

天然物质抗运动性疲劳活性分子机理的研究进展

倪冰倩^{1,2}, 李秀婷^{1,2,3*}, 张成楠^{1,2}, 李微微^{1,2}, 徐友强^{1,2}

(1.北京工商大学 食品与健康学院,北京 100048;2.北京食品营养与人类健康高精尖创新中心,北京工商大学,北京 100048;3.北京市食品添加剂工程技术研究中心,北京工商大学,北京 100048)

摘要:运动性疲劳是由于多因素综合叠加、相互作用引发的机体运动机能下降的状态。近年来研究表明,膳食补充中草药或食物来源的天然物质可以有效延缓运动性疲劳,然而其内在机理不尽相同。该文综述国内外有关天然物质抗运动性疲劳生物活性的研究文献,从增加机体能量物质储备、促进脂肪供能、维持氧化还原稳态、增强线粒体生物合成和修复线粒体损伤、减少代谢物堆积和抑制神经递质的累积等方面总结其调控作用的内在分子机理。

关键词:运动性疲劳;产生机制;天然物质;抗运动性疲劳活性;分子机理

Research Progress in Molecular Mechanism of Anti-Exercise Fatigue Activity of Natural Substances

NI Bing-qian^{1,2}, LI Xiu-ting^{1,2,3*}, ZHANG Cheng-nan^{1,2}, LI Wei-wei^{1,2}, XU You-qiang^{1,2}

(1. School of Food and Health, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China;

2. Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China; 3. Beijing Engineering and Technology Research Center of Food Additives, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China)

Abstract: Exercise-induced fatigue is a state of decreased motor function caused by the combination and interaction of multiple factors. Recent studies have demonstrated that dietary supplementation with natural substances from Chinese herbal medicine or food can effectively mitigate exercise-induced fatigue, while the underlying mechanisms are different. After review of the research literature about the anti-exercise fatigue activity of natural substances, the molecular mechanisms were summarized, which included increasing energy reserves, promoting fat oxidation, maintaining redox homeostasis, enhancing mitochondrial biosynthesis, repairing mitochondrial damage, reducing metabolite accumulation, and inhibiting neurotransmitter accumulation.

Key words: exercise-induced fatigue; generation mechanism; natural substances; anti-exercise fatigue activity; molecular mechanism

引文格式:

倪冰倩,李秀婷,张成楠,等.天然物质抗运动性疲劳活性分子机理的研究进展[J].食品研究与开发,2023,44(10):208-214.

NI Bingqian, LI Xiuting, ZHANG Chengnan, et al. Research Progress in Molecular Mechanism of Anti-Exercise Fatigue Activity of Natural Substances[J]. Food Research and Development, 2023, 44(10): 208-214.

1982年召开的第5届国际运动生化会议将运动性疲劳定义为“身体机能的生理过程不能持续,和/或整体不能维持在一特定水平上或预定的运动强度”^[1]。

机体在进行长时间、大强度运动后,由于体内能源物质大量消耗,常出现不同程度的运动性疲劳,影响运动表现。特别在低温环境中,机体运动性疲劳的出现

基金项目:国家自然科学基金(31972016)

作者简介:倪冰倩(1998—),女(汉),硕士研究生,研究方向:功能性食品开发。

*通信作者:李秀婷(1970—),女(汉),教授,博士,研究方向:食品生物技术。

会加剧机体散热,导致机体体温下降,进而增加低体温症等疾病的患病风险^[2]。因此,延缓运动性疲劳对于提升运动表现、减少患病风险等具有重要的意义。

利用运动补剂延缓运动性疲劳是提高运动员运动能力表现的常用手段之一。然而,运动补剂价格普遍较高,且部分运动补剂具有一定的副作用,有可能造成无意的兴奋剂摄入^[3]。相较于运动补剂,具有抗运动性疲劳活性的天然物质具有价格便宜、无副作用等优点,近年来受到研究人员的广泛关注。随着对运动性疲劳产生机制的认识不断深入,研究人员发现天然物质抗运动性疲劳活性的内在机理不尽相同。本文针对运动性疲劳的产生机制,分析天然物质抗运动性疲劳活性的分子机理,以期能为抗运动性疲劳功能制剂的研究与开发提供参考依据。

1 运动性疲劳的产生机制

运动性疲劳是多环节、多层次的生理、心理变化共同造成的机体内环境稳态失衡,进而造成机体机能下降的表现结果。在生理生化层面,运动性疲劳可以分为中枢疲劳和外周疲劳,通常认为中枢疲劳占主导地位,外周疲劳的产生和发展会加剧中枢疲劳^[4]。

1.1 中枢疲劳

虽然中枢疲劳的产生机制仍不完全清楚,但研究表明,中枢疲劳可能与某些神经递质的消耗或积累有关。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在中枢神经系统中主要作为神经递质发挥生理功能,其以色氨酸作为原料在色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)等酶的催化作用下合成^[5]。1974年, Romanowski等^[6]最先发现5-HT在神经元中的浓度变化与中枢疲劳密切相关,随后在1987年, Newsholme等^[7]提出了5-HT在脑组织中的累积会造成中枢疲劳。

现有的研究成果认为,造成5-HT在神经元细胞中的累积主要是通过血脑屏障氨基酸转运体调节的。5-HT的合成前体色氨酸与支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAA)竞争性地通过血脑屏障氨基酸转运体从血液进入神经元,在长时间、大强度运动过程中,血液中的BCAA被大量消耗,造成更多的色氨酸进入神经元,产生更多的5-HT以致过量累积,最终造成中枢疲劳^[8]。另外,血液中游离脂肪酸的减少也会促使色氨酸更容易通过血液输送到神经元等组织^[9]。

多巴胺(dopamine, DA)是中枢神经系统中含量最丰富的儿茶酚类神经递质。研究表明,DA可以抑制5-HT合成途径中的限速酶TPH的活性,进而抑制5-HT的形成^[10]。Davis等^[11]发现中枢神经系统中5-HT/DA较低时可以提升运动表现,而其比例较高时会降低机体的兴奋度,降低运动的协调性和积极性,造成中枢疲

劳。因此,降低5-HT或5-HT/DA可以延缓中枢疲劳。

1.2 外周疲劳

外周疲劳是多种因素共同作用的结果,其产生机制主要包括以下几个方面:(1)能量物质耗竭。随着运动时间的延长或运动强度的提高,机体逐渐依赖肝脏和肌肉中的糖原分解供能。当糖原产生的能量无法维持需求且得不到及时补充时,机体就会出现外周疲劳。(2)氧化-抗氧化系统失衡。长时间、高强度运动会造成机体氧化-抗氧化系统的失衡,引发氧化应激症状,造成细胞内自由基的累积,诱发蛋白质、脂类物质的氧化损伤,最终导致运动疲劳。还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)是机体内一种重要的抗氧化物质,其通过清除自由基,维持氧化还原稳态。研究表明,马拉松跑和高强度自行车运动后,运动员血浆中的GSH浓度显著下降30%^[12]。(3)代谢产物的累积。在高强度的运动时,葡萄糖通过无氧代谢供能,乳酸等代谢产物大量产生,引起乳酸堆积,造成细胞内的pH值下降。研究表明,肌细胞内pH值的下降会造成肌肉最大收缩力和最大缩短速度的下降,导致肌肉收缩和舒张期延长,最终表现为最大输出功率显著下降^[13-14]。除乳酸外,长时间、高强度的运动也常常伴随着血液中尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)浓度的上升^[15]。BUN浓度常被作为评价机体疲劳状态的指标之一。除上述机制外,神经肌肉接点离子交换与运输的异常和免疫系统异常等也是诱发外周疲劳的可能因素^[16-17]。因此,增加糖原等能量物质的储备,延缓能量物质的消耗,提高机体的抗氧化能力,抑制乳酸、BUN等代谢物质的累积等是延缓外周疲劳的可能途径。

2 天然物质的抗运动性疲劳活性

我国自古以来对具有抗疲劳活性的中草药就有明确记载,在《神农本草经》中标明的具有“轻身”功效的中草药就有几十种^[18]。随着现代中药研究的深入,中草药中的活性化学成分逐渐明晰。研究表明,黄芪(*Astragalus membranaceus*)^[19]、高丽人参(*Panax ginseng* C.A.Meyer)^[20]、铁皮石斛(*Dendrobium officinale* Kimura et Migo)^[21]等均具有显著的抗运动性疲劳活性。除此之外,来源于食物的多种天然物质,如小麦低聚肽^[22]、玉米胚肽^[23]、杏鲍菇多糖^[24]等也被证明具有一定的抗运动性疲劳活性。

目前,天然物质抗运动性疲劳活性的研究主要应用大鼠、小鼠等动物实验,通过负重游泳实验、爬杆实验、前肢握力实验等耐力实验,结合血清中乳酸、BUN以及肝糖原含量等生理生化指标分析进行评价^[22]。在我国国家食品药品监督管理局颁布的《保健食品检验与评价技术规范实施手册》中明确了抗疲劳保健食品

的判定标准为“负重游泳实验结果阳性,且血乳酸、血清尿素氮、肝糖原3项指标中任意两项阳性,可判定该受试样品具有缓解体力疲劳功能的作用。”这些实验或生理生化指标虽然可以在一定程度上反映天然物质的抗运动性疲劳活性,但是其结果对日常训练和参赛战术设计的参考价值仍然较低。针对不同的运动项目,在不同的训练方案下,开展这些天然活性物质的人体实验研究,评价其对运动性疲劳的延缓或恢复效果,才可能为提升运动员的运动表现提供切实可行的理论和数据参考^[1]。

3 天然物质抗运动性疲劳活性的分子机制

针对运动性疲劳的产生机制,天然物质的抗运动性疲劳活性的内在机理主要包括抑制神经递质的累积、增加机体能量物质储备、促进脂肪供能、维持氧化还原稳态、减少代谢物堆积和增强线粒体生物合成和修复线粒体损伤等。

3.1 抑制神经递质的累积

大量研究已表明,运动过程中,中枢神经系统中5-HT的浓度显著升高,加速运动性疲劳的发生与发展^[8]。石菖蒲(*Acorus tatarinowii* Schott)具有显著的抗运动性疲劳活性,Zhu等^[25]研究发现,膳食补充石菖蒲可以显著下调色氨酸羟化酶-2(tryptophan hydroxylase-2,TPH2)、上调5-HT受体1B(5-hydroxytryptamine receptor 1B,5-HT_{1B})在mRNA和蛋白水平上的表达。TPH2是5-HT合成途径中的限速酶,而5-HT_{1B}可以抑制5-HT的合成和释放。降低细胞内TPH2的浓度以及提升细胞内5-HT_{1B}的浓度均可以抑制运动过程中5-HT在中枢神经系统中的累积,提升运动力竭时间^[25]。Zhu等^[26]研究还发现,来源于三色马先蒿(*Pedicularis tricolor*)的毛蕊花苷以及咖啡因等物质也可以通过调节TPH2和5-HT_{1B}的表达,降低中枢神经系统中5-HT的浓度,延缓运动性疲劳。

3.2 增加机体能量物质储备

糖原在机体中主要储存于肝脏和肌肉组织中,是机体进行运动活动的主要能源物质,提高机体内肝脏、肌肉组织中的糖原浓度可以延缓因能量物质耗竭引发的运动性疲劳。研究表明,膳食补充黄芪(*Astragalus membranaceus*)^[19]、红景天(*Rhodiola rosea*)^[27]、牛大力(*Millettia speciosa*)^[28]、牛樟菇(*Antrodia camphorata*)^[29]等多种中草药来源或食物来源的天然物质均可以提高机体内肝糖原、肌糖原的储备量,改善运动性疲劳。

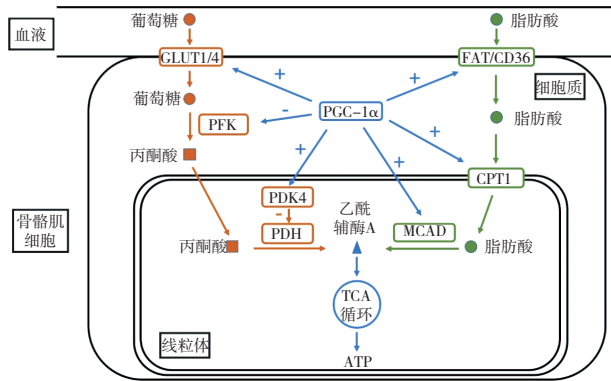
在肌肉组织中,来源于血液中的葡萄糖以主动运输的方式转运进入细胞内,经过多步酶促反应最终合成糖原分子。葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter type 1, GLUT1)和葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter

type 4, GLUT4)负责高效地转运葡萄糖进入细胞。当肌肉收缩消耗能量时, GLUT4会促进大量血液中的葡萄糖转运进入肌肉组织。提高GLUT4的表达可以显著提高细胞内的葡萄糖浓度,促进糖原的合成^[23]。5'-腺嘌呤核苷酸蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是机体能量代谢中的关键调控因子,其可以通过上调GLUT4的表达量,促进葡萄糖的转运^[30]。Shao等^[31]研究发现,凤尾菜(*Gracilaria eucheumoides*)的水溶性提取物可以显著上调GLUT4和AMPK的表达,提高肝脏和肌肉中的糖原浓度,延长大鼠的游泳力竭时间。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)是葡萄糖酵解途径中的关键酶, Osman等^[32]研究发现, *Morinda citrifolia* L.(巴戟天属)和 *Morinda elliptica* L.(巴戟天属)树叶的水溶性提取物可以显著下调GAPDH在肝脏和肌肉组织中的表达,提高小鼠肝糖原和肌糖原的储备量,延缓运动性疲劳。

3.3 促进脂肪供能

一些天然活性物质可以通过促进脂肪分解供能,减少糖原的消耗,进而延缓运动性疲劳。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)是细胞内葡萄糖和脂肪酸代谢的主要调控因子,一方面,其通过上调GLUT1和GLUT4的表达,促进葡萄糖从血液进入细胞内;另一方面, PGC-1 α 下调磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)的表达,抑制葡萄糖酵解,上调丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase-4, PDK4)的表达,抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)的活性,从而抑制葡萄糖氧化产能过程。PGC-1 α 同时促进脂肪分解供能,其主要通过上调脂肪酸转运蛋白(fatty acid translocase, FAT/CD36)、肉毒碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT-1)和中链乙酰CoA脱氢酶(medium chain acyl CoA dehydrogenase, MCAD)的表达,促进长链脂肪酸进入线粒体内进行分解供能^[33](见图1)。研究发现,来源于 *Morinda citrifolia* L. 树叶的水溶性提取物可以显著上调骨骼肌细胞中PGC-1 α 、FAT/CD36、MCAD、PDK4和GLUT4的表达,促进脂肪分解供能,抑制糖原的分解,延缓运动性疲劳^[32]。Lee等^[34]饲喂小鼠500 mg/kg朝鲜槲寄生(*Viscum album coloratum*)的水溶性提取物2周后进行负重游泳实验,发现小鼠游泳力竭时间延长,其骨骼肌细胞中的糖原浓度和血浆中的游离脂肪酸浓度均显著提高,推测朝鲜槲寄生可能促进脂肪酸的供能,抑制糖原的分解。Zhong等^[35]研究发现,膳食补充蛹虫草(*Cordyceps militaris*)可以提高脂肪酸的氧化供能效率,减少糖原的消耗。

Yang 等^[36]研究发现,膳食补充 2.70 mg/20 g~5.41 mg/20 g 禾虫 (*Tylorrhynchus heterochaetus*) 的水溶性提取物可以显著上调小鼠肝细胞和肌细胞中 PGC-1 α 的表达,提高肝糖原和肌糖原的储备量,延缓运动性疲劳。



PGC-1 α 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子 1 α ; GLUT1/4. 葡萄糖转运蛋白 1/4; PFK. 磷酸果糖激酶; PDK4. 丙酮酸脱氢酶激酶 4; PDH. 丙酮酸脱氢酶; FAT/CD36. 脂肪酸转运蛋白; CPT-1. 肉毒碱棕榈酰转移酶 1; MCAD. 中链乙酰 CoA 脱氢酶; TCA 循环. 三羧酸循环; ATP. 腺嘌呤核苷三磷酸; +. 上调表达; -. 下调表达。

图1 骨骼肌细胞中 PGC-1 α 促进葡萄糖转运进细胞、脂肪分解供能,抑制葡萄糖氧化消耗

Fig.1 PGC-1 α in skeletal muscle cells promotes glucose transport into cells and lipolysis for energy supply and inhibits oxidative consumption of glucose

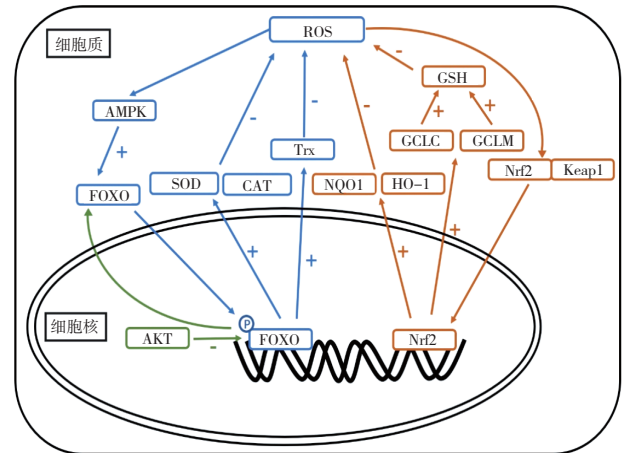
3.4 维持氧化还原稳态

在长时间、高强度的运动过程中,机体常出现氧化应激症状。氧化应激指自由基水平 [包括活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS)] 和内源性抗氧化能力之间的不平衡,造成了机体内自由基的增多。研究表明,运动性疲劳人群机体内血液中 ROS 和 RNS 均显著升高,而 GSH、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽还原酶 (glutathione reductase, GR) 等抗氧化物质的浓度显著下降^[35]。高浓度的自由基会诱发细胞内大分子 (如脂质、蛋白质和 DNA 等) 的氧化修饰,产生丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等过氧化物,损害大分子的结构,引起生物膜的功能障碍,造成肌酸激酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶等从细胞内流入血液,影响肌纤维的兴奋收缩偶联、线粒体的功能作用,使机体的工作能力下降,最终导致运动性疲劳^[37]。

机体主要通过多种小分子抗氧化物质如 GSH、硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx)、谷氧还蛋白 (glutaredoxin, Grx)、SOD 等构建抗氧化系统维持氧化还原稳态,而提升机体内抗氧化物质的浓度可以显著调节氧化应激症状,延缓运动性疲劳的发生和发展。Kim 等^[20]研究了

高丽人参的抗疲劳活性及其内在机理,发现在持续 4 周 1 g/d~2 g/d 的高丽人参膳食补充后,受试者血液中 ROS 和 MDA 浓度显著下降。Liu 等^[29]利用小鼠模型研究了牛樟菇菌丝的抗疲劳活性,发现在 0.3 g/kg 和 0.9 g/kg 的膳食补充量下,可以显著提升游泳力竭时间和奔跑力竭时间。其抗运动性疲劳活性部分归因于提升肌细胞和肝脏细胞中的 GSH-Px 和 SOD 浓度,降低肌细胞和肝细胞中的 ROS 浓度。

机体内的抗氧化系统通过复杂的调控网络实现精密且精准的调节,其中蛋白激酶 AMPK/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 介导的叉头框蛋白 O (forkhead Box O, FOXO) 的转录调控和转录因子核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 介导的转录调控发挥了重要作用^[38] (见图 2)。FOXO 是机体内的转录因子,其以无活性前体的形式存在于细胞质中,在被激活/抑制后进入细胞核发挥转录调节功能^[39]。FOXO 通过促进 SOD、CAT、抗氧化非酶蛋白的表达,以及增强 Trx 的活性,提高机体的抗氧化能力,促进自由基的清除^[39]。AMPK 在细胞核内可以通过磷酸化修饰激活 FOXO^[40],而 AKT 可以通过磷酸化修饰促使 FOXO 从细胞核转移到细胞质中,从而抑制 FOXO 的转录调节功能^[41]。



ROS.活性氧; AMPK. AMP 蛋白激酶; FOXO. 叉头框蛋白 O; AKT. 蛋白激酶 B; SOD. 超氧化物歧化酶; CAT. 过氧化氢酶; Trx. 硫氧还蛋白; Nrf2. 核因子 E2 相关因子 2; Keap1. 阴性调节蛋白 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1; GSH. 还原型谷胱甘肽; GCLC. 谷氨酰半胱氨酸连接酶; GCLM. 谷氨酰半胱氨酸连接酶; NQO1. 醌氧化还原酶 1; HO-1. 血红素氧合酶-1; +. 上调表达; -. 下调表达。

图2 基于 FOXO 和 Nrf2 通路调节细胞内氧化还原稳态
Fig.2 Regulation of intracellular redox homeostasis via FOXO and Nrf2 pathways

Nrf2 是调控氧化应激反应中的关键转录因子,在正常生理状态下, Nrf2 与阴性调节蛋白 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 结合存在于细胞质中。当出现氧化应激的症状

后,Nrf2与Keap1解离,从细胞质转移至细胞核内,发挥多种调控功能^[38,42]。Nrf2可以促进还原型抗氧化物质的再生与合成,调控谷氨酰半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase catalytic,GCLC)、谷氨酰半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase,GCLM)、醌氧化还原酶1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1,NQO1]和血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)等多个下游基因的转录,促使超氧化物和过氧化物等自由基分解,从而维持机体的氧化还原稳态^[38]。研究发现,膳食补充小鼠一定量的翘鳞肉齿菌(*Sarcodon imbricatus*)可以显著上调其肝脏中Nrf2、HO-1、SOD1、SOD2、CAT的表达,提高抗氧化能力,从而改善小鼠的运动耐力^[43]。皱皮木瓜(*Chaenomeles speciosa*)是我国传统的药食两用食物,膳食补充大鼠一定量的皱皮木瓜可以显著上调Nrf2介导的抗氧化物质的表达,改善氧化应激症状,延长游泳力竭时间,缓解运动性疲劳^[44]。GCLC和GCLM是合成GSH过程中的关键酶,提高细胞内GCLC和GCLM的表达可以显著提高细胞内GSH的浓度。NQO1是细胞内醌代谢途径中的关键酶,提高NQO1在细胞内的表达可以抑制自由基的产生。Cui等^[45]利用汉逊酵母(*Hansenula*)、芽孢杆菌(*Bacillus*)和乳酸杆菌(*Lactobacillus*)发酵大豆,制备的发酵豆制品展现了显著的抗运动性疲劳活性,其通过上调Nrf2、GCLC、GCLM和NQO1的转录,提高小鼠长时间运动过程中的抗氧化能力,维持机体的氧化还原平衡。

3.5 减少代谢物堆积

血液中乳酸、BUN浓度均是评价天然物质抗运动性疲劳活性的常用指标。乳酸是机体在高强度运动过程中通过糖酵解产生的,常被用于机体葡萄糖无氧代谢的标志物。随着运动负荷不断增加,肌肉组织和血液中的乳酸不断增加。乳酸在肌肉组织和血液中的累积会降低pH值,从而降低糖原分解效率、影响人体骨骼肌的兴奋-收缩耦联过程等,造成运动性疲劳^[10]。尿素是机体蛋白质代谢的终产物,其与机体内氨的浓度变化密切相关。在机体进行长时间、大强度运动时,肌肉组织内氨的浓度不断升高。一方面,随着运动时间的延长和强度的增大,机体内ATP的消耗量超过生成量,导致ATP/ADP比率下降,损害肌细胞内ATP酶的功能。为了稳定ATP/ADP比率,更多的ADP在腺苷酸激酶的催化作用下生成ATP和AMP,而AMP随后在AMP脱氨基酶的催化作用下分解成次黄嘌呤核苷酸和氨,造成机体内氨浓度升高^[46]。另一方面,当碳水化合物和脂肪代谢产生的能量不足以满足机体需求时,氨基酸通过脱氨基等作用分解供能,也造成机体内氨的浓度升高^[47]。机体内氨浓度的升高会损害中枢神经系统的功能,影响脑组织内能量代谢和神经递质的传

递,造成运动性疲劳^[48]。因此,减少乳酸、氨等物质的累积是延缓运动性疲劳的有效途径之一。

研究表明,多种天然物质具有降低血乳酸、BUN浓度的活性^[24,27-29]。Zhong等^[35]研究了膨化谷物与蛹虫草(*Cordyceps militaris*)混合物的抗运动性疲劳活性,发现混合物可以显著降低小鼠的血乳酸浓度,提高血清中总乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)的活性。LDH是乳酸代谢中的限速酶之一,共有5种不同结构的同工酶,其中LDH-1和LDH-2主要催化乳酸还原为丙酮酸^[49]。混合物降低血乳酸的浓度可能与乳酸脱氢酶的活性升高密切相关。

3.6 增强线粒体生物合成和修复线粒体损伤

线粒体是细胞内产生ATP等能源物质的主要场所。骨骼肌细胞内的线粒体含量和氧化磷酸化能力对机体的运动耐力具有显著影响,而线粒体损伤引发的功能障碍是造成机体运动耐力下降,诱发运动性疲劳的重要因素之一^[50]。通过促进线粒体的生物合成,加速线粒体的修复是延缓运动性疲劳的有效途径之一^[51]。

中草药来源的黄芪多糖、铁皮石斛提取物和食物来源的杨梅黄酮、花青素、芦丁、番茄红素等天然物质均具有增强线粒体生物合成和修复线粒体损伤的生物活性^[21,47,52-55]。Zou等^[50]将大鼠置于低压缺氧环境中,通过跑台训练构建运动性疲劳模型,研究了杨梅黄酮的抗运动性疲劳活性。研究发现,大鼠红色腓肠肌细胞内线粒体形态发生改变,线粒体密度、线粒体中DNA浓度、以及线粒体氧化磷酸化能力显著下降,而膳食补充杨梅黄酮可以有效缓解运动性疲劳伴随的线粒体功能障碍。杨梅黄酮的抗运动性疲劳活性主要通过上调骨骼肌细胞中的PGC-1 α ,沉默信息调节因子-1(silent information regulator-1,SIRT1),核呼吸因子-1(nuclear respiratory factor-1,NRF-1)和AMPK实现的,促进骨骼肌细胞中线粒体的生物合成^[52]。PGC-1 α 是细胞内线粒体生物合成的主要调控因子之一,其通过诱导NRF-1和核呼吸因子-2(nuclear respiratory factor-2,NRF-2)等调控因子的转录,促进线粒体的生物合成^[56]。AMPK和SIRT1可以通过翻译后修饰(磷酸化或乙酰化)激活PGC-1 α 的调控作用^[56]。Su等^[53]发现膳食补充芦丁可以上调肌细胞中PGC-1 α 和SIRT1在基因和蛋白水平上的表达,延长小鼠的游泳力竭时间。黄芪多糖可以显著提升游泳力竭时间,延缓运动性疲劳,而这种效果主要是通过减轻线粒体的损伤,上调PGC-1 α 和SIRT1的表达实现^[54]。Wen等^[55]发现番茄红素可以激活AMPK/SIRT/PGC-1 α 调控通路,促进线粒体的生物合成,推动快收缩肌肉纤维向慢收缩肌肉纤维转变,增强骨骼肌的疲劳抗性。铁皮石斛(*Dendrobium officinale* Kimura et Migo)是一种传统的

中药材, Kim等^[21]研究发现, 经过膨化处理的铁皮石斛提取物具有显著的抗氧化和抗运动性疲劳活性, 其可以显著上调 AMPK 和 PGC-1 α 在基因和蛋白水平上的表达, 提高肌细胞中 ATP 的浓度, 延缓运动性疲劳。

4 总结与展望

综上所述, 天然物质通过增加机体能量物质储备、促进脂肪供能、维持氧化还原稳态、增强线粒体生物合成和修复线粒体损伤、减少代谢物堆积和抑制神经递质的累积等发挥延缓运动性疲劳的生物活性。运动性疲劳受到心理、生理、力学等多因素相互作用的影响, 目前其产生机制尚未完全明晰。针对已知的运动性疲劳产生机制, 探究天然物质抗运动性疲劳活性的分子机理, 对于个性化的提升运动员表现, 合理规划竞赛策略, 减少运动损伤具有重要意义。目前虽然对于天然物质抗运动性疲劳活性的研究文献众多, 但是对其分子机理的研究仍涉及较少, 尚有广阔的研究空间。

参考文献:

- [1] 周何梦娟, 胡国鹏. 我国运动疲劳研究发展态势、热点演进和展望[J]. 湖北体育科技, 2020, 39(11): 972-976.
ZHOU Hemengjuan, HU Guopeng. Development trend, hot topics evolution and prospect of exercise-induced fatigue research in China[J]. Hubei Sports Science, 2020, 39(11): 972-976.
- [2] 赵丽, 韩鹏, 程浩. 冬季项目运动员低温暴露对运动表现影响的研究进展[J]. 北京体育大学学报, 2021, 44(3): 27-35.
ZHAO Li, HAN Peng, CHENG Hao. Effects of cold exposure on the performance of winter sport athletes[J]. Journal of Beijing Sport University, 2021, 44(3): 27-35.
- [3] 刘建伟, 孟佳珩. 运动补剂的研究现状及其对运动员选择补剂的建议[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(8): 2564-2568.
LIU Jianwei, MENG Jiaheng. Research status of sports supplements and suggestions for athletes to choose supplements[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11(8): 2564-2568.
- [4] 毛娅茹, 王彦涛. 运动性疲劳生化特点及能源物质恢复的研究[J]. 当代体育科技, 2021, 11(2): 19-21.
MAO Yaru, WANG Yantao. Study on biochemical characteristics and energy material recovery of sports fatigue[J]. Contemporary Sports Technology, 2021, 11(2): 19-21.
- [5] WARDEN S J, ROBLING A G, HANEY E M, et al. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5)[J]. Bone, 2010, 46(1): 4-12.
- [6] ROMANOWSKI W, GRABIEC S. The role of serotonin in the mechanism of central fatigue[J]. Acta Physiologica Polonica, 1974, 25(2): 127-134.
- [7] NEWSHOLME E A, ACWORTH I, BLOMSTRAND E. Amino acids, brain neurotransmitters and a function link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In: BENZI G. Advances in myochemistry[M]. London: John Libbey Eurotext, 1987: 127-133.
- [8] MCMORRIS T, BARWOOD M, CORBETT J. Central fatigue theory and endurance exercise: Toward an interoceptive model[J]. Neuro-science & Biobehavioral Reviews, 2018, 93: 93-107.
- [9] 余刚. 运动性疲劳及其产生机制研究综述[J]. 科技信息, 2013(19): 272-273.
YU Gang. Review of research on exercise fatigue and its mechanism[J]. Science & Technology Information, 2013(19): 272-273.
- [10] LUO C H, XU X R, WEI X C, et al. Natural medicines for the treatment of fatigue: Bioactive components, pharmacology, and mechanisms[J]. Pharmacological Research, 2019, 148: 104409.
- [11] DAVIS J M, ALDERSON N L, WELSH R S. Serotonin and central nervous system fatigue: Nutritional considerations[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2000, 72(2): 573S-578S.
- [12] KRETZSCHMAR M, MÜLLER D, HÜBSCHER J, et al. Influence of aging, training and acute physical exercise on plasma glutathione and lipid peroxides in man[J]. International Journal of Sports Medicine, 1991, 12(2): 218-222.
- [13] EDMAN K A, LOU F. Changes in force and stiffness induced by fatigue and intracellular acidification in frog muscle fibres[J]. The Journal of Physiology, 1990, 424: 133-149.
- [14] METZGER J M, MOSS R L. pH modulation of the kinetics of a Ca²⁺-sensitive cross-bridge state transition in mammalian single skeletal muscle fibres[J]. The Journal of Physiology, 1990, 428(1): 751-764.
- [15] WANG L, ZHANG H L, LU R, et al. The decapeptide CMS001 enhances swimming endurance in mice[J]. Peptides, 2008, 29(7): 1176-1182.
- [16] GASSER R N, VAUGHAN-JONES R D. Mechanism of potassium efflux and action potential shortening during ischaemia in isolated mammalian cardiac muscle[J]. The Journal of Physiology, 1990, 431: 713-741.
- [17] GRAMOLINI A, RENAUD J M. Blocking ATP-sensitive K⁺ channel during metabolic inhibition impairs muscle contractility[J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 1997, 272(6): C1936-C1946.
- [18] 陈勤, 侯士良. 《神农本草经》抗衰老中药作用浅析[J]. 福建中医药, 1993, 24(2): 32-34.
CHEN Qin, HOU Shiliang. Analysis on the effect of anti-aging traditional Chinese medicine in Shennong materia Medica[J]. Fujian Journal of Traditional Chinese Medicine (TCM), 1993, 24(2): 32-34.
- [19] LI Z Y, HE P, SUN H F, et al. (1)H NMR based metabolomic study of the antifatigue effect of Astragali Radix[J]. Molecular BioSystems, 2014, 10(11): 3022-3030.
- [20] KIM H G, CHO J H, YOO S R, et al. Antifatigue effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61271.
- [21] KIM S, JO K, BYUN B S, et al. Chemical and biological properties of puffed *Dendrobium officinale* extracts: Evaluation of antioxidant and anti-fatigue activities[J]. Journal of Functional Foods, 2020, 73: 104144.
- [22] 赵静. 运动疲劳机制及食源性抗疲劳活性成分研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(9): 3565-3571.
ZHAO Jing. Research progress of sports fatigue mechanism and food-borne anti-fatigue active ingredients[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2021, 12(9): 3565-3571.
- [23] ADEVA-ANDANY M M, GONZÁLEZ-LUCÁN M, DONAPETRY-GARCÍA C, et al. Glycogen metabolism in humans[J]. BBA Clinical, 2016, 5: 85-100.
- [24] HUANG C C, HSU M C, HUANG W C, et al. Triterpenoid-rich extract from *Antrodia camphorata* improves physical fatigue and exercise performance in mice[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM, 2012, 2012: 364741.
- [25] ZHU M J, ZHU H Z, TAN N H, et al. The effects of *Acorus tatar-*

- novii* Schott on 5-HT concentrations, TPH2 and 5-HT1B expression in the dorsal raphe of exercised rats[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 158: 431–436.
- [26] ZHU M J, ZHU H Z, TAN N H, et al. Central anti-fatigue activity of verbascoside[J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 616: 75–79.
- [27] LEE F T, KUO T Y, LIOU S Y, et al. Chronic *Rhodiola rosea* extract supplementation enforces exhaustive swimming tolerance[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2009, 37(3): 557–572.
- [28] ZHAO X N, WANG X F, LIAO J B, et al. Antifatigue effect of *Milletiæ speciosae* champ (Leguminosae) extract in mice[J]. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, 14(3): 479.
- [29] LIU Y G, LI L Z, AN S S, et al. Antifatigue effects of *Antrodia cinamomea* cultured *Mycelium* via modulation of oxidative stress signaling in a mouse model[J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 9374026.
- [30] HA J, GUAN K L, KIM J. AMPK and autophagy in glucose/glycogen metabolism[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2015, 46: 46–62.
- [31] SHAO J T, WANG M Y, ZHENG L B. Antifatigue effect of *Gracilaria eucheumoides* in mice[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2013, 6(6): 1512–1516.
- [32] OSMAN W N W, MOHAMED S. Standardized *Morinda citrifolia* L. and *Morinda elliptica* L. leaf extracts alleviated fatigue by improving glycogen storage and lipid/carbohydrate metabolism[J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2018, 32(10): 2078–2085.
- [33] DOMINY J E Jr, LEE Y, GERHART-HINES Z, et al. Nutrient-dependent regulation of PGC-1 α 's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010, 1804(8): 1676–1683.
- [34] LEE S H, KIM I B, KIM J B, et al. The effects of Korean mistletoe extract on endurance during exercise in mice[J]. *Animal Cells and Systems*, 2014, 18(1): 34–40.
- [35] ZHONG L, ZHAO L Y, YANG F M, et al. Evaluation of anti-fatigue property of the extruded product of cereal grains mixed with *Cordyceps militaris* on mice[J]. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2017, 14(1): 15.
- [36] YANG Z Q, SUNIL C, JAYACHANDRAN M, et al. Anti-fatigue effect of aqueous extract of Hechong (*Tylorrhynchus heterochaetus*) via AMPK linked pathway[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 135: 111043.
- [37] 宋海军, 刘静霞, 蔡国梁. 运动性疲劳的分子生物学机制[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(16): 200–202.
- SONG Haijun, LIU Jingxia, CAI Guoliang. Molecular biological mechanisms of exercise-induced fatigue[J]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, 2005, 9(16): 200–202.
- [38] MA Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2013, 53: 401–426.
- [39] ZHAO Y, HU X B, LIU Y J, et al. ROS signaling under metabolic stress: Cross-talk between AMPK and AKT pathway[J]. *Molecular Cancer*, 2017, 16(1): 79.
- [40] GREER E L, OSKOU P R, BANKO M R, et al. The energy sensor AMP-activated protein kinase directly regulates the mammalian FOXO3 transcription factor[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(41): 30107–30119.
- [41] BURGERING B M T, MEDEMA R H. Decisions on life and death: FOXO Forkhead transcription factors are in command when PKB/Akt is off duty[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2003, 73(6): 689–701.
- [42] 李慧, 杨林. Nrf2 抗氧化的分子调控机制[J]. *生物信息学*, 2018, 16(1): 1–6.
- LI Hui, YANG Lin. Molecular regulatory mechanism of Nrf2 antioxidant[J]. *Chinese Journal of Bioinformatics*, 2018, 16(1): 1–6.
- [43] WANG X, QU Y D, ZHANG Y F, et al. Antifatigue potential activity of *Sarcodon imbricatus* in acute excise-treated and chronic fatigue syndrome in mice via regulation of Nrf2-mediated oxidative stress[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018: 9140896.
- [44] CHEN K, YOU J, TANG Y, et al. Supplementation of superfine powder prepared from *Chaenomeles speciosa* fruit increases endurance capacity in rats via antioxidant and Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2014, 2014: 976438.
- [45] CUI J W, XIA P B, ZHANG L L, et al. A novel fermented soybean, inoculated with selected *Bacillus*, *Lactobacillus* and *Hansenula* strains, showed strong antioxidant and anti-fatigue potential activity[J]. *Food Chemistry*, 2020, 333: 127527.
- [46] HANCOCK C R, JANSSEN E, TERJUNG R L. Contraction-mediated phosphorylation of AMPK is lower in skeletal muscle of adenylate kinase-deficient mice[J]. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md: 1985)*, 2006, 100(2): 406–413.
- [47] HU M, DU J, DU L D, et al. Anti-fatigue activity of purified anthocyanins prepared from purple passion fruit (*P. edulis* Sim) epicarp in mice[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 65: 103725.
- [48] COQUEIRO A Y, RAIZEL R, BONVINI A, et al. Effects of glutamine and alanine supplementation on central fatigue markers in rats submitted to resistance training[J]. *Nutrients*, 2018, 10(2): 119.
- [49] 周文丽, 缪明永. 乳酸脱氢酶与肿瘤免疫代谢研究进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(4): 396–401.
- ZHOU Wenli, MIAO Mingyong. Research progress on lactatedehydrogenase and immunometabolism in cancer[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2020, 7(4): 396–401.
- [50] ZOU D, LIU P, CHEN K, et al. Protective effects of myricetin on acute hypoxia-induced exercise intolerance and mitochondrial impairments in rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124727.
- [51] FILLER K, LYON D, BENNETT J, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature[J]. *BBA Clinical*, 2014, 1: 12–23.
- [52] ZOU D, CHEN K, LIU P, et al. Dihydromyricetin improves physical performance under simulated high altitude[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2014, 46(11): 2077–2084.
- [53] SU K Y, YU C Y, CHEN Y W, et al. Rutin, a flavonoid and principal component of saussurea involucrata, attenuates physical fatigue in a forced swimming mouse model[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2014, 11(5): 528–537.
- [54] HUANG Y F, LU L, ZHU D J, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharides on dysfunction of mitochondrial dynamics induced by oxidative stress[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 9573291.
- [55] WEN W X, CHEN X L, HUANG Z Q, et al. Lycopene increases the proportion of slow-twitch muscle fiber by AMPK signaling to improve muscle anti-fatigue ability[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2021, 94: 108750.
- [56] CHAN M C, ARANY Z. The many roles of PGC-1 α in muscle—recent developments[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2014, 63(4): 441–451.