

國立臺灣體育大學(臺中)  
運動健康科學學系碩士班  
碩士學位論文

長時間單車活動對骨骼代謝之影響  
Metabolic Adaption of Bone Metabolism  
During Multi-days Cycling Tour



研究生：李欣樺 撰  
指導教授：洪 暉 教授

中 華 民 國 九 十 八 年 六 月

論文名稱：長時間單車活動對骨質代謝之影響

總頁數：100 頁

院校所組別：國立臺灣體育大學（臺中）運動健康科學學系碩士班

畢業時間及提要別：九十七學年度第二學期碩士學位論文提要

研究生：李欣樺

指導教授：洪 曄博士

## 中文摘要

臺灣騎乘自行車人口大幅成長，長時間單車運動有助於增加與維持強壯的肌肉，並可增加心肺功能和血液循環，但對於骨骼的影響目前尚未瞭解。透過檢測骨質生化指標或荷爾蒙指標之改變，以觀察骨骼代謝與調控的效果，可迅速地檢測出長時間單車活動對於骨質代謝的影響。本研究目的為探討長時間多天期單車環島活動對於骨週轉率之影響，以及骨質代謝影響是否產生適應現象，是否為荷爾蒙或骨調控蛋白 sRANKL 與 OPG 來影響骨骼代謝作用。本研究自 2008 年「鐵駱駝單車環島生活體驗隊」招募受試者 32 名（24 名男性，8 名女性），完成單車環島活動共計 15 天 1100 公里，受試者與參與此活動前皆無規律地運動習慣，且環島期間受試者攝取各種食物與水分不予限制。血液樣本採集分別在環島活動第一天、第五天、第十天、第十五天和環島活動後第五天。分析血漿 OPG 與 sRANKL 使用酵素連結免疫吸附法，分析血漿 PTH、Testosterone、Cortisol、tPINP、Beta-crosslaps 和 Osteocalcin 使用電化學發光免疫分析法，分析 Serum B-ALP 使用自動生化分析儀。結果顯示 PTH 在環島出發後緩慢地增加，在第十五天時達到最高峰值。Testosterone 在環

島第五天顯著減少，在第十天後恢復至出發前水平。Cortisol 在環島活動期間無顯著變化。OPG 在環島活動期間顯著增加；sRANKL 則在環島活動期間顯著減少。tPINP 在環島第五天顯著減少，在第十天恢復至出發前水平，然而第十五天則顯著增加。Beta-crosslaps 在環島活動第五天顯著減少，在第十天恢復至出發前水平。Osteocalcin 在環島活動第五天顯著減少，在第十天恢復至出發前水平。B-ALP 在環島活動期間皆顯著減少。本研究最主要發現為未受訓練者在從事單車環島活動中骨質代謝產生明顯的適應現象，可能透過 sRANKL/OPG 系統來調節骨骼代謝作用，未受訓練受試者從事長時間單車活動時，影響體內荷爾蒙之 Testosterone 濃度的增加，並藉此調控骨骼調控蛋白之 sRANKL/OPG 比值，進而影響整體骨質代謝之變化。

關鍵字：單車環島活動、骨骼代謝、運動

**Title of Thesis :** Metabolic Adaption Of Bone Metabolism During Multi-days Cycling Tour.

**Name of Institute :** Department of Exercise and Health Science, National Taiwan Sport  
University

**Graduate Date :** June 2009

**Degree Conferred :** M.P.E.

**Name of Student :** Li, Hsin-Hua

**Advisor :** Hung, Wei

## **ABSTRACT**

Multi-day cycling events had gaining popular among recreational riders in Taiwan. The adaptation effect on bone metabolism has previously reported but mechanisms remain uncertain. The purpose of this study is to reveal the possible dominate factor of bone metabolism changes during a multi-day cycling event. Thirty previous untrained healthy subjects ( 24 males and 8 females, 19-38 years old ) were recruited form participants of 2008 cycling tour of Taiwan. The tour covered approximately 1100 km in 15 days. Fasting blood samples were collected in the early morning on day 1, 5, 10, 15 during the tour and 5 days after the tour. Plasma OPG, sRANKL level was analyzed by ELISA, and PTH, Testosterone, Cortisol, Total PINP, Beta-crosslaps, and Osteocalcin were determined by electrochemiluminescence immunoassay, respectively. Serum Bone-specific alkaline phosphatase were determined by HITACHI-7020 automatic analyzer. PTH level were slightly increased on day 10 and were significantly on day 15. Testosterone level were decreased on day 5 and returned to basal level since day 10. Cortisol level were not significantly changed through out the journey. OPG level were significantly higher compared with basal level. sRANKL level were reduced through the journey. Total PINP level were reduced on day 5 but returned to basal level on day 10 and significantly higher than basal level on day 15. Beta-crosslaps were reduced on day 5 and then returned to basal level after day 10. Osteocalcin level were reduced on day 5 and then returned to basal level after day 10. Bone-specific alkaline phosphatase level were significantly reduced through out the journey compared to basal level. Results of current study suggested that multi-day cycling tour induced significant adaptation effect which mediated through sRANKL/OPG transduction pathway on bone metabolism. Down-regulation of OPG expression by increased Testosterone level under

prolonged exercise stimulation may possibly responsible for the adaption effect of bone metabolism on untrained subjects.

**Keywords :** Multi-day cycling tour, bone metabolism, exercise

## 誌謝

本論文承蒙指導教授洪暉博士指點斧正，方能順利完成，在此獻上由衷的感謝。又蒙張振崗教授、巫錦霖教授撥空批閱斧正，特置卷首，敬申謝意。

碩士班生涯逐漸尾聲了，這期間猶如一場漫長的馬拉松，歷經挫折、疑懼和低潮等，在周遭師長、朋友們的支持與鼓勵下，最終咬緊牙關和全力衝刺之下，順利抵達終點。這段期間感謝大家的陪伴，最感謝我的指導教授洪暉博士，在老師用心帶領的研究小組，使我在實驗期間有許多學弟妹們的陪伴而不孤單，感謝老師的教導、勉勵與包容，我才能順利克服重重的挑戰。感謝張振崗教授提供完善的實驗室資源與運科中心研究團隊，使我獲得許多許多新知識與新方向。感謝實驗室熱心的助理季洧姐、佩玉姐、一凡姐、維修姐，在實驗過程中有姐姐們的協助與陪伴，幫我解決許多困難與難題。感謝研究小組成員韋靜、陳儀、竹品、予親、玫慧、南君、家成、明晉、怡平、昭寬、雅智和鈺純等學弟妹們，在實驗方面的互相陪伴與互相討論，累積了許多酸甜苦辣的回憶，使得實驗生活不再孤單、單調與冰冷。

細細回想兩年的碩士生涯，幸虧有許多良師益友指引方向，得之於人者太多，出之於己者太少，僅以此篇成果與你們共享，並再次表達心中的謝意。

欣樺 謹誌

中華民國九十八年六月於

國立臺灣體育大學（臺中）運動健康科學學系暨碩士班

## 目 錄

中文摘要 .....	I
英文摘要 .....	III
誌謝 .....	V
目 錄 .....	VI
表目錄 .....	VIII
圖目錄 .....	IX
第壹章 緒論 .....	1
第一節 研究背景 .....	1
第二節 研究目的 .....	2
第三節 研究假設 .....	3
第四節 研究範圍 .....	3
第貳章 文獻探討 .....	4
第一節 運動與骨骼代謝的影響 .....	4
第二節 單車運動與骨骼代謝 .....	12
第三節 運動過程中骨骼代謝的機制 .....	18
第參章 研究方法與步驟 .....	25
第一節 實驗對象 .....	25
第二節 實驗設計 .....	25
第三節 實驗流程 .....	29
第四節 血液樣本採集 .....	30
第五節 血液分析與方法 .....	30
第六節 資料處理與統計分析 .....	37
第肆章 結果 .....	38
第一節 受試者基本資料 .....	38

第二節 骨代謝指標之結果 .....	40
第三節 骨代謝相關荷爾蒙之結果 .....	45
第四節 骨調控蛋白之結果 .....	50
第伍章 討論 .....	54
結語 .....	76
引用文獻 .....	77
中文部分 .....	77
英文部分 .....	78
附錄 .....	97
附錄 1 環島休閒活動路線表 .....	97
附錄 2 環島休閒活動路線圖 .....	98
附錄 3 受試者同意書 .....	99
附錄 4 受試者健康狀況調查表 .....	100

## 表目錄

表 1	第四天騎乘路線 .....	26
表 2	第九天騎乘路線 .....	27
表 3	第十四天騎乘路線 .....	28
表 4	受試者基本資料 .....	38
表 5	男性受試者基本資料 .....	39
表 6	女性受試者基本資料 .....	39

## 圖目錄

圖 1	第四天騎乘路線 .....	26
圖 2	第九天騎乘路線 .....	27
圖 3	第十四天騎乘路線 .....	28
圖 4	實驗流程圖 .....	29
圖 5	環島活動期間骨代謝指標之 tPINP 的濃度變化 .....	41
圖 6	環島活動期間骨代謝指標之 Osteocalcin 的濃度變化 .....	42
圖 7	環島活動期間骨代謝指標之 B-ALP 的濃度變化 .....	43
圖 8	環島活動期間骨代謝指標之 Beta-crosslaps 濃度變化 .....	44
圖 9	環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 PTH 的濃度變化 .....	46
圖 10	環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 Testosterone 濃度 變化 .....	47
圖 11	環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 Cortisol 濃度變化 .....	48
圖 12	環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 T/C 比值變化 .....	49
圖 13	環島活動期間骨調控蛋白之 OPG 的濃度變化 .....	51
圖 14	環島活動期間骨調控蛋白之 sRANKL 的濃度變化 .....	52
圖 15	環島活動期間骨調控蛋白之 sRANKL/OPG 比值變化 .....	53
圖 16	PTH 對於 OPG 與 sRANKL 作用於造骨細胞與破骨細胞 .....	69
圖 17	Testosterone 與 Estrogen 對於破骨細胞與 OPG 之間的 交互作用 .....	70
圖 18	造骨細胞成長、分化、成熟與骨化過程 .....	71

# 第壹章 緒論

## 第一節 研究背景

近年來臺灣推行運動有益健康，舉辦許多單車活動，在特色風景區舉行短期自行車騎乘與國際無車日等活動，帶動臺灣島內的自行車風潮，騎乘自行車人口大幅成長，提升國民身體健康。政府推行「單車生活化：落實節能減碳的綠色交通」，透過節能減碳，減少汽機車排放廢氣策略，騎單車也成了最熱門的運動，單車族越來越多，於是單車自然成為每日的交通工具。目前臺灣島內受到電影「練習曲」的影響，從事單車環島運動者日漸增加。然而長時間單車運動有助於增加與維持強壯的肌肉，並可增加心肺功能和血液循環，但對於骨骼的影響目前尚未瞭解。

規律運動可以改善骨質狀況(Nowak et al., 2005)、提高肌肉力量、協調性、平衡性和促進身體健康狀況。運動型態包含負重和非負重運動。負重運動通常被認為有益骨骼健康，因為負重運動過程中身體骨骼須對抗地心引力、重物和體重，包含舉重、步行、跑步、爬樓梯等，規律地負重運動可以增加骨質密度和骨質強度(Nowak et al., 2005; Stewart & Hannan, 2000)。非負重運動例如游泳等向來被認定有助提升心肺功能，但並非保健骨骼最佳的方法。然而，並非每一項運動皆可以明顯地區分為負重和非負重運動，像是單車、划船等運動項目，剛好介於負重與非負重運動之間，此類型運動對於骨骼健康的影響依舊不明確。過去研究顯示，參與跑步運動者之骨質密度高於單車運動者(Stewart & Hannan,

2000)，且單車運動者腰椎骨質密度低於跑步者(Barry & Kohrt, 2007; Stewart & Hannan, 2000)。此外，從事耐力型運動者在身體局部區域的骨質密度比較低(Hetland, Haarbo, & Christiansen, 1993; Nichols, Palmer, & Levy, 2003; Stewart & Hannan, 2000)。綜合以上研究，耐力型單車運動者對於骨骼健康可能有不利的影響，期間受到許多骨質調控因子，包括多種內分泌激素(Barry & Kohrt, 2007)、細胞激素和骨骼細胞調控蛋白因子等影響(Fan et al., 2004; Kostenuik, 2005; Schett et al., 2004)，但目前單靠骨質掃描，不足以檢測出短時間內微小的骨質流失現象，若是透過檢測骨質生化指標或荷爾蒙指標之改變，以觀察骨骼代謝與調控的效果，可迅速地檢測出長時間單車活動對於骨質代謝的影響。

## 第二節 研究目的

本研究目的藉由長時間多天期單車運動對於骨質代謝探討以下幾點：

- 一、長時間多天期單車環島活動對於骨骼調控蛋白的影響。
- 二、長時間非負重性運動對於骨週轉率的影響。
- 三、長時間多天期單車環島活動對於骨骼代謝影響是否產生適應現象。
- 四、探討長時間多天期單車環島活動改變 sRANKL/OPG 濃度比值的變化，以及與其他骨骼代謝指標的關聯性。
- 五、探討長時間多天期單車環島活動改變 sRANKL/OPG 濃度比值改變之機轉。

### 第三節 研究假設

- 一、長時間單車環島活動初期，可能會增加骨質分解作用蛋白質的表現，抑制骨質合成作用蛋白質的表現，而導致骨質流失現象。
- 二、未受訓練者從事長時間多天期單車環島活動後期，可能藉由增加骨週轉率，使得骨骼代謝產生適應效果。
- 三、長時間多天期單車環島活動初期造成骨質流失現象，可能是由於機械性應力影響骨調控蛋白之 sRANKL/OPG 的改變，來調控骨骼代謝作用。
- 四、長時間多天期單車環島活動後期，可能導致骨週轉率增加，可能為荷爾蒙調控骨調控蛋白之 sRANKL/OPG 的改變，而產生適應性現象。

### 第四節 研究範圍

- 一、本研究對象自 2008 年「鐵駱駝單車環島生活體驗隊」招募受試者，且為平常沒有規律運動習慣者。
- 二、在長時間多天期單車活動期間，受試者攝取水分與食物不予限制。
- 三、在長時間多天期單車活動期間騎乘速度、運動時間與運動強度，依受試者體能狀況自行調配，除限制其不可參加非團體進行之體能性活動以外，不另加限制。

## 第貳章 文獻探討

### 第一節 運動與骨骼代謝的影響

運動刺激為促進骨骼正常發展的重要因素之一，更為預防骨質疏鬆症（osteoporosis）不可或缺之因素；藉由運動可以增加年輕時骨質巔峰密度（peak bone mineral density, peak BMD）；減緩老化時骨質流失速率。許多研究證實運動有益骨質增生，且有助於維持骨質密度（bone mineral density）（Nowak et al., 2005），並證實身體活動與骨質密度呈正相關；規律地身體活動者有比較高的骨質密度，運動員骨質密度也比一般人高（Suominen, 1993）；骨質密度亦與運動常用部位有關，慣用手的骨質密度高於非慣用手（Haapasalo et al., 1998）。規律運動對骨質助益除了無可替代的機械性負荷（mechanical loading）之外，特別是骨骼轉換（bone turnover）所造成的骨質代謝影響更為重要（Ryan et al., 1994）。但這些影響因素卻也因運動類型、運動時間、運動強度等不同，對骨質密度、骨質代謝與骨質作用機轉亦不相同。

#### 一、運動類型（exercise type）對骨骼代謝的影響

運動類型對於骨質生成適應（osteogenic adaptation）亦有重要影響；動物研究指出運動類型對於造骨細胞有重要的影響，特別是齧齒類動物，因為不同體重負重（weight-bearing）的運動類型，藉由負荷重量給予對應位置骨骼壓縮，該部位骨質獲得正面作用（Bourrin, Palle, Pupier, Vico, & Alexandre, 1995）。運動類型依照負重差異可區分為負重運動

(包含跑步、舉重、走路、阻力運動等)、非負重運動(包含游泳)和部分負重運動(包含划船、單車運動等)。各種運動專項特殊性(type-specific),造成身體骨骼肌肉組織承受不同的機械應力,造成身體的荷爾蒙與骨骼代謝作用改變各有不同,但均需透過活化體內的骨骼調控蛋白,影響身體各部位的骨質密度。以下分別探討負重運動、非負重運動與部分負重運動對於骨骼密度與骨骼代謝的影響。

#### (一) 負重運動(weight-bearing)對骨骼之影響

跑步運動提供承載全身體重的高撞擊性(impact)運動,籃球、足球等特殊運動提供局部或全身的衝撞性、撞擊性運動,藉由雙腳、特殊性部位或全身與地面或物體撞擊而提供短暫地骨骼張力性(strain)機械性負荷,有利於骨質的生成(Creighton, Morgan, Boardley, & Brolinson, 2001; Stewart & Hannan, 2000)。Van Der Wiel等(1995)研究長距離耐力型跑者的骨質密度時,發現從事耐力型跑步者,在股骨頸(femoral neck)、跟骨(calcaneus)和脊椎骨(vertebra)等部位有較高的骨質密度(Van Der Wiel et al., 1995)。Bennell等(1997)以雙能X光吸收儀(Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA)測量長距離跑者與非運動員之身體各部位的骨質密度,測量結果顯示在需要負荷體重部位,如:雙腿(leg)、大腿骨(femur)等部位,長距離跑者有較高的骨質密度,尤其是股骨頸和沃氏三角(wards triangle)骨質密度差異最為明顯,推測可能跑步運動牽動骨骼肌肉,透過身體對肢體的負重所產生撞擊,承受較大壓力之部位而提升骨質密度(Bennell et al., 1997)。Klesges等(1996)

發現大學籃球選手在比賽季時，骨礦物質含量（bone mineral content）減少（Klesges et al., 1996）；Zouch等（2008）研究發現青少年足球選手在比賽季時，骨礦物質含量明顯降低（Zouch et al., 2008），然而，在比賽季中選手補充含鈣物質飲料可以增加骨礦物質含量（Klesges et al., 1996）。在運動期間，經皮膚汗液流失的鈣離子導致副甲狀腺素（Parathyroid Hormone, PTH）分泌增加，促進骨骼分解作用，以維持正常的血清中鈣離子濃度（Guillemant, Accarie, Peres, & Guillemant, 2004），可能骨礦物質含量的減少與皮膚汗液流失的鈣離子有關。

阻力型（resistance）和衝擊性負重運動像是舉重、體操或芭蕾舞和跑步等，研究發現運動員身體局部區域的骨質密度較一般非運動員為高（Sabo, Bernd, Pfeil, & Reiter, 1996）。大部分舉重選手有較高的骨質密度（Sabo et al., 1996），體操和芭蕾舞選手的骨質密度比跑步或游泳選手來得高，主要原因在於體操和芭蕾舞選手運動過程中有較多負荷體重的彈跳動作，這些動作對骨骼產生較大的刺激（Khan et al., 1998）。體操訓練中的跳躍動作，地面對身體所產生的反作用力往往是體重的六到八倍；相反地，游泳運動時，水對身體產生的反作用力不大，故游泳運動對骨質密度的增進效果不明顯，因此運動類型包含跑、跳和具有體重負荷性質等，有增進骨質密度的效果。

## （二）非負重運動（non-weight-bearing）對骨骼之影響

負重運動提供在骨骼結構中體重負荷效果，因此直接對骨骼結構產生衝擊性負荷影響；非負重運動則藉由肌肉收縮

和伸張作用來影響骨骼代謝，因此增加機械性負荷作用 (Cassell, Benedict, & Specker, 1996)。游泳屬於非負重性的運動，在從事游泳運動過程中，由於肌肉收縮產生伸張作用，使骨骼肌肉上面產生微小的機械性負荷，由於其他部位受到的機械性負荷較小且負荷不足，許多研究結果顯示游泳運動，相較於跑步運動，對於骨質密度並無增加的效果 (Courteix et al., 1998; Emslander et al., 1998; Taaffe & Marcus, 1999)。比起負重性運動，游泳與骨質密度的關聯性較少 (Fehling, Alekel, Clasey, Rector, & Stillman, 1995; Grimston, Willows, & Hanley, 1993)，游泳屬於非負重性且反覆性高的運動，但缺乏地面反作用力影響，運動型態在於完成許多小負荷滑水動作和反覆次數高，故強調肌肉表現對於骨骼的反應 (Nikander, Sievänen, Uusi-Rasi, Heinonen, & Kannus, 2006)。Taaffe和 Marcus等 (1999) 指出從事高強度長時間游泳訓練，比起其他同年齡者即使有比較高的肌肉組織、增加淨體重和減少脂肪質量，但骨質密度並沒有增加，所以青少年期間從事游泳運動，可能沒有成骨作用的效果，且無性別差異 (Taaffe & Marcus, 1999)。另一方面，Orwoll等 (1989) 研究指出從事大量的肌肉收縮會有性別之間的差異，就男性而言，在骨骼上可以產生較大的肌肉收縮應力，而刺激骨質成骨作用 (Orwoll, Ferrar, Oviatt, McClung, & Huntington, 1989)，對於骨骼代謝有正面的效益，因為男性有比較高的骨質重塑作用 (bone remodeling) (Orwoll et al., 1989)，但其中作用機轉尚未明確。

### (三) 部分負重運動對骨骼之影響

運動項目並非每一項皆可以明顯地劃分為負重和非負重運動，像是單車、划船等，剛好介於負重與非負重運動之間，故界定為部分負重運動。從事部分負重之單車運動過程中，腰椎幾乎可視為非負重部位，在一些研究中發現單車運動者腰椎有比較低的骨質密度，但並非所有的研究結果皆然 (Stewart & Hannan, 2000; Warner, Shaw, & Dalsky, 2002)。根據 Stewart 和 Hannan 等 (2000) 研究發現單車運動者在腰椎的骨質密度比一般跑者或是綜合性運動者低，可能是因為跑步運動者在腰椎受到軸向 (axial) 負重性刺激 (Stewart & Hannan, 2000)。另外根據 Fuleihan 等 (2007) 研究發現從事公路單車選手的腰椎骨質密度低於髖關節 (hip joint)，可能是腰椎在單車行進期間受到比較少的肌肉收縮力量，所以導致腰椎的骨質密度減少 (Barry & Kohrt, 2007)。目前對於單車運動期間導致骨質流失的生化機轉尚未釐清。

運動類型對於骨質的影響已經有許多研究開始進行探索，大多數的研究均支持負荷體重的運動較能提供骨骼適當的機械性負荷，有利骨質生成作用 (Dyson, Blimkie, Davison, Webber, & Adachi, 1997; Heinonen et al., 1995)。Turner 和 Robling 等 (2003) 研究指出並非所有的運動皆對骨質有益，但對於生化機轉代謝途徑尚未釐清 (Turner & Robling, 2003)，且非負重性與部分負重性運動影響體內骨質代謝仍須更進一步探討。

## 二、運動持續時間 (exercise duration) 對骨骼代謝的影響

運動持續時間影響骨骼代謝的效果不盡相同，過去研究顯示小於一小時之短時間運動，血漿中PTH濃度增加 (Guillemant et al., 2004)。Thorsen等 (1997) 發現，女性從事45分鐘中50%的最大攝氧量 (maximal oxygen uptake) 之中等強度的單車運動後，PTH顯著地上升，且休息72小時後PTH依舊高於基準值 (Thorsen, Kristoffersson, Hultdin, & Lorentzon, 1997)。Barry等 (2007) 研究指出兩小時中等強度運動擾亂了體內鈣離子的平衡，使得PTH濃度上升 (Barry & Kohrt, 2007; Maïmoun et al., 2006)，表示PTH濃度可能隨著運動時間不同而改變且影響骨骼代謝。

運動持續時間改變可能會影響骨骼調控蛋白的活性，根據Ziegler等 (2005) 研究全程馬拉松與半程馬拉松運動，指出從事長時間耐力型跑步運動會影響Osteoprotegerin (OPG) 和 soluble Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa$ B Ligand (sRANKL) 兩個骨骼調控蛋白的平衡，結果顯示不論在全程或半程馬拉松，sRANKL在運動後30分鐘皆顯著地減少；OPG在運動後30分鐘皆顯著的增加，且隨著距離增加而改變，當跑步距離越長運動時間越長而增加越多 (Ziegler et al., 2005)，推測長時間耐力型運動後短暫地增加OPG的濃度，可能為促進骨合成作用的機制之一。另有研究指出，在超級馬拉松運動中，骨合成指標之骨鈣素 (Osteocalcin亦稱為Bone GLA Protein, BGP) 和第一類型前膠原蛋白碳基端胜肽鏈 (carboxy-terminal propeptide of type I procollagen, PICP) 運動後顯著地減少，且Osteocalcin在休息三天後依舊低於運動前水準，骨分解指標之第一型膠原蛋白碳基末端胜肽鏈

( carboxy-terminal cross-linked telopeptid of type I collagen, ICTP, 又稱為 Beta-crosslaps) 在運動後也顯著地減少, 但休息一天後就恢復運動前水準 (Mouzopoulos et al., 2007), 其他學者的研究結果亦印證此一論點 (Langberg, Skovgaard, Asp, & Kjaer, 2000; Malm, Ronni, Viinikka, & Ylikorkala, 1993), 推測隨著運動時間增加, 可能使骨骼合成作用減少, 骨骼分解作用也短暫地減少, 造成骨骼週轉率下降, 但運動休息後可能會造成骨骼分解作用增加, 使骨骼代謝隨著運動時間增加而加速分解作用。

### 三、運動強度 ( exercise intensity) 對骨骼代謝的影響

運動負荷為擾亂體內鈣離子平衡之因素 (Maïmoun et al., 2006), 可能之機轉為影響荷爾蒙和骨骼調控蛋白的活性。Barry等 (2007) 研究結果指出, 運動強度介於換氣閾值的60-75%, PTH的增加擾亂了體內鈣離子平衡 (Barry & Kohrt, 2007)。其他學者提出類似結果, 當運動強度介於最大攝氧量的50-80%之間, 體內PTH濃度增加 (Guillemant et al., 2004), 另外相同受試者情況下, 當運動強度為換氣閾值的115%時, 血漿中的PTH增加; 當運動強度為換氣閾值的85%, 血漿中的PTH沒有改變 (Maïmoun et al., 2006), 表示不同運動強度對體內PTH的濃度有不同影響。在超級馬拉松長時間高強度運動中, Mouzopoulos等 (2007) 研究顯示PTH濃度在運動後顯著地增加 (Mouzopoulos et al., 2007), Maimoun等 (2006) 研究指出中高強度運動增加PTH濃度; 然而低強度運動PTH濃度則不變 (Maïmoun et al., 2006)。表示中高強度運動可能對體內PTH濃度之平衡產生增加的影響。

運動強度除了影響體內PTH濃度，也可能影響數種骨調控蛋白的表現，根據Ziegler等（2005）研究結果指出馬拉松運動會影響OPG和sRANKL兩個骨骼調控蛋白的平衡，造成sRANKL減少和OPG增加，OPG的改變會隨著運動距離而增加（Ziegler et al., 2005）。在超級馬拉松運動中，骨合成指標之Osteocalcin和PICP在運動後顯著地減少（Mouzopoulos et al., 2007），類似的結果亦在其他學者的研究中得到印證（Langberg et al., 2000; Malm et al., 1993）；Mouzopoulos等（2007）指出骨分解指標之Beta-crosslaps在運動後顯著地減少，休息後恢復運動前水準（Mouzopoulos et al., 2007）。Maimount等（2006）研究指出中高強度運動短暫地增加骨合成指標之Osteocalcin，和增加骨分解指標之Beta-crosslaps，但休息後骨合成指標與骨分解指標都恢復運動前水準（Maimoun et al., 2006），可能原因為中高強度運動提升骨週轉率。綜合以上論述，中高強度運動後增加體內PTH濃度且影響體內骨骼調控蛋白之活性，進而增加骨週轉率。

## 第二節 單車運動與骨骼代謝

目前研究指出負重和高撞擊性運動可以有效地增加骨密度，特別是在受力部位(Etherington et al., 1996; Taaffe, Robinson, Snow, & Marcus, 1997)。然而，從事非負重性運動員（如：游泳）的骨質密度與一般身體活動者相同(Taaffe et al., 1995)。另有研究解釋從事非負重性運動者，骨質密度低於從事高衝擊性或負重性運動者(Robinson et al., 1995; Taaffe et al., 1995)。由於單車運動型態介於負重與非負重運動之間，對骨骼代謝所產生之影響與兩者未必相同。

### 一、單車運動與骨質密度的影響

研究指出增加身體軸向負重之運動類型可能會增加腰椎骨質密度，但從事單車運動卻可能會減少腰椎骨質密度，Sabo等（1996）比較不同運動項目，如舉重、拳擊、公路自行車和控制組對骨質密度的影響，舉重受試者分別為兩個奧運冠軍、五個世界冠軍、兩個歐洲冠軍和國家聯盟成員；拳擊受試者包含國家聯盟成員；自行車受試者為參加環法自行車賽選手，使用 DEXA 測量腰椎第一節到第四節、腰椎側面第二節到第四節和股骨近端的骨質密度，結果表示舉重選手骨質密度高於控制組、拳擊選手骨質密度高於控制組，但耐力型單車選手骨質密度低於控制組，結論從事長時間耐力型自行車騎乘，可能會造成骨質密度降低，推測可能與荷爾蒙或骨骼調控蛋白之活性之變化關係(Sabo et al., 1996)。

民眾常見的休閒活動大多從事慢跑活動或是單車活動，但此類型運動對於身體骨質密度是否有益處，根據 Stewart

和 Hannan 等 (2000) 研究跑步與單車活動的骨質密度，受試者為從事該運動項目三年且平均每星期運動四小時，受試者僅得於兩者運動中擇一為之不可重複，另一組為兩者兼具，控制組則挑選無運動之受試者，以 DEXA 測量全身和腰椎第一節到第四節的骨質密度，結果顯示從事跑步運動者骨質密度比較高；兩者運動兼具者也有比較高的骨質密度；但只從事單車活動者腰椎骨質密度減少，推測從事跑步運動可能增加骨質密度 (Stewart & Hannan, 2000)，規律地單車活動可能需要經由其他方式觀察骨質密度的改變。

Sabo 等 (1996) 和 Stewart、Hannan 等 (2000) 研究顯示從事單車運動可能腰椎部位產生骨質流失現象 (Sabo et al., 1996; Stewart & Hannan, 2000)。進一步地探討從事越野自行車與公路自行車活動骨質密度的差異。Warner 等 (2002) 比較越野自行車選手、公路自行車選手之間骨質密度的差異，所選用之受試者均有四年以上之選手經驗，以 DEXA 測量股骨近端、腰椎和總身體的骨質密度，結果顯示越野自行車選手所有部位的骨質密度明顯高於公路自行車手和控制組，且自行車選手的骨質密度比控制組還低，據此推測從事越野自行車產生的衝擊性可刺激成骨作用 (Warner et al., 2002)，但機制尚未明確。

相較於負重性或高衝擊性運動，許多橫斷面 (cross-section) 研究顯示從事單車運動可能會造成骨骼流失 (Sabo et al., 1996; Stewart & Hannan, 2000)。深入地探討年齡對於從事單車活動所造成的影響，Jeanne 等 (2003) 以不同年齡層之單車選手為受試者，以 DEXA 檢查腰椎第二節到第四節和總身體的骨質密度，發現年長者之腰椎第二節到

第四節骨質密度低於年輕者，總身體骨質密度亦發現相同趨勢。綜合前述發現從事長時間單車運動者比起同年齡者有較嚴重地骨質流失現象，且可能會受到運動持續時間與年齡的增加，而造成骨質流失現象(Nichols et al., 2003)。

## 二、單車活動與骨骼代謝調控蛋白的關聯

過去橫斷面研究得知從事單車運動者之骨質密度低於其他負重性運動者，顯示從事單車運動可能會造成骨質流失(Sabo et al., 1996; Stewart & Hannan, 2000)。現在更進一步地探討運動時間和運動強度對於單車運動者之骨質代謝影響，透過骨骼代謝調控蛋白分析體內骨合成指標、骨分解指標與荷爾蒙之改變。

### (一) 運動強度

從事單車運動可能會造成骨質流失(Sabo et al., 1996; Stewart & Hannan, 2000)，且運動強度可能為影響骨骼代謝之重要因素，Maimoun等(2006)以自行車選手從事強度分別為85%與115%的換氣閾值之低強度運動與高強度運動，運動持續時間為50分鐘，結果顯示高強度運動後PTH顯著地增加，且在休息時間持續增加到最高峰。PTH作用為調節血鈣，藉著增加腎臟的鈣再吸收，和刺激維生素D<sub>3</sub>

(25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)轉化成具有活性的維生素D<sub>3</sub>(1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)，促進腸道鈣吸收。另外，Ashizawa等(1997)指出高強度運動伴隨著嚴重的代謝酸中毒，進而減少腎的鈣再吸收，增加經由尿的鈣排出(Ashizawa, Fujimura, Tokuyama, & Suzuki, 1997)，造

成血鈣濃度減少。在高強度運動後，骨合成指標 Osteocalcin 與骨特異鹼性磷化酶 ( Bone-specific alkaline phosphatase, B-ALP ) 顯著提升，且骨分解指標 Beta-crosslaps 也顯著上升，平均而言，不論高、低強度運動，骨質週轉率均上升 (Maïmoun et al., 2006)，然高強度運動骨合成作用低於骨分解作用；低強度運動骨合成作用高於骨分解作用。

## (二) 運動時間

從事高強度單車運動後會增加骨質週轉率 (Maïmoun et al., 2006)，而主要效果是增加骨分解作用速率，因此造成骨質流失 (Sabo et al., 1996; Stewart & Hannan, 2000)。然而運動持續時間可能影響骨骼代謝之因素。

從事短時間高強度單車運動後可能會短暫地刺激骨骼週轉率之活化 (Wallace et al., 2000)。Wallace 等 (2000) 以健康且規律運動者從事 20 分鐘 80% 的最大攝氧量之短時間高強度踏車運動，結果顯示運動後骨合成指標之 Osteocalcin 急速地增加，且迅速恢復運動前水準，但休息一小時後又緩慢地上升；骨合成指標之 B-ALP 結果也類似，可能短時間高強度運動後由於 Osteocalcin 和 B-ALP 短暫地增加引起骨礦化作用增加 (Bradbeer, Lindsay, & Reeve, 1994; Brixen, Nielsen, Eriksen, Charles, & Mosekilde, 1989)，然而休息時間又迅速地恢復運動前水準，可能是骨骼重建週期之延遲階段；經由休息一小時後又緩慢地上升，則符合骨骼重建之延遲階段表現 (Nishiyama, Tomoeda, Ohta, Higuchi, & Matsuda, 1988)。其他骨骼代謝結果顯示骨合成指標之 PICP 在運動後短暫地增加；骨分解指標之 Beta-crosslaps 在運動後持續地增加，推

測短時間高強度踏車運動後刺激骨骼週轉率增加(Wallace et al., 2000)，且迅速恢復運動前水準，但運動休息一小時後，骨骼週轉率又緩慢地上升，此時骨週轉率作用為骨分解作用高於骨合成作用。

過去研究指出從事長時間單車活動會導致骨質密度降低(Hetland et al., 1993)，推測運動可能會誘導PTH增加，來調節體內鈣離子恆定，進而調節骨質密度(Maïmoun et al., 2005)。有學者提出高強度單車運動後增加PTH濃度(Maïmoun et al., 2006)，短時間高強度運動後提升骨骼週轉率(Wallace et al., 2000)。進而探討長時間中等強度運動對於骨質代謝之影響，根據Barry等(2007)研究健康受試者從事兩小時中等強度單車運動後體內PTH與鈣離子之改變，顯示長時間中等強度運動後血清PTH增加，且超過每日循環變化量的三到八倍，然而血鈣減少，推測長時間中等強度運動後可能誘導體內鈣離子恆定改變，導致PTH濃度增加(Barry & Kohrt, 2007)。PTH調節作用主要藉由刺激破骨細胞去礦物質化使骨骼釋放鈣離子，但對於骨骼上確切的代謝機轉尚未釐清。

從事高強度單車運動可能會刺激骨骼週轉率增加(Maïmoun et al., 2006)；藉由增加PTH濃度(Barry & Kohrt, 2007; Wallace et al., 2000)，且可能會促進骨分解作用。更進一步研究整個比賽季之骨骼代謝與荷爾蒙的影響，是否長期運動後對於骨骼代謝產生適應現象，根據Maimoun等(2004)縱向研究(longitudinal)鐵人三項選手在比賽季時骨骼代謝與荷爾蒙之改變，結果顯示在比賽季開始三十二週訓練後腰椎骨質密度增加，但總身體骨質密度與股骨近端骨密度沒有改變。骨合成指標之B-ALP在比賽季開始三十二週

訓練後減少，但 Osteocalcin 沒有改變；荷爾蒙方面包含 PTH、Testosterone 和 Cortisol 則維持不變。推論鐵人三項運動在賽季可能對於骨質密度方面有中等程度的益處，骨合成指標方面有減緩出現骨合成作用趨勢，但在荷爾蒙指標方面沒有改變，綜合以上論述，長期運動可能會造成骨合成作用的效果 (Maimoun et al., 2004)。

### (三) 運動期間攝取鈣質

運動導致血清鈣濃度減少，引致 PTH 的增加，此論點 Guillemant 提出明確之事証，Guillemant 等 (2004) 發現在運動前和運動期間補充含鈣物質，顯著地減弱運動誘導的 PTH 增加，該研究中以受過良好訓練之耐力型鐵人三項選手為對象，補充二種不同含鈣飲料的受試者，在 80% 最大攝氧量的運動強度下運動 60 分鐘，含鈣飲料包含低鈣飲料與高鈣飲料，分別在運動前、運動期間和運動後飲用，結果顯示在兩種不同補充皆導致 PTH 增加，但高鈣飲料組增加幅度只有正常的一半，當攝取低鈣飲料時骨分解指標之 Beta-crosslaps 顯著地升高；當攝取高鈣飲料時，Beta-crosslaps 沒有顯著地改變。血球容積與 B-ALP 在兩種含鈣飲料補充方式下沒有明顯的改變，顯示運動可能會誘導 PTH 增加，引起骨骼再吸收的增加 (Guillemant et al., 2004)，之後類似結果在比賽季補充含鈣飲料 (Klesges et al., 1996)，表示運動員在比賽季或練習期間，補充高鈣飲料有助於提高骨質密度 (Guillemant et al., 2004; Klesges et al., 1996)。在運動期間透過皮膚的鈣損失可能引起 PTH 分泌增加，藉由再吸收作用，取自骨骼的鈣，以維持正常的血清鈣濃度，Klesges 等 (1996) 更進一步建議在

運動訓練期間擾亂了體內鈣平衡可能是造成骨質淨損失的原因之一 (Klesges et al., 1996)。

### 第三節 運動過程中骨骼代謝的機制

在生命過程中，人體骨骼終身不斷的進行骨質代謝作用，又稱為骨質重塑作用 (bone remodeling)。骨質重塑作用包含骨質再吸收作用 (bone resorption) 及伴隨而來的骨質合成作用 (bone formation)。骨質合成作用可區分為新骨質 (bone matrix) 的形成及其礦物質化 (mineralization)。骨質重塑作用須透過破骨細胞 (Osteoclast) 與造骨細胞 (Osteoblast) 協同作用，經由破骨細胞附著於骨質表面進行蝕骨作用，接著引導出造骨細胞，在已侵蝕之骨隙表面進行骨質合成作用。

#### 一、破骨細胞 (Osteoclast) 與造骨細胞 (Osteoblast) 機轉

##### (一) 破骨細胞

破骨細胞經由骨髓內之單核細胞 (Monocyte) 分化而成，單核細胞受到維生素 D<sub>3</sub> (Vitamin D<sub>3</sub>) 以及細胞激素 (cytokine) 如：Interleukin-1 (IL-1)、Interleukin-6 (IL-6)、macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)、腫瘤壞死因子 (Tumor necrosis factor -  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等所刺激，分化成破骨細胞前趨細胞 (Preosteoclast)，再經過聚集 (recruitment) 和融合 (fusion) 的過程，其中多處流程需要

經由 Receptor Activator of Nuclear factor- $\kappa$  B (RANK) 進行訊息轉遞，透過 RANK 的催化，前趨細胞融合成多核的成熟破骨細胞，成熟的破骨細胞可因 RANK 啟動的一連串訊息傳導流程，減少破骨細胞凋亡 (apoptosis) 速度與機率 (Lacey et al., 1998)。當成熟的破骨細胞進行蝕骨作用時會形成不規則的邊緣 (action ring)，內含氫離子幫浦 (proton pump)，把氫離子排出細胞外，使外在環境處於酸性狀態下，以利其所釋放之酵素對骨骼進行蝕骨作用。成熟的破骨細胞受到 IL-1、IL-6、M-CSF、TNF- $\alpha$  和 RANKL (RANK Ligand, RANKL) 刺激，會加速蝕骨作用 (Boyle, Simonet, & Lacey, 2003)。

## (二) 造骨細胞

造骨細胞是由骨髓的先驅骨細胞 (Osteoprogenitor Cells) 增生分化形成，隨著骨質重建的發展過程而改變造骨細胞的細胞型態。在前驅造骨細胞 (Preosteoblast) 時，主要分泌第一型膠原蛋白 (type I collagen)，這時細胞核較大、較圓，且細胞呈現快速分裂現象，此時為 Proliferation。當細胞逐漸分化為成熟造骨細胞時，會大量製造 B-ALP，此時為 Matrix maturation。在造骨細胞分化末期，逐漸分化成前驅骨細胞 (Preosteocyte)，細胞形狀呈現扁平狀，促進鈣離子與磷酸根離子產生沉積進入骨基質，進行骨礦物質化作用，此時造骨細胞百分之九十以上分泌第一類型膠原蛋白，以及分泌其他非膠原蛋白如 Osteocalcin、Osteonectin、Osteopontin 等。(Stein, Lian, Stein, Van Wijnen, & Montecino, 1996)。

## 二、骨骼調控蛋白與交互作用

體內與骨骼組織代謝有關的因子甚多，包含多種細胞激素(Aigner, Soeder, & Haag, 2006)，這些調控骨骼代謝的因子也會影響OPG與RANKL表現與能力，雖然目前研究結果常出現相互矛盾的現象，但比較可以確定的部分包括：IL-1、TNF- $\alpha$ 、雌激素(Estrogen)、PTH、糖皮質激素(Glucocorticoids)、1,25(OH) $_2$ D $_3$ 等，其中IL-1、TNF- $\alpha$ 透過刺激產生M-CSF的方式使破骨前驅細胞(Osteoclast Precursor Cells)聚集，期間可觀察到RANKL的濃度上升，PTH、Glucocorticoids、1,25(OH) $_2$ D $_3$ 亦具有相類似的效果(Hofbauer, Gori et al., 1999; Kitazawa, Kajimoto, Kondo, & Kitazawa, 2003; Lee & Lorenzo, 1999)；雌激素可以刺激OPG的產量(Hofbauer, Khosla et al., 1999)，但Glucocorticoids、PTH則具有相反的效果(Hofbauer, Khosla et al., 1999)。

### (一) RANKL與OPG的交互作用

#### 1. RANKL

RANKL是一種以受體接合方式啟動RANK的配位蛋白，這種蛋白質由316個胺基酸以及三個次體所構成，平時停留於造骨細胞與基質細胞表面，經過腫瘤壞死因子轉化酶(TNF- $\alpha$  convertase)切割之後，釋放到血液中成為可溶性(soluble RANKL, sRANKL)，除了可以促成破骨前驅細胞融合與活化之外，亦可增加破骨細胞的存活率。由於sRANKL具有直接活化破骨細胞與刺激破骨前驅細胞分化等特性(Lacey et al., 1998)，部分學者主張血液中的sRANKL可作為檢測非創傷性

骨折的獨立危險因子，血液中sRANKL濃度較低意味著非創傷性骨折的機率較低(Schett et al., 2004)。

## 2. Osteoprotegerin ( OPG )

OPG又稱為破骨細胞分化抑制因子 ( Osteoclast Differentiation Inhibitory Factor, ODIF )，OPG主要是由活化的造骨細胞所產生，OPG的主要功能為結合sRANKL以阻斷其作用，因此原來由sRANKL所誘發的破骨細胞活化過程，在尚未起始前即受到抑制(Kostenuik, 2005)，動物實驗中發現經基因剔除法而缺乏OPG的實驗鼠，骨質流失的症狀十分明顯，骨折的機率也顯著增加。由於雌激素受體作用於破骨細胞表面，其受體參與調控骨骼週轉率，由造骨細胞所分泌OPG以調控破骨細胞生命週期(Hofbauer, Khosla et al., 1999)。已有相當的研究證據指出，血漿中的OPG濃度與年齡、雌激素濃度均呈現正相關(Szulc, Hofbauer, Heufelder, Roth, & Delmas, 2001)，部分學者推測OPG可能是未來取代荷爾蒙替代治療法的新趨勢(Brighton et al., 1991)。

### (二) 骨調控蛋白作用

#### 1. Parathyroid hormone ( PTH ) 機制

PTH是一個由84個氨基酸所組成的荷爾蒙，但研究發現其前34個氨基酸片段即具備調控骨代謝作用，血液中鈣離子濃度的降低刺激副甲狀腺細胞分泌PTH，進而能快速地調節血鈣濃度。調節機制為促進腎小管對鈣離子的再吸收；刺激 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 轉變使其活化成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，間接促進腸胃道對

鈣離子的吸收，增加血鈣濃度 (Barry & Kohrt, 2007)；或是直接作用在骨細胞上，造成骨質再吸收，釋出鈣離子。由於必須精確調節血鈣濃度，所以血液中PTH濃度是即時性動態變化，半衰期相當短，約只有三至五分鐘，體內的PTH和鈣濃度是每日規律週期的變化 (Fuleihan et al., 1997)。

PTH是一種促鈣荷爾蒙，當血清鈣濃度比較低時，PTH分泌並藉由活化破骨細胞，由骨骼中去礦物質化釋放鈣離子到血液。PTH另可藉著增加腎臟的鈣再吸收，和刺激 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 轉化成具有活性之 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，導致腸道鈣吸收增加。運動時，身體受到環境因素、運動強度影響汗液與尿液的排除，導致鈣離子流失，促進PTH的分泌 (Barry & Kohrt, 2007)，可能造成骨骼再吸收與骨質重塑的影響。然而也有研究顯示骨骼代謝會隨著不同的運動時間、運動強度和運動類型而改變。

## 2. 骨鈣素 (Osteocalcin)

Osteocalcin是骨基質中最重要的非膠原性蛋白，是一種具骨骼特異性之蛋白質，取決於維生素K (Vitamin K) 的鈣結合蛋白 (calcium-binding protein)。Osteocalcin含有49個胺基酸，分子量約為5800D，最多有三個 $\gamma$ -羧基麩胺酸 ( $\gamma$ -carboxyglutamic acid) 殘基 (Bone-GLA-protein, BGP)。在骨骼合成期間，Osteocalcin由造骨細胞製造，其生產依賴維生素K，而且會被維生素 $\text{D}_3$  (Vitamin  $\text{D}_3$ ) 刺激。從造骨細胞釋出後，Osteocalcin不只是被吸收成為骨基質，也會分泌到血液中。因此，血液中的Osteocalcin濃度和許多骨骼新陳代謝中骨骼更新的速率有關，Osteocalcin因此被稱

為骨骼週轉標記，可用來偵測骨骼週轉的情況 (Ravn, Christensen, Baumann, & Clemmesen, 1998; Rosenquist, Qvist, Bjarnason, & Christiansen, 1995)。

### (三) 骨骼代謝指標

#### 1. Beta-crosslaps

超過百分之九十的有機骨基質是由第一型膠原蛋白構成，其功能在調控骨骼合成作用與分解作用構成骨骼。在正常骨骼的新陳代謝過程中，成熟的第一型膠原蛋白會被分解，並經由血液將小碎片從腎臟排出。因生理調控或疾病所致骨質再吸收的增加，第一型膠原蛋白的分解作用也會隨之增加，血中的膠原蛋白片斷也會呈比例增加，特別有意義地指標為第一型膠原蛋白碳基末端胜鏈 (Beta-crosslaps)。當骨齡增長時，碳末端胜鏈的  $\alpha$ -天門冬氨酸 (Alpha-crosslaps) 會轉變為  $\beta$ -天門冬氨酸 (Beta-crosslaps) (Bonde, Qvist, Fledelius, Riis, & Christiansen, 1994)。骨骼中主要的第一型膠原蛋白分解特異性指標為 carboxy-terminal cross linked telopeptide of type I collagen (簡稱 ICTP 或 Beta-crosslaps)。研究指出，血清中 Beta-crosslaps 濃度提高，是因骨質再吸收增加所致，因此 Beta-crosslaps 可作為測定骨質再吸收的指標 (Bonde, Qvist, Fledelius, Riis, & Christiansen, 1995; Ravn, Clemmesen, Riis, & Christiansen, 1996)。

## 2. 第一型前膠原蛋白氮端前胜鏈 ( total procollagen type I amino-terminal propeptide , Total PINP )

超過百分之九十的有機骨基質是由第一型膠原蛋白構成，且合成作用由第一型前膠原蛋白衍生而來，第一型前膠原蛋白則是由纖維母細胞 ( Fibroblasts ) 和造骨細胞合成。第一型前膠原蛋白含有氮端 ( N-amino ) 和碳端 ( C-carboxy ) 的延伸部份。藉由特異性的蛋白酶，在前膠原蛋白轉換成膠原蛋白時，可將這些前胜鏈 ( pro-peptides ) 氮端和碳端延伸部份移除，隨後將膠原蛋白部份併入骨基質中。氮端的延伸部份稱為第一型前膠原蛋白氮端前胜鏈 ( type I procollagen amino-terminal propeptide , PINP ) ，PINP是第一型膠原蛋白沉積的特異性指標，因而可以做為骨合成標記 ( Jensen et al., 1998; Orum et al., 1996) 。

## 第參章 研究方法與步驟

### 第一節 實驗對象

本研究自 2008 年「鐵駱駝單車環島生活體驗隊」招募受試者三十二名，受試者與參與此活動前皆無規律地運動習慣，且環島期間受試者攝取各種食物與水分不予限制。

### 第二節 實驗設計

實驗程序區分為實驗前測驗、實驗期（環島十五天）測驗和實驗後測驗等三期：

一、實驗前測驗：單車環島生活體驗隊出發當天採取血液樣本設定為基準點（baseline）。

二、實驗期測驗：實驗期間設定每日早上七點出發，中午休息時間設定九十分鐘，騎乘期間不限制飲食與水分攝取，不限制騎乘速度與運動強度，抵達目的時間因體能而異，平均每日騎單車時間為五到七小時。在實驗期間，血液樣本採集以高強度路線包含第四天（穿越北宜公路後）、第九天（穿越嶠崙後）、第十四天（穿越臺 3 線後）等路線後隔日採集，以下列出高強度路線之高度與里程數詳細說明：

(一) 第四天騎乘路線：臺北→臺 9 線→新店→臺 9 線→坪林→礁溪→宜蘭。(表 1、圖 1)

表 1 第四天騎乘路線

高度	7m	8m	550m	192m	535m	145m	8m	7m
地名	臺北	新店	小格頭	坪林	石牌	頭城	礁溪	宜蘭
里程	0 km	9 km	13.3 km	14.1 km	19.2 km	9.6 km	5.6 km	9.1 km

註：資料取自「自行車環島旅圖(胡珍妮, 2008)」

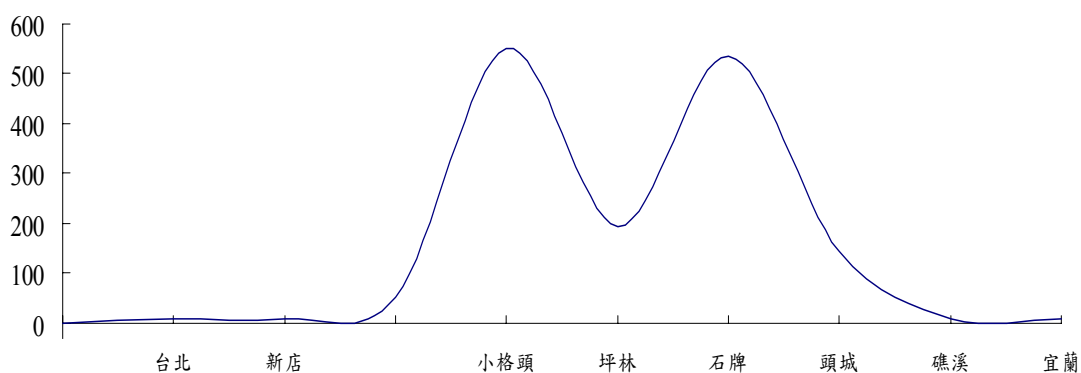


圖 1 第四天騎乘路線

(二) 第九天騎乘路線：臺東→臺 9 線→太麻里→大武→南迴公路→嶠峠→縣 199 線→牡丹→車城。(表 2、圖 2)

表 2 第九天騎乘路線

高度	7m	11m	3m	3m	460m	250m	230m	3m
地名	臺東	太麻里	大武	達仁	嶠峠	東源	牡丹	車城
里程	0 km	27.8 km	41.2 km	8.4 km	11.8 km	10 km	4.3 km	16.5 km

註：資料取自「自行車環島旅圖(胡珍妮, 2008)」

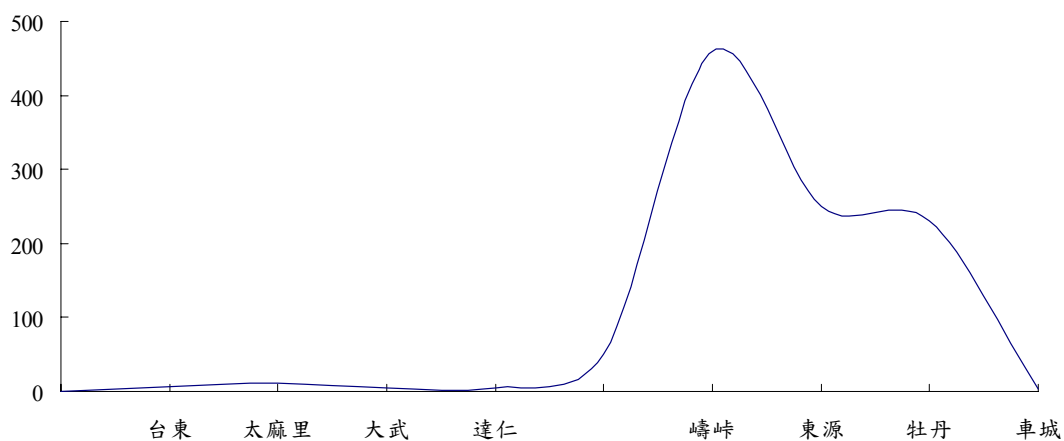


圖 2 第九天騎乘路線

(三) 第十四天騎乘路線：大埔→臺3線→永興→中埔→嘉義。(表3、圖3)

表 3 第十四天騎乘路線

高度	277H	902H	333H	184H	132H	42H
地名	大埔	永興國小	中崙	湮水	中埔	嘉義
里程	0 km	24 km	12 km	5 km	6 km	19 km

註：資料取自「單車誌，三橫環島(單車誌 = *Cycling update*, 2008)」

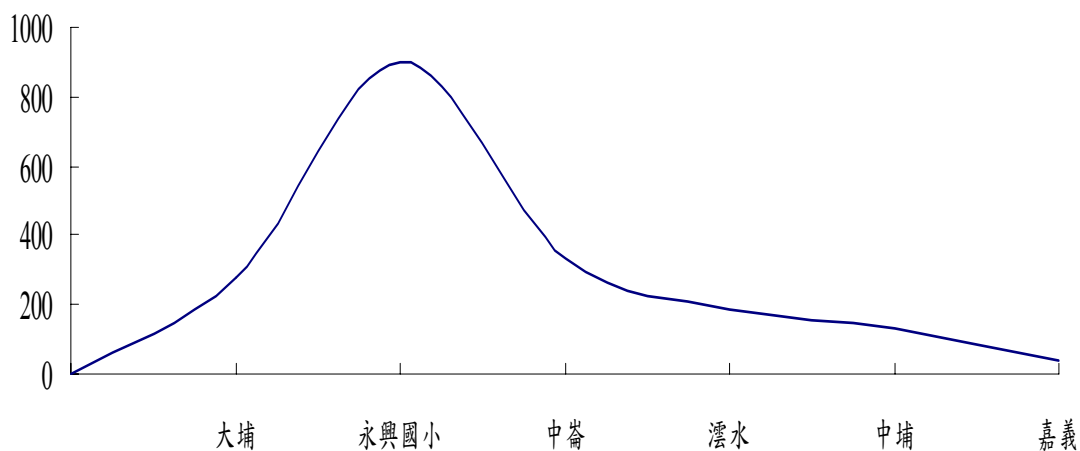


圖 3 第十四天騎乘路線

三、實驗後測驗：單車環島生活體驗隊結束五天後，採集第五個血液樣本。

### 第三節 實驗流程

本研究的實驗流程圖：(如圖 4)

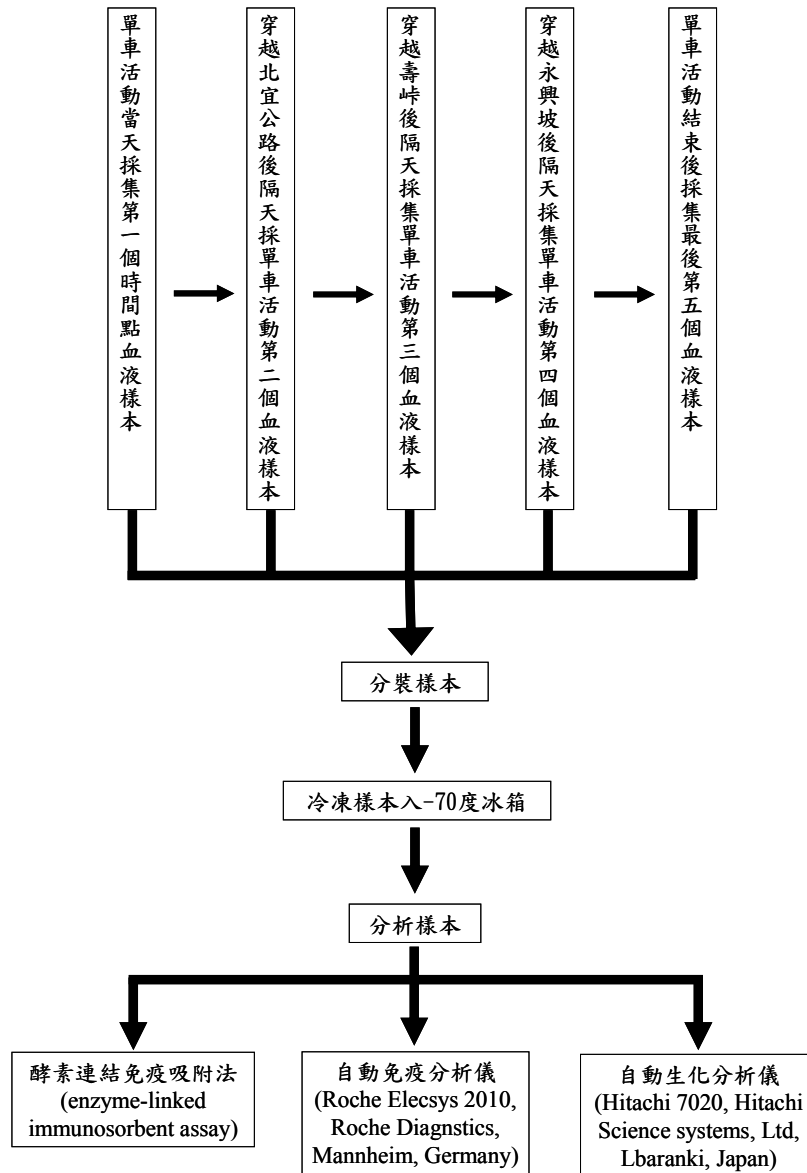


圖 4 實驗流程圖

## 第四節 血液樣本採集

本研究血液樣本採集時間點分別在環島活動第一天（環島活動當天，Day1）、第五天（穿越北宜公路後隔天，Day5）、第十天（穿越嶠峠後隔天，Day10）、第十五天（穿越永興坡後隔天，Day15）以及環島活動結束第五天（Post5），總共採集五個時間點。

血液樣本採集將由合格護理人員，於測試當日的早晨七點前，空腹時自肘靜脈以真空採血管抽血 20 cc，血液樣本分別裝入不含抗凝劑之凝血專用試管或含有 EDTA 做為抗凝劑的試管中，分別以室溫靜置 30 分鐘或於 4°C 離心機 3000 轉 10 分鐘之方式，分離出血球，取血漿或血清快速冷凍後送回實驗室，置於 -70 度冰箱，靜待後續分析。

## 第五節 血液分析與方法

一、酵素連結免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）

（一）血漿中 OPG 濃度之分析

使用酵素連結免疫吸附法（Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA）分析血漿中 OPG（R & D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA）濃度，針對人類血漿中 OPG 濃度進行定量測試。分析步驟為 Capture antibody 100  $\mu$ l（2.0  $\mu$ g/ml mouse anti-human OPG）覆蓋於 96 孔盤（well）中，於室溫下（18-26<sup>0</sup>C）避光靜置 24 小時後，以 300  $\mu$ l 之緩

衝液 (0.05% Tween 20 in PBS, PH 7.2-7.4) 清洗4次, 加入 100  $\mu$ l 血液樣本與標準品濃度為 4000pg/ml recombinant human OPG之線性等倍稀釋, 避光靜置兩小時後以 300  $\mu$ l 之緩衝液清洗4次, 再加入 Detection antibody 100  $\mu$ l (200  $\mu$ g/ml biotinylated goat anti-human OPG), 避光靜置兩小時後, 以 300  $\mu$ l 之緩衝液清洗4次, 加入二級抗體 streptavidin conjugated to horseradish-peroxidase 反應20分鐘後, 以 300  $\mu$ l 之緩衝液清洗4次, 加入 substrate solution 靜置20分鐘後, 加入 50  $\mu$ l Stop solution (1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 以 ELISA Reader 測量 450nm 吸光值, Reference reader 測量 650nm 吸光值。

## (二) 血漿中 sRANKL 濃度之分析

使用酵素連結免疫吸附法 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) 分析血漿中 sRANKL (PeproTech Inc., Princeton Business Park, Rocky Hill, NJ, USA) 濃度, 針對人類血漿中 sRANKL 濃度進行定量測試。分析步驟為 Capture antibody 100  $\mu$ l (1  $\mu$ g/ml antigen-affinity purified mouse anti-hsRANK-Ligand) 覆蓋於 96 孔盤中, 室溫下 (18-26<sup>0</sup>C) 避光靜置 24 小時後, 以 400  $\mu$ l 之緩衝液 (0.05% Tween 20 in PBS, PH 7.2-7.4) 清洗 3 次, 加入 100  $\mu$ l 血液樣本與標準品 4 ng/ml recombinant hsRANK-Ligand 之線性等倍稀釋, 避光靜置兩小時後, 以 400  $\mu$ l 之緩衝液清洗 3 次, 再加入 Detection antibody 100  $\mu$ l (0.5  $\mu$ g/ml biotinylated antigen-affinity purified rabbit anti-hsRANK-Ligand), 避光靜置兩小時後以 400  $\mu$ l 之緩衝液清洗 3 次, 加入二級抗體 Avidin-HRP conjugate 避光靜置

30 分鐘後以 400  $\mu$ l 之緩衝液清洗 3 次，加入 substrate solution 靜置 9 分鐘後，加入 50  $\mu$ l Stop solution (1 N  $H_2SO_4$ )，以 ELISA reader 測量 450nm 吸光值，Reference reader 測量 650nm 吸光值。

## 二、自動免疫分析儀測量

### (一) Beta-crosslaps 濃度之分析

自動免疫分析儀測量 (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 體外以電化學發光免疫分析法 (Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 針對人類血液中的第一型膠原蛋白的分解產物 (Beta-crosslaps) 進行定量測試，可作為骨質再吸收的評估。分析使用三明治酵素連結免疫吸附法 (sandwich ELISA)，第一次反應 (first incubation) 為取 50 $\mu$ l 的血液樣本和 biotinylated anti-beta-CrossLaps 單株抗體一起反應；血液樣本中的抗原從血液成份中釋出。第二次反應 (second incubation) 為加入表面包覆 streptavidin 的微粒子和鈿化合物 (ruthenium, Ru) 標記對 Beta-Crosslaps 具特異性的單株抗體之後，形成三明治複合物，藉由生物素 (biotin) 和 streptavidin 的交互作用結合。反應混合物吸取至測量室中，微粒子會被磁力吸引到電極表面，沒有被吸引的物質隨後經由 ProCell 緩衝液移除，然後利用電極的電壓引發化學光 (chemiluminescent)，以光電倍增管 (photomultiplier) 進行偵測。藉著校正曲線得到測定結果，此校正曲線是由儀器專一性二點校正，以及試劑條碼所提供的曲線而形成。

## (二) PTH 濃度之分析

使用自動分析儀測量 (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 體外以電化學發光免疫分析法 (Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 針對人類血液中的 PTH 進行定量檢測。分析使用三明治酵素連結免疫吸附法，第一次反應 (first incubation) 為將 20  $\mu$ l 血液樣本和 biotinylated 具 PTH 特異性的單株抗體一起反應。第二次反應 (second incubation) 為加入以 streptavidin 標記的微粒子和鈦化物 (ruthenium, Ru) 標記 PTH 特異性單株抗體，形成三明治複合物，藉著生物素以及 streptavidin 相互作用結合。反應混合物吸取至測量室中，微粒子會被磁力吸引到電極表面，未被吸引的物質隨後會經由 ProCell 緩衝液移除。然後利用電極的電壓引發化學光 (chemiluminescent)，以光電倍增管 (photomultiplier) 進行偵測。經由儀器專一性二點校正以及試劑條碼所提供的曲線而形成的校正曲線得到確定的結果。

## (三) Osteocalcin 濃度之分析

使用自動分析儀測量 (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 體外以電化學發光免疫分析法 (Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 針對人類血液中的 N-MID Osteocalcin 進行定量測試。分析使用三明治酵素連結免疫吸附法，第一次反應 (first incubation) 為 20  $\mu$ l 血液樣本和 biotinylated 具 N-MID Osteocalcin 具特異性的單株抗體以及鈦化物 (ruthenium, Ru) 標記具 N-MID Osteocalcin 特異性的單株抗體反應形成一個三明治複合

物。第二次反應 (second incubation) 為加入表面包覆 streptavidin 的微粒子之後，先前形成的複合物就可藉由生物素 (biotin) 和 streptavidin 的交互作用結合。反應混合物吸取至測量室中，微粒子會被磁力吸引到電極表面，沒有被吸引的物質隨後會經由 ProCell 緩衝液移除。然後利用電極的電壓引發化學光 (chemiluminescent)，以光電倍增管 (photomultiplier) 進行偵測。藉著校正曲線得到測定結果，此校正曲線是由儀器專一性二點校正以及試劑條碼所提供的曲線而形成。

#### (四) Total P1NP 濃度之分析

使用自動分析儀測量 (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 體外以電化學發光免疫分析法 (Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 針對人類血液中的 Total P1NP 進行定量檢測。分析使用三明治酵素連結免疫吸附法，第一次反應 (first incubation) 為將 20  $\mu$ l 血液樣本和 biotinylated 具 Total P1NP 特異性的單株抗體一起反應。第二次反應 (second incubation) 為加入以 streptavidin 標記的微粒子和鈷化物 (ruthenium, Ru) 標記 P1NP 特異性單株抗體，如此形成三明治複合物，藉著生物素以及 streptavidin 相互作用結合。反應混合物吸取至測量室中，微粒子會被磁力吸引到電極表面，沒有被吸引的物質隨後會經由 ProCell 緩衝液移除。然後利用電極的電壓引發化學光 (chemiluminescent)，以光電倍增管 (photomultiplier) 進行偵測。經由儀器專一性二點校正以及試劑條碼所提供的曲線而形成的校正曲線得到確定的結果。

#### (五) Testosterone 濃度之分析

使用自動分析儀測量 (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 體外以電化學發光免疫分析法 (Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 針對人類血液中的 Testosterone 進行定量檢測。分析使用三明治酵素連結免疫吸附法，第一次反應 (first incubation) 為將 50  $\mu$ l 血液樣本和 biotinylated 具 Testosterone 特異性的單株抗體一起反應。第二次反應 (second incubation) 為加入以 streptavidin 標記的微粒子和鈿化物 (ruthenium, Ru) 標記 Testosterone 特異性單株抗體，如此形成三明治複合物，藉著生物素以及 streptavidin 相互作用結合。反應混合物吸取至測量室中，微粒子會被磁力吸引到電極表面，沒有被吸引的物質隨後會經由 ProCell 緩衝液移除。然後利用電極的電壓引發化學光 (chemiluminescent)，以光電倍增管 (photomultiplier) 進行偵測。經由儀器專一性二點校正以及試劑條碼所提供的曲線而形成的校正曲線得到確定的結果。

#### (六) Cortisol 濃度之分析

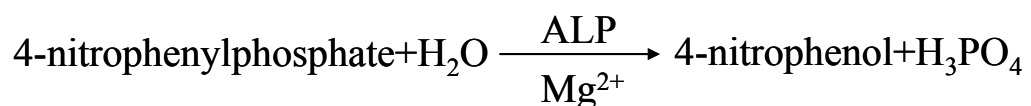
使用自動分析儀測量 (Roche Elecsys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 體外以電化學發光免疫分析法 (Electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 針對人類血液中的 Cortisol 進行定量檢測。分析使用三明治酵素連結免疫吸附法，第一次反應 (first incubation) 為將 20  $\mu$ l 血液樣本和 biotinylated 具 Cortisol 特異性的單株抗體一起反應。第二次反應 (second incubation) 為加入以 streptavidin

標記的微粒子和鈇化物 (ruthenium, Ru) 標記 Cortisol 特異性單株抗體，如此形成三明治複合物，藉著生物素以及 streptavidin 相互作用結合。反應混合物吸取至測量室中，微粒子會被磁力吸引到電極表面，沒有被吸引的物質隨後會經由 ProCell 緩衝液移除。然後利用電極的電壓引發化學光 (chemiluminescent)，以光電倍增管 (photomultiplier) 進行偵測。經由儀器專一性二點校正以及試劑條碼所提供的曲線而形成的校正曲線得到確定的結果。

### 三、自動生化分析儀

#### (一) B-ALP 濃度之分析

血清 B-ALP 採用 L-Type ALP<sup>®</sup>J 商業試劑組 (WAKA, Osaka, Japan)，以自動生化分析儀 (Hitachi 7020, Hitachi Science systems, Ltd, Lbaranki, Japan) 分析，主波長 405nm，副波長 505nm，化學反應原理如下：



## 第六節 資料處理與統計分析

所有數據資料均以平均值±標準差呈現，使用重複量數單因子變異數分析（repeated measurement one-way ANOVA）探討單車運動十五天中採集之五天血液樣本與骨骼檢測指標之變化，若變異數檢定達顯著水準，則以 bonferroni 進行事後比較，所有數據皆使用 SPSS for Windor 13.0 版統計分析軟體，顯著水準設定為  $P < 0.05$ 。

## 第肆章 結果

### 第一節 受試者基本資料

受試者的基本資料如下表 4 所示，環島後，受試者不論是體重或身體質量指數（BMI）皆顯著降低，至於最大攝氧量（VO<sub>2</sub>max）則顯著增加。若以性別區分如表 5、6 所示，只有最大攝氧量分別在男性與女性從事單車環島活動後顯著增加，至於體重與身體質量指數則無顯著差異。

表 4 受試者基本資料

	所有受試者 (n=32)		
	環島前	環島後	P 值
年齡 (歲)	23.91±6.17		
身高 (m)	1.69±0.08		
體重 (kg)	62.22±8.86	61.63±8.77	.030 *
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.67±1.88	21.44±1.69	.021 *
VO <sub>2</sub> max(ml/kg/min)	37.58±8.71	41.56±6.67	.000 **

註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（P<.05）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（P<.001）

表 5 男性受試者基本資料

	男性 (n=24)		P 值
	環島前	環島後	
年齡 (歲)	22.83±3.53		
身高 (m)	1.73±0.06		
體重 (kg)	65.05±8.54	64.60±8.16	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.77±2.15	21.61±1.92	
VO <sub>2</sub> max(ml/kg/min)	41.48±7.08	44.81±4.89	.008*

註：“\*”表示比起環島前達顯著差異 (P<.05)

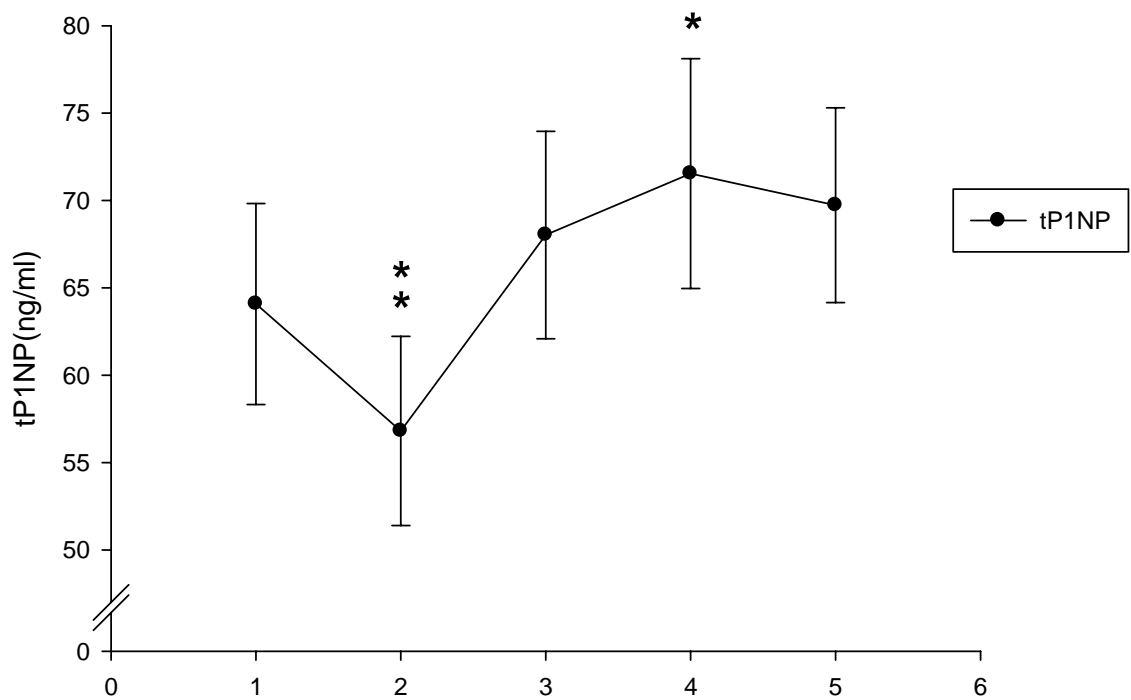
表 6 女性受試者基本資料

	女性 (n=8)		P 值
	環島前	環島後	
年齡 (歲)	27.13±10.04		
身高 (m)	1.59±0.04		
體重 (kg)	54.14±2.59	53.14±3.04	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.37±0.58	20.97±0.47	
VO <sub>2</sub> max(ml/kg/min)	28.11±3.46	33.66±2.52	.003*

註：“\*”表示比起環島前達顯著差異 (P<.05)

## 第二節 骨代謝指標之結果

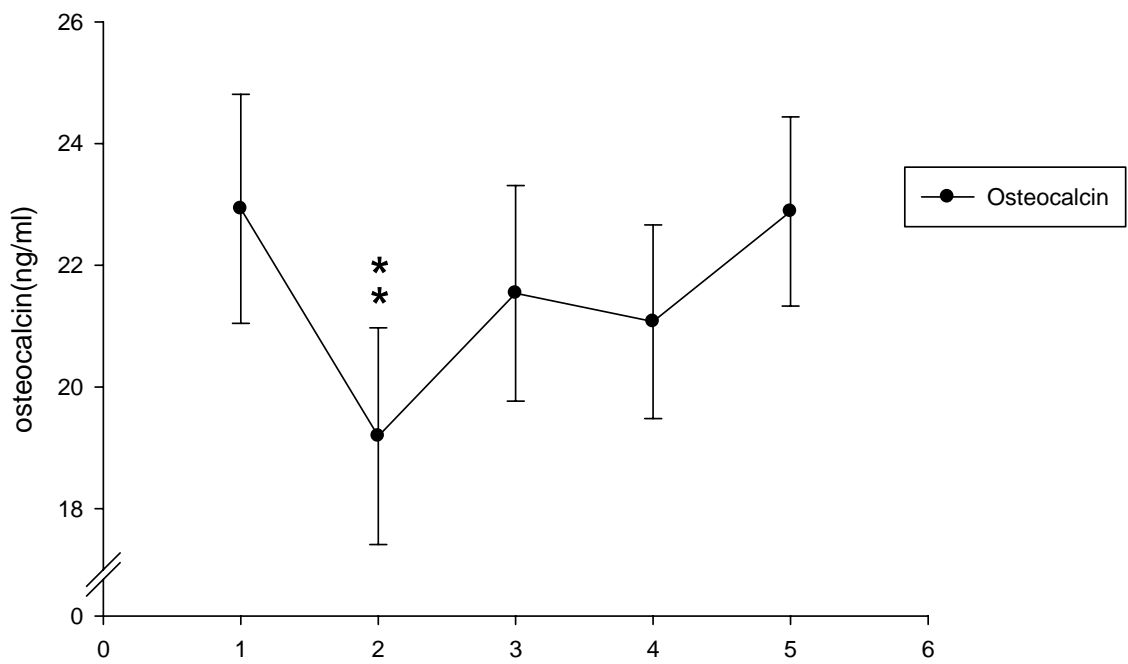
在環島活動第五天 (Day5, D5)，骨合成指標之 tPINP、Osteocalcin 和 B-ALP 比起環島出發前皆顯著減少，相同地，骨分解指標 Beta-crosslaps 比起環島出發前也顯著減少。在環島活動第十天 (Day10, D10)、第十五天 (Day15, D15)，骨合成指標之 tPINP、Osteocalcin 比起環島活動第五天顯著增加，然而 B-ALP 則與環島第五天相似，依舊顯著低於出發前水準，至於骨分解指標 Beta-crosslaps 則恢復至環島出發前水準。於環島結束後，經過適當的休息，骨合成指標之 tPINP 呈現緩慢下降趨勢，但是依舊顯著高於環島出發前之水準，Osteocalcin 恢復至出發前水準；B-ALP 比起環島期間則出現緩慢上升的趨勢，然而骨分解指標 Beta-crosslaps 呈現顯著減少，下降自環島出發以來之最低濃度。(如圖 5、6、7、8)



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

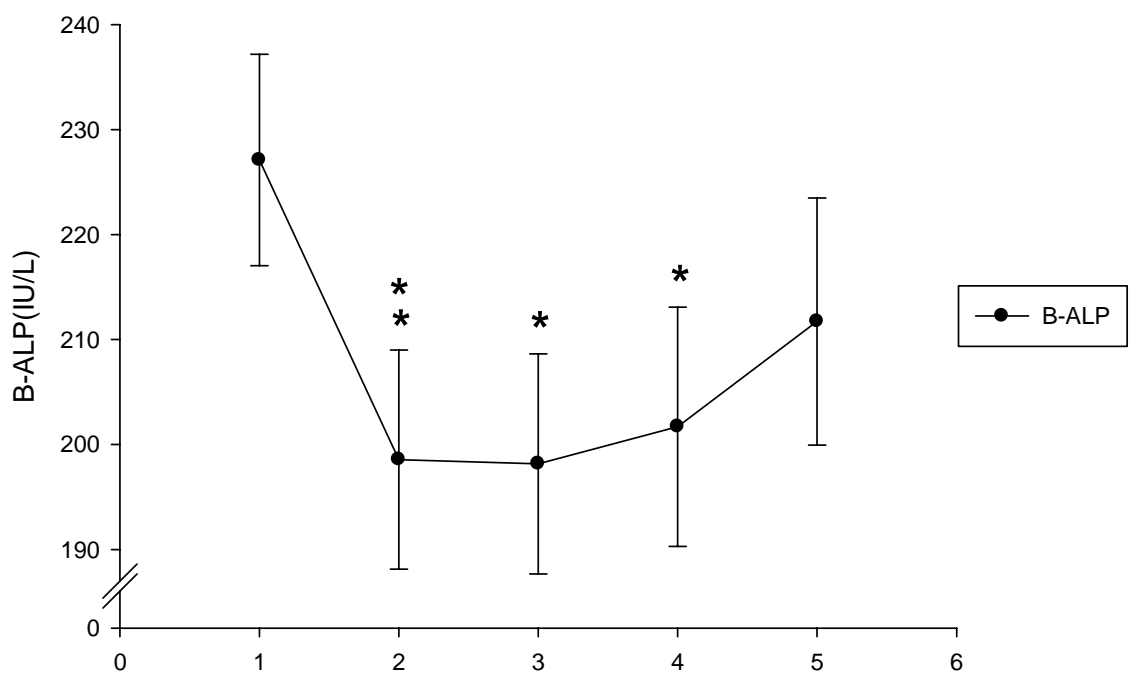
圖 5 環島活動期間骨代謝指標之 tP1NP 的濃度變化



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異 (P<.05)

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異 (P<.001)

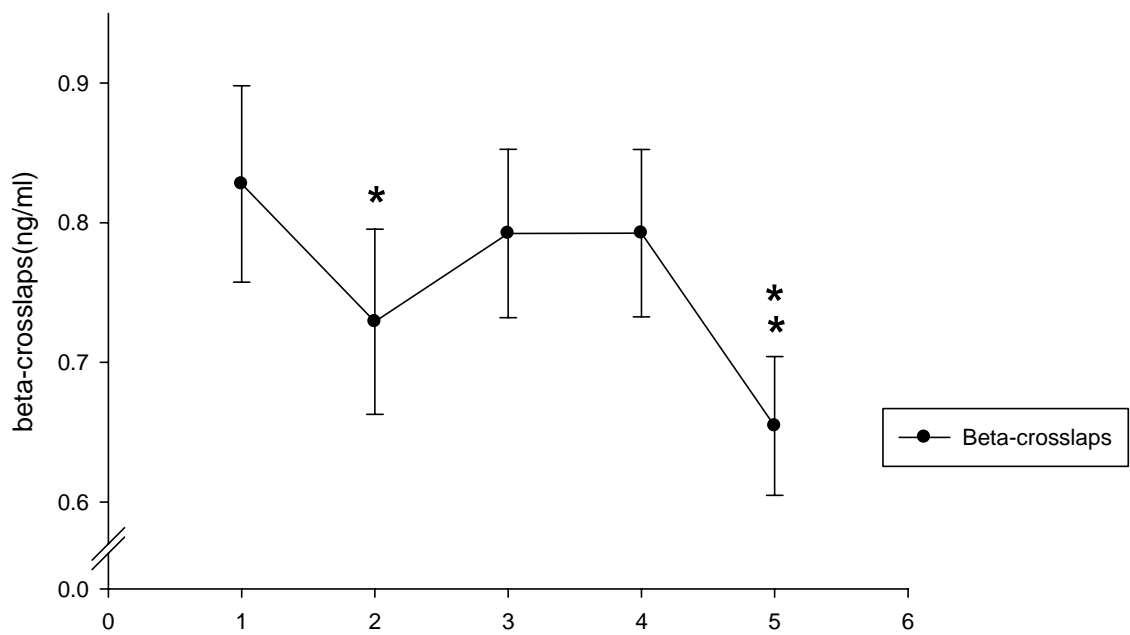
圖 6 環島活動期間骨代謝指標之 Osteocalcin 的濃度變化



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

圖 7 環島活動期間骨代謝指標之 B-ALP 的濃度變化



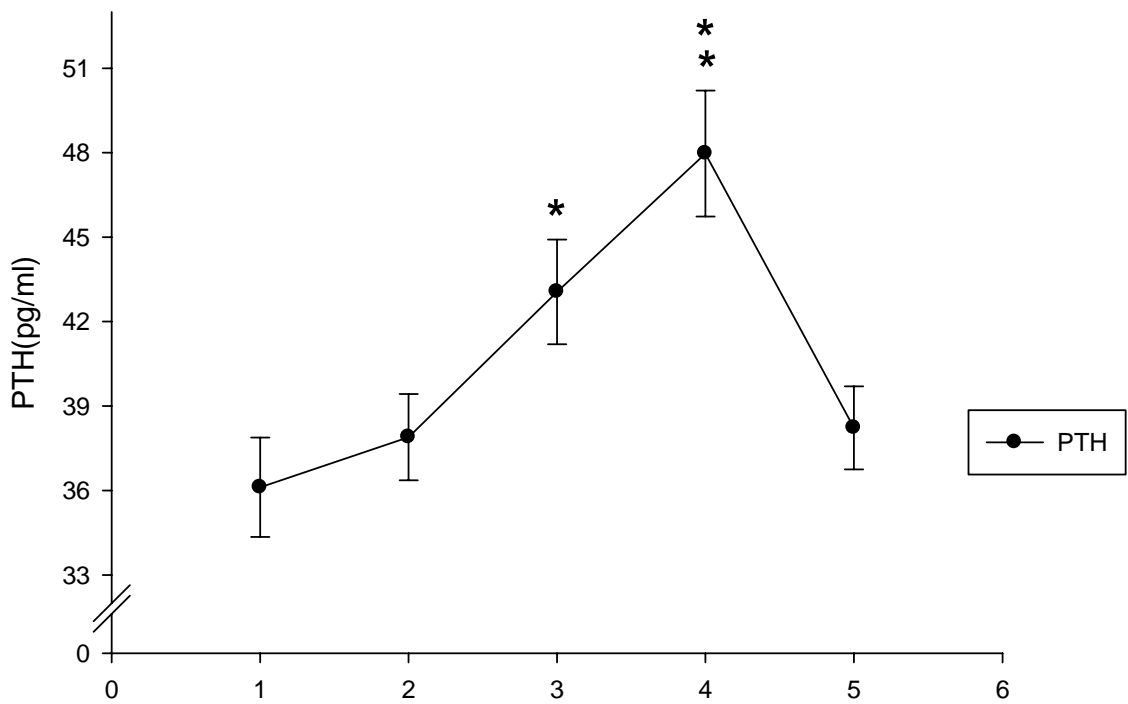
註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

圖 8 環島活動期間骨代謝指標之 Beta-crosslaps 濃度變化

### 第三節 骨代謝相關荷爾蒙之結果

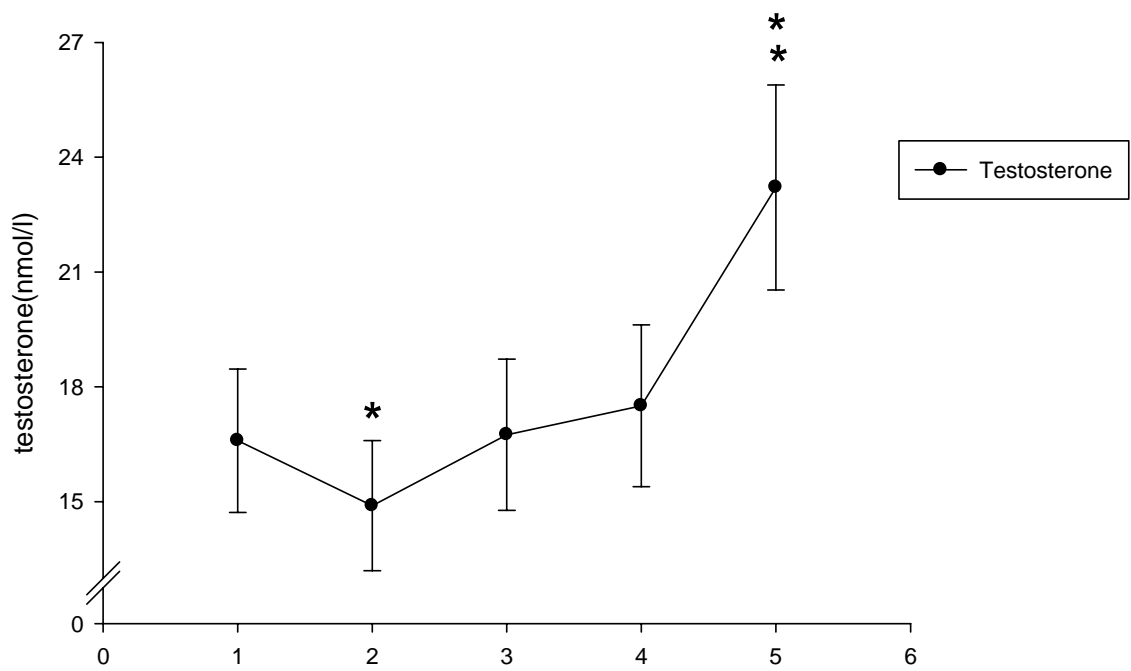
環島活動出發後，同化性荷爾蒙之 Testosterone 呈現下降的趨勢，且此狀況以在第五天最為顯著，第五天之後則呈現緩步上升的狀況，在環島活動結束後上升至最高濃度。異化性荷爾蒙之 Cortisol 則是自活動出發日起呈現直線上升的現象，直到活動結束前一日達到最高峰，並於環島活動結束後逐漸回穩，下降至正常水平。Testosterone/Cortisol ratio (T/C 比值) 在環島活動開始呈現緩慢下降趨勢，直到環島活動結束前一日，於環島結束經過適當休息後，T/C 比值出現大幅度地上升至環島期間最高濃度。升鈣性荷爾蒙之 PTH 在環島活動出發至第五天無明顯的改變，第五天過後則呈現直線上升的現象，直到活動結束前一日達到最高峰，並於活動結束後恢復至正常水平。(如圖 9、10、11、12)



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

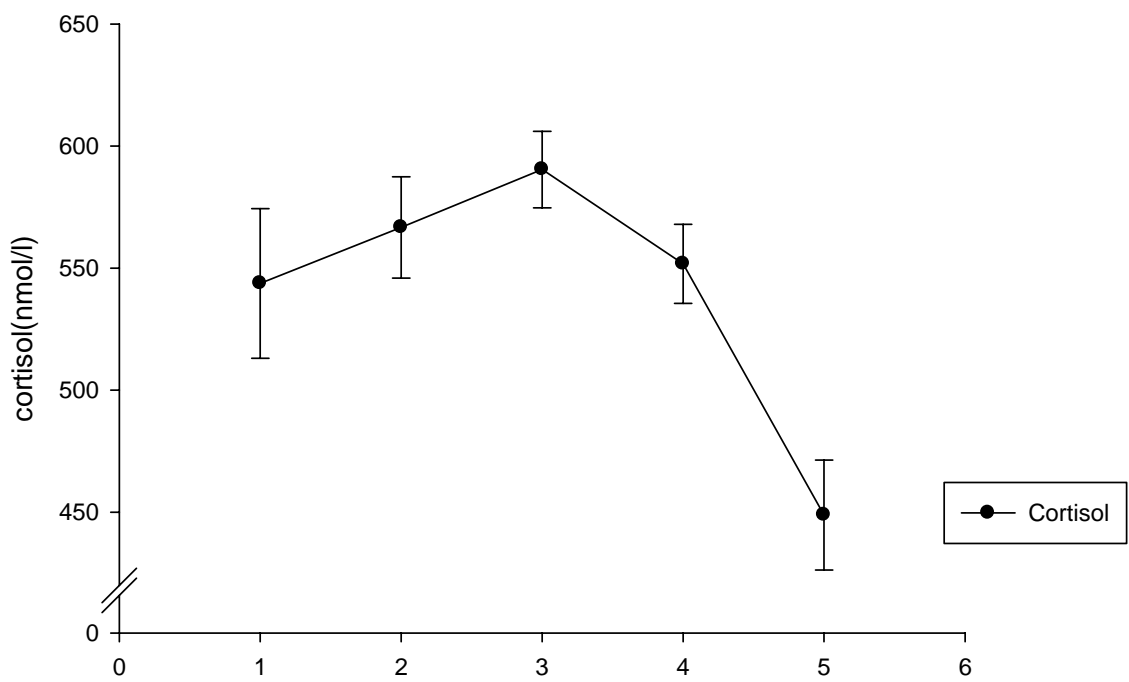
圖 9 環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 PTH 的濃度變化



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

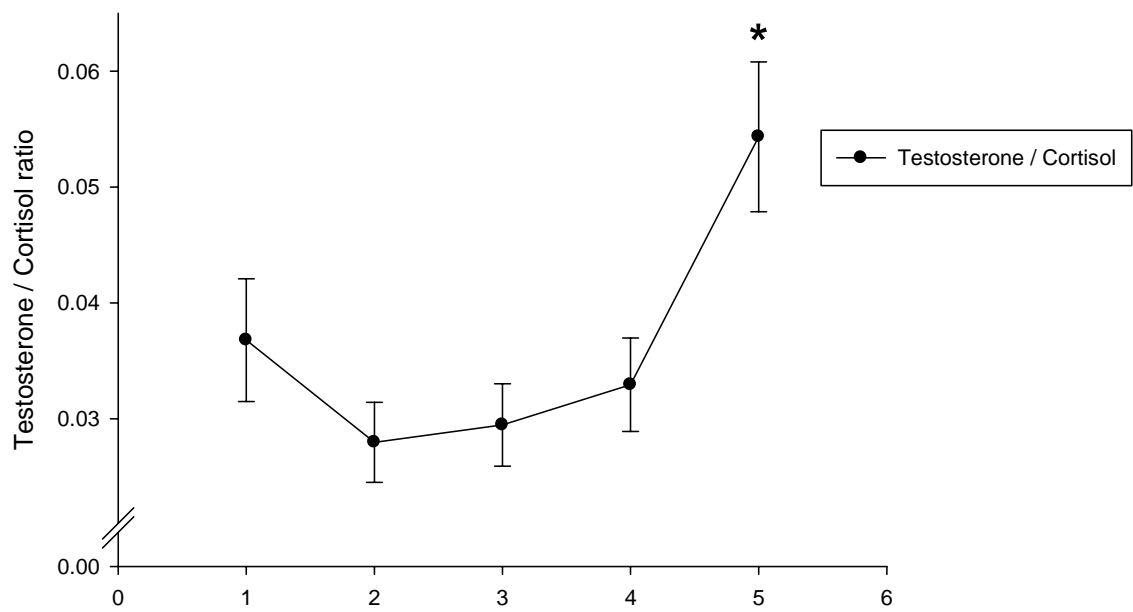
圖 10 環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 Testosterone 濃度變化



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

圖 11 環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 Cortisol 濃度變化



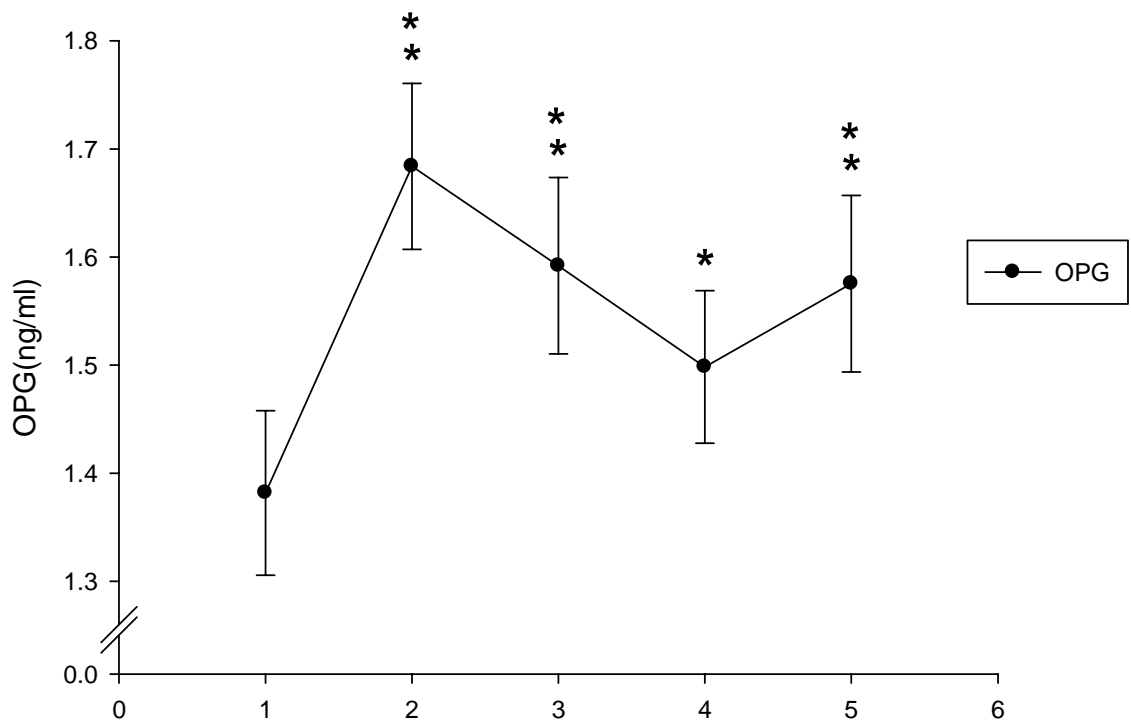
註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

圖 12 環島活動期間骨代謝相關荷爾蒙之 T/C 比值變化

#### 第四節 骨調控蛋白之結果

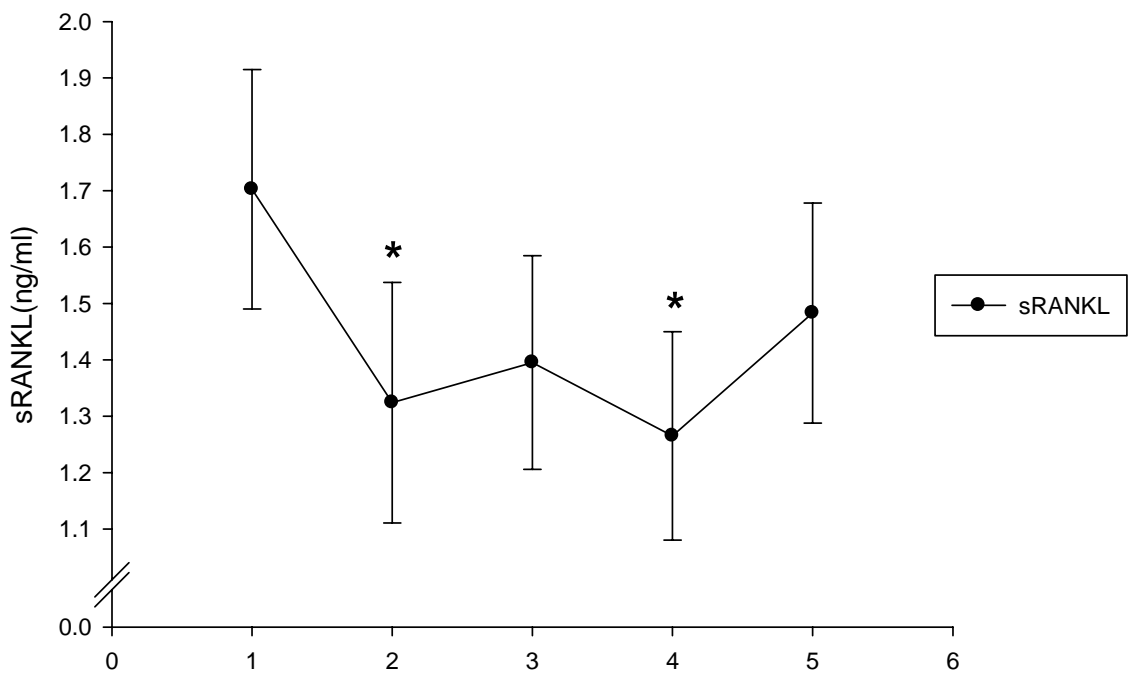
在環島活動出發後，骨調控蛋白之 OPG 自環島出發起呈現快速上升的趨勢，且於第五天達到最高峰，在第五天之後則呈現緩慢下降的趨勢，但比起環島活動出發前還是顯著增加，並維持直到環島結束；相反地，骨調控蛋白之 sRANKL 在第五天呈現快速下降的趨勢，環島期間呈現微幅波動現象，直到活動結束前一日達到最低濃度。sRANKL/OPG 比值在環島第五天則呈現快速下降的趨勢，且達到最低濃度，在第五天之後則呈現上下波動趨勢，但依舊顯著低於環島前水準。(如圖 13、14、15)



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

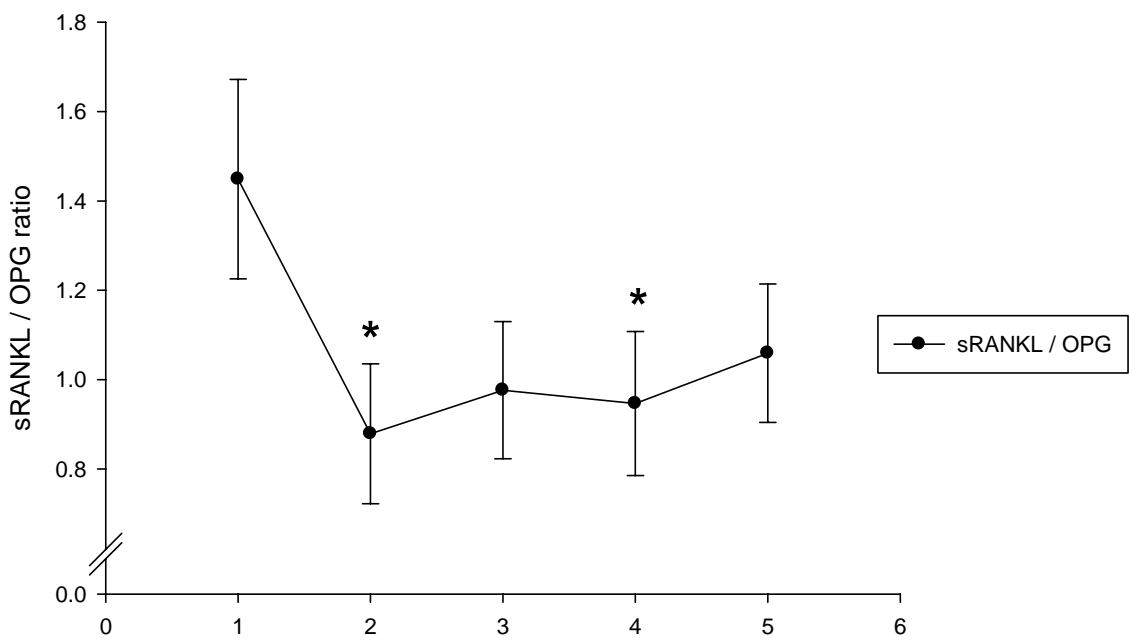
圖 13 環島活動期間骨調控蛋白之 OPG 的濃度變化



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

圖 14 環島活動期間骨調控蛋白之 sRANKL 的濃度變化



註：“\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .05$ ）

“\*\*”表示比起環島前達顯著差異（ $P < .001$ ）

圖 15 環島活動期間骨調控蛋白之 sRANKL/OPG 比值變化

## 第五章 討論

本研究承襲本研究室自 2005 年以來在環島自行車活動之系列研究，最重要發現為未受訓練者在從事環島所產生之適應現象，在長時間多天期單車活動期間，持續運動一週內（D5）會短暫地抑制骨合成作用與骨分解作用，使得骨骼週轉率下降，造成骨骼代謝作用短暫地減緩，主要原因為未受訓練者開始從事長時間劇烈的運動，影響體內骨骼代謝相關荷爾蒙與骨骼調控蛋白的改變，產生骨週轉率下降的現象。若持續地相同運動兩週後（D10、D15），體內骨骼代謝作用會隨著運動天數的增加，而出現骨合成指標與分解指標從下降趨勢轉變成增加的現象，使得體內骨週轉率從下降轉換成上升的趨勢，故長時間劇烈運動效果產生適應性現象。在運動期間骨骼代謝的變化現象，原因為劇烈運動影響體內骨骼代謝相關荷爾蒙之 Testosterone、Cortisol、PTH 與骨骼調控蛋白之 OPG、sRANKL 的改變，進而影響骨骼代謝的作用。

目前甚少研究探討長時間多天期單車運動與骨質代謝之影響，過去研究大多觀察運動類型對於骨質密度或骨骼代謝的差異 (Cassell et al., 1996; Robinson et al., 1995; Suominen, 1993; Taaffe et al., 1995)，以及研究單次運動 (Barry & Kohrt, 2007; Mouzopoulos et al., 2007; Rong et al., 1997; Thorsen et al., 1997)、運動持續時間 (Barry & Kohrt, 2007; Maïmoun et al., 2004; Mouzopoulos et al., 2007)、運動強度 (Maïmoun et al., 2006) 和運動攝取營養物質 (Guillemant et al., 2004; Wallace et al., 2000) 等影響因子之改變，對骨骼代謝作用的影響。另外，運動與骨骼代謝相關之研究甚少以

骨骼代謝相關荷爾蒙、骨骼代謝調控蛋白與骨骼代謝產物等三個層次來瞭解骨骼代謝變化之機轉，本研究首篇依據此三大主軸探討長時間多天期單車運動後骨骼代謝改變之機轉，以更瞭解運動對於骨骼代謝產生之機轉。以下分別討論長時間多天騎單車運動期間，在運動一週內骨骼代謝產生骨週轉率下降之現象，與運動兩到三週後骨骼代謝產生適應性之現象，依照過去類似研究分析討論這兩種現象產生之源由。

單車與跑步兩種不同負重型態的運動，對於骨骼代謝的影響無明顯的差異。研究顯示，從事單車運動與跑步運動，對於 Osteocalcin、B-ALP、Beta-crosslaps 以及 Testosterone、Cortisol 等荷爾蒙所產生的變化與跑步運動並無明顯的差異 (Rector, Rogers, Ruebel, & Hinton, 2008)，在此可得知運動對骨質代謝所產生之影響，並非全然來自於運動型態，運動持續時間與運動強度可能是更為重要之決定因素，故合併跑步或身體活動等類型相關研究交錯論述，以釐清長時間多天期單車運動對於骨骼代謝之現象與機轉，針對運動造成骨骼代謝改變之相類似現象，與運動造成骨骼代謝改變之機轉等兩大方向，與過去類似研究相互討論。

## 一、運動對骨骼代謝作用的現象

### (一) 運動刺激的急性效果

在長時間多天期單車環島運動第五天結果顯示骨合成指標之 tPINP、B-ALP、Osteocalcin 與分解指標之 Beta-crosslaps 皆顯著地減少，骨週轉率呈現下降的趨勢；骨代謝相關荷爾蒙之 Testosterone 顯著地減少，其他相關荷爾蒙之 Cortisol、

PTH 略增加但無顯著差異，相同的結果在 T/C 比值輕微地下降，但無顯著差異；骨骼調控蛋白之 sRANKL 與 OPG 分別顯著減少與增加，sRANKL/OPG 比值則呈現顯著下降，可能影響因素有運動強度與運動持續時間，以下依序由骨骼代謝產物、骨骼代謝相關荷爾蒙與骨骼代謝調控蛋白等三大方向，論述運動影響骨骼代謝之因素與現象。

### 1. 運動刺激的急性效果於骨骼代謝產物之現象

在長時間多天期單車環島運動初期 (D5) 產生骨合成作用與分解產物減少，造成骨週轉率下降，可能影響的因素有運動強度與運動持續時間之影響。過去研究針對運動強度與運動持續時間對於骨骼代謝作用提出兩個不同看法，當從事短時間高強度單車運動後，可能會短暫地刺激骨骼週轉率之活化 (Wallace et al., 2000)，相反地，從事長時間劇烈運動後可能會短暫地抑制骨週轉率的活化 (Langberg et al., 2000; Malm et al., 1993)。根據 Mouzopoulos 等 (2007) 之研究，超級馬拉松運動過程中，骨合成指標之 Osteocalcin 與 PICP 在運動後顯著地減少；骨分解指標之 Beta-crosslaps 在運動後也顯著地減少 (Mouzopoulos et al., 2007)，代表馬拉松運動使骨週轉率下降，長時間劇烈運動後會造成骨週轉率下降亦在其他學者的研究結果獲得相類似的結果 (Langberg et al., 2000; Malm et al., 1993)，此結果與本研究相似。由於長時間多天期單車環島活動期間無法設定運動強度，但長時間多天期單車環島活動對於未受訓練之環島隊員而言屬於長時間劇烈運動，在環島期間隨著運動持續時間增加，影響骨骼合成作用與骨骼分解作用皆短暫地減少，造成骨骼週轉率下降，

研究之結果支持從事長時間劇烈運動後，可能會短暫地抑制骨週轉率的活化 (Langberg et al., 2000; Malm et al., 1993)。

## 2. 運動刺激骨骼調控蛋白的急性效果

在長時間多天期單車環島活動初期 (D5)，骨骼調控蛋白之 sRANKL 顯著地下降，相反地 OPG 顯著地增加，至於 sRANKL/OPG 比值則顯著下降 (Ziegler et al., 2005)，可能為運動強度、運動持續時間和運動產生機械性應力等因素造成此現象。目前運動與骨骼調控蛋白之 OPG 與 sRANKL 的研究數量非常稀少，僅有 Ziegler 等 (2005) 與 West 等 (2009) 特別針對運動與骨骼調控蛋白進行相關之研究，Ziegler 等 (2005) 指出從事長時間耐力型跑步運動會影響 OPG 和 sRANKL 兩個骨骼調控蛋白之間的衡定，研究結果顯示不論在全程或半程馬拉松比賽結束後，sRANKL 在賽後 30 分鐘皆顯著地減少；OPG 在賽後 30 分鐘皆顯著的增加，且隨著比賽距離拉長而 OPG 濃度增加，當跑步距離越長和運動時間越長，OPG 濃度增加也越多 (Ziegler et al., 2005)，顯示長時間耐力型劇烈運動後短暫地增加 OPG 的濃度，可能為促進骨合成作用的機制之一，此結果與本研究相符合。另外，West 等 (2009) 探討規律月經週期女性運動與體內調控蛋白之改變，顯示規律運動女性比起坐式生活的女性體內骨調控蛋白之 OPG 高出 26%，表示規律地運動習慣對於血漿 OPG 有高度正面的影響 (West, Scheid, & De Souza, 2009)。其他文獻表明運動訓練直接地影響血漿 OPG 濃度，可能由於運動過程中所產生的機械性應力，迫使造骨細胞作用反應，提高 OPG 之產量以保護骨骼 (Kim, You, Yellowley, & Jacobs, 2006)。

Saunders et al., 2006; Tang, Lin, & Li, 2006), 藉由增加 OPG 的數量來保護與更新骨骼 (Ziegler et al., 2005)。

### 3. 運動刺激的急性效果於骨骼代謝相關荷爾蒙之現象

單車環島活動初期 (D5) 產生骨代謝相關荷爾蒙的 Testosterone 顯著地減少, 其他相關荷爾蒙之 Cortisol、PTH 輕微地增加但無顯著差異, 相同地結果在 T/C 比值輕微地下降但無顯著差異。過去研究在運動強度與運動持續時間對於血漿中 PTH 濃度改變的看法, 當從事短時間高強度運動後 (Guillemant et al., 2004)、長時間中等強度運動 (Barry & Kohrt, 2007) 和高強度單車運動後 (Maimoun et al., 2006), 甚至從事阻力性運動後 (Rong et al., 1997), 不論運動強度與運動持續時間的變化, 在運動結束後皆會增加血漿中 PTH 濃度, 可能運動會改變體內鈣離子恆定, 進而提升 PTH 濃度來調節 (Maimoun et al., 2005), 但環島第五天 PTH 卻沒有顯著差異, 可能長時間劇烈運動引起骨週轉率下降, 間接地調節或抑制 PTH 濃度變化。過去研究在運動對於 Testosterone 與 Cortisol 濃度改變的看法, Testosterone 具有刺激蛋白質合成, 有合成代謝的作用; Cortisol 會刺激組織蛋白質分解形成胺基酸, 確保運動時能量來源, 然而 T/C 比值常做為體內合成及分解作用平衡狀況的指標。目前研究運動對 Testosterone 與 Cortisol 在骨骼代謝作用的機轉研究目前尚未清楚, 故針對過去研究運動對於同化性和異化性荷爾蒙之變化, Guglielmini 等 (1984) 指出男性運動員在完成 9 公里中長跑或馬拉松運動後, 發現 Testosterone 濃度顯著地增加, 相反地, 當運動員從事超級馬拉松運動後, Testosterone

顯著地下降(Guglielmini, Paolini, & Conconi, 1984)。另外，Mouzopoulos 等（2007）指出完成 245 公里超級馬拉松比賽後，Cortisol 濃度顯著地增加，然而隔天 Cortisol 濃度恢復至正常水準(Mouzopoulos et al., 2007)，另外，Lutoslawslka 等（1991）觀察輕艇選手在 19 KM 和 42 KM 長時間耐力型比賽後，顯著地增加血漿 Cortisol 濃度和明顯地減少 Testosterone 濃度，經過充足的休息後恢復至賽前水準，至於 T/C 比值在比賽後有明顯的下降，且比賽休息 18 小時後再次檢測發現 T/C 比值有提升的現象(Lutoslawska, Obminski, Krogulski, & Sendeki, 1991)。以上研究得知從事長時間劇烈運動（如：超級馬拉松、輕艇比賽）後，不論訓練狀況皆呈現一致地現象，顯著地減少 Testosterone 濃度、增加 Cortisol 濃度和減少 T/C 比值(Guglielmini et al., 1984; Lutoslawska et al., 1991; Mouzopoulos et al., 2007)，此與本研究在環島第五天結果相類似。

## （二）運動刺激的適應效果

其次針對長時間多天期單車環島運動第十、十五天（D10、D15）對於骨骼代謝相關產物、骨骼代謝調控蛋白與骨骼代謝相關荷爾蒙之改變，顯示在第十天骨骼代謝之改變，骨合成指標之 tPINP、Osteocalcin 與骨分解指標皆緩慢地上升比起環島第五天，然而骨合成指標之 B-ALP 依舊顯著地下降比起環島出發。然而，骨骼代謝相關荷爾蒙之 PTH 有顯著地增加比起環島出發，其餘 Testosterone 緩慢地增加恢復至初發前水準、Cortisol 也是緩慢地增加且達峰值但不顯著，至於 T/C 比值都無顯著改變。另外，骨骼調控蛋白之 OPG

依舊顯著地增加且達到峰值，sRANKL 則無顯著改變，但 sRANKL/OPG 卻顯著地下降。在第十五天骨骼代謝之改變，骨合成指標之 tPINP 顯著地增加；Osteocalcin 與第十天無明顯變化；B-ALP 依舊顯著地下降比起環島出發，骨分解指標一樣與第十天無明顯變化。然而，骨骼代謝相關荷爾蒙之 PTH 顯著地增加且達到最高峰數值，其餘 Testosterone 持續緩慢地增加但無顯著差異、Cortisol 則是開始緩慢地減少，至於 T/C 比值都無顯著改變。另外，骨骼調控蛋白之 OPG 與 sRANKL 分別顯著地增加與減少，以及 sRANKL/OPG 比值顯著地減少。可能環島期間受到運動產生適應性現象、非專業受試者之訓練狀況與骨骼癒合程度等影響因素對於骨代謝之影響，以下依序由骨骼代謝產物、骨骼代謝調控蛋白與骨骼代謝相關荷爾蒙三方向，探討運動影響因素與現象。

#### 1. 骨骼代謝對運動刺激之適應現象

長時間多天期單車環島運動第十、十五天 (D10、D15) 對於骨骼代謝相關產物之改變，在第十天骨骼代謝之改變，骨合成指標之 tPINP、Osteocalcin 與骨分解指標等比起環島第五天皆緩慢地上升，然而骨合成指標之 B-ALP 依舊呈現顯著地下降。在第十五天骨骼代謝之改變，骨合成指標之 tPINP 顯著地增加；Osteocalcin 與第十天相同無明顯變化；B-ALP 依舊顯著地下降比起環島出發，骨分解指標與第十天相同無明顯變化。目前已經有研究顯示增加身體活動與骨骼週轉代謝產物有相關聯 (Woitge et al., 1998)，其中主要的效果在骨合成作用 (Eliakim, Raisz, Brasel, & Cooper, 1997)。根據 Adami 等 (2008) 研究指出二十四名健康停經前婦女，參與

為期一個月的跑步運動訓練，期間以每星期運動三到四天，每天持續運動九十分鐘的跑步訓練，所檢測的骨骼代謝指標包含骨合成指標 tPINP、Osteocalcin 與骨分解指標 Beta-crosslaps，結果指出持續一個月運動者 Osteocalcin 和 tPINP 顯著地上升，至於 Beta-crosslaps 與運動前無顯著差異；然而未接受運動訓練者，骨骼代謝指標在一個月之間無顯著改變。無論橫向或縱向研究均指出規律地身體活動有正向的效益來影響骨骼代謝作用 (Adami et al., 2008)，從剛開始運動產生骨週轉率下降的情況，緩慢地經由訓練作用使得體內骨骼代謝作用產生適應性效果並且促進骨合成作用。根據 Eliakim 等 (1997) 研究指出三十八名健康青少年男性，在暑期期間參與五週耐力型運動訓練，平均每天運動兩小時，每週五天參與耐力運動，所檢測的骨合成作用指標包含 Osteocalcin、B-ALP 與 PICP (procollagen type I carboxy-terminal propeptide)；骨分解作用指標包含 Beta-crosslaps 與 amino-terminal cross linked telopeptide of type I collagen (NTx)，結果顯示經過五週的運動訓練後顯著地增加骨合成指標 Osteocalcin、B-ALP 與 PICP，並且顯著地減少骨分解指標 NTX (Eliakim et al., 1997)，促進骨骼週轉率的提升，且朝向骨骼合成作用，沒有參與五週耐力訓練者體內的骨骼代謝作用產物則無顯著改變，經過訓練後發現健身體能活動與骨合成作用之間有相關聯 (Woitge et al., 1998)，且運動耐力訓練後顯著地提升骨週轉率，在體內產生適應性現象朝向骨合成作用 (Eliakim et al., 1997)。

## 2. 骨骼調控蛋白對運動刺激之適應現象

其次，長時間多天期單車環島活動第十、十五天（D10、D15）骨骼代謝調控蛋白之改變顯示，在第十天骨骼調控蛋白之 OPG 依舊顯著地增加且達到峰值，sRANKL 則無顯著改變，但 sRANKL/OPG 比值卻顯著地下降；在環島第十五天後 OPG 與 sRANKL 的狀況亦相同，但 sRANKL/OPG 比值卻顯著地下降。在長時間劇烈運動 (Ziegler et al., 2005) 與規律地身體活動 (West et al., 2009) 表現出運動訓練直接地影響 OPG 濃度，可能由於運動過程中所產生的機械性應力迫使造骨細胞作用反應，提高 OPG 濃度之產量以保護骨骼 (Kim et al., 2006; Saunders et al., 2006; Tang et al., 2006)，減少 sRANKL 與 RANK 接合反應，使得破骨細胞的活化與成熟速率減緩。另外研究表示，運動產生機械性張力，可能微小地造成骨骼損傷，損傷的骨骼組織需先由破骨細胞清除，以利後續骨質新生成作用的進行 (Noble, 2003)，當骨骼微小地損傷與疲勞之後產生的骨質重塑作用與骨細胞凋零，可能與骨骼負荷性適應有相關聯 (Verborgt, Tatton, Majeska, & Schaffler, 2002)，藉由增加 OPG 的數量來保護與更新骨骼。

## 3. 骨骼代謝相關荷爾蒙對運動刺激之適應現象

骨骼代謝對環島運動後期（D10、D15）產生適應性現象，從環島活動第十天血漿 PTH 顯著地上升，其餘 Testosterone 緩慢地增加恢復至出發前水準、Cortisol 也是緩慢地增加且達峰值，至於 T/C 比值都無明顯地變化。在第十五天 PTH 顯著地增加且達到最高峰數值，其餘 Testosterone 持續緩慢地增加、Cortisol 則是開始緩慢地減少，至於 T/C 比值則無明

顯變化。在長時間多天期單車環島活動後期 (D10、D15) 血漿 PTH 濃度顯著增加，此結果與過去研究相類似，可能為未受訓練者經由長時間多天期環島活動使 PTH 產生適應性現象，過去研究運動員從事短時間高強度運動後 (Guillemant et al., 2004)、長時間中等強度運動 (Barry & Kohrt, 2007) 和高強度單車運動後 (Maïmoun et al., 2006) 甚至從事阻力性運動後 (Rong et al., 1997)，不論運動強度與運動持續時間的變化，運動後增加血漿 PTH 濃度，故從事環島活動後期 PTH 出現適應性現象而增加濃度，來調節體內鈣離子的變化。環島運動後期對於 Testosterone 濃度的變化，比起環島第五天 Testosterone 濃度顯著地增加，此結果與運動員相類似，可能未受訓練者在環島刺激後產生適應性現象。過去研究中指出男性運動員從事長時間耐力運動後，血漿 Cortisol 濃度顯著地增加 (Ponjee, De Rooy, & Vader, 1994)，Testosterone 濃度也顯著地增加 (Galbo, Hummer, Peterson, Christensen, & Bie, 1977)，與本研究相類似。在從事環島活動後期，由於長時間運動刺激體內 Testosterone 濃度增加產生適應性現象，至於環島 Cortisol 濃度沒有顯著地增加，可能為血液樣本採集在五天運動後隔日清晨，所以 Cortisol 濃度恢復至正常水準 (Mouzopoulos et al., 2007)。單車環島後期體內荷爾蒙產生適應性現象，促進體內骨週轉率的提升現象。

### (三) 適應性現象

綜合以上論點得知，未受訓練者在長時間多天期單車活動期間，因為受到不習慣的運動方式或是運動強度所刺激，運動期呈現骨週轉率下降的趨勢；而經過一週的適應期之

後，骨骼代謝週轉率增加，並趨向骨合成方向，此一反應與專業自行車選手不盡相同，探究其原因，可能因為活動期間為預先排定之團體進度，期間並受到同儕激勵影響，運動強度與持續時間均大於學員一般的身體活動量，超負荷運動以致於從事運動初期，身體為了因應運動中鈣質流失的現象 (Barry & Kohrt, 2007)，所產生的保護機制，以降低骨代謝週轉率並提高 OPG 濃度方式，抑制骨再吸收作用，達到保護骨骼組織的效果，活動後半期，身體進入適應期，除了骨代謝週轉率恢復正常範圍，並有些微增加之現象，合成性荷爾蒙濃度逐漸上升，伴隨分解性荷爾蒙濃度下降，骨合成指標明顯上昇，代表礦化蛋白之 Osteocalcin 恢復正常，分解指標恢復正常範圍，在証據顯示骨骼組織進入修補狀態，可能為因應前半段之高負荷運動所產生之骨骼組織微小損傷，骨骼組織先行破壞清除已受損部分，並於活動後半期進入加速修補狀態，適以骨分解指標先行恢復正常狀態、骨合成指標隨之快速上昇，活動後半期骨合作用大於骨分解作用，骨骼代謝狀態趨向骨質合成作用。

此一特殊現象並非僅限於非經專業訓練之單車騎士，職業單車騎士或是運動員若經超過一般訓練量負荷的比賽或運動刺激，所產生之反應與未經訓練者類似，同樣於運動刺激後出現適應性之現象 (Guglielmini et al., 1984; Lutoslawska et al., 1991; Mouzopoulos et al., 2007)，由此可知此一適應性現象為正常生理反應，誘發機轉取決於運動強度與持續時間，並存在因個人體能狀況、訓練模式不同而大相逕庭之刺激閾值。

## 二、運動刺激對骨骼代謝之機轉

造骨細胞及破骨細胞受到許多可影響骨骼代謝的全身性及局部性因子所調節。全身性的因子包括調節血中鈣質平衡的激素，如 PTH、抑鈣素 ( calcitonin )、glucocorticoids 與性荷爾蒙等。

### (一) 骨骼代謝之機轉

#### 1. 正常的情況下，骨質代謝對荷爾蒙之影響

PTH 是一個由 84 個氨基酸所組成的促鈣荷爾蒙，但研究發現其前 34 個氨基酸片段即具備調控骨代謝作用，血液中鈣離子濃度的降低刺激副甲狀腺細胞分泌 PTH，進而能快速地調節血鈣濃度。調節機制為促進腎小管對鈣離子的再吸收；刺激  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  轉變使活化成  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，間接促進腸胃道對鈣離子的吸收，增加血鈣濃度 (Barry & Kohrt, 2007)；或是直接作用在造骨細胞上，促進骨再吸收作用，從骨基質中釋出鈣離子。由於必須精確調節血鈣濃度，所以血液中 PTH 濃度是即時性動態變化，體內的 PTH 和鈣濃度是每日規律週期的變化 (Fuleihan et al., 1997)。當血清鈣濃度比較低時，PTH 分泌並藉由活化破骨細胞由骨骼中去礦物質化釋放鈣離子到血液。PTH 調節血清鈣另可藉著增加腎臟的鈣再吸收和刺激  $25(\text{OH})_2\text{D}_3$  轉化成具有活性之  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，因此導致腸道鈣吸收增加。

Cortisol 主要路徑從下視丘室旁核 (Paraventricular nucleus) 調節腦垂腺前葉釋放促腎上腺皮質激素釋放激素 (Corticotropin-Releasing Hormone, CRH), CRH 可以促進促腎上腺皮質激素 (Adrenocorticotrophic Hormone, 又作 corticotropin, ACTH) 的釋放, 在 ACTH 的作用下, 可以合成並分泌糖皮質激素 (Glucocorticoids), 主要是皮質醇 (Cortisol)。Glucocorticoids 可以回饋作用於下視丘和腦垂體, 分別抑制 CRH 和 ACTH 的合成與分泌, 產生負回饋控制。Glucocorticoids 可以作用在骨骼或相關的組織, 另外, Glucocorticoids 受體存在於許多類型的細胞中, 包括骨細胞 (Beavan, Horner, Bord, Ireland, & Compston, 2001), 來調控骨骼代謝作用。Glucocorticoids 在骨骼代謝中最重要的作用為抑制骨合成作用, 期間可能涉及許多機制。首先, Glucocorticoids 影響許多細胞類型的分化和活化, 包括成骨細胞系 (Osteoblast Lineage) 和其他骨內細胞。其次, Glucocorticoids 調節許多基因的轉錄作用, 有負責造骨細胞的基質成分的合成, 如第 I 型類型膠原蛋白和 Osteocalcin。第三, Glucocorticoids 影響許多局部因子的合成和活化來調節成骨細胞, 包括細胞因子 (如 IL-1 和 IL-6), 和生長因子, 尤其是胰島素樣生長因子 (如 IGF-I 和 IGF-II) 和幾個的胰島素樣生長因子結合蛋白 (如 IGFBP-3, IGFBP-4 和 IGFBP-5)。(Canalis, Mazziotti, Giustina, & Bilezikian, 2007)。過去研究證實長期服用 Glucocorticoids 藥物之病患, 最常發生的副作用就是骨質疏鬆症 (Canalis, 1996), 目前在

細胞與人體實驗指出 glucocorticoids 會抑制骨合成作用且誘導骨再吸收作用 (Advani et al., 1997; Canalis et al., 2007; Vidal, Brändström, Jonsson, & Ohlsson, 1998)。

雄性荷爾蒙 (Androgen) 對於骨骼代謝作用扮演起重要的調節角色，隨著人口老化，在男性發生骨質疏鬆症成為日益嚴重的健康議題 (Khosla, Arrighi et al., 2002; Szulc et al., 2001)。目前研究指出雄性荷爾蒙 (Androgen) 與骨質密度有正相關 (Khosla, Arrighi et al., 2002; Szulc et al., 2001)，主要藉由減少 Interleukin-6 (IL-6) 的生產，來抑制骨再吸收作用 (Hofbauer, Hicok, Chen, & Khosla, 2002)。在細胞實驗指出雄性荷爾蒙受體 (Androgen Receptor) 存在於人類造骨細胞與骨細胞 (Osteocytes) 表面 (Hofbauer et al., 2002; Khosla, Atkinson, Dunstan, & O'Fallon, 2002; Michael, Härkönen, Väänänen, & Hentunen, 2005)，也存在於動物的破骨細胞表面 (Khosla, Arrighi et al., 2002)，然而，在活體實驗中只發現雄性荷爾蒙受體大量地表現在造骨細胞與骨髓細胞表面 (Hofbauer et al., 2002; Khosla, Atkinson et al., 2002)，而不存在破骨細胞表面 (Khosla, Arrighi et al., 2002)。研究指出雄荷爾蒙經由其受體刺激造骨細胞的生長和分化 (Khosla, Atkinson et al., 2002; Michael et al., 2005)，此外，雄性荷爾蒙降低，促進造骨細胞和骨細胞凋亡，以及刺激骨基質的合成和骨礦化作用，而增加第一類型膠原蛋白，Osteocalcin (Vanderschueren et al., 2004)。

## 2. 荷爾蒙與細胞調控蛋白之交互作用

在骨骼代謝過程中，sRANKL、RANK 以及 OPG 系統構成新的細胞調控因子的交互作用。造骨細胞和活化的 T 淋巴球細胞產生 sRANKL，則促進破骨細胞的形成、融合和活化，增加骨再吸收作用，導致骨質含量減少。值得注意的是，未分化的骨髓基質幹細胞會強烈地表現 sRANKL 濃度和些許地改變 OPG 濃度，增加 sRANKL/OPG 比值，促進破骨細胞的形成和活化 (Boyle et al., 2003)，一旦細胞分化為成熟的造骨細胞時，則會減少 sRANKL 的表現，增加 OPG 的表現，降低 sRANKL/OPG 比值，抑制破骨細胞新生作用 (Boyle et al., 2003; Kostenuik, 2005)。在人體和齧齒動物的造骨細胞中廣泛地研究 sRANKL 和 OPG 之機制關聯性，目前已知 sRANKL 或 OPG 受到細胞激素和荷爾蒙的調節，包括 Glucocorticoids (Hofbauer, Gori et al., 1999; Vidal et al., 1998)， $17\beta$ -stradiol (Hofbauer, Khosla et al., 1999) 和 PTH (Anastasilakis et al., 2008; Goltzman, 2008)。

在人體與動物實驗中表明，不論是間歇 (Wang, Quarles, & Spurney, 2004) 或是連續 (Ueno et al., 2003) 給予 PTH，會增加 sRANKL mRNA 濃度的表現，且抑制 OPG mRNA 的表現，增加 sRANKL/OPG 比值，促進破骨細胞生成與活化。研究指出 PTH 可結合骨基質細胞和其他造骨細胞的受體，刺激造骨細胞新生作用，從而提高骨合成作用 (Buxton, Yao, & Lane, 2004)。另外，PTH 還可以刺激造骨基質細胞，以增加 sRANKL 的生產和減少 OPG 的生產，從而使 sRANKL 接合上破骨細胞表面受體之 RANK，能刺激破骨前驅細胞增殖、分化和融合成多核破骨細胞，然後活化破骨細胞促進骨再吸收作用 (Goltzman, 2008)。(如圖 16)

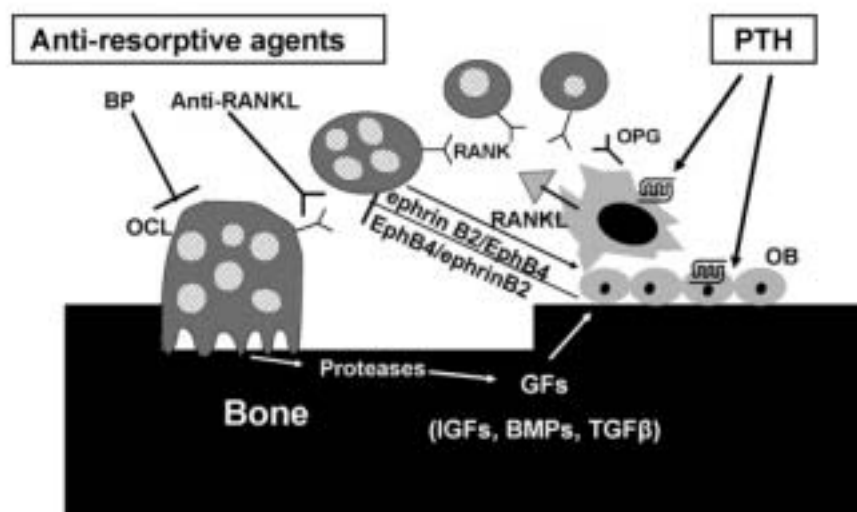


圖 16 PTH 對於 OPG 與 sRANKL 作用於造骨細胞與破骨細胞

Glucocorticoids 會誘導骨再吸收作用的產生，研究指出 Glucocorticoids 抑制造骨細胞和骨基質細胞產生 OPG mRNA 的表現，可能促進 Glucocorticoids 誘導骨再吸收作用 (Vidal et al., 1998)。

過去研究指出 Testosterone 會抑制 OPG mRNA 與蛋白質的表現，在細胞實驗指出造骨細胞受到 Testosterone 刺激會抑制 OPG 蛋白質濃度的含量，此研究結果支持人類成骨細胞受到 Testosterone 刺激具有抑制 OPG 濃度的表現 (Hofbauer et al., 2002)；另外，其他研究表示在活體的造骨細胞中發現增加 Testosterone 濃度會減少 OPG 濃度 (Hofbauer et al., 2002)，相似的結果在老年男性，這些數據表明 Testosterone 減少 OPG 蛋白質的表現。然而，Estrogen 與 Testosterone 對於 OPG 的表現產生相反的效果，如圖 17，說明 Estrogen 與 Testosterone 對於 OPG 蛋白質表現、破骨細胞凋亡與破骨細胞活性發展等之間的關聯性 (Khosla, Arrighi et al., 2002)。

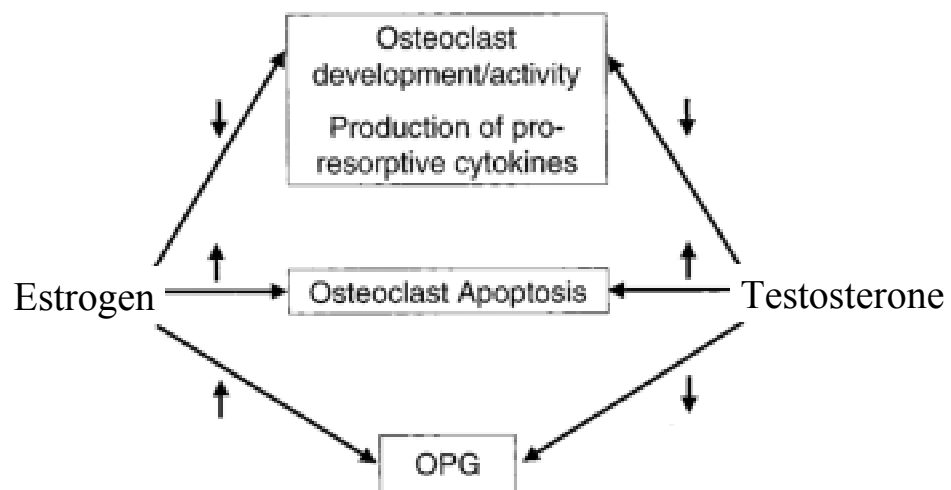


圖 17 Testosterone 與 Estrogen 對於破骨細胞與 OPG 之間的交互作用

### 3. 骨質重建過程

在骨質重建過程中造骨細胞之細胞型態的變化，在前驅造骨細胞時期，細胞會製造第一型膠原蛋白，而產生 tPINP 與 tPICP 的代謝產物，當細胞逐漸成熟為造骨細胞時，會大量製造 B-ALP，進入 Matrix maturation，之後進入骨礦物質化過程，則繼續分泌第一類型膠原蛋白，並產生 Osteocalcin 與 Osteopontin (Stein et al., 1996)。在長時間多天期單車環島活動期間對於骨骼合成代謝產物增加與骨骼重建作用有相關聯。(如圖 18)

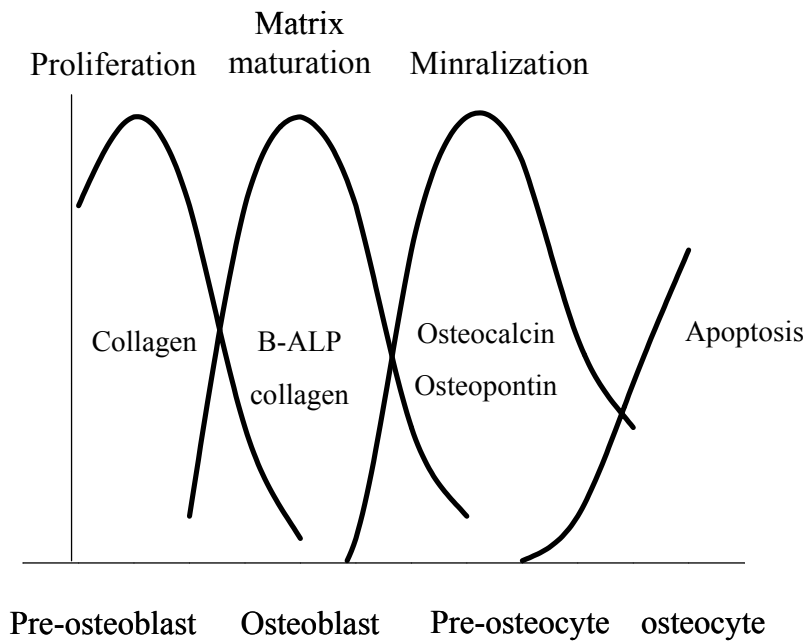


圖 18 造骨細胞成長、分化、成熟與骨化過程

## 二、長時間多天期單車活動對於骨骼代謝之影響

### 1. 骨骼代謝對於運動刺激機械性應力之影響

運動期間產生的機械性應力，在骨重建過程中的成長、發展和骨折癒合都扮演關鍵角色，機械應力是調節骨骼生理結構和功能的一個根本因素，迄今為止，許多調查研究各種不同機械性應力對於骨細胞的反應，機械應力如拉伸 (stretch) (Brighton et al., 1991; Buckley et al., 1988; Kaspar, Seidl, Neidlinger-Wilke, Ignatius, & Claes, 2000; Weyts, Bosmans, Niesing, van Leeuwen, & Weinans, 2003)，四點彎曲測試 (fourpoint bending) (Kaspar et al., 2000)，和靜水壓力 (hydrostatic pressure) (Nagatomi, Arulanandam, Metzger, Meunier, & Bizios, 2001) 對成骨細胞的影響，均發現機械性應力在調節 OPG 的合成及活化的表現發揮了重要作用 (Kim et al., 2006; Saunders et al., 2006; Tang et al., 2006)。在人體實驗中觀察到經由運動訓練後增加體內 OPG 濃度 (West et al., 2009)；減少 sRANKL 濃度 (Ziegler et al., 2005)，使得 sRANKL/OPG 比值下降，來減少破骨細胞的活化且加速凋亡速率。在細胞實驗中，發現無論何種機械應力，均明顯刺激 OPG 的生成量。Saunders 等 (2006) 研究發現在細胞經過 2 小時應力刺激之後 15, 30 和 60 分鐘均出現可溶性 OPG 濃度增加的現象，機械負荷顯著增加可溶性 OPG 濃度，但 sRANKL 的濃度卻無顯著影響，當經由機械性刺激產生 OPG 濃度超過 sRANKL 濃度，即可透過 sRANKL/OPG 比值的變化表明機械性負荷產生的影響 (Saunders et al., 2006)，可能 OPG 和 sRANKL 活化調節是呈現負相關，Rubin

等 (1999) 研究顯示，在小鼠基質細胞受到機械性張力後抑制 sRANKL 的表現 (Rubin, Fan, Biskobing, Taylor, & Rubin, 1999)，一致性的結果是機械載荷不僅刺激骨形成作用，但同時抑制骨吸收作用。由此可知 OPG 在骨骼代謝機制中的角色，主要為造骨細胞或骨基質細胞因應機械性張力而分泌，以調節代謝作用，此作用與環島活動初期之 OPG 與 sRANKL 結果相類似，環島活動初期，固有之成熟的造骨細胞受到機械性應力而誘導 OPG 的產生 (Saunders et al., 2006)，同時減少 sRANKL 濃度表現 (Rubin et al., 1999)，藉以降低骨骼代謝週轉率，以保護骨骼組織，故在環島活動初期主要以機械性應力調控，然而身體產生適應性現象此一效果較不明顯。

## 2. 運動初期骨骼代謝之影響

在長時間多天期單車環島運動初期產生骨週轉率下降 (Mouzopoulos et al., 2007)，骨代謝相關荷爾蒙之 Testosterone 顯著地減少，至於 Cortisol、PTH 則輕微地增加與 T/C 比值輕微地下降但皆無顯著差異；骨骼調控蛋白之 sRANKL 減少，而 OPG 增加，導致 sRANKL/OPG 下降 (Ziegler et al., 2005)，造成此現象之機轉原因主要為運動產生的機械性應力作用影響骨骼調控蛋白的表現，雖然在單車環島運動初期 Testosterone 濃度顯著地減少，可能會促進 OPG 濃度的增加，但從單車環島活動初期造成骨週轉率下降，主要因素為長時間劇烈運動產生較大的機械性應力，因此單車環島活動初期機械性負荷影響 OPG 濃度表現大於 Testosterone 的影響。運動過程中所產生的機械性應力迫使造骨細胞作用反應，直接提高 OPG 之產量以保護骨骼 (Kim et al., 2006)；

Saunders et al., 2006; Tang et al., 2006), 致使 sRANKL 濃度減少 (Rubin et al., 1999), 使得破骨細胞的活化與成熟速率減緩。但是骨調控蛋白對於造骨細胞的活化速度可能比較緩慢, 故在單車環島第五天尚未影響骨骼代謝產物, 產生骨合成作用與骨分解作用皆顯著地下降, 造成骨週轉率下降的趨勢。

### 3. 運動後期骨骼代謝之影響

在長時間多天期單車環島運動兩週後骨週轉率增加, 朝向骨合成作用趨勢, 骨骼代謝相關荷爾蒙之 PTH 增加且達到峰值, Testosterone 與 Cortisol 以緩慢的幅度增加與減緩, T/C 比值趨勢與運動初期相似無顯著改變; 骨骼調控蛋白之 sRANKL 下降趨勢與運動初期相似, OPG 有緩慢減少的趨勢但依舊顯著地增加, 可能原因為長時間劇烈運動產生荷爾蒙之適應性現象, 故 PTH 與 Testosterone 濃度增加, 來調控骨骼代謝作用而產生適應性現象, 在長時間多天期單車環島活動後期 PTH 與 Testosterone 都增加的現象, 可能由於運動初期造成的骨週轉率下降, 體內長時間受到運動的影響, 透過 PTH 與 Testosterone 來調控骨週轉率產生適應性的現象, 然而此時運動產生之機械性負荷則不是影響骨骼代謝的主要原因。故結果發現骨骼代謝相關荷爾蒙之 PTH 增加且到峰值, Testosterone 緩慢地增加幅度, 可能受到荷爾蒙之 Testosterone 的調節, 使得 OPG 濃度有緩慢地減少趨勢, 使得體內骨週轉率從運動初期下降的趨勢轉換成上升, 增加體內骨骼代謝朝向骨合成作用。

#### 4. 小結

綜合以上現象可發現，骨骼組織對於運動刺激之反應，初期主要可能由固有之骨細胞、造骨細胞體系因應，當成熟的造骨細胞直接受到機械應力而誘導 OPG 的產生 (Saunders et al., 2006)，同時抑制 sRANKL 濃度表現 (Rubin et al., 1999)，藉以降低骨骼代謝週轉率，以因應運動所導致之鈣質流失現象，達到保護骨骼作用。隨後當身體進入適應期，藉由調整合成性或分解性荷爾蒙的濃度來主導適應現象，雖然此一現象仍舊需要透過 sRANKL/OPG 系統進行訊息傳遞，方能達到調控骨質代謝的目的；適應過程中未分化的骨髓基質幹細胞受到荷爾蒙的影響進入分化階段 (Boyle et al., 2003)，而改變 sRANKL 與 OPG 濃度來調控骨骼代謝作用，促進骨合成作用，經由未分化的骨髓基質幹細胞來合成膠原蛋白 (Boyle et al., 2003; Stein et al., 1996)，以及固有已成熟的造骨細胞分泌 Osteocalcin，以促進骨礦化過程，然而期間分化中的骨髓基質幹細胞尚未成為成熟造骨細胞，尚不具備製造 B-ALP 的能力 (Boyle et al., 2003; Kostenuik, 2005; Stein et al., 1996)，故 B-ALP 濃度在環島活動期間無顯著增加。環島活動期間所產生之全面性的適應現象較可能由荷爾蒙主導，此一適應現象可能主要是為了修復高運動負荷所產生之骨骼微小損傷。

## 結語

本研究最主要之發現為未受訓練者在從事環島活動中骨質代謝產生明顯之適應現象，在長時間多天期單車活動期間，持續運動一週內（D5）會短暫地抑制骨合成作用與骨分解作用，使得骨骼週轉率下降，造成骨骼代謝作用短暫地減緩，主要原因可能為未受訓練者開始從事長時間劇烈地運動，影響體內骨骼代謝相關荷爾蒙與骨骼調控蛋白的改變，產生骨週轉率下降的現象。

若持續地相同運動兩週後（D10、D15），體內骨骼代謝作用會隨著劇烈運動天數的增加，而出現骨合成指標與分解指標從下降趨勢轉變成增加的現象，使得體內骨週轉率從下降轉換成上升的趨勢，故長時間劇烈運動效果產生適應性現象。

與之前相類似的研究比較，單車活動並非完全傾向骨質分解作用，本研究之結果呼應 Maimoun 等（2006）學者之研究 (Maimoun et al., 2006)，骨骼組織對於運動刺激的反應可能存在一種由運動強度與運動持續時間所構成之刺激閾值，該閾值依據個人體能與訓練模式不同而變化，此種閾值存在的主導因素可能為劇烈運動期間影響體內骨骼代謝相關荷爾蒙之 Testosterone、Cortisol、PTH，並藉此影響骨骼調控蛋白之 OPG、sRANKL 的濃度比值，進而影響整體骨質代謝之變化，以達到適應運動負荷之需求。

## 引用文獻

### 中文部分

胡珍妮(民 97)。自行車環島旅圖。臺北市:戶外生活圖書股份有限公司。

陳柏如(民 97)。單車誌 Cycling update (Vol. 特刊)。彰化市:輪彥國際公司發行。

## 英文部分

- Adami, S., Gatti, D., Viapiana, O., Fiore, C. E., Nuti, R., Luisetto, G., et al. (2008). Physical activity and bone turnover markers: a cross-sectional and a longitudinal study. *Calcified Tissue International*, 83(6), 388-392.
- Advani, S., LaFrancis, D., Bogdanovic, E., Taxel, P., Raisz, L. G., & Kream, B. E. (1997). Dexamethasone suppresses in vivo levels of bone collagen synthesis in neonatal mice. *Bone*, 20(1), 41-46.
- Aigner, T., Soeder, S., & Haag, J. (2006). IL-1beta and BMPs--interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. *European Cells and Materials*, 26(12), 49.
- Anastasilakis, A. D., Goulis, D. G., Polyzos, S. A., Gerou, S., Pavlidou, V., Koukoulis, G., et al. (2008). Acute changes in serum osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor-kappaB ligand levels in women with established osteoporosis treated with teriparatide. *European Journal of Endocrinology* 158(3), 411-415.
- Ashizawa, N., Fujimura, R., Tokuyama, K., & Suzuki, M. (1997). A bout of resistance exercise increases urinary calcium independently of osteoclastic activation in men. *Journal of Applied Physiology*, 83(4), 1159-1163.
- Barry, D. W., & Kohrt, W. M. (2007). Acute effects of 2 hours of moderate-intensity cycling on serum

- parathyroid hormone and calcium. *Calcified Tissue International*, 80(6), 359-365.
- Beavan, S., Horner, A., Bord, S., Ireland, D., & Compston, J. (2001). Colocalization of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in human bone. *Journal of Bone and Mineral Research* 16(8), 1496-1504.
- Bennell, K. L., Malcolm, S. A., Khan, K. M., Thomas, S. A., Reid, S. J., Brukner, P. D., et al. (1997). Bone mass and bone turnover in power athletes, endurance athletes, and controls: a 12-month longitudinal study. *Bone*, 20(5), 477-484.
- Bonde, M., Qvist, P., Fledelius, C., Riis, B. J., & Christiansen, C. (1994). Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry.*, 40(11), 2022-2025.
- Bonde, M., Qvist, P., Fledelius, C., Riis, B. J., & Christiansen, C. (1995). Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 80(3), 864-868.
- Bourrin, S., Palle, S., Pupier, R., Vico, L., & Alexandre, C. (1995). Effect of physical training on bone adaptation in three zones of the rat tibia. *Journal of Bone and*

- Mineral Research* 10(11), 1745-1752.
- Boyle, W. J., Simonet, W. S., & Lacey, D. L. (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423(6937), 337-342.
- Bradbeer, J. N., Lindsay, P. C., & Reeve, J. (1994). Fluctuation of mineral apposition rate at individual bone-remodeling sites in human iliac cancellous bone: independent correlations with osteoid width and osteoblastic alkaline phosphatase activity. *Journal of Bone and Mineral Research*, 9(11), 1679-1686.
- Brighton, C. T., Strafford, B., Gross, S. B., Leatherwood, D. F., Williams, J. L., & Pollack, S. R. (1991). The proliferative and synthetic response of isolated calvarial bone cells of rats to cyclic biaxial mechanical strain. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 73(3), 320-331.
- Brixen, K., Nielsen, H. K., Eriksen, E. F., Charles, P., & Mosekilde, L. (1989). Efficacy of wheat germ lectin-precipitated alkaline phosphatase in serum as an estimator of bone mineralization rate: comparison to serum total alkaline phosphatase and serum bone Gla-protein. *Calcified Tissue International*, 44(2), 93-98.
- Buckley, M. J., Banes, A. J., Levin, L. G., Sumpio, B. E., Sato, M., Jordan, R., et al. (1988). Osteoblasts increase their rate of division and align in response to cyclic,

- mechanical tension in vitro. *Bone and Mineral*, 4(3), 225-236.
- Buxton, E. C., Yao, W., & Lane, N. E. (2004). Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone (1-34). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 89(7), 3332-3336.
- Canalis, E. (1996). Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 81(10), 3441-3447.
- Canalis, E., Mazziotti, G., Giustina, A., & Bilezikian, J. P. (2007). Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy *Osteoporosis International.*, 18(10), 1319-1328.
- Cassell, C., Benedict, M., & Specker, B. (1996). Bone mineral density in elite 7- to 9-yr-old female gymnasts and swimmers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 28(10), 1243-1246.
- Courteix, D., Lespessailles, E., Peres, S. L., Obert, P., Germain, P., & Benhamou, C. L. (1998). Effect of physical training on bone mineral density in prepubertal girls: a comparative study between

- impact-loading and non-impact-loading sports.  
*Osteoporosis International.*, 8(2), 152-158.
- Creighton, D. L., Morgan, A. L., Boardley, D., & Brolinson, P. G. (2001). Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes. *Journal of Applied Physiology*, 90(2), 565-570.
- Dyson, K., Blimkie, C. J., Davison, K. S., Webber, C. E., & Adachi, J. D. (1997). Gymnastic training and bone density in pre-adolescent females. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29(4), 443-450.
- Eliakim, A., Raisz, L. G., Brasel, J. A., & Cooper, D. M. (1997). Evidence for increased bone formation following a brief endurance-type training intervention in adolescent males. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(10), 1708-1713.
- Emslander, H. C., Sinaki, M., Muhs, J. M., Chao, E. Y., Wahner, H. W., Bryant, S. C., et al. (1998). Bone mass and muscle strength in female college athletes (runners and swimmers). *Mayo Clinic Proceedings.* , 73(12), 1151-1160.
- Etherington, J., Harris, P. A., Nandra, D., Hart, D. J., Wolman, R. L., Doyle, D. V., et al. (1996). The effect of weight-bearing exercise on bone mineral density: a study of female ex-elite athletes and the general population. *Journal of Bone and Mineral Research* 11(9), 1333-1338.

- Fan, X., Roy, E., Zhu, L., Murphy, T. C., Ackert, B. C., Hart, C. M., et al. (2004). Nitric oxide regulates receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin expression in bone marrow stromal cells. *Endocrinology*, *145*(2), 751-759.
- Fehling, P. C., Alekel, L., Clasey, J., Rector, A., & Stillman, R. J. (1995). A comparison of bone mineral densities among female athletes in impact loading and active loading sports. *Bone*, *17*(3), 205-210.
- Fuleihan, G., Klerman, E. B., Brown, E. N., Choe, Y., Brown, E. M., & Czeisler, C. A. (1997). The parathyroid hormone circadian rhythm is truly endogenous--a general clinical research center study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, *82*(1), 281-286.
- Galbo, H., Hummer, L., Peterson, I. B., Christensen, N. J., & Bie, N. (1977). Thyroid and testicular hormone responses to graded and prolonged exercise in man. *European Journal of Applied Physiology and Occupational* *36*(2), 101-106.
- Goltzman, D. (2008). Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *473*(2), 218-224.
- Grimston, S. K., Willows, N. D., & Hanley, D. A. (1993). Mechanical loading regime and its relationship to bone

- mineral density in children. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 25(11), 1203-1210.
- Guglielmini, C., Paolini, A. R., & Conconi, F. (1984). Variations of serum testosterone concentrations after physical exercises of different duration. *International Journal of Sports Medicine*, 5(5), 246-249.
- Guillemant, J., Accarie, C., Peres, G., & Guillemant, S. (2004). Acute effects of an oral calcium load on markers of bone metabolism during endurance cycling exercise in male athletes. *European Journal of Clinical Nutrition.*, 74(5), 407-414.
- Haapasalo, H., Kannus, P., Sievänen, H., Pasanen, M., Uusi, R. K., Heinonen, A., et al. (1998). Effect of long term unilateral activity on bone mineral density of female junior tennis players. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(2), 310-319.
- Heinonen, A., Oja, P., Kannus, P., Sievänen, H., Haapasalo, H., Mänttari, A., et al. (1995). Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone*, 17(3), 197-203.
- Hetland, M. L., Haarbo, J., & Christiansen, C. (1993). Low bone mass and high bone turnover in male long distance runners. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 77(3), 770-775.
- Hofbauer, L. C., Gori, F., Riggs, B. L., Lacey, D. L.,

- Dunstan, C. R., Spelsberg, T. C., et al. (1999). Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, 140(10), 4382-4389.
- Hofbauer, L. C., Hicok, K. C., Chen, D., & Khosla, S. (2002). Regulation of osteoprotegerin production by androgens and anti-androgens in human osteoblastic lineage cells. *European Journal of Endocrinology* 147(2), 269-273.
- Hofbauer, L. C., Khosla, S., Dunstan, C. R., Lacey, D. L., Spelsberg, T. C., & Riggs, B. L. (1999). Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 140(9), 4367-4370.
- Jensen, C. H., Hansen, M., Brandt, J., Rasmussen, H. B., Jensen, P. B., & Teisner, B. (1998). Quantification of the N-terminal propeptide of human procollagen type I (PINP): comparison of ELISA and RIA with respect to different molecular forms. *International Journal of Clinical Chemistry*, 269(1), 31-41.
- Kaspar, D., Seidl, W., Neidlinger-Wilke, C., Ignatius, A., & Claes, L. (2000). Dynamic cell stretching increases human osteoblast proliferation and CICP synthesis but decreases osteocalcin synthesis and alkaline phosphatase activity. *Journal of Biomechanics*, 33(1),

45-51.

- Khan, K. M., Bennell, K. L., Hopper, J. L., Flicker, L., Nowson, C. A., Sherwin, A. J., et al. (1998). Self-reported ballet classes undertaken at age 10-12 years and hip bone mineral density in later life. *Osteoporosis International*, 8(2), 165-173.
- Khosla, S., Arrighi, H. M., Melton, L. J., Atkinson, E. J., O'Fallon, W. M., Dunstan, C., et al. (2002). Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporosis International*, 13(5), 394-399.
- Khosla, S., Atkinson, E. J., Dunstan, C. R., & O'Fallon, W. M. (2002). Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(4), 1550-1554.
- Kim, C. H., You, L., Yellowley, C. E., & Jacobs, C. R. (2006). Oscillatory fluid flow-induced shear stress decreases osteoclastogenesis through RANKL and OPG signaling. *Bone*, 39(5), 1043-1047.
- Kitazawa, S., Kajimoto, K., Kondo, T., & Kitazawa, R. (2003). Vitamin D3 supports osteoclastogenesis via functional vitamin D response element of human RANKL gene promoter. *Journal of Cellular Biochemistry*, 89(4), 771-777.
- Klesges, R. C., Ward, K. D., Shelton, M. L., Applegate, W. B., Cantler, E. D., Palmieri, G. M., et al. (1996).

- Changes in bone mineral content in male athletes. Mechanisms of action and intervention effects. *The Journal of the American Medical Association*, 276(3), 226-230.
- Kostenuik, P. J. (2005). Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Current Opinion in Pharmacology* 5(6), 618-625.
- Lacey, D. L., Timms, E., Tan, H. L., Kelley, M. J., Dunstan, C. R., Burgess, T., et al. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 93(2), 165-176.
- Langberg, H., Skovgaard, D., Asp, S., & Kjaer, M. (2000). Time pattern of exercise-induced changes in type I collagen turnover after prolonged endurance exercise in humans. *Calcified Tissue International*, 67(1), 41-44.
- Lee, S. K., & Lorenzo, J. A. (1999). Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 140(8), 3552-3561.
- Lutoslawska, G., Obminski, Z., Krogulski, A., & Sendeki, W. (1991). Plasma cortisol and testosterone following 19-km and 42-km kayak races. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 31(4), 538-542.
- Maïmoun, L., Galy, O., Manetta, J., Coste, O., Peruchon, E.,

- Micallef, J. P., et al. (2004). Competitive season of triathlon does not alter bone metabolism and bone mineral status in male triathletes. *International Journal of Sports Medicine*, 25(3), 230-234.
- Maïmoun, L., Manetta, J., Couret, I., Dupuy, A. M., Mariano, G. D., Micallef, J. P., et al. (2006). The intensity level of physical exercise and the bone metabolism response. *International Journal of Sports Medicine*, 27(2), 105-111.
- Maïmoun, L., Simar, D., Malatesta, D., Caillaud, C., Peruchon, E., Couret, I., et al. (2005). Response of bone metabolism related hormones to a single session of strenuous exercise in active elderly subjects. *British Journal of Sports Medicine*, 39(8), 497-502.
- Malm, H. T., Ronni, S. H. M., Viinikka, L. U., & Ylikorkala, O. R. (1993). Marathon running accompanied by transient decreases in urinary calcium and serum osteocalcin levels. *Calcified Tissue International*, 52(3), 209-211.
- Michael, H., Härkönen, P. L., Väänänen, H. K., & Hentunen, T. A. (2005). Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption. *Journal of Bone and Mineral Research* 20(12), 2224-2232.
- Mouzopoulos, G., Stamatakos, M., Tzurbakis, M., Tsembeli, A., Manti, C., Safioleas, M., et al. (2007). Changes of

- bone turnover markers after marathon running over 245 km. *International Journal of Sports Medicine* 28(7), 576-579.
- Nagatomi, J., Arulanandam, B. P., Metzger, D. W., Meunier, A., & Bizios, R. (2001). Frequency- and duration-dependent effects of cyclic pressure on select bone cell functions. *Tissue Engineering*, 7(6), 717-728.
- Nichols, J. F., Palmer, J. E., & Levy, S. S. (2003). Low bone mineral density in highly trained male master cyclists. *Osteoporosis International.*, 14(8), 644-649.
- Nikander, R., Sievänen, H., Uusi-Rasi, K., Heinonen, A., & Kannus, P. (2006). Loading modalities and bone structures at nonweight-bearing upper extremity and weight-bearing lower extremity: a pQCT study of adult female athletes. *Bone*, 39(4), 886-894.
- Nishiyama, S., Tomoeda, S., Ohta, T., Higuchi, A., & Matsuda, I. (1988). Differences in basal and postexercise osteocalcin levels in athletic and nonathletic humans. *Calcified Tissue International*, 43(3), 150-154.
- Noble, B. (2003). Bone microdamage and cell apoptosis. *European Cells & Materials*, 21(6), 46-55.
- Nowak, A., Stemplewski, R., Szeklicki, R., Karolkiewicz, J., Pilaczyńska, S. L., & Osiński, W. (2005). Biochemical markers of bone metabolism in healthy elderly men. The relationship to physical activity. *Journal of the*

*International Society for the Study of the Aging Male*,  
8(2), 75-80.

- Orum, O., Hansen, M., Jensen, C. H., Sørensen, H. A.,  
Jensen, L. B., Hørslev, P. K., et al. (1996). Procollagen  
type I N-terminal propeptide (PINP) as an indicator of  
type I collagen metabolism: ELISA development,  
reference interval, and hypovitaminosis D induced  
hyperparathyroidism. *Journal of Bone*, 19(2), 157-163.
- Orwoll, E. S., Ferar, J., Oviatt, S. K., McClung, M. R., &  
Huntington, K. (1989). The relationship of swimming  
exercise to bone mass in men and women. *Archives of  
Internal Medicine*, 149(10), 2197-2200.
- Ponjee, G. A., De Rooy, H. A., & Vader, H. L. (1994).  
Androgen turnover during marathon running. *Medicine  
and Science in Sports and Exercise* 26(10), 1274-1277.
- Ravn, P., Christensen, J. O., Baumann, M., & Clemmesen, B.  
(1998). Changes in biochemical markers and bone mass  
after withdrawal of ibandronate treatment: prediction  
of bone mass changes during treatment. *Journal of Bone*,  
22(5), 559-564.
- Ravn, P., Clemmesen, B., Riis, B. J., & Christiansen, C.  
(1996). The effect on bone mass and bone markers of  
different doses of ibandronate: a new bisphosphonate  
for prevention and treatment of postmenopausal  
osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind,  
placebo-controlled dose-finding study. *Bone*, 19(5),

527-533.

- Rector, R. S., Rogers, R., Ruebel, M., & Hinton, P. S. (2008). Participation in road cycling vs running is associated with lower bone mineral density in men. *Metabolism Clinical and Experimental* 57(2), 226-232.
- Robinson, T. L., Snow, H. C., Taaffe, D. R., Gillis, D., Shaw, J., & Marcus, R. (1995). Gymnasts exhibit higher bone mass than runners despite similar prevalence of amenorrhea and oligomenorrhea. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10(1), 26-35.
- Rong, H., Berg, U., Tørring, O., Sundberg, C. J., Granberg, B., & Bucht, E. (1997). Effect of acute endurance and strength exercise on circulating calcium-regulating hormones and bone markers in young healthy males. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 7(3), 152-159.
- Rosenquist, C., Qvist, P., Bjarnason, N., & Christiansen, C. (1995). Measurement of a more stable region of osteocalcin in serum by ELISA with two monoclonal antibodies. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 41(10), 1439-1445.
- Rubin, J., Fan, X., Biskobing, D. M., Taylor, W. R., & Rubin, C. T. (1999). Osteoclastogenesis is repressed by mechanical strain in an in vitro model. *Journal of Orthopaedic Research* 17(5), 639-645.
- Ryan, A. S., Treuth, M. S., Rubin, M. A., Miller, J. P.,

- Nicklas, B. J., Landis, D. M., et al. (1994). Effects of strength training on bone mineral density: hormonal and bone turnover relationships. *Journal of Applied Physiology*, 77(4), 1678-1684.
- Sabo, D., Bernd, L., Pfeil, J., & Reiter, A. (1996). Bone quality in the lumbar spine in high-performance athletes. *International Journal of Sports Medicine*, 5(4), 258-263.
- Saunders, M. M., Taylor, A. F., Du, C., Zhou, Z., Pellegrini, V. D. J., & Donahue, H. J. (2006). Mechanical stimulation effects on functional end effectors in osteoblastic MG-63 cells. *Journal of Biomechanics*, 39(8), 1419-1427.
- Schett, G., Kiechl, S., Redlich, K., Oberhollenzer, F., Weger, S., Egger, G., et al. (2004). Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *Journal of the American Medical Association*, 291(9), 1108-1113.
- Stein, G. S., Lian, J. B., Stein, J. L., Van Wijnen, A. J., & Montecino, M. (1996). Transcriptional control of osteoblast growth and differentiation. *Physiological Reviews*, 76(2), 593-629.
- Stewart, A. D., & Hannan, J. (2000). Total and regional bone density in male runners, cyclists, and controls. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32(8), 1373.
- Suominen, H. (1993). Bone mineral density and long term

- exercise. An overview of cross-sectional athlete studies. *The American Journal of Sports Medicine*, 16(5), 316-330.
- Szulc, P., Hofbauer, L. C., Heufelder, A. E., Roth, S., & Delmas, P. D. (2001). Osteoprotegerin serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 86(7), 3162-3165.
- Taaffe, D. R., & Marcus, R. (1999). Regional and total body bone mineral density in elite collegiate male swimmers. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 39(2), 154-159.
- Taaffe, D. R., Robinson, T. L., Snow, C. M., & Marcus, R. (1997). High-impact exercise promotes bone gain in well-trained female athletes. *Journal of Bone and Mineral Research* 12(2), 255-252  
Journal of bone and mineral research 260.
- Taaffe, D. R., Snow, H. C., Connolly, D. A., Robinson, T. L., Brown, M. D., & Marcus, R. (1995). Differential effects of swimming versus weight-bearing activity on bone mineral status of eumenorrheic athletes. *Journal of Bone and Mineral Research*, 10(4), 586-593.
- Tang, L., Lin, Z., & Li, Y. M. (2006). Effects of different magnitudes of mechanical strain on Osteoblasts in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 344(1), 122-128.

- Thorsen, K., Kristoffersson, A., Hultdin, J., & Lorentzon, R. (1997). Effects of moderate endurance exercise on calcium, parathyroid hormone, and markers of bone metabolism in young women. *Calcified Tissue International*, 60(1), 16-20.
- Turner, C. H., & Robling, A. G. (2003). Designing exercise regimens to increase bone strength. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 31(1), 45-50.
- Ueno, Y., Shinki, T., Nagai, Y., Murayama, H., Fujii, K., & Suda, T. (2003). In vivo administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses the expression of RANKL mRNA in bone of thyroparathyroidectomized rats constantly infused with PTH. *Journal of Cellular Biochemistry*, 90(2), 267-277.
- Van Der Wiel, H. E., Lips, P., Graafmans, W. C., Danielsen, C. C., Nauta, J., Van Lingen, A., et al. (1995). Additional weight-bearing during exercise is more important than duration of exercise for anabolic stimulus of bone: a study of running exercise in female rats. *Bone*, 16(1), 73-80.
- Vanderschueren, D., Vandenput, L., Boonen, S., Lindberg, M. K., Bouillon, R., & Ohlsson, C. (2004). Androgens and bone metabolism. *Endocrine Reviews*, 25(3), 389-425.
- Verborgt, O., Tatton, N. A., Majeska, R. J., & Schaffler, M. B. (2002). Spatial distribution of Bax and Bcl-2 in osteocytes after bone fatigue: complementary roles in

- bone remodeling regulation? *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(5), 907-914.
- Vidal, N. O., Brändström, H., Jonsson, K. B., & Ohlsson, C. (1998). Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *The Journal of Endocrinology*, 159(1), 191-195.
- Wallace, J. D., Cuneo, R. C., Lundberg, P. A., Rosén, T., Jørgensen, J. O., Longobardi, S., et al. (2000). Responses of markers of bone and collagen turnover to exercise, growth hormone (GH) administration, and GH withdrawal in trained adult males. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*, 85(1), 124-133.
- Wang, L., Quarles, L. D., & Spurney, R. F. (2004). Unmasking the osteoinductive effects of a G-protein-coupled receptor (GPCR) kinase (GRK) inhibitor by treatment with PTH(1-34). *Journal of Bone and Mineral Research* 19(10), 1661-1670.
- Warner, S. E., Shaw, J. M., & Dalsky, G. P. (2002). Bone mineral density of competitive male mountain and road cyclists. *Bone*, 30(1), 281-286.
- West, S. L., Scheid, J. L., & De Souza, M. J. (2009). The effect of exercise and estrogen on osteoprotegerin in premenopausal women. *Bone*, 44(1), 137-144.
- Weyts, F. A., Bosmans, B., Niesing, R., van Leeuwen, J. P.,

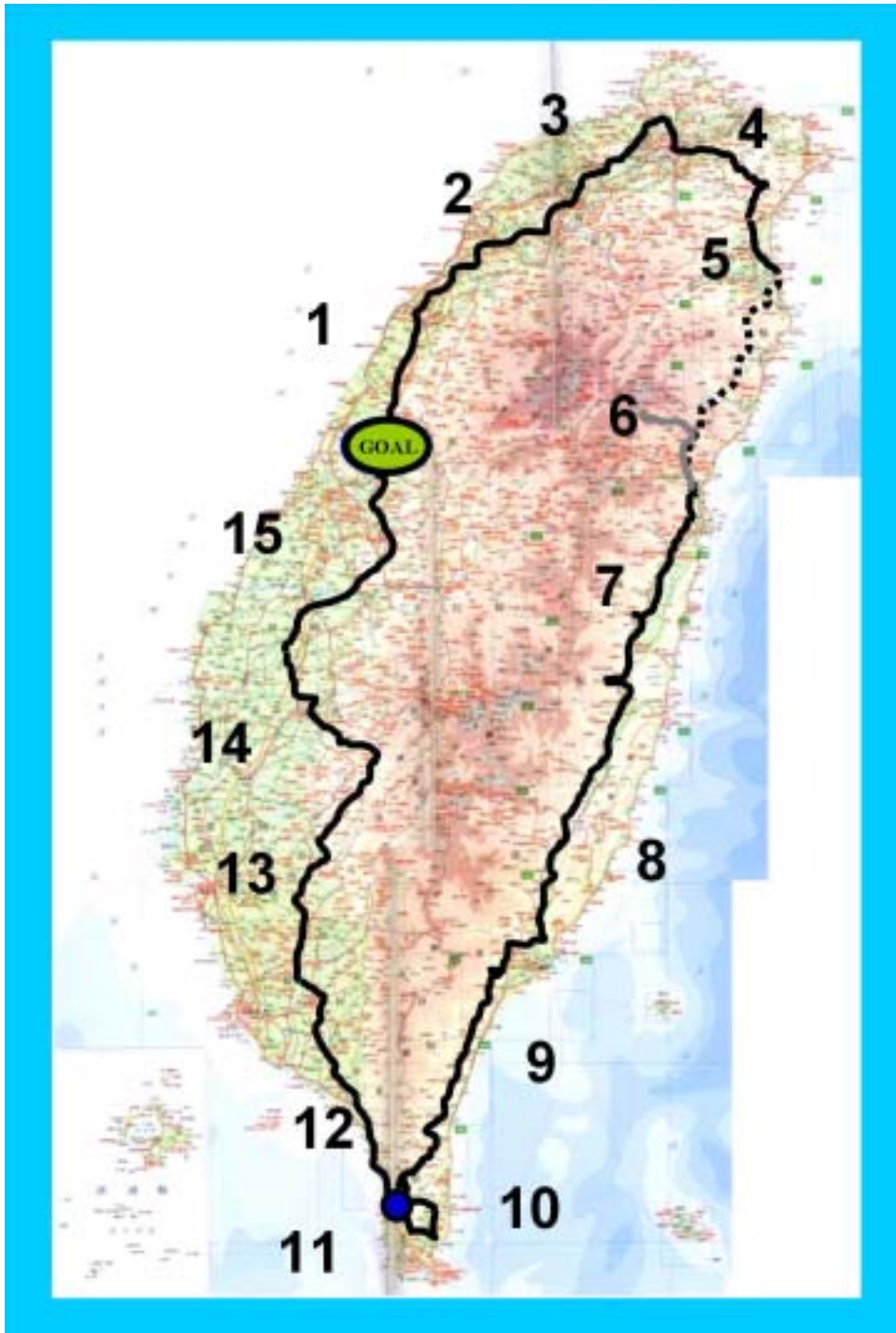
- & Weinans, H. (2003). Mechanical control of human osteoblast apoptosis and proliferation in relation to differentiation. *Calcified Tissue International*, 72(4), 505-512.
- Woitge, H. W., Friedmann, B., Suttner, S., Farahmand, I., Müller, M., Schmidt-Gayk, H., et al. (1998). Changes in bone turnover induced by aerobic and anaerobic exercise in young males. *Journal of Bone and Mineral Research* 13(12), 1797-1804.
- Ziegler, S., Niessner, A., Richter, B., Wirth, S., Billensteiner, E., Woloszczuk, W., et al. (2005). Endurance running acutely raises plasma osteoprotegerin and lowers plasma receptor activator of nuclear factor kappa B ligand. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 54(7), 935-938.
- Zouch, M., Jaffré, C., Thomas, T., Frère, D., Courteix, D., Vico, L., et al. (2008). Long-term soccer practice increases bone mineral content gain in prepubescent boys. *Joint Bone Spine*, 75(1), 41-49.

附錄

附錄 1 環島休閒活動路線表

天數	路線	公里
第一天	台中→台3→豐原→台13→三義→銅鑼→苗栗	53
第二天	苗栗→台13→縣126→明德水庫→環湖道路→台3→三灣→峨眉→北埔→竹東→關西	72
第三天	關西→台3→台3乙→台4→大溪→桃60→北83→鶯歌→河濱車道→台北	59
第四天	台北→台9→新店→台9→坪林→礁溪→宜蘭	83
第五天	宜蘭→蘇澳=花蓮 (蘇澳到花蓮路段由於路段危險，改使用火車替代)	5
第六天	花蓮→台11→台8中橫→天祥→太魯閣→台9→三棧→縣193→花蓮市	105
第七天	花蓮市→縣193→花蓮大橋→縣195→光復→瑞穗→玉里	108
第八天	玉里→台9→富里→池上→縣197→鹿野→台9→台東	91
第九天	台東→台9→太麻里→大武→南迴公路→壽崙→縣199→牡丹→車城	120
第十天	車城→縣153→貓鼻頭→台26→墾丁→鵝鑾鼻縣200甲→縣200→滿州→出火→恆春	67
第十一天	休息一天	0
第十二天	恆春→台26→楓港→台1→枋寮→潮州→屏東	87
第十三天	屏東→台3→里港→旗山→南化→玉井→楠栖→大埔	103
第十四天	大埔→台3→永興→中埔→嘉義	66
第十五天	嘉義→台1→台中	100
總計		1114

附錄 2 環島休閒活動路線圖



### 附錄 3 受試者同意書

#### 受試者同意書

您好：

本研究的目的是在於探討有關單車長途旅行時，在經過長期（十五天，每天平均約70~80公里）的騎乘過程之中，人體之體適能、生理、生化機能的調適及增進過程的瞭解，以及心臟傷害的評估。

在活動的過程前後，會施行相同的體適能及生理生化方面檢測的測驗或採樣（活動計15天，每5天採樣一次，出發前、騎乘中3次、活動結束四天後，共計5次），項目如下：

- 一、基本生理指數：年齡、身高、體重、血型等等…
- 二、體適能方面：最大攝氧量、無氧動力、手握力、跳躍力、反應力等等…
- 三、生理生化方面：靜脈血液之採集

（靜脈採血部份將由醫護或專業人員操作）

任何有關個人檢測資料，均確保隱私權，妥善保管而不對外公開，但受試者本人得以要求檢視自己個人之檢測成果。在活動或檢測採樣的過程當中，若您意願改變而不願參與活動或本研究時，均能無條件於任何時間中退出活動或是退出實驗受試人員的行列，不受任何限制。

感謝您的參與，並致上誠摯的謝意與敬意！

研究人員：洪 暉 助理教授 研究單位：運動健康科學學系

聯絡電話：(04) 22213108 轉 2033，行動：0933407051

受試者且法定代理人簽名：本人\_\_\_\_\_及

法定代理人\_\_\_\_\_同意以上所列，並參與本研究

聯絡電話：（永久）\_\_\_\_\_（行動）

聯絡住址：\_\_\_\_\_

填表日期：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日

附錄 4 受試者健康狀況調查表

健康情況調查表

本表旨在幫助您瞭解自己之健康情形，並協助測驗人員在實驗前，是否需要更進一步的健康檢查，作為您是否能參與本實驗受試人員之依據。敬請據實回答，過去一年內，醫師是否告訴您有下列狀況。(請您在有、無、不確定欄內打勾)

	有	無	不確定
高血壓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
心臟病或血管硬化症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
糖尿病	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
支氣管炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
貧血	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
心律不整	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
藥物過敏	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
緊張、情緒或心理異常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
氣喘	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
很快站起來時會頭暈或輕微頭痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
暈倒或失去知覺	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
經常性胃痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
運動後極端疲憊或體力難以恢復	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
過去一年內是否有其他病發症	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
若有請說明：	_____		

-----  
填表人姓名：\_\_\_\_\_

緊急聯絡人：\_\_\_\_\_

緊急聯絡電話：\_\_\_\_\_

填表日期：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_\_月\_\_\_\_\_日