

神经递质和调质对运动性中枢疲劳影响的研究进展(综述)

刘瑾彦

(山西大学 体育学院,山西 太原 030006)

摘 要: 肌肉疲劳是一种很复杂的现象。随着新技术的应用和神经生物学研究的发展,运动性中枢(CNS)疲劳的研究也取得了突破性进展。现已提出了几种解释中枢疲劳的生物机制,其中涉及到了一些中枢神经递质和调质,就此对这一领域的最新研究进展作一综述。

关键词: 中枢疲劳;神经递质;神经调质;文献综述

中图分类号:G804.2 文献标识码:A 文章编号:1006-7116(2002)06-0134-04

Research progress in the effect of neurotransmitters and neuromodulators on central neural system fatigue during exercise(A review)

LU Jin-yan

(Institute of Physical Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China)

Abstract: Fatigue of voluntary muscular effort is a complex phenomenon. With the development of new techniques and neurology, the research of CNS fatigue has gained much more evidence. The mechanism of CNS fatigue have been developed that is involved in some neurotransmitters and neuromodulators. This article is an overview of that.

Key words: CNS fatigue; neurotransmitters; neuromodulators; information overview

运动性疲劳是一种非常复杂且涉及面极广的现象。1880年 Moss^[1]在用测功计研究屈指肌的工作时发现,当手指拉重物致力竭时,改用电刺激屈指肌,手指仍能拉起重物,如再持续用电刺激屈指肌,再无法拉起重物。于是,他提出疲劳可能发生在两个不同的部位:一是发生在中枢神经系统,为中枢疲劳;一是发生在外周(即脊髓运动神经、神经肌肉接点和骨骼肌),为外周疲劳。由于传统观念和测量方法的限制,对运动性疲劳的研究多集中于外周疲劳方面,中枢神经系统(CNS)在运动性疲劳中的作用却少受重视。外周疲劳的研究多集中在肌肉接点、肌细胞膜、肌质网、线粒体、横桥,发展了“衰竭”学说、“堵塞”学说,“内环境稳定性失调”学说等外周疲劳的机制^[2]。近年来,随着新技术的应用和神经生物学研究的发展,运动性中枢(CNS)疲劳的研究也取得了突破性进展,并提出了一些假说。其中涉及到了5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、乙酰胆碱(Ach)等神经递质,以及众所周知的神经调质氨和不同的细胞素(由免疫细胞分泌的物质)^[3]。本文将对某些神经递质和调质对运动性中枢疲劳影响的最新研究进展作一综述。

1 神经递质与中枢疲劳

我们通常把疲劳定义为运动能力的急剧下降,其中包括从意念中努力产生所要求的收缩力直至最后肌肉不能产生所需或期望的收缩力或输出功率。中枢疲劳则定义

为中枢神经系统的一种保护性机制。客观地说,就是肌肉随意收缩产生的力量少于电刺激所产生的力量。现在所使用的中枢疲劳的定义是与中枢神经系统功能的特殊物质改变有关的一种疲劳。这种改变不能用肌肉自身的机能障碍来解释^[3]。神经系统中的这种特殊物质便是神经递质。

1.1 脑5-羟色胺(5-HT)与中枢疲劳

在众多提出的导致中枢疲劳的因素中,5-HT作为一种抑制性神经递质,它在中枢疲劳中的作用受到了更多的关注。脑5-HT对唤醒、昏倦、睡眠和情绪起重要作用,并且将其与力量感知和肌肉疲劳联系在一起^[4]。Newsholme等^[5]首先提出5-HT可能是中枢疲劳的调节物质。他们认为长时间运动时,脑5-HT的增加会损伤中枢神经系统(CNS)功能,从而降低中枢向外周发放的冲动,引起运动能力的降低。

(1) 脑5-HT的增加导致中枢疲劳。对运动中大脑不同部位5-HT水平变化的研究发现,跑台运动(20 m/min, 90 min)后,中脑、海马和纹状体5-HT均增加^[6]。Chaouloff等^[7]就急性运动对鼠血清素激活系统的影响进行系列性研究发现,无论是超长低强度游泳后还是剧烈跑台运动后,大脑5-HT均增加。Bailey等^[8,9]还通过一系列药物实验来研究5-HT与中枢疲劳之间的关系。服用引起脑内5-HT升高的药物,大鼠运动至力竭的时间大大缩短,而且出现明显的剂量效应关系,说明特定的药物引起脑内

5-HT 增加导致中枢抑制出现疲劳现象,而一些外周指标如体温、血糖、肌糖元、肝糖元以及各种应激激素的变化支持这一假说。Davis 等^[10]以及 Wilson 等^[11]在人体上所作的试验证明,以 70% VO_{2max} 强度进行长时间跑步或骑自行车前,服用 5-HT 的激动剂(Paroxetine 或 Fluoxetine),运动时间缩短,与对照组比较疲劳程度较高,但心血管系统、体温调节和代谢功能上无差异。这些都提示,运动中大脑 5-HT 水平的提高是影响乃至决定运动性疲劳的重要因素。

(2) 营养补充对 5-HT 与 CNS 疲劳的影响。研究证实,血浆中 5-HT 不能通过血脑屏障,因此中枢的 5-HT 只能在脑内合成。其合成的前提物质为色氨酸(Trp),透过血脑屏障进入大脑的 Trp 含量的变化会影响 5-HT 的生成量,血循环 Trp 是构成大脑 Trp 水平变化的基础性因素。血液中绝大多数 Trp 松散地结合在白蛋白上,仅一小部分以游离色氨酸(f-Trp)形式存在。f-Trp 可通过一种特殊机制被运送通过血脑屏障,即血脑屏障载体在转运 f-Trp 的过程中,也会转运其它中性氨基酸,尤其是支链氨基酸(BCAAs),从而对 f-Trp 的转运产生竞争性抑制作用。这样血循环中 f-Trp/BCAAs 比率增加时,透过血脑屏障的 f-Trp 亦增加,5-HT 合成增加。研究表明,长时间运动中,肌肉对 BCAAs 的摄取及氧化率均明显上升,使血浆 f-Trp/BCAAs 比率增高,大脑 5-HT 合成增加。对 22 名马拉松运动员比赛前后血浆 f-Trp 和 BCAAs 的测定发现,比赛后血浆 f-Trp 增高 2.4 倍,而血浆 BCAAs 却轻度降低(19%),在英式足球和超长越野滑雪后亦出现相似的变化,证实超长运动中血浆 f-Trp/BCAAs 比率显著增高^[12]。

然而,Varmer 等^[13]研究表明,受试者运动前 20 min 补充大约 20 g BCAAs 或盐水,在逐级递增负荷至疲劳的运动中其运动成绩无任何改变。可见,适量补充 BCAAs 对维持超长运动中 f-Trp/BCAAs 比率有一定积极作用,但对推迟运动性疲劳的出现,提高耐力运动成绩似乎并无显著作用。同时,大量 BCAAs 的施用又会增加血浆中氨的水平,对肌肉代谢及中枢神经系统产生负面影响。Calder 等^[14]以及 Lehmann 等^[15]的试验也表明,补充 BCAAs 与运动能力的提高无关。Banister 等^[16]研究认为,大剂量补充支链氨基酸,可能降低水的吸收,并导致胃肠功能紊乱。因此,大多数学者认为运动中糖类的补充对推迟 CNS 疲劳更为适宜。因为,这样可使运动期间 f-Trp 和 f-Trp/BCAAs 的比率大幅度降低,而又不会出现大量补充 BCAAs 所引起的潜在负面影响。

Verger 等^[17]报告,摄入高剂量 BCAAs 的鼠与摄取水和葡萄糖的鼠相比,跑台运动期间实际上会出现早期疲劳的现象。研究表明,糖类的补剂可抑制游离脂肪酸(FFAs)的动员。FFAs 可与 f-Trp 共同竞争血浆白蛋白上有结合力的位点,血浆 FFAs 水平降低可使结合在白蛋白的 Trp 增加,血浆 f-Trp 和 f-Trp/BCAAs 比率下降,这又抑制了大脑 5-HT 的产生,并将 CNS 疲劳降低至最低程度。Davis 等^[18]的实验研究中受试者分别补充安慰剂、6%

和 12% 的糖类电解质饮料,以 70% VO_{2max} 强度进行自行车功量计运动至力竭。当补充安慰剂时,受试者血浆 f-Trp 增加 7 倍,而补充 6% 和 12% 糖类电解质饮料时(5 mL/kg, 30 min⁻¹)血浆 f-Trp 的增加明显减弱,疲劳出现被推迟 1 h。在此之后 Blomstrand 等^[19]的研究中,受试者在功率相当于 75% VO_{2max} 的自行车功量计上进行力竭性运动,当随意地喝完 6% 糖类液体或是加味水的安慰剂后发现,补充两种糖类饮料与服安慰剂相比,其运动至力竭的时间延长,然而 CHO 组与 CHO + BCAAs 组相对比,其表现无显著不同。尽管这类研究并不能严格区别出糖类补充对运动性 CNS 疲劳的影响作用,但运动性疲劳的推迟显然不能单纯解释成是对外周疲劳作用机制的结果。

(3) 脑 5-HT 增加导致疲劳的可能机制。5-HT 能系统与许多脑功能有着密切联系,这些功能对运动能力有着正面或负面的影响。脑 5-HT 活动增加导致疲劳,可能是通过对多巴胺能系统的抑制和/或通过降低觉醒和激活程度从而限制了运动能力。此外,5-HT 系统能够影响下丘脑——垂体——肾上腺轴(HPA)体温调节、痛觉、情绪等。研究者认为,耐力运动中的疲劳是由于 5-HT 的增加,而多巴胺(DA)的减少所致。从而不难得出,脑 5-HT/DA 降低能够改善运动能力(也就是增强了觉醒、促动和最佳的神经肌肉的协调能力)。反之,当 5-HT/DA 上升时会降低运动能力。

1.2 多巴胺(DA)与中枢疲劳

DA 是第一个被验证在中枢疲劳中起作用的神经递质。多巴胺能系统的作用是调节肌紧张,使机体做好进行运动的准备,并在大脑皮层冲动的触发下发动某一动作。Bliss 和 Ailior^[20]首次报导了在跑步练习后整个脑内 DA 代谢增加。其后在分析局部脑区的研究中,也发现运动过程中中脑、海马、纹状体和下丘脑的 DA 代谢增强。这些研究均表明,在运动中脑 DA 活动增强是有必要的,它可能影响到运动的耐力。的确,有学者发现通过服用苯丙胺(中枢兴奋药),可以加强中枢 DA 系统的活动,从而提高了运动耐力。Bhagat 和 Wheeler^[21]发现,通过服用 10~20 mg·kg⁻¹ 的苯丙胺,大鼠的游泳耐力得到提高。相应地, Gerald^[22]在研究中发现,给大鼠注射 2.5 mg·kg⁻¹ 苯丙胺后,大鼠在跑台(18.8 m·min⁻¹)运动中,运动时间从 45.5 min 延长到 76.0 min。Bailey 等^[23]证明了脑 DA 在运动中合成和代谢增加的重要性。他们发现大鼠的疲劳与脑干和中脑中多巴胺的合成和代谢的减少有关,而且当脑 DA 合成和代谢得以维持时,疲劳就会延迟。

尽管服用苯丙胺可以提高运动耐力,但其机制仍未验证,推测可能是多巴胺的活动抑制了 5-HT 的合成和代谢,从而起到了延缓疲劳的作用。随着药理学因子、在体测量和诱导技术(脑内微透析)的发展和引用,这一区域将会开展机理性研究。

1.3 乙酰胆碱(Ach)与中枢疲劳

Ach 是人体普遍存在的一种神经递质。Ach 的合成、释放以及再吸收对肌力的产生是必不可少的。Ach 还是交感神经节前纤维的重要神经递质。中枢神经系统中,

Ach与记忆、意识和温度调节有关。和5-HT一样,Ach的合成速率取决于它的前体胆碱的利用度。近年来,有推测认为耐力运动中疲劳可能是由于运动中胆碱利用的衰竭、排空降低了胆碱能系统的活动而引发的^[24,25]。Wurtman等^[25]的实验中,发现运动员马拉松跑后,血浆胆碱水平下降约40%,在进食无胆碱的食物后会出现同样的结果,这可能致骨骼肌内收缩冲动的传递速度降低^[26]。后来的研究发现,在20英里(32.2 km)的跑步中,通过补充含胆碱柠檬酸的饮料,可以维持或增加血浆胆碱,从而提高运动能力。

对于补充胆碱对运动能力的影响的实验性的研究结果与上述不一致。在此研究中,以70% VO_{2max} 和150% VO_{2max} 强度的自行车运动前1 h补充2.43 g胆碱并没有改善其运动至疲劳的时间。而且,血清胆碱水平并没有因为运动而降低^[27]。有关中枢乙酰胆碱水平变化对运动中中枢疲劳的影响机制有待进一步研究。

1.4 氨基酸类递质与中枢疲劳

中枢神经系统神经递质中的氨基酸类递质大致可分为兴奋性和抑制性两种。兴奋性递质包括谷氨酸和天冬氨酸。抑制性递质有 γ -氨基丁酸。Struder的研究发现,持续5 h的自行车运动使运动员血浆中兴奋性递质谷氨酸浓度下降^[28]。

国内学者应用现代时间生物学的方法,就运动训练对大鼠间脑中抑制性和兴奋性氨基酸类神经递质的量变规律及生物节律特性的影响进行了研究。实验发现,两类递质均呈现出“运动性双向量变”现象,并提出“神经递质贮备”假设,为运动实践中调整运动员赛前状态,提供了一个重要的实验依据。在比赛前夕,运动员常处于一种较为兴奋的应激状态,缺乏比赛经验的运动员更是如此。中枢抑制性神经递质贮备强,兴奋性神经递质贮备弱,若这种状态调整不好,往往使运动员在正式比赛时,兴奋程度不够理想,兴奋维持时间短,导致运动性疲劳过早发生,从而影响比赛成绩。因此在比赛前,应尽可能控制机体的兴奋程度,以减弱抑制性神经递质贮备,增强兴奋性神经递质贮备,创造一个兴奋与抑制过程的“反差背景”。在比赛时就可获得神经递质的“运动性双向量变”效应,使运动员兴奋水平提高,兴奋时间延长,使运动员充分发挥运动训练中所获得的运动技能,创造优异的成绩^[29,30]。“神经递质贮备”假设还很不完善,尚有待于进一步研究、证实与补充。

2 神经调质与运动中中枢疲劳

2.1 氨与中枢疲劳

氨是肌肉在运动中释放入血液的一种物质,它对大脑有毒害作用。氨可直接作用于脑中枢来改变CNS功能,或通过改变脑膜对选择性氨基酸的通透性来影响CNS功能,这些氨基酸都是不同神经递质的合成前体,也可通过改变 α -酮戊二酸、谷氨酸、谷氨酰胺反应以及它们对不同的神经递质代谢的影响来改变CNS功能。

在急性运动和耐力运动中,血浆氨的浓度都会上升,同时脑中氨的浓度也急剧上升^[31]。这可能是肌激酶活性

增加的结果。肌激酶可以使2分子的ADP转化成1分子的ATP和1分子的AMP,氨是AMP转变成肌苷酸(IMP)的副产品。然而,越来越多的证据表明,氨的大量增加是由支链氨基酸的分解代谢引起的。而在运动中补充支链氨基酸会大大增加血氨浓度。在2 h,70%~75% VO_{2max} 强度的自行车运动中,糖的填充可以避免支链氨基酸的氧化,从而减弱了血浆中氨的增加^[32]。值得注意的是,还发现使用氨缓冲剂可以引起肌肉疲劳,这是因为它可以排除糖酵解的中间产物丙酮酸,从而妨碍了肌肉中三羧酸循环的氧化代谢,使得疲劳提前出现。

2.2 细胞素和中枢疲劳

与疲劳相联系的一些感染,如流感病毒和EB病毒(一种疱疹病毒)现称为慢性疲劳综合症(CFS)。这是由于免疫细胞所释放入组织液的一种或多种物质而导致的。免疫细胞分泌的物质称为细胞素,它们影响着中枢疲劳。在CFS患者中可以预期产生一些干扰素,因为CFS的一个最重要的诊断标准就是细胞调节免疫功能失常。如果诸如 α -干扰素等细胞素能够产生“疲劳”和其他神经精神病的症状,那么免疫功能紊乱就与慢性疲劳的发病机制有关^[33]。

细胞素释放加强也能解释带有急性病毒或感染病菌的个体对运动作出的异常反应。在遭遇急性感染时以及在恢复阶段,运动耐力都会降低^[34]。尽管有关细胞素降低运动能力的机制尚不清楚,但是能量的耗竭、代谢物质的缺乏,或者乳酸显然不是制约因素。

综上所述,5-HT、DA、ACh、氨基酸类神经递质,以及氨、细胞素等神经调质是引发中枢疲劳的生化基础,并且它们之间有着直接或间接的联系,从而使中枢疲劳呈现机制的复杂化,实验现象的多样化。递质变化可能与递质的相互作用、递质受体的浓度和活性变化、载体蛋白的改变、血脑屏障渗透性的改变等诸多因素有关。此外,CNS中胆碱能活性的变化可能在维持运动中起着很重要的作用,然而这一系统的作用机制尚不清楚。脑内微透析是近年迅速发展起来的一种自生物体内进行动态微量生化采样技术,它的应用将为上述研究提供较为客观的取样和检测方法,若在此基础上规范实验方案,进行动态研究,有助于更好地了解运动对神经递质影响的规律,从而进一步阐明运动性疲劳机制,为延缓运动疲劳提供科学依据。

参考文献:

- [1]高 强.疲劳及其测定(上)[J].中国运动医学杂志,1985,(3):179.
- [2]吴纪饶,高 强.外周疲劳研究的现状[J].中国运动医学杂志,1993,(2):94-96.
- [3]Davis JM, Bailey S P. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise[J]. Med Sci Sports Exerc, 1997, 29(1):45-57.
- [4]Young S N. The clinical psychopharmacology of tryptophan [M]. In Nutrition and the Brain, Vol. 7, Wurtman RJ, Wurtman JJ (Eds.) New York: Raven, 1986:49-88.

- [5] Newsholme EA ,Acworth IN ,Bloomstrand E. Amino acids , brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise[M]. In :Advances in Myochemistrys G. Benzi(Ed.) London : John Libbey Eurotext Ltd. 1987 :127 - 133.
- [6] Chaouloff. Physical exercise :evidence for differential consequences of tryptophan on 5—HT synthesis and metabolism in central serotoninersis and metabolism in central serotonergic cell bodies and terminal[J]. J Neural Transm ,1989(78) :121 - 130.
- [7] Chaouloff. Effects of acute physical exercise on central serotonergic system[J]. Med Sci Sports Exerc ,1997(1) :58 - 62.
- [8] Bailey SP , Davis JM ,Ahlborn EN. Effect of increased brain serotonergic activity on endurance performance in the ra[J]. Acta Phys Scand ,1992(145) :75 - 76.
- [9] Bailey SP ,Davis JM ,Ahlborn EN. Brain serotonergic activity effects endurance performance in the ra[J]. Int J Sports Med , 1993(6) :330 - 333.
- [10] Davis JM , Bailey SP , Taclsoon DA ,et al. Effects of serotonin agonist during prolonged exercise to fatigue in humans[J]. Med Int J Med Sci ,1993(25) :578.
- [11] Wilson WM ,Manghan RJ. Evidence for a possible role of 5—hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man :administration of paroxetine , a 5—HT reuptake inhibitor , reduces the capacity to perform prolonged exercis[J]. Experi Physi ,1992(77) : 921 - 924.
- [12] Blomstrand E ,Hassmen P ,Ekblom B ,et al. Administration of branched - chain amino acids during sustained exercise :effects on performance and on plasma concentration of some amino acids [J]. Eur J Appl Physi ,1991(63) :83 - 88.
- [13] Vanier M. Effect of infusing branched - chain amino acid during incremental exercise with reduced muscle glycogen content [J]. Eur J Appl Physi ,1994(69) :26 - 31.
- [14] Calder P ,Matthys D ,Parnier JL. BCAAS administration increases plasma level of ammonia at exercise in 24h fasted rats [J]. Eur J Appl Physi ,1994(69) :suppl) :117.
- [15] Lehmann M ,Schiestl G ,Schmidt K ,et al. BCAAS Supplementation related performance in cyclists[J]. Eur J Appl Physi , 1994(69) :suppl) :116.
- [16] Banister EW ,Cameron BJC. Exercise induced hyper - ammonemia :peripheral and central effects[J]. In J Sports Med , 1990 ,1(suppl 2) :129 - 142.
- [17] Verger PH. Effects of administration of branched chain amino acids vs glucose during acute exercise in the ra[J]. Physi Behav ,1994(55) :523 - 526.
- [18] Davis JM ,Bailey SP , Woods JA ,et al. Effect of carbohydrate feedings on plasma free tryptophan and branched chain amino acids during prolonged cycling[J]. Euro J Appl Physi ,1992 (65) :513 - 519.
- [19] Blomstrand E ,Anderesson S , Hassmen P ,et al. Effect of branched chain amino acids and carbohydrate supplementation on the exercise induced chang in plasma and muscle concentration of amino acids in human subjects[J]. Acta Physi Scand (153) :87 - 96.
- [20] Bliss EL ,Ailion J. Relationship of stress and activity on brain dopamine and homovanillic acid[J]. Life Sci ,1971(10) : 1161 - 1169.
- [21] Bhagat B ,Wheeler N. Effect of amphetamine on the swimming endurance of rats[J]. Neuropharmacology ,1973(12) :711 - 713.
- [22] Gerald MC. Effect of (+)- amphetamine on the treadmill endurance performance of rats[J]. Neuropharmacology ,1978 (17) :703 - 704.
- [23] Bailey SP ,Davis JM ,Ahlborn EN. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5—HT activity during prolonged exercise to fatigue[J]. J Appl Physi ,1993(74) :3006 - 3012.
- [24] Sandage BW ,Sabourmjian L ,White R ,et al. Choline citrate may enhance atheletic performance(Abstract) [J]. Physi ,1992 (35) :236.
- [25] Conlay LA. Exercise and neuromodulators :choline and acetylcholine in marathon runner[J]. Int J Sports Med ,1992 (13) :141 - 142.
- [26] Xia N. Effects of dietary choline level on human muscle function[J]. MsThesis ,Boston University College of Engineering , 1991 :1 - 7.
- [27] Spector SA. Effects of choline supplementation on fatigue in trained cyclist[J]. Med Sci Sports Exerc ,1995(27) :668 - 673.
- [28] 吕 荣 姜文凯. 神经—肌肉疲劳的生理学研究进展[J]. 体育与科学 2001 22(3) :34 - 36.
- [29] 简坤林. 择时运动对大鼠间脑抑制性氨基酸类神经递质的影响[J]. 中国运动医学杂志 ,2000 ,19(3) :264 - 266.
- [30] 简坤林. 运动对大鼠谷氨酸神经递质的量及其节律的影响[J]. 体育科学 2001 21(2) :74 - 77.
- [31] Banister EW ,Cameron BJC. Exercise induced hyper - ammonemia :peripheral and central effects[J]. Int J Sports Med , 1990(11) :129 - 142.
- [32] Wagenmakers AJM ,Bechers EJ ,Brouns F ,et al. Carbohydrate supplementation , glycogen depletion , and amino acid metabolism during exercis[J]. Am J Physi ,1991(260) :883 - 890.
- [33] Lloyd AR. Muscle performance ,voluntary activation ,twitch properties and perceived effort in normal subjects and patients with the CF[J]. Brain ,1991(114) :85 - 98.
- [34] Friman G. Effects of acute infectious disease on isometric muscle strength. Scand[J]. J Clin Lab Invest ,1997(37) :303 - 308.