



过度训练导致机体健康损害的关键内在机制探讨*

钱帅伟^{1,2)**} 寇现娟^{1,2)} 李春艳^{1,2)}

(¹⁾ 武汉体育学院运动医学院, 武汉 430079; (²⁾ 武汉体育学院运动医学院运动训练监控湖北省重点实验室, 武汉 430079)

摘要 过度训练是训练负荷与身体机能不匹配且恢复期安排不合理, 引起疲劳连续过度积累且超过机体所能承受的“度”, 进而诱发的一系列功能紊乱或病理状态, 是训练与恢复、运动与运动能力、应激与应激耐受性之间的一种失衡状态。过度训练可引起运动表现下降、食欲减退、体重降低、肌肉疲劳损伤与功能障碍、肌肉萎缩、肌糖原耗竭、肝脏/心肌脂肪沉积、葡萄糖耐受力下降、心脏病理性肥大、运动性心律失常、心肌纤维化和认知功能减退等多种显性改变或病理重塑, 但其内在机制却不甚明晰。近年来, 细胞分子信号调控理论的逐渐丰富与完善, 为研究过度训练导致健康损害的内在机制提供了新的解释范式。本文在传统解释机制基础上, 基于细胞分子信号调控理论, 从氧化应激、线粒体质量控制、炎症反应、内质网应激和细胞凋亡等视角, 对过度训练导致机体健康受损的内在机理进行深入解析, 以期为运动员及运动参与者进行科学运动训练、提高训练效果、延长运动寿命、保持身心健康提供重要参考依据。

关键词 过度训练, 健康受损, 氧化应激, 线粒体质量控制, 炎症, 内质网应激, 凋亡

中图分类号 G804, R87

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0395

规律性适宜运动是刺激机体产生显性代谢适应的强效手段。这种显性适应主要表现为, 有氧耐力、高强度间歇等训练可使线粒体含量增加、体积增大、功能改善, 新生血管增多, 肌糖原储备增加, 氧化型纤维转化率提高, 并能防治肥胖、2型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病和心血管疾病等慢性病。抗阻训练可使肌纤维增粗, 横截面积增大, 肌肉质量、力量和体积增加, 并能防控衰老、恶病质和2型糖尿病等慢性病所致肌肉流失和基础代谢功能失调。尽管急性运动(如急性耐力、抗阻和高强度间歇等)可通过氧化应激、炎症反应、凋亡和内质网应激等内在机制诱发急性疲劳、即时损伤及运动表现暂时下降, 但其更能作为一种内生性应急响应装置, 紧急快速应对运动时细胞内外环境剧变及能量需求剧增。另外, 急性运动即时效果的累积叠加, 以及恢复期触发的适应机制也是长期运动训练产生显性代谢适应及积极健康效益的必要条件。因此, 有氧耐力、高强度间歇和抗阻等慢性训练, 以及多种急性运动, 均能视为促进代谢健康及防治慢

性病的适宜运动手段。

尽管上述适宜运动可作为“良药”为机体带来积极健康效益, 但这与精英运动员基于驯化能量代谢、提升心肺功能乃至增强身体机能而追求的最佳运动剂量之间存在较大偏差, 运动员进行运动训练的本质在于通过渐进超负荷刺激(强度×持续时间×频率), 使身体结构与机能进行系统性破坏与重塑, 并产生“刺激-反应-适应-再刺激-再反应-再适应”的动态生理适应, 从而最终获得正向训练效果累积。因此, 要想获取最理想训练效果, 就必须寻求大运动量、长周期、高强度和逐级递增的疲劳性训练。但同时, 训练后为骨骼肌乃至整个机体结构重建和代谢重塑提供充足恢复期亦是必不可少

* 湖北省自然科学基金(2024AFD451), 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(2023), 教育部人文社会科学研究基金(22YJC-ZH138), 武汉体育学院中青年科研团队(21KT11)和武汉体育学院东湖学者计划(2019002)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 15921916598, E-mail: qianshuaiwei999@163.com

收稿日期: 2023-10-14, 接受日期: 2024-01-29

的, 没有恢复的训练是危险的训练。当运动负荷或强度过大且恢复期不足时, 则产生肌肉疲劳、损伤及运动表现下降。短期来讲, 症状较轻被称为功能性过度反应 (functional overreaching), 表现为运动表现短暂下降 (通常达2周), 并能出现超量恢复 (超补偿效应), 症状较重则为非功能性过度反应 (non-functional overreaching), 表现为运动表现持久下降 (通常达3~4周), 且之后并未有超量恢复。长期而言, 当高强度、高负荷和大运动量所致疲劳与恢复之间的微妙平衡被持续破坏时, 即产生过度训练 (overtraining), 并引起肌肉、骨骼、关节等组织器官疲劳损伤, 运动表现长期持久下降 (超过3~4周), 免疫功能降低, 并产生一系列严重生理、心理和功能后果^[1]。

1 过度训练诱发严重生理、心理和功能后果的显性表现

长期超负荷训练与恢复期之间不平衡所致过度训练可对骨骼肌、关节、骨、心脏、肝脏和肾脏等器官, 以及神经、内分泌、免疫、呼吸和消化等系统造成严重损害, 导致运动表现持续下降及慢性不良适应, 并引发多种器官、组织和系统功能障碍或衰竭, 以及神经内分泌功能紊乱及运动免疫抑制等一系列严重显性健康损害, 甚至增加病原体感染和多种疾病易感风险。目前有关过度训练的显性健康损害的研究主要体现在骨骼肌、肝脏、心脏和中枢神经系统等方面 (图1)。

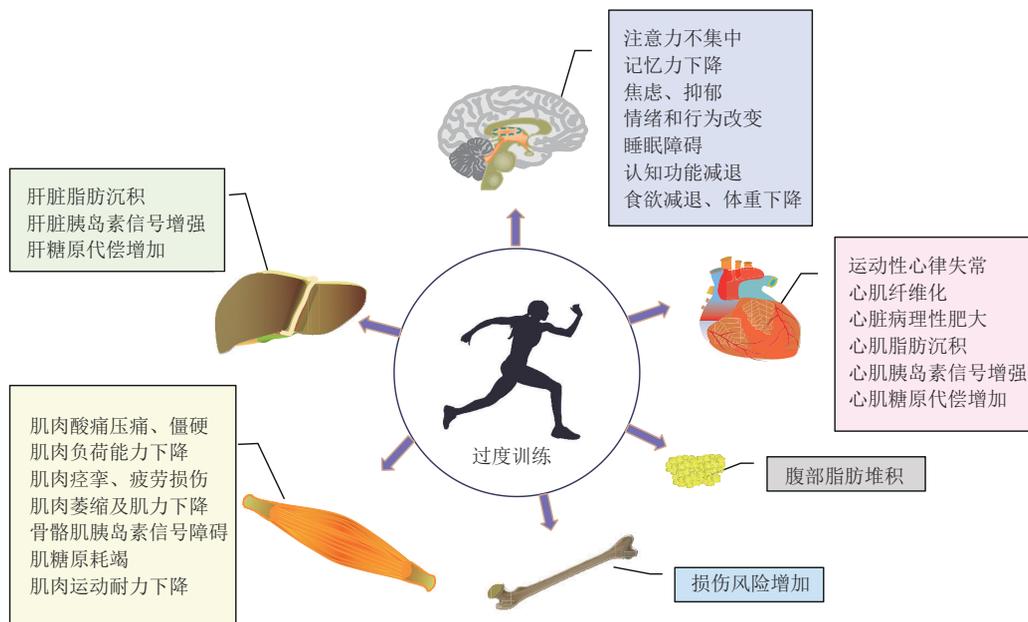


Fig. 1 The severe physiological, psychological and functional consequences caused by overtraining

图1 过度训练诱发严重生理、心理和功能后果的显性表现

过度训练可引起骨骼肌持续酸痛、负荷能力降低, 肌肉痉挛、疲劳、损伤及运动表现下降, 甚至导致肌肉萎缩及功能障碍。其中, 最典型表现为运动表现下降、肌肉萎缩及功能障碍。运动表现与肌糖原储备及胰岛素信号转导有关。游泳过度训练^[2]、递增负荷跑台过度训练^[3]、离心及向心跑台过度训练^[4-5]等均能降低运动表现, 这与肌糖原耗竭及胰岛素信号转导障碍有关。过度训练可增强骨骼肌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、

核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等炎症信号, 抑制p-IR β (Tyr1146)、p-Akt (Ser473) 磷酸化及葡萄糖转运体4 (glucose transporter 4, GLUT4) 质膜定位, 导致骨骼肌胰岛素信号转导及糖摄取障碍、肌糖原贮量下降、力竭表现下降^[4]。过度训练还能抑制肌肉蛋白合成并加速其分解, 导致肌肉萎缩及运动功能障碍。抗阻训练本是促进骨骼肌肥大的有效手段, 但过度抗阻训练却可导致趾肌萎缩, 表现为肌横截面积下降, MAFbx/atrogen-1等分解代谢蛋白增加, 成肌分化

蛋白 (myogenic differentiation, MyoD)、肌生成素 (Myogenin)、胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 等合成代谢蛋白降低^[6]。过度训练还能抑制趾长伸肌 Akt/TSC2/mTORC1 肥大信号, 促进肌肉生长抑制素 (Myostatin)、p-SMAD2-3、p-IRS1 (Ser307/636) 表达, 导致肌萎缩、功能障碍和力竭表现下降^[7]。过度训练亦能过度激活叉头框蛋白 O3 (forkhead box protein O3, FoxO3) 转录控制的蛋白质降解机制, 增强其下游 *atrogen-1*、*MuRF1* 基因表达, 导致肌萎缩、损伤疲劳及运动耐力下降^[8]。近期, Sun 等^[1]总结了过度训练导致骨骼肌萎缩及运动功能障碍的可能机制: a. 通过抑制 IGF-PI3K 信号及激活 AMPK 抑制 mTORC1, 促进自噬和抑制肌肉蛋白合成; b. 通过 FoxOs 转录激活 *MuRF1*、*atrogen-1* 表达, 促进肌肉蛋白水解和自噬; c. 诱导氧化应激、内质网错误折叠蛋白积累和 p53 信号激活, 导致肌肉蛋白水解、自噬和凋亡; d. 下调 Wnt 信号及微染色体维持复合物 (minichromosome maintenance complex, MCM) 表达, 抑制肌卫星细胞增殖; e. 破坏胞外基质受体相互作用、局灶性黏连和肌细胞缝隙连接, 导致细胞骨架损伤, 诱导细胞凋亡。

过度训练可重编程肝脏糖脂代谢, 代偿增加肝脏脂肪沉积和肝糖原贮存。当过度训练导致骨骼肌胰岛素信号转导和葡萄糖摄取障碍时, 葡萄糖穿梭入肝转为甘油三酯, 导致肝脏脂肪沉积。据报道, 过度训练可诱发肝脏 IL-6 炎症信号, 激活 Akt/mTORC1/S6K1 轴, 并通过多种步骤促进固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding proteins 1, SREBP-1) 转录控制的脂肪生成, 导致肝脏脂肪沉积^[9-10]。过度训练均能抑制肝脏活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 表达, 促进其下游 SREBP-1 介导的脂质合成, 导致肝脏脂肪沉积^[9, 11]。过度训练还可激活肝脏 mTORC1/ULK1 通路, 进而抑制自噬, 导致肝脏脂肪沉积^[12]。过度训练还能激活肝脏胰岛素信号通路, 进而增加肝糖原含量, 这与葡萄糖稳态代偿调节有关。由于过度训练可引起食欲抑制、骨骼肌葡萄糖摄取障碍和肌糖原耗竭, 为维持脑等特定器官血糖供应, 肝脏通过合成糖原稳定葡萄糖摄取储存, 并通过肝糖原分解和糖异生平衡葡萄糖释放, 代偿维持血糖平衡^[10]。据报道, 过度训练可增加肝脏 p-IR β (Tyr1146)、p-GSK3 β (Ser9)、p-FoxO1 (Ser256)、p-S6K1 (Thr389) 磷酸化, 激

活肝脏胰岛素信号通路, 导致肝糖原代偿增加^[13]。

过度训练可引发心脏病理肥大、心肌纤维化、心肌脂肪沉积、运动性心律失常和冠状动脉钙化等一系列心脏病理与功能改变。过度训练通过 IL-6 炎症信号抑制左心室 mTOR/核糖体蛋白 S6 蛋白质 (ribosomal protein S6, rpS6) 通路, 促进 β 肌球蛋白重链基因 (beta-myosin heavy chain, β -MHC) 表达, 诱导左心室纤维化及产生心肌形态结构异常等病理肥大特征^[14]。过度训练在激活左心室 IL6/STAT3-MEK5-ERK5、CaN-NFATc3、p38/JNK MAPK 等心脏病理肥大信号的同时, 还可激活 FGF2-ERK1/2-uPA-MMP9/2 心肌纤维化通路, 并导致心律失常、心室功能障碍和心衰风险增加^[15]。心脏 miRNA (miR-1、miR-133a/b、miR-208a/b、miR-499 等) 改变是心功能不良适应与重塑的调节机制之一。Yang 等^[16]研究发现, 过度训练可引起左心室 miR-1、miR-133a/b、miR-206、miR-208b、miR-499, 以及 miR-21、miR-17-3p、miR-29b 表达增加, 导致左心室胶原沉积, 心脏病理性肥大。Li 等^[17]建立 10 周递增负荷游泳过度训练大鼠模型, 发现其可增加心肌 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 等炎症标志物, 导致心肌脂肪沉积及心肌损伤。另外, 与肝糖原代偿增加相同, 过度训练亦可代偿增加心肌 p-IR β (Tyr1146)、p-Akt (Ser473) 磷酸化及 GLUT4 质膜定位, 增强心肌胰岛素信号转导能力, 代偿增加左心室糖原含量^[18]。

过度训练还可扰乱中枢神经系统, 导致情绪障碍、注意力涣散、睡眠失调、焦虑、易怒、抑郁、认知功能减退和食欲下降等。最显著特征为认知功能减退和食欲下降。过度训练可通过肌肉微细损伤诱发大鼠血浆 IL-1 β /IL-1ra 及海马 IL-1 β 水平增加, 导致海马炎性损伤, 损害空间记忆巩固能力^[19]。过度训练还能促进海马氧化应激, 并激活 Bcl-2/Bax 凋亡信号和 p53/p21/Rb 衰老信号, 导致学习记忆下降^[20]。过度训练可增强海马 miR-34a 表达, 抑制其下游靶蛋白脑源神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达, 促进 p75、原肌球蛋白相关激酶 B (tropomyosin-related kinase B, TrkB) 磷酸化, 导致学习记忆受损^[3]。以上提示, 过度训练可通过海马炎症和氧化应激导致认知功能减退。过度训练还可抑制食欲, 导致摄食量减少, 这与外周高水平炎症因子诱发下丘脑炎症有关。据报道, 过度训练能增加血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及下丘脑 IL-1 β 、TNF- α 、SOCS3、p-SAPK/

JNK等炎症因子表达, 导致下丘脑暂时炎症, 进而降低摄食量和体重^[21]。这提示, 过度训练所致下丘脑炎症是食欲减退及体重下降的重要病理机制。

尽管过度训练导致机体健康受损存在诸多显性表现, 但内在机制却不明晰。其传统解释机制主要为大脑皮层紊乱学说、神经内分泌学说、糖原耗竭学说、谷氨酰胺学说、色氨酸减少学说、肾素-血管紧张素系统学说和细胞因子学说等。但上述学说主要基于某一特定的局部因素, 且多从生理、生化、心理、激素和免疫等视角分析, 故对其发生机制及其健康损害的解释尚不全面。近年来, 细胞分子信号调控理论的逐渐丰富与完善, 为进一步深入解释其机制开启了新视角, 而氧化应激、线粒体质量控制、炎症因子、内质网应激和细胞凋亡等很可能是其关键内在机制的重要构成部分。

2 过度训练导致机体健康损害的内在机制

2.1 氧化应激

氧化应激是机体遭受内外源应激时, 体内活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮类 (reactive nitrogen species, RNS) 等高活性分子过度生成聚集, 致使内源抗氧化系统 (过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等) 与氧化系统 (丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等) 动态平衡机制失衡, 进而促发一系列生理或病理变化。其中, ROS作为氧化应激的中心环节, 可通过抑制Kelch样ECH相关蛋白 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1)/核因子E2相关因子 (nuclear factor erythroid-2-related factor, Nrf2)/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 抗氧化防御通路、激活p38 MAPK信号通路等多种途径来诱发细胞氧化损伤。生理浓度ROS可通过参与能量代谢、细胞信号转导和基因表达调控等生理过程, 维持内环境稳态。但过度ROS则破坏脂质、蛋白质和核酸等生物分子, 诱发基因突变、蛋白质变性和脂质过氧化, 导致细胞损伤、衰老甚至死亡。

过度训练是训练强度或训练量超过一定的“度”, 且长期恢复不足而促发身体机能紊乱的一种病理状态, 可促进ROS持续过度释放, 并与脂质、蛋白质和核酸发生过氧化反应, 导致氧化应激损

伤。Keap1/Nrf2/ARE抗氧化防御通路异常是过度训练导致内源性抗氧化功能受损及氧化损伤的关键内在机制。Nrf2作为该通路中最重要的抗氧化蛋白, 是控制氧化还原平衡的关键转录因子。正常情况下, Nrf2可与其上游负性调节蛋白Keap1偶联成复合物, 使Nrf2活性受抑并滞于胞浆, 随后被泛素化降解。但急性运动 (急性耐力、抗阻、高强间歇等)、长期运动训练 (耐力、抗阻等训练) 等均能刺激内源性ROS产生, 导致Keap1构象改变, Nrf2与Keap1解离并易位入核, 识别并结合ARE, 启动其下游NQO1、HO-1、GSH-Px、SOD、CAT等抗氧化酶靶基因转录, 激活内源抗氧化酶系统, 并作为一种内源性应急响应装置, 对抗机体氧化损伤^[22]。但多项证据显示, 6周递增负荷跑台过度训练、8周递增负荷游泳过度训练等不同方式过度训练均能抑制Keap1/Nrf2/HO-1抗氧化防御通路, 引起氧化还原稳态失衡, 大量ROS不能有效清除, 进而促发Bax/Bcl-2凋亡信号, 导致骨骼肌、脾脏和肾脏等多组织结构功能异常^[23-25]。Zhang等^[26]亦发现, 6周递增负荷游泳过度训练可促进骨骼肌Keap1表达, 抑制其下游Nrf2、HO-1、NQO1等抗氧化通路蛋白表达, 引起氧化与抗氧化失衡, 并促发Bax/Bcl-2-Caspase 3凋亡信号, 导致骨骼肌氧化损伤、疲劳与功能障碍, 该结果提示, 过度训练可通过增强Keap1表达与抑制Nrf2活性, 进而抑制Nrf2与Keap1解离及其易位入核, 引起抗氧化防御机制受损, 即SOD、CAT、GSH-Px活性降低, GSH/GSSG比值下降, 并产生MDA等大量脂质过氧化物, 最终导致凋亡乃至更严重健康损害。另外, 过量ROS不仅能抑制Keap1/Nrf2/ARE抗氧化防御通路, 还能增加胞核硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 水平, 并使其从胞核转至胞浆和线粒体, 与抗氧化酶硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx) 结合, 进而抑制抗氧化系统, 导致氧化应激损伤^[27]。这很可能是过度训练导致抗氧化防御机制受损及氧化还原失衡的另一重要机制性解释。Irisin作为在能量代谢中起重要作用的肌肉运动因子, 亦可刺激ERK1/2磷酸化及Nrf2核转位, 进而转录激活HO-1、SOD1、SOD2等抗氧化基因表达, 并最终抑制氧化应激和凋亡^[28]。但长期过度训练却可抑制Irisin分泌, 并下调其介导的ERK1/2/Nrf2抗氧化通路, 导致氧化还原失衡和应激损伤^[28-29]。另外, Nrf2在增强线粒体呼吸及线粒体功能, 进而维持糖稳态中亦有重要

作用。敲除 Nrf2 可导致线粒体去极化、ATP 含量下降和线粒体呼吸受损；重新激活 Nrf2 则增加线粒体膜电位、ATP 含量、呼吸速率和氧化磷酸化效率^[30]。Nrf2 缺失小鼠即使经 6 周耐力运动亦出现葡萄糖和脂质稳态失衡，这与脂肪组织和肝脏胰岛素敏感性下降、氧化应激升高有关^[31]。但过度训练却降低 Nrf2 表达及其转录活性，抑制线粒体呼吸，损害线粒体功能，导致葡萄糖稳态失衡。Flockhart 等^[32] 让健康人进行 4 周不同强度（低、中、过度、恢复期）高强度间歇训练，发现骨骼肌 Nrf2 蛋白表达量与线粒体呼吸能力的变化趋势呈正相关，而 Nrf2 抑制性蛋白 Keap1 表达则呈相反变化态势。并发现，低、中强度训练可使骨骼肌 Nrf2 蛋白表达及 Nrf2/Keap1 比率呈递增型“剂量-效应”变化态势，进而增强线粒体呼吸能力，改善线粒体功能，但高强度过度训练则降低骨骼肌 Nrf2/Keap1 比率，抑制 Keap1/Nrf2 通路及 Nrf2 核转位，损害线粒体固有呼吸和线粒体功能，导致葡萄糖耐受力下降，产生糖尿病样病理表型。

p38 MAPK 信号通路是过度训练通过氧化应激导致健康受损的另一重要机制。p38 MAPK 是 MAPK 信号系统中重要的信号分子，在调节氧化抗氧化动态平衡中有重要作用。ROS 可通过激活凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)，引起 JNK 与 p38 MAPK 磷酸化激活，进而促发过度凋亡，导致细胞结构功能损伤。据报道，6 周大强度游泳过度训练可导致骨骼肌氧化还原失衡，并激活 ROS/p38 MAPK 信号轴，活化 MAPK 系统，导致骨骼肌疲劳损伤^[33]。而 6 周递增负荷游泳过度训练则增加骨骼肌 MDA 含量，降低 SOD 活性，促进 p-ERK、p38 MAPK 表达，诱发骨骼肌疲劳损伤^[34]。另外，过度训练亦可降低骨骼肌 SOD 活性，增加 MDA、3-硝基酪氨酸 (3-nitrotyrosine, 3-NT)、8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxy-deoxyguanosine, 8-OHdG) 含量，并增强 p38 MAPK 表达及其磷酸化，导致骨骼肌纤维间细胞增生、炎性细胞浸润、血管周围胶原增生等结构功能损害^[35]。这说明，ROS/p38 MAPK 通路在过度训练导致骨骼肌氧化损伤疲劳过程中具有重要作用。

过度训练还能通过氧化应激诱导核 DNA 损伤及片段化，造成血浆游离 DNA (cell free DNA, cfDNA) 升高。Dong 等^[36] 建立 11 周递增负荷跑台过度训练大鼠模型，发现其可促进外周血中心粒

细胞 NADPH 氧化酶产生过量 ROS，导致中性粒细胞凋亡甚至坏死，并引起淋巴细胞 DNA 损伤。Pereira 等^[37] 研究发现，8 周离心跑台过度训练可降低外周血和骨骼肌 GSH 含量，增加骨骼肌硫代巴比妥酸反应物 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 水平，导致骨骼肌 DNA 损伤及外周血 cfDNA 升高。Yin 等^[38] 研究发现，3 周大运动量训练和 9 周递增负荷跑台过度训练可分别增加拳击运动员和大鼠血浆 cfDNA 水平，这可能与血浆 MDA 含量上升、GSH-Px 活性下降及肌肉损伤有关。8-OHdG 是 DNA 氧化损伤的特异副产物，是公认的内外源因素对 DNA 氧化损伤的生物标志物。过度训练能增加肝脏 8-OHdG 含量，引起肝细胞 DNA 氧化损伤^[39]。另外，12 周过度抗阻训练所致组织损伤及炎症还可导致业余男性训练者血浆 cfDNA 水平和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 含量增加^[40]。一般而言，过度训练之所以能产生上述危害，其机制可能是持久增加的 ROS 造成免疫细胞、肌肉细胞、肝细胞等损伤、炎症、凋亡甚至坏死，同时核 DNA 链断裂，断裂的单/双链 DNA 片段释放入血，导致血浆 cfDNA 水平持久升高。

综上，过度训练导致健康受损的氧化应激机制主要为：a. 抑制 Keap1/Nrf2/HO-1 抗氧化防御通路，引发氧化还原失衡和应激损伤；b. 激活 ROS/p38 MAPK 信号通路介导的凋亡，导致细胞结构功能损伤；c. 诱导核 DNA 氧化损伤及片段化，造成血浆 cfDNA 升高 (图 2)。

2.2 线粒体质量控制失调

线粒体质量控制主要包括线粒体生物发生、线粒体动力学 (融合分裂)、线粒体自噬和线粒体未折叠蛋白反应等动态机制过程。适宜运动 (耐力、高强度间歇等) 可稳定线粒体质量控制，改善线粒体结构与功能，促进线粒体健康乃至整体健康；过度训练却可损害线粒体质量控制，破坏线粒体结构与功能完整性，导致机体健康受损。

线粒体生物发生是细胞内新生线粒体合成过程，包括严格调控的转录、mtDNA 复制、脂质和蛋白质合成组装等，并由过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator, PGC-1 α)、核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor-1/2, NRF1/2)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 等分子组件构成调控通路。

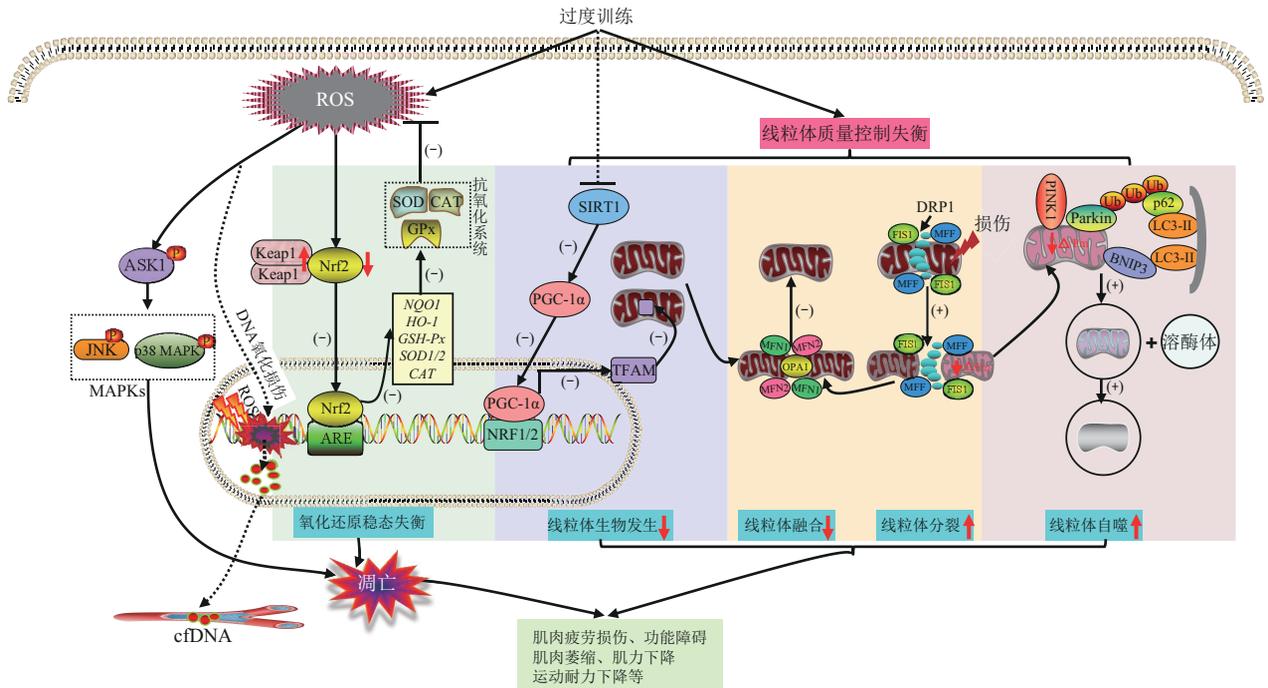


Fig. 2 The oxidative stress and mitochondrial quality control mechanisms of health damage caused by overtraining

图2 过度训练导致机体健康受损的氧化应激与线粒体质量控制机制

(+) 表示增强; (-) 表示减弱。

PGC-1 α 是各种急慢性内外源应激诱导线粒体生物发生的关键转录共调节因子。禁食、寒冷、运动、能量限制等应激均能刺激 PGC-1 α 结合其下游转录因子 NRF1/2, 并与 TFAM 启动子结合而活化, 随后输入线粒体, 触发 mtDNA 复制, 进而增加线粒体蛋白含量, 促进线粒体生物发生, 保证细胞生命活动及能量持续供应。PGC-1 α 促进线粒体生物发生还受多种上游信号正性控制, 如 AMP/ATP-AMPK、Ca²⁺-CaMK、ROS-p38 MAPK-ATF2、NAD⁺/NADH-SIRT1 等 [41]。但过度训练却可抑制 PGC-1 α 介导的线粒体生物发生, 并引发多种健康损害。Zhang 等 [26] 研究发现, 6 周递增负荷游泳过度训练可抑制骨骼肌 Keap1/Nrf2/HO-1-NQO1 抗氧化通路, 并抑制 p38 MAPK 磷酸化及其下游 PGC-1 α /NRF1/TFAM 线粒体生物发生通路, 导致骨骼肌氧化损伤、线粒体功能障碍和肌肉疲劳。Huang 等 [2] 研究认为, 4 周游泳过度训练可增加骨骼肌氧化应激和 ROS 产生, 抑制 SIRT1/PGC-1 α 介导的线粒体生物发生, 引发线粒体形态、结构与功能改变, 导致骨骼肌慢性疲劳和运动表现下降。Feng 等 [8] 亦发现, 8 周过度跑台训练可激活骨骼肌 JNK 和 ERK1/2 通路, 诱导 p53、p21 和 MnSOD 等氧化蛋白表达, 并下调 PGC-1 α 和线粒体呼吸链复合物 I

(泛醌还原酶 NADH) 蛋白表达, 进而抑制线粒体生物发生, 诱发线粒体功能障碍, 导致肌肉疲劳损伤及运动耐力下降。另外, 过度训练还可过度增加心脏和左心室质量, 导致心脏病理肥大, 这与其不能促进 PGC-1 α 介导的线粒体生物发生、氧化磷酸化及脂肪酸氧化有关 [42]。这提示, PGC-1 α 介导的线粒体生物发生抑制是过度训练导致健康损害的重要机制。

线粒体动力学是线粒体融合分裂保持高度动态平衡的一种变化调节装置, 在调节线粒体形态、结构与数量, 以及线粒体氧化代谢、膜电位和能量生成等方面均有重要作用。线粒体融合与分裂增强或减弱均能破坏线粒体动力学平衡, 导致线粒体数量、形态、结构、长度、分布和功能等异常。线粒体融合关键蛋白有线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin-1/2, MFN1/2)、视神经萎缩症蛋白 1 (optical atrophy-1, OPA1) 等。MFN1/2 主要介导外膜融合, OPA1 主要负责内膜融合。线粒体分裂关键蛋白有发动蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1)、线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein-1, FIS1) 和线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体动力蛋白 49/51 (mitochondrial dynamic proteins of 49/51, MiD49/51)

等。其中, DRP1是介导线粒体分裂的最关键蛋白质。正常情况下, DRP1以可溶形式散布胞浆,并以螺旋微丝形式缠绕在线粒体微管周围;线粒体分裂时,均匀定位外膜的FIS1、MFF、MID49/51等受体蛋白可募集胞浆DRP1至线粒体,随后内质网和肌动蛋白协同驱动DRP1蛋白收缩,形成螺旋寡聚体,包裹线粒体外膜将其分裂,导致其碎裂和片段化、膜电位下降、通透性增加、ROS过量产生、ATP生成减少^[43]。DRP1调节线粒体分裂还与其磷酸化位点有关。DRP1的Ser616位点磷酸化时,线粒体趋向分裂;DRP1的Ser637位点磷酸化时,线粒体分裂受阻,并趋向融合延长。过度训练能对线粒体融合分裂进行异常动力学重塑,这可能是其诱发健康损害的重要原因之一。Feng等^[8]研究发现,尽管8周过度跑台训练不影响线粒体融合蛋白MFN1/2表达,但却能促进分裂蛋白DRP1表达,并诱发融合分裂失衡,这可能是其导致肌肉损伤疲劳及运动耐力下降的重要原因。孙彦等^[44]研究发现,8周过度跑台训练可抑制心肌PGC-1 α 及线粒体复合物亚单位I、IV、V蛋白表达,增强DRP1表达,抑制MFN2、OPA1表达,并过度激活自噬蛋白Atg5、Beclin1表达,进而诱发线粒体动力学异常重塑及自噬过度,致使线粒体损伤及呼吸功能障碍,以上结果提示,过度训练可抑制线粒体融合并促进其分裂,引发其动力学异常及功能障碍,导致健康受损。但也有研究认为,过度训练对线粒体融合分裂的动力学调节具有不稳定和不一致性。Flockhart等^[32]构建不同强度慢性高强度间歇训练(低、中、过度、恢复期)模型,以探讨过度训练降低葡萄糖耐量的机制,发现骨骼肌线粒体融合蛋白MFN2、OPA1表达随运动强度增加而逐渐增高,并在过度训练期达峰值,且有明显“剂量-效应”依赖性,而分裂蛋白DRP1整个不同强度训练期均未显著变化,但其受体MFF在训练干预期显著下降,FIS1表达增高并在恢复期训练后达峰值,即线粒体分裂蛋白表达与运动强度变化趋势并不一致。并认为,线粒体融合分裂并非过度训练导致葡萄糖耐量下降的原因。上述研究的异质性可能与运动方案(方式、强度、时间、频率等)、实验对象、取材时间和组织特异性等因素有关。

线粒体动态变化分裂最终产生不均匀的线粒体子代,其中,膜电位严重下降及超过自身修复能力的子代,可通过线粒体自噬靶向清除。目前认为,PINK1/Parkin、Bnip3/NIX、FUNDC1等均是参与

线粒体自噬的特异性蛋白。健康线粒体膜电位高,PINK1可通过外膜转位酶入线粒体内部,并被其加工肽酶降解,降解产物被内膜蛋白酶PARL裂解,随后释放入胞浆,最终被溶酶体降解;线粒体损伤致膜电位消散时,PINK1特异性稳定在去极化线粒体外膜,并自身磷酸化,募集并磷酸化激活Parkin(Ser65),使其选择性移位到受损线粒体,随后介导MFN1/2、VDAC1、DRP1等蛋白质泛素化,被泛素化底物通过LC3相互作用区(LIR)与LC3结合,募集自噬体膜包裹线粒体,完成损伤线粒体降解^[45]。Bnip3/NIX位于线粒体外膜,其不仅能与LC3相互作用,介导线粒体载入自噬体特异性降解,还能与Parkin作用,募集DRP1与Parkin定位去极化损伤线粒体,促进线粒体分裂,启动线粒体自噬。据报道,10周递增负荷游泳过度训练可促进心肌ROS产生和NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子表达,抑制Beclin1、Parkin蛋白表达,导致细胞/线粒体自噬抑制,进而诱发心肌损伤^[46]。另据报道,8周离心跑台过度训练可抑制心肌Beclin1、Bnip3蛋白表达,引发细胞/线粒体自噬抑制及功能失调线粒体含量增加,导致心肌损伤及运动表现下降^[47]。然而,线粒体自噬更多是与线粒体生物发生、融合分裂共同构成线粒体质量控制,维持线粒体健康乃至机体健康。而过度训练则引起线粒体质量控制失衡,诱发线粒体功能障碍,导致机体健康受损。Huang等^[2]研究发现,过度训练可促进骨骼肌氧化应激和ROS过量产生,并抑制AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号轴,下调MFN1/2、OPA1及促进DRP1基因表达,过度增加Atg7、LC3II等自噬蛋白表达及LC3II/I酯化率,抑制p62表达,进而抑制线粒体生物发生,扰乱线粒体融合分裂,过度激活细胞/线粒体自噬,诱发线粒体质量控制失衡,导致骨骼肌慢性疲劳和运动表现下降。另有研究显示,过度训练可激活骨骼肌p53、p21、MnSOD等氧化反应蛋白表达,抑制PGC-1 α 和线粒体复合物I等线粒体生物发生蛋白表达,促进分裂蛋白Drp1表达,过度激活Atg7、Beclin1、LC3B等自噬蛋白表达,增强FoxO3及下游肌萎缩基因atrogin-1、MuRF1基因表达,进而通过抑制线粒体生物发生、促进其分裂和自噬过度激活等线粒体质量重塑机制,引发线粒体功能障碍,导致肌肉萎缩、肌肉损伤疲劳、运动耐力下降和免疫功能降低^[8]。

综上,过度训练可通过抑制线粒体生物发生与融合,促进线粒体分裂,过度激活细胞/线粒体自

噬等线粒体病理学重塑机制, 引起线粒体质量控制失衡, 诱发线粒体功能障碍, 导致肌肉萎缩及肌力下降、慢性疲劳损伤和运动表现下降等多种健康损害(图2)。

2.3 炎症因子促发炎症反应失调

炎症因子是参与炎症反应的各细胞因子统称。一般而言, 短期轻度炎症是日常免疫系统反应和运动后组织修复的有益表现, 但长期过度炎症则诱发多组织器官损伤及功能障碍。Smith细胞因子假说^[48-49]认为, 高负荷训练合并不充分恢复所致过度训练可使肌肉、骨和关节等动力器官损伤, 其释放的损伤相关细胞因子可激活循环单核细胞, 使其大量释放IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等多种促炎因子。随后, 这些促炎因子与不同组织、器官和系统交互作用, 引起系统炎症, 导致多器官组织结构功能异常, 并诱发心脏病理肥大、肝脏脂肪沉积、骨骼肌胰岛素信号转导障碍及肌糖原耗竭等多种健康损害。

尽管适度运动是抑制局部和系统炎症的有效手段, 但过度训练则扰乱促炎抗炎动态平衡机制, 导致骨骼肌、肝脏、心脏、海马和脾脏等多组织器官结构功能异常。Gholamnezhad等^[50]研究发现, 与久坐对照和中等跑台训练大鼠血清低炎症比较, 过度训练可增加血清TNF- α 、IL-4、IL-6、IL-10等细胞因子水平, 降低IFN- γ /IL-4比例(Th1/Th2平衡), 且恢复期2周后仍保持高炎症状态。并认为, 长期适度训练可改善免疫功能, 并通过诱导Th1细胞因子谱变化, 降低病毒感染易感性, 但过度训练则可导致应激压力和免疫抑制等免疫功能改变。Pereira等^[51]研究发现, 尽管有氧训练可抑制骨骼肌IL-6、TNF- α 、Myostatin及肝脏IL-6、TNF- α 、IL-15等蛋白质表达, 并产生抗炎效应, 增强力竭表现, 但过度训练却能促进骨骼肌IL-6、TNF- α 、GLUT4、Myostatin及肝脏IL-6、TNF- α 、IL-15等蛋白质表达, 导致骨骼肌和肝脏炎性损伤, 降低力竭表现。Tuo等^[46]建立8周递增负荷游泳过度训练大鼠模型, 发现其可促进心肌ROS过度产生及NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 等表达, 导致心肌氧化应激/炎性损伤, 并认为其可能与细胞/线粒体自噬抑制有关。Jahangiri等^[52]研究发现, 过度训练亦可增加海马TNF- α 、IL-1 β 、CRP水平, 并使海马和皮质MDA、NO水平增加, 硫醇含量及CAT、SOD活性下降, 进而诱发氧化应激和炎症, 导致学习记忆受损。王品等^[53]、胡戈

等^[54]建立8周递增负荷过度训练大鼠模型, 发现其可激活脾脏“免疫和炎症识别系统的重要跨膜蛋白”——Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4), 进而激活TLR4/p38 MAPK/NF- κ B通路, 促进TNF- α 、IL-6表达, 抑制IL-10表达, 导致促炎抗炎动态平衡机制失衡, 慢性炎症反应加剧, 脾脏结构功能受损。

过度训练不仅能通过炎症诱发上述多组织器官结构功能异常, 还能导致其他更严重显性健康损害, 如心脏病理肥大、肝脏脂肪沉积、骨骼肌胰岛素信号转导障碍及肌糖原耗竭等。过度训练诱导心脏病理性肥大(伴心律失常、心肌凋亡及纤维化等病理特征)是通过IL-6炎症信号来实现的。激活IL-6能通过CaMKII诱导STAT3磷酸化, 导致病理性心肌肥大; 敲除IL-6则可抑制压力负荷所致病理性心肌肥大, 减缓心室重构和心功能不全^[55]。据报道, 离心、向心及水平跑台过度训练均能诱导左心室病理肥大, 表现为心肌纤维化和形态学异常等病理重塑, 同时伴左心室p-AMPK α (Thr172)、雄激素受体(androgen receptor, AR)、糖皮质激素受体(glucocorticoid receptors, GR)蛋白表达降低, 这与IL-6介导的炎症有关^[14], 并认为, 三种过度训练方式均能通过IL-6炎症信号诱发心脏病理性肥大, 导致心功能受损乃至身体机能紊乱等不良重塑, 且离心过度训练最严重。Ho等^[15]建立12周过度耐力训练大鼠模型, 发现其可上调心脏左心室IL6/STAT3、IL6/MEK5/ERK5介导的病理肥大通路, 增加ANP、BNP等肥大标记物水平, 诱发心肌凋亡及纤维化, 导致心脏病理性肥大, 提示过度训练可通过IL-6炎症通路导致心脏病理重塑、心室功能障碍和心力衰竭。

过度训练还能通过炎症机制导致肝脏脂肪沉积, 这是通过对SREBP-1的调节来实现的。SREBP-1是控制脂代谢的关键转录因子, 可激活ACC、FAS、ACLY、SCD等脂质合成基因表达, 促进胆固醇和脂肪酸合成摄入, 导致肝脏脂质沉积。过度训练可增加肝脏IL-6、TNF- α 等促炎因子, 促进SREBP-1介导的脂质合成基因转录, 导致肝脏核固缩、气球样病变、胞质空泡化和结缔组织增生等肝脏脂肪变性表征^[9]。Akt/mTORC1/S6K1通路亦可通过多种步骤促进SREBP-1介导的肝脏脂肪生成, 但shRNA腺病毒载体沉默db/db小鼠肝脏S6K1则抑制SREBP-1表达, 减少肝脏甘油三酯储积^[56]。过度训练可促进肝脏IL-6所致炎症, 并过

度上调 Akt/mTORC1/S6K1 通路, 促进 SREBP-1 (p125 precursor) 介导的肝脏脂肪生成, 导致肝细胞肿胀和脂质沉积^[9]。另外, FoxO1、GSK3 β 在过度训练诱导肝脏脂代谢紊乱中亦有重要作用, 前者可抑制 SREBP1 介导的脂肪酸从头合成并促进脂肪酸分解, 后者可作为 Akt 下游重要靶点介导 mSREBP-1 蛋白酶体降解。有研究显示, 8 周离心、向心跑台过度训练均能增强肝脏 FoxO1 (Ser256) 和 p-GSK3 β (Ser9) 的磷酸化抑制, 导致 SREBP-1 介导的肝脏脂肪沉积^[9, 13]。但过度训练通过 FoxO1/SREBP-1、GSK3 β /SREBP-1 等通路导致肝脏脂肪沉积是否涉及炎症机制尚不明晰。

过度训练亦能通过炎症导致骨骼肌胰岛素信号转导障碍, 并降低肌糖原贮量。正常情况下, 胰岛素可与其受体结合, 激活胰岛素受体酪氨酸激酶 (Tyr-p), 导致胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 酪氨酸磷酸化, 随后激活 PI3K/Akt 通路, 促进 GLUT4 质膜易位诱导的葡萄糖摄取。但许多炎症信号蛋白, 如 IKK 激酶 (IKK kinase, IKK)、NF- κ B、SAPK/JNK、TNF- α 、IL-1 β 等, 均能通过刺激 p-IRS1 (Ser307) 磷酸化, 导致胰岛素信号转导受损, 表现为胰岛素刺激的葡萄糖摄取障碍, 并引发血糖紊乱。过度训练可增加骨骼肌 IL-6、TNF- α 、Myostatin 等蛋白质表达, 并诱发炎症诱导的骨骼肌胰岛素信号转导障碍, 导致胰岛素刺激的 GLUT4 质膜转位减少^[51]。Pereira 等^[4] 研究发现, 过度训练可增强趾长伸肌和比目鱼肌 p-IKK α/β (Ser180/181)、p-SAPK/JNK (Thr183/185)、p-NF- κ B p65 (Ser536)、TNF- α 等促炎因子表达, 促进 p-IRS1 (Ser307) 磷酸化, 抑制 p-IR β (Tyr1146)、p-Akt (Ser473) 磷酸化及 GLUT4 质膜定位, 提示其可通过炎症信号导致骨骼肌胰岛素信号转导障碍, 葡萄糖摄取下降, 力竭运动耐力和肌力降低^[4]。该团队^[57] 还发现, 有氧耐力训练可促进比目鱼肌 p-IR β (Tyr1146)、p-Akt (Ser473) 磷酸化, 抑制 p-IRS1 (Ser307) 磷酸化, 并增加趾长伸肌 p-IR β (Tyr1146) 磷酸化, 进而激活胰岛素信号转导通路, 增强力竭运动能力, 过度训练却可上调趾长伸肌和比目鱼肌 p-IKK α/β (Ser176/180)、p-SAPK/JNK (Thr183/185) 和 SOCS3 等促炎因子表达, 增强 p-IRS1 (Ser307) 磷酸化, 抑制 p-IR β (Tyr1146)、p-Akt (Ser473) 磷酸化, 进而损害骨骼肌胰岛素信号通路, 降低力竭运动能力, 该研究提示, 过度训练可通过炎症信号促发的 p-IRS1

(Ser307) 磷酸化, 导致骨骼肌胰岛素信号转导障碍, 降低葡萄糖转运效率, 减少肌糖原合成, 降低运动表现。但同时, 过度训练似乎并未引起胰岛素耐受力受损^[4, 57]。据此推测, 过度训练可能未对未训练骨骼肌、肝脏、心肌等组织的胰岛素信号通路造成损害, 而其在葡萄糖稳态调控中或许能发挥代偿作用。有证据显示, 过度训练不仅未诱发肝脏胰岛素信号转导障碍和胰岛素抵抗, 还能代偿激活肝脏胰岛素信号通路, 进而增加肝糖原含量^[13, 58]。例如, Da Rocha 等^[13] 研究发现, 8 周向心跑台过度训练不仅未影响肝脏 IL-6、IL-10、IL-15、TNF- α 、SOCS3、p-SAPK/JNK (Thr183/185) 等炎症因子表达, 还能促进 p-Akt (Ser473)、p-IRS1 (Ser307)、p-FoxO1 (Ser256)、p-GSK3 β (Ser9) 磷酸化, 进而激活肝脏胰岛素信号通路, 增强糖原合成酶 (glycogen synthase, GS) 活性, 增加肝糖原含量。而 8 周离心跑台过度训练虽能增加肝脏 IL-10、p-IKK α/β (Ser180/181)、p-SAPK/JNK (Thr183/185) 等炎症蛋白表达, 但并未影响 IL-6、IL-15、TNF- α 、SOCS3 等促炎因子表达, 且能促进 p-IR β (Tyr1146)、p-GSK3 β (Ser9)、p-FoxO1 (Ser256)、p-S6K1 (Thr389) 磷酸化, 进而激活肝脏胰岛素信号通路, 增强 GS 活性, 增加肝糖原含量^[13]。另外, 过度训练还能代偿增加左心室糖原含量, 这与其促进心肌 p-IR β (Tyr1146)、p-Akt (Ser473) 磷酸化及 GLUT4 质膜定位, 进而增强心肌胰岛素信号转导有关^[18], 提示: 过度训练促进肝脏/心肌胰岛素信号转导增强及糖原含量增加, 可能是其通过炎症导致骨骼肌胰岛素信号转导障碍及肌糖原耗竭时维持葡萄糖稳态的代偿调节机制。

综上, 过度训练不仅能扰乱促炎抗炎动态平衡机制, 导致骨骼肌、肝脏、心脏、海马、脾脏等多器官组织结构功能异常, 还能通过炎症机制导致心脏病理性肥大、肝脏脂肪沉积、骨骼肌胰岛素信号转导机制障碍及肌糖原耗竭等更严重的显性健康损害 (图 3)。

2.4 内质网应激

内质网应激是内外源应激诱发内质网折叠与修饰功能受损, 大量未/错误折叠蛋白在内质网腔异常累聚, 致使内质网稳态失衡的一种状态。细胞为应对异常聚积蛋白而驱动未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 以缓解蛋白质折叠压力。UPR 涉及 GRP78/Bip 和 3 种跨膜传感器: 肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme 1,

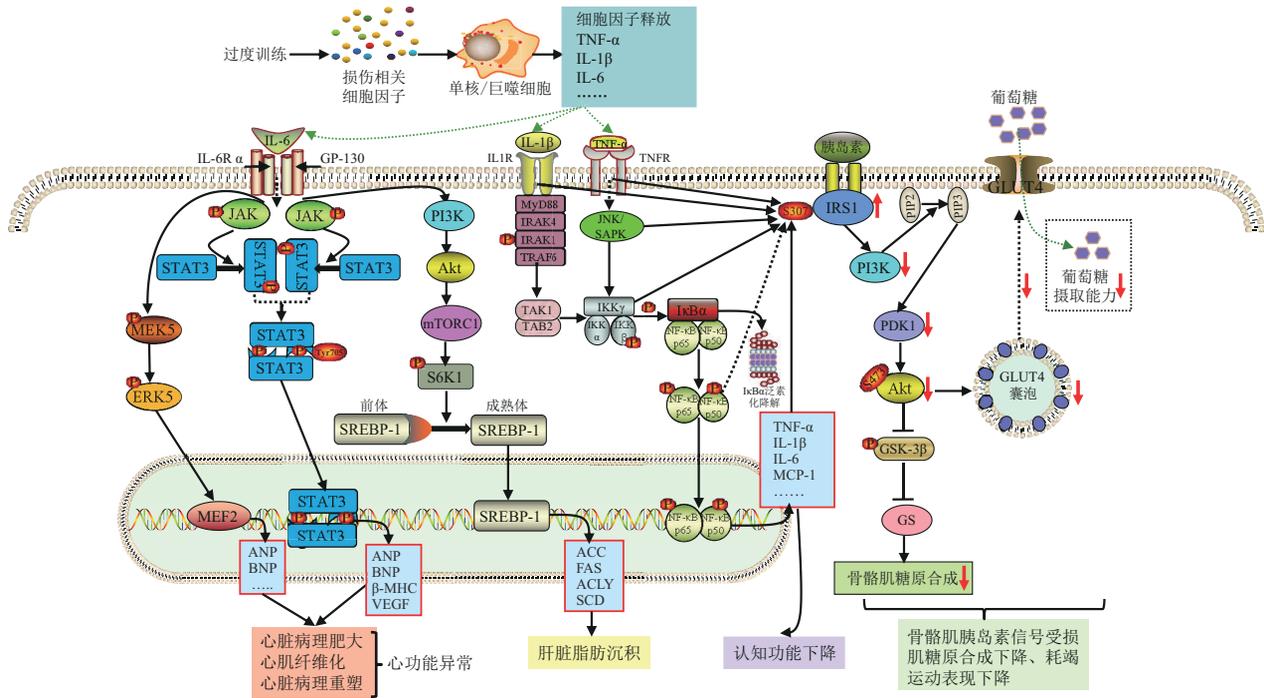


Fig. 3 The inflammatory signal mechanism of health damage caused by overtraining

图3 过度训练导致机体健康受损的炎症信号机制

IRE1)、双链RNA依赖蛋白激酶样ER激酶 (PER-like ER kinase, PERK)、ATF6等。正常情况下, 3种跨膜传感器与GRP78/Bip结合而保持弱活性。内质网应激下, IRE1剪切X盒结合蛋白1 (X-box binding protein-1, XBP1) 前体 mRNA, 翻译出具有转录活性的XBP1s, PERK磷酸化真核起始因子2α (eukaryotic initiation factor 2α, eIF2α), 随后促进活化转录因子4 (activating transcription factor 4, ATF4) 及C/EBP同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 表达, ATF6被切割后产生成熟转录因子ATF6f, 促进GRP78、CHOP、ERAD等基因转录^[59]。一般而言, 适度内质网应激是细胞应对内外源应激的一种内在保护机制, 但过度内质网应激则可能导致凋亡和坏死等病理变化。

当训练强度或训练量过大导致过度疲劳且长期恢复不足时, 可产生过度训练诱发的病理性内质网应激, 这可能是通过炎症机制来实现的。Pereira等^[5]研究认为, 过度训练可增加趾长伸肌Bip、ATF6、p-IRE1 (Ser734)、p-PERK (Thr981)、p-eIF2α (Ser52) 及比目鱼肌p-IRE1 (Ser734)、p-PERK (Thr981)、p-eIF2α (Ser52) 等蛋白质表达, 进而诱发剧烈内质网应激, 降低力竭运动耐

力, 且恢复2周后, 趾长伸肌和比目鱼肌Bip、p-IRE1 (Ser734)、p-PERK (Thr981)、p-eIF2α (Ser52) 蛋白表达仍较高^[5]。该团队认为, 这与骨骼肌IL-6、TNF-α等炎症信号增强有关^[5, 51]。这提示: 过度训练可通过炎症激活骨骼肌Bip/PERK/eIF2α、Bip/ATF6和Bip/IRE1等通路, 诱发剧烈内质网应激, 降低运动表现。但由于恢复2周后骨骼肌内质网应激仍未恢复常态, 故过度训练所致骨骼肌内质网应激可能是一种过度激活的病理性应激。下丘脑作为支配食欲的神经中枢, 亦能在过度训练刺激下产生剧烈内质网应激, 导致食欲减退和体重下降, 这很可能与下丘脑暂时高水平炎症有关。Pinto等^[60]研究发现, 过度训练可增加下丘脑BiP、p-IRE1 (Ser724)、p-PERK (Thr981)、p-eIF2α (Ser52)、ATF6、GRP-94等所有内质网应激蛋白表达, 进而导致摄食量减少和体重下降。且训练恢复2周后, 下丘脑Bip、ATF6、p-PERK (Thr981)、p-eIF2α (Ser52) 等蛋白质表达仍较高, 其体重和摄食量逐渐趋于正常^[61]。并认为, 这与过度训练诱导血清IL-1β、IL-6、TNF-α及下丘脑IL-1β、TNF-α、SOCS3、p-SAPK/JNK等炎症因子过表达有关^[21]。提示, 过度训练可通过炎症诱发过度激

活的剧烈内质网应激，降低食欲及体重。然而，炎症与内质网应激的交互关系并非线性的、单向的。内质网应激亦能通过 IRE1 α 、PERK、ATF6 α 等跨膜感受器促发炎症信号级联激活，进而可能导致更严重的健康损害。IRE1 α 可募集肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2, TRAF2) 与 ASK1 形成复合物，进而促进 NF- κ B 核转位，引起 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MCP-1 表达；IRE1 α /TRAF2/ASK1 复合物还可直接激活 IKK，进而磷酸化 I κ B α ，促进 NF- κ B 核转位及下游炎症因子表达 [62]。PERK 可通过调节其下游 eIF2 α 降低 I κ B α 水平，进而促进 NF- κ B 转位入核；ATF6f 可通过磷酸化 Akt 正性控制 NF- κ B 活化，引起促炎因子分泌 [62]。据此，过度训练在通过炎症诱导内质网应激的同时，或许更能通过正反馈机制产生炎症信号级联激活，进而产生更严重健康损害，但其尚需实验证实。

过度训练还能通过控制 ATF6/SREBPs 通路，导致肝脏脂肪沉积。ATF6 作为内质网应激的关键蛋白，可抑制 SREBPs 转录活性，进而减少肝脏脂质储存。据报道，RNAi 沉默肝细胞 ATF6 可促进 SREBP-1c 表达，导致肝细胞脂肪变性 [63]。ATF6 $\alpha^{-/-}$ 高脂小鼠肝脏 G6Pase 及脂代谢相关基因 *SREBP-1c*、*PPAR- γ* mRNA 表达明显增加，并伴肝

脏甘油三酯升高，脂肪肝程度加重 [64]。ATF6 还能在组蛋白去乙酰基酶 1 (histone deacetylase-1, HDAC1) 协同下，与 SREBP-2 形成复合物并抑制其转录活性，减少肝细胞脂肪生成 [65]，提示 ATF6/SREBPs 通路在肝脏脂肪沉积过程中具有重要作用。据报道，8 周离心、向心跑台过度训练均能抑制肝脏 ATF6 蛋白表达，进而促进 SREBP-1 及其转录控制的脂质合成，导致肝脏脂肪异常沉积 [9, 11]。但过度训练通过控制肝脏 ATF6/SREBP-1 通路导致肝脏脂肪沉积是否涉及慢性炎症目前并未明晰。据报道，ATF6 可通过抑制 Akt/GSK3 β 和增强 NF- κ B 信号，上调后者转录控制的 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 等促炎因子表达 [62, 66]。但干扰 ATF6 则可降低 p53、IL-6、IL-1 β 表达，抑制细胞凋亡和炎症 [67]。据此，过度训练或许亦能通过 ATF6/炎症/SREBP-1s 通路导致肝脏脂肪沉积，但其亦需强有力实验论证。

综上所述，过度训练可通过炎症机制产生过度激活的病理性内质网应激，导致运动表现下降、食欲减退和体重降低等多种健康损害 (图 4)。而其在通过炎症诱导内质网应激的同时，是否能通过正反馈机制产生炎症信号级联激活，进而加剧这种健康损害尚待进一步证实。

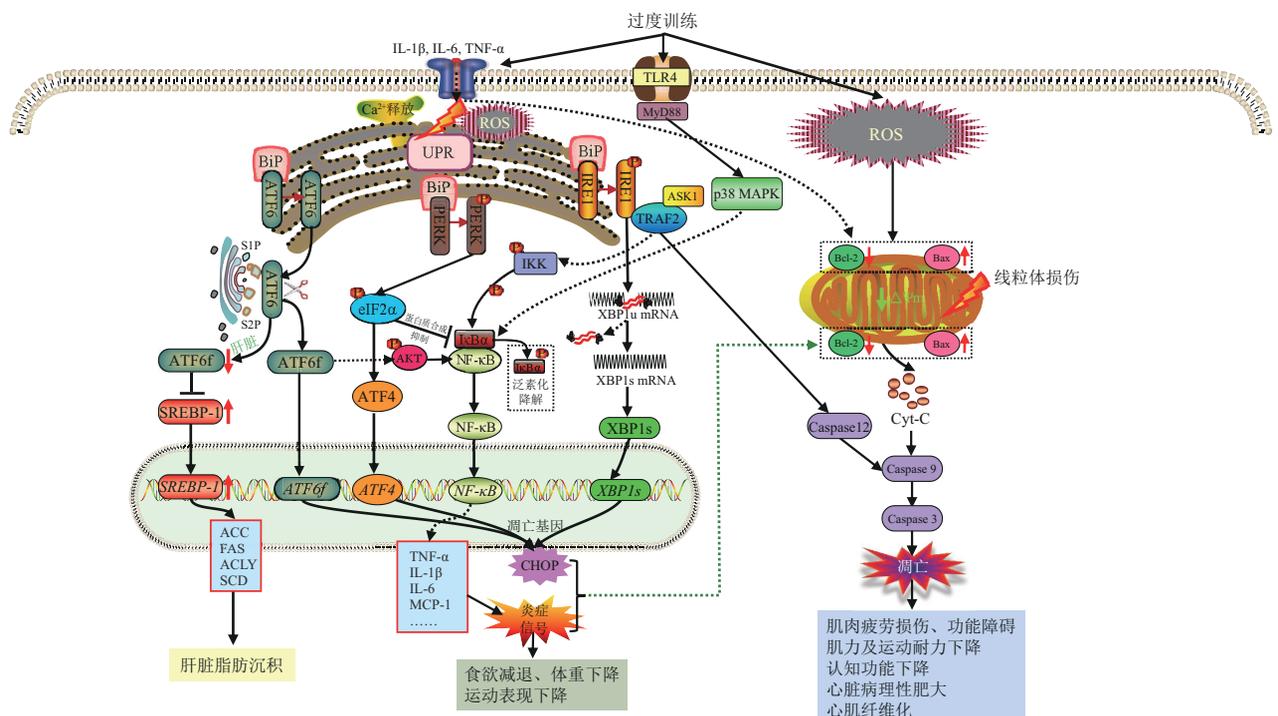


Fig. 4 The endoplasmic reticulum stress and apoptosis mechanisms of health damage caused by overtraining

图4 过度训练导致机体健康受损的内质网应激与细胞凋亡机制

2.5 细胞凋亡

细胞凋亡是细胞在内外源生理或病理刺激下, 为维护内环境稳态, 由基因控制的细胞自主有序死亡。其主要包括死亡受体凋亡、线粒体凋亡和内质网应激性凋亡等。适度运动介导的凋亡可通过特异性清除衰老、多余与功能失调细胞, 有效维持细胞代谢稳态, 过度训练、持续力竭训练介导的凋亡则诱发多器官、组织与系统功能障碍或衰竭, 导致严重健康损害。

过度训练作为一种重要的病理性刺激方式, 可通过氧化应激诱导线粒体介导的细胞过度凋亡, 诱发严重健康损害。Liu等^[20]建立5周游泳过度训练大鼠模型, 发现其可诱发海马氧化与抗氧化系统失衡, 并分别促进Bax及抑制Bcl-2蛋白表达, 降低Bcl-2/Bax比率, 增加CA1区Caspase 3阳性细胞数量及TUNEL阳性细胞比例及凋亡所致神经元丢失和结构损伤, 并增强衰老相关蛋白p21、Rb表达及衰老标志物SA- β -gal活性, 进而促发氧化应激介导的海马凋亡和衰老, 导致认知功能障碍及运动表现下降。Kartiko等^[68]研究发现, 长期游泳过度训练可增加大鼠血清MDA含量和蛋白酶活性, 增强肾衰老标志物p16^{INK4a}表达, 并诱导肾细胞凋亡, 导致肾损伤与衰老。Zhang等^[26]建立6周递增负荷游泳过度训练模型, 发现其可抑制骨骼肌Keap1/Nrf2/HO-1-NQO1抗氧化防御通路, 引起氧化还原失衡, 并促进Bax、Caspase 3及抑制Bcl-2蛋白表达, 进而促发氧化应激介导的凋亡, 导致骨骼肌损伤疲劳。另外, 过度训练还能通过炎症诱导线粒体介导的细胞过度凋亡, 进而导致健康损害。Ho等^[15]研究发现, 12周过度耐力训练可增强大鼠左心室IL6/STAT3炎症信号, 上调Cyt-C、cleaved-Caspase 3、PARP等促凋亡蛋白表达, 抑制Bcl-2表达, 并激活FGF2-ERK1/2-uPA-MMP9/2等心肌纤维化通路, 导致心脏病理肥大、心室功能障碍和心衰风险增加。Morais等^[69]研究发现, 过度训练可增加血清IL-6、IL-1 β 水平及骨骼肌IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子表达, 上调软骨细胞MMP-3、Adamts-5、cleaved-Caspase 3蛋白表达, 降低PRG-4分泌及其关节润滑功能, 促发膝骨关节炎早期发作, 该研究提示, 过度训练所致炎症可通过降解酶激活和细胞凋亡, 导致膝骨关节炎早期发作。胡戈等^[54]研究发现, 过度训练可激活脾脏TLR4-p38 MAPK/NF- κ B通路, 促进TNF- α 、IL-6分泌, 抑制IL-10分泌, 导致“促炎-抗炎”平衡机制失衡, 并

激活Bax/Bcl-2凋亡通路, 导致脾脏结构功能损伤。Xia等^[70]建立8周递增负荷过度训练大鼠模型, 发现其可激活骨骼肌氧化应激和脂多糖-TLR4/MyD88/NF- κ B炎症通路, 促进TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子表达, 增加Bax/Bcl-2比率及cleaved-Caspase 9/3等凋亡蛋白表达, 进而诱发凋亡所致骨骼肌损伤。以上研究提示, 氧化应激和炎症均是过度训练通过线粒体介导的细胞凋亡导致健康损害的关键病理机制。

内质网应激介导的凋亡(如Caspase 12、CHOP等凋亡通路)亦可能是过度训练诱导凋亡的重要表现形式。Caspase 12(含其同源蛋白Caspase 4)是位于内质网膜的重要凋亡蛋白。正常情况下, Caspase 12与TRAF2结合而活性较弱; 严重内质网应激时, Caspase 12与TRAF2解离并被激活, 随后活化Caspase 9并诱导Caspase 3等凋亡效应酶, 导致内质网应激性凋亡。CHOP亦是控制内质网应激性凋亡的重要转录因子。PERK/eIF2 α /ATF4、IRE1/XBP1、ATF6等内质网应激信号均能激活CHOP, 并至少通过三条路径导致内质网应激性凋亡: a. 诱导Bcl-2表达下调及Bax/Bak比率上调, 诱导凋亡; b. 上调tribbles同源蛋白3(tribbles homolog 3, TRB3)表达, 阻止Akt磷酸化及其对Bcl-2的作用, 促进凋亡; c. 增强ERO1 α -IP3R-Ca²⁺-CaMKII信号, 导致ROS大量产生, 引发凋亡^[59]。但Pinto等^[60]研究发现, 8周离心、向心及水平跑等过度训练在通过下丘脑Bip介导的内质网应激导致食欲减退和体重下降的同时, 并未影响Caspase 4、Caspase 12等凋亡蛋白表达, 亦未诱发内质网应激性凋亡。该团队^[11]还发现, 8周离心、向心及水平跑等过度训练对肝脏和心脏CHOP、Caspase 4、cleaved-Caspase 12、p-Bax(Ser184)、p-TRAF2(Ser11)等凋亡蛋白表达均无显著影响, 也未诱导内质网应激性凋亡。但同时指出, 若过度训练导致内质网应激进行性加重, 则很可能诱发Caspase 4/12介导的内质网应激性凋亡^[60]。尽管如此, 目前尚缺少过度训练诱导内质网应激性凋亡的最直接证据。

综上所述, 过度训练可通过氧化应激与炎症反应等核心机制促发Caspases级联反应介导的线粒体凋亡, 导致骨骼肌损伤疲劳、运动表现下降、认知功能障碍和心脏病理重塑等诸多健康损害。而过度训练能否通过Caspase 12、CHOP等凋亡通路促发内质网应激性凋亡并最终损害健康尚需实验论

证(图4)。

3 不同药物对过度训练及其健康损害的干预疗效与机制

尽管过度训练的关键应对策略是科学规划训练周期中的训练强度、训练量及合理安排恢复期,但多种抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗衰老等药物在防范过度训练发生及抑制外周组织病理改变与功能损害、肌肉萎缩及肌力下降、运动耐力降低、骨骼肌慢性疲劳损伤、认知功能受损、心脏病理肥大、心肌纤维化和肝损伤等健康损害方面亦有不可或缺的重要作用。

姜黄素(curcumin)、虾青素(astaxanthin)、低聚原花青素(oligomeric proanthocyanidins)等抗炎抗氧化剂在抑制过度训练所致骨骼肌、脾脏、肾脏等组织病理改变与功能损伤方面有重要作用。姜黄素、虾青素能上调Nrf2/HO-1抗氧化通路,阻止Bcl-2/Bax凋亡信号过度激活,抑制脾脏、骨骼肌和肾脏结构功能紊乱^[23-25, 71]。姜黄素、低聚原花青素能下调骨骼肌p38 MAPK信号通路,增强抗氧化防御能力,抑制过度训练所致骨骼肌结构功能紊乱及氧化损伤疲劳^[33-35]。姜黄素、低聚原花青素还能抑制脾脏TLR4/p38 MAPK/NF- κ B炎症信号通路,降低炎症因子过度表达及凋亡,抑制脾脏结构功能紊乱^[53-54]。另外,水飞蓟宾(Silibinin)、玫瑰茄(*Hibiscus sabdariffa*)、达沙替尼(Dasatinib)与槲皮素(Quercetin)在抑制过度训练所致认知功能减退(学习记忆下降)方面具有积极作用。水飞蓟宾可抑制海马氧化应激,减弱Bcl-2/Bax凋亡信号及p21/Rb衰老信号,减少凋亡所致海马神经元丢失及衰老细胞数量,抑制过度训练所致学习记忆能力下降^[20]。抗衰老药物达沙替尼与槲皮素联合干预可通过抑制海马衰老相关蛋白p53、p21表达及SA- β -gal活性,减少凋亡所致海马神经元丢失,抑制过度训练所致学习记忆功能受损及力竭表现下降^[72]。玫瑰茄作为有效的抗炎物质,可维持过度训练大鼠血浆和海马IL-1 β /IL-1ra比例,抑制其空间记忆巩固能力受损^[19]。羟基酪醇(hydroxytyrosol)、复合益生菌(complex probiotics)、黄芪多糖(Astragalus polysaccharides)、维生素D(vitamin D)在抑制过度训练所致骨骼肌慢性疲劳损伤、肌肉萎缩与肌力降低、运动耐力下降等方面均有良好疗效。羟基酪醇可抑制骨骼肌p-ERK1/2、p-JNK、p53、p21、

MnSOD等氧化蛋白表达,增强PGC-1 α 和复合物I、II等线粒体生物发生蛋白表达,抑制Drp1分裂蛋白表达及Atg7、Beclin1、LC3B等自噬蛋白过度激活,下调*atrogen-1*、*MuRF1*等肌萎缩基因表达,并通过促进线粒体合成、抑制线粒体分裂及自噬过度等线粒体质量重塑机制,增强抗氧化防御能力,抑制过度训练所致肌肉萎缩及损伤疲劳、运动耐力下降及免疫功能降低^[8]。复合益生菌可通过保护肠黏膜屏障,抑制内毒素流出,减弱TLR4/NF- κ B炎症信号,下调骨骼肌TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子表达,增强抗炎抗氧化能力,减轻过度训练所致肌肉炎症和氧化状态,抑制肌肉损伤与功能障碍^[70],这提示,服用益生菌改善肠道微生物群是防范过度训练所致肌肉功能障碍的关键营养干预靶点及健康营养策略。黄芪多糖可抑制骨骼肌p53、MnSOD等氧化蛋白表达,激活SIRT1/PGC-1 α 信号轴,促进*MFN1/2*及抑制*DRP1*基因表达,降低LC3II/I酯化率及增强p62表达,进而促进线粒体合成与融合,抑制线粒体分裂及细胞/线粒体自噬过度,改善线粒体质量控制,抑制骨骼肌慢性疲劳、肌力及力竭运动耐力下降^[2]。充足的维生素D补充可抑制过度训练所致骨骼肌萎缩,肌力、运动耐力及认知功能下降,这与其增加血浆合成代谢相关肌肉因子IL-15及抗炎的Th2淋巴细胞,促进肱三头肌成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)及抑制骨织素(osteocrin, OSTN)表达,进而改善胰岛素敏感性及葡萄糖和脂肪酸氧化能力有关^[73]。黄芪多糖、司美格鲁肽(Semaglutide)、法舒地尔(Fasudil)在抑制过度训练所致心脏病理重塑方面有重要作用。黄芪多糖^[46]、司美格鲁肽^[17]等均能激活心肌AMPK/自噬信号,抑制ROS及炎症信号,减轻过度训练所致心肌损伤及心肌脂肪沉积。法舒地尔可抑制左心室IL-6/STAT3-MEK5-ERK5、CaN-NFATc3、JNK-p38 MAPK所致病理肥大通路及FGF2-ERK1/2-uPA-MMP9/2心肌纤维化通路,抑制Bcl-2-CytC-Caspase 3凋亡信号,抑制过度训练所致心脏病理性肥大、心肌凋亡及纤维化^[15]。另外,雷帕霉素(Rapamycin)可抑制肝脏IL-6炎症信号,增加LC3II/LC3I酯化率及降低P62表达,进而增强自噬活性,减轻过度训练所致肝损伤,但在改善肝脏脂肪沉积及运动表现方面效果不显著^[12, 74]。

由此可知,不同药物均能通过抑制氧化应激、炎症反应、线粒体质量控制失衡和细胞凋亡等内在

机制, 防范过度训练所致多种健康损害 (表1)。其中, 抑制氧化应激和炎症反应是其发挥作用的中心机制。但需指出的是, 目前研究尚缺乏对内质网

应激的关注。另外, 白藜芦醇、生酮饮食、红景天苷和线粒体营养素等药物或新疗法的干预疗效及作用机制尚知之甚少。

Table 1 The effects and mechanisms of different drugs on overtraining and its health damage

表1 不同药物对过度训练及其健康损害的干预疗效与机制

机制学说	实验对象	过度训练模型	健康危害	干预药物及剂量	干预后指标变化	干预疗效	文献
氧化应激、炎症、凋亡	雄性Wistar大鼠	8周递增负荷游泳过度训练	骨骼肌/脾脏病理改变与功能损伤	姜黄素 (200 mg/kg, 体积5 ml/kg, 训练前1 h灌胃)	血清及脾脏NF- κ B \downarrow 、TNF- α \downarrow 、IL-6 \downarrow 、IL-10 \uparrow 、脾脏单核细胞TLR4 \downarrow 、p-p38 MAPK \downarrow ; 骨骼肌及脾脏Bcl-2 \uparrow 、Bax \downarrow 、Bcl-2/Bax \uparrow 、Nrf2 \uparrow 、HO-1 \uparrow 、SOD \uparrow 、MDA \downarrow	抑制脾脏炎症及骨骼肌/脾脏氧化应激和凋亡, 改善骨骼肌/脾脏结构功能	[24, 53, 71]
氧化应激、炎症、凋亡	雄性Wistar大鼠	6周递增负荷过度训练 (跑台、游泳)	骨骼肌/脾脏病理改变与功能损伤	低聚原花青素 (150 mg/(kg·d), 体积5 ml/kg, 训练前1 h灌胃)	骨骼肌SOD \uparrow 、MDA \downarrow 、3-NT \downarrow 、8-OHdG \downarrow 、p-p38 MAPK \downarrow ; 脾脏Bcl-2 \uparrow 、Bax \downarrow 、Bcl-2/Bax \uparrow 、p-p38 MAPK \downarrow 、NF- κ B \downarrow 、脾脏单核细胞TLR4 \downarrow 、TNF- α \downarrow 、IL-6 \downarrow 、IL-10 \uparrow	抑制骨骼肌氧化应激及脾脏炎症和凋亡, 减轻骨骼肌/脾脏病理改变与功能受损	[35, 54]
氧化应激、炎症	雄性SD大鼠	8周递增负荷跑台过度训练	骨骼肌损伤	复合益生菌 (4.0 \times 10 ⁹ CFU/(ml·d), 训练前1 h灌胃)	比目鱼肌TNF- α \downarrow 、IL-1 β \downarrow 、TLR4 \downarrow 、MyD88 \downarrow 、p-P65/P65 \downarrow 、T-AOC \uparrow 、GSH-Px \uparrow 、MDA \downarrow	抑制氧化应激及炎症, 减轻骨骼肌损伤	[70]
炎症	雄性C57BL/6小鼠	16周离心跑台过度训练	肌萎缩 \uparrow 、握力 \downarrow 、运动耐力 \downarrow 、认知功能 \downarrow	维生素D (37.5 IU或1 μ g/d)	血浆IL-15 \uparrow 、Th2淋巴细胞Th1/Th2 \downarrow ; 肱三头肌FGF21 \uparrow 、OSTN \downarrow	抑制炎症, 改善糖脂代谢, 抑制肌萎缩及肌力、运动耐力、认知功能下降	[73]
氧化应激、线粒体质量控制	雄性SD大鼠	8周跑台过度训练	肌萎缩及损伤疲劳 \uparrow 、运动耐力 \downarrow 、45 min灌胃) 肾功能及免疫功能 \downarrow	羟基酪醇 (25 mg/(kg·d), 训练前灌胃)	骨骼肌ERK1/2 \downarrow 、JNK \downarrow 、p53 \downarrow 、p21 \downarrow 、MnSOD \downarrow 、atrogen-1, MuRF1, FoxO3 mRNA \downarrow 、Atg7 \downarrow 、Beclin-1 \downarrow 、LC3B \downarrow 、PGC-1 α \uparrow 、复合物I/II \uparrow 、Mfn1/2 \uparrow 、DRP1 \downarrow	抑制氧化应激, 稳定线粒体质量控制, 改善肌萎缩及损伤疲劳、运动耐力、肾损伤及免疫功能	[8]
氧化应激、线粒体质量控制	雄性BALB/c小鼠	4周力竭游泳过度训练	骨骼肌慢性疲劳 \uparrow 、握力 \downarrow 、力竭运动耐力 \downarrow 、体重 \downarrow	黄芪多糖 (100 mg/(kg·d), 28 d, 8:00 am灌胃)	腓肠肌p53 \downarrow 、MnSOD \downarrow 、SIRT1 \uparrow 、PGC-1 α \uparrow 、MFN1/2 mRNA \uparrow 、DRP1 mRNA \downarrow 、LC3II/I \downarrow 、p62 \uparrow	抑制氧化应激, 改善线粒体质量控制, 缓解骨骼肌慢性疲劳, 抑制肌力、力竭耐力及体重下降	[2]
凋亡	雄性SD大鼠	5周游泳过度训练	学习记忆认知 \downarrow 、力竭表现 \downarrow 、体重 \downarrow	达沙替尼与槲皮素 (中剂量最佳, 5+ 50 mg/kg, 灌胃1次/周)	海马p53 \downarrow 、p21 \downarrow 、CA3区SA- β -gal \downarrow ; 海马衰老细胞cleaved-Caspase 3 \uparrow	抑制凋亡所致神经元丢失及海马衰老, 改善学习记忆认知及运动表现, 但未阻止体重下降	[72]
氧化应激、凋亡	雄性SD大鼠	5周游泳过度训练	学习记忆认知 \downarrow 、力竭表现 \downarrow 、体重 \downarrow	水飞蓟宾 (高剂量最佳, 100 mg/kg, 灌胃1次/d)	海马Bax \downarrow 、Bcl-2 \uparrow 、Bcl-2/Bax \uparrow 、CA1区Caspase 3 \downarrow 、p21 \downarrow 、Rb \downarrow 、CA3区SA- β -gal \downarrow 、MDA \downarrow 、CAT \uparrow	抑制氧化应激及凋亡所致神经元丢失与海马衰老, 改善学习记忆认知, 但未阻止体重及运动表现下降	[20]
炎症	雄性Wistar大鼠	11周递增负荷跑台过度训练	空间记忆巩固能力 \downarrow 、体重 \downarrow	玫瑰茄 (500 mg/kg, 5次/周, 训练前3 h灌胃)	血浆IL-1ra \uparrow 、IL-1 β /IL-1ra \downarrow	抑制系统炎症, 改善空间记忆巩固能力, 但未阻止体重下降	[19]

续表1

机制学说	实验对象	过度训练模型	健康危害	干预药物及剂量	干预后指标变化	干预疗效	文献
炎症、凋亡	雄性SD大鼠	12周跑台过度耐力训练	心脏病理肥大↑、心肌纤维化↑	法舒地尔 (15 mg/(kg·d), 腹腔注射)	左心室IL-6/STAT3-MEK5-ERK5 ↓、CaN ↓、p-NFATc3 ↓、p-p38 ↓、p-JNK1/2 ↓、ANP/BNP ↓、Bcl-2 ↑、Cyt-C ↓、cleaved-Caspase 3 ↓、FGF2-ERK1/2-uPA-MMP9/2 ↓	抑制炎症及凋亡, 抑制心脏病理肥大及心肌纤维化	[15]
炎症、自噬	雄性C57BL/6小鼠	8周离心跑台过度训练	肝脏脂肪沉积↑、肝损伤↑、运动表现↓	雷帕霉素 (5 d/周, 2.4 mg/kg, 后4周, 训练前1 h腹腔注射)	肝脏IL-6 ↓、LC3II/I ↑、SQSTM1 ↓、P70S6K (Thr389) ↓、FOXO1A (Ser256) ↑	抑制肝脏炎症, 增强自噬, 减轻肝损伤, 但未改善肝脏脂肪沉积及运动表现	[12, 74]

4 总结与展望

综上所述, 过度训练是训练负荷与身体机能不匹配且恢复期安排不合理, 引起疲劳连续过度堆积且超过机体所能承受的“度”, 进而诱发多组织、器官和系统功能紊乱的一种病理状态。过度训练可通过氧化应激、炎症反应、线粒体质量控制失调、内质网应激和细胞凋亡等内在机制导致运动表现下降、食欲减退、体重降低、肌肉疲劳损伤与功能障碍、肌肉萎缩、肌糖原耗竭、肝脏/心脏脂肪沉积、葡萄糖耐受力下降、心脏病理性肥大、运动性心律失常、心肌纤维化和认知功能减退等一系列严重生理、心理和功能后果, 导致机体健康损害。其中, 氧化应激和炎症反应是过度训练发生并导致健康受损的中心机制。尽管过度训练的防范策略主要为科学合理地规划与安排训练周期中的训练强度、训练量和恢复期, 以及早期精准评定与监控其身体机能状态, 但多种抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗衰老等药物在防范其发生及抑制其健康损害过程中亦有不可替代的积极作用 (图5)。

未来研究应重点关注以下问题。a. 细胞焦亡和铁死亡是近期运动科学领域的研究热点, 其在高强度运动导致健康受损中的作用已被证实。据报道, 高强度游泳运动可促进NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体介导的肠上皮细胞焦亡, 导致小肠糖吸收功能障碍^[75]。高强度运动训练可通过抑制Nrf2/铁蛋白重链 (ferritin heavy chain 1, FTH1) /谷胱甘肽过氧化物酶4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 轴而诱

导铁死亡, 导致肠道炎症和肠黏膜屏障功能障碍^[76]。但二者是否是过度训练发生并导致健康受损的新机制假说尚不明确。b. 肠道菌群失调在过度训练导致健康受损中亦有重要作用。4周高强度游泳过度训练不仅能损害小鼠免疫系统和能量代谢, 还能降低肠道菌群 α 、 β 多样性^[77]。过度训练还能通过肠道缺血、肠道屏障通透性增加和氧化应激升高而扰乱肠道微生物群稳态, 这将加剧炎症反应, 导致肌肉分解代谢增加及肌肉功能退化^[78]。因此, 今后应多关注过度训练的肠道菌群假说。c. 营养、理疗、心理、睡眠等干预手段或疗法均是防范过度训练发生并抑制其健康损害的重要策略, 但其干预机制却知之甚少, 有待进一步研究。d. 过度训练监控的生物标志物多为传统生理生化指标 (如血清睾酮、皮质醇、肌酸激酶、静息心率和心率变异性等), 存在监控因素单一、结果评价片面化等问题, 应多探寻新型候选标志物 (如血浆miRNAs、cfDNA等), 评估其能否纳入训练监控体系, 并建立更全面系统的综合诊断体系, 从多维度综合评价其机能状态及是否发生过度训练。e. 过度训练的发生机制并非单一的、彼此割裂的, 而是复杂的、相互交织成网络的, 今后应采用整合的思维与系统的研究方法 (如基因组学、表观遗传学、蛋白质组学和代谢组学等) 探讨过度训练发生并导致健康受损的复杂性及各机制假说间的交互联系。对上述有关问题的关注、探讨与解决, 将有助于进一步把握过度训练发生的特征、机制与规律, 并为运动员及其他运动参与者科学进行运动训练、提高训练效果、延长运动寿命、保持身心健康提供重要参考依据 (图5)。

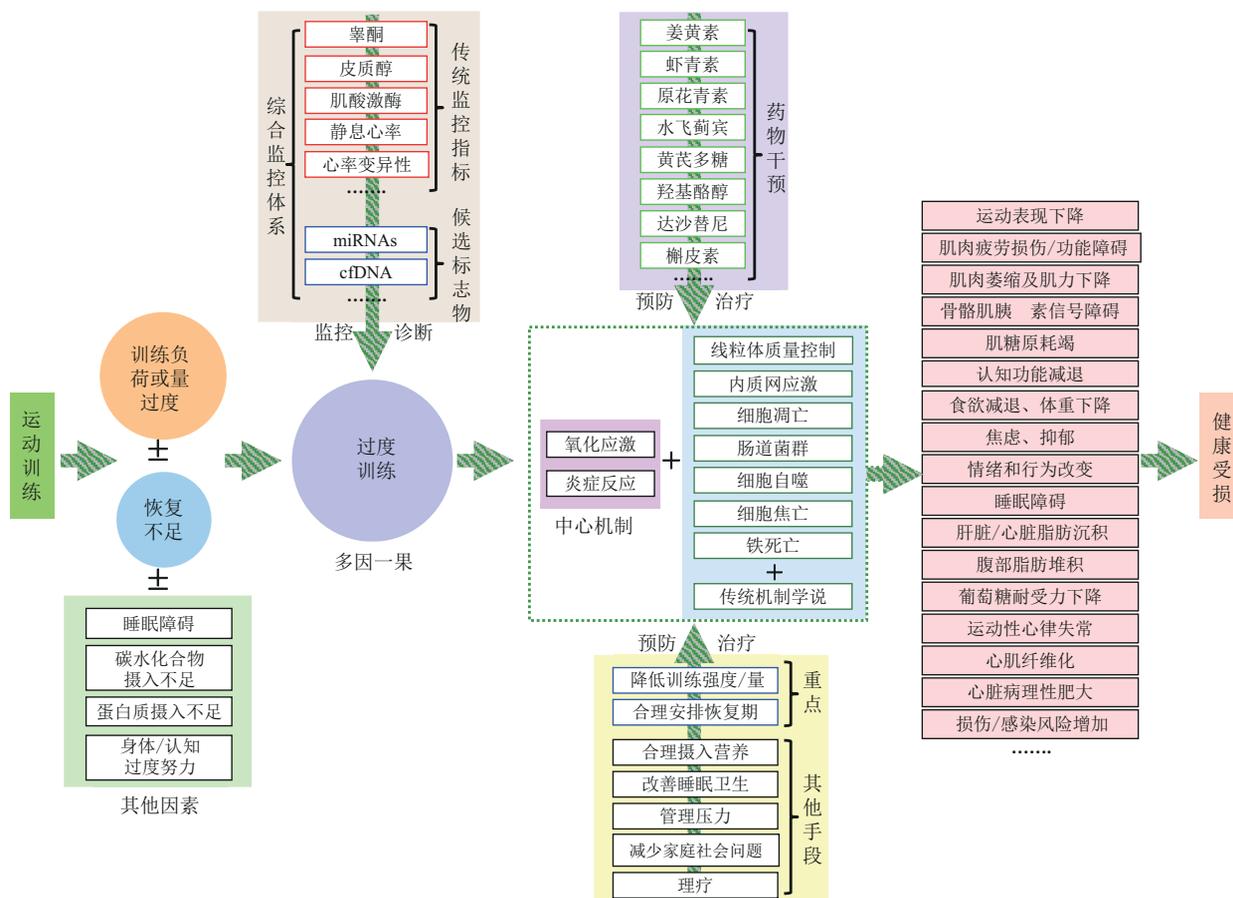


Fig. 5 The overall mechanism of health damage caused by overtraining and its monitoring and prevention system
图5 过度训练导致机体健康受损的整体机制及监控防治体系

参 考 文 献

[1] Sun C C, Zhou Z Q, Chen Z L, *et al.* Identification of potentially related genes and mechanisms involved in skeletal muscle atrophy induced by excessive exercise in zebrafish. *Biology (Basel)*, 2021, **10**(8): 761

[2] Huang Y F, Lu L, Zhu D J, *et al.* Effects of astragalus polysaccharides on dysfunction of mitochondrial dynamics induced by oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, **2016**:9573291

[3] Xu L, Zheng Y L, Yin X, *et al.* Excessive treadmill training enhances brain-specific microRNA-34a in the mouse hippocampus. *Front Mol Neurosci*, 2020, **13**: 7

[4] Pereira B C, Da Rocha A L, Pinto A P, *et al.* Excessive training impairs the insulin signal transduction in mice skeletal muscles. *J Endocrinol*, 2016, **230**(1): 93-104

[5] Pereira B C, Da Rocha A L, Pinto A P, *et al.* Excessive eccentric exercise-induced overtraining model leads to endoplasmic reticulum stress in mice skeletal muscles. *Life Sci*, 2016, **145**: 144-151

[6] Alves S R, Aguiar A F, Vechetti-Junior I J, *et al.* Resistance training with excessive training load and insufficient recovery alters skeletal muscle mass-related protein expression. *J Strength Cond Res*, 2014, **28**(8): 2338-2345

[7] Da Rocha A L, Pereira B C, Pauli J R, *et al.* Downhill running excessive training inhibits hypertrophy in mice skeletal muscles with different fiber type composition. *J Cell Physiol*, 2016, **231**(5): 1045-1056

[8] Feng Z, Bai L, Yan J, *et al.* Mitochondrial dynamic remodeling in strenuous exercise-induced muscle and mitochondrial dysfunction: regulatory effects of hydroxytyrosol. *Free Radic Biol Med*, 2011, **50**(10): 1437-1446

[9] Da Rocha A, Pinto A P, Teixeira G R, *et al.* Exhaustive training leads to hepatic fat accumulation. *J Cell Physiol*, 2017, **232**(8): 2094-2103

[10] Da Rocha A L, Pinto A P, Kohama E B, *et al.* The proinflammatory effects of chronic excessive exercise. *Cytokine*, 2019, **119**: 57-61

[11] Pinto A P, Da Rocha A L, Oliveira L, *et al.* Levels of hepatic activating transcription factor 6 and Caspase-3 are downregulated in mice after excessive training. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, **8**: 247

- [12] Pinto A P, Da Rocha A L, Teixeira G R, *et al.* Rapamycin did not prevent the excessive exercise-induced hepatic fat accumulation. *Life Sci*, 2022, **306**: 120800
- [13] Da Rocha A L, Pereira B C, Pauli J R, *et al.* Downhill running-based overtraining protocol improves hepatic insulin signaling pathway without concomitant decrease of inflammatory proteins. *PLoS One*, 2015, **10**(10): e140020
- [14] Da Rocha A L, Teixeira G R, Pinto A P, *et al.* Excessive training induces molecular signs of pathologic cardiac hypertrophy. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(11): 8850-8861
- [15] Ho T J, Huang C C, Huang C Y, *et al.* Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, protects against excessive endurance exercise training-induced cardiac hypertrophy, apoptosis and fibrosis in rats. *Eur J Appl Physiol*, 2012, **112**(8): 2943-2955
- [16] Yang J, Xu L, Yin X, *et al.* Excessive treadmill training produces different cardiac-related microRNA profiles in the left and right ventricles in mice. *Int J Sports Med*, 2022, **43**(3): 219-229
- [17] Li Q, Tuo X, Li B, *et al.* Semaglutide attenuates excessive exercise-induced myocardial injury through inhibiting oxidative stress and inflammation in rats. *Life Sci*, 2020, **250**: 117531
- [18] Oliveira L, de Moraes G P, Da R A, *et al.* Excessive treadmill training enhances the insulin signaling pathway and glycogen deposition in mice hearts. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(2): 1304-1317
- [19] Bayani G, Marpaung N, Simorangkir D, *et al.* Anti-inflammatory effects of *Hibiscus sabdariffa* Linn. on the IL-1beta/IL-1ra ratio in plasma and hippocampus of overtrained rats and correlation with spatial memory. *Kobe J Med Sci*, 2018, **64**(2): E73-E83
- [20] Liu B, Liu W, Liu P, *et al.* Silibinin alleviates the learning and memory defects in overtrained rats accompanying reduced neuronal apoptosis and senescence. *Neurochem Res*, 2019, **44**(8): 1818-1829
- [21] Pereira B C, Da Rocha A L, Pauli J R, *et al.* Excessive eccentric exercise leads to transitory hypothalamic inflammation, which may contribute to the low body weight gain and food intake in overtrained mice. *Neuroscience*, 2015, **311**: 231-242
- [22] Mallard A R, Spathis J G, Coombes J S. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) and exercise. *Free Radic Biol Med*, 2020, **160**: 471-479
- [23] 牛衍龙, 曹建民, 王祯, 等. 虾青素对大强度运动致大鼠骨骼肌氧化应激损伤及细胞凋亡的影响. *营养学报*, 2021, **43**(3): 274-278
Niu Y L, Cao J M, Wang Z, *et al.* *Acta Nutr Sin*, 2021, **43**(3): 274-278
- [24] 周海涛, 曹建民, 胡戈, 等. 姜黄素对过度训练致大鼠脾脏细胞凋亡的调控作用及其机制. *中国应用生理学杂志*, 2019, **35**(6): 501-506
Zhou H T, Cao J M, Hu G, *et al.* *Chin J Appl Physiol*, 2019, **35**(6): 501-506
- [25] 胡戈, 曹卉, 周海涛, 等. 姜黄素对过度训练大鼠肾脏细胞凋亡的调控作用及其机制. *中国应用生理学杂志*, 2018, **34**(6): 513-518
Hu G, Cao H, Zhou H T, *et al.* *Chin J Appl Physiol*, 2018, **34**(6): 513-518
- [26] Zhang X, Jing S, Lin H, *et al.* Anti-fatigue effect of anwulignan via the NRF2 and PGC-1alpha signaling pathway in mice. *Food Funct*, 2019, **10**(12): 7755-7766
- [27] Li N, Wen L, Wang F, *et al.* Alleviating effects of pea peptide on oxidative stress injury induced by lead in PC12 cells via Keap1/Nrf2/TXNIP signaling pathway. *Front Nutr*, 2022, **9**: 964938
- [28] Zhu D, Zhang X, Wang F, *et al.* Irisin rescues diabetic cardiac microvascular injury via ERK1/2/Nrf2/HO-1 mediated inhibition of oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, **183**: 109170
- [29] Joro R, Korkmaz A, Lakka T A, *et al.* Plasma irisin and its associations with oxidative stress in athletes suffering from overtraining syndrome. *Physiol Int*, 2020, **107**(4): 513-526
- [30] Holmstrom K M, Baird L, Zhang Y, *et al.* Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration. *Biol Open*, 2013, **2**(8): 761-770
- [31] Merry T L, Macrae C, Pham T, *et al.* Deficiency in ROS-sensing nuclear factor erythroid 2-like 2 causes altered glucose and lipid homeostasis following exercise training. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, **318**(2): C337-C345
- [32] Flockhart M, Nilsson L C, Tais S, *et al.* Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab*, 2021, **33**(5): 957-970
- [33] 杨栋, 莫中成. 姜黄素对过度训练大鼠骨骼肌p38 MAPK的表达及抗氧化能力的影响. *中国体育科技*, 2019, **55**(2): 76-80
Yang D, Mo Z C. *China Sport Sci Tech*, 2019, **55**(2): 76-80
- [34] 李影, 郭标. 姜黄素改善过度训练所致的骨骼肌氧化应激损伤及运动疲劳的研究. *中国临床药理学杂志*, 2019, **35**(22): 2887-2889
Li Y, Guo B. *Chin J Clin Pharm*, 2019, **35**(22): 2887-2889
- [35] 周海涛, 曹建民, 胡戈, 等. 低聚原花青素对过度训练大鼠骨骼肌损伤的保护作用机制. *生命科学研究*, 2021, **25**(1): 24-30
Zhou H T, Cao J M, Hu G, *et al.* *Life Sci Res*, 2021, **25**(1): 24-30
- [36] Dong J, Chen P, Wang R, *et al.* NADPH oxidase: a target for the modulation of the excessive oxidase damage induced by overtraining in rat neutrophils. *Int J Biol Sci*, 2011, **7**(6): 881-891
- [37] Pereira B C, Pauli J R, Antunes L M, *et al.* Overtraining is associated with DNA damage in blood and skeletal muscle cells of Swiss mice. *BMC Physiol*, 2013, **13**: 11
- [38] Yin L, Guo Z, Wang T, *et al.* Increase of circulating cfDNA by chronic training or overtraining in human and rat and its possible mechanisms. *Sci Sports*, 2022, **37**(1): 58-67
- [39] Ogonovszky H, Sasvari M, Dosek A, *et al.* The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Can J Appl Physiol*, 2005, **30**(2): 186-195
- [40] Fatouros I G, Destouni A, Margonis K, *et al.* Cell-free plasma DNA as a novel marker of aseptic inflammation severity related to exercise overtraining. *Clin Chem*, 2006, **52**(9): 1820-1824
- [41] Oliveira A N, Richards B J, Slavin M, *et al.* Exercise is muscle mitochondrial medicine. *Exerc Sport Sci Rev*, 2021, **49**(2): 67-76

- [42] Santoso D, Qibtiyah M, Andraini T, *et al.* Effect of hibiscus sabdariffa linn methanolic extract on heart hypertrophy index and PGC-1 α in overtrained rat. *Int J Appl Pharm*, 2019, **11**(6): 46-49
- [43] Memme J M, Erlich A T, Phukan G, *et al.* Exercise and mitochondrial health. *J Physiol*, 2021, **599**(3): 803-817
- [44] 孙云彦, 殷红. 羟基酪醇对过度训练大鼠心肌线粒体动力学蛋白及自噬水平的影响. *山东体育学院学报*, 2014, **30**(3): 51-56
Sun YY, Yin H. *J Shandong Sport Univ*, 2014, **30**(3): 51-56
- [45] Pickles S, Vigie P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*, 2018, **28**(4): R170-R185
- [46] Tuo X, Deng Z, Huang G, *et al.* Astragalus polysaccharide attenuates overexercise-induced myocardial injury via activating AMPK signaling pathway to suppress inflammation and oxidative stress. *An Acad Bras Cienc*, 2021, **94**(1): e20210314
- [47] Da Rocha A L, Pinto A P, Morais G P, *et al.* Moderate, but not excessive, training attenuates autophagy machinery in metabolic tissues. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**: 8416
- [48] Smith L L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress?. *Med Sci Sports Exerc*, 2000, **32**(2): 317-331
- [49] Smith L L. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome?. *J Strength Cond Res*, 2004, **18**(1): 185-193
- [50] Gholamnezhad Z, Boskabady M H, Hosseini M, *et al.* Evaluation of immune response after moderate and overtraining exercise in wistar rat. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, **17**(1): 1-8
- [51] Pereira B C, Pauli J R, de Souza C T, *et al.* Nonfunctional overreaching leads to inflammation and myostatin upregulation in swiss mice. *Int J Sports Med*, 2014, **35**(2): 139-146
- [52] Jahangiri Z, Gholamnezhad Z, Hosseini M, *et al.* The effects of moderate exercise and overtraining on learning and memory, hippocampal inflammatory cytokine levels, and brain oxidative stress markers in rats. *J Physiol Sci*, 2019, **69**(6): 993-1004
- [53] 王品, 曹建民, 胡戈, 等. 姜黄素对过度训练大鼠脾脏炎症反应的调控作用及其机制. *中国应用生理学杂志*, 2021, **37**(3): 281-286
Wang P, Cao J M, Hu G, *et al.* *Chin J Appl Physiol*, 2021, **37**(3): 281-286
- [54] 胡戈, 曹建民, 秦菲, 等. 低聚原花青素调控TLR4/p38 MAPK/NF- κ B信号通路相关蛋白质表达保护过度训练大鼠脾脏的作用机制. *营养学报*, 2020, **42**(5): 479-484
Hu G, Cao J M, Qin F, *et al.* *Acta Nutr Sin*, 2020, **42**(5): 479-484
- [55] Zhao L, Cheng G, Jin R, *et al.* Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. *Circ Res*, 2016, **118**(12): 1918-1929
- [56] Li S, Ogawa W, Emi A, *et al.* Role of S6K1 in regulation of SREBP1c expression in the liver. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, **412**(2): 197-202
- [57] Pereira B C, Pauli J R, De Souza C T, *et al.* Eccentric exercise leads to performance decrease and insulin signaling impairment. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, **46**(4): 686-694
- [58] Chung Y, Hsiao Y T, Huang W C. Physiological and psychological effects of treadmill overtraining implementation. *Biology (Basel)*, 2021, **10**(6): 515
- [59] Liu Y, Chen D Q, Han J X, *et al.* A review of traditional Chinese medicine in treating renal interstitial fibrosis via endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. *Biomed Res Int*, 2021, **2021**: 6667791
- [60] Pinto A P, Da Rocha A L, Pereira B C, *et al.* Excessive training is associated with endoplasmic reticulum stress but not apoptosis in the hypothalamus of mice. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2017, **42**(4): 354-360
- [61] Pinto A P, Oliveira L C, Da Rocha A L, *et al.* Hypothalamic endoplasmic reticulum stress of overtrained mice after recovery. *Motriz Rio Claro*, 2017, **23**: e101605
- [62] Chipurupalli S, Samavedam U, Robinson N. Crosstalk between ER stress, autophagy and inflammation. *Front Med (Lausanne)*, 2021, **8**: 758311
- [63] Zhang Z, Li B, Meng X, *et al.* Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep*, 2016, **6**: 20848
- [64] Usui M, Yamaguchi S, Tanji Y, *et al.* Atf6 α -null mice are glucose intolerant due to pancreatic beta-cell failure on a high-fat diet but partially resistant to diet-induced insulin resistance. *Metabolism*, 2012, **61**(8): 1118-1128
- [65] Zeng L, Lu M, Mori K, *et al.* ATF6 modulates SREBP2-mediated lipogenesis. *EMBO J*, 2004, **23**(4): 950-958
- [66] Rao J, Yue S, Fu Y, *et al.* ATF6 mediates a pro-inflammatory synergy between ER stress and TLR activation in the pathogenesis of liver ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant*, 2014, **14**(7): 1552-1561
- [67] Zhou L, Tan J H, Cao R C, *et al.* ATF6 regulates the development of chronic pancreatitis by inducing p53-mediated apoptosis. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(9): 662
- [68] Kartiko B H, Siswanto F M. Overtraining elevates serum protease level, increases renal p16INK4 α gene expression and induces apoptosis in rat kidney. *Sport Sci Health*, 2018, **14**(2): 331-337
- [69] Morais G P, Chemerka C, Masson A, *et al.* Excessive downhill training leads to early onset of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, **29**(6): 870-881
- [70] Xia Y, Shao J, Wang H, *et al.* Complex probiotics supplementation improves overtraining-induced muscle inflammatory response and antioxidant status via LPS-TLR4/NF- κ B signalling pathway in rats. *Res Square*, 2021, **10**: 1-20
- [71] 牛衍龙, 曹建民, 王祯, 等. 姜黄素对过度训练大鼠骨骼肌Nrf2通路相关蛋白质表达及细胞凋亡的影响. *生命科学研究*, 2020, **24**(5): 367-375
Nu Y L, Cao J M, Wang Z, *et al.* *Life Sci Res*, 2020, **24**(5): 367-375
- [72] Wang C, Kang Y, Liu P, *et al.* Combined use of dasatinib and quercetin alleviates overtraining-induced deficits in learning and memory through eliminating senescent cells and reducing apoptotic cells in rat hippocampus. *Behav Brain Res*, 2023, **440**: 114260
- [73] Talvas J, Norgieux C, Burban E, *et al.* Vitamin D deficiency

- contributes to overtraining syndrome in excessive trained C57BL/6 mice. *Scand J Med Sci Sports*, 2023, **33**(11): 2149-2165
- [74] Pinto A P, Rocha A, Marafon B B, *et al.* Chronic rapamycin treatment decreases hepatic IL-6 protein but increases autophagy markers as a protective effect against the overtraining-induced tissue damage. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2022, **49**(8): 893-902
- [75] Zheng L, Hou P, Jing J, *et al.* Pterostilbene attenuates high-intensity swimming exercise-induced glucose absorption dysfunction associated with the inhibition of NLRP3 inflammasome-induced IECs pyroptosis. *Nutrients*, 2023, **15**(9): 2036
- [76] Xu Z, Sun X, Ding B, *et al.* Resveratrol attenuated high intensity exercise training-induced inflammation and ferroptosis *via* Nrf2/FTH1/GPX4 pathway in intestine of mice. *Turk J Med Sci*, 2023, **53**(2): 446-454
- [77] Yuan X, Xu S, Huang H, *et al.* Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, **28**(5): 1541-1551
- [78] Przewlocka K, Folwarski M, Kazmierczak-Siedlecka K, *et al.* Gut-muscle axis exists and may affect skeletal muscle adaptation to training. *Nutrients*, 2020, **12**(5): 1451

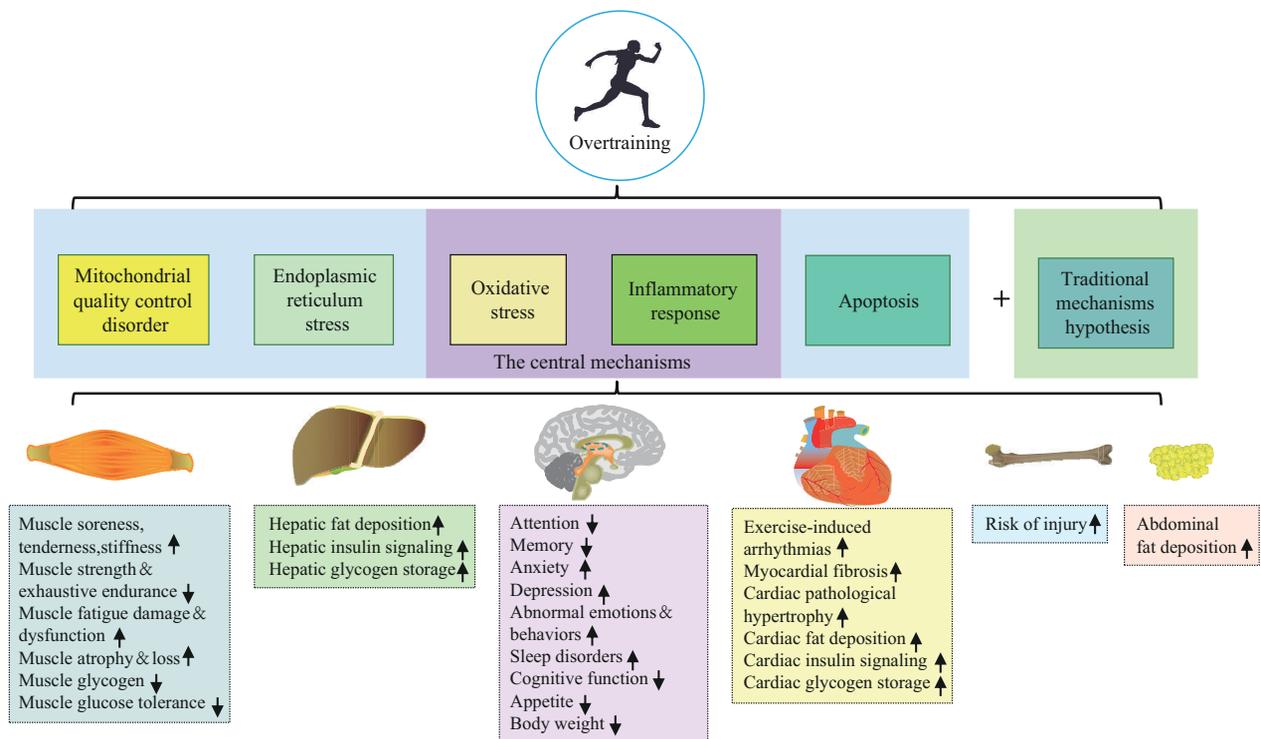
The Exquisite Intrinsic Mechanisms of Adverse Health Effects Caused by Overtraining*

QIAN Shuai-Wei^{1,2)**}, KOU Xian-Juan^{1,2)}, LI Chun-Yan^{1,2)}

⁽¹⁾School of Sports Medicine, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China;

⁽²⁾Hubei Key Laboratory of Sports Training Monitoring, School of Sports Medicine, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China)

Graphical abstract



Abstract Overtraining is a condition characterized by various functional disorders or pathological states caused by continuous fatigue, which occurs after a persisting imbalance between training-related load and physical function and recovery. Generally speaking, it's a state of imbalance between training and recovery, exercise and exercise performance, and stress and stress tolerance. Overtraining can cause various phenotypic changes or pathological remodeling, such as decreased skeletal muscle strength and exhaustive exercise endurance, skeletal muscle fatigue damage and dysfunction, skeletal muscle atrophy and loss, skeletal muscle glycogen depletion,

* This work was supported by grants from Natural Science Foundation of Hubei Province (2024AFD451), Scientific Research Program Projects of Hubei Provincial Department of Education (2023), The Ministry of Education of Humanities and Social Science project (22YJJCZH138), Research and Innovation Team Project of Wuhan Sports University (21KT11), and East Lake Scholar Program of Wuhan Sports University (2019002).

** Corresponding author.

Tel: 86-15921916598, E-mail: qianshuaiwei999@163.com

Received: October 14, 2023 Accepted: January 29, 2024

skeletal muscle soreness and stiffness, skeletal muscle glucose intolerance, inattention, memory decline, anxiety, depression, abnormal emotions and behaviors, sleep disorders, cognitive function impairment, poor appetite, weight loss, liver/heart fat deposition, compensatory increase of liver/heart insulin signaling and glycogen storage, cardiac pathological hypertrophy, exercise-induced arrhythmias, myocardial fibrosis, ectopic and visceral fat deposition, and increased risk of injury. Unfortunately, its underlying mechanism is largely unclear. Recently, the enrichment of molecular and cellular signal pathway theory offers us a new explanatory paradigm for revealing its internal mechanisms. Based on the traditional explanation mechanisms and molecular and cellular signal pathway theory, we thoroughly analyzed the key mechanisms of health damage caused by overtraining from the perspective of oxidative stress, mitochondrial quality control disorder, inflammatory response, endoplasmic reticulum stress, cell apoptosis, and so forth. Specifically, overtraining-induced excessive reactive oxygen species (ROS) leads to serious oxidative stress damage in organisms at least *via* depressing Kelch like ECH associated protein 1 (Keap1)/nuclear factor erythroid-2-related factor (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) antioxidant pathway and activating p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathway. Overtraining induces mitochondrial quality control disorder and mitochondrial dysfunction, and thus triggers health impairment through inhibiting mitochondrial biogenesis and fusion, stimulating mitochondrial fission, and over-activating autophagy/mitophagy. Overtraining can also produce muscle, skeletal and joint trauma, then circulating monocytes are abundantly activated by injury-related cytokines, and in turn generate large quantities of proinflammatory IL-1 β , IL-6, TNF- α , causing systemic inflammation and inflammatory health injury. Overtraining induces excessive pathological endoplasmic reticulum stress (ERS) and severe health damage *via* PERK-eIF2 α , IRE1 α -XBP1 and ATF6 pathways which activated by proinflammatory signals. Overtraining also induces excessive apoptosis and harmful health consequences *via* Bax/Bcl2-Caspase 3-mediated mitoptosis which activated by oxidative stress and inflammation or even CHOP and Caspase 12-dependent ERS apoptosis. Nonetheless, it should be importantly emphasized that oxidative stress and inflammation are the central and pre-emptive mechanisms of overtraining and its health damage. Although the efficient strategies for preventing and controlling overtraining are scientifically and reasonably arranging and planning training intensity, training volume, and recovery period, as well as accurately assessing and monitoring physical function status in the early stage, yet various anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-apoptotic, or anti-aging drugs such as curcumin, astaxanthin, oligomeric proanthocyanidins, silibinin, hibiscus sabdariffa, dasatinib, quercetin, hydroxytyrosol, complex probiotics, astragalus polysaccharides, semaglutide and fasudil also have an irreplaceable positive effect on preventing overtraining and its relevant health damage *via* depressing oxidative stress, mitochondrial quality control disorder, proinflammatory signals, endoplasmic reticulum stress, apoptosis and so on. We hope that this review can help us further grasp the features, mechanisms and regularity of overtraining, and provide an important reference for athletes and sports fan to conduct scientific training, improve training effectiveness, extend exercise lifespan, and promote physical and mental health.

Key words overtraining, impaired health, oxidative stress, mitochondrial quality control, inflammation, endoplasmic reticulum stress, apoptosis

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0395