

·运动人体科学·

## 运动中枢疲劳的生物学机制

张 婧, 熊正英

(陕西师范大学 体育学院, 陕西 西安 710062)

**摘 要:**在总结前人研究结果的基础上, 从中枢疲劳与酶、氨基酸代谢、神经递质和某些小分子物质的关系着手, 综述了运动中枢疲劳的生物学机制。

**关 键 词:**运动中枢疲劳; 酶; 氨基酸代谢; 神经递质; 生物学机制

中图分类号: G804.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2003)05-0042-03

### The biologic mechanism of the central fatigue

ZHANG Jing, XIONG Zheng-ying

(College of Physical Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

**Abstract:** This article reviews the biologic mechanism of the central fatigue in the exercise, at the basis of concluding the former researching and is in hand from the relation between the central fatigue and the enzyme, the metabolism of amino acid, the neurotransmitters and some minimolecular.

**Key words:** athletic central fatigue; enzyme; amino acid metabolism; neurotransmitter; biologic mechanism

自1880年莫索(Mosso)研究人类的疲劳开始, 距今已有100多年的历史了。在1982年第五届国际运动生物化学会议上对疲劳的概念取得了统一的认识, 即运动性疲劳是: “机体生理过程不能继续机能在特定水平上进行和(或)不能维持预定的运动强度。”它是运动本身引起的机体工作能力的暂时降低, 经过适当的时间休息和调整可以恢复的生理现象, 是一个极其复杂的身体变化综合反应过程<sup>[1]</sup>。中枢疲劳在运动性疲劳的发展过程中, 中枢神经系统起主导作用, 它是中枢的一种维护性抑制, 以防止机体发生过度的机能衰竭<sup>[2]</sup>。迄今关于运动性疲劳产生机制的理论和报道很多, 但有关运动中枢疲劳产生的分子生物学机制还未见报道。本文在总结前人研究成果的基础上, 对其进行分析与探讨。

### 1 运动中枢疲劳与某些酶的关系

近年来, 颅脑超声扫描图技术及Xe33清除技术的使用, 发现在进行动力性运动过程中, 脑血流量(CBF)增加, 同时伴随有中脑动脉血流及大脑皮层运动代表区血流量明显增加, 而且脑氧代谢率(CMRO<sub>2</sub>)增加<sup>[3,4]</sup>。已经证实, 氧自由基(OFR)的生成与线粒体的氧利用率呈正比。运动时, 脑组织线粒体氧利用率增加, 介导自由基产生增多; 此外, 长时间剧烈运动可以引起线粒体呼吸链酶活性下降<sup>[5]</sup>, 阻断了呼吸链电子传递, 造成了电子链处于还原状态, 使氧发生半还原反

应, 引发泛醌在电子传递过程中单电子还原生成OFR, 自由基使不饱和脂肪酸比例很高, 因此运动时, 脑组织自由基增多, 使脂质过氧化代谢产物MDA增加, MDA作为机体内脂质发生过氧化反应的重要代谢产物, 对细胞具有严重的毒性作用<sup>[6]</sup>, 最终会引发中枢疲劳的发生。李良鸣等实验发现递增负荷至力竭跑台运动使大鼠脑组织(皮层运动区和感觉区)MDA显著增加。由此推测组成脑组织内抗氧化系统的酶如SOD、GSH-Px、CAT等可能与中枢疲劳的发生具有一定的关系。但是也有报道, 大脑组织抗自由基损伤的能力较强, 力竭运动MDA无明显改变, 而SOD的活性升高明显, 在恢复期SOD的消耗能迅速得到恢复使自由基的产生与清除达到动态平衡, 表明力竭运动自由基的产生未累及中枢神经系统<sup>[7]</sup>。因此以上推测有待实验进一步证实。

此外, 疲劳时脑中去甲肾上腺素含量下降, 引起γ-氨基丁酸(GABA)转氨酶、琥珀酸脱氢酶的活性下降, 从而导致脑中GABA的消除过程减弱, 琥珀酸在脑组织中的浓度升高, 对中枢神经系统产生抑制作用, 使神经细胞机能活动有所下降促使中枢疲劳的发生。

### 2 中枢疲劳与氨基酸代谢

目前认为, 与中枢疲劳的氨基酸主要有芳香族氨基酸(AAA)、支链氨基酸(BCAA)和谷氨酸(Glu)等其它氨基酸。

收稿日期: 2003-02-06

基金项目: 国家体育总局应用基础研究课题(课题编号: 01066); 陕西省自然科学基金项目。

作者简介: 张婧(1976-), 女, 助教, 硕士, 研究方向: 运动生物化学与营养。

AAA 包括色氨酸(Try)、酪氨酸(Tyr)和苯丙氨酸(Phe),是脑中合成某些神经递质的前体;BCAA 包括亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ieu)和缬氨酸(Val),是长时间持续运动参与供能的重要氨基酸;谷氨酸是中枢神经系统的一种兴奋性氨基酸。

长时间大强度运动时,BCAA 从血液进入运动肌氧化供能,使血清中 BCAA 含量下降,AAA 与 BCAA 比值升高,促进 AAA 转运入脑,使脑内 AAA 含量升高,影响脑内有关神经递质的合成,如 Tyr 作为儿茶酚胺和甲状腺素前体和组成成分,参与人体代谢调节;Try 经过羟化和脱羧反应生成 5-羟色胺(5-HT),与中枢疲劳过程密切<sup>[8-11]</sup>。大量研究已表明,脑中 Try 浓度的高低主要受血浆中游离 Try 浓度和 BCAA 浓度这两个因素的制约。血浆 BCAA 的浓度升高会引起进入脑内的 Try 减少。另外长期运动时脂肪动员增加,甘油和脂肪酸氧化供能用于肌肉收缩但脂肪酸必须与血浆白蛋白结合而运输,游离脂肪酸和游离色氨酸(f-Try)竞争白蛋白上的结合位点,由于 Try 与白蛋白的结合比较松散,很容易解离,导致血液中 f-Try 含量升高进入脑内。由于脑内 f-Try 含量增加,通过羟化酶和 5-羟色胺脱羧酶的作用,使得脑内 5-HT 合成增加<sup>[12]</sup>。Blomstrand<sup>[13]</sup>最近报道,血浆 f-Try 调节脑内 5-HT 的合成前者与血浆中其它中性氨基酸(包括 BCAA)有关,因为这些氨基酸与 Try 竞争性进入脑组织。对人体研究表明,在运动间或(和)大强度运动后血浆游离色氨酸与 BCAA 的比值增加,有利于色氨酸进入脑组织。在运动的不同阶段给运动员服用 BCAA 可影响脑内 5-HT 的水平延迟疲劳的发生并且提高运动员的认知能力。此外,脑组织内的谷氨酸(Glu)可生成 GABA,在脑中以突触后抑制的形式工作<sup>[11]</sup>。目前认为,谷氨酸受体在受体上或/和性质上的变化是改变突触效能的可能机制,谷氨酸受体尤其是 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体的过度激活可以导致多种急性神经损伤<sup>[14]</sup>。大量得体外实验表明,谷氨酸受体激活会引起过度的 Ca<sup>2+</sup> 内流,这也是导致细胞死亡的主要途径之一<sup>[15]</sup>。提示长时间运动时,谷氨酸受体被激活,导致中枢神经细胞死亡,引发运动中中枢疲劳。

### 3 运动中中枢疲劳与神经递质的关系

#### 3.1 中枢疲劳与 GABA

GABA 是中枢神经系统的一种抑制性神经递质。GABA 与  $\alpha$ -酮戊二酸进行转氨基作用生成琥珀酸半醛,后者在琥珀酸半醛脱氢酶的催化下进一步氧化生成琥珀酸,或在乳酸脱氢酶的作用下分解成  $\gamma$ -羟基丁酸。GABA 还可分别通过 GABA<sub>A</sub> 受体和 GABA<sub>B</sub> 受体的作用激活 Cl<sup>-</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 通道<sup>[16]</sup>。研究表明,GABA 的升高是产生中枢疲劳的原因之一。在运动状态下,随着运动时间的延长和激烈程度的增加,机体往往随着动脉血氧分压下降出现缺氧,可使 GABA 氧化过程减弱,使琥珀酸脱氢酶活性下降,造成 GABA 降解受阻,GABA 在脑中堆积,引起突触后抑制,通过改变神经细胞对 Cl<sup>-</sup> 和 K<sup>+</sup> 的通透性,造成 Cl<sup>-</sup> 内流,K<sup>+</sup> 外流,形成突触超极化,实现抑制效应<sup>[17]</sup>。1978 年雅科列夫用脑生化方法证明,最大强度短时间运动(作车轮跳)引起的疲劳导致大脑皮层运动区

GABA 含量减少;长时间运动(4 h 游泳)疲劳时 GABA 含量明显升高。由此他提出了一种假说认为,GABA 可阻抑皮层神经元轴-树突触联系等,所以 GABA 含量升高是中枢保护性抑制的形成,也是导致长时间运动中中枢疲劳的主要原因。我国的李人、陶心铭 1983 年通过大白鼠长时间游泳动物实验进一步证实了 GABA 含量升高运动性疲劳的中枢抑制过程有密切关系。季浏报道<sup>[18]</sup>,大白鼠长时间运动后(10 h),大脑中 GABA 含量显著增加,这意味着脑中保护性抑制的发展,大脑兴奋性降低,中枢产生疲劳。

#### 3.2 中枢疲劳与 5-HT

5-HT 是脑组织内中枢抑制性神经递质。它通过神经元的上行和下行纤维与脊髓的躯体反射以及锥体外系的运动功能有联系,即通过降低神经中枢向外周发放神经冲动来降低运动能力<sup>[12]</sup>。运动时由于血浆游离脂肪酸(FAs),血浆中支链氨基酸(BCAAs)氧化增强,从而血浆游离色氨酸(f-Try)相应增加,BCAAs 浓度降低,f-Try/BCAAs 值上升,进入脑组织的 Try 浓度也上升<sup>[19]</sup>,使脑内 5-HT 的含量升高,对大脑皮层抑制加强,激发倦怠、食欲不振、睡眠紊乱等疲劳症状<sup>[20]</sup>。Newsholme 等(1987 年)认为,随着脑中 Try 浓度的增加,由于生理条件下与 5-HT 合成的有关的酶不能饱和,故 5-HT 的合成也随之增加;而 5-HT 浓度上升时,中枢功能被削弱,运动能力下降。Blomstrand 等(1983 年)报道,训练组与对照组大鼠在跑台上运动力竭时,其血浆 f-Try 和脑中的 Try、5-HT 浓度均上升。Weicker 等<sup>[21]</sup>研究发现,服用 5-HT 的耐力运动员以中等强度在功率自行车上运动至力竭,其力竭时间和运动员的认知能力均比服用安慰剂或 BCAA 的训练组降低。3 周耐力训练期间,凝血细胞膜上的 5-HT 载体和受体基础值增加,血浆催乳素基础水平下降;训练 4 周后,运动员的 5-HT 载体没有变化,但受体数量增加,血浆催乳素基础水平提高,中枢疲劳加剧。实验结果表明,运动对神经递质 5-HT 的影响与运动员的训练阶段和强度有关。提示长时间运动中,中枢疲劳的产生受神经递质 5-HT 的影响,其机制可能是长时间运动会引起 5-HT 受体数量增加。Dvavis 等<sup>[22]</sup>认为,耐力运动期间脑内 5-HT 水平和活性的增加,可以加剧运动员体力和智力上的疲劳,补充碳水化合物或 BCAA 可抑制 5-HT 的增加,提高运动能力。

#### 3.3 中枢疲劳与多巴胺

多巴胺(DA)是脑内中枢兴奋性神经递质。研究证实,多巴胺对控制运动过程起重要作用,多巴胺的作用是调节肌紧张,使机体作好进行运动的准备,并在大脑皮层冲动的触发下发动某一动作。随着运动性疲劳的出现,多巴胺在中枢的含量趋于减小<sup>[19]</sup>。Chaouloff<sup>[23]</sup>研究认为,超长时间运动期间,多巴胺活性减弱使得促动能力下降,通过运动协调的降低导致运动性疲劳的出现;增加脑中多巴胺能有助于阻止 5-HT 的合成与代谢。以上文献资料提示,中枢疲劳的发生与中枢系统多巴胺的下降有关。Bhagat 等(1973 年)的实验证实,多巴胺有延迟中枢疲劳的特性。Bailey 等<sup>[22]</sup>证实了多巴胺的合成与代谢在运动中的重要性,他们指出在发生中枢疲劳时,大鼠中脑等部位的多巴胺合成减弱;如果保持多巴

胺的合成与代谢,则疲劳延迟发生。

#### 4 运动中中枢疲劳与某些小分子物质的关系

##### 4.1 中枢疲劳与氨

运动时体内氨基酸代谢和嘌呤核苷酸循环加强,导致血氨含量升高,影响到脑氨含量增多。在运动过程中,由于肌肉中 ADP 浓度升高,使血浆中  $\text{NH}_3$  浓度上升。不论是急性运动还是耐力运动,血浆中  $\text{NH}_3$  浓度都会上升。与此同时,脑中  $\text{NH}_3$  浓度也会明显增高。脑氨增多可引起多种酶活性下降,ATP 在合成速率也下降,使得脑组织可直接利用的能量减少,从而引发中枢疲劳。并且也有报道,氨对中枢神经系统有一定的毒害作用<sup>[24]</sup>。其机制可能是脑氨的增加可刺激谷氨酰胺的合成,谷氨酰胺又是合成 GABA 的前体<sup>[25]</sup>。GABA 与中枢疲劳的关系密切,前面我们已讨论过。

##### 4.2 中枢疲劳与 NO

NO 广泛存在于整个神经系统中。目前发现,NO 在中枢和外周神经系统中具有许多与神经递质或调质相似的作用,参与多种生理过程的整合。在中枢神经系统中,多种具有生物活性的物质的功能和其作用机制都可能与 NO 有关。在某些脑区一氧化氮合酶(NOS)的分布与兴奋性氨基酸(EAA)的受体 NMDA 分布一致。脑缺血缺氧时由于 EAA 大量释放,激活 NMDA、KA/AMPA 等代谢受体,使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加,后者和钙调蛋白结合,激活神经元的 NOS,使 NO 生成增加,介导 EAA 的毒性<sup>[26]</sup>。由于长时间运动也会导致脑缺血缺氧,提示长时间运动也会引起 EAA 的毒性,间接地影响中枢疲劳的发生。

总之,运动性中枢疲劳的发生是由多种因素造成的,其机制也呈现出复杂化和实验现象的多样化。随着分子生物学技术(如基因芯片)在运动生化研究领域的应用和发展,我们会进一步利用分子生物学的手段和方法探讨运动中中枢疲劳的分子机制。

#### 参考文献:

- [1] 邓树勋,洪泰田,曹志发.运动生理学[M].北京:高等教育出版社,1999:246.
- [2] 李一华.运动性疲劳机理的探索[J].体育与科学,1987,4:45-47.
- [3] Linkis P. dynamic exercise enhances regional cerebral artery mean flow velocity[J]. J Appl Physiol, 1995, 78(1):12-15.
- [4] Hellstrom G. Carotid artery blood flow and middle cerebral artery blood flow velocity during physiologic exercise [J]. J Appl Physiol, 1998, 81:413-418.
- [5] 张勇,李静先,陈家琦.耗竭性运动对大鼠心肌线粒体内膜流动性和复合体 I[J].生物化学与生物物理学报,1995,27(3):339-342.
- [6] 陈吉楦,曹国华,陈志民.健力宝-低热量饮料对大鼠体脂代谢影响的研究[J].体育科学,1992,12(2):49.
- [7] 代毅,袁琼嘉,熊若宏.力竭游泳后大鼠脑自由基代谢动态变化研究[J].成都体育学院学报,2000,26(4):84-86.
- [8] 李人,陶心铭.运动性疲劳与脑中  $\gamma$ -氨基丁酸[J].中国运动医学杂志,1985,4(2):81.
- [9] 章江州.芳香族氨基酸对运动性疲劳的影响[J].中国运动医学杂志,1991,10(4):229-233.
- [10] 窦兰君.氨基酸代谢对运动和疲劳的影响[J].解放军预防医学杂志,1995,13(3):244-248.
- [11] 张灏,高顺生.运动性疲劳的研究进展[J].北京体育师范学院学报,2000,12(1):72-77.
- [12] Blomstrand E. Amino acids and central fatigue[J]. Amino Acids, 2001, 20(1):25-34.
- [13] Fukagawa K. Indulin dose - dependent reduction in plasma AA [J]. Am J Physical, 1986, 13:250.
- [14] Beal M F. Role of excitotoxicity in human neurological disorders[J]. Curr Opin Neurobiol, 1992, (2):657-662.
- [15] 庞志平,徐天乐,李继硕. AMPA 和 KA 受体的药理学和生理学功能[J].神经解剖学杂志,1998,14(1):81-84.
- [16] Hill Dr, Bowery N G.  $3^{\text{H}}$ - baclofen and  $3^{\text{H}}$ - GABA bind to bicuculline - insensitive GABA $\beta$  sites in rat brain[J]. Nature, 1981, 290:149-152.
- [17] 黄志辉.氨基酸代谢、脑神经递质与运动性中枢疲劳[J].河北师范大学学报(自然科学版),2000,24(4):555-557,560.
- [18] 季浏.运动中心理变化的生化基础[J].体育与科学,1998,19(1):56-58.
- [19] 徐礼哲,邓树勋,徐晓阳.运动性中枢疲劳的生化基础[J].浙江体育科学,2000,22(2):58-60.
- [20] Bailey S, Davis J M, Arlbom E N. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue[J]. J Appl Physiol, 1993, 74:3006-3010.
- [21] Weicker H, Struder H K. Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain[J]. Amino Acids, 2001, 20(1):35-47.
- [22] Davis J M, Alderson N L, Welsh R S. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72(Suppl. 2): s573-578.
- [23] Chaouloff F, Laude D, Elghozi J L. Physical exercise: evidence for differential consequences of tryptophan on 5-HT synthesis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminals[J]. J Neural Transm, 1989, 78:121-130.
- [24] Banister E W, Cameron B J. Exercise - induced hyperammonemia: peripheral and central effects[J]. Int J Sports Med, 1990, 11(Suppl. 2):s129-142.
- [25] Guezennec C Y, Abdelmalki A, Serrurier B, et al. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids[J]. Int J Sports Med, 1998, 19(5):323-327.
- [26] 吕国蔚.医学神经生物学[M].北京:高等教育出版社,2000:123,193.

[编辑:郑植友]