

饮食和运动干预对 2 型糖尿病大鼠心肌 Bcl-2 和 Bax 表达的影响*

招少枫¹ 江钟立¹ 王 磊¹

摘要 目的:探讨饮食和运动对 2 型糖尿病大鼠心肌 Bcl-2 和 Bax 表达的影响。方法:雄性 SD 大鼠 30 只,分成对照组(CRN)和模型组(DFM)。DFM 组采用高糖高脂喂养加低剂量链脲佐菌素(35mg/kg)注射建立 2 型糖尿病模型。然后随机分成糖尿病高糖高脂饲料非运动组(DFN)、糖尿病常规饲料非运动组(DRN)、糖尿病常规饲料高强度运动组(DRH)、糖尿病常规饲料低强度运动组(DRL)。采用活动平板耐力运动 8 周。结果:DFM 组空腹血糖、甘油三酯、胆固醇均较 CRN 组显著升高($P<0.05$),血胰岛素水平两组间无显著差异。心肌 Bcl-2 基因表达和 Bcl-2/Bax 比值在糖尿病各组均较 CRN 组显著降低,其中饮食调整和运动各组均较 DFN 组显著升高($P<0.05$),DRL 组又明显高于 DRH 组($P<0.01$)。心肌 Bax 基因表达在糖尿病非运动各组显著高于 CRN 组,饮食调整和运动各组显著低于 DFN 组($P<0.05$),饮食调整加运动各组又明显低于 DRN 组($P<0.05$)。结论:饮食调整和运动均能诱导糖尿病大鼠的心肌抗凋亡基因的表达,饮食调整加低强度耐力运动效果尤为显著;饮食加运动可以减少促凋亡基因的表达。

关键词 运动;饮食;2 型糖尿病;心肌凋亡

中图分类号:R49, R587.1, R543 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2006)-05-0393-05

Effects of diet and endurance training on the expression of Bcl-2 and Bax mRNA in cardiac muscle of type 2 diabetic rats/ZHAO Shaofeng, JIANG Zhongli, WANG Lei/Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2006, 21(5): 393—397

Abstract Objective: To investigate the effects of diet and endurance exercise on the expression of Bcl-2 and Bax in cardiac muscle of type 2 diabetic rats. **Method:** 30 male Sprague-Dawley rats (200g) were divided into euglycemic control group (CRN, $n=6$, with commercially regular diet) and diabetic model group (DFM, $n=24$, with high sucrose diet with high fat). After 4 weeks of dietary manipulation, the DFM was intraperitoneally injected with low dose of streptozotocin (STZ) (35mg/kg) to induce type 2 diabetic model. The diabetic rats were randomly divided into four groups: high sucrose and fat diet without exercise (DFN), regular diet without exercise (DRN), regular diet with 75% VO_{2max} exercise (DRH), regular diet with 55% VO_{2max} exercise (DRL). The rats with exercise training were forced to run on treadmill for 8 weeks. **Result:** The levels of fasting blood glucose, plasma insulin, plasma triglyceride and cholesterol in DFM were significantly higher than those in CRN at the end of 4th weeks of dietary manipulation. The level of blood glucose in DFM increased significantly at the end of 1 week after STZ injection compared with CRN. There was not difference in levels of plasma insulin at the end of 9 weeks after STZ injection between the two groups. The expression of Bcl-2 mRNA in cardiac muscle of CRN group increased significantly compared with all diabetic rats, in which that in DRN, DRH, DRL groups were significantly higher than that of DFN group, and that in DRL group was markedly higher than that in DRH group. **Conclusion:** Diet and endurance training, especially diet plus low intensity exercise, can improve the expression of antiapoptotic gene in cardiac muscles of diabetic rats. The diet plus exercise can attenuates the expression of apoptotic gene in cardiac muscles of diabetic rats.

Author's address The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029

Key words exercise; dietary; type 2 diabetic mellitus; cardiac apoptosis

在许多心血管疾病中发现心肌细胞凋亡现象,研究表明心肌凋亡与心脏的重塑和再生有关^[1-2],心肌细胞的凋亡可以引起临床上心肌的功能失常。糖尿病心脏病变的病理特征为心肌肥大、间质纤维化和心肌的凋亡,表现为心脏舒张功能受损,出现心力衰竭^[3]。长期运动可以增强心脏的储备功能,阻止和延缓心脏疾病的病理过程,降低心血管疾病死亡率;并

可以潜在地影响心肌细胞的信号转导途径,发挥有益的调节作用^[4]。我们前期研究显示,运动可以显著

* 基金项目:江苏省卫生厅重点项目(Z200502)

1 南京医科大学第一附属医院康复医学科,南京市广州路 300 号,210029

作者简介:招少枫,女,硕士研究生

收稿日期:2006-02-23

激活正常大鼠心肌细胞应激蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的活性, 且 JNK 活性在一次运动组较运动训练组高 1.62 倍, 提示运动训练不会加重心肌的肥厚, 运动可以激活 JNK 信号转导通道参与机体生理性保护机制的调节过程^[5]。虽然不少研究已经开始关注糖尿病的心肌凋亡, 但有关运动对心肌凋亡信号途径影响的研究较少, 尤其是不同运动强度的耐力训练。而这方面的研究对临床开展糖尿病运动疗法预防和控制糖尿病心血管并发症具有重要的实际应用价值。因此, 本研究的目的是探讨饮食和不同强度的耐力运动对 2 型糖尿病大鼠心肌 Bcl-2 和 Bax 基因表达的影响, 为糖尿病心血管并发症的康复治疗提供分子生物学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

6 周龄雄性 SPF 级 Sprague Dawley 大鼠 30 只, 体重为 200 ± 10 g, 购自上海莱克公司。饲养于南京医科大学实验动物中心 SPF 级动物房, 环境温度为 $20-25^{\circ}\text{C}$, 12/12h 昼夜规律, 按每笼 5 只喂养。为避免实验环境的改变对大鼠的影响, 所有大鼠饲养 2 周后进入实验。

1.2 2 型糖尿病大鼠模型的建立

随机将大鼠分为 2 组, 正常大鼠对照组 (CRN, $n=6$) 和模型组 (DFM, $n=24$)。CRN 采用常规饲料 (12% 蛋白质, 5% 脂肪, 67% 碳水化合物, 16% 其他) 喂养, 不进行运动训练。DFM 组进食高糖高脂饲料 (10.0% 猪油, 20.0% 蔗糖, 2.5% 胆固醇, 1.0% 胆酸盐, 66.5% 常规饲料), 以诱导出胰岛素抵抗。高糖高脂饮食 4 周后, 腹腔注射 35mg/kg (以 pH4.4 的 0.1mol/L 枸橼酸缓冲液新鲜配成 0.35% 浓度) 的链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ, Sigma 公司); CRN 组仅注射枸橼酸缓冲液。1 周后测定非禁食血糖 $>16.67\text{mmol/L}$ 为 2 型糖尿病大鼠^[6]。

将造模成功的 2 型糖尿病大鼠随机分为糖尿病高脂饲料非运动组 (DFN)、糖尿病常规饲料非运动组 (DRN)、糖尿病常规饲料高强度运动组 (DRH)、糖尿病常规饲料低强度运动组 (DRL)。

1.3 运动程序

运动训练方式采用活动平板, 运动程序参考朱红军的方案^[7]并加以改进, 运动时间增加到 60min。第 1—2 周, 大鼠每周训练 5 天, 第 3—8 周, 每周训练 4 天, 共训练 8 周。

1.4 标本采集及血液样本检测

运动训练组大鼠在最后一次运动结束后 24h 取

材, 而非运动大鼠也在饲养 8 周后取材。为避免进食量不同对血糖和胰岛素的影响, 故测定空腹血糖和胰岛素, 所以取材前所有大鼠禁食 12h。在大鼠腹腔内注射 1% 戊巴比妥麻醉后, 从腹主动脉抽血, 用冰冻钳取心肌, 立即置于液氮内, 后转入 -80°C 低温冰箱中保存备用。

血标本采集前大鼠禁食 12h, 一般采集时间在早上 9 点钟以后, 大鼠饲养 4 周 STZ 注射前和处死前测定体重、血糖、血胰岛素、血甘油三酯和胆固醇, STZ 注射后 1 周测定安静非禁食血糖。血标本在 1% 戊巴比妥 (30mg/kg) 腹腔麻醉下从眼内眦静脉获取。血糖采用葡萄糖氧化酶法 (GOD-PAP) (上海荣盛生物技术有限公司), 甘油三酯、胆固醇测定用全自动生化仪, 血清胰岛素测定采用大鼠专用胰岛素 ELISA 试剂盒 (Linco Research, USA) 测定。

1.5 RT-PCR

1.5.1 组织总 RNA 抽提: 取冻存的心室肌 100mg, 剪碎, 放入 1ml 冰预冷的 Trizol (Invitrogen 公司, USA) 试剂中, 冰上匀浆 (超速匀浆机, IKA 公司, USA), 参照 Trizol 提取说明书的步骤提取总 RNA。总的 RNA 溶解于 DEPC 处理过的水中。并用分光光度计在 260nm 测定的 OD 值来初步定量及检测样品纯度。本实验样品的 OD260/OD280 比值在 1.7—2.0 之间, 提示提取的 RNA 纯度良好。

1.5.2 RT-PCR 反应: RT 反应体系为: 2 μg 总 RNA, MMLV Reverse Transcriptase 200U (Promega, USA), Ribonuclease Inhibitor 25U (TaKaRa), dNTP 1.25 μl (各 10mmol/L), Oligo dt (15) 2 μl (50 $\mu\text{mol/L}$), 5 $\times$ RT Buffer 5 μl 加 DEPC 处理过的水至总体积 25 μl 。具体步骤按照 Promega 说明书进行。PCR 反应体系: 3 μl cDNA, 1U Taq 酶 (TaKaRa), 2.0mmol/L MgCl_2 , 200 $\mu\text{mol/L}$ dNTP, 2.5 μl 10 $\times$ PCR Buffer, 各基因上下游引物各 0.5 μl (10 $\mu\text{mol/L}$), 加双蒸水至总体积 25 μl 。PCR 扩增反应条件, 94°C 预变性 3min, 94°C 变性 45s, $57^{\circ}\text{C}/62^{\circ}\text{C}$ 退火 45s, 72°C 延伸 1min。72 $^{\circ}\text{C}$ 终末延伸 10min 后 4°C 保存。各基因引物序列及扩增条件:

Bcl-2 (Sense 5' CCGGACGCGAAGTGCTATT 3'

Antisense 5' CGGGCGTTCGGTTGCTCTCAG 3', GeneBank 号 NM_016993) 和 Bax (Sense 5' TGCAGAGGATGATTGCTGAC 3'

Antisense 5' GGAGGAAGTCCAGTGCCAG 3', GeneBank 号 NM_017059)^[8], β -actin (Sense 5' TCCTGTGGCATCCATGAAACT 3'

Antisense 5' GAAGCATTTGCGGTGCACGAT 3', GeneBank 号 NM_031144)。

其中退火温度和循环数: Bcl-2 是 57°C 、35 次, Bax 是 62°C 、35 次, β -actin 是 57°C 、32 次。

1.5.3 PCR 产物分析: 取 5 μ lPCR 产物加 6 $\times$ loading buffer 在 1.5% 的琼脂糖凝胶中电泳, 溴化乙锭 (Ethidium Bromide, EB) 染色, 用凝胶成像系统分析, 测定各电泳条带 OD 值, 以 β -actin 作为内参照是因为 β -actin 的表达不受运动的影响^[9]。计算 Bcl-2、Bax 基因 mRNA 的相对含量, 结果以各目的条带占 β -actin 条带密度的比值作为 mRNA 水平的定量指标。

1.6 统计学分析

各组实验数据采用均数 $\pm$ 标准差表示, 两组比较用非配对的 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析 (ANOVA)。数据由 SPSS (11.0) 统计软件包进行处理, 以 $P < 0.05$ 为有显著性意义。

2 结果

表 1 不同饲料喂养 4 周后实验大鼠的体重和生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	体重(g)	空腹血糖 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	胆固醇 (mmol/L)	空腹胰岛素 FSI (ng/ml)
CRN 组	360.67 $\pm$ 14.39	4.24 $\pm$ 0.65	0.73 $\pm$ 0.15	1.56 $\pm$ 0.27	0.54 $\pm$ 0.20
DFM 组	382.83 $\pm$ 17.5 ^①	5.69 $\pm$ 0.94 ^②	1.07 $\pm$ 0.21 ^②	2.25 $\pm$ 0.46 ^②	0.88 $\pm$ 0.20 ^②

与 CRN 组相比: ① $P < 0.05$; ② $P < 0.01$

表 2 STZ 注射后实验大鼠生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

组别	STZ 注射后 1 周		STZ 注射后 9 周	
	非禁食血糖 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 FSI (ng/ml)	
CRN 组	5.40 $\pm$ 0.71	4.69 $\pm$ 0.82	0.48 $\pm$ 0.20	
DFM 组	17.36 $\pm$ 3.60 ^①	21.41 $\pm$ 2.33 ^①	0.41 $\pm$ 0.29	

与 CRN 组比 ① $P < 0.01$

DRL) 均显著高于 DFN 组, DRL 组比 DRN 高 38%, 比 DRH 组高 66%, DRN 和 DRH 组之间有明显差异。Bax mRNA 表达在 DFN 组和 DRN 组显著高于 CRN 组 ($P < 0.01$), 常规饲料喂养的糖尿病组 (DRN、DRH、DRL) 显著低于 DFN 组, DRH 和 DRL 组显著低于 DRN 组, DRH 组和 DRL 组之间没有显著差异 (图 2)。

Bcl/Bax mRNA 的比值在糖尿病各组均显著低

2.1 饮食及运动对体重、血糖、血脂、胰岛素的影响

不同饲料喂养 4 周后 STZ 注射前, DFM 组的体重、空腹血糖、甘油三酯、胆固醇以及胰岛素比 CRN 组均显著增高 (表 1)。STZ 注射 1 周后, DFM 组大鼠随机血糖显著高于 CRN 组。STZ 注射 9 周后, 实验终点时 DFM 组的空腹血糖明显高于 CRN 组 ($P < 0.01$), 而空腹胰岛素在两组间没有显著差异 ($P > 0.05$) (表 2)。

2.2 运动对心肌凋亡相关基因的表达作用

有代表性的各基因 RT-PCR 产物的凝胶电泳见图 1。Bcl-2 和 Bax 在糖尿病和正常组心肌组织中均有表达。

心肌 Bcl-2 mRNA 的表达在所有糖尿病组 (DFN、DRN、DRH、DRL) 均显著低于 CRN 组 ($P < 0.01$), 其中常规饲料喂养的糖尿病组 (DRN、DRH、

于 CRN 组 ($P < 0.01$), 但 DRN、DRH、DRL 组均显著高于 DFN 组, DRL 组显著高于 DRN ($P = 0.011$) 和 DRH 组 ($P = 0.017$) (图 3)。

3 讨论

2 型糖尿病发病的两大机制是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能受损, 早在血糖增高之前往往就已经存在胰岛素抵抗的现象。本实验利用高糖高脂饮食喂养结合小剂量的 STZ 注射是参考国外 Reed 和国内郭啸华^[10-11]的方法, 首先给与高糖高脂饲料喂养 4 周造成 DFM 组大鼠胰岛素抵抗, 此时该组大鼠与对照组相比出现体重增加 (肥胖), 轻度血糖增高, 高甘油三酯, 高胆固醇和代偿性的高胰岛素血症。这些与人类的糖尿病前期, 胰岛素抵抗的状态是相似的。然

①与 CRN 组比较, $P < 0.05$; ②与 DFN 比较, $P < 0.05$; ③与 DRN 组比较, $P < 0.05$; ④与 DRH 比较, $P < 0.05$ 。①与 CRN 组比较, $P < 0.05$; ②与 DFN 比较, $P < 0.05$; ③与 DRN 组比较, $P < 0.05$; ④与 DRH 比较, $P < 0.05$ 。

图 1 有代表性的用溴化乙锭染色的各基因 RT-PCR 产物的琼脂糖凝胶电泳图

图 2 各组心肌 Bcl-2 mRNA 表达的比较

图 3 各组 Bcl/Bax mRNA 比值的比较

后注射小剂量的 STZ 破坏胰岛 β 细胞的功能,使其发生高血糖的现象,成功建立了 2 型糖尿病的动物模型。

STZ 是一种抗癌药物,在进行抗肿瘤研究过程中发现它可以导致鼠类的血糖升高,作用于胰岛细胞因而被广泛用于糖尿病模型的建立。一般认为对于大鼠而言,40mg/kg 体重以上会造成胰岛细胞的大部分损害,类似于 1 型糖尿病模型。15—40mg/kg 体重的 STZ 对正常大鼠胰岛功能破坏小,一般不造成血糖的升高。Danda 比较高脂饮食 5 周后 35mg/kg STZ 的注射与常规饮食加 55mg/kg STZ 诱导的 1 型糖尿病大鼠模型,认为前者具有胰岛素抵抗和中度高血糖,高血脂的 2 型糖尿病特点^[12]。本实验发现 STZ 注射 1 周后造模组血糖显著升高,而 STZ 注射 9 周后血糖仍较高,但胰岛素与 CRN 组相比没有显著差异,提示胰岛素没有明显的缺失。我们以往的研究是采用 55mg/kg 体重以上的大剂量 STZ 建立 1 型糖尿病模型^[7],本实验在高糖高脂喂养基础上使用了 35mg/kg 体重的 STZ 腹腔注射,显示 2 型糖尿病造模成功率在 70% 左右。本实验模拟了临床上一部分中年起病由于长期高热量进食且伴有运动减少的不健康生活方式的糖尿病发病过程及一些患者仅控制饮食不进行运动的情况。本模型具有高血糖、高血脂、胰岛素抵抗的生化特点。

Bcl-2 和 Bax 都是重要的凋亡相关的基因,一般在胞浆中,随着凋亡信号的启动,会产生构象变化而转位,结合到线粒体外膜成为有功能的凋亡调节蛋白。其中 Bcl-2 是抗凋亡蛋白,Bax 是促凋亡蛋白,这些蛋白的相对浓度和平衡对凋亡调节起重要的作用。Bcl-2 有抗氧化应激和阻断 Ca^{2+} 从内质网释出的作用以及决定线粒体渗透性转换孔开关的状态而调控凋亡。心肌是个能耗量很大的细胞,线粒体很多,因而它的凋亡更多的是通过线粒体途径。Bcl-2 过表达在许多细胞都有保护凋亡的作用,如心肌细胞 Bcl-2 过表达可以抑制细胞色素 c 的释放,减少心肌梗死面积 32% 左右^[13]。目前还不能通过剔除 Bcl-2 基因的突变体小鼠来阐明 Bcl-2 蛋白在心脏疾病中的作用,因为 Bcl-2 缺陷鼠在出生后很早就死于免疫衰竭。而 Bax 基因可以促进凋亡,如敲除了 Bax 基因的小鼠在心脏经历 30min 缺血和 120min 再灌注损伤后比未敲除该基因的小鼠的心肌凋亡减少,左室功能降低也减少^[14]。

糖尿病可以引起心肌细胞的凋亡。实验研究发现 STZ 注射后的 4 天就出现心肌凋亡现象^[15],体外研究也显示心肌暴露于高糖 24h 出现了同样的现象^[16],提

示糖尿病在早期就能造成心肌的凋亡。Bojunga 发现在 STZ 诱导的糖尿病大鼠 4 周后出现心肌的凋亡,并可以激活促凋亡基因 Bak 和 Bax 的表达^[17]。本研究显示了模型组 8 周后的心肌抗凋亡基因 Bcl-2 mRNA 的表达和 Bcl-2/Bax 比值明显低于正常对照组,提示持续 8 周的高血糖已经影响到心肌凋亡相关基因的表达。

本实验中发现 Bcl-2 的表达和 Bcl-2/Bax 的比值在 DRN、DRH 和 DRL 组明显高于 DFN 组,且 DRL 组比其余糖尿病组显著增高,DRH 组与 DRN 组之间则无显著差异。相反,Bax mRNA 表达在 DRN、DRH、DRL 组显著低于 DFN 组,其中 DRL 和 DRH 组比 DRN 组降低显著,DRL 和 DRH 组之间没有差异。说明无论是单纯饮食调整,还是饮食调整加运动干预都可以增强 2 型糖尿病大鼠 Bcl-2 mRNA 的表达,降低 Bax mRNA 的表达,提示饮食和运动均可以通过调节线粒体途径凋亡而增加对心肌的保护作用,且饮食调整加低强度运动干预的保护作用优于单纯饮食控制。

细胞培养也显示长链饱和脂肪酸可以增加心肌的凋亡^[18],用含饱和脂肪酸的棕榈油和富含不饱和脂肪酸的向日葵油的饲料喂养 STZ 诱导的糖尿病大鼠,虽然前者增加了心肌凋亡的程度,但在整个心肌凋亡原因中仅占很小一部分^[19]。我们的研究表明 DRN 组的 Bcl-2 mRNA 的表达和 Bcl-2/Bax 比值分别是 DFN 组 1.7 倍和 2.1 倍,而 Bax mRNA 的表达是 DFN 组的 0.8 倍。本实验中两种饲料成分的区别主要是动物性脂肪及胆固醇的含量不同,常规饲料中有较低的饱和脂肪酸,推测可能与增强糖尿病心肌抗凋亡基因的表达有关。

运动对心肌凋亡的调节研究近两年来越来越受关注。在正常大鼠,运动可以减少心肌 DNA 的降解约 15%,Bcl-2 的表达和蛋白量都增加,HSP70 和 MnSOD 蛋白增加,而 Bax 没有差别,提示运动训练可以减轻心肌凋亡的程度^[20]。低强度运动可以降低阿霉素诱导的心衰大鼠的心功能失常和 caspase-3 的活性,增加谷胱甘肽的表达^[21],后者的缺乏可以诱发心肌细胞的凋亡^[15]。我们早期的研究也显示,低血糖状态由于消耗了血浆中的还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH),诱发心肌的损伤^[22-23]。本研究采用为期 8 周的不同强度运动训练,结果显示低强度运动训练后 Bcl-2 的表达和 Bcl-2/Bax 的比值均较高强度运动训练后显著增加,但 Bax 的表达在两种运动强度之间无明显差异。提示低强度的运动更有助于诱导糖尿病大鼠心肌保护性基因的表达,我们前期研究也显

示的低强度耐力运动可以增强骨骼肌 GLUT4 基因的表达,改善胰岛素敏感性^[24]。综合这些结果提示低强度耐力运动即有利于改善糖尿病的糖代谢,又能提高心肌抗凋亡保护基因的表达,为今后临床开展糖尿病心肌病变的运动疗法提供了分子生物学依据。

4 结论

饮食和运动干预可以促进 2 型糖尿病大鼠心肌 Bcl-2 的基因表达,减少 Bax 的基因表达,削弱糖尿病大鼠心肌的凋亡。提示低强度的耐力运动对糖尿病患者的的心肌有保护作用,为糖尿病慢性并发症患者制订运动治疗方案提供分子生物学的依据。

参考文献

- [1] Mani K, Kitsis RN. Myocyte apoptosis: programming ventricular remodeling [J]. J Am Coll Cardiol, 2003,41(5):761—764.
- [2] Urbanek K, Torella D, et al. Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005,102(24):8692—8697.
- [3] Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications [J]. Endocr Rev, 2004,25(4):543—567.
- [4] 招少枫,江钟立. 心肌细胞凋亡与运动调控 [J]. 中国康复医学杂志, 2006,21:in press.
- [5] 江钟立,陈家伟,苏恩本,等. 运动对大鼠肌细胞丝裂素活化蛋白酶信号传导系统的调节作用 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2002,24:353—355.
- [6] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high fat diet fed and low dose streptozotocin treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening [J]. Pharmacol Res, 2005, 52(4):313—320.
- [7] 朱红军,江钟立,张秀伟,等. 耐力训练对糖尿病大鼠骨骼肌 p38 信号激酶的调节作用 [J]. 中国康复医学杂志, 2004,19(4):249—252.
- [8] Haikun Li, Sabine Télémaque, Miller RE, et al. High glucose inhibits apoptosis induced by serum deprivation in vascular smooth muscle cells via upregulation of Bcl-2 and Bcl-xl [J]. Diabetes, 2005,54:540—545.
- [9] Murphy RM, Watt KK, Cameron-Smith D, et al. Effects of creatine supplementation on housekeeping genes in human skeletal muscle using real-time RT-PCR [J]. Physiol Genomics, 2003, 151,2(2):163—174.
- [10] Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat fed, streptozotocin treated rat [J]. Metabolism, 2000,49:1390—1394.
- [11] 郭啸华,刘志红,李恒,等. 高糖高脂饮食诱导的 2 型糖尿病大鼠模型及其肾病特点 [J]. 中国糖尿病杂志, 2002,10(5):290—294.
- [12] Danda RS, Habiba NM, Rincon-Choles H. Kidney involvement in a nongenetic rat model of type 2 diabetes [J]. Kidney Int, 2005,68(6):2562—2571.
- [13] Chen Z, Chua CC, Ho YS, et al. Overexpression of Bcl-2 attenuates apoptosis and protects against myocardial I/R injury in transgenic mice [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001,280: H2313—H2320.
- [14] Hochhauser E, Kivity S, Offen D, et al. Bax ablation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in transgenic mice [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003, 284 (6): H2351—2359.
- [15] Ghosh S, Pulinkunnil T, Yuen G, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short term diabetes requires mitochondrial GSH depletion [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005,289 (2): H768—776.
- [16] Fiordaliso F, Bianchi R, Staszewsky L, et al. Antioxidant treatment attenuates hyperglycemia induced cardiomyocyte death in rats [J]. J Mol Cell Cardiol, 2004, 37: 959—968.
- [17] Bojunga J, Nowak D, Mitrou PS, et al. Antioxidative treatment prevents activation of death-receptor- and mitochondrion-dependent apoptosis in the hearts of diabetic rats [J]. Diabetologia, 2004,47(12):2072—2080.
- [18] Dytar D, Eppenberger-Eberhardt M, Maedler K, et al. Glucose and palmitic acid induce degeneration of myofibrils and modulate apoptosis in rat adult cardiomyocytes [J]. Diabetes, 2001,50 (9):2105—2113.
- [19] Ghosh S, An D, Pulinkunnil T, et al. Role of dietary fatty acids and acute hyperglycemia in modulating cardiac cell death [J]. Nutrition, 2004,20(10):916—923.
- [20] Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, et al. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles [J]. FASEB J, 2004,18(10):1150—1152.
- [21] Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM, et al. Low intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity [J]. J Appl Physiol, 2006, 100(2): 519—527.
- [22] Jiang ZL, Harada T, Yokokawa M, et al. Muscle damage induced by experimental hypoglycemia [J]. Metabolism, 1998,47 (12):1472—1476.
- [23] Jiang ZL, Sato T. Rise in plasma oxidized glutathione by experimental hypoglycemia [J]. Tohoku J Exp Med, 1999, (187):59—64.
- [24] 刘传道, 江钟立. 不同强度的耐力运动对糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4 基因表达和血糖的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2005,20(4): 244—247.