

Central Fatigue? Brain Research Bulletin, 1997; Vol. 43, No. 1, pp. 43—46

10. Remo Pagliari, et al. Norepinephrine release in the rat frontal cortex under treadmill exercise; a study with microdialysis. J. Appl. Physiol, 1995; 78 (6): 2121—2130

11. Palliar. L. P. et al. Physical conditioning in rats influences the central and peripheral catecholamine responses to sustained exercise. Eur. J. Appl. Physiol 1995; 71: 41—52

12. 齐燕妮等. 大鼠运动训练与限制活动对血浆神经肽 Y、儿茶酚胺浓度及其应激改变的影响. 中国运动医学杂志, 1992; 11 (4): 213—216

13. 李人等. 运动性疲劳与脑中 L-氨基丁酸. 中国运动医学杂志, 1985; 4 (2): 81—86

14. Priscilla, G. M, et al. Endurance training effects on striatal D2 dopamine receptor binding and striatal dopamine metabolite levels. Neuroscience Letters, 1987; 79: 138—144

15. Dey, S, et al. Exercise training; significance of regional alterations in serotonin metabolism of rat brain in relation to antidepressant effect of exercise. Physiol, Behav 1992, Dec; 52 (6): 1095—9

16. Hoffman, P, et al. Effects of long-lasting voluntary running on the cerebral levels of dopamine, serotonin and their metabolites in the spontaneously hypertensive rat. Life Sci. 1994; 54 (13): 855—61

17. 尤春英等. 不同负荷跑台训练对大鼠脑神经介质含量的影响. 中国运动医学杂志, 1995; 14 (4): 223—227

18. Karene. S, et al. In vivo dialysis measurements of dopamine and dopac in rats trained to turn on a circular treadmill. Pharmacology Biochemistry and Behavior 1990; 36: 21—28

19. Mieko, et al. Extracellular release of acetylcholine noradrenaline and serotonin increases in the cerebral cortex during walking in conscious rats. Neuroscience Letters, 1993; 161: 73—76

20. 李倩著. 大鼠尾核多巴胺代谢与运动强度的关系. 广西医科大学学报, 1995; 12 (1): 1—4

21. Meeusen, R. et al. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum; an in vivo microdialysis study. Acta Physiol Scand 1997; 159: 335—341

22. Verger, P, et al. Effects of administration of branched-chain amino acids vs. glucose during acute exercise in the rat. physiol. Behav. 1994 Mar; 55 (3): 523—6

23. Newsholme, EA, et al. Tryptophan, 5-hydroxytryptamine and a possible explanation for central fatigue. Adv. Exp. Med. Biol. 1995; 384: 315—20

(1998.10.22 收稿)

分子遗传学在运动医学中的应用

湖南医科大学附属湘雅医院康复科 (长沙 410008) 朱洁 综述 王嘉芙 审核

DNA 重组技术是分子生物学技术的核心。通过对特异性基因 DNA 或 cDNA 在载体中克隆, 探讨生命现象是生理功能的基因型和表型的关系, 有可能识别任何与疾病相关的基因, 提高人体的运动能力和健康水平, 预防运动中心性猝死。把基因诊断和基因治疗运用到运动医学的实践中, 可预测运动员的体能和成绩。本文重点综述对引起运动中猝死的主要原因肥大性心肌病的基因发现, 通过基因检测, 可预防肥大性心肌病患者在运动中的突然死亡。

1 分子遗传学概念

在运动医学中研究分子遗传学的目的有两个, 一方面找出运动意外的遗传因素, 另一方面找出与运动能力有关的遗传基因。由于分子生物学技术的发展和运用, 染色体图谱的研究和不同基因对疾病的反应证明, 有许多疾病是由于直接的遗传缺陷, 或由于间接的基因缺陷所引起。例如, 90% 的癌症是由于基因缺陷和致癌环境的相互作用的结果。此外, 还查明多种基因与心肌病、动脉粥样硬化、冠心病、关节炎、糖尿病等有关^[1]。

1989 年, Jarcho 等^[2]利用分子基因技术证明了家族性肥大性心肌病 (FHCM) 第 1 个位点图谱, 此基因被鉴定为 β -肌球蛋白重链 (β -MHC)。在随后的 6 年中, 已发现心肌病有 20 多种基因, 而且被恰当地用于运动医学领域, 对 FHCM 在无症状阶段的检测, 以及作为学校对青年运动员进行筛选的基因检测, 起着十分重要的作用。不久的将来, 基因学在运动医学中的作用将明显地从对遗传疾病的检查, 扩展到影响运动员身体素质 and 运动能力的基因学研究。

有人报告, 类固醇药会增加肌肉力量, 特别是对于

运动员, 此类药物是调节多种骨骼肌和心肌基因的助催化剂。不同的训练形式, 产生不同的肌肉适应水平。基因学的正确应用是指导 21 世纪特殊运动和健康锻炼的需要。有人预言, 到 21 世纪, 人类大多数基因被识别之后, 即可把有关的基因与生理学和病理学结合起来, 把基因诊断和基因治疗运用到运动医学的实践中, 预测运动员的体能和成绩, 预防运动中意外^[3]。

2 人类基因组及其基因

人类基因组由 30 亿以上的碱基组成, 在 23 对染色体中, 每个 DAN 分子是由构成基因的 4 种碱基以直接和连续的方式结合在一起。每个基因是一个 DNA 的独特单位, 一个基因的大小从 10^4 到 2×10^6 碱基对, 平均为 3×10^4 碱基对, 说明用于转录的基因仅占 DNA 的 5%。每一条染色体是一个大的 DNA 分子, 它包含数千个基因 (2000 ~ 10000), 最小的为 21 号染色体, 有 5 千万碱基对; 最大的染色体是 1 号, 有 25 亿碱基对。有报告指出, 目前已有 5 百万到 2 千万碱基对被分离出来, 人类有关的基因按其顺序排列已有 67000 个^[4]。

基因图是将所有染色体位点的分布进行标记, 并得出相应编码。人类基因图的建立是一项伟大的里程碑, 它能识别有高度多态性 DNA 的标记, 基因诊断和基因治疗的基础。

3 运动中猝死的肥大性心肌病的基因检测

FHCM 是青年人猝死的主要原因, 也是运动中猝死的常见原因, 加之先天性心血管畸形, 占运动员突然死亡的 50%, 目前已分离出 3 种相关基因: 14 号染色体的 β -MHC

基因; 15号染色体的 α -原肌凝蛋白; 1号染色体的心肌钙蛋白T。所有3种基因均来自肌节蛋白, 说明FHCM是一种肌节蛋白的疾病^[5]。

β -MHC基因有40个外显子、6kb的mRNA、223KDa、1936个氨基酸, 其功能是形成肌节的细丝, 约占肌纤维蛋白的45%。大多数突变位于13外显子, 谷氨酰胺在蛋白质403位置替代精氨酸。至少有两种 β -MHC突变在心肌和骨骼肌mRNA表达, 从FHCM病例的心肌和骨骼肌能分离出突变的肌球蛋白, 在骨骼肌中突变的 β -MHC引起肌动蛋白和肌球蛋白关系的破坏, 肌动蛋白细丝滑动速率减慢。突变的肌球蛋白的存在, 能损害激活肌动蛋白的ATP酶的活性。

α -原肌凝蛋白位于第15号染色体, mRNA长度为1000bp, 蛋白质的分子量为32Da, 284个氨基酸, 其功能为连接肌动蛋白细丝, 调节收缩功能, 占整个肌纤维蛋白的5%。 α -原肌凝蛋白基因在5号外显子, 有两个错义突变, 第一个突变腺嘌呤在位点579被替换, 它从天门冬氨酸分开, 改变了氨基酸的序列。第2个突变是在595位转移, 即在位点180把谷氨酸的位置挤入甘氨酸中。

心肌钙蛋白T位于第1号染色体, mRNA长度为1200bp, 蛋白质的分子量为39KDa, 288个氨基酸, 调节肌肉收缩功能, 部分肌节蛋白连接肌钙蛋白复合体到原肌球蛋白。心肌的肌钙蛋白T基因有两种错义突变, 即T248A(He79Asn)和G287A(Arg92Gln), 分别位于外显子8和9。

4 遗传型和表型的关系

有些 β -MHC突变, 如Arg403Glu、Arg453Cys、Arg719Trp, 常伴有高发病率的突然死亡, 在6个家系85例患者中有24例为突然死亡。同样, 在4个家系Arg719Gln阳性者61例中35例死亡。Arg719Trp突变的患者平均寿命为38岁。有些突变如Glu250Glu和Leu908Val则可能有正常人的寿命。因此, 突变的种类与预防及治疗有关。广泛地检测病例, 找出遗传型和表型的关系, 有助于选择疾病进行治疗。心肌肥大和扩大是心脏对损害的两种反应, 肥大性心肌病的肥大, 由于早期的异常诱发突变的肌球蛋白, 随后产生代偿性肥大。

在 β -MHC突变的表型表达中, 附加遗传因素或环境因素起重要作用。例如, 左室乏力可能影响这些突变的表型表达。最近报告, 血管紧张素转换酶(ACE)基因的多态性影响HMC家系 β -MHC的表型表达。ACE基因的插入/缺失多态性原因是随血浆ACE的水平而改变, 有ACE遗传型的人, 血浆中ACE水平为常人的两部之多。FHCM病人的ACE基因, 其等位基因为高发率, 特别在突然心性死亡(SCD)的家系中, 染色体的位点为1q3、11q11、15q2。Arg403Gln突变均伴有SCD的高发生率。Watkins等描述两个家庭有Arg405Gln突变, 44例中有21例死亡, 9例为SD。Epstein等报告一个家族有Arg403Gln突变, 其中19例死亡中的6例为SCD。此外, Arg453Cys和Arg719Trp突变也伴有很高的SCD率。在Leu905Val的家庭中, SCD则较低, 而在Arg453Cys突变的家系中, 13例中有6例为SCD, 同样, 61例Arg719Trp突变35例死亡, 其中22例为SCD。相反, Leu908Val突变的家系中42例发病, 仅两例SCD。对于这种疾病的不同突变的反应, 一般在无症状的病人作此基因检测是可能的。此外, 遗传型和表型关系将提供有价值的信

息, 如通过对HCM病危险的分析, 确定基因转移或基因失代偿等治疗方法^[6,7]。

5 基因诊断在运动医学中的作用

最近报告, 内皮素基因特定多态性的存在或缺失, 是更易于造成心脏肥大和扩大的因素。推测心脏生长需要大概数百个基因的协调, 这些基因的一定形式将产生轻微不同的基因型, 说明基因型表达的变异性。这种疾病几乎总是累及左室, 很少累及右室(3%), 显然是由于左室负荷增加引起, 在运动员中SCD多见于剧烈运动中^[8]。最近研究表明, 通过突变体 β -MHC基因的同系重组能导致老鼠的肥大性心肌病, 经过游泳训练, 这些老鼠比其不运动的同类显示出更高的猝死率。雄性猝死率和心脏肥大的程度高于雌性, 也反应出在肌肉中睾酮对有丝分裂的影响超过雌激素。人们普遍认为, 任何特殊缺失基因的表型均受内外环境因素的影响^[9]。

FHCM有关的突变使临床表型和症状发生之前的儿立诊断成为可能。这对FHCM是非常重要的, 因为大多数患缺失基因的个体在青春期或之后才表达出表型。因此, 从遗传学观点劝告个体首先做到避免参加对抗性运动。在成人, 其它疾病也可刺激产生FHCM。通过遗传分析可能作出最后的诊断, 这特别适用于运动员, 如足球运动员有一个肥大的心脏是很常见的。在临床症状包括超声心动检查的基础上, 还不能确认FHCM的非正常心脏。为了制定更有效的防治计划, 有关基因检测是极为重要的, 出生后早期遗传诊断将是基因转移治疗的有效基础。

在FHCM, 心脏肥大被认为是一种代偿现象, 是对肌球蛋白存在的反应。肌球蛋白是一种毒素肽, 在人类和细胞培养的实验中显示 β -MHC蛋白来自于突变 β -MHC的表达与肌节混乱、肥大和纤维化有关。每数周心脏就自己更新一次, 较长的耐久蛋白、肌球蛋白和胶原半衰期分别接近5天和17天, 这是遗传蛋白的相关再合成。通过禁止等位基因突变的转录, 或突变mRNA的翻译和消除突变毒素肽的合成, 诱导肥大的心脏消退, 在理论上是可能的。抑制缺失基因, 能在几周至几月内把成人明显肥大的心脏降至正常^[10]。

与肥大性心肌病有关的所有基因和突变, 可作为挑选年轻运动员的部分指标。如果ACE基因在肥大性心肌病中对肥大的发展起遥控作用, 那么在排除了流出道梗阻后, 可用ACE阻化剂进行临床试验。

6 参考文献

1. Roberts R. Molecular genetics: cardiac disease and risk related genes. Clin Cardiol 1996; 18: IV 13—9
2. Jarcho JA. McKenna W. Pare JAP. et al. Mapping a gerfer familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N Engl J Med 1989; 321: 1372—8
3. RRoberts R. Molecular genetics and its application to cardiac muscle disease. Sports Medicine. 1997; 23: 1—10
4. Hejtmancik JF. Roberts R. Molecular basis of cardiology. In: Roberts R. editor. Molecular genetics and application of linkage analysis. Cambridge: Blackwell Scientific Publications. 1993; 12: 355—81
5. Marian AJ. Roberts R. Molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. Ann Rev Med 1995; 46: 213—22
6. Marian AJ. Mares A. Kelly DP. et al. Sudden cardiac death in

hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J. 1995; 16: 368—76

7. Watkins H. MacRat C. Thierfelder L. et al. A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. Nature (genetics) 1993; 3: 333—7

8. Perryman MB. Yu QT. Marian AJ. et al. Expression of a missense mutation in the mRNA for β -myosin heavy chain in myocardial tissue in hypertrophic cardiomyopathy. J Clin Invest 1992; 90: 271—7

9. Geister-Lorwance AT. Christie N. Conner DA. et al. A mouse

model of familial hypertrophic cardiomyopathy. Science 1996; 272: 731-4

10. Marian AJ. Yu QT. Mann DL. et al. Expression of a mutation causing hypertrophic cardiomyopathy in adult feline cardiocytes disrupts sarcomere assembly cardiac myocytes. Circ Res 1995; 77: 98—106

(1997.07.18 收稿)

运动员椎间盘突出症的病因、诊断与治疗

第二军医大学附属长征医院骨科 (上海 200003) 戴力扬

椎间盘突出主要发生于经常参加体育锻炼者特别是专业运动员。与一般人群的椎间盘突出相比, 运动员的椎间盘突出在病因、病理及临床表现等方面均有其特殊性。对这一疾患及时正确的诊断与治疗将有助于延长运动员的运动寿命并提高其训练水平, 本文拟就有关文献作一综述。

1 运动员椎间盘突出的特殊性及其影响因素

椎间盘突出的发生一般起源于椎间盘的生理退变以及在此基础上重复载荷所产生局部应力的异常增高^[1], 从事专业体育运动者脊柱所承受载荷远远超出一般人群, 但实际上运动员椎间盘突出的发生率却显然低于人们的估计, 而当运动员一旦发生椎间盘突出之后其临床症状也往往较轻, 这一特点可能取决于以下因素。

1.1 年龄

人体椎间盘的退变一般始于 20~30 岁之间, 因此多数年轻运动员在其运动生涯中并不发生椎间盘的明显退变, 退变前的椎间盘具有相当强的承受、传递与均布载荷的能力, 这一能力使其本身能够在各种复杂而极其剧烈的运动中发挥重要作用而不致损伤, 即使是在体操、摔跤、举重、足球等脊柱损伤发生率较高的项目中椎间盘的损伤也并不比同年龄一般人群更常见^[2,3]。然而, 高强度的负重训练以及载荷的反复作用将加速椎间盘的退变过程或导致未发生退变椎间盘的纤维环破裂, 这一因素可能会使年龄较大运动员椎间盘突出的发生率上升。

1.2 选材

随着竞技体育水平的不断提高, 运动员的选材问题已受到普遍重视。先天条件优越、特别适合于某一运动项目的青少年被挑选出来进行专门培养, 而这一挑选过程则是建立在遗传学、形态学、生理学等多方面资料综合分析的基础上, 其力量、柔韧性及协调程度等指标均明显超出一般人群, 由此将有助于在大运动量、高强度的训练和比赛中有效地控制身体以避免损伤。

1.3 训练

肌肉是维持脊柱稳定性的重要因素。据研究, 去除肌肉的尸体脊柱在所承受的轴向压缩载荷超过 20N 时即可发生弯曲, 而强大的椎旁肌肉可使脊柱承受超出体重的载荷。按照计算结果, 运动员举重时腰椎所承受的载荷显然已超过椎体发生骨折的临界载荷值, 提示人体中必定存在着明显使载荷减轻的因素, 一般认为椎旁肌和腹肌可通过对脊柱的支持作用来保护椎间盘免受损伤。此外, 在准备活动

中使肌肉得到充分拉伸以及掌握正确的技术动作均在不同程度上对椎间盘有保护作用。

训练还可能使后纵韧带的强度与刚度得到增强。目前尚不清除此是否会减轻椎间盘的向后突出, 曾有人^[4]报道运动员椎间盘突出中髓核穿破后纵韧带而游离于椎管内者明显少于非运动员人群, 但尚无法排除运动员年龄较轻因而其椎间盘和后纵韧带也更接近正常这一因素。

1.4 体液因素

高水平运动员在神经内分泌的调节能力上往往更优于一般人群, 这样他们对于痛觉以及其他不适的感知能力可能发生改变 (如痛阈升高)。剧烈运动后某些神经递质的释放增加可能与此有关。

1.5 患者本人的期望

竞技体育的特殊性、运动员的事业心与荣誉感以及对于经济收入的考虑使得患者本人对于治疗效果的期望值远远高于其他患者, 他们往往并不满足于临床症状的消除或基本缓解, 而是希望能够重返赛场。这意味着椎间盘突出的致病因素将持续存在, 同时也给运动医学工作者提出了更加艰巨的任务。

2 腰椎间盘突出症

腰痛在运动员中相当常见, 但由腰椎间盘突出症引起者仅占 10%。据 Wroble 和 Albright^[4]统计 8 个摔跤比赛赛季中发生的 847 例运动创伤, 证实为脊柱创伤有 41 例, 但无一例为腰椎间盘突出症。Albright 和 Wadley^[5]对 26 名女子体操运动员进行 4 年随访, 共发生创伤 106 次, 亦无腰椎间盘突出症发生。Klemp 和 Learnmouth^[6]对 47 名芭蕾舞演员长达 10 年的随访也无阳性发现。

2.1 临床表现

患者多有明显的外伤史, 典型的临床症状为下腰部疼痛伴一侧下肢的放射性疼痛。然而, 在相当多的运动员患者中, 临床表现并不十分典型^[7-10]; 尽管患者多有下腰痛及椎旁肌肉痉挛, 但下肢放射痛却不很明确, 通常疼痛只放射至臀部或髋部; 直腿抬高试验即使为阳性也程度较轻, 肌力减退则很少发现。这可能与椎间盘突出程度较轻、椎管径线较大以及柔韧性较好有关。

2.2 诊断

对于以腰痛为主诉的运动员患者应系统而详细地询问病史, 尤应注意了解其所从事的运动项目及外伤史情况。注意腰痛是否伴有下肢放射痛及其性质、程度, 在详细体