

本文章已註冊DOI數位物件識別碼

► 以激效作用觀點探討運動之抗老化機轉

Exploring the Anti-aging Mechanism of Exercise from the Viewpoint of Hormesis

doi:10.6127/JEPF.2007.05.07

運動生理暨體能學報, (5), 2006

Journal of Exercise Physiology and Fitness, (5), 2006

作者/Author：林嘉志(Chia-Chih Lin);姚承義(Chern-Yu Yau)

頁數/Page：61-70

出版日期/Publication Date：2006/12

引用本篇文獻時，請提供DOI資訊，並透過DOI永久網址取得最正確的書目資訊。

To cite this Article, please include the DOI name in your reference data.

請使用本篇文獻DOI永久網址進行連結:

To link to this Article:

<http://dx.doi.org/10.6127/JEPF.2007.05.07>



DOI Enhanced

DOI是數位物件識別碼（Digital Object Identifier, DOI）的簡稱，是這篇文章在網路上的唯一識別碼，用於永久連結及引用該篇文章。

若想得知更多DOI使用資訊，

請參考 <http://doi.airiti.com>

For more information,

Please see: <http://doi.airiti.com>

請往下捲動至下一頁，開始閱讀本篇文獻

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE



以激效作用觀點探討運動之抗老化機轉

林嘉志^{*1} 姚承義²

¹國立東華大學 ²國立中央大學

摘要

激效作用 (hormesis) 觀念近來愈見被重視用於解釋遺傳及環境因子抗老化益處的機轉。本文特以激效作用闡明運動抗老化的可能機轉。因運動所產生的活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS) 與開展蛋白 (unfolded protein) 為刺激抗氧化系統、伴護蛋白、受損分子移除及修復系統、神經滋養因子、抗衰老因子等基因或功能表現的上游分子，在適量時才能發揮良性刺激促成上述現象。活性氧物質的累積與許多神經退化性疾病有密切關係，預防的方式除了規律運動外，還包括控制活性氧物質在人體體內含量，例如限制能量攝取 (energy restriction) 與認知刺激 (cognitive stimulation) 等因素。能達到激效作用的活性氧物質劑量為：降低總產生量並微增至足以有效清除的劑量，這也是目前對活性氧物質含量與生理反應看似模糊關係較合理的解釋。未來研究應進一步證實引起活性氧物質的產生是否只是運動與過量能量攝取的共同機轉，而運動對神經細胞的刺激尚能與其他調控神經保護因子的上游訊息傳遞路徑尚有複雜的交互作用。

關鍵詞：激效作用、運動、抗老化

連絡作者：林嘉志

聯絡電話：03-8635616

投稿日期：95 年 07 月

通訊地址：974 花蓮縣壽豐鄉居南村 70 號

E-mail：cclin@mail.ndhu.edu.tw

接受日期：95 年 09 月

前言

在過去幾年間，激效作用 (hormesis) 的理論越來越受重視 (Kaiser, 2003)，本文將闡述其在運動對健康影響的應用。激效作用原指低劑量的毒性或放射性物質能對有益於低等生物的生存 (Stebbing, 1982)。此現象後來因也被發現於高等生物 (Calabrese & Baldwin, 2003a)，引伸的定義成為凡是低劑量時為刺激作用，高劑量時為抑制作用的現象，都稱為激效作用 (Calabrese & Baldwin, 2003b)。一些遺傳或環境因子都被認為是透過激效作用機轉達到抗老化的影響。舉例如下：決定酵母菌、蠕蟲及果蠅壽命的基因會影響抗壓力的敏感性 (Johnson et al., 2002)，這些基因與控制胰島素訊息傳遞路徑 (Katic & Kahn, 2005) 及組蛋白去乙酰化 (histone deacetylation) (Guarente, 2005) 的因子有關；飲食的能量限制或間歇斷食可減少齧齒類及靈長類動物的罹病率 (Barger, Walford, & Weindruch, 2003)；運動則能適當增加對骨骼肌肉與心血管系統的氧化及代謝壓力而促進健康 (Radak, Chung, & Goto, 2005)。

老化 (aging) 的基本定義可以為：人類或動物在生命過程中逐漸在結構或功能上發生了非疾病或意外事故導致的變化 (Biology-Online Team, 2005)，此變化的結果增加了死亡率。然而，老化的定義遠比想像中的複雜。事實上大多數慢性病的罹患與老化有密切關係，例如：糖尿病、心血管疾病、癌症及神經退化性疾病 (Arumugam, Gleichmann, Tang, & Mattson, 2006)。老化議題的相關研究中，自由基理論被廣泛地受到

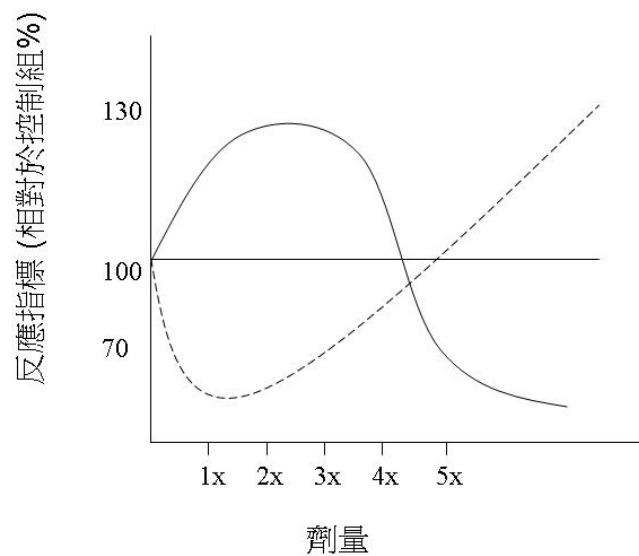
重視。Harman (1956) 是最早提出此觀點的學者，認為活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS) 在生物體內的累積最終會促使生物體發生結構或功能上的變化。本文旨在以深入淺出的方式介紹激效作用理論如何應用於解釋運動能降低氧化、代謝壓力產生的疾病，進而延緩老化發生的現象。

激效作用的理論基礎

以 PubMed 資料庫搜尋關鍵字「hormesis」，在 2000-2006 (截至 6 月止) 年間達 279 篇，與 1999 年以前只有 116 篇相較，顯示激效作用的研究發展相當快速；但以台灣的國家圖書館遠距圖書服務系統查詢則無任何相關文獻。激效作用有兩種理論，均為非單調劑量-反應關係 (nonmonotonic dose response) (圖一)，第一種為「低劑量刺激-高劑量抑制」理論，圖形呈現倒 U 波形 (實線波形)；第二種為「低劑量抑制-高劑量刺激」理論，圖形呈現 U 波形/J 波形 (虛線波形) (Thayer, Melnick, Burns, Davis, & Huff, 2005)。近年來 Calabrese 所帶領的研究團隊做了許多有關激效作用的研究，認為激效作用是一種很常見的演化適應機制，能有助於生物體重建並維持生理恆定作用 (Calabrese & Baldwin, 2002)。Calabrese 明確的定義激效作用須符合特定的 [劑量-反應] 關係 (dose-response relationship)。因運動造成的氧化、代謝壓力對應抗氧化能力的關係屬於前述第一種理論，在此僅說明倒 U 波形的標準有四項：(1) 需有控制組；(2) 需能表現出高於或低於控制

組的能力；(3)至少有兩個劑量低於無逆反應劑量 (no observed adverse effect level, NOAEL)；(4)至少有一劑量顯示預期的抑制作用。無逆反應劑量在此指反應指標高於相對於控制組反應的 90% 之最大劑量 (如圖一

之 A 所指處)。抑制作用的定義為至少有二個高於無逆反應劑量之反應低於控制組的 90%，且至少其中一個達顯著水準。此定義的建立將有助於日後推展運動生理在激效作用領域的相關研究。



圖一 激效作用的非單調劑量-反應關係示意圖

實線波形代表「低劑量刺激-高劑量抑制」理論；虛線波形代表「低劑量抑制-高劑量刺激」理論。示意圖觀念來自 Calabrese & Baldwin 之闡述。

激效作用的發生與生物證據

激效作用起源於細胞抵抗壓力

自由基能作用於大多數細胞的巨分子而使其受損。蛋白質、核酸和脂質都是常見

能被自由基攻擊的細胞的巨分子。蛋白質被氧化後大多會使細胞的代謝作用及訊息傳遞路徑受到嚴重的損害；核酸的受損則可能導致突變，致使基因表現調節失常或產生異常的蛋白質；脂質的氧化作用則會導致細胞膜訊息傳遞或離子通道功能失常 (Harman, 2003)。細胞抵抗氧化壓力的方式包括酵素性（例如：超氧離子歧化酶、過氧化氫酶、麩胱甘肽過氧化酶等）及非酵素性（例如：麩胱甘肽、維生素 E、輔酶 Q10 等）的清除自由基方式、產生伴護蛋白（例如：熱休克

蛋白)、受損分子的移除系統(例如:溶酶體、蛋白酶體、自體吞噬)及 DNA 的修復系統。而這些防禦系統如果受到氧化、溫度及代謝壓力時會提升細胞抵抗能力的機制,符合了激效作用的理論,即適量的壓力是有助益的。

ROS 的激效作用證據

ROS 為生物體進行有氧代謝時的產物,ROS 泛指氧分子的高活性衍生物,常見者包括非自由基類的過氧化氫 (hydrogen peroxide, H_2O_2)、過氧亞硝酸 (peroxynitrite, $ONOO^-$)、及自由基類的超氧離子 (superoxide radical, O_2^-)、氫氧自由基 (hydroxyl radical, $OH\cdot$)。ROS 正向的功能包括訊息傳遞、毒殺感染微生物、誘導細胞凋亡及刺激抗氧化及修復過程 (Pani 等, 2000)。相反地,ROS 也與許多疾病有密切關係,包括粥狀動脈硬化症、癌症、缺血再灌注、發炎反應、風濕性關節炎、白內障及神經退化性疾病(例如,阿茲海默症、巴金森氏症、亨丁頓舞蹈症)。

ROS 的劑量多寡可能就是影響不同結果的重要原因:低劑量可促進訊息傳遞、受體刺激作用、酵素活化作用;高劑量時則抑制酵素活性、引起細胞凋亡或壞死。舉例而言,過氧化氫濃度對骨骼肌有完全不同的影響。在過氧化氫低劑量時,可促進 Ca^{+2} 自肌漿網釋出,並有助於力量產生;高劑量的過氧化氫則導致肌力的喪失 (Andrade, Reid, & Westerblad, 2001)。而心肌若先以輕微的氧化壓力處理,則能表現出抵抗較高氧化壓力的能力 (Sun 等, 1996)。

激效作用與神經保護的關係

如同前述,老化與神經退化疾病有密切關係,而神經組織的退化與受到累積增加的氧化、代謝壓力的影響。流行病學的實驗證據顯示限制能量攝取 (energy restriction)、規律運動 (regular exercise) 及認知刺激 (cognitive stimulation) 都會影響壽命 (Mayeux, 2003)。運動具有保護神經效應 (neuroprotective effect),並能強化神經生成作用 (neurogenesis) 及突觸適應性 (synaptic plasticity),可能是透過增加 ATP 生成作用而減少了 ROS 對神經組織的損壞作用;限制能量攝取則能減少因受質過多造成的 ROS,這些 ROS 是因電子傳遞鏈質子幫浦 (proton pump) 超載而使電子在粒線體內膜傳遞時滲漏或繞道而形成;而認知刺激則能增加局部腦組織的葡萄糖攝取與攝氧量,發揮與運動類似的機轉增加 ATP 消耗而達到保護神經的作用 (Prolla & Mattson, 2001)。透過基因微矩陣分析 (microarray analysis),也發現同類型的基因,包括調控能量代謝、蛋白質分解、氧化壓力、突觸適應性、及神經滋養因子訊息傳遞,都和限制能量攝取、規律運動及認知刺激有密切的關係 (Lazarov et al., 2005; Tong, Shen, Perreau, Balazs, & Cotman, 2001)。

以下將以三種細胞分子機轉闡述激效作用如何在神經細胞發揮影響,及如何以不同方式來保護神經組織免除受氧化或代謝壓力的損壞作用。

活性氧激活機轉

當細胞受到氧化壓力或代謝壓力時,引

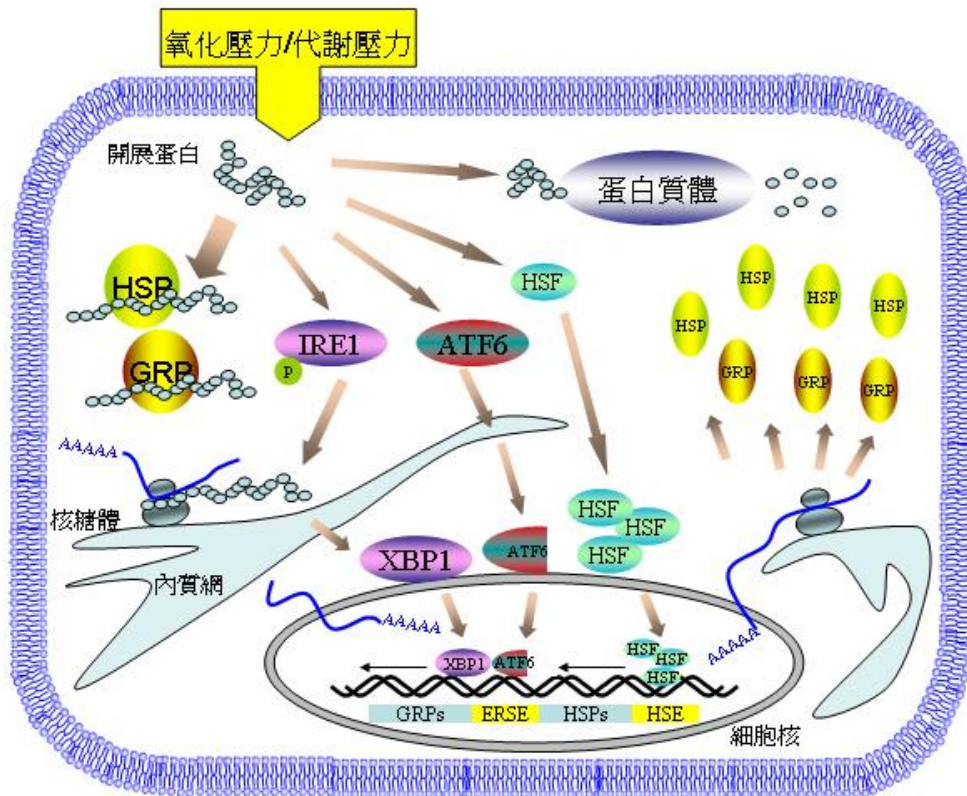
起的活性氧物質能透過特殊激酶活化轉錄因子 (例如: CREB、NF- κ B 或 HSF1 等), 進而促進基因表現。受到調節表現的基因類別包括有伴護蛋白 (例如: HSP70、GRB78 等)、抗氧化酶 (例如: SOD、GPx、CAT 等)、抗細胞凋亡蛋白 (例如: Bcl2、IAP 等)、鈣離子調節蛋白、去乙酰化酶 (sirtuins)、DNA 修復蛋白等。其他受調節的分泌性蛋白則包括可作為自體分泌 (autocrine) 或旁分泌 (paracrine) 的神經滋養因子或細胞激素 (例如: BDNF、GDNF、bFGF、TNF 等) (Arumugam 等, 2006)。

穩定蛋白表現機轉

一般細胞受到適當程度的氧化壓力時, 通常能以加強防禦的方式抵抗更高程度的氧化壓力。其中受氧化、代謝壓力產生的開展蛋白 (unfolded protein) 或受損蛋白 (damaged protein) 可活化至少三種路徑, 以增加細胞內蛋白質生成時的穩定性 (圖二)。這三種路徑的上游調控分子分別為: (1) 肌醇需求性及內質網轉運至細胞核之 RNA 酶 異構物 (inositol requiring and endoplasmic reticulum-to-nucleus RNase alpha isoform, IRE1): IRE1 在內質網受磷酸化後形成 P-IRE1, 可將轉錄因子 x-box 結合蛋白 (x-box binding protein, XBP1) 的 mRNA 加以修飾使其轉譯成為 x-box 結合蛋白。而 XBP1 可調節具有防止蛋白摺疊錯誤的葡萄糖調節蛋白 (glucose-regulated protein, GRP) 表現。(2) 活化轉錄因子 6 (activating transcription factor 6, ATF-6): ATF-6 在高基氏體被兩種蛋白酶做部分切割後形成活化態的轉錄因子, 可轉運至細胞核

內調節 GRP 的表現。(3) 熱休克因子 (heat shock factor, HSF): HSF 位於細胞質, 開展蛋白可促使其磷酸化並形成三聚合體 (trimers)。聚合體便可轉運至細胞核調節熱休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 的轉譯, HSP 與前述 GRP 都具有保護新生蛋白質摺疊穩定的功能 (DeGracia & Montie, 2004; Pirkkala, Nykanen, & Sistonen, 2001)。

當細胞受到氧化壓力/代謝壓力時, 所形成的開展蛋白或受損蛋白能受到 HSP 或 GRP 等伴護蛋白的修復作用。開展蛋白能透過兩種路徑促進 GRP 基因表現, 包括 IRE1-XBP1 及 ATF6 路徑。XBP1 及 ATF6 都能辨識細胞核內 DNA 上的內質網反應元素 (endoplasmic reticulum stress response element, ERSE), 用以增加 GRP 表現。開展蛋白亦能使 HSF 形成三聚合體, 並使其辨識細胞核內 DNA 上的熱休克元素 (heat shock element, HSE), HSP 因而得以增加表現。



圖二 穩定蛋白結構機轉

神經滋養機轉

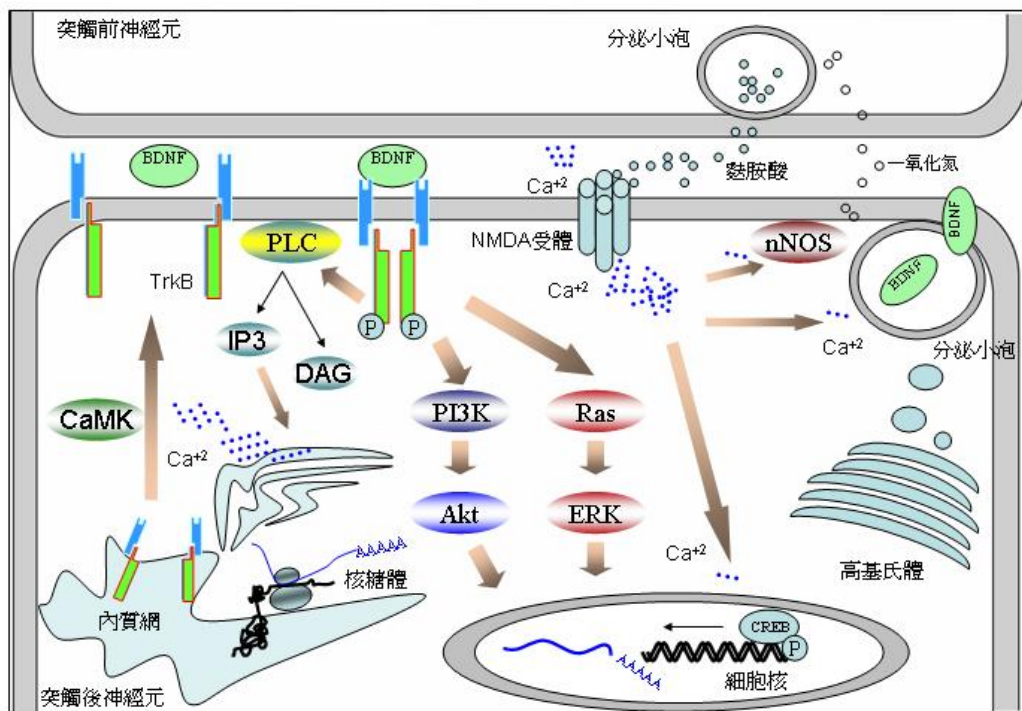
許多研究證據顯示神經系統的神經滋養訊息傳遞路徑 (neurotrophic signaling pathway) 能減緩生物體的老化過程。目前瞭解較清楚的機轉描述如下：調節神經細胞的抗氧化系統訊息傳遞路徑是以麩胺酸 (glutamate) 為配體，透過 N-甲基天門冬氨酸鹽受器 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDA 受器) 活化 Ca^{+2} 通道， Ca^{+2} 進到細胞內後主要有三個作用，其二為活化攜鈣素激酶 (calmodulin kinase)，活化的攜鈣素激酶可促進稱為 TrkB 的腦核因子 (brain derived

nuclear factor, BDNF) 受體從內質網轉送到細胞膜，具有穩定突觸的功能。其次為引起 cAMP 反應元素結合蛋白 (cyclic AMP response element binding protein, CREB) 的磷酸化，CREB 為轉錄因子，可進一步引起 BDNF 與 TrkB 的基因表現； Ca^{+2} 也能促進 BDNF mRNA 轉運到樹突。其三為 Ca^{+2} 流入引起之去極化可促進 BDNF 的釋放，BDNF 可透過自體分泌 (autocrine) 方式影響自身細胞。

上述 BDNF 的釋放能促進位於細胞膜上的 TrkB 行二合體聚合作用

(dimerization)，並發生自體磷酸化現象。磷酸化後的受體便具有激酶功能，可再進一步活化多重二級訊息傳遞路徑，包括磷脂酶 C (phospholipase C)、磷酸肌醇-3 激酶 (phosphoinositol-3 kinase, PI-3K) /Akt 激酶及 Ras/ERK 激酶等。磷脂酶 C 能分解細胞膜上磷脂質，形成二醯甘油 (diacylglycerol, DAG) 及磷酸肌醇 (1,4,5-phosphoinositol, IP3)，IP3 能促進內質網釋出 Ca^{2+} 。無論是 Akt 或 ERK 路徑都具有與前述 Ca^{2+} 的第二種作用有相同的功能，因此 BDNF 對於以麩胺酸為神經

傳遞物質的神經具有前饋 (feed -forward) 機轉，這也就是稱為神經滋養因子 (neurotrophic factor) 的原因 (Lu, 2003; Nagappan & Lu, 2005)。 Ca^{2+} 尚能激活神經型一氧化氮合成酶 (neural nitric oxide synthase, nNOS) 釋出，一氧化氮 (nitric oxide, NO)，NO 能以旁分泌 (paracrine) 方式使突觸前神經元加強麩胺酸的釋放，達到長期增益效果 (long term potentiation) (圖三)。



圖三 神經滋養訊息傳遞路

麩胺酸與 NMDA 受體結合後引起胞外 Ca^{2+} 湧入胞內， Ca^{2+} 能促進 BDNF 基因表現

與釋放。BDNF 則能活化其受體 TrkB，並推動下游路徑，包括 PI3K-Akt 及 Ras-ERK，

進一步能調節 BDNF 基因表現。 Ca^{+2} 亦能活化 nNOS，釋出的 NO 能以促進突觸前神經元加強羧胺酸釋放。

結語

激效作用理論愈見盛行於生理健康領域，運動抗老化的神經保護機轉符合激效作用的模式，而媒介的物質包括活性氧物質與開展蛋白，神經滋養因子則能透過前饋作用加強激效作用的影響。適量的媒介物質才能刺激抗氧化系統及保護神經功能；然而，過量能量攝取能增加活性氧物質，卻無法類似適度運動之激效作用提升抗氧化系統功能。目前的研究對造成此兩種現象差異的原因尚未完全釐清，解釋上認為無論適度運動或限制能量攝取，目的都在使總活性氧物質的產生減少，但是仍維持適中程度而足以誘發抗氧化酶基因表現或增加活性。引起活性氧物質的產生是否只是運動與過量能量攝取的共同機轉，而運動對神經細胞的刺激尚能與其他調控神經保護因子的上游訊息傳遞路徑發生複雜的交互作用，則有待進一步研究證實。

引用文獻

- Andrade, F. H., Reid, M. B., & Westerblad, H. (2001). Contractile response of skeletal muscle to low peroxide concentrations: myofibrillar calcium sensitivity as a likely target for redox-modulation. *The FASEB Journal*, 15(2), 309-311.
- Arumugam, T. V., Gleichmann, M., Tang, S. C., & Mattson, M. P. (2006). Hormesis/preconditioning mechanisms, the nervous system and aging. *Ageing Research Review*, 5(2), 165-178.
- Barger, J. L., Walford, R. L., & Weindruch, R. (2003). The retardation of aging by caloric restriction: its significance in the transgenic era. *Experimental Gerontology*, 38(11-12), 1343-1351.
- Biology-Online Team. (2005). Aging. Retrieved July 29, 2006, from <http://www.biology-online.org/dictionary/Aging>.
- Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2002). Defining hormesis. *Human & Experimental Toxicology*, 21(2), 91-97.
- Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2003a). Ethanol and hormesis. *Critical Reviews in Toxicology*, 33(3-4), 407-424.
- Calabrese, E. J., & Baldwin, L. A. (2003b). Toxicology rethinks its central belief. *Nature*, 421(6924), 691-692.
- DeGracia, D. J., & Montie, H. L. (2004). Cerebral ischemia and the unfolded protein response. *Journal of Neurochemistry*, 91(1), 1-8.
- Guarente, L. (2005). Calorie restriction and SIR2 genes-towards a mechanism. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(9), 923-928.
- Harman, D. (2003). The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*, 5(5), 557-561.
- Johnson, T. E., Henderson, S., Murakami, S., de Castro, E., de Castro, S. H., Cypser, J., et al. (2002). Longevity genes in the nematode *Caenorhabditis elegans* also mediate increased resistance to stress and prevent disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 25(3), 197-206.
- Kaiser, J. (2003). Hormesis. A healthful dab of radiation? *Science*, 302(5644), 378.
- Katic, M., & Kahn, C. R. (2005). The role of insulin and IGF-1 signaling in longevity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(3), 320-343.
- Lazarov, O., Robinson, J., Tang, Y. P., Hairston, I. S., Korade-Mirmics, Z., Lee, V. M., et al. (2005). Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell*, 120(5), 701-713.
- Lu, B. (2003). BDNF and activity-dependent synaptic modulation. *Learning & Memory*, 10(2), 86-98.
- Mayeux, R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annual Review of*

- Neuroscience*, 26, 81-104.
- Nagappan, G., & Lu, B. (2005). Activity-dependent modulation of the BDNF receptor TrkB: mechanisms and implications. *Trends in Neurosciences*, 28(9), 464-471.
- Pani, G., Colavitti, R., Bedogni, B., Anzevino, R., Borrello, S., & Galeotti, T. (2000). A redox signaling mechanism for density-dependent inhibition of cell growth. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(49), 38891-38899.
- Pirkkala, L., Nykanen, P., & Sistonen, L. (2001). Roles of the heat shock transcription factors in regulation of the heat shock response and beyond. *The FASEB Journal*, 15(7), 1118-1131.
- Prolla, T. A., & Mattson, M. P. (2001). Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends in Neuroscience*, 24(11 Suppl), S21-31.
- Radak, Z., Chung, H. Y., & Goto, S. (2005). Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*, 6(1), 71-75.
- Stebbing, A. R. (1982). Hormesis--the stimulation of growth by low levels of inhibitors. *The Science of the Total Environment*, 22(3), 213-234.
- Sun, J. Z., Tang, X. L., Park, S. W., Qiu, Y., Turrens, J. F., & Bolli, R. (1996). Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *The Journal of Clinical Investigation*, 97(2), 562-576.
- Thayer, K. A., Melnick, R., Burns, K., Davis, D., & Huff, J. (2005). Fundamental flaws of hormesis for public health decisions. *Environmental Health Perspectives*, 113(10), 1271-1276.
- Tong, L., Shen, H., Perreau, V. M., Balazs, R., & Cotman, C. W. (2001). Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiology of Disease*, 8(6), 1046-1056.

Exploring the Anti-aging Mechanism of Exercise from the Viewpoint of Hormesis

Lin, Chia-Chih^{*1} Yau, Chern-Yu²

¹National Dong Hwa University ²National Central University

ABSTRACT

The concept of hormesis has been increasingly recognized as a mechanism underlying the beneficial anti-aging effect of certain genetic and environmental factors. This review article elucidates possible mechanisms of anti-aging effect of exercise through hormesis hypothesis. The reactive oxygen species (ROS) and unfolded proteins produced by exercise, which play an important role on the expression of anti-oxidative system, protein chaperon, removing system and repair system of damaged molecules, exert a beneficial stimulation only when the dose is adequate. The accumulation of ROS correlates closely with degenerative neuron diseases. Besides regular exercise, other ways to prevent detrimental effect of ROS including energy restriction and cognitive stimulation. The optimal ROS dose which can achieve hormesis is decreased total ROS generation and intermittently increased to scavenge ROS efficiently. So far, this has been the reasonable explanation to argue the obscure relationship between the ROS dose and physiological response. The future challenge is to clarify if ROS generation is the common pathway between exercise and excess energy uptake and complicated cross-talk exists between oxidative stimuli from exercise and upstream regulators of neuroprotective factors.

Key words: hormesis, exercise, anti-aging