

·综述·

脂联素在运动疗法防治 2 型糖尿病中的干预研究

邹利江¹ 屈红林¹

早在 1903 年,Knopp 就指出脂肪细胞不但是贮存能量的场所,而且还参与了能量代谢的调节和体重的调控。脂联素(adiponectin)是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质。代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以胰岛素抵抗为共同病理生理基础,以多种代谢性疾病,如腹型肥胖、糖尿病或糖调节受损、高血压、血脂异常以及合并出现为临床特点的一组临床症候群的表现。近几年来的一些研究发现,脂肪组织具有十分活跃的内分泌功能,其分泌的激素和细胞因子在许多系统中发挥作用。作为脂肪细胞因子之一的脂联素在肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病和动脉粥样硬化中起到重要作用。

糖尿病是一种常见的、累及面广、危害大的代谢障碍性疾病,随着平均寿命的延长和生活方式的改变,发病率逐年上升。我国糖尿病发病形势不容乐观,约有糖尿病患者 3000 万,发病率为 3%—5%,造成巨大的个人、社会负担;当前糖尿病防治作为一个重大公共卫生问题,已经从个体预防转向群体防治^[1]。运动疗法是 2 型糖尿病综合治疗中的重要方法之一,但在临床治疗过程中,患者往往对饮食控制和药物治疗的依从性较好,对运动疗法缺乏足够的重视,而运动疗法的实施涉及诸多环节因素,如运动方式、强度、时间和节律等。脂联素具有改善胰岛素抵抗、改善糖和物质代谢紊乱、抗动脉粥样硬化和抗炎等多重保护作用,在延缓 2 型糖尿病及其慢性并发症的发生发展中发挥了重要作用。

1 脂联素概述

1.1 脂联素的结构

脂联素分子为单条肽链,其由 4 个结构域组成,从 N 端到 C 端依次为信号序列,其基本结构分为:含 N 端的信号序列、非胶原蛋白同源序列、胶原蛋白样结构域和 C 端的球状结构域^[2]。1995 年,Scherer 第一次报道 cDNA 编码的脂联素含有 244 个氨基酸残基蛋白质,一个 20 个氨基酸残基的单链序列,与其他已知蛋白质不同的 N 末端;一个胶原样区域;一个 C 末端球状区,分子序列与胶原 VIII、X 结构域相似^[3]。球状结构域部分较全长形式的脂联素有更广泛的生物学活性。但只有全长型的脂联素能抑制肝细胞糖原异生和葡萄糖释放。血清中脂联素以三种形式存在:三聚体、六聚体和更高分子量的类型。编码脂联素的基因在人类定位于染色体 3q27,基因全长为 16kb,有 3 个外显子、2 个内含子,这种结构与编码瘦素的肥胖基因非常相似,基因的调节序列含有公认的启动子^[4]。

1.2 脂联素的生物调节功能

最近的很多项研究都已经显示脂联素具有广泛的生物调节功能。

1.2.1 抗炎和抗动脉粥样硬化:脂联素通过 cAMP-蛋白激酶 A 介导的途径干扰核因子 κ B 信号,抑制血管细胞黏附分子、

细胞间黏附分子以及内皮细胞中 E-选择素的表达,从而减少 TNF- α 诱导的单核巨噬细胞黏附在内皮细胞上^[5]。且脂联素有抗炎作用,当血管内皮受损时,脂联素就通过与血管内膜中的胶原蛋白相互作用聚集在管壁的内膜下。已有大量的实验研究证实低浓度的血浆脂联素水平与冠状动脉疾病及其危险因素如肥胖、2 型糖尿病等有关,提示脂联素可能是防止动脉硬化发病的保护性因子。也有研究发现^[6],缺乏脂联素的小鼠在对外部血管损伤的反应中形成了 2 倍于野生型小鼠的新内膜,虽然缺乏脂联素的小鼠表现出葡萄糖耐量受损和高甘油三酯血症,但是缺乏纯合子胰岛素受体底物-1 的小鼠发生更为严重代谢异常的同时并没有使新内膜形成增加的迹象,说明了脂联素的保护性作用可能是直接作用于血管壁和(或)巨噬细胞的结果,而不是因为它改变了体内动脉硬化的危险因素而产生的间接影响,这为脂联素在体内具有抗动脉硬化的保护性作用提供了直接证据^[7]。有研究者对肥胖人和小鼠的研究中发现脂联素的 mRNA 会减少,由此可见,脂肪细胞的脂肪含量与脂联素的分泌成反比,也即说明了脂肪细胞的脂肪含量愈高,血液中的脂联素水平就愈低,其患有糖尿病的风险就相对增加^[8]。

1.2.2 调节能量平衡和胰岛素敏感性:脂联素具有调节能量平衡和胰岛素敏感性的重要功能。有研究发现,当降低肥胖大鼠肌肉和肝脏中甘油三酯的浓度时,脂联素可减轻胰岛素抵抗。也有研究显示,在不同种族中,低血浆脂联素浓度与能量平衡和胰岛素敏感性增加所引起肥胖和 2 型糖尿病均相关,且低脂联素血症的程度与胰岛素抵抗及高胰岛素血症具有显著相关性^[9]。

因此,总的来说脂联素具有的多种重要的生理功能,主要表现为:①作为一种胰岛素超敏化激素促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和糖吸收,加强胰岛素的糖原异生作用,抑制肝糖原生成,调节脂肪酸氧化和糖代谢,使机体脂质代谢和血糖稳态调控网络的重要调节因子;②通过抑制血管细胞黏附分子肌细胞间黏附分子在人类主动脉内皮细胞的表达,抑制动脉粥样硬化斑块的形成;③通过抑制巨噬细胞前体细胞的生长与抑制成熟巨噬细胞的功能调节炎症反应等。

1.3 脂联素减轻体重

脂联素减轻体重是通过作用于大脑而实现的^[10]。脂联素可透过大脑屏障,静脉注射后,脑脊液中脂联素的含量就能升高。与瘦素相比,脑中脂联素主要通过刺激能量消耗来减轻体重。脂联素 39 位点的半胱氨酸被丝氨酸代替后变异的脂联素和脂联素的球形区均具有活性,但其尾部的胶原样区域则无活性。也有研究发现 Ob/ob 鼠对脑室中的脂联素非

1 江西省宜春学院体育学院,江西,宜春,336000

作者简介:邹利江,男,副教授

收稿日期:2008-02-26

常敏感,可以通过增加产热来减轻体重,降低血清中的糖脂水平^[11]。脂联素还有促进瘦素对产热及调节血脂水平的作用。此外,脂联素还可以显著诱导 Fos 的免疫反应。

1.4 脂联素的分子信号传导

在脂联素基因启动子区域存在过氧化体增殖物激活受体(PPAR)、C/EBP α 、固醇调节元件结合蛋白(SREBP)转录因子的结合位点,而且治疗糖尿病的药物噻唑烷二酮(TZD)类药物和胰岛素可以调节脂联素的基因表达^[12]。脂联素可能通过激活骨骼肌细胞的 AMPK 及 PPAR α 通路,调节骨骼肌、肝及脂肪细胞的糖代谢^[13]。且也有学者发现在通过扣除杂交筛选前脂细胞系 3T3-L1 细胞分化时,脂联素、胰岛素受体及葡萄糖转运子 4(GLUT4)表达同时增强。脂联素能增强胰岛素受体底物 IRS-1 相关 PI3K 的激活,增加骨骼肌胰岛素刺激的 Akt 磷酸化,抑制乙酰辅酶 A 羧化酶从而增加组织脂肪氧化,减少肝、骨骼肌细胞甘油三酯、游离脂肪酸(FFA)含量及循环中 FFA 水平,协同瘦素降脂效应^[8]。

在 2003 年 Yamauchi 等^[14]的研究发现,在分离出 2 种脂联素受体 AdipoR1 和 AdipoR2 的研究中,球状和全长脂联素蛋白能够通过分离出的两种脂联素受体增加 AMPK 激酶活性及 PPAR α 活性,加速脂肪酸氧化与葡萄糖的摄取。这主要说明 PPAR α 可能就是脂联素信号转导通路中的一个重要信号分子,同时也可以体现球形脂联素刺激的脂肪酸氧化和葡萄糖摄入能够部分被 p38MAPK 特异抑制剂即脂联素特异性抑制剂抑制。

2 运动疗法防治 2 型糖尿病

2.1 运动防治 2 型糖尿病对脂联素的作用研究

合理的运动不仅能降低血糖、改善肥胖和胰岛素抵抗性,对代谢综合征发挥治疗和预防作用,更重要的是运动能调节机体的整理机能,提高生存质量。

2.1.1 一次运动效应:急性运动开始后,肌肉首先消耗肌糖原,而肌糖原有限进而利用血糖与游离脂肪酸。运动时胰高血糖素升高,胰岛素分泌减少,肝糖原分解增加补充血糖,血糖相对稳定,尽管胰岛素水平下降,但是肌肉胰岛素效用增强。在一次性运动试验研究中,以 Punyadeera C 等^[15]的研究较为深入,他们进一步探讨了急性运动对脂联素影响的机制。他们将受试者分为正常禁食高 FFA 组和药理干预抑制脂肪分解组两个组进行研究,其结果发现两个运动组基线血浆脂联素浓度差异无显著性,他们得出结论在急性运动中运动后,不论 FFA 水平如何,脂联素浓度和脂联素受体 1 和受体 2 的 mRNA 在肌肉中的表达均未改变。

2.1.2 短期运动效应:对短期运动引起脂联素的变化研究较多实验以肥胖和 2 型糖尿病患者为试验对象,Boudou P 等^[16]研究 2 型糖尿病的中年男性,以训练组和控制组作为研究对象训练 8 周功率自行车,其结果发现,训练虽然没有减轻受试者体重,但是腹部脂肪减少了 44%,大腿前外侧肌肉横断面增加 24%,胰岛素敏感性改善 58%。与对照组相比,训练组脂联素虽然没有显著性变化,然而其脂联素变化水平与体重的变化显著相关。

2.1.3 长期运动效应:长期运动可引起血浆儿茶酚胺分泌的

反应减弱,血浆胰岛素水平下降,葡萄糖刺激的胰岛素分泌反应减弱。除了 Mousavinasab F 等^[17]的实验所报道过 6 个月的兵役改善了年轻人胰岛素抵抗,但血脂指标有不利反应,而这个实验则显示了血浆脂联素的不利变化,并发现脂联素浓度和体重下降相关外,目前的几个长期实验均未发现运动训练对血清脂联素水平的显著影响,甚至当受试者为肥胖或 2 型糖尿病患者时,也没有发现运动训练的显著作用,但运动显著改善了这些患者的相关形态指标和糖脂代谢。一般认为,运动对脂联素影响的机制是通过刺激 FFA 的吸收和/或肌肉氧化来调节血浆 FFA 的清除,促进骨骼肌达到的^[18-20]。

2.2 运动疗法防治 2 型糖尿病的实施

运动疗法泛指把运动作为一种治疗手段,使全身大肌肉群参加的周期性连续性有氧运动。其疗法的具体实施主要包括项目的选择、强度的确定、持续时间的长短、实施时间、频率及安全事项的制定。运动形式的选择应该因人而异,必须根据个人生活习惯、社会经济背景、居住环境以及糖尿病病情而酌情选择,项目不必是单一的,可以组合、交换,避免过度疲劳,精神紧张的剧烈活动。强度的确定要以运动的安全性、有效性为原则,美国糖尿病学会的糖尿病运动手册指出,运动强度要比日常活动强,其目标合乎改善代谢和心血管功能,达到 60%最大摄氧量,即中等强度^[21]。临床上多以心率为运动强度的指标,即能获得较好运动效果,又能确保安全的运动心率即靶心率。持续时间应从最初的 5—10min/次,随患者的个体情况及对运动的逐步适应逐渐增至 40—60min/次,最长应限制在 60min 以避免对关节和肌肉的损伤^[22]。选择合适的运动时间,应当与饮食、药物等的治疗相互协调。已有的研究表明,餐后高血糖与 HbA_{1c} 增高及糖尿病慢性并发症的发生发展有密切关系^[23],从抑制餐后血糖上升的目的出发,餐后 60—120min 时段运动有效。戴筱英等^[24]观察餐后不同时间运动对糖尿病的降糖作用,发现降糖作用最佳时间是在餐后 90min 进行运动,餐后 60min 次之。但在餐后进行运动时应当避开降糖药物作用的高峰期,以避免发生低血糖等危险。一般认为实施频率以每周 3—5d 较适宜,依具体运动量而定。如果运动间歇期超过 3—4d,已获得改善的胰岛素敏感性会随之消失,则运动的效果及累积作用就会减少^[25]。

2.3 运动引起脂联素对 2 型糖尿病的作用机制

国内外多项研究结果都已证明,长期有规律的中等强度有氧运动或适当体力活动对体内有一定胰岛素分泌功能的 2 型糖尿病患者是有显著降低血糖、减轻肥胖型患者体重、改善糖脂代谢、提高胰岛素敏感性的作用。

2.3.1 运动有助于降低胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性,增强肌肉组织对葡萄糖的摄取和利用,从而降低血糖水平。近年的研究发现运动有助于降低 2 型糖尿病患者的血糖水平,这主要与运动可通过直接提高脂联素的表达或通过 AMPK 途径能增加骨骼肌 GLUT4 的蛋白含量和参与胰岛素和糖代谢过程中的丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)的活性,从而增强骨骼肌及其组织对葡萄糖的代谢^[26]。

2.3.2 运动能改善脂代谢、减轻体重和预防动脉粥样硬化;也有多项研究表明,运动不仅能减轻体重和消除肥胖,还具有降低血清 VLDL-C、LDL-C、TC、TG、TC/HDL-C 和提高

HDL-C 水平。而且,当运动和控制饮食相结合,对改善 2 型糖尿病患者的血清脂类和脂蛋白的效果更为明显,同时对防治或减低动脉粥样硬化和心脑血管并发症的发生具有重要意义。在一定程度上,运动可减低或预防对 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化及心脑血管并发症的发生,且脂联素与 2 型糖尿病及其大血管并发症密切相关,全面调节糖、脂代谢和胰岛素敏感性,并具有抗炎及血管保护作用。

2.4 运动对糖尿病患者脂联素水平的影响

目前针对运动引起糖尿病患者脂联素水平影响的研究仅 Hisayo^[27]对有氧运动对 2 型糖尿病患者脂联素及胰岛素抵抗的影响。研究者通过对 40 名 2 型糖尿病患者按照不同的运动方案进行研究,其结果也反映出 3 周后受试者的血浆脂联素均无显著性变化。但其结果同时也揭示了,虽然运动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^[28]。因此,当胰岛素敏感性因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。运动在一定程度上可以减体重,从而增加脂联素的水平,从该角度来讲,运动可以防治糖尿病病程的发展,另一个方面也可以证实有关糖尿病运动疗法尤其适合于伴有肥胖的患者。

3 研究趋势与展望

目前已有的研究结果提示,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。脂联素与糖尿病运动疗法关系的研究提示,就脂联素的角度来说,2 型糖尿病特别是伴随肥胖者是糖尿病运动疗法最为主要的适应证。

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,究竟以哪种方式、强度、运动量及持续和实施的时间对其影响效果最好?脂联素作为体内分泌脂肪细胞因子之一,其水平的标准可考虑作为 2 型糖尿病运动疗法运动处方的客观标准。

运动疗法中引起脂联素对 2 型糖尿病的正性作用,将可能成为新一代治疗代谢综合征的药物。对于脂联素作用机制,细胞受体及信号传导通路的深入研究将成为阐明糖尿病发病机制、分子遗传学背景的重要途径。

人们对脂联素的结构、基因及其生物学作用已逐渐阐明,但许多方面尚不明了,如血浆脂联素水平控制机制不清,其体内受体尚未确认等。

为肥胖 2 型糖尿病患者进行运动疗法提供理论依据和指导。几乎所有的脂肪细胞因子都可以直接或间接地影响到胰岛素的作用,因此,加强这方面的研究可能会对此类的代谢性疾病患者的运动疗法产生巨大的影响。

参考文献

- [1] 黄晖明,曹维明.2 型糖尿病的运动疗法及发展趋势[J].福建体育科技,2005,24(2):35—38.
- [2] 孙志连,李彩萍.脂联素和代谢综合征[J].内蒙古医学杂志,2005,37(11):1048—1051.
- [3] 钱晓武.脂联素及受体与非酒精性脂肪肝性肝炎[J].国际消化病杂志,2006,26(3):157—160.
- [4] 于明月,张杨.脂联素研究进展[J].疑难病杂志,2006,5(3):230—232.

- [5] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway [J]. *Circulation*, 2000,102(11):1296—1301.
- [6] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29): 25863—25866.
- [7] 徐华.肥胖与脂联素[J]. 国外医学·内科学分册,2004,31(1):9—11.
- [8] Maeda N, Shimomura I, Waki H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 [J]. *Nat Med*, 2002,8(7):731—737.
- [9] 刘师伟,杨静.脂联素与代谢综合征[J].中国药物与临床,2005,5(9):687—689.
- [10] Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight [J]. *Nat Med*, 2004;10(5):524—529.
- [11] 黄宇虹,高秀梅,张伯礼.脂联素的研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):961—965.
- [12] 张鹏,汪南平.脂肪因子与代谢综合症[J].基础医学与临床,2006,26(1):21—26.
- [13] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Nat Med*,2002,8(11):1288—1295.
- [14] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[J]. *Nature*, 2003, 423(6941): 762—769.
- [15] Punyadeera C, Zorenc Ah, Koopman R, et al. The effects of exercise and adipose tissue lipolysis on plasma adiponectin concentration and adiponectin receptor expression in human skeletal muscle[J].*Eur J Endocrinol*, 2005, 152(3):427—436.
- [16] 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 JT*, 2003,149(5):421—424.
- [17] Mousavinasab F, Tahtinen T, Jokelainen J, et al. Lack of Increase of Serum Adiponectin Concentrations with a Moderate Weight Loss During Six Months on a Highcaloric Diet in Military Service among a Young Male Finnish Population[J]. *Endocrine JT*, 2005,26(1):65—69.
- [18] Punyadeera C, Zorenc Ah, Koopman R, et al. The Effects of Exercise and Adipose Tissue Lipolysis on Plasma Adiponectin Concentration and Adiponectin Receptor Expression in Human Skeletal Muscle[J]. *Eur J Endocrinol*,2005,152(3):427—436.
- [19] Wojtaszewski JF, Hansen BF, Gade, et al. Insulin Signaling and Insulin Sensitivity after Exercise in Human Skeletal Muscle[J]. *Diabetes*,2000,49(3):325—331.
- [20] 高松龄,黄彩华,林新华.运动对脂联素水平的影响[J].上海体育学院学报,2006,30(5):51—55.
- [21] Gordon NF. The exercise prescription. In: Ruderman N, Devlin JT, Schneider S, Kriska A, et al. *Handbook of Exercise in Diabetes* [J]. 2nd ed. Alexandria, Va: American Diabetes Association, 2002.269—288.
- [22] 吴明方.2 型糖尿病患者的运动处方[J].现代康复,2001,5(8):29—31.
- [23] 李秀钧,齐今吾.UKPDS 简介与评价 [J]. 实用糖尿病,1999,7(1):2.
- [24] 戴筱英.餐后不同时间运动对糖尿病患者的降糖作用[J]. 现代康复,2001,5(7):104.
- [25] 唐红梅,施榕.2 型糖尿病的运动疗法 [J]. 上海预防医学杂志,2004,16(2):56—59.
- [26] 姜凤玺.糖尿病运动疗法的现状 [J]. 解放军保健医学杂志,2002,4(2):74—75.
- [27] 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.
- [28] Milan G, Granzotto M, Scarda A, et al. Resistin and adiponectin in visceral fat of obese rats: effect of weight loss [J]. *Obes Res*, 2002,10:1095—1103.