

第貳章 相關文獻探討

第一節 心肌損傷指標之研究

天門冬胺酸轉氨酶 (Aspartate Aminotransferase, AST, GOT) 於 1954 年開始引進，最先用於急性心肌梗塞的酵素，由於缺乏心肌專一性，臨床上已較少用 (李聰明, 1998; 李正華, 1999)，是胺基酸代謝相關的細胞內酵素，也大量存在於肝臟，肌肉、腎臟、胰臟也存在中等的量，近來也被用在診斷肌肉受傷的指標 (Nosaka & Clarkson, 1995; Chen & Hsieh, 2000)。

乳酸脫氫酶 (Lactate dehydrogenase, LDH)，於 1957 年開始引進測定，是一糖酵解酶，催化 L 型乳酸 (L-Lactate) 氧化成丙酮酸 (pyruvate)，同時將氫轉移給輔酶 NAD 而成為 NADH 的酵素，此反應依 pH 的條件不同有可逆性：當 pH=9.0 時，LDH 催化 L-lactate 形成丙酮酸；在 pH=7.4 時，則催化丙酮酸形成 L 型乳酸。LDH 廣泛地分佈於人體各組織，而以紅血球、肝、心肌、腎、肌肉含量較多。LDH 測定對心肌梗塞的診斷觀察具有輔助價值，但其出現時間太晚，較不符合時代所需 (李正華, 1999)。

肌酸激酶 (creatine kinase, CK)：於 1979 年被納入世界衛生組織心肌梗塞的診斷標準，是一種蛋白質，存在於心肌細胞內，當心臟組織壞死或受損時會釋放至血液中。CK 在 ATP 存在時催化肌酸酐磷酸化 (phosphorylation reaction) 的可逆反應 (李聰明, 1998; 李正華, 1999)。

心肌型肌酸激酶 (creatine kinase MB isoenzyme, CK-MB)：於 1994 被納入世界衛生組織心肌梗塞的診斷標準，從人體中許多不同的組織細胞中的細胞質和粒線體，可鑑別出 CK 的同功異構物酶 (isoenzymes)，細胞質性 CK 以二聚體分子型態 (dimeric molecular form) 存在，有兩種型態 single

polypeptide 的次單位，分別為 M 和 B。兩種次單位 (subunits) 可組成三種 CK 的同功異構物 CK-MM、CK-MB 及 CK-BB。CK-MM 同時存在心肌和骨骼肌組織中，但 CK-MB 則大部分存在心肌組織中，相對於其它，CK-MB 由於具有優良的心肌特異性 (Ishikawa, 1997)。但是當骨骼肌發生受損時也會造成 CK-MB 的增加 (假象性的升高)，例如：激烈運動或肌肉病變等，其特異性仍有待商榷 (李聰明，1998)。

心肌旋轉蛋白酶 (cardiac Troponin I, cTnI) : Troponin 複合物主要作用為調節橫紋肌內肌動蛋白 (actin) 和肌凝蛋白 (myosin) 之間鈣媒介的相互反應，抑制 ATP 水解酶的活性 (溫雅萍，2002)。Troponin T (TnT，將 TnI 與 TnC 的結合訊息傳遞至其它調控蛋白) 和 Troponin I (TnI，抑制 Actin-Myosin ATPase 的活性) 和 Troponin C (TnC，負責與 Ca^{++} 結合) (Leavis & Gergely, 1984; Zot & Pptter, 1987)。Troponin C 在骨骼肌和心肌的結構完全相同；然而 Troponin T 和 Troponin I 由於其心肌和骨骼肌的基因不同，它們的胺基酸排序在心肌和骨骼肌有很大的差異 (Katus, 1992)。Troponin T 和 Troponin I 是心肌的結構成分，它們在心肌損傷時會被釋放至血液中。而且對心肌損傷的特異性高過於 CK-MB，可以幫助排除因骨骼肌損傷所引起的 CK 上升。Troponin 和肌肉收縮機制緊密地結合住，然而，少量的游離細胞溶質在心肌細胞受損早期會被釋放出來 (Katus, 1991)。但 Troponin T 在下列情況都有非特異性的增加，例如：多發性肌肉炎、骨骼肌再生及腎衰竭 (李聰明，1998)。而 cTnI 的分子量及胺基酸組成不同於骨骼肌，僅在心肌中存在，並會均勻的分布在心房和心室。在出生後，除心肌外，其他組織均找不到 cTnI 存在的證據 (Bodor 等, 1995)。因此，只要濃度增加，就應懷疑心肌是否有病變，如果合併有骨骼肌損傷，

對於心臟挫傷的診斷助益大（李正華，1999），臨床應用在診斷心肌疾病（Missov 等, 1997; Chapelle, 1999; Kokado 等, 2000）。在心肌受損的早期，就可被偵測出，平均約為 4 小時，範圍為 1-4 小時，在受損後的 2-7 天達到高峰（李聰明，1998）。

小結：在早期的傳統指標 AST、LDH、CK 因廣泛分布於其它器官，對於判定心肌損傷不具有特異性，而 CK-MB 雖然大部份存在於心肌中，但在嚴重的肌肉損傷時期上升的量達到心肌損傷時含量，而近來所使用的肌鈣蛋白酶中又以 cTnI 對於心肌損傷最具有敏感性及特異性，故本研究利用其對於心肌的敏感性及合併傳統指標值監測超級馬拉松的選手心肌損傷情形。



第二節 心肌損傷指標在長距離耐力性運動的相關性研究

Robert (1998) 指出每 5-10 萬名馬拉松選手會有一名發生猝死。最近發生猝死案例包括有 2002 年在日本馬拉松賽有三位民眾，接著 2003 年登高爬樓梯比賽有一位體育老師也發生猝死，近來的 2004 年北京馬拉松比賽又發生兩位選手在比賽過程中猝死 (邱榮基、蔚順華, 2005)，過去文獻也指出從事長時間且高負荷的耐力性運動時心輸出量會從安靜時的 5 l/min 上升為 25 l/min，相對的負荷也提升了，雖然心肌細胞是一高度有氧的，包含廣泛的微血管供給及擁有大量粒線體 (Scott & Edward, 2003)，但在超長時間及距離的耐力性運動中能量及氧氣的供給如果無法及時，對於高負荷量的器官損傷是身為教練與選手最不願意看見。

一、AST 在長距離耐力性運動的相關性研究

Margaritis, Tessier, Verdera, Bermon, 與 Marconnet (1999) 研究鐵人三項 (游泳 4 公里，自行車 120 公里，跑步 30 公里)，共四天的耐力運動，結果顯示 AST 皆較運動前為高且呈有意義之差異。

Smith 等 (2004) 研究 2002 年倫敦馬拉松跑者運動後血液生化指標的變化。受試者為 34 位健康且自願參加的受試者 (7 位女性及 27 位男性)。賽後 AST 也呈顯著差異。

Fallon, Sivyver, Sivyver, 與 Dare (1999) 1600 公里的超級馬拉松的研究也發現相同情形，並指出長距離的耐力運動隱含著不止是肌肉損傷應該還包含了肝臟損傷。

二、LDH 在長距離耐力性運動的相關性研究

吳慧君(2004)的研究中發現 24 小時的馬拉松賽後 LDH 由賽前 367.5 ± 05.6 上升至 1420.5 ± 598.5 IU/L，達到顯著差異，亦指出指標上升是肌肉損傷有關。Kobayashi, Takeuchi, Hosoi, Yoshizaki, 與 Loepky (2005) 研究中的受試者為馬拉松的休閒性跑者，經過一次馬拉松實驗後發現 LDH 與賽後血液值是賽前的兩倍，恢復期長達兩週。Fallon 等 (1999) 證實血漿 LDH 在血液中的量會因不同距離運動而上昇，且認為運動時身體姿勢及靜態收縮比例，可能是造成 LDH 上升程度不一的原因，林貴福 (1997) 指出 LDH 還受到性別、年齡、運動強度、運動時間及適能水準的影響。

三、CK 在長距離耐力性運動的相關性研究

Chosa 等 (2003) 研究 2000 年在日本宮崎市舉辦的馬拉松比賽，受試者為業餘且有長跑習慣的馬拉松跑者，共有 49 位(42 位男性和 7 位女性)，研究結果發現運動會引發肌酸激酶 (CK) 上升 (Fallon 等, 1999; 李建明、黃欽永、黃谷臣和湯馥君, 2002; Ziegler, 2003)，且有肌肉損傷的情形。吳慧君 (1999) 指出運動是決定肌酸激酶活性增高的一個重要原因，且與運動的時間成正比。運動使血液中肌酸激酶活性上升的原因是運動時的缺氧，導致代謝產物堆積，引起細胞膜通透性改變，進而將肌酸激酶釋放到血液中，其中是以肌肉牽拉的機械損傷或產生血腫為主要原因 (林文強, 2000)。

四、CK-MB 在長距離耐力性運動的相關性研究

König 等 (2003) 研究 11 位受過高度訓練公路自由車的選手，進行五

天 3400km 的訓練，賽後血液中的 CK-MB 程顯著差異，且證實指標的升高原因並非來自心肌。Ziegler 等（2003）研究 19 位馬拉松跑者賽後即刻血液生化值，發現血漿中的 CK-MB 在跑者上呈現有意義的增加，而 CK-MB 達到臨床心肌壞死指標，但在跑者檢測當中沒有發現心肌功能有退化情形，這可能是長時間的肌肉伸展導致肌肉損傷。過去文獻也指出 CK-MB 在慢性肌肉發炎疾病中也發現血液指標上升達到心肌損傷定義（Kiely 等，2000）。

五、cTnI 在長距離耐力性運動的相關性研究

La Gerch 等（2004）研究鐵人三項全能的距離賽中是否有持久性的損傷，是藉由心電圖、生化指標和心臟超音波評估左心室。受試者為 15 位男性運動員，參加澳洲鐵人三項全能競賽，CK 在血液中的生化值有顯著的增加。cTnI 則無顯著上升，並且在正常範圍內。賽後的左心室功能沒有受損。結果發現超級耐力運動對於優秀的運動員不會造成心肌損傷。

Smith 等（2004）研究 2002 年倫敦馬拉松跑者在激烈的運動中血液生化指標的變化。受試者為 34 位健康且自願參加的受試者（7 位女性及 27 位男性）。在馬拉松比賽的賽前及賽後即刻抽血。賽後明顯的增加有 AST、LDH、CK、CK-MB。但是在 cTnI 則無顯著差異。

Vidotto 等（2005）研究半程馬拉松是否造成心肌細胞的損傷或左心室功能缺損，受試者為 12 位男性及 13 位女性，評估跑者賽後血中心臟特异性指標（cTnI）及心臟超音波測量。血液指標有顯著改變且符合臨床判斷依據，但在追蹤了一週的心臟超音波，並無顯現出有心肌受損的情形。

研究結果發現強烈的耐力運動在中老年人休閒性跑者引發有意義心肌生化指標上升，反射短暫的無症狀心肌損傷，但也可能反應生理的修復或適應的過程。

Hoogstee 等（2004）研究是在調查具備高度訓練競賽耐力運動員的三個族群，包含馬拉松跑者、鐵人三項和自由車，在左心室上的適應差異。受試者為 25 位馬拉松選手、21 位三項鐵人及 38 位自由車選手接受標準的心臟超音波的及杜普勒的研究。結果發現自由車選手與三項鐵人在舒張時左心室內徑是相對於身體表面積是較大的，左心室的質量則是三項鐵人較大。發現心臟有重新塑造情形，但是沒偵測到有左心室功能的缺損。也指出耐力性的運動員在左心室適應有其運動的特殊性。

Vuori（1995）指出三分之二的運動猝死事件發生於激烈運動中，且有 90% 的事件是發生於 30 歲以上的人，又以 40-50 歲相對危險機率最高。Futterman 與 Myerburg（1998）運動員左心室壁與左心室大小會比一般人，但不會超過 12-15 mm 的範圍。

Fornesc 與 Lecomte（2003）分析 31 位因運動猝死的運動員的心臟切片，其中 10 個案利有心肌病變，9 位有冠狀動脈疾病，而其它非心因大多是被歸因於腦血管、環境溫度過高、外力撞擊及藥物濫用等。

其它器官損傷，吳慧君（2004）在 24 小時超級馬拉松跑對選手血液生化值之影響中指出天門冬氨酸轉氨酶（AST）及乳酸去氫酶於賽後即刻成倍數升高，直到賽後第九天，顯示出肝膽功能受損的情形。

小結：在過去的文獻中可以發現長距離耐力性運動，對於早期心肌損傷指標皆會造成顯著性上升，且大部分的學者也指出上升的因素是反覆的

伸張肌肉所造成的機械性損傷及氧氣與能量供應不足造成氧化自由基損傷，所造成的運動後心肌特異性指標值上升。而超級馬拉松是一長時間且高負荷的運動，對於是否造成心肌損傷，還是會產生心肌適應性，在過去文獻中較缺乏，近來研究發現 cTnI 對於心肌損傷具有高度敏感性及特異性，對於長距離耐受性心肌損傷的監測應當有所助益。



第三節 輔酶 Q₁₀ 生理功效及心肌損傷指標的相關文獻

一、輔酶 Q₁₀ 生理功效

Coenzyme Q₁₀ (2,3 dimethoxy-5 methyl-6-decaprenyl benzoquinone) , 是一脂溶性的維他命相似物質，一般被稱為 ubiquinone、CoQ₁₀、vitamin Q₁₀，於 1957 首次由牛的心臟粒線體中萃取出來，集中在具有高能量流通的組織像是心臟、腦、肝臟及腎臟 (Greenberg & Frishman, 1990; Tran 等, 2001; Tran, Mitchell, Kennedy, & Giles, 2001) , CoQ₁₀ 會在粒線體內膜上黃素蛋白複合體 (flavoprotein complex) 及細胞色素之間聚集，是一個高度可移動分子 (Lenaz 等, 1993; Ernster & Dallne, 1995)。在電子傳遞鏈中，CoQ₁₀ 做為電子的接受者，負責將電子由 NADH (Complex 1) 及 succinat dehydrogenase (Complex 2) 轉移至細胞色素系統 (Complex 3) 供給氧化磷酸化作用以合成 ATP 使用 (Lenaz 等, 1993; Ernster & Dallne, 1995; Pobezhimova 等, 2000; Nohl, Kozlov, Staniek, & Gille, 2001)。因此，CoQ₁₀ 的濃度直接影響到氧化磷酸化反應及 ATP 合成速率。若由外部給予外生性的 CoQ₁₀ 具保護並加強粒線體呼吸鏈的活性並且提高氧化磷酸化的效率 (Battino, Fato, Parenti, Castelli, & Lenaz, 1990; Lockwood, Moesgaard, Hanioka, & Folkers, 1994; Lenaz, 2001)。對於能量代謝缺損的疾病具有相當程度的貢獻，例如心臟、神經、腫瘤及免疫疾病。它在粒線體的電子氧化呼吸鏈扮演著不可獲缺的位置，主要功能藉由預防來自心臟細胞的腺核苷酸的減少，然而增加 ATP 的產量 (Ito 等, 1991)。有關於 Q₁₀ 的代謝，輔酶 Q₁₀ 是在腸胃被吸收後被帶到肝臟在由低密度脂蛋白結合進入循環，在健康的個體中血液中的含量範圍為 0.49 -0.97 ng/mL，在充血性心衰竭病人範圍 0.27-0.51 ng/mL。在輔酶 Q₁₀ 的藥物動力學研究中發現，膠囊式的輔酶

Q₁₀ 血液中集中量最高時間為服用後的 6.5 小時 (T_{max})，半衰期為 34 小時 (t_{1/2}) (李春璟, 2004)。Singh, Niaz, Rastogi, 與 Rastogi (1998) 則發現輔酶 Q₁₀ 的副作用會產生輕微胃不適和升高血液中的 GOT 和 LDH。

二、輔酶 Q₁₀ 對心肌損傷指標的影響

賴紫蘭、吳慧君 (2005) 是以中國文化大學的甲二級籃球代表隊 8 名，研究輔酶 Q₁₀ 的補充對於次最大運動時的攝氧量和運動後恢復期生理生化反應之影響，結果發現運動前高劑量補充 (360 mg) 及連續補充七天 (150 mg)，對於血中肌酸激酶 (CK) 皆無顯著效果。Kishimoto, Tomioka, Nakayama, 與 Miyamoto (2003) 發現增加老鼠心臟的輔酶 Q₁₀，可以降低心肌發炎引起的 CK-MB 上升。而臨床試驗顯示，心臟手術患者在手術前及手術後服用輔酶 Q₁₀ 能保護心肌、減少心肌損傷、縮短手術後的恢復時間及減少手術後的合併症發生 (Tran 等, 2001)。Rosenfeldt 等 (2005) 研究也發現病人在心臟手術前接受持續兩週 300 mg/day 輔酶 Q₁₀，可以降低手術後引發 cTnI 上升情形。Salles 等 (2005) 指出家族遺傳性的糖尿病所引發心肌疾病，每日服用 150 mg/day 輔酶 Q₁₀ 後，利用心臟超音波檢查發現左心室功能獲得改善，噴出係數 (心搏量/心室舒張終體積) 從 49% 提升至 64%，而且不會有副作用。

三、臨床報告的效用

- (一) 增加運動表現 (次最大攝氧量)、促進運動後的恢復 (心跳率、血乳酸)、運動無氧閾值提升 (李小龍, 2004; 賴紫蘭、吳慧君, 2005)
- (二) 強力抗氧化劑 (Beyer, 1992; Singh 等, 1998)

- (三) 改善糖尿病合併症 (Chew & Watts, 2004)
- (四) 慢性心臟衰竭 (Mortensen, 2003)
- (五) 改善運動能力、降低血壓 (Rosenfeldt, Hilton, Pepe., & Krum, 2003)
- (六) 減緩 Friedreich 氏遺傳性運動失調、帕金森氏病、Huntington's 舞蹈症粒線體缺損或氧化壓力造成的損傷 (Shults, 2003)

其它研究：Zhou 等 (2005) 研究連續補充四週的輔酶 Q₁₀ (150 mg/day) 雖然可以增加血漿中的輔酶 Q₁₀ 含量，但是補充組或控制組的最大攝氧量通氣量閾值 ($\dot{V}O_{2max}$ ventilatory threshold)、運動的經濟性 (exercise economy) 及氧缺乏 (oxygen deficit) 皆沒有顯著改變。他也指出輔酶 Q₁₀ 的補充在健康人中沒有顯著的效果原因是非輔酶缺陷的人可能會發生粒線體膜非正常的飽和現象。而過去研究指出在高強度的耐力訓練後，因為高壓氧化的壓力，血中輔酶 Q₁₀ 會被大量的消耗 (Littaru, Lippa, Oradei, & Serino, 1990)。然超級馬拉松如此長時間、長距離及高心理負荷的衰竭性運動對於心肌輔酶 Q₁₀ 的濃度可能造成消耗。因此若能由外部供應心臟粒線體內的輔酶 Q₁₀，對於減少器官的損傷及運動能力的提升希望有所助益。

小結：過去輔酶 Q₁₀ 大部份用於心臟手術前後用來預防心肌損傷，或疾病引起心肌炎，它可以降低因心肌損傷引起心肌特異性指標上升趨勢，也可以增加心肌功能，且高度耐力訓練也會消耗輔酶 Q₁₀，因此運動前補充，可避免運動中的缺乏，進而降低運動造成生理指標上升。