

肌酸激酶對肌肉運動傷害評估之探討

鄭桂玫、洪明吉 / 大仁技術學院

壹、前言

肌肉收縮時需要能量，當神經衝動刺激肌纖維時，三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水解成二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)，將能量釋放出來。每一莫耳的ATP水解成ADP時可釋出7Kcal的能量。



靜止的肌肉所需的能量很少，當肌肉收縮時，則能量需要高，而ATP的合成加速。平常肌肉內所製造的ATP較其能利用的為多。然而劇烈運動時，ATP的使用遠較它的製造速率為快，因此肌肉必須能夠建立能量的補充系統，先將過剩的ATP貯存於肌原纖維(myofibrils)的粗肌絲(thick myofilament)中，等到ATP用盡時，再將此貯存的ATP與肝臟所製造的肌酸(creatine)結合在一起。

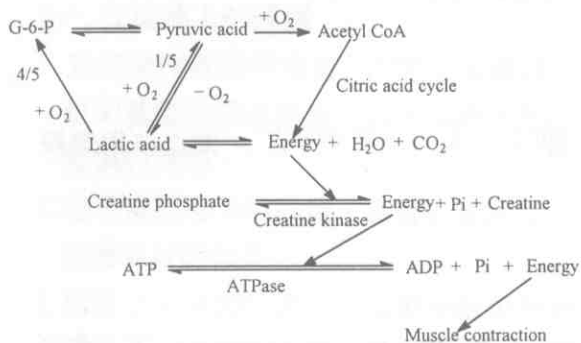


當肌肉靜止時，磷酸肌酸被製造；在劇烈運動時，則此反應逆向進行。



Takeuchi T. 等人(1995)研究指出，肌肉

收縮時肌酸激酶(creatine kinase, CK)會催化磷酸肌酸(Cp)和ADP合成ATP，此時需要新合成的ATP做為能量的來源，同時Ca²⁺也會同步誘導收縮，過程中若沒有磷酸肌酸，收縮會降低；沒有ATP則對Ca²⁺沒反應。補充ATP所需的能量是靠葡萄糖的代謝，其過程可分三個主要且連貫的步驟，即醱解作用(glycolysis)、克雷式環(krebs cycle)又稱為檸檬酸循環(citric acid cycle)和氧化磷酸化反應(oxidation phosphorylation)。醱解作用把一分子的葡萄糖分解成二分子的丙酮酸(pyruvic acid)，並把二分子的NAD⁺還原成NADH + H⁺，這個過程不需要氧氣，也不釋出二氧化碳，過程中消耗二分子的ATP，產生四分子的ATP，淨得二分子的ATP。而NADH所得到的能量，在氧化磷酸化反應過程中，再逐步釋出，用以合成更多的ATP。在有氧的情況，醱解作用產生的丙酮酸會在粒線體(mitochondria)被氧化成乙醯輔酶A(acetyl CoA)，並放出一分子的二氧化碳。反之，在缺氧的情況，丙酮酸被還原成乳酸(acetic acid, LA)反應過程如下



激烈的運動不但會造成乳酸鹽堆積，同時肌纖維也會因過度使用而造成肌肉崩壞 (rhabdomyolysis) 導致血中肌酸激酶的異常上升。Lefebvre 等人 (1996) 認為血中肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 的活性是骨骼肌受傷敏感且專一性的指標，測定血中 CK 的出清率 (clearance, Cl)、生體可用率 (bioavailability) 和曲線下面積 (area under curve, AUC) 等三種動力學參數，可算出肌肉受傷的量。其臨床意義日趨重要，因而撰寫本文。

貳、定義

肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 是首先發現於肌肉的一種雙肽鏈 (two peptide chain)，存在於心肌、骨骼肌、腦、肺臟、膀胱和腸道等處的粒線體 (mitochondria) 中，具有粒線體的功能，不但能控制能量的流出 (energy flux)，對於充血性心衰竭 (congestive heart failure, CHF) 的病人更具有鈣離子的穩定 (calcium homeostasis) 作用 (De Sousa, 1999)。目前已確定 CK 有三種同功

酶是由次單位之 M 型和 B 型聚合的二聚體異構酶 (dimeric isozymes) 所構成。儘管結構不同，卻能催化相同的生化反應，稱為 CK 同功酶。存於腦組織中的主要是 CK1 (BB)，心肌中主要是 CK2 (MB)，骨骼肌中主要是 CK3 (MM)，三種同功酶可藉電離法 (electrophoresis) 和層析法 (chromatography) 分開，血清中 CK 的正常值為，男：0~66 I·U/L，女：0~44 I·U/L，1~5 歲：為成人的 1.5 倍，1 歲以內：3 倍，滿月的嬰兒：約 5 倍。正常人的 MB 異構酶約只佔血漿中 CK 總量的 2%，但新近發現心肌梗塞 (myocardial infarction, AMI) 患者的 MB 異構酶可達到 4.5-20%，約為正常值的 10 倍。

參、CK 作用的機轉

動力學或碰撞的理論認為分子反應必須先要碰撞，但是分子的活化複合體也必須攜帶足夠的能量，來克服能量障礙 (energy barrier)，反應纔能進行。若分子有足夠的能量，那麼凡能增加分子碰撞機率的任何因素皆能增加反應速率。反之，凡能減少碰撞機率或動力所需的能量則會減少反應速率。在增加反應速率方面，酶是不可或缺的，生物細胞內的化學反應如果沒有酶的催化作用，雖然有碰撞，反應進行卻相當緩慢，此乃因為大部份的分子沒有足夠的動能去跨越能量障礙 (energy barrier) 以進行反應，而酶之所以能加速反應在於它能降低活化能，(active energy) 使分子易於跨越能量障礙 (energy

barrier)。其作用機序可分為：酸鹼的催化作用 (acid-base catalysis)、磷酸吡哆醛的催化作用 (pyridoxal phosphate catalysis) 以及金屬離子的催化作用 (metal ion catalysis)。

一、酸鹼的催化作用

pH值的改善會影響酶的離子和基質的電荷，因而影響酶和基質的結合與催化能力，進而改變反應速率，將酶的活性在各種不同的pH值下測定，發現最適合酶的pH值為5.0到9.0，太高或太低的pH值都會使酶變性而失去作用。

二、磷酸吡哆醛的催化作用

磷酸吡哆醛 (pyridoxal phosphate) 的醛基會和胺基酸的胺基形成 Schiff base 的中間產物，此中間產物會因電子的轉移而參予轉胺反 (transamination)，因而改變酶的活性。

三、金屬離子的催化作用 (Metal ion catalysis)

金屬離子除了能經由 σ 和 π 鍵來活化親電子劑 (electrophiles) 或親核子劑 (nucleophiles)，又能供應電子來活化親核子劑 (nucleophiles) 或因本身具有親核子的作用而與酶和基質拉攏在一起，或將酶和基質扭曲成契合產物 (chelate products)，目前所知道的，約有 1/4 以上的酶都含有金屬離子，其結合方式是：金屬離子 (M)、基質 (S) 與酶的活性部位以 1 : 1 : 1 的比例結合成三元

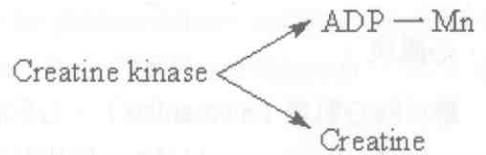
複合體，通常有四種可能：

單金屬橋複合體 (simple metal-bridge complex, Enz-M-S)

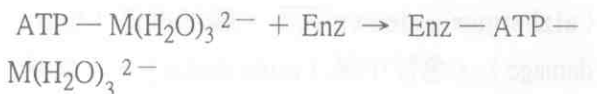
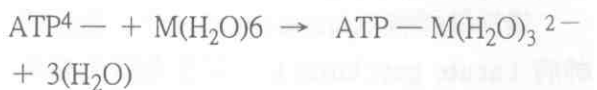
環金屬橋複合體 (cyclic metal-bridge complex, Enz-M-S)

酶橋複合體 (enzyme-bridge complex, M-Enz-S)

基質橋複合體 (substrate-bridge complex, Enz-S-M) 不過肌酸激酶 (CK) 與金屬錳 (Mn) 形成的複合體，卻是另外一種不完全複合體，其構圖如下：



若不完全複合體的 ADP 被 ATP 取代時，反應會自然進行，其作用機轉是先由 ATP 取代與金屬結合的水分子，然後基質再與酶結合形成三元複合體，以進行各種催化反應



肆、CK 的臨床意義

在各種不同的病理狀況下，酶的活性會昇高，測定血清中酶的活性將有助於對病情的了解，CK 是一種有關於肌肉損傷而生的酶類，主要存在肌肉、心臟、和腦部，此三處有任何損傷均可能引起此酶的上升，因此，

臨床上測定 CK 的活性可用來診斷肌疾病、心肌炎和腦病變等相關問題。

一、肌疾病

家族性之假性肥大性肌營養不良症、嬰兒型肌肉萎縮症(infantile muscular atrophy)、先天性肌肉發育不良症(congenital muscular dystrophy)、肌肉崩壞(rhabdomyolysis)、進行性肌肉破壞、多發性肌炎(polymyositis)、肌紅蛋白尿(myoglobinuria)、激烈或長時間的運動所造成得肌肉挫傷。

二、心肌炎

嚴重的心肌炎(myocarditis)、心肌梗塞(myocardial infarction, AMI), 特別是病人伴有胸痛(chest pain)時, 應每6小時檢查一次, 持續24到30小時(Hetland, 1996)。

三、腦病變

慢性精神病(chronic psychosis)、急性精神病(acute psychosis)、阿茲海默氏痴呆(alzheimer's dementia)、腦部損傷(brain damage)、急性中風(acute stroke)、下蜘蛛膜出血(subarachnoid hemorrhage)、中樞神經外傷(CNS trauma)、多發性神經炎(multiple neuritis)、廣泛性腦梗塞(cerebral infarction)和急性酒精中毒(acute alcoholism)等。

伍、結論

血漿CK的活性是骨骼肌受傷敏感且專一性的

指標, Lefebvre HP. 等人(1993)以兔子為實驗動物, 靜脈快速注射(intravenous bolus, i.v.)三種CK製劑1.純CK 2.從肌肉萃取出細胞的CK 3.含胞質液的CK, 證實純CK不宜用來評估肌肉傷害。Volfinger L 等人(1994)用馬做研究對象, 以200m/min的固定速度連續跑15、30和60公里, 發現這種短距離的跑步所引起的肌肉傷害可以忽略, 僅在肌崩解(myolysis)的情況下, CK的活性才會升高。不過在運動訓練過程中, 有些教練為了讓選手創造紀錄、贏得佳績, 往往對選手實施超負荷的訓練, 而在高強度且過量的運動訓練下, 易造成選手的肌肉傷害。Aktas M. 等人(1995)以狗來測定骨骼肌CK含量的變化, 發現肌肉注射(intramuscular injection, i.m.)的吸收速率相當慢, 約2小時才出現CK的最高活性, 24小時後大部份的CK已被吸收, 其動力參數可用來評估肌肉傷害。Toutain PL. 等人(1995)以馬為研究對象, i.m.注射一種強效的刺激劑phenylbutazone (PBZ)發現注射後CK的活性明顯的增加, 且最高峰出現在30-60分鐘, 經24-48小時緩慢降到空控制值。Lefebvre HP. 等人(1996)以動物試驗, 測定血中CK的出清率(clearance, Cl)、生體可用率(bioavailability)和曲線下面積(area under curve, AUC)等三種動力學參數, 來推算肌肉受傷的量, 發現肌肉受傷的程度, 可以下列公式求得

$$Q = Cl \times \frac{AUC}{F} \times M$$

Q: 肌肉傷害量(destroyed muscle equivalent)

Cl: CK的出清率(clearance)

AUC：曲線下面積 (area under curve)
 F：肌肉的生體可用率 (bioavailability)
 M：所注射的 CK 總量(CK content in the injected muscle)

因此運動所引起的肌肉傷害，除了選手對疼痛的描述及醫生的診斷外，血中CK會因肌肉崩壞 (rhabdomyolysis) 或肌細胞膜穿透力的改變，而從肌細胞釋放出來進入血液循環，使血液中的CK升高，而藉由測量血液中的CK值，可提供選手及醫生有關肌肉傷害方面的資訊，進而採取必要的治療及訓練課程的調整，以防止肌肉傷害的更形惡化。

參考文獻

1. Aktas M., Lefebvre, H.P., Toutain, P.L. & Braun, J.P. (1995) Disposition of creatin kinase activity in dog plasma following intravenou and intramuscular injection of skeletal muscle homogenates. *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics*, 18(1), 1-6.
2. De Sousa, E., Veksler, V., Minajeva, A., Kaasik, A., Mayoux, E., Hoerter, J., Bigerd, X., Serruier, B. & Ventura-Clapier, R. (1999) .Subcellular creatine kinase alterations. Implications in heart failure. *Circulation Research*, 85(1), 68-76.
3. Hetland, O. & Dickstein, K. (1996) Cardiac markers in the early hours of acute myocardial infarction: clinical performance of creatine kinase, creatine kinase MB (activity and mass concentration), creatine kinase MM and MB subform ratios, myo-globin and cardiac troponin T. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 56(8), 13-701.
4. Lefebvre, HP., Toutain, PL., Serthelon, J.P., Lassourd, V., Gardey, L. & Braun, J.P. (1994). Departement de Physiopathologie, Ecole National Veterinaire, Toulouse, France. *American Journal of Veterinary Research*. 55(4), 93-487.
5. Lefebvre, HP., Laroute, V., Braun, J.P., Lassourd, V. & Toutain P.L. (1996) . Non-invasive and quantitative evaluation of post-injection muscle damage by pharmacokinetic analysis of creatine kinase release. *Veterinary Research*, 27(4-5), 61-343.
6. Kinetic evaluation of muscle damage during exercise by calculation of a Mount of creatine kinase released. *American Journal of Physiology*, 266(2 Pt 2), R41-434.
7. Volfinger, L., Lassourd, V., Michaux, J.M., Braun, JP. & Toutain, P.L., (1994).