

麩醯胺酸對運動免疫的影響

涂國誠／國立成功大學

張振崗／國立台灣體育學院

壹、前言

運動免疫學 (exercise immunology) 在近年來已經獲得豐盛的進展，並推動運動科學的進步。免疫功能與運動關係非常密切，如果進而能瞭解運動狀態下免疫機能變化的規律，瞭解運動時神經內分泌對免疫系統的調節及關連，對於運動保健是極具有價值的。

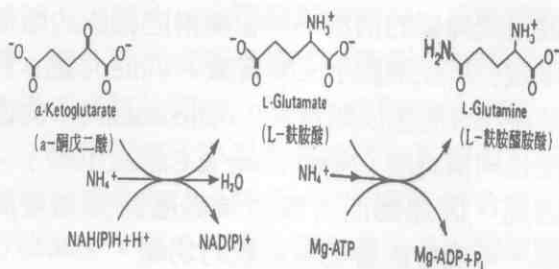
運動免疫在進入分子層次的瞭解，對未來無論在運動員的訓練計畫及一般人保健的應用上將有莫大的意義。本章針對血中麩醯胺酸 (glutamine)，此一運動時影響免疫機能改變的因子，其合成、體內分佈與功能，對免疫的影響、與運動免疫的關係及在運動訓練的未來研究應用上做一敘述。

貳、麩醯胺酸的合成、體內分佈與功能

蛋白質提供人體所需的胺基酸氮 (amino acid nitrogen) 及胺基酸，任何飲食中的蛋白質都需經過消化並以個別胺基酸、二胜 (dipeptide) 或三胜 (tripeptide) 的形式被吸收。

在非必需胺基酸中，有 9 種合成自無定性中間產物 (amphibolic intermediate)，另外 3 種 (cysteines, tyrosine, hydroxylysine) 則合成

自必需胺基酸。在胺基酸的合成中，麩胺酸脫氫酶 (glutamate dehydrogenase)、麩醯胺酸合成酶 (glutamine synthetase) 和轉胺酶 (transaminase) 三者將無機胺離子轉化成為有機的 α -胺基氮 (organic α -amino nitrogen)。許多的細胞缺乏合成麩醯胺酸的酵素，因此必須由外界獲得。麩醯胺酸合成酶催化氨與麩胺酸 (glutamate) 合成麩醯胺酸 (反應步驟如圖一)。



圖一 麩醯胺酸與麩胺酸的反應步驟圖

(摘自：生物化學。李建雄等編著，民90)

與麩醯胺酸合成有關的器官，包括骨骼肌、肺臟、肝臟、腦及脂肪組織，而以腎臟、腸道細胞及免疫細胞為主要的消耗組織。當運動時碳水化合物的來源減少時，肝臟會利用麩醯胺酸產生能量，而骨骼肌則是人體中麩醯胺酸儲量最多的地方 (Parry-Billings et al., 1990)。

麩醯胺酸是人體骨骼肌與血漿中，數量最多的胺基酸，正常血液濃度介於 500-750 $\mu\text{mol/L}$ 之間，在各器官與組織中，經由其釋放、分解與合成，得以維持恆定。

麩醯胺酸是一種條件性必需胺基酸，平時機體內可以自行合成並供組織運用，但在某些壓力狀況下，例如：燒傷、手術、失血性休克、長時間運動及過度運動訓練，容易出現麩醯胺酸濃度的降低。由於免疫系統細胞，例如淋巴細胞、單核球細胞 (monocyte) 和巨噬細胞等，以麩醯胺酸做為主要能量來源，並利用。麩醯胺酸合成免疫細胞嘌呤 (purine) 和嘧啶核酶酸 (pyrimidine nucleotides) (Newsholme et al., 1985; Parry-Billings et al., 1990)。因此在複製淋巴細胞和其他免疫細胞的過程中是不可或缺的成分，而在麩醯胺酸濃度降低的情況下，會使淋巴細胞的增殖減緩，巨噬細胞生成間質素 1 (interleukin-1) 及淋巴細胞生成間質素 2 (interleukin-2) 的速度也同樣減緩 (Newsholme & Calder, 1997)。因此，因運動而導致血漿麩醯胺酸濃度降低，可能會影響免疫系統的功能。

Rowbottom 等 (1996) 認為麩醯胺酸具有多元的功能，包括：一、在組織器官中對氮的轉移代謝有密切關係。二、維持酸鹼平衡，避免酸中毒 (acidosis) 的機制之一。三、核酶酸 (nucleotide) 的前驅物 (precursor)。四、調節蛋白質的合成與分解。五、腸道黏膜細胞 (gut mucosal cell) 與免疫細胞的，包括淋巴細胞 (lymphocytes) 和巨噬細胞 (macrophages) 的能量來源。

參、麩醯胺酸與運動免疫的關係

一、在代謝方面

骨骼肌是體內產製麩醯胺酸的最主要場所，其中含有豐富的支鏈胺基酸 (branched-chain amino acids) 轉胺酶 (aminotransferase)、麩醯胺酸合成酶等，與麩醯胺酸代謝相關的酶素。支鏈胺基酸是肌細胞合成麩醯胺酸的重要氮源 (能源)，且影響肌細胞釋放麩醯胺酸至血液中。在長期劇烈的肌肉收縮時，支鏈胺基酸參與供能，導致合成麩醯胺酸的原料不足，因此，長時間激烈的運動或過度訓練，肌細胞內麩醯胺酸釋出減少，血漿中麩醯胺酸濃度降低，導致免疫機能受到抑制 (Keast et al., 1995)。

在長時間高強度運動時，人 (Rennie, 1981) 及大鼠 (Christophe, 1971) 骨骼肌中麩醯胺酸的濃度會降低，以老鼠為研究對象，游泳 30 分鐘造成骨骼肌中麩醯胺酸的濃度降低，而在飽食的狀況下做同樣的運動，下降情形仍舊，但下降幅度稍減。此結果顯示麩醯胺酸的流量增加，但卻不知是否足夠於其他組織的利用。骨骼肌細胞扮演著麩醯胺酸調控的角色，在肌肉中若不能供給足夠的麩醯胺酸，則會使免疫系統細胞的能源不足，進而影響了免疫功能。

Walsh 等 (2000) 認為，在長時間運動及高強度運動後，會使麩醯胺酸濃度下降，其可能的因素包括：身體組織對麩醯胺酸的需要提高、肌肉細胞減少釋出之高需求量低生成量和傳遞改變三者的共同影響，才使此濃度下降。Miles 等 (1999) 認為，在高強度運

動後引發骨骼肌的受損，會使麩醯胺酸濃度下降，其可能的原因與免疫細胞能量的需求及核苷酸的合成有關。

二、在激素方面

在高強度的持續性運動，會造成皮質固醇 (cortisol) 濃度提高 (Berk et al., 1990)，刺激蛋白質分解作用和麩醯胺酸釋放，使肝、腸及腎的葡萄糖生成作用 (gluconeogenesis) 提升。Nurjhan 等 (1995) 認為，麩醯胺酸是葡萄糖生成的前驅物 (precursor)，碳的轉換成葡萄糖也是需經由麩醯胺酸。另外在運動中胰升糖激素 (glucagon)、生長激素 (growth hormone) 與皮質固醇的血漿濃度會提升，胰升糖激素和皮質固醇經由肝臟，提高了麩醯胺酸及其他胺基酸的攝取，並產生葡萄糖與合成需要的蛋白質，以提升麩醯胺酸的運用。而生長激素，則經由腸與腎刺激，引起麩醯胺酸的攝取 (Unneberg, 1997)。

麩醯胺酸的合成與傳遞是受糖皮質 (glucocorticoids) 刺激的影響，糖皮質激素刺激骨骼肌中麩醯胺酸合成酶的活性。雖然，在高強度的持續性運動後，骨骼肌中麩醯胺酸的釋出，減少了細胞內的儲存，但是糖皮質激素會使低濃度的麩醯胺酸，在細胞內有最大的傳遞速率，使肌細胞釋出更多的麩醯胺酸，血漿中的麩醯胺酸濃度因此上升，提供了免疫細胞的需要。

高強度持續運動激活免疫細胞，促使增加麩醯胺酸的攝取，而導致血漿麩醯胺酸的濃度降低 (Mackinnon & Hopper 1996)；同

時，血中激素會促使肝臟提高麩醯胺酸的攝取，增加血漿麩醯胺酸的消耗，而引起免疫抑制 (Herberer et al., 1996)。

肆、麩醯胺酸在運動免疫的未來研究方向

由於運動訓練後血漿中麩醯胺酸濃度降低，可能會影響免疫系統功能，而使運動員易受感染，目前有許多研究認為，訓練前提供含支鏈胺基酸豐富的飲食，每天約 0.2-0.6 克/公斤體重 (Weingartmann et al., 1996)，可以預防運動性免疫機能減低，提升協助 T 細胞 (T-help) / 抑制 T 細胞 (T-suppressor) 的比值，而增強了免疫功能 (Castell et al., 1997)。但也有研究指出，攝取碳水化合物，並不能預防血漿麩醯胺酸濃度的降低 (van Hall et al., 1998)。因此，在運動訓練前可增補麩醯胺酸，藉此降低或避免長時間運動或激烈運動對免疫系統的抑制，有進一步研究的必要。

蛋白質攝入不足會導致 T、B 細胞及巨噬細胞數量與功能降低，細胞因子的合成和分泌減少，感染性疾病發生率上升。如運動員減體重時，體重減少 4% 就會出現免疫細胞功能的下降。又有研究顯示，大鼠餵食增加含有 20-40% 蛋白質的飼料，經過 8 週訓練後，其免疫功能較正常飼料組提高。因此，運動訓練時提高蛋白質的攝取對於麩醯胺酸的降低是否有影響，是個有趣的研究題目。

Hong 等 (1992) 認為在運動的過程中，麩醯胺酸的補充可以保護組織，維持肝中麩胺基硫 (glutathione) 含量，減少自由基 (free

radical) 的傷害。對於運動訓練的應用，可能有進一步研究的價值。

長期的運動訓練，恢復方法是重要的計畫，以預防疲勞及傷害的反覆累積，抑制免疫功能，而出現“open windows”期，增加感染的機率 (Neiman, 1999)。處於過度訓練 (overtraining) 期的運動員可能會出現下列狀況：神經內分泌免疫調節功能的紊亂，免疫抑制細胞的活化及其他免疫抑制因子的產生。此為一種典型的病理性反應的現象，先是影響中樞神經系統機能，繼而使內分泌和免疫系統機能產生改變。在運動免疫科學上，建議可以麩醯胺酸的濃度作為篩檢過度訓練症候群的生化指標 (郭家驊等，民90)，是一研究課題。另外，針對運動員應該設計一套“適度”的漸進式強化訓練，以適當的運動強度及運動量來管理找出其規則外，如能以免免疫功能指標來監控則更為理想，這將是未來研究努力的方向之一。

伍、結語

運動訓練於人體生理機能仍舊是遵從生物體的三法則：不用則衰退，過度使用則傷害受損，適度運動則功能增強。然而“適度”為何？綜合多數專家學者的研究結果歸納為：單次短時 (20-60 分鐘) 中等強度 (50-70VO₂max) 運動訓練可刺激活化免疫系統，提升免疫功能；但長時間的耐力運動或長期激烈的強化性訓練，則會抑制免疫功能 (Neiman, 1994; Brines et al., 1996)。

麩醯胺酸是人體中免疫細胞的主要能量

來源。在長時間且高強度運動、重覆多次的高強度運動及過度訓練症候群 (overtraining syndrome)，皆會造成血液中麩醯胺酸濃度降低，使免疫細胞的功能受到抑制，形成運動員較易受到感染，除影響到運動員恢復的時期、訓練的成效，甚至可能影響其運動生涯。

運動訓練影響生理的代謝加速，因而更需要周詳規劃每日攝取均衡與必要的飲食。過度訓練的反應形成機體抵抗力下降，已找到了理論依據，解決這些問題已提供了理論基礎，然而方法的獲得仍須進一步的學習。對於運動免疫學這新興學科，將可在未來由於分子科學的生化技術進展而獲致更重大的突破，除發現各種新理論、新方法外，更可應用在運動的訓練實務上。

參考文獻

- 李建雄、端木梁、翁郁嘉、黃淑姿 (民90)：生物化學 *Biochemistry* (第二版)。台北市：藝軒圖書出版社。
- 郭家驊、劉昉青、祁業榮、劉珍芳、張振崗、邱麗玲、郭婕 (民90)：運動營養學。台中市：華格那企業。
- Berk, L.S., Nieman, D.C., Youngberg, W.S., Arabatzis, K., Simpson-Westerberg, M., Lee, J.W., Tan, S.A., & Eby, W.C. (1990). The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 22, 207-212.
- Brines, R., Hoffman-Goetz, L., & Pedersen, B.K. (1996). Can you exercise to make your im-

- mune system fitter? Journal, Immune Today, 17, 252-254.
- Castell, L.M., Poortmans, J.R., Leclercq, R., Brasseur, M., Duchateau, J., & Newsholme, E.A. (1997). Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. European Journal of Applied Physiology, 75, 47-53.
- Christophe, J., Winand, J., & Kutzner, R. (1971). Amino acid levels in plasma, liver, muscle, and kidney during and after exercise in fasted and fed rats. American Journal of Physiology, 221, 453-457.
- Herberer, M., Babst, R., & Juretic, A. (1996). Role of glutamine in the immune response in critical illness. Nutrition, 12, 11-12.
- Hong, R.W., Rounds, J.D., Helton, W.S., Robinson, M.K., & Wilmore, D.W. (1992). Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. Annals of Surgery, 215, 114-119.
- Keast, D., Arstein, D., Harper, W., Fry, R.W., & Morton, A.R. (1995). Depression of plasma glutamine concentration after exercise stress and its possible influence on the immune system. Medical Journal of Australian, 162, 15-18.
- Kjaer, M., Kiens, B., Hargreaves, M., & Richter, E.A. (1991). Influence of active muscle mass on glucose homeostasis during exercise in humans. European Journal of Applied Physiology, 71, 552.
- Mackinnon, L.T., & Hopper, S.L. (1996). Plasma glutamine concentration and upper respiratory tract infection during overtraining in elite swimmers. Medicine and Science in Sports and Exercise, 28, 285-290.
- Miles, M.P., Naukam, R.J., Hackney, P.M., & Clarkson, P.M. (1999). Blood leukocyte and glutamine fluctuations after eccentric exercise. International Journal of Sports Medicine, 20, 322-327.
- Newsholme, E.A., Crabtree B., & Ardawi, M.S.M. (1985). Glutamine metabolism in lymphocytes: Its biochemical, physiological and clinical importance. Quarterly Journal of Experimental Physiology, 70, 473-489.
- Newsholme, E.A., & Calder, P.C. (1997). The proposed role of glutamine in some cells of the immune system and speculative consequences for the whole animal. Nutrition, 13, 728-730.
- Nieman, D.C. (1994). Exercise, infection, and immunity. International Journal of Sports Medicine, 15, S131-S141.
- Nieman, D.C. & Pedersen, B.K. (1999). Exercise and immune function. Sports Medicine, 27(2), 73-80.
- Nieman, D.C. (2000). Exercise, the immune system, and infection. In W.E. Garrett & D.T. Kirkendall (Eds.), Exercise and sports science (pp.177-187). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Nurjhan, N., Bucci, A., & Perriello, G. (1995). Glutamine: A major gluconeogenic precursor and vehicle for interorgan carbon transport in man.

- Journal of Clinical Investigation*, **95**, 272-277.
- Parry-Billings, M., Blomstrand, E., & McAndrew, N. (1990). A Communicational link between skeletal muscle, brain and cells of the immune system. *International Journal of Sports Medicine*, **11**(2), 122-128.
- Parry-Billings, M., Evans, J., Calder, P.C., & Newsholme, E.A. (1990). Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet*, **336**, 523-525.
- Pedersen, B.K. (1997). *Exercise immunology*. pp.59-112. Chapman & Hall.
- Raastad, T., Bjoro, T., & Hellen, J. (2000). Hormonal responses to high and moderate-intensity strength exercise. *European Journal of Applied Physiology*, **82**, 121-128.
- Rennie, M.J., Edwards, R.H.T., & Krywawych, S. (1981). Effect of exercise on protein turnover in man. *Clinical Science*, **61**, 627-639.
- Rowbottom, D.G., Keast, D., & Goodman, C. (1996). The haematological, biochemical and immunological profile of athletes suffering from the overtraining syndrome. *European Journal of Applied Physiology*, **70**, 502-509.
- Rowbottom, D.G., & Green, K.J. (2000). Acute exercise effects on the immune system. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, **32**(7), S396-S405.
- Sallis, R.E., & Massimino, F. (1997). Essentials of Sports Medicine. *ACSM's Sports Medicine Review*(edited by Robert Sallis, Ferdinando Massimino). Mosby-Year Book, Inc.
- Shepherd, R.J. (1998). Acute and chronic overexertion: Do depressed immune responses provide useful markers? *International Journal of Sports Medicine*, **19**, 159.
- Smith, J.A. (1995). Guidelines, standards and perspective in exercise immunology. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, **27**, 497-507.
- van Hall, G., Saris, W.H., & Wagenmakers, A.J.M. (1998). Effect of carbohydrate supplementation on plasma glutamine during exercise and recovery. *International Journal of Sports Medicine*, **19**, 82-86.
- Unneberg, K., Mjaaland, M., & Balteskard, L. (1997). Both growth hormone and glutamine increase gastrointestinal glutamine uptake in trauma. *Annals of Surgery*, **225**, 97-102.
- Walsh, N.P., Blannin, A.K., Robson, P.J., & Gleeson, M. (2000). Glutamine, exercise and immune function links and possible mechanism. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, **32**, 87-102.
- Weingartmann, G., Fridrich, P., Mauritz, W., Gotzinger, P., Mittlbock, M., Germann, P., Karner, J., & Roth, E. (1996). Safety and efficacy of increasing dosages of glycyl-glutamine for total parenteral nutrition in polytrauma patients. *Wien Klin Wochenschr*, **108**, 683-688.