

·综述·

## 5-羟色胺系统与运动性中枢疲劳\*

梁宜<sup>1</sup> 方剑乔<sup>2</sup>

运动性疲劳(exercises-induced fatigue)是运动医学中的常见表现,1982年第5届国际运动生物化学会议上将疲劳统一定义为:机体生理过程不能持续其功能在一定水平上和/或不能维持预定的运动强度;而肌肉或器官完全不能维持运动视为力竭。运动性疲劳作为一种亚健康状态或疾病状态,严重影响人类健康,就其运动性疲劳的发生机制主要包括存在于肌肉本身的外周机制和存在于大脑的中枢机制。自1987年Newsholme提出中枢性疲劳假说以来,越来越多的学者开始注重对运动性疲劳中枢机制的研究,5-羟色胺作为脑内神经递质,是目前国内外研究者公认的导致运动性中枢疲劳的关键递质。康复理疗手段是缓解运动性疲劳、促进疲劳超量恢复的重要手段之一,但其研究机制主要局限于外周机制的研究。本文就目前研究比较深入的5-羟色胺系统与运动性中枢疲劳的相关研究做一简要综述,以期康复手段抗运动性疲劳机制的研究另辟蹊径。

## 1 5-羟色胺的合成和代谢

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 又称血清素(serotonin), 属单胺类神经递质之一。在人体中, 脑外细胞如血小板和一些肠细胞都能合成和/或利用5-HT; 由于5-HT不能通过血-脑脊液屏障, 脑内5-HT合成必须由神经元来完成。因此, 中枢系统中5-HT合成量的多少主要取决于血浆中游离色氨酸(free tryptophan, f-TRP)入脑的含量, f-TRP也因此被称为5-HT的前体。

色氨酸(tryptophan, TRP)虽然是5-HT的前体, 但也不是所有的TRP均转化为5-HT, 其主要通过两条途径在体内代谢: 其一为5-HT代谢途径, TRP通过血-脑脊液屏障进入中枢神经系统后, 被神经细胞摄取, 通过羟化和脱羧反应生成5-HT, 后者又进一步在单胺氧化酶的催化下, 代谢为5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)并作为代谢终产物进入血液随尿排出体外; 其二为烟酸代谢途径, 色氨酸在肝脏经一系列代谢最终生成烟酸等代谢产物。色氨酸最终代谢为何物与诸多因素相关: 应激、皮质醇水平升高、维生素B<sub>6</sub>缺乏以及高剂量色氨酸摄入(高于2000mg)均能促进TRP向犬尿氨酸转变, 从而降低血清TRP水平, 而且血清中犬尿氨酸水平升高能抑制TRP转运至中枢神经系统, 从而降低中枢5-HT水平<sup>[1]</sup>。但可以肯定的是, 穿透血-脑脊液屏障的f-TRP必定在色氨酸羟化酶的作用下合成5-HT。

## 2 中枢疲劳假说

众所周知, 5-HT对觉醒、嗜睡、想睡和情绪具有调控效应, Newsholme等<sup>[2]</sup>首次提出中枢疲劳假说, 认为5-HT是导致中枢疲劳的潜在介质, 并提出运动可能影响某些重要因素从而控制脑内5-HT的合成和转变; 长时间运动后脑内5-HT含量增加可导致中枢疲劳进而影响运动和训练成绩。

TRP以两种形式存在于循环血中, 一是结合型, TRP松

弛地与血中白蛋白结合, 血浆中脂肪酸(fatty acid, FA)可竞争性地与白蛋白结合; 二是游离型即未结合于白蛋白上, 可通过血-脑脊液屏障。f-TRP要穿透血-脑脊液屏障必须借助特殊的载体, 而这些载体又可以与其他中性氨基酸结合, 尤其是支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAA), 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸, 故脑内f-TRP浓度的高低取决于血浆中f-TRP浓度和BCAA浓度及其比值的高低, 也就是说, 脑内5-羟色胺合成增加与血中f-TRP含量的增加密切相关。长时间运动中f-TRP/BCAA比值升高原因有二: 一是运动中骨骼肌收缩, 血中BCAA被氧化吸收功能; 二是运动使血浆中FA浓度增加, 将白蛋白结合位点上松弛结合的TRP替换下来, 从而导致血浆中f-TRP相应升高<sup>[3]</sup>。因此, 长时间运动使血中f-TRP/BCAA比值升高, 进而穿透血-脑脊液屏障的f-TRP增多, 且色氨酸羟化酶对其底物是不饱和的<sup>[4]</sup>, 故中枢神经细胞合成的5-HT亦相应增多, 中枢疲劳也相继出现。

## 3 5-HT与运动性中枢疲劳

运动后引起血浆f-TRP和脑内5-HT含量的改变由Chaouloff等<sup>[5]</sup>首次从动物实验中证实, 他们发现进行跑台运动(20m/min)1—2h后的大鼠血浆总TRP浓度无改变, 但血浆f-TRP显著升高, 并伴脑TRP和5-HIAA浓度的升高; 同时也观察到在脑脊液中也存在相似的改变, 运动后1h恢复至基础值<sup>[6]</sup>。Bailey等<sup>[7]</sup>观察了大鼠以60%—65%VO<sub>2max</sub>强度在跑台上运动1h、3h(力竭)后均使大鼠中脑、纹状体及下丘脑的5-HT和5-HIAA显著升高, 海马仅有5-HT升高, 升高幅度尤以运动后3h为明显, 说明长时间运动中大脑5-HT和5-HIAA含量显著升高, 尤在疲劳时加剧。微透析技术可以在动物清醒状态下测定脑内各区细胞外的神经递质及其代谢产物的动态变化, 更真实地反映神经递质在大脑活动中的瞬间变化。Bequet等<sup>[8]</sup>运用该项技术观察海马中5-HT含量的变化, 发现5-HT含量逐渐升高, 至恢复后30min达高峰。以上资料提示长时间运动能促进中枢系统5-HT的合成和转化。

在人体实验中进行中枢的5-HT含量测定并不可行, 一般都通过检测血样中f-TRP含量以及f-TRP/BCAA来推测5-HT在人体运动性中枢疲劳的作用。Ohta等<sup>[9]</sup>观察人在连续跑步24h后血清f-TRP和FA水平较运动前显著升高, 但血清5-HT水平未出现明显改变, 认为连跑24h可诱导脑疲劳。

5-HT激动剂和拮抗剂的应用, 更进一步证实5-HT与运动性疲劳之间的因果关系: 服用5-HT激动剂使力竭时间缩短, 服用5-HT拮抗剂则使力竭时间延长, 这早已在动物实验和人体实验中都得到了充分证实<sup>[10—11]</sup>。

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助(编号: 30572412)

1 上海中医药大学, 210023

2 通讯作者: 方剑乔(浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州, 310053)

作者简介: 梁宜, 女, 在读博士

收稿日期: 2007-04-23

#### 4 5-羟色胺受体与运动性中枢疲劳

5-羟色胺能在中枢疲劳发挥作用不但取决于神经递质的浓度,而且与受体的敏感性密切相关。目前已发现7个5-HT受体家族,共有14种亚型,具体哪一型与运动性疲劳存在特异性相关,至今还没有定论。近来的研究主要集中在对5-HT<sub>1/2A</sub>受体、5-HT<sub>1B/1D</sub>受体在运动性疲劳中的改变。

Dwyer等<sup>[12]</sup>在经过6周跑台耐力训练Wistar大鼠中观测了脑内5-HT受体的敏感性,采用对一定量5-HT<sub>1A</sub>激动剂相应出现的运动时间减少来间接观测受体活性,发现用药组运动成绩显著提高,从第1周的306±69s增加至第6周的712±192s,认为对5-HT激动剂疲劳效应的耐受力提高提示中枢5-HT受体敏感性下降,很可能是5-HT<sub>1A</sub>受体。该作者又观察了20名6个月以上未参加规律性运动的青年男性,在自行车测力计上以70%强度进行9周有氧运动,实验结果提示虽然VO<sub>2max</sub>和耐力成绩都显著性增高,训练组有1/4成员显示5-HT<sub>1A</sub>受体敏感性下降,但没有显著性改变<sup>[13]</sup>。以上结果提示5-HT受体的敏感性下降,可以提高机体的运动能力和增强机体对疲劳的耐受力,从而延缓运动性疲劳的发生。

5-HT<sub>2A</sub>受体与放射性配基<sup>[3H]</sup>Spiperone的结合是特异的,并具有饱和性和高度亲和力,邱卓君等<sup>[14-15]</sup>采用该法在人体实验和动物实验中发现一次性运动和长期运动后即刻5-HT<sub>2A</sub>受体与<sup>[3H]</sup>Spiperone结合的平衡解离常数及最大结合量均显著下降。有研究认为5-HT<sub>2A</sub>受体最大结合量的变化与运动的强度有关,实验观察到中等强度运动后血小板膜上5-HT<sub>2A</sub>受体最大结合量增加,大强度训练后则出现下降<sup>[16]</sup>。Seguin等<sup>[17]</sup>实验发现中等强度训练大鼠5-HT<sub>1B</sub>受体功能反应未受影响,而大强度训练大鼠5-HT<sub>1B</sub>受体敏感性下降,认为既然5-HT<sub>1B</sub>受体可调节神经元胺类释放,改变5-HT<sub>1B</sub>受体功效和相应影响5-HT能活性的调节机制是存在的。Chennaoui等<sup>[18]</sup>实验发现不同强度运动诱导脑内5-HT<sub>1B</sub>受体mRNA表达存在不同区域性:在中等强度和大强度训练后,纹状体和海马中5-HT<sub>1B</sub>受体mRNA表达水平未改变;相反,在大强度训练大鼠小脑中其表达水平显著下降;而且两组训练大鼠额皮质中5-HT<sub>1B</sub>受体mRNA表达水平均显著性下降。有人应用35SGTP-γS结合测定人体外周血淋巴细胞中的5-HT<sub>1B/1D</sub>受体功能活性,发现常规饮食受试者经过大强度训练后5-HT<sub>1B/1D</sub>受体敏感性降低<sup>[19]</sup>。5-HT-moduline(5-HTm)是一种小四肽(Leu-Ser-Ala-Leu),通过与5-HT<sub>1B</sub>受体相互作用,控制5-HT的释放,最初由Rousselle等从大鼠脑内分离获得,被认为是中枢5-HT<sub>1B/1D</sub>受体特异的内源性拮抗剂。Chennaoui等<sup>[20]</sup>发现中等强度训练大鼠海马中5-HTm组织浓度轻度增高,大强度训练大鼠中显著增高;然而,中等强度训练大鼠黑质中5-HT<sub>1B</sub>受体活性轻度下降,大强度训练大鼠中5-HT<sub>1B</sub>受体完全脱敏,认为5-HT<sub>1B</sub>受体敏感性的下降与5-HTm组织浓度增高相关。

以上文献提示运动训练中脑内5-HT浓度急性增高或反复增高可导致中枢5-HT受体适应性地下调或敏感性下降,这可能为运动中5-HT升高引起的疲劳效应提供一种保护;脑内5-HTm作为一种5-HT受体的内源性拮抗剂,可能类似

于机体本身一种负反馈调节,在运动性疲劳发生中起保护性抑制作用。

#### 5 5-羟色胺转运体与运动中中枢疲劳

5-羟色胺转运体(5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT)是带有12个跨膜区和2个糖基化位点的疏水型多肽,调节突触间隙中5-HT的重吸收,降低胞外5-HT浓度。5-HT经突触释放后,一方面作用于突触后膜上的受体,发挥相应作用;一方面通过突触前膜上5-HTT的重摄取,因此影响运动诱导脑5-HT神经传递变化的因素有二:一是突触后5-HT受体亚群功能和表达量的改变;二是神经末梢突触前5-HTT功能和表达量的改变。

5-HTT存在于多种细胞中,包括神经元、神经胶质细胞、血小板、肥大细胞、内皮细胞及淋巴细胞。与中枢5-HT神经元相比,血小板上的5-HTT具有相似功能和相同的生物化学的、分子生物的和基因的特性,而且容易通过静脉穿刺获得,被称为“脑的窗口”,常作为脑内5-HTT在外周组织的标志<sup>[21]</sup>。

Strachan等<sup>[22]</sup>分别观测了10名耐力训练者和8名未训练者血小板5-HTT密度和血浆TRP浓度,发现耐力训练者血小板5-HTT密度显著高于未训练者,且与血浆中TRP浓度呈负相关。Weicker等<sup>[16]</sup>采用血小板膜悬液与3H-帕罗西丁孵育60min观察5-HTT的最大结合量,结果显示未经训练的男性经过3周中等强度的耐力训练后,血小板膜上5-HTT的最大结合量增加并伴有体力的提高;而训练有素的耐力运动员经过4周大强度训练后5-HTT的最大结合量未发生改变,但中枢疲劳出现增加。以上文献提示,适度运动训练中不论5-HTT密度增高还是5-HTT最大结合量增加,其最终结果是使神经元突触间隙中的5-HT含量减少,也就减少了运动性中枢疲劳发生的可能性;而大强度训练中5-HTT无变化则疲劳出现。以上结果说明5-HTT功能失调在运动性中枢疲劳的发生中起一定作用。文献中还提示,5-HTT的功能变化可能与运动的强度和运动员的训练状态密切相关,Strachan还认为血小板5-HTT密度升高是源于运动后的中枢影响还是由于血小板数量的个体差异引起还有待于进一步研究。

此外,也有学者持有不同观点。Uusitalo等<sup>[23]</sup>运用单光子发射断层摄影术研究人脑5-HTT结合力,即用特殊的放射性配体研究5-HT的重吸收,发现过度训练的运动员和正常人之间中脑5-HT重吸收没有差别。还有实验证实,服用选择性5-HT重吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)氟西汀并不影响运动表现<sup>[24]</sup>。理论上,5-HTT作为5-羟色胺系统中的一部分,调节突触间隙中的5-HT浓度从而干预运动性中枢疲劳的发生;实际上,5-HTT是否在运动性中枢疲劳的发生机制中发挥重要作用,还有待于更全面更系统的研究。

#### 6 展望

越来越多的证据表明,长时间运动中脑内5-HT合成取决于血浆中f-TRP浓度和BCAA浓度及其比值的高低,脑内5-HT浓度升高与运动性中枢疲劳发生密切相关,印证了中

枢疲劳假说。5-羟色胺能在中枢疲劳发挥作用不但取决于神经递质的浓度,还与突触后膜上5-HT受体和突触前膜上5-HTT的功能状态密切相关。实验证实,大强度运动后多种5-HT受体敏感性下降,且内源性5-HT受体拮抗剂5-HTm升高,可能在运动性疲劳发生中起保护性抑制作用。5-HTT在运动性疲劳中的变化,学者们的研究结果并不统一,还有待于进一步深入研究。

现代研究表明系统康复的实施对运动性疲劳的消除和运动员竞技状态的提高有良好效果<sup>[9]</sup>,然而对于康复手段是否能通过中枢层面发挥抗运动性疲劳和促疲劳超量恢复,还不清楚。目前将疲劳又分为生理疲劳和心理疲劳,后者较前者危害更大,且相关研究相对滞后。5-HT作为脑内重要的神经递质,参与机体情绪、食欲、睡眠等多项生理功能的调节,又与运动中中枢疲劳的发生息息相关。心理疲劳产生是否与中枢疲劳机制相符,康复手段是否能通过干预5-羟色胺系统发挥抗疲劳效应,这些问题都有待于进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: A Clinically-Effective Serotonin Precursor[J]. *Altern Med Rev*, 1998, 3(4): 271—280.
- [2] Newshome RJ, Acworth IN, Blomstrand E. Amino acid, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In: *Advances in myochemistry* [M]. London: John Libbey Eurotext, 1987:127—133.
- [3] Davis JM, Alderson NL, Welsh RS. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations [J]. *AM J Clin Nutr*, 2000, 72(suppl): 573S—578S.
- [4] Green AR. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147: S145—S152.
- [5] Chaouloff F, Elghozi JL, Guezennec Y, et al. Effects of conditioned running on plasma, liver and brain tryptophan and on brain 5-hydroxytryptamine metabolism of the rat [J]. *Br J Pharmacol*, 1985, 86:33—41.
- [6] Chaouloff F, Laude D, Guezennec Y, et al. Motor activity increases tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, and homovanillic acid in ventricular cerebrospinal fluid of the conscious rat[J]. *J Neurochem*, 1986, 46:1313—1316.
- [7] Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue[J]. *J Appl Physiol*, 1993, 74(6): 3006—3012.
- [8] Bequet F, Gomez-Merino D, Berthelot M. Exercise-induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation [J]. *Acta Physiol Scand*, 2001, 173 (2): 223—230.
- [9] Ohta M, Hirai N, Ohara M, et al. Clinical biochemical evaluation of central fatigue with 24-hour continuous exercise [J]. *Rinsho Byori*, 2005, 53(9): 802—809.
- [10] Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat [J]. *Int J Sports Med*, 1993, 14(6): 330—333.
- [11] Wilson WM, Maughan RJ. Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise [J]. *Exp Physiol*, 1992, 77:921—924.
- [12] Dwyer D, Browning J. Endurance training in Wistar rats decreases receptor sensitivity to a serotonin agonist [J]. *Acta Physiol Scand*, 2000, 170(3): 211—216.
- [14] 邱卓君, 季健民, 黄园, 等. 补充支链氨基酸对运动大鼠脑及血小板5-HT<sub>2A</sub>受体与螺环哌丁苯结合影响的研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 2003, 22(5): 449—457.
- [15] 邱卓君, 季健民, 卢汉平, 等. 补充支链氨基酸对划船运动员血液某些氨基酸浓度及血小板5-HT<sub>2A</sub>受体与螺环哌丁苯结合的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2003, 24(6): 655—658.
- [16] Weicker H, Struder HK. Influence of exercise on serotonergic neuromodulation in the brain [J]. *Amino Acids*, 2001, 20(1): 35—47.
- [17] Seguin L, Liscia P, Guezennec Y, et al. Effects of moderate and intensive training on functional activity of central 5-HT<sub>1B</sub> receptors in the rat substantia nigra [J]. *Acta Physiol Scand*, 1998, 162(1): 63—68.
- [18] Chennaoui M, Drogou C, Gomez-Merino D, et al. Endurance training effects on 5-HT (1B) receptors mRNA expression in cerebellum, striatum, frontal cortex and hippocampus of rats[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 307(1): 33—36.
- [19] Chennaoui M, Drogou C, Guezennec CY, et al. Influence of a high carbohydrate diet on the functional activity of 5-HT<sub>1B</sub>/1D receptors on human peripheral blood lymphocytes during intense military training [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2006, 17(1): 67—74.
- [20] Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion MP, et al. Effects of physical training on functional activity of 5-HT<sub>1B</sub> receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2000, 361(6): 600—604.
- [21] Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, et al. Platelets as a model for neurones[J]? *Experientia*, 1988, 44: 115—126.
- [22] Strachan AT, Maughan RJ. Platelet serotonin transporter density and related parameters in endurance-trained and sedentary male subjects [J]. *Acta Physiol Scand*, 1998, 163(2): 165—171.
- [23] Uusitalo AL, Vanninen E, Valkonen-Korhonen M, et al. Brain serotonin reuptake did not change during one year in overtrained athletes [J]. *Int J Sports Med*, 2006, 27(9):702—708.
- [24] Meeusen R, Piacentini MF, Van Den Eynde S. Exercise performance is not influenced by a 5-HT reuptake inhibitor[J]. *Int J Sports Med*, 2001, 22(5): 329—336.
- [25] 黄文聪, 阮利民, 王安利. 比赛时期运动员的机能评定和系统康复初步研究[J]. *北京体育大学学报*, 2006,29(1):60—62.

## “软组织痛的解剖与临床”学习班通知

为向推拿、骨伤、针灸、疼痛和康复等科室医师介绍软组织痛的概念、诊疗方法和进展以及相关的解剖学基础,南方医科大学拟于2008年8月26日—29日在广州举办“软组织痛的解剖与临床学习班”。讲授内容:软组织痛概念、软组织痛诊断、鉴别诊断和治疗;颈项部软组织痛的解剖、诊断和治疗;常见神经卡压的解剖学基础;肩部软组织痛的解剖、诊断和治疗;骨质疏松性腰背痛的诊断和治疗;腰、骶、膝部软组织痛的解剖、诊断和治疗;筋膜学说;肌筋膜的解剖、诊断和治疗;针刀治疗腱鞘炎的解剖学基础;肘、腕手部软组织痛的解剖、诊断和治疗;脊柱推拿手法的生物力学及解剖学研究。并在带教教师的指导下,观测、熟悉常见软组织痛的解剖学基础。授课老师李义凯、徐达传、原林教授等。招生人数约60人,学费750元。联系地址:广州市南方医科大学中医药学院骨伤推拿教研室;邮编:510515;联系人:李义凯;电话:13728025284 或 020-61648255;E-mail:ortho@fimmu.com 或 liyikai88@sina.com