

运动干预对骨 I 型胶原蛋白含量的影响

陈祥和

(扬州大学体育学院, 江苏 扬州 225127)

摘要:骨作为机内的重要组织器官,相关信号途径或关键分子通过调控成骨细胞(Osteoblast, OB)合成 I 型胶原蛋白,为钙、磷等矿物质沉积提供载体,使得骨量增加,改善骨质疏松。而运动作为影响骨代谢的重要手段,其促进 OB 分化及骨形成,使得骨中 I 型胶原蛋白及骨密度(Bone mineral density, BMD)增加。但目前有关运动影响骨中 I 型胶原蛋白合成的研究较少,其分子机制尚不明确。TGF- β /BMPs、Notch、Hedgehog、miRNAs 等途径或关键因子在调控 OB 分化产生和 I 型胶原蛋白合成均具有重要作用。虽然,运动可显著激活或上调以上信号途径或关键因子表达,但目前有关运动通过以上信号途径或关键因子进而影响骨中 I 型胶原蛋白表达,并改善骨质疏松的相关研究尚未见报道。通过分析国内外相关研究,对 I 型胶原蛋白在改善骨质疏松中的作用和运动影响骨中 I 型胶原蛋白合成的作用及分子机制进行综述。

关键词:运动; I 型胶原蛋白; 骨质疏松; 有机质; 成骨细胞

中图分类号: G804.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7413(2018)03-0024-04

Effects of Exercise Intervention on Type I Collagen Content in Bone

CHEN Xiang-he

(College of Physical Education, Yangzhou University, Jiangsu Yangzhou 225127)

Abstract: Bone as an important organ, the osteoblast, which regulated by signal pathways or key molecules, could synthesis type I collagen and provide carrier for calcium, phosphorus, promote bone formation and improve osteoporosis. Exercise as an important ways of improving bone metabolism, which can promote OB differentiation and bone formation, increased the type I collagen and bone mass in bone. However, there are few studies on the effect of exercise on type I collagen in bone, and its molecular mechanism is also not clear. TGF- β /BMPs, Notch, Hedgehog, miRNAs and other pathways or key factors play important role in the differentiation of OB and synthesis of type I collagen. Exercise can significantly activate or upregulate the above pathways or key factor expression. However, exercise affect the expression of type I collagen through above signal pathways or key factors has not been reported. In this study, we reviewed the effects of type I collagen on osteoporosis and exercise on the expression of type I collagen in bone and the molecular mechanism.

Key words: Exercise; Type I collagen; Osteoporosis; Organic matter; Osteoblasts

骨质疏松是以骨量减少、骨组织微细结构退化(表现为骨小梁结构破坏、变细、变薄和断裂)等为主要特征,导致脆性增加且易骨折的一种全身性骨骼疾病^[1]。而胶原蛋白(尤其是 I 型胶原蛋白)作为骨中主要调控蛋白和有机质组分,其为钙、磷等矿物质沉积提供有利条件,促进骨形成,改善骨质疏松^[2]。研究证实,转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)/骨形态发生蛋白(Bone morphogenetic proteins, BMPs)、Hedgehog、Notch 等信号途径和关键因子促进成骨细胞(Osteoblast, OB)分化产生

及骨形成,使得 I 型胶原蛋白合成增加,改善骨代谢。而运动作为改善骨代谢的有效手段,其可通过促进骨中 I 型胶原蛋白合成来改善骨代谢或骨质疏松^[3]。但目前探究 I 型胶原蛋白在运动改善骨质疏松中作用及机制的研究较少。

1 骨质疏松及其产生原因概述

骨质疏松的发生与峰值骨量、骨丢失速度密切相关,而其细胞学基础与破骨细胞(Osteoclast, OC)与

收稿日期: 2017-06-08

基金项目: 江苏省教育科学“十三五”规划 2016 年度课题(T-b/2016/08); 扬州大学人文社科基金

作者简介: 陈祥和(1986—),男,山东沂水人,讲师,博士。研究方向: 运动与骨代谢的机制研究。

OB 之间骨代谢平衡紊乱有关^[4]。当 OC 主导的骨吸收增加而 OB 主导的骨形成被抑制时,将导致骨质疏松发生^[5]。研究证实,影响骨质疏松发生的因素主要有:(1)激素分泌紊乱,如雌激素、糖皮质激素等;(2)白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)、巨噬细胞集落刺激因子 (Macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 等细胞因子表达变化;(3)胃纳差,进食减少,营养素缺乏^[6]。骨质疏松发生的影响因素较多,还包括种族/民族、家族病史、运动史、骨结构体重、疾病、生活方式等。

2 I 型胶原蛋白在骨质疏松中的作用

I 型胶原蛋白中的羟基脯氨酸是运输钙到骨细胞的工具,利于钙、磷等沉积,增加骨量^[7]。研究表明,如果骨中 I 型胶原蛋白较少,即使补充再多钙质对防治骨质疏松作用也甚微^[8]。去卵巢小鼠骨中 I 型胶原蛋白纤维排列紊乱,其结构与正常纤维相比发生较大变化,直径变小,引起骨质疏松^[9]。在人体中,骨质疏松受骨基质中 I 型胶原蛋白转录后调节,即交联稳定和胶原蛋白羟化^[10]。饮食中摄取较多水解 I 型胶原蛋白可提高 OB 活性,有助于骨量增加并且水解 I 型胶原蛋白在骨重塑和增加股骨皮质区外部直径中起到重要作用^[11]。Banse 等^[12]认为,人体腰椎骨中的戊糖素和比二酚胺 (PYD) 量与骨小梁微细结构密切相关,含有低戊糖素和高 PYD 量的椎体所拥有的骨小梁较薄,与此相反,含戊糖素和 PYD 较多的椎体,其骨小梁较厚。分子间交联和胶原蛋白机械强度亦密切相关,任何降低都会引起胶原纤维稳定性降低,造成骨生物力学性能下降^[13]。以上研究表明, I 型胶原蛋白表达变化是调控骨质疏松发生的重要原因。

3 运动对骨质疏松的影响及其机制

运动作为影响骨代谢的重要手段,其促进骨形成并抑制骨吸收,改善骨质疏松,这已被很多研究所证实,在此不多赘述。而研究证实,调控骨代谢的信号途径较多,包括 TGF- β /BMPs、Notch、Hedgehog 等^[14]。并且很多关键因子在此过程中也具有重要的调控作用,如 microRNAs、AP-1、c-Jun、C-fos 等^[15]。以上信号途径或关键因子的表达变化,可通

过激活下游靶基因表达,促进骨中有机质合成,使得钙、磷等矿物质沉积,增加骨量,改善骨组织形态结构^[16]。研究证实,运动通过调控 TGF- β /BMPs 等途径或 AP-1 等关键因子激活或表达,从而影响骨代谢^[17]。目前国内外体育科学领域内,有关运动影响骨质疏松及其调控机制的研究较多。

4 I 型胶原蛋白在运动改善骨质疏松中的作用

当运动刺激在骨的承受范围内时,骨中微管系统可将力学信号转换为化学信号,促进 OB 合成 I 型胶原蛋白^[18]。运动对骨的力学刺激可改善骨代谢和骨质疏松。Macedo AP 等^[19]认为,8 周负重跑台训练后,去卵巢大鼠股骨远端骨密度 (Bone mineral density, BMD) 显著升高。Shimano RC 等^[20]对 5 月龄去卵巢大鼠进行 11 周中等强度跑台训练后,其骨组织形态结构及骨生物力学特性显著改善。人体研究亦证实,中等强度跑步可显著改善老年女性的骨质疏松^[21]。证明,运动提高 BMD 和骨组织形态结构,改善骨代谢和骨质疏松。

I 型胶原蛋白作为骨中主要有机质,是主要钙化作用细胞外基质蛋白,其在骨形成中具有重要作用^[22]。而运动对骨代谢的影响主要是通过调控骨中 I 型胶原蛋白表达来实现。García-Hoyos M 等^[23]研究发现,12 周跑台训练促进小鼠胫骨中 I 型胶原蛋白合成,改善 BMD 和骨组织形态结构。Nevzorova VA 等^[24]研究证实,8 周抗阻训练 C57BL/6 小鼠骨中 I 型胶原蛋白含量增加,增加 BMD。Salem 等^[25]研究表明,8 周游泳运动影响小鼠骨胶原蛋白网络性能。研究发现,运动训练组马驹血清中 I 型胶原蛋白降解产物显著升高,为持续运动促进骨转换提供了理论依据,同时,运动组骨 I 型胶原蛋白形成标志物 I-型胶原蛋白羟基肽 (PICP) 血清浓度水平明显高于对照组^[26]。结果表明,运动促进骨中 I 型胶原蛋白合成,改善骨代谢。

适宜的运动方式和强度对骨产生有利刺激,有助于骨中 I 型胶原蛋白代谢,改善骨健康^[27]。但运动方式或强度不适宜,超过机体承受能力,将导致 I 型胶原蛋白代谢紊乱,对 I 型胶原蛋白含量和其在骨中分子结构产生负影响^[28]。研究表明, I 型胶原蛋白突变产生或正常 I 型胶原蛋白量减少会导致骨骼结构异常。而对幼龄期马驹进行大强度训练后,发现其血清水平 CTx1 (胶原蛋白分解代谢指标) 与基础值相

比明显升高,CP II (II 型胶原蛋白合成标志物)与基础值相比显著下降^[29]。

5 运动通过 I 型胶原蛋白在改善骨质疏松中的分子机制

运动促进 I 型胶原蛋白合成,进而改善骨代谢和骨质疏松。然而,运动影响骨中 I 型胶原蛋白的分子机制尚不清晰。目前体育科学领域内,有关运动影响骨中 I 型胶原蛋白合成的研究较少。陈祥和等^[30]研究发现,8 周下坡跑训练通过上调 COL1mRNA 表达可显著促进小鼠骨中 I 型胶原蛋白表达,使得 BMD 升高。García - Hoyos M 等^[23]研究证实,8 周自主跑轮运动显著促进大鼠胫骨中 I 型胶原蛋白的 mRNA 表达和蛋白合成。然而, I 型胶原蛋白由 OB 合成,调控 OB 分化及骨形成的信号途径或关键分子较多,如 TGF - β /BMPs、Notch、Hedgehog、miRNAs 等。研究证实,以上信号途径或关键因子的激活或上调可显著促进 OB 分化及骨形成,而 OB 骨形成增强,亦会促进 I 型胶原蛋白合成^[16]。而运动不仅可促进 I 型胶原蛋白表达,亦可激活骨中 TGF - β /BMPs、Notch、Hedgehog、miRNAs 等信号途径或关键因子。既然运动可激活以上信号途径或关键因子表达,又可促进 OB 合成表达 I 型胶原蛋白,改善骨代谢。那么,推测运动促进 I 型胶原蛋白合成从而改善骨代谢的分子机制与 TGF - β /BMPs、Notch、Hedgehog、miRNAs 等信号途径激活或关键因子表达密切相关。因为, Gordeladze JO 研究证实,8 周跑台显著激活 C57BL/6 小鼠骨中 TGF - β /BMPs 信号途径,从而改善骨量和骨组织形态结构^[17]。徐萍等^[31]研究发现,6 周跑台训练激活大鼠骨中 miRNA - 28 和 Notch 信号途径。Gordeladze JO 等^[32]研究证实,运动可激活小鼠骨中 Hedgehog 途径,从而上调靶基因 Runx2、Osx、Col1、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP)等表达,改善骨组织形态结构。并且以上信号途径或关键因子通过上调下游靶基因(Runx2、Osx、Col1 等)表达,促进 OB 分化及其骨形成,使得 I 型胶原蛋白表达增加,改善骨组织形态结构。

6 问题与展望

骨量减少且骨组织形态结构退化会导致骨质疏松发生。研究发现,适宜运动训练使骨中 I 型胶原蛋白合成增加,促进钙、磷等无机盐沉积,改善骨质疏

松。且其分子机制与运动激活 TGF - β /BMPs、Notch、Hedgehog、miRNAs 等信号途径或关键因子表达,促进 OB 合成 I 型胶原蛋白密切相关。目前有关运动 - I 型胶原蛋白 - 骨质疏松三者相互影响的研究较少,仍存在较多不清晰之处,如:除 TGF - β /BMPs、Notch、Hedgehog、miRNAs 等途径或关键因子外,是否还存在其他途径或关键因子在运动改善骨质疏松过程中起重要调控作用; I 型胶原蛋白在运动改善骨质疏松中的分子调控机制网络尚不清晰;不同运动对 I 型胶原蛋白表达的作用是否一致;不同运动在进行训练时应持续多长时间,才能达到最佳训练效果;虽然 I 型胶原蛋白在骨中占绝大多数,但其他胶原蛋白是否也在运动改善骨质疏松中扮演重要角色,其分子又是什么,等等。相信以上问题的解决对于了解 I 型胶原蛋白及其它胶原蛋白在骨中的生物学作用及其分子机制和运动改善骨质疏松等将提供一定的理论依据,并可对其分子调控网络进行完善。

参考文献

- [1] MISOF BM, MOREIRA CA, KLAUSHOFER K, et al. Skeletal implications of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2016, 14(2): 49-53.
- [2] PAUPITZ JA, LIMA GL, ALVARENGA J C, et al. Bone impairment assessed by HR- pQCT in juvenile-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(5): 1839-1848.
- [3] LIWICKA E, NOWAK A, ZEP W, et al. Bone mass and bone metabolic indices in male master rowers [J]. *J Bone Miner Metab*, 2015, 33(5): 540-546.
- [4] PARK S Y, LEE J M, LEE D G, et al. Hijikia fusiforme protects against ovariectomy -induced bone loss in rats [J]. *J Med Food*, 2012, 15(4): 384-390.
- [5] WANG N, ROBAYE B, AGRAWAL A, et al. Reduced bone turnover in mice lacking the P2Y13 receptor of ADP [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(1): 142-152.
- [6] KOROMILA T, BANIWAL S K, SONG Y S, et al. Glucocorticoids antagonize RUNX2 during osteoblast differentiation in cultures of ST2 pluripotent mesenchymal cells [J]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(1): 27-33.
- [7] SAWAMURA M, KOMATSUDA A, TOGASHI M, et al. Effects of denosumab on bone metabolic markers and bone mineral density in patients treated with glucocorticoids [J]. *Intern Med*, 2017, 56(6): 631-636.
- [8] ALVAREZ J, BALBIN M, SANTOS, F, et al. Different bone growth rates are associated with changes in the expression pat-

- tern of types II and X collagens and collagenase 3 in proximal growth plates of the rat tibia[J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1):82-94.
- [9] BALDOCK P A J, MORRIS R J, NEED A G, et al. Variation in the short-term changes in bone cell activity in three regions of the distal femur immediately following ovariectomy [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 13(9):1451-1457.
- [10] SONG H, LUO Y, WANG W, et al. Effects of alendronate on lumbar intervertebral disc degeneration with bone loss in ovariectomized rats[J]. *Spine J*, 2017, 30(17):300-312.
- [11] FANNY GUILLERMINET, HÉLÈNE BEAUPIED, et al. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study[J]. *Bone*, 2010, 46(3):827-834.
- [12] BANSE X D, EVOGELAER J P, LAFOSSE A, et al. Cross-link profile of bone collagen correlates with structural organization of trabeculae[J]. *Bone*, 2002, 31(1):70-76.
- [13] MARRELLA A, AIELLO M, QUARTO R, et al. Chemical and morphological gradient scaffolds to mimic hierarchically complex tissues: From theoretical modeling to their fabrication[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2016, 113(10):2286-2297.
- [14] MURRAY S S, WANG J C, DUARTE M E, et al. The bone matrix protein secreted phosphoprotein 24 kD (Spp24): bone metabolism regulator and starting material for biotherapeutic materials[J]. *Histol Histopathol*, 2015, 30(5):531-537.
- [15] CAMALIER C E, YI M, YU L R, et al. An integrated understanding of the physiological response to elevated extracellular phosphate[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(7):1536-1550.
- [16] SALAZAR V S, GAMER LW, ROSEN V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(4):203-221.
- [17] CARTHY J M, ENGSTRÖM U, HELDIN C H, et al. Commercially Available Preparations of Recombinant Wnt3a Contain Non-Wnt Related Activities Which May Activate TGF- β Signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(4):938-945.
- [18] HENRIONNET C, WANG Y, ROEDER E, et al. Effect of dynamic loading on MSCs chondrogenic differentiation in 3-D alginate culture[J]. *Biomed Mater Eng*, 2012, 22(4):209-218.
- [19] MACEDO A P, SHIMANO R C, FERRARI D T, et al. Influence of treadmill training on bone structure under osteometabolic alteration in rats subjected to high-fat diet[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2017, 27(2):167-176.
- [20] SHIMANO R C, MACEDO A P, FALCAI M J, et al. Biomechanical and microstructural benefits of physical exercise associated with risedronate in bone of ovariectomized rats[J]. *Microsc Res Tech*, 2014, 77(6):431-438.
- [21] GUADALUPE-GRAU A, FUENTES T, GUERRA B, et al. Exercise and bone mass in adults[J]. *Sports Med*, 2009, 39(6):439-468.
- [22] SANGUINETI R, MONACELLI F, PARODI A, et al. Vitamins D3 and K2 may partially counterbalance the detrimental effects of pentosidine in ex vivo human osteoblasts[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(3):713-726.
- [23] GARCÍA-HOYOS M, GARCÍA-UNZUETA MT, DE LUIS D, et al. Diverging results of areal and volumetric bone mineral density in Down syndrome[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(3):965-972.
- [24] NEVZOROVA V A, KOCHETKOVA E A, UGAI LG, et al. Role of vascular remodeling markers in the development of osteoporosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Ter Arkh*, 2016, 88(9):65-70.
- [25] SALEM G J, ZERNICKE R F, MARTINEZ, et al. Adaptation of immature trabecular bone to moderate exercise: geometrical, biochemical and biomechanical correlates [J]. *Bone*, 1993, 14(4):647-54.
- [26] R C BILLINGHURST D V. Significant exercise-related changes in the serum levels of two biomarkers of collagen metabolism in young horses [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 11(10):760-769.
- [27] MOSTI MP, ERICSSON M, ERBEN R G, et al. The PPAR α agonist fenofibrate improves the musculoskeletal effects of exercise in ovariectomized rats[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(10):3924-3934.
- [28] LEEMING D J, HENRIKSEN K, BYRJALSEN I, et al. Is bone quality associated with collagen age Osteoporos [J]. *Bone Int*, 2009, 20(3):1461-1470.
- [29] TZAPHLIDOU M. The role of collagen in bone structure: an image processing approach[J]. *Micron*, 2015, 36(7-8):593-601.
- [30] 陈祥和, 李世昌, 孙朋, 等. 小鼠生长长期下坡跑改善去卵巢后骨中 I 型胶原蛋白表达和骨形成[J]. 天津体育学院学报, 2013, 28(5):427-430.
- [31] 徐萍, 张克勤, 刘超, 等. 重组人胰岛素样生长因子 I 对大鼠成骨细胞增殖、凋亡及 I 型胶原蛋白合成的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(1):17-21.
- [32] GORDELADZE J O, RESELAND J E, DREVON C A. Pharmacological interference with transcriptional control of osteoblasts: a possible role for leptin and fatty acids in maintaining bone strength and body lean mass[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 7(4):275-290.

[责任编辑 魏 宁]