

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.012

不同强度的体育运动对糖尿病大鼠骨密度及骨代谢的影响*

姜小芬¹ 石小鹏² 陈望东³ 沙建定⁴ 郭宏焘¹ 刘冉¹ 张伟^{4△}

(1 延安大学 陕西 延安 716000; 2 第四军医大学附属西京医院 陕西 西安 710032; 3 瑞泉中学 陕西 渭南 714000;

4 第四军医大学军事预防医学系军事体育教研室 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨运动强度对糖尿病大鼠骨密度及骨代谢的影响,为糖尿病骨质疏松的预防和治疗提供实验依据。方法:采用一次性腹腔注射链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型,随机分为糖尿病对照组、小强度运动组(10 m/min)、中强度运动组(20 m/min)和高强度运动组(30 m/min)。分别于运动前后测定各组大鼠的血糖、骨密度、血清骨钙素(BGP)、碱性磷酸化酶(AKP)、血钙(S-Ca)及血磷(S-P)含量。结果:运动组大鼠血糖均低于训练前和对照组($P<0.05$)。小强度运动组和高强度运动组大鼠骨密度低于对照组,中强度运动组大鼠骨密度显著高于对照组、小强度运动组和高强度运动组($P<0.05$);小强度运动组与高强度运动组大鼠骨密度无显著性差异($P>0.05$)。运动组大鼠 BGP 和 S-P 显著升高, AKP 下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。小强度运动组和高强度运动组大鼠 S-Ca 无显著变化($P>0.05$);中强度运动组大鼠 S-Ca 显著升高,且高于小强度运动组和高强度运动组($P<0.05$)。结论:运动强度对骨密度和骨代谢有一定影响,采取适当的体育运动可提高血清骨钙素含量,改善骨代谢状况,有利于糖尿病骨质疏松症的预防。

关键词: 骨密度;骨代谢;糖尿病;运动强度

中图分类号:Q95-3;R687.1;R87 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)09-1651-03

Effects of Physical Exercise with Different Intensity on the Mineral Density and Metabolism of Bone in Diabetic Rats*

JIANG Xiao-fen¹, SHI Xiao-peng², CHEN Wang-dong³, SHA Jian-ding⁴, GUO Hong-tao¹, LIU Ran¹, ZHANG Wei^{4△}

(1 Yanan University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China; 2 First Affiliated Hospital to the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 3 Ruiquan High School, Weinan, Shaanxi, 714000, China; 4 Military Sports Teaching and Research Section of Department of Military Preventive Medicine, the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of exercise intensity on bone density and metabolism in diabetic rats in order to provide evidence for prevention and treatment of diabetic osteoporosis. **Methods:** The animal models were established by intraperitoneal injection with streptozotocin chain and randomly divided into the diabetic control group, low intensity group (10 m/min), moderate intensity group (20 m/min) and high intensity group (30 m/min). Then the blood glucose, mineral density and osteocalcin in serum of rats were detected before and after exercise. **Results:** Blood glucose of rats in the exercise groups were lower than before ($P<0.05$). Bone density of low intensity group and high intensity group were lower than that of the control group ($P<0.05$). The bone density of moderate intensity group were significantly higher than those of the other three groups ($P<0.05$); There was no significant difference between the low intensity group and high intensity group about bone mineral density and the S-Ca ($P>0.05$). The BGP and S-P of rats in the exercise groups significantly increased, and the AKP decreased with statistically significant differences ($P<0.05$); The S-Ca of moderate intensity group increased significantly which was higher than those of the other three groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Exercise intensity has effect on diabetic bone mineral density and bone metabolism, and take proper physical exercise can increase the serum osteocalcin content, improve the bone metabolism and prevent the diabetic osteoporosis.

Key words: Bone density; Bone metabolism; Diabetes; Exercise intensity

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R687.1; R87 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1651-03

前言

糖尿病(Diabetes)是一种以高血糖为主要特征的机体代谢

紊乱综合症,长期持续的高血糖状态会导致人体各个组织发生慢性损害或功能障碍,特别是骨组织功能结构异常及骨代谢紊乱^[1,2]。糖尿病已成为严重危害人类健康的疾病,且近年来的发

* 基金项目:陕西省教育科学“十二五”规划课题(SGH13316)

作者简介:姜小芬(1980-),讲师,研究方向:传统体育文化、运动训练及运动外伤等

△ 通讯作者:张伟, E-mail: laohushanshang@163.com

(收稿日期:2014-10-23 接受日期:2014-11-20)

病率持续增高^[3]。目前,糖尿病的治疗主要以口服降糖类药物为主,但长期服药产生的剂量依赖性会使患者体重增加,骨密度降低、骨代谢异常,引起骨质疏松症等并发症^[4]。因此,选择一种安全有效的治疗方案是改善糖尿病患者生存质量的关键。

近年来,运动疗法以其安全、有效等特点被广泛应用于临床治疗中,并且该方法的有效性已在骨关节损伤、颅脑创伤及睡眠障碍等多种疾病的康复治疗中得到了证实^[5-8]。为了探索运动对糖尿病性骨质疏松的预防作用,本研究对糖尿病大鼠采取不同强度的跑台训练,分析运动强度对骨密度及骨代谢的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物、试剂及主要仪器

健康 SD 雄性大鼠 20 只(8 周龄,20 g)由第四军医大学实验动物中心提供。双能 X 线骨密度仪(LUNARDPX,美国通用公司);利舒坦血糖试纸(FreeStyle,美国 TheraSense 公司);动物跑台(DSPT202 型,西安生物工程公司);链脲佐菌素(Streptozotocin STZ,美国 Sigma 公司);试剂盒产于芬兰 Orion Diagnostics 公司;全自动电化学发光分析仪(Cobas 6000,美国 Sigma 公司)。

1.2 实验分组及动物模型制备

20 只健康雄性 SD 大鼠,禁食 12 h,采用一次性腹腔注射链脲佐菌素(浓度为 1% 的 STZ 溶液,30 mg/kg)的方法建立糖尿病大鼠模型,常规饲养 72 h 后静脉采血,测定血糖,血糖值 ≥ 16.7 mmol 视为造模成功。将造模成功的 16 只大鼠分为糖尿病对照组、小强度运动组、中强度运动组和高强度运动组,每组 4 只。

1.3 跑台训练方案

采用跑台有氧运动训练,实验组大鼠进行 3 天适应性训练,强度逐渐增加。参照 Bedford 运动方案^[9],将运动强度定为 10 m/min,20 m/min 和 30 m/min。每天训练 60 min,以 6 天为 1 个周期,每周期结束后休息 1 天,共进行 8 个周期。对照组大鼠常规喂养,不进行训练。

1.4 骨密度与骨代谢的测定

各组大鼠禁食 24 h 后处死,取双侧股骨、腰椎 L2~L4、股骨颈、Ward 三角及股骨粗隆,常规处理后以纱布包裹并标号,置于 -20℃ 冰箱中保存。利用美国通用公司生产的 LUNARD-PX 双能 X 线骨密度仪,根据 Archimedes law 阿基米德定律测定骨密度^[10],骨密度 = 骨湿重 / 骨体积(骨体积 = 骨湿重 / 水的密度)。采用免疫酶联法(ELISA)测试大鼠血清骨钙素(Bone gla protein, BGP),利用 RT-1904C 型半自动生化分析仪测试血清碱性磷酸化酶(AKP)、血钙(S-Ca)、血磷(S-P),操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件分析,计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同强度跑台训练对糖尿病大鼠血糖水平的影响

参加跑台训练的三组大鼠的血糖水平均低于训练前和对

照组大鼠,差异具有统计学意义($P < 0.05$);跑台训练小强度运动组、中强度运动组和高强度运动组大鼠的血糖水平随训练强度的增加而递减,中强度运动组大鼠血糖水平下降幅度较为明显($P < 0.05$)。见图 1。

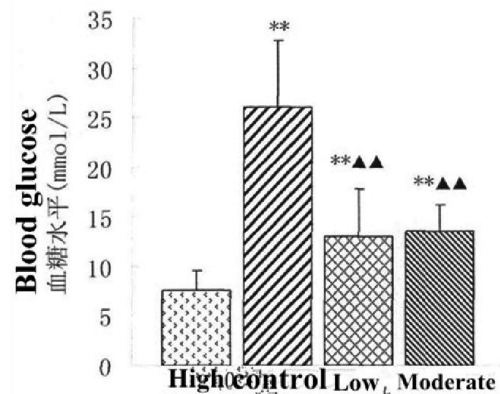


图 1 糖尿病大鼠训练前后血糖水平的变化情况

Fig. 1 Level changes of blood glucose of rats in different groups

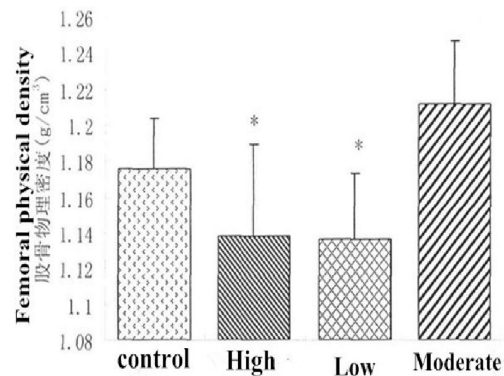


图 2 糖尿病大鼠训练前后骨密度值的变化情况

Fig. 2 Changes of femoral physical density of rats in different groups

2.2 不同强度跑台训练对糖尿病大鼠骨密度的影响

与对照组相比较,小强度运动组和高强度运动组大鼠的骨密度显著降低($P < 0.05$),中强度运动组大鼠的骨密度显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与小强度运动组和高强度运动组相比,中强度运动组大鼠的骨密度显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);小强度运动组与高强度运动组之间比较无明显差异($P > 0.05$)。见图 2。

2.3 不同强度跑台训练对糖尿病大鼠骨代谢的影响

与对照组比较,参加跑台训练的三组糖尿病大鼠的 BGP 和 S-P 水平显著升高,AKP 活性下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。小强度运动组和高强度运动组大鼠的 S-Ca 含量无显著变化($P > 0.05$),中强度运动组大鼠 S-Ca 含量则显著升高,且高于小强度运动组和高强度运动组($P < 0.05$)。对照组大鼠各项指标无明显变化($P > 0.05$)。见表 1。

3 讨论

糖尿病的本质为代谢疾病群,其主要特征是血糖水平慢性升高,伴随病程进展,导致眼、肾及心脏等多脏器发生功能性损

表 1 不同强度跑台训练对糖尿病大鼠骨代谢的影响

Table 1 Effects of treadmill running at different intensity on the bone metabolism of rats with diabetes

	BGP (ng/L)		S-P (U/L)		AKP (mmol/L)		S-Ca (mmol/L)	
Control group	5.70± 0.74	---	287.25± 6.54	---	3.47± 0.79	---	5.76± 1.11	---
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Low intensity	5.65± 0.87	8.28± 1.63	261.82± 6.44	307.57± 6.77	3.27± 0.67	2.52± 0.71	6.33± 1.18	6.60± 1.50
Moderate intensity	5.55± 0.79	8.39± 1.44	280.79± 6.05	306.81± 6.26	3.42± 0.52	2.37± 0.69	7.54± 1.24	8.55± 1.80
High intensity	5.72± 0.64	8.60± 1.97	286.86± 6.95	310.53± 6.55	3.89± 0.89	2.46± 0.88	7.61± 1.06	7.80± 1.34

害或衰竭。据调查,糖尿病患者发生骨质疏松的几率逐年递增,严重影响糖尿病患者的生存质量^[1]。因此,采取有效的方式预防糖尿病性骨质疏松是至关重要的。近年来,运动对疾病的防治作用方面的研究越来越多,大量研究表明适当的体育运动可以改善糖尿病的病情,有利于骨的代谢和重构^[12-14]。结合本研究,我们发现参加跑台训练的三组大鼠的血糖水平均低于训练前和对照组大鼠,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果说明,一定强度的跑台运动能够降低糖尿病大鼠的血糖水平。这是由于运动增加了机体的能量消耗,加速肌肉组织对体内葡萄糖的摄取和利用,促使肝细胞胰岛素受体恢复正常水平,抑制胰岛素抵抗,纠正糖代谢紊乱。

骨代谢过程反映破骨细胞与成骨细胞的活动及骨基质、骨矿物质的变化。成骨细胞含有丰富的碱性磷酸酶,参与骨的钙化,对骨重建起重要作用^[15]。大量研究表明,糖尿病患者持续的高糖状态极易引发骨质疏松症,而骨质疏松可以使碱性磷酸酶释放,从而引起血清碱性磷酸酶的活力升高^[16-18]。骨钙素是成骨细胞合成分泌的非胶原蛋白,血清骨钙素水平与骨内骨钙素含量呈正相关,骨钙素是评价骨更新的敏感指标。因此,血清骨钙素含量的测定能够反映成骨细胞的活性。钙和磷是骨矿物质的主要成分,钙磷失调对骨重建过程产生重要影响。血钙、磷的变化与糖尿病的病程密切相关,糖尿病病情进展可造成大量钙、磷及微量元素的代谢紊乱。因此,测定糖尿病患者机体的血钙和血磷含量对评价骨代谢具有重要意义。

糖尿病的高糖状态使机体胰岛 β 细胞受到破坏,引起胰岛素缺乏或胰岛素受体缺陷,成骨细胞的活性降低,其合成和分泌骨钙素的能力随之降低,血清骨钙素的水平也降低。而在本研究中,与糖尿病对照组大鼠相比较,参加跑台运动的三组糖尿病大鼠的 BGP 和 S-P 水平显著升高,AKP 活性下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果说明,运动可以改善糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的功能,促进胰岛素分泌,减轻胰岛素抵抗,改善成骨细胞活性,增加骨钙素含量,削弱骨钙素对骨形成的补偿作用,进而降低血清中碱性磷酸酶的含量。

若作用于骨的运动负荷低于或高于骨的适应性改变的范围就会影响骨代谢和骨重建。相关研究表明,运动不足或运动过量均可引起骨量减少、骨密度降低,进而削弱骨代谢的调节作用^[19]。本研究中,小强度运动组和高强度运动组大鼠的 S-Ca 含量无显著变化($P>0.05$),但中强度运动组大鼠 S-Ca 含量则显著升高,且高于小强度运动组和高强度运动组($P<0.05$)。结果说明,适当强度的跑台运动对糖尿病大鼠血钙和磷的含量无明显影响,而高强度运动则可能导致糖尿病大鼠机体各项功能失调,影响骨代谢和骨重建,甚至引起应力性骨损伤。因此,我们

认为对于糖尿病的运动治疗要采取适当的强度。适宜强度的体育运动可以改善胰岛素抵抗状况,增强胰岛素活性,对于糖尿病及其并发症的预防和治疗具有积极的作用^[20]。

综上所述,适当强度的体育运动对糖尿病性骨质疏松症具有预防和康复作用,不仅促进骨钙的吸收和利用,而且有利于骨的沉积。

参考文献(References)

- [1] 翁锡全, 徐国琴, 林文强, 等. 不同运动强度对糖尿病大鼠血清骨代谢生化指标的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2009, 05: 522-525
Weng Xi-quan, Xu Guo-qin, Lin Wen-tao, et al. Effects of Treadmill Exercise with Different Intensities on Serum Bone Metabolic Biochemical Indicators of Rats with Diabetes Mellitus [J]. Chinese Journal of Sports Medicine, 2009, 05: 522-525
- [2] Broskey NT, Gregg C, Boss A, et al. Skeletal muscle mitochondria in the elderly: effects of physical fitness and exercise training [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(5): 1852-1861
- [3] Hamilton CJ, Jamal SA, Beck TJ, et al. Evidence for impaired skeletal load adaptation among Canadian women with type 2 diabetes mellitus: insight into the BMD and bone fragility paradox [J]. Metabolism, 2013, 62(10): 1401-1405
- [4] Wang L, Duan G, Lu Y, et al. The effect of simvastatin on glucose homeostasis in streptozotocin induced type 2 diabetic rats [J]. J Diabetes Res, 2013, 20(13): 274-286
- [5] Lisio M, Baker JM, Parise G. Exercise promotes bone marrow cell survival and recipient reconstitution post-bone marrow transplantation, which is associated with increased survival [J]. Exp Hematol, 2013, 41(2): 143-154
- [6] Scott JP, Sale C, Greeves JP, et al. Effect of fasting versus feeding on the bone metabolic response to running [J]. Bone, 2012, 51 (6): 990-999
- [7] Braun TP, Orwoll B, Zhu X, et al. Regulation of lean mass, bone mass, and exercise tolerance by the central melanocortin system [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e42183
- [8] Clansey AC, Hanlon M, Wallace ES, et al. Effects of fatigue on running mechanics associated with tibial stress fracture risk [J]. Med Sci Sports Exerc, 2012, 44(10): 1917-1923
- [9] Tian Y, Zhao J, Zhao B, et al. The ratio of sTfR/ferritin is associated with the expression level of TfR in rat bone marrow cells after endurance exercise[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 147(1-3): 261-266
- [10] Baur A, Henkel J, Bloch W, et al. Effect of exercise on bone and articular cartilage in heterozygous manganese superoxide dismutase (SOD2) deficient mice[J]. Free Radic Res, 2011, 45(5): 550-558

- Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249
- [6] Zhao P, Dai M, Chen W, et al. Cancer trends in China [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(4): 281-285
- [7] Legate KR, Wickström SA, Fassler R. Genetic and cell biological analysis of integrin outside-in signaling [J]. Genes Dev, 2009, 23(4): 397-418
- [8] Xu GK, Yang C, Du J, et al. Integrin activation and internalization mediated by extracellular matrix elasticity: a biomechanical model [J]. J Biomech, 2014, 47(6): 1479-1484
- [9] Jean C, Gravelle P, Fournie JJ, et al. Influence of stress on extracellular matrix and integrin biology[J]. Oncogene, 2011, 30(24): 2697-2706
- [10] Jülich D, Mould AP, Koper E, et al. Control of extracellular matrix assembly along tissue boundaries via Integrin and Eph/Ephrin signaling[J]. Development, 2009, 136(17): 2913-2921
- [11] Ohlund D, Franklin O, Lundberg E, et al. Type IV collagen stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration, and inhibits apoptosis through an autocrine loop[J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 154
- [12] 向小芳, 杨桂芳, 杨倩, 等. 整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 和血管内皮生长因子在结肠直肠癌中的表达及临床意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(2): 199-201
- Xiang Xiao-fang, Yang Gui-fang, Yang Qian, et al. Expression and clinical significance of $\alpha 5 \beta 1$ -integrin and vascular endothelial growth factor in colorectal carcinoma tissue [J]. Chin J Exp Surg, 2012, 29(2): 199-201
- [13] 杨再新, 王占平, 杨莉, 等. 整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 在膀胱移行细胞癌中的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志, 2007, 24(8): 947-948
- Yang Zai-xin, Wang Zhan-ping, Yang Li, et al. Expression of integrin $\alpha 6 \beta 4$ in bladder carcinoma and its implication[J]. Chin J Exp Surg, 2007, 24(8): 947-948
- [14] Bachmann IM, Ladstein RG, Straume O, et al. Tumor necrosis is associated with increased $\alpha v \beta 3$ integrin expression and poor prognosis in nodular cutaneous melanomas[J]. BMC Cancer, 2008, 8: 362
- [15] Wong NC, Mueller BM, Barbas CF, et al. αv integrins mediate adhesion and migration of breast carcinoma cell lines [J]. Clin Exp Metastasis, 1998, 16(1): 50-61
- [16] Hsu A, Esmali B, Hayek B, et al. Analysis of αv integrin protein expression in human eyelid and periorbital squamous cell carcinomas [J]. J Cutan Pathol, 2011, 38(7): 570-575
- [17] Cui R, Takahashi F, Ohashi R, et al. Abrogation of the interaction between osteopontin and $\alpha v \beta 3$ integrin reduces tumor growth of human lung cancer cells in mice [J]. Lung Cancer, 2007, 57(3): 302-310
- [18] Lu JG, Li Y, Li L, et al. Overexpression of osteopontin and integrin αv in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas associated with differentiation and metastasis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(11): 1613-1618
- [19] Weis SM, Cheresh DA. αv integrins in angiogenesis and cancer[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011, 1(1): a006478
- [20] Wang AG, Yen MY, Hsu WM, et al. Induction of vitronectin and integrin $\alpha v \beta 3$ in the retina after optic nerve injury[J]. Mol Vis, 2006, 12: 76-84

(上接第 1653 页)

- [11] Chen Y, Wang S, Bu S, et al. Treadmill training prevents bone loss by inhibition of PPAR expression but not promoting of Runx2 expression in ovariectomized rats [J]. Eur J Appl Physiol, 2011, 111(8): 1759-1767
- [12] Daans M, Luyten FP, Lories RJ. GDF5 deficiency in mice is associated with instability-driven joint damage, gait and subchondral bone changes[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(1): 208-213
- [13] Brisby H, Wei AQ, Molloy T, et al. The effect of running exercise on intervertebral disc extracellular matrix production in a rat Model[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(15): 1429-1436
- [14] Scott JP, Sale C, Greeves JP, et al. The effect of training status on the metabolic response of bone to an acute bout of exhaustive treadmill running[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8): 3918-3925
- [15] Liu Z, Aronson J, Wahl EC, et al. A novel rat model for the study of deficits in bone formation in type-2 diabetes [J]. Acta Orthop, 2007, 78(1): 46-55
- [16] Miazgowski T, Pynka S, Noworyta-Zietara M, et al. Bone mineral density and hip structural analysis in type 1 diabetic men [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(1): 123-127
- [17] Melling CW, Gris  KN, Hasilo CP, et al. A model of poorly controlled type 1 Diabetes Mellitus and its treatment with aerobic exercise training[J]. Diabetes Metab, 2013, 39(3): 226-235
- [18] R el A, Sheehy O, Rahme E, et al. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab, 2008, 34(3): 193-205
- [19] Krinner A, Zscharnack M, Bader A, et al. Impact of oxygen environment on mesenchymal stem cell expansion and chondrogenic differentiation[J]. Cell Prolif, 2009, 42(4): 471-484
- [20] 赵剑. 有氧运动对 2 型糖尿病大鼠骨密度和骨生物力学指标的影响[D]. 上海体育学院, 2010
- Zhao Jian. Intensive Insulin Therapy and Bone Mineral Density in Type 1 Diabetes Mellitus [D]. Shanghai Physical Education College, 2010