

HIIT 对 Sarcopenia 进程中 MG29 蛋白及心肺耐力影响的综述

张一民, 杨中亚, 苏浩, 孔振兴, 倪震, 蒋中业

(北京体育大学运动人体科学学院, 北京 100084)

摘要:相关研究表明, 强度间歇训练(HIIT)会延缓骨骼肌增龄性退变(Sarcopenia), 但目前相关研究较少, 这主要是因为人们普遍认为影响骨骼肌收缩机能的运动方式主要是抗阻运动, 对 HIIT 认识有限。此外, HIIT 已被证明改善心肺耐力具有高效性和安全性, 但对其改善心肺耐力的机制有不同观点。通过查阅大量文献, 进一步明确 MG29 蛋白及骨骼肌收缩机能的变化规律并探讨 HIIT 对其影响, 以期从 MG29 蛋白及骨骼肌机能的角度论述 HIIT 对心肺耐力的影响机制, 为运动影响心肺耐力相关因素及机制的研究方向给出建议, 从而使 HIIT 能更好地应用于大众健身领域。

关键词:高强度间歇训练; 骨骼肌增龄性变化; MG29 蛋白; 心肺耐力

中图分类号: G804.8

文献标识码: A

文章编号: 1007-7413(2017)03-0059-05

Effects of HIIT on MG29 as well as Cardiorespiratory Fitness in the Process of Sarcopenia

ZHANG Yi-min, YANG Zhong-ya, SU Hao, KONG Zhen-xing, NI Zhen, JIANG Zhong-ye

(Sport Science College of Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Nowadays, it is figured out that High Intensity Interval Training(HIIT) is likely to impact even postpone Sarcopenia. However, there are few reports as too much attention have been paid on resistance exercise but HIIT. Moving to the next point, it is also proved that HIIT be effective to improve cardiorespiratory fitness(CRF), on whose potential mechanisms there are different opinions though. Based on a lot of literature, this paper further clarified changes of MG29 and skeletal muscle contractility and discussed the change of CRF affected by HIIT with the development of Sarcopenia to figure out the research direction of potential mechanisms if CRF be affected by HIIT and more importantly reach a broad prospect that HIIT can be better applied to the field of public fitness.

Key words: HIIT; Sarcopenia; MG29; Cardiorespiratory Fitness

随着增龄, 骨骼肌增龄性退变(Sarcopenia)的发生几率越来越高, 其中骨骼肌机能和有氧能力对人们生活质量和各项身体机能的独立性影响最大, MG29 蛋白的变化是 Sarcopenia 发生发展的重要参考。

Sarcopenia 的诸多干预方案中, 高强度间歇训练(High Intensity Interval Training, HIIT)近年来愈发受到关注。研究证实, HIIT 较传统持续训练可以更快、更大幅度地提高心肺耐力水平^[1], 也能抑制肌肉分解、降低胰岛素抵抗^[2], 其运动特点理论上也会改善骨骼肌兴奋收缩耦联功能, 改善中老年人群 Sarcopenia 症状, 但目前相关研究较少。

值得关注的是: 当前研究已证实, Sarcopenia 与心肺耐力具有较高相关性, 骨骼肌机能与 $\dot{V}O_2\max$ 呈正相关^[3-4], 心肺耐力作为影响健康的核心要素^[5], 其

影响因素和运动改善机制一直是研究热点。进一步明确 MG29 蛋白及骨骼肌收缩机能的变化规律并明确 HIIT 对其影响, 从而就 MG29 蛋白及骨骼肌机能的角度论述 HIIT 对心肺耐力的影响机制具有十分重要的理论和应用价值, 本文将围绕这一主题展开综述。

1 骨骼肌增龄性退变(Sarcopenia)

1991 年 Evans WJ 和 Rosenberg IR 提出 Sarcopenia 的概念: 随着增龄而出现的骨骼肌衰老和萎缩^[6], 其主要表现是肌肉萎缩、力量及代谢能力下降等退行性改变^[7]。研究显示, Sarcopenia 可能导致的后果有老年人行走、爬楼梯、坐立等日常动作技能完

收稿日期: 2016-10-09

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金资助课题(2015SYS014/2015SYS011/2015SYS012)

第一作者简介: 张一民(1964—), 男, 云南昆明人, 教授, 博士。研究方向: 运动与体质健康促进的理论与实践。

成困难,甚至发展成站立困难、步履蹒跚、容易跌倒等运动功能障碍,最终可能导致残疾、丧失生活自理能力,甚至死亡^[2,8,9]。有研究证实,30 岁以后,人的骨骼肌力量平均每 10 年下降 6%^[10]。

关于 Sarcopenia 的产生机制,目前研究普遍认为与骨骼肌兴奋收缩耦联功能的变化相关,钙是调控骨骼肌兴奋收缩耦联的核心元素,MG29 蛋白在横管系统和 SR(肌浆网)之间的钙信号传导中起重要作用,其表达减少,会直接导致外部钙流入的减少,从而导致骨骼肌收缩力下降,肌肉丢失^[11-13]。此外,Macaluso 等学者研究发现,在产生明显的肌肉丢失之前,骨骼肌就因钙紊乱发生了收缩功能障碍^[14]。

综上所述,Sarcopenia 的发生会对中老年人生活质量产生重要影响,MG29 蛋白所调控的钙紊乱极有可能是整个 Sarcopenia 事件的开端。

2 MG29 蛋白对骨骼肌收缩机能的影响

2.1 MG29 蛋白简介

MG29 蛋白通常位于肌浆网膜上并接近 T 管系统,相对分子质量为 29 kD,其氨基酸序列类似于一种突触素,作用是维持正常三联管膜的超微结构,保障横管系统至 SR 之间的 Ca^{2+} 信号传导^[13]。

Pan 等研究证实,MG29 蛋白能直接调控兰诺定受体(RyRs),从而促使肌浆网释放钙离子入胞浆,同时该蛋白也具有探知肌浆网内的钙储存,从而调动细胞外钙流入细胞来补充耗空的肌浆网钙库的能力。若 MG29 蛋白基因缺失,会导致相应肌肉的三联管结构损坏,具体表现为其横管系统的肿胀,肌浆网网状结构出现空泡或碎裂等紊乱,从而导致兴奋收缩脱耦联^[13]。 Ca^{2+} 为骨骼肌兴奋收缩耦联的重要中介物质,MG29 蛋白对其调节作用明显,故 MG29 蛋白正常含量的保持,对骨骼肌兴奋收缩耦联功能至关重要。

2.2 MG29 对钙稳态的影响

钙是一种重要的细胞内信号,在肌浆网和肌细胞内的浓度变化对骨骼肌收缩过程起着关键作用。 Ca^{2+} 的动态平衡被称作钙稳态,细胞内钙稳态的紊乱被认为是衰老性肌肉质量丢失的核心因素^[15]。在骨骼肌中,细胞膜表面横管系统的去极化引起 Ca^{2+} 从肌浆网释放进入胞浆而引起肌肉收缩。Ducret^[16] 等以中老年大鼠为实验对象证明了参与兴奋-收缩耦联的两个重要的分子是位于横管系统的双氢吡啶受

体(DHPR)和位于肌浆网的兰诺定受体(RyRs),DHPR 充当 Ca^{2+} 通道的电压门户,是骨骼肌兴奋-收缩耦联中的电压感受器,负责传导电信号给肌浆网。RyRs 则可以通过 Ca^{2+} 诱导 Ca^{2+} 机制(CICR)将肌浆网中的 Ca^{2+} 释放入胞浆。电镜下观察,DHPRs 和 RyRs 一一对应,且各 DHPR 和 RyR 组分别在横管区和肌浆网上有序地排列功能也互为耦联,实现功能耦联正是依靠 MG29 蛋白(图 1)。

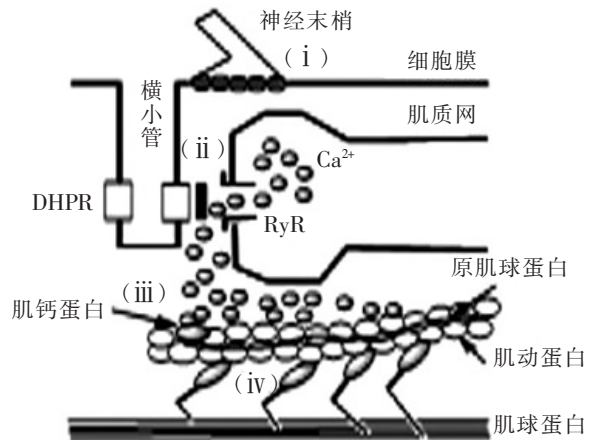


图 1 兴奋收缩耦联中 DHPR 与 RyRs 的作用

注:引自曹玲,2014^[7]

有研究人员将青年大鼠的 MG29 蛋白基因敲除, MG29 蛋白缺陷的青年大鼠也出现了类似衰老大鼠的特征,如肌力下降、易疲劳、肌浆网碎裂、横管系统肿胀、钙火花的动态活性发生变化等^[17-18]。此外,Weisleder^[19]等研究发现,MG29 具有通过钙储存来调控外部钙流入的能力,在其实验中观察到肌肉中 MG29 蛋白缺失时,SR 内的钙稳态失衡,使外部钙流入减少,该肌肉易感疲劳。

综上所述,MG29 蛋白表达能力减弱是骨骼肌增龄性退变过程中 Ca^{2+} 对于肌纤维渗透压改变反应能力降低的主要原因,会导致钙稳态变化,进而影响 Sarcopenia 的发生和发展。

2.3 钙稳态对骨骼肌收缩机能的影响

兴奋-收缩耦联是骨骼肌功能得以保持的关键步骤,其结构基础是三联管结构。胞外 Ca^{2+} 通过肌质膜流入肌细胞,SR 内储存 Ca^{2+} 的释放是胞浆内 Ca^{2+} 的两大来源^[20],正常状态下,骨骼肌自主收缩的能力保证了肌浆网内 Ca^{2+} 的释放被严格控制, Ca^{2+} 内流和回收保持相对稳定的状态,被称为钙稳态。 Ca^{2+} 内流过程使胞浆内局部的 Ca^{2+} 浓度短暂升高被

称为 Ca^{2+} sparks(钙火花),其位置和持续时间可反映组织对 Ca^{2+} 的释放、摄入和再循环的综合能力,可用于评估肌细胞胞浆中钙稳态的变化^[21]。

运动是骨骼肌收缩引起的,而骨骼肌收缩是一组或几组肌纤维进行兴奋收缩耦联的综合结果。MG29会影响骨骼肌收缩功能,故对其具体变化的探讨可以为Sarcopenia干预方案提供理论支撑。

3 骨骼肌收缩机能与心肺耐力的关系

心肺耐力是指在进行持续运动时机体的循环、呼吸以及骨骼肌系统的供氧能力,是人体有氧能力的总体反映。目前普遍认为心肺耐力的影响因素主要包括四个方面:肺扩散能力、心输出量、血液携氧能力和骨骼肌限制^[22]。当前影响心肺耐力前三项因素的研究已十分透彻,而骨骼肌限制对心肺耐力影响的研究主要集中在骨骼肌中氧气的扩散速度、线粒体的酶活性、毛细血管密等方面。随着年龄的增长,骨骼肌收缩能力的变化在导致骨骼肌质量下降的同时对心肺耐力影响程度也越来越大,Ricardo^[3]等在其研究中选取瘦体重、股四头肌质量作为Sarcopenia的标志与心肺耐力做了相关研究,证明他们之间有高度相关性。而Hass^[23]等的研究也证明心肺耐力和骨骼肌质量的变化具有较高相关性。类似的研究中,Marie^[24]的研究表明骨骼肌质量完全可以当做静坐少动人群心肺耐力的预测指标。以上研究揭示了骨骼肌质量与心肺耐力影响关系密切,但骨骼肌收缩机能与心肺耐力的关系并未见诸报道。

Sarcopenia的发生与发展影响心肺耐力,针对骨骼肌收缩机制的研究或能成为运动干预Sarcopenia及提高心肺耐力影响机制的新思路。

4 HIIT对Sarcopenia及心肺耐力的影响

4.1 HIIT的概述

HIIT最早是由德国心脏病学家Reindell和Roskamm提出的一种训练方式,由于当时其安全性未得到验证,并未大范围应用于普通病人的康复治疗,而是被应用于竞技体育训练^[25]。其负荷特点是进行多组持续时间短、大小强度间隔进行的训练。短时间是指每组训练持续数秒至数分钟不等,大小强度间歇训练是指最大训练强度可接近或等于最大摄氧量对应强度,每组训练间以低负荷运动或静态休息。

当前研究常采用全力冲刺或90%左右最大摄氧量(VO_2max 或 VO_2peak)强度,单次运动时间和间歇期可持续几秒到几分钟不等^[26],但HIIT的具体实施并没有公认方案,不同研究者针对不同情况往往采用不同的负荷间隔。低运动量的HIIT一般包括数组的高强度运动(持续1~4 min),强度为85%~95%的 HR_{max} 或 VO_2max ,还有对应的热身和积极恢复的时间^[27]。

综上所述,在进行HIIT时周围器官可以得到较强的刺激,而由于持续时间短,运动之间有休息时间,心血管中枢及呼吸系统的压力比持续性运动更小,安全性得以保障。

4.2 HIIT对Sarcopenia的影响

运动与Sarcopenia之间存在相互影响的关系。运动是影响骨骼肌增龄性机能下降的强大外来刺激,尤其是高强度运动,不仅可以促进骨骼肌蛋白的合成,还使得骨骼肌线粒体含量增多,骨骼肌线粒体代谢酶活性增强^[28-30]。目前,抗阻训练治疗Sarcopenia的研究甚多,而HIIT作为一种新型运动方式,大家更多的是关注其对心肺耐力的影响,其干预Sarcopenia的研究并未受到重视,事实上,已经证明急性有氧训练能够一定程度增加骨骼肌质量和力量^[31]。

HIIT的负荷特点是多次重复的高、低强度运动交替,能够使外周骨骼肌和中心的心肺产生最优和最大化的适应,除了对代谢能力有益,还能够增加青少年训练后即时蛋白合成,改善骨骼肌内环境,对骨骼肌收缩能力有所影响^[32]。2012年Harber MP^[31]等用12周蹬踏自行车锻炼方式证明,有氧锻炼不仅能够增加青少年的骨骼肌质量和力量,对老年人也同样适用,不过出于安全考虑,这种包含高强度训练的锻炼方式对于老年人骨骼肌影响的研究数量非常有限。其影响机制学者认为可能是有氧运动可以使骨骼肌内的钙释放通道增加,使SR对钙的转运能力提高,表现为在肌肉收缩时,肌浆内游离钙浓度升高的速度快、幅度大,肌肉舒张时又能将钙离子快速有效地移除^[32]。Tuma^[33]等通过动物实验证明,在衰老过程中,MG29与肌细胞中钙储运能力以及 Ca^{2+} 对肌纤维渗透压改变的反应能力都存在着密切关系,说明HIIT极有可能通过影响MG29表达,进而调节钙稳态,最终影响骨骼肌力量,以增强骨骼肌工作能力,延缓衰老和肌肉功能衰退。

综上所述,HIIT干预Sarcopenia的研究还处于起步阶段,MG29蛋白作为骨骼肌收缩能力下降的重要

指标,HIIT 对其影响的探究具有很强的应用价值。

4.3 HIIT 干预下骨骼肌机能对心肺耐力的影响

就当前研究而言,大多通过负荷或抗阻等训练方式探讨运动对 MG29 蛋白的影响,如蒋祥林^[18]等研究证明,中低强度的间歇负重跑可有效提升骨骼肌中的 MG29 蛋白表达水平,进而维持骨骼肌正常的收缩功能,而适宜的抗阻训练可以促进肌组织 MG29 蛋白表达量的增加,使肌肉在收缩时一定程度增加 SR 转运 Ca^{2+} 的能力,更多动员骨骼肌内的 Ca^{2+} 通道。肌肉舒张时,钙泵又能将 Ca^{2+} 快速有效地移除。然而针对 Sarcopenia 过程中 MG29 蛋白变化及 HIIT 对其影响的相关研究较少,而这一问题的明确将为利用 HIIT 制定运动处方干预 Sarcopenia 提供理论依据,因此必须引起研究者的重视。

ACSM 推荐进行中等或是大强度的有氧运动训练有助于保持或是提高心肺耐力。童蕾^[1]研究证明:相对于传统中等强度运动,采用 HIIT 提高心肺耐力具有时间短、耐受性好、更易于受试者接受的优点。但目前这方面的研究国内还处于样本量少、人群分布不均匀且仅停留于对其改善心肺耐力效果的观察,缺乏其对有效提高心肺耐力的机制性探讨。

骨骼肌收缩能力是完成一切运动的保证,随着 Sarcopenia 的发展和发生,骨骼肌收缩能力下降、质量减少等状况会日益严重,导致运动障碍,进一步引起心肺耐力的下降。MG29 蛋白变化是骨骼肌衰老的关键因素,可作为运动干预 Sarcopenia 的靶点,HIIT 若能影响 MG29 的表达,则会影响钙稳态,从而保障兴奋收缩耦联过程的正常进行,延缓 Sarcopenia 中骨骼肌功能退化,提高运动能力。

综上所述,HIIT 提高心肺耐力效果明显,同时,HIIT 的高强度阶段能够促进骨骼肌功能的改善,但其机制并不明确。HIIT 对 MG29 蛋白的影响很可能为相关研究打开新思路,而骨骼肌功能又能影响心肺耐力的水平,相应的心肺耐力提高机制也可能从这个角度得到一定解释。

5 研究前景和展望

目前研究已经明确了 MG29 蛋白作为保障骨骼肌兴奋收缩耦联功能正常进行的关键物质,运动干预 Sarcopenia 的研究或可以 MG29 为靶点进行探索。HIIT 在有效提高心肺耐力方面的健康效应优于传统模式的中等强度持续性运动已得到广泛认可,其对骨

骼肌功能的促进作用也受到了关注,但心肺耐力的变化机制与骨骼肌机能直接的关系极少有人探讨。因此,基于目前我国心肺耐力机制研究现状,本研究认为有关 HIIT 延缓 Sarcopenia 的研究还可以从以下角度开展:

1) Sarcopenia 发生和发展进程中 MG29 蛋白及钙稳态的变化规律及 HIIT 对 MG29 表达的影响。

2) HIIT 干预下 MG29 蛋白表达变化后骨骼肌收缩机能的变化及 HIIT 与心肺耐力变化间的关系。

以上关系的明确将会为 HIIT 在延缓中老年有氧运动能力下降的干预领域中提供新的理论和应用依据,有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 董蕾. 高强度间歇训练对青年男性运动中心肌氧耗的影响[D]. 长沙:中南大学,2012.
- [2] DICKINSON J M, VOLPI E, RASMUSSEN B B. Exercise and nutrition to target protein synthesis impairments in aging skeletal muscle[J]. Exercise & Sport Sciences Reviews, 2013, 41(4): 216-223.
- [3] DE OLIVEIRA R J, BOTTARO M, MOTTA A M, et al. Association between sarcopenia-related phenotypes and aerobic capacity indexes of older women[J]. Journal of Sports Science & Medicine, 2009, 8(3): 337-343.
- [4] KIM T N, PARK M S, KIM Y J, et al. Association of low muscle mass and combined low muscle mass and visceral obesity with low cardiorespiratory fitness[J]. PloS one, 2014, 9(6): 1-7.
- [5] 谢敏豪, 李红娟, 王正珍, 等. 心肺耐力: 体质健康的核心要素——以美国有氧中心纵向研究为例[J]. 北京体育大学学报, 2011, 34(2): 1-7.
- [6] ROSENBERG I H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance[J]. Journal of Nutrition, 2011, 27(3): 337-339.
- [7] 曹玲, 杨光. 增龄与骨骼肌细胞的退变[J]. 中国老年学, 2014, 34(10): 2893-2896.
- [8] 林华, 魏海燕, 韩祖斌. 增龄与骨骼肌退变[J]. 中华骨科杂志, 2001, 21(1): 53-55.
- [9] CRUZ-JENTOFT A J, LANDI F, SCHNEIDER S M, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS)[J]. Age and Ageing, 2014, 43(6): 748-759.
- [10] P TSCH M S, TSCHIRNER A, PALUS S, et al. The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espendolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2014, 5(2): 149-158.

- [11] PASSOS J F, ZGLINICKI T V, KIRKWOOD T B L. Mitochondria and ageing: winning and losing in the numbers game[J]. *BioEssays*, 2007, 29(9): 908-917.
- [12] 李文惠, 赵斌, 闫万军. 骨骼肌衰老与 MG29 蛋白[J]. *中国组织工程研究*, 2009, 13(50): 9950-9953.
- [13] PAN Z, YANG D, NAGARAJ R Y, et al. Dysfunction of store-operated calcium channel in muscle cells lacking mg29[J]. *Nature Cell Biology*, 2002, 4(5): 379-383.
- [14] MACALUSO A, VITO G D. Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people[J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2004, 91(4): 450-472.
- [15] WEISLEDER N, BROTTTO M, KOMAZAKI S, et al. Muscle aging is associated with compromised Ca^{2+} spark signaling and segregated intracellular Ca^{2+} release[J]. *Journal of Cell Biology*, 2006, 174(5): 639-645.
- [16] DUCRET T, VANDEBROUCK C, CAO M L, et al. Functional role of store-operated and stretch-activated channels in murine adult skeletal muscle fibres[J]. *Journal of Physiology*, 2006, 575(3): 913-924.
- [17] 周波. 抗阻训练及营养干预对老龄大鼠肌组织衰老及 MG29 蛋白的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014(23): 6696-6698.
- [18] 蒋祥林, 邹飞, 卫利. 不同负荷负重跑训练对老龄大鼠骨骼肌内 MG29 蛋白表达的影响[J]. *中国老年学*, 2015, v. 35(16): 4454-4456.
- [19] WEISLEDER N, MA J. Altered Ca^{2+} sparks in aging skeletal and cardiac muscle[J]. *Aging Research Review*, 2008, 7(3): 177-188.
- [20] MA J, PAN Z. Junctional membrane structure and store operated calcium entry in muscle cells[J]. *Frontiers in Bioscience*, 2003, 8(1): 242-255.
- [21] BAYLOR S M. Calcium sparks in skeletal muscle fibers[J]. *Cell Calcium*, 2005, 37(6): 513-530.
- [22] BOUCHARD C, DAW E W, RICE T, et al. Familial resemblance for VO_2max in the sedentary state: the HERITAGE family study[J]. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1998, 30(2): 252-258.
- [23] HASS C, GARZARELLA L, HOYOS D D, et al. Concurrent improvements in cardiorespiratory and muscle fitness in response to total body recumbent stepping in humans[J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2001, 85(1): 157-163.
- [24] RIOU M E, PIGEON E, STONGE J, et al. Predictors of cardiovascular fitness in sedentary men[J]. *Applied Physiology Nutrition & Metabolism*, 2009, 34(2): 99-106.
- [25] LAURSEN P B, JENKINS D G. The Scientific Basis for High-Intensity Interval Training[J]. *Sports Medicine*, 2002, 32(1): 53-73.
- [26] BILLAT L V. Interval Training for Performance: A Scientific and Empirical Practice[J]. *Sports Medicine*, 2001, 31(2): 75-90.
- [27] TRAPP E G, CHISHOLM D J, FREUND J, et al. The effects of high-intensity intermittent exercise training on fat loss and fasting insulin levels of young women[J]. *International Journal of Obesity*, 2008, 32(4): 684-691.
- [28] RITOV V B, MENSHIKOVA E V, AZUMA K, et al. Deficiency of electron transport chain in human skeletal muscle mitochondria in type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 2010, 298(1): 49-58.
- [29] FREYSSINET D, BERTHON P, DENIS C. Mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to endurance exercises[J]. *Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie*, 1996, 104(2): 129.
- [30] HOLLOSZY J O. Adaptations of skeletal muscle mitochondria to endurance exercise: a personal perspective[J]. *Exercise & Sport Sciences Reviews*, 2004, 32(2): 41-43.
- [31] HARBER M P, CRANE J D, DICKINSON J M, et al. Protein synthesis and the expression of growth-related genes are altered by running in human vastus lateralis and soleus muscles[J]. *Ajp Regulatory Integrative & Comparative Physiology*, 2009, 296(3): 708-714.
- [32] TAKESHIMA H, IINO M, TAKEKURA H, et al. Excitation-contraction uncoupling and muscular degeneration in mice lacking functional skeletal muscle ryanodine-receptor gene[J]. *Nature*, 1994, 369(6481): 556-559.
- [33] TUMA R S. Aged muscle lacks sparks[J]. *Journal of Cell Biology*, 2006, 174(5): 609.

[责任编辑 江国平]