

·基础研究·

8周游泳运动对2型糖尿病大鼠心肌间质纤维化的影响

上官若男^{1,2} 焦艺科³ 尚画雨⁴ 苏全生^{4,5}

摘要

目的:观察8周游泳运动对2型糖尿病大鼠心肌间质纤维化的影响。

方法:健康雄性8周龄SPF级Wistar大鼠45只,随机抽取32只,在高糖高脂饲料喂养7周的基础上腹腔注射小剂量STZ缓冲液,建立2型糖尿病大鼠模型。将正常大鼠和造模成功的大鼠分为4组:空白对照组(C组)、单纯运动组(CE组)、糖尿病对照组(DM组)、糖尿病运动组(DME组)。运动组采用改进的Ploug训练方案,60min/d,每周训练6d,共训练8周。运动8周末尾静脉取血测定空腹血糖(FBG),眶后取血测定空腹血清胰岛素(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HE染色和Masson染色观察心肌形态学变化,ELISA法测定心肌组织COL I和COL III含量。

结果:①8周运动干预后,DM组和DME组FBG非常显著高于C组和CE组,FINS水平显著低于C组和CE组,HOMA-IR指数DM组非常显著高于C组和CE组、DME组显著高于C组和CE组;DME组与DM组相比,FBG和HOMA-IR指数显著降低,FINS水平显著升高;DM组和DME组心脏相对重量(HW/BW)显著高于C组;DME组与DM组、CE组与C组HW/BW值无显著性差异。②DM组大鼠心肌病理改变可见心肌纤维断裂、坏死、严重增生,心肌细胞排列紊乱,水肿明显,变性严重,间质充血;DME组心肌结构改变有所减轻,C组和CE组呈现正常的心肌细胞形态。③心肌组织COL I含量DM组显著高于DME组、C组和CE组;DME组、C组和CE组之间无显著性差异;心肌组织COL III含量各组差异均无显著性。

结论:8周游泳运动明显改善2型糖尿病大鼠心肌间质纤维化程度,对大鼠心肌损伤具有保护作用。

关键词 2型糖尿病;游泳运动;心肌间质纤维化;COL I;COL III

中图分类号:R587.1,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-02-0158-07

The effect of 8 weeks swimming training on myocardial interstitial fibrosis in type 2 diabetic rats/
SHANGGUAN Ruonan, JIAO Yike, SHANG Huayu, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,
2018,33(2): 158—164

Abstract

Objective: To observe the effect of 8 weeks swimming training on the myocardial fibrosis in Type II diabetic rats.

Method: Totally 45 healthy male Wistar rats aged 8 weeks were employed feeding with high-fat diet for 7 weeks, and intraperitoneal injection of low-dose STZ buffer once were used to establish the model of Type 2 diabetes. The successful normal and model rats were divided into four groups: normal control group (C group, 6), normal exercise group (CE group, 5), diabetic group (DM group, 7), diabetic exercise group (DME group, 6). The exercise group was assigned to the Ploug training protocol, 6 days/week, 60min/day, 8 weeks in total. After 8 weeks, blood was collected from tail vein to determine the fasting blood glucose (FBG). Fasting serum insulin (FINS) was detected by orbital blood sampling. And the HOMA-IR index was calculated. The histopathology of heart was invested by HE staining and MASSON staining. The level of COL I and COL III in heart

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.02.007

1 北京体育大学运动人体科学学院,北京,100084; 2 成都大学体育学院; 3 北京体育大学运动康复系; 4 成都体育学院; 5 通讯作者
作者简介:上官若男,女,讲师,博士研究生; 收稿日期:2016-10-08

were detected by ELISA.

Result: ①After 8 weeks of exercise intervention, comparing with C and CE groups, the FBG were significantly higher in DM and DME groups, but FINS were significantly lower. HOMA-IR index were significantly higher in DM and DME groups. comparing with DM group, the level of FBG and HOMA-IR index significantly decreased in DME group, and the FINS significantly increased. Relative heart weight (HW/BW) in DM group and DME group was significantly higher than that in C group, and there was no significant difference between DME group and DM group, CE group and C group. ②fiber fracture, visible change, necrosis, hyperplasia, disorder arrangement, edema, degeneration, interstitial congestion were found in myocardium of rats in the DM group severely. Above parameters changed less in DME group and no any in C group and CE group. ③Myocardial COL I content in DM group was significantly higher than that in DME group, C group and CE group, and no significant difference between DME group, C group and CE group. myocardial COL III content was no significant difference among the groups.

Conclusion: Eight weeks swimming significantly improved the myocardial interstitial fibrosis in rats with type II diabetes, and protected the myocardial from injury.

Author's address Sport Science College of Beijing Sport University, Beijing, 100084

Key word type II diabetes; swimming training; myocardial interstitial fibrosis; COL I; COL III

糖尿病(diabetes mellitus,DM)作为一种全身代谢性疾病,可导致全身多个器官和系统出现病变,其中以心脏并发症最为多见,是DM患者死亡的主要原因^[1-2]。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)由Rubler等^[3]首次提出,它是一种独立的心肌病变,且与冠心病、高血压性心脏病、瓣膜疾病无关的特异性原发的糖尿病心肌病变。DCM的病理特征为心肌肥大、间质纤维化和心肌的凋亡,主要表现为心脏舒张和收缩功能障碍,最终出现心力衰竭^[4-5]。近年研究表明,糖尿病心肌病心肌肥厚及心肌纤维化最终导致终末期的心衰已经成为DCM死亡的主要原因。心肌间质纤维化(myocardial interstitial fibrosis,MIF)是指心肌细胞外基质(ECM)沉积增多,主要是I/III型胶原比例失调、排列不规则,造成心肌僵硬,顺应性下降,以致左室心肌舒缩功能障碍,最终引发心律失常、心力衰竭,甚至心脏性猝死^[6-7]。有研究表明^[8],高血糖可以促进心肌组织I、III型胶原纤维的表达,从而引起心肌肥厚及间质纤维化。

运动疗法对治疗2型糖尿病的长期益处目前已经得到公认^[9]。已有的研究表明,运动可以改善糖尿病患者的糖脂代谢^[10],可以增加胰岛素敏感性^[11],可以抑制细胞凋亡的发展^[12],可以使胰岛素抵抗大鼠心肌a-MHC比例增加和心肌胶原减少^[13]。而对于运动是否可以改善糖尿病心肌病大鼠心肌间质纤维化从而延缓糖尿病心肌病的发展,目前还鲜见报

道。本研究旨在观察有氧运动对2型糖尿病大鼠心肌结构及心肌组织COL I和COL III等的影响,探讨8周游泳运动对2型糖尿病大鼠心肌间质纤维化的保护作用,为运动改善糖尿病心肌病的发生发展提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 2型糖尿病大鼠模型建立及动物分组

健康雄性8周龄SPF级Wistar大鼠45只,体重200—230g,由四川大学实验动物中心提供【SCXK(川)2013-026】。大鼠适应性喂养1周后开始造模。随机抽取32只作为实验组(D组)以高糖高脂饲料(10%猪油,20%蔗糖,2.5%胆固醇,1%胆酸钠,66.5%普通饲料)喂养7周以诱导胰岛素抵抗,其余13只大鼠作为正常组(N组)以常规饲料喂养。高糖高脂饮食7周后,空腹12h,按30mg/kg(将STZ溶于0.1mol/L,pH为4.2的枸橼酸缓冲液中)体重的剂量一次性腹腔注射链脲佐菌素(Streptozotocin,STZ,美国Sigma公司),72h后尾静脉采血,监测非禁食血糖>16.7mmol/L者为造模成功,正常大鼠注射等体积的枸橼酸缓冲液。在高糖高脂喂养过程中死亡5只,共有20只大鼠建模成功,建模成功率为62.5%。将正常大鼠和造模成功的大鼠随机分为4组,空白对照组(C组,n=7)、单纯运动组(CE组,n=6)、糖尿病对照组(DM组,n=10)、糖尿病运动组(DME组,n=10)。

7周高糖高脂膳食期间所有动物每天称重,造模成功后所有大鼠每周称重一次。每天观察大鼠一般情况,并在造模成功后第4周末,禁食不禁水12h,尾静脉取血抽检空腹血糖情况。

1.2 运动方案

CE组和DME组大鼠采用改进的Ploug训练方案,无负重游泳。将D组大鼠STZ注射72h后及N组大鼠枸橼酸缓冲液注射72h后的时间定义为基线时间,成模后先进行2次适应性游泳训练,每次10min。训练程序为每周训练6d,第1周前3天训练时间分别为20min、30min和45min,第4天起每天持续游泳60min,共训练8周。

1.3 动物取材

最后一次运动结束后,禁食但不禁水12h,称重,尾静脉取血(测试FBG)后即刻腹腔注射10%水合氯醛溶液(按3.5ml/kg注射)麻醉大鼠,眶后取血,制备血清,置于-80℃冰箱中保存待测。同时,摘取心脏,称重。取左心室心肌组织200mg,匀浆,离心,取上清。并取部分左心室心肌组织0.5cm×0.5cm,放入装有4%多聚甲醛的EP管中固定,常规石蜡包埋、切片,行常规HE染色和Masson染色。

1.4 指标测试

FBG采用氧化酶法测定,仪器采用美国强生稳豪倍易型血糖仪和强生稳豪倍易型血糖试纸;FINS、心肌组织COL I和COL III采用双位点夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒由美国R&D公司生产;胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)根据FBG和FINS值计算,计算公式为: $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。HE染色观察心肌形态学变化及Masson染色观察大鼠心肌间质胶原纤维分布,用OLYMPUS BX50型光学显微镜观察并拍照。

1.5 统计学分析

所有测试结果均采用均数±标准差来表示,组间数据比较采用SPSS 17.0软件多因素单因变量方差分析(Univariate法)进行统计,组内差异比较采用配对t检测进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异具有显著性, $P < 0.01$ 为差异具有非常显著性。

2 结果

2.1 大鼠一般情况

运动干预期间,在确保实验环境的温度、湿度、通风等条件适宜并无菌的前提下,由于糖尿病并发症导致死亡、操作疏忽导致大鼠溺亡等原因,最终参与本实验统计的有效样本量为:C组、CE组、DM组、DME组分别为6只、5只、7只、6只,以下实验数据均按有效样本量统计。

糖尿病大鼠毛发干枯,懒惰喜睡,生长缓慢,攻击行为增强,并出现典型的“三多一少”症状,个别大鼠出现尾部溃烂现象。

2.2 各组大鼠运动干预前后血糖变化

如图1所示,7周高脂饲料喂养+STZ注射后大鼠血糖非常显著升高($P < 0.01$);8周游泳运动干预使糖尿病大鼠血糖显著降低($P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠运动干预前后空腹血清胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)变化

如图2和3所示,7周高脂饲料喂养后,实验组大鼠FINS水平显著升高($P < 0.05$),HOMA-IR指数非常显著升高($P < 0.01$),诱导出胰岛素抵抗;8周游泳运动干预后,糖尿病大鼠FINS水平显著降低($P < 0.05$),DME组HOMA-IR指数显著低于DM组($P < 0.05$)。

2.4 运动干预对糖尿病大鼠体重(BW)、心脏相对重量(HW/BW)的影响

如图4所示,8周游泳运动干预后,与C组和CE组相比,DM组和DME组大鼠体重仍显著降低($P < 0.05$)。

如图5所示,DM组大鼠HW/BW值非常显著高于C组和CE组($P < 0.01$),DME组大鼠HW/BW值显著高于C组($P < 0.05$)。

2.5 大鼠心肌组织Masson染色观察结果

图1 各组大鼠运动前后血糖比较

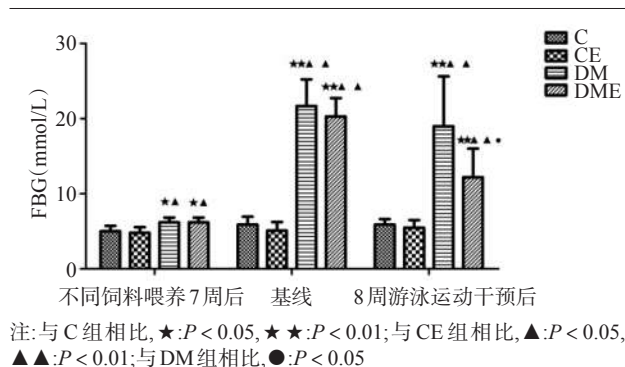
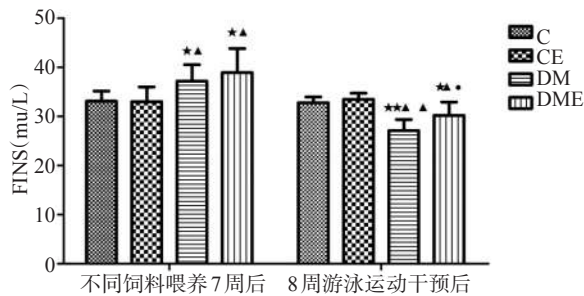
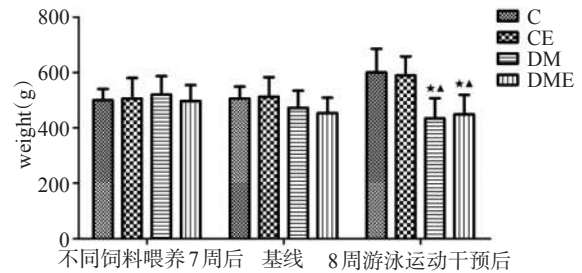


图2 各组大鼠运动前后FINS比较



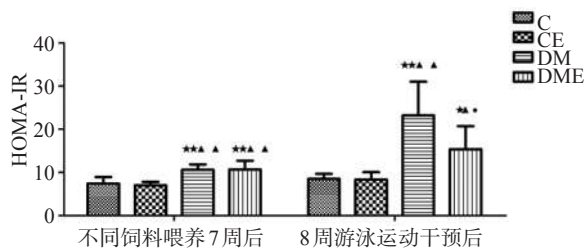
Note: Compare to C, ★: $P < 0.05$, ★★: $P < 0.01$; Compare to CE, ▲: $P < 0.05$; Compare to DM, ●: $P < 0.05$

图4 各组大鼠运动前后体重比较



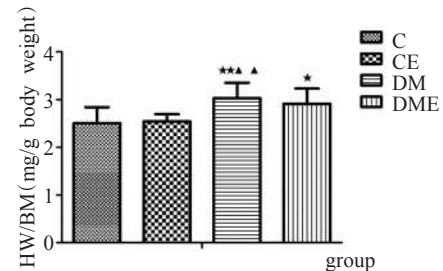
注: 与C组相比, ★: $P < 0.05$, ★★: $P < 0.01$; 与CE组相比, ▲: $P < 0.05$, ▲▲: $P < 0.01$; 与DM组相比, ●: $P < 0.05$

图3 各组大鼠运动前后HOMA-IR指数比较



注: 与C组相比, ★: $P < 0.05$, ★★: $P < 0.01$; 与CE组相比, ▲: $P < 0.05$, ▲▲: $P < 0.01$; 与DM组相比, ●: $P < 0.05$

图5 各组大鼠运动干预8周后HW/BW值比较



注: 与C组相比, ★: $P < 0.05$, ★★: $P < 0.01$; 与CE组相比, ▲: $P < 0.05$; 与DM组相比, ●: $P < 0.05$

C组和CE组(图6—7所示)可见心肌间质胶原纤维增生不明显,走向正常,呈现正常的心肌细胞结构形态;DM组(图8所示)可见心肌间质胶原纤维重度增生,纤维走向改变,排列紊乱,心肌细胞水肿、变性;DME组(图9所示)可见心肌间质胶原纤维增生减轻,纤维走向趋于正常,但仍可见水肿。

2.6 大鼠心肌组织HE染色观察结果

C组和CE组(图10—11所示)可见心肌细胞排列规则,轻度水肿、出血,肌束间隙正常,呈现正常的心肌细胞结构形态;DM组(图12所示)可见心肌纤维断裂、坏死,纤维组织增生严重,局部炎性细胞浸润,心肌细胞排列紊乱,水肿明显,变性严重,间质充血;DME组(图13所示)可见心肌纤维组织增生有所改善,心肌细胞排列相对规则,心肌退行性改变减轻,但仍可见心肌局部细胞水肿、出血。

2.7 运动干预对各组大鼠心肌组织I型胶原纤维(COL I)含量、Ⅲ型胶原纤维(COL Ⅲ)含量的影响

如表1所示,建模8周后,C组和CE组大鼠心肌组织COL I和COL Ⅲ无显著差异($P > 0.05$);DM组

表1 运动干预后各组大鼠心肌组织COL I和COL Ⅲ含量变化 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/g}$)

组别	例数	COL I	COL Ⅲ
空白对照组(C组)	6	147.6±14.50	134.6±41.05
单纯运动组(CE组)	5	78.2±57.52	141.8±27.10
糖尿病对照组(DE组)	7	252.9±72.78 ^{①②}	171.7±40.07
糖尿病运动组(DME组)	6	144.1±30.48 ^③	152.7±68.67

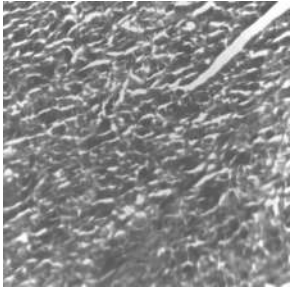
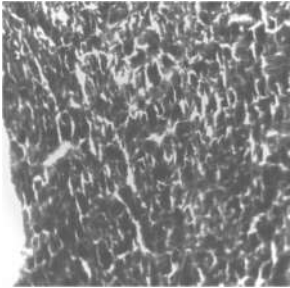
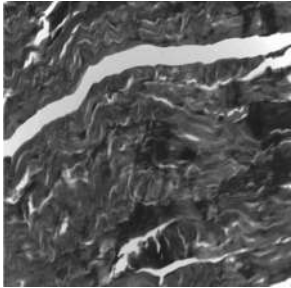
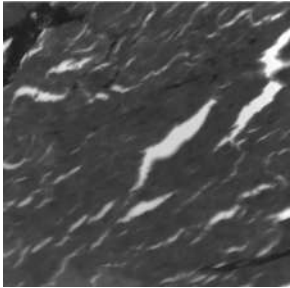
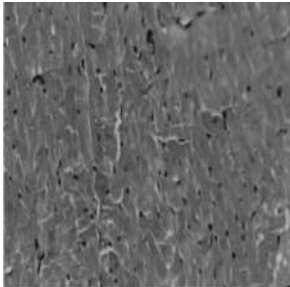
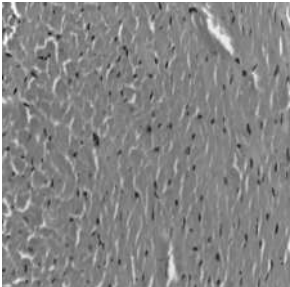
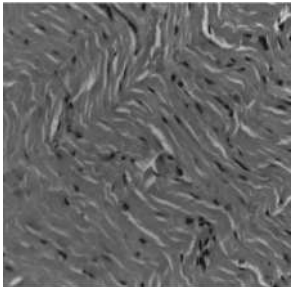
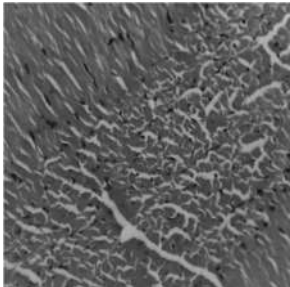
注: 与C组比较,① $P < 0.05$;与CE组比较,② $P < 0.01$;与DM组比较,③ $P < 0.05$

大鼠心肌组织COL I显著高于C组($P < 0.05$),非常显著高于CE组($P < 0.01$);DME组大鼠心肌组织COL I显著低于DM组($P < 0.05$)。DM组和DME组大鼠心肌组织COL Ⅲ高于C组和CE组但无显著性($P > 0.05$),DME组大鼠心肌组织COL Ⅲ低于DM组但无显著性差异($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 2型糖尿病大鼠心肌间质纤维化模型构建

本研究发现,采用高糖高脂膳食7周后实验组

图6 C组心肌组织胶原沉积情况(Masson染色,×400) 	图7 CE组心肌组织胶原沉积情况(Masson染色,×400) 	图8 DM组心肌组织胶原沉积情况(Masson染色,×400) 	图9 DME组心肌组织胶原沉积情况(Masson染色,×400) 
图10 C组心肌组织光学形态(HE染色,×400) 	图11 CE组心肌组织光学形态(HE染色,×400) 	图12 DM组心肌组织光学形态(HE染色,×400) 	图13 DME组心肌组织光学形态(HE染色,×400) 

大鼠出现胰岛素抵抗,再联合一次性小剂量腹腔注射STZ构建的2型糖尿病大鼠模型,具有典型的2型糖尿病症状,大鼠出现明显的“三多一少”症状,并出现明显的消瘦、毛发无光泽、精神萎靡,反应迟钝,攻击性强,且在整个实验过程中,实验组大鼠均保持血糖高水平状态,且无高血糖自发缓解现象发生,符合2型糖尿病的发病进程。结合Masson染色和HE染色结果,我们认为此2型糖尿病大鼠伴随心肌间质纤维化的模型构建是成功的。

3.2 8周游泳运动干预对糖尿病大鼠FBG和FINS的影响

2型糖尿病是一种常见的全身代谢障碍疾病,其主要的发病机制是胰岛素抵抗(IR)和胰岛β细胞功能受损^[14]。临床上常用FBG和FINS作为2型糖尿病最直接的检测指标。生理状态时,FINS能够促进体内葡萄糖的代谢和转运,当FINS分泌不足或受体敏感性降低时,会导致机体糖代谢紊乱,从而诱发高血糖。吴昊等^[15]研究发现运动干预对糖尿病大鼠血清胰岛素分泌和血糖的控制都有良好的效果。规

律运动可以降低血糖的机制,多数研究认为是运动可以改善胰岛素抵抗,提高外周组织对胰岛素的敏感性^[16]。吴亚文等^[17]的研究通过直接测定糖尿病大鼠胰腺组织胰岛素水平和观察胰腺病理形态,发现规律有氧运动干预后,血清和胰腺组织胰岛素水平均显著高于糖尿病安静组,运动干预组胰岛形态部分恢复,该研究组认为,运动可能对胰岛功能发挥了直接的保护作用,规律运动对糖尿病血糖的控制不仅仅在于提高外周组织胰岛素敏感性,而且可以直接提高胰岛β细胞的分泌能力。本实验结果发现,8周游泳运动可以有效地改善糖尿病大鼠高血糖症状和提高FINS含量,即提高了胰岛β细胞的分泌能力,但仍未达到正常大鼠FINS水平,说明规律有氧运动虽然不能完全恢复胰岛功能,但对于改善胰岛素抵抗,增加胰岛素分泌是有效的,这与前人的研究是一致的。

3.3 8周游泳运动干预对糖尿病大鼠BW、HW/BW及心肌形态的影响

随着糖尿病病情的发展,大鼠出现明显的消瘦

状态。已有研究表明,运动可以减缓糖尿病大鼠体重下降的现象^[18]。本实验中,我们所选用的大鼠在正式进入实验前,体重水平相当。造模后运动干预8周,DM组和DME组大鼠体重呈进行性下降并出现消瘦,说明8周的游泳运动还不足以逆转糖尿病大鼠体重下降的现象。

HW/BW值可间接反映大鼠心肌肥厚程度,研究表明,糖尿病大鼠较正常组大鼠HW/BW值明显增大,出现心肌肥厚的现象,影响心脏结构和功能^[19]。在本研究中,造模成功8周后,糖尿病大鼠HW/BW值非常显著高于空白对照组和单纯运动组,说明2型糖尿病造成大鼠心肌组织出现显著性肥厚,8周运动干预有降低HW/BW趋势,但还不足以从宏观上改善糖尿病大鼠心肌的肥厚现象。大鼠心脏形态学检测发现,2型糖尿病大鼠出现间质胶原纤维增生和纤维组织增生等,8周运动干预使2型糖尿病大鼠心肌纤维化程度减弱。

3.4 8周游泳运动干预对糖尿病大鼠心肌组织COL I、COL III含量的影响

心肌是由心肌细胞和细胞外间质(extracellular matrix,ECM)构成^[20],ECM重构是导致糖尿病心脏功能紊乱的重要原因^[21],ECM的主要成分是胶原纤维,其次还有少量的弹性纤维、纤连蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)等^[22],因此胶原重构是糖尿病心脏病心肌间质重构的重要组成部分。大量研究证实,当糖尿病心脏出现明显肥厚时,心肌间质内已出现大量胶原纤维增多现象。心肌胶原纤维以I型胶原纤维(COL I)和III型胶原纤维(COL III)为主,其中I型占心肌总胶原纤维的80%以上,III型占11%^[23-24]。COL I主要形成粗纤维,其抗拉强度高,但伸展性和回弹性能小,决定心肌收缩和舒张的僵硬程度;COL III主要形成细纤维,其伸展性和弹性好,可扩张性强^[25]。糖尿病心肌间质纤维化主要表现为成纤维细胞数量增加,心肌间质胶原增多,I/III型胶原比例失调、排列不规则,造成心肌僵硬,顺应性下降,而引起左室舒缩功能障碍^[4-5]。心肌胶原主要由心肌成纤维细胞产生和分泌,张琳等^[26]通过原代培养心肌成纤维细胞,计数发现与正常大鼠相比,糖尿病大鼠心肌成纤维细胞增殖速度明显加快, $\alpha 1(I)$ 前胶原的mRNA和蛋白表达显著高于正常大鼠,由此认为心

肌成纤维细胞在DCM心肌纤维化病变中发挥重要作用。生理情况下,心肌间质胶原的合成和降解保持动态平衡^[6],而病理情况下动态平衡被破坏,已有的研究表明,适宜规律的有氧运动可以减轻肥胖大鼠和IR大鼠心肌胶原的增多,缓解纤维化,保护心脏功能^[13,27]。

本实验研究结果显示:8周的运动干预后,CE组心肌组织COL I含量略低于C组,但差异不显著,说明8周的运动干预对正常大鼠心肌间质不会产生病理影响;DM组心肌组织COL I含量显著高于C组,非常显著高于CE组,说明随着糖尿病病程的发展,糖尿病大鼠心肌已经发生严重损害,结合Masson染色切片,发现此时心肌间质胶原大量沉积,且胶原纤维排列紊乱。胶原蛋白(I和III型)堆积是心脏产生心肌纤维化的特征^[6]。DME组心肌组织COL I含量显著低于DM组,与C组、CE组差异不大,Masson染色观察DME组胶原堆积少于DM组,纤维排列相对较规则,我们推测8周规律有氧运动可降低心肌胶原含量,改善心肌纤维化和保护心脏功能。心肌组织COL III含量DM组表现为轻度升高,但各组大鼠两两比较,均无显著性差异,分析其原因,首先本实验样本量较小,可能导致统计误差,其次推测可能因为心肌组织COL III在心肌本身分布量较低,运动干预对其含量变化并不敏感,故结果差异性不大。这提示有氧运动降低2型糖尿病大鼠心肌纤维化程度,其中对COL I更为有效。

4 结论

8周游泳运动明显改善2型糖尿病大鼠心肌间质纤维化程度,对大鼠心肌损伤具有保护作用。

参考文献

- [1] Kanamori H, Takemura G, Goto K, et al. Autophagic adaptations in diabetic cardiomyopathy differ between type 1 and type 2 diabetes[J]. *Autophagy*,2015,11(7):1146—1160.
- [2] Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects[J]. *Rev Endocr Metab Disord*,2010,11(1):31—39.
- [3] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. *Am J Cardiol*,1972,30(6):595—602.
- [4] Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy:

- pathophysiology and clinical features[J]. Heart Fail Rev,2013, 18(2):149—166.
- [5] Battiprolu PK, Gillette TG, Wang ZV, et al. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and therapeutic targets[J]. Drug Discov Today Dis Mech,2010,7(2):e135—e143.
- [6] Istratoaie O, Ofiteru AM, Nicola GC, et al. Myocardial interstitial fibrosis - histological and immunohistochemical aspects [J]. Rom J Morphol Embryol,2015,56(4):1473—1480.
- [7] Heymans S, Gonzalez A, Pizard A, et al. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential[J]. Eur J Heart Fail,2015,17(8):764—771.
- [8] Zhao J, Randive R, Stewart JA. Molecular mechanisms of AGE/RAGE-mediated fibrosis in the diabetic heart[J]. World J Diabetes,2014,5(6):860—867.
- [9] 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(3):683—688.
- [10] Dela F, Prats C, Helge J. Exercise interventions to prevent and manage type 2 diabetes: physiological mechanisms[J]. Med Sport Sci,2014,60:36—37.
- [11] Nassis GP, Papantakou K, Skenderi K, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls[J]. Metabolism,2005,54(11):1472—1479.
- [12] 招少枫,江钟立,王磊. 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[J]. 中国康复医学杂志,2006,(05): 393—397.
- [13] 叶颖. 运动对胰岛素抵抗大鼠心肌 MHC 及 I 型和 III 型胶原的影响[D]. 上海体育学院,2010.
- [14] Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk[J]. Curr Atheroscler Rep,2014, 16(7):419.
- [15] 吴昊,黎健冰,冯美云. 钒盐补充与耐力训练干预对糖尿病大鼠代谢的影响[J]. 中国运动医学杂志,2005,(01):44—50.
- [16] Kourtoglou GI. Insulin therapy and exercise[J]. Diabetes Res Clin Pract,2011,93 Suppl 1:S73—S77.
- [17] 吴亚文,江钟立,李红卫,等. 运动训练对糖尿病大鼠胰岛形态和 β 细胞功能的影响[J]. 中国康复医学杂志,2009,(06):518-522.
- [18] 王湧涛,景志强,张钧. 运动对糖尿病大鼠 LPL 和 HL 影响的研究[J]. 北京体育大学学报,2008,(01):47—49.
- [19] 李涛. 有氧运动和膳食控制对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响[D]. 扬州大学,2010.
- [20] Sullivan KE, Black LD. The role of cardiac fibroblasts in extracellular matrix-mediated signaling during normal and pathological cardiac development[J]. J Biomech Eng,2013, 135(7):71001.
- [21] Wang X, McLennan SV, Allen TJ, et al. Adverse effects of high glucose and free fatty acid on cardiomyocytes are mediated by connective tissue growth factor[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2009,297(6):C1490—C1500.
- [22] 赵冰,王庆志,文小军,等. 不同运动负荷大鼠心肌胶原纤维形态学变化特征的电镜观察[J]. 北京体育大学学报,2008,(10): 1365—1367.
- [23] Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network[J]. J Am Coll Cardiol,1989,13(7): 1637—1652.
- [24] Chalikias GK, Tziakas DN. Biomarkers of the extracellular matrix and of collagen fragments[J]. Clin Chim Acta,2015, 443:39—47.
- [25] 王友华,田振军,凌风东. 运动训练对大鼠房室结 I、III 型胶原纤维组织结构及 MMP-13 表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2009,(02):167—171.
- [26] 张琳,周丽诺,沈稚舟,等. 成纤维细胞在糖尿病心肌纤维化病变中的作用[J]. 复旦学报(医学版),2002,(05):399—402.
- [27] 李钢. 饮食和运动干预对高脂饮食性肥胖大鼠心肌间质胶原纤维的影响[J]. 北京体育大学学报,2011,(03):59—63.