

·运动人体科学·

运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态的作用及其可能机制研究进展

沈文清¹, 孙易¹, 漆正堂¹, 钱帅伟¹, 程蜀琳², 丁树哲¹

(1.华东师范大学“青少年健康评价与运动干预”教育部重点实验室, 上海 200241;

2.上海交通大学 体育系, 上海 200240)

摘 要: 运动和二甲双胍单一因素对 2 型糖尿病的血糖稳态都起到改善作用, 但运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态的作用仍存在矛盾, 既有促进作用, 也有抑制作用, 相关分子机制仍需进一步研究。通过对该领域研究进展的综述, 分析运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态的不同作用, 探讨并分析其原因及可能分子机制, 为治疗 2 型糖尿病新的治疗靶点和方案的研究提供更多参考。

关 键 词: 运动医学; 二甲双胍; 运动; 2 型糖尿病(T2D); 血糖稳态; 综述

中图分类号: G804.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2018)06-0137-08

Development of researches on the effects of exercise combined with metformin on blood glucose homeostasis in type 2 diabetes and their possible mechanisms

SHEN Wen-qing¹, SUN Yi¹, QI Zheng-tang¹, QIAN Shuai-wei¹,

CHENG Shu-lin², DING Shu-zhe¹

(1.Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention, Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2.Department of Physical Education, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Such a single factor as exercise or metformin plays a role in improving the blood glucose homeostasis in T2D, there is contradiction in the effects of exercise combined with metformin on blood glucose homeostasis in T2D: there is a promoting effect, yet there is a retraining effect too, related molecular mechanisms need to be further studied. By reviewing and evaluating the development of researches in this area, the authors analyzed the different effects of exercise combined with metformin on blood glucose homeostasis in T2D, explored and analyzed their causes and possible molecular mechanisms, so as to provide more reference for researches on new treatment targets and programs for treating T2D.

Key words: sports medicine; metformin; exercise; type 2 diabetes; blood glucose homeostasis; review

随着 2 型糖尿病全球患病率逐年提高, 预防和治疗 2 型糖尿病显得尤为重要。以二甲双胍为首的药物治疗结合运动干预是当下预防和治疗 2 型糖尿病的有效方案, 并且与精准医学紧密相关。但多数研究发现运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态的作用效果不一致, 既有促进作用, 也有抑制作用。为了更好认

识这一问题, 本研究就运动结合二甲双胍治疗 2 型糖尿病及其机理的研究进展进行综述, 试图从运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态不同作用的角度, 参考人体实验和动物实验的综合结果, 从运动方式、药物服用剂量和实验模型等因素分析其可能原因及相关分子机制, 以期治疗 2 型糖尿病提供新的治疗靶点和方案。

收稿日期: 2018-05-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(31671241)。

作者简介: 沈文清(1991-), 女, 博士研究生, 研究方向: 运动对健康作用的细胞分子机制。E-mail: GraceShen07@163.com

1 二甲双胍治疗 2 型糖尿病的作用机制

二甲双胍是自 1957 年首次推广至临床作为治疗 2 型糖尿病的双胍类药物。早期研究发现二甲双胍亦可作为一种饮食限制模拟物(Dietary restriction mimetic), 在改善 2 型糖尿病血糖稳态的同时, 并且通过 LKB1—AMPK—SKN-1/Nrf2 信号通路降低线虫体内氧化应激水平, 延长其寿命^[1]。2 型糖尿病的发病机制与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、氧化应激(oxidative stress)和内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ER Stress)水平密切相关, 而运动作为一种可控的刺激剂调控其相关分子信号通路。

1.1 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病、心血管疾病等其他代谢类疾病的预测因子, 普遍存在于 2 型糖尿病中。胰岛细胞功能障碍抑制肝脏葡萄糖输出, 促进胰岛素抵抗, 而二甲双胍通过抑制胰高血糖素的作用削弱胰岛素抵抗, 降低空腹血糖水平^[2]。二甲双胍通过提高肝脏和骨骼肌胰岛素敏感性, 抑制胰岛素抵抗作用^[3]。研究发现二甲双胍通过激活 PI3K—Akt—GLUT4 信号通路, 削弱 T2D 大鼠肝脏的胰岛素抵抗^[4]。并且二甲双胍联合其他药物更有助于维持 2 型糖尿病人的血糖稳态, 抑制肝脏糖异生和胰岛素抵抗, 同时改善血脂异常^[5-7]。长期二甲双胍治疗结合急性运动干预可增强胰岛素抵抗病人的胰岛素活性和敏感性^[5-7]。长期二甲双胍治疗结合 12 周耐力训练显著提高胰岛素抵抗病人的胰岛素敏感性^[9], 同时降低胰岛素抵抗对心血管功能的副作用^[10], 提高胰岛素抵抗病人的最大摄氧量、心血管功能和生活质量指数(HRQoL)^[11]。在仅有运动干预的情况下, 24 周有氧运动结合抗阻训练显著提高 2 型糖尿病女性的胰岛素敏感性, 降低其胰岛素抵抗作用和瘦素水平^[12]。人体实验证实长期二甲双胍治疗结合不同时长的运动干预可提高胰岛素敏感性, 降低胰岛素抵抗, 同时运动调控血糖变化维持其稳态的作用比例更高, 而动物实验中缺乏关于二甲双胍结合运动对 2 型糖尿病动物的胰岛素抵抗作用及其相关机制的研究。

1.2 氧化应激

糖尿病诱发氧化应激反应^[13], 糖尿病状态下的氧化应激对人体是有害的^[14]。氧化应激的激活和 ROS(氧自由基)的释放也会促进糖尿病的形成, 与氧化应激相关的治疗靶点有 mTOR、SIRT1 和 WISP1(Wnt1 诱导的信号通路蛋白 1)通路^[15]。2 型糖尿病小鼠体内 p38 δ 基因敲除激活 PKD(蛋白激酶 D), 诱发胰岛 β 细胞功能障碍, 同时抑制胰岛素抵抗, 促进胰岛素分泌, 提高糖尿病小鼠对氧化应激的敏感性。血糖急剧升高或长期处于高血糖状态^[16]和长期低度慢性炎症都会导致 2

型糖尿病人体内 ROS 增加。缺血性修饰白蛋白(IMA, ischemia-modified albumin)是 2 型糖尿病人体内与氧化应激相关的血清标志物, 研究发现 3 个月的有氧运动降低 IMA 表达和整体氧化应激水平, 提高血清抗氧化能力^[17]。二甲双胍抑制胰岛 β 细胞中氧化应激诱导的 CD36 表达, 从而降低血糖^[18]。二甲双胍抑制巨噬细胞中线粒体复合物 I (NADH, 泛醌氧化还原酶)和 IL-1 β 的活性, 降低 ROS 生成, 延缓氧化应激的副作用^[19]。二甲双胍模拟 C 肽、5' -AMP 对 AMPK 的激活作用, 抑制 ROS 调控的内皮细胞凋亡、线粒体膜电位异常和线粒体裂变, 从而抑制糖尿病及其并发症^[16]。研究发现中等强度训练结合槲皮素不仅可以降低 2 型糖尿病血糖, 亦可抑制高血糖引发的氧化应激反应和 ROS 的增加^[20]。运动结合二甲双胍是否也是通过 mTOR、SIRT1 和 AMPK 信号通路抑制 2 型糖尿病的氧化应激作用, 值得今后进一步研究。

1.3 内质网应激

胰岛素等蛋白质在内质网上合成、折叠、转运和分泌, 当细胞内外出现一定强度的应激时, 错误折叠或非折叠蛋白质会在内质网腔积聚, 内质网蛋白质折叠的负荷超出它的折叠能力, 诱发内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, Ers)^[21]。糖尿病发展进程离不开 ERs, 不仅因为导致胰岛素抵抗, 而且加速胰岛 β 细胞衰竭^[22]。二甲双胍抑制 ERs 和氧化应激水平, 同时增加活化糖尿病小鼠 AMPK/PPAR δ 信号通路的 NO 生物利用率^[23]。二甲双胍治疗降低胰岛素抵抗大鼠内脏脂肪组织 chemerin 表达和缓解 ERs^[24]。反之内质网应激可能导致胰岛 β 细胞凋亡, 二甲双胍通过抑制 JNK、IRS-1、C/EBP β (CCAAT 增强子结合蛋白 β)^[22]和 CHOP(CCAAT 增强子结合同源蛋白)蛋白表达^[25], 一定程度上削弱 ERs^[26]。二甲双胍削弱 ERs 诱导的线粒体功能障碍, 促进 AMPK 磷酸化, 提高氧化磷酸化水平, 抑制 mPTP(mitochondrial permeability transition pore)开放^[25]。二甲双胍通过减少线粒体超氧化物和增加谷胱甘肽水平, 抑制细胞自噬和 ERs 治疗 2 型糖尿病^[27]。研究证实二甲双胍调控 AMPK—PI3K—c-Jun NH2 信号通路, 抑制 ERs 诱导的胰岛 β 细胞凋亡, 为 2 型糖尿病治疗提供新靶点^[28]。

1.4 二甲双胍降糖的信号转导通路

二甲双胍降低血糖的主要信号转导通路表现为抑制线粒体呼吸链复合物(I、II、III、IV、V)酶的活性, 并且抑制肝脏糖异生, 促进肌肉和脂肪组织摄取葡萄糖, 增强胰岛素敏感性, 从而起到降糖的作用。二甲双胍通过肝细胞膜上 OCT1(organic transporter 1, 有机阳离子转运体 1)转运至细胞内, 部分抑制线粒体

呼吸链复合物 I 和提高 AMP 浓度, 降低 ATP 生成, 导致 AMP 与 ATP 比值的上升, 促进 AMPK 激活^[29]。同时二甲双胍诱导依赖 *LKB1*(肝脏蛋白激酶 B1)的 AMPK 磷酸化, 使 AMP 浓度和 AMP 与 ATP 浓度比值升高, 继而激活 AMPK 蛋白激酶活性^[30]。小鼠肝脏 *Stk11* 基因(编码 *LKB1* 基因)敲除抑制长期服用的二甲双胍对肝脏 AMPK 的激活和降低血糖的作用, 证实二甲双胍发挥降糖作用依赖肝脏 *LKB1*-AMPK 信号通路。同时二甲双胍可能作用于 *ATM*(毛细血管扩张性共济失调症突变蛋白)基因表达, 促进 *ATM*-*LKB1* 信号通路的激活, 伴随 *LKB1* 和 AMPK 磷酸化, 起到降低血糖的作用^[31]。有趣的是, 其他研究发现二甲双胍抑制肝脏糖异生不依赖 *LKB1*-AMPK 信号通路, 与 PGC-1 α 蛋白过表达有关。因为 PGC-1 α 增加小鼠肝细胞 p-AMPK α 和 AMPK α 的蛋白表达。同理在人体和大鼠肝细胞中皆发现二甲双胍增加 AMPK α_1 和 AMPK α_2 蛋白表达^[32]。二甲双胍同时促进血浆 GLP-1(胰高血糖素样肽-1)表达和依赖 PPAR α 的肠促胰岛素受体(islet incretin receptor)基因表达, 加快葡萄糖的转运和清除^[33]。此外, *mGPD* 基因全敲除小鼠, 削弱二甲双胍对其肝脏糖异生的抑制作用, 表现为细胞质和线粒体氧化还原状态的下降、内源性葡萄糖生成(endogenous glucose production, EGP)的增加和血糖未显著改善^[34]。二甲双胍抑制肝脏糖异生通过 cAMP-PKA、AMPK-GLP-1R-PKA^[35]信号通路, 诱导转录因子 CREB Ser133 位点磷酸化和 TORC2 去磷酸化, 进而促使 CREB-CBP-TORC2 复合物的形成。运动结合二甲双胍可降低 2 型糖尿病前期病人的血清胰岛素水平^[36]。二甲双胍促进 2 型糖尿病人进行急性中等强度运动时的血糖稳态^[37]。进一步引发对未来研究的思考, 二甲双胍和运动的结合是否一定促进血糖稳态的发生, 二者之间是否存在交互作用。

2 运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态的作用

2.1 促进作用

研究发现长期服用二甲双胍没有削弱运动自身对 2 型糖尿病病人血糖稳态的积极调控作用, 并且运动方式多样化, 包括有氧运动、抗阻运动和有氧结合抗阻运动, 发现二甲双胍结合不同方式的运动干预都能促进其血糖稳态^[38]。中等强度运动和高强度间歇运动结合二甲双胍的长期服用改善 2 型糖尿病病人的血糖稳态和代谢综合征相关指标^[37]。12 周有氧结合抗阻运动外加二甲双胍的服用可显著改善糖尿病前期病人的胰岛素敏感性和血糖水平^[9]。运动结合二甲双胍通过降

低 2 型糖尿病患者的腰围和提高 HDL-c 有效降低其糖耐量受损和患病风险^[39]。研究发现长期二甲双胍治疗结合急性运动干预不削弱二甲双胍治疗本身对 2 型糖尿病患者的胰岛素增敏效果, 说明长期二甲双胍治疗结合急性运动干预可改善 2 型糖尿病人血糖稳态和胰岛素敏感性^[8, 37]。而作为药物的二甲双胍本身存在副作用, 如低血糖、高乳酸血症、可能抑制维生素的吸收, 但与急性运动干预的结合可缓解高乳酸血症, 且血糖降低幅度较小^[40]。相比于仅服用二甲双胍, 二甲双胍结合餐后运动更能显著降低 T2D 病人的餐后血糖峰值和 AUC^[41]。Ortega 等^[8]研究发现日常规律的二甲双胍服用没有钝化急性高强度间歇运动干预对 IR 病人胰岛素敏感性的促进作用, 反而增加胰岛素抵抗病人的胰岛素敏感性^[8]、最大摄氧量和心血管功能^[11]。长期二甲双胍治疗结合运动干预可有效降低 2 型糖尿病病人的发病率。二甲双胍结合长期耐力运动可有效降低 T2D 病人的 HbA1c 含量^[38]。由以上研究结果可知, 无论急性运动干预还是长期耐力运动结合二甲双胍的服用都能显著提高 2 型糖尿病病人的血糖稳态。

研究证实长期运动干预结合二甲双胍显著降低 ZDF (Zucker diabetic fatty rats)大鼠肌肉 *FAT1CD36* 基因、蛋白表达, 钝化高脂膳食诱导的高血糖过程。同时该运动模式通过激活 AMPK 蛋白活性增强 T2D 病人的胰岛素敏感性。仅有运动干预, 10 周高强度间歇跑台运动(HIIT)亦可显著降低 db/db 小鼠的血糖和 HbA1c 水平, 促进其肌肉 p-Akt 和 Glut4 的蛋白表达, 同时相比于中等强度持续跑台运动(MICT), HIIT 更能促进 db/db 小鼠的血糖稳态^[42]。此外, 除了抑制肝脏糖异生、降血糖和增强胰岛素敏感的作用, 二甲双胍还具有抑制 ROS 生成、线粒体呼吸链复合物 I 酶、*mGPD* 和 ATP 合成酶的活性^[43]。重要的作用机制包括促进 *LKB1*-AMPK-GLUT4 信号通路, 促进肌肉 *LKB1*、AMPK α_1/α_2 和 GLUT4 的蛋白表达^[44]。同时 AMPK 蛋白的激活促进 2 型糖尿病小鼠 ACC2(乙酰辅酶 A 羧化酶 2)S212 位点磷酸化, 增强骨骼肌脂肪酸氧化和胰岛素敏感性, 从而促进血糖稳态^[45]。所以 AMPK 蛋白激酶是影响二甲双胍结合运动对 2 型糖尿病血糖稳态调控的重要靶蛋白, 具有承上启下的作用。长期耐力运动结合二甲双胍的服用可显著改善 2 型糖尿病病人的血糖稳态和葡萄糖转运, 增加肌肉 GLUT4 和肝脏 GLUT2 蛋白表达, 促进葡萄糖代谢。

2.2 抑制作用

二甲双胍结合有氧运动不能有效改善肥胖高血糖 OLETF 大鼠的血糖水平和胰岛素敏感性, 反而单独进行有氧运动可显著改善 2 型糖尿病相关指征, 暗示二

甲双胍可能使运动诱导的肝脏线粒体适应受损^[46]。Baptista 等^[47]证实人体实验中不同方式的运动干预改善 2 型糖尿病老年人的心理和生理健康, 长期二甲双胍治疗未起到改善作用。常规剂量的二甲双胍治疗未显著改善 2 型糖尿病人运动后的血糖、胰岛素敏感性和激素水平^[48]。同时发现高剂量的二甲双胍治疗结合急性运动干预亦未显著改善 T2D 病人的胰岛素敏感性、血糖水平和增加 AMPK α_2 蛋白表达^[49]。长期二甲双胍治疗可显著降低餐后血糖, 但急性运动结合长期二甲双胍治疗不能显著改善 2 型糖尿病人的餐后血糖和胰岛素敏感性^[50]。并且增加运动量同时服用二甲双胍反而导致餐后血糖的显著升高, 发现仅有运动干预不服用二甲双胍降低餐后血糖效果更佳, 提示运动量的改变结合二甲双胍的服用可能扩大了血糖变异系数(glycemic variability, MAGE)^[51], 增加血糖的波动幅度。二甲双胍抑制中等强度有氧运动对 OLETF 大鼠(肥胖、高血糖)血糖稳态的促进作用, 同时使其肝脏线粒体功能适应受损。无运动干预, 只有二甲双胍和 AICAR(AMP 类似物)亦可起到积极调控血糖的作用, 通过激活 AMPK-、ERK-(细胞外调节蛋白激酶)和 PDK1-(磷酸肌醇依赖性激酶 1)依赖的非典型 PKC(蛋白激酶 C)蛋白表达, 促进肌肉葡萄糖转运^[52]。

PGC-1 α 蛋白过表达抑制 T2D 小鼠肝脏糖异生作用, 该结果与二甲双胍抑制肝脏糖异生的效果一致, 并且 PGC-1 α 蛋白过表达相对抑制二甲双胍的降糖作用。运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态的改善存在抑制作用, 可能因为不同强度的运动干预一定程度上抑制了二甲双胍的药物动力学活性, 同时也抑制了线粒体呼吸链复合物酶的活性及其肝脏糖异生相关蛋白的活性, 运动本身加快肝糖原和肌糖原的分解, 同时促进能量消耗和能源物质代谢, 血糖在一段时间内上升, 与二甲双胍的降糖作用相悖, 所以相互抑制。但把握运动强度和运动量以及二甲双胍的服用时间和服用剂量的有效结合, 可逆转二者叠加的相抵作用, 这也是今后研究的重点。在运动可以改善 2 型糖尿病人血糖稳态的前提下^[10], 深度探讨二甲双胍结合运动对 2 型糖尿病血糖稳态的促进和抑制作用, 期盼发现起调控作用的关键蛋白和分子信号通路。

3 影响运动结合二甲双胍调控血糖稳态的因素

3.1 运动方式和运动剂量

相比于服用二甲双胍, 生活方式的改变更有助于预防 2 型糖尿病的形成。大量低中强度的运动干预(太极、瑜伽)和饮食干预皆可改善 T2D 病人的血糖稳态^[53]。

为消除每天静坐少动带来的亚健康状态, 30 min 低强度走路和 30 min 抗阻运动都可改善 2 型糖尿病中老年人的连续高血糖现象^[54], 但是单一的模式化运动不能显著改善 2 型糖尿病人的血糖稳态^[55]。根据 STRRIDE 实验研究发现, 在能量消耗相同的前提下, 中等强度运动比高强度间歇运动更能提高 T2D 病人的胰岛素敏感性^[56]。其他研究发现高强度间歇运动亦可改善 T2D 病人的胰岛素敏感性和血糖稳态^[57]。同时抗阻运动亦可增加 2 型糖尿病前期病人骨骼肌 Humanin 蛋白表达, 促进葡萄糖代谢, 改善其糖耐量受损现象^[58]。有氧运动、抗阻运动和有氧结合抗阻运动都可显著降低 T2D 病人的血糖、胰岛素抵抗(IR)和炎症反应, 增加 IRS-1(胰岛素受体底物-1)蛋白表达^[59]。长期耐力运动和抗阻运动干预都能降低 T2D 病人的血糖水平, 增强其胰岛素敏感性, 但其相关机制有待研究。日常的运动训练或运动训练结合二甲双胍通过抑制白蛋白尿和血管紧张素转换酶 2 脱落保护糖尿病 db/db 小鼠的肾功能, 抑制其衰退。运动后不同调节基因的信号通路分析显示参与调控 2 型糖尿病患者的基因有葡萄糖转运蛋白(GLUT4)(SLC2A4RG、FLOT1、EXOC7、RAB13、RABGAP1、CBLB)、糖酵解(HK2、PFKFB1、PFKFB3、PFKM、FBP2 和 LDHA)和胰岛素信号通路相关基因, 且这些基因表达都在运动后上调^[60]。

3.2 服用剂量和时间

不同的二甲双胍服用剂量和服用时间对 T2D 病人血糖稳态的调控效果存在差异, 并且二甲双胍结合其他降糖类物质亦存在叠加或抵消的作用, 若控制好二甲双胍的服用剂量和时间, 起到的叠加促进作用可能更明显。如二甲双胍结合 SGLT-2(钠-葡萄糖协同转运蛋白 2)抑制剂增强二甲双胍自身的降血糖效果^[61]。长期高剂量的二甲双胍(1 500~2 000 mg/d)治疗可有效降低 T2D 病人的血糖水平, 降低其胰岛素抵抗^[62]。而且短期二甲双胍(850 mg/d, 持续 2 d, 测试前 1 h 服用 850 mg)治疗亦可提高 IR 病人的胰岛素敏感性, 改善其糖耐量受损现象。长期服用中或高剂量的二甲双胍, 可诱导高乳酸血症, 但不会引发酸中毒^[63]。在 2 型糖尿病大鼠实验中发现二甲双胍浓度越高, 降糖效果不一定越好, 药物剂量为 200 mg/kg, 药效在服用后 5 h 的药代动力学和降血糖效果最佳, 优于二甲双胍 400 和 800 mg/kg^[64]。中、高强度的跑台运动结合 300 mg/kg 剂量的二甲双胍可显著降低 OLETF 糖尿病大鼠的血糖、血脂(TG 和 NEFA)、血浆瘦素和 IL-10 水平, 改善血糖稳态并抑制炎症反应。二甲双胍的服用剂量和服用时间一定程度上会显著影响降糖效果, 所以如何有效地控制血糖并平稳地维持血糖更具实际意义, 与

运动干预的结合是否能克服之前的矛盾结果也具有临床和现实意义。

3.3 实验模型的差异

运动结合二甲双胍对 2 型糖尿病血糖稳态的作用研究主要应用于人体实验, 相关机制研究主要集中于动物实验, 实验模型一般采用 ob/ob(瘦素缺乏)小鼠, db/db(瘦素受体缺失)小鼠、Zucker Diabetic Rat (Zucker 糖尿病大鼠)、先天自发性糖尿病大鼠(GK 大鼠和 OLETF 大鼠)和 STZ(链脲佐菌素)诱导的 2 型糖尿病小鼠或大鼠。由于瘦素分泌的缺乏, ob/ob 小鼠骨骼肌中胰岛素诱导 Rac1—Akt 信号通路不发挥降糖作用^[65]。急性运动干预后恢复阶段 db/db 小鼠的血糖水平较正常小鼠也显著升高, 可能与瘦素受体的缺失、PEPCK(磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶)和 11 β HSD1(11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型蛋白)蛋白表达的增加相关^[66]。8 周高强度的游泳运动显著降低 ob/ob 小鼠的血糖, 同时增加肌肉 GLUT4 的蛋白表达^[67]。长期跑台运动结合全身震动训练可有效降低 db/db 小鼠肝脏脂肪含量, 抑制内脏脂肪细胞的肥大^[68]。二甲双胍结合运动对啮齿类动物和人体血糖的调控作用存在差异, 可能与不同物种对二甲双胍等其他降糖类药物的药代动力学表现不同相关, 同时不同物种的运动适应性和机能改善也不尽相同。建议更多地将调控 2 型糖尿病血糖稳态的分子机制研究成果转化至人体中, 研发出有效的药物或与运动结合的运动处方, 为改善 2 型糖尿病血糖稳态和胰岛素抵抗迈出实质性的一步。

4 小结

二甲双胍结合不同形式的运动干预对 2 型糖尿病血糖稳态的作用可总结为以下 3 点: (1)中低强度的运动干预可有效改善糖尿病人的血糖水平。(2)中等强度、高强度间歇运动和抗阻运动都有助于 2 型糖尿病人的血糖稳态, 但何种组合方式更佳有待进一步研究。(3)运动量主要以长期运动干预为主, 形成病人的运动适应, 更有助于血糖控制和稳定。在二甲双胍服用剂量和时间方面, 长期和短期的二甲双胍治疗都可显著降低 2 型糖尿病人的血糖和胰岛素抵抗, 病人服用剂量一般在 1 000~2 000 mg/d, 中等剂量的二甲双胍药代动力学和效果最佳。在实验模型方面, 运动和药物干预的实际效果以人体实验为主, 测试血液、肌肉中的相关指标; 机制研究主要集中在糖尿病小(大)鼠, 不同品系的糖尿病小(大)鼠得出的实验结果也不尽相同, 这和动物本身药物和运动的耐受和适应性不同有关。

随着对 2 型糖尿病发病机制和治疗方案研究的不断深入, 已发现二甲双胍的降糖机制是通过降低线粒

体呼吸链复合物 I 酶和线粒体甘油磷酸脱氢酶(mGPD)从而抑制肝脏糖异生, 促进胰岛素的分泌和活性, 增强胰岛素敏感性和抑制胰岛素抵抗。其中 AMPK 作为二甲双胍和运动作用的敏感靶蛋白和以 AMPK 介导的信号通路将是今后的研究热点。此外, 二甲双胍不仅有降糖作用, 而且发挥减轻体重、抑制炎症反应、癌症等多重作用。二甲双胍的服用也会带来副作用, 高乳酸血症和高酮症, 与运动的结合可缓解该症状。所以二甲双胍结合运动干预是必行的有效治疗方案, 针对不同的人群探索最优和精准的运动处方结合服用二甲双胍是未来研究必须长期坚持的目标。

参考文献:

- [1] ONKEN B, DRISCOLL M. Metformin induces a dietary restriction-like state and the oxidative stress response to extend *C. elegans* healthspan via AMPK, LKB1, and SKN-1[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8758.
- [2] MILLER R A, CHU Q, XIE J, et al. Biguanides suppress hepatic glucagon signaling by decreasing production of cyclic AMP[J]. *Nature*, 2013, 494(7436): 256-260.
- [3] KRISTENSEN J M, LARSEN S, HELGE J W, et al. Two weeks of metformin treatment enhances mitochondrial respiration in skeletal muscle of AMPK kinase dead but not wild type mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53533.
- [4] GARABADU D, KRISHNAMURTHY S. Metformin attenuates hepatic insulin resistance in type-2 diabetic rats through PI3K/Akt/GLUT-4 signalling independent to bicuculline-sensitive GABAA receptor stimulation[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2017, 55(1): 722-728.
- [5] APAIJAI N, CHINDA K, PALEE S, et al. Combined vildagliptin and metformin exert better cardioprotection than monotherapy against Ischemia-Reperfusion Injury in Obese-Insulin Resistant Rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102374.
- [6] KHAN S, JENA G. Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 254: 124-134.
- [7] DEROSA G, BONAVENTURA A, BIANCHI, et al. Vildagliptin compared to glimepiride on post-prandial lipemia and on insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. *Metabolism*, 2014, 63(7): 957-967.
- [8] ORTEGA J F, HAMOUTI N, FERNÁNDEZ-ELÍAS V E, et al. Metformin does not attenuate the acute insu-

- lin-sensitizing effect of a single bout of exercise in individuals with insulin resistance[J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(5): 749-755.
- [9] MALIN S K, GERBER R, CHIPKIN S R, et al. Independent and combined effects of exercise training and metformin on insulin sensitivity in individuals with prediabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 131-136.
- [10] CADEDDU C, NOCCO S, CUGUSI L, et al. Effects of metformin and exercise training, alone or in combination, on cardiac function in individuals with insulin resistance[J]. *Cardiol Ther*, 2016, 5(1): 63-73.
- [11] CADEDDU C, NOCCO S, LUCIA C, et al. Effects of metformin and exercise training, alone or in association, on cardio-pulmonary performance and quality of life in insulin resistance patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 93-101.
- [12] 黄彩华, 陈俊钦, 林建新, 等. 运动改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗与血清脂联素和瘦素及其交互作用[J]. *中国体育科技*, 2011, 47(4): 100-105.
- [13] GASPAROVA I, KUBATKA P, OPATRILOVA R, et al. Perspectives and challenges of antioxidant therapy for atrial fibrillation[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2017, 390(1): 1-14.
- [14] DI MEO S, REED T T, VENDITTI P, et al. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016(1245049): 1-44.
- [15] MAIESE K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015(875961): 1-17.
- [16] BHATT M P, LIM Y C, KIM Y M, et al. C-peptide activates AMPK α and prevents ROS-mediated mitochondrial fission and endothelial apoptosis in diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3851-3862.
- [17] KURBAN S, MEHMETOGLU, YERLIKAYA H F, et al. Effect of chronic regular exercise on serum ischemia-modified albumin levels and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr Res*, 2011, 36(3): 116-123.
- [18] MOON J S, KARUNAKARAN U, ELUMALAI S, et al. Metformin prevents glucotoxicity by alleviating oxidative and ER stress-induced CD36 expression in pancreatic beta cells[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1): 21-30.
- [19] KELLY B, TANNAHILL G M, MURPHY M P, et al. Metformin inhibits the production of reactive oxygen species from NADH: ubiquinone oxidoreductase to limit induction of interleukin-1 β (IL-1 β) and boosts interleukin-10 (IL-10) in lipopolysaccharide (LPS)-activated macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(33): 20348-20359.
- [20] CHIS I C, CLICHICI A, NAGY A L, et al. Quercetin in association with moderate exercise training attenuates injuries induced by experimental diabetes in sciatic nerves[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(6): 877-886.
- [21] 金海秀, 漆正堂, 孙易, 等. 胰岛素抵抗的内质网非折叠蛋白反应机制与运动应激研究进展[J]. *体育科学*, 2016, 36(5): 78-85.
- [22] MATSUDA T, TAKAHASHI H, MIEDA Y, et al. Regulation of pancreatic β cell mass by cross-interaction between CCAAT enhancer binding protein β induced by endoplasmic reticulum stress and AMP-Activated protein kinase activity[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130757.
- [23] CHEANG W S, TIAN X Y, WONG W T, et al. Metformin protects endothelial function in Diet-Induced obese mice by inhibition of endoplasmic reticulum stress through 5' adenosine Monophosphate-Activated protein Kinase-Peroxisome Proliferator-Activated receptor δ pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 830-836.
- [24] PEI L, YANG J, DU J, et al. Downregulation of chemerin and alleviation of endoplasmic reticulum stress by metformin in adipose tissue of rats[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(2): 267-275.
- [25] CHEN Q, THOMPSON J, HU Y, et al. Metformin attenuates ER stress-induced mitochondrial dysfunction[J]. *Transl Res*, 2017, 190(3): 40-50.
- [26] SIMON-SZABÓ L, KOKAS M, MANDL J, et al. Metformin attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress, serine phosphorylation of IRS-1 and apoptosis in rat insulinoma cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e97868.
- [27] DIAZ-MORALES N, IANNANTUONI F, ESCRIBANO-LOPEZ I, et al. Does Metformin Modulate Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Type 2 Diabetic Peripheral Blood Mononuclear Cells?[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(17): 1562-1569.
- [28] JUNG T W, LEE M W, LEE Y J, et al. Metformin prevents endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis through AMPK-PI3K-c-Jun NH2 pathway[J]. *Biochem*

- Biophys Res Commun, 2012, 417(1): 147-152.
- [29] FORETZ M, GUIGAS B, BERTRAND L, et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies[J]. Cell Metab, 2014, 20(6): 953-966.
- [30] HAWLEY S A, ROSS F A, CHEVTZOFF C, et al. Use of cells expressing gamma subunit variants to identify diverse mechanisms of AMPK activation[J]. Cell Metabolism, 2010, 11(6): 554-565.
- [31] BIRNBAUM M J, SHAW R J. Genomics: Drugs, diabetes and cancer[J]. Nature, 2011, 470(7334): 338-339.
- [32] STEPHENNE X, FORETZ M, TALEUX N, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status[J]. Diabetologia, 2011, 54(12): 3101-3110.
- [33] VIOLLET B, GUIGAS B, SANZ GARCIA N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview[J]. Clinical Science, 2012, 122(6): 253-270.
- [34] MADIRAJU A K, ERION D M, RAHIMI Y, et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase[J]. Nature, 2014, 510(7506): 542-546.
- [35] DUCA F A, CÔTÉ C D, RASMUSSEN B A, et al. Metformin activates a duodenal Ampk dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 506-511.
- [36] VISKOCHIL R, MALIN S K, BLANKENSHIP J M, et al. Exercise training and metformin, but not exercise training alone, decreases insulin production and increases insulin clearance in adults with prediabetes[J]. J Appl Physiol, 2017, 123(1): 243-248.
- [37] HANSEN M, PALSØE M K, HELGE J W, et al. The Effect of metformin on glucose homeostasis during moderate exercise[J]. Diabetes Care, 2015, 38(2): 293-301.
- [38] BOULÉ N G, KENNY G P, LAROSE J, et al. Does metformin modify the effect on glycaemic control of aerobic exercise, resistance exercise or both?[J]. Diabetologia, 2013, 56(11): 2378-2382.
- [39] FLOREZ H, TEMPOROSA M G, ORCHARD T J, et al. Metabolic syndrome components and their response to lifestyle and metformin interventions are associated with differences in diabetes risk in persons with impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(4): 326-333.
- [40] SOMINENI H K, BOIVIN G P, ELASED K M. Daily exercise training protects against albuminuria and angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) shedding in db/db diabetic mice[J]. J Endocrinol, 2014, 221(2): 235-251.
- [41] ERICKSON M L, LITTLE J P, GAY J L, et al. Effects of postmeal exercise on postprandial glucose excursions in people with type 2 diabetes treated with add-on hypoglycemic agents[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 126(15): 240-247.
- [42] CHAVANELLE V, BOISSEAU N, OTERO Y F, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(204): 1-10.
- [43] MALIN S K, BRAUN B. Impact of metformin on exercise-Induced metabolic adaptations to lower type 2 diabetes risk[J]. American College of Sports Medicine, 2016, 44(1): 4-11.
- [44] 王宝明. 运动与二甲双胍联合干预对2型糖尿病大鼠骨骼肌 LKB1-AMPK-GLUT4 信号通路的影响[D]. 沈阳: 沈阳体育学院, 2013.
- [45] O'NEILL H M, LALLY J S, GALIC S, et al. AMPK phosphorylation of ACC2 is required for skeletal muscle fatty acid oxidation and insulin sensitivity in mice[J]. Diabetologia, 2014, 57(8): 1693-1702.
- [46] LINDEN M A, FLETCHER J A, MORRIS E M, et al. Combining metformin and aerobic exercise training in the treatment of type 2 diabetes and NAFLD in OLETF rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 306(3): E300-310.
- [47] BAPTISTA L C, MACHADO-RODRIGUES A M, MARTINS R A. Exercise but not metformin improves health-related quality of life and mood states in older adults with type 2 diabetes[J]. Eur J Sport Sci. 2017, 17(6): 794-804.
- [48] CUNHA M R, SILVA M E, MACHADO H A, et al. Cardiovascular, metabolic and hormonal responses to the progressive exercise performed to exhaustion in patients with type 2 diabetes treated with metformin or glyburide[J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10(3): 238-245.
- [49] SHAROFF C G, HAGOBIAN T A, MALIN S K, et al. Combining short-term metformin treatment and one bout of exercise does not increase insulin action in insulin-resistant individuals[J]. Am J Physiol Endocrinol

- Metab, 2010, 298(4): 815-823.
- [50] BOULÉ N G, ROBERT C, BELL G J, et al. Metformin and exercise in type 2 diabetes: examining treatment modality interactions[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(7): 1469-1474.
- [51] MYETTE-CÔTÉ É, TERADA T, BOULÉ N G. The effect of exercise with or without metformin on glucose profiles in type 2 diabetes: a pilot study[J]. *Can J Diabetes*, 2016, 40(2): 173-177.
- [52] SAJAN M P, BANDYOPADHYAY G, MIURA A, et al. AICAR and metformin, but not exercise, increase muscle glucose transport through AMPK-, ERK-, and PDK1-dependent activation of atypical PKC[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(2): 179-192.
- [53] EHRLICH S F, HEDDERSON M M, BROWN S D, et al. Moderate intensity sports and exercise is associated with glycaemic control in women with gestational diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(5): 416-423.
- [54] DEMPSEY P C, BLANKENSHIP J M, LARSEN R N, et al. Interrupting prolonged sitting in type 2 diabetes: nocturnal persistence of improved glycaemic control[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 499-507.
- [55] DUVIVIER B M, SCHAPER N C, HESSELINK M K, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 490-498.
- [56] MCGARRAH R W, SLENTZ C A, KRAUS W E. The effect of vigorous-versus moderate-Intensity aerobic exercise on insulin action[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(12): 117.
- [57] RUFFINO J S, SONGSORN P, HAGGETT M, et al. A comparison of the health benefits of reduced-exertion high-intensity interval training (REHIT) and moderate-intensity walking in type 2 diabetes patients[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2017, 42(2): 202-208.
- [58] GIDLUND E K, VON WALDEN F, VENOJÄRVI M, et al. Humanin skeletal muscle protein levels increase after resistance training in men with impaired glucose metabolism[J]. *Physiol Rep*, 2016, 4(23): 1-10.
- [59] JORGE M L, DE OLIVEIRA V N, RESENDE N M, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2011, 60(9): 1244-1252.
- [60] HANSEN J S, ZHAO X, IRMLER M, et al. Type 2 diabetes alters metabolic and transcriptional signatures of glucose and amino acid metabolism during exercise and recovery[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(8): 1845-1854.
- [61] HU J, ZOU P, ZHANG S, et al. Empagliflozin/metformin fixed-dose combination: a review in patients with type 2 diabetes[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(18): 2471-2477.
- [62] VILLAR M M, MARTÍNEZ-ABUNDIS E, PRECIADO-MÁRQUEZ R O, et al. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycaemic control[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(2): 188-192.
- [63] LALAU J D, AZZOUG M L, KAJBAF F, et al. Metformin accumulation without hyperlactataemia and metformin induced hyperlactataemia without metformin accumulation[J]. *Diabetes Metab*, 2014, 40(3): 220-223.
- [64] LI X, CHEN Y, ZHAO Z, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of metformin using different models in diabetic rats[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2016, 66(10): 547-554.
- [65] SYLOW L, KLEINERT M, PEHMÖLLER C, et al. Akt and Rac1 signaling are jointly required for insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle and downregulated in insulin resistance[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 323-331.
- [66] BRUST K B, CORBELL K A, AL-NAKKASH L, et al. Expression of gluconeogenic enzymes and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in liver of diabetic mice after acute exercise[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7: 495-504.
- [67] CUNHA V N, DE PAULA LIMA M, MOTTA-SANTOS D, et al. Role of exercise intensity on GLUT4 content, aerobic fitness and fasting plasma glucose in type 2 diabetic mice[J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(7): 435-442.
- [68] MCGEE-LAWRENCE M E, WENGER K H, MISRA S, et al. Whole-body vibration mimics the metabolic effects of exercise in male leptin receptor deficient mice[J]. *Endocrinology*, 2017, 158(5): 1160-1171.