

有氧运动对 2 型糖尿病大鼠羰基应激的调节及保护作用

沈志祥^{1,2}, 孟萌³, 刘翠鲜⁴

(1. 上海市同仁医院康复科, 上海 200336; 2. 上海交通大学医学院附属同仁医院康复科, 上海 200336;
3. 杭州市江干区卫生监督所, 浙江 杭州 310004; 4. 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

摘要:目的 研究有氧运动对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠羰基应激与抗羰基应激指标的影响, 探讨 T2DM 运动康复作用。方法 8 周龄雄性 SD 大鼠 4 周高糖高脂饮食后, 应用链脲佐菌素诱导建立大鼠 T2DM 模型。将 30 只造模成功的 T2DM 大鼠随机分成 3 组($n=10$): T2DM 组、T2DM 加低强度运动组(T2DML)和 T2DM 加中强度运动组(T2DMM)。运动组实施运动方案。10 只 8 周龄雄性 SD 大鼠为正常对照组(NC 组)。测定实验大鼠血浆丙二醛(MDA)、晚期糖基化终产物(AGEs)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)和褪黑素(MT)。结果 T2DM 组血糖、MDA、AGEs 水平均显著高于 NC 组($P<0.01$), SOD 活性、GSH 和 MT 水平显著低于 NC 组($P<0.01$)。与 T2DM 组相比, T2DML 组和 T2DMM 组的血糖、MDA 和 AGEs 水平均显著下降, SOD 活性、GSH 和 MT 水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 有氧运动降低 T2DM 大鼠羰基应激毒性作用, 提高抗羰基应激的保护能力, 有助于改善 T2DM 大鼠内环境, 发挥预防和康复治疗作用。

关键词: 2 型糖尿病; 有氧运动; 羰基应激; 褪黑素; 大鼠

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-3882(2017)09-0595-03

Effects of aerobic exercise on carbonyl stress in type 2 diabetic rats

SHEN Zhixiang^{1,2}, MENG Meng³, LIU Cuixian⁴

(1. Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200336, China;
2. Department of Rehabilitation, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336;
3. Health Supervision Institute of Jianggan District, Hangzhou, Zhejiang 310004;
4. School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438)

Abstract: **Objective** To evaluate the effects of aerobic exercise on carbonyl stress and anti-carbonyl capability in type 2 diabetic rats, and to discuss the rehabilitation function of aerobic exercise. **Methods** A rat model of type 2 diabetes was established using streptozotocin and high-glucose-high-fat diet. These rats were randomly divided into three groups ($n=10$): type 2 diabetes (T2DM), and low- and moderate-intensity exercise (T2DML and T2DMM). The exercise groups followed corresponding exercise protocols. Meanwhile, another 10 age-matched rats were set as a control (NC). The levels of plasma malondialdehyde (MDA), advanced glycation end products (AGEs), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH) and melatonin (MT) were detected. **Results** Compared with the NC group, the T2DM group showed remarkably increases in the levels of plasma glucose, MDA and AGEs but marked decreases in SOD activities, GSH and MT levels. Compared with the T2DM group, both the T2DML and T2DMM groups produced remarkably increases in the levels of plasma glucose, MDA and AGEs but marked decreases in SOD activities, GSH and MT levels ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusions** Aerobic exercise may reduce the toxic effects due to carbonyl stress and enhance the abilities against carbonyl stress, which is beneficial to improve homeostasis and prevention and treatment of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes; aerobic exercise; carbonyl stress; melatonin; rats

羰基应激是体内活性羰基化合物大量增生的状态。2 型糖尿病(T2DM)呈过度羰基应激状态, 而抗羰基应激能力降低, 极易导致组织损伤, 促进糖尿病

及其并发症的形成与发展^[1]。因此减轻羰基应激损伤, 提高抗羰基应激能力, 是糖尿病及其并发症防治的重要策略。有氧运动是 T2DM 防治的一种有效

管理方法,但其运动康复作用仍有待进一步探究。本文以高糖高脂饮食加小剂量链脲佐菌素诱导建立的 T2DM 大鼠模型为研究对象,研究不同强度有氧运动对 T2DM 大鼠血糖、胰岛素敏感性和抗糖基化终产物(AGEs)的影响,为探讨 T2DM 的运动康复机制提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物建模与分组 选取 52 只 8 周龄健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,由第二军医大学实验动物中心提供[动物合格证:SCXK(沪)2002-0006],按随机数字表法分成正常对照组(NC 组,10 只)和制模组(42 只)。T2DM 大鼠模型制作^[2]:将 42 只制模组大鼠给予高糖、高脂和高能量饲料喂养 4 周后,一次性腹腔注射链脲佐菌素 30 mg/kg,连续 3 天测定空腹血糖 3 次,血糖均值达 16.7 mmol/L 及以上者,视为 T2DM 大鼠建模成功^[2]。选取 30 只建模成功的 T2DM 大鼠,按随机数字表法分成 T2DM 组、T2DM 加低强度运动组(T2DML 组)和 T2DM 加中强度运动组(T2DMM 组),每组 10 只。

1.2 运动方案 选择运动方式为跑台训练。实验前,运动各组大鼠进行 3 天适应性训练,依据运动适宜理论,参照 Bedford 运动方案^[3-5],确定本实验运动方案。运动强度:跑台坡度为 0°,T2DML 组的跑台速度为 12 m/min, T2DMM 组的跑台速度为 20

m/min;每周运动训练 6 天,60 min/d,共运动训练 8 周^[6]。

1.3 样本采集与处理 运动实验结束,各组实验大鼠在禁食 24 h 后取样。10% 水合氯醛腹腔注射麻醉状态条件下,取全血 1~1.5 ml,肝素抗凝,轻轻摇匀后,在 2~8℃ 下 1 000 r/min 离心 30 min,取上清液,于 -20℃ 冰箱保存待检。采用硫代巴比妥酸(TBA)法测定丙二醛(MDA),ELISA 法测定晚期糖基化终产物(AGEs)和褪黑素(MT),酶标法测定超氧化物歧化酶(SOD),比色法测定谷胱甘肽(GSH)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,实验前后自身比较采用独立样本 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析。*P* < 0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 有氧运动对 T2DM 大鼠血糖和糖基化终产物的影响 与 NC 组比较,T2DM 组血糖、MDA、AGEs 水平均显著升高(*P* < 0.01);与 T2DM 组相比,T2DML 组血糖、MDA 和 AGEs 水平均显著下降,T2DMM 组血糖和 MDA 水平显著降低(*P* < 0.05)。T2DML 组与 T2DMM 组比较,以上指标差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 有氧运动对 T2DM 大鼠血糖、MDA 和 AGEs 的影响(*n* = 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	血糖(mmol/L)	MDA (μmol/L)	AGEs (μg/L)
NC 组	7.56 ± 1.97	4.21 ± 0.42	102.29 ± 17.20
T2DM 组	26.09 ± 6.59**	5.21 ± 0.69**	140.82 ± 15.72**
T2DML 组	12.98 ± 4.86**	4.25 ± 0.41*	116.74 ± 20.09*
T2DMM 组	13.57 ± 2.68**	4.63 ± 0.37*	135.04 ± 13.73**

与 NC 组比较:***P* < 0.01;与 T2DM 组比较:**P* < 0.05

2.2 有氧运动对 T2DM 大鼠抗糖基化终产物能力的影响 与 NC 组比较,T2DM 组的 SOD 活性、GSH 和 MT 水平均显著降低(*P* < 0.01);与 T2DM 组比较,

T2DML 组和 T2DMM 组的 SOD 活性、GSH 和 MT 水平均显著升高(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 运动对 T2DM 大鼠 SOD、GSH 和 MT 水平的影响(*n* = 10, $\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(kU/L)	GSH(mg/L)	MT(ng/L)
NC 组	153.51 ± 13.98	7.47 ± 1.14	4.19 ± 0.21
T2DM 组	109.85 ± 29.20**	5.99 ± 1.02**	3.87 ± 0.15**
T2DML 组	151.62 ± 11.20*	7.44 ± 0.90*	4.16 ± 0.33*
T2DMM 组	132.56 ± 8.86*	7.18 ± 1.23*	4.11 ± 0.19*

与 NC 组比较:***P* < 0.01;与 T2DM 组比较:**P* < 0.05

3 讨论

3.1 T2DM 羰基应激失衡 羰基应激包括氧化应激和非酶糖基化两大生物化学反应。T2DM 羰基应激失衡,表现为人体氧化应激产物和糖基化终末产物的大量增加,组织损伤加重,而人体对抗羰基应激损害的防御功能,即由 SOD 和 GSH 等抗氧化酶组成的氧化防御系统,以及由 MT、肝脏羰基脱氢酶以及单核巨噬细胞等组成的毒性羰基清除系统,却严重受损,功能低下。从本研究结果来看,T2DM 大鼠的血糖异常升高,氧化应激产物 MDA 和糖基化终末产物 AGEs 水平显著升高,而抗羰基应激指标 SOD、GSH 和 MT 水平显著降低。这与前人研究结果一致,其机制可能包括:高血糖、胰岛素抵抗、胰岛素不足、糖脂代谢异常等病理生理因素,氧化应激促进 AGEs 形成与发展,而 AGEs 又进一步诱导氧化应激,彼此相互影响,参与组织炎症反应的恶性循环过程,导致组织器官损伤及功能障碍,促进 T2DM 及其并发症的形成与发展^[7]。

3.2 有氧运动对 T2DM 大鼠血糖及羰基应激的调节作用 从本研究结果来看,与 T2DM 组相比,低强度和中强度运动组的血糖显著降低,羰基应激指标 MDA 和 AGEs 显著降低,抗羰基应激指标 SOD、GSH 和 MT 均显著升高。有氧运动对高血糖的影响与羰基应激指标具有同向变化趋势。MT 升高可能是有氧运动刺激机体 MT 的合成和释放的结果^[8]。本研究结果表明有氧运动有助于稳定血糖水平,降低羰基应激状态,对 T2DM 大鼠羰基应激失衡的病理生理过程产生逆转与修复作用。有氧运动的降血糖作用,是运动增加胰岛素敏感性,提高葡萄糖的转运与利用的结果。

运动生理学研究表明,剧烈运动促进自由基的生成,而抗氧化能力下降,易导致运动性疲劳与组织损伤;长期有氧运动训练,有助于提高抗氧化酶活性,促进体内氧化与抗氧化系统的平衡,提高机体防御功能^[9-10]。一方面,运动的降糖效应有利于减轻机体非酶糖基化反应,减少 AGEs 生成,进而减轻伴随的氧化应激反应,降低 MDA 水平;另一方面,有氧运动提高 SOD、GSH 等抗氧化酶活性,提高 MT 水平发挥其抗氧化作用,导致 MDA 和 AGEs 的双降,

有利于降低羰基应激损伤对糖尿病的负面效应。

综上所述,有氧运动可有效稳定血糖水平,减轻 T2DM 大鼠羰基毒性损害,并通过提高抗羰基应激能力,阻断炎症反应的恶性循环,减轻与逆转 T2DM 病理过程,改善内环境,促进组织器官修复,发挥保护作用。这有助于阐述 T2DM 运动康复机制(羰基应激调节与保护作用),对 T2DM 及其并发症的预防和康复治疗具有指导作用。

参考文献:

- [1] Yamagishi S, Maeda S, Matsui T, et al. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011,46(1):1-9.
- [2] 李爱卿,王志慧,赵跃武. 高糖高脂饲料诱导 II 型糖尿病大鼠模型[J]. *临床医药实践杂志*, 2005,14(2):130-131.
- [3] Booth FW, Laye MJ, Spangenburg EE. Gold standards for scientists who are conducting animal-based exercise studies [J]. *J Appl Physiol*, 2010,108(1):219-221.
- [4] Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, et al. Experimental guidelines for studies designed to investigate the impact of antioxidant supplementation on exercise performance [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2010,20(1):2-14.
- [5] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures [J]. *J Appl Physiol*, 1979,47(6):1278-1283.
- [6] Copp SW, Hageman KS, Behnke BJ, et al. Effects of Type II diabetes on exercising skeletal muscle blood flow in the rat [J]. *J Appl Physiol*, 2010,109(6):1347-1353.
- [7] Goh SY, Cooper ME. Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(4):1143-1152.
- [8] Carr DB, Reppert SM, Bullen B, et al. Plasma melatonin increases during exercise in women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981,53(1):224-225.
- [9] Bloomer RJ, Davis PG, Consitt LA, et al. Plasma protein carbonyl response to increasing exercise duration in aerobically trained men and women [J]. *Int J Sports Med*, 2007,28(1):21-25.
- [10] Lamprecht M, Greilberger JF, Schwaberg G, et al. Single bouts of exercise affect albumin redox state and carbonyl groups on plasma protein of trained men in a workload-dependent manner [J]. *J Appl Physiol*, 2008,104(6):1611-1617.

收稿日期:2017-03-31 修回日期:2017-09-05

本文编辑:吴进