

運動與麩醯胺酸補充對嗜中性球之影響

傅正思¹、李淑玲²、何應志³

¹ 國立臺東大學體育系

² 中州科技大學保健食品系

³ 南華大學體育教學中心

通訊作者：何應志

地址：622 嘉義縣大林鎮南華路一段 55 號

傳真號碼：(05)242-7184

電子郵件：hard@ms51.url.com.tw

摘要

長時間高強度的運動，容易對身體造成氧化性傷害，使得運動後免疫力降低。麩醯胺酸濃度在體內的多寡，常常被拿來當作過度訓練及免疫力的指標，麩醯胺酸是胺基酸的一種，可提供嗜中性球養料與抑制發炎反應來增進體內之免疫功能。對於運動中能量消耗的回復，也有一定的幫助。維持體內之麩醯胺酸濃度，對於嗜中性球功能之發揮，扮演著非常重要的角色，本文將對於運動與麩醯胺酸補充對嗜中性球功能之交互影響提供當前的資訊。

關鍵詞：氧化性傷害，過度訓練，免疫功能

壹、前言

長時間高強度的運動，使得運動後產生免疫空窗期，進而導致運動選手罹患上呼吸道感染。麩醯胺酸濃度在體內的多寡，常常被拿來當作過度訓練及免疫能力的指標，而嗜中性球在免疫的功能上又扮演著非常重要的角色，本文試圖從運動與麩醯胺酸補充對嗜中性球功能指標之影響為探討主題，期望讓運動參與者瞭解補充麩醯胺酸對嗜中性球免疫相關因子的幫助。

麩醯胺酸富含於血漿與骨骼肌中，大約占肌肉中游離胺基酸的 60% 以上 (Rowbottom, Keast, & Morton, 1996)。骨骼肌及脂肪組織為身體產生麩醯胺酸的主要來源，其他如肺臟、肝臟及腦部也可以生成麩醯胺酸 (Frayn, Khan, Coppack, & Elia, 1991)。骨骼肌可以將許多胺基酸轉換成麩醯胺酸，腸道細胞以及許多免疫系統的細胞（胸腺細胞、嗜中性白血球、淋巴球、巨噬細胞）都以麩醯胺酸為主要之能量來源，其中腸胃道細胞所消耗之能量，大約占了人體利用麩醯胺酸總量的 40% (Souba, Herskowitz, Salloum, Chen, & Austgen, 1990)；在肝臟中麩醯胺酸被用來合成葡萄糖及尿素；在腦部麩醯胺酸則被用來當作神經傳導物質的前驅物；在腎臟中麩醯胺酸則被代謝成 NH_3 ，最後以 NH_4^+ 的型態排泄出去。

貳、嗜中性球的免疫功能

人體主要透過免疫系統避免及保護受到病原體的侵襲，而免疫系統又分為先天性反應 (innate or non-adaptive response) 與應變性反應 (adaptive immune response)。先天性反應透過吞噬細胞如單核球、巨噬細胞與嗜中性球等吞噬作用，清除外來之微生物；應變性反應則隨著每次對抗相同之病原，透過記憶作用記憶傳染之病原並增強其反應，避免相同之病原感染再度發病 (Roitt, Brostoff, & Male, 1989/1996)。

參與免疫反應之細胞，主要分為淋巴細胞、吞噬細胞及補助細胞。淋巴細胞包括 B 細胞、T 細胞及大顆粒淋巴細胞；吞噬細胞包括單核吞噬細胞、嗜中性球及嗜酸性球；而補助細胞則包括嗜鹼性球、肥大細胞及血小板等。免疫反應透過辨認抗原進而以許多不同方法消滅病原，其方法包括中和作用

(neutralization)、吞噬作用 (phagocytosis)、毒殺細胞作用 (cytotoxic reactions) 與細胞自戕 (apoptosis) 等。當體內發生感染，免疫系統匯集免疫細胞及其產物到受感染部位之過程，稱為發炎反應，發炎反應發生時，受感染部位的血流供應量會增加，內皮細胞 (endothelial cells) 通透性也會增加，使白血球能夠從微血管進入發炎組織中，透過趨化作用 (chemotaxis) 與細胞遷移 (cell migration) 作用，往感染部位移動。

嗜中性球占血液中白血球的 50-60% (Lagranha et al., 2008)，當體內發生感染時，骨髓受到細胞激素的刺激，將增加嗜中性球產生，使血液中嗜中性球濃度升高。嗜中性球可說是對抗感染的第一道防線，因為它可以很快的透過遷移作用，往感染部位內皮細胞移動，再透過趨化作用到達感染部位，吞噬毒殺病原體。嗜中性球對抗病原的免疫反應過程，依續為黏著至發炎組織之內皮細胞、趨化作用進入組織、吞噬作用、氧化性爆發 (oxidative burst)、去顆粒作用 (degranulation) 及毒殺病原 (Wolach, Baehner, & Boxer, 1982)。嗜中性球在發炎反應的早期，扮演著防衛的重要角色。

嗜中性球從微血管遷移至組織的過程，主要透過下面幾個步驟：第一，嗜中性球表面 P 選擇素 (P-selectin) 的表現。和嗜中性球暴露在補體、腫瘤壞死因子 (TNF- α) 及脂多醣 (lipopolysaccharide) 環境下有關。第二，內皮細胞表面 E 選擇素 (E-selectin) 的表現。經由選擇素及配體之間的作用，嗜中性球在血管內皮產生滾動，附著在目標部位之血管壁。第三，內皮細胞活化分子上的白血球整合素將附著之配體自內皮細胞間擠出，穿透微血管之基底膜，導致活化的嗜中性球穿出血管外，向發炎部位遷移。其過程中，受一些激素 (chemokines) 的分泌所影響，譬如巨噬細胞和病原體接觸後，所分泌之細胞間白素 -8 (IL-8)。當嗜中性球到達發炎部位時，會利用吞噬作用將病原體消滅，它也可以釋出顆粒與毒殺細胞性之活性氧物質將病原體消滅。

參、運動對嗜中性球之影響

根據過去不同的研究指出，單次不同強度的運動，對嗜中性球數目的變化，有不同的影響。Nieman, Henson, Austin, and Brown (2005) 以 5 名健康女性從事 60% $\dot{V}O_{2\max}$ 走路運動 30 分鐘發現，

運動結束時，嗜中性球數目明顯的增加，恢復期 1 小時後再測，仍高於運動前。嗜中性球數目之所以改變，Mochida et al. (2007) 推測主要因為運動中肌肉反覆收縮對血管所產生之擠壓，使嗜中性球大量進入體內循環所致。Fielding et al. (1993) 指出，激烈運動後，嗜中性球會滲入相關組織中，並且釋放出活性氧分子。Wolach, Falk, Gavrieli, Kodesh, and Eliakim (2000) 以一群受過訓練及未受過訓練的婦女從事中強度有氧運動，結果發現在運動後 24 小時血液中嗜中性球的趨化作用明顯的降低。Wolach et al. (2005) 隨後的研究發現，血液中嗜中性球的趨化作用在運動後的趨緩只是短暫的現象，大約在運動後的 48 小時隨即可回復到運動前之水準。Gavrieli et al. (2008) 以 23 位健康活躍之成年男性，從事 30 分鐘之 75% $\dot{V}O_2\max$ 跑步機運動，發現嗜中性球之趨化作用在運動後 24 小時明顯地降低。

Ortega, Hinchado, Martín-Cordero, and Asea (2009) 讓坐式生活習慣的婦女從事 1 小時 70% $\dot{V}O_2\max$ 腳踏車運動後發現，嗜中性球之趨化作用明顯地升高，直到 24 小時後才恢復到運動前之安靜水準。

Mochida et al. (2007) 的研究指出，運動會改變細胞附著分子的表現，繼而改變嗜中性球進入受傷部位組織及骨骼肌的數目。運動會改變嗜中性球的分布，增加它的外滲作用，不過，外滲作用是否因附著分子的活性增加所導致，目前各家的看法並不一致，針對不同免疫細胞上之不同附著分子接受器在不同形式不同強度上的反應，各家的研究結果也都不同，Lagranha et al. (2008) 指出，運動後這些接受器的表現衰退，主要是運動後肌肉損傷所引起的發炎反應所致。

Giraldo, Garcia, Hinchado, and Ortega (2009) 以坐式生活女性受試者從事中等 (45 min 55% $\dot{V}O_2\max$) 及較高 (1 h 70% $\dot{V}O_2\max$) 強度腳踏車運動後發現，兩種不同強度運動後，嗜中性球之吞噬作用皆明顯的增加。

Yaegaki et al. (2008) 指出，測量嗜中性球的功能變化，可作為預測運動員過度訓練的指標。

由上述的研究得知，運動對嗜中性球的數目、趨化作用及吞噬作用等，皆產生明顯的變化。至於不同的結果，主要是因為運動的時間、強度及型式不同，而產生不同之結果。

肆、麩醯胺酸在嗜中性球中的代謝

麩醯胺酸可參與能量代謝，提供免疫細胞前趨物質合成所需之能量。Curi, De Melo, De Azevedo, Zorn, and Curi (1997) 指出，老鼠體內嗜中性球對麩醯胺酸的利用率高過葡萄糖。他們分別將嗜中性球加入到 2 mM 的麩醯胺酸蛋白質以及 5 mM 的葡萄糖溶液中，結果發現，利用率分別為 12.8 $\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}$ 及 7.7 $\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}$ 每 mg 蛋白質，嗜中性球對麩醯胺酸蛋白質的利用率明顯高於葡萄糖。Curi et al. 的研究同時指出，從氮的生成量反推，體內的麩醯胺酸有 27% 被嗜中性球所利用。Pithon-Curi, Trezena, Tavares-Lima, and Curi (2002) 指出，增加嗜中性球周圍環境的麩醯胺酸濃度可以有效抑制腫瘤壞死因子的分泌。

從過去的許多感染及燒燙傷病患案例研究指出，麩醯胺酸可增進嗜中性球毒殺細菌病原體的能力，Castell, Vance, Abbott, Marquez, and Eggleton (2004) 更指出，麩醯胺酸代謝的重要關鍵酵素：磷酸依賴型麩醯胺酸酶 (phosphate-dependent glutaminease) 可在嗜中性球的細胞表面發現，當嗜中性球以較高的效率利用麩醯胺酸時，可有效地抑制間白素-8 分泌，對發炎反應的減緩，有很大之幫助。

麩醯胺酸對於活性氧分子的產生亦扮演著很重要的角色。Pithon-Curi, Levada, Lopes, Doi, and Curi (2002) 指出，NADPH-oxidase 是產生活性氧分子的重要途徑，麩醯胺酸可增進老鼠體內嗜中性球之 NADPH-oxidase 表現，進而增進活性氧分子的產生。Castell et al. (2004) 指出，麩醯胺酸可增進呼吸道燙傷病患體內之嗜中性球濃度。Mühling et al. (2005) 指出，補充麩醯胺酸可增進嗜中性球產生過氧分子 (superoxide anion) 如過氧化氫等，對 mieloperoxidase (MPO) 的釋放也有很大的幫助。Mühling et al. (2007) 的研究更指出，增進細胞內麩醯胺酸的合成或代謝調控，可以有效的增進體內之免疫功能。

嗜中性球主要透過內皮細胞活化分子作用，透過滾動、附著、穿透，然後到達發炎部位展開作用。Fukatsu et al. (2001) 研究指出，經由靜脈注射給予麩醯胺酸補充的老鼠，可以降低其腸內內皮細胞活化分子的表現，使嗜中性球遷移作用減緩，降低體內之發炎作用反應。

由上述的研究發現，麩醯胺酸可透過提供嗜中性球養料、抑制發炎反應、增進活性氧分子的產生等來增進體內之免疫功能。

伍、麩醯胺酸補充對嗜中性球之影響

Robson, Blannin, Walsh, Castell, and Gleeson (1999) 指出，長時間的運動，在運動後 1 及 2.5 小時，麩醯胺酸濃度及嗜中性球之功能都有降低的趨勢。Cuisinier, Ward, Francaux, Sturbois, and de Witte (2001) 指出，長時間的衰竭性運動後，體內麩醯胺酸濃度下降了 20-25%，顯示運動的確會對體內麩醯胺酸濃度產生影響。當體內的麩醯胺酸濃度下降，如果能夠適當的補充它時，對體內的免疫系統將造成很大的幫助 (Castell & Newsholme, 2001)。

Moinard, Caldefie-Chezet, Walrand, Vasson, and Cynober (2002) 指出，麩醯胺酸補充可增加嗜中性球之活性。Ikeda, Kudsk, Le, Zarzaur, and Johnson (2003) 指出，給予腹膜炎病患靜脈注射補充麩醯胺酸可增進嗜中性球之巨噬能力。

麩醯胺酸可增進嗜中性球產生活性氧分子。Murphy and Newsholme (1997) 指出，將巨噬細胞及單核球放置培養在缺乏麩醯胺酸的環境下將降低其亞硝酸鹽的生成率，而亞硝酸鹽生成率的多寡，將直接影響到一氧化氮的產生；由這樣的研究結果得知，麩醯胺酸含量多寡將影響到白血球製造一氧化氮的能力。

Lagranha et al. (2005) 發現，麩醯胺酸補充不論是休息狀態或是激烈運動後的老鼠，都可增加其嗜中性球之巨噬能力。另外，他們更研究發現，激烈運動會使老鼠體內的一氧化氮降低，但是當老鼠補充麩醯胺酸後，體內的一氧化氮含量反而明顯的升高。

Lagranha et al. (2005) 進一步研究指出，運動中嗜中性球產生活性氧分子的代謝率，麩醯胺酸補充的老鼠，是未補充組的兩倍高，安靜狀態時，麩醯胺酸補充組亦高於未補充組。

由上述的研究我們得知，維持體內之麩醯胺酸濃度，對於嗜中性球功能之發揮，不論是增加嗜中性球之巨噬能力、一氧化氮的生成能力或是增進其活性氧分子產生之能力等，扮演著非常重要的角色。

陸、結語

麩醯胺酸算是胺基酸的一種，它除了幫助嗜中性球發揮其免疫功能外，對於運動中能量消耗的回復，也有一定的幫助，對於那些必須長時間接受高強度耐力訓練的運動員們，提供了多一項營養增補選擇之參考。

柒、未來研究方向

從目前的許多研究指出，麩醯胺酸對免疫功能的發揮有著正面的影響，但很少有麩醯胺酸與肌肉損傷的相關研究。肌肉嚴重損傷時會引起身體的發炎反應，發炎反應則會影響到身體的免疫功能，所以說肌肉損傷和免疫功能之間，是會交互影響的。未來可藉由麩醯胺酸的補充，觀察肌肉損傷的變化情形，以得知人體補充麩醯胺酸是否能夠對肌肉損傷的預防，有正面之功效。

參考文獻

- Castell, L. M., & Newsholme, E. A. (2001). The relation between glutamine and the immunodepression observed in exercise. *Amino Acids*, 20(1), 49-61.
- Castell, L., Vance, C., Abbott, R., Marquez, J., & Eggleton, P. (2004). Granule localization of glutaminase in human neutrophils and the consequence of glutamine utilization for neutrophil activity. *Journal of Biological Chemistry*, 279, 13305-13310.
- Cuisinier, C., Ward, R. J., Francaux, M., Sturbois, X., & de Witte, P. (2001). Changes in plasma and urinary taurine and amino acids in runners immediately and 24h after a marathon. *Amino Acids*, 20(1), 13-23.
- Curi, T. C., De Melo, M. P., De Azevedo, R. B., Zorn, T. M., & Curi, R. (1997). Glutamine utilization by rat neutrophils: Presence of phosphate-dependent glutaminase. *American Journal of Physiology*, 273(4), C1124-C1129.
- Fielding, R. A., Manfredi, T. J., Ding, W., Fiatarone, M. A., Evans, W. J., & Cannon, J. G. (1993). Acute phase response in exercise. III. Neutrophil and IL-1 beta accumulation in skeletal muscle. *American Journal of Physiology*, 265(2), R166-R172.
- Frayn, K. N., Khan, K., Coppack, S. W., & Elia, M. (1991). Amino acid metabolism in human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Clinical Science*, 80(5), 471-474.

- Fukatsu, K., Lundberg, A. H., Kudsk, K. A., Hanna, M. K., Johnson, C. D., Wu, Y., et al. (2001). Modulation of organ ICAM-1 expression during IV-TPN with glutamine and bombesin. *Shock*, 15(1), 24-28.
- Gavrieli, R., Ashlagi-Amiri, T., Eliakim, A., Nemet, D., Zigel, L., Berger-Achituv, S., et al. (2008). The effect of aerobic exercise on neutrophil functions. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(9), 1623-1628.
- Giraldo, E., Garcia, J. J., Hinchado, M. D., & Ortega, E. (2009). Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: Role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. *Neuroimmunomodulation*, 16(4), 237-244.
- Ikeda, S., Kudsk, K. A., Le, T., Zarzaur, B. L., & Johnson, C. D. (2003). Glutamine improves impaired cellular exudation and polymorphonuclear neutrophil phagocytosis induced by total parenteral nutrition after glycogen-induced murine peritonitis. *Shock*, 19(1), 50-54.
- Lagranha, C. J., de Lima, T. M., Senna, S. M., Doi, S. Q., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2005). The effect of glutamine supplementation on the function of neutrophils from exercised rats. *Cell Biochemistry & Function*, 23(2), 101-107.
- Lagranha, C. J., Levada-Pires, A. C., Sellitti, D. F., Procopio, J., Curi, R., & Pithon-Curi, T. C. (2008). The effect of glutamine supplementation and physical exercise on neutrophil function. *Amino Acids*, 34(3), 337-346.
- Mochida, N., Umeda, T., Yamamoto, Y., Tanabe, M., Kojima, A., Sugawara, K., et al. (2007). The main neutrophil and neutrophil-related functions may compensate for each other following exercise -- A finding from training in university judoists. *Luminescence*, 22(1), 20-28.
- Moinard, C., Caldefie-Chezet, F., Walrand, S., Vasson, M. P., & Cynober, L. (2002). Evidence that glutamine modulates respiratory burst in stressed rat polymorphonuclear cells through its metabolism into arginine. *British Journal of Nutrition*, 88(6), 689-695.
- Mühling, J., Burchert, D., Langefeld, T. W., Matejec, R., Harbach, H., Engel, J., et al. (2007). Pathways involved in alanyl-glutamine-induced changes in neutrophil amino- and alpha-keto acid homeostasis or immunocompetence. *Amino Acids*, 33(3), 511-524.
- Mühling, J., Nickolaus, K. A., Halabi, M., Fuchs, M., Krüll, M., Engel, J., et al. (2005). Alterations in neutrophil (PMN) free intracellular alpha-keto acid profiles and immune functions induced by L-alanyl-L-glutamine, arginine or taurine. *Amino Acids*, 29(3), 289-300.
- Murphy, C., & Newsholme, P. (1997). Glutamine as a possible precursor of L-arginine and thus nitric oxide synthesis in murine macrophages. *Biochemical Society Transactions*, 25(3), 404S.
- Nieman, D. C., Henson, D. A., Austin, M. D., & Brown, V. A. (2005). Immune response to a 30-minute walk. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(1), 57-62.
- Ortega, E., Hinchado, M. D., Martín-Cordero, L., & Asea, A. (2009). The effect of stress-inducible extracellular Hsp72 on human neutrophil chemotaxis: A role during acute intense exercise. *Stress*, 12(3), 240-249.
- Pithon-Curi, T. C., Levada, A. C., Lopes, L. R., Doi, S. Q., & Curi, R. (2002). Glutamine plays a role in superoxide production and the expression of p47phox, p22phox and gp91phox in rat neutrophils. *Clinical Science*, 103(4), 403-408.
- Pithon-Curi, T. C., Trezena, A. G., Tavares-Lima, W., & Curi, R. (2002). Evidence that glutamine is involved in neutrophil function. *Cell Biochemistry & Function*, 20(2), 81-86.
- Robson, P. J., Blannin, A. K., Walsh, N. P., Castell, L. M., & Gleeson, M. (1999). Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *International Journal of Sports Medicine*, 20(2), 128-135.
- Roitt, I. M., Brostoff, J., & Male, D. K. (1996). 免疫學 (王聖予、李麗俐、陳慧玲、馮潤蘭、楊志元、謝國珍)。臺北市：藝軒圖書 (原著於1989年出版)。
- Rowbottom, D. G., Keast, D., & Morton, A. R. (1996). The emerging role of glutamine as an indicator of exercise stress and overtraining. *Sports Medicine*, 21(2), 80-97.
- Souba, W. W., Herskowitz, K., Salloum, R. M., Chen, M. K., & Austgen, T. R. (1990). Gut glutamine metabolism. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*, 14(4), 45S-50S.

- Wolach, B., Baehner, R. L., & Boxer, L. A. (1982). Review: Clinical and laboratory approach to the management of neutrophil dysfunction. *Israel Journal of Medicine Science*, 897-916.
- Wolach, B., Falk, B., Gavrieli, R., Kodesh, E., & Eliakim, A. (2000). Neutrophil function response to aerobic and anaerobic exercise in female judoka and untrained subjects. *British Journal of Sports Medicine*, 34(1), 23-28.
- Wolach, B., Gavrieli, R., Ben-Dror, S. G., Zigel, L., Eliakim, A., & Falk, B. (2005). Transient decrease of neutrophil chemotaxis following aerobic exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 37(6), 949-954.
- Yaegaki, M., Umeda, T., Takahashi, I., Yamamoto, Y., Kojima, A., Tanabe, M., et al. (2008). Measuring neutrophil functions might be a good predictive marker of overtraining in athletes. *Luminescence*, 23(5), 281-286.

The Influence of Exercise and Glutamine Supplementation on Neutrophils Function

Cheng-Sze Fu¹, Shu-Lin Lee², and Ying-Chih Ho³

¹Department of Physical Education, National Taitung University

²Department of Health Food, Chung Chou University of Science and Technology
and

³Teaching Center of Physical Education, Nan Hua University

Abstract

Long duration-high intensity exercise can lead to oxidative stress, which results in the decreased immune function after exercise. The glutamine concentration has been used to reflect the status of over training and immune function after exercise. Glutamine is an amino acids, which is considered as a fuel for neutrophils and inhibit inflammation, it can also contribute to the energy recovery during a workout. Optimal glutamine concentration appears to be important to maintain neutrophils function. This paper will review findings involving the interactive influence between exercise and glutamine supplementation to neutrophils function.

Keywords: oxidative stress, over training, immune function