

·基础研究·

运动训练对糖尿病大鼠胰岛形态和β细胞功能的影响*

吴亚文¹ 江钟立^{1,3} 李红卫¹ 陈玲²

摘要 目的:探讨运动训练对糖尿病大鼠血清和胰腺胰岛素水平及胰岛形态学的影响。**方法:**链脲霉素诱导的糖尿病大鼠 14 只,随机平均分配到对照组和运动组,实验结束时存活的糖尿病大鼠 11 只,其中糖尿病对照组 5 只,糖尿病运动组 6 只;正常血糖大鼠 12 只,随机分为正常对照组(n=6)和正常运动组(n=6)。运动程序为每天游泳 1h,持续 8 周。实验结束后取血和胰腺标本,分别测定血糖、血清胰岛素和组织胰岛素含量;运用图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 进行胰腺病理形态学分析。**结果:**糖尿病运动组血糖有明显下降趋势($P=0.053$),血清和组织胰岛素水平显著高于糖尿病对照组($P<0.05$),但显著低于正常运动组($P<0.05$)。正常运动组组织胰岛素显著高于正常对照组($P<0.05$)。胰腺病理显示,糖尿病运动组每平方厘米胰岛的面积和数量都显著高于糖尿病对照组,形状因子显著低于糖尿病对照组。**结论:**规律运动训练能提高糖尿病大鼠血清和组织胰岛素水平,恢复胰岛形态,提示运动训练在一定程度上可以改善胰腺β细胞功能。

关键词 运动训练;糖尿病;胰岛素;胰岛形态学

中图分类号:R587, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2009)-06-0518-05

The effects of exercises training on pancreatic islets morphology and β-cell function in diabetic rats/WU Yawen, JIANG Zhongli, LI Hongwei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2009, 24(6):518—522

Abstract Objective: To explore the effects of exercises on pancreatic islet morphology and β-cell function in streptozotocin-induced diabetic rats. **Method:** Fourteen diabetic rats induced by streptozotocin (STZ, 55mg/kg) were randomly divided into exercises group and control group. Eleven diabetic rats survived at the end of experiment, which were distributed respectively in diabetic exercises group(n=6) and diabetic control group(n=5). Twelve SD rats with euglycemia were randomly divided to normal control group(n=6) and normal exercises group(n=6). The exercises rats were forced to swim 60min/d for 8 weeks. At the end of experiment, fasting blood glucose and insulin in pancreatic tissues were measured by radioimmunoassay (RIA). The morphology of pancreatic islet was evaluated by means of Image-Pro Plus6.0. **Result:** After an 8-week study, blood glucose levels trended to decrease in diabetic exercises group ($P=0.053$). The levels of insulin in serum and pancreatic tissues in diabetic exercises group were significantly higher than that in diabetic control group($P<0.05$) and lower than normal exercises group($P<0.05$). The level of insulin in pancreatic tissue were significantly higher in normal exercises group than that in normal control group ($P<0.05$). The morphology of pancreatic islets showed that the size and the number of islets significantly increased($P<0.05$) and shape factor(SF) decreased($P<0.05$) in diabetic exercises group compared with diabetic control group. **Conclusion:** Regular exercises training can improve level of insulin in serum and pancreatic tissue and recover pancreatic islets morphology. It suggests that exercises training may partly enhance β-cell function.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029

Key words exercises training; diabetes; insulin; pancreatic islet morphology

糖尿病的主要特征是胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷。近来的研究表明,糖尿病患者存在着进行性的胰岛β细胞功能恶化和胰岛萎缩^[1]。Qian^[2]对 2975 名中国人研究后发现胰岛β细胞功能受损可能是糖耐量异常和空腹血糖异常进展为糖尿病的主要原因。尸检报道糖尿病患者的胰岛β细胞功能比正常人降低 50%,胰岛细胞数量降低 60%。另外,亚洲糖尿病患者肥胖的比例较低,他们的血胰岛素浓度维持或者低于正常范围^[3-4]。这都表明胰岛功能缺陷在

亚洲人糖尿病的发生和发展中扮演了很重要的角色。有研究表明受损的β细胞功能及胰岛萎缩是可逆的,特别是在疾病的早期阶段^[1],因此对糖尿病患者胰岛β细胞功能的早期干预可以延缓或逆转疾

* 基金项目:江苏省卫生厅“科教兴卫工程”开放课题

1 南京医科大学第一附属医院康复医学科,210029

2 南京医科大学生理学系

3 通讯作者

作者简介:吴亚文,男,硕士研究生

收稿日期:2009-01-09

病的进展。

动物实验的研究已经显示出了胰岛素分泌缺陷导致糖尿病的发生, 这与胰岛 β 细胞增殖降低和凋亡增加导致的胰岛细胞量降低密切相关^[5]。暂时和轻度的胰岛素抵抗可以使得胰岛 β 细胞量增加^[6], 而长期和严重的胰岛素抵抗则可以降低 β 细胞的增生^[5]。运动可以提高正常状态下的胰岛素敏感性, 并且可以改善胰岛素抵抗患者和实验动物的胰岛素活性^[7]。有研究指出规律的运动可以降低胰岛素的分泌^[8], Dela 等^[9]通过对具有中等程度血清 C 肽分泌能力的糖尿病患者进行血糖钳夹实验, 发现运动训练改善了不依赖于胰岛素敏感性变化的 β 细胞功能。由于临床研究的局限性, 无法对胰岛细胞的形态和功能做进一步研究。为此, 我们采用链脲霉素注射的糖尿病模型, 探讨运动训练对糖尿病大鼠胰岛功能和形态的影响。

1 材料与方法

1.1 动物

12 周龄雄性 Sprague-Dawley 大鼠 26 只, 体重 250—300g, 由上海斯莱克实验动物有限公司提供[许可证号: SCXK(沪)2003-0003], 饲养于南京医科大学实验动物中心, 常规饲料和饮水, 室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$, 相对湿度 65%—70%, 12h/12h 明暗周期。实验人员具有动物实验资格(证书编号: 20605726)。为避免实验环境的改变对大鼠的影响, 所有大鼠饲养 1 周后进入实验。

1.2 糖尿病大鼠模型的建立

SD 大鼠空腹 12h 后按 55mg/kg 于腹腔注射链脲霉素(streptozotocin), 1 周后进行大鼠剪尾取血, 用血糖仪(Surestep Plus, Lifescan, USA)测血糖, 血糖 $>16.7\text{mmol/L}$ 者确定为糖尿病大鼠^[10]。

1.3 实验分组

SD 大鼠 26 只随机分为正常血糖组($n=12$)和糖尿病组($n=14$)。正常血糖组分为正常对照组($n=6$)和正常运动组($n=6$)。造模成功的糖尿病大鼠 14 只随机分成糖尿病对照组($n=7$)和糖尿病运动组($n=7$)。实验结束后存活的糖尿病大鼠 11 只, 分别是糖尿病对照组 5 只和糖尿病运动组 6 只。

1.4 运动方案

运动组采用 Ploug 的游泳训练方案^[11], 将大鼠置于水深 50cm, 水温 35°C 桶中进行无负荷自由泳运动, 运动强度为 60min/次, 5d/周, 持续 8 周。非运动组不予运动, 定时将鼠笼置于运动组大鼠运动时的桶旁, 摒除环境噪音的影响。实验期间定期测量体重

和血糖。

1.5 标本采集

运动组在最后一次运动结束后 24h 取材, 非运动组大鼠也在饲养 8 周后取材。取材前所有大鼠禁食 12h, 自由饮水, 测量血糖和胰岛素。3%戊巴比妥腹腔内注射麻醉后, 从腹主动脉取血, 分离血清, 置 -20°C 保存, 用于测定空腹血糖(GLU)、胰岛素(INS)。取血后迅速打开后腹膜取出胰腺组织, 将整个胰腺 2/3 切下去除表面结缔组织放置于固定液中(44%多聚甲醛, 47%蒸馏水, 9%冰醋酸)48h, 然后使用 70%乙醇清洗并保存^[12], 用于 HE 染色。剩余 1/3 胰腺用冰冻钳立即置于液氮内, 转入 -80°C 低温冰箱保存, 用于胰腺组织胰岛素测定。

1.6 血清学指标测定

空腹血糖采用 Surestep Plus 血糖仪(美国)测定, 空腹血清胰岛素测定采用放免分析试剂盒(北京北方生物技术研究所)测定。基于空腹血糖和空腹胰岛素值计算胰岛素敏感性指数和分泌指标^[13]:

空腹血糖/空腹胰岛素比值 (glucose-to-insulin ratio, GLU/INS)=空腹血糖(mg/dl)/空腹胰岛素($\mu\text{U/ml}$);

HOMA=空腹胰岛素($\mu\text{U/ml}$) $\times$ 空腹血糖(mmol/L)/22.5;

QUICKI= $1/[\log \text{空腹胰岛素}(\mu\text{U/ml}) + \log \text{空腹血糖}(\text{mg/dl})]$;

INS/GLU=胰岛素($\mu\text{U/ml}$)/血糖(mg/dl);

HOMA%B= $20 \times \text{空腹胰岛素}(\mu\text{U/ml}) / [\text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) - 3.5]$

1.7 组织胰岛素含量测定

胰腺胰岛素含量使用常规方法测定。将胰腺放在酸性乙醇(70%乙醇, $\text{pH}=3.5$)中匀浆, 4°C 过夜, 然后离心(700g, 30min, 4°C), 移取上清液, 用放免试剂盒(DFM-96 型放射免疫 γ 计数器)测定胰岛素含量, 并测定上清液蛋白浓度(BCA; 凯基), 使用蛋白浓度标准化胰岛素含量^[12]。

1.8 胰腺形态学分析

胰腺取出后, 固定在 4%的多聚甲醛溶液中(pH 7.2)室温过夜, 石蜡包埋。5 μm 石蜡包埋组织连续切片后置于载玻片上, HE 染色。为了避免选择了相似区域的切片, 每隔 6—7 个切片选择 1 张分析胰岛形态学指标^[3]。采用 Olympus BX51 拍照系统(日本)采集照片, 胰岛面积、周长和最大直径运用图像分析软件 Image-Pro Plus 6.0 进行测量分析, 使用目镜测微器进行胰岛计数, 每一个切片的面积使用游标卡尺确定。每平方厘米胰岛的数量和每平方厘米胰岛的面积通过前面的指标计算得出^[14]。

形状因子(shape factor, SF)=胰岛周长/胰岛面积^[15]。

1.9 统计学分析

各组数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 采用单因素方差分析, 组间差异经方差齐性检验后, 方差齐时采用

LSD 法进行两两比较,方差不齐时采用 Tamhane 法两两比较。数据由 SPSS13.0 统计软件包进行处理, $P<0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

在本研究中,SD 大鼠 18 只给予 STZ 注射,剔除血糖未达标大鼠 4 只,糖尿病大鼠模型造模成功率为 77.8%。糖尿病对照组大鼠在干预期间由于慢性疾病状态和进行性体重下降死亡 2 只,糖尿病运动组大鼠在游泳训练时淹死 1 只。因此,造模成功的糖尿病大鼠 14 只在入组时运动组和对照组各为 7 只,实验结束后运动组为 6 只,对照组为 5 只。

2.1 基线指标

见表 1。造模成功后运动干预前各组大鼠体重无差异,糖尿病组大鼠血糖显著高于非糖尿病组。

2.2 运动对体重的影响

见表 2。运动 8 周后,运动组和非运动组之间的体重和体重增加值差异无显著性意义,正常组大鼠

体重和体重增量明显高于糖尿病组大鼠($P<0.05$)。

2.3 对血清学指标及胰腺内胰岛素含量的影响

见表 3。8 周运动后,糖尿病运动组空腹血糖有明显降低趋势($P=0.053$),空腹胰岛素水平显著高于糖尿病对照组,但低于正常运动组。糖尿病运动组 GLU/INS 显著低于糖尿病对照组,但仍高于正常运动组($P<0.05$)。正常运动组空腹胰岛素、胰岛素敏感性指标(GLU/INS、HOMA、QUICK)和胰岛素分泌功能指标(INS/GLU、HOMA B%)都较正常对照组有显著变化($P<0.05$)。糖尿病大鼠胰腺内胰岛素含量显著低于正常大鼠,运动后糖尿病大鼠和正常大鼠胰腺内胰岛素的含量都显著高于非运动组。

2.4 运动对胰腺组织形态学的影响

见表 4。糖尿病大鼠胰岛萎缩,胰岛细胞肥大,周围腺泡肥大,外分泌细胞深入胰岛内(图 1,见彩色插页)。糖尿病运动组胰岛直径、每平方厘米胰岛的面积和数量,形状因子组织学指标均较糖尿病对照组显著改善。

表 1 基线各组大鼠血糖、体重比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	血糖(mmol/L)	体重(g)
糖尿病对照组	24.06±1.7	278.72±9.38
糖尿病运动组	23.4±1.61	295.55±10.21
正常对照组	5.51±0.29 ^{①②}	277.20±26.59
正常运动组	5.38±0.33 ^{①②}	287.95±10.83

①与糖尿病对照组比较 $P<0.05$;②与糖尿病运动组比较 $P<0.05$

表 2 运动 8 周后各组大鼠体重、体重增量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	体重(g)	体重增量(g)
糖尿病对照组	320.26±51.85	41.54±46.01
糖尿病运动组	357.42±68.84	61.87±60.26
正常对照组	489.93±35.60 ^{①②}	212.73±35.77 ^{①②}
正常运动组	495.30±13.68 ^{①②}	207.35±11.47 ^{①②}

①与糖尿病对照组比较 $P<0.05$;②与糖尿病运动组比较 $P<0.05$

表 3 运动 8 周后血清学指标和胰腺胰岛素含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	糖尿病对照组	糖尿病运动组	正常对照组	正常运动组
空腹血糖(mmol/L)	25.32±1.43	14.98±6.30	5.38±0.36 ^①	5.77±0.29 ^①
空腹胰岛素(μ IU/ml)	10.80±0.43	12.55±0.57 ^①	41.66±1.47 ^{①②}	16.23±0.42 ^{①②③}
GLU/INS	42.29±3.26	21.76±9.71 ^①	2.33±0.14 ^{①②}	6.4±0.43 ^{①③}
HOMA	12.14±0.72	8.27±3.31	9.98±0.88 ^①	4.16±0.18 ^{①③}
QUICK	0.27±0.002	0.29±0.018	0.28±0.003 ^①	0.31±0.002 ^{①③}
INS/GLU	0.02±0.002	0.06±0.035	0.43±0.027 ^{①②}	0.16±0.011 ^{①②③}
HOMA B%	9.94±0.87	35.77±31.66	457.02±95.19 ^{①②}	145.60±22.59 ^{①②③}
胰腺胰岛素含量(ng/mg protein)	25.64±0.57	53.75±2.66 ^①	726.92±14.12 ^{①②}	764.28±7.71 ^{①②③}

①与糖尿病对照组比较 $P<0.05$;②与糖尿病运动组比较 $P<0.05$;③与正常对照组比较 $P<0.05$

表 4 运动 8 周后胰腺形态学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	胰岛最大直径(μ m)	胰岛面积/ cm^2 ($\mu\text{m}^2/\text{cm}^2$)	胰岛个数/ cm^2	形状因子
糖尿病对照组	120.75±10.18	5597.33±3477.02	0.68±0.45	0.05±0.01
糖尿病运动组	159.66±13.61 ^①	98536.68±19123.02 ^①	7.45±1.46 ^①	0.03±0.005 ^①
正常对照组	208.61±12.75 ^{①②}	224547.4±80643.02 ^{①②}	11.62±4.45 ^①	0.03±0.004 ^①
正常运动组	218.90±30.73 ^{①②}	221087.3±83336.54 ^①	11.56±3.19 ^①	0.03±0.01 ^①

①与糖尿病对照组比较 $P<0.05$;②与糖尿病运动组比较 $P<0.05$

3 讨论

虽然胰岛素抵抗被认为是 2 型糖尿病的主要病理特征之一,但是流行病学发现如果具有补偿胰岛素抵抗的胰岛素分泌能力,单纯的胰岛素抵抗不会形成 2 型糖尿病^[3]。因为尽管在发病初期 β 细胞量可能有一些代偿性增多,但是 2 型糖尿病的发展始终伴随着胰岛功能缺陷,临床研究表明在匹配了受试者体重指数之后,2 型糖尿病患者的胰岛功能显著降低^[16-17]。而且亚洲 2 型糖尿病患者肥胖比例较

低,血清胰岛素大多维持或者低于正常水平^[4],这都表明胰岛功能缺陷在亚洲人 2 型糖尿病的发生和发展中扮演了很重要的角色。

规律运动对 2 型糖尿病患者的长期益处目前已经得到了共识^[18]。规律的有氧运动可以降低体重和内脏脂肪含量,改善胰岛素敏感性和血糖水平^[10]。2 型糖尿病的许多研究已经表明运动通过提高骨骼肌和脂肪组织的葡萄糖摄取来改善体内糖代谢平衡^[19-20]。近来的研究还报道了运动训练对胰岛素靶

器官的保护作用^[18,21]。然而,运动对 2 型糖尿病动物胰腺 β 细胞功能和胰岛细胞数量的调节效应的研究并不多见。为了探讨运动对胰岛功能的“中心效应”,我们选择了链脲霉素诱导的糖尿病大鼠模型。链脲霉素对大鼠胰岛 β 细胞有特异性的破坏作用,诱发胰岛发生典型的病理变化,如胰岛萎缩、形状不完整、细胞数量减少、部分胰岛细胞坏死、呈一片红染无结构物质。在 2 型糖尿病的研究中,另一种较常使用的动物模型是切除 90% 胰腺,使血糖升高,胰腺胰岛素水平降低。该模型的缺点是没有选择性地破坏胰岛 β 细胞功能,剩余胰腺的功能还保留完好,使模型大鼠的某些胰腺形态学指标反而优于假手术对照组^[9]。由于剩余胰腺代偿再生能力的保留,随着时间变化而可能出现胰腺功能部分自行恢复,而链脲霉素诱导的糖尿病模型随着病程的进展,胰岛功能和形态进行性恶化,对于需要长期干预的研究,该模型的胰岛破坏较为持久。因此,从胰岛功能和胰岛形态学的变化考虑,链脲霉素诱导糖尿病动物模型都是研究运动对糖尿病胰岛作用的较为合适的模型。

链脲霉素诱导的糖尿病模型可能会出现慢性疾病状态,这不仅影响到实验伦理,也会对实验结果产生干扰。在本研究中,糖尿病大鼠 8 周后的体重都呈现出增长的趋势,而没有出现体重下降,这一结果与 Hovbergs 的研究结果相似,他们的研究认为低体重大鼠对链脲霉素的耐受性高于中、高体重大鼠^[20],在我们的研究中采用体重低于 300g 的 SD 大鼠造模,使糖尿病大鼠的慢性疾病状态较低。正常大鼠可能由于正常的胰岛素分泌,8 周后体重和体重增加值都显著高于糖尿病大鼠。在本研究中,两只糖尿病大鼠在试验 5 周时死亡,体重在干预期呈现出了进行性下降,推测可能是严重的慢性疾病状态导致死亡。而糖尿病运动大鼠在游泳过程中淹死 1 只,在 8 周的干预期未出现体重下降,间接地表明运动对糖尿病大鼠的一般状况产生了积极的影响。

近来的研究表明不仅仅胰岛素抵抗,而且胰岛素分泌在调节糖代谢平衡中扮演了很重要的角色^[23]。然而,运动对胰岛素分泌的效应还不很清楚。在体外研究中报道过度的运动可能导致胰岛素分泌的抑制^[8]。而过量运动训练的同时又使在血糖钳夹实验中葡萄糖和精氨酸刺激的胰岛素分泌增高^[9]。在本研究中,运动训练后血清胰岛素水平在糖尿病大鼠和正常血糖大鼠的表现不同。在正常血糖大鼠,运动训练后血清胰岛素水平显著低于非运动大鼠,表现出运动对胰岛素分泌的抑制效应。这可能是由

于刺激了 α_2 肾上腺能受体,提高了体内去甲肾上腺素或者肾上腺素的水平^[24],也可能与胰岛素敏感性增高相关,在我们的研究中发现正常运动组胰岛素敏感性指标显著优于正常对照组。而在糖尿病大鼠,运动训练后血清胰岛素水平显著高于糖尿病非运动大鼠,我们推测可能是糖尿病大鼠持续的高血糖刺激胰岛 β 细胞,使胰岛素的产生与分泌同步化,因此增高的血清胰岛素水平间接地反映了运动训练可能改善胰岛 β 功能细胞。与血清胰岛素变化相对应的是 8 周运动后糖尿病运动组的血糖水平虽然与糖尿病对照组相比差异没有显著性意义,但可见到明显降低的趋势。在本研究中,糖尿病大鼠和正常大鼠的胰岛素敏感性的表征也不相同。正常大鼠 8 周运动后,胰岛素敏感性指标显著提高;而糖尿病大鼠的胰岛素敏感性指标在运动大鼠和非运动大鼠之间没有显著性差异,而且 GLU/INS 还显著降低。这一结果与其他研究的结果不同^[27],可能与我们所选择的 1 型糖尿病模型屏蔽了胰岛素抵抗有关。

链脲霉素诱导的糖尿病大鼠的胰腺组织在 HE 染色的切片上表现为周围结缔组织和基膜完整性破坏,胰岛萎缩,形状极不规则,胰岛细胞肿胀,胞质着色浅,空泡增多,细胞核固缩,染色质分布不均、边集,部分细胞核缺失,只残留伊红浅染的细胞质,细胞容积减低,胞浆变浅,胞核固缩或呈残影^[25]。在本研究中,运动改善了大鼠胰岛的形态学指标,糖尿病运动组的胰岛最大直径、胰岛面积/ cm^2 、胰岛个数/ cm^2 都显著优于糖尿病对照组。这一结果与 Park 通过胰腺组织免疫组化方法得到的结果相似,在他们的研究中,运动提高了切除 90% 胰腺的糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的阳染面积^[3]。形状因子是反映胰岛形状变化的指标^[15],等于胰岛周长与胰岛面积的比值,胰岛萎缩、外分泌腺伸入胰岛内等原因导致胰岛形状不规则时都可以使得形状因子变大,实验发现糖尿病大鼠的胰岛形状因子显著高于正常大鼠,而运动阻止或逆转了这种变化。

胰腺胰岛素水平反映了胰岛素的产生和储备能力,并且胰腺胰岛素水平变化与免疫组化中胰岛 β 细胞量等形态学指标的变化相一致,因此胰腺胰岛素是评价胰岛功能的较为直观、简便的指标,在评价胰岛功能的研究中被广泛应用^[3,12,26]。在本研究中,大鼠胰腺胰岛素水平在运动以后显著升高,与血清空腹胰岛素水平和胰腺组织病理变化相平行,表明运动不仅改善了胰岛素敏感性,提高胰岛素的“工作效率”,而且对胰岛功能具有保护作用。国内谷成英等^[27]也发现运动改善 STZ 加高脂饮食诱导的 2 型糖

尿病大鼠胰岛形态学的相关指标。既往的研究认为运动对胰岛素敏感性的改善作用和运动对胰岛功能的保护作用存在因果关系,即通过改善外周胰岛素抵抗,降低 β 细胞的负荷,继而改善胰岛功能^[27]。在本研究中,我们选择了屏蔽胰岛素抵抗的1型糖尿病模型,所以糖尿病运动组的胰岛素敏感性指标没有发生显著的改善,且略有降低,但是运动训练大鼠的胰腺胰岛素含量显著提高,因此我们推测运动对胰岛功能可能发挥了直接的保护作用,这种作用并不依赖于外周胰岛素敏感性的改善。Flemming通过对运动训练后2型糖尿病患者血糖钳实验的结果分析后指出胰岛 β 功能改善并不依赖于胰岛素敏感性的变化^[9]。Park等发现长期的运动提高了90%胰腺切除大鼠胰腺组织IRS-2的含量,也提示了运动可能通过一系列信号通路直接作用于胰岛细胞,促进了胰岛细胞的增殖和再生^[3]。同时我们也发现,虽然运动显著改善了糖尿病运动组的胰腺胰岛素水平,但是仍然显著的低于正常血糖大鼠,提示运动在8周的干预期内并没有使得胰岛功能恢复到接近正常水平。Dela等^[9]也报道了运动训练只提高了具有中等程度血清C肽分泌能力的2型糖尿病患者 β 细胞对18和25mM葡萄糖和精氨酸的反应,而对于低分泌能力糖尿病患者(空腹C肽=0.5pmol/ml,空腹胰岛素=69pM)的 β 细胞功能,运动的作用不明显。这提示了运动对胰岛功能的改善有一定的局限性,前提是胰腺必须具有一定的储备能力^[3],一旦胰岛功能遭到严重的破坏,运动的改善作用就不足以弥补胰岛功能的缺陷。尽管如此,我们的研究还是提示了运动的抗糖尿病效应可能不仅仅是作用于外周骨骼肌,提高胰岛素敏感性,而且可能直接发挥对胰腺胰岛 β 细胞的“中心效应”。

4 结论

为期8周的游泳运动可显著改善链脲霉素诱导的糖尿病大鼠血清胰岛素水平,降低血糖,提高胰腺胰岛素含量,恢复了胰岛形态,提示运动训练除了有改善骨骼肌的“外周效应”外,对胰腺也有不可忽视的“中心效应”,该研究结果为临床深入开展1型和2型糖尿病的运动疗法提供了理论依据。

参考文献

- [1] Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(2): 187—218.
- [2] Qian L, Xu L, Wang X, et al. Early insulin secretion failure leads to diabetes in Chinese subjects with impaired glucose regulation[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(2): 144—149.
- [3] Sunmin P, Sang MH, Ji EL, et al. Exercise improves glucose homeostasis that has been impaired by a high-fat diet by potentiating pancreatic β -cell function and mass through IRS2 in diabetic rats[J]. *J Appl Physiol*, 2007, 103(5): 1764—1771.
- [4] Min HK. Noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Korea[J]. *Diabet Med*, 1996, 13: S13—S15.
- [5] Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving β -cell dysfunction during progression to diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53: S16—S21.
- [6] Jetton TL, Lausier J, LaRock K, et al. Mechanisms of compensatory beta-cell growth in insulin-resistant rats: roles of Akt kinase[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 2294—2304.
- [7] Perrini S, Henriksson J, Zierath JR, et al. Exercise-induced protein Kinase C isoform-specific activation in human skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2004, 53: 21—24.
- [8] Dela F, Mikines KJ, Tronier B, et al. Diminished arginine-stimulated insulin secretion in trained men[J]. *J Appl Physiol*, 1990, 69: 261—267.
- [9] Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, et al. Physical training may enhance beta-cell function in type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287: E1024—E1031.
- [10] 刘传道,江钟立,朱红军,等.不同强度的耐力运动对糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4mRNA 表达的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2005, 20(4): 244—247.
- [11] Ploug T, Stallknecht BM, Pedersen O, et al. Effect of endurance training on glucose transport capacity and glucose transporter expression in rat skeletal muscle [J]. *Am J Physiol*, 1990, 259: 778—786.
- [12] Pospisilik JA, Martin J, Doty T, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates β -cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Diabetes*, 2003, 52: 741—750.
- [13] Eisenmann JC, DuBose KD, Donnelly JE. Fatness, fitness, and insulin sensitivity among 7-to 9-year-old children [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(8): 2135—2144.
- [14] Raghdia S, Nadia Y, Henry KD, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome: quantitative and immunohistochemical analyses of islet cells for insulin, glucagon, somatostatin, and pancreatic and duodenal homeobox protein[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13: 187—193.
- [15] 崔亚南,张桂珍,薄立华.体视学定量分析技术在病理学应用研究中的优化设计 [J]. *中国体视学与图像分析*, 2002, 7(3): 185—190.
- [16] Donath MY, Ehses JA, Maedler K, et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54 (Suppl 2): S108—S113.
- [17] Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2003, 52: 102—110.
- [18] Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Habitual physical activity is associated with intrahepatic fat content in humans[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30: 683—688.
- [19] Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 662—677.
- [20] Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99: 757—764.
- [21] 金怡,江钟立,招少枫,等.低强度运动对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的保护作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(1): 15—19.
- [22] Hoybergs YM, Biermans RL, Meert TF. The impact of body-weight and body condition on behavioral testing for painful diabetic neuropathy in the streptozotocin rat model[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 436(1): 13—18.
- [23] Kaastra B, Manders RJ, Van Breda E, et al. Effects of increasing insulin secretion on acute postexercise blood glucose disposal[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2006, 38: 268—275.
- [24] Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training [J]. *Sports Med*, 2005, 35: 339—361.
- [25] 王芳,朱名安,胡清等.链脲佐菌素对鼠胰腺病理学的影响[J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(4): 288—289.
- [26] James M, John W, Yun-Ping Z, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55: 1695—1704.
- [27] 谷成英,袁莉,唐兆生,等.运动对2型糖尿病大鼠胰岛细胞形态与功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27(3): 145—148.