



# 肌肉疲劳的细胞机制研究进展

钟荣辉

**摘要** 运动时机体难以维持所需的或预期的功率输出,称为疲劳。疲劳细胞机制的假说目前主要有两个理论:(1)细胞的代谢因素;(2)兴奋-收缩耦联(ECC)的变化。

**关键词** 肌肉疲劳,细胞机制,代谢因素,兴奋-收缩耦联

## Study on Cellular Mechanism of Muscle Fatigue

Zhong Rong-hui

(East China Normal University, Shanghai, 200062)

**Abstract** Fatigue is defined as failure to maintain the required or expected power output. The putative fatigue factors about cellular mechanisms of the muscle fatigue are mainly concentrate on the two theories: (1) The factors of cell metabolism. (2) A alteration in excitation-contraction coupling (ECC).

**Key words** Muscle fatigue, Cellular mechanism, The factors of metabolism, Excitation-contraction coupling

Edwards 将疲劳的概念定义为机体难以维持所需的或预期的功率输出。肌肉疲劳的病理学至今尚未建立,疲劳的身体部位一直存在争论。1892年Combard认为是中枢神经系统产生了疲劳。1954年Merton提出中枢冲动的减少以及神经—肌肉传递的减少并不重要。Brooks报道神经—肌肉传递的障碍通常与非生理性的高频刺激有关。Bigland-Ritchie认为大强度运动时神经冲动和 $\alpha$ -运动神经元激活频率的下降可能预防中枢疲劳的发展。至今,一般认为疲劳的位点存在于肌肉细胞本身。

大强度运动时肌肉疲劳的位点可能包括:(1)表面膜;(2)T管电荷运动(T管即横管系统);(3)T管电荷运动与肌质网(SR)Ca<sup>2+</sup>释放的耦联结构;(4)SRCa<sup>2+</sup>释放;(5)SRCa<sup>2+</sup>重新摄入;(6)Ca<sup>2+</sup>结合到肌钙蛋白上;(7)肌球蛋白和肌动蛋白结合。<sup>(1)</sup>

疲劳的变化包括ATP水解,横桥张力发展速率和横桥的循环速度的变化。试验表明:疲劳时保持一定的工作能力所需的力和速度都下降了<sup>(2)</sup>。对于这一论点,原因的解釋很多,但似乎以westerblad的报道更有说服力。他认为力量下降的因素是:(1)肌质网Ca<sup>2+</sup>释放减少;(2)肌原纤维Ca<sup>2+</sup>敏感性下降;(3)Ca<sup>2+</sup>的最大激活张力下降<sup>(3)</sup>。有学者证明Ca<sup>2+</sup>释放的减少是因为传入T管的动作电位(AP)减少,而传入T管的动作电位减少是连续强直刺激时张力下降的主要原因。

进入90年来以来,有关肌肉疲劳的细胞机制主要集中在:(1)细胞代谢因素的变化<sup>(4)</sup>;(2)兴奋—收缩耦联的变化以及肌肉损伤等方面。<sup>(5)</sup>

### 1 代谢因素

有不少学者报道细胞内代谢产物的变化,尤其是磷酸盐浓度的升高,PH值的下降导

· 华东师范大学体育系,硕士,上海,200062

致  $Ca^{2+}$  的敏感性及  $Ca^{2+}$  的最大张力发生改变。Thompson 等人报道 PH 值调节力量变化的可能途径为(1)横桥数目的减少; (2)每一横桥力量的减少。<sup>(6)</sup>

### 1.1 乳酸与 $H^+$

Sahlin 报道骨骼肌(sm)中的酸性产物主要是由葡萄糖以及糖元在无氧代谢过程中产生的乳酸组成<sup>(7)</sup>。Hopkins 证实了乳酸在收缩活动过程中产生并由此提出了是由乳酸引起肌肉疲劳的假说。目前,一般认为乳酸与力量的关系在很大程度上取决于乳酸与游离  $H^+$  之间的相关程度。力量的抑制物是  $H^+$  而不是乳酸。

### 1.2 ATP 与 $P_i$

疲劳产生后,力量的抑制过程由 Metzger 和 Moss 的 SM 收缩是肌球蛋白的 ATP 水解反应的动力图解模型提供了有力的解释<sup>(8)</sup>。如下所示(注:  $A_m$  为肌球蛋白)。(见图 1)

力量的产生依赖于肌球蛋白头部与肌动蛋白(A)的结合。图 1 步骤 5 的磷酸盐( $P_i$ )的释放被认为是肌球蛋白的结合由弱结合,低力量状态向强结合、高力量状态的转变。 $AM \cdot ATP$  在最大等长收缩时控制横桥的形成。图解证明  $P_i$  增多抑制了横桥的力量和数目。 $H^+$  浓度的升高减少了横桥从低力量状态向高力量状态转变的速度和数量。此种变化进而导致张力发展的最大速度和强直张力( $P_o$ )的下降。

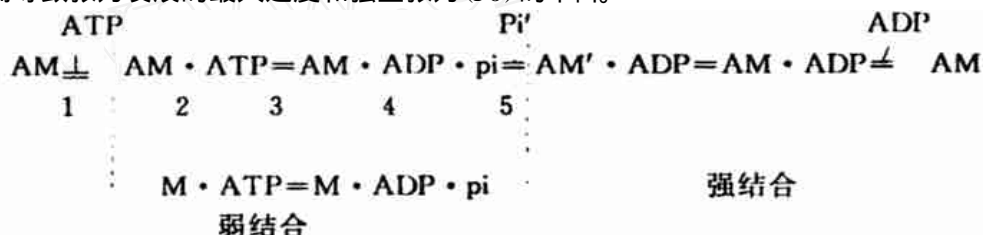


图 1 肌球蛋白的 ATP 水解反应的动力图解模型

Thompson 报道  $P_o$  是疲劳的最好反应指标,  $P_o$  在恒定温度时只受高力量状态的横桥数目的影响。Dehann 证实疲劳时最大功率以及最适速度下降,而且最大功率的下降大于  $P_o$  和最大速度( $V_{max}$ )的下降。收缩活动时,伴随磷酸肌酸(PCr)的下降, $P_i$ 的化学计量量上升。在细胞缓冲能力较高时, $P_i$ 被转运到线粒体膜上的载体蛋白。去膜纤维研究证明高  $P_i$ 抑制 SM 和心肌的最大力量<sup>(9)</sup>。 $P_i$ 在横桥形成的过程的释放是同自由能( $\Delta G_{ATP}$ )的下降相关的。力量下降是由于横桥从强到弱的结合状态的转变结果引起<sup>(10)</sup>。高  $P_i$ 可使  $Ca^{2+}$  的重新摄入肌质网内的速度减慢,进而又使  $Ca^{2+}$  瞬时和舒张时间(RT)变慢。Cooke 发现  $P_i$ 的浓度超过 20mM 时对  $V_{max}$  没有影响。

肌肉 ATP 浓度很少下降到低于 60—70% 的水平<sup>(2)</sup>。因此疲劳不是由于 ATP 供应不足产生,而是其它因素减少了 ATP 的利用率。Sahlin 和 Dawson 提出疲劳是 ATP 水解的  $\Delta G_{ATP}$  减少所引起<sup>(7)</sup>。ATP 排空不是疲劳的因素,但 ATP 浓度下降可能抑制纤维的  $V_{max}$ 。

### 1.3 糖的排空

长时间耐力运动时补偿糖类物质可延缓疲劳的开始。只有在 65—90% 的  $VO_{2max}$  之间的长时间耐力运动或重复的大强度运动,糖元的排空才是疲劳的原因<sup>(2)</sup>。Å Strand 和 Cheatham 发现肌糖元浓度在运动时的排空较少。Coyle 的饮食测验表明饮食对肌糖元的排空速度没有影响。一般认为肌糖元成为疲劳的因素是独立于它作为能量供应物这一功能的。

## 2 兴奋—收缩耦联的变化

Lindinger 报道肌纤维膜功能变化会抑制细胞的激活进而引起肌肉的疲劳。Edwards 证实细胞的去极化能防止 ATP 的排空和  $\text{Ca}^{2+}$  的积累。SjØgaard 报道肌肉疲劳时其静息电位去极化是细胞内  $\text{K}^+$  浓度下降及  $\text{K}^+$  传递增加的综合因素所引起的<sup>(1)</sup>。因此他提出疲劳可能与整个细胞  $\text{K}^+$  的递度改变有关。众多学者认为肌肉疲劳常和 AP 振幅的下降, 时间的变长, 早期负荷电位振幅的上升所引起的肌纤维动作电位的改变相联系。但至今尚不清楚这些变化是否对肌肉力量的产生能力有影响。

Schneider 首次发现细胞激活期间 T 管有电荷运动。T 管膜电压感受器(二氢吡啶接受器)在电压驱动下产生了形态变化从而触发了  $\text{Ca}^{2+}$  通道附近  $\text{Ca}^{2+}$  的释放。运动产生的 T 管膜以及细胞内液成份中离子浓度状态的改变直接使 T 管的  $\text{Ca}^{2+}$  升高, 从而阻止动作电位向纤维中轴核心传导。低钙离子浓度减少了 T 管膜的电荷运动导致  $\text{Ca}^{2+}$  释放和力量的下降。<sup>(3)</sup>

T 管和肌质网膜之间有一种称为 SR  $\text{Ca}^{2+}$  通道的稠密电子蛋白结构(已被克隆并按序排列)<sup>(1)</sup>。Ggokke 报道  $\text{Ca}^{2+}$  瞬时的下降是肌质网  $\text{Ca}^{2+}$  释放通道的直接抑制的结果, 而不是 T 管 AP 阻滞和电压感受器的抑制。电探针分表证明疲劳时 SR 钙离子贮存不会排空, 疲劳刺激时 T 管的电荷运动也不会减少。

## 3 两种机制之间的联系

有学者报道, 代谢因素和 ECC 的  $\text{Ca}^{2+}$  释放之间可能存在 5 种联系: 1) 表面膜内的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  泵和 T 管膜需要的 ATP 在它们的功能受抑制时会导致去极化, AP 的振幅减少以及电压感受器活动减少; 2) 在 T 管和肌质网之间, 三磷酸肌醇( $\text{IP}_3$ )可能起一定的信息传递作用, 而  $\text{IP}_3$  的转运需要 ATP; 3) PH 可影响 SR  $\text{Ca}^{2+}$  通道的关闭和开放; 4) 高  $\text{Mg}^{2+}$  抑制 SR、 $\text{Ca}^{2+}$  的释放, 疲劳时由于  $\text{MgATP}$  的降解, 细胞内  $\text{Mg}^{2+}$  浓度可能会升高; 5) SR、 $\text{Ca}^{2+}$  泵的功能依赖于  $\Delta\text{GATP}$ , 如果  $\Delta\text{GATP}$  下降,  $\text{Ca}^{2+}$  泵的作用减少可使 SR 的  $\text{Ca}^{2+}$  含量减少进而产生  $\text{Ca}^{2+}$  释放量的减少。此外, 运动时肌肉损伤也导致了疲劳的发展。

总之, 肌肉疲劳的病理学是相当复杂的。它包括作用于不同细胞位点的多种因素。每一种疲劳因素的相对重要性又取决于运动的类型和肌肉所包含的纤维类型组成。但是, 不论运动强度的大小, 运动时间的长短, ECC 的变化和代谢因素都参与了疲劳的过程。

## 参 考 文 献

- 1 R. H. Fitts Cellular mechanisms of muscle fatigue physiological Reviews, 1994, 74(1): 49- 94
- 2 P. Korge The important of ATPase microenvironment in muscle fatigue: A hypothesis Int J Sports Med, 1995, 16(3): 172- 179
- 3 H. westerblad Cellular mechanisms of fatigue in skeletal muscle Am J physiol, 1991, 261: C195- C209
- 4 E. B. Cady. The metabolic Cause of slow relaxation in fatigued human skeletal muscle J physiology, 1989, 418: 327\_ 337
- 5 Allen, D. G Role of excitation- contraction Coupling in muscle fatigue sport med, 1992, 13: 116- 126
- 6 L. V. thompson muscle fatigue in frog semitendinosus: role of intracellular PH. Am J physiol, 1992, 262: C 1507- C1512

(下转第 37 页)

线粒体内外  $\text{Ca}^{++}$  的异常分布。而线粒体内的  $\text{Ca}^{++}$  聚集被认为是引发 ATP 供给减少、肌肉机能下降的直接原因。恢复期内 GSH 的积极变化可能对 MDA、ATP 及肌肉机能的恢复有着重要意义。恢复期内 GSH 浓度的升高,可恢复含巯基酶活性,从而调节  $\text{Ca}^{++}$  在线粒体内外的异常分布,使线粒体的机能恢复正常,增加 ATP 的生成;同时 GSH 升高,可加快对自由基的清除,降低 MDA 水平,最终使肌肉的机能得以恢复。

中药制剂在恢复期内的良好作用,降低 LPO 反应,使 MDA 值减少,使 GSH 的消耗减少、浓度升高,为肌肉机能的恢复提供了保证。有关 GSH 在恢复期中的作用,值得进一步研究。

## 5 小 结

5.1 经 10 天中药合剂灌喂后,中药组 MDA 值明显降低, GSH 值升高,提高小鼠抗脂质过氧化能力。

5.2 力竭运动后,中药组鼠肌 MDA、ATP、GSH 值的恢复过程缩短。

5.3 恢复过程中, GSH 对力竭运动后的肌肉恢复有良好的作用。

(鸣谢: 实验过程中得到大连中医医院王伟大夫、大连医科大学张敏奇教授的热情帮助,在此表示衷心的感谢。)

## 参 考 文 献

- 1 A lessio HM. MDA content increase in fast and slow twitch skeletal muscle with intensity of exercise in a rat *Am j physiol*, 1988, 255: 8774
- 2 Ulley DD. Rapid response of the equine erythrocyte glutathione peroxidase system to exercise *Federation Proc*, 1977, 36: 1095
- 3 田野,等. 力竭运动对脂质过氧化和 ATP 代谢的影响. *中国运动医学杂志*, 1994, 13(2): 109
- 4 刘春梅,等. 虎掌南星抗氧化作用的研究. *生物化学杂志*, 1989, 5(5): 451
- 5 张企兰,等. 虎掌南星、白附片抗氧化作用的实验研究. *中草药*, 1996, 27(9): 544
- 6 Jones DD. The fate of extracellular glutathione in the rat *Arch Biochem Biophys*, 1982, 214: 806

(收稿日期: 1997—07—25)

(上接第 34 页)

- 7 Samin, K. Tricarboxylic acid cycle intermediates in human muscle during prolonged exercise *Am J physiol*, 1990, 259: C834- 841
- 8 J. M. Metzger. Role of intracellular PH in muscle fatigue *J Appl physiol*, 1987, 62: 1392- 1397
- 9 Godt R. E. Change of intracellular milieu with fatigue or hypoxia depress contractions of skinned rabbit skeletal and cardiac muscle *J physiol Lond*, 1989, 412: 155- 180
- 10 Edman K. A. P. changes in force and stiffness induced by fatigue and intracellular acidification in frog muscle fibers *J physiol Lond*, 1990, 424: 133- 140
- 11 Sjogaard Role of exercise induced potassium fluxes underlying muscle fatigue *J physiol pharmacol*, 1991, 60: 238- 245

(收稿时间: 1996—11—29)