



摄入咖啡因对平原居民低氧通气反应的影响 Effect of Caffeine Intake on Hypoxic Ventilatory Response in Sea-Level Residents

曹银行¹,曹志¹,刘猛^{1,2},高炳宏^{1*}

CAO Yinhang¹,CAO Zhi¹,LIU Meng^{1,2},GAO Binghong^{1*}

摘要:目的:探讨摄入咖啡因对平原居民低氧通气反应(hypoxic ventilatory response, HVR)的影响。方法:采用单盲和随机交叉试验:16名平原居民男性分别摄入含咖啡因胶囊(5 mg/kg,咖啡因组)或同等质量淀粉胶囊(对照组),观察1h后安静和运动中HVR的变化。运动模式为半卧位蹬自行车,强度为50%最大摄氧量。安静和运动中HVR分别是通过间歇性吸入100%氮气和8%氧气,使动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SpO₂)急性降低到5个目标值(95%、90%、85%、80%和75%),并测定各目标值对应的每分通气量(minute ventilation, \dot{V}_E)。结果:咖啡因组安静和运动中的 \dot{V}_E 显著性高于对照组($P<0.05$)。咖啡因组和对照组运动中的HVR皆高于安静时的值($P<0.05$),但是两组间的HVR无显著性差异。结论:摄入中等剂量咖啡因可增加平原居民安静及运动中的 \dot{V}_E ,而对两种状态下的HVR没有影响。

关键词:急性高山病;平原居民;咖啡因;低氧通气反应

Abstract: Objective: To investigate the effect of caffeine intake on hypoxic ventilatory response (HVR) in sea-level residents. Methods: Single-blind and randomized crossover trials were used: 16 sea-level male residents ingested capsules containing 5 mg/kg of caffeine (caffeine trial) or equal amount of starch capsules (placebo trial), and the changes in HVR at rest and during exercise were observed one hour later. Exercise was performed by pedaling a bicycle in a semi-recumbent position at an intensity of 50% maximal oxygen uptake. Transient hypoxic breathing of 100% N₂ at rest and 8% O₂ during moderate-intensity exercise were conducted. This procedure was repeated to achieve target arterial O₂ saturation (SpO₂) values of 95%, 90%, 85%, 80%, and 75%. The HVR was estimated as the slope of the linear regression line relating SpO₂ with minute ventilation (\dot{V}_E). Results: Caffeine increased \dot{V}_E during rest and exercise compared to the placebo trial ($P<0.05$). HVR during exercise was higher than at rest both in the placebo or caffeine trial ($P<0.05$). However, there was no significant difference in HVR between the two trials either at rest or during exercise. Conclusions: A moderate dose of caffeine increases \dot{V}_E at rest and during exercise with no effect on HVR in either states.

Keywords: acute mountain sickness; sea-level resident; caffeine; hypoxic ventilatory response

中图分类号:G804.2 **文献标识码:**A

基金项目:

上海市人类运动能力开发与保障重点实验室资助项目(11DZ2273100);上海体育大学校级科研项目(2022XJ020)

第一作者简介:

曹银行(1989-),男,副教授,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为特殊环境下的生理机能反应, E-mail: caoyinhang@sus.edu.cn。

*通信作者简介:

高炳宏(1971-),男,教授,博士,博士研究生导师,主要研究方向为体能训练理论与实践, E-mail: gaobinghong@126.com。

作者单位:

1. 上海体育大学,上海 200438;
2. 重庆市体育科学研究所,重庆 400016

1. Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;
2. Chongqing Institute of Sport Science, Chongqing 400016, China.

“西部大开发”等一系列国家发展战略计划带动了我国西部高原地区的经济发展,大量平原居民进入高海拔地区运动训练、旅游、经商以及边防驻守等活动(陈南生等, 2020;许珺等, 2020)。高原环境下大气压下降,致使吸气氧分压和机体血氧饱和度降低,对机体产生强烈的低氧生理刺激,并出现一系列的急性高原反应(Cao et al., 2019, 2022),其中高山病(acute mountain sickness, AMS)是平原居民进入高原时的多发症状,若不及时救治,严重时甚至可危及生命(周文婷等, 2018)。AMS发生及其严重程度受暴露海拔高度、上升速度及个体易感性等多个因素影响(Basnyat et al., 2003)。关于个体易感性,有研究显示,高原暴露时低氧刺激引起通气水平的增加程度较小,导致机体缺氧程度较大者更易罹患AMS(Nespoulet et al., 2012)。颈动脉体是高原暴露时参与

呼吸调节的主要外周化学感受器,当感知到动脉血氧分压降低时立即向大脑呼吸中枢传递信号,引起呼吸加深加快,进而通过增大每分钟通气量(minute ventilation, $\dot{V}E$)来缓解机体缺氧程度(Duffin, 2011)。低氧通气反应(hypoxic ventilatory response, HVR)是评价颈动脉体化学敏感性的常用指标(Bernardi et al., 2006)。因此,若通过一定措施刺激颈动脉体、提高其化学敏感性,则可反射性增强 HVR,进而有助于降低平原居民罹患 AMS 的风险。

咖啡因富含于多种食物、饮料和营养补给品中,除了熟知的提神效果外,还有刺激呼吸中枢、增强中枢呼吸驱动力的效果(Schmidt et al., 2007)。因此,咖啡因是治疗早产儿呼吸暂停症状的首选药物(谢江彪等, 2022)。有 2 篇文献探讨了摄入高剂量咖啡因对安静时 HVR 的影响效果,且未得到一致结果。D'Urzo 等(1990)发现,摄入 8.5 mg/kg 的咖啡因可显著提高被试安静时的 HVR。但 Chapman 等(2008)研究显示,摄入 8 mg/kg 的咖啡因并未改变被试安静时的 HVR。另需指出的是,摄入高剂量咖啡因(>6 mg/kg)会增大头痛、情绪焦虑和失眠等副作用的风险(Wikoff et al., 2017)。因此,探讨摄入中等剂量咖啡对 HVR 的影响效果更为实际。

伴随运动中体温和代谢率的增加,颈动脉体的化学敏感性随之增强,目的是提高肺通气水平以满足机体运动时的代谢需求(Constantini et al., 2020)。有研究提示,因安静时的 HVR 通常是在正常碳酸血(normocapnia)条件下测得,而低氧环境下的运动常由于低氧诱导过度通气导致出现低碳酸血症(hypocapnia)(非正常碳酸血状态);此外,运动中 HVR 的个体差异程度远大于安静时(Constantini et al., 2020; Lhuissier et al., 2012; Sato et al., 1996),因此,安静时的 HVR 无法准确反映运动中肺通气的真实状态(Constantini et al., 2020)。再加上低氧环境下的运动会导致运动能力、耐受力的下降及多种不适反应的出现(赵杰修等, 2016),进一步加重 AMS 症状(周文婷等, 2008, 2015)。基于此,亟需探讨摄入中等剂量咖啡因对运动中 HVR 影响效果。综上,本研究旨在探讨摄入中等剂量咖啡因对平原居民安静和运动中 HVR 的影响效果。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

16 名平原居民健康男性[年龄(23±3)岁,身高(1.71±0.08)m,体重(69.5±11.3)kg]自愿参与本次试验。所有被试均为非吸烟者,且无服用处方药;日常有摄入含咖啡因的食物或饮料;在本试验之前的 6 个月内,未曾涉足海拔≥1 000 m 地域。试验前 24 h 内所有被试避免剧烈运动、饮酒和摄入含咖啡因的饮料。被试在试验前均被告知实验流程、测试指标和风险,自愿签署知情同意书。本研究严格遵守《世界医学协会赫尔辛基宣言》,并经筑

波大学(日本)学术与伦理委员会批准(编号:#30-130)。

1.2 实验设计

本研究设计为单盲和随机交叉试验。被试在进行正式试验之前先进行 2 次预试验,间隔时间为 3~7 天。第 1 次预试验,被试在定制的半卧式功率自行车(Model 818E; Monark, Stockholm, Sweden)上进行递增负荷运动测试至力竭,以获取最大摄氧量(maximal oxygen uptake, $\dot{V}O_{2max}$)。递增负荷运动测试方案参照 Fujii 等(2019)。第 2 次预试验,被试主要熟悉肺活量(forced vital capacity, FVC)、安静和运动中 HVR 的测试方法。

2 次预试验结束后间隔 5 天进行正式试验(Lei et al., 2023)。将日本大正制药株式会社(Taisho Seiyaku)生产的咖啡因片磨成粉,按照被试体重给胶囊装入对应质量的咖啡因粉末(5 mg/kg)。咖啡因组(caffeine trial)摄入含有 5 mg/kg 咖啡因的胶囊,对照组(placebo trial)摄入含同等质量淀粉的胶囊,2 次试验间隔 5 天。被试当天进入实验室后,先记录排尿后的体重,接着以半卧姿势在 25 °C 的恒温环境舱(Shimazu; Kyoto, Japan)内休息,佩戴相关仪器设备后收集 5 min 的静息测量值,之后再行肺功能测试,然后摄入 50 mL 水和胶囊。静息 1 h 后收集另外 5 min 的静息测量值,之后再次进行肺功能测试,最后分别进行安静及运动中 HVR 的测试(图 1)。

1.3 安静、运动状态下 HVR 测试

参照 Limberg 等(2016),通过急性低氧刺激来测量安静时的 HVR。具体测试方法为被试间歇性吸入 100% 的氮气 6~9 轮次(2~10 次呼吸/轮次),使动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SpO_2)急性降低到 5 个目标值:95%、90%、85%、80% 和 75%,为确保 SpO_2 恢复至正常水平,每轮间隔 2 min 呼吸室内正常空气,在整个过程中记录 SpO_2 与 $\dot{V}E$ 。

安静时的 HVR 测试结束后,间歇 10 min,被试开始以 50% $\dot{V}O_{2max}$ 的强度[(104±21)W]进行蹬车运动。运动 6 min 后开始测试运动中的 HVR,测试流程除间歇性吸入 8% 氧气而非 100% 氮气外,其余皆同安静中 HVR 的测试流程相同。为使安静和运动状态下 HVR 测试时间点保持统一,经过前期预实验将运动中吸入低氧气体的浓度设置为 8%。

1.4 测试指标

心肺功能指标的测试:使用日本生产的 ARCO-2000 医用质谱仪和配套的流量传感器(PN-230; ARCO)测试 $\dot{V}E$ 、潮气量(tidal volume, TV)、呼吸频率(breathing frequency, Bf)、摄氧量(oxygen uptake, $\dot{V}O_2$)、二氧化碳呼出量(carbon dioxide output, $\dot{V}CO_2$)、呼吸交换率(respiratory exchange ratio, RER)、呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide partial pressure, $PETCO_2$)和呼气末氧分压(end-tidal oxygen partial pressure, $PETO_2$)。心率(heart rate, HR)使用芬兰生产的 Polar 心率带进行采集。 SpO_2 使用美国生产的 N-595

前额脉搏血氧仪进行测量。每搏动脉血压(blood pressure, BP)使用荷兰生产的Finometer脉搏血压仪记录。使用日本生产的AS-507肺功能仪测量肺功能指标,包括FVC、第1秒用力呼气容积(forced expired volume in one second,

FEV_1)、1秒率(FEV_1/FVC)、峰值呼气流速(peak expiratory flow rate, PEFR)和最大呼气中期流速(maximal expiratory flow between 25% and 75% of FVC, MEF_{25-75}) (曹志等, 2021; 刘猛等, 2022, 2023)。

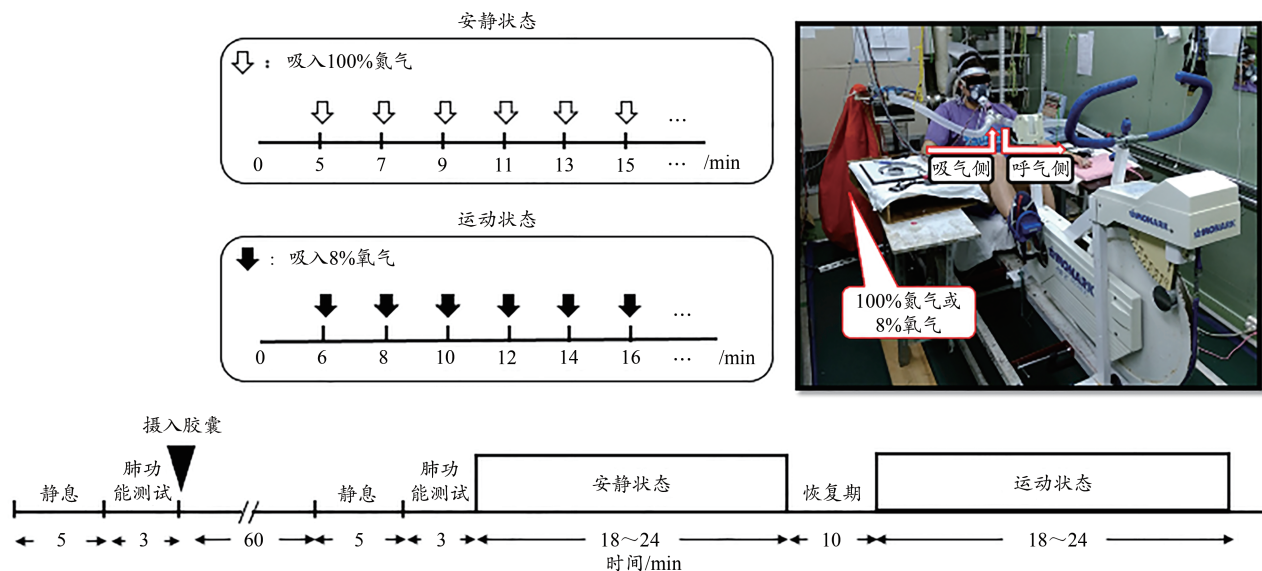


图1 实验流程

Figure 1. Experimental Procedure

1.5 数据处理

HVR数据:在事先选定最接近各个目标值的 SpO_2 数据(实际测试中无法精确地将 SpO_2 降低到目标值)上分别检测对应的 $\dot{V}E$,进而建立一元回归方程 $Y=a+bx$, x 为 SpO_2 , Y 为 $\dot{V}E$,以斜率 b (也称回归系数)评估HVR的水平,单位为 $L \cdot \min^{-1}\%$ (Limberg et al., 2016)。

低氧心率、低氧心输出量(cardiac output, CO)和低氧血压反应的数据:在事先选定最接近各个目标值的 SpO_2 数据上分别检测对应的HR、CO和BP,进而建立一元回归方程 $Y=a+bx$, x 为 SpO_2 , Y 分别为HR、CO和BP,以斜率 b 分别评估低氧心率、低氧心输出量和低氧血压反应水平。

基础值数据:基础值选取每个阶段[摄入胶囊前5 min(pre);摄入胶囊静息1 h后的5 min(post);运动起始6 min(exercise)]最后1 min数据取平均值。

1.6 统计学处理

采用SPSS 25.0统计软件进行数据统计处理分析,数据以平均值±标准差($M \pm SD$)表示。使用双因素方差分析(条件×时间)比较摄入胶囊前后两组基础值(呼吸代谢和循环相关指标)和肺功能指标(FVC、 FEV_1 、 FEV_1/FVC 、PEFR、 MEF_{25-75})的变化。使用双因素方差分析(条件×强度)比较咖啡因组和对照组之间HVR、低氧心率、低氧心输出量和低氧血压反应的变化。对照组和咖啡因组安静和运动中HVR之间的相关性分析采用皮尔逊(Pearson)相关系数。使用Cohen's d 计算效应量(Cohen,

1992)。以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果与分析

2.1 呼吸代谢和循环相关指标

摄入咖啡因通过增加安静时的TV($d=1.00$)和Bf($d=0.39$),进而增加安静时的 $\dot{V}E$ ($P < 0.05$, $d=1.50$,表1)。另外,摄入咖啡因增加了运动中的TV($d=0.29$)和 $\dot{V}E$ ($P < 0.05$, $d=0.33$)。伴随安静及运动中 $\dot{V}E$ 的增加,摄入咖啡因后2种状态下的 $PETO_2$ 随之增加, $PETCO_2$ 随之降低($P < 0.05$)。除摄入咖啡因增加了安静时的BP($P < 0.05$)以外,安静或运动中的 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、RER、HR和CO均没有出现组间差异($P > 0.05$)。

2.2 安静和运动中的低氧通气反应

咖啡因组[(0.51 ± 0.30) $L \cdot \min^{-1}\%$ vs (0.29 ± 0.21) $L \cdot \min^{-1}\%$, $d=0.85$]和对照组[(0.55 ± 0.25) $L \cdot \min^{-1}\%$ vs (0.29 ± 0.13) $L \cdot \min^{-1}\%$, $d=1.31$]运动中HVR皆大于安静时的对应值($P < 0.05$,图2)。但安静或运动中的HVR没有出现组间差异($P > 0.05$)。

对照组安静和运动中的HVR之间呈显著正相关关系($r=0.51$, $P < 0.05$,图3A),但咖啡因组安静和运动中的HVR之间无相关关系($r=0.36$, $P=0.12$,图3B)。

2.3 低氧心率、低氧心输出量和低氧血压反应

与HVR的反应类似,咖啡因组($d=0.78$)和对照组($d=0.69$)运动中的低氧血压反应大于安静时的对应值($P < 0.05$,表2)。咖啡因组运动中的低氧心输出量反应

大于安静时的对应值 ($P < 0.05, d = 0.66$), 对照组运动中的低氧心输出量反应有大于安静时的趋势 ($P = 0.08, d = 0.57$)。但两组条件下运动和安静之间的低氧心率反应没有出现

显著差异 ($P > 0.05$)。另外, 无论是安静或运动中上述 3 种指标均没有出现组间差异 ($P > 0.05$)。

表 1 安静及运动中的通气及心血管代谢指标
Table 1 Ventilation and Cardiovascular Metabolic Variables at Rest and During Exercise

指标	组别	摄入胶囊前	摄入胶囊后	运动中
$\dot{V}E/(L \cdot \text{min}^{-1})$	对照组	14 ± 2	13 ± 2	46 ± 8
	咖啡因组	14 ± 2	16 ± 2*	49 ± 10*
TV/L	对照组	0.82 ± 0.20	0.78 ± 0.13	1.66 ± 0.34
	咖啡因组	0.84 ± 0.30	0.92 ± 0.15*	1.76 ± 0.34*
Bf/bpm	对照组	18 ± 3	18 ± 2	29 ± 5
	咖啡因组	18 ± 3	19 ± 3*	29 ± 5
$\dot{V}O_2/(mL \cdot \text{min}^{-1})$	对照组	386 ± 69	377 ± 78	1 635 ± 269
	咖啡因组	386 ± 63	387 ± 81	1 631 ± 258
$\dot{V}CO_2/(mL \cdot \text{min}^{-1})$	对照组	346 ± 61	327 ± 71	1 592 ± 297
	咖啡因组	331 ± 68	350 ± 79	1 571 ± 314
RER	对照组	0.90 ± 0.10	0.87 ± 0.07	0.97 ± 0.04
	咖啡因组	0.86 ± 0.07	0.91 ± 0.10	0.96 ± 0.06
PETO ₂ /mmHg	对照组	111 ± 3	111 ± 4	108 ± 3
	咖啡因组	111 ± 4	117 ± 3*	111 ± 3*
PETCO ₂ /mmHg	对照组	39 ± 3	38 ± 3	45 ± 2
	咖啡因组	38 ± 3	34 ± 2*	42 ± 2*
HR/bpm	对照组	64 ± 6	63 ± 6	117 ± 7
	咖啡因组	66 ± 8	65 ± 6	114 ± 7
BP/mmHg	对照组	84 ± 8	85 ± 10	112 ± 15
	咖啡因组	84 ± 9	93 ± 11*	111 ± 13
CO/(L · min ⁻¹)	对照组	6.5 ± 1.4	6.3 ± 1.4	13.2 ± 2.2
	咖啡因组	6.4 ± 1.4	6.4 ± 1.4	12.9 ± 2.3

注: * $P < 0.05$, 下同。

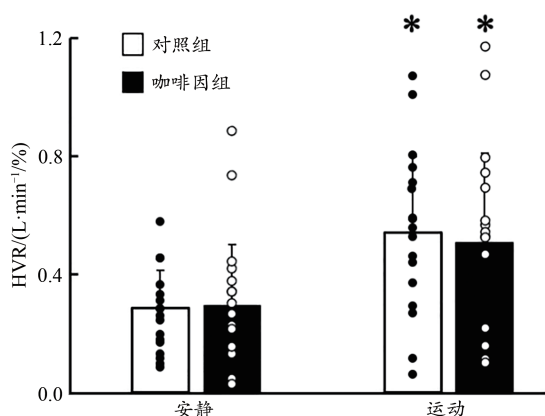


图 2 安静及运动中的低氧通气反应

Figure 2. HVR at Rest and during Exercise

注: 黑白圆圈表示单个被测的数据。

2.4 肺功能指标

咖啡因组和对照组摄入胶囊前后的肺功能指标都无显著差异 ($P > 0.05$, 表 3)。结果显示, 所有被试的 FEV₁/FVC 都在 85% 以上, 提示, 肺功能指标正常。

3 讨论

本研究旨在探讨摄入中等剂量咖啡因对平原居民安静和运动中 HVR 的影响。结果发现: 1) 摄入 5 mg/kg 咖啡因没有增加安静或运动中 HVR; 2) 增加了安静及运动中的 $\dot{V}E$; 3) 运动中 HVR 高于安静值。上述结果表明, 摄入中等剂量咖啡因可增加安静和运动中的每分通气量, 但不足以增强平原居民安静或运动中的低氧通气反应。

3.1 摄入咖啡因对 $\dot{V}E$ 和 HVR 的影响

本研究结果显示, 摄入 5 mg/kg 咖啡因可显著增加安静和运动中的 $\dot{V}E$ (表 1)。这与在安静 (Chapman et al., 2008; Glaister et al., 2016) 或运动中 (Glaister et al., 2017; Olcina et al., 2012; Silveira et al., 2017) 摄入 5.0~8.5 mg/kg 咖啡因的研究结果一致。另外, 与先行研究结果 (Lei et al. 2023) 一致的是, 安静和运动中 $\dot{V}E$ 的增加是 TV 和 Bf 共同作用的结果 (表 1)。咖啡因提高 $\dot{V}E$ 的机制较为复杂, 可能与以下机制有关: 1) 咖啡因可直接刺激延髓呼吸中枢, 进而增加肺通气 (Conde et al., 2012); 2) 促进肌浆网中 Ca²⁺ 释放, 从而增加呼吸肌-横膈膜的收缩力 (Flueck

et al., 2016); 3) 研究显示, 咖啡因还具有降低中枢化学感受器对 CO_2 敏感阈值的效果(Howell et al., 1997), 这也可能是咖啡因增加 \dot{V}_E 的机制之一。

为了应用于实践, 本研究探讨了摄入中等剂量咖啡因对安静和运动中 HVR 的影响效果。但是, 与最初的研究假设不一致的是, 摄入 5 mg/kg 咖啡因没有增加安静或运动中的 HVR(图 2)。颈动脉体 I 型化学受体细胞感知到动脉血 PO_2 降低和/或 PCO_2/H^+ 增加的信号时, 可促进神经递质(包括多巴胺、儿茶酚胺、乙酰胆碱、ATP、神经肽和腺苷等)的释放, 进而增强颈动脉窦神经冲动, 最终引起 \dot{V}_E 增加的反应(Bairam et al., 2013; Livermore et al., 2013)。另外, 前人研究表明, 咖啡因有通过抑制磷酸二酯酶, 促进环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平和拮抗 A_{2B} 腺苷受体, 进而促进颈动脉体内儿茶酚胺释放(Conde et al., 2006), 增强颈动脉体化敏感性的效果。结合本研究的结果, 推测可能需要摄入高剂量咖啡因(>6 mg/kg)才能引起上述生理反应。有研究报道, 摄入高剂量咖啡因(8.5 mg/kg)增加了非运动员被试安静时的 HVR(D'Urzo et al., 1990), 但也有研究报道, 摄入 8 mg/kg 咖啡因没有增加运动员被试安静时的 HVR(Chapman et al., 2008)。后者结果出现不一致的原因可能与未经训练的被试相比, 耐力性运动员的颈动脉体对低氧刺激的化学敏感性较为迟钝有关(Durand et al.,

2000)。未来需同时以耐力性运动员和一般人群为被试, 验证咖啡因的效果。

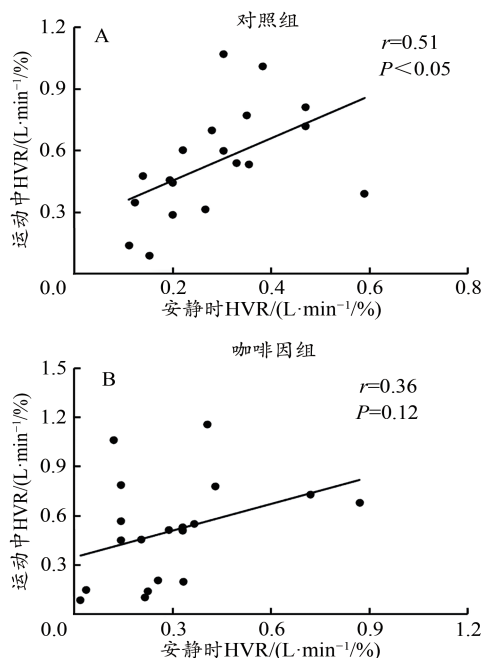


图3 对照组(A)及咖啡因组(B)条件下安静和运动中低氧通气反应之间的相关关系

Figure 3. Correlation between Resting and Exercising HVR in Placebo (A) and Caffeine (B) Trials

表2 安静及运动中的低氧心率、低氧心输出量和低氧血压反应

Table 2 Hypoxic HR, CO and BP Responses at Rest and During Exercise

%

指标	对照组		咖啡因组	
	安静	运动	安静	运动
低氧心率反应/bpm	0.63±0.28	0.54±0.19	0.63±0.33	0.61±0.28
低氧心输出量反应/(L·min ⁻¹)	0.05±0.04	0.07±0.03	0.05±0.04	0.08±0.05*
低氧血压反应/mmHg	0.30±0.19	0.49±0.34*	0.36±0.25	0.53±0.18*

表3 肺功能指标的变化

Table 3 Changes in Pulmonary Function Indices

指标	对照组		咖啡因组	
	摄入胶囊前	摄入胶囊后	摄入胶囊前	摄入胶囊后
FVC/L	4.51±0.45	4.58±0.39	4.56±0.42	4.52±0.39
FEV ₁ /L	4.02±0.31	4.05±0.36	3.99±0.42	4.04±0.35
FEV ₁ /FVC/%	90±5	91±5	89±4	91±5
PEFR/(L·s ⁻¹)	9.5±1.3	9.3±1.5	9.3±1.7	9.6±1.3
MEF ₂₅₋₇₅ /(L·s ⁻¹)	8.6±1.5	8.5±1.4	8.8±1.1	8.7±1.3

目前, 有递进式(progressive hypoxia)(Weil et al., 1970)、稳态式(steady state hypoxia)(Constantini et al., 2020)和短暂式(transient hypoxia)(Niewinski et al., 2014)低氧暴露3种测试HVR的方法。研究显示, 长时低氧暴露(递进式和稳态式)可能出现对中枢呼吸驱动的抑制作用(Chua et al.,

1996)。并且, 递进式和稳态式是在等碳酸血状态下进行, 而等碳酸血并非低氧环境下运动中的实际状态, 故使用上述方法测得的HVR无法真实反映运动中的低氧通气水平(Constantini et al., 2020)。因此为规避上述可能性, 本研究选择采用短暂式低氧暴露方法测试HVR。与采用

递进式(Sato et al., 1996)和稳态式(Constantini et al., 2020)方法研究一致的是,本研究结果同样显示运动中HVR高于安静值(图2)。综上可知,相较于安静状态,运动中颈动脉体对低氧刺激的化学敏感性增强。运动中HVR的增加是机体呼吸中枢系统复杂调节的结果,旨在提高通气水平以匹配运动中增加的机体代谢需求,这对维持机体内环境稳态至关重要。运动中颈动脉体化学敏感性的增强可能与运动引起体温、代谢水平及运动传入反馈等因素的增加有关(Kumar et al., 2012; Tubek et al., 2016)。

由图2可知,运动中HVR的个体差异程度大于安静时,这同样与采用递进式和稳态式的前人研究结果一致(Constantini et al., 2020; Lhuissier et al., 2012; Sato et al., 1996)。另外,本研究进行了安静和运动中HVR之间的相关性分析,结果显示两者之间呈现显著正相关关系($r=0.51$, $P<0.05$,图3A)。提示,运动中HVR出现较大个体差异的原因中近30%可由安静值的差异来解释,剩下的70%可能与其他一种或多种因素有关,未来亟待研究阐明。另外,本研究结果显示,咖啡因组安静和运动中的HVR之间无相关关系(图3B)。提示,咖啡因对同一被试的安静和运动中HVR的影响效果不同,亦或假设摄入了咖啡因提高了被试A安静时的HVR,但并非一定能增加其运动中的HVR,仍需研究进一步验证。

3.2 摄入咖啡因对肺功能的影响

咖啡因具有抗炎和扩张支气管的作用,所以作为治疗哮喘和早产儿呼吸暂停的药物被广泛使用(谢江彪等, 2022; Welsh et al., 2001)。有研究报道,摄入6~9 mg/kg咖啡因改善了哮喘患者的肺功能(Kivity et al., 1990; Van-Haitsma et al., 2010)。但是,另有研究显示,摄入7 mg/kg咖啡因对健康个体的肺功能没有影响(Powers et al., 1986)。本研究结果同样显示,摄入咖啡因对健康被试的肺功能没有影响(表3)。因此,推测咖啡因对肺功能的改善效果可能只局限于哮喘患者,对健康个体没有明显作用,未来需进一步研究来验证。

3.3 摄入咖啡因对心血管反应的影响

本研究结果显示,运动中的低氧血压反应高于安静值(表2)。提示,颈动脉体化学敏感性可能被运动激活,进而有助于运动中的血压调节。再次印证前人研究的结论,即颈动脉体也是调节心血管功能的重要感受器(Limberg et al., 2016; Tubek et al., 2016)。另外,与HVR反应一致的是,摄入5 mg/kg咖啡因没有增加安静或运动中的低氧血压反应(表2),再次提示,摄入中等剂量咖啡因对颈动脉体的化学敏感性没有影响效果。同样,摄入咖啡因没有改变安静或运动中的低氧心率反应(表2),亦可支持上述推论。但今后需通过增大咖啡因摄入量来探讨其对心血管反应的影响效果。

4 结论

摄入中等剂量咖啡因虽不足以增强平原居民安静和运动中的低氧通气反应,但有刺激肺通气水平增加的效果。

参考文献:

- 曹志,刘猛,高炳宏,2021. 冬季项目优秀运动员运动诱发性支气管痉挛:风险、诊断与治疗[J]. 体育科学,41(4):78-87.
- 陈南生,盛莉,熊鸿斌,等,2020. 高原极端环境特种兵功能性训练关键技术构建及实战应用效果验证研究[J]. 中国体育科技,56(8):3-15.
- 刘猛,高炳宏,2022. 优秀运动员运动诱发性支气管痉挛:机制诱因、运动表现与诊治预防[J]. 中国体育科技,58(4):23-32.
- 刘猛,高炳宏,2023. 橘皮素补剂对优秀运动员运动诱发性支气管痉挛的治疗效果研究[J]. 中国体育科技,59(3):3-12.
- 谢江彪,林新祝,2022. 咖啡因治疗早产儿呼吸暂停相关基因多态性的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志,24(7):832-837.
- 许珺,徐阳,胡蕾,等,2020. 基于位置大数据的青藏高原人类活动时空模式[J]. 地理学报,75(7):1406-1417.
- 赵杰修,张漓,路瑛丽,等,2016. 高原(低氧)和高温环境下运动训练生理生化监控研究进展[J]. 中国运动医学,35(12):1165-1171.
- 周文婷,胡扬,2008. 内分泌、遗传及运动:急性高原病发病机理、预测、诊断和干预[J]. 北京体育大学学报,31(10):1342-1345.
- 周文婷,胡扬,徐飞,2018. 急性低氧暴露与低氧运动习服的血液学评价指标[J]. 中国应用生理学杂志,34(6):509-512.
- 周文婷,胡扬,徐飞,等,2015. 急性高山病发生与低氧运动习服中入血清ET-1水平及其基因多态性[J]. 北京体育大学学报,38(4):58-64.
- BAIRAM A, NIANE L M, JOSEPH V, et al., 2013. Role of ATP and adenosine on carotid body function during development[J]. *Respir Physiol Neurobio*, 185(1): 57-66.
- WELSH EJ, BARA A, BARLEY E, CATES C J, 2001. Caffeine for asthma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD001112.
- BASNYAT B, MURDOCH D R, 2003. High-altitude illness[J]. *Lancet*, 361(9373): 1967-1974.
- BERNARDI L, SCHNEIDER A, POMIDORI L, et al., 2006. Hypoxic ventilatory response in successful extreme altitude climbers[J]. *Eur Respir J*, 27(1): 165-171.
- CAO Y, FUJII N, FUJIMOTO T, et al., 2022. CO₂-enriched air inhalation modulates the ventilatory and metabolic responses of endurance runners during incremental running under hypobaric hypoxia[J]. *High Alt Med Biol*, 23(2): 125-134.
- CAO Y, ICHIKAWA Y, SASAKI Y, et al., 2019. Expiratory flow limitation under moderate hypobaric hypoxia does not influence ventilatory responses during incremental running in endurance runners[J]. *Physiol Rep*, 7(3): e13996.
- CHAPMAN R F, STAGER J M, 2008. Caffeine stimulates ventilation in athletes with exercise-induced hypoxemia[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 40(6): 1080-1086.
- CHUA T P, CLARK A I, AMADI A A, et al., 1996. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 27(3): 650-657.
- COHEN J, 1992. A power primer[J]. *Psychol Bull*, 112(1): 155-159.
- CONDE S V, OBESO A, VICARIO I, et al., 2006. Caffeine inhibition

- of rat carotid body chemoreceptors is mediated by A_{2A} and A_{2B} adenosine receptors[J]. *J Neurochem*, 98(2): 616-628.
- CONDE S V, RIBEIRO M J, OBESO A, et al., 2012. Chronic caffeine intake in adult rat inhibits carotid body sensitization produced by chronic sustained hypoxia but maintains intact chemoreflex output[J]. *Mol Pharmacol*, 82(6): 1056-1065.
- CONSTANTINI K, BOUILLET A C, WIGGINS C C, et al., 2020. Ventilatory responsiveness during exercise and performance impairment in acute hypoxia[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 53(2): 295-305.
- D'URZO A D, JHIRAD R, JENNE H, et al., 1990. Effect of caffeine on ventilatory responses to hypercapnia, hypoxia, and exercise in humans[J]. *J Appl Physiol*, 68(1): 322-328.
- DUFFIN J, 2011. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 177(2): 71-79.
- DURAND F, MUCCI P, PRÉFAUT C, et al., 2000. Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 32(5): 926-932.
- FLUECK J L, SCHAUFELBERGER F, LIENERT M, et al., 2016. Acute effects of caffeine on heart rate variability, blood pressure and tidal volume in paraplegic and tetraplegic compared to able-bodied individuals: A randomized, blinded trial[J]. *PLoS One*, 11(10): e0165034.
- FUJII N, KASHIHARA M, KENNY G P, et al., 2019. Carotid chemoreceptors have a limited role in mediating the hyperthermia-induced hyperventilation in exercising humans[J]. *J Appl Physiol*, 126(2): 305-313.
- GLAISTER M, GISSANE C, 2017. Caffeine and physiological responses to submaximal exercise: A Meta-analysis [J]. *Int J Sports Physiol Perform*, 13(4): 402-411.
- GLAISTER M, WILLIAMS B H, MUNIZ-PUMARES D, et al., 2016. The effects of caffeine Supplementation on physiological responses to submaximal exercise in endurance-trained men [J]. *PLoS One*, 11(8): e0161375.
- HOWELL L, COFFIN V L, SPEALMAN R D, et al., 1997. Behavioral and physiological effects of xanthines in nonhuman primates [J]. *Psychopharmacol (Berl)*, 129(1): 1-14.
- KIVITY S, AHARON YB, MAN A, et al., 1990. The effect of caffeine on exercise-induced bronchoconstriction[J]. *Chest*, 97(5): 1083-1085.
- KUMAR P, PRABHAKAR NR, 2012. Peripheral chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body[J]. *Compr Physiol*, 2(1): 141-219.
- LEI T H, QIN Q, GIRARD O, et al., 2023. Caffeine intake enhances peak oxygen uptake and performance during high-intensity cycling exercise in moderate hypoxia[J]. *Eur J Appl Physiol*. doi: 10.1007/s00421-023-05295-0.
- LHUISSIER F J, BRUMM M, RAMIER D, et al., 2012. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity[J]. *J Appl Physiol*, 112(4): 566-570.
- LIMBERG J K, JOHNSON B D, HOLBEIN W W, et al., 2016. Interindividual variability in the dose-specific effect of dopamine on carotid chemoreceptor sensitivity to hypoxia[J]. *J Appl Physiol*, 120(2): 138-147.
- LIVERMORE S, NURSE C A, 2013. Enhanced adenosine A_{2b} receptor signaling facilitates stimulus-induced catecholamine secretion in chronically hypoxic carotid body type I cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 305(7): C739-C750.
- NESPOULET H, WUYAM B, TAMISIER R, et al., 2012. Altitude illness is related to low hypoxic chemoresponse and low oxygenation during sleep[J]. *Eur Respir J*, 40(3): 673-680.
- NIEWINSKI P, TUBEK S, BANASIAK W, et al., 2014. Consequences of peripheral chemoreflex inhibition with low-dose dopamine in humans[J]. *J Physiology*, 592(6): 1295-1308.
- OLCINA G, MUNOZ D, KEMP J, et al., 2012. Total plasma fatty acid responses to maximal incremental exercise after caffeine ingestion[J]. *J Exerc Sci Fit*, 10(1): 33-37.
- POWERS S K, DODD S, WOODYARD J, et al., 1986. Caffeine alters ventilatory and gas exchange kinetics during exercise[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 18(1): 101-106.
- SATO F, NISHIMURA M, IGARASHI T, et al., 1996. Effects of exercise and CO₂ inhalation on inter-subject variability in ventilatory and heart rate responses to progressive hypoxia[J]. *Eur Respir J*, 9(5): 960-967.
- SCHMIDT B, ROBERTS R S, DAVIS P, et al., 2007. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity[J]. *N Engl J Med*, 357(19): 1893-1902.
- SILVEIRA R, ANDRADE-SOUZA V A, ARCOVERDE L, et al., 2017. Caffeine increases work done above critical power, but not anaerobic work[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 50(1): 131-140.
- TUBEK S, NIEWINSKI P, REZUCH K, et al., 2016. Effects of selective carotid body stimulation with adenosine in conscious humans[J]. *J Physiol*, 594(21): 6225-6240.
- VANHAITSMA T A, MICKLEBOROUGH T, STAGER J M, et al., 2010. Comparative effects of caffeine and albuterol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes[J]. *Int J Sports Med*, 31(4): 231-236.
- WEIL J V, BYRNE-QUINN E, SODAL I E, et al., 1970. Hypoxic ventilatory drive in normal man[J]. *J Clin Invest*, 49(6): 1061-1072.
- WIKOFF D, WELSH B T, HENDERSON R, et al., 2017. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children [J]. *Food Chem Toxicol*, 109(Pt 1): 585-648.

(收稿日期:2023-07-24; 修订日期:2023-10-23; 编辑:尹航)