

·运动人体科学·

## 脂肪细胞因子与糖尿病运动疗法研究述评

肖全红, 汤长发, 李江华

(湖南师范大学 体育学院, 湖南 长沙 410012)

**摘 要:**脂肪细胞分泌的多种细胞因子可能在糖尿病发病过程中起着重要作用,特别是与2型糖尿病胰岛素抵抗有关。通过总结国内外的研究成果,综述4种脂肪细胞因子(瘦素、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、脂联素及抵抗素)与糖尿病的关系,及运动对脂肪细胞因子的影响,分析运动对脂肪细胞因子的影响与糖尿病运动疗法的关系——运动对脂肪细胞因子的影响可能是糖尿病运动疗法的机制之一,并对今后的研究提出了建议。

**关键词:**瘦素;肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;脂联素;抵抗素;运动;糖尿病

**中图分类号:**G804.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1006-7116(2006)02-0062-04

### A review of research on adipocytokine and kinesitherapy for diabetes

XIAO Quan-hong, TANG Chang-fa, LI Jiang-hua

(College of Physical Education, Hunan Normal University, Changsha 410012, China)

**Abstract:** Multiple kinds of cytokine secreted by adipocytes may play an important role in diabetes pathogenic process; especially they are related to the resistance of Type II diabetes insulin. By summarizing research achievements at home and abroad, the authors gave an overview of the relation between the 4 kinds of adipocytokine (i.e. leptin, TNF- $\alpha$ , adiponectin, and resistin) and diabetes, and the effect of exercising on adipocytokine, analyzed the relation between the effect of exercising on adipocytokine and kinesitherapy for diabetes, concluded that the effect of exercising on adipocytokine may be one of the mechanisms in kinesitherapy for diabetes, and offered some suggestions for researches henceforward.

**Key words:** leptin; TNF- $\alpha$ ; adiponectin; resistin; exercises; diabetes

众多研究表明,多种脂肪细胞因子与胰岛素抵抗及糖尿病密切相关(如瘦素、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、脂联素、抵抗素等)<sup>[1]</sup>。适度有益的运动是预防和治疗肥胖和糖尿病的公认的有效方法之一。随着越来越多脂肪细胞因子的发现及研究的深入,脂肪细胞因子和糖尿病运动疗法的关系也受到了重视。二者关系到底如何?这方面的研究将可能使运动治疗糖尿病的机制更加明了,同时为治疗提供科学依据,使治疗更有针对性。

### 1 瘦素与糖尿病运动疗法

#### 1.1 瘦素与糖尿病

瘦素是由肥胖基因编码,脂肪细胞分泌的一种蛋白质类激素。瘦素可抑制胰岛素分泌,胰岛素也可以调节瘦素的分泌,瘦素在糖尿病中起着重要作用。胰岛B细胞存在瘦素受体,有实验证明瘦素可抑制啮齿类动物和人胰岛B细胞分泌胰岛素。大量研究表明,胰岛素是啮齿类动物血浆瘦素的有效刺激物,人体及动物实验均说明胰岛素能刺激瘦素的分泌。近年研究表明,瘦素缺乏的肥胖症患者可导致胰岛素抵抗(IR),用重组瘦素治疗后,可以改善胰岛素敏感性。

国内外动物和人体实验均表明,2型糖尿病患者体内瘦素水平较正常对照者显著性升高<sup>[2,3]</sup>。同时,研究还发现1型糖尿病儿童患者体内瘦素水平较正常对照者显著降低<sup>[4]</sup>。

对1、2型糖尿病患者体内瘦素水平完全相反,现分析如下:

1)两型糖尿病的病因不同,并因此导致二者体内的胰岛素水平不同。1型胰岛素水平低,而2型胰岛素水平正常或偏高,因此体内胰岛素刺激瘦素分泌的作用也不同。

2)两型糖尿病的体脂含量不同。肥胖是2型糖尿病的一个重要环境因素,有较多2型糖尿病患者伴有肥胖。与此相反,1型糖尿病患者较少有肥胖者,急性发病者体重指数偏低,缓慢发病者常消瘦。有实验表明瘦素水平与体脂含量呈正相关<sup>[5]</sup>。

3)动物实验与所选模型动物有关。研究表明OLEFT大鼠较LETO大鼠(与OLEFT大鼠同系,但不发生2型糖尿病)的瘦素水平显著性升高<sup>[3]</sup>,OLEFT大鼠是一种原发的糖尿病动物,为理想的2型糖尿病动物模型。STZ大鼠的瘦素水平较正常对照大鼠显著性降低<sup>[6,7]</sup>。STZ大鼠为链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,其原理为药物对胰岛B细胞产生选择性

毒害作用,从而导致胰岛素分泌降低。因此,动物实验的结果同样反映了两型糖尿病瘦素水平的差异,与人体实验结果基本一致。

## 1.2 瘦素与糖尿病运动疗法

研究表明运动可以降低2型糖尿病患者瘦素水平。

人体实验方面,Halle等<sup>[8]</sup>发现,20例肥胖的2型糖尿病男性患者经过4周运动(9210.96 kJ/周)和低热量膳食的共同干预后,瘦素水平下降,且与血清甘油三脂和胆固醇相关。Ishii等<sup>[9]</sup>将50名惯坐的2型糖尿病患者随机分为有氧运动加饮食治疗及单纯饮食治疗两组,运动组进行步行和骑自行车运动(1 h/次,至少5次/周,50%VO<sub>2max</sub>),结果只有运动组的血清瘦素显著下降,且与体成分没有显著相关。Kanaley等<sup>[2]</sup>则研究了抗阻练习对2型糖尿病患者的影响,发现糖尿病患者的瘦素在一次抗阻练习后24 h下降了30%,而正常对照组无变化;然而持续6周训练后的72 h检测,两组的瘦素浓度却均未较训练前降低。

动物实验方面,Miyasaka等<sup>[3,10]</sup>研究表明运动降低OLEFT大鼠瘦素浓度。宋光耀等<sup>[11]</sup>研究显示,适当运动可降低胰岛素抵抗大鼠的瘦素水平,增加胰岛素敏感性。

Koistinen等<sup>[12]</sup>对1型糖尿病患者进行了研究,结果显示:进行了3 h的功率自行车运动同时禁食的状态下,1型糖尿病男性患者瘦素水平下降了42%,健康男性下降了23%,静息对照组(1型糖尿病男性患者和健康男性)则下降了12%;然而1型糖尿病男性患者和健康男性进行马拉松跑后进食,再测瘦素,则均无显著性变化。

运动对2型糖尿病患者瘦素的影响提示,瘦素可能在糖尿病运动疗法中起着重要作用,运动对瘦素水平的影响可能是运动治疗2型糖尿病的机制之一。同时也说明2型糖尿病,尤其是伴随肥胖者是糖尿病运动疗法的首选治疗对象。长期运动对1型糖尿病患者瘦素的影响有待于进一步研究。

但是,Boudou等<sup>[13]</sup>研究发现,8周的运动虽然使16岁男性2型糖尿病人腹部脂肪减少44%,胰岛素的敏感性提高58%,而瘦素及脂联素水平与不运动组相比并无显著性变化。这可能与每周只运动两次,尚只运动了8周有关。张缨等<sup>[6,7,14]</sup>研究发现运动增加了STZ大鼠的瘦素水平,可能是因为这种方法复制的糖尿病模型常是急性的,与人类糖尿病的发生有一定的差异。同时提示在研究糖尿病运动疗法时最好选用其他的1型糖尿病动物模型如BB大鼠等。

## 2 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )与糖尿病运动疗法

### 2.1 TNF- $\alpha$ 与糖尿病

TNF- $\alpha$ 可能在2型糖尿病患者胰岛素抵抗中起着重要作用。大量研究表明2型糖尿病患者TNF- $\alpha$ 水平较正常者显著性升高,并且与肥胖程度高度相关<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$ 同样参与了与肥胖相关的胰岛素抵抗。

对1型糖尿病患者体内TNF- $\alpha$ 水平的研究较少,且结果不完全一致。Lorini等<sup>[16]</sup>研究表明患1型糖尿病的儿童体内TNF- $\alpha$ 水平较正常对照儿童显著性降低。TNF- $\alpha$ 的来源具有一定的特殊性,单核巨噬细胞和脂肪细胞均能产生

TNF- $\alpha$ 。1型糖尿病可分为免疫介导和特发的两种亚型。免疫介导亚型患儿单核巨噬细胞分泌TNF- $\alpha$ 的功能可能受到了抑制。

然而在王华<sup>[17]</sup>的研究中,则结果恰好相反,1型糖尿病儿童体内TNF- $\alpha$ 水平较正常对照组儿童显著性升高。这可能由于一方面1型糖尿病有不同的亚型;另一方面TNF- $\alpha$ 是炎性介质连锁反应中最早的启动因子,而此次实验中检测的儿童均为首次发病的儿童,入院后第一天即进行了检测。

肖常青等<sup>[18]</sup>研究表明成人1型糖尿病患者的血浆TNF- $\alpha$ 水平与正常对照者无显著性差异。

总之,由于TNF- $\alpha$ 来源和功能的复杂和特殊性,它与1型糖尿病的关系还有待于进一步研究。

### 2.2 TNF- $\alpha$ 与糖尿病运动疗法

Straczowski<sup>[19]</sup>研究认为规律的运动能降低TNF- $\alpha$ 的浓度和系统活性,进而提高胰岛素的敏感性。在Katsuki等人<sup>[15]</sup>的研究中,实验组(肥胖的2型糖尿病患者)和控制组(非糖尿病患者和非肥胖的2型糖尿病患者)均接受4周节食加运动治疗,结果显示实验组的TNF- $\alpha$ 显著下降,而控制组无变化。在Febbraio<sup>[20]</sup>的研究中,2型糖尿病人和无糖尿病的对照者(两组以体重、BMI等指标配对)经过25 min自行车训练后(60%VO<sub>2max</sub>),腿部血液TNF- $\alpha$ 水平训练前后两组均无显著性差异。提示一次性运动对TNF- $\alpha$ 水平无显著性影响。

以上研究表明,长期的运动能降低肥胖的2型糖尿病患者体内TNF- $\alpha$ 的水平,从而改善与肥胖有关的胰岛素抵抗,增加患者的胰岛素敏感性,这可能是2型糖尿病运动疗法的机制之一。同时说明对于2型糖尿病患者,肥胖者较非肥胖者更适合采用运动疗法。

然而动物实验方面,吴军发等<sup>[21]</sup>的研究却表明运动能使OLEFT大鼠TNF- $\alpha$ 浓度增加,而对LETO大鼠TNF- $\alpha$ 浓度没有明显影响。这一方面可能是由于人与动物的差异,另一方面可能是运动确实只对肥胖的2型糖尿病患者TNF- $\alpha$ 水平产生有利影响。

## 3 脂联素与糖尿病运动疗法

### 3.1 脂联素与糖尿病

与目前已知的脂肪细胞因子不同,研究显示,在2型糖尿病人群体内血浆脂联素水平显著性降低。Hotta等<sup>[22]</sup>的连续研究发现,2型糖尿病患者体内血浆脂联素水平低于非糖尿病患者。且血浆脂联素水平的下降与胰岛素抵抗的发展相平行,即胰岛素抵抗越严重,血浆脂联素水平越低。低血浆脂联素水平与胰岛素抵抗程度及糖尿病的病理生理发展相平行,提示脂联素可能在胰岛素抵抗和2型糖尿病的发病机制中起着重要作用。目前,脂联素被研究者们推荐为胰岛素抵抗的一个可信赖的标记物。

脂联素与1型糖尿病的关系目前未见报道。

### 3.2 脂联素与糖尿病运动疗法

脂联素与运动的关系研究较少,倾向于认为运动对脂联素无影响<sup>[23,24]</sup>。运动对糖尿病患者脂联素水平的影响,目

前仅 Hisayo<sup>[25]</sup>研究了有氧运动对 2 型糖尿病患者脂联素及胰岛素抵抗的影响,实验中 40 名 2 型糖尿病患者分为两组,对照组的 11 名患者只进行控制饮食的治疗,运动组同时控制饮食,运动方案为功率自行车 40 min/d,5 d/周,平均(50.6 ± 8.6)%最大心率;步行 10 000 步/d;结果 3 周后两组的血浆脂联素均无变化。

运动虽不能直接增加脂联素的水平,但与有氧运动所致人体测量学指标的变化密切相关。而体重的显著性降低可导致血浆脂联素水平增高<sup>[26]</sup>。因此,当胰岛素敏感性由体脂减少而有所改善时,脂联素可能在胰岛素活性的调节中起着重要作用。运动可以减体重,从而增加脂联素的水平,从这一角度来讲,糖尿病运动疗法尤其适合于伴有肥胖的患者。

#### 4 抵抗素与糖尿病运动疗法

抵抗素的功能还不是十分确切,目前认为它能对抗胰岛素,使血糖水平升高,促进脂肪细胞的增生,在肥胖、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病之间可能起较为重要的作用。Steppan 等<sup>[27]</sup>将提纯重组的抵抗素注入小鼠的静脉 2 h 后检测血糖水平,发现较正常时升高了 28%,具有显著性差异,同时胰岛素水平也较注射前增加。提示注射抵抗素后引起的血糖升高是由于存在胰岛素抵抗。抵抗素拮抗胰岛素的作用在细胞实验中亦得到证实。

但是对抵抗素的功能,也有人提出了不同的意见。Youn 等<sup>[28]</sup>研究发现虽然 2 型糖尿病患者的血浆抵抗素浓度升高,但此升高与胰岛素抵抗及肥胖无关。Nagaev 等<sup>[29]</sup>也认为胰岛素抵抗和 2 型糖尿病与抵抗素在人类脂肪细胞和骨骼肌细胞的表达是无关的。

糖尿病者抵抗素水平到底如何,目前尚无定论。Youn<sup>[28]</sup>和 Shalev<sup>[30]</sup>的研究分别证明 1、2 型糖尿病患者抵抗素水平较正常者显著性升高。Fehmann 等<sup>[31]</sup>认为 1、2 型糖尿病的血浆抵抗素水平与普通入无显著性差异。Schaffler<sup>[32]</sup>的研究则表明 1、2 型糖尿病患者抵抗素水平较正常者显著性降低。

运动与抵抗素的关系研究目前为止只有 Azuma 等<sup>[33]</sup>进行了一次纵向研究。结果发现肥胖者(BMI:32.9 ± 5.6)血浆水平抵抗素明显高于瘦者(BMI:21.1 ± 1.3);部分受试者经过 1 年半运动加节食减肥后再次检测,并非所有受试者均体重减轻,体重减轻较多者抵抗素水平下降,而体重减轻小于 1 kg 或增加者抵抗素水平上升;在校正了性别和年龄因素的影响后,仍然可以看出血浆抵抗素的变化与 BMI 变化呈正相关。

究竟运动对抵抗素的影响如何呢?尤其是运动对糖尿病患者的抵抗素的影响目前尚不得而知。

#### 5 研究趋势与展望

目前研究提示体内存在脂肪细胞-胰岛内分泌轴,脂肪细胞分泌的多种细胞因子在 2 型糖尿病胰岛素抵抗发生、发展过程中起着重要作用。脂肪细胞因子与糖尿病运动疗法

关系的研究提示,就脂肪细胞因子的角度来说,2 型糖尿病特别是伴随肥胖者是糖尿病运动疗法最主要的适应症。然而脂肪细胞因子的种类繁多,且存在相互作用和相互影响,因此其机制也十分复杂,现将目前的研究情况综合列简表如下(见表 1)。

表 1 1、2 型糖尿病脂肪细胞因子的变化及运动的影响

脂肪细胞因子	1 型糖尿病	2 型糖尿病
Leptin	降低	升高
运动对 Leptin	无影响(一次性运动)	降低
TNF- $\alpha$	儿童:降低或升高 成人:无差异	升高
运动对 TNF- $\alpha$	?	肥胖者:降低 非肥胖者:不变
Acrp30	?	降低
运动对 Acrp30	?	无影响
Resistin	不确定	不确定
运动对 Resistin	?	?

脂肪细胞因子与糖尿病的相关研究为糖尿病的病因学及临床治疗的进展提供了新的方向。但目前的研究结果尚存在不确定性,还有许多问题有待进一步探讨,特别是可以从运动医学领域开展大量的工作:

(1)运动对糖尿病患者脂肪细胞因子的确切影响如何?特别是对 2 型糖尿病患者抵抗素的影响如何,目前尚属空白。

(2)运动对糖尿病患者脂肪细胞因子的影响与运动治疗糖尿病的关系。

(3)如果运动对糖尿病患者脂肪细胞因子的影响是运动治疗糖尿病的机制之一,究竟何种方式、强度、及运动量的影响最佳?体内脂肪细胞因子的水平可考虑作为糖尿病运动疗法运动处方的客观标准。

(4)通过脂肪细胞因子来衡量糖尿病运动处方的疗效。

#### 参考文献:

- [1] Nishimura F, Murayama Y. Periodontal inflammation and insulin resistance - lessons from obesity[J]. J Dent Res, 2001, 80(8): 1690 - 1694.
- [2] Kanaley J A, Fenicchia L M, Miller C S, et al. Resting leptin responses to acute and chronic resistance training in type 2 diabetic men and women[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001, 25(10): 1474 - 1480.
- [3] 吴军发, 吴毅, 胡永善, 等. 运动对 2 型糖尿病大鼠脂肪组织中肥胖基因表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2003, 22(2): 116 - 120.
- [4] Verrotti A, Basciani F, De Simone M, et al. Leptin concentration in non-obese and obese children with type 1 diabetes mellitus[J]. Biomed Pharmacother, 2000, 54(2): 69 - 73.
- [5] Tasaka Y, Yanagisawa K, Iwamoto Y. Human plasma leptin in obese subjects and diabetics[J]. Endocr J, 1997, 44(5): 671 - 676.

- [6] 丛琳,陈吉棣.运动对糖尿病大鼠 leptin 受体基因水平与功能的影响[J].体育科学,2001,21(4):54-57.
- [7] 张纓,冯美云,吴昊.有氧运动训练对糖尿病大鼠 Leptin-下丘脑 NPY 轴的影响[J].中国运动医学杂志,2002,21(3):239-243.
- [8] Halle M, Berg A, Garwers U, et al. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in obese men with type II diabetes[J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(2 Pt 1): E277-282.
- [9] Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, et al. Effect of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients [J]. *Metabolism*, 2001, 50(10): 1136-1140.
- [10] Miyasaka K, Ichikawa M, Kawanami T, et al. Physical activity prevented age-related decline in energy metabolism in genetically obese and diabetic rats, but not in control rats [J]. *Mech Ageing Dev*, 2003, 124(2): 183-190.
- [11] 宋光耀,王智华,马慧娟,等.游泳运动对高脂饮食老年大鼠胰岛素抵抗和血清 leptin 的影响[J].中华老年医学杂志,2003,22(9):551-553.
- [12] Koistinen H A, Tuominen J A, Ebeling P, et al. The effect of exercise on leptin concentration in healthy men and in type 1 diabetic patients [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1998, 30(6): 805-810.
- [13] Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, et al. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149(5): 421-424.
- [14] 孙莉敏,吴毅,胡永善,等.耐力运动增加糖尿病大鼠血清 leptin 水平的研究[J].中国康复医学杂志,2003,18(2): 72-74.
- [15] Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, et al. Serum levels of tumor necrosis factor - alpha are increased in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(3): 859-862.
- [16] Lorini R, De Amici M, d'Annunzio G, et al. Low serum levels of tumor necrosis factor - alpha in insulin-dependent diabetic children [J]. *Horm Res*, 1995, 43(5): 206-209.
- [17] 王华,王丽娟,张丽华.1型糖尿病患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等细胞因子的变化及临床意义[J].中华儿科杂志,2002,40(12):749-750.
- [18] 肖常青,梁瑜祯,苏宏业,等.糖尿病人血浆肿瘤坏死因子 $\alpha$ 变化及其相关因素研究[J].中国糖尿病杂志,2001,9(6):369-370.
- [19] Straczkowski M, Kowalska I, Dzienis-Straczowska S, et al. Changes in tumor necrosis factor - alpha system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(3): 273-280.
- [20] Febbraio M A, Steensberg A, Starkie RL, et al. Skeletal muscle interleukin - 6 and tumor necrosis factor - alpha release in healthy subjects and patients with type 2 diabetes at rest and during exercise [J]. *Metabolism*, 2003, 52(7): 939-944.
- [21] 吴军发,吴毅,胡永善,等.运动对 OLEFT 大鼠血清肿瘤坏死因子的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2003,25(3):136-139.
- [22] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [J]. *Diabetes*, 2001, 50(5): 1126-1133.
- [23] Hulver M W, Zheng D, Tanner C J, et al. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(4): E861-865.
- [24] Ryan A S, Nicklas B J, Berman D M, et al. Adiponectin levels do not change with moderate dietary induced weight loss and exercise in obese postmenopausal women [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(9): 1066-1071.
- [25] Hisayo Y, Masanori E, Takahiro A, et al. Effect of Aerobic Exercise on Plasma Adiponectin Levels and Insulin Resistance in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(7): 1756-1758.
- [26] Milan G, Granzotto M, Scarda A, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss [J]. *Obes Res*, 2002, 10: 1095-1103.
- [27] Stepan C M, Bailey S T, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 292-293.
- [28] Youn B S, Yu K Y, Park H J, et al. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 150-156.
- [29] Nagaev I, Smith U. Insulin resistance and type 2 diabetes are not related to resistin expression in human fat cells or skeletal muscle [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 285(2): 561-564.
- [30] Shalev A, Patterson N B, Hirshberg B, et al. Resistin serum levels in type 1 diabetes pre- and post-islet transplantation [J]. *Metabolism*, 2004, 53(4): 403-404.
- [31] Fehmann H C, Heyn J. Plasma resistin levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and in healthy controls [J]. *Horm Metab Res*, 2002, 34(11-12): 671-673.
- [32] Schaffler A, Buchler C, Muller-Ladner U, et al. Identification of variables influencing resistin serum levels in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. *Horm Metab Res*, 2004, 36(10): 702-707.
- [33] Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, et al. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals [J]. *Obes Res*, 2003, 11(8): 997-1001.