

运动健骨机制研究进展

张 林

(苏州大学 体育学院, 江苏 苏州 215021)

摘 要 综述了运动健骨研究方面的一些可能性机理、学说、影响因素以及对将来的研究提出一些思路。

关 键 词 健骨运动; 机制研究; 骨质疏松

中图分类号: G806. R455 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2004)02-0044-04

The headway made in bone – invigorating mechanism studies

ZHANG Lin

(Physical Education School, Suzhou University, Suzhou 215021, China)

Abstract This paper attempts to survey the prospect of study and the headway made in the studies of potentiality mechanism, theory, influencing factors of bone – invigorating exercise. A train of thought is provided for furthering the investigation into the mechanism of bone – invigorating exercise.

Key words bone – invigorating exercise; mechanism study; osteoporosis

科学的健骨运动对人一生的骨量都有积极影响,但目前关于机制方面的研究较少。为探讨防治代谢性骨病的积极措施,本文就当前运动健骨机制的研究进展作一概述。

1 健骨运动导致人体骨量增长的负荷刺激方式与负荷刺激“调控点”学说

在骨质疏松症的防治方面,运动是影响骨量的主要因素,运动方式、运动种类、运动时间等都会对骨量产生影响。目前的研究认为,运动主要通过2种方式对骨产生负荷刺激。

(1) 运动负荷对骨的直接刺激作用

在不同运动项目中,运动负荷是通过不同的途径对骨骼产生影响的,其中骨骼的受力方向起着重要的作用。Ari等^[1]对105名不同专项女子运动员7个部位的骨密度(BMD)进行了检测,结果表明:举重运动员在任何部位的BMD绝对值都高于其它运动员组和对照组,运动组间比较,举重运动员腰椎、股骨远端、髌骨和桡骨远端的BMD具有显著性差异。自行车运动员腰椎和下肢BMD较低,可能与骑车涉及脊柱负重活动较少有关,桡骨BMD高于除举重以外的其它运动员组,亦说明骑车姿势中上半身重量对前臂的局部刺激作用。Huddleston^[2]对网球运动员的研究支持这个观点,指出运动可能对受刺激部位的骨骼产生非常局部的效果,网球运动员持拍手的BMD高于非持拍手,说明了这个问题。Wolmar^[3]的研究亦证实划船运动员的脊椎BMD高于舞

蹈和径赛运动员,这与他们要求背部剧烈活动有关。Düppe^[4]对女子少年和青年足球运动员腰椎、股骨近端和全身骨密度的研究指出,足球运动员的骨密度在任何部位都明显高于对照者,并且具有部位特异性,股骨近端的骨密度(10.5%~11.1%)远比腰椎(4.8%)或全身(3.5%)要高,而且青年运动员的BMD差异比少年运动员大。

(2) 运动负荷对骨的间接刺激作用

运动负荷对骨的间接刺激是指运动中肌肉收缩对骨骼的拉力、挤压力和剪切力等间接作用。体育运动是以肌肉活动为核心,运动训练将导致运动肌的肌力增加,研究中发现肌力与骨密度密切相关。Doyle^[5]通过解剖46具尸体发现,椎骨骨灰重量和腰肌重量有明显的正相关,腰肌重量是决定骨灰重量的重要因素。Chow^[6]亦发现腰椎和股骨的BMD与最大肌力有关。Ari等在实验中对等长收缩力量的比较发现,不同运动项目中以举重运动员最高,其腿伸肌为28.9 N/kg,前臂曲肌为3.7 N/kg,与Snow-Harter^[7]提出的运动员BMD与肌力和肌肉重量相关的观点一致;其它运动项目如定向越野和越野滑雪也是负重运动,所以这些运动员具有较大的肌肉力量(定向越野为24.7 N/kg,越野滑雪为24.1 N/kg,对照为21.3 N/kg)。因此,与对照组比较存在着较高的BMD。井本岳秋对L₂₋₄BMD相关研究发现:与握力的关系,男子每10 kg握力相当于L₂₋₄BMD 0.284 g/cm²,女子相当于L₂₋₄BMD 0.636 g/cm²;冲汝美由纪的研究指出,BMD与握力的相关关系,男子 $r = 0.487$,女子 $r = 0.454$ 。

骨组织是一种动力学器官,为了适应作用于自身的负荷,它可以调节本身的结构和重量,以产生应力的变化,即保持骨重量所需应力的分布,应力的速度和控制改造的非机械因素的影响而改变,造成作用在骨细胞上的有效机械应力引起骨组织变形,发生应变,导致骨组织内 DNA 和骨胶原的增加,骨皮质增厚。应变有一个阈值范围,其上限和下限称为“调控点”(set point)。当应变低于下限时,骨量将减少;应变在上、下限之间时,骨量将稳定在一定水平;应变超过上限时,骨量将增加。许多研究结果支持“调控点”学说。Dalen 等对 49~59 岁办公室雇员训练 3 个月后,桡骨远端、肱骨头和跟骨的骨矿含量无明显变化,说明短期锻炼对骨量影响不大。Pruitt^[8]对绝经后女性进行了 9 个月的负重练习后,发现椎骨、肱骨和股骨的骨密度提高了 1.6%,而对照者则下降了 3.6%。但是,一些研究发现,过量的运动训练对骨量产生负影响。Kuskinen 等人的研究指出,小鼠从 14 d 龄开始训练,跑速为 18 m/min,每天运动 80 min,12 周时股骨较对照组粗大,但当持续训练至 21 周,或者每天运动延至 120 min 时,股骨反比对照组细小。Albanese^[9]研究与动物实验得到的结果一致,认为运动强度超过最大刺激后,骨质可能不再增加,BMD 的变化是一种骨对机械负荷的适应,当达到稳定状态后,增大机械刺激并不引起骨质的增加。Steinhaus 提出这样一个假设:运动负荷的最适压力作用于骨髓,将刺激骨完成正常的生长过程,如果负荷过大,反而阻碍骨的生长。Forst 把这种关系用软骨生长-压力曲线表示,即随着压力增加骨生长也增加,而达到某一峰值后若负荷再增加,则骨生长反而减少。因此,如何在骨量变化的不同生理时期,针对不同年龄、性别的人群,制定科学、合理的健骨运动处方是今后研究的主要内容。

2 运动健骨的影响因素

运动导致骨量增长的机制并不完全清楚,综合当前的研究成果,主要与以下因素有关:

(1) 体育锻炼促进血液循环,促进神经体液调节,利于血钙向骨内输送和破骨细胞向成骨细胞转变。Zhiqi 等^[10]的研究指出,9 周龄 Wistar 大鼠 60% VO_{2max} 的强度跑台训练 3~4 周时血钙明显降低,说明运动导致骨组织利用血钙增多。章明放等^[11]研究亦表明,雌性大鼠经 10 周被动跑步后股骨钙含量较非运动对照组大鼠增加 8.5%,血钙含量显著低于非运动组大鼠,而血磷、尿磷却显著增加,运动 10 周后行卵巢切除术 8 周后较相应的对照组尿钙显著增加,骨钙相应减少。

(2) 适宜运动促进肠道中钙的吸收并促进胃肠道蠕动,促进消化功能,提高饮食营养物质的吸收率,尤其是钙的吸收率。运动还可促进机体受体的应答反应,食欲增强,增加了营养及钙的摄入量,促进了骨钙化。

(3) 体育锻炼改善激素调控过程。目前发现可调控骨量的激素至少有 8 种,包括性激素、钙调激素、皮质类固醇激素和生长激素等,同时还有多种细胞因子,包括与骨形成有关的因子和与骨吸收有关的因子两大类。运动对骨量的刺激

作用可导致骨形成相关调节激素和细胞调节因子浓度升高,或引起骨吸收相关调节激素和细胞调节因子浓度降低,从而影响骨代谢过程。

Rei Fujimura 等^[12]通过测量骨形成的敏感生化标志物,研究了高强度抗阻训练对 17 名中青年(23~31 岁)骨代谢的影响。训练组进行举重练习,每周 3 次,共 4 个月。抗阻训练 1 月后,训练组血清骨钙素(BGP)含量、血清骨碱性磷酸酶(BALP)活性明显增加并保持在整个训练周期,结果显示抗阻训练增加骨形成。王宏等^[13]对坚持冬泳 3 年以上的男性老年人的 BGP 检测结果表明,运动组明显高于对照组。王玉昕等^[14]对女性老年人 ALP 的检测结果表明,舞蹈健身组和慢跑组略高于对照组。动物实验亦表明雌性大鼠 10 周被动跑步后血 ALP 活性较非运动对照显著增加^[11]。出现这种现象的原因,对于女运动员可能是过量的耐力运动,通过下丘脑-垂体-性腺轴间接地抑制卵巢产生和释放雌激素,从而降低血液中雌激素浓度,使骨代谢过程的骨吸收大于骨形成,导致骨密度下降;同样,过量的耐力运动也能使男性下丘脑-垂体-性腺轴功能受到干扰,导致血睾浓度和精子数量下降,雄激素水平低下或缺乏可引起成骨细胞和破骨细胞活性平衡失调,使骨吸收大于骨形成,从而导致骨密度下降。

(4) 体育锻炼改善机体免疫功能。免疫机能和骨量关系的实质,可认为是免疫细胞和骨髓的关系。免疫机能对骨量的影响,主要通过调节骨重建的 2 个环节来实现:一是随着免疫功能的变化而改变;二是通过细胞因子和体液因子的局部调节作用来完成。适宜运动对骨量的影响,亦可通过机体免疫功能改善的途径来实现。

(5) 体育锻炼作为骨质疏松患者的治疗方法,对平衡能力、力量及柔韧性有益。体育锻炼有助于骨骼发育及形成,有助于增加机体的平衡力、灵活性,减少摔跤及骨折发生。日本学者曾经分析了美国骨折发生率高于日本的原因,认为日本的生活方式如坐在踏踏米上,经常站起,使关节经常活动且灵活有关,可推迟老年人骨关节的退行性变化。

(6) 运动对骨量的影响可能还与日光照射和温差有关。Villareal 等^[15]认为,1,25(OH)₂D₃ 与暴露阳光呈正相关。运动时体温升高,衣着单薄进行日光浴,使体内维生素 D 浓度增高,改善胃肠功能及钙磷代谢,促进了体内钙吸收。另外,运动时气温与体温差别大,这种温差对机体是一种强烈刺激,此刺激通过中枢神经,体液的高度应激效应,使体内激素水平提高,减弱了破骨细胞的活性,而延缓骨质丢失速度。

3 健骨运动的分子生物学研究展望

家族性流行病学调查发现,双亲骨折史与子女及旁系主要成员骨量之间存在明显相关性,说明正常人群峰值骨量及骨密度受遗传因素调控。随着现代科学技术的发展,骨量及其相关影响因素的分子生物学研究引起学术界的关注,同时也为我们探讨运动健骨的机制提供了研究思路。

(1) VDR 等位基因

VDR 等位基因位于人的第 12 对染色体上,为 43.2 kb,由 9 个外显子构成。使用限制酶片段长度多态性(restriction

fragment length polymorphism (RFLP)方法,是用限制酶切断 DNA 上特异的碱基排列,以切断后片段长的多样性来表达。VDR 等位基因能被限制内切酶 BsmI 切断的为隐性,用 b 表示,反之用 B 表示,为显性各等位基因的组合产生了 BB、Bb 和 bb 3 种多态性。同样由 ApaI 产生的多态性为 AA、Aa 和 aa,由 TaqI 产生的多态性为 TT、Tt 和 tt。

Morrison 等^[10]应用 Southern blot 法,对由数种限制酶产生的健康成人染色体中 VDR 等位基因碱基排列的不同而产生的多态性进行了分析,并探讨了血清骨钙素水平的关系,发现以 BsmI 表现的 3 个 VDR 基因多态性(BB、Bb、bb)与骨钙素水平最为相关。Eisman 等又对成人双生子之间的 VDR 基因多态性与骨密度的关系进行了探讨,发现在 22 对异卵双生子的 21 对基因中,BB 型比 Bb 或 bb 型、Bb 型比 bb 型的骨密度低下,说明在遗传因素中,可能 VDR 基因对骨密度的影响最大(75%)。为验证 VDR 基因多态性与骨密度的关系,Eisman 等对 311 名年龄在(52.5 ± 13.5)岁健康女性的 VDR 基因利用 RFLP 法进行了解析,发现白种人多态性的频度为 BB 17%、Bb 50%、bb 33%。在对 VDR 基因多态性和骨密度比较后发现:女性在绝经前,BB 型比 Bb 型的骨密度约低 10%;在成年女性达到骨折阈的年龄上,BB 型比 Bb 型提前 10 年以上;不同部位比较,腰椎骨密度与基因型的相关更显著。目前关于基因多态性与骨密度相关的机制尚不十分清楚,可能与 VDR 基因转录和 mRNA 的稳定性有关。

许多学者对 VDR 基因进行了相关研究,Cooper 综述 27 项研究认为:VDR-RFLP 对骨密度的影响不明显,VDR 的影响大约相当于 2~3 年骨丢失造成的差异;BB 型在白人、黑人和亚洲人中分布的频率分别为 17.2%、4.8%和 2.3%;髋部骨密度,BB 型平均低于 Bb 型 0.02 g/cm²,腰椎和桡骨远断骨密度,BB 型分别低于 Bb 型 0.01 g/cm²。

但另外一些研究对此有不同观点,认为 VDR 基因与骨密度无相关关系,提示人的骨量不是由单一的基因调控,而是多基因组调节的结果^[17~20]。

目前关于健骨运动对 VDR 等位基因的研究尚无报道,但我们可从上述前沿研究中得出启示,为开展健骨运动分子生物学的研究提供依据。

(2) 雌激素受体基因

女性绝经后雌激素水平降低是导致骨质疏松发病率明显高于男性的主要原因,其机制尚未完全阐明。人类成骨细胞和破骨细胞均存在雌激素受体(ER),雌激素可与该受体结合直接调节成骨细胞和破骨细胞的功能。因此,雌激素受体基因的多态性与女性骨质疏松发病危险性有关,可能是影响骨量的因素之一。

Kobayashi^[21]分析 238 例年龄在(66.3 ± 0.6)岁绝经后健康女性雌激素受体等位基因 PvuII 和 XbaI 限制性酶切片段多态性与骨量的关系,发现研究对象腰椎及全身骨密度呈如下趋势:PP < Pp < pp,XX > Xx > xx,单纯 PPxx 型女性骨密度明显低于其它基因型。因此,雌激素受体基因多态性会影响雌激素受体的表达及功能。

Hosof^[22]观察了为期 1 年的 86 名绝经后骨质疏松患者

与正常对照骨密度的变化,其中 26 例骨质疏松患者接受 1 年雌激素治疗(0.312 5 mg/d),发现 ER-pp 型骨密度年变化率为(-1.60 ± 0.67)%,而 ER-PP 型骨密度年变化率为(0.317 ± 0.71)%,两者间差异显著,并且雌激素治疗 ER-Pp 和 pp 基因型患者骨密度明显提高,而 PP 型患者骨密度提高不明显。提示雌激素疗法的疗效,与雌激素基因型有关。Nelson 对 20 名黑人和 18 名白人绝经后的 ER 基因型和全身骨密度的关系研究,发现 pp 型个体骨密度较低,而 PPxx、PPxx 及 PpXX 型骨密度较高。其中黑人 55%有高 BMD-ER 基因型,而白人仅有 11%,表明 ER 等位基因分布与种族有关,这也可能是导致不同种族间骨密度差异的原因之一。Sowers 观察了 356 名绝经前和围绝经期女性腰椎及全身 BMD 与 ER-RELPs 的关系,发现雌激素受体 XbaI 与 PvuII 基因型与骨密度显著相关(P < 0.01),说明 ER 基因型与女性峰值骨量及绝经前后骨密度的维持有关。但 Kohan 对 99 名年龄在(28.6 ± 0.8)岁的健康女性与 134 人年龄在 60~69 岁的绝经后骨质疏松患者的比较研究发现,骨代谢生化指标、股骨及腰椎 BMD 与 ER 等位基因之间皆无明显相关性。Keen 对 129 名年龄在(47.3 ± 2.1)岁绝经前女性和 104 名年龄在(53.3 ± 3.5)岁绝经后女性(5 年之内)的腰椎和股骨 BMD 经追踪 4 年观察,未发现 ER-PvuII 与 BMD 有明显相关性。

目前雌激素受体基因与骨密度的研究尚处于起步阶段,大部分研究对象为绝经后女性,且研究结果相异。我国现在这方面的研究尚属空白,急待开展相关研究。

(3) 其他相关基因研究

与骨密度有关的基因研究除报道较多的 VDR 等位基因和雌激素受体等位基因外,近年来陆续有一些其他相关基因研究的报道。

I 型胶原的基因突变引起骨形成不全曾有许多报道,TGF-β 基因异常在骨质疏松患者的低骨密度组亦多见。Tomout 对 109 名青春前期墨西哥-美国女孩进行了股骨 BMD 与 VDR I 型 d₁ 胶原(CoIIA1)基因多态性的研究,结果表明:VDR 的 aa 和 bb 基因型比 AA 和 BB 基因型女孩股骨皮质 BMD 要高 3%,松质骨 BMD 要高 8%~10%;同时发现股骨松质骨 BMD 与 I 型胶原(CoIIA1)基因多态性之间有关联:SS 和 ss 基因型女孩腰椎松质骨 BMD 比 SS 基因型分别低 6.7%和 49.4%,但股骨皮质骨与 CoIIA1 基因型之间无关联。

Cauley 等^[23]对 1 750 名骨质疏松性骨折女性(平均年龄 71 岁)进行了 7.7 年随访,研究了载脂蛋白等位基因(APOE)与骨丢失率之间的关系。APOE 的分布频率:APOE₂ 为 8.3%,APOE₃ 为 83.1%,APOE₄ 为 8.6%;其中有 APOE₄ 基因型的有 271 人,无 APOE₄ 基因型的有 1 479 人;有 APOE₄ 者每年髌骨和股骨颈骨丢失率为 -0.46%和 -0.76%,无 APOE₄ 者分别为 -0.17%和 -0.42%;有 APOE₄ 者髋部和腕部骨折相对危险度(95%可信限)1.99 和 1.76,腰椎骨折为 1.22,其他临床骨折为 1.06。因此,研究认为 APOE₄ 可能是导致骨质疏松的重要因素。

Marry 等报道 153 名英国绝经后女性 F/F 纯合子 IL-6 基因型者腰椎 BMD 明显低于 C/F 杂合子基因型者。

代谢性骨病的预防重于治疗 科学的健骨运动是防治代谢性骨病的积极措施。尽管目前在医学领域关于分子生物学方面的研究也是刚刚起步,但为我们探讨健骨运动的机制提供了研究思路。

参考文献:

- [1] Ari H. Bone mineral density of female athletes in different sports [J]. *Bone and Mineral* ,1993 ,23(1) :1 - 14.
- [2] Huddleleston A L. Bone mass in life time tennis athletes[J]. *J Am Med Assoc* ,1980 ,244 :1107 - 1109.
- [3] Wolman R L. Menstrual state and exercise as determinants of spinal trabecular bone density in female athletes[J]. *Br Med J* , 1990 ,30 :516 - 518.
- [4] Düppe H. Bone mineral density in female junior senior and former football players[J]. *Osteoporosis Int* ,1996 ,6 :437 - 441.
- [5] Doyle F J. Relation between bone mass and muscle weigh[J]. *Lancet* ,1970 ,1 :391 - 393.
- [6] Chow P. Physical fitness effect on bone mass in postmenopausal women[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* ,1986 , 67 :231 - 234.
- [7] Snow - Harter C. Marcus strength as a predictor of bone mineral density in young women[J]. *J Bone Miner Res* ,1990 ,5 :589 - 595.
- [8] Pruitt L A. Weight - training effects on bone mineral density in early postmenopausal women[J]. *J Bone Miner Res* ,1992 ,7 :179 - 185.
- [9] Albanese C V. Effect of physical activity on bone mineral density. study in young male volleyball athletes[A]. *Proceedings of the First International Symposium on Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases*[C]. 1992 :513 - 516.
- [10] Zhiqi P. Exercise can provide against bone loss and prevent the decrease in mechanical strength of femoral neck in ovariectomized rats[J]. *Journal of Bone and Mineral Research* ,1994 ,9(10) :1559.
- [11] 章明放. 运动对雌性大鼠去势后骨质疏松的作用 - 骨组织形态计量学观察[J]. *中华骨科杂志* ,1994 ,14(6) :365.
- [12] Rei Fujimura. Effect of resistance exercise training on bone formation and resorption in young male subjects assessed by biomarkers of bone[J]. *Journal of Bone and Mineral Research* , 1997 ,12(4) :656.
- [13] 王 宏. 冬泳与老年人骨代谢[J]. *中国骨质疏松杂志* , 1996 ,2(3) :251.
- [14] 王玉昕. 健身运动对中老年妇女骨矿含量的影响[J]. *广州体育学院学报* ,1995 ,15(2) :16 - 18.
- [15] Villareal D T. Subclinical vitamin d deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass[J]. *J Clin Endocrinol Metab* ,1991 ,72(2) :628.
- [16] Morrison N A , Qi J C , Tokita A , et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles[J]. *Nature* ,1994 ,367(6460) : 284 - 7.
- [17] Kobayashi Inoues. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene[J]. *Journal of Bone and Mineral Research* ,1996 ,11 :306.
- [18] Murray R E. Polymorphisms of the interleukin - 6 gene are associated with bone mineral density[J]. *Osteoporosis International* , 1996 ,6(1) :23.
- [19] Garner P. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women [J]. *Journal of Bone and Mineral Research* ,1995 ,10 :1283.
- [20] Lanyon E. Using functional loading to influence bone mass and architecture objectives mechanisms and relationship with estrogen of the mechanically adaptive process in bone[J]. *Bone* ,1996 ,18(1) : 37.
- [21] Kobayashi S , Inoue S , Hosoi T , et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene[J]. *J Bone Miner Res* ,1996 ,11(3) :306 - 311.
- [22] Hosoi T , Hoshino S , Miyao M , et al. Association of estrogen receptor gene polymorphism and bone loss , response to hormone replacement therapy , and body composition in post menopausal women [J]. *J Bone Miner Res* ,1996 ,12(Suppl) :533.
- [23] Cauley J A , Zmuda T M , Yaffa K. Allelic variation at APOE 4 allele gene locus is associated with hip bone loss and fracture[J]. *J Bone Miner Res* ,1997 ,12(suppl 1) :293.