

“乳酸穿梭”背景下的运动性疲劳中枢机制研究新进展*

杨东升¹ 刘晓莉² 乔德才^{2,3}

近年,乳酸被研究证实不再是代谢的“废物”和身体的“毒物”,而是不可或缺的能量源泉。这个结论彻底颠覆了以往的关于脑能量代谢的研究结论,也将脑能量代谢带入一个全新的研究领域。运动疲劳与脑能量代谢是研究的热点问题,关于脑能量代谢与运动疲劳也重新引起了体育科研工作者的关注和兴趣,然而以往的研究成果与学术观点已经不能再作为科学依据,而较新的研究成果与结论零散而且具有较大争议,可供国内研究者直接参考的信息极其有限。因此,本文对目前国内外的最新的相关研究及存在的问题进行了概括与评述,同时提出了我们的质疑与思考,分析了造成目前具有争议性研究结果的原因以及对未来研究的展望,以期能为相关的研究提供启示。

运动性中枢疲劳是指由运动引起的中枢神经系统不能产生和维持足够的冲动到运动所需的肌肉的现象^[1-2]。脑的能量代谢是脑功能活动的物质基础,在维持神经元的膜电位,突触的活性及突触活动方面均起着非常重要的作用^[3]。因此,机体运动过程中的能量代谢平衡是保证中枢神经系统持续向外周发放神经冲动的保障,也是决定运动性中枢疲劳的关键因素。关于脑能量代谢与运动性中枢疲劳的研究很多,但是早期研究者们主要集中于脑葡萄糖及氧的代谢。随着脑科学研究的深入,人们发现脑除了利用葡萄糖作为能量代谢底物以外,还可以依赖乳酸来供给能量,证实了乳酸在星形胶质细胞和神经元的能量信息传递和脑功能活动的能量代谢偶联中发挥着重要作用,提出“中枢乳酸穿梭”假说(astrocyte-neuron lactate shuttle hypothesis, ANLSH)^[4]。随着乳酸被赋予了崭新的脑代谢角色,关于脑能量代谢与运动性中枢疲劳机制的研究再度成为研究者们所关注的焦点,各国学者进行了大量的研究工作。

1 脑葡萄糖代谢与运动性中枢疲劳

中枢神经系统功能活动的增加将导致中枢神经能量需求增加。运动状态下,作为神经系统重要的能量代谢物质葡萄糖,其吸收、利用和代谢都具有自身的特点。Be'quet等^[5]研究发现运动过程中中枢葡萄糖代谢和血糖浓度存在着

直接的关系,肌体力竭运动后尽管低血糖,但还是能够显著增加脑葡萄糖的代谢,提示在运动后存在着脑的特殊的中枢葡萄糖转运与调节机制。Kemppainen等^[6]发现随着运动强度的增加,大脑皮质的葡萄糖代谢率(rGMR)降低,提示运动过程中脑对于葡萄糖的摄取随着运动强度的增加而减少。机体的运动能力与脑的葡萄糖代谢有密切的关系,受过良好训练的人在大强度运动过程中其脑额叶葡萄糖的摄取较没有训练过的人降低的更为显著,说明运动训练不仅可以促进肌肉和心脏系统的能量代谢能力,而且对于脑的葡萄糖代谢也会产生深远而积极的影响作用。5-HT是脑组织重要的抑制性神经递质,运动过程中中枢脑区5-HT的增多被认为是导致中枢疲劳产生的主要原因^[7],Be'quet等^[8]研究发现脑细胞外液中的葡萄糖与5-HT系统代谢之间也有密切的联系。运动过程中在海马区直接注射葡萄糖,可以通过影响5-HT的释放和再摄取途径而抑制运动所引起的5-HT释放的增加(图1),证实运动过程中脑葡萄糖的代谢与运动性中枢疲劳之间有密切的关系。有动物实验发现,颈动脉注射葡萄糖能够显著推迟疲劳的出现而增强机体的运动能力^[9],提示增强脑葡萄糖的供应能推迟机体疲劳的出现。因此,运动前及运动中补充碳水化合物被很多人所采用,以期推迟机体疲劳的出现,提高运动能力。然而Be'quet研究组进一步的实验结果却否定了这种做法。虽然脑细胞外液中高浓度的葡萄糖可以抑制5-HT的释放,但是在运动前或运动过程中通过增加外周血液中葡萄糖水平,由于运动过程中特殊的葡萄糖转运机制,高浓度的血糖并不能通过血脑屏障进入脑组织,抑制脑中5-HT的水平,相反运动过程中外周高浓度的葡萄糖反而会导致脑葡萄糖水平持续下降,以及5-HT合成的增加(图2),将导致机体在运动结束后恢复期的疲劳感加重,提示虽然运动前或运动中补充葡萄糖可以增加机体的运动能力,但是这样对于运动疲劳以后的恢复却是极其不利的^[10]。

2 脑乳酸代谢与运动性中枢疲劳

2.1 乳酸与脑的能量代谢

传统观点认为葡萄糖是神经元活动的主要能源物质,神

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.03.024

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(31171138,30971416);北京市自然科学基金资助项目(5072024)

1 浙江工业大学体育科学研究中心,杭州,310023; 2 北京师范大学体育与运动学院; 3 通讯作者

作者简介:杨东升,男,讲师,博士; 收稿日期:2011-10-18

图1 在海马区注射葡萄糖对5-HT代谢的影响

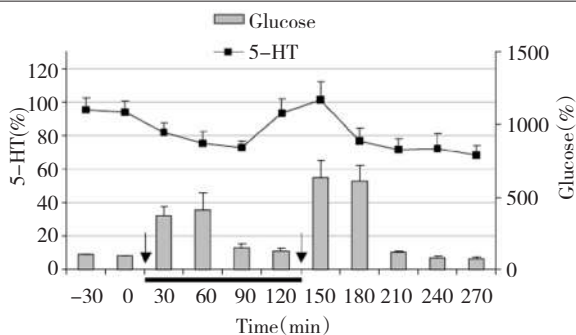
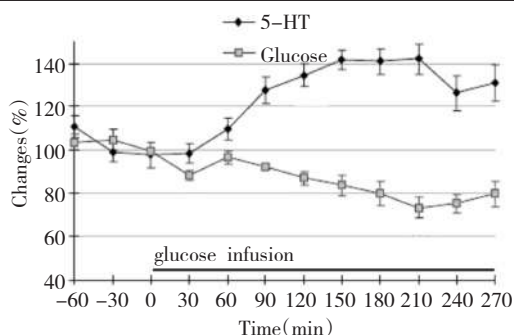


图2 外周注射葡萄糖对海马5-HT代谢的影响



神经元活动所引起能量需求的增加主要通过葡萄糖的氧化代谢来满足。脑组织中乳酸的产生是糖酵解活性暂时超过氧化代谢速度的结果,是脑细胞无氧糖酵解产生的代谢废物或是中枢神经系统缺血缺氧损伤的标志物,在脑的代谢过程中没有其他作用。然而近年来的大量研究证实脑也可以利用乳酸作为能量底物,其不仅可氧化利用血源性乳酸,并且星形胶质细胞能够从血液中摄取的葡萄糖转变为乳酸提供给神经元作为能源物质,尤其是当神经元的功能活动增加的时候乳酸更是脑主要依赖的能量物质,在脑的代谢过程中发挥着不可替代的重要作用^[11]。神经元主要利用氧化代谢能量底物的方式为其高水平的突触活动提供能量,在神经元细胞外葡萄糖和乳酸浓度接近于生理水平的情况下,神经元氧化乳酸的速率为氧化葡萄糖速率的10倍,90%的神经元氧化代谢由乳酸提供,其余10%则依赖于葡萄糖来源的丙酮酸。神经元在细胞外乳酸和细胞内糖酵解生成的乳酸/丙酮酸之间对前者显示动力学上的优先利用^[12]。因此,神经元还具有优先氧化利用乳酸的特性。运用PET技术的研究也证明即使是在血糖正常的情况下乳酸也可优先于葡萄糖作为脑代谢的燃料,说明无论是在缺血等病理状态下还是正常神经活动时,乳酸可优先于葡萄糖被神经元利用氧化供能^[13]。

2.2 脑乳酸代谢与运动性中枢疲劳

机体在安静状态下,动脉血乳酸的浓度小于1mmol/L,但是在高强度运动过程中,血乳酸浓度高达30mmol/L。研究发

现当脑组织与外周血的乳酸浓度差超过1.5 mmol/L时,乳酸即通过一元羧酸转蛋白转运穿过血脑屏障进入脑^[14],而当外周血中乳酸浓度超过15 mmol/L时,脑对于乳酸的摄取量即超过葡萄糖的摄取量^[15],脑对于乳酸的这种摄取也是脑代谢所驱动的^[16]。所以,大强度的运动过程中肌肉所产生的高浓度的乳酸很可能通过血脑屏障进入脑,进而参与脑的能量代谢。Ide-K等^[17]研究发现机体在极量运动过程中脑对于乳酸的摄取显著增加,说明了运动过程中肌肉代谢所产生的乳酸能够被大脑所摄取并作为能量底物为神经元的急性活动提供能量。Kemppainen等^[6]的研究发现运动过程中大脑对于乳酸的摄取间接地降低了葡萄糖的摄取,说明在运动过程中,神经元优先利用乳酸而非葡萄糖作为其代谢底物,进一步证实乳酸是运动过程中脑所主要依赖的能量底物。

乳酸虽然可作为主要的能量代谢底物在运动过程中为神经元提供能量,以弥补运动过程中脑的能量供应不足,然而过量的乳酸又会导致中枢乳酸堆积产生酸中毒。有学者认为运动性中枢疲劳与运动所导致的脑内乳酸堆积有密切的关系,提出脑内乳酸蓄积也可能是导致中枢疲劳的重要因素。不同浓度的乳酸可使皮质脑电图受到抑制,波幅降低,频率减慢且脑皮质5-HT含量也随着乳酸浓度的增高而增加,说明了乳酸可能通过改变细胞的微环境和与神经递质的相互作用而影响神经系的兴奋性,导致中枢疲劳的出现。王静^[18]等研究发现在大强度的运动后脑乳酸含量显著增高,表明中枢疲劳发生时脑乳酸堆积,并提出乳酸堆积可能是中枢疲劳的机制之一。然而关于运动疲劳后脑内乳酸的代谢情况尚存争议,Dalsgaard等^[19]的研究却发现其在力竭运动后,脑尽管从外周血中摄取了大量的乳酸,但用NMR扫描在脑内并没有出现乳酸堆积现象,而且脑脊液中乳酸浓度也没有明显升高。认为在运动过程中大脑从血液当中摄取的乳酸以及内源性的星形胶质细胞酵解所产生的乳酸均在运动过程中被神经元消耗掉了。

3 糖原代谢与运动性中枢疲劳

疲劳机制的“耗竭学说”认为疲劳是由于机体的能量物质耗竭引起的。运动过程中能量代谢物质的供给不足是导致疲劳的关键因素之一。“耗竭学说”是基于外周的能量代谢而提出的,随着人们对于脑的研究的不断深入,研究发现此学说同样适用于中枢神经系统。中枢疲劳是中枢神经系统不能产生或维持足够的神经冲动到达所支配的工作肌所致。而脑的能量代谢是运动过程中保证中枢神经系统持续向外周发放神经冲动的物质基础。很多学者认为运动性中枢疲劳与运动过程中的中枢能量底物的不足密切相关。长时间的大强度运动导致脑内的糖原耗竭可能就是中枢疲劳的机制之一^[20-21]。糖原是脑能量最大的储备库,主要储存在

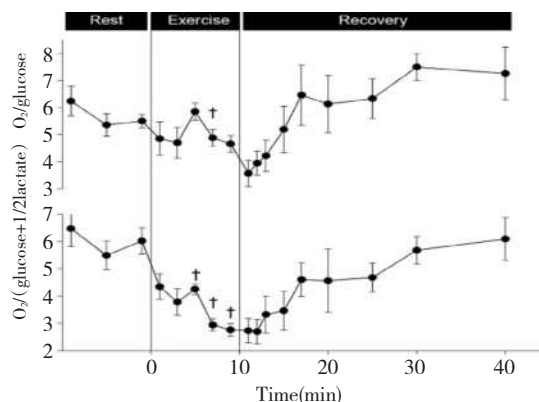
星型胶质细胞中。有资料表明当神经元活动增加时,糖原可被直接酵解为丙酮酸,进而再被氧化为乳酸进入“乳酸池”为神经元提供能量^[22]。运动过程中,脑的活动急剧增加,能量需求也随之增加,而乳酸穿梭尽管快,但还是不能满足中枢神经元急性活动时的能量需求。糖原的分解速率是非常迅速的,所以中枢随即启动糖原分解代谢,为神经元提供能量以保持神经系统功能活动急性增加时的代谢平衡^[23]。运动过程中脑虽然可以摄取外周血中的葡萄糖和乳酸作为能源物质^[17],但还是不能满足运动中脑的能量需求,大脑随即启动了脑的能量储备体系—糖原为神经元提供能量,而运动后脑额外摄取的碳水化合物很可能是对运动过程中所消耗糖原的补偿,用于重新恢复脑的糖原储备^[17,19,24]。有研究报道,运动状态下神经元主要依靠神经胶质细胞酵解糖原生成的乳酸为神经元供能,在力竭性运动过程中,能量消耗增大,导致糖原耗竭,能量供需短暂失衡,运动终止^[21]。但也有学者得出不同的研究结果,王静等^[18]却报道中枢糖原在大强度的运动后并没有发生显著性的变化。

4 中枢代谢吸收率与运动性中枢疲劳

Dalsgaard^[19,21]等在Ide-K等研究的基础上发现机体在安静状态下,脑的代谢率(metabolic ratio, MR)(O_2 /葡萄糖)值接近于6,而在机体参与全身性的身体运动时,MR达到最低点,大强度的运动MR甚至低于3,提示大约有50%的碳水化合物(大约相当于10mmol的葡萄糖当量)是通过非氧化的形式提供能量的。因此,他将机体在运动过程中,脑对于 O_2 、葡萄糖和乳酸的摄取用于反映脑的代谢水平,用 O_2 /(葡萄糖+1/2乳酸)表示中枢的代谢吸收率,发现运动强度能够影响中枢的代谢吸收率,力竭性的运动使脑活动增加,脑对乳酸的摄取增加,代谢吸收率降低,而此种降低主要与脑中的去甲肾上腺素(NE)介导的多种因素有关^[25]。进一步的研究发现极量的运动导致脑的代谢吸收率从安静状态下的6.1下降到力竭即刻的3.7,而亚极量的运动脑的代谢吸收率没有发现明显的变化,同时 O_2 /葡萄糖也由5.7在运动后即刻降低到最低点3.6,在20min后才恢复到安静时的水平(图3)。因此Dalsgaard提出机体在力竭性的运动过程中脑对于乳酸和葡萄糖的摄取速率高于氧的摄取速率,并指出脑的代谢吸收率降低可能是“中枢疲劳”的一个代谢指标。

然而,用中枢代谢率反映运动过程中脑的能量代谢特征及其与中枢疲劳之间的关系也存在一些弊端。首先外周血乳酸的水平和中枢代谢率的关系非常密切,研究证实在外周血乳酸达到峰值的时候,脑的代谢率最低。所以,在研究中枢代谢吸收率的过程中,还应充分考虑外周代谢的变化情况。大强度运动时外周血中低血糖和高乳酸的特点将会导致脑对于这两种物质的摄取和代谢产生一系列的变化,使得

图3 不同运动时期脑代谢吸收率的变化



揭示中枢疲劳时脑的能量代谢规律更加复杂。其次,运动过程中和恢复期即刻中枢代谢率的降低的机制至今没有完全阐述清楚,而且运动过程中代谢率的降低还与糖原的代谢有直接的关系。糖原是脑能量的储备库,在脑能量代谢过程中占有极其重要的地位,糖原参与中枢代谢将直接影响中枢代谢率的变化情况。因此,在中枢代谢率与中枢疲劳的研究中还因充分考虑糖原在其中的作用。

5 展望

自从乳酸被证明是脑的主要的能量物质以来,围绕脑能量代谢与运动性中枢疲劳的研究各国学者做了大量的研究工作,取得了瞩目的成绩。但不同研究结果间也存在着较大的差异,尤其是关于中枢疲劳时乳酸和糖原的代谢的研究,造成这种差异的原因可能与研究方法有关。运动性疲劳是在运动过程中发生和发展的,所以针对运动性疲劳机制进行研究也应在清醒运动状态下进行,处死后动物所得实验结果较难再现运动性疲劳发生的真实规律,因此选择在活体状态下进行研究是揭示运动性中枢疲劳生理机制的较为理想的方法。现有关于脑能量代谢与运动研究中所采用的MRI、PET,以及SPECT等技术虽然可实现在活体状态下对脑的能量代谢变化进行测定和观察,但只能对运动前和运动后的变化进行比较,将之用于机体运动过程中的脑能量代谢进行研究却非常困难。此外运动过程中的中枢能量代谢是一个连续变化的动态过程,且变化速率非常迅速,因此针对运动与中枢能量物质代谢的研究也应尽可能地在活体检测方法的前提下选择时间分辨率较高的在线的测试方法来进行。随着活体生命分析技术的不断进步,微透析技术与高效液相色谱(HPLC)联用和微透析与电化学检测等设备联用的方法即可成功的实现在清醒动物的运动状态下对其脑的生理变化机制进行动态观察研究^[26],将进一步揭示运动与脑的神经生物学机制提供便利。

脑内糖原是脑能量最大的储备库,在运动过程中的脑能量代谢体系中发挥着极其重要的作用,然而关于糖原与中枢疲劳的研究却不多,特别是关于大强度运动过程中糖原的动态变化的研究更少,这可能与实验方法和手段的局限有关,然而这对于揭示脑能量代谢与运动性中枢疲劳的机制却是至关重要的。关于中枢疲劳与中枢能量代谢的研究,运动过程中脑内糖原的动态研究应作为今后研究者们重点关注的问题。

参考文献

- [1] Secher NH, Quistorff B, Dalsgaard MK. The muscles work, but the brain gets tired[J]. *Ugeskr Laeger*, 2006, 168(51): 4503—4506.
- [2] Davis JM, Bailey SP. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1997, 29(1): 45—57.
- [3] Izumi Y, Benz AM, Katsuki H, et al. Endogenous monocarboxylates sustain hippocampal synaptic function and morphological integrity during energy deprivation[J]. *J Neurosci*, 1997, 17(24): 9448—9457.
- [4] Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, 91(22):10625—10629.
- [5] Béquet F, Pérès M, Gomez-Merino D, et al. Simultaneous NMR microdialysis study of brain glucose metabolism in relation to fasting or exercise in the rat[J]. *J Appl Physiol*, 2000, 88(6):1949—1954.
- [6] Kemppainen J, Aalto S, Fujimoto T, et al. High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans[J]. *J Physiol*, 2005, 568(1): 323—332.
- [7] Davis JM, Alderson NL, Welsh RS. Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72 (2): 573—578.
- [8] Béquet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, et al. Evidence that brain glucose availability influences exercise-enhanced extracellular 5-HT level in hippocampus: a microdialysis study in exercising rats[J]. *Acta Physiol Scand*. 2002,176 (1):65—69.
- [9] Kosłowski S, Brzezinska Z, Nazae K, et al. Carbohydrate availability for the brain and muscle as a factor modifying sympathetic activity during exercise in dogs[J]. *J. Poortmans & G. Niset (eds) Biochem Exerc*, 1981, 54—62.
- [10] Béquet F, Gomez-Merino D, Berthelot M, et al. 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.
- [11] Tanaka M, Nakamura F, Mizokawa S, et al. Role of lactate in the brain energy metabolism: revealed by Bioradiography [J]. *Neurosci Res*, 2004, 48 (1): 13—20.
- [12] Bouzier-Sore AK, Voisin P, Canioni P, et al. Lactate is a preferential oxidative energy substrate over glucose for neurons in culture[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23 (11): 1298—1306.
- [13] Smith D, Pernet A, Hallett WA, et al. Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23,658—664.
- [14] Abi-Saab WM, Maggs DG, Jones T, et al. Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22: 271—279.
- [15] Gonzalez-Alonso J, Dalsgaard MK, Osada T, et al. Brain and central hemodynamics and oxygenation during maximal exercise in humans[J]. *J Physiol*, 2004, 557: 331—342.
- [16] Leegsma-Vogt G, Venema K, Korf J. Evidence for a lactate pool in the rat brain that is not used as an energy supply under normoglycemic conditions[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003, 23:933—941.
- [17] Ide K, Schmalbruch IK, Quistorff B, et al. Lactate, glucose and O_2 uptake in human brain during recovery from maximal exercise[J]. *J Physiol*, 2000, 522(1):159—164.
- [18] 王静,刘洪涛,马强,等. 运动性中枢疲劳时大鼠脑乳酸和糖原含量的变化[J]. *中国运动医学杂志*, 2005, 24 (2):152—155.
- [19] Dalsgaard MK, Quistorff B, Danielsen ER, et al. A reduced cerebral metabolic ratio in exercise reflects metabolism and not accumulation of lactate within the human brain[J]. *J Physiol*, 2004, 554(2):571—578.
- [20] Williamson JW, McColl R, Mathews D, et al. Activation of the insular cortex is affected by the intensity of exercise[J]. *J Appl Physiol*, 1999, 87(3):1213—1219.
- [21] Dalsgaard MK, Ide K, Cai Y, et al. The intent to exercise influences the cerebral O_2 /carbohydrate uptake ratio in humans [J]. *J Physiol*, 2002, 540 (2): 681—689.
- [22] Brown AM, Tekkök SB, Ransom BR. Glycogen regulation and functional role in mouse white matter[J]. *J Physiol*, 2003, 549(2):501—512.
- [23] Dalsgaard MK. Fuelling cerebral activity in exercising man [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(6): 731—750.
- [24] Secher NH, Quistorff B. Brain glucose and lactate uptake during exhaustive exercise[J]. *J Physiol*, 2005, 568(1):3.
- [25] Dalsgaard MK, Ott P, Juul A, et al. The CSF and arterial to internal jugular venous hormonal differences during exercise in humans[J]. *Exp Physiol*, 2004, 89: 271—277.
- [26] Zhang M, Liu K, Gong K, et al. Continuous on-line monitoring of extracellular ascorbate depletion in the rat striatum induced by global ischemia with carbon nanotube-modified glassy carbon electrode integrated into a thin-layer radial flow cell[J]. *Anal Chem*, 2005, 77 (19): 6234—6242.