

· 体育生物科学 ·

氨和运动

AMMONIA AND EXERCISE

宋桂茹* Song Guiru

摘要 氨是氨基酸代谢的产物。运动时肌肉氨基酸代谢增强,运动肌肉从摄取氨转向释放氨;运动使肝血流量下降,氨通过合成尿素而解毒的速率下降,使血氨浓度升高。本文论述了运动时骨骼肌产氨的途径,高血氨对中枢神经系统的影响,以及高血氨与周围疲劳和中枢性疲劳的关系。

关键词 氨 支链氨基酸 芳香族氨基酸 嘌呤核苷酸循环

Abstract: Ammonia is product of amino acid metabolism. During exercise the amino acid metabolism of muscle is strengthened, the muscle works from absorbing ammonia to releasing ammonia. Exercise makes blood flow of liver come down. Because the detoxicating speed of ammonia through synthesis of urea comes down, the concentration of blood ammonia rises. This paper discusses the way that skeletal muscle produces ammonia during exercise, the influence of high blood ammonia to central nerve system and the relation between high blood ammonia and peripheral fatigue, central fatigue.

Key words: ammonia branched chain amino acid aromatic amino acid purine nucleotide cycle

氨是氨基酸代谢的产物,具有毒性,脑组织对它尤为敏感。在体内氨主要在肝脏合成尿素而解毒。运动时骨骼肌氨基酸代谢增强,产氨增加,并发生一系列生物化学变化,对中枢及内环境有一定影响。因此运动时氨的产生、清除及对机体的影响引起了人们的关注。

1 氨的产生途径

1.1 不同组织细胞中氨产生的主要途径

谷氨酰胺酶催化的谷氨酰胺脱氨基: $\text{谷氨酰胺} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{谷氨酸} + \text{NH}_3$ 。

谷氨酸脱氢酶催化的可逆的氧化脱氨基: $\text{谷氨酸} + \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \alpha\text{-酮戊二酸} + \text{NAD}_2\text{H} + \text{NH}_3$ 。

腺苷酸循环: $\text{天冬氨酸} + \text{GTP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{延胡索酸} + \text{GDP} + \text{Pi} + \text{NH}_3$ 。

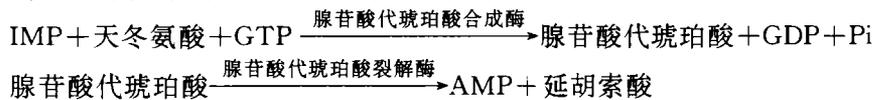
其它氨基酸的联合脱氨基。

单胺神经递质氧化脱氨基(被单胺氧化酶催化): $\text{R}-\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{RCHO} + \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$

* 天津体育学院 300381

1.2 运动时骨骼肌氨的产生

19世纪20年代末期 Parnas 和 Embden 研究了肌肉活动与 NH_3 产生之间的关系,发现肌肉氨的主要来源是通过腺苷酸脱氨酶催化有如下反应: $\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{IMP} + \text{NH}_3$ 。此反应在生理状况下是不可逆的,他们推测一定有其它反应能使 IMP 转变为 AMP,直到1955年确定了如下的反应:



以后在动物及人身上证实存在着嘌呤核苷酸循环。此循环为氨基酸脱氨基及进一步代谢产能提供了一条途径;通过天冬氨酸产生延胡索酸也为三羧酸循环补充了中间产物;此循环能调整 AMP、ADP 和 ATP 的相对浓度,因此对代谢也起调节作用^[4]。

1.2.1 短时间力竭运动时氨的产生

剧烈运动时,当 ATP 的利用速率超过氧化磷酸化和糖分解产生 ATP 能力时,贮备的磷酸肌酸(CP)作为一个缓冲,经肌酸激酶催化产生如下反应以维持 ATP 的浓度: $\text{CP} + \text{ADP} \xrightarrow{\text{CK}} \text{C} + \text{ATP}$ 。当 CP 的浓度减少,ADP 的浓度升高时,导致 $2\text{ADP} \xrightarrow{\text{MK}} \text{ATP} + \text{AMP}$,此反应是在肌激酶(MK)催化下进行的。ADP 是腺苷酸脱氨酶最有效的激活剂,另外剧烈运动乳酸堆积使 pH 下降,而腺苷酸脱氨酶最适宜的 pH 为 6.2,因此肌肉腺苷酸脱氨酶活性增加,使 $\text{AMP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{IMP} + \text{NH}_3$,并推进 $2\text{ADP} \longrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ 的反应向右进行。短时间剧烈的力竭运动或短时间渐增至力竭的运动研究表明血氨和血乳酸浓度呈正相关,渐增运动时血氨和血乳酸浓度呈指数增加,指数性增加的迅速上升坡度在运动速率达最大功率 60% 以上时出现。Terjung 等人研究了大鼠运动时肌肉中 AMP、IMP 和 NH_3 的变化,发现剧烈运动或电刺激引起肌肉收缩时,在快缩糖酵解肌纤维中氨的浓度明显增加,并且 IMP 和 NH_3 的增加与 AMP 的下降相关,指明 NH_3 的产生是来自 AMP 分解为 IMP。Kat₂ 等在动力性和等长收缩力竭运动后,从人的肌肉活检中发现,肌肉中 NH_3 浓度的增加与总腺苷酸(ATP+ADP+AMP)的减少有关,再一次证明腺苷酸的脱氨基是力竭运动 NH_3 的主要来源。1983年 Dudley^[2]报告运动至力竭时氨的浓度与肌肉中快缩糖酵解肌纤维的百分比呈正相关。肌肉组织通过二条途径分解腺苷酸,一是腺苷酸脱氨酶催化 AMP 脱氨基形成 IMP;另一途径是通过 5'-核苷酸酶使 AMP 或 IMP 脱磷酸形成腺苷或次黄苷,腺苷酸降解途径取决于这两种酶的分布及活性,据证实不同肌纤维类型其酶活性相对分布不同,腺苷酸脱氨酶活性分布顺序为快缩糖酵解肌纤维(FG) > 快缩氧化糖酵解肌纤维(FOG) > 慢缩氧化肌纤维(SO) > 心肌;5'-核苷酸酶的活性为心肌 > SO > FOG > FG^[3]。快缩白肌纤维在高强度运动时首先被募集,产生强有力的收缩,这些纤维的特点是氧化能力低,而它的腺苷酸脱氨酶活性高,使 AMP 降解为 IMP,快速合成 ATP,更有效地快速收缩;5'-核苷酸酶活性低,可以限制腺苷酸降解为核苷;核苷与 IMP 相比能从细胞流出,这样从 IMP 再氨基化生成 AMP 比从头再合成碱基和核苷更节省,更迅速,有利于快肌纤维的迅速恢复。

有些证据认为力竭时 ADP 和 AMP 浓度的增加除了激活腺苷酸脱氨酶外,也可以激活支链氨基酸 α 酮酸(BCOA)脱氢酶的活性,导致运动力竭时 α -酮戊二酸和谷氨酸明显下降。人在高强度运动时,肌肉释放的丙氨酸和谷氨酰胺明显增加,说明支链氨基酸(BCAA)转氨基反应增强。有人报告在短时间运动至力竭时,肌肉中谷氨酸浓度下降到休息值的 25%~50%,说明肌肉中高浓度的氨(600~1000 毫摩尔/公斤湿重)经谷氨酰胺合成酶催化的反应

消耗了谷氨酸。1989年Graham报告力竭时肌肉中 α -酮戊二酸浓度下降到休息值的52%，反映了BCAA转氨反应消耗了 α -酮戊二酸。短时间剧烈运动时，肌糖元并没耗尽，肌糖元在丙氨酸转氨基反应和三羧酸循环中间产物再生途径中为肌肉提供了重要的前身物——丙酮酸。

1.2.2 长时间力竭运动时骨骼肌氨的产生

许多研究报告了长时间力竭运动时骨骼肌氨的产生增多。Graham^[5]报告了6名健康人在70%~80% V_{O_2max} 强度下运动30~40分钟，血氨浓度持续升高，运动结束时，肌肉氨浓度高于500 $\mu\text{mol/kg}$ 湿重，血氨达150 μM 。1989年Wagenmakers等人报告了5名训练有素的人，在70% V_{O_2max} 强度下自行车运动2小时，血氨持续上升，肌肉内BCOA脱氢酶活性明显升高，其中有两人BCOA脱氢酶活性最大，他们运动开始时产生乳酸也多，肌糖元消耗的程度也最大。1987年Norman让7名受试者在68% V_{O_2max} 强度下踏自行车至力竭，取安静时、运动时和力竭后肌肉活检，发现在运动45分钟和力竭后，肌肉总腺苷酸浓度与安静时相比没有变化。1974年Ahlborg测定了运动时腿部动静脉BCAA的变化，安静时腿部不摄取BCAA，在30% V_{O_2max} 强度下运动40分钟时腿部摄取BCAA的速率为53 $\mu\text{mol/分}$ ，运动240分钟时摄取速率为94 $\mu\text{mol/分}$ 。以上研究表明，长时间力竭运动时，肌肉总腺苷酸浓度没有变化，骨骼肌对BCAA摄取增加，BCOA脱氢酶活性增加，肌肉氨浓度增加，血氨浓度增加，这是骨骼肌BCAA代谢加强的结果。1986年Henriksson报告运动时谷氨酸脱氢酶的活性也增加，因此运动时肌肉也可通过联合脱氨基作用产生氨。运动中BCAA代谢的增加，消耗了三羧酸循环的中间产物 α -酮戊二酸，使有氧代谢受损，长时间运动肌糖元耗竭时，一方面以糖作为三羧酸循环中间产物的补充作用减少，另一方面BCAA代谢更加活跃，受试者也更多地依赖脂肪氧化供能，而脂肪的动员、脂肪酸转运、通过线粒体的限制，使之不能以很大功率提供能量，加上有氧代谢受损，运动员必然降低输出功率使运动强度下降。1990年Wagenmakers等^[6]以McArdle病人作受试者，这些人因肌肉缺乏磷酸化酶，运动时不能使用肌糖元作为能量来源，因此这种病人是模拟耐力运动出现肌糖元耗竭的最理想的例子。McArdle病人做渐增运动时，前臂静脉血氨浓度增加到200~500 μM ，测定腿部动静脉氨的浓度证实运动肌肉产生氨，在相应负荷运动时McArdle病人腿部释放的氨和谷氨酰胺比正常人大约高5~10倍。并证明病人运动腿大量摄取BCAA，BCOA脱氢酶活性增高，如运动前摄入BCAA，运动时成绩下降，心率和血氨增加得更多；而运动前补充BCOA，运动时成绩提高，心率和血氨增加的较少。有关这些病人的观察支持了BCAA代谢的增加消耗 α -酮戊二酸，有损于葡萄糖和脂肪酸的有氧代谢的观点。正常情况下， α -酮戊二酸的消耗可以从肌糖元分解产生的丙酮酸再羧化来补充，但由于McArdle病人糖元分解的缺陷，而不能通过糖元来补充三羧酸循环的中间产物，健康人长期运动导致糖元耗竭时，也可发生类似McArdle病人的代谢变化。

运动时影响骨骼肌产氨的因素是运动强度、运动时间和肌纤维类型的相对比例，运动强度和运动时间又决定了ATP形成的速率和运动单位与肌纤维募集的程度。

2 运动时骨骼肌氨基酸分解代谢对中枢神经系统的影响

骨骼肌分解氨基酸的能力很强，肌肉中氨基酸占总代谢库的50%以上，特别是BCAA，BCAA降解所需要的酶主要位于骨骼肌，运动又使骨骼肌摄取BCAA增加，使BCAA降解

的主要限速酶 BCOA 脱氢酶活性增加,这样骨骼肌在休息时从血中摄取氨,运动时转变为向血中释放氨,氨的释放与运动强度和时间有关,运动时活动的骨骼肌成为血氨的主要来源。正常情况下血氨主要通过血液循环运送到肝脏,通过鸟氨酸循环形成毒性小的尿素,再通过肾脏排出体外。血氨的来源和去路保持动态平衡,使动脉血氨浓度保持在 $59\mu\text{mol/L}$ 以下。运动时由于血液的再分配,流向内脏的血流量减少,肝脏血流量下降,使合成尿素的途径减慢。肾血流量下降,减少肾对氨的摄取及排泄,所以血氨浓度升高。

2.1 氨对脑的毒性

氨属于弱碱($\text{pK}_a=9.14$):在生理情况下动脉血中 99% 的氨是以 NH_4^+ 形式存在,非离子氨仅占 1%,两者呈动态平衡,呈明显 pH 依赖性。只有 NH_3 才能自由透过血脑屏障。氨通过脑细胞膜的弥散过程受细胞内外 pH 梯度、浓度梯度、脑血流量、血脑屏障通透性以及参加氨代谢的各种酶活性等多种因素的影响。一般动脉血中氨水平总是与脑氨和脑脊液中的氨水平呈正相关,即当动脉血氨浓度升高时,脑及脑脊液中氨水平也随之升高。运动时动脉血氨浓度升高,使脑中氨也增高,由于脑组织缺乏合成尿素所需的酶类,所以脑组织氨解毒的重要途径是通过谷氨酸——谷氨酰胺系统。即 NH_3 与三羧酸循环的中间产物 α -酮戊二酸结合,通过还原氨基作用,消耗了还原型 CoI 形成谷氨酸,进而 NH_3 再与谷氨酸结合生成谷氨酰胺。这是通过颈总动脉持续注入标记物($^{15}\text{N-NH}_3$)后, ^{15}N 迅速出现在谷氨酸的氨基和谷氨酰胺的两个氮原子上得到证实的。谷氨酸和谷氨酰胺的相继形成可解除脑内氨的堆积,但与此同时也使得三羧酸循环中间产物 α -酮戊二酸减少,使细胞内有氧代谢受阻,ATP 生成减少;还原型 CoI 是细胞呼吸完成递氢过程所必需的传递体,大量还原型 CoI 的消耗也导致 ATP 生成减少;谷氨酸生成谷氨酰胺系 ATP 依赖性氨基化作用,故也有大量 ATP 消耗,加剧能量供应不足;存在于胞浆中的还原型 CoI 不能透过线粒体膜,只有通过细胞内所存在的穿梭系统,特别是苹果酸穿梭系统才能将 NADH 的还原当量传入线粒体进行氧化并生成 ATP,氨能干扰苹果酸穿梭系统,使脑细胞胞浆向线粒体内传递还原当量减少,致使脑内能量生成不足^[7]。还发现氨可抑制丙酮酸脱羧酶的活性,阻碍丙酮酸氧化脱羧,使乙酰 CoA 减少,减少了能量的产生。氨对脑能量代谢的干扰,使脑细胞活动所需能量供应不足导致神经精神症状。

业已证明,脑组织移除氨的能力具有差异。1988 年 BuHerworth 提出脑皮层与脑干相比通过谷氨酸-谷氨酰胺系统移除氨的能力低,他认为氨浓度升高时,皮层谷氨酰胺合成酶活性降低,因此可使局部性氨浓度升高,从而以某种方式破坏了脑的协调活动。例如,脑中局部高氨直接抵销突触后膜抑制性递质的影响,调节机制的去抑制必然与氨中毒出现的症状有关,如运动行为异常,睡眠方式的变化及神经-肌肉活动失调。

2.2 氨基酸代谢失衡对中枢神经系统的影响

正常人血浆 BCAA 与芳香族氨基酸(苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸;AAA)呈一定比值,约为 3~3.5,运动时骨骼肌摄取 BCAA 增加,使中性氨基酸中 BCAA/AAA 的比值减少。由于 BCAA 和 AAA 在生理 pH 情况下都呈电中性,故可借同一载体转运系统通过血脑屏障进入脑内,并被脑细胞摄取,血浆 BCAA 的减少,限制了脑对它的摄取,AAA 大量进入脑细胞,造成中枢神经内神经递质的不平衡。

正常情况下,色氨酸在脑内首先被羟化形成 5-羟色氨酸,继而在 5-羟色氨酸脱羧酶催化下形成 5-羟色胺;酪氨酸在脑干神经细胞内在酪氨酸羟化酶作用下羟化为多巴,多巴再经脱羧形成多巴胺,多巴胺进一步羟化形成去甲基肾上腺素。

运动使血液 BCAA/AAA 比值下降,脑对 AAA 摄取增加。苯丙氨酸、酪氨酸透过血脑屏障进入脑后,可在儿茶酚胺神经元内转变为假性神经递质,苯丙氨酸具有抑制酪氨酸羟化酶和增强脱羧酶活力的作用,以致使酪氨酸不能合成多巴胺和去甲肾上腺素,却转而成更多的酪胺和苯乙醇胺。因假性神经递质和正常神经递质在结构上相近,它们也能被脑内肾上腺素神经元所摄取,并贮存于囊泡中,由于它们对突触后膜的生物效应远比正常递质弱,所以被释放后不能产生正常的生理效应,而导致神经传导功能障碍。多巴胺递质系统参与机体的协调运动,当它们被假神经递质所取代时将发生协调运动障碍;去甲肾上腺素,有保持大脑觉醒状态的作用,被假神经递质所取代时,将出现神志的异常。

脑对 AAA 摄取增加,使脑内 5-羟色胺浓度升高,5-羟色胺属单胺类抑制性递质,又具有抑制酪氨酸转变为多巴胺妨碍正常神经递质生成的作用,所以脑内 5-羟色胺增多,可引起抑制作用。1974 年 Romanowski 等首先报告运动使脑中 5-羟色胺浓度增加,也第一次推测 5-羟色胺对中枢性疲劳的中介作用,运动使脑中 5-羟色胺浓度增加,能激发与疲劳有关的症状,如,懒散、食欲抑制、睡眠障碍等。以后很多学者的研究支持上述观点,报告运动使血浆中 BCAA/AAA 比值下降,脑摄取 AAA 增加,脑内 5-羟色胺浓度增多。不过也有相反的意见,1988 年 Segura 等报告在运动前给予色氨酸,脑 5-羟色胺生成增多,使跑台跑的耐力成绩提高大约 50%,推测 5-羟色胺可降低对疼痛的敏感性,从而使运动持续比较长的时间。

业已证明,耐力运动使肌肉摄取 BCAA 和氧化 BCAA 的速率增加,因而力竭运动时血浆 BCAA 减少,而随着耐力运动色氨酸/BCAA 的比值上升导致进入脑中色氨酸增多。在血液中色氨酸是唯一与白蛋白结合的氨基酸,因此血浆色氨酸以结合和游离两种形式存在,游离色氨酸的浓度控制着脑摄取色氨酸的速率,因而游离色氨酸的浓度比结合的色氨酸浓度更重要。血浆长链脂肪酸浓度增加时,可减少色氨酸与白蛋白的结合,使游离色氨酸增加。而耐力运动时,由于脂肪动员的增加,血浆脂肪酸的浓度是增加的,因此增加了血浆游离色氨酸的浓度,使进入脑内的色氨酸也随之增加。1988 年 Blemstrand 等人对参加斯德哥尔摩马拉松跑的运动员进行了研究,测定了他们马拉松比赛前、后血浆 FFA、BCAA 和色氨酸浓度,其结果见附表:

附表

	FFA	BCAA	总色氨酸	游离色氨酸	游离色氨酸/BCAA
跑前	350	470	55	7.7	1.6
跑后	1550*	380*	57	18.0*	4.7

* P<0.001

(引自 parry-Billings 1990[9])

马拉松比赛前后的变化,支持了上述论点,即耐力运动后,FFA 增加,血浆 BCAA 浓度下降,游离色氨酸与支链氨基酸比值增加了 3 倍。为验证脑中色氨酸及 5-羟色胺浓度变化,需进一步在动物身上做实验。

有人曾用大鼠做实验,将无训练和有耐力训练的大鼠在跑台上进行一次力竭运动,运动前后测定了血液和脑组织 6 个不同部位的色氨酸、5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸和多巴胺的浓度,发现脑中 6 个部位的色氨酸浓度均升高,而 5-羟色胺和 5-羟吲哚乙酸及多巴胺只在脑干丘脑下部增加。5-羟色胺和多巴胺在脑干及丘脑下部增加支持脑的这些部位在运动疲劳中,特别是在中枢性疲劳中起重要作用^[9]。

3 运动引起血氨增高与周围疲劳和中枢疲劳的关系

运动时氨直接来自骨骼肌收缩,周围性疲劳与骨骼肌氨的产生和它的刺激有关,也受糖酵解乳酸的产生、pH 下降及底物的消耗影响,虽然目前对氨、乳酸与疲劳之间关系的认识仍很混乱,还需进一步探讨,但可以肯定运动时肌肉的活动对血氨的增加起重要作用,通过血液循环将增高的血氨运输到其它代谢部位(包括肝和脑),当运动持续时,尤其是力竭性运动,周围器官解毒能力可能被饱和,使血氨增加,这样脑便面临氨中毒的危险。

脑氨浓度的升高,通过谷氨酸-谷氨酰胺系统解毒,一方面可干扰三羧酸循环中关键的代谢中间产物浓度,并干扰苹果酸穿梭,从而影响脑中关键部位有氧代谢和 ATP 的利用,另一方面影响脑内谷氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA)的浓度,造成兴奋、抑制神经递质的不平衡。脑内氨浓度的增高使神经元和星状细胞微细结构遇到破坏,从而产生氨中毒神经系统症状。耐力运动时,骨骼肌摄取、氧化 BCAA 增加,使血浆 BCAA 与 AAA 比值下降,脑摄入 AAA 增多,脑内 5-羟包胺、假性神经递质增多,儿茶酚胺减少,造成神经系统症状。

虽然很早就已经确定了高氨血症的化学毒性以及它们的临床表现,但对剧烈运动时和长期运动时所引起的高血氨的神经功能紊乱的症状还不能完全确定,因为产生高血氨的刺激相对地说比较短暂,但力竭运动时,运动成绩的下降肯定与氨有关。运动时氨的代谢以及它与疲劳的关系仍需进一步研究和探讨。

参考文献

- 1 Dudley G. A, Terjung R. L. Influence of aerobic metabolism on IMP accumulation infast-twitch muscle. Am J Physiol, 1985, 248 : C37-C42
- 2 Dudley G. A, Staron R. S. , Murray T. F. , Hagerman F. C; Luginbuhl A. ; Muscle fiber composition and blood ammonia levels after intense exercise in humans. J. Appl physiol, 1983, 54 : 582~586
- 3 Tullson. P. C. and Terjung R. L; Adenine nucleotide degradation in striated muscle. Int J sports Med. Vol 11 Suppl 12 PP S47-S55. 1990.
- 4 Sahlin K. and Broberg S. ; Adenine nucleotide depletion in human muscle during exercise; causality and significance of AMP depletion. Int J sports Mod. vol 11. suppl 2, ppS62-S67~1990.
- 5 Grabam T. E. , Pederson P. K. , Saltin B; Muscle and blood ammonia and lactate responses to prolonged exercise with hyperoxia. J Appl Pysiol, 1987, 63 : 1457-1462
- 6 Wagenmakers A. J. M. , Coakley J. H. and Edwards R H T. Metabolism of branched-chain amino acids and ammonia during exercise; clues from McArdles disease. Int. J. Sports Med. Vol 11 suppl 2 pp S101-S113. 1990.
- 7 冯新为; 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1991. 第三版
- 8 Banister E. W. and Cameron B. J. C; Exercise induced hyper-ammonemia; Peripheral and Central effects. Int. J. Sports Med. Vol 11 Suppl 2 pp S128-S142. 1990
- 9 Parry-Billings M. , Blomstrand. E. , McAndrew N and Newsholme E. A. : A communicational link between skeletal muscle, Brain and cell of the immune system Int. J. Sports Med. Vol 11 Suppl 2 pp S122~S128 1990

(收稿: 1994-01-12)

本文责任编辑: 杨有为