

## 运动对绝经后骨质疏松症影响的实验研究进展

潘思京, 郭海英, 郑洁, 赵依帆

(南京中医药大学第二临床医学院, 江苏 南京 210000)

**【摘要】** 随着我国跑步进入老龄化社会, 绝经后妇女骨质疏松患病率增加已成为一个重要的公共健康问题。绝经后妇女体内雌激素急剧下降导致骨微环境紊乱, 骨吸收大于骨形成, 形成高转换型骨代谢。运动已被证实对其有积极的作用。但由于目前诊疗标准不统一、治疗方法不规范、疗效标准欠客观等问题, 对于运动方式、强度、运动时间的选择及运动的可替代性国内外学者尚无统一的认识。笔者通过对近年来运动干预绝经后骨质疏松的实验研究的文献进行整理, 分析运动防治方法的具体方式、强度与持续时间, 提出尚存在的问题和今后的研究方向。

**【关键词】** 运动; 卵巢切除; 骨质疏松

**【中图分类号】** R711.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)01-0086-04

**Advances in experimental study of movement on postmenopausal osteoporosis.** PAN Si-jing, GUO Hai-ying, ZHENG Jie, ZHAO Yi-fan. the Second Clinical Medical College, Nanjing Traditional Chinese Medicine University, Nanjing 210000, Jiangsu, CHINA

**【Abstract】** With the fastest-aging society of China, the prevalence of postmenopausal osteoporosis (PMOP) increases year by year, and has gradually become a serious social problem affecting the public health of older-women. The levels of estrogen in post-menopausal women drop obviously, which results in the bone micro-environment disorder, micro-structural damage, absorption greater than osteogenesis, and ultimately forming a high turnover state of bone metabolism. Exercise therapy has been proven to have a positive effect on PMOP, but due to the disunity of diagnostic criteria, the irregularities of treatment methods and the less objectivity of efficacy criteria, domestic and foreign researchers have not yet reached a consensus on the selection of exercise pattern, intensity and time, as well as the substitutability of it with drugs. We organized the experimental study of exercise interventions in ovariectomized rats in recent years, analyzed the effect and underlying molecular mechanism, and then compared different influence of exercise pattern, intensity and time, so as to provide the mechanism and methods evidence for the exercise therapy in clinical prevention and treatment of PMOP.

**【Key words】** Movement; Ovariectomy; Osteoporosis

骨质疏松症是一种好发于绝经后妇女的全身性的骨代谢紊乱疾病, 妇女绝经后卵巢功能减退, 雌激素水平急剧下降导致骨骼微环境紊乱, 表现为骨量降低、骨微结构破坏, 骨脆性增加, 易发生骨折<sup>[1]</sup>。目前, 绝经后骨质疏松症(Postmenopausal osteoporosis, PMOP)与其伴随的骨折已成为危害绝经后妇女健康和生活质量的严重社会问题<sup>[2]</sup>。早在二十世纪三四十年代, 在临床中已经采用雌激素替代疗法(Hormone replacement therapy, HRT)缓解女性因绝经导致的骨量丢失。但近年来研究发现, 长期使用雌激素有增加中老年妇女患乳腺癌、血栓栓塞性疾病、脑血管意外的风险。而这些疾病的病史或高危因素也

被看作 HRT 治疗的绝对或相对禁忌证, HRT 不再作为绝经后骨质疏松症的一线治疗方案<sup>[3-6]</sup>, 因此非药物疗法的防治研究已成为绝经后骨质疏松症的重要课题之一, 日益受到国内外学者的重视, 运动作为方便、廉价、副作用少的治疗手段, 越来越受到关注。大量临床试验由于运动干预的方式、强度、持续时间、检测指标及检测部位的不同, 结果存在差异, 国内外学者就运动的疗效尚未达成共识<sup>[7]</sup>。本文将就近年来绝经后骨质疏松症模型的基础研究进行总结。

### 1 运动对去卵巢后骨质疏松模型的作用机制

双侧卵巢切除模型是研究绝经后骨质疏松的经典模型, 大鼠去卵巢后导致的骨丢失与绝经后骨丢失

基金项目: 江苏高校研究生实践创新计划项目(编号: SJLX\_0425)

通讯作者: 郭海英。E-mail: ghying63@126.com

过程特征相似<sup>[8]</sup>。去卵巢大鼠雌激素水平下降,骨代谢发生异常改变,破骨细胞骨吸收活动加速,骨无机盐和有机质丢失增加,而成骨细胞骨形成功能并未因卵巢切除而受到抑制,反而代偿性增强,为高转换型骨代谢,造成骨密度下降,骨组织形态学及超微结构遭到破坏,骨生物力学性能的下降<sup>[9-10]</sup>。此外还可看到大鼠体重增加,子宫明显萎缩。而运动通过改善去卵巢大鼠的骨密度、骨生物力学性能、组织形态计量学、骨矿盐和骨微量元素的代谢以及成骨细胞和破骨细胞分化的能力等方面对抗骨的丢失。

**1.1 运动改善骨生物力学性能及骨量** 杨涵等<sup>[11]</sup>发现,跑台训练能显著提高去卵巢大鼠 L<sub>2</sub> 的骨密度及 L<sub>3</sub> 最大载荷、最大应力和弹性模量,增加骨体积分数、骨小梁数目,减少骨小梁空隙,降低骨小梁分离度,通过减缓骨小梁数目的丢失改善去势后大鼠的骨生物力学性能。而全身低强度高频率垂直震动也能够改善大鼠股骨近端骨小梁的微架构,提高矿物质水平,使股骨粗隆间的最大载荷和刚度达到假手术组水平<sup>[12]</sup>,这与邓轩赓等<sup>[13]</sup>的研究结果类似。运动也有利于改善大鼠的骨大小和骨量,去卵巢后 10 周抗阻训练干预的大鼠股骨重量增加<sup>[14]</sup>。钟平等<sup>[15]</sup>还发现,跑步处理的去卵巢大鼠顶骨内外骨板皮质厚度明显增厚,这说明跑步运动引起了反射活动调节的全身效应,通过这种效应,四肢和躯体的运动使已经发生了骨质疏松的去卵巢大鼠没有参与运动的非负重骨骨量增加,因此,机体的一部分的适宜运动也能抵抗没有参加运动的部分的骨丢失。

**1.2 运动促进成骨细胞表达,抑制破骨细胞分化** Goult 等<sup>[16]</sup>发现,慢性有氧运动能够增强细胞的有氧代谢基础,而内在的高有氧代谢能力将增强成骨细胞的分化能力,这将减轻激素撤退带来的有害影响。陈永杰等<sup>[17]</sup>将去卵巢后的大鼠经过跑台训练处理后发现,运动能显著降低大鼠股骨远端和胫骨近端的骨髓腔脂肪空泡数目以及股骨处脂肪分化的早期标志因子-过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (Peroxisome proliferators activated receptor, PPAR $\gamma$ )蛋白的表达,这表明运动抵抗去卵巢后的骨丢失可能部分是抑制去卵巢大鼠骨组织 PPAR $\gamma$  蛋白的表达和抑制骨髓脂肪分化有关。而体外研究表明,培养在高脂培养基里的去势大鼠间充质干细胞能高表达 PPAR $\gamma$  和脂联素的 mRNA 和蛋白,脂质不断在细胞里蓄积<sup>[18-19]</sup>。每天用机械牵张力连续作用于细胞 5 d 后,PPAR $\gamma$  和脂联素的 mRNA 和蛋白表达下降 35% 和 50%。此外,力学应变能够促进骨髓间充质干细胞(BMSCs)的

骨形成蛋白基因 RunX2、COU 基因的表达,促进大鼠成骨细胞的分化<sup>[20]</sup>。

**1.3 其他机制** 常祺等<sup>[21]</sup>研究发现,跑步能显著降低大鼠血清骨钙素(BGP)、骨碱性磷酸酶(BLAP)水平,抑制骨重建的高转换状态。去卵巢前进行 8 周下坡跑处理的小鼠体内骨形成蛋白 BMP-2 及其信号转导蛋白 mad1/5、靶基因 RunX2 基因的表达显著升高。在去卵巢 6 周后,小鼠血清碱性磷酸酶(ALP)活性较高,钙、磷离子浓度降低,说明下坡跑对生长期小鼠 ALP 活性造成的影响在去卵巢后仍然存在。BMP-2 及其信号转导蛋白 Smad1/5、靶基因 Runx2 基因表达水平较高可能是运动促进骨形成的生物学机制<sup>[22]</sup>。

## 2 运动干预去卵巢雌鼠骨质疏松的具体方法

**2.1 运动方式** 根据 Wolff 定律,骨的结构特点是适应功能需要而铸造的,并随着功能需要所产生的应力-应变的变化而进行适应性重建,骨组织内细胞接收到的变化的应力-应变是这种重建的原始动力。不同的运动方式对骨骼产生不同的机械信号,也导致不同的应变。李世昌等<sup>[23]</sup>发现,每周 6 d,每天 45 min 游泳的大鼠和每周 3 d、每天 20 次、每次高度 48 cm 跳跃训练的大鼠相比,跳跃训练能更好地改善去卵巢大鼠腰椎骨密度,增加股骨弹性载荷和能量吸收,降低大鼠血清抗酒石酸酸性磷酸酶活性,而游泳大鼠股骨生物力学指标较去单纯组无明显差异。跳跃作为负重运动,沿骨长轴进行力学刺激,能更好地改善大鼠骨质疏松状况。魏兆松等<sup>[24]</sup>发现,跑步组大鼠股骨的力学指标与模型组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而游泳组大鼠腰椎力学指标与模型组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。跑步运动对改善大鼠的股骨力学性能比游泳更有意义,而游泳运动则加强了大鼠腰椎骨的力学性能。而同为跑步训练,下坡跑运动对于去卵巢造成的骨质疏松症的预防效果要优于上坡跑运动。研究发现,相比之下下坡跑能更好的降低破骨细胞代谢相关的细胞因子基因表达,抑制骨髓造血干细胞向破骨细胞分化,改善雌激素缺乏所导致的骨代谢失衡<sup>[25-26]</sup>。在骨的生物力学性能方面,下坡跑小鼠胫骨的骨小梁数目和密度明显优于上坡跑小鼠,而其骨小梁间距则明显低于上坡跑组。由此可见,负重运动在对抗去卵巢大鼠骨丢失方面效果较其他运动方式更为显著,尤以跳跃和下坡跑运动最佳。

**2.2 运动强度** 在适宜的的负荷下运动强度与骨密度呈正相关,运动强度越大对骨的应力刺激也较

大,也越有利于骨密度的维持和提高。研究发现,低强度(3%体重负重)和中等强度(6%体重负重)游泳训练,大鼠骨结构力学指标与单纯去势对照组相比明显增大,即随着应力的增大,骨结构力学性能发生了良性改变以适应外界环境应力的改变,但是大强度(9%体重负重)游泳训练组骨结构力学指标反而没有提升<sup>[27]</sup>。卜淑敏等<sup>[28]</sup>对去卵巢大鼠予以 14 周中等强度跑台运动(每周进行 4 次连续匀速跑 45 min,速度 18 m/min,跑道倾角 5°)后,大鼠股骨及胫骨近端的骨密度、骨矿含量及血清 E2 均明显增加。适宜强度的运动有利于减缓骨丢失<sup>[29-30]</sup>,而持续大强度的跑台运动对雌性大鼠的骨量维持却有抑制作用<sup>[31]</sup>。

**2.3 运动时间** 有国外学者报道,为了保持运动对骨密度的改善,运动应该在相当一段时间内被保持<sup>[32]</sup>。Shiguemoto 等<sup>[33]</sup>发现,卵巢切除 3 个月后进行急性抗阻训练的大鼠骨密度和力学性能并无明显升高,而手术后持续 12 周的抗阻训练可显著对抗骨丢失。刘建宇<sup>[34]</sup>发现,随着运动时间的延长,大鼠骨结构力学参数逐渐升高,与第 8 周比较,第 12 周、16 周时最大载荷、破断载荷、结构刚度及能量吸收、极限强度、破断强度数等数值虽均无显著性差别,但随着时间推移,各组数值呈现上升趋势。相反,对大鼠进行为期 14 周的跑台运动干预,显著升高大鼠肱骨无机矿物质的含量,增加腰椎骨密度并抑制骨髓脂肪细胞的增加,但停训 16 周以后,运动的上述改善效应均消失<sup>[35-36]</sup>。但据 Umemura 等<sup>[37]</sup>报道,为期 8 周的跳跃运动对去卵巢大鼠骨组织的改善效应在停训 24 周后仍被保持,这可能与不同的运动干预方式有关。

此外,运动与其他干预方式如雌激素及其选择性受体调节剂(Selective estrogen receptor modulator, SERMs)、碳酸钙、低频电刺激、脉冲电磁场、中药及中成药等联合使用均能显示出协同或者相加作用<sup>[38-44]</sup>,能更好地对抗去卵巢大鼠的骨丢失,这也为临床上治疗绝经后妇女骨质疏松症提供了另一种治疗思路。

### 3 展望

运动疗法对预防绝经后骨质疏松的确切疗效已经得到公认,且没有激素替代疗法所带来的副作用。但由于目前诊疗标准不统一、治疗方法不规范、疗效标准欠客观、实验设计不合理等问题,对于运动方式、强度、运动时间的选择及运动的可替代性,国内外学者尚无统一的认识。如何将运动疗法进行规范化,使其既增加骨量和骨质量,又保证安全避免损伤,尚需要进一步的研究。

### 参考文献

- [1] Faienza MF, Ventura A, Marzano F, et al. Postmenopausal osteoporosis: the role of immune system cells [J]. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013, 2013: 575936.
- [2] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24: 23-57.
- [3] Holloway D. Clinical update on hormone replacement therapy [J]. *British Journal of Nurs*, 2010, 19(8): 498-504.
- [4] Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club [J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(10): 1657-1680.
- [5] Chen WY. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer risk: current status and unanswered questions [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2011, 40(3):509-518.
- [6] Al-Anazi AF, Qureshi VF, Javaid K, et al. Preventive effects of phytoestrogens against postmenopausal osteoporosis as compared to the available therapeutic choices: An overview [J]. *Nat Sci Biol Med*, 2011, 2(2): 154-163.
- [7] Bergmann P, Body JJ, Boonen S, et al. Loading and skeletal development and maintenance [J]. *Journal of Osteoporosis*, 2010, 2011: 786752.
- [8] Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, et al. The laboratory rat as an animal model for osteoporosis research [J]. *Comparative Medicine*, 2008, 58(5): 424-430.
- [9] Clarke BL, Khosla S. Female reproductive system and bone [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 503(1): 118-128.
- [10] Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, et al. Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner syndrome [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(2): 251-257.
- [11] 杨 涵, 卜淑敏, 谢金珍, 等. Micro-ct 检测中等强度跑台运动对去卵巢大鼠腰椎微结构的影响[J]. *中国实验动物学报*, 2013, 21(4): 68-71.
- [12] Tezval M, Biblis M, Sehmisch S, et al. Improvement of femoral bone quality after low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the ovariectomized rat as an osteopenia model [J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(1): 33-40.
- [13] 邓轩虞, 陈建庭, 查丁胜, 等. 低强度复合振动治疗去卵巢老龄大鼠骨质疏松实验研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30(3): 265-269.
- [14] Rodrigues MF, Stotzer CR, Domingos MM, et al. Effects of ovariectomy and resistance training on oxidative stress markers in the rat liver [J]. *Clinics*, 2013, 68(9): 1247-1254.
- [15] 钟 平, 刘锡仪. 运动干预非负重骨量丢失的实验研究[J]. *现代医药卫生*, 2011, 27(13): 1922-1924.
- [16] Goulet GC, Halonen NR, Koch LG, et al. Osteoblast response to ovariectomy is enhanced in intrinsically high aerobic-capacity rats [J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 88(4): 325-335.
- [17] 陈永杰, 沈 红, 卜淑敏. 17β-雌二醇和运动对去卵巢大鼠后肢骨组织 PPARC 蛋白表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2010, 26(5): 580-584.

- [18] Buer S, Zhi HX, Natasha C, et al. Mechanical strain inhibits adipogenesis in mesenchymal stem cells by stimulating a durable-catenin signal [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 6065-6075.
- [19] David V, Martin A, Lafageproust MH, et al. Mechanical loading down-regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma in bone marrow stromal cells and favors osteoblastogenesis at the expense of adipogenesis [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(5): 2553-2562.
- [20] 姚晓琳, 况薇, 何学令, 等. 力学应变和雌激素对正常大鼠与去卵巢骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化能力的影响[J]. *医用生物力学*, 2012, 27: 296-297.
- [21] 常祺, 黄泽锋. 运动训练对去势后雌鼠骨密度及血清生化指标的影响[J]. *实用医药杂志*, 2011, 28(3): 256-258.
- [22] 陈祥和, 李世昌, 孙朋, 等. 下坡跑对生长期去卵巢小鼠骨 BMP-2/Smad1/5 和 Runx2 表达的影响[J]. *运动医学杂志*, 2013, 32(7): 609-614.
- [23] 李世昌, 季浏, 刘体伟, 等. 不同方式运动对去卵巢大鼠骨密度、骨生物力学及代谢指标的影响[J]. *体育学刊*, 2012, 19(2): 32-137.
- [24] 魏兆松, 张健, 卜淑敏. 不同运动方式对 SD 雌性去势大鼠骨的生物力学性能的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2009, 17(5): 16-18.
- [25] 李世昌, 季浏, 马涛, 等. 不同方式跑台运动对去卵巢小鼠破骨细胞分化及相关调节因子的影响[J]. *中国体育科技*, 2011, 47(5): 134-140.
- [26] 马涛, 季浏, 世昌李, 等. 上、下坡跑台运动对去卵巢小鼠骨组织 IL-6/TNF- $\alpha$  和 TRAP 基因表达的影响[J]. *天津体育学院学报*, 2011, 26(3): 204-207.
- [27] 黄诚胤, 李国泰. 不同负重强度运动对去势大鼠股骨生物学指标的影响[J]. *武汉体育学院学报*, 2011, 45(9): 46-49.
- [28] 卜淑敏, 陈永杰, 王颖捷, 等. 中等强度跑台运动对去卵巢大鼠骨量和相关血清性激素水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(3): 342-344.
- [29] Simoes PA, Zamarioli A, Bloes P, et al. Effect of treadmill exercise on lumbar vertebrae in ovariectomized rats: anthropometrical and mechanical Analyses [J]. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2008, 10(2): 39-41.
- [30] Buer S, Zhihui X, Natasha C, et al. Mechanical strain inhibits adipogenesis in mesenchymal stem cells by stimulating a durable  $\beta$ -catenin signal [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 6065-6075.
- [31] Ishikawa T, Sakuraba K. Biochemical markers of bone turnover: New aspect, Bone metabolism movement in various sports and physical activities [J]. *Clin Calcium*, 2009, 19(8): 1125-1131.
- [32] Nikander R, Sicvanc H, Heinonen A, et al. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life [J]. *BMC Medicine*, 2010, 8: 47.
- [33] Shigemoto GE, Prestes J, Leite RD, et al. Effects of resistance training on matrix metalloproteinase-2 activity and biomechanical and physical properties of bone in ovariectomized and intact rats [J]. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 2012, 22(5): 607-617.
- [34] 刘建宇. 运动对去卵巢大鼠股骨生物力学性能影响的实验研究[J]. *天津体育学院学报*, 2010, 25(6): 537-540.
- [35] 卜淑敏, 杨艺, 张雪琳, 等. 跑台运动对去卵巢大鼠肢骨无机矿物质含量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(1): 63-65.
- [36] 魏翔, 卜淑敏, 汪建红. 跑台运动训练和停训对去卵巢大鼠腰椎骨密度和骨髓脂肪细胞数目的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(3): 240-243.
- [37] Umemura Y, Nagasawa S, Sogo N, et al. Effects of jump training, on bone are preserved after detraining regardless of estrogen secretion state in rats [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2008, 104(4): 1116-1120.
- [38] 陈柏龄, 杨晓曦, 李佛保, 等. 运动及雌激素对去卵巢大鼠骨量和骨重建影响的对比研究[J]. *上海医学*, 2012, 35(1): 58-62.
- [39] 彭筱. 雌激素受体调节剂联合游泳运动干预去卵巢大鼠生化指标的变化[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(50): 9399-9402.
- [40] 宋冰, 张兆强. 运动与碳酸钙联合应用对去卵巢大鼠骨元素含量的变化[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2009, 15(6): 410-413.
- [41] 覃荣周, 谢江涛. 电刺激与运动联合干预绝经后骨质疏松模型大鼠骨代谢及血清学指标的改变[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(7): 265-274.
- [42] 翟佳丽, 彭博. 游泳训练结合脉冲电磁场对骨质疏松大鼠的影响研究[J]. *滨州医学院学报*, 2013, 36(3): 172-177.
- [43] 刘彤鸥, 王加谋. 运动补给法对去势大鼠骨质疏松作用机制的研究[J]. *黑龙江中医药*, 2013, 2: 59-60.
- [44] 陈鸿生, 宋冰, 张兆强. 运动与复方丹参剂联合应用对去卵巢大鼠骨体积和骨量的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30(2): 154-157.

(收稿日期:2014-06-17)