

• 基础研究 •

有氧运动防治代谢综合征的实验研究

沈成义 闫振成 祝之明

【摘要】 目的 建立与人类代谢综合征相似的大鼠模型,并观察游泳(有氧运动)的干预作用。方法 8周龄雄性 Wistar 大鼠,分别给予普通膳食(对照组)、高脂高盐膳食、普通膳食加游泳和高脂高盐膳食加游泳处理,24周后观测各组的体重、内脏脂肪量、尾动脉血压、空腹血糖、空腹胰岛素和血脂,并进行腹腔葡萄糖耐量试验和正常葡萄糖高胰岛素钳夹试验。结果 高脂高盐膳食组出现了典型的代谢综合征特征,其体重、内脏脂肪、血压、胰岛素和甘油三酯均比其他组的各项指标显著增加,而葡萄糖输注率显著降低。结论 高脂高盐膳食可诱导大鼠代谢综合征,有氧运动可减少或控制因高脂、高盐饮食引起的体重、腹围增加,改善胰岛素敏感性和血糖调节异常,有效防止代谢综合征的发生。

【关键词】 代谢综合征;运动;大鼠;游泳

Prevention of metabolic syndrome by aerobic exercise: an experimental research

SHEN Chengyi*, YAN Zhencheng, ZHU Zhiming

* Pathophysiological Research Laboratory, North Sichuan Medical College, Nanchong 637007, China;

【Abstract】 Objective To establish a rat model as an analogue of human metabolic syndrome and investigate the effects of intervention by swimming (aerobic exercise). Methods Wistar rats, aged 8 weeks, were treated with routine diet (control), high fat and salt diet, routine diet plus swimming, and high fat and salt diet plus swimming, respectively. Twenty-four weeks later, body weights, visceral fat, tail arterial blood pressure, fast blood glucose, fast plasma insulin and lipids were measured, and intraperitoneal glucose tolerance test and hyperinsulinemic euglycemic clamp test were performed. Results Typical metabolic syndrome occurred in the high fat and salt diet group, and the body weight, visceral fat, blood pressure, insulin and triglyceride values were significantly increased and the glucose infusion rate was significantly decreased in this group compared with other groups. Conclusions High fat and salt diet could induce the metabolic syndrome in rats. Aerobic exercise could control the increase in body weight and abdominal circumference resulting from high fat and salt diet, improve insulin sensitivity and prevent the occurrence of metabolic syndrome.

【Key words】 metabolic syndrome; exercise; rats; swimming

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)指的是同一个体同时存在多种动脉粥样硬化的危险因素,如肥胖、高血压、胰岛素抵抗/高胰岛素血症、高血糖和血脂异常等,多吃少动的现代生活方式是其发病率逐年上升的主要原因^[1]。治疗 MS 的基本策略是

以改善胰岛素抵抗为基础的心血管危险因素的综合防治,包括生活方式干预、饮食控制、运动以及药物治疗等^[2]。运动是 MS 的一线防治方法,但是何种运动方式对防治 MS 有效的实验研究并不多,其分子生物机制也不清楚^[3]。因此,笔者拟建立 MS 的大鼠模型,研究有氧运动对 MS 的防治作用,并为将来进一步研究运动防治 MS 的机制打下基础。

1 材料和方法

1.1 动物及其分组与训练 健康雄性 8 周龄 Wistar 大鼠 40 只(由第三军医大学大坪医院动物实验中心提供),随机分为 4 组:普通膳食对照组(RN)、高脂高盐膳食组(HN)、普通膳食游泳组

收稿日期:2006-08-02

基金项目:国家自然科学基金项目(39725013);四川省科技厅项目(04SG022-024)

作者单位:637007 南充市,川北医学院病理生理研究室(沈成义),400042 重庆市,第三军医大学高血压代谢病中心(闫振成、祝之明)

作者简介:沈成义,男,1963年7月生,重庆市人,医学硕士,副教授

通讯作者:祝之明, E-mail: zhuzm@yahoo.com

(RS)和高脂高盐游泳组(HS),每组10只。动物在第三军医大学大坪医院动物实验中心饲养,分笼喂养(每笼为同组的动物5只),自由摄食饮水。每日早晚喂食,隔日换水。每日明暗时间各为12h,室温控制在23~26℃,湿度50%左右。实验24周后测量各项指标。

普通饲料为常规的啮齿类动物饲料(热量组成:脂肪10%、蛋白22%、碳水化合物68%),含0.5%(g/g)的食盐。高脂高盐饲料的配方为:玉米面19%,麦麸10%,豆饼18%,芝麻饼8%,面粉10%,猪油15%,植物油2%,酪蛋白10%,鸡蛋4%,食盐4%,少量骨粉和酵母粉(热量组成为脂肪49%、蛋白21%、碳水化合物30%)。

运动组大鼠游泳训练条件为:直径80cm的圆形游泳池,内壁光滑,水深55~75cm(随体长而增加),水温33~35℃。游泳方案:每周游3次(星期一、三、五),持续24周;第1周每次游30min,第2周每次游45min,以后每次1h。

1.2 腹腔葡萄糖耐量试验(IPGTT) 禁食12h后取尾静脉血测量空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG),然后腹腔内注射葡萄糖(浓度50%,注射量2g/kg体重),随后在15,30,60,90,120min时间点再测尾静脉血FPG(用美国One Touch Two微量血糖仪)。

1.3 正常血糖高胰岛素钳夹试验 参照Kraegen方法^[4]加以改进,禁食12h后腹腔内注射10%乌拉坦(1g/kg体重)麻醉,手术分离右侧颈动脉和双侧股静脉,分别插管(插管内充满肝素化生理盐水)。两侧股静脉插管分别以微量注射泵(德国PerfusorTM微泵)精确控制胰岛素和葡萄糖的输入,右侧颈动脉插管接三通以备测即刻血糖。先取动脉血0.3ml测基础血糖和基础胰岛素,然后开始输注胰岛素(Novo Nordisk重组胰岛素,用生理盐水配成40U/L),前10min以10ml/h输注,其后以4mU/(kg·min)恒速输注,同时每隔5min测血

糖。如血糖<4.5mmol/L,即从另一侧颈静脉输入葡萄糖[浓度10%,开始速度为5mg/(kg·min),然后根据血糖调节输注速度]以保持血糖在4.5~5.5mmol/L范围内。连续3次微量血糖均在4.5~5.5mmol/L范围内时视为稳态。继续上述过程,维持稳态120min,以最后60min的葡萄糖输入总量计算葡萄糖输注率[mg/(kg·min)]。

1.4 其他指标的测定 用大鼠血压测量仪(中日友好医院生产)测量大鼠尾动脉收缩压,取3次平均值。取尾静脉血测量空腹血糖、血浆胰岛素和血脂。胰岛素测定用放免法(试剂盒由北京北方生物技术研究所生产),专人同批测定,每个样本测2次,取均值。血脂用全自动生化分析仪(Beckman Coulter)测定,指标包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。

IPGTT或正常血糖高胰岛素钳夹试验后处死大鼠,取附睾旁、肾周及肠系膜脂肪组织称重。体长和腹围的测定是在麻醉状态下测定的。

1.5 统计分析 用双因素方差分析检验膳食和运动这两个因素对各项指标是否有显著性影响,如有,就进一步用Student-Newman-Keuls法进行多重对比。

2 结果

模型组(高脂高盐膳食组)与普食对照组比较,体重、尾动脉血压、血浆胰岛素、TG、内脏脂肪含量、腹围长度明显增加,葡萄糖输注率显著降低(表1),IPGTT各时间点血糖显著升高(表2),但FPG无明显差异(表1)。模型组与高脂高盐饮食游泳组相比,除上述变化外,血脂TC、TG、LDL、HDL也显著升高,血压明显升高,但血糖依然无明显差异;普食游泳组的尾动脉血压较模型组低,葡萄糖输注率也较高;普食对照组与普食游泳组相比,尾动脉血压较高,血脂TG、LDL、HDL较高,腹围增大,内脏脂肪增多,葡萄糖输注率相对较低(表1)。

表1 代谢综合征相关指标($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	体重(g)▲▲	尾静脉血压(mmHg)▲▲	空腹血糖(mmol/L)	血浆胰岛素(mU/L)▲▲	甘油三酯(mmol/L)★	总胆固醇(mmol/L)★
普通膳食未游泳组	444±7*	136±2△*	4.73±0.11	35.7±10.2*	1.01±0.06*	1.85±0.05△*
普通膳食游泳组	433±10*	127±3**	4.55±0.11	31.4±9.8*	1.20±0.09**	1.60±0.02*
高脂高盐膳食未游泳组	569±16*	147±2*	4.96±0.16	62.4±12.6*	1.66±0.14*	1.85±0.08*
高脂高盐膳食游泳组	457±10	136±2	4.64±0.15	33.6±11.8	0.82±0.07	1.50±0.05

续表 1

组别	低密度脂蛋白 (mmol/L) ▲	高密度脂蛋白 (mmol/L) *	内脏脂肪 (g) **	体长 (cm)	腹围 (cm) ▲**	葡萄糖输注率 (mg/(kg·min)) ▲**
普通膳食未游泳组	0.31±0.02△*	0.79±0.02△*	27.8±1.6*	25.4±0.2	19.7±0.3△*	7.99±0.43△*
普通膳食游泳组	0.12±0.01*	0.69±0.02*	21.1±1.7*	25.0±0.2	18.3±0.3*	10.96±0.33**
高脂高盐膳食未游泳组	0.40±0.04*	0.81±0.04*	56.7±3.3*	25.0±0.3	24.0±0.5*	1.04±0.06*
高脂高盐膳食游泳组	0.13±0.01	0.71±0.02	22.9±1.5	25.3±0.2	19.2±0.2	8.44±0.63

注:饮食因素▲或游泳因素*有显著性影响,这两个因素间有交互作用*(双因素方差分析, $P < 0.05$)。表中同行数据的多重对比(SNK 法);与普食游泳组△,高脂高盐组*、高脂高盐游泳组*相比有显著性差异($P < 0.05$)

表 2 腹腔注射葡萄糖耐量试验($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

组别	注射前	注射后				
		15 min▲**	30min▲**	60min▲**	90min▲**	120min▲**
普通膳食未游泳组	4.00±0.19	9.30±3.62*	7.30±2.21*	5.88±1.01*	5.05±0.85*	5.03±0.17*
普通膳食游泳组	3.85±0.09	7.15±0.21*	6.53±0.23*	5.80±0.15*	5.30±0.17*	4.90±0.11*
高脂高盐膳食未游泳组	5.32±0.60	21.13±0.93*	18.20±0.89*	13.60±0.88*	8.73±0.35*	9.05±0.76*
高脂高盐膳食游泳组	4.02±0.34	9.32±0.64	8.35±0.08	6.50±0.05	6.15±0.01	5.85±0.06

注:饮食因素▲或游泳因素*有显著性影响,这两个因素间有交互作用*(双因素方差分析, $P < 0.05$)。表中同行数据的多重对比(SNK 法);与普食游泳组△,高脂高盐组*、高脂高盐游泳组*相比有显著性差异($P < 0.05$)

3 讨论

本实验用高脂高盐饮食喂养大鼠 24 周后诱导出了腹型肥胖、高血压、高胰岛素血症、高脂血症、胰岛素抵抗和糖耐量减退,成功复制出与人类代谢综合征相似的大鼠模型。通过每周 3 次的游泳(有氧运动)干预,有关代谢综合征的各项指标均得到有效控制。

实验显示,模型组(高脂高盐膳食组)体重显著高于其他各组,较普通膳食组高 22%,较高脂高盐膳食加游泳组高 20%,腹围也较其他各组明显增加(但体长无明显差别),表现出典型的腹型肥胖。内脏脂肪重量的变化与体重的变化基本一致。这说明每周 3 次(每次 1 h)的有氧运动能有效控制由高脂高盐膳食引起的体重增加,其机制可能是运动消耗了脂肪,防止了脂肪在体内的沉积并减轻了体重^[5]。

在建立动物模型时,笔者在膳食加了高盐,目的是想让实验模型有一个稳定的高血压表现^[6]。模型组的血压高于其他各组,普通饮食加游泳组的血压较普通膳食对照组明显降低,说明运动能有效降低血压,这与国内外大多数的研究结果一致^[7]。但高脂高盐饮食加游泳组的血压较普通膳食加游泳组高,说明运动并未完全有效控制高脂高盐膳食所致血压升高。这可能说明运动可控制脂质毒性引起的高血压,但不能控制高盐饮食引起的高血压,其具体机制有待进一步探讨。

实验结果中血脂的差异值得注意。在模型组只有 TG 明显高于普食对照组,而普食加游泳组和高

脂高盐加游泳组大鼠血脂指标中的 TG、TC、LDL、HDL 均低于不游泳的普食对照组和模型组。这提示运动能全面降低血脂,改善血脂代谢紊乱,同时也可能提示长期笼养、运动较少的大鼠易发生血脂代谢紊乱甚至代谢综合征。一般认为运动可增加 HDL 水平,因而可保护心血管^[8,9]。但笔者的研究中,游泳大鼠的 HDL 没有升高。有研究认为血中 TG 与 HDL 的比值可反映 LDL 的量,并反映是否有血脂代谢紊乱^[5]。此外,极低密度脂蛋白、LDL 以及 HDL 之间可以相互转化,运动可改变其大小与化学组成,但并不一定改变其绝对值^[10]。因此,由于运动后的大鼠血脂全面降低,HDL(绝对值)指标未必相应增加,即运动未必会增加 HDL 水平。

Chalkley 等^[11]的研究证实,长期高脂饮食喂养可诱导出 Wistar 大鼠的胰岛素抵抗,但不易导致其发生糖尿病。本实验各组 FPG 无明显差异,都在正常范围,但模型组空腹血浆胰岛素水平较其他各组显著升高,葡萄糖输注率较其他各组显著降低,IPGTT 各时相点血糖水平较其他各组显著升高,这说明出现了明显的胰岛素抵抗。普通膳食组的葡萄糖输注率也较普通膳食加游泳组明显降低,提示大鼠长期笼养少动也可能出现胰岛素抵抗。此外,统计分析显示,饮食和运动这两个因素在对体重、血浆胰岛素水平、葡萄糖输注率、IPGTT 的影响中,有显著的交互作用;胰岛素抵抗愈明显,运动对胰岛素抵抗的改善作用也愈明显(表 1,2)。这些数据提示,运动对胰岛素抵抗改善的空间较大,与饮食控制相比运动更能有效控制 MS。有氧运动可减少或控制

因高脂、高盐饮食引起的体重、腰围增加,改善胰岛素敏感性和血糖调节异常等,有效防止 MS 的发生。

(本文的数据分析及论文撰写得到了川北医学院形态定量研究室杨正伟教授的部分指导,特此致谢)

参考文献

- [1] 祝之明. 代谢综合征: 病因探索与临床实践. 北京: 人民军事出版社, 2005. 32-49.
 - [2] 祝之明. 代谢综合征: 病因探索与临床实践. 北京: 人民军事出版社, 2005. 523-544.
 - [3] 刘霞, 曾凡星, 包呼格吉乐图. 运动干预胰岛素抵抗的外周机制研究进展. 北京体育大学学报, 2005, 28: 76-77.
 - [4] Kraegen EW, James DE, Bennett SP, et al. *In vivo* insulin sensitivity in the rat determined by euglycemic clamp. *Am J Physiol*, 1983, 245: E1-E7.
 - [5] Morris PJ, Packianathan CI, Van Blerk CJ, et al. Moderate exercise and fibrinolytic potential in obese sedentary men with metabolic syndrome. *Obes Res*, 2003, 11: 1333-1338.
 - [6] Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt-sensitive hypertension: influence of dietary sodium load and depletion. *Hypertension*, 1998, 32: 862-868.
 - [7] Ishikawa-Takata K, Ohta T, Tanaka H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. *Am J Hypertens*, 2003, 16: 629-633.
 - [8] Leon AS, Gaskill SE, Rise T, et al. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med*, 2002, 23: 1-9.
 - [9] Boizel R, Benhamou PY, Lardy B, et al. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1679-1685.
 - [10] Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, et al. Modest changes in high-density lipoprotein concentration and metabolism with prolonged exercise training. *Circulation*, 1988, 78: 25-34.
 - [11] Chalkley SM, Hettiarachchi M, Chisholm DJ, et al. Long-term high-fat feeding leads to severe insulin resistance but not diabetes in Wistar rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282: E1231-E1238.
-
- (上接第 42 页)
- in disease-related symptoms and quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with ZD1839 (Iressa) (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: 1195.
- [3] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2003, 290: 2149-2158.
 - [4] Natale RB, Skarin AT, Maddox AM, et al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving ZD1839 (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21: 1167.
 - [5] The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 66-72.
 - [6] Gridelh C, Cigolan S, Gallo C, et al. MILES investigators. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine + vinorelbine in advanced non small cell lung cancer elderly patients: a phase II data from multicenter Italian lung cancer in the elderly study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer*, 2001, 31: 277-284.
 - [7] Quoix E, Breton JL, Ducolone A, et al. First line chemotherapy with gemcitabine in advanced non small cell lung cancer elderly patients: a randomized phase II study of 3-week versus 4-week schedule. *Lung Cancer*, 2005, 47: 405-412.
 - [8] Hainsworth JD, Burris HA, Litchy S, et al. Weekly docetaxel in the treatment of elderly patients with advanced non small cell lung carcinoma. A Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *Cancer*, 2000, 89: 328-333.
 - [9] 刘晓晴, 汤传昊, 高红军, 等. 靶向药物吉非替尼单药治疗晚期非小细胞肺癌. 军事医学科学院院刊, 2006, 30: 447-449.