

# The Effects of Different Load Exercise on the Expression of IGF-1, BMP-2 and p38 in Serum of Ovariectomized Rats

Xuelian Cui, Qiuzi Zhu, Xinhui Zhang, Jin Li, Hongyu Liu, Weiquan Zhong\*

The Medical Technology School of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu  
Email: [zwq-211@163.com](mailto:zwq-211@163.com)

Received: Jun. 30<sup>th</sup>, 2017; accepted: Jul. 17<sup>th</sup>, 2017; published: Jul. 20<sup>th</sup>, 2017

## Abstract

**Objective:** Exercise is useful to some chronic disease of sports system and cardiovascular system. The research was to explore the effect of exercise on osteoporosis by detecting the BMP-2, P38 and Insulin Growth Factor-1 (IGF-1). **Methods:** Female SD rats were randomly divided into sham-operated group, OVX group, 30 min exercise group, and 60 min exercise group. Rats in OVX group and two exercise groups were ovariectomized. Sham-operated group was not removed. After one week of surgery, exercise group started moderate intensity exercise, six days a week for 8 weeks. **Results:** After 8 weeks, compared with the control group, the weight of model group increased significantly ( $P < 0.05$ ). The expression of BMP-2 decreased much significantly ( $P < 0.01$ ) and the p38 and IGF-1 decreased apparently ( $P < 0.01$ ). But BMP-2, p38 and IGF-1 in 60 min exercise group increased much significantly ( $P < 0.01$ ) compared with that of OVX group's. **Conclusion:** 60min treadmill running could be benefit to the osteoporosis in ovariectomized rats.

## Keywords

Exercise, Ovariectomized Rats, IGF-1, BMP-2, p38 MAPK

# 有氧运动训练对去卵巢大鼠IGF-1、BMP-2、p38表达的影响

崔雪莲, 朱秋子, 张心辉, 李进, 刘红玉, 钟卫权\*

徐州医科大学医学技术学院, 江苏 徐州  
Email: [zwq-211@163.com](mailto:zwq-211@163.com)

收稿日期: 2017年6月30日; 录用日期: 2017年7月17日; 发布日期: 2017年7月20日

\*通讯作者。

**文章引用:** 崔雪莲, 朱秋子, 张心辉, 李进, 刘红玉, 钟卫权. 有氧运动训练对去卵巢大鼠 IGF-1、BMP-2、p38 表达的影响[J]. 生物医学, 2017, 7(3): 59-63. <https://doi.org/10.12677/hjbm.2017.73010>

## 摘要

**目的:** 运动疗法作为一种康复治疗的手段,对运动系统和心血管系统的慢性疾病有一定疗效。本研究通过不同强度有氧运动对去卵巢大鼠血清中IGF-1、BMP-2和P38水平的变化,探讨运动对去卵巢大鼠骨代谢的影响。**方法:** 大鼠随机分为假手术组、骨质疏松模型组、30 min运动组和60 min运动组。除了假手术组大鼠,其他几组大鼠去除卵巢。运动组大鼠去除卵巢后一周进行训练,每周6次,共8周。**结果:** 8周训练后,骨质疏松模型组和30 min运动组大鼠体重与假手术组比较显著增加( $P < 0.05$ ),大运动负荷没有影响。与假手术组相比,骨质疏松模型组大鼠的BMP-2的表达有明显降低( $P < 0.01$ ),IGF-1和P38降低( $P < 0.05$ )。60 min运动组的BMP-2、P38和IGF-1的水平与去卵巢大鼠组比较,有显著升高( $P < 0.01$ )。**结论:** 60 min跑台运动对去卵巢所致大鼠骨质疏松症有一定的防治作用。

## 关键词

运动训练, 去卵巢大鼠, IGF-1, BMP-2, P38

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

骨质疏松症(osteoporosis)是一种以低骨量和骨组织微结构破坏为特征,导致骨质脆性增加和易于骨折的全身性骨代谢性疾病。随着老龄化社会的到来,该病发病率呈逐年上升之势,2005年以后骨质疏松症患者已超过1亿。女性的发病率远较男性高,为2:1~6:1。一般女性从40岁开始,其最主要由于卵巢功能退化,雌激素分泌水平下降。表现骨吸收快于骨形成,导致骨代谢失衡、骨量丢失、骨密度下降、骨折率升高。在这个过程中,多种细胞因子参与调节成骨与破骨过程的平衡。其中BMP-2是促进骨形成和诱导成骨细胞分化最重要的细胞外信号分子之一,它通过激活Smads信号传导和调节成骨基因转录而发挥成骨作用。BMP还诱导p38MAPK直接磷酸化转录因子Runx2、Osterix,或间接激活另外一些激酶使下游基因磷酸化来表达成骨特异性子[1][2]。运动作为一种良性的刺激,可以改善和调节骨的代谢。本研究通过建立去卵巢骨质疏松大鼠模型,采用不同强度的跑台训练,研究运动对大鼠骨代谢机制中IGF-1、BMP-2和p38MAPK的影响,为防治绝经后骨质疏松提供理论依据。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 实验动物与分组

本实验选取3月龄清洁级雌性Sprague-Dawley大鼠(由徐州医科大学实验动物中心提供)48只,体重( $240 \pm 15$ )g,大鼠随机分为4组,正常假手术组、骨质疏松模型组、中等负荷(30 min)运动组、大负荷(60 min)运动组,每组12只。每笼5只。标准固体混合饲料喂养,自由饮食。实验历时8周完成。

### 2.2. 实验方法及指标测定

卵巢切除方法:将手术组动物分别沿左右软肋下剪开皮肤,分离皮肤筋膜及腹膜脏层,暴露腹腔,预留假手术组10只,其他大鼠进行结扎及剪除整个卵巢组织,分层缝合后,外层皮肤消毒,正常饲养。

骨质疏松模型组、中等负荷运动组和大负荷运动组行去卵巢术。中等负荷运动组：切除卵巢1周后进行适应性跑台训练，开始每次10 min，适应后30 min/次，6次/周，共进行8周。大负荷运动组：跑台条件与中等负荷运动组相同，60 min/次，6次/周，共8周。所有大鼠饲养条件一致。本实验获得徐州医科大学伦理委员会的批准。大鼠训练用跑台购自上海继德实验教学器械厂(型号：JD-PT型)[3]。

全部动物在运动组大鼠末次训练后麻醉处死。腹主动脉取血，3000 r/min，离心20分钟，血清分离后-80℃保存待测。IGF-1、BMP-2和p38MAPK的Elisa试剂盒购自南京建成生物科技有限公司，指标测定严格按照试剂盒操作要求进行。

统计学分析采用SPSS19.0进行分析，数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析， $P < 0.05$ 为有显著差异， $P < 0.01$ 有显著性差异。

### 3. 结果

#### 3.1. 实验前后大鼠体重的变化

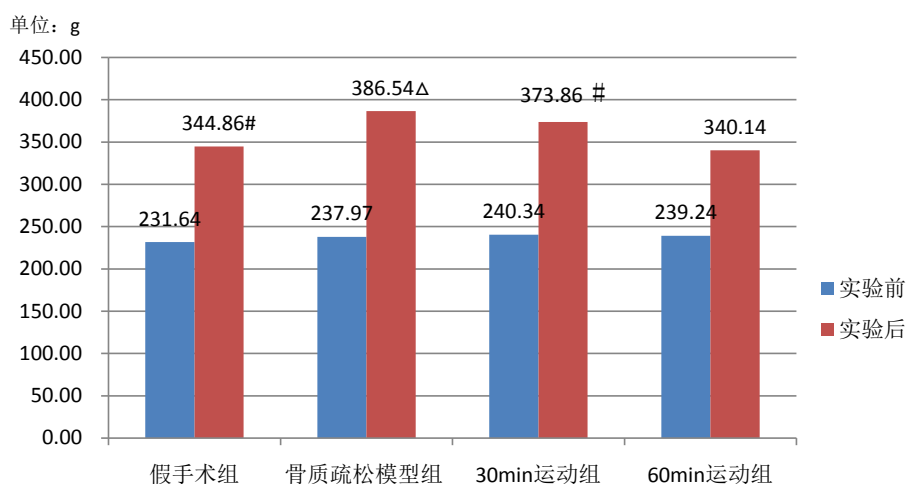
大鼠随机分组，实验前体重无明显差异。经过8周训练后，假手术和30分钟训练组的体重与对照组大鼠比较有差异( $P < 0.05$ ) (见图1)。

#### 3.2. 8周训练前后大鼠血清中p38、BMP-2和IGF-1的表达

经过8周训练后，与假手术组比较，骨质疏松模型组大鼠IGF-1和p38水平下降明显( $P < 0.05$ )。与骨质疏松模型组相比，60分钟运动组大鼠血清中IGF-1、BMP-2和P38水平显著升高( $P < 0.01$ )。两组运动组比较，60分钟运动组大鼠IGF-1和p38水平升高(见表1)。

### 4. 讨论

雌激素是参与体内物质能量代谢非常重要的激素，研究发现，女性在绝经期后随着性激素水平的骤然下降，尤其是雌激素水平的降低，机体的脂肪细胞分化异常所造成的脂肪蓄积，引起机体腹性肥胖发生[4]。本实验结果显示，在8周以后去卵巢组大鼠与对照组比较，体重有明显增加，这与相关研究结果一致[5][6]。其原因可能是卵巢摘除后，血中雌激素水平降低，肾上腺分泌雌酮，在脂肪组织中加速转化为



注：与假手术组对比：#  $P < 0.05$ ， $\Delta$   $P < 0.01$ 。

Figure 1. The difference weight before and after experiment

图1. 实验前后体重的变化

**Table 1.** The comparison of the expression of IGF-1, BMP-2, P38 after 8 weeks**表 1.** 8 周每组大鼠 IGF-1、BMP-2 和 P38 的变化比较

组别	n	IGF-1	BMP-2	p38
假手术组	12	0.18 ± 0.11	0.13 ± 0.04	0.15 ± 0.03
骨质疏松模型组	12	0.14 ± 0.22 <sup>#</sup>	0.099 ± 0.01 <sup>*</sup>	0.13 ± 0.02 <sup>#</sup>
30 min 运动组	12	0.16 ± 0.13	0.12 ± 0.02	0.14 ± 0.02
60 min 运动组	12	0.20 ± 0.19 <sup>▲*</sup>	0.15 ± 0.06 <sup>▲</sup>	0.16 ± 0.04 <sup>▲*</sup>

注：与假手术组对比：<sup>\*</sup>P < 0.01，<sup>#</sup>P < 0.05；与骨质疏松模型组对比：<sup>▲</sup>P < 0.01；与 30 min 运动组比较：<sup>\*</sup>P < 0.05。

雌激素以弥补血中不足，引起体内脂质代谢失常，脂肪堆积造成肥胖[7]。30 min 运动组的大鼠体重与假手术组比较有明显增加，这可能与运动负荷不够有关。

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是转化生长因子  $\beta$  超家族的多功能生长因子，它们在动物实验中被证实可以诱导异位骨的形成[8] [9]。BMPs 这个独特的特征使其在骨修复方面得以广泛运用。而通过越来越清楚的 BMP 信号通路来增强骨再生潜在在脊柱外科手术、骨折后愈合以及骨破坏后骨诱导等诸多领域成为研究热点。大鼠去卵巢后，雌激素分泌量减少，骨的吸收增加，骨形成减少。BMP-2 是诱导成骨活性最强的 BMP 之一，在机体受到相应外界信号刺激时，BMP-2 与细胞膜上的受体结合，将信息传递至细胞核内，通过转录激活相关物质促进骨组织的再生[10]。目前研究已表明 p38 对 BMSCs 向 OB 特异性分化可能起着重要的调节作用，在 BMSCs 向 OB 分化的研究中发现，p38 具有重要的正向调控作用，抑制该通路使 BMSCs 向成骨的分化受阻而改向成脂细胞方向分化[11]。BMP-2 则可通过 p38MAPK 通路诱导 Runx2/Cbfa1 转录表达[12]。资料报道，阻力运动后即刻 p38 磷酸化升高，1 h 后恢复到运动前水平；急性运动 30 min 后 p38 磷酸化升高，可以维持 15 min [13]。本实验中，与去卵巢组模型组大鼠比较，60 min 运动组大鼠的 p38 水平显著增加(P < 0.01)，可见 p38 水平的改变，可能与运动方式的选择有关。

IGF-1 是骨骼中含量最丰富的生长因子之一，是包括成骨细胞在内多种细胞的促有丝分裂剂，它以自分泌和旁分泌的形式调节骨骼细胞的功能，促进成骨细胞增殖、分化和募集，抑制细胞凋亡，刺激胶原的转录和 DNA 合成，抑制胶原的降解，增加骨基质沉积。IGF-1 可上调 AKt 的表达，增加 AKt 活性[14] [15]，而 AKt 可以促进 BMP-2 介导的成骨活动[16]。Thomas 等[17]使用 IGF-1 刺激体外培养的基质细胞 hBMSC，是骨髓中具有分化潜能的非造血细胞，能进一步分化为成骨细胞，发现 IGF-1 以及它们的受体活性类似物能显著促进 hBMSC 的增殖和分化。邓子阳等的研究发现 IGF-1 可以改善糖尿病大鼠骨质疏松症，其机制可能是 IGF-1 上调了 BMP-2 同时增加了 BALP 表达[18]。本实验中 8 周训练后，60 min 运动组大鼠血清中 IGF-1 的水平显著高于骨质疏松模型组，与 BMP-2 的水平成正相关，同时 P38 的含量也升高，这与之前的研究结果一致。IGF-1 血清含量变化对骨细胞的增殖和基质的合成有调节作用。但其对 P38 调节作用机制还待进一步的研究。

运动作为一种有效的手段对机体的运动、神经、内分泌等系统产生积极的影响。运动通过影响 IGF-1 的分泌，改善骨质疏松症状，但 IGF-1 信号通路复杂，下游分子众多，本研究可能仅揭示了 IGF-1 改善去卵巢大鼠骨质疏松的机制之一，对其深入研究有利于阐明骨质疏松的发病机制，为运动改善骨质疏松提供重要的参考价值。

## 基金项目

江苏省大学生创新创业训练计划项目基金(201410313031Y)。

## 参考文献 (References)

- [1] Lee, K.S., Hong, S.H. and Bae, S.C. (2002) Both the Smad and p38 MAPK Path-Ways Play a Crucial Role in Runx2 Expression Following Induction by Transforming Growth Factor-Beta and Bone Morphogenetic Protein. *Oncogene*, **21**, 7156-7163.
- [2] Matsubara, T., Kida, K., Yamaguchi, A., Hata, K., Ichida, F., Meguro, H., *et al.* (2008) BMP2 Regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during Osteoblast Differentiation. *The Journal of Biological Chemistry*, **283**, 29119-29125.
- [3] 王士冲, 常青, 郑帅, 杨西雨, 等. 不同强度的运动对去卵巢大鼠骨质疏松症的骨代谢机制的研究[J]. 2016, 13(3): 22-24.
- [4] 邓婷, 颜玲. 雌激素对脂肪的影响研究进展[J]. 中国临床解剖学杂志, 2015, 33(2): 236-238.
- [5] 桑谊荃, 马向华, 沈捷. 雌激素减少与腹型肥胖和胰岛素抵抗关系的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(9): 1660-1662.
- [6] Ulsamer, A., Ortuon, M.J., Ruiz, S., *et al.* (2008) BMP-2 Induces Osterix Expression through Up-Regulation of Dlx5 and Its Phosphorylation by p38. *The Journal of Biological Chemistry*, **283**, 3816-3826.
- [7] 李世昌, 季浏, 刘体伟, 等. 不同方式运动对去卵巢大鼠骨密度、骨生物力学代谢指标的影响[J]. 体育学刊, 2012, 19(2): 132-137.
- [8] 王茸影, 易静. 骨形成蛋白调控成骨分化的信号机制[J]. 生命科学, 2005, 17(1): 34-39.
- [9] Shibasaki, S., Kitano, S., Karasaki, M., *et al.* (2015) Blocking c-Met Signaling Enhances Bone Morphogenetic Protein-2-Induced Osteoblast Differentiation. *FEBS Open Bio*, **5**, 341-347.
- [10] Qu, X., Cao, Y., Chen, C., *et al.* (2015) A Poly (Lactide-Co-Glycolide) Film Loaded with Abundant Bone Morphogenetic Protein-2: A Substrate-Promoting Osteoblast Attachment, Proliferation, and Differentiation in Bone Tissue Engineering. *Journal of Biomedical Materials Research*, **103**, 2786-2796.
- [11] 赵一松, 钟慧敏, 何志伟, 等. 探索 p38 信号通路在上颌突间充质细胞体外成骨分化中的调控作用[J]. 上海口腔医学, 2015, 24(1): 56-60.
- [12] 曲宁宁, 何雨娟, 何文智, 等. 左、右归丸含药血清通过 p38 MAPK 信号通路干预 BMSCs 成骨诱导的研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(6): 1327-1329.
- [13] Hakankr, Anddersn, Tohnnyn, *et al.* (2004) Branched-Chain Aminoacids Increase P70S6k Phosphorylation in Human Skeletal Muscle after Resistance Exercise. *American Journal of Physiology—Endocrinology and Metabolism*, **287**, E1-E7.
- [14] Sandri, M., Barberi, L., Bijlsma, A.Y., *et al.* (2013) Signaling Pathways Regulating Muscle Mass in Ageing Skeletal Muscle: The Role of the IGF1-Akt-mTOR-Foxo Pathway. *Biogerontology*, **14**, 303-323. <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9432-9>
- [15] Jia, L., Li, Y.F., Wu, G.F., *et al.* (2013) MiRNA-199a-3p Regulates C2C12 Myoblast Differentiation through IGF-1/AKT/mTOR Signal Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 296-308. <https://doi.org/10.3390/ijms15010296>
- [16] Mukherjee, A. and Rotwein, P. (2009) Akt Promotes BMP2-Mediated Osteoblast Differentiation and Bone Development. *Journal of Cell Science*, **122**, 716-726. <https://doi.org/10.1242/jcs.042770>
- [17] Thomas, T., Gori, F., Spolsberg, T.G., *et al.* (1999) Response of Bipotential Human Marrow Stromal Cells to Insulin-Like Factors: Effect on Binding Protein Production, Proliferation and Commitment to Osteoblasts and Adipocytes. *Endocrinology*, 5036-5044. <https://doi.org/10.1210/endo.140.11.7128>
- [18] 邓子阳, 刘学政, 张德志, 等. 胰岛素样生长因子-1 改善糖尿病大鼠骨质疏松及其机制的初步研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(19): 1987-1990.

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[hjbm@hanspub.org](mailto:hjbm@hanspub.org)