

跑台运动训练对 II 型糖尿病大鼠骨生物力学性能的影响

沈志祥 孟萌 刘翠鲜 赵剑 刘宇春 孙圣婴

【摘要】目的 研究不同强度跑台运动训练对 II 型糖尿病大鼠骨生物力学性能的影响及运动对 II 型糖尿病的骨康复作用。**方法** 选取 52 只 8 周龄健康雄性 SD 大鼠,按随机数字表法分成正常对照组(10 只)和 II 型糖尿病造模组(42 只)。造模组采用高脂高糖高能量饮食加小剂量链脲佐菌素方法制备 II 型糖尿病大鼠模型,取 30 只成功造模大鼠,按随机数字表法分为 II 型糖尿病组、小强度运动组和中强度运动组,每组 10 只。运动组按不同运动强度实施 8 周运动方案。采用材料力学测试仪测定股骨最大载荷、最大应力、模量和能量。**结果** ①正常对照组实验前和实验后的血糖水平分别为 (7.34 ± 2.19) mmol/L 和 (7.56 ± 1.97) mmol/L;造模成功后(运动实验前),II 型糖尿病组、小强度运动组和中强度运动组的血糖水平分别为 (28.16 ± 5.87) 、 (27.91 ± 6.15) 和 (28.25 ± 6.46) mmol/L,组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但较正常对照组均有显著升高($P < 0.01$)。运动实验后,II 型糖尿病组、小强度运动组和中强度运动组的血糖水平分别为 (26.09 ± 6.59) 、 (12.98 ± 4.86) 和 (13.57 ± 2.68) mmol/L,仍较正常对照组显著升高($P < 0.01$);与 II 型糖尿病组比较,小强度运动组和中强度运动组的血糖水平显著降低($P < 0.01$)。②跑台运动训练后,II 型糖尿病组大鼠的最大载荷 (148.5 ± 17.8) N 和能量 (51.4 ± 13.7) mJ,显著低于正常对照组 [(192.3 ± 43.4) N、 (82.0 ± 30.8) mJ] ($P < 0.01$);小强度运动组大鼠的最大载荷 (165.4 ± 21.5) N 和能量 (62.3 ± 14.3) mJ,亦明显低于正常对照组($P < 0.05$)。小强度运动组和中强度运动组的最大应力和模量显著升高($P < 0.05$)。与 II 型糖尿病组比较,小强度运动组的最大载荷、最大应力和模量显著升高($P < 0.05$);中强度运动组最大载荷 (184.1 ± 26.6) N、最大应力 (163.2 ± 14.4) MPa 和能量 (83.6 ± 30.0) mJ,均较 II 型糖尿病组升高更为显著($P < 0.05$)。与小强度运动组比较,中强度运动组的最大载荷和能量均明显升高($P < 0.05$)。**结论** II 型糖尿病大鼠的骨生物力学性能低于正常,跑台运动训练可以明显改善 II 型糖尿病大鼠的骨生物力学性能。

【关键词】 有氧运动; 糖尿病; 生物力学; 运动强度

Effects of treadmill exercise training on biomechanical properties of bone in a rat model of type 2 diabetes

SHEN Zhi-xiang*, MENG Meng, LIU Cui-xian, ZHAO Jian, LIU Yu-chun, SUN Sheng-ying. * Department of Rehabilitation Medicine, Shanghai Third People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201999, China

Corresponding author: MENG Meng, Email: shenzhixiang@126.com

【Abstract】 Objective To study the influence of different intensities of treadmill exercise training on bone biomechanical properties and the bone healing in type 2 diabetic model rats. **Methods** Fifty-two healthy 8-month-old male Sprague-Dawley rats were randomly divided into a control group ($n = 10$) and a type 2 diabetic model group ($n = 42$). Type 2 diabetes was modeled in rats of the model group by feeding feedstuff containing high glucose, fat and energy food for 4 weeks, followed by a single intra-abdominal injection of streptozotocin. Thirty model rats were then randomized into 3 subgroups; type 2 diabetes group, a mild exercise group and a moderate exercise group. Different intensities of treadmill training protocols was administered accordingly for 8 weeks. The biomechanical indices of the femur bone including maximum load and stress, module and energy was measured with mechanical testing instrument. **Results** Compared with the control group, both maximum load and energy were decreased significantly in type 2 diabetes group [(148.5 ± 17.8) N vs (192.3 ± 43.4) N] for maximum load, and (51.38 ± 13.7) mJ vs (82.0 ± 30.8) mJ for maximum stress] ($P < 0.05, P < 0.01$). Compared with the type 2 diabetes group, maximum

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.10.001

基金项目:上海市教委科技创新项目(10YS144)

作者单位:201999 上海,上海交通大学医学院附属第三人民医院康复医学科(沈志祥);上海市宝山区体育局(孟萌);上海体育学院运动科学学院(刘翠鲜、赵剑、刘宇春、孙圣婴)

通信作者:孟萌,Email: shenzhixiang@126.com

load and stress were increased significantly in the mild and moderate exercise groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Maximum load and energy were improved more in the moderate exercise group than in the mild exercise group [(184.1 ± 26.6)N vs (165.4 ± 21.5)N for maximum load and (83.59 ± 29.96)mJ vs (62.33 ± 14.32)mJ for maximum stress] ($P < 0.05$). **Conclusions** A significant decrease of the bone biomechanical properties was observed in rats with experimental type 2 diabetes, which could be alleviated by treadmill exercise training.

【Key words】 Aerobic exercise; Type 2 diabetes; Biomechanical; Exercise intensity

II 型糖尿病常伴随骨代谢异常,可发生不同程度的骨量减少,甚至骨质疏松,易罹患骨折,因此,改善患者骨的结构和功能,已成为 II 型糖尿病骨并发症防治的重要内容与优先策略。运动是 II 型糖尿病和骨质疏松防治重要的康复方式,由于运动方式及不同部位的骨骼对运动力学负荷的反应存在差异,导致运动对骨代谢及骨生物力学性能影响作用的结论尚存不同,相关的运动康复机制有待阐明^[1]。本实验采用高糖高脂高能量饮食加小剂量链脲佐菌素诱导建立 II 型糖尿病大鼠模型,研究和探讨了不同强度跑台运动训练对 II 型糖尿病大鼠股骨生物力学性能的影响及运动对 II 型糖尿病退变骨康复的作用机制。

对象与方法

一、II 型糖尿病大鼠建模与分组

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(10 只)和制模组(42 只)。

II 型糖尿病大鼠模型制作^[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,1 次性腹腔注射链脲佐菌素 30 mg/kg 体重,连续 3 d 测定空腹血糖 3 次,血糖均值达 16.7 mmol/L 及以上者,视为 II 型糖尿病大鼠制模成功^[2]。选取 30 只制模成功的 II 型糖尿病大鼠,按随机数字表法分成 II 型糖尿病组、小强度运动组和中强度运动组,每组 10 只。

二、运动方案

本研究选择运动方式为跑台训练。实验前,运动各组大鼠进行 3 d 适应性训练,依据运动适宜理论并参照 Bedford 运动方案^[3-5],确定本实验运动方案。运动强度:大鼠跑台坡度为 0°,小强度运动组的跑台速度为 12 m/min,中强度运动组的跑台速度为 20 m/min;每周运动训练 6 d,60 min/d,共运动训练 8 周^[6]。

正常对照组和 II 型糖尿病组同期观察,常规饲养,无运动方案。

三、样本采集与处理

血糖测定:各组实验大鼠于实验前一日和实验结束次日分别尾静脉采血,应用库仑电量法,使用利舒坦血糖仪(美国雅培公司)测定血糖。

骨样本制备与测定:各组实验大鼠在实验结束,禁

食 24 h 后处死取样。10% 水合氯醛腹腔注射麻醉状态条件下,取实验大鼠双侧股骨,剔净后置于 -20 °C 冰箱中保存待测。应用三点弯曲试验原理,采用材料力学测试仪(Instron5543,美国)测定骨生物力学指标。检测条件:环境温度为 23 °C,湿度为 60%,下降速度为 10 mm/min。测量指标^[1]:最大载荷(骨骼所能承受的极限载荷值,反映骨所能抵抗的外力)、最大应力(体现骨的韧性及抵抗外力作用的能力)、模量(骨材料力学特性,反映骨抗形变能力)和能量(骨骼断裂前吸收外力所做的功,反映骨抗骨折的能力),由复旦大学放射医学研究所检测完成。II 型糖尿病组和中强度运动组各有 1 只实验大鼠的检测数据不全,故予剔除。

四、统计学处理

采用 SPSS 13.0 版软件包进行统计学处理,实验结果与检测指标以($\bar{x} \pm s$)表示,实验前后自我比较采用独立样本 *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。

结 果

一、跑台运动训练对 II 型糖尿病大鼠血糖水平的影响

正常对照组实验前和实验后的血糖水平差异无统计学意义($P > 0.05$);造模成功后(运动实验前),II 型糖尿病组、小强度运动组和中强度运动组的血糖水平较正常对照组均有显著升高($P < 0.01$),且组间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。运动实验后,II 型糖尿病组、小强度运动组和中强度运动组的血糖水平仍较正常对照组显著升高($P < 0.01$);与 II 型糖尿病组比较,小强度运动组和中强度运动组的血糖水平显著降低($P < 0.01$)。详见表 1。

表 1 各组大鼠实验前后血糖水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	实验前	实验后
正常对照组	10	7.34 ± 2.19	7.56 ± 1.97
II 型糖尿病组	10	28.16 ± 5.87 ^a	26.09 ± 6.59 ^a
小强度运动组	10	27.91 ± 6.15 ^a	12.98 ± 4.86 ^{ab}
中强度运动组	10	28.25 ± 6.46 ^a	13.57 ± 2.68 ^{ab}

注:与正常对照组同时间点比较,^a $P < 0.01$;与 II 型糖尿病组实验后比较,^b $P < 0.01$

二、跑台运动训练对 II 型糖尿病大鼠骨生物力学指标的影响

跑台运动训练后, II 型糖尿病组大鼠的最大载荷和能量均显著低于正常对照组 ($P < 0.01$)。小强度运动组大鼠的最大载荷和能量亦明显低于正常对照组 ($P < 0.05$)。小强度运动组和中强度运动组的最大应力和模量显著升高 ($P < 0.05$)。与 II 型糖尿病组比较,小强度运动组的最大载荷、最大应力和模量显著升高 ($P < 0.05$);中强度运动组的最大载荷、最大应力和能量均较 II 型糖尿病组升高更为显著 ($P < 0.05$)。与小强度运动组比较,中强度运动组的最大载荷和能量均明显升高 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 各组大鼠股骨生物力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	最大载荷 (N)	最大应力 (MPa)	模量 (GPa)	能量 (mJ)
正常对照组	10	192.3 ± 43.4	142.9 ± 40.2	4.3 ± 1.4	82.0 ± 30.8
II 型糖尿病组	9	148.5 ± 17.8 ^a	141.6 ± 27.2	5.0 ± 1.4	51.4 ± 13.7 ^a
小强度运动组	10	165.4 ± 21.5 ^{bc}	165.8 ± 30.1 ^{bc}	5.8 ± 1.3 ^{ac}	62.3 ± 14.3 ^b
中强度运动组	9	184.1 ± 26.6 ^{de}	163.2 ± 14.4 ^{bc}	5.1 ± 0.8 ^b	83.6 ± 30.0 ^{de}

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与 II 型糖尿病组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与小强度运动组比较,^e $P < 0.05$

讨 论

一、II 型糖尿病大鼠血糖与骨生物力学性能

II 型糖尿病血糖升高或控制不良均可导致各种急、慢性并发症,两者间存在明显相关性^[7]。研究表明,高血糖在糖尿病骨代谢紊乱中具有重要作用,促进糖尿病性骨质疏松症的形成与发展,并影响骨生物力学性能,可表现为骨量减少、骨密度和骨生物力学性能降低^[8]。本研究结果显示,II 型糖尿病组大鼠血糖水平显著高于正常对照组,并表现为多种骨生物力学指标异常,其中最大载荷和能量低于正常对照组,这与前人研究结果一致^[8]。本研究结果还显示,II 型糖尿病大鼠股骨骨密度与骨生物力学性能均呈下降性变化,所测最大载荷为正常组值的 77%,能量仅为正常组值的 63%。结合相关股骨骨密度研究结果^[9],这反映出 II 型糖尿病大鼠股骨承受外力负荷的能力和吸收外力抗骨折的能力均显著下降,这与 II 型糖尿病易伴发骨质疏松症,发生骨折的危险显著升高的研究结论相一致。

正常健康人餐后血糖升高,高糖饮食等一过性的血糖升高可能并不影响骨代谢,长期慢性血糖升高或控制不良,才可能是促进 II 型糖尿病骨结构和生物力学性能改变的重要原因之一。其可能机制包括高血糖-晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)途径,是成骨细胞与破骨细胞动态失衡的结果。长期慢性高血糖促进骨组织 AGEs 的形成。一方面,AGEs 抑制成骨细胞表型的表达和增殖分化,促进成骨细胞凋亡,阻抑骨形成过程,促进骨吸

收而导致骨强度降低^[10-12];另一方面,AGEs 与其受体相结合,通过核因子- κ B 途径,导致白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子表达增加,提高了破骨细胞的活性,导致成骨细胞与破骨细胞动态失衡;骨吸收相对增加,骨形成作用降低,骨重建受阻,可引起骨量丢失与骨质退化^[10,12-13];此外,高血糖状态还可抑制钙吸收,刺激破骨细胞增殖,抑制骨化过程,影响骨骼结构^[14]。

二、不同强度跑台运动训练对 II 型糖尿病大鼠血糖和股骨生物力学性能的影响

运动对血糖的影响与运动方式和运动强度有关。本研究结果显示,小强度运动组和中强度运动组血糖水平均显著低于 II 型糖尿病组。血糖降低并保持稳定可能是运动组骨生物力学性能改善的重要因素之一。运动对骨代谢和骨生物力学性能的影响,可因运动方式与运动强度的差异而表现不同,相同运动形式、运动强度,也可因运动对象的年龄差异而表现不同,运动对不同性质的骨(密质骨、松质骨)、不同部位的骨(颅骨、椎骨、四肢)的影响作用也存在显著差异^[15-17]。本研究结果显示,与 II 型糖尿病组比较,小强度运动组和中强度运动组均能显著改善股骨的最大载荷和最大应力,对模量与能量指标的影响趋势相同,但程度上存在差异,这说明中强度和小强度的有氧运动均能有效地改善骨生物力学性能,中强度运动组的能量指标绝对值还优于正常对照组,虽组间比较未见差异,但运动对这些骨生物力学性能的改善和促进作用是肯定的。本研究结果还显示,中强度运动组的最大载荷和能量明显优于小强度运动组,这可能是运动强度差异的结果,这与先前有关运动对去势雌性大鼠(绝经后骨质疏松症模型)和老年小鼠(老年性骨质疏松症模型)的研究结果相一致^[18-19]。

本研究造模成功后,由于各组大鼠 8 周的干预措施不同,运动与不运动以及不同强度运动的差异,实验大鼠骨生物力学性能也产生显著差异,这种差异有 II 型糖尿病自身变化的作用(II 型糖尿病组与正常对照组比较),也有运动与否以及运动强度不同的影响(II 型糖尿病组与小强度、中强度运动组分别比较)。本研究结果显示,II 型糖尿病组骨生物力学性能最差,说明 II 型糖尿病是其骨生物力学性能变化的基础;中、小强度运动组优于 II 型糖尿病组,说明运动有助于预防或减缓骨生物力学性能退变,而中强度运动组优于小强度运动组,则说明运动的影响可能既包括运动对骨生物力学性能退变的预防作用,也包括运动对退变骨生物力学性能的促进作用。这可能是实验动物及其骨组织对环境(运动等)适应的结果。运动客观上起到了保持骨量或减缓骨量丢失的作用,这也可能是运动对 II 型糖尿病退变骨康复作用的重要机制。

综上所述, II 型糖尿病大鼠的骨生物力学性能低于正常, 跑台运动训练可改善 II 型糖尿病大鼠骨生物力学性能, 这对 II 型糖尿病骨并发症的预防与康复治疗都具有积极意义。

参 考 文 献

- [1] 梁鸿, 郑陆, 阎守扶, 等. 运动对骨形态结构、骨密度和骨生物力学特征的影响. 首都体育学院学报, 2009, 21: 202-204.
- [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. 临床医药实践杂志, 2005, 14: 130.
- [3] Booth FW, Laye MJ, Spangenburg EE. Gold standards for scientists who are conducting animal-based exercise studies. J Appl Physiol, 2010, 108: 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. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2010, 20: 2-14.
- [5] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. J Appl Physiol, 1979, 47: 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 Appl Physiol, 2010, 109: 1347-1353.
- [7] 潘长玉. II 型糖尿病血糖控制的意义及实践. 国外医学: 内分泌学分册, 2003, 23: 228-230.
- [8] 李涛, 郭洪敏, 聂志奎, 等. 糖基化终末产物在糖尿病大鼠骨质疏松中的作用及阿司匹林干预性观察. 济宁医学院学报, 2010, 33: 82-84.
- [9] 沈志祥, 刘翠鲜, 郑洁皎, 等. 跑台运动训练对 II 型糖尿病大鼠股骨骨密度的影响. 徐州医学院学报, 2011, 31: 53-55.
- [10] Reed MJ, Meszaros K, Entes LJ, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. Metabolism, 2000, 49: 1390-1394.
- [11] 李健, 郭洪敏, 聂志奎, 等. II 型糖尿病大鼠血清 AGEs 与骨代谢相关性分析. 济宁医学院学报, 2008, 31: 15-18.
- [12] 张丽萍, 荣海钦, 季虹, 等. II 型糖尿病模型 GK 大鼠骨形态学和生物力学特点观察. 中国实验动物学报, 2008, 16: 361-365.
- [13] Fueger PT, Bracy DP, Malabanan CM, et al. Hexokinase II overexpression improves exercise-stimulated but not insulin-stimulated muscle glucose uptake in high-fat-fed C57BL/6J mice. Diabetes, 2004, 53: 306-314.
- [14] Balint E, Szabo P, Marshall CF. Sprague Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization. Bone, 2001, 28: 21-28.
- [15] Huang TH, Lin SC, Chang FL, et al. Effects of different exercise modes on mineralization, structure, and biomechanical properties of growing bone. J Appl Physiol, 2003, 95: 300-307.
- [16] Lane NW. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194: S3-S11.
- [17] Wolman RL. ABC of sports medicine. Osteoporosis and exercises. BMJ, 1994, 309: 400-403.
- [18] 陈柏龄, 黎艺强, 李佛保, 等. 运动与雌激素对去卵巢大鼠股骨骨密度及生物力学性能的影响. 中国运动医学杂志, 2009, 28: 657-659.
- [19] 沈志祥, 刘翠鲜. 运动对老年小鼠骨代谢及生物力学指标的影响. 中国体育科技, 2006, 42: 140-143.

(修回日期: 2013-09-20)

(本文编辑: 汪 玲)

· 外刊摘英 ·

Statin toxicity with macrolide coprescription

BACKGROUND AND OBJECTIVE The U. S. Food and Drug Administration has recently issued cautions concerning the interaction between statins and the co-administration of CYP3A4 inhibitors, including erythromycin and clarithromycin. This study was designed to characterize the risk for statin toxicity in an elderly sample with such co-prescriptions.

METHODS This retrospective, cohort study collected data from four, linked national Canadian databases of adults older than age 65 years. The databases include information gathered from both inpatient and outpatient services regarding patient demographics, vital status information and diagnoses. The authors identified patients who were users of CYP3A4 metabolized statins and were co-prescribed clarithromycin, or erythromycin.

RESULTS As azithromycin has indications and clinical use patterns similar to those of clarithromycin and erythromycin, but does not inhibit CYP3A4 or increase blood concentrations of CYP3A4-metabolized statins, this substance was used for comparison. For the first 30 days following initial macrolide use, the incidence of hospitalization with rhabdomyolysis, hyperkalemia, acute kidney insufficiency and all-cause mortality were identified. Of the 144,336 patients included, simultaneous use of clarithromycin or erythromycin with CYP3A4 metabolized statin use was associated with an increased relative risk of hospitalization with rhabdomyolysis ($rr = 2.17$), acute kidney insufficiency ($rr = 1.78$), hyperkalemia ($rr = 11.04$) and 30-day, all-cause mortality ($rr = 1.56$) when compared with azithromycin co-prescription.

CONCLUSION This study of patients over 65 years of age found that the co-prescription of atorvastatin, simvastatin or lovastatin with erythromycin or clarithromycin is associated with an increased risk of hospitalization with acute rhabdomyolysis, acute kidney injury and all-cause mortality.

【摘自: Patil A, Shariff S, Bailey DG, et al. Statin toxicity from macrolide antibiotic co-prescription. Ann Intern Med, 2013, 158: 869-876.】