国防工业出版社,1995

11. 李捷 .运动技能形成的自组织理论及其实证研究 ,1999,博士论文
12. Karl M. Newell & Daniel M. Corcos. Variability and motor control. Canada. Human Kinetics Publishers, 1991, 291
13. 梅磊 .ET—脑功能研究新技术 .北京 :国防工业出版社 ,1995.8P19
14. 程相君等 .神经网络原理及其应用 .北京 :国防工业出版社 ,1995(1) :55
15. 徐秉铮等 .神经网络理论与应用 .广州 :华南理工大学出版社 ,1994(12) 1415 ~ 550
16. 李士勇 .模糊控制、神经控制和智能控制 .哈尔滨 :哈尔滨工业大学出版社 ,1996:125 ~ 140
17. MICHAEL B. CALFORD "Mechanisms of Learning, Memory, and Plasticity in Adult Sensory Cortex" Brain and memory modulation and mediation of neuroplasticity. Oxford University Press, 1995:239

作者 李捷

第十三章

运动与糖尿病

[学习目标] 了解糖尿病患糖类吸收能力受损,在细胞层次上之实际原因 (cellular mechanism)- GLUT4蛋白的调节机转失常。骨骼肌为体内饭后糖类的主要储存位置——规律运动改善骨骼肌胰岛素敏感度。了解何谓抗胰岛素现象 (insulin resistance)——第二型糖尿病的先兆与老年代谢疾病的共同源头。预防糖尿病或抗胰岛素现象的自我简易检查步骤。了解肥胖与抗胰岛素现象的关系。了解规律运动造成减肥效果的正确观念。了解规律运动改善胰岛素敏感度的原理 拟定正确之运动处方。

[摘要] 人体对糖类的吸收能力随着年龄下降是一种自然老化的趋势,此退化的趋势因人而异。糖尿病患者为人体糖类吸收能力最差的族群,由于血液中的葡萄糖不易被身体组织吸收,因此血糖较一般人高。发展糖尿病的原因通常可被分成两类:第一类主要由于通知身体吸收血糖的讯息分子—胰岛素无法顺利分泌所致,称之为Ⅰ型糖尿病,为糖尿病人口的极少数;第二类(工业化国家的主要糖尿病类型)与胰岛素分泌无关,主要由于身体对胰岛素敏感度下降所致,称之为Ⅱ型糖尿病,大部分糖尿病为此型。正常人体在饭后糖类能正常的吸收与储存,主要由于胰脏所释放出来的胰岛素,能正常动员身体肌肉细胞内部的一种葡萄糖载体 (glucose transporter),来快速吸收突然升高的血糖。这个葡萄糖载体被称为 GLUT4 蛋白。糖尿病患无法正常吸收葡萄糖的原因,由于身体对胰岛素不敏感或胰岛素无法分泌,两者均能造成肌肉细胞内 GLUT4蛋白无法被动员到细胞膜表面来运输葡萄糖所致。肌肉组织是饭后身体吸收葡萄糖的主要位置,因此该组织胰岛素敏感度,对于全身血糖控制能力,扮演最重要的角色。所以改善肌肉组织胰岛素敏感度,被认为是糖尿病预防与治疗的主要策略。Ⅱ型糖尿病与肥胖有高度相关(特别为腹部型肥胖),显示脂肪组织虽非主要糖类的吸收组织,其三酸甘油酯储存状况也影响全身的胰岛素敏感度。有规律的运动可提高骨骼肌胰岛素敏感度同时防止肥胖,成为预防与治疗Ⅱ型糖尿病的最佳方式。运动训练对于Ⅰ型糖尿病并没有疗效,但可以减少降血糖药物的使用剂量。

一、葡萄糖载体蛋白与身体饭后糖类能源的分配

人体对于胰岛素敏感度下降的现象,目前被称为抗胰岛素现象(insulin resistance),目前不仅被证实为二型糖尿病的前兆,也被视为大部分老年慢性病的共同根源,包括心血管疾病、高血压、高血脂、中风等(Facchini等,2001)。虽然人类目前并未找到理想的二型糖尿病药物治疗对策,但研究证实长期运动训练对于二型糖尿病有预防效果,对于某些轻微患者也可产生治疗效果。

糖类是身体重要的能源之一,但由于其水溶性的特质,要穿越过脂质所构成的细胞膜被细胞所吸收与利用,需要透过细胞膜表面的特别蛋白通道。这个运输通道对于葡萄糖具有独特的专一性(specificity),只允许葡萄糖分子自由穿越细胞膜。目前发现身体各组织细胞,分别表达结构相似但氨基酸序列不完全相同的葡萄糖载体蛋白(glucose transporter isoforms)。由于这些葡萄糖载体蛋白在运输葡萄糖时的速度与在该组织细胞的表达数量不同,因此决定了身体各组织对于葡萄糖输送上的优先级。这些蛋白被称为 GLUT 家族 (GLUT family),依其被发现的顺序被分别命名为 GLUT₁、GLUT₂、GLUT₃、GLUT₄……依此类推。例如,由于神经细胞几乎以葡萄糖为惟一能源,它的细胞膜表面分布以运输葡萄糖速度最快的 GLUT₁ 蛋白及 GLUT₃ 蛋白为主。肝脏是身体惟一可自行生产葡萄糖的组织,它所表达的葡萄糖载体主要为运输速度较慢的 GLUT₂ 蛋白。

二、糖尿病产生机理

与糖尿病最直接相关的葡萄糖载体为 GLUT₄ 蛋白(也被称为 insulin-responsive glucose transporter),主要表达在肌肉组织与脂肪组织。这个蛋白较其他 GLUT 蛋白家族不同之处为在大部分状况下,它被隐藏至细胞内部,当饭后血糖突然升高刺激胰脏开始释放胰岛素时,肌肉细胞中的 GLUT₄ 蛋白进而被动员到肌细胞膜表面,使得细胞膜对葡萄糖的通透性大幅增加,使细胞获得葡萄糖得以进而储存糖原。细胞膜上的 GLUT₄ 蛋白数目愈多,血液中葡萄糖穿越细胞膜被组织吸收的速度与量也越大,血糖下降越快。肌肉组织与脂肪组织在平时未进食且安静状态下,葡萄糖的吸收量很少,此时身体主要以燃烧脂肪能源为主。这个 GLUT₄ 蛋白受胰岛素调控的机动性,使得血液中的葡萄糖平时更容易维持恒定,让神经细胞与血液中的细胞得以维持稳定的葡萄糖供应。一型糖尿病的患者由于缺乏分泌胰岛素能力,无法指引细胞 GLUT₄ 蛋白转移位置(transloca-

tion)到肌细胞膜表面、二型糖尿病患者组织细胞中的 GLUT₄ 蛋白不听从胰岛素指挥,两种情形均使得葡萄糖滞留在血液中,无法被组织吸收,进而导致高血糖的症状。

三、肌肉组织为最重要的葡萄糖吸收储存位置

肌肉为身体最主要的糖类吸收组织,也是 GLUT₄ 蛋白数量含量最多的组织。因此,肌肉组织对胰岛素的敏感度降低,将直接影响全身血糖吸收能力。研究证明在胰岛素刺激下,即典型饭后状态,体内上升的葡萄糖有 85% 被肌肉组织所吸收 (DeFronzo等,1981;Baron等,1994)。肌肉可被粗分为快肌与慢肌两型,快肌的 GLUT₄ 蛋白表达数量远比慢肌少 (图 13-1),且毛细血管密度较低,使得其胰岛素敏感度远比慢肌低。因此它也被称为抗胰岛素肌纤维 (insulin resistant muscle fiber)。身体快慢肌比例也将直接反映在全身血糖控制的效率 (Nyholm等,1997)。快慢肌比例受先天遗传影响较大,很难以后天的运动训练改变。然而大部分人快慢肌比例各占 50%,两比例呈现极端分配者很少。实际上因快肌比例较高而患糖尿病者虽有之但属于少数。由运动训练来增加肌肉量,或者提升 GLUT₄ 蛋白表达数量均对于全身胰岛素敏感度有具体提升作用。目前糖尿病流行的主要原因与肥胖人口的增加有关,脂肪组织储存过多的三酸甘油酯会使肌肉组织降低肌肉敏感度并刺激肝脏释放葡萄糖。

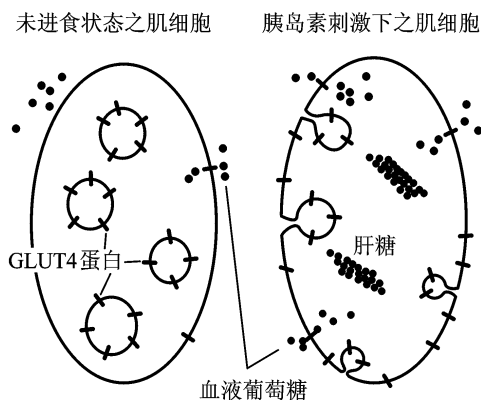


图 13-1 胰岛素刺激肌肉
GLUT₄ 蛋白转移及其
葡萄糖吸收的作用

四、运动训练可防止糖尿病

研究发现提高肌肉中 GLUT₄ 表达数量,可以明显提升身体对胰岛素的敏感度(Tsao等,1996),使得个体较不易得糖尿病。目前研发使肌肉 GLUT₄ 基因表达增加的基因治疗法已进行至胚胎基因转移的阶段,针对成人增加 GLUT₄ 基因表达的转基因技术为未来治疗第二型糖尿病的主要研发方向之一。我们的研究发现,运动训练即可提高肌肉组织的 GLUT₄ 基因表达,并使得肌肉对糖类的吸收储存能力大幅增加(Kuo等,1999; Ivy&Kuo等,1998)。因此似乎有规律运动就是最佳的天然基因治疗法。对于葡萄糖代谢失常和二型糖尿病患者(Dela等,1994; Hughes等,1993)均发现运动训练也可增加肌肉的 GLUT₄ 蛋白表达,同时改善身体血糖控制能力。不论以 OGTT 或恒定血糖技术来测试,也可发现增加肌肉 GLUT₄ 蛋白表达数量与提升胰岛素控制血糖吸收能力有明显的相关(Houmad等,1991)。未来了解身体被运动所诱发造成 GLUT₄ 基因表达增加的分子信息,再将该分子信息制成药剂来人工仿真运动训练效果,也可能成为未来二型糖尿病治疗的生化研发策略之一。

五、肌肉收缩与低氧也可动员肌肉 GLUT₄ 蛋白吸收葡萄糖

如先前所叙述,胰岛素可激活 GLUT₄ 蛋白转移至肌肉细胞膜表面的刺激来帮助肌肉细胞吸收饭后升高的血糖。除了胰岛素之外,肌肉收缩与低氧环境等两种刺激也可以动员 GLUT₄ 蛋白,造成加速肌肉细胞吸收血糖的效果。因此,在运动过程或低氧下肌肉细胞表面 GLUT₄ 蛋白数量同样激增,运动中的肌肉对血糖的吸收速度视不同运动强度,可以提升 5~20 倍不等。此时,由于肝脏同时受运动所诱发的神经性与内分泌性刺激,所储存的肝糖原可以快速分解造成对等的葡萄糖输出增加。因此,运动过程仍可维持血糖浓度,确保神经系统仍然可正常取得足够的葡萄糖。二型糖尿病患者虽然胰岛素对肌肉细胞动员 GLUT₄ 蛋白至细胞膜表面的能力受损,但其肌肉收缩刺激对肌肉细胞动员 GLUT₄ 蛋白至细胞膜表面的能力却完全正常。目前研究已证明上述这两种增加葡萄糖吸收的机制是动员细胞内不同群体的 GLUT₄ 蛋白,并且经由不同的信息传递途径(图 13-2)。

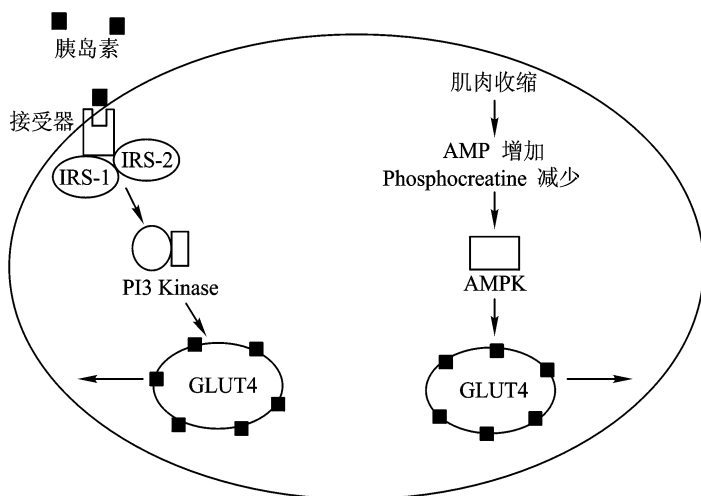


图 13-2 胰岛素和肌肉
活动刺激 GLUT₄ 蛋白转运
葡萄糖的信息途径

六、胰岛素与肌肉收缩动员 GLUT₄ 蛋白转运 葡萄糖的细胞信息传导途径不同

目前已知道胰岛素在细胞内动员 GLUT₄ 蛋白移向肌肉细胞膜表面来转运葡萄糖,是由胰岛素受体-IRS-1与IRS-2-PI3K为主的信息传导途径,所动员的位置大约在细胞内的内质网;运动时肌肉收缩刺激细胞内 GLUT₄ 蛋白移向肌肉细胞膜表面,是由 AMPK (AMP-activated protein kinase)为主的信息传导途径,所动员的位置大约分布在细胞内十几个不同位置。由于糖尿病患者心脏传导机制并未受损,研发可以刺激 AMPK 的化学信息分子,来仿真运动时动员 GLUT₄ 至肌细胞膜表面来促进细胞葡萄糖的吸收,成为降血糖药物研发的策略之一。目前已有新的 AMPK 刺激药物被研发成功并用于动物实验阶段,这个被称为 AICAR 的药物可以仿真肌肉收缩的效应,由直接与 AMPK 的分子与分子交互作用来驱动 GLUT₄ 移至肌细胞膜表面转运葡萄糖 (Hayashi 等,1998)。这个药物相对于其他降血糖药物的独特优点为,除了降血糖外,也可增加肌肉 GLUT₄ 蛋白表达数量,使胰岛素敏感度提升的效果更能持续 (Winder 等,2000)。然而此药物昂贵,且经初步评估所产生的效果比较慢跑 30min 的效果差,同时长期服用有使肝脏体积增大的副作用。

二型糖尿病(与肥胖)为缺乏运动所造成的疾病,此类研究首先开启糖尿病药物研发的新方向。由于了解运动促进身体血糖控制的信息传导分子机制,有助于未来研发可仿真身体运动的生化分子,用于人工产生运动训练效果来根本治疗糖尿病。

七、二型糖尿病起源于身体的抗胰岛素现象

Revean首度在 1986 年于美国糖尿病学会 Banting Lecture 上发表抗胰岛素现象 (insulin resistance) 为许多人类慢性疾病的共同根源之后。这个共同病源 (common soil) 学说,在老年代谢疾病的病理研究上已逐渐达成共识 (Facchini 等, 2001)。因此解决抗胰岛素现象不仅可解决二型糖尿病的问题,也有助于防范目前流行的许多老年代谢疾病。

抗胰岛素现象表示身体对于胰岛素的反应度 (responsiveness) 与敏感性 (sensitivity) 降低的现象。虽然胰岛素对全身各种组织细胞可以造成不同的生理效果 (包括血糖吸收、脂肪合成、氨基酸吸收、基因表达、DNA 合成……), 我们一般在鉴定人体是否已产生抗胰岛素现象, 主要还是以观察定量胰岛素介入下, 血糖被身体组织所吸收的程度来衡量。具有抗胰岛素现象的人体其空腹血糖值可能正常, 但身体肌肉细胞葡萄糖吸收能力已呈现退化的趋势, 在分子细胞层面上, 肌肉中 GLUT₄ 蛋白移向细胞膜表面的能力逐渐下降, 需要分泌更多的胰岛素才能达到顺利动员 GLUT₄ 吸收血糖的效果。抗胰岛素现象在初期临床诊断较简单的方法是, 同时使用葡萄糖耐受度试验 (oral glucose tolerance test, 简称 OGTT) 配合胰岛素反应试验来观察。其测试步骤依序为受试者在隔夜空腹状态下, 施与高量葡萄糖的摄取 (75 g 或 100 g) 后, 测量升高血糖后下降的快慢, 同时观察这一时间内身体的胰岛素浓度变化其结果见表 13-1、图 13-3 和图 13-4。

表 13-1 运动习惯对于血糖控制能力与胰岛素敏感度

受试者	运动时间 (分/周)	空腹血糖	30 min 血糖	50 min 血糖	80 min 血糖	血液胆固醇
1	420	84	135	113	112	145
2	420	87	139	109	98	161
3	300	91	181	185	146	194
4	250	91	155	156	108	187
5	180	87	136	114	97	196
6	180	92	169	162	183	184
7	60	75	164	152	156	195

续表

受试者	BMI (Kg/M ²)	空腹胰岛素	30 min 胰岛素	50 min 胰岛素	80 min 胰岛素	血液三酸 甘油酯
1	19.8	2.4	3.2	8.2	6.7	<70
2	24.1	4.7	64.5	24.5	18.6	<70
3	24.3	3.3	73.9	77.3	103.0	159
4	26.6	2.2	42.4	22.9	8.0	<70
5	30.4	15.3	217.3	143.0	139.5	218
6	32.0	3.7	43.5	58.6	150.8	88.6
7	25.4	6.6	4.1	24.0	59.0	78.9

说明：

1. 7位匿名受试者(均为学校教师)之个人资料(平均年龄 41 ± 1.9 岁),于台北市立体育学院生化实验室,进行 OGTT 试验。以指尖采血收集样本,葡萄糖浓度以血糖机测量,胰岛素以 ELISA 测量。

2. 空腹血糖值虽与每周运动时数无关(所有人均在正常值范围内),但在 75 g口服葡萄糖后 80 min 其血糖值与每周运动时数成反比。

3. 第 5 位受试者(BMI>30),虽血糖可正常吸收,其胰岛素分泌量为常人的数倍,胰脏以极高负荷来换取促进组织吸收血糖的代价。此现象被称为高胰岛素症(hyperinsulinemia),为典型抗胰岛素现象之早期征状之一。第 6 位受试者其 BMI 也超过 30,其胰岛素分泌量不足以弥补胰岛素敏感度退化,使其 OGTT 血糖较其他人高出许多,我们可称此现象为 IGT(impaired glucose tolerance)。BMI 与运动时数呈反比,与 OGTT 过程之血糖浓度与胰岛素浓度呈正比。

进行 OGTT 时,具有抗胰岛素现象的人体可能反映下列两种情况:一是胰脏胰岛素过度分泌来补偿胰岛素敏感度的下降的趋势,使得身体葡萄糖曲线看来正常。此状况多半发生于 50 岁以下身体开始肥胖的中年人身上。较为严重抗胰岛素现象状态身体可能恶化到即使胰岛素过度分泌也不能使促进正常血糖吸收,葡萄糖曲线因此上移,形成葡萄糖耐受度受损(Impaired Glucose Tolerance, IGT)或二型糖尿病。此外胰脏细胞由于长期的代偿将使其负荷过高,因此二型糖尿病患者将可能由于长期日积月累胰脏的过度负荷,造成最终胰脏胰岛素分泌能力丧失,使二型糖尿病转为一型糖尿病。葡萄糖耐受度试验(OGTT)其标准步骤虽世界卫生组织(WHO)已规定,然而此检查在国内外各医疗院所与健诊中心很少实施,国内一般体检大多只使用空腹血糖值,最多加测饭后两小时血糖值来检查糖尿病,这样检查的鉴别度对预防糖尿病并不利。

最近有人对由 10 岁到 65 岁的约 200 名健康受试者进行了测验(指尖采血),发现在服用葡萄糖后,血糖值的最高峰约在服用后 30~50 min 之间,在 80 min 时血糖已明显下降。在 30 岁以下的非肥胖者或 40 岁左右每周运动 7

h以上中年人,在 50 min 时血糖浓度即已明显降低。但对于肥胖者(糖尿病的高危险族群)、高龄者或有糖尿病家族遗传但尚未发病者,其 50 min 血糖则未下降或有持续增加的现象。如图 13-3 形示超重者(BMI ≥ 25)与身材正常者比较,发现两组空腹血糖值并无不同,但超重者在身体摄取葡萄糖后血糖回降速度明显较正常人慢,显示其身体葡萄糖吸收能力已明显下降,然而在 2 h 后,上述几种受试者血糖多半已回复基准值。通过图 13-4(台北市居民)与表 13-1(几位学校教师个案)可观察到中年人运动习惯与葡萄糖吸收能力(耐受度)及胰岛素敏感度的直接关联。有规律的运动者,其血糖控制能力明显较强。

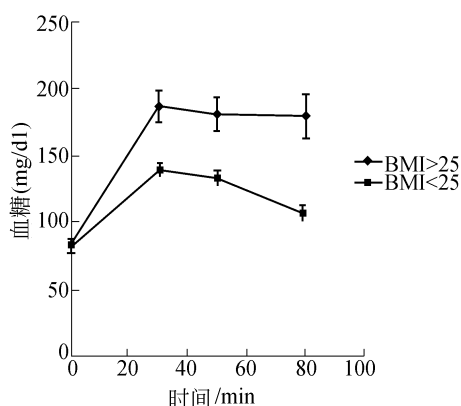


图 13-3 超重对葡萄糖吸收能力的影响

说明:

肥胖者血糖控制能力明显受损。受试者 25 位台北松山区居民作为受试者之个人资料(平均年龄 39 ± 3.0 岁,于台北市立体育学院生化实验室,进行 OGTT 试验。以指尖采血收集样本,葡萄糖浓度以血糖机测量)。

虽然空腹血糖值与 BMI 无关(所有人均在正常值范围内),但在 75 g 口服葡萄糖后之血糖值与 BMI 成正比。

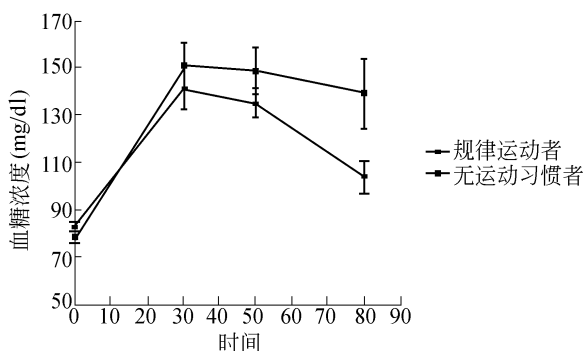


图 13-4 运动习惯对葡萄糖吸收的影响

说明:每周平均运动时间 > 210 min 者,其血糖控制能力明显较无运动习惯者佳。受试者 25 位台北松山区居民作为受试者的个人资料(平均年龄 39 ± 3.0 岁),于台北市立体育学院生化实验室,进行 OGTT 试验。以指尖采血收集样本,葡萄糖浓度以血糖机测量。虽然空腹血糖值与每周运动时间无关(所有人均在正常值范围内),但在 75 g 口服葡萄糖后之血糖值与运动时间成反比。

八、运动可改善抗胰岛素现象

虽然脂肪组织不是主要的血糖吸收组织,由于大部分糖尿病患者(除了一型糖尿病外)多半与腹腰部肥胖有高度相关。此现象显示脂肪组织能源储存状态对于全身胰岛素敏感度与血糖控制能力造成交互影响。最近研究显示脂肪组织内能源储存量多寡,可影响肌肉组织及肝脏对胰岛素的敏感度(Bimbaum等,2001)。这个关系使得许多研究者认为当身体三酸甘油酯储存过多时,肥大的脂肪细胞会自动释放某种抑制性反馈信息,通知全身细胞降低能源吸收(由降低胰岛素敏感度的方式)。事实上,目前研究也发现脂肪细胞对于人体能源储存量的监控,的确扮演重要角色。脂肪细胞存在至少3种以上的独立机制来控制身体该吸收多少能源(图13-5),包括脂肪细胞利用释放 leptin 对中枢神经抑制食欲的回馈抑制机制;以及最近在肥胖动物上发现体积增加的脂肪细胞释放一种被命名为 resistin 的蛋白(Steppan,2001),resistin 被释放到血液可直接导致身体对胰岛素敏感度下降。即使身体继续进食,已过度储存能源的身体将拒绝接受能源的补给,使血糖与

血脂滞留在血液中。因此,一般肥胖动物血液中的能源养分包括葡萄糖与三酸甘油酯的浓度较常动物高。这种情形与人类的肥胖者类似。而人体脂肪细胞在肥胖状态下,是否释放类似的蛋白信息至血液来阻止胰岛素促进组织能源吸收的功能,仍待进一步的研究。肥胖者的高血液游离脂肪酸(free fatty acid)浓度也是目前被认为是导致抗胰岛素现象的重要起因之一。肥胖者脂肪细胞合成三酸甘油酯的能力下降,使过多脂肪酸无法被顺利储存于脂肪细胞,进而刺激肝脏释放葡萄糖,同时降低肌肉胰岛素敏感度,使血糖上升,促进糖尿病的发生(Revean,1988)。

有规律的运动使身体脂肪储存量减少,因此可对于糖尿病产生预防与治疗效果。一般人对于运动可以造成减肥正面效果的认知大致是正确的。但对于运动如何达到减肥效果的原因大多解释错误,运动处方不佳,使得病患失去对运动治疗的信心。一般认为运动过程可以燃烧体脂肪这类叙述为最常见的错误,为了燃烧较高比例的脂肪而建议采用低强度运动减肥,即是站在这个错误基础上

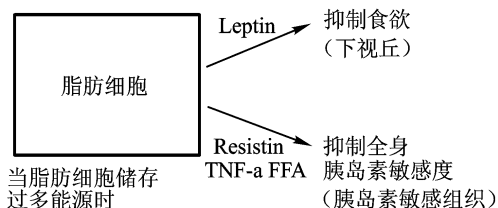


图 13-5 脂肪细胞的能源
存储控制途径

的建议。实际上运动过程,身体能源供应以燃烧糖类为主,静态休息时身体燃烧的脂肪比例较任何运动强度均高,然而这不代表运动越慢越能燃烧脂肪。事实上,运动过程所燃烧能源的总量太少,也根本无法解释运动实际上所能达到的实际减肥效果。事实上正确观念为有规律运动者,饭后身体分配给脂肪组织的能源供应量减少,而运动肌肉能源供应量同时增加。此结果直接造成身体组成的改变(体重未必降低,但体脂肪减少)。有规律运动者通常保有较高的肌肉含量而使身体基础代谢率提高,平时身体的脂肪能源消耗量较高,能源供应不易供过于求,研究显示跑者在大部分静止休息或轻度活动状态,脂肪燃烧比例较坐式生活者高(Ramijn等,1993),这些长期性的脂肪消耗促进效果使得有规律运动者的脂肪细胞内平时不易囤积三酸甘油酯。另外,郭家骅的研究也发现,运动后肌肉组织吸收与储存糖类的能力明显增加(Kuo等,1999)。然而这个运动对于能源重新分配效果的持续力,随时间减弱。在10周的运动训练中,将动物食物摄取时间安排于运动后立即进食,其体脂肪比例会比进食时间安排在运动后4h的动物明显低(Suzuki等,1999),但两组体重无明显差异。其他研究也发现由于运动后脂肪组织LPL活性明显下降,使得脂肪组织对于三酸甘油酯的吸收能力明显下降,肌肉中LPL(lipoprotein lipase)的表达数量却反而升高,三酸甘油酯的吸收能力也相对增强(Ladu等,1991;Simons等,1993)。此外,运动使得被动员的肌肉血液供应量提高,此结果也使得养分与能源分配给运动肌肉增加,间接剥夺了脂肪组织能源的供应量。由于运动并不会使得食欲增加,因此能源包括糖类与脂肪被脂肪组织所吸收的比例在运动后自然减少。运动产生肌肉组织对于饭后能源的竞争能力增强,使脂肪组织能源吸收减少的效应,这与肌肉纤维被动员的数量有关。因此,相对运动强度与运动持续时间对减肥效果扮演重要的角色,因为相对强度越高、持续时间越久所动员的肌肉纤维也越多。因此,二型糖尿病的人可依个人喜好,选择进行持续型耐力训练或间歇型阻力训练。另外,运动虽然抑制脂肪堆积,但由于身体肌肉的含水量增加(肝糖储存量增加提高含水量),加上血液容积增加(因白蛋白albumin合成增加),以磅秤测量体重不一定评估得出实际的运动减肥效果。

九、运动可提高身体的胰岛素敏感度

运动可以使肌肉量增加的效果已经是大众常识。研究发现增加肌肉量也可能造成改善全身胰岛素敏感度效应(Ivy等,1999)。由于骨骼肌是身体最大的胰岛素敏感组织,在饭后状态下肌肉为身体葡萄糖的主要储存库。因此,老化过

程中肌肉量的自然减少会严重降低胰岛素对促进身体吸收葡萄糖的效能。相反地,增加肌肉量能够扩增身体攫取与储存葡萄糖的空间。有研究发现重量训练选手与一般跑步者同时口服葡萄糖的耐受度试验(OGTT),其葡萄糖浓度虽然没有显著的差别,但重量训练的选手在身体摄取葡萄糖时所需分泌的胰岛素浓度较少,显示其胰岛素敏感性较高(Cuppers,1982)。Miller等人(1994)的研究发现,10周重量训练可增加肌肉量,而训练后肌肉量与OGTT过程中血液胰岛素浓度之间的关系呈现反比。研究也发现对年轻人而言,重量训练可以降低空腹状态血中胰岛素浓度与葡萄糖的耐受度(Fluckey等,1994)。因此增加身体的肌肉量,则可在不需要分泌太多胰岛素量的状况下,即可将血糖维持在正常范围。对50岁以上的人而言,如果身体活动量减少,肌肉量将自然减少。因此,重量训练对于老年人维持正常的葡萄糖的耐受度与摄取葡萄糖之后正常的胰岛素反应度非常重要。事实上,Miller等人的研究指出经过16周的重量训练计划可明显地增加50~65岁年龄层受试者的去脂体重(fat-free mass)。虽然空腹的血糖浓度与葡萄糖的耐受度都不受影响,但空腹胰岛素浓度与OGTT期间胰岛素所需的分泌量经重量训练皆明显降低。

人体肌肉葡萄糖吸收量可以用肌肉动静脉的葡萄糖浓度差来代表。大部分人知道胰岛素会增加肌肉动静脉的葡萄糖浓度差,最近的文献发现胰岛素也会同时会增加肌肉血流速度(Baron等,1990;Baron等,1994)。且血流增加的速度与胰岛素浓度呈现正比的剂量-反应的线性关系(dose-response curve)。在高胰岛素状态下,肌肉葡萄糖吸收量的增加有50%归因于肌肉血流速度增加。胰岛素不仅增加肌肉血流,也将血液重新分配(redistribution)到对葡萄糖吸收能力较强的肌肉区域(Utriainen等,1997)。胰岛素刺激下肌肉血流增加与内皮细胞激活一氧化氮过程(NO-dependent process)有关(Steinberg等,1994),但是这个机制目前尚未完全被清楚了解。而运动训练可明显提高肌肉微血管一氧化氮合成酵素(nitric oxide synthase, NOS)的活性,使得血管扩张能力增加。一般运动科学研究也证实耐力运动训练可增加微血管密度,使血流更有效的通往肌肉组织的各角落,提高葡萄糖吸收能力。

研究发现具有抗胰岛素现象的肥胖者、老人及二型糖尿病患者,胰岛素刺激肌肉血流增加的能力明显减退(Laakso等,1992;Baron等,1990;Utriainen等,1997)。但运动训练可以改善NIDDM病患的肌肉血流,来矫正此类病患血管循环不良的缺陷,进而改善肌肉葡萄糖的吸收能力。然而运动提升血流速度的能力(以自行车选手为例),在7~10天停止训练后,这种提升效果就逐渐消失(Arciero等,1998),而该运动训练对上肢血流较不具提高的效果,显示运动提高血流速度的效果局限在运动时动员较多的肌肉群,且规律运动习惯必须养成。研究发现对于患有二型糖尿病者,运动训练(10周)也会提高NIDDM患者胰岛

素刺激肌肉血流增加的能力,进而明显改善全身的抗胰岛素现象(Dela等,1995)。

运动训练对于预防与治疗抗胰岛素现象、葡萄糖耐受度受损和二型糖尿病的效果已被许多研究所证实。对于运动训练为什么可以造成实际疗效与预防功效,在系统、组织与细胞等三种层次上的机制尚未完全明朗。以目前的了解,有规律的运动对于抗胰岛素现象、葡萄糖耐受度受损和二型糖尿病的预防与治疗效果,主要归因于:使肌肉 GLUT₄ 蛋白表达数量增加;使身体脂肪储存量减少;使肌肉量增加;使肌肉血液输送能力增加。肌肉为人体饭后最主要的血糖吸收组织,有规律的运动对于增加肌肉胰岛素敏感度的效果,仅局限在运动时曾被动员的肌群。运动训练使得肌肉组织向脂肪组织竞争能源吸收的能力增强,产生持续性的避免能源堆积在脂肪组织的效果。这个效果也与训练相对负荷及运动持续时间有关。因此,组合不同运动项目的训练计划,并且选择那些比较需要动员大量的肌肉的运动,如游泳与重量训练等,对于改善抗胰岛素现象与相关疾病的预防与治疗,比较可能发挥明显的功效。我们建议可以选择在星期一、三、五进行陆上运动,星期二、四、六进行水上运动,或者选择在星期一、三、五进行耐力运动,星期二、四、六进行重量训练。或依自己偏好选择两至三种,可动员不同大肌肉群的运动来发挥提高胰岛素敏感度的效果。而运动训练提高胰岛素敏感度的效果在1周的停止训练后将可能完全消失,因此运动习惯的养成才是最佳糖尿病预防与治疗良策。但对于重度患者在运动过程应多注意保护运动部位以避免外伤。

推荐读物

1. Bimbaum MJ. Diabetes. Dialogue between muscle and fat. Nature, 2001, 409 (6821): 672 ~ 673
2. Dela F. Pflug T. Handberg A. Petersen LN. Larsen JJ. Mikines JJ. Galbo H. Physical training increases muscle GLUT₄ protein and mRNA in patients with NIDDM. Diabetes, 1994, 43: 862 ~ 865
3. Ivy JL. Kuo CH. Regulation of GLUT₄ protein expression and glycogen storage after prolonged exercise. Acta Physiologica Scandinavica, 1998, 165: 193 ~ 201
4. Kuo CH. Hunt DG. Ding Z. Ivy JL. Effect of carbohydrate supplementation on postexercise GLUT-4 protein expression in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology, 1999, 87(6): 2290 ~ 2295
5. Tsao TS. Burcelin R. Katz EB. Huang L. Charron MJ. Enhanced insulin action due to targeted GLUT₄ overexpression exclusively in muscle. Diabetes, 1996, 45(1): 28 ~ 36

参考文献

1. Arciero, P.J. Smith D.L. Calves- Escandon J. Effects of short- term inactivity on glucose tolerance, energy expenditure, and blood flow in trained subjects. *Journal of Applied Physiology*, 1998, 84 :1365 ~ 1373
2. Asp S. Dugaard JR. Kristiansen S. Kiens B. Richter EA. Eccentric exercise decreases maximal insulin action in humans: muscle and systemic effects. *Journal of Physiology*, 1996, 494(3) :891 ~ 898
3. Baron AD. Laakso M. Brechtel G., Hoit B. Watt C. Edelman SV. Reduced post- prandial skeletal muscle blood flow contributes to glucose intolerance in human obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1990, 70:1525 ~ 1533
4. Baron AD. Steinberg H. Brechtel G., Johnson A. Skeletal muscle blood flow independently modulation insulin - mediated glucose uptake. *American Journal of Physiology*, 1994, 266:248 ~ 253
5. Binbaum MJ. Diabetes. Dialogue between muscle and fat. *Nature*, 2001, 409 (6821) :672 ~ 673
6. Cuppers H.J. Erdmann D. Schubert H. Berchtold P. Berger M. Glucose tolerance, serum insulin, serum lipids in athletes. *Diabetes and Exercise*. M. Berger, P. Christopoulos, and J.Wahren(eds.). Bern: Hans Huber, 1982, pp. 115 ~ 165
7. DeFronzo RA. Ferrannini E. Sato Y. Felig P. Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *Journal of Clinical Investigation*, 1981, 68(6) :1468 ~ 1474
8. Dela F. Larson JJ. Mikines KJ. Galbo H. Normal effect of insulin to stimulate leg blood flow in NIDDM. *Diabetes*, 1995, 44:221 ~ 226
9. Dela F. Ploug T. Handberg A. Petersen LN. Larsen JJ. Mikines JJ. Galbo H. Physical training increases muscle GLUT₄ protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1994, 43:862 ~ 865
10. Facchini FS. Hua N. Abbasi F. Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age- related diseases. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86 (8) :3574 ~ 3578
11. Fluckey JD. Hickey MS. Brambrink JK. Hart K. Alexander K. Craig BW. Effects of resistance exercise on glucose tolerance in normal and glucose- intolerant subjects. *Journal of Applied Physiology*, 1994, 77:1087 ~ 1092
12. Hayashi T. Hirschman MF. Kurth EJ. Winder WW. Goodyear LJ. Evidence for 5 AMP- activated protein kinase mediation of the effect of muscle contraction on glu-

cose transport. *Diabetes*, 1998, 47(8): 1369 ~ 1373

13. Houmard JA .Egan PC .Neufer PD .Friedman JE .Wheeler WS .Israel RG .Dohm GL .Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise- trained middle- aged men. *American Journal of Physiology*, 1991, 261: 433 ~ 447

14. Hughes VA .Fiatarone MA .Fielding RA .Kahn BB ., Ferrara CM ., Shepherd P .Fisher EC . .Exercise increases muscle GLUT₄ levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *American Journal of Physiology*, 1993, 264: 855 ~ 862

15. Ivy JL .Kuo CH .Regulation of GLUT₄ protein expression and glycogen storage after prolonged exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1998, 165: 193 ~ 201

16. Kuo CH .Hunt DG .Ding Z .Ivy JL .Effect of carbohydrate supplementation on postexercise GLUT- 4 protein expression in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 1999, 87(6): 2290 ~ 2295

17. Laakso M .Edelman SV .Brechtel G .Baron AD .Impaired insulin- mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes*, 1992, 41: 1076 ~ 1083

18. Ladu MJ .Kapsas H .Palmer WK .Regulation of lipoprotein lipase in muscle and adipose tissue during exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1991, 71(2): 404 ~ 409

19. Miller JP .Pratley RE .Goldberg AP .Gordon P .Rubin M .Trauth MS .Ryan AS .Strength training increases insulin action in healthy 50 to 65- yr- old men. *Journal of Applied Physiology*, 1994, 77: 1122 ~ 1127

20. Nyholm B .Qu ZK .Andreas P .Steen B .Gravholt CH ., Andersen JL .Saltin B .Schmitz O .Evidence of an Increased Number of Type IIb Muscle Fibers in Insulin - Resistant First- Degree Relatives of Patients with NIDDM . *Journal of the American Diabetes Association*, 1997, 46(11): 1822 ~ 1828

21. Reaven GM .Banting Lecture 1988 .Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37(12): 1595 ~ 1607

22. Romijn JA .Klein S .Coyle EF .Sidossis LS .Wolfe RR .Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride- fatty acid cycling at rest. *Journal of Applied Physiology*, 1993, 75(1): 108 ~ 113

23. Simolo RB .Ong JM .Kem PA .The regulation of adipose tissue and muscle lipoprotein lipase in runners by detraining. *Journal of Clinical Investigation*, 1993, 92(5): 2124 ~ 2130

24. Steinberg HO .Brechtel G .Johnson A .Fineberg N .Baron A .D .Insulin- mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin

to increase nitric oxide release. *Journal of Clinical Investigation*, 1994, 94: 1172 ~ 1179

25. Steppan CM. Bailey ST. Bhat S. Brown EJ. Banerjee RR. Wright CM. Patel HR. Ahima RS. Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409 (6818): 307 ~ 312

26. Suzuki M. Doi T. Lee SJ. Okamura K. Shimizu S. Okano G. Sato Y. Shimomura Y. Fushiki T. Effect of meal timing after resistance exercise on hindlimb muscle mass and fat accumulation in trained rats. *Journal of Nutritional Science & Vitaminology*, 1999, 45 (4): 401 ~ 419

27. Tsao TS. Burcelin R. Katz EB. Huang L. Charron MJ. Enhanced insulin action due to targeted GLUT₄ overexpression exclusively in muscle. *Diabetes*, 1996, 45 (1): 28 ~ 36

28. Utriainen T. Nunttila P. Takala T. Vicini P. Ruotsalainen U. Ronnemaa T. Tolvanen T. Intact insulin stimulation of skeletal muscle blood flow, its heterogeneity and redistribution, but not of glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 1997, 100: 777 ~ 785

29. Winder WW. AMP-activated protein kinase: possible target for treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2000, 2 (3): 441 ~ 448

作者 郭家骅

第十四章

肌糖原超补偿研究

[学习目标] 掌握肌糖原超补偿的概念及其分子机制。熟悉肌糖原超补偿的方法及其应用。了解肌糖原超补偿研究的最新进展。

[摘要] 肌糖原 (Muscle glycogen) 为肌肉细胞内所储存的葡萄糖聚合物。研究证明肌糖原储存量与运动耐力成正比 (Bergström等, 1965), 这个发现使得肌糖原超补偿法 (Glycogen supercompensation technique) 成为常用的耐力训练技术。在 20 世纪 60 年代前北欧几个生理学家研发出提供运动员增加肌肉组织肌糖原储存的方法, 当时它们发现运动 3 天后肌糖原储存量水平会明显高于运动前。研究者一直对于肌肉细胞为何可以在运动后将肌糖原储存量自动向上调整的原因并不是很了解。早期 (20 世纪 80—90 年代) 运动生物化学家倾向于此现象与肌肉细胞内肌糖原合成酶 (Glycogen Synthase) 的活性调节有关。然而这个流行至今的理论, 并无法完全解释肌糖原超补偿现象在时间上的增加情况 (运动后肌糖原合成酶活性水平之增加只维持约 1~3 h 后即恢复运动前的状态, 但运动后 1~3 天肌糖原超补偿现象仍持续进行)。郭家骅利用分子生物学与细胞生物学技术导向, 观察运动后肌糖原超补偿的现象 (Kuo 等, 1999; Ivy & Kuo, 1998), 配合最近基因转殖动物的研究结果 (Tsao 等, 1996; Ren 等, 1993), 显示肌糖原超补偿现象的分子机制与运动后肌肉调节 GLUT₄ 基因表达有关。因此, 如果了解如何操控身体 GLUT₄ 基因表现量的方式, 即可能控制肌肉组织肌糖原的储存量, 从而设计更先进的肌糖原超补偿法。

一、肌糖原的概念

脂肪为人体主要的能源, 静态休息时脂肪分解所释放的能量占全身总能量消耗的 80% 以上; 然而对于运动竞技而言, 糖类能源比脂肪能源扮演更重要的

角色。糖类与脂肪在代谢方面的不同之处是,糖类不一定要在有氧气供应的状况下进行分解来供应能源,脂肪则必须完全仰赖氧的供应来促进分解,以释放能量供应 ATP再合成。这对于在高强度运动竞技状况下,在氧气供应系统跟不上肌肉收缩所需要的氧气量时,糖类可以暂时补给脂肪能源的不足。此外,人体细胞分解肌糖原的磷酸化酶(Glycogen phosphorylase)具有极强的肌糖原分解能力。因此,在快速肌肉收缩、ATP迅速消耗的过程中,肌细胞中肌糖原的高速分解将确保肌肉细胞内 ATP快速再合成,使运动不断持续进行。

人体糖类能源以肌糖原的形态储存于细胞中,可随时让细胞在突发状况下应急。全身肌糖原储存量极为有限,约为 500 g左右,相对于脂肪的储存量 10 kg以上。我们可以看出人体对此能源储存在先天上有其限制。假设人体肌肉所储存的肌糖原量可全部被使用,经计算在 70% ~75%最大摄氧量的强度下运动仅能维持 2 h左右。人体肌肉肌糖原储存浓度一般约为 80 ~ 90 mmol/kg,在 70% ~75%最大摄氧量的状态下运动,当肌糖原浓度消耗到 25 mmol/kg的程度时,将使运动强度无法持续下去。在 1960年初期许多北欧的运动科学家发现在长时间高强度的运动下(其强度介于 70% ~80%最大摄氧量),耐力(运动可持续的时间)与运动前肌肉肌糖原储存量成正比。因此,积极寻找能增加肌肉肌糖原储存量的方法,以增强耐力性运动竞技的能力。

除了运动这个特殊状况外,凡身体面临紧急状况时,无论身体是否来得及供应足够的氧气,身体均能暂时分解糖类来提供 ATP的再合成所需要的能量,包括人体压力应付及其他临危的紧急生存措施。此外,由于身体的部分细胞,如神经细胞与血液中的细胞,习惯以葡萄糖为主要能源。身体必须储存足量的糖类,以预防在某些突发状态(周围组织糖类使用速度过快)所引起的血液葡萄糖下降。身体为适应这些需要,细胞储存糖类的方式成为维持生命的重要生存策略。

在肌肉细胞,一旦葡萄糖通过细胞膜后,细胞内即自动以非常快的速度将它们合成为肌糖原。动物细胞以肌糖原方式储存糖类而非储存葡萄糖将自然使得细胞内葡萄糖的浓度不断维持比血液葡萄糖浓度低,具有解决葡萄糖逆渗透回血液的问题与可以使用最小空间储存密集能源的优点。实际上无论是肌肉与肝细胞膜的表面,葡萄糖(肌糖原合成原料)的运输是双向的。因此当细胞内所累积的葡萄糖浓度高到与细胞外相同时,将开始逆渗透使细胞无法保持糖类的储存。动物细胞内具有快速合成肌糖原的机制,将可以确保细胞内葡萄糖浓度一直维持比细胞外葡萄糖浓度低,此细胞膜内外浓度差(concentration gradient)可驱动葡萄糖持续进入细胞以达到储存糖类的目的。动物肌糖原支链较多具有两项主要优点:可以使肌糖原有更充分的接触表面与肌糖原分解的各种酶(如肌糖原磷酸化酶 Glycogen phosphorylase)作用来快速的分解肌糖原,以应付身体快速能源支用的需要;另外使糖类能源储存密度增加。

由于糖类与水有非常好的亲和力(糖分子内的羟基与水形成许多氢键), 1 kg的肌糖原可平均吸附 2.7 kg的水(储存脂肪则完全不需要水分包围)。因此, 身体储存肌糖原有其重量上的负担与限制, 当过多时将使行动力受到影响。一般正常人(60 kg体重)全身约储存 0.5 kg的肌糖原, 运动员的肌肉经耐力训练其肌糖原储存量约为正常人的 1~2倍左右。当运动消耗肌糖原后, 水分将随之释放流失。因此, 运动后体重立即的减少, 部分是由于肌糖原消耗使这些与肌糖原吸附的水分流失, 然而使体脂肪减少的则不多。

运动导致实时性的体重降低, 主要与水分流失有关。水分的流失可以分为细胞内的脱水与细胞外的脱水。上述的肌糖原减少占细胞内脱水的重要部分; 细胞外的脱水则主要由于因排汗过程, 血液中电解质流失所导致的水分减少。有些依体重分级的运动竞技选手, 在比赛前一天使用穿不透气的服装慢跑来达到减重目的。一方面消耗肌糖原使水分离开细胞; 另一方面借排汗使电解质流失使水分排向体外。此手段虽可以达到快速减重的目的, 但称量体重后必须想办法快速补充细胞内的肌糖原与血液中的电解质, 才能使身体恢复原来的竞技能力。

二、肌糖原超补偿现象的发现

Glycogen Supercompensation中文称为肌糖原超补偿或肌糖原超补, 其定义如同其字面意义, 指细胞肌糖原储存量高于该细胞正常储存量的一种特定现象。此现象通常发生于高强度持续性运动后。当原先储存的肌糖原经肌肉收缩大量消耗后, 在饮食正常供应的无状况下, 人体在一天内(白鼠为数小时内)肌肉肌糖原会快速的回复到正常肌肉细胞在运动前的浓度, 之后肌糖原合成呈现缓慢增加并持续增加到第三天, 而达到肌糖原储存的高原状态。研究显示此超补偿的量与饮食中糖类的摄取比例与种类有关。许多运动科学家不断研究糖类摄取比例与训练方式对于肌肉肌糖原储存增加的效应, 以期调整出最理想的肌肉肌糖原储存量, 或所谓最佳的肌糖原超补偿效果。

肌糖原对于耐力运动竞技的重要性影响可以由表 14-1 看出。早期 Christensen & Hansen(1939)发现当运动强度增加时, 呼吸商数也随之增加, 显示运动使身体对糖类能源支用的比例增加, 此时脂肪的使用比例相对降低。这个现象, 主要归咎于下列几种原因:

(1) 当氧供应跟不上需求时, 脂肪无法快速分解, 但糖类仍能执行部分分解(糖酵解 Glycolysis)以供肌肉的能量, 供 ATP的再合成。

(2) 分解肌糖原的酶催化效率高, 使得肌糖原分解速度极为快速, 成为提

供能量给予 ATP合成的快速方式之一。

(3) 脂肪氧化分解也需要糖解的中间产物来参与反应。

但在不同生理状态 糖类与脂肪使用的比例可以用该状态的氧气消耗量与二氧化碳的呼出量来估算。

以脂肪酸氧化为例 $C_{16}H_{32}O_2 + 23O_2 \rightarrow 16H_2O + 16CO_2$ $RQ = 16/23$ (0.696) ;当燃烧脂肪酸时每消耗 1 kL 的氧气身体释放 0.696 kL 的二氧化碳 ;
以葡萄糖氧化为例 $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6H_2O + 6CO_2$ $RQ = 6/6(1)$;当燃烧葡萄糖时每消耗 1 kL 的氧气身体释放 1 kL 的二氧化碳。

当 RQ 越趋近于 1 时代表 人体使用糖类的比例最高 ;当 RQ 越趋近于 0.696 时代表人体使用脂肪的比例越高。人体在大部分的状况下身体 RQ 介于两者之间 ,也就是说身体同时使用两种能源。

表 14- 1 在运动时体内所储存的能量物质对 ATP再生的贡献比例

运动竞技项目	PCr	肌肉肌糖原 (无氧)	肌肉肌糖原 (有氧)	血糖 (来自肝脏肌糖原)	三酸甘油酯 (含脂肪酸)
100 m	50	50	-	-	-
200 m	25	65	10	-	-
400 m	12.5	62.5	25	-	-
800 m	6	50	44	-	-
1 500 m	-	25	75	-	-
5 000 m	-	12.5	87.5	-	-
10 000 m	-	3	97	-	-
42 km	-	-	75	5	20
80 km	-	-	35	5	60
24 h	-	-	10	2	88
足球赛	10	70	20	-	-

(Newsholme 等 ,1992)

三、肌糖原超补偿方法

在 Bergström (1967)等发现肌肉肌糖原与运动耐力的关系后 ,许多肌糖原超补偿方法不断在研发。现仅介绍目前最具代表性的研究 (Åstrand 等 ,1967)与目前公认效果最佳的方法 (Sherman 等 ,1980)。两者基本上均使用肌糖原消耗运动搭配操纵高与低比例糖类摄取来增加肌肉肌糖原超补偿的效果。

(一) 古典肌糖原超补偿方法

古典肌糖原超补偿法起源于北欧的生理学家 Ahlborg(1967)。他的实验结果虽然不太实用,但此研究奠定了日后肌糖原超补偿技术研发的几个基本设计原则。在实验中他将所有受试者在实施极度的肌糖原消耗运动后划分为三组。第一组在运动后连续给予 3 天的高糖类饮食(糖类能源比重占总热量摄取的 95%),结果使肌肉肌糖原储存量增加至 135 mmol/kg (增加至原有的 164%)。第二组在运动后给予连续一天的低糖类饮食(糖类能源比重仅占总热量摄取的 5%)后再给予一次肌糖原消耗运动。在第二次运动后给予连续 3 天的高糖类饮食(糖类能源比重占总热量摄取的 95%),结果使肌肉肌糖原储存量增加至 150 mmol/kg (增加至原有的 182%)。第三组在运动后给予连续 3 天的低糖类饮食(糖类能源比重仅占总热量摄取的 5%)后再给予 1 次肌糖原消耗运动。在第二次运动后给予连续 3 天的高糖类饮食(糖类能源比重占总热量摄取的 95%),结果使肌肉肌糖原储存量增加至 165 mmol/kg (增加至原有的 192%)。

由上述研究比较发现,第三组的操作步骤显然效果最好。根据这个结果可以归纳,要形成较佳的肌糖原超补偿现象具有三个必要实施原则:

(1) 使用高负荷长时间运动减少肌肉肌糖原储存量。

(2) 使肌肉肌糖原低储存量的情形持续一段时间,可以选择使用下列两种手段:

甲低糖饮食取代正常饮食;

乙肌糖原回补前再进行肝糖消耗运动。

(3) 比赛前 3 天选择连续摄取高糖比例的食物。

虽然此法在 30 多年前奠定了日后肌糖原超补偿技术研发的大致方向,但是并不太适合人类使用。其原因如下:

(1) 连续三天的 5% 低糖类饮食导致低血糖,造成头昏、疲劳、呕心等结果。高糖饮食阶段的 95% 的糖类饮食与高糖饮食期低于 5% 的糖类饮食均不适合人类使用。

(2) 在一星期内作二次耗竭运动容易造成肌肉组织伤害,反而使肌肉恢复能力受损,过度运动反而破坏肌肉胰岛素敏感度。

尽管如此,这个肌糖原超补偿技术的实验结果显示了,可以由运动与饮食的搭配达到操纵肌糖原合成的效果。

(二) 现代肌糖原超补偿方法

Michael Sherman(1980)使用更人性化的饮食,并由于人体运动后肌糖原恢复时间所需较长,其步骤在运动时间上采用与日渐减方式(但训练强度维持相

同)来取代长期 5%的糖类饮食方式,来维持肌肉肌糖原低储存量。另外在高糖饮食期使用 70%高糖使得本步骤更适合人使用。

其步骤细节为:

(1) 第 1天以 90 min运动(强度 70%~75%最大摄氧量)来大量消耗肌肉肌糖原,并使用混合饮食其糖类能源比例占 50%(每天 350 g糖类补充)。

(2) 第 2与 3天以 40 min运动(强度 70%~75%最大摄氧量)来持续消耗肌肉肌糖原,并使用混合饮食其糖类能源比例占 50%(每天 350 g糖类补充)。

(3) 第 4与 5天以 20 min运动(强度 70%~75%最大摄氧量)来持续消耗肌肉肌糖原,改使用高糖饮食其糖类能源比例占 70%(每天 550 g糖类补充)。

(4) 第 6天停止运动,仍持续使用高糖饮食其糖类能源比例占 70%(每天 550 g糖类补充)。

(5) 第 7天即可在肌糖原超补偿之理想状态下从事耐力性运动竞赛。

本步骤后肌糖原储存量平均可达到 195 mmol/kg,最高者甚至可达到 230 mmol/kg。本步骤不但更适合人使用,也是目前全球公认效果最好的合法肌糖原增能技术。

肌糖原超补偿效果与糖类补给的充分程度有关。肌肉中肌糖原的储存量与食物摄取的糖类比例成正比。高比例糖类摄取可增加肌肉肌糖原储存量;低比例糖类摄取可减少肌肉肌糖原储存量。实验证明以连续三天食用的高比例糖类饮食与低比例糖类饮食的人体作比较,前者在相同的运动强度下可持续 210 min;而采后者饮食者仅能持续 80 min。显示了食物糖类的比例与耐力有非常显著的关系。

当长时间高强度运动后肌糖原超补偿的程度自摄取 150 g/day以上即可显现肌糖原超补偿现象。当增加到 650 g/day以上时,食物糖类比例的增加就不再使肌糖原超补偿效果有进一步的明显增加(Costill, Blom, & Hemansen, 1981)。精确的处理方式是每两小时补充葡萄糖剂量体重 1.4~2.0 g为范围,当增加到补充葡萄糖剂量高于 2.0 g以上将无法继续提升肌糖原储存的速率。

四、糖类食物种类对肌糖原超补偿效果的影响

升糖指数 GI(Glycemic Index)较低的糖类饮食对肌糖原储存效果较佳。以淀粉类食品(低 GI食物)与葡萄糖(高 GI食物)来作比较(均使用 650 g/day剂量),在运动后(16 km长跑后加上 5次冲刺跑)前 24 h并没有不同。然而,在 48 h后食用淀粉类食品的肌肉肌糖原储存量显然比食用葡萄糖者多。其原因

也许与胰岛素的分泌情形有关,低 GI 食品虽不会像葡萄糖一样导致短而高浓度的胰岛素分泌,但可以造成较长久的胰岛素分泌。胰岛素同时加速肌肉葡萄糖运输过程,也加速进入细胞内的葡萄糖聚合成肌糖原的生化反应。对于每天进行训练的运动选手,糖类摄取比例应占总热量的 70%。

但应注意 GI 的定义与测量方式:糖类食物经消化吸收后其糖类成分对血糖升高速率与需要胰岛素的反应各有不同,于是 1981 年 Jenkins 等人针对不同糖类之食物对升高血糖反应之不同,发展出一种血糖参考指针升糖指数 (Glycemic Index)。观察某特定食物于摄食后两小时内造成血糖升高之曲线下面积对相同状况下摄食纯葡萄糖所造成曲线下面积的比值。根据此比值将食物分成低、中、高血糖反应食物等三种。第一种是高升糖指数食物 (high-glycemic-index carbohydrates, $GI > 60$),如马铃薯、玉米片、葡萄干与蜂蜜等;此类食物很快地引起血糖的升高,导致胰岛素分泌加速,使血糖快速的进入细胞。第二种是低至中升糖指数食物 (low-to-moderate glycemic-index carbohydrates, $GI = 40 \sim 60$),如米饭、面条或香蕉(未熟透)等;此类食物中的葡萄糖由小肠缓慢的进入血液中,不致引起胰岛素快速或大量分泌,适合运动前食用以提供持久性能量。第三种是低升糖指数食物 (low glycemic-index carbohydrates, $GI < 40$),如苹果、牛奶或豆类等。

五、肌糖原超补偿现象的理论演变与最新理论

世界当前对于肌糖原超补偿现象的理论研究主要局限于生理学上以及生化学上的猜测 (review in Ivy, 1991)。生理学家刚开始以系统导向:先以高强度长时间的运动制造肌肉细胞的肌糖原缺乏状态,接着以低糖或运动等方式来延续肌肉细胞的长期缺糖状态,期望肌肉细胞蕴酿出更敏感的糖类储存机制,以提升肌肉捕捉糖类能源的能力 (Ahlborg 等, 1967)。虽然这个系统导向策略成功奏效,并且许多可实际应用于运动员的肌糖原超补偿技术也因此被研发出来。但是当时并不清楚肌糖原超补偿现象的分子机转。在生化理论上,由于肌糖原合成酶 (glycogen synthase) 为在试管中 (in vitro) 催化细胞内一系列肌糖原合成反应的決定步骤。故在过去 20 年来,该要素在运动后肌糖原储存过程中的活性调节被充分的研究,以期能找出解释肌糖原超补偿现象的发生原因。在运动过后,肌肉细胞的肌糖原合成速率变化的确随着肌糖原合成酶的活性指针 ($I/I + D$ 活性比值) 而提高。因此,肌糖原合成酵素活性变化等理论似乎可以很完美的解释运动过后初期的高肌糖原储存速率(仅恢复至运动前水准)。但是在实际数天 (1~3 天) 肌糖原逐渐超补偿的过程中,肌糖原合成酵素的活性早已恢复运动

前的水平。因此,显然有其他与肌糖原合成有关的因素在造成肌糖原超补偿现象。Ren等(1994)实际上证明在运动后肌糖原合成酵素的活性于两小时内回降至一般水平(I-form数量减少,D-form数量增加),但肌糖原合成持续增加。但是 I/I+D 活性比值并不是仅有代表实际在活体内(in vivo)肌糖原合成酵素活性的方式。D-form 虽然为抑制形态,但当葡萄糖六磷酸(G6P,Glucose 6-Phosphate)浓度增加时,它的活性也随之增加(由 Allosteric Activation-在肌糖原合成酶上直接结合活化)。

六碳糖激酶(HK,Hexokinase)虽然它在肌肉细胞中的表达量在运动后会增加。但对于运动后肌糖原合成似乎并不具关键性影响。在细胞内部 HK 催化葡萄糖磷酸化的过程是一个能相对快速达成平衡(fast equilibrium reaction)的生化反应,这暗示当葡萄糖一旦进入细胞内部,细胞将能更快速的把葡萄糖磷酸化供肌糖原合成使用。事实上,在运动后即使当时肌糖原合成酶的活性最高,G6P的浓度仍剧增4倍(Bloch等,1994)。显示肌糖原合成的调节点并不在HK所催化的葡萄糖磷酸化反应。另外,随

着运动后的恢复过程,细胞内的G6P的浓度随着肌糖原合成酵素的活性的逐渐降低而降低(Bloch等,1994)。这个结果暗示将葡萄糖运输入细胞内的这个过程为运动后控制肌糖原合成的主要控制点。Goodyear等(1990)的实验结果也支持这个结果。她们发现运动后肌细胞膜表面的葡萄糖转运体数量增加。且很巧合的这个增加也大约在两小时后减少至一般水平。

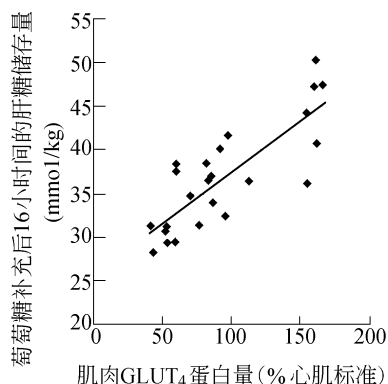


图 14-1 肌肉组织 GLUT₄

蛋白的表现数与肝糖储存的关系

六、肌肉依运动负荷存储相对肌糖原量的机制

GLUT₄ 基因,在 1989 年已经被发现且成功克隆(Cloned)(Birbaun等,1989)。在这 10 年内许多分子生物学与细胞生物学的实验发现,GLUT₄ 基因所定码(Encode)的葡萄糖转运体的调节,在肌肉肌糖原的合成上扮演重要的角色。郭家骅的研究中有几项结果显示,肌肉细胞 GLUT₄ 蛋白的表达量与补充

:I-form;D-form,I代表 G6P-Independent(肌糖原合成酶活性不受 G6P影响的状态);D代表 G6P-Dependent(肌糖原合成酶活性受 G6P影响的状态)

葡萄糖状况下肌糖原储存的多寡密切相关。研究还显示红肌与有运动经验的肌肉组织表达较多的 GLUT₄ 蛋白(相对于白肌与没有运动经验的肌肉组织),在 16 h 长度的等量葡萄糖供应(胃管供应)过后,肌糖原合成量显然较高。如不论肌肉类型与运动经验,肌肉肌糖原的合成量与 GLUT₄ 蛋白的表达量呈现 $r = 0.81$ 的高显著相关。

目前发现离心性运动(Eccentric exercise)无论动物实验还是人体实验均显示可以减少肌肉 GLUT₄ 蛋白的表达量(Asp 等,1995a;1995b)。另外,研究早已证明离心性运动会使得肌肉合成肌糖原的能力降低(Costill 等,1990)。已知在这种状况下肌糖原合成酵素的活性并未减少(Sherman 等,1983),显然这个合成肌糖原的能力降低状况与肌糖原合成酵素的活性调节无关;且似乎与 GLUT₄ 有关。

转基因动物(transgenic animal)技术,更能直接证明 GLUT₄ 蛋白的表达量与肌糖原的合成量之间的因果关系。使用胚胎上专一性的转 GLUT₄ 基因,可以制造出过度表达 GLUT₄ 蛋白的动物。由于细胞内部惟一改变的只有过度表达的 GLUT₄ 蛋白,所有与肌糖原合成的相关因子都被控制住。研究发现过度表达 GLUT₄ 的转基因鼠其肌肉中肌糖原合成的速率明显比正常鼠高(Hansen 等,1995)。使用仅在肌肉才能表达的短链肌球蛋白基因调节区段(Myosin LightChain Promotr)连接 GLUT₄ 基因作为材料在胚胎上转移,可以将过度表达 GLUT₄ 的基因局限在肌肉,而不会使全身都过度表达 GLUT₄(Tsao 等,1996)。对于这种 GLUT₄ 基因过度表达的老鼠也验证相同的结果。最近法国已成功的制造出无法表达 GLUT₄ 基因的老鼠(GLUT₄ - Null Mice),在典型葡萄糖补充后可以造成胰岛素分泌,虽此状况一般可以造成肌糖原合成的增加,却无法在这种 GLUT₄ - Null 老鼠中发生(Sternbit 等,1996)。综合上述研究证据, GLUT₄ 的表达量显然与正常补给糖类时(胰岛素自然分泌)肌肉肌糖原的合成量有直接关系。结合转基因动物上的测试结果与笔者前述的发现,我们目前认为肌肉细胞中决定肌糖原储存多寡的内在标准值(set-point),是由 GLUT₄ 基因的表达量所决定。具有运动经验的肌肉能储存较多的肌糖原,其原因是由于运动使得肌肉细胞 GLUT₄ 基因表达增加所致。

七、运动后肌糖原超补偿现象的分子机制

肌糖原超补偿技术(Glycogen Supercompensation technique)是耐力性竞技运动员经常使用的一种增加肌肉肌糖原储存的运动强力技术(Ergogenic Aid)。其实施步骤依序包括三个主要部分:

开始利用耗竭性运动来大量消耗肌肉肌糖原；
接着低糖补给一段时间；
最后给予连续高糖的补充。

这样的实施步骤特别突显了运动与糖类补充对于肌肉肌糖原超补偿的效应 (Ahlborg等, 1967)。

郭家骅的研究结果发现在运动后糖类补充与否,对于肌肉 GLUT₄ 蛋白产生了明显的影响。在长时间运动大量消耗肌糖原后,肌肉细胞内部 GLUT₄ mRNA 数量大幅增加 (约高于控制组 50%)。之后如果立即补充葡萄糖,则在运动后 16 h内造成专一性的加速 GLUT₄ mRNA的转译工作 (图 14-2)。但如果在运动后 16 h完全不

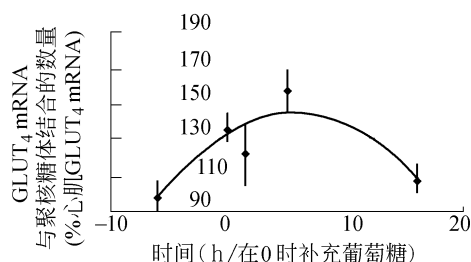


图 14-2 运动前后肌肉 GLUT₄ mRNA 转译活性的变化

给予食物补充,肌肉细胞内的 GLUT₄ mRNA 数量将持续增加至原有的两倍,但此间 GLUT₄ mRNA 的转译效率却大幅降低 (图 14-3 图 14-4)。此现象显示如果肌肉运动后缺糖的状况持续下去,的确肌肉细胞将在葡萄糖的运输机制上酝酿更佳的 GLUT₄ 蛋白生产条件。在一般古典肌糖原超补偿方法上,在运动后糖类食物的缺乏被蓄意延长一段时间。实验观察,在此状态下应可同样预期 GLUT₄ mRNA 将因此持续增加。而研究发现 GLUT₄ mRNA 的转译工作可因葡萄糖浓度增加被加速,在肌糖原超补偿的高糖补充过程应可预期有更多的

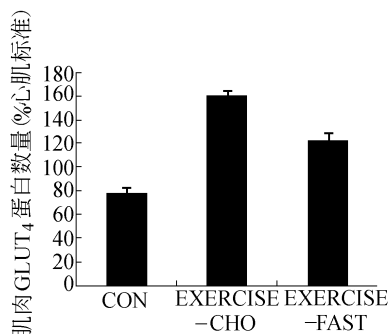


图 14-3 运动后糖类补给对肌肉 GLUT₄ 蛋白表现的影响

的 GLUT₄ mRNA 搭配更快速的转译效率,而造成许多被制造出来的 GLUT₄ 蛋白作为肌肉细胞运输葡萄糖的工具。在此状况下,如果相同的糖被补给或相同的胰岛素分泌,将可预期肌肉储存肌糖原的标准值将被提升。上述实验结果完美的解释了 40 年来肌糖原超补偿现象一直未能被解答的问题。

在一般基因表达过程中,通常认为 mRNA 增加的目的为提供细胞内转译机制 (Translational Machinery) 生产特定基因所定码的蛋白。因此,一般蛋白表达的关键调节点大多位于转译机制之前的步骤 (Pretranslational Mechanism)。但郭家骅的研究结果发现, GLUT₄ 基因的表达过程牵涉到至少两个先后的调节机制。在运动后缺乏糖类供应的过程, GLUT₄ mRNA 浓度大幅增加但其转译活性却相

对抑制,这显示此状况下 GLUT₄ 基因的表达主要归因于前转译机制的调节 (pretranslational control)。也就是说此状况下 GLUT₄ 基因转录 (gene Transcription) 的速率比 GLUT₄ mRNA 的裂解速率高。研究的另外发现当肌糖原的合成原料-葡萄糖供应的状况下, GLUT₄ mRNA 的转译活性明显增加,因而造成 GLUT₄ 蛋白的快速合成。

郭家骅研究还发现肌肉细胞具备了非常精致的葡萄糖运输的调节机制,以避免过度 (Overshooting) 的运动诱发的效应。

在转译机制上所额外提供的开关 (Switch),具有提供运动后安全的优点。试想如果 GLUT₄ 蛋白可随着 GLUT₄ mRNA 的增加而放大其产量,在运动后全身缺糖的状况下,肌肉收缩的效应将导致被生产的 GLUT₄ 蛋白不断地运动到肌肉细胞膜表面 (Etgen 等, 1996)。此结果将导致肌肉对于血糖的通透性大幅增加,进而使血液中葡萄糖大量流入肌肉而造成暂时性低血糖的潜在危险。因此,在运动后肌肉细胞在 GLUT₄ 基因表达的转译过程,保有一个可调节的机制,将可确保除了肌肉外的全身其他组织仍能得到适量的葡萄糖供应 (特别在糖类未能及时补充的情况下)。

除了 GLUT₄ mRNA 的转译机制外,提供转译用的 GLUT₄ mRNA 数量在肌肉中也受到严密的控制。当肌肉中的肌糖原储存量回复正常后, GLUT₄ mRNA 的量也快速降回运动前的水平。虽然此时 GLUT₄ mRNA 的转译活性提高 (GLUT₄ mRNA 与许多核糖体联系在一起)。此结果提示了没有与聚核糖体 (polynribosome) 结合的 GLUT₄ mRNA 在此状况下其降解的速度比 GLUT₄ 基因转录的速度还快。在功能正常的活体上,如果肌肉细胞没有一个可调节的降解机制,将导致 GLUT₄ mRNA 维持高浓度,而此间转译机制将周而复始的使用 GLUT₄ mRNA,其结果将造成 GLUT₄ 蛋白不断的被合成堆积。在运动肌肉收缩后与葡萄糖补充诱发胰岛素分泌双重效应的相加下 (Brozinick 等, 1993), 高量的 GLUT₄ 蛋白将可能在运动后糖类补充的期间大举迁移至肌细胞膜表面,进而造成血糖大量流入肌肉。其结果将可能造成身体低血糖的危险。因此,对于占有全身大部分的肌肉具有这个可快速调节 GLUT₄ mRNA 数量的机制,将可避免肌细胞过度转译此信息分子,而引起系统性的安全顾虑。

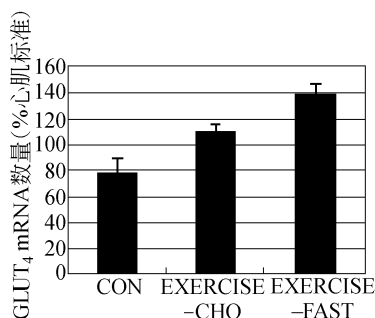


图 14-4 运动后糖类补充对肌肉 GLUT₄ mRNA 表现数量之影响

八、肌糖原超补偿研究展望

在一系列研究中发现,胰岛素的存在是运动后肌肉表达 GLUT₄ 的基本条

件。因此,假设先前已被发现的 (Ly, 1976) 肌糖原超补偿过程的第二阶段 (胰岛素依赖阶段), 与 GLUT₄ 蛋白的表达对胰岛素依赖性有关。在实验上使用 STZ (streptozocin) 来消除胰岛 细胞分泌胰岛素的能力来成功的证明了这个论点 (图 14-5 图 14-6)。但是 STZ 是否也对于其他对胰岛素敏感的细胞分子产生影响进而干扰观察结果仍有待更精确的佐证。因此, 需要另一个替代性的活体模式研究来强化胰岛素对 GLUT₄ 表达的必要性为肌糖原超补偿过程的第二阶段 (胰岛素依赖阶段) 的主要原因的结论。这个活体模式在先天条件必须为其肌肉细胞中的 GLUT₄ 基因表达对于运动不具感应能力。在这种状态下我们才能更直接了解肌糖原超补偿现象是否完全归因于 GLUT₄ 基因的表达, 而不受肌细胞内其他胰岛素敏感分子的影响。这样的模式可以使用下列两种方式来产生。第一种方式为使用药理学上的策略生产受试动物, 先前笔者曾使用 α_2 交感兴奋剂 (α_2 -agonist clenbuterol) 成功的抑制了 GLUT₄ 表达对运动的反应 (Kuo 等, 1996)。第二种方式为使用分子遗传学上的策略生产受试动物。最近 GLUT₄ 基因删除突变 (GLUT₄ Gene Knock-Out) 的动物已被成功的产生, 其肌肉中与胰岛素分子信息途径有关的部分将完全自动被控制。未来此两种模式均可被使用来直接测试运动后肌肉细胞 GLUT₄ 基因表达对于肌糖原超补偿现象是否为惟一影响因子。

另外研究也发现, 导致肌糖原缺乏的状况可以导致肌肉中的 GLUT₄ mRNA 浓度大幅增加, 当肌肉中的肌糖原相对恢复后, GLUT₄ mRNA 浓度也随之回降。这种与糖类运输与储存控制有关的特别现象, 在细胞中并非是无二一的, 它非常类似动物细胞中铁质的运输与储存现象。转铁蛋白感受体 (Transferrin Receptor) 在 mRNA 上的遗传信息编码是一种运输铁质进入细胞供储存与使用的转铁蛋白感受体, 它的功能是负责将血液中携带铁质的转铁蛋白 (transferrin) 所蕴藏的铁由细胞外转运至细胞内。一旦细胞中铁质的储存量增加时, 转铁蛋白感受体 mRNA 的数量将由于专一性的降解而减少 (Muller 等,

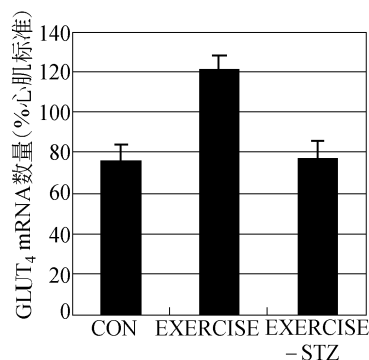


图 14-5 胰岛素对于运动诱发肌肉 GLUT₄ mRNA 表现之影响 (在 STZ 破坏 beta cell 后)

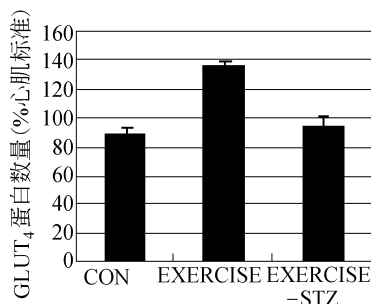


图 14-6 胰岛素对于运动诱发肌肉 GLUT₄ 蛋白表现数量的影响 (以 STZ 破坏 beta cell)

1989)。目前细胞内部有一个蛋白分子已被发现它可以直接分子对分子的结合,在转铁蛋白感受体 mRNA 的 3 端非转译区域 (3' UTR) 中的一个二级结构上 (Muller 等, 1989)。当细胞内部缺乏铁质时这个蛋白分子将增加与此二级结构区域的结合机会。当此分子结合于这个区域时将使转铁蛋白感受体 mRNA 整体的稳定性大为增加,造成转铁蛋白感受体 mRNA 在细胞内的数量增加。反之当细胞内部铁质储存量多时,此蛋白分子也将减少与此二级结构区域的结合机会,使得转铁蛋白感受体 mRNA 整体的稳定性降低,造成转铁蛋白感受体 mRNA 的数量减少。细胞的糖类运输与储存系统与铁质的运输与储存系统使用是否相同的生物模式,将是未来可以被继续探讨的一个问题。

一般而言,由特定基因上所抄录 (Transcribe) 下来的 mRNA 非转译区域,在演化上大多与后基因转录控制 (Posttranscriptional Control) 有关 (Duret 等, 1993)。在 GLUT₄ mRNA 表达的控制机制上,有关演化中保留的共同 (或类似) 核酸序列以及它的二级结构至今尚无研究。但在 GLUT₄ 基因序上观察可以发现 GLUT₄ mRNA 的 3 端非转译区域 (3' UTR) 也具有一个常见的与稳定性有关的核酸序列,即 AUUUA (Birbaum 等, 1989)。这段区域 (Cis-Element) 中也许与某种细胞内的蛋白分子形成分子与分子间的相互作用,进而对 GLUT₄ mRNA 的稳定性造成影响。在另一种同功异构型的葡萄糖转运体 GLUT₁ 的 mRNA 上也有 AUUUA 核酸序列。这个核酸序列与一个细胞内部的蛋白分子 AUBP (adenosine uridine binding protein) 可以形成分子对分子间的键结。且这个蛋白分子 AUBP 的表达可受到一些制约 GLUT₁ mRNA 表达的刺激信息的影响,如 TPA (12-O-Tetradecanoylphorbol 13-Acetate)、cAMP、TNF (Tumor Necrosis Factor) 等 (Stephen 等, 1992)。而有关细胞内的蛋白分子 AUBP 也可以作用在 GLUT₄ mRNA 上的 AUUUA 核酸序列上,来调节细胞内 GLUT₄ mRNA 的稳定性,未来将是一个有趣的研究领域。另外,Olson (1995) 发现在 GLUT₄ mRNA 因其交替剪接作用 (Alternative Splicing) 的结果在 5 端非转译区域 (5' UTR) 可以产生数种不太相同的 GLUT₄ mRNA。而这些 GLUT₄ mRNA 在试管内 (in vitro) 均展现不同的转译效率。因此, GLUT₄ mRNA 在 5 端非转译区域 (5' UTR) 也似乎对其转译之调节具有重要功能。

GLUT₄ mRNA 在 3 端非转译区域 (3' UTR) 与在 5 端非转译区域 (5' UTR) 其二级结构与细胞内分子的交互作用可能为肌肉 GLUT₄ mRNA 数量的调节的主要调节机制。了解调节分子与细胞讯息传递路径的关系,将有助于找出运动如何是由细胞讯息传递来影响 GLUT₄ mRNA 转译与稳定性调节,进而作为未来人工控制肌肉细胞肌糖原储存水平。

肌肉细胞中决定肌糖原储存多寡的内在标准值 (Set-Point), 主要是由

GLUT₄ 基因的表达量所决定的。具有运动经验的肌肉能储存较多的肌糖原,其原因主要是由于运动诱发肌肉细胞 GLUT₄ 基因表达增加所致。在运动后是否补充糖类,将对肌肉 GLUT₄ 蛋白产生明显的影响。运动后缺乏糖类补充可使肌肉细胞内部 GLUT₄ mRNA 数量大幅增加,但可转运葡萄糖的蛋白仅小幅提升。运动后葡萄糖补充可加速开启 GLUT₄ mRNA 的转译工作使 GLUT₄ 蛋白数量进一步增加。运动后 GLUT₄ 基因的表达过程牵涉到至少两个先后的调节机制。在运动后缺乏糖类供应的过程, GLUT₄ 基因的表达主要归因于前转译机制 (Pre-translational regulation) 的调节。运动后当葡萄糖供应充足的情况下, GLUT₄ mRNA 的转译活性 (Translational efficiency) 方能明显增加,使 GLUT₄ 蛋白的快速合成。这一个调节的关键可避免运动后在缺糖状态肌肉过度吸收血糖造成低血糖效应,已知肌肉收缩过程也可造成 GLUT₄ 蛋白迁移至肌膜表面的效应。因此,在充足糖类摄取的状态下再大幅提升 GLUT₄ 蛋白表现可自动避免低血糖的风险。由于肌膜表面葡萄糖转运为细胞肌糖原合成的瓶颈步骤,因此提升肌肉细胞 GLUT₄ 转运葡萄糖的措施将可操控肌肉细胞肌糖原储存量,使身体充分储存运动时所需的肌糖原。目前已了解提高 GLUT₄ 蛋白的表达量,以及使细胞内已表达的 GLUT₄ 蛋白呈现在肌肉细胞膜表面工作,均可使肌肉肝糖合成量提升。未来了解以安全的方式操控细胞这两个调节装置,将使得人类能更进一步的设计最佳的肌糖原超载方法。

推荐读物

1. Hansen, P. A., E. A. Gulve, B. A. Marshall, J. Gao, J. E. Pessin, J. O. Holloszy, and M. Mueckler. Skeletal muscle glucose transport and metabolism are enhanced in transgenic mice overexpressing the GLUT₄ glucose transporter. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270: 1679 ~ 1684
2. Bloch, G., J. R. Chase, D. B. Meyer, M. J. Avison, G. I. Shulman, and R. G. Shulman. In vivo regulation of rat muscle glycogen resynthesis after intense exercise. *American Journal of Physiology*, 1994, 266: 85 ~ 91
3. Ivy, J. L. Muscle glycogen synthesis before and after exercise. [Review] *Sports Medicine*, 1991, 11: 6 ~ 19
4. Ren, J. M., C. F. Semerkovich, E. A. Gulve, J. Gao, and J. O. Holloszy. Exercise induces rapid increases in GLUT₄ expression, glucose transport capacity, and insulin-stimulated glycogen storage in muscle. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269: 14396 ~ 14401
5. Tsao, T. S., R. Burcelin, E. B. Katz, L. Huang, and M. J. Charon. Enhanced insulin action due to targeted GLUT₄ overexpression exclusively in muscle. *Diabetes*,

1996,45:28 ~ 36

参考文献

1. Ahlborg, B. , J. Bergstrom , L. G. Ekelund , and E. Hultman. Muscle glycogen and muscle electrolytes during prolonged exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1967, 70: 129 ~ 142
2. Asp, S. , S. Kristiansen, and E. A. Richter. Eccentric muscle damage transiently decreases rat skeletal muscle GLUT₄ protein. *Journal of Applied Physiology*, 1995, 79: 1338 ~ 1345
3. Asp, S. , J. R. Dugaard, and E. A. Richter. Eccentric exercise decreases glucose transporter GLUT₄ protein in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 1995, 482: 705 ~ 712
4. Birnbaum, M. J. Identification of a novel gene encoding an insulin- responsive glucose transporter protein. *Cell*, 1989, 57: 305 ~ 315
5. Bloch, G. , J. R. Chase, D. B. Meyer, M. J. Avison, G. I. Shulman, and R. G. Shulman. In vivo regulation of rat muscle glycogen resynthesis after intense exercise. *American Journal of Physiology*, 1994, 266: 85 ~ 91
6. Brozinick, J. T. Jr. , G. J. Etgen, Jr. , B. B. . Yaspelkis, H. Y. Kang, and J. L. Ivy. Effects of exercise training on muscle GLUT₄ protein content and translocation in obese Zucker rats. *American Journal of Physiology*, 1993, 265: 419 ~ 427
7. Costill, D. L. , D. D. Pascoe, W. J. Fink, R. A. Robergs, and S. I. Barr. Impaired muscle glycogen resynthesis after eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1990, 69: 46 ~ 50
8. Duret, L. , F. Dorkeld, and C. Gautier. Strong conservation of non- coding sequences during vertebrates evolution: potential involvement in post- transcriptional regulation of gene expression. *Nucleic Acids Research*, 1993, 21: 2315 ~ 2322
9. Etgen, G. J. Jr. , C. M. Wilson, J. Jensen, S. W. Cushman, and J. L. Ivy. Glucose transport and cell surface GLUT₄ protein in skeletal muscle of the obese Zucker rat. *American Journal of Physiology*, 1996, 271: 294 ~ 301
10. Goodyear, L. J. , M. F. Hirschman, P. A. King, E. S. Horton, C. M. Thompson, and E. S. Horton. Skeletal muscle plasma membrane glucose transport and glucose transporters after exercise. *Journal of Applied Physiology*, 1990, 68: 193 ~ 198
11. Hansen, P. A. , E. A. Gulve, B. A. Marshall, J. Gao, J. E. Pessin, J. O. Holloszy, and M. Mueckler. Skeletal muscle glucose transport and metabolism are enhanced in transgenic mice overexpressing the GLUT₄ glucose transporter. *Journal of*

Biological Chemistry, 1995, 270:1679 ~ 1684

12. Ivy, J. L. Muscle glycogen synthesis before and after exercise. [Review] Sports Medicine, 1991, 11:6 ~ 19

13. Ivy, J. L. Role of insulin during exercise- induced glycogenesis in muscle: effect on cyclic AMP. American Journal of Physiology, 1977, 233:509 ~ 513

14. Jenkins, D. J. A., Wolever, T. M. S., Taylor, R. H. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. American Journal of Clinical Nutrition, 1981, 34:362 ~ 366

15. Kuo, C., Z. Ding, and J. L. Ivy. Interaction of exercise training and clenbuterol on GLUT₄ protein in muscle of obese Zucker rats. American Journal of Physiology, 1996, 271:847 ~ 854

16. Kuo, CH, Browning KS, and JL Ivy. Regulation of GLUT₄ protein expression and glycogen storage after prolonged exercise. Acta Physiologica. Scandinavica, 1999a, 165:193 ~ 201

17. Kuo CH, Hunt DG, Ding Z, Ivy JL. Effect of carbohydrate supplementation on postexercise GLUT₄ protein expression in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology, 1999b, 87(6):2290 ~ 2295

18. Mullner, E. W., B. Neupert, and C. Kuhn. A specific mRNA binding factor regulates the iron- dependent stability of cytoplasmic transferrin receptor mRNA. Cell, 1989, 58:373 ~ 382

19. Newsholme EA, Blomstrand E, Ekblom B. Physical and mental fatigue: metabolic mechanisms and importance of plasma amino acids. British Medical Bulletin, 1992, 48(3):477 ~ 495

20. Olson, A. L., N. P. Edgington, W. S. Moye- Rowley, and J. E. Pessin. Characterization of 5' - heterogeneity of the rat GLUT₄ muscle- adipose glucose transporter gene product. Endocrinology, 1995, 136:1962 ~ 1968

21. Ren, J. M., C. F. Semenkovich, E. A. Gulve, J. Gao, and J. O. Holloszy. Exercise induces rapid increases in GLUT₄ expression, glucose transport capacity, and insulin- stimulated glycogen storage in muscle. Journal of Biological Chemistry, 1994, 269:14396 ~ 14401

22. Sherman, W. M., D. L. Costill, W. J. Fink, F. C. Hageman, L. E. Armstrong, and T. F. Murray. Effect of a 42.2- km footrace and subsequent rest or exercise on muscle glycogen and enzymes. Journal of Applied Physiology, 1983, 55:1219 ~ 1224

23. Stenbit, A. E., R. Burcelin, E. B. Katz, T. S. Tsao, N. Gautier, M. J. Char-

ron, and Y .Le Marchand- Brustel. Diverse effects of GLUT₄ ablation on glucose uptake and glycogen synthesis in red and white skeletal muscle. Journal of Clinical Investigation, 1996, 98: 629 ~ 634

24. Stephens, J.M ., B.Z .Carter, P.H .Pekala, and J.S.M alter. Tumor necrosis factor alpha- induced glucose transporter (GLUT₁) mRNA stabilization in 3T3- L1 preadipocytes. Regulation by the adenosine- uridine binding factor. Journal of Biological Chemistry, 1992, 267: 8336 ~ 8341

25. Tsao, T .S. , R .Burcelin, E .B .Katz, L .Huang, and M .J.Charron. Enhanced insulin action due to targeted GLUT₄ overexpression exclusively in muscle. Diabetes, 1996, 45: 28 ~ 36

作者 郭家骅

第十五章

运动与细胞凋亡

[学习目标] 通过本章的学习,你应该能够掌握以下的概念和重要问题。细胞凋亡的概念,细胞凋亡和细胞坏死的区别,细胞凋亡的形态和生化特征,细胞凋亡的调控基因,Caspase家族在细胞凋亡中的作用,细胞凋亡的信号转导通路,运动对细胞凋亡的影响。

[摘要] 细胞凋亡(apoptosis)是一种有别于坏死(necrosis)的细胞死亡形式,是一种由基因控制的细胞自主性死亡过程,其性质为生理性细胞死亡。细胞凋亡的分子机制研究,已成为生物医学领域中最热门的课题之一。本章就细胞凋亡的概念、细胞凋亡的生物学意义、凋亡细胞的形态和生化特征、Caspase家族在细胞凋亡中的作用、细胞凋亡的信号转导通路、细胞凋亡的调控基因以及运动对细胞凋亡的影响等方面的一些新的研究进展作一综述。

细胞凋亡(Apoptosis)是由 Kerr等人于 1972年首次提出的,当时他们认为这是一种广泛涉及组织细胞动力学的基本生物学现象。但这个概念当时并未引起注意。自 20世纪 80年代 Wyllie揭示了细胞凋亡独特的生物学特征,即 180~200bp单体或寡聚核小体 DNA 片段,其电泳谱为典型的“梯形带”(ladder pattern)以来,Apoptosis的研究备受世人关注且得到了蓬勃发展。目前所涉及的领域也越来越多。其研究论文在世界各种杂志上发表数量呈指数级增长。

1994年美国著名《科学》杂志主编 Culotta和 Koshland将细胞凋亡评为当年世界生命科学中仅次于 DNA 修复酶的第二个研究热点。他们认为经过无数研究证明细胞凋亡是一种具有特征形态和生化改变的细胞死亡过程,这些改变是一系列基因活动引起的级联反应的结果。细胞凋亡具有利他性,是周围的细胞生长的更好,或是发育过程或是免疫过程的需要。现在认为机体大多数细胞的死亡是通过一种有轻微的、非炎症性的、依赖能量的细胞凋亡的形式进行的。

近来对细胞凋亡分子机制研究显示,细胞凋亡是一个遗传性的程序性过程,是细胞在基因调控下有序死亡的形式。凋亡的失调与许多疾病的发病机制有

关,包括癌症、神经变性、自身免疫、心脏疾病和其他一些疾病。由于细胞凋亡的研究在很多方面已取得了重大突破和进展,特别是在机体疾病发生发展中的重要作用及治疗上的潜在意义,细胞凋亡已成为生物医学领域研究的热点和前沿之一,在国家自然科学基金委员会临床医学基础学科发展战略调查报告中,多次强调了细胞凋亡研究的重要性,并将其列为肿瘤、心血管等重大疾病今后研究的方向之一。在运动医学中有关运动对细胞凋亡影响的研究近年来才刚刚开始。研究运动对细胞凋亡的影响对指导运动员科学训练和大众的全民健身运动,具有重要的理论意义。

一、细胞凋亡概述

(一) 细胞凋亡的概念

细胞凋亡 (apoptosis) 是细胞在一定的生理和病理条件下,遵循自身的程序,自己结束其生命的过程。最后细胞脱落离体或裂解为若干凋亡小体,被其他细胞吞噬的过程。是细胞接受某种信号后或受到某些因素刺激后一种主动的,由一些凋亡相关基因相互作用的细胞消亡过程。凋亡与坏死不同,其发生有积极的生物学意义,它为维持机体内环境稳定所必须的。细胞凋亡与有丝分裂相互协调,共同调控胚胎发育、器官的发育与退化、免疫、造血等生理过程。

20世纪60年代,人们就注意到细胞死亡有两种不同方式。Kerr等在对肝细胞溶酶体的组织化学研究中发现,结扎大鼠门脉左侧支数小时后,大鼠肝左叶细胞开始出现片状坏死,在这期间,一些散在的单个细胞不断转变成小块的细胞质块,其中含或不含凝聚的染色质,显然是细胞死亡的结果,但不伴有炎症。

组织学表现不同于坏死细胞。仔细观察这种细胞质块在健康鼠肝中也偶尔可见到,电子显微镜下它们是细胞膜包裹起来的结构完整的细胞器。为了和一般的坏死相区别。1972年Kerr等将其命名为细胞凋亡 (apoptosis)。在细胞凋亡概念提出来之前,曾有人观察到动物发育过程中存在着细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD) 的现象。

一般认为细胞凋亡和 PCD 两个概念具有等同的含义,但它们是不完全相同的概念。首先,PCD是一个功能性概念,指在多细胞生物中,某些细胞的死亡是一个预定并受程序控制的正常部分,而凋亡是一个形态学概念,指形态学特征与坏死完全不同的细胞死亡形式。其次,多种刺激诱导的细胞凋亡有些受程序控制,有些是非程序化的;再次,PCD仅存在于发育细胞,而凋亡既可存在于发育细胞,也可存在于成体细胞。细胞凋亡与 PCD 既有区别又有联系,PCD是发生于生长发育过程

中的生理性细胞死亡,而细胞凋亡则是 PCD 的最常见、研究最多的方式。

(二) 细胞凋亡与细胞坏死的区别

细胞死亡可分为细胞坏死和细胞凋亡两类,它们在形态学、生化代谢、分子机制、结局和意义等方面都有本质的区别。细胞坏死是高温、缺氧、补体攻击和代谢毒物等有害因子作用于细胞而引起的炎症反应;而细胞凋亡则是细胞在一定生理和病理条件下,遵循自身程序的生理性死亡。细胞坏死与细胞凋亡在形态上和生化特征上有显著区别。细胞坏死早期改变主要为膜通透性增加,细胞和细胞器肿胀,细胞外形发生不规则变化,细胞质膜破裂和溶解,内质网扩张,核染色质不规则移位,进而线粒体及核肿胀,细胞内容物释放出细胞外,同时溶酶体膜破裂释放出各种水解酶,导致蛋白质、RNA 和 DNA 的降解。

细胞坏死所释放的代谢物引起相邻细胞及组织的炎症反应。坏死细胞常是成群的细胞一起丢失。而细胞凋亡则先是细胞连接及质膜微绒毛丧失,内质网扩张呈泡状并与细胞膜融合,线粒体无大变化,细胞内液丧失,胞浆浓缩,细胞体积缩小,核染色质密度增高,核裂解成碎片,细胞膜及内质网膜将完整细胞器及碎片包裹成多个称为凋亡小体 (apoptotic body) 的小体,由于凋亡小体中溶酶体完整,包有外膜,故其酶类不能释放出,因而不引起邻近组织的炎症反应。这些凋亡小体迅速为邻近的上皮细胞、内皮细胞、单核-巨噬细胞所吞噬。细胞凋亡是单个细胞的丢失。其生化反应主要是细胞核的 DNA 被核酸内切酶在核小体之间降解,产生若干个大小不一的寡核苷酸片段,在琼脂糖凝胶电泳上呈现 DNA 梯形带。

细胞凋亡往往需要新的基因转录和蛋白质合成,因而需要能量。有些细胞发生凋亡时,染色质 DNA 并不降解,表明 DNA 降解并不是细胞必不可少的内容。而细胞坏死时没有新的基因表达和蛋白质合成,不需要能量, DNA 被随机降解为任意长度的片段 (表 15-1)。

表 15-1 细胞凋亡和细胞坏死的区别

特征	细胞坏死	细胞凋亡
刺激	毒素、严重缺氧、严重损伤缺乏 ATP 的保护	无 ATP 缺乏的生理和病理情况
能量需求	无	依赖 ATP
组织分布	成片细胞	单个细胞
组织反应	细胞内容物	吞噬细胞或邻近细胞吞噬膜性结构完整的小体或细胞
	炎症	非炎症
形态学	细胞破裂成碎片	细胞形成凋亡小体

续表

特征	细胞坏死	细胞凋亡
细胞	细胞肿胀	细胞皱缩,与邻近细胞的连接丧失
细胞膜	溶解或通透性增加	完整、鼓泡、凋亡小体的形成
细胞器	受损、肿胀	完整
细胞核	分解、破裂	皱缩、片段化
溶酶体	破裂	完整
线粒体	肿胀、破裂、ATP耗竭	肿胀、通透性增加、细胞色素增加
生化		
DNA	随机大小碎片、随机	核小体 DNA 断裂,呈 (185 ~ 200bp) ⁿ 大的片段
蛋白	非特异性的溶解	caspases, calpains 的激活
底物	非特异性溶解	特异性底物
抗死亡分子	无	Bcl-2, IAPs, FLIPs, CcrA, caspases 抑制剂
死亡细胞的吞噬	游走的吞噬细胞	邻近细胞
细胞内容物	释放	无释放
大分子合成	不需要	一般需要
基因调控	无	有
意义	病理性死亡方式	生理性死亡方式

注:表 1 选自张钧.运动对心肌细胞凋亡的影响及其作用机制的研究,2001

(三) 细胞凋亡的生物学意义

细胞凋亡是多细胞生物生命活动过程中不可缺少的组成内容,是一个正常的生理过程,是动物借以存活的需要,因而贯穿于生物全部生命活动中。正因为如此,细胞凋亡这种细胞死亡形式已成为生命科学研究的内容。细胞增殖和细胞死亡的平衡维持对多细胞有机体的发育与生命的维持至关重要。一旦调控细胞凋亡的信号途径遭破坏,无论这种损伤来自于细胞外的触发剂、获得性原因、遗传性突变或是病毒所致都可引起一系列人类疾病包括癌症、感染性疾病、自身免疫性疾病、多种神经退化性疾病等,其生物学意义重大。现将细胞凋亡的生物学意义简述如下。

1. 细胞凋亡与发育

从低等动物到高等动物的发育,都存在着程序性细胞死亡的现象。现已认识到,在哺乳动物的胚胎发生、发育和成熟过程中,细胞凋亡是保证个体发育成熟、构成组织细胞生死交替所必需的。细胞的死亡是在完成了它的使命后被淘

汰消失的,井然有序。从生物学意义来讲,在胚胎发育过程中,通过细胞凋亡可清除对机体没有用的细胞,清除多余的、发育不正常的结构细胞。在成年机体中,通过细胞凋亡清除衰老的细胞并代之新生的细胞,从而维持器官中细胞数量的稳定,如皮肤、黏膜细胞的更新。

细胞凋亡在心脏发育过程中也起了非常重要的作用。凋亡调控基因 Bcl-2 在左心室肌的表达水平较右心室肌的表达水平高,同时心肌细胞的凋亡与 Bcl-2 的表达水平似乎是成反比。这样细胞凋亡在出生后心脏发育过程中对右心室的影响大于左心室。所以调节细胞凋亡可影响左右心室的厚度。

总之,细胞凋亡可参与和影响几乎所有胚胎新生儿的发育。一旦细胞凋亡的规律失常,个体即不能正常发育,或发生畸形,或不能存活。

2. 细胞凋亡与免疫系统

人类免疫系统是细胞凋亡最有代表性的例子,在淋巴细胞发育分化成熟过程中,始终伴随着细胞凋亡。人的淋巴细胞成熟过程,也是研究的较多的领域,淋巴细胞成熟过程中的阳性选择 (positive selection) 和阴性选择 (negative selection) 涉及复杂的细胞凋亡。成熟的淋巴细胞也包括其他成熟的白细胞寿命以天计算,死一批,再生一批,非常严格有序。

在淋巴细胞发育分化成熟过程中,约有 95% 的细胞发生凋亡。T 细胞抗原受体 (TCR) 基因发生重排时,如果 TCR 基因某一连接点上发生等位基因无意义突变,不能产生或产生不正确的 TCR 分子,细胞即走向凋亡。产生了正确 TCR 分子的细胞,还必须经过进一步的严格选择机制,使可能导致自身免疫病的细胞凋亡,这就是胸腺的阴性选择作用。B 淋巴细胞发育过程与 T 淋巴细胞相似。胸腺细胞经过一系列的发育成熟而成为各种类型的免疫活性细胞,在这一发育过程涉及一系列的阳性选择和阴性选择过程。因此,正常的免疫系统发育的结局,既形成了有免疫活性的淋巴细胞,又产生了对自身的免疫耐受。耐受机制的形成,主要靠识别自身抗原的 T 淋巴细胞克隆的细胞凋亡机制的活化。

激活诱导的细胞死亡 (activation-induced cell death, AICD) 是 T 淋巴细胞凋亡的又一种主要类型。正常的 T 淋巴细胞在受到入侵的抗原刺激以后, T 淋巴细胞被激活,并诱导出一系列免疫应答反应。机体为了防止出现过高的免疫应答,或防止这种应答无限制地发展,便以 AICD 来控制激活的 T 细胞的寿命。免疫活性细胞诱导靶细胞发生凋亡也是一条重要途径。

3. 细胞凋亡与衰老

机体清除受损或衰老 (senescent) 细胞对于维持多细胞生物的生命至关重要。一般而言,细胞凋亡通过两条途径参与清除衰老细胞:一是清除受损伤或功能丧失的细胞如纤维母细胞、肝细胞等,由新生细胞取代,这样维持组织内环境的稳定;二是清除那些分裂后期排列与分布异常的细胞如神经元、心肌细胞,以预防疾病的发生。

许多与年龄相关的神经退化性疾病的特征是特异性神经元的丧失,如帕金森病 (parkinson's disease)、老年性痴呆 (alzheimer's disease)等,细胞凋亡都参与其神经元丧失的致病机制。在其他领域细胞凋亡也参与其致病机制,老年人的听力损伤和平衡失调可能由于大量内耳细胞凋亡所致。老年青光眼是由于病人的视网膜神经节 (retinal ganglion)细胞因凋亡减少所引起的。然而,许多年龄相关性器官损害的病变,有可能是由于其他病变过程而损伤细胞的,诱导和产生的细胞凋亡应答可能属于伴随现象。总之,虽然许多与年龄相关的疾病有细胞凋亡及其调节的改变和异常,但其分子机制有待进一步研究。

4. 细胞凋亡与损伤和修复

细胞凋亡代表一种清除损伤、感染或不需要细胞的机制,人体细胞不断地受到来自各方面的侵扰,这些侵扰的物质中很多可损伤细胞的DNA,在细胞的DNA受损伤后,可通过DNA修复机制加以修复。当DNA的损伤不可逆转时,便可通过细胞凋亡清除损伤细胞。一旦这种机制受损,细胞未被清除,便可启动或介导癌症、衰老或其他疾病的发生。

在组织受损伤后,修复过程有炎症参与,有肉芽组织和瘢痕组织的形成。肉芽组织来自于围绕损伤部位的结缔组织成分并含有小血管、炎性细胞、成纤维细胞、成肌纤维细胞。当伤口愈合和瘢痕形成时,细胞成分显著减少,包括成肌纤维细胞的消失。最近的研究显示,细胞凋亡在组织损伤后由肉芽组织转为瘢痕组织时起到了非常重要的作用。

5. 细胞凋亡与肿瘤发生

肿瘤的发生受到众多科学家的关注,人们逐渐认识到,肿瘤的发生可能由细胞增殖与死亡的速度平衡失调造成,失调的程度可决定肿瘤是否发生,也可决定肿瘤发展的速度。正常的机体可通过凋亡机制清除体内受损伤而不予修复的细胞,也可清除那些有癌前病变、基因发生改变的细胞。当上述细胞不能通过细胞凋亡机制予以清除时,便可发生肿瘤。同时在肿瘤治疗时,大多数化疗和放疗手段均是通过诱导肿瘤细胞细胞凋亡机制进行。许多肿瘤抵抗化疗的过程可能与其不能激活其细胞凋亡机制有关。现在的研究表明,在肿瘤发生和对化疗的耐受过程中 p53、Bcl-2 和 Bcl-XL 等几种蛋白参与对肿瘤细胞凋亡的抑制。因此在肿瘤防治中,加强细胞凋亡分子机制的研究将为揭示更多更有用和潜在的靶向抗癌治疗以及对肿瘤细胞进行选择与特异性的凋亡诱导有积极的意义。

二、细胞凋亡的特征

细胞凋亡是通过细胞内固有的生理、生化反应或某些酶的活化导致细胞死

亡,因而是具有生理性和选择性的。凋亡的细胞散在于正常组织细胞中,无炎症反应,不留瘢痕。死亡的细胞碎片很快被巨噬细胞或邻近细胞清除,不影响其他细胞的正常功能。目前已证明,细胞凋亡现象广泛存在于生物机体中,是对机体的生长发育极为有利的生物现象。

(一) 凋亡细胞的形态学特征

各种细胞发生凋亡的形态学改变是相似的,表现为正常细胞群体中单个细胞的死亡。凋亡细胞的形态学特征表现为核固缩、胞质浓缩、细胞体急剧变小、细胞骨架解体,其中胞核变化最为显著。

1. 核的变化

核的变化通常包括染色质凝聚和核碎片。

(1) 染色质凝聚

核 DNA 在核小体连接处断裂成核小体片段,并向核膜下或中央部位异染色质区聚集形成浓缩的染色质块,在电镜下呈高电子密度,核的致密化(chromatin condensation)是凋亡细胞最重要的形态特点。凋亡细胞中染色质块聚集于核膜下,称边聚;聚集于核中央部,称中聚。边聚的染色质块使细胞核呈新月状、“八”字形、花瓣状或环状等,而染色质块中聚则使胞核呈眼球状。异染色质丰富,常染色质少的细胞核,在凋亡早期染色质呈现为高度浓缩的致密核(黑洞样核)。染色质聚集部以外的低电子密度区为透明区,是由于核孔变大从而导致其通透性增大,细胞质中水分不断渗入而造成的。

(2) 核碎片(核残块)

由于透明区不断扩大,染色质进一步聚集,核纤维层的断裂消失,核膜在核膜孔处断裂,两断端向内包裹将聚集的染色质块分割,形成若干个核碎片,其中含有少量的透明区。而个别的黑洞样核变得更致密,仍保持原状,不被分割。

2. 胞质的变化

胞质的变化包括胞质浓缩、细胞器和细胞膜的变化。

(1) 胞质浓缩:

由于脱水,细胞质明显浓缩(约原细胞大小的 70%)是凋亡细胞形态学变化的第 2 大特征。除线粒体及内质网外的多数细胞器无明显改变。

(2) 细胞器:

在凋亡过程中,细胞器也出现不同程度的改变。

线粒体。较为敏感,凋亡早期个别细胞内线粒体变大,嵴增多,表现为线粒体增殖,随后增殖线粒体空泡化。生化研究证明,线粒体细胞色素 C 向胞质逸出是细胞凋亡早期常发生的一种现象,并认为线粒体内细胞色素 C 的逸出与细胞凋亡有密切关系,共聚焦显微镜观察证实,凋亡细胞线粒体膜电位下降。

内质网。多数情况下凋亡细胞内的内质网腔扩大。增殖的内质网在凋亡细胞形成自噬体的过程中提供包裹膜,参与细胞的自噬性凋亡。

细胞骨架。凋亡细胞的细胞骨架也发生明显的改变,与膜形态的改变有关,原来疏松、有序的结构变得致密和紊乱,其主要组成成分肌球蛋白和肌凝蛋白的表达受到显著的抑制,含量明显减少。细胞骨架的改变不仅仅是细胞凋亡的后果,它还影响到凋亡的过程。

(3) 细胞膜:

凋亡的细胞失去原有的特定形状,如微绒毛、细胞突起及细胞表面皱褶的消失。共聚焦显微镜证明,细胞膜电位下降,膜流动性降低。另外细胞膜上新出现了一些生物大分子如磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine)和 thrombospondin等,这些分子的出现与凋亡细胞的清除有关,有一些生物大分子则从凋亡细胞的膜上消失,如某些与细胞间连接有关的蛋白质,有些糖蛋白的侧链被降解,暴露出的成分可能介导了吞噬细胞和凋亡细胞的结合,从而有利于凋亡细胞的清除。

3. 凋亡小体的形成

凋亡小体通过两种方式形成:一是通过发芽脱落机制:凋亡细胞内聚集的染色体块,经核碎裂形成大小不等的染色体块(核碎片),然后整个细胞通过发芽(by budding)、起泡(by zeiosis)等方式形成一个球形的突起,并在其根部绞窄而脱落形成一个大小不等,内含胞质、细胞器及核碎片的膜包小体,即凋亡小体(apoptotic body),或通过分隔机制形成。即在凋亡细胞内由内质网分隔成大小不等的分隔区,靠近细胞膜端的分隔膜与细胞膜融合并脱落形成凋亡小体。二是通过自噬体形成机制:凋亡细胞内线粒体、内质网等细胞器和其他胞质成分一起被内质网膜包裹形成自噬体,并与凋亡细胞膜融合后,自噬体排出细胞外成为凋亡小体。有些细胞在凋亡过程中并不通过上述方式形成若干个凋亡小体,而仅仅发生核固缩和胞质浓缩,成为单个致密结构,也被称为凋亡小体。

(二) 凋亡细胞的生化特征

细胞凋亡的发生机制是一个十分热门的课题。目前较为一致的观点是,细胞内部的基因直接调控细胞凋亡的发生和发展,细胞外部因素通过信号传导而影响这些基因的表达,从而间接调控细胞凋亡。这些作用的最终结局是激活细胞内的DNA酶,引起染色质DNA裂解成为180~200bp及其整倍数的片段,在凝胶电泳中显示为“DNA梯形带”。从生物化学水平来看,细胞凋亡的发生及其特征的形成,都需要内源性酶的参与,如DNA裂解是由核酸内切酶引起,转谷氨酰胺酶可催化细胞内各组分特定氨基酸残基的交联,使蛋白质膜、核膜皱缩,细胞体积变小,凋亡小体形成。众多的研究结果表明,细胞凋亡机制的核心成分是蛋白酶,细胞凋亡的过程可能就是蛋白酶级联反应过程。由于细胞凋亡时生化方面的变化是复杂、多

样的,至今为止尚不能确定哪一种变化是细胞凋亡过程中所特有的。

细胞凋亡时出现染色质凝聚。凋亡细胞的染色质凝聚是一种无序的凝聚状态,其中 DNA 的断裂是导致染色质损伤、染色质异常凝聚的主要原因。一般认为,细胞凋亡中 DNA 的断裂分为两步:第一步是 DNA 断裂成数十至数百 kp 碱基对不等的大分子 DNA 断片;第二步则是 DNA 在核小体间被切断,降解成为 180 ~ 200bp 及其倍数大小的一系列 DNA 断片。现在较为一致的观点认为:大分子 DNA 断裂所导致染色质异常凝聚是细胞凋亡的关键。1980 年, Wyllie 等报道,胸腺细胞发生凋亡时,降解的 DNA 为含 180 ~ 200bp 的多倍 DNA 片段,在 DNA 琼脂糖凝胶电泳呈特征性“梯状”条带(ladder)。

研究表明,180 ~ 200bp 片段正好是绕组蛋白八聚体形成核小体的 DNA 链的长度,这证明 DNA 断裂部位恰是在每一个核小体之间的 DNA,因而染色体降解成寡核小体片段,这说明梯状条带是凋亡细胞 DNA 片断化(fragmentation)的结果,内源性核酸内切酶(endonuclease)将核小体间的连接 DNA 降解,形成长度为 180 ~ 200bp 整数倍的寡聚核苷酸片段,而组蛋白和其他核内蛋白质不降解,核基质也不改变。由于大部分细胞凋亡出现 DNA 梯状条带,而细胞坏死时 DNA 随意断裂为长度不等的片段,琼脂糖凝胶电泳呈“弥散状”(smear),因此尽管后来发现并不是所有的凋亡细胞都出现 DNA 梯状条带,仍把这一现象看作是细胞凋亡的生化特征。但不应作为判断细胞凋亡的惟一标准。形成梯状条带的内源性核酸内切酶有多种,常见的有核酸内切酶(DNase)、核酸内切酶(DNase)、Nuc-18 等。

除了以上的 DNase 外,还有其他一些 DNase,如与 Nuc 18 相似的 DNase,它位于细胞核,pH 离子要求和 Nuc 18 也极为相似。此外,有实验报道了一种取自人肺细胞核,分子量为 27kDa 的核酸酶,其最适 pH 是 8.0,为 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 依赖性,可被 Zn^{2+} 抑制,断裂 DNA 也可产生单一和寡聚核小体片段。另外,还有两个中性 DNase,分别称为 nuc-40 和 nuc-58,它们来自 IL-2 依赖的 CTLL-2 细胞核,两者均依赖于钙离子,主要位于细胞核。

所有 DNase 的作用十分肯定,就是使细胞凋亡中细胞染色质 DNA 片段化,其共同特点有:

(1) 作用于双链 DNA,产生单链片段,即 DNase 可使双链 DNA 片段断裂产生单链的 DNA 片段;

(2) DNase 催化的这种双链 DNA 的单链切口的分布不是随机的,而是主要分布于核小体连接区;

(3) 断裂的 DNA,长度为 180 ~ 200bp 整倍数。

能抑制内源性核酸内切酶活性的 Zn^{2+} ,可抑制核小体间 DNA 水解和细胞凋亡。说明细胞凋亡时核小体间 DNA 水解是由依赖于 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的核内核酸内切酶催化完成的。Giannakis 等发现人淋巴细胞凋亡时,核内依赖 Ca^{2+} 和

Mg²⁺的核酸内切酶活性增加了6倍。有人从凋亡细胞核中分离出了一组分子量为10~18KD蛋白质,并证实有核酸内切酶活性。

Schwartzman等对此酶的理化性质进行了研究,Ca²⁺和Mg²⁺或Ca²⁺和Mn²⁺为此酶活性必需,最适宜的pH为7.0~8.2,巯基是该酶的必需基团,能抑制细胞凋亡的Zn²⁺和Na⁺可抑制该酶活性。该酶分布广,半寿期较短。在不同的细胞内,可能存在不同型式的核内核酸内切酶,不同介导物诱导各自的靶细胞发生细胞凋亡,其本质是由核内核酸内切酶或其同工酶水解染色质核小体间DNA断裂。而介导物往往并不直接激活核内核酸内切酶。有些通过细胞内信号系统如Ca²⁺、cAMP、IP₃、蛋白激酶A、酪氨酸蛋白激酶和蛋白激酶C等激活核内核酸内切酶;有些则通过改变基因表达,影响RNA和蛋白质的合成,改变多聚-ADP核糖化作用,最终导致细胞凋亡。

三、Caspase 家族在细胞凋亡中的作用

在细胞凋亡分子生物学的研究中,许多蛋白酶尤其是许多蛋白酶同源物的发现,使蛋白酶在细胞凋亡中的重要作用越来越为人们所关注。目前发现一类并已成为研究热点的蛋白酶是白介素1转化酶(interleukin-1 converting enzyme ICE)家族蛋白酶,即:Caspase家族,该家族蛋白酶属于天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶(aspartate specific cystein protease,ASCP)。其命名基于这类蛋白酶的两个基本特性:“C”反映其半胱氨酸蛋白酶的活性,“aspase”则说明他们具有识别天冬氨酸残基并在其后的P1位点裂解底物蛋白质的能力。迄今为止已发现了14种Caspase蛋白,即Caspase 1~14,除Caspase-11、12外,其余12种蛋白均已在人类找到了其相应对等物。

(一) Caspase 家族的结构及特性

在结构上,Caspase相互之间在氨基酸序列、空间结构、作用底物及酶的特异性等方面具有相似性。正常时,它们均以无活性的酶前体(30~50kD)形式存在,分子内含有3个结构域:一个氨基末端的前结构域(prodomain),一个大亚基(1~20kD)和一个小亚基(1~10kD)。激活Caspase的过程是一个在各结构域间的蛋白酶解过程,经水解激活后形成大、小两个亚单位,组成异二聚体形式的活性酶。Caspase酶蛋白家族属于催化特异性很强的蛋白酶,其催化裂解的底物绝对需有一个含Asp的四肽,所识别的四肽序列位于NH₂末端并只在Asp后裂解,各种Caspases对四肽识别基序(recognition motif)不同显示其各自具有不同的生物学功能。半胱氨酸蛋白酶家族一般具有以下特征:

- (1) 介导的酶解反应是不可逆的；
- (2) 以低活性的酶前体形式合成,酶合成后为无活性的大约 30 ~ 50 kDa的前体；
- (3) 有活性的蛋白酶可激活其酶前体；
- (4) 酶抑制物控制酶活性的域值；
- (5) 酶解反应具有高特异性；
- (6) 和 ICE有同源性；
- (7) 有高度保守的五肽序列,即谷氨酰胺-丙氨酸-半胱氨酸-精氨酸-甘氨酸(Gln-Ala-Cys-Arg-Gly,QACXG,X为 R、Q或 G)；
- (8) 有发挥酶活性所必须的半胱氨酸,用半胱氨酸作为裂解底物的亲核基团；
- (9) 有特异地裂解天门冬氨酸的位点；
- (10) 转染不同细胞可诱导细胞凋亡。

(二) Caspase的激活

不同的 Caspase有功能差别,有些可导致细胞凋亡,有些可诱发炎症反应；导致细胞凋亡的 Caspase又可分为启动者 (initiator) Caspase和效应者 (effector) Caspase。前者是通过趋近诱导原理 (induced proximity)被激活的,死亡受体被死亡信号激活后可与连接器 FADD (Fas-associated death domain)和 Caspase前体结合,导致在局部形成高溶度的 Caspase前体,而 Caspase前体通过其自身催化作用活化本身。启动者 Caspase居于 Caspase级联反应 (caspase cascade)的上游,通过其酶切作用激活下游的 Caspase。

而效应者 Caspase是通过凋亡伴随原理 (apoptotic chaperons)激活的,即在死亡信号的诱导下,由激活的起始 Caspase在局部形成高溶度的起始 Caspase,水解效应 Caspase酶原,使效应 Caspase活化,直接酶解细胞的结构蛋白和功能蛋白,与细胞解体直接相关。Caspase酶原在其保守的天冬氨酸残基位点经蛋白水解激活,激活的 Caspase又可作用于其自身和其他的 Caspase酶原按顺序依次激活 Caspase形成信号传导机制的酶级联反应,此酶级联反应在细胞凋亡中起共同通路的作用,进而降解特定的靶蛋白,最终导致细胞凋亡。但并非所有的细胞凋亡过程都有 Caspase的参与。对 ICE蛋白家族各成员的具体作用还不十分清楚,但都是由大小亚基组成的复合体,具有相似的催化位点。

(三) Caspase激活与细胞凋亡调控机制

关于 Caspase激活与细胞凋亡调控的机制,近年来也有了较深入的了解。目前能够被接受的观点为“紧密接触” (proximity)或“寡聚体形成” (oligomerization)的观点。支持这一观点的证据有：

(1) Caspase的前体具有可检测的活性；

(2) Caspase的活化要有二聚体形成；

(3) 人工过量表达 Caspase前体可导致 Caspase的活化。这一观点认为, Caspase以低溶度的单聚体形式存在于细胞内,促凋亡信息提供了一个辅助因子 (cofactor)把 2个或多个 Caspase前体拉到一起,产生“紧密接触”并形成寡聚体,从而产生分子间的自发酶解而激活。

Caspase活化后又如何使细胞解体?目前尚未透彻了解。Caspase大致通过3种机制解体细胞:

(1) 酶解灭活凋亡抑制物；

(2) 酶解细胞的结构蛋白；

(3) 酶解分离具有酶活性的蛋白分子的调节区和催化区使其失活。

细胞内存在一种名叫 CAD (caspase- activated deoxyribonuclease)与 DNA片段化有关的核酸酶,即依赖 Caspase激活的脱氧核糖核酸酶 (CAD)及其抑制物 (ICAD)。在非凋亡状态, CAD与其抑制物 ICAD形成无活性的复合体。细胞出现凋亡的,活化的 Caspase使 ICAD酶解而失活, CAD从复合体游离出来而活化, CAD使染色体 DNA酶解产生以 180bp为倍数长度的 DNA片段,这就是细胞凋亡时出现梯级 DNA电泳图的原因。另一个例子是 Caspase对核膜薄层蛋白 (lamin)的酶解。Lamin分子首尾相连形成多聚体衬于核膜内层参与染色质的有序布局的形成。Caspase酶解 lamin,从而影响核包膜的完整性,使细胞凋亡时出现染色质聚集现象,这对于染色质凝聚形成凋亡小体起重要作用。

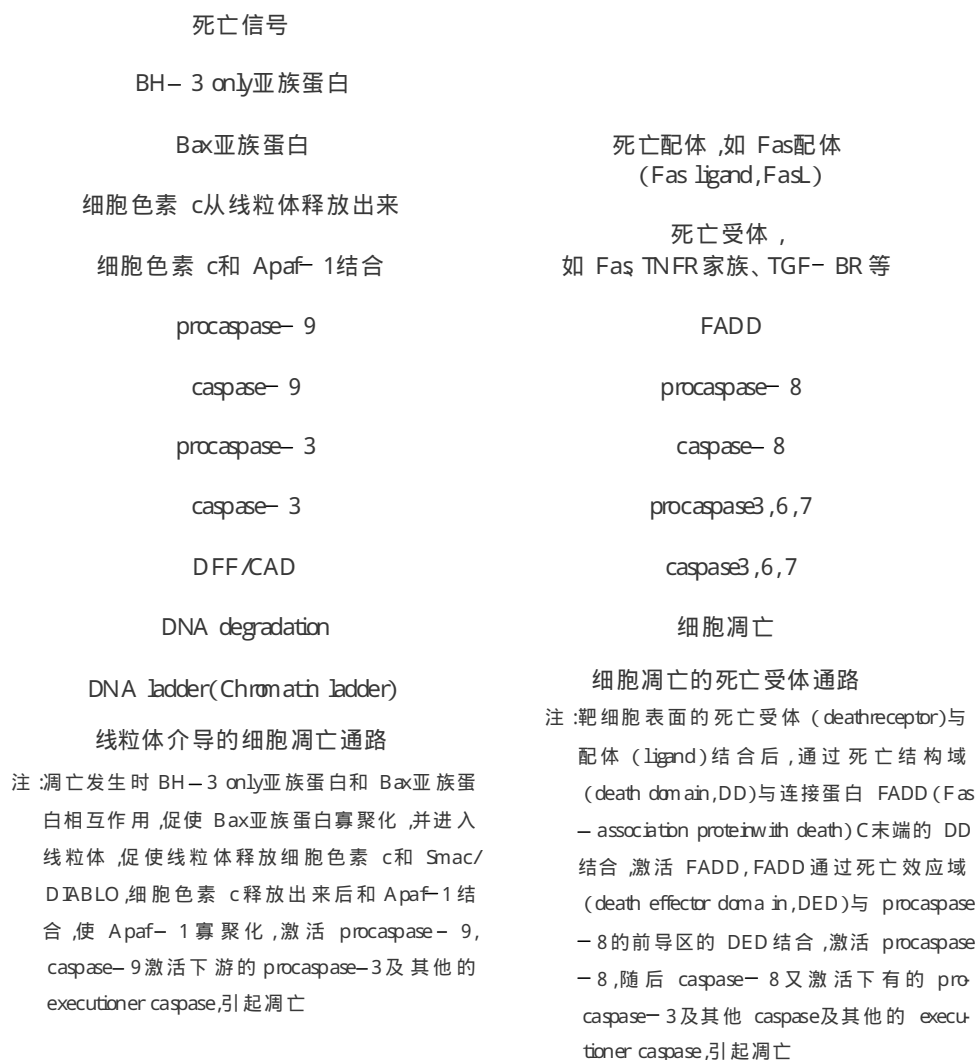
四、细胞凋亡的信号传导通路

凋亡为一种主动、耗能的过程,并受严格的精细调控。细胞发出凋亡信号,让邻近细胞或游动的吞噬细胞来消灭它。目前引起细胞凋亡的信号传导通路主要有三种,即线粒体/细胞色素 c介导的凋亡通路、死亡受体通路和内质网通路。

(一) 线粒体/细胞色素 c介导的凋亡通路

各种促凋亡信号如 DNA损伤、生长因子去除等诱导线粒体释放细胞色素 c,在 ATP/dATP存在的情况下,细胞色素 c结合到凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)的 WD40重复区域,促使 Apaf-1寡聚化,形成 Apaf-1/细胞色素 c多聚复合体。此复合体通过 Apaf-1氨基端的 CARD与 Caspase-9原域的 CARD之间的蛋白-蛋白相互作用,以 1:1比例募集胞质中的 Caspase-9。Caspase-9酶原之间因相互靠近自我剪切而活化 Caspase-3和-7,

它们也被募集到 Apaf-1/Caspase-9 复合体中,活化的 Caspase-9 激活 Caspase-3 和 Caspase-7,从而启动了 Caspase 级联反应。Caspase-3 是细胞凋亡的主要执行者,通过特异性地裂解一套底物而导致细胞凋亡。Caspase-3 和 Caspase-7 具有高度的同源性、相似的功能和相似的底物特异性,都能酶切多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 和乙酰基-DEVD-7-氨基-4-甲基香豆素 (Ac-DEVD-AMC) 乙酰基-DEVD-乙醛 (Ac-DEVD-CHO) 是 Caspase-7 和 Caspase-3 的强有力的抑制剂。Bcl-2 家族成员也调节 Apaf-1 的活性。Bcl-xL 能抑制 Apaf-1/Caspase-9 的相互作用,因此阻碍了 Caspase-9 的活化;Bik 能拮抗 Bcl-xL 的功能。线粒体/细胞色素 c 介导的凋亡通路如图 15-1 所示:



选自孔建强细胞凋亡机制的研究进展, 2002

图 15-1 线粒体/细胞凋亡通路

(二) 死亡受体介导的凋亡通路

死亡受体属于肿瘤坏死因子受体 (TNFR)超家族,包括 Fas(又称 CD95或 Apo1)、TNFR1(又称 p55或 CD120a)、DR3、DR4和 DR5,在胞内部分都含有一个死亡域 (DD),以此招募下游的凋亡蛋白。

Fas凋亡通路已被广泛研究作为哺乳动物凋亡的模型系统。Fas配体是一个同源三聚体,每个三聚体分子结合 3个 Fas分子。Fas一旦与三聚体的配体相结合,就通过细胞内段的 DD和 FADD羧基端的 DD之间的相互作用,募集胞质中的衔接蛋白 FADD。FADD氨基端含有死亡效应域 (death effector domain, DED),此 DED和 Caspase-8原域中的 DED相互作用,把 Caspase-8募集到 Fas区域。Fas、FADD和 Caspase-8形成了死亡诱导信号复合体 (death-inducing signaling complex, DISC)。Caspase-8酶原有弱的蛋白水解活性,在 DISC中 Caspase-8由于寡聚化水解活性增强,而自我剪切活化。活化的 Caspase-8释放到胞质中启动 Caspase级联反应,激活下游的效应 Caspase。重组 Caspase-8能激活几乎所有的 Caspase,表明它位于凋亡级联反应的顶点。Caspase-2和 Caspase-10也可通过这种死亡受体机制被激活。

DR4和 DR5与 Fas结构和功能相似,通过它们的配体 TRAIL/Apo2L介导细胞凋亡。信号通路也和 Fas通路相似,都需要募集 FADD和激活 Caspase,但它们的配体分布不同,Fas配体仅限于活化的 T细胞和 NK细胞,以及免疫赦免部位;TRAIL的 mRNA在许多组织中呈组成性表达。

TNFR1与其配体 TNF- α 结合后,胞内段与平台衔接蛋白 TRADD (TNFR-associated death domain)相联系。TRADD募集 FADD,活化 Caspase-8;同时也募集 RIP1 (receptor-interacting protein 1)和 TRAF2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2),激活 JNK和 NF- κ B。DR3的信号通路与 TNFR1相似。

激活的 Caspase-8能在胞浆中裂解 Bid,裂解产物的羧基端片段 (tBid)转移到线粒体上,诱导线粒体释放细胞色素 c。Bid的裂解把死亡受体通路和线粒体通路联系起来,有效地放大了凋亡信号。死亡受体介导的凋亡通路见图 2。

(三) 内质网介导的凋亡通路

大量事实表明,内质网在凋亡信号处理过程中发挥重要作用,导致下游 Caspase和其他蛋白酶的激活。虽然其确切机制还不清楚,但内质网通路不同于线粒体或死亡受体介导的通路。

内质网在维持细胞内钙离子内环境稳定,以及膜蛋白的合成、修饰和折叠等方面发挥关键性作用。在几乎所有非肌肉细胞中,钙离子的储存、释放和摄取都受到内质网蛋白的调控。Caspase-12位于内质网膜,是内质网应激 (如内质网

钙离子内环境紊乱以及过量内质网蛋白积累)诱导的凋亡所必需的。内质网应激诱导 Caspase-12 表达,同时也诱导胞质中的 Caspase-7 转移到内质网表面。Caspase-7 激活 Caspase-12,然后导致细胞凋亡。

研究表明,钙离子在凋亡的调节过程中发挥重要作用。Calreticulin 是内质网腔主要的结合钙离子的分子伴侣,它具有调节细胞内钙离子的动态平衡。Calreticulin 的过表达导致细胞对 Thapsigargin 和 Staurosporine 诱导的细胞凋亡敏感性增加。此过程与线粒体细胞色素 c 释放增加有关。

虽然特定的凋亡刺激可激活三种凋亡通路中的一种,但是在某些情况下三种通路之间是相互联系的。如上所述,Caspase-8 通过切割 Bid 把死亡受体通路和线粒体细胞色素 c 通路联系起来,通过钙离子,内质网介导的凋亡通路和线粒体细胞色素 c 通路之间也存在着密切的联系。

五、细胞凋亡的调控基因

细胞凋亡受许多基因调节,其中包括多种癌基因和抑癌基因如 Bcl-2、p₅₃、fas、c-myc 等。这里就 Bcl-2 基因家族和 p₅₃ 基因的一些研究进展作一介绍。

(一) Bcl-2 基因家族与细胞凋亡

Bcl-2 是 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 的缩写,是研究最早的与凋亡有关的基因。人的 Bcl-2 基因是从与滤泡性淋巴瘤相关的 t(14-18) 染色体易位的断裂点克隆到的。在细胞凋亡过程中 Bcl-2 家族成员起着至关重要的作用。Bcl-2 家族可以分为两大类,一类是抗凋亡的主要有 Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1、CED-9 等,另一类是促进细胞凋亡的,主要包括 Bax、Bak、Bcl-X_S、Bad、Bik、Bid 等。

1. Bcl-2 家族基因对细胞凋亡的抑制作用

Bcl-2 基因主要定位在核膜的胞质面、内质网及线粒体外膜上,与膜的结合对于其发挥功能是及其重要的。线粒体膜上的 Bcl-2 至少在三个水平上发挥功能来抑制凋亡:

(1) Bcl-2 能改变线粒体巯基的氧化还原状态来控制膜定位从而调控细胞凋亡。在细胞凋亡中,线粒体的巯基可能组成了胞内氧化还原电位的传感器,Bcl-2 可能是通过抑制谷胱甘肽 (GSH) 的外泄,降低胞内的氧化还原电位,来抑制细胞凋亡的。

(2) Bcl-2 能调节线粒体膜对一些凋亡蛋白前体的通透性。Bcl-2 蛋白可能是线粒体 PT 孔道的组成成分,它在较高 pH 的条件下能形成离子通道,而

Bax则能在较为广泛的 pH 范围内形成孔道。Bax能允许一些离子和小分子如细胞色素 c等穿过线粒体膜,进入细胞质,从而引起细胞凋亡,而 Bcl-2的作用正好相反,它能封闭 Bax形成的孔道,使一些小分子不能自由通透,从而保护细胞免受凋亡。

(3) Bcl-2能将凋亡蛋白前体 Apaf-1等定位至线粒体膜上,使其不能发挥凋亡的作用。实验证明,尽管 Bcl-2与胱冬肽酶之间无亲和力存在,但当二者在细胞中同时表达时却发现它们之间有相互作用。这种作用可能是间接的,是通过第三者 CED-4来实现的。Bcl-2能与线虫中的 CED-4结合并抑制其功能,而 Apaf-1具有与胱冬肽酶结合的功能域,能参与细胞色素 c依赖的胱冬肽酶激活。这表明 Apaf-1就像线虫中 CED-4一样,一方面能激活胱冬肽酶引起凋亡;另一方面又作为接头蛋白能把 Bcl-2相关蛋白与胱冬肽酶聚集在一起,并使胱冬肽酶失活,从而保护细胞免受凋亡。

Hockenbery 等人发现 Bcl-2基因缺陷小鼠可发生两种与氧化还原有潜在联系的疾病——多囊肾和色素沉着不足,提示 Bcl-2具有抗氧化作用,它可阻止产生的 ROS通过脂质过氧化反应造成细胞损害。以后研究发现 Bcl-2的过表达可阻止细胞色素 c的释放,改变了与细胞色素 c依赖激活 caspase途径相伴的氧化还原信号,减少 ROS的生成,同时阻止线粒体电位的下降和细胞凋亡。这进一步证实了 Bcl-2具有抗氧化作用,但本身对 ROS产生无影响。

Bcl-xL只有一部分位于线粒体膜上,其嵌膜区与细菌毒素相似,可拮抗含 BH1和 BH2区基因的促凋亡作用。Bcl-2、Bcl-xL通过 BH4区直接与 CED-4/Apaf-1样分子结合,封闭其激活 CED-3功能,与 Apaf-1结合阻止 Apaf-1与 caspase-9酶原结合,避免 caspase-9激活,阻止细胞凋亡的发生。

2. Bcl-2家族基因促进细胞凋亡的作用

1993年 Olvai利用免疫沉淀和酵母双杂交筛选分析 Bcl-2相关的蛋白,发现数个 Bcl-2家族的新成员。第一个被确定的 Bcl-2同源基因是 Bax基因,它由 192个氨基酸组成,分子量为 21kD,21%的氨基酸与 Bcl-2同源且集中在 C端的保守区 BH1和 BH2。就 Bax与 Bcl-2蛋白结构上的特点和相互在细胞中的结合伙伴,有人提出一个假说即 Bax/Bcl-2异源二聚体形成的调节是细胞凋亡调控中一个非常重要的环节。研究发现 Bax蛋白有对抗 Bcl-2蛋白抑制凋亡的作用。Bcl-2/Bax两蛋白之间的比例是决定细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素, Bcl-2 > Bax,细胞趋于存活; Bax > Bcl-2,细胞趋于凋亡。因此认为 Bax是极重要的促细胞凋亡的基因之一。

酵母双杂交实验表明, Bcl-2、Bax和 Bcl-X_L组成一个凋亡调控系统:

(1) 当 Bax-Bax同源二聚体形成时,诱导细胞凋亡。

(2) 随着 Bcl-2表达量增加, Bax-Bax解聚,与 Bcl-2形成更稳定的

Bax-Bcl-2 异源二聚体时,中和 Bax 诱导细胞凋亡的作用。

(3) 当 Bcl- X_L 存在时,优先与 Bcl-2 形成异源二聚体,使游离的 Bax 形成同源二聚体,诱导凋亡。

三种二聚体稳定性大小为 Bcl- X_S -Bcl-2 > Bcl-2-Bax > Bax-Bax。这一模型或许可以解释 Bcl-2 并不抑制某些因素诱导的凋亡。1995 年发现:Bcl- X_L 与 Bax 结合,阻止其同源二聚体形成,抑制细胞凋亡,Bad 与 Bcl- X_L 形成更稳定的异源二聚体,中和其抑制凋亡的能力。这一模型与上述模型极相似,共同点是 Bax 最终导致凋亡,Bcl-2 和 Bcl- X_L 通过与 Bax 结合抑制凋亡;Bcl- X_S 和 Bad 通过 Bcl-2 和 Bcl- X_L 结合,置换 Bax 启动细胞凋亡。

(二) p_{53} 与细胞凋亡

1979 年 Linzer 等在 DNA 病毒 SV40 转染的哺乳动物细胞中发现一种与 SV40 大 T 抗原结合的蛋白,因其分子量为 53kD,故命名为 p_{53} 。1984 年 Parada 用克隆的鼠 p_{53} 基因与激活的 ras 基因共同转染细胞,成功地诱发了肿瘤。同时发现,单独转染 p_{53} 基因可以产生永生细胞,当时人们普遍认为 p_{53} 是一个癌基因,可能在细胞转化中起作用。直到 1989 年 Finlay 发现以前转染细胞所用的是突变型 p_{53} ,而野生型 p_{53} 则对细胞生长有负调节作用时,才认定 p_{53} 基因为抑癌基因。 p_{53} 基因是多种肿瘤中突变频率最高的抑癌基因,大约 60% 的肿瘤中有 p_{53} 的突变,近年来的研究表明 p_{53} 与细胞凋亡有密切关系。

1. p_{53} 的结构特点

p_{53} 基因是一个转录调节因子,现已知有 6 或 7 个基因的转录受其促进,而在细胞中至少这些基因中的部分使得 p_{53} 依赖的功能得以实现。人类的 p_{53} 基因含 393 个氨基酸,结构和功能上分成 3 个区。即:

(1) N 端酸性区 (1~75 为氨基酸),此区为高电荷区域,含有大量酸性氨基酸和个别碱性氨基酸,易形成 螺旋结构。N 末端可利用其亲水界面发挥其细胞转录调节作用以及对与其进行负性调节的蛋白相互作用。

(2) 中间疏水区 (100~300 位氨基酸),此区域主要由中性氨基酸组成,含有三个高度疏水区。这个结构直接与 DNA 相互作用。

(3) C 端碱性区 (310~390 位氨基酸),这个区域含有 螺旋卷曲结构,有很强的亲水性。这个区对蛋白酶敏感,由 9 个基本氨基酸残基组成,也容易和一些有结构特征的序列和 DNA 及 RNA 结合。 p_{53} 基因的 N 端和 C 端均位于分子表面,而中间疏水区位于蛋白分子内部,这可能与其生物学功能有关。

2. p_{53} 与细胞凋亡

p_{53} 基因不仅是一种与肿瘤发生发展相关的抑癌基因,而且参与细胞生长、分化及死亡的调控。大量的研究表明, p_{53} 在调节细胞凋亡过程中起重要作用。

一方面缺失 p_{53} 基因及其功能时细胞凋亡受到显著影响 ;另一方面 ,采用基因转移和表达技术重建 p_{53} 基因的表达和生物学活性时 ,也同样可以对细胞凋亡产生重要影响。 p_{53} 基因正常时分为野生型与突变型两种。目前认为只有野生型 p_{53} 才具有诱导细胞凋亡的作用 ,而突变型 p_{53} 则抑制细胞凋亡。有研究证明 ,将野生型 p_{53} 基因导入无 p_{53} 基因的 burkitt 淋巴瘤细胞中能够诱发细胞进入程序化死亡。将野生型 p_{53} 基因导入大肠肿瘤细胞系和肺癌细胞也均可诱导癌细胞产生凋亡。新的研究表明 ,特定的抗基因蛋白可以修饰野生型 p_{53} ,调控细胞凋亡。

突变型 p_{53} 基因抑制细胞凋亡的作用方式与 Bcl-2 抑制由 Myc 介导的细胞凋亡作用方式相似。野生型 p_{53} 诱导细胞凋亡的机制可能是 :

(1) p_{53} 是一种核内的磷酸蛋白 ,能对复杂的 DNA 损伤系统进行调控 ,起转录因子的作用。DNA 损伤使 p_{53} 表达增加 ,在细胞 DNA 损伤时 , p_{53} 转译水平将升高 ,从而促使 p_{53} 表达 ,使细胞停滞在 $G_1 \sim S$ 期之间 ,抑制细胞分裂 ,为细胞赢得修复 DNA 损伤的时间。不能得到及时修复的损伤细胞在 p_{53} 中介下进入细胞凋亡途径 ,以达到清除损伤细胞 ,抑制肿瘤发生的目的。

(2) p_{53} 基因降低内源性 Bcl-2 蛋白表达和抑制其功能。在恶性肿瘤中 p_{53} 蛋白与 Bcl-2 蛋白表达呈明显负相关。

(3) p_{53} 可作为 Bax 基因转录的直接激动剂 ,提高细胞内 Bax 蛋白的表达 ,使 Bcl-2/Bax 蛋白比例改变而促进细胞凋亡。Bax 也可作为 p_{53} 早期反应基因 (Primary response gene) ,参与 p_{53} 诱导的细胞凋亡过程。

(4) p_{53} 基因增加 CD_{95} 、 $CD_{95}L$ 基因表达 ,从而激活敏感的 CD_{95} 信号传递途径。在此途径中 ,FADD (Fas Associated Death Domain, Fas 相关死亡区)和其同系物 FLICE (ICE/CED-3 家族的最新成员)结合 ,形成细胞内 CD_{95} 相关的诱导死亡信号复合物 (DISC)。DISC 形成后 ,通过 ICE 样蛋白酶传递凋亡信号 ,催化相应反应导致细胞凋亡。

六、运动对细胞凋亡的影响

尽管目前细胞凋亡已成为医学、生物学研究中热门话题 ,但在运动医学中的研究尚不多见 ,而与运动训练有关的研究更少。细胞凋亡在运动的情况下是否发生 ? 细胞凋亡的在运动过程中 ,特别是在运动性疲劳和运动损伤过程中的作用以及在全民健身运动中的作用等 ,这些都是运动医学要研究的内容。

(一) 骨骼肌细胞凋亡的研究进展

1. 骨骼肌细胞凋亡现象

近几年医学界对骨骼肌细胞凋亡开展了一些研究。哥本哈根大学的研究人员在电镜下观察到去神经比目鱼肌出现细胞皱缩、核固缩、核周池扩大、染色质浓缩等细胞凋亡的形态学特征,但未发现明显核碎片。原位缺口末端标记(in situ nick tailing, ISNT)未发现 DNA 裂解,认为这可能是一种无 DNA 降解的细胞凋亡,但这种凋亡在正常情况下是否发生还有待证明。

Tews等则比较肯定的认为失去神经支配后的肌肉存在细胞凋亡现象。他采用末端转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记法(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)检测了切断神经的大鼠面肌,发现失去神经支配后大鼠面肌细胞出现 DNA 碎片。Oliver(1995)将新生 SD 大鼠用 2Gy 射线照射后,分别于 6、24 和 48 h 及 5 天取四肢骨骼肌;另一组新生 SD 大鼠在照射的同时腹腔注射放线菌酮($1\mu\text{g/g}$ 体重),6 h 后取材。通过电镜发现辐射 6 h 后大鼠骨骼肌部分细胞出现核固缩,通过原位末端标记可将死亡细胞与正常细胞区分开。与对照组相比,死亡细胞明显增多,并与 6 h 达到高峰,以后逐渐减少,5 天后与对照组相近。同时发现在辐射后 48 h 增殖细胞核抗原(PCNA)免疫阳性细胞数明显减少,但 5 天后较对照组有所升高。此外发现腹腔注射放线菌酮大鼠接受辐射后,骨骼肌死亡细胞数较对照组无明显增多。由此他们认为射线能引起生长过程中的肌肉细胞发生凋亡,放线菌酮可抑制这种作用,说明射线引起的细胞凋亡与活跃的蛋白合成有关。PCNA 免疫阳性细胞的减少,说明射线可破坏 DNA 的复制,而 5 天后 PCNA 免疫阳性细胞的增多,说明生长过程中的受到辐射损伤经一定时间的恢复后仍有很强的再生能力。在另外一些动物实验中,在体的和离体的肌肉在经历各自不同的刺激后,表现出典型的细胞凋亡的形态学、生物化学和分子生物学的特点。

有关运动导致的肌肉损伤是否与骨骼肌细胞凋亡有关,目前已有一些的证据证明运动性肌肉损伤与骨骼肌细胞凋亡有关。Sandri(1995)等发现经一夜自发齿轮运动后大鼠肌肉细胞被损伤,经末端标记和凝胶电泳发现 DNA 碎片,同时泛肽(ubiquitin)水平升高,认为此种运动后肌细胞中存在细胞凋亡现象。Podhorska-Okolow 等(1998)用成年小鼠进行运动性肌纤维损伤实验来对骨骼肌细胞凋亡的时间进程进行分析,他们在小鼠进行一夜轮形笼自发跑步之后发现,在进行该自发跑步之前未经历运动的小鼠组,在自发跑步后骨骼肌的凋亡细胞明显高于运动组,且在 4 天后减少。同时肌纤维中 Bcl-2 含量减少,但 Bax、Fas、ICE 和泛素随凋亡肌细胞核的变化而改变表达类型。凋亡的内皮细胞出现在跑后即刻,4 天后增加 2 倍。未经运动的小鼠在自发跑后凋亡肌细胞核和凋亡的内皮细胞数量均增加。

国内周末艾(1999)等利用大鼠不同速度的跑台训练模型上,观察到股四头肌在训练后即刻就出现凋亡的肌细胞,且随着运动速度的增加,凋亡细胞数目也

随之增加。王长青(2002)等用流式细胞仪和 TUNEL法也观察到运动过程中骨骼肌细胞凋亡增加,且和运动时间有关。

2. 骨骼肌细胞凋亡的基因调控

Yamada等用免疫组化和 Western blot方法,以抗 Fas抗体和抗 Bcl-2抗体研究了几种肌营养不良病人萎缩肌肉活检组织中凋亡相关蛋白的表达,发现经 ATP酶染色的骨骼肌型肌纤维可被抗-Fas抗体染色,并在 Western blot分析时于 450kD处出现一条带,而抗 Bcl-2抗体不能着色。提示 Fas基因的表达与型肌纤维的凋亡有关。

Bcl-2基因家族在肌细胞中的作用引起人们的注意。有人研究了人类 Mcl-1基因发现 Mcl-1多在高分化细胞的表层上皮中表达,而 Bcl-2多见于低分化细胞基底膜的內面。Mcl-1的表达在骨骼肌和心肌中较高。Bcl-2和 Mcl-1基因的表达均可抑制细胞凋亡。Tews发现大鼠面肌失去神经支配后凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bcl-XL、Bax表达处于高水平,恢复神经支配 7周后 Bcl-2表达增高,Bcl-XL、Bax表达下降。认为大鼠面肌失去神经支配后 Bcl-2的高表达有助于维持肌细胞的存活,持续增加的 Bcl-2的表达可以对抗 Bax促进凋亡的作用。

Tews还认为一氧化氮在失神经后氧化应激引起的肌细胞凋亡中发挥一定的作用。他进一步检测了一氧化氮合酶(NOS)在大鼠面肌失神经和复神经过程中的表达,发现在生理情况下,大鼠面肌中神经元型 NOS(nNOS)有一定的表达,内皮型 NOS(eNOS)表达较少,诱导型 NOS(iNOS)无表达;失去神经支配后 nNOS表达下降,恢复神经支配后 nNOS表达逐渐上升,10周后恢复到正常水平,eNOS和 iNOS表达无变化。

综上所述,关于骨骼肌细胞凋亡的研究,已有人从各个角度作了探讨,得到了一些有益的结果,但因为细胞凋亡机制尚未完全弄清,所以骨骼肌细胞凋亡研究中还存在不少问题需要解决。有关骨骼肌细胞凋亡在运动性肌肉损伤与修复中的作用和意义及如何防治运动性肌肉损伤等一系列问题尚待进一步研究。

(二) 运动与免疫系统细胞凋亡

早在 20世纪 90年代初,就有人对胸腺细胞等淋巴组织细胞在运动条件下发生细胞凋亡的情况进行了一些研究工作。Concraet等人对两次力竭运动的 Wistar大鼠胸腺细胞的凋亡情况进行了研究,发现两次力竭运动后、一次力竭运动后以及中等强度(相当于一次力竭运动强度的一半)运动,其胸腺细胞都出现典型的凋亡特征型 DNA 梯形电泳条带。而且这种凋亡发生部分地受糖皮质激素受体的介导。Li等(1999)对连续两天以 $13.8 \text{ m/min} \times 60 \sim 90 \text{ min/d}$ 的强度运动后大鼠的胸腺细胞进行了研究,观察到典型的 DNA 断裂等细胞凋亡特征,

同时,发现若运动前 7 天大鼠服用抗氧化剂 BHA (2,3-丁基-4-羟基茴香醚)可阻断运动诱发的 DNA 断裂,提示活性氧等自由基可能在运动诱发的胸腺细胞的细胞凋亡中扮演角色。

Avula 等 (1999) 用 2 月龄雄性小鼠饲喂添加含有 5% 玉米油 (CO) 或 5% 鱼油 (FO), 同时在跑台上跑步 12 周, 结果发现血浆和脾脏丙二醛 (MDA) 水平 FO 组比 CO 组增高, 但运动并不能改变 MDA 水平。FO 组的脾脏 SOD、CAT 和谷胱甘肽过氧化酶活性增加, 运动也增加 CO 组 SOD 和过氧化物酶活性, 提高 FO 组 CAT、谷胱甘肽过氧化酶活性。用有或无地塞米松 (Dex) 的 RPMI 液孵育脾细胞, 计量凋亡和坏死的细胞数后发现, FO 组比 CO 组有更高的细胞凋亡和坏死发生。结果显示 FO 增加脾细胞的细胞凋亡和抗氧化酶活性, 这可能是因为提高了脂质过氧化水平。

人血液中淋巴细胞和白细胞在运动后也表现出不同程度的细胞凋亡。Mars 等 (1999) 对 11 名自愿者进行跑步力竭运动, 分别在跑步前、力竭后即刻、24 h 和 48 h 取静脉血做单细胞凝胶电泳, 结果显示力竭后即刻有 10% 的淋巴细胞出现单丝 DNA 损害, 在其他时间点未出现。荧光显微镜检查显示, 运动后 DNA 有 3 型, 与细胞凋亡中的表型相似。3 位进行相同运动自愿者的淋巴细胞用 TUNEL 法染色并用流式细胞仪计量。结果发现, 运动后即刻有 63% 的淋巴细胞、运动后 24 h 有 86.2% 的淋巴细胞出现细胞凋亡。其结果在某种程度上说明运动诱发的淋巴细胞凋亡, 是运动后淋巴细胞减少症的原因之一。

(三) 运动与心肌细胞凋亡的研究进展

出生后的心肌细胞属终末分化细胞, 其生长异常主要表现为增生, 是一种不具备增殖能力的成熟细胞。心肌细胞凋亡在维持心脏正常形态结构方面具有十分重要的意义。过去认为, 细胞凋亡在不具备再生能力的细胞如成熟的心肌细胞、神经细胞中不再发生。但近些年的研究表明, 细胞凋亡同样存在于心肌细胞中, 并且在心脏的生理、病理发展过程中起重要作用, 被认为是心脏由代谢性变化向病理性变化发展的细胞生物学基础。心肌细胞凋亡的研究起步较晚, 其原因主要有三: 凋亡过程短暂不易发现 (持续约 1~3 h); 方法学限制; 低估凋亡在心脏疾病中的作用。

直到 1989 年, Nepomniashchikh 等观察饥饿性心肌萎缩超微结构时发现, 心肌细胞结构蛋白合成降低, 细胞数减少, 但不伴细胞核相应成比例的减少, 由此初步提出饥饿性心肌萎缩是由细胞凋亡所致。心肌细胞凋亡是在一定的生理和病理条件下, 通过一定的信号传导途径, 激活细胞“自杀”程序, 在一系列基因调控下进行的程序化细胞死亡方式。多细胞器官是通过细胞平衡增殖和死亡来维持细胞数量恒定的, 而心肌细胞是不具备增殖能力的终末分化细胞, 心肌细胞凋

亡的不断积累 其结果使心肌细胞数目逐渐减少 ,造成心肌收缩成分减少 ,从而使心脏向心功能低下和心功能不全方向发展。业已证明 ,心肌细胞凋亡普遍存在于人类心脏疾病中 ,是心脏由生理代偿期向病理发展中的一个重要事件。

1994年 Gottlieb和 Kawano等采用电镜结合 DNA凝胶电泳方法才取得了心肌细胞凋亡的直接证据。前者揭示再灌注损伤诱发兔心肌细胞凋亡 ,后者证实了心肌炎患者伴发心肌细胞凋亡。Tanaka等在培养的乳鼠心肌细胞中 ,也证明了凋亡的存在。由于方法学的进步和凋亡研究的深入 ,已在多种心脏病中发现心肌细胞凋亡的病理作用。资料显示 自发性高血压小鼠 (SHR)心脏损害与凋亡有关 ,晚期由肥厚心脏转向心力衰竭为心肌细胞凋亡所致 ;急性心肌梗塞除坏死外 ,梗塞早期和再灌注损伤也诱发凋亡 ;心肌细胞凋亡同样见于移植的心脏和右室发育不良性心脏病。

科学系统的运动训练可使心脏产生良好的适应 ,即运动心脏 ,这是心脏生理代偿变化的结果。运动心脏作为特有的高功能、高储备、大心脏 ,在竞技运动中的作用早已为人们所关注。随着大众体育的广泛开展 ,运动心脏的研究又延伸到高水平运动员以外的群体 ,并日夜受到重视。有关运动心脏的发生机制更是现代运动心脏研究的热点 ,随着细胞和分子生物学理论与技术的发展与应用 ,运动心脏的研究也越来越深入 ,尤其是心脏细胞凋亡的研究 ,对运动心脏结构和功能的发生、发展及转归又有了新的认识。

过度训练对机体造成不同程度的损伤 ,尤其是心脏作为对过度训练反应最敏感的器官 ,在过度训练或运动超负荷运动时可由生理性向病理性转变。在过度训练和运动超负荷过程中 ,心脏的容量负荷和压力负荷大大增加。大量研究已证实 ,用心肌细胞受到牵张被拉长或受到机械应力作用模拟容量超负荷和压力超负荷时 ,可以导致心肌细胞凋亡。而且在高血压疾病和主动脉狭窄的容量负荷模型中 ,也得到了心肌细胞凋亡的直接证据。在运动过程中 ,心脏存在着缺血、缺氧现象 ,在运动负荷适宜的情况下 ,由于心脏有自身的防御系统 ,适度的缺血、缺氧 ,对心脏不造成损伤。

但在过度训练和超负荷运动中 ,由于心脏存在着较严重的缺血、缺氧状态 ,心脏自身的防御系统又不能有效的发挥作用 ,而导致心脏损伤。Dipak等认为 ,心肌细胞对急性应激存在着三道防御系统的保护。第一道防御系统为细胞内各种抗氧化剂及抗氧化酶组成 ,它们包括谷胱甘肽、维生素 E、维生素 C、一胡萝卜素、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等。在细胞受损之前 ,它们通过清除氧自由基来减轻或清除氧化应激。第二道防御系统为几种脂肪分解酶、蛋白分解酶、蛋白激酶和磷脂酶 ,当细胞内抗氧化物不足或氧化应激增加时 ,会引起细胞 DNA裂解、蛋白质降解、脂质过氧化 ,它们能区别和清除损害的细胞成分。第三道防御系统为通过蛋白质的合成进行防御和修复 ,它涉及在转录水

平的基因机制 与专门的基因表达有关。

有研究表明,在过度训练和超负荷运动情况下,心肌细胞自由基产生增加,钙超载,并发生缺血、缺氧性损伤,心肌细胞与间质胶原间比例遭到破坏等,引起心肌细胞受损。在此过程中同样存在心肌细胞凋亡的情况。Cararo等和我们的研究表明,长期超负荷运动和过度训练均可引起心肌细胞凋亡增加。其机制为超负荷运动和过度训练可造成心肌细胞缺血、缺氧,产生大量的自由基,引起胞内钙超载,进而引起线粒体膜上PT孔打开,使线粒体内的细胞色素c漏入胞浆中,在Apaf-1的作用下,启动Caspase级联反应,引起心肌细胞凋亡。但其中尚有许多问题有待实验进一步证实。以上结果提示超负荷运动引起的心肌细胞凋亡可能参与了心脏实质细胞的丢失。造成心肌细胞数目逐渐减少,使心脏收缩成分减少,进而使心脏向心功能低下和心功能不全方向发展。这对于如何进一步研究为什么经过高强度运动训练后的人体远期心脏病发病率高、如何有效地防止运动超负荷对心脏造成损伤以及加强运动员的医务监督具有十分重要的意义。

综上所述 运动对细胞凋亡的影响主要表现在以下几个方面:

1. 运动导致的运动性肌肉损伤与骨骼肌细胞凋亡有关,同时可见在运动性损伤的肌纤维中Bcl-2含量减少。

2. 力竭运动可导致淋巴组织发生氧化损伤,这种损伤与剧烈运动后淋巴细胞凋亡有关。

3. 心肌细胞凋亡普遍存在于人类心脏疾病中,被认为是心脏由代谢性变化向病理性变化发展的细胞生物学基础。也是心脏由生理代偿期向病理发展的一个重要事件。

4. 在过度训练和超负荷运动情况下,心肌细胞自由基产生增加,钙超载,并发生缺血、缺氧性损伤,心肌细胞与间质胶原间比例遭到破坏等,引起心肌细胞受损。在此过程中引起的心肌细胞受损可能与心肌细胞凋亡的发生密切相关。

推荐读物

1. 赵红卫,寿好长,闫福岭.细胞凋亡.郑州:河南医科大学出版社,1997
2. 彭黎明,王曾礼.细胞凋亡的基础与临床.北京:人民卫生出版社,2000
3. 姜泊.细胞凋亡基础与临床.北京:人民军医出版社,1999
4. 叶鑫生,沈倍奋,汤锡芳,杨静华.细胞调控的探索.北京:军事医学科学出版社,1999
5. 韩贻仁.分子细胞生物学.北京:科学出版社,2001

参考文献

1. Cuibotta E, Koshland JDE. Review. Science, 1994, 266: 1926 ~ 1929

2. Steven W ,Hetts.To die or not to die:an overview of apoptosis and its role in disease. JAMA ,1998 ,279:300 ~ 307
3. 袁长青 ,丁振华 .Caspase的活化及其在细胞凋亡中的作用 .生理科学进展 ,2002 ,33(3) :220 ~ 224
4. 彭黎明 ,王曾礼 .细胞凋亡的基础与临床 .北京 :人民卫生出版社 ,2002 ,2 ~ 15
5. Hetts SW .To die or not to die:an overview of apoptosis and its role in disease. JAMA ,1998 ,279:300 ~ 307
6. Thornberry NA ,Lazebnik Y .Caspases: enemies within .Science, 1998 ,481 :1312 ~ 1316
7. Rosse T ,Olivier R ,Monney L ,et al.Bcl- 2 prolongs cell survival after Bax- induced release of cytochrome c.Nature, 1998 ,391 :496 ~ 499
8. Zhivotovsky B ,Orrenius S ,Brutugun OT ,et al.Injected cytochrome C induces apoptosis. Nature, 1998 ,391 :449 ~ 450
9. Kuida K ,Haydar TF ,Kuan Chia- Yi ,et al.Reduced apoptosis and cytochrome- mediated caspase activation in mice lacking caspase. Cell, 1998 ,94:325 ~ 337
10. HenkeIs KM ,Turchi JJ.Cisplatin- induced apoptosis proceeds by caspase- 3- dependent and- independent pathway in cisplatin- resistant and- sensitive human ovarian cancer cell lines.Cancer Res, 1999 ,59(13) :3077 ~ 3083
11. Springer JE ,Azbill RD ,Knapp PE .Activation of the caspase- 3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury.Nat.Med, 1999 ,5(8) :943 ~ 946
12. Luo X ,Budihardjo I ,Zou H ,et al.Bid, a bcl- 2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death response. Cell, 1998 ,94:481 ~ 490
13. Li HL ,Zhu H ,Xu, Chi- jie ,et al.Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondria damage in the fas pathway of apoptosis. Cell, 1998 ,94:491 ~ 501
14. Adams JM ,Cory S.The Bcl- 2 protein family:Arbiters of cell survival. Science, 1998 ,281(5381) :1322 ~ 1326
15. 付永锋 ,樊廷俊 .Bcl- 2家族蛋白与细胞凋亡 .生物化学与生物物理学报 ,2002 ,34(4) :389 ~ 394
16. Levine AJ.p₃₃ , the cellular gatekeeper for growth and division. Cell, 1997 ,88:323 ~ 331
17. Daniel PT. Dissecting the pathways to death. Leukemia, 2000 ,14 (12) :2035 ~ 2044

18. Zhou P, Chou J, Olea RS, et al. Solution structure of Apaf-1 CARD and its interaction with caspase-9 CARD: a structural basis for specific adaptor/caspase interaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(20): 11265-11270
19. Nakamura K, Bossy-Wetzel E, Burns K, et al. Changes in endoplasmic reticulum luminal environment affect cell sensitivity to apoptosis. *J Cell Biol*, 2000, 150(4): 731-740
20. Rao RV, Hemel E, Castro-Obregon S, et al. Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program. Mechanism of caspase activation. *J Biol Chem*, 2001, 276(36): 33869-33874
21. Mesaeli N, Nakamura K, Zvaritch E, et al. Calreticulin is essential for cardiac development. *J Cell Biol*, 1999, 144(5): 857-868
22. 孔建强, 赵琦. 细胞凋亡机制的研究进展. *生物技术通报*, 2002, 3: 15-18
23. Wu XX, Kakehi Y, Mizutani Y, et al. Enhancement of TRAIL/Apo2L-mediated apoptosis by adriamycin through inducing DR4 and DR5 in renal cell carcinoma cells. *Int J Cancer*, 2003, 104(4): 409-417
24. Gollapudi S, McCormick MJ, Gupta S. Changes in mitochondrial membrane potential and mitochondrial mass occur independent of the activation of caspase-8 and caspase-3 during CD95-mediated apoptosis in peripheral blood T cells. *Int J Oncol*, 2003, 22(3): 597-600
25. Podhorska-Okolov M, Sandri M, Zampieri S, et al. Apoptosis of myofibers and satellite cells: exercise-induced damage in skeletal muscle of the mouse. *Neuro-pathol Appl Neurobiol*, 1998, 24(6): 518-531
26. 周末艾, 吕丹云. 运动训练中细胞凋亡研究进展. *中国运动医学杂志*, 2001, 20(1): 65-68
27. 王长青, 刘丽萍, 李雷, 等. 游泳训练后大鼠骨骼肌细胞自由基代谢、线粒体膜电位的变化与细胞凋亡的关系. *中国运动医学杂志*, 2002, 21(3): 256-260
28. Li YS, Kuo HL, Kuo CF, et al. Antioxidant administration inhibits exercise-induced thymocyte apoptosis in rats. *Med Sci Sports Exerc*, 1999, 31(11): 1594-1598
29. Avula CP, Fernandes G. Modulation of antioxidant enzymes and apoptosis in mice by dietary lipids and treadmill exercise. *J Clin Immunol*, 1999, 19(1): 35-44
30. Azanabor AA, Hoffman-Goetz L. Intrathymic and intrasplenic oxidative stress mediates thymocyte and splenocyte damage in acutely exercised mice. *J Appl*

Physiol, 1999, 86 (6) : 1823 ~ 1827

31. Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. J Clin Invest, 1994, 94 : 1621 ~ 1628

32. Kawano H, Ulrich W, Redtenbachers, et al. Kawan Bronchial brush/cell block technique. Facilitation of the routine diagnosis of bronchial neoplasms. Acta Cytol, 1998, 42 (6) : 1409 ~ 1413

33. 郑澜, 潘珊珊. 心肌细胞凋亡的研究现状与展望. 中国运动医学杂志, 2000, 19 (4) : 410 ~ 413

34. Carraro U, Franceschi C. Apoptosis of skeletal and cardiac muscles and physical exercise. Aging Milano, 1997, 9 (1 ~ 2) : 19 ~ 34

35. 张钧, 许豪文, 杨小英. 运动对心肌细胞凋亡的影响. 体育科学. 2002, 22 (5) : 92 ~ 95

36. 张钧, 许豪文, 杨小英. 运动对心肌线粒体钙和细胞色素 c 的影响. 体育科学. 2003, 23 (2)

作者 张钧

第十六章

运动与兴奋剂

[学习目标] 正确掌握与理解兴奋剂的概念,了解兴奋剂的分类,较全面客观地认识各类兴奋剂中的代表品种对体能与运动成绩的影响,特别要充分认识这些兴奋剂对体能的负面效应与对机体造成的副作用、伤害作用和毒性作用,并通过对有关兴奋剂的运动生理学知识的学习,坚定地树立反对使用兴奋剂的正确观点和态度。

[摘要] 阐述了兴奋剂的概念,分类,以及它们的主要生理和药理效应及其作用机制;比较全面客观地分析了各类兴奋剂中的代表品种对体能与运动成绩的影响;列举了兴奋剂对体能的负面效应,对机体可能造成的副作用、伤害和毒性作用;介绍了反兴奋剂工作中违禁药物检测方面的技术程序、主要方法,以及某些兴奋剂检测领域的技术和理论的新进展。

以充分显示人类体能为特点的现代竞技体育中的激烈竞争与对抗,驱使一些运动员和教练员寻求各种手段,特别是生化药物和生理技术的帮助,来达到提高运动成绩或战胜对手之目的。

在近代的体育竞技史中,有明确文字记载的第一次应用于人体的兴奋剂事件,发生在1865年,当时发现一名荷兰运动员在横渡海峡的游泳比赛中服用了兴奋剂。1886年,一名英国选手参加在法国举行的自行车越野赛后突然死亡,经医学检查,证明他服用了过量的兴奋剂。这是世界体育运动史上首例因兴奋剂使用过量而导致运动员死亡的报告。

在日益激烈的现代竞技体育中,有目的地使用兴奋剂的现象迅速蔓延,到20世纪50年代以后,逐渐形成泛滥之势。60年代,已开始生产出针对性较强的人工合成的药物,专门用作兴奋剂。

1960年罗马奥运会上,一位丹麦自行车运动员因服用了过量的兴奋剂而暴毙途中,给现代国际体坛敲响了警世洪钟。

然而,20世纪70年代以后,兴奋剂的使用却更加普遍化,特别是类固醇药

物风靡一时。80年代中,各类人工合成的类固醇品种层出不穷,其商业品牌达数十种之多。直到1988年的汉城奥运会,兴奋剂的使用已经达到顶点,产生了轰动效应。在此届奥运会上,有6名运动员因服用兴奋剂被剥夺原先已获得的奖牌,3名金牌选手被取消资格,其中包括大名鼎鼎的短跑名将本·约翰逊。同时东欧某国的举重队因多人服用兴奋剂,而整个队伍被撵出场。

从20世纪80年代后期到90年代,兴奋剂的使用又变换新手法,开始使用遮蔽剂和内源性物质。甚至在进入21世纪后,兴奋剂的使用仍在一定的范围内流行,而且禁而不停的现象究竟在何时终极,可以说无人能够预料。

综观兴奋剂使用的历史,可以看出,它是与现代竞技体育的发展相伴而生的,兴奋剂的使用是国际竞技体育发展到一定历史阶段的畸胎,它的产生与整个社会大背景的各种因素有关,包括政治的、社会的、经济的、文化的以及竞技体育本身的诸方面因素。

这里,仅就兴奋剂的生理、药理、生化等生物学方面的问题,兴奋剂对使用者机体生理功能和运动能力的影响,兴奋剂的副作用、伤害作用与毒性作用,以及兴奋剂检测技术的进展等,进行一些介绍和阐述。

一、兴奋剂的概念

1. 对兴奋剂和使用兴奋剂的界定

兴奋剂使用和禁用的历史告诉我们,对兴奋剂和使用兴奋剂的界定并非是一劳永逸的,而是不断演变和发展的动态过程。从1968年刚开始时规定七八种兴奋剂到现在规定百余种(相关的衍生物可达千余种),可见兴奋剂的范围越来越广,或者说禁用的程度越来越严格,有些现在已经成为主要禁用和检测对象的药物,比如合成类固醇,在1976年以前还没有被列入禁用范围。

关于兴奋剂和使用兴奋剂的界定,我们可以作这样的表述:

一切运动训练和正常的营养方法以外的,旨在改变身体功能和心理状态,提高运动能力的药物、人工合成物质与特殊的生理学或药理学手段,统称为兴奋剂。

参与和准备参与体育竞技比赛的运动员及其教练员和医务人员,采用某些药物,出于非治疗性目的,或以非治疗剂量摄入体内;或用不正常途径摄入生理性物质;或用其他不正当手段,企图以运动训练和正常营养以外的方式,增强或辅助增强运动员的体能和影响运动员的心理状态,以达到提高比赛成绩和战胜对手的目的,即构成使用兴奋剂。

2. 对兴奋剂和使用兴奋剂概念的理解

从质的方面来讲,被禁用的兴奋剂首先是指那些人工提取和人工合成的物

质,现在大多数药物都是人工提取或人工合成的。

一般地说,以天然动植物形式作为食物摄入体内的物质,不属于兴奋剂范畴,虽然某些食物中可能含有一定量的属于兴奋剂性质的化学成分。

对某些介于食物和药物之间的保健营养品而言,情况较为复杂。营养品中往往含有低量的人工提取或合成的物质,使用过频或过量,可构成使用兴奋剂嫌疑。人参鹿茸类的人工制品属于兴奋剂的边缘性物质,更应慎用。

在理解兴奋剂“质”的含义时,有一点要特别注意。被称为“兴奋剂”的物质,并不能从字面上理解成是“起兴奋作用的物质”。当然有一部分是起兴奋作用的物质,但还有相当一部分并不是真正“起兴奋作用”的。比如利尿剂是稀释尿液,促进尿液排泄的;麻醉止痛剂是起感觉抑制作用的;阻滞剂是抑制心脏的。但这些都被称为“兴奋剂”。可见这里的“兴奋剂”的质的含义与药理学中的兴奋剂的质的含义是不同的。在英语中,表达“兴奋剂”这一语意的是“illegal drugs”或者“doping”,这里没有“兴奋”的意思,可直译为“违禁药物”。

兴奋剂“量”的概念具有十分重要的意义。兴奋剂中有一些本来就属于医学上的常规药品,运动员究竟是作为医疗治病使用还是作为兴奋剂用,其界限是以所摄入药物的量来划定的。一般常规治疗量的任何药物都不可能达到兴奋剂的特殊效应,也不必视为使用兴奋剂。但大剂量甚至超大剂量时,就不可能是处于治疗性目的,必然视为使用兴奋剂。

至于以兴奋剂为目的使用某些“生理性物质”,更是依赖于体内该物质的量来界定。如男运动员外源性地摄入睾酮后,内外睾酮浑然一体。这时判断的标准只能是体内睾酮的总量。如以正常男子体内的平均睾酮水平为1,国际奥委会规定的允许标准的上限为6。如超过此标准,则被视为使用兴奋剂。

使用运动兴奋剂,更广义地包括使用一切被禁用的技术、方法和手段。其最典型的例子即“血液兴奋剂”。运动员在赛前一定的时间通过异体输血或自体血液回输的方法,来增加机体的全血量、红细胞数量及Hb的含量,从而促进机体氧的运输能力,以达到增强体能,提高运动成绩的目的。在这种情况下运动员根本没有使用任何药剂,而只是输入了人体正常成分血液,而且更多的情况下是自身的血液。然而这种方法不是以治疗为目的,因此也被判定为使用兴奋剂。

3. 兴奋剂使用的特点和新动向

(1) 兴奋剂使用在体育运动项目上的相对集中性和普遍化

在20世纪50和60年代,主要的重大的兴奋剂事件多发生在田径项目上,而且多集中在力量和速度型的项目上,比如短距离和中距离的赛跑、标枪、铅球、链球和铁饼等项目。70年代后,兴奋剂的使用开始扩展到其他的力量型项目,如举重、自行车和游泳等。80年代以来,兴奋剂的使用又渗透到健美、拳击、射击、越野滑雪、跳水、滑冰、体操、划船,甚至赛车项目都出现过兴奋剂事件。

球类运动是最引人注目的体育赛事。到 20 世纪 90 年代末,可以说几乎所有的球类运动都涉及兴奋剂,包括足球、篮球、排球、棒球、橄榄球、曲棍球、手球、水球,甚至乒乓球、羽毛球和网球比赛也都进行兴奋剂检测。

当然,兴奋剂事件曝光密度最高的 4 个项目是赛跑、游泳、举重和自行车比赛。其中兴奋剂事件最严重的当数游泳,且涉及的国家最多。

(2) 兴奋剂使用品种的高度选择性和联用性

每一类的兴奋剂都有很多品种,因此选择特异性的品种成了兴奋剂使用者的嗜好。以合成类固醇为例,其生化衍生物制成的商业品牌有百种之多,较著名的也有 20 余种。为了增加兴奋剂的“效果”,滥用者不顾其副作用,而采取多种类固醇品种联用的方法,这实际上是冒着机体遭受巨大损害的危险。女运动员为了避免合成类固醇的男性化副作用,尽量选用那些所谓男性化副作用较低的类固醇品种。实际上这种选择意义并不大,只要累积性使用,就必然不可避免造成女子的男性化副作用。

(3) 使用兴奋剂与药检中的作弊

兴奋剂使用者最担心害怕的是药检,因此千方百计想在药检中作弊,以达到蒙混过关的目的。其主要方法有“时间控制法”,“稀释法”,“遮蔽剂法”等。有人采用所谓“用药时间控制法”,如某些药物被称之为“冠军的早餐”,专门在临赛前的适当时间服用;有的则在平时训练过程中使用,而到赛前必须停药,以免药检通不过。有人还专门研究药物在体内的代谢过程和药物效价的变化,以使药物效价正好在比赛时达到最高峰,而在药检时药物还未代谢或者已代谢完毕,从而能逃避药检阳性。

(4) 内源性物质作为新的兴奋剂品种

内源性物质通常是指正常机体内产生的,并在维持机体正常的生理活动中起一定作用的生物活性物质,其化学结构为多肽。前面提到的多数兴奋剂是外源性物质,机体内通常并不存在。只要在尿样中检出该物质或其代谢产物,就证明使用了该兴奋剂。内源性物质则不同,一般情况下尿液中已有该物质的原型或其代谢产物。如外源地使用内源性物质,尿液中该物质的原型及其代谢产物虽然有所增多,但难以判断是原来就有的,还是外源性摄入的。兴奋剂使用者正是钻了这个空子。人们用高科技生产出一些内源性物质,然后再外源地摄入体内,使药检者难以确定是否用了兴奋剂。

二、兴奋剂的分类及其主要生理与药理作用

1968 年反兴奋剂运动刚开始时,国际奥委会规定的违禁药物为 4 大类,随

后逐渐增加,目前已达7大类。虽然在分类时的表述有所不同,但基本上是按照这些物质的药理作用来分类的。

1. 刺激剂

这类药物按药理学特点和化学结构可分为以下几种。

(1) 精神刺激药

主要包括苯丙胺和它的相关衍生物及其盐类。

(2) 拟交感神经胺类药物

这是一类仿内源性儿茶酚胺的肾上腺素和去甲肾上腺素作用的物质,以麻黄碱和它们的衍生物及其盐类为代表。

(3) 咖啡因类

此类又称为黄嘌呤类,因其带有黄嘌呤基团。

(4) 杂类中枢神经刺激物质:如胺苯唑、戊四唑、尼可刹米和土的宁等。

刺激剂是最早使用,也是最早禁用的一批兴奋剂,也是最原始意义上的兴奋剂,因为只有这一类兴奋剂对神经肌肉的药理作用才是真正的“兴奋作用”。20世纪70年代以前,运动员所使用的兴奋剂主要都属于这一类。1960年罗马奥运会和1972年慕尼黑奥运会上所查出来的使用兴奋剂有苯丙胺、麻黄素、去甲伪麻黄碱和尼可刹米。

2. 麻醉止痛剂

这类药物按药理学特点和化学结构可分为两大类。

(1) 哌替啶类

杜冷丁、安诺丁、二苯哌己酮和美散痛,以及它们的盐类和衍生物,其主要功能性化学基团是哌替啶。

(2) 阿片生物碱类

包括吗啡、可待因、狄奥宁(乙基吗啡)、海洛因、羟甲左吗南和镇痛新,以及它们的盐类和衍生物,其化学核心基团是从阿片中提取出来的吗啡生物碱。

作为运动兴奋剂使用的麻醉止痛剂,在药理学上主要是指镇痛药一类,而不包括真正意义上的临床麻醉剂,比如乙醚和巴比妥类。因为临床麻醉药的作用对中枢神经的抑制作用很强,可使整个人体或局部的意识、感觉和反射活动逐渐减弱或消失,骨骼肌松弛,或部分松弛,这显然是不利于竞技运动的,但镇痛药在发挥镇痛效应的同时,并不影响其他感觉,也不丧失意识,更不降低运动能力,因此被用于作为兴奋剂在体育比赛中不乏其例。

3. 合成类固醇

作为兴奋剂使用的合成类固醇,其衍生物和商品剂型品种特别繁多。这是目前使用范围最广,使用频度最高的一类兴奋剂,也是药检中的重点对象。国际奥委会只是规定了一些主要品种,但其禁用谱一直在不断扩大。此类物质的另

一个较完整的名称是促蛋白合成雄性激素类固醇,又往往被简称为蛋白合成激素或同化激素。其核心化学基团是带有环五烷高氢菲的甾体结构。在实际使用的合成类固醇中,多数是雄性激素的衍生物。

合成类固醇在作为兴奋剂使用时的主要动机是其促进肌肉蛋白合成与增强肌肉力量的作用。迄今为止,在已被检测出尿样阳性的运动员中,大部分都是服用了类固醇制剂。在1984年第23届洛杉矶奥运会上,被检出兴奋剂阳性的12人中,就有11人是使用了合成类固醇,而在1996年的亚特兰大奥运会上,所检出的尿样阳性者则全部是服用了类固醇。

4. 利尿剂

利尿剂是国际奥委会1988年新增加的一类禁用药物。利尿剂按照其化学结构分为好几族,有噻嗪类、磺胺类、醛固酮类、喋啶类和吡咪类等。这类药物的临床效应是通过影响肾脏的尿液生成过程,来增加尿量排出,从而缓解或消除水肿等症状。运动员在非医疗原因下使用利尿剂主要出于三种原因。

(1) 通过快速排除体内的水分,减轻体重,间接提高运动竞争能力:在按运动员体重分不同级别的竞赛项目中,在赛前大剂量使用利尿剂,以便通过人为地造成体内水分的丢失来减轻体重,以确保能参加低体重级别的比赛,这实际上等于间接提高了运动竞争能力。

(2) 在增加尿量的同时,稀释了原来进入尿液中的兴奋剂或兴奋剂代谢产物的浓度,以此来造成药检的假阴性结果。

(3) 加速其他兴奋剂及其代谢产物的排泄过程,从而缓解某些副作用。

5. α -阻断剂

体内许多代谢过程的调节,都有儿茶酚胺激素(主要是肾上腺素和去甲肾上腺素)的参与。这类激素要与细胞膜上的特异性受体相结合后才能发挥其生理作用。这些受体广泛地分布在体内多种器官上,如气管、心肌、肝脏、胰脏、脂肪组织、血管和骨骼肌等。而从总体上这些受体可以分为两大类,一类为 α 受体;另一类为 β 受体。肾上腺素和去甲肾上腺素与不同类型的受体结合后,其作用的效果不同。当这类激素与 α 受体结合后,可以产生外周血管扩张,心率增加,气管扩张、脂肪动员和糖原分解等效应。

所谓 α 阻断剂是指在结构上与肾上腺素或去甲肾上腺素相似,因而能竞争性地取代肾上腺素或去甲肾上腺素,与某些器官组织的 α 型受体结合,但又不产生 α 型作用,从而能阻断肾上腺素和去甲肾上腺素的作用,故称为 α 型肾上腺素阻断剂,简称 α 阻断剂。

α 阻断剂是由异苯基仲胺和芳香环组成的一类药物,可分 α_1 、 α_2 两个亚型。此类药物在临床上被用于治疗高血压与心律失常等,有心得安、心得平、心得宁、心得舒和心得静等。这类药物是1988年国际奥委会决定新增加的禁用兴奋剂。

因为其作用以抑制性为主,故在体育运动中使用的范围和普遍性较小。

6. 血液兴奋剂

血液兴奋剂 (Blood doping), 又称为血液红细胞回输技术 (Technique of red blood cell reinfusion)。较早期的血液兴奋剂方法是在 20 世纪 40 年代开始的, 采取异体同型输血。而后来实际使用的是自体血液回输。

一个人的平均总血量大约是 4 500 ml, 相当于每千克体重 60 ~ 80 ml。一般健康成人的造血机能很强。如果一次性地抽出 200 ~ 300 ml 血液, 造血器官的血液再生功能可使血浆蛋白浓度在一昼夜之内迅速恢复, 红细胞数量和血细胞压积以及血红蛋白浓度在适当的营养条件下, 可在 3 ~ 4 周内完全恢复。

用血液回输来提升机体的血液生理指标, 一般一次性回输的血量至少要在 900 ml 以上, 才能起到实际效果。因此自体血液回输时, 都是在预先相隔一定间隔时间的情况下, 分两次各抽出 450 ml, 进行冷冻保存, 然后在适当的时候, 将两次抽的血加在一起, 在做一次性回输。其目的是为了增加血液中红细胞的数量和血红蛋白的浓度, 以增强血液的携氧能力。有报道说, 血液回输引起的红细胞数量等血液指标的升高, 可延续 3 个月之久。

在 1988 年的汉城奥运会上, 国际奥委会把血液兴奋剂正式列入禁用范围。

7. 内源性肽类激素

内源性肽类物质通常是指正常机体内产生的, 并在维持机体正常的生理活动中起一定作用的生物活性物质, 并大多以激素的形式存在于体内, 其化学结构为多肽。用于兴奋剂的内源性肽类物质主要有以下几种。

(1) 人体生长激素 (hGH)

生长激素是一种具有很强种属特异性的肽类激素, 只有灵长类及其以上动物的生长激素才对人体有效。hGH 是由人体脑垂体腺上皮的嗜酸粒细胞所分泌的激素。其化学结构是一条由 191 个氨基酸组成的单链肽, 分子量为 21 700 ~ 22 005。整个分子由大小 2 个环构成, 并在 53 和 165 位及 182 和 189 位处由半胱氨酸之间的 2 个二硫键相连接, 其 N 端的氨基酸为其生物活性所必需, 而 C 端的氨基酸可能起着保护其在循环中不易被破坏的作用。有依据认为, hGH 的活性部分可能是一个含有 100 个左右氨基酸的肽核。

目前生产 hGH 主要是通过两种方法。一是从人的尸体中摘取脑垂体作材料, 进行人工提取。人脑垂体中生长激素的含量只占干重的 4% ~ 8%, 从人的一个脑垂体中最理想的情况下也只能制得 3 ~ 5 mg 的 hGH。另一种是用基因方法生产, 成为重组人类生长激素 (rhGH)。这两种方法的代价都很高, 生产量也不大。

hGH 能增加氨基酸和蛋白质的合成, 而减少尿中的尿素、肌酸和氮的排出量, 从而引起机体氮的正平衡。hGH 作为兴奋剂使用时, 其主要的生理作用是促进肌肉蛋白的合成, 增加骨骼肌的收缩力和加速脂肪的分解。

(2) 胰岛素

胰岛素由胰岛组织的 B 细胞所分泌。其化学结构是两条肽链由两个二硫键相连,含有 21 个氨基酸残基,如将二硫键拆开将使其失去活性。人胰岛素的分子量是 5 808。胰岛素是促进合成代谢,维持血糖正常水平的主要激素之一。在作为兴奋剂时主要是利用其促进蛋白质合成的作用。它可以作用于蛋白质合成的各个环节,还能抑制蛋白质的分解,使氨基酸用于合成蛋白质。因此蛋白质有利于机体的生长。国际奥委会在 1998 年 4 月首次把胰岛素列入禁药名单,以防止运动员依赖这种物质来增加肌肉的力量,但患有糖尿病的运动员不受此限制。

这里特别要强调胰岛素与生长激素的协同作用。研究证实, GH 在体内的生理作用主要是通过胰岛素样生长因子 (IGFs) 作为媒介来完成的,尤其是人胰岛素样生长因子-1 (IGFs-1),并认为 GH-IGF 轴在调节机体生长和代谢方面起着十分重要的作用。IGFs 是一类在结构上类似于胰岛素原的多肽物质,包括有 IGFs-1 和 IGFs-2 两个亚类。前者是由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,在进化上程度不高,人、猪和牛的 IGFs-1 完全相同。IGFs-1 既具有胰岛素样作用,又可促进细胞的分化与增殖。在血液中大多数的 IGFs-1 是与其结合蛋白以复合物的形式存在。生长激素的作用主要是通过 IGFs-1 来介导的,因为其促蛋白合成作用是以与 IGFs-1 受体结合的形式来表现的。

适宜的营养,特别是足量的蛋白质的摄取是维持正常的 IGFs-1 的结合蛋白水平所必需的。但高强度、长时间的运动所导致的负氮平衡回显著地减少血清中 IGFs-1 及其结合蛋白的浓度。

(3) 红细胞生成素 (EPO)

EPO 又称促红细胞生成素 (EPO),是一种主要由肾脏分泌的,对调节红细胞生成有较强特异性的激素,165 肽,其分子量为 45 000。EPO 一般存在于血浆中,其主要代谢器官是肝脏,只有极少量有尿液中排出。EPO 可以通过促进骨髓对铁的摄取和利用,加速 Hb 的生成,增加红细胞数量;EPO 能促进骨髓内的原始血细胞快速增殖,分化,成为原始红细胞,再促进有核红细胞的有丝分裂,并使之成熟,发育为无核红细胞,同时促进骨髓内的网织红细胞及成熟红细胞释放入血。耐力运动员滥用 EPO 已成为新的兴奋剂发展趋势。

(4) 促性腺激素

广义的促性腺激素包括卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 和绒毛膜促性腺激素 (HCG) 均为 200 肽以上。这 3 种激素都属于糖蛋白,有蛋白中心及糖链组成。人的 FSH、LH 和 HCG 均由 α 和 β 两个亚基组成。前两种的 α 亚基都是 89 肽,且 α 亚基的氨基酸序列相同,而 β 亚基均是 115 肽,其氨基酸的组成和序列不完全相同。HCG 的 α 亚基也与后两种的相似,只是在 N 末端多 3 个氨基酸。HCG 的生物活性由 β 亚基决定。如果不包括糖基,作为蛋白中心的 HCG,

其 亚基为 92 肽,分子量为 10 200,而 亚基为 147 肽,分子量为 15 500。以上 3 种激素,如单独的 亚基或 亚基,均无生物活性,必须两者结合,才有活性。因为这 3 种激素的化学结构非常相似,往往能与相同的受体结合,所以互相之间有类似或交叉效应。

HCG 作兴奋剂使用较为普遍。其主要生理作用是提高雄性激素的水平。给男子注射 HCG 后,HCG 与睾丸间质细胞上的受体结合,刺激睾酮的合成与分泌。使用 HCG 还可防止使用类固醇兴奋剂所产生的使睾丸萎缩的副作用,故而受到使用者的青睐。1987 年有人采用放射免疫测定法对 740 份运动员尿样进行检测和分析,发现有 21 份尿样的 HCG 含量大大超过正常水平,从而促使国际奥委会决定禁用 HCG。

三、兴奋剂对体能的影响

关于兴奋剂对体能影响的评价,一般来源于两方面:一是使用了兴奋剂的运动员自己的描述,二是对兴奋剂作用的生理生化和药理学研究。大多数兴奋剂使用者的描述往往具有主观夸大和心理盲从的成分,很难作为科学依据。而对兴奋剂的生理生化和药理学研究则提供了几乎截然相反的两种结论。以下先以刺激剂、合成类固醇与 阻断剂为例来分析它们在人体运动过程中的作用,然后再总结兴奋剂对体能与运动成绩的影响。

1. 关于刺激剂

如对刺激剂中的咖啡因,有实验报告提出,咖啡因不仅能增强心肌收缩力,而且还能增强腿部肌肉的爆发力。还有人观察到,咖啡因能提高应变能力、增强注意力的集中性以及缩短反应时。1985 年美国一项实验提示,咖啡因能在一定的条件下提高视觉和听觉接受刺激的反应速度,从而能改善灵敏素质。相当一些实验依据表明,咖啡因有利于促进体内的脂肪动员和利用,增加耐力运动时脂肪供能的比例,从而节省体内的糖原消耗,以延长糖供能的时间。还有人观察到,在咖啡因用于举重、投掷等爆发力项目比赛中,能产生一定的增进力量和功率的效应,可能使运动员超常地发挥其体能潜力。还有实验得出这样的结果,即在 2 小时等动性的自行车功量计测定之前给予受试者 500 mg 咖啡因后,其完成的工作量增加了 7.4%。研究者据此认为咖啡因如用于马拉松、公路自行车、越野滑雪以及竞走等项目中,可有利于耐力的发挥。

关于苯丙胺的作用,也有类似的情况。有人报告,运动员使用苯丙胺后,心血管系统的耐力和肌肉耐力,以及速度、力量和反应时均有明显的提高或改善,并分析说,这种效应的原理是苯丙胺作用于网状活化系统,为机体运动能力的动

员提供了醒觉背景,等于加强了交感神经系统的应激性。同时它还能增加脑组织的摄氧量,使肌糖原和肝糖原的分解加速,肌肉小动脉舒张,从而增加肌肉运动时的能量摄取。甚至有人观察到,使用苯丙胺后运动员在跑台上跑到力竭的时间延长 4.5%,最大乳酸值可增加 10%。

然而,另一部分学者认为,苯丙胺对体能的正性作用并不肯定,依据不充分,而且因为多数实验没有设立对照组进行比较,所以缺乏科学性。多数研究者认为,苯丙胺对运动能力的提高作用主要是起了安慰剂的心理作用。另外,一些设有严格对照组的实验研究则比较一致地得出结论,认为苯丙胺对运动员的最大摄氧量,最高心率,最大通气量,呼吸商,氧脉搏,二氧化碳产量以及通气当量等运动生理学指标都没有明显的作用。在运动实践中,反而有报道说,由于大剂量使用苯丙胺,运动员在做动作时常有失控现象,产生动作和技术变形,影响运动成绩的发挥。而更微观的实验显示,大剂量使用苯丙胺后,运动员临场前的神经肌肉传导有受阻现象。

2. 关于合成类固醇

在作为兴奋剂使用时,合成类固醇的生理生化和药理作用主要表现为类似雄性激素的效应,包括以下一些方面。

(1) 对身体成分的影响

长期使用类固醇,导致体内氮保留,造成肌肉重量的比例增加,脂肪丢失,因此体脂比例下降,瘦体重增加,有利于发挥更大的肌肉力量和爆发力。其肌肉增加的部位是躯干,特别是颈、肩、胸和臂部。

其促进肌肉蛋白合成的可能机制是刺激肌细胞中的特殊分子结构,触发细胞中蛋白合成的基因过程,激活蛋白合成的酶系统,加速合成速度,抑制蛋白质的分解,增加肌细胞膜对氨基酸的通透性,更多地获取合成蛋白质的原料。

外源性地使用雄性激素,在一般剂量下,对正常男子的作用并不显著,但对雄性激素分泌不足的男子或对正常女子,则可产生较显著的促进蛋白质合成的作用。特别是对女子使用雄性激素合成类固醇,效果更为强烈。

在雄性激素增加肌肉重量与体积的问题上,还存在一些争议。

(2) 对红细胞生成的影响

雄性激素对红细胞和 Hb 的生成有强烈的刺激作用。雄性激素与肾脏的相应受体结合能促使促红细胞生成素的分泌,使红细胞数量和 Hb 的含量增加。雄性激素还可以直接作用于骨髓,刺激造血功能,产生更多的红细胞。而红细胞及 Hb 的含量增加,通常被推理为有利于耐力的发挥。同样,这通常也只对女子和雄性激素分泌不足的男子有效。

(3) 对能源物质的影响

有报道认为,雄性激素可使肌糖原储量增多,动物实验表明,睾酮能对运动

后出现的肌糖原超量恢复起调节作用。雄性激素能减少尿肌酸的排出量,使肌酸保留在体内合成磷酸肌酸的机会增多。

(4) 对神经传导和肌肉收缩的影响

雄性激素可改善神经肌肉接头的营养状况,使神经末梢的乙酰胆碱更容易释放,加速神经与肌肉间的信息传递,有利于运动单位的募集。雄性激素能增加肾远曲小管对钙的重吸收,保留体内钙离子,间接对肌力的维持和增强有利。

(5) 对最大吸氧量与无氧能力的影响

在这方面尚有争议。多数证据表明,类固醇使用后并不产生比单独的有氧训练更好的正效应,即并不改善最大吸氧量。但雄性激素能使快肌比例有所增大,以及使磷酸化酶活性增强,有利于无氧能力。

(6) 与运动负荷的关系

负荷量较大时,特别是瞬时负荷量较大时,血浆睾酮的浓度较大,机体分泌睾酮的能力也较强。国内研究指出,举重运动员睾丸体积大于乒乓球运动员的,而乒乓球运动员睾丸体积又大于游泳运动员的;举重运动员的睾丸体积与举重者的力量大小呈正相关,特别是蹲举成绩。

(7) 与耐力的关系

运动开始后 15 min 至 1 h,血浆睾酮上升。但大强度与长时间力竭性运动后血浆睾酮水平下降,又反过来限制体能的发挥,并造成疲劳。有人认为,运动后恢复期雄性激素补充不足是疲劳后恢复缓慢的原因之一,可用合理补充类固醇激素的方法,加速运动性疲劳的消除。

(8) 合成类固醇

合成类固醇的使用范围相对集中在速度力量性项目,如举重、短跑、健美、摔跤、柔道、投掷、自行车、游泳和橄榄球等。

3. 关于 阻断剂

阻断剂用于兴奋剂的首要效应就是缓解外周神经肌肉的过分紧张状态,这是射击运动员希望得到的作用。

让受试者在早晨口服 50 mg 阻断剂美多心安(美托洛尔, Metoprolol),并在上午进行射击训练前 2 小时再服 100 mg,然后开始进行 2.5 米标准手枪射击。按这种方法实施的训练组与不服药的训练组相比较,服药组的射击成绩有明显提高。而且水平越高的运动员,成绩提高的幅度也越大。其原因被认为是,阻断剂抑制了通常情况下手平举时产生的不随意性颤抖,使射击运动员持枪平举的稳定性提高了,从而增加了瞄准的能力。从生理药理上讲,阻断剂能抑制肌肉的颤抖和多汗等,对外周的紧张状态是有效的。

然而,服用 阻断剂后进行渐增负荷的亚极量实验表明,受试者的最大吸氧量从 3.79 L/min 降至 3.26 L/min,无氧阈降低 75%,最大心率由 193 次/min 降

至 142 次/min, 其药理作用的机制, 一般认为是 阻断剂抑制了交感神经系统, 使心率下降, 心输出量随之减少, 因此最大吸氧量出现明显降低。动物实验提示, 阻断剂抑制了肝外糖原的分解。而肌肉在剧烈运动中需糖量增加, 如肝外糖的利用受阻, 势必诱发类似低血糖的症状。口服 100 mg 阻断剂后, 在活动跑台上进行力竭性亚极量运动, 速度为 22 km/h, 坡度为 7.5% 时, 可测得受试者血糖比对照组有所下降, 可见不利于耐力运动。阻断剂还具有降低运动过程中能源物质代谢率的作用, 并抑制磷酸肌酸的利用。

关于 阻断剂对运动过程中的血乳酸、肌乳酸影响的研究结果表明, 它能减慢乳酸的转运和清除速率。这样会导致无氧运动时, 肌肉中的乳酸排除不畅, 形成肌乳酸的堆积。

运动员口服 阻断剂之后进行最大肌力测试, 结果提示, 与不服药的对照组相比, 服药组的肌力平均降低 4% ~ 6%。不同类型的肌纤维对 阻断剂的敏感性不同。慢肌纤维中 受体的密度分布比快肌纤维中高, 因此它比快肌纤维对 阻断剂的敏感性更高。慢肌含量高的受试者在最大肌力测定和 200 m 跑的实验中的成绩, 受 阻断剂影响而下降的幅度, 比快肌含量高的受试者要大。在一项 30 s 内最大强度自行车运动的平均输出功率测试中发现, 60% 最大功率的持续时间可以被 阻断剂缩短, 实际上反映了 阻断剂降低了肌肉高强度的主动收缩的时间。而体现有氧能力的最大摄氧量, 体现有氧耐力的 3 000 m 跑的成绩, 也都会因服用 阻断剂而有明显的减低。

这些实验结果与理论分析表明, 阻断剂严重有碍机体的无氧耐力、静力耐力、有氧能力和有氧耐力的正常发挥, 使肌肉对疲劳的敏感性大大增加, 这对几乎所有的力量和耐力型项目的运动成绩都只能是负面效应。

4. 对兴奋剂作用与效应的总体评价

(1) 兴奋剂对运动员体能的生理与药理作用

兴奋剂对人体具有一定的生理药理效应, 特别是在充分的营养和高强度训练的条件下, 对运动员的体能有一定的增强作用, 或对某些专项运动能力有一定的提高和辅助作用。然而, 这种作用仅仅是单一性的, 不具有协调型和整体性。有时, 往往某种兴奋剂对某一种体能有正性作用, 而对另一种体能则起负性作用。而运动成绩的提高有赖于多种体能协调所表现出来的综合与整体能力。

(2) 兴奋剂对运动员的心理作用

一些设计较严密的实验研究指出, 关于兴奋剂增强体能的报告中大部分带有极大的片面性, 有过分夸大其正效应之嫌, 因为有的实验设计不够合理严密, 缺少必要的对照组作比较。

较有说服力的双盲实验证实, 兴奋剂的心理作用大于生理作用。在实验中, 兴奋剂和无药理作用的安慰剂同样起到了增强运动员体能发挥的正效应。在观

察许多兴奋剂促进体能效应的表面现象时,不能排除心理因素的背景。

(3) 兴奋剂对运动员机体的损伤作用

兴奋剂对运动员体能的所谓正性作用,即使有,也是暂时的,只出现在用药过程中的一定阶段,而其对运动员的身体健康和体能造成的不可避免的副作用和慢性损伤,却是长期的、恶性的,甚至对运动员的远期健康和体能产生摧毁性的破坏。

四、兴奋剂对机体的毒副作用

1. 刺激剂

大量服用刺激剂导致过分激动、焦躁不安、入睡困难、睡眠浅,影响运动员休息和体力恢复,甚至心率增加过快,出现心律不齐,诱发室性早搏,引起胃肠道黏膜弥漫性损伤,诱发溃疡或使原来的溃疡加重,使呼吸浅而快,不能提高 $V_{O_{2max}}$ 。

大剂量的刺激剂很容易产生毒性作用。如一次服用 30 mg 的咖啡因或 5 倍治疗量的麻黄碱,会引起心力衰竭和呼吸衰竭。因过量使用刺激剂而导致运动中突然毙命或尿检阳性而取消奖牌的不乏其人。

刺激剂具有成瘾性,特别是可卡因等本身就属于毒品类物质。停止使用后还会出现戒断综合征。

2. 麻醉止痛剂

以所谓“预防损伤性疼痛”为目的大剂量使用镇痛药物,人为地提高运动员神经感觉的痛阈,强制性地抑制或消除痛觉的感受、传导和分析,反而会降低运动员机体的损伤预警系统,造成运动员在运动中盲目地承受过大的负荷强度,从而诱发机体更深层更严重的伤害,最终对运动员的体能产生摧毁性的影响。

此类药物在产生药效的早期,能引起服用者的幻觉和错觉,使服用者作出超越自己能力范围的动作,或者造成机体损伤,或者过分消耗体能,导致后来的运动能力下降和身体的虚弱。

大剂量使用麻醉止痛剂实际上也是吸毒的一种形式,因此会出现中毒症状,如瞳孔散大、心跳加快、中枢过度兴奋,转为昏迷和呼吸抑制。

麻醉止痛剂是典型的成瘾性物质。在正常生理状况下,体内的吗啡受体需要有一定比例的数量与内源性吗啡样物质相结合。未被占领的受体成为闲置受体(Spare Receptors)。SR的比例应该适当,过大或过小都会引起一定的反应,而产生主观或心理的不适。大量外源性吗啡物质进入体内后,使SR数目下降,导致受体对配体的敏感性下降,即耐受性增加,对第二次进入的配体的需求量增加,这样的恶性循环就导致了成瘾性。而戒断时,大量配体发挥作用后从受体上撤出,又没有新的补充,造成SR数目过多,比例失当,形成各种主观感觉不适的

戒断症状(尼古丁的成瘾性原理相同)。

3. 合成类固醇

(1) 引起运动系统的损伤

合成类固醇对骨质的钙化作用较强,青少年运动员使用后易引起长骨两端骨骺过早地钙化,过早地融合,而影响生长发育。合成类固醇使用后肌肉体积重量增加较快,而肌腱韧带等相关组织并没有相应地增强和加固,这使得运动员在剧烈运动时,肌肉与韧带和肌腱之间的张力不平衡,不协调,极易引起肌腱与韧带的撕裂、断裂,甚至骨折。

(2) 诱发心血管循环系统疾病

长期使用合成类固醇会使体内脂质代谢异常,血液中胆固醇和胆红素增多,造成高密度脂蛋白减少,而低密度脂蛋白增多,从而诱发动脉粥样硬化、高血压、冠心病、心肌梗塞和脑血管破裂等疾病。研究报告指出,在服用大剂量合成类固醇的运动员中,普遍发现胆固醇和甘油三酯的指标超过正常值,有的甚至达到正常值的2倍。从运动员死亡的回顾性调查资料中可以看出,从事力量性训练的运动员,参加过10~20年以上的竞赛活动,而经常使用合成类固醇者,死于上述疾病的比例很高。一些动物实验也证实,大剂量或经常地使用合成类固醇,可以通过电子显微镜观察到其心肌纤维和线粒体等结构出现明显的病理变化。

(3) 严重损害肝脏功能

长期使用合成类固醇造成肝细胞的破坏,谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素、黄疸指数、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酸激酶等指标升高。在一项69人承认服用过合成类固醇的运动员的调查中发现,80%出现了肝功能异常。在使用过合成类固醇的动物和人体上进行的肝脏组织切片检查,已发现了肝结构的明显病变,包括肝淤积、胆汁受阻、紫癜性肝炎、中毒性肝炎和肝脏肿瘤。美国曾特别报道一名26岁的健美运动员使用了4年以上的各种合成类固醇,最终死于肝癌。

(4) 破坏体内代谢和电解质的平衡

使体内糖、脂和蛋白质的代谢紊乱,诱发面部痤疮、脱发症、多毛症、血糖过高,刺激皮脂腺的活动,造成皮脂腺堵塞,引起感染。类固醇还能形成类似醛固酮的效应,导致水钠的潴留,引起局部水肿等。

(5) 破坏内分泌和生殖系统

对男子的不良作用是改变睾丸的形态结构,如睾丸间质细胞萎缩,体积变小。在功能上抑制精子的生成,使其数量减少、形态异常,严重时精液中无精子,并诱发前列腺疾病。有报道称,停用合成类固醇6个月后,睾丸形态异常仍无任何恢复。这提示病理变化的不可逆性。一名前苏联医生在曾服用过合成类固醇的退役运动员中检查出200人左右患前列腺癌。在过大剂量服用雄性激素的情况下,体内积蓄过多的雄性激素可以转化为雌激素,这在男性可能会引起诸如乳

房发达及乳头疼痛等女性化的症状。

合成类固醇对女性会使排卵活动受到障碍和女子不育症,雄性激素能引起严重的男性化作用,并伴有第二性征的改变和心理变化。外源性激素的使用必然导致内源性激素分泌的相对抑制,使女子体内黄体生成素、卵泡刺激素和雌孕激素的血浆水平降低。

(6) 其他副作用

长期或大剂量使用合成类固醇,还可能诱发面部痤疮、脱发症、多毛症、嗓音变粗、血糖过高和肾功能受损的表现。其所以能引起痤疮,是因为雄性激素有刺激皮脂腺活动的作用,易造成皮脂腺分泌过量,导致皮脂排泄受阻和继发感染。

(7) 成瘾性

合成类固醇虽然不是典型的成瘾性药物,但作为兴奋剂使用时,也会产生成瘾性问题(抗药性的恶性循环所致)。

(8) 合成类固醇副作用的特点

在于其长期潜伏性。一般在用药后的短时间内,副作用不太明显,甚至正性作用大大超过或掩盖了副作用。但合成类固醇的远期副作用非常大,因为它主要是通过影响内分泌系统而产生作用的,而内分泌系统是体内的慢反应系统,所以要相当一段时间后才能体现出来。而且一旦这种副作用表现出来,情况便十分严重,往往是不可逆的。在实际的例子中,确实多数合成类固醇的副作用都是在用药几年后才出现的,甚至到二三十年后出现。大多数合成类固醇副作用的实例都是在退役的运动员身上发现的。

4. 阻断剂

(1) 降低有氧能力

一项负荷渐增实验报告表明,使用 阻断剂后,受试者的最大吸氧量从 3.79 L/min 降至 3.26 L/min 。还有人证实,使用 阻断剂后,最大吸氧量普遍减少约 5%,而无氧阈降低 75%。

(2) 降低无氧能力和爆发力

运动时肾上腺素受体的激活可使机体的代谢反应向有利于 CP 利用的方向进行,而 阻断剂却阻止这种作用,使 CP 的利用减少,同时还会减低糖酵解酶的活性,使血乳酸降低(肌乳酸浓度并未降低,说明出现了肌乳酸排出困难),导致无氧能力下降。

(3) 阻断剂

可对抗肾上腺素能神经对支气管的扩张作用,引起支气管痉挛,造成哮喘病运动员呼吸困难与血压下降。

5. 利尿剂

运动员以兴奋剂目的使用利尿剂后,往往使运动能力有所下降,这是电解质

紊乱对肌肉代谢产生的不利影响所致。大量的钠钾离子随尿液排出对神经肌肉兴奋性产生了抑制效果。不利于运动能力的发挥。

6. 血液兴奋剂

血液中红细胞增多会使血液黏稠度增加,血流速度减慢,对循环的动力学可能产生不利的影响。

7. 内源性肽类物质

(1) 生长激素

Yarasheski等 1992年应用双盲对照法研究了 21 ~ 25 岁的正常男子,注射 rhGH 的实验组和无注射的对照组均进行抗阻训练。结果表明,实验组瘦体重和水潴留都比对照组有显著的增加。研究者指出,这种增加是由于水潴留、器官蛋白质、结缔组织和非肌肉蛋白合成增多所致。外源性使用生长激素的副作用包括不可逆的软组织肿胀和骨性突出症,关节炎,肢端肥大症,皮肤硬化症,多毛症,皮脂腺分泌过量,多汗,外周性神经炎,心、肝、脾、肾和腮腺等内脏肥大或肿大,结肠息肉,冠心病、心肌病和高血压等心血管疾病,以及葡萄糖耐量下降和糖尿病等。其中最常见的是肢端肥大症和糖尿病。特别是当生长激素与合成类固醇联合使用会使其副作用产生叠加。同时,在外源性使用 rhGH 后,体内会产生抗生长激素抗体,从而引起对内源性生长激素效应的干扰,还能影响甲状腺素和促皮质激素的功能性平衡。

(2) 胰岛素

胰岛素在作为兴奋剂使用时,会诱发生长激素的释放,因而能同时产生生长激素的副作用。胰岛素本身在使用不当或过量时发生的副作用包括肌肉震颤,激动、焦虑和多汗,体温过低,虚弱,心肌梗塞等心血管问题,过敏性休克,胰岛素惊厥,以及低血糖昏迷等。

(3) 促红细胞生成素

在作为兴奋剂使用时,促红细胞生成素的用量较大,这时,可能会引起突发性高血压、血管内栓子形成、惊厥、流感性综合征、注射后骨痛、肌震颤和皮肤反应、过敏性水肿和红细胞增多症。

(4) 绒毛膜促性腺激素

在作为兴奋剂使用时,对女性会引起水潴留,卵巢受到过强刺激,多胎妊娠,卵巢囊肿,以及凝血过程过强等;对男性会引起过敏性的恶心与呕吐,体脂的向中性分布,乳腺分泌等女性化症状,以及与类固醇类似的副作用。

内源性激素类物质的副作用中还有几个特别的问题,比如药物的种属特异性、药物的纯度和药物的污染等。

必须指出,不管是在国内还是在海外,内源性激素类物质作为兴奋剂出现,都是在黑市市场。而在那些地方,出售的生物制剂往往是从猪、牛、羊、马等动物

的相应内脏中提取的。因此由于种属特异性的差异,有些制品对人体是无效的,特别是来源于这些动物的生长激素对人类根本没有作用,不仅如此,这些制品反而会因异种蛋白效应而使接受这些药物的人体产生过敏反应,严重时,导致过敏性休克。在西方有些这类的药物是从有病的动物死后的尸体中提取的,有报告说,有些动物尸体中含有 Prions病毒,而这种病毒就是疯牛病病毒,因此具有相当的危险性。

如果这些生物制品来源于人体,即从人的尸体的相应器官中提取,那必须要注意纯化和污染的可能性。比如在从人的脑垂体中提取生长激素的过程中,由于目前激素纯化的工艺技术还不能保证排除其他的分子,使得制品的纯度不够高,于是会出现副作用的强度过于严重的现象。在提取人体生长激素时,难以排除一种称为 Creutzfeldt jakob's的脑炎病毒,而这种病毒容易随着药物的注射而进入使用者的血液中,进而引起使用者患上该疾病,而且这种病毒在人体中诱发疾病的潜伏期可以接近 15年之久。

五、兴奋剂的禁用与检测

1. 禁止使用兴奋剂的主要目的

(1) 维护奥林匹克公平竞争的原则和道德规范

公平竞争是国际上公认的体育竞技原则。运动员应该凭借刻苦的、科学的体能和技能训练来取得好的比赛成绩,而不能依靠药物来增强体能,因为这对不使用药物的运动员来说,显然是不公平的,有违于奥林匹克道德规范。如果大家都使用兴奋剂,那体育场就变成了药物作用实验场,运动员就成了药理实验的“人体豚鼠”,高水平的体育运动就改变了性质,体育比赛本身的精神和魅力也就荡然无存了。

(2) 保护运动员的身体健康

兴奋剂使用和一般医疗性药物的使用不同。兴奋剂使用往往是大剂量性的,长周期性的,因此,其累积性的副作用和慢性中毒作用将对运动员造成巨大的身体和心理伤害。兴奋剂对运动员体能的所谓正性作用只是暂时的,只出现在用药过程的一定阶段,而其不可避免的副作用却是长期性的、恶性的,甚至对运动员的远期体能是摧毁性的,非可逆性的。

2. 加强兴奋剂药检的政策措施

反兴奋剂运动分为宣传教育、医学药物检查及对违禁运动员的惩处等三个方面。从药检方面来看,1968年,国际奥委会及其下属的医学委员会在当年的法国格莱诺布尔冬季奥运会和墨西哥城夏季奥运会上对参赛运动员正式开始兴

奋剂检测。迄今,药检工作已开展了 30 多年。药检的主要措施有以下几项。

(1) 禁用药物的范围不断扩大

最早确定的兴奋剂只有 8 种,现在禁用的药物品种已经比原来扩大了几十倍。仅仅就某一类别而言,其化学衍生物和不同的商品剂型即有几百种之多。1980 年代是兴奋剂检测发展最快的时期,利尿剂和阻滞剂都是在这一时期被正式列为药检对象的。1990 年代又有一些新的药物或物质被列为禁用范围,如胰岛素等。今后有可能新增加的禁用药物并正式实施药检的有促性腺激素,人体生长激素和红细胞生成素等。

(2) 药检形式的更加多样化

目前在竞技领域中药检已经实现了普及化,即除了奥运会以外,各类国际的单项赛事,国家级的运动会和比赛,甚至国内一些团体性、区域性的赛事,也要进行药检。同时,国际奥委会还对各项目运动员进行赛外抽检,即俗称的“飞行药检”。接受药检的运动员,包括世界顶尖水平的,国家水平的,各运动项目的新秀,甚至还有各业余体校的后备运动员。

3. 尿样药检的基本程序

(1) 尿样的搜取

在确认受检人身份无误后,由检测工作人员将事先准备好的清洁取样瓶交给受检者,由同性别的工作人员陪同,在取样室或指定的卫生间由受检者自行收集本人尿液,将盛有尿液的样瓶交回药检工作人员,工作人员当场将搜集的尿液分为 A、B 两瓶,并立即封口,贴上写有受检人姓名和有关身份的标签,在适当的温度条件下保存。

受检者在取尿样前不得大量饮水,或接受葡萄糖、生理盐水的注射、静滴等,以免将尿液稀释,得出不准确的结果。

(2) 尿样的检测与结果确认

对尿液成分的检测一般在尿样搜集后 24 小时内进行,如需远途送往检测中心或实验室,须注意途中的保护,在送达目的地后应尽快进行检测。

负责检测的专业技术人员对搜取的 A、B 两瓶尿样分别进行有关药物化学成分测试。先测 A 瓶,如 A 瓶尿样检测结果为阳性,则将该结果通知受检者本人及其所在的体育组织,但暂不构成对其参赛资格或所获奖项的否定。同时继续测试 B 瓶尿样。B 瓶尿样可以在同一个中心或实验室测试,也可以送另一个有资格的技术部门测试。如 B 瓶尿样测试结果为阴性,则以 B 瓶结果为准,不对受检者的参赛资格或奖项构成否定。倘若 B 瓶尿样测试结果也为阳性,则按尿检结果阳性处理,并报请体育权威机构作出决定,对受检者进行惩处。

4. 药检技术的进展

对尿液中某些化学成分的检测,是医学临床化学已经基本解决了的问题,

特别是对于像刺激剂、麻醉止痛剂、利尿剂等,临床上都有一整套现成的常规手段来检测。但对于某些类固醇和肽类激素兴奋剂来说,检测就比较困难。目前,在兴奋剂的检测中已使用了多种现代化的手段,如放射免疫测定、酶技术、气相色谱和气质色谱联用等。药检的另一个重要动向是加入血检措施。为避免药检中的作弊现象,采用血检,或尿检与血检相结合可能成为新的趋势。

(1) 一般药物的检测

刺激剂、麻醉止痛剂和利尿剂等一般药物,被吸收入人体之后,以其原形和/或代谢产物两种形式存在。这些药物在相关酶系的作用下以氧化、还原、水解和结合等四种途径代谢,其代谢产物经肾脏通过尿液排出体外。尿样药检首先是要提取出尿液中的相关成分。一般采用溶剂提取法。所用的有机溶剂有乙醚、三氯甲烷、二氯甲烷、异丙醇等,单独或混合使用这些溶剂来提取尿液中的成分。比溶剂法更有效的还有层析法,即用乙烯和乙二烯基苯的共聚物树脂为提取物来分离尿液中的成分。提取后的尿液成分再经浓缩和衍生化,最后进行气相色谱或气质色谱联用分析,得出鉴定结果。

药检技术的一大进展是将大规模筛选尿样的仪器检测数据与计算机连接操作,扩大了尿检的批量规模。药检的另一进展是将气相色谱与气质色谱相连用,增加了鉴别的特异性。几种方法并用可以提高分辨率。近年来在使用柱层层析时开始用毛细管代替填充柱,因而气相色谱检测的效率提高,样品需要量小以及提取过程简单化等优点都越来越明显。

(2) 类固醇激素的检测

目前运动兴奋剂检测的第一目标,仍然是以雄性激素为代表的类固醇药物。这类药物不论在分子结构上还是在药理效应上都与刺激剂类药物有很大的区别。它们具有长效作用,运动员多在训练过程中单独或联合使用,到赛前一两周反而停药,停药后药效已产生并且还能延续,但以前摄入的类固醇基本代谢完毕,赛后药检时,只能得出假阴性结果。类固醇药检的另一难题是,即使检出了尿液中有睾酮及其代谢产物,也很难区分它们是内源性的还是外源性的。

以睾酮为例,其代谢途径主要有3种。首先是睾酮可以被还原为双氢睾酮,以后再进一步被代谢为雄烯醇;其次睾酮还可以在外周组织被转化为雌激素,如雌二醇和雌酮,而更大量的睾酮是在肝脏内被还原,并在17 α -羟脱氢酶的作用下转变为17-酮类固醇,其中有雄酮、异雄酮和原胆烷醇酮。它们再与葡萄糖醛酸结合,形成水溶性较强的四氢或六氢类固醇葡萄糖醛酸苷,而随尿液排出体外。可见其代谢物多,且比较复杂,常以结合的形式存在。所以首先遇到的问题就是对尿液中的成分进行解离或酶解。而酶解这一步就需要用几天的时间,因此对类固醇的分离测定不可能“立等可取”。

至于如何区分内源性还是外源性的类固醇,在后来的研究中找到了一些规

律,如不是单纯检测睾酮,而是用检测睾酮与表睾酮的浓度比等方法来确定是内源性睾酮还是外源性睾酮。在类固醇的种种检测技术方面的难题解决之后,睾酮才在1982年被正式列入违禁的合成类固醇范围。

(3) 生长激素的检测

生长激素在体内代谢快,半衰期短,含量极微,排泄量少,而且正常情况下人体本身就内源性地自然含有生长激素,所以,很难找到理想的、能准确判断是否外源性地使用了生长激素的检测手段。况且,从目前的分子生物学应用成果来看,用DNA重组技术合成的生长激素与人体内分泌的生长激素的氨基酸序列完全一样。因此直接检测运动员是否滥用rhGH十分困难。1995年底,国际奥委会和欧洲共同体(现在叫欧盟)制定了GH—2000计划,进行攻关,目前已从人体胰岛素样因子-1(IGF-1)的血检方面取得了突破。

生理学表明,生长激素是通过生长素介质起作用的,而IGF-1和IGF-2等都是生长素介质,它们分别是70和67个氨基酸残基组成的直链多肽。临床研究证实,应用rhGH后,血清中的IGF-1水平显著升高,甚至,使用生长激素后血清中的IGF-1浓度远远高于生长激素本身的浓度,因此检测的敏感性较高。除了与外源性的使用生长激素之外,IGF-1与营养膳食、运动训练等其他因素均无关。而且因为IGF-1的产生和代谢和清除都比较慢,所以在外源性生长激素作用消失后还将延续一段时间,这给检测带来了极大的方便。目前认为血清IGF-1是间接判定运动员滥用rhGH的最有效指标。

当然,应用血清IGF-1判定运动员滥用生长激素尚存在不少必须解决的问题,比如个体差异性、运动项目的差异性以及单项指标应用的局限性等。

(4) 红细胞生成素的检测

人体一次静脉注射50~150 IU/kg体重的EPO后,其在血液中的半衰期为5.4~7.6 h。目前尚无成功可行的方法来检测人体内EPO的浓度变化和尿液中的排泄量。这也正是EPO在当前得以盛行的主要原因。国际奥委会尚未设立对EPO的特异性药检。目前,有关EPO检测的基础理论与实验研究涉及以下几个方面:

第一,通过血细胞压积容量的异常增加反映体内血红蛋白的含量,从而推测EPO使用的情况。血细胞压积容量明显或异常增加的现象在红细胞生成素的检测中有一定价值,氧分压的升高意味着氧的携带者血红蛋白的增多,这就必然反映为血细胞压积容量的改变。

第二,通过可溶性的铁转移蛋白在血浆中的浓度变化的定量分析来反映EPO的使用情况。当红细胞生成素进入血液后,红细胞的生成必然增加,这时为了合成相应多的血红蛋白,需要转移更多的铁离子,因此也就需要更多的可溶性铁转移蛋白参与铁的转移,一旦血红蛋白分子合成完毕,可溶性的铁转移蛋白

就会游离出来,并释放到血液循环中去,从而可测得血浆中这种蛋白浓度异常增高。也就是说,有可能通过对这种可溶性铁转移蛋白在血浆中浓度变化的定量分析,来寻找使用红细胞生成素的蛛丝马迹。

第三,用尿中纤维蛋白和纤维蛋白原的降解产物来检测 EPO。因 EPO 有凝血作用,而凝血过程增强时,必然引起血浆中的纤维蛋白和纤维蛋白原的降解产物的增多,故可根据尿样中纤维蛋白和纤维蛋白原的降解产物的检测来判断是否外源性地使用了 EPO。

推荐读物

1. Australian Sports Drug Agency. Drugs in Sport Handbook. Australia, Australian Sports Agency, 1996
2. Hemery D, Ogden G, Evans A. Winning without Drugs: The natural approach to competitive sport. Condon; Willow Books, 1990
3. Reents S. Sport and exercise pharmacology. Champaign; Illinois; Human Kinetics, 2000
4. Australian Sports Agency. Drugs in Sport Coach Education Manual. July, 1995
5. 卢昌亚. 运动兴奋剂概论. 上海: 上海科技文献出版社, 1999

参考文献

1. Boudreau F, Konzak B: Ben Johnson and the use of steroids in sport. Canadian Journal of Sport Sciences, Jun, 1991, 16(2): 88 ~ 97
2. Brooks R V: The medical effects of steroid abuse. Coaching Focus, Summer, 1993, (23): 7 ~ 8
3. Catlin D, Cowan D, Donike M et al: Testing urine for drugs. Journal of automatic chemistry, May ~ Jun, 1992, 14(3): 85 ~ 92
4. Deboer D, Dejong E G, Van Rossum J M et al: Doping control of testosterone and human chorionic gonadotrophin. International Journal of Sports Medicine, FEB, 1991, 12(1): 46 ~ 51
5. Jonas A P, Sickles R T, Lowbardo J A: Substance abuse. Clinics in Sports Medicine, Apr, 1992, 11(2): 379 ~ 401
6. Kisman A T, Brooks R V and Cowan D A: Human chorionic gonadotrophin and sport. British Journal of Sports Medicine, Jun 1991, 25(2): 73 ~ 79
7. Kisman A T et al: Peptide hormones and sport: Misuse and detection. British Medical Bulletin, 1992, 48(3)
8. Leath D A et al: Anabolic steroid-induced pathology: a review of the litera-

ture. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Jan, 1991, 23(1) : 1 ~ 3

9. Middelman A B, Durant R H : Anabolic steroid use and associated health risk behaviors. *Sports Medicine*, Apr, 1996, 21(4) : 251 ~ 255

10. Patel T : Doping test on the last lap. *New Scientist*, 16 Mar, 1996, 149 (2021) 6

11. Reilly T : Attitude, blood doping and EPO. *Coaching Focus*, Summer, 1993, (23) : 17 ~ 18

12. Tuxill C, W ignore S : An exploration of some issues surrounding the condemnation of the use of drugs in sport. *Physical Education Review*, Autumn, 1991, 14 (2) : 119 ~ 128

13. Turner M : A testing time. *European Sport*. 1992(1) 112 ~ 116

14. White J : Doping at the Olympics. *Physician and Sportsmedicine*, Oct, 1992, 20(10) : 19 ~ 20

15. Wilson W, Derse E : Doping in elite sports. Champaign, ILL, Human Kinetics, 2001

16. Wright J E : Anabolic Steroids: the real story. *FLEX*, May, 1993, 74 ~ 87

17. Verroken M : The testing process. *Coaching Focus*, Summer, 1993, (23) 21 ~ 23

18. UK Sport : Anti-doping: annual report 1999 ~ 2000. London, UK Sport, 2000

19. Yang Zeyi : Drug use and abuse in athletes. The 4th International Symposium on doping control in sport. Oct 9 ~ 10, 1989, Moscow

20. 杨则宜 . 体育运动中内源性药物的滥用及其控制 , 中国体育科学 , 1995 (15)

21. 杨则宜等 . 我国优秀运动员血清睾酮水平及运动对血清睾酮的作用 , 中国运动医学杂志 , 1988, 7: 2

22. 许豪文 . 运动与雄性激素 . 中国运动医学杂志 , 1986, 5(3) , 1988, 7(1)

23. 浦钧宗 . 血液兴奋剂及其应用 , 中国运动医学杂志 , 1985, 5(4)

24. 杨锡让等 . 第 23 届世界运动医学运动生理 , 生化部分简介 , 中国运动医学杂志 , 1987, 6(2)

25. 吴波 . 不同运动负荷对男运动员雄性激素代谢的影响 , 中国运动医学杂志 , 1987, 6(4)

26. 胡兆红 . 滥用药物的控制 , 中国运动医学杂志 , 1986, 5(4)

27. 陈达维等摘译 . 美国运动学会对体育运动中使用促蛋白合成 雄性激素类固醇 (AAS) 的意见 , 中国运动医学杂志 , 1986, 5(4)

28. 徐晓阳等 . 一阻断剂与运动能力 , 中国运动医学杂志 , 1986, 5(4)

29. 卢昌亚 . 肌肉疲劳的细胞机制 . 中国运动医学杂志 , 1997(2)

30. 张振纹 兴奋剂使用与禁止的斗争及其发展趋势 .中国体育科技,1993,29(2)

作者 卢昌亚