

• 运动人体科学 •

有氧运动联合谷氨酰胺补充对 T2DM 大鼠血清 GLP-1、 胰岛素及血糖水平的影响

付德荣^{1,2}, 刘承宜², 李鹏博², 田祯祥², 孙小华¹, 廖八根³

(1. 广东体育职业技术学院, 广东 广州 510663; 2. 华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006;
3. 广州体育学院, 广东 广州 510500)

摘 要: 观察有氧运动联合谷氨酰胺(Gln)补充对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰岛素(INS)及空腹血糖(FBG)水平的影响。将雄性 SD 大鼠 60 只((179.8±19.2) g)随机分为健康对照组(C 组, 26 只)和糖尿病造模组(D 组, 34 只)。C 组普通饲料喂养, D 组高脂喂养。4 周后 D 组大鼠腹腔注射 35 mg/kg 链脲佐菌素(STZ)诱导 T2DM。成模后两组大鼠进一步随机分为: 安静组(CQ、DQ)、运动组(CE、DE)、Gln 组(CG、DG)、运动加 Gln 组(CEG、DEG)。运动组大鼠进行 6 周游泳运动。Gln 组改用质量分数为 2% L-Gln 饲料喂养。腹主动脉取血测 FBG、胰岛素及 GLP-1 水平。结果: 6 周游泳运动或 Gln 补充, 均明显提高 D 组大鼠 GLP-1 和胰岛素水平, 显著降低 FBG 值, 明显改善大鼠多饮多食症状, 但对体重影响不明显。6 周运动明显增加 C 组大鼠胰岛素水平, 显著降低其 FBG 值, 对 GLP-1 没有明显影响; 6 周的 Gln 补充明显降低 C 组大鼠的进食量, 对 FBG、胰岛素及 GLP-1 水平均无明显影响。当运动加 Gln 补充时, 对 D 组大鼠 FBG 的控制、血浆 GLP-1 的增加、胰岛素水平的提高以及消耗症状的改善等均较运动或 Gln 补充单独作用时明显, 但对体重的影响没有明显差异; 二者联合对 C 组大鼠 GLP-1 的影响较运动或 Gln 补充单独作用时明显, 但对 FBG、胰岛素和体重的影响没有明显差异。结果表明: 长期有氧运动或 Gln 补充可提高 T2DM 大鼠 GLP-1 水平, 增加胰岛素分泌, 降低血糖, 改善多食多饮症状。当运动联合 Gln 补充时, 降低 T2DM 大鼠血糖及升高 GLP-1 和胰岛素水平均较运动或 Gln 单因素作用明显。

关键词: 运动生物化学; 2 型糖尿病; 有氧运动; 谷氨酰胺; 胰高血糖素样肽-1; 胰岛素
中图分类号: G804.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2012)06-0132-07

Effects of aerobic exercising combined with glutamine supplement on the serum GLP-1, insulin and blood glucose levels of rats with T2DM

FU De-rong^{1,2}, LIU Cheng-yi², LI Peng-bo², TIAN Zhen-xiang²,
SUN Xiao-hua¹, LIAO Ba-gen³

(1. Guangdong Vocational Institute of Sports, Guangzhou 510663, China;

2. School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;

3. Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: In order to observe the effects of aerobic exercising combined with glutamine (Gln) supplement on the serum glucagon like peptide 1 (GLP-1), insulin (INS) and fasting blood glucose (FBG) levels of rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM), the authors divided 60 male SD rats ((179.8±19.2) g) randomly into a healthy control group (group C, 26 rats) and a diabetic model establishment ground (group D, 34 rats). The rats in group C were fed

收稿日期: 2011-10-05

作者简介: 付德荣 (1968-), 女, 主治医师, 博士, 研究方向: 体育运动与女性健康。

with common feed, while the rats in group D were fed with high fat feed. 4 weeks later, the rats in group D were injected with 35 mg/kg of streptozotocin (STZ) to induce T2DM. After model formation, the rats in the two groups were further divided into calm groups (CQ, DQ), exercising groups (CE, DE), Gln groups (CG, DG) and exercising plus Gln groups (CEG, DEG) randomly. The rats in the exercising groups did a 6-week swimming exercise. The rats in the Gln groups were fed with Gln a mass fraction of 2% L. Abdominal aorta blood was taken to test FBG, insulin and GLP-1 levels. Results: 6-week swimming exercise or Gln supplement significantly increased the GLP-1 and insulin concentrations of the rats in group D, significantly decreased FBG value, significantly improved the symptom of polyphagia of the rats in group D, but had no significant effect on the body weight. 6-week exercising significantly increased the insulin level of the rats in group C, significantly decreased their FBG value, had no significant effect on GLP-1; 6-week Gln supplement significantly decreased the food intake of the rats in group C, had no significant effect on their FBG, insulin and GLP-1 levels. When exercising was combined with Gln supplement, the control of FBG, the increase of plasma GLP-1, the increase of insulin level and the improvement of consumption symptom of the rats in group D were more significant than those showed when exercising or Gln supplement worked separately, but there was no significant difference in the effect on the body weight; the effect of the combination of exercising and Gln supplement on GLP-1 of the rats in group C was more significant than the effect produced when exercising or Gln supplement worked separately, but had no significant effect on FBG, insulin and body weight. The results indicated the followings: long term aerobic exercising or Gln supplement can increase the GLP-1 level of rats with T2DM, increase their insulin secretion, lower their blood sugar, and improve their polyphagia symptom; when exercising is combined with Gln supplement, it can lower the blood sugar of rats with T2DM, and its effect on increasing their GLP-1 and insulin levels is more significant than the effect produced when exercising or Gln supplement works as a single factor.

Key words: sports biochemistry; Type 2 diabetes mellitus; aerobic exercise; glutamine; glucagon-like peptide 1; insulin

糖尿病严重危害人类健康。胰岛素抵抗和(或)分泌缺陷是 2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)的基本原因。远端回肠和结肠的 L-细胞分泌的肠促胰岛素-胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)和糖依赖性胰岛素释放肽(glucose dependent insulinotropic polypeptide, GLP)在餐后胰岛素(INS)的释放中起主要作用^[1]。健康人体中,糖刺激的胰岛素分泌中 70%以上是肠促胰岛素完成的,而 T2DM 患者则下降到 40%以下,其中 GIP 对糖刺激的反应与正常人群无明显差异^[2],GLP-1 分泌明显减少,故使用 GLP-1 类似物或其受体激动剂成为治疗 T2DM 的一种新途径^[3-4]。

Gln(谷氨酰胺)是体内大多数细胞能源底物,尤其是淋巴细胞、巨噬细胞和肠上皮细胞;同时 Gln 也是体内核苷酸、谷胱甘肽、脯氨酸、精氨酸等物质的前体^[5-6],在胞内氮的转运、氧化还原态的维持及免疫功能提高等多方面发挥重要作用^[6-7]。骨骼肌是合成 Gln 的主要部位,体内 95%以上的 Gln 存在骨骼肌中^[5]。Greenfield 等^[1]研究显示 Gln 可明显提高正常人、肥胖及 T2DM 患者循环中 GLP-1 的浓度,增加胰岛素水平,降低血糖值。患有 T2DM 的机体 Gln 水平明显下降^[8-9],故补充 Gln 将会有利于 T2DM 患者血糖的控制和机体多种功能的改善。

运动是防治 T2DM 的重要方法之一。运动可增加胰岛素敏感性,增加胰岛素分泌量,提高骨骼肌对糖摄取、转运和储存等多途径降低血糖,改善 T2DM 病情^[10-12]。同时,运动可升高 GLP-1、胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)以及多肽 YY(polypeptide YY)等的水平,降低食欲,短期内减少热量摄入^[13-15]。但运动对骨骼肌 Gln 的合成和释放存在明显影响,中等强度有氧运动增加 Gln 的合成与释放,而大强度运动或延长时间的耐力运动则减少 Gln 的合成与释放^[16-17]。如果长时间运动时给予 Gln 补充,则可保持血浆 Gln 水平的稳定,提高机体运动中及运动后糖的产生和利用,维持血糖稳态^[18],减少骨骼肌肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的产生,降低肌酸激酶(creatine kinase, CK)的活性,减少活性氧及活性氮等对骨骼肌的损害^[19]。

鉴于上述情况,我们设想 T2DM 大鼠长期的进行长时间有氧运动时联合 Gln 补充,可能对提高大鼠机体 GLP-1 及胰岛素水平、降低 FBG(腹腔血糖)及控制多饮多食症状起到协同促进效果,而目前有关这方面的研究尚未见报道。因此,本研究拟定对 T2DM 大鼠进行 6 周的无负重游泳运动,同时饲料中添加质量分数 2%的 Gln,探讨有氧运动及 Gln 补充联合作用对 T2DM 大鼠

FBG、血清胰岛素及 GLP-1 水平的影响情况。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD(Sprague-Dawley)大鼠 60 只(广州中医药大学实验中心提供), 体重(179.8 ± 19.2) g, 3~4 只/笼, 在温度(23 ± 2)℃、湿度(50 ± 5)%、明暗周期各 12 h (8: 30~20: 30 光照)的动物房内饲养。

1.2 实验方案

所有大鼠一周适应性饲养后随机分为健康组(C 组, 26 只, 体重(212.8 ± 10.9) g)和糖尿病造模组(D 组, 34 只, 220.4 ± 25.6 g), 两组大鼠体重差异无显著性。C 组给予普通饲料(标准啮齿类动物饲料)饲养, D 组给予高脂膳食(猪油 10%, 蛋黄粉 8%, 蔗糖 20%, 胆酸钠 0.1%, 基础饲料 61.9%(质量比))。饲养 4 周后 D 组

大鼠一次性腹腔注射 35 mg/kg 链脲佐菌素(streptozotocin STZ, sigma), 72 h 后尾静脉取血测大鼠 FBG 值, 血糖浓度 ≥ 16.7 mmol/L 为 T2DM 成模标准, 血糖浓度 ≤ 16.7 mmol/L 再补充 15 mg/kg 腹腔注射, 3 d 后 4 只未成模大鼠剔除。

造模成功后 2 组大鼠再进一步随机分为: 安静组(CQ、DQ)、运动组(CE、DE)、Gln 组(CG、DG)、运动加 Gln 组(CEG、DEG)(表 1)。运动组大鼠进行游泳运动(水温(30 ± 20)℃), 第 1 周前 3 d 15 min/次, 后 3 d 30 min/次, 第 2 周前 3 d 45 min/次, 后 3 d 60 min/次, 第 3~6 周 60 min/次, 6 次/周。运动过程中如有疲劳现象(数秒内未迅速浮上水面), 即刻拿出休息 5~10 min, 恢复后再继续完成训练时间。Gln 组大鼠饲料添加质量分数 2%的 L-Gln。每日记录大鼠食水量, 每周测体重。

表 1 大鼠分组

组别	运动方式	饲料	数量/只
健康安静组(CQ)	不运动	普通饲料	6
健康 Gln 组(CG)	不运动	普通饲料+质量分数 2%Gln	6
健康运动组(CE)	6 周游泳运动	普通饲料	7
健康运动+Gln 组(CEG)	6 周游泳运动	普通饲料+质量分数 2%Gln	7
糖尿病安静组(DQ)	不运动	高脂饲料	7
糖尿病 Gln 组(DG)	不运动	高脂饲料+质量分数 2%Gln	7
糖尿病运动组(DE)	6 周游泳运动	高脂饲料	8
糖尿病运动+Gln 组(DEG)	6 周游泳运动	高脂饲料+质量分数 2%Gln	8

1.3 取材

第 6 周训练结束 48 h 后对所有大鼠进行取材。训练过程中大鼠溺水死亡 3 只, 疾病死亡 2 只(DE 组 1 只, 肠腔多发肿瘤; DEG 组 1 只, 颈部大脓肿。考虑为糖尿病免疫低下所致), 自然死亡 1 只(CEG 未见任何异常)。取材前大鼠禁食 12 h, 禁水 4 h。体积分数 10%水合氯醛腹腔注射麻醉, 取腹主动脉血, 静置离心取血清备用。

1.4 检测指标

FBG 采用 Super GLUCO™ 血糖仪测定; 胰岛素及 GLP-1 采用酶联免疫法测定(试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司 Shanghai Bluegene Biotech CO., LTD)。

1.5 统计学分析

所有实验数据用 SPSS 13.0 软件进行处理。数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。资料先用固定模型多因素方差分析检查高脂饮食、Gln 补充与运动之间的主效应及三者间的交互影响。如有交互影响则分别在固定单因素或双因素水平后用独立样本 *T* 检验检查另一因素的效应; 如有主效应但无交互影响则进一步用单因素方差分析组间差异。差异具显著性水平 $P < 0.05$, 差

异具非常显著性水平 $P < 0.01$ 。

2 实验结果及分析

2.1 大鼠体重与食水量的变化

喂养 4 周后, D 组大鼠体重(337.8 ± 49.3) g, C 组大鼠体重(311.8 ± 47.7) g, 体重差异具显著性 ($P = 0.049$)。大鼠 STZ 注射后第 3 天即表现出明显多饮、多食、多尿(根据垫料尿湿情况判断)现象。实验结束时, D 组大鼠体重显著低于 C 组大鼠, 而进食量及饮水量均显著高于 C 组大鼠。

6 周游泳运动明显降低 C 组大鼠体重, 对 D 组大鼠则有增加趋势。6 周 Gln 补充对大鼠体重影响不明显。运动联合 Gln 补充时, 明显降低 C 组大鼠体重, 但与单纯运动比较无差异, 较单纯 Gln 补充有进一步下降的趋势; 对 D 组大鼠有增加体重的趋势, 与单纯运动或 Gln 补充比较无差异(表 2)。

6 周游泳运动明显增加 C 组大鼠的进食量, 但显著降低 D 组大鼠进食量。Gln 补充明显减少安静状态下两组大鼠的进食量。当运动联合 Gln 补充时, 显著增加 C 组大鼠进食量, 但明显降低 D 组大鼠进食量。

与单纯运动或 Gln 比较, 二者联合促进 C 组大鼠进食的效应增强, 对 D 组大鼠的影响与单纯 Gln 补充比较没有差异, 但显著高于单纯运动的效应(表 2)。

6 周游泳运动对 C 组大鼠的饮水量无影响作用, 但明显降低 D 组大鼠的饮水量。Gln 补充对 C 组大鼠

饮水量无明显影响作用, 但可明显降低 D 组大鼠饮水量。当运动联合 Gln 补充时, 对 C 组大鼠饮水量无明显影响, 但明显降低 D 组大鼠的饮水量, 与单纯运动或 Gln 补充比较, 二者联合对两组大鼠的影响均没有显著差异(见表 2)。

表 2 6 周游泳运动及 Gln 补充对大鼠体重及食水量 ($\bar{x} \pm s$) 的影响

组别	n/只	体重/g	膳食量/(g·d ⁻¹)	饮水量/(mL·d ⁻¹)
CQ 组	6	509.2±26.5	28.3±1.3	36.0±3.3
CG 组	6	505.8±54.7	23.2±1.0 ²⁾	37.5±2.7
CE 组	7	421.4±39.6 ²⁾	30.1±1.4 ¹⁾	35.9±1.1
CEG 组	6	445.0±53.9 ¹⁾	33.3±1.4 ²⁾⁴⁾⁶⁾	35.0±2.2
DQ 组	6	324.4±44.2 ²⁾	44.3±2.2 ²⁾	156.5±3.8 ²⁾
DG 组	7	356.4±64.9 ³⁾	38.3±0.9 ⁴⁾¹⁰⁾	130.7±5.3 ⁴⁾¹⁰⁾
DE 组	6	354.8±29.9 ⁶⁾	36.4±0.7 ¹⁰⁾⁶⁾	133.5±3.8 ⁶⁾¹⁰⁾
DEG 组	6	363.3±40.7 ⁸⁾	39.1±1.0 ¹⁰⁾¹⁴⁾⁸⁾	135.5±2.7 ¹⁰⁾⁸⁾
高脂膳食		$F=84.35, P=0.000$	$F=853.27, P=0.000$	$F=11\ 585.39, P=0.000$
运动		$F=4.46, P=0.041$	$F=10.42, P=0.002$	$F=29.71, P=0.000$
Gln		$F=1.37, P=0.252$	$F=11.46, P=0.002$	$F=36.58, P=0.000$
高脂膳食+运动		$F=12.55, P=0.001$	$F=165.5, P=0.000$	$F=16.56, P=0.000$
高脂膳食+Gln		$F=0.153, P=0.698$	$F=0.75, P=0.392$	$F=40.76, P=0.000$
Gln+运动		$F=0.004, P=0.953$	$F=130.15, P=0.000$	$F=44.16, P=0.000$
高脂膳食+运动+Gln		$F=0.929, P=0.341$	$F=0.077, P=0.783$	$F=62.06, P=0.000$

与 CQ 组比较, 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$; 与 CG 组比较, 3) $P<0.05$, 4) $P<0.01$; 与 CE 组比较, 5) $P<0.05$, 6) $P<0.05$; 与 CEG 组比较, 7) $P<0.05$, 8) $P<0.01$; 与 DQ 组比较, 9) $P<0.05$, 10) $P<0.01$; 与 DG 组比较, 11) $P<0.05$, 12) $P<0.01$; 与 DE 组比较, 13) $P<0.05$, 14) $P<0.01$ 。

2.2 大鼠 FBG、GLP-1 及 INS 的变化

D 组大鼠 FBG 值显著高于 C 组大鼠。运动明显降低 C 组和 D 组大鼠 FBG。Gln 补充显著降低 D 组大鼠 FBG 值, 对 C 组大鼠 FBG 影响不明显。运动联合 Gln

补充时, 显著降低 D 组大鼠 FBG 值, 并较单纯运动或 Gln 补充时明显, 但对 C 组大鼠 FBG 影响不明显, 与单纯运动或 Gln 补充比较也无明显差异(见表 3)。

表 3 六周游泳运动及 Gln 补充对大鼠血 GLU、GLP-1 和 INS ($\bar{x} \pm s$) 的影响

组别	n/只	c(血糖)/(mmol·L ⁻¹)	ρ (GLP-1)/(ng·mL ⁻¹)	ρ (INS)/(ng·mL ⁻¹)
CQ 组	6	7.32±1.03	0.79±0.07	1.89±0.19
CG 组	6	7.55±1.87	0.79±0.03	2.12±0.33
CE 组	6	7.13±1.28 ¹⁾	0.88±0.08	2.25±0.49 ¹⁾
CEG 组	6	7.91±2.52	1.08±0.28 ¹⁾³⁾	2.20±0.30
DQ 组	6	22.91±1.03 ²⁾	0.62±0.11 ²⁾	1.42±0.10 ²⁾⁴⁾⁶⁾⁸⁾
DG 组	6	20.11±1.39 ¹⁰⁾⁴⁾	1.28±0.28 ¹⁰⁾⁴⁾	1.73±0.15 ³⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾
DE 组	6	18.48±1.25 ¹⁰⁾⁶⁾	1.32±0.16 ⁶⁾¹⁰⁾	1.74±0.13 ³⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾
DEG 组	6	16.71±1.20 ¹⁰⁾¹³⁾¹²⁾⁸⁾	1.78±0.14 ¹⁰⁾¹⁴⁾⁸⁾¹²⁾	1.97±0.17 ¹⁰⁾
高脂膳食		$F=694.69, P=0.000$	$F=30.82, P=0.000$	$F=27.82, P=0.000$
运动		$F=17.54, P=0.000$	$F=36.66, P=0.000$	$F=10.70, P=0.002$
Gln		$F=3.60, P=0.064$	$F=24.73, P=0.000$	$F=5.43, P=0.025$
高脂膳食+运动		$F=19.16, P=0.000$	$F=8.06, P=0.007$	$F=0.18, P=0.678$
高脂膳食+Gln		$F=9.06, P=0.005$	$F=10.42, P=0.002$	$F=1.40, P=0.244$
Gln+运动		$F=0.57, P=0.454$	$F=0.212, P=0.648$	$F=1.47, P=0.233$
高脂膳食+运动+Gln		$F=0.024, P=0.877$	$F=4.78, P=0.035$	$F=0.469, P=0.498$

与 CQ 组比较, 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$; 与 CG 组比较, 3) $P<0.05$, 4) $P<0.01$; 与 CE 组比较, 5) $P<0.05$, 6) $P<0.05$; 与 CEG 组比较, 7) $P<0.05$, 8) $P<0.01$; 与 DQ 组比较, 9) $P<0.05$, 10) $P<0.01$; 与 DG 组比较, 11) $P<0.05$, 12) $P<0.01$; 与 DE 组比较, 13) $P<0.05$, 14) $P<0.01$ 。

D 组大鼠血清 GLP-1 水平显著低于 C 组大鼠。运动显著提高 D 组大鼠的 GLP-1 水平, 对 C 大鼠 GLP-1 有提高的趋势(CE 组与 CQ 组比较, $P=0.071$)。Gln 补

充明显提高 D 组大鼠 GLP-1 水平, 对 C 组大鼠 GLP-1 无明显影响作用。当运动联合 Gln 补充时, 显著增加两组大鼠的 GLP-1 水平, 对 D 组大鼠的影响较单纯运

动或 Gln 补充时显著,对 C 组大鼠的影响较单纯 Gln 补充时显著,与单纯运动时比较差异不明显(表 3)。

D 组大鼠空腹胰岛素水平显著低于 C 组大鼠。运动明显提高 C 组大鼠和 D 组大鼠胰岛素水平。Gln 补充显著提高 D 组大鼠胰岛素水平,对 C 大鼠影响不显著。运动联合 Gln 补充时,显著提高 D 组大鼠的胰岛素水平,与单纯运动或 Gln 补充比较有进一步增加的趋势,但差异不显著。二者联合对 C 组大鼠胰岛素水平有增加的趋势(CEG 组与 CQ 组比较, $P=0.061$),与单纯运动或 Gln 补充相似(表 3)。

3 讨论

高脂喂养诱导大鼠肥胖后再给予小剂量 STZ 注射是 T2DM 造模的常用方法^[20-21]。本实验大鼠经 4 周喂养后,高脂喂养组大鼠体重显著高于普通饲料喂养组,再经 35 mg/kg STZ 腹腔注射,72 h 后大鼠血糖显著升高,多饮多食多尿现象明显。此后该组大鼠体重增长缓慢,部分大鼠体重呈现下降趋势,至 6 周训练结束时,D 组大鼠体重显著低于 C 组大鼠,说明本实验模型符合 T2DM 特点。

运动是 T2DM 治疗的基础^[10-12]。而 Gln 的补充在临床上已广泛用于重症感染、严重创伤及各种消耗性疾病的治疗^[6-7]。

3.1 GLP-1 对血糖稳态的调节

GLP-1 是一种快速强力刺激餐后胰岛素释放的肠道激素。膳食中糖和脂肪酸是上调 GLP-1 合成和释放的主要因素^[22]。GLP-1 受体分布于胰岛、胃肠道、心、肝、骨骼肌等全身多器官^[22-23]。GLP-1 可通过促胰岛素分泌效应和非促胰岛素分泌效应增加组织对糖的摄取和利用,改善组织功能^[23-24]。其作用途径主要包括:直接作用于胰岛细胞,抑制 β -细胞凋亡,刺激 β -细胞增值和分化,并增加 β -细胞数量^[22];作用于胃肠道时,可抑制胃酸分泌,减少胃肠蠕动,延缓胃排空;作用于骨骼肌及脂肪组织时,加速其对糖的摄取和储存;对中枢神经系统的作用是诱导饱食感,减少热量摄入^[22, 25-26]。GLP-1 刺激胰岛素分泌的形式呈血糖依赖性,可降低 T2DM 治疗期间低血糖的风险^[25],同时 GLP-1 可抑制胰高血糖素的分泌,降低血糖水平^[26]。如果 GLP-1 分泌受损,将会影响肠道葡萄糖感受器对营养的感知能力,影响肠-脑葡萄糖信号的产生,继而影响大脑调控血糖的信号向外周的传递^[27],导致血糖调控异常,代谢紊乱。研究显示,肥胖及 T2DM 人群中,空腹及糖刺激下的 GLP-1 均显著下降^[1]。目前使用 GLP-1 类似物或激动剂提高 GLP-1 的分泌量已成为 T2DM 患者最安全有效的治疗方法^[25, 28]。

3.2 运动联合 Gln 补充对 T2DM 大鼠血糖、GLP-1 和胰岛素影响

运动的强度和运动量对 T2DM 患者的治疗至关重要。高强度运动提高胰岛素敏感性较低强度运动明显,而糖基化血红蛋白的改善情况与运动量成正比^[29]。无论运动强度高,运动时间始终是最重要的因素^[30],每天大于 30 min 且每周不少于 3 次的运动是所有运动者应遵守的原则^[31]。

Gln 是人体最丰富的游离 α -氨基酸,占血浆游离氨基酸的 20%,其每天以 80 g 的速度快速更新^[5]。在创伤、感染、手术等应激情况及高分解代谢疾病状态下,体内 Gln 被快速动用,血液和组织中 Gln 迅速下降甚至耗竭,机体抗氧化能力及细胞免疫能力下降,肠粘膜受损,骨骼肌蛋白分解增加,临床愈后情况与细胞外 Gln 浓度直接相关。外援性补偿 Gln 后可明显逆转上述情况,改善病情,降低死亡率,因此 Gln 被广泛用于临床多种疾病的治疗^[6, 7, 32]。

运动影响 Gln 的合成和释放。长时间耐力运动显著降低血浆和肌细胞内 Gln 的浓度,其原因与运动过程中肝糖异生增强、肾氨合成及分泌增加、白细胞激活等增加了对 Gln 的摄取利用有关,如果运动前后补充 Gln 则可防止血浆 Gln 的下降;短时间高强度的运动对血浆 Gln 影响不明显^[33]。近年研究显示,Gln 补充可明显增加 GLP-1 的分泌量,降低胰岛素清除率,提高胰岛素水平,延缓胃排空,维持餐后血糖的持续稳定等多途径调节血糖水平,控制 T2DM 患者的血糖浓度^[1, 34]。

本实验中,每天持续 60 min 的 6 周游泳运动显著改善了 T2DM 大鼠的多饮多食症状,显著增加了 T2DM 大鼠血清 GLP-1 和胰岛素的浓度,明显降低了其 FBG 值,对过度消耗的 T2DM 大鼠体重呈现增加的趋势。这与 Ueda 等^[14, 15]及 Martins 等^[13]和 Adam 等^[35]的研究有氧运动可增加 GLP-1 水平的结果相类似。饲料中添加 2% 的 Gln 明显增加了 T2DM 大鼠的血液 GLP-1 浓度,同时显著提高了 T2DM 大鼠的胰岛素水平,明显降低了 FBG 值,改善了大鼠高消耗症状。

运动联合 Gln 补充可明显降低 T2DM 大鼠 FBG 值、显著升高血 GLP-1 及胰岛素水平,改善大鼠的消耗症状,且均较运动或 Gln 补充单因素作用时明显,对体重的影响与单因素作用相似。这说明长时间运动所消耗的 Gln 可能得到了及时的补充,并且由于运动促进了骨骼肌的血液循环,可能进一步加速了 Gln 的合成和释放,更有利于机体功能的发挥。二者联合对正常大鼠 GLP-1 的增加效应亦较运动或 Gln 单因素作用时明显,对血糖及胰岛素的影响与单因素作用时相似,其原因可能与正常大鼠血糖和胰岛素的水平处于自身的稳态水平有关。

鉴于 T2DM 患者体内 Gln 水平明显下降^[9], 长时间运动又增加 Gln 的消耗, 因此, T2DM 患者进行长期规律的运动时增加 Gln 摄入量, 将对患者高血糖的控制、抗氧化应激能力的提高、免疫功能的改善以及高分解状态的降低等多种情况起到良好的影响作用。

3.3 功能内稳态的调节效应

内稳态是生理学的经典概念。刘承宜等^[36]将其发展为功能内稳态(function-specific homeostasis, FSH)。FSH 是维持生物功能稳定发挥的负反馈机制。机体功能的调节可分为低水平调节和高水平调节。高水平调节打破 FSH, 建立更高层次的 FSH, 而低水平调节不能打破 FSH, 但可以促进远离 FSH 的功能建立 FSH。

C 组大鼠分别处于血糖调节特异的内稳态(blood sugar regulation-specific homeostasis, BrSH)、GLP-1 水平调节特异的内稳态(GLP-1 regulation-specific homeostasis, GlSH)和 INS 水平调节特异的内稳态(INS regulation-specific homeostasis, InSH)。D 组大鼠远离 BrSH、GlSH 和 InSH, 引起血糖水平的增加和 GLP-1 水平和胰岛素水平的降低。

Gln 补充对 C 组大鼠血糖、GLP-1 及胰岛素水平影响均不明显, 对 D 组大鼠则影响显著。这说明 Gln 属于低水平调节, 它对处于 BrSH、GlSH 和 InSH 的 C 组大鼠无效, 但可促进疾病状态下远离 BrSH、GlSH 和 InSH 的 D 组大鼠向健康方向发展, 表现为异常参数的改善, 即 D 组大鼠异常血糖、GLP-1 及胰岛素水平向常态水平恢复。

运动对 C 组大鼠 GLP-1 水平影响不显著, 对 D 组大鼠 GLP-1 影响显著, 对两组大鼠血糖及 INS 均影响明显。这说明运动对大鼠 GLP-1 的调节属于低水平调节, 而对血糖、INS 水平的调节属于高水平调节。因此, 运动不仅可促进疾病状态下远离 FSH 的功能的重新建立, 即 D 组大鼠异常指标的明显改善, 而且可打破机体原有的 FSH, 建立更高层次的 FSH, 表征为机体健康指数的提高, 即 C 组大鼠建立了更为合理的血糖、胰岛素及体重稳态水平。

运动联合 Gln 补充时, 对 D 组大鼠 GLP-1、胰岛素及血糖的影响均较单纯运动或 Gln 补充明显; 二者联合对 C 组大鼠 GLP-1 的影响较单纯 Gln 补充明显, 与单纯运动相似, 对血糖和胰岛素的影响与单纯运动或 Gln 补充相似。这说明机体在远离 FSH 时, 高水平调节与低水平调节共同作用时可出现协同效应, 不仅增加低水平调节的作用, 同时也增加高水平调节的作用; 而对处于 FSH 的机体, 二者联合对高水平调节没有影响, 对低水平调节有改善作用。

参考文献:

- [1] Greenfield J R, Farooqi I S, Keogh J M, et al. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(1): 106-113.
- [2] Ahrén B. The dynamic incretin adaptation and type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(3): 620-622.
- [3] Holz G G, Chepurny O G. Glucagon-like peptide-1 synthetic analogs: new therapeutic agents for use in the treatment of diabetes mellitus[J]. *Curr Med Chem*, 2003, 10(22): 2471-2483.
- [4] Vilsbøll T, Holst J J. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(3): 357-366.
- [5] Watford M. Glutamine metabolism and function in relation to proline synthesis and the safety of glutamine and proline supplementation[J]. *J Nutr*, 2008, 138(10): 2003S-2007S.
- [6] Oliveira G P, Dias C M, Pelosi P, et al. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2010, 82(2): 417-430.
- [7] Matés J M, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I, et al. Glutamine and its relationship with intracellular redox status, oxidative stress and cell proliferation/death[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002, 34(5): 439-458.
- [8] Wijekoon E P, Skinner C, Brosnan M E, et al. Amino acid metabolism in the Zucker diabetic fatty rat: effects of insulin resistance and of type 2 diabetes[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2004, 82(7): 506-514.
- [9] Menge B A, Schrader H, Ritter P R, et al. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes[J]. *Regul Pept*, 2010, 25, 160(1-3): 75-80.
- [10] Oliveira C A, Paiva M F, Mota C A, et al. Exercise at anaerobic threshold intensity and insulin secretion by isolated pancreatic islets of rats[J]. *Islets*, 2010, 2(4): 240-246.
- [11] Christ-Roberts C Y, Pratipanawatr T, Pratipanawatr W, et al. Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on insulin action[J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95(6): 2519-2529.
- [12] Frøsig C, Richter E A. Improved insulin sensitivity

- after exercise: focus on insulin signaling[J]. *Obesity* (Silver Spring), 2009, 17(Suppl 3): S15-20.
- [13] Martins C, Morgan L M, Bloom S R, et al. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite[J]. *J Endocrinol*, 2007, 193(2): 251-258.
- [14] Ueda S Y, Yoshikawa T, Katsura Y, et al. Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males[J]. *J Endocrinol*, 2009, 201(1): 151-159.
- [15] Ueda S Y, Yoshikawa T, Katsura Y, et al. Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise[J]. *J Endocrinol*, 2009, 203(3): 357-364.
- [16] Agostini F, Biolo G. Effect of physical activity on glutamine metabolism[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(1): 58-64.
- [17] Rosa Neto J C, Lira F S, de Mello M T, et al. Importance of exercise immunology in health promotion. *Amino Acids*[J]. 2010 Oct 26. [Epub ahead of print] [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Importance%20of%20exercise%20immunology%20in%20health%20promotion>].
- [18] Iwashita S, Williams P, Jabbour K, et al. Impact of glutamine supplementation on glucose homeostasis during and after exercise[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99(5): 1858-1865.
- [19] Cruzat V F, Rogero M M, Tirapegui J. Effects of supplementation with free glutamine and the dipeptide alanyl-glutamine on parameters of muscle damage and inflammation in rats submitted to prolonged exercise[J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 28(1): 24-30.
- [20] 梁海霞, 原海燕, 李焕德, 等. 高脂喂养联合低剂量链脲佐菌素诱导的2型糖尿病大鼠模型稳定性观察[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(4): 551-555.
- [21] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(4): 313-320.
- [22] MacDonald P E, El-Kholy W, Riedel M J, et al. The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion[J]. *Diabetes*, 2002, 51 Suppl 3: S434-442.
- [23] Bhashyam S, Fields A V, Patterson B, et al. Glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake via p38alpha MAP kinase-mediated, nitric oxide-dependent mechanisms in conscious dogs with dilated cardiomyopathy[J]. *Circ Heart Fail*, 2010, 3(4): 512-521.
- [24] D'Alessio D A, Sandoval D A, Seeley R J. New ways in which GLP-1 can regulate glucose homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3406-3408.
- [25] DeFronzo R A, Abdul-Ghani M. Type 2 diabetes can be prevented with early pharmacological intervention[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 2): S202-209.
- [26] Holst J J. The physiology of glucagon-like peptide 1[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(4): 1409-1439.
- [27] Burcelin R, Cani P D, Knauf C. Glucagon-like peptide-1 and energy homeostasis[J]. *J Nutr*, 2007, 137(11 Suppl): 2534S-2538S.
- [28] Hansen K B, Vilsbøll T, Knop F K. Incretin mimetics: a novel therapeutic option for patients with type 2 diabetes—a review[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, 3: 155-163.
- [29] Segerström A B, Glans F, Eriksson K F, et al. Impact of exercise intensity and duration on insulin sensitivity in women with T2D[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(5): 404-408.
- [30] Houmard J A, Tanner C J, Slentz C A, et al. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity[J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96(1): 101-106.
- [31] 常翠青. 2型糖尿病患者的个体化运动处方[J]. *中国医学科学学报*, 2011, 33(3): 248-252.
- [32] Boelens P G, Nijveldt R J, Houdijk A P, et al. Glutamine alimentation in catabolic state[J]. *J Nutr*, 2001, 131(9 Suppl): 2569S-77S.
- [33] Gleeson M. Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training[J]. *J Nutr*, 2008, 138(10): 2045S-2049S.
- [34] Samocha-Bonet D, Wong O, Synnott E L, et al. Glutamine reduces postprandial glycemia and augments the glucagon-like peptide-1 response in type 2 diabetes patients[J]. *J Nutr*, 2011, 141(7): 1233-1238.
- [35] Adam T C, Westerterp-Plantenga M S. Activity-induced GLP-1 release in lean and obese subjects[J]. *Physiol Behav*, 2004, 83(3): 459-466.
- [36] 刘承宜, 朱平. 激光功能医学及其应用[M]. 香港: 精英出版社, 2011: 16-420.