



现代体育精品研究系列

# 人体运动科学

RENTI YUNDONG  
KEXUE YANJIU JINZHAN

## 研究进展

张 林 等/著

北京体育大学出版社

# 人体运动科学研究进展

张 林 等著

北京体育大学出版社

策划编辑 力 歌  
责任编辑 张 力  
审稿编辑 鲁 牧  
责任校对 张备亮 黄 智  
责任印制 陈 莎

图书在版编目(CIP)数据

人体运动科学研究进展/张林等著. -北京:北京体育  
大学出版社,2007.5  
ISBN 978-7-81100-762-6

I. 人… II. 张… III. 人体-运动医学-研究  
IV. R87

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 051524 号

人体运动科学研究进展 张 林 等著

---

出 版 北京体育大学出版社  
地 址 北京海淀区中关村北大街  
网 址 www.bsup.cn  
邮 编 100084  
发 行 新华书店总店北京发行所经销  
印 刷 北京市昌平阳坊精工印刷厂  
开 本 787×960 毫米 1/16  
印 张 19.75

---

2007年5月第1版第1次印刷  
定 价 48.00元(平) 68.00元(精)  
(本书因装订质量不合格本社发行部负责调换)



### 作者简介：

张林，1956年出生，山东济南人，教育学博士学位，现为苏州大学教授，博士生导师，苏州大学运动医学研究所所长，体育学院运动人体科学系主任。主持和参与国家软科学、自然科学基金、体育总局软科学、省科技发展计划等课题12项，出版专著和教材10部，在国内外学术刊物发表研究论文92篇。

主要研究方向：运动骨代谢学、肌腱运动损伤机制、世界健康城市建设与国民健康等。

## 目 录

- 第一章 运动骨代谢学动物实验研究进展** ..... 张 林 (1)
- 一、运动骨代谢学动物模型研究进展 ..... (1)
- 二、运动骨代谢研究大鼠运动模型的建立与评定 ..... (11)
- 三、运动对骨组织形态结构的影响 ..... (23)
- 四、运动对骨生物力学性能的影响 ..... (29)
- 第二章 踝关节肌肉骨骼系统的生物力学特性研究进展** ... 张秋霞 (39)
- 一、踝关节的解剖学特征 ..... (39)
- 二、踝关节的生物力学特性研究 ..... (42)
- 第三章 运动训练与肌腱损伤及塑形研究** ..... 沈勇伟 张林 (57)
- 一、肌腱的特征与生物力学分析 ..... (57)
- 二、肌腱组织损伤和塑形的特点与机制 ..... (60)
- 三、运动对肌腱损伤修复和塑形的研究进展 ..... (61)
- 第四章 运动与骨骼肌血管内皮细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子** ..... 王维群 (79)
- 一、运动与骨骼肌血管内皮细胞生长因子 ..... (79)
- 二、运动与骨骼肌碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) ..... (96)
- 第五章 运动与诱导性共信号分子表达、免疫偏移** ..... 吴明方 (105)
- 一、运动与 T 细胞活化及其亚群变化 ..... (105)

二、运动与 ICOS 分子上调表达 .....	(111)
三、运动应激与免疫偏移 .....	(115)
<b>第六章 脊髓反射活动的基础与应用 .....</b>	<b>王国祥 (120)</b>
一、脊髓内神经元的形态与功能 .....	(121)
二、肌肉感受器与传入纤维 .....	(124)
三、脊髓反射活动及其调节 .....	(128)
四、诱发肌电图技术在人体运动科学研究领域中的应用 .....	(132)
<b>第七章 运动与中枢神经系统细胞凋亡 .....</b>	<b>陆阿明 (146)</b>
一、细胞凋亡的概念及其机制 .....	(146)
二、细胞凋亡的检测方法 .....	(152)
三、细胞凋亡的生理意义和病理意义 .....	(155)
四、运动与中枢神经系统细胞凋亡 .....	(156)
五、中枢神经系统相关基因表达对细胞凋亡的影响 .....	(163)
六、结 语 .....	(170)
<b>第八章 运动与动脉粥样硬化 .....</b>	<b>袁凌燕 (175)</b>
一、运动与动脉粥样硬化的动物实验研究 .....	(175)
二、运动与动脉粥样硬化的人体实验研究 .....	(190)
三、运动影响动脉粥样硬化的机制研究 .....	(196)
四、结 语 .....	(209)
<b>第九章 运动与女性生殖功能紊乱 .....</b>	<b>王杰龙 (213)</b>
一、运动性月经失调的可能机制 .....	(213)
二、运动性月经失调的形式 .....	(218)
三、动物实验中营养不足影响动物生殖功能的生理机制研究 .....	(230)
四、运动性月经失调的评价 .....	(236)

五、运动性月经失调的管理 .....	(237)
<b>第十章 康复与心理</b> .....	朱国生 (250)
一、康复过程中的心理因素 .....	(250)
二、康复过程中的心理障碍 .....	(251)
三、康复过程中的心理需要与反应 .....	(254)
四、不同年龄不同病情患者的心理问题 .....	(257)
五、利用积极的心理因素促使病人康复 .....	(259)
六、注重心理治疗促进康复 .....	(260)
<b>第十一章 耐力运动与免疫机能常用监控指标的研究</b> .....	鲍捷 (265)
一、运动训练免疫机能监控中的白细胞指标 .....	(265)
二、运动训练免疫机能监控中的免疫球蛋白指标 .....	(281)
三、运动训练免疫机能监控中的补体指标 .....	(284)
四、结 语 .....	(286)
<b>第十二章 低功率激光及其在运动医学领域的应用</b> .....	罗丽 (292)
一、激光疗法概述 .....	(292)
二、低功率激光疗法 .....	(297)
三、低功率激光疗法在运动创伤领域中的研究及应用 .....	(299)
四、展 望 .....	(307)
后 记 .....	(309)

# 第一章 运动骨代谢学动物实验研究进展

\*

运动骨代谢 (exercise - related osseous metabolism) 研究现在已成为运动科学研究领域的热点课题, 人们试图利用各种现代科学研究手段探索运动对骨代谢 (bone metabolism) 的影响机制。在运动骨代谢的基础研究中, 动物实验 (animal experiment) 成为不可或缺的研究手段。近年来, 运动骨代谢学的动物实验研究得到长足发展, 本章将介绍相关研究进展。

## 一、运动骨代谢学动物模型研究进展

正确选择和建立一个理想的骨代谢实验动物模型 (animal model), 是开展运动骨代谢研究工作的基础。因此, 构建适于自己研究目的的动物模型, 成为运动骨代谢研究的关键。

### (一) 实验动物模型选择的基本原则

在骨代谢研究中, 选择实验动物模型一般应考虑如下几个方面的问题。

1. 关联性 (Relevance): 与人体的骨代谢状况和运动状况相关联, 得到的信息能转化为人体的规律。模型动物的骨代谢过程、骨代谢病理改变和转归应与人体的变化相似, 相似程度越高, 模型的价值越大。

2. 适合性 (Appropriateness): 为研究运动骨代谢中的某一特殊问题, 应选择适合于该研究的动物和动物模型。从与人类骨代谢病理改变的相似程度上讲, 以灵长类动物 (如猴) 造模最好, 但费用高; 小鼠虽来源广, 但骨骼太小不易进行各种操作和指标测量; 大鼠的骨代谢情况与人类十分接近, 也有增龄性骨丢失, 某些部位也有骨重建 (bone remodeling), 对各种致病因素和治疗药物的反应性与人类基本一致, 故在复制模型中使用最多; 但大鼠模型的骨代谢过程与人类仍不完全一



致，如不易发生自发性骨折，骨重建周期较人类短等。

3. 方便性 (Convenience): 实验动物购买容易，价格便宜，易于饲养，模型复制成功率高，运动实验具有可操作性。

美国食品与医药管理局 (1994) 和日本厚生省 (1995) 制订了关于治疗骨质疏松药物的动物模型标准，运动干预研究应在实验设计时参照这些标准。另外，从国际上关于对实验动物的要求来看，动物模型制备还应符合伦理学要求。

## (二) 选择模型动物应注意的问题

### 1. 模型动物的遗传性状

模型动物的选择应遗传背景明确、遗传性稳定，资料完整便于交流。在决定骨质密度 (bone mineral density, BMD) 的诸因素中，以下几种基因可能与骨质疏松 (Osteoporosis, OP) 有关：雌激素受体基因、维生素 D 受体基因、I 型胶原  $\alpha 1$  基因、转移生长因子  $\beta - 1$  基因及 IL-6 基因等。

### 2. 模型动物的年龄选择

应明确实验动物是处于生长期 (干骺端未闭合)、成年期，还是老年期。如实验目的是研究成年人骨代谢的过程，使用生长期动物模型虽然能观察到快速和显著的代谢变化数据，但由于骨代谢状态不同，研究价值意义不大。福田俊等 (1991) 对雌、雄大鼠连续 30 个月的观察发现，两种性别大鼠股骨的钙含量和断裂强度在 1~3 个月时增长都很快，3~12 个月时增长变慢，12~27 个月基本不变。因此在选择模型动物的年龄时，根据需要决定，绝经后 OP 模型复制大鼠的年龄是 3~6 月龄为佳，若要复制老年大鼠骨质疏松模型，最好选择 18~24 个月龄大鼠。

### 3. 模型动物的性别选择

女性规律的月经周期与雌激素有关，无固定月经周期和雌二醇高峰的动物可能只有少量的骨合成 (或丢失) 与雌激素相关，当雌激素减少时，动物并无明显失骨。因此，研究绝经后骨质疏松症应选择有规律月经周期的雌性成年动物，目前应用最多的是卵巢切除 (OVX) 大鼠骨质疏松动物模型。目前已知，女性  $E_2$  (雌二醇) 水平每月升高 1~2 天；大鼠每 4 天  $E_2$  升高约 18 小时。研究男性骨质疏松则大多采用睾丸切除 (ORX) 大鼠骨质疏松动物模型。

### 4. 骨的几何形状和外膜

虽然动物骨骼与人类骨骼名称相同，但骨的形态、骨密度以及皮质骨与松质骨

的成分比例并不完全相同。例如：人类股骨颈骨膜并不完整，因此在动物实验中能显著促进骨膜成骨的方法，用于防治人的股骨颈失骨或骨折时就可能无效。

### 5. 造型时间和运动干预时间

不同造型方法所需的时间不同。秦林林等（1997）对3月龄大鼠去卵巢后发现，约50天OP模型可靠形成。Wronski（1991）单纯切除大鼠单侧坐骨神经7天仅观察到骨膜下成骨减少，同时结合低钙饮食，30小时即可看到骨丢失，72小时骨质疏松表现即很明显。动物性别对造型时间也有影响，Wronski（1985）发现雌性成年SD大鼠切除双侧卵巢5周可造型成功，而雄性成年SD大鼠切除双侧睾丸7周仍未出现明显的骨质疏松。无论选什么年龄的大鼠来复制OP模型，设立无任何处理因素的本底对照组（baseline control）来消除增龄的影响都是必要的。

利用模型动物对运动干预效果进行评价时，要考虑动物的骨重建周期。成年大鼠骨重建周期为30~40天，13月龄老年大鼠骨重建周期在20~25天，运动干预时间应在40天以上。人体骨重建需要3~4个月时间，因此运动干预时间应以3个月为一周期，至少应二个周期以上。在观察某种药物的防治作用时试验观察期需12个月，相当于人的4年。

### 6. 慎重判定实验结果

人类某些疾病尤其是骨病的变化时间可达数年或数十年不等，但使用动物模型则可在数周或数月内模仿出类似变化，这些改变是否能真正反映出人类疾病的病变特征仍有待进一步研究，尤其是在观察某种药物和运动处方的防治作用时更应慎重。

## （三）常用骨代谢实验动物的特点

在选择实验动物时，应知道每一种动物模型的优点和限制，才能更好地设计和进行动物运动干预实验。

### 1. 灵长类 (Primates)

灵长类动物与人类骨骼结构近似，骨构建 (Bonemodelling) 和骨转化 (Boneturnover) 也类似。灵长类动物都有一个规律的月经周期，每28天一个循环，自然绝经在出生后第15~20年之间，与人类一样会出现增龄性和制动性失骨。在理论上灵长类动物作为骨代谢动物模型是最为理想的，目前认为在人工饲养环境下，把灵长类动物与鼠类结合起来进行基因调控峰值骨量研究是最佳选择。但由于年龄和

骨代谢延迟对灵长类动物实验性骨丢失的影响较大,同时灵长类的驯养条件要求严格,费用昂贵,运动实验操作难度高,实验周期长等因素,限制了研究应用。

## 2. 啮齿目动物 (Rodents)

(1) 大鼠 (Rats): 大鼠是建立骨代谢动物模型应用最广泛的动物。实验用大鼠有远交和近交系两种:远交系包括 Wistar、Sprague - Dauley (SD)、Long - Evans、Holtzman 等品种,近交系包括 ACI、Brown - Norway、Fischer344、Lewis、Wistar - Furth 等品种。常用 Wistar、SD、Holtzman、Fischer344 大鼠制作骨代谢模型。大鼠的自然寿命为 2~3 年,性成熟期 2~3 月。大鼠有明显的生长期和成年期,成年雄性大鼠 30 个月时骨干骺端仍持续生长,而雌性大鼠的骨干骺端闭合明显早于雄性。雌性大鼠在 6~9 个月进入骨生长静止期,骨骺开始封闭,这是骨代谢相对稳定的阶段,到 10 个月时达到峰值骨量,雄性大鼠约 12 个月时达骨峰值;成年雌鼠每 4 天有一个发情期,此时动物体内雌二醇水平也处于峰值;12 个月以后一般被认为已进入老龄,15 个月后可观察到松质骨丢失现象;卵巢切除模型可较好地模拟人正常绝经时高转换型骨丢失状态,并且药物治疗和运动干预后与人体中的应用效果近似。21 个月以后,由于雌激素缺乏,雌性大鼠乳腺肿瘤发病率上升,已不适合做骨代谢研究。

大鼠作为模型动物的主要缺点是缺乏由于脆性而导致的骨折(其他大动物也无),同时因为骨皮质缺乏 Haversian 系统,不适于卵巢切除术对皮质骨影响的研究;体重不能作为年龄的标志,同种系有不同的生长曲线;不能多次取活检标本和大量取血。由于大鼠易于训练,因此在运动骨代谢研究中是应用最广的模型动物。

(2) 小鼠 (Mice) 和豚鼠 (Guineapigs): 在遗传背景、饲养、寿命等方面有和大鼠一样的优势,小鼠切除卵巢、睾丸后松质骨变化与大鼠相似。不同种系的小鼠,有着不同的峰值骨量,C57BL/6J 小鼠峰值骨量低,而 C3H/HeJ 小白鼠的峰值骨量高;SAM - P/6 (早老型) 小鼠则具有低峰值骨量和中、老年时易发生骨折的特点,是日前唯一证实可随增龄出现脆性骨折的动物。如果 SAM - P/6 小鼠不存在像纤维骨硬化症那样胶原异常的现象,则可能是研究低峰值骨量引起老年性骨折增加的实用动物模型。由于小鼠的基因易于调控,鉴于 SAM - P/6、C57BL/6J 和 C3H/HeJ 小鼠的峰值骨量方面的差异,应用现代分子生物学技术如杂交技术和 cDNA 探针等,对其基因进行定点识别分析研究,探索决定峰值骨量的基因,是目前研究的热点。Kalu 等 (1999) 比较 C3H/HeJ 和 C57BL/6J 小鼠后,认为 C57BL 去卵巢小

鼠适宜用于研究绝经后妇女肠内钙吸收不良。Beamer 等 (1996) 研究发现不同品系小鼠的皮质骨密度由共同基因型决定, 而股骨、椎骨、趾骨的密度、长度随基因型的不同各异, 因此, 小鼠常被用于转基因或基因敲除的骨质疏松动物模型。

但小鼠存在可供研究用血清少、发情期不受下丘脑 - 垂体轴调节等因素影响, 骨代谢及骨组织 (bone tissue) 对性激素的反应性与人类不尽一致, 目前在运动骨代谢研究中应用较少。

### 3. 兔形目 (Lagomorpha)

兔 (Rabbits) 自然寿命为 4 ~ 6 年, 性成熟期为 5 ~ 8 个月, 1 年以上达中老年。成年兔有 Haversian 重建活性, 可以用作合成代谢促进药物对松质骨及 Haversian 重建作用的研究。由于耳缘取血方便, 便于长期动态观察, 且从胫骨病理切片上看, 兔骺板多数钙化并消失, 与人类相似。因而被学者用于卵巢切除后, 糖皮质激素及肝素等诱导的 OP 模型。在运动骨代谢研究中尚无利用兔作为模型动物的报道。

### 4. 食肉目 (Carnivora)

成年狗在骨代谢和组织结构方面与人类相似, 皮质骨有丰富的 Haversian 系统, 体内重建活性与人相似; 皮质骨与松质骨的比例与人骨相似; Haversian 单位和松质骨重建与人的形态相似, 但狗的重建更快, 因而被用于 OP 的模型研究。但也有研究表明卵巢切除的狗, 术后 6 个月在组织形态学、骨量等方面无明显改变, 对雌激素缺乏的反应差, 认为不适于作研究松质骨的 OP 模型。目前比较肯定的是, 应用狗研究废用性骨质疏松较为成功, 但狗不适用于骨代谢研究。

猫在骨质疏松模型研究中尚未被广泛应用。

### 5. 偶蹄目 (Artiodactyla)

(1) 小型猪 (Minipigs) 曾被成功地用于运动和氟化物对骨骼影响的研究, 其品种有 Sinclair、Hanford、Homel、Yucatan、Vietnamese - Pot - Belled、中国的贵州小猪等。猪峰骨出现在 2 ~ 3 岁, 具有与人相当的皮质骨及松质骨丢失与沉积的发生率; 有连续的发情周期, 与人相似, 每次 18 ~ 21 天; 有层状骨, 骨小梁和骨皮质重建与人相似, 其骨量重, 骨小梁网比人致密; 骨骼大, 足以能接受人工装置的植入, 可以多次采活检, 多次取血标本; 属杂食动物, 是人体消化道功能最佳模型。Mosekilde 等 (1993) 研究表明, 卵巢切除的小型猪术后 6 个月 BMD 下降 6%, 骨小梁体积下降 15%。但不足之处在于价格昂贵, 卵巢子宫切除手术较为困难。

(2) 羊在卵巢切除后可致骨皮质少量丢失,但由于其无自然绝经,且 Haversian 系统重建时间较晚,皮质骨为丛状结构等不利因素,至今作为骨质疏松动物模型的报道较少。近年来,骨的生物力学性能的测量受到人们的重视,山羊在切除卵巢后骨量丢失,骨密度降低,使骨的生物力学强度降低,因此,羊作为模型动物在运动骨代谢研究中具有开发的潜力。

马、牛等动物目前作为骨代谢的模型动物应用极少。

#### (四) 常用与运动相关骨代谢动物模型的制备

骨代谢动物模型的制备应在方法上尽量模拟临床致病因素,以期在发病机理、临床防治、运动干预等方面获得科学的数据。

##### 1. 骨吸收增加为主的模型

###### (1) 卵巢切除 (OVX) 和睾丸切除 (ORX) 模型

许多动物如大鼠、小鼠、兔、豚鼠和狗,去势后均可观察到明显的性激素水平下降,骨矿含量降低,骨小梁稀疏变细,骨转换率增加,骨吸收大于骨形成等改变。

OVX 模型于 1969 年由 Saville 建立,经多次重复实验证实,目前已被公认为研究绝经后妇女骨质疏松症的“gold standard”模型。造型的主要方法是选用 3~6 月龄雌性大鼠,无菌手术切除双侧卵巢。如在处死动物前分两次注射能与新骨基质中钙螯合的荧光物质进行双层荧光标记,则可直观地反映骨形成与新骨生长情况<sup>[7]</sup>。在造模过程中,动物体重因卵巢切除会有所增加(增重效应),对骨质减少有部分防护作用,可通过设立对照组的方法来消除这种影响。尽管去卵巢成年大鼠模型有许多优点,但考虑到它主要反映妇女绝经后骨质疏松早期阶段的骨丢失与骨代谢特点,并且骨质疏松症是一个与年龄有关的疾病,所以不能完全替代老年大鼠模型。

雄性成熟期大鼠 ORX 术后骨转换增加,反映破骨细胞骨吸收功能的生化指标及骨形态计量学指标均增加,同时伴有小梁骨及皮质骨骨量的净丢失。由于尚未发现成熟期 ORX 大鼠成骨细胞数目减少、活性不足的情况,因此破骨细胞活性过强导致骨小梁穿孔及骨重建负平衡,可能是雄性成熟期大鼠雄激素缺乏导致皮质骨骨量减少的最重要病理生理机制。

OVX 模型在运动骨代谢相关研究中得到广泛应用,利用 ORX 模型研究运动干预效果的报道较少,是一项具有研究前景的课题。

## (2) 废用性模型

废用性骨丢失模型，是指人工方法使动物部分肢体处于不负重状态而建立的活体模型。由于动物肢体的骨量和骨代谢与载重、肌肉活动、神经血管对肌肉和骨的营养等因素密切相关，对临床上研究长期卧床及骨折固定等引起的骨代谢有重要的意义。常用的有机械固定法、悬吊法、腱切除法、坐骨神经切除法4种。

机械固定法骨质疏松模型可用于模拟研究临床截去一侧部分下肢拄拐行走病人的骨代谢变化。Lindgren (1976) 将大鼠一侧后肢用绷带捆绑于腹部，让大鼠3足站立和行走，2周后被固定肢即发生明显的骨质疏松，而另一侧后肢则因处在超载状态骨质也发生一定的变化；悬吊法常用于模拟航天航空人员失重研究，是将动物尾部悬吊，双后肢悬空，让动物靠两前肢载重并在一定范围内活动的方法。以上两种造型方法的优点是在同一动物身上既可研究固定肢失重时骨丢失变化，又可研究承重肢超重时骨代谢变化，去除固定因素后还能观察其恢复过程，对运动损伤的康复有一定的参考价值；手术切除动物一侧坐骨神经或一侧膝腱甚至跟腱，也能成功复制废用性骨质疏松模型。Brighton (1985) 通过切断坐骨神经建立大鼠废用性 OP 模型，用耦合电场治疗获得了较好效果。

## (3) 药物性模型

最常用的药物有糖皮质激素、维甲酸、肝素、酒精等。糖皮质激素既可直接抑制成骨细胞，也可通过降低肠道钙吸收引起继发性甲旁亢，在总体上造成骨细胞减弱，破骨细胞增强，对研究人类糖皮质激素引起的继发性及男性 OP 有重要意义。目前研究发现，由于糖皮质激素可致肌肉、结缔组织、淋巴组织退化，使动物体质量迅速降低，适用范围相对较小，而在体育锻炼与骨质疏松关系的研究中能获得满意效果。维甲酸是维生素 A 的衍生物，常用来治疗白血病，它对骨代谢有明显影响，因其制作模型所需时间短，在国内中药开发研究中被普遍采用。此模型在发病症状、组织形态学表现以及对雌激素的骨反应上与人类有较大的相似性，是大鼠急性骨质疏松的有用造模方法。酗酒、过量应用甲状旁腺激素及抗凝药物如肝素等，均可诱发骨质减少改变，但能否达到 OP 标准，有待进一步探索。

## (4) 营养性模型

通过限制饮食中的钙、VitD，增加磷的摄入，可使骨密度下降，血钙、磷浓度上升，尿钙增加，来复制骨吸收增加模型。由于其饲料配方复杂，且影响因素较多，难以普及推广，往往作为一种辅助方法，目前结合运动干预的研究较少。

## 2. 骨生成减少为主的模型

骨生成减少的模型有助于研究低峰值骨量,低骨转化率,积蓄性骨显微结构受损及骨折危险性增加,并可用于筛选对低转换型,骨生物力学强度受损 OP 患者的有效防治药物和体育锻炼方法。但目前真正的骨生成减少动物模型研究比较少见。人们希望利用早老型动物(实际年龄小,但生物年龄已进入衰老状态的动物),以及采用将卵巢切除和制动方法联合应用的途径,制成骨生成减少的动物模型,模拟出老年 OP 患者骨重建的变化。

雄鼠增龄模型 1993 年由 Vanders chueren 提出,现在已得到了初步应用。Ke 等(2001)将快速生长期的 SD 雄鼠予以 ORX 处理,其中假手术组反映了增龄对雄性大鼠骨骼的影响,结果发现 12~23 月龄出现明显的与年龄相关的骨量减少。这种因增龄引发的骨代谢失衡动物模型,也许更适合于进一步研究雄激素和雌激素对男性骨骼的调节功能以及开发新的防治男性骨质疏松药物和运动干预方法。鉴于雄激素对骨骼肌肌力的独特影响,有学者应用体育锻炼来预防 ORX 后骨质疏松。Horcajada Molteni 等(1999)发现跑步可防治 ORX 后骨量减少,而 Yao 等(2000)则发现大鼠双后肢直立进食运动不但能增加肌力,还能防止 ORX 后胫骨近端皮质骨和松质骨以及腰椎的骨量丢失。

## 3. 转基因模型

近年来,小鼠用于骨基因调控方面的研究越来越受到人们的重视。日本研究人员对基因突变小鼠(Tibtoe walking yoshimura 小鼠)进行了研究,发现体内存在不平行钙化现象,颈椎有高度骨化,腰椎发生高转化率的骨质疏松。华盛顿大学的 Lewis 等发现基因工程小鼠(IL-4 基因)的骨架发育正常,但出生后骨质开始丧失,提示 IL-4 可以降低新骨的产生。研究将淋巴细胞特异性近中启动子应用于 1ck 基因造成小鼠异常表达 IL-4,出现了驼背,骨质变细及成骨细胞活性降低等表现,建立了小鼠 OP 模型。日本 Jackson 实验室 1970 年从 AKR/J 小鼠培育成 SAM 小鼠,12 个品系中 9 个品系为 SAM 小鼠,3 个为 SAMR 小鼠。其中 SAMR 小鼠为衰老小鼠,老化较正常小鼠快,有低峰值骨量和中老年骨折的发生趋向。雄激素治疗能够保护雌激素受体  $\alpha$  基因、敲除小鼠 ORX 后的骨量丢失,从另一方面证实了雌、雄激素对雄性小鼠骨骼影响的相互独立性。目前利用转基因模型进行运动干预的研究尚未见报道。

## (五) 运动骨代谢动物模型评价指标

用于评价运动骨代谢动物模型的指标较多, 概括起来主要包括如下几大类:

### 1. 骨量变化的评定

骨量的变化是评定骨代谢状况的重要指标, 可以用单光子或双光子骨矿仪、双能 X-线骨密度仪、定量 CT 等仪器对实验动物的管状骨如股骨、胫骨或椎骨等标本的骨密度进行测定; 也可直接称量处死后动物骨标本的湿重、干重和灰重来反映骨量变化; 还可通过 X 光片上骨皮质厚度、骨小梁密度来粗略估算骨量变化。这些方法的优点是无损伤性, 简单而快速, 缺点是骨量有明显变化时才能反映出来, 因而灵敏度较低, 在运动骨代谢研究中应有较长的运动干预时间。

### 2. 骨代谢平衡指标

骨代谢平衡研究的常用指标有: (1) 骨矿物质代谢: 骨钙、磷的定量测定, 血和尿钙、磷、镁定量测定, 同位素标记钙的骨吸收等。(2) 钙调激素与性激素水平: 钙调激素主要有甲状旁腺激素 (PTH)、 $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  及降钙素 (CT) 三大激素, 性激素包括雌激素、雄激素、孕激素等。这些指标可快速、灵敏、及时地反映骨转换率, 但由于其干扰因素较多, 不能全面反映模型动物的变化等缺点, 故常作为模型判定的辅助指标, 目前在运动骨代谢研究中已有大量文献报道。

此外, 造型动物的体重与性腺、内分泌腺的重量与形态变化也被看作模型的参考指标。

### 3. 骨代谢生化标志物与细胞因子

骨代谢常用生化指标包括:

(1) 骨形成生化标志物: 主要有血浆骨特异性碱性磷酸酶 (Plasma bonespecific alkaline phosphatase)、骨特异性磷蛋白 (Bone specific Phosphoprotein)、骨钙素 (Osteocalcin)、骨结合素 (Osteonectin)、I 型前胶原羧基前肽 (Carboxyterminal Propeptide of type I procollagen)、骨唾液酸蛋白 (Bone specific Sialoproteins)、骨蛋白聚糖 (Bone Proteoglycans) 等。

(2) 骨吸收生化标志物: 主要有血浆抗酒石酸盐酸性磷酸酶 (Tartrateresistant acid phosphatase)、I 型胶原交联羧基末端肽 (Type I Collagen Cross-linked Ctelopeptide)、尿羟脯氨酸 (Hydroxyproline)、尿中胶原吡啶交联 (Pyr)、尿 Ca/Cr 等。

(3) 骨代谢细胞因子: 与骨形成有关的因子有骨形态发生蛋白 (BMP1-7),



骨趋化因子 (BCF), 胰岛素样生长因子 (IGF), TGF- $\beta$  等; 与骨吸收有关的细胞因子如白细胞介素-1, 3, 4, 6, 8, 11 等, 肿瘤坏死因子 (TNF $\alpha$  和  $\beta$ )、干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 等, 生长因子如集落刺激因子 (M-CSF, GF-CSF)、血小板生长因子 (PDGF)、表皮生长因子 (EGF)、前列腺素等。

这些指标不能全面反映模型动物的变化, 并且许多指标的变化不显著, 因此仅作为运动骨代谢动物模型判断的辅助指标。

#### 4. 骨生物力学性能指标

骨生物力学 (bone biomechanics) 测试包括骨结构力学和骨材料力学两个方面的指标, 这些指标包括管状骨长度、直径和厚度的测定; 整体骨的抗弯、抗压、抗扭转强度以及骨试件的抗弯、抗压、抗拉伸强度及最大荷载、弹性荷载; 椎体骨的抗压强度、破坏荷载等。这些生物力学指标能全面反映骨骼的物理特性和结构特性, 可从不同方面定量地反映动物模型的骨质状况及运动干预效果, 因此是运动骨代谢研究的重要指标。

#### 5. 骨组织形态计量学指标

将骨组织切片与图形体视学结合起来的骨组织形态计量学 (bone histomorphometry) 技术方法, 是 20 世纪 70 年代开始应用的, 可以准确、真实地反映骨量和骨形态结构的变化, 同时可定量的反映骨代谢的动态过程。根据骨组织处理方法的不同, 可分为常规脱钙和不脱钙骨组织切片测量。不脱钙骨组织形态计量学技术可直接测量骨皮质厚度, 直接观察骨小梁和密质骨组织形态, 尤其是骨组织显微结构变化; 再结合荧光染料四环素、茜红等进行活体标记, 还可观察到新骨生长、新骨矿化和骨吸收的动态过程, 定量地获得骨细胞水平、组织水平及器官水平的动态信息, 对动物模型判断具有很高的准确性, 目前已被应用在运动骨代谢研究中。

以上指标从各个不同的角度定量地反映模型动物的变化以及程度如何, 但这些指标均有其局限性, 需要综合多种信息才能得到确实的情况判断。在运动骨代谢动物模型评价指标中, 骨量、骨生物力学性能和骨组织显微结构变化是不可缺少的。

### (六) 展 望

随着新型测量技术的出现和生命科学研究方法的深入, 骨代谢动物模型的复制方法、观察指标和研究领域在不断发展, 运动骨代谢研究将在干预模型动物与骨代谢相关的基因表达、不同模型动物峰值骨量的控制基因、细胞调节因子在造型过程