

运动员低骨密度的影响因素及治疗的研究进展

邹荣琪^{1,2}, Michael Fredericson²

【关键词】 运动员;骨密度;能量;激素

【中图分类号】 R49 【DOI】 10.3870/zgkf.2016.02.008

骨密度(Bone Mineral Density, BMD)是预测骨折的独立的、关系密切的因素^[1]。BMD降低增加了骨折的危险,每下降1个标准差,骨折的风险增加1.5~3.0倍^[2]。因此,为了当前和未来运动员的骨健康,探讨运动员BMD降低的原因及治疗显得尤为重要。

1 运动影响BMD的机制

适度的运动有益于骨健康,改善运动员的BMD,直接效果是其特定点的机械负荷可明显增强成骨细胞的刺激影响骨增殖;间接效果是作用于丘脑-垂体-卵巢轴和下丘脑-垂体-性腺轴功能,影响性激素的分泌^[3]。雌激素可通过以下途径起作用^[4]:①影响骨代谢的局部调节因子,从而影响骨代谢。②降低骨骼对甲状旁腺素的敏感性,当雌激素不足时甲状旁腺素加快骨吸收。③增加降钙素的合成。④增强肾脏1 α 羟化酶的作用,提高体内维生素D水平,促进肠钙吸收,降低肾排钙量。⑤雌激素直接通过骨细胞上的雌激素受体起作用。

2 影响BMD的其它因素

2.1 能量的可用性 能量可用性直接影响参与新陈代谢的激素,间接地影响雌激素水平和月经功能,从而影响BMD。运动员运动中能量消耗过多,或者热量摄入不足,或者两种情况兼而有之,称为低能量的可用性(Low Energy Availability, LEA)。LEA有一定阈值,它能改变促黄体生成激素,减少骨沉积标志物,增加骨吸收标志物,结果可能会降低BMD和破坏骨微结构^[5]。当运动员可动用能量低于每天30kcal/kg去脂

体重时,就会出现上述不良影响^[6]。Barrack等^[7]研究发现,饮食失调对青少年长跑运动员全身BMD和骨质都会产生负面影响,即使是月经正常的运动员饮食失调也会引起低BMD。

2.2 月经状态 女性运动员月经状态与BMD密切相关。月经初潮早的女性BMD显著高于月经初潮晚的,月经初潮晚,发生低BMD的几率是正常人的2倍^[8]。闭经运动员发生低BMD的几率是正常运动员的2~3倍,发生应力性骨折是正常女性运动员的2~4倍^[9]。Kathryn等^[10]采用双能X线吸收测量法和高分辨率的外周定量计算机断层扫描技术研究骨结构的变化,发现闭经运动员胫骨总BMD、皮质面积百分比和皮质厚度均明显降低,骨小梁密度尽管有下降趋势,但与其它两组相比无显著性差异。

2.3 运动类型 运动负荷和运动方式是影响BMD的重要因素^[11]。从事高负荷运动人群的BMD高于从事低、中等负荷运动人群,但过度负荷运动也可能会降低BMD^[12]。低负荷运动对BMD影响不明显,为了改善BMD,建议进行中等负荷运动^[12]。研究发现高冲击项目运动员BMD明显高于低冲击项目,更高于非冲击项目^[13]。Magkos等^[14]研究长距离和短距离的跑步、游泳运动员与对照组的BMD,发现跑步运动员下肢BMD均高于对照组;游泳运动员下肢和全身BMD均明显低于对照组;同一项目短距离运动员BMD均高于长距离运动员。一些研究还发现负重项目能增加女性运动员的BMD,而非负重项目对女性运动员BMD无影响或有负面影响,但负重项目并不能完全代偿雌激素水平降低时对BMD的负面影响^[15]。

2.4 激素水平 ①胰岛素样生长因子-1(Insulin Like Growth Factor-1, IGF-1)对BMD的影响。Gruodyte等^[16]运用双能X线吸收测量法测量全身、股骨颈和腰椎BMD,静脉血标本测定IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(Insulin Like Growth Factor Binding Protein-3, IGFBP-3)和雌激素,研究青春期末

基金项目:国家留学基金委员会资助([2013]3018)

收稿日期:2015-04-15

作者单位:1. 国家体育总局运动医学研究所,北京 100061;2. 斯坦福大学医学院骨科,美国 加利福尼亚州 94306

作者简介:邹荣琪(1974-),男,博士,主要从事运动损伤康复方面的研究。把主治医师改为博士。

通讯作者:Michael Fredericson, mfrde2@stanford.edu

子艺术体操运动员 BMD 与激素的关系,发现股骨颈和腰椎 BMD 与 IGF-1、IGF-1/IGFBP-3 摩尔比及雌激素显著相关。Khosla 等^[17]进一步研究发现 IGF-1 水平与骨小梁厚度呈正相关,与骨小梁数量呈负相关。Snow 等^[18]研究 13 名女子跑步运动员、10 名女子体操运动员和 10 名非运动员腰椎和髋关节的 BMD 与 IGF-1、IGFBP-3 之间的关系发现,体操运动员腰椎和髋关节的 BMD、血清中 IGF-1、IGF-1/IGFBP-3 在 3 组中最高,其次是跑步组,且 2 组之间有显著性差异。此外,Grinspoon 等^[19]发现患有神经性厌食症的 90% 以上女性 BMD 下降,其显著特点是体内 IGF-1 浓度偏低。通过上述研究可得出 IGF-1 在调节骨代谢和改善 BMD 中扮演重要角色。②瘦素(Leptin, LP):瘦素近年发现,人体骨组织成骨细胞上存在 LP 受体,是 LP 作用的靶器官,与 BMD 密切相关。但 LP 对骨代谢的作用复杂,迄今尚未达成共识。Thomas^[20]研究认为 LP 作用于局部的骨细胞有促进骨形成、间接抑制骨吸收的作用。而 Ducy^[21]则认为 LP 通过中枢神经系统抑制骨形成。综上所述,LP 对骨代谢的机制:一方面 LP 直接作用于骨髓基质细胞,刺激其向成骨细胞分化和骨基质的矿化;另一方面,LP 通过中枢神经和(或)交感神经系统抑制骨形成,从而影响 BMD。一些研究发现 LP 与 BMD 正相关并降低了骨吸收,另一些研究则发现 LP 与 BMD 和骨质形成负相关,或与 BMD 和骨质丢失无关^[22]。总之,LP 对骨的整体影响还有待进一步研究。③性激素:低睾酮(Testosterone, T)可增加骨质疏松和骨折的风险。游离睾酮(Free Testosterone, FT)与女性 BMD 成正相关^[23]。且游离睾酮对不同部位骨骼的 BMD 的影响不同,对椎体的影响大于髋关节,当男性体内 E2 浓度降低到 14 ng/l 时,BMD 显著降低^[24]。睾酮一方面可通过刺激成骨细胞增殖和发育来提高 BMD;另一方面还可在 5 α 还原酶作用下代谢为双氢睾酮,进而代谢为雌二醇(Estradiol, E2),或在芳香化酶作用下直接转变为雌激素,并与其受体结合间接发挥作用。运动员过度训练会抑制下丘脑-垂体-性腺轴功能,影响睾酮分泌;激素缺乏打破了破骨细胞的骨吸收和成骨细胞的骨形成之间的平衡,加速了骨量丢失和增加了骨折的风险。Corina 等^[25]研究女性体内 E2、雌激素与 BMD 之间的关系发现,当 E2 浓度小于 35 μ g/ml 时,BMD 开始降低。但总睾酮对 BMD 的影响一直存在争议。

3 低 BMD 治疗

3.1 调节能量 许多研究表明增加热量摄入可改善人体 BMD。Dennis 等^[26]研究热量摄入与 BMD 之间

的关系,发现长期西餐进食比长期热量限制摄入人群腰椎和髋关节的 BMD 均明显提高。运动员获得能量正平衡可通过三种途径:增加食物热量摄入、减少训练量或两者兼而有之。运动员恢复月经正常状态需要的能源供应量至少每天 30kcal/kg 去脂体重。研究发现当热量摄入小于每天 30kcal/kg 去脂体重时,大多数妇女促黄体激素分泌被打乱,影响月经状态。值得注意的是因每个人能量平衡具有个体差异,这个值可能并不适用于所有的女性;此外,通过调节能量恢复月经状态而改善 BMD,这种变化不是立即的,也不能完全消除闭经对骨健康的负面影响^[27]。

3.2 补充激素 口服避孕药(Oral Contraceptive, OCP)含有雌激素和孕激素,副作用小,已被广泛用于青少年闭经和低 BMD^[28]。但也有研究发现对 BMD 并无显著作用^[29]。此外,OCP 对闭经的三联征运动员也可能有掩蔽效应。在能量可用性没有出现任何变动情况下,OCP 会给女性运动员一种虚假的安全感,这可能有助于运动员有时间来改变她们的训练和饮食习惯,确保月经周期恢复和 BMD 的改善^[28]。由于 OCP 的不确定性,近来发现使用雌激素替代治疗能更有效地改善 BMD^[30]。口服雌激素可抑制骨重要的营养素 IGF-1 的分泌,而经皮吸收能维持或增加 IGF-1 的浓度。绝经期妇女经皮吸收的雌激素替代治疗改善了 BMD 并降低了骨折的危险^[31]。此研究目前主要集中在绝经后妇女,而不是闭经的女运动员,因此,雌激素替代治疗闭经的三联征运动员的效果还有待进一步研究。有人还利用注射 LP 治疗 11 名功能性下丘脑闭经的患者,经 36 周治疗后多数患者月经恢复正常,BMD 明显增加^[32]。但该研究样本量小,治疗持续时间短,因此对 BMD 的长期影响尚不能定论。

3.3 补充维生素 D 人们普遍认为优化维生素 D 和 Ca 的摄入量有助于骨健康。许多研究发现维生素 D 受体基因多态性与青少年女性 BMD 之间的关系密切,低维生素 D 状态可引起 BMD 降低^[33]。Kendrin 等^[34]发现对参加大于 1h/d 的高冲击性项目运动员补充维生素 D 预防应力性骨折效果显著。通常建议青少年每天摄入 1300mg 钙(Ca)和 600 国际单位维生素 D。女军人和女运动员每天摄入 1500 毫克 Ca 和 600 国际单位维生素 D^[35]。但有些专家认为使用 800~1000 国际单位维生素 D 更有利于降低应力性骨折的风险^[36]。根据血清 25-羟维生素 D 水平补充维生素 D 的若干建议已被提出,普通人群血清 25-羟维生素 D 通常维持在 75nmol/L,最佳值在 90~100 nmol/L 之间,但对运动员的最佳参考值范围尚存在争议。

3.4 振动练习 动态负荷对成骨细胞、骨细胞及破骨

细胞的骨重塑、活性及分化起着十分重要的作用。全身振动练习(Whole Body Vibration Training, WBVT)可增强肌肉力量、增加骨量、优化峰值骨和提高BMD,其效果受WBVT的最大峰值加速度、频率、持续时间和时间间隔等影响^[37]。此外,WBVT因年龄和身体状态差异也会产生不同效果^[38]。但雌激素缺乏的绝经后妇女WBVT结合抗阻力练习,发现除了力量增加之外,BMD并没明显改善^[39]。尽管多数研究已表明WBVT能提高BMD、促进骨健康,但其最佳振幅、频率和持续时间等仍未明确,尚需要进一步探讨。

4 小结

能量的可用性、月经状态、运动类型和激素水平是影响运动员BMD变化的重要因素。因此,治疗运动员低BMD措施是:日常密切关注运动员能量的可用性、月经周期变化和激素水平;并根据具体情况通过调节能量、补充激素、补充维生素D和振动练习来改善BMD,但补充激素和振动练习对运动员BMD的影响还需进一步的研究。

【参考文献】

- [1] Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures[J]. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(7):1185-1194.
- [2] Melton LJ, Thamer M, Ray NF, et al. Fracture attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation[J]. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(1):16-23.
- [3] Theodoropoulou A, Markou KB, Vagenakis GA, et al. Delayed but normally progressed puberty is more pronounced in artistic compared with rhythmic elite gymnasts due to the intensity of training[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11):6022-6027.
- [4] Khosla S. Estrogen and bone: insights from estrogen-resistant, aromatase-deficient, and normal men[J]. *Bone*, 2008, 43(3):414-417.
- [5] Ihle R, Loucks AB. Dose-response relationships between energy availability and bone turnover in young exercising women[J]. *J Bone Miner Res* 2004, 19(8):1231-1240.
- [6] Kopp-woodroffe SA, Manore MM, Dueck CA, et al. Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program[J]. *Int J Sport Nutr*, 1999, 9(1):70-88.
- [7] Barrack MT, Rauh MJ, Barkai HS, et al. Dietary restraint and low bone mass in female adolescent endurance runners[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(1):36-43.
- [8] 赵琳,廖文君,安丽花,等. 青春女性骨密度与月经状况的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2008, 14(3):164-165.
- [9] Gibbs JC, Nattiv A, Barrack MT, et al. Low Bone Density Risk Is Higher in Exercising Women with Multiple Triad Risk Factors[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, 46(1):167-176.
- [10] Kathryn E. Ackerman, Taraneh Nazem, et al. Bone microarchitecture is impaired in adolescent amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and nonathletic controls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10):3123-3133.
- [11] Mudd LM, Fornetti W, Pivarnik JM. Bone mineral density in collegiate female athletes: comparisons among sports[J]. *J Athl Train*, 2007, 42(3):403-408.
- [12] Wee J, Sng BY, Shen L, et al. The relationship between body mass index and physical activity levels in relation to bone mineral density in premenopausal and postmenopausal women[J]. *Arch Osteoporos*, 2013, 8(1-2):162-162.
- [13] Leigey D, Irrgang J, Francis K, et al. Participation in High-Impact Sports Predicts Bone Mineral Density in Senior Olympic Athletes[J]. *Sports Health*, 2009, 1(6):508-513.
- [14] Magkos F, Yannakoulia M, Kavouras SA, et al. The type and intensity of exercise have independent and additive effects on bone mineral density[J]. *Int J Sports Med*, 2007, 28(9):773-779.
- [15] Creighton DL, Morgan AL, Boardley D, et al. Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes[J]. *J Appl Physiol*(1985), 2001, 90(2):565-570.
- [16] Gruodyte R, Jürime J, Saar M, et al. The relationships among bone health, insulin-like growth factor-1 and sex hormones in adolescent female athletes[J]. *J Bone Miner Metab*, 2010, 28(3):306-313.
- [17] Khosla S, Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, et al. Hormonal and Biochemical Determinants of Trabecular Microstructure at the Ultradistal Radius in Women and Men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(3):885-891.
- [18] Snow CM, Rosen CJ, Robinson TL. Serum IGF-I is higher in gymnasts than runners and predicts bone and lean mass[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2000, 32(11):1902-1907.
- [19] Grinspoon S, Thomas L, Miller K, et al. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(6):2883-2891.
- [20] Thomas T, Gori F, Khosla S, et al. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes[J]. *Endocrinology*, 1999, 140(4):1630-1638.
- [21] Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass[J]. *Cell*, 2000, 100(2):197-207.
- [22] Farokhlagha A, Sina S, Sima M, et al. Relationship between serum leptin levels and bone mineral density and bone metabolic markers in patients on hemodialysis[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2013, 24(1):41-47.
- [23] Chevon M, Rariy, Sarah J. Ratcliffe, Rachel Weinstein, et al. Higher Serum Free Testosterone Concentration in Older Women Is Associated with Greater Bone Mineral Density, Lean Body Mass, and Total Fat Mass: The Cardiovascular Health Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(4):989-996.
- [24] Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6):1966-1972.
- [25] Corina M, Vulpoi C, Brănisteanu D. Relationship between bone mineral density, weight, and estrogen levels in pre and postmenopausal

- women[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2012,116(4):946-950.
- [26] Dennis T V, John J K, Reina C A, et al. Reduced bone mineral density is not associated with significantly reduced bone quality in men and women practicing long-term calorie restriction with adequate nutrition [J]. Aging Cell, 2011, 10(1): 96-102.
- [27] Karen Hind. Recovery of Bone Mineral Density and Fertility in a Former Amenorrheic Athlete[J]. J Sports Sci Med, 2008, 7(3): 415-418.
- [28] Rickenlund A, Carlström K, Ekblom B, et al. Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9):4364-4370.
- [29] Lattakova M, Borovsky M, Payer J, et al. Oral contraception usage in relation to bone mineral density and bone turnover in adolescent girls [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2009, 14(3):207-214.
- [30] Maurizio R, Stefano L, Ignazio S, et al. Profile of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of estrogen deficiency symptoms and osteoporosis in women at risk of fracture[J]. Drug Des Devel Ther, 2013, 7: 601-610.
- [31] Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial[J]. Obstet Gynecol, 2004, 104(3):443-451.
- [32] Chou S, Chamberland J, Liu X, et al. Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(16):6585-6590.
- [33] Cashman KD, Hill TR, Cotter AA, et al. Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4):1039-1044.
- [34] Kendrin R, Catherine M, Mininder S, et al. Vitamin D, Calcium, and Dairy Intakes and Stress Fractures Among Female Adolescents [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2012, 166(7):595-600.
- [35] Tenforde A, Sayres L, Sainani K, et al. Review Evaluating the relationship of calcium and vitamin D in the prevention of stress fracture injuries in the young athlete: a review of the literature[J]. PMR, 2010, 2(10):945-949.
- [36] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87(4):1080S-1086S.
- [37] Maximilien V, Sandra JS. Therapeutic impact of low amplitude high frequency whole body vibrations on the osteogenesis imperfecta mouse bone[J]. Bone, 2013, 53(2):507-514.
- [38] Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M, et al. Low-level, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(9):1464-1474.
- [39] Bemben DA, Palmer IJ, Bemben MG. Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women[J]. Bone, 2010, 47(3):650-656.

cAMP-PKA 信号通路与腰椎间盘突出退变的研究进展

姜梦雅¹, 黄国付²

【关键词】 cAMP; PKA; 信号通路; 腰椎间盘突出退变

【中图分类号】 R49; R684.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2016.02.009

目前认为, 腰椎间盘突出退变的发生机制有蛋白多糖的减少, 髓核含水量的下降, 炎性介质, 椎间盘营养供应减少等。从分子生物学的角度来讲, 在椎间盘的退变中多种信号通路发挥着一定的作用, 如环磷酸腺苷-蛋白激酶 A (Cyclic Adenosine monophosphate- protein kinase A, cAMP-PKA) 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、NF- κ B 信号通路^[1]、MAPK 通路等^[2]。现就 cAMP-PKA 信号通路在腰椎间盘突出退变中的作用机制作一综述。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81574072), 湖北省自然科学基金重点项目(2014CFA088), 武汉市应用基础研究计划(2015060101010063)、2014 年度武汉市创新人才开发资金资助项目

收稿日期: 2015-07-06

作者单位: 1. 湖北中医药大学针灸骨伤学院, 武汉 430060; 2. 武汉市中西医结合医院针灸科, 武汉 430022

作者简介: 姜梦雅(1990-), 女, 硕士研究生, 主要从事针灸治疗椎间盘突出退变方面的研究。

通讯作者: 黄国付, 531529128@qq.com

1 cAMP-PKA 的构成与功能

cAMP 是细胞内重要的第二信使之一, 分布较广, 存在于多种体液和生物细胞中^[3], 并对细胞的分化、生长、代谢、凋亡等过程产生影响^[4]。cAMP 主要通过激活 PKA 发挥生物效应, 但 PKA 并不是 cAMP 唯一靶分子, cAMP 的生物学效应可通过 Epac(cAMP 直接活化的交换蛋白) 单独参与或与 PKA 协同完成^[4]。

2 cAMP-PKA 信号通路与椎间盘退变的关系

2.1 椎间盘退变的过程 椎间盘的退变首先从髓核开始, 髓核内的 II 型胶原逐渐向 I 型胶原转变, 而髓核细胞也由类软骨细胞向类成纤维细胞转化, 椎间盘变硬, 纤维环更易破裂而致髓核突出。在椎间盘退变的早期可出现蛋白多糖的减少, 这是椎间盘退变的主要原因。另外, 炎性介质也是导致椎间盘退变的重要因