

有氧运动抗衰老作用研究进展

何敬和^a, 刘冠男^a, 常震^a, 姚丽^{1b}

【关键词】 有氧运动; 抗衰老; 衰老机理; 研究进展

【中图分类号】 R49; R87 【DOI】 10.3870/zgkf.2012.01.020

世界人口的老龄化已经成为许多国家需要面对的突出的社会问题。随着生物技术、分子生物学和近代医学的发展和应用,对衰老机理的研究分别从细胞水平、分子水平和整体宏观水平等多角度介入,为预防和延缓衰老进程提供诸多实验依据和理论参考,以提高老年人的生活质量。

1 人体衰老概述

衰老是一个由遗传因素和内外环境等多种复杂因素相互作用引起的生物学变化过程,是生命周期中按照一定的规律发生在机体、器官、组织细胞的形态和功能的演变过程,表现为一系列随增龄而显示的全身性、渐进性、衰退性和不可逆的变化和紊乱^[1]。衰老分为生理性衰老和病理性衰老^[2],正常情况下出现的大多数为生理性衰老,是机体生理和解剖学方面出现衰退变化以及对体内外环境的适应能力的下降和代偿力的减退;而病理性衰老是由某种疾病引起的,与年龄无关的渐进性退变。流行病学分析,≥80%的老年人患有糖尿病,心脑血管疾病和骨质疏松症等慢性疾病,33.3%的85岁以上老人患有不同程度的痴呆和认识能力低下^[3]。这些老年性疾病已经严重危害老年人的生命健康。

2 人体衰老学说与有氧运动

2.1 衰老的自由基学说及有氧运动的抗自由基作用 自由基理论学说认为生物体内存在一整套产生和清除自由基的动态平衡体系,由于受到内、外环境的影响以及体内抗氧化防御系统功能随增龄而减退,导致过多的自由基聚集产生连锁反应,对细胞成分的氧化损伤加重,修补损伤的能力减弱,造成组织器官结构受损和功能逐渐紊乱,引起机体各种生理功能的衰退或障碍,诱发多种疾病的形成与发展,最终导致生物体的衰老与死亡,自由基是机体内氧化还原反应最重要、最广泛的反应物质,参与完成机体正常的生理功能。而高浓度的自由基对细胞产生不同程度的毒性反应和瞬间不可逆的损伤^[4]。体内过多的自由基攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化反应,丙二醛(malondialdehyde, MDA)是这种脂质过氧化最终

产物之一,其含量可以直接反映自由基的生成情况和过氧化反应的程度,是了解机体抗氧化能力的重要指标,MDA与某些脂类、蛋白质和核酸交联形成无活性的大分子复合物。这些被破坏的细胞成分被溶酶体吞噬后形成的残余物质,无法被细胞代谢,逐渐沉积形成脂褐素(LF),引发细胞代谢和功能的异常改变。同时LF的聚集作用于线粒体,进一步增加自由基的生成,从而形成恶性循环^[5],加快机体的衰退。组织中的LF被认为是最能够反映组织本身衰老的黄金指标^[6],其含量随增龄而增加,在脑组织、心肌和骨骼肌等组织器官中均得到实验证实^[7]。体内清除自由基的抗氧化防御系统由酶促系统和非酶促系统构成^[8]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutases, SOD)是机体抗氧化防御系统中重要的抗氧酶之一,它能将具有强氧化能力的超氧阴离子歧化为过氧化氢酶(CAT),被其他的抗氧化酶中和,其活力和含量能够反映机体清除自由基的能力。但是SOD会随增龄而出现活性下降或者失活,清除自由基的能力逐渐降低^[9],被称为衰老与抗衰老研究的经典指标之一。桑深等^[9]对造模衰老大鼠有氧运动(游泳)观察证实长期有氧运动训练可以增强抗氧化酶系统对氧自由基清除能力,减少对机体的氧化损害。Warner等^[10]发现健身锻炼可以提高血清SOD活性,降低血清MDA含量。李坚等^[16]研究发现,运动后SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(Selenium dependent glutathione peroxidase, GSH-PX)、CAT活性高于运动前,MDA含量低于运动前。表明有氧代谢运动可增加抗氧化酶的活性并提高酶的合成量,从而清除新陈代谢和剧烈运动时产生的大量自由基,预防衰老。

2.2 细胞凋亡与衰老及有氧运动对细胞凋亡的影响 研究表明细胞凋亡在细胞的发育、成熟、增殖、分化、存活、死亡等过程中起着重要的作用,同时也在疾病和衰老过程中也扮演着重要的角色,细胞凋亡可能导致衰老^[9]。细胞凋亡是多细胞有机体为保持自身组织稳定、调控自身细胞的增殖和死亡之间的平衡、由基因控制的细胞主动性死亡过程^[10]。细胞凋亡以两种形式对衰老起作用^[11]:一是清除已经受损和功能障碍的细胞(如肝细胞、成纤维细胞),被纤维组织替代,继续保持内环境稳定;二是清除不能再生的细胞(如神经元、心肌细胞),导致病理改变。衰老的原因还可能是受损或衰老细胞的积聚,特别是当这些细胞功能的改变损害了组织整体功能时更是如此。细胞凋亡形成机理主要包括:凋亡相关基因、自由基作用和线粒体机制。凋亡相关基因根据功能差异,将其分为凋亡基因和凋亡抑制基因两类。前者诱导细胞凋亡,主要有:bax, ced3, ced4, c-

收稿日期:2011-07-12

作者单位:武警医学院 a. 军体教研室, b. 生物化学与分子生物学教研室, 天津 300162

作者简介:何敬和(1975-),男,讲师,主要从事军人体能与健康促进研究工作。

通讯作者:姚丽,讲师。

fos、c-jun、c-myc、p53、bcl-XS、Rb、Tcl、Fas等。后者抑制细胞凋亡,主要有 bcl-2、bcl-X、mcl-1、AdenovirusE1B、Adenovirus E3、Werners 基因等。bax 的表达增加导致细胞凋亡,而 bcl-2 的表达有利于细胞的生存^[11]。沈志祥等^[12]研究发现,运动对心肌 bax、bcl-2 基因表达的影响与负荷有关,适宜的运动可以抑制心肌 bax 的表达,促进心肌 bcl-2 基因表达,使心肌 bcl-2/bax 比值升高;适宜的运动使心肌细胞 bcl-2 基因表达增强及 bcl-2/bax 比值优化,有利于抑制心肌细胞凋亡,促进心肌细胞存活,延缓心肌衰老。由于心肌细胞很少发生肿瘤,因此运动对心肌细胞这种积极作用和有益影响,有利于抑制心肌细胞凋亡,促进心肌细胞存活,这对于延缓心肌衰老和机体衰老都具有积极意义。Kwak 等^[13]研究发现,12 周中等强度的耐力训练明显抑制衰老大鼠左心室心肌细胞凋亡。Song 等^[14]研究发现经过 12 周跑台运动,衰老大鼠骨骼肌细胞凋亡率下降。French 等^[15]研究发现,长期有氧运动降低缺血再灌注损伤导致的促凋亡蛋白增加,从而抑制缺血再灌注导致的心肌细胞凋亡增加。Ahmadiasl 等^[10]研究发现 24 及 36 周的耐力训练明显增加大鼠心肌细胞 SOD 活性,降低心肌细胞凋亡,而 12 周耐力训练对降低心肌细胞凋亡及抗氧化作用效果不明显。结果提示有氧运动可有效减少衰老造成的心肌和肝脏细胞过度凋亡。有氧运动维持心肌线粒体正常 MMP 的作用可能是其减少心肌细胞过度凋亡的机制之一。

2.3 衰老的端粒酶学说及有氧运动对端粒酶活性的影响

Harley 等^[17]于 1990 年首先提出,认为人体正常的体细胞经过多次的有丝分裂,到达“Hayflick”极限,染色体端粒长度缩短到一定程度后,启动终止细胞分裂的信号,细胞的有丝分裂被不可逆地阻断并停滞在细胞周期 G1 期和 G2/M 期之间的某个时期,此时细胞开始进入老化时期,随后死亡,说明染色体端粒长度与衰老和寿命的关系密切。Allsopp 等^[18]体外培养从胎儿到 93 岁不同年龄受试者的纤维细胞,观察到细胞的有丝分裂次数与细胞供体年龄无关,而与开始培养时染色体端粒的长度成正比,表明端粒的长度限制真核生物正常体细胞的分裂次数。Bodnar 等^[19]在端粒酶活性为阴性的视网膜色素上皮细胞和包皮成纤维细胞上,注入特殊的载体后,观察到其端粒酶活性为阳性,细胞有丝分裂的次数增加,其寿命显著性延长。人类 TERT 基因被逆转录病毒在体转入 T 淋巴细胞后,发现注入后的细胞能够提高端粒酶活性,维持或延长端粒的长度,从而增强细胞的复制能力^[20]。梅凌等^[21]研究发现运动训练能够促进端粒酶的表达,并且随运动强度的增大而增多,有氧运动引起心脏耗氧量的增加,血流速度加快,循环血量增多,心脏室壁受到牵拉,刺激心肌产生适应性的变化满足机体的需要^[22],出现心肌纤维增粗,排列紧密,细胞核增大等变化。有氧训练组心肌细胞胞浆中可见 TERT mRNA 少量散在地表达,推测端粒酶可能参与心肌适应性变化过程。适宜的运动有助于端粒酶修复损伤的心肌细胞;过度运动时,端粒酶不能完全修复损伤的心肌细胞,心脏发生病理性改变。

2.4 衰老的线粒体 DNA 损伤学说及有氧运动对线粒体 DNA 损伤的影响 线粒体是真核生物中重要的细胞器,是细胞的“动力工厂”,氧化磷酸化的主要场所,提供细胞所需的能量。

线粒体 DNA(mtDNA)是独立存在于细胞核外唯一的遗传物质,mtDNA 缺乏组蛋白的保护,容易受到自由基的攻击,因为缺乏修复系统,损伤后的 mtDNA 不易被修复;mtDNA 突变积累到一定程度,导致线粒体氧化磷酸化能力降低,能量产生减少,而细胞也因能量不足而丧失活力,导致细胞、组织和器官的功能衰退。Barazzoni 等^[23]研究发现老龄大鼠和小鼠后肢腿部肌肉 mtDNA 数量显著下降。Lee 等^[24]通过对健康老年人和青年人的检测发现,20 岁人的肺部细胞 mtDNA 数量是 80 岁以上人的 2~6 倍。陈彩珍等^[25]发现老年小鼠各组织 mtDNA 3866bp 片段缺失发生率高于青年鼠。长期有氧运动训练可显著减少 3866bp 片段缺失在心肌及骨骼肌中的积累,但肾脏 mtDNA 片段缺失有增多趋势,提示运动训练可能通过提高机体心肌、骨骼肌抗氧化应激能力,降低自由基影响,进而保护 mtDNA。武玉元^[26]研究发现以自由基为研究的始发角度,构建了 ROS 循环,ROS 循环使线粒体功能严重受损,导致线粒体 ATP 合成障碍,终归于加速衰老的形成和发展。长期的中、低强度有氧运动可引起线粒体发生适应性改变,提高线粒体氧化磷酸化能力和抗氧化能力,有利于削弱或终止 ROS 恶性循环并形成与之相反的良好性循环,从而对机体产生有益的影响。

3 小结

研究有氧运动抗衰老的同时我们也应该认识到运动对衰老的不良影响,主要表现为运动性损伤,导致衰老个体原有机能水平持续降低,引起机体生理机能的进一步紊乱,甚至诱发疾病,导致衰老加快或者死亡。运动对衰老的影响,个体的健康水平和运动素质(年龄、健康状态、体能和潜能)与运动形式(运动强度和运动持续时间)有着怎样的密切关系?与之相关的研究仍处于初步的探索阶段,有待于诸多学者的进一步涉足研究。有氧运动作为一个延缓衰老进程的手段,越来越受到重视。目前,对有氧运动与衰老的研究,国内主要集中于基础研究,临床研究相对较少;机理方面主要侧重于自由基和线粒体衰老的研究,针对其他衰老机理的相关研究不多,从分子生物学基础上的研究还比较薄弱。有氧运动延缓衰老的研究及作用机理还有待进一步探讨。

【参考文献】

- [1] 韩明向,涂晋文,周文泉.现代延缓衰老学[M].北京:人民卫生出版社,2004,78—78.
- [2] 张学梓,钱秋海,郑翠娥.中医养生学[M].北京:中国医药科技出版社,2002:77—77.
- [3] 张悦,王丽敏,韩银淑.中西医结合抗衰老研究的现状及展望[J].齐齐哈尔医学院学报,2000,21(3):333—335.
- [4] Stadtman E R, Levine R L. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins[J]. Amino Acids, 2003,25:207—218.
- [5] 王春霖,郭芳,王永利.自由基与衰老[J].河北医科大学学报,2005,26(4):308—311.
- [6] Brunk U T, Teman A. Lipofuscin: mechanisms for age-related accumulation and influence on cell function[J]. Free Radic Biol Med, 2002,33:611—619.

- [7] Moorthy K, Yadav U C, Siddiqui M R, et al. Effect of hormone replacement therapy in normalizing age related neuronal markers in different age groups of naturally menopausal rats[J]. Biogerontology, 2005, 6: 345—356.
- [8] Inal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzymen activities and malondial-dehyde levels related ti aging [J]. Clin Chim Acta, 2001, 305: 75—80.
- [9] 桑深, 程列玲, 王迪, 等. 有氧运动对衰老大鼠血清中抗氧化酶和过氧化脂质的影响[J]. 江大学学报(医学版), 2007, 17(2): 128—130.
- [10] Warner HR, Hodes RJ, Pocinki K. What Does Cell Death Have to do With Aging[J]. Jam Geriatr Sec, 1997, 45: 1140—1146.
- [11] 李坚. 细胞凋亡与衰老关系的研究[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2005, 6(1): 43—46.
- [12] 沈志祥, 刘翠鲜. 运动对老年小鼠心肌 bcl-2、bax 基因 mRNA 表达的影响[J]. 体育与科学, 2007, 28(2): 66—68.
- [13] Kwak HB, Song W, Lawler JM. Exereise training attenuates age-induced elevation Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart[J]. FASEB J. 2006, 20: 791—780.
- [14] Song W, Kwak HB, Lawler JM. Exereise training attenuates age-induced echanges in apoptotic signaling in rat skeletal muscle[J]. Antioxid Redox Signal. 2006, 8: 517—528.
- [15] French JP, Hamilton KL, Quindry JC, et al. Exereise-induced Protection against myoeardial apoptosis and necrosis; Mn-SOD, calcium-handling proteins, and Calpain [J]. FASEBJ, 2008, 22: 2862—2871.
- [16] Ahmadiasl N, Soufi FG, Alipour M et al. Effects of age increment and 36-week exereise training on antioxidant enzymes and apoptosis in rat heart tissue[J]. Sport Sci Med, 2007, 6: 243—249.
- [17] Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts[J]. Nature, 1990, 345: 458—460.
- [18] Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 10114—10119.
- [19] Bodnar A G, Quellet M, Frolkis M, et al. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells[J]. Science, 1998, 279: 349—352.
- [20] Rufer N, Migliaccio M, Antonchuk J, et al. Transfer of the human telomerase reverse transcriptase(TERT) gene into T lymphocytes results in extension of replicative potential[J]. Blood, 2001, 98: 597—603.
- [21] 梅凌, 危盛, 胡亚哲. 运动强度与端粒酶表达及心肌细胞受损的关系[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(29): 5709—5711.
- [22] 胡亚哲, 程邦昌, 王和平, 等. 运动性心脏肥大心肌细胞超微结构改变及意义[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(10): 936—939.
- [23] Barazzoni R, Short K R, Nair K S. Effect of aging on mitochondrial DNA copy number and cytochrome oxidase gene expression in rat skeletal muscle, liver and heart[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 3343—3347.
- [24] Lee HC, Lu CY, Fahn HJ, et al. Aging and smoking associated alteration in the relative content of mitochondrial DNA in human lung[J]. FEBS Lett, 441: 292—296.
- [25] 陈彩珍, 卢键. 有氧运动训练对增龄小鼠线粒体 DNA 缺失的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2002, 21(4): 364—366.
- [26] 武玉元, 张军, 常波. 运动对衰老的影响[J]. 沈阳体育学院学报, 2006, 25(3): 68—71.

脊髓损伤的康复治疗进展

施海燕, 郝又国, 陆伟伟

【关键词】 脊髓损伤; 康复治疗; 进展

【中图分类号】 R49; R683.2 【DOI】 10.3870/zgkf.2012.01.021

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者大部分遗留严重残疾, 导致肌肉萎缩, 步行障碍, 生活不能自理以及长期卧床引起的并发症等, 造成沉重的家庭和社会负担, 为此采取有效的康复治疗对预防和减少脊髓功能进一步损害、预防并发症的发生、最大限度的利用残存功能尽可能地生活自理具有重要意义。

收稿日期: 2011-08-21

作者单位: 上海交通大学附属上海市第一人民医院松江分院康复科, 上海市松江区中心医院, 201600

作者简介: 施海燕(1985-), 女, 技师, 主要从事脑卒中与脊髓损伤康复方面的研究。

通讯作者: 郝又国, 副主任医师, 医学博士。

义。本文就近年 SCI 的康复治疗进展综述如下。

1 SCI 早期康复的重要性

有报道, 伤后 14 d 内开始康复者, 住院康复时间最短仅 30 d, 功能独立性评定(FIM)评分增高高达 40 分, 伤后 85 d 开始康复者住院时间平均 35 d。而 FIM 评分仅增加 22 分^[1]。进一步研究发现 SCI 患者功能的恢复和住院时间与受伤至康复计划实施的时间呈负相关, 伤后康复实施越早, 所需住院时间越短, 经费开支越少, 而所获取的功能恢复越多; 近年研究也发现经早期系统康复治疗 after 观察组的 Barthel 指数和 FIM 评分显著