

运动改善胰岛β细胞功能障碍的研究进展

杨坡 张跃耀 阿力木·热合曼 何恩鹏*

(新疆师范大学体育学院, 运动人体科学重点实验室, 乌鲁木齐 830054)

摘要 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种复杂的疾病, 其引起的并发症(如慢性高血糖、多系统器官功能衰竭和糖尿病神经病变等)会降低患者生活质量, 甚至导致患者过早死亡, 亦会造成巨大的医疗和社会负担。目前尚未发现能够有效阻止或逆转糖尿病后期并发症发展的治疗方法。既往研究表明, 运动疗法一直都是改善T2DM胰岛β细胞功能障碍的有效手段, 并且是药物不可替代的治疗方法。该文对运动改善T2DM胰岛β细胞功能的作用进行分析, 并对其作用机制进行综述。

关键词 2型糖尿病; 运动; 胰岛β细胞; 慢性病

Research Progress of Exercise Improving Dysfunction of Islet β Cells

YANG Po, ZHANG Yueyao, REHEMAN·Alimu, HE Enpeng*

(Key Laboratory of Human Exercise Science College of Life Sciences,
School of Physical Education Xinjiang Normal University, Urumqi 830054, China)

Abstract T2DM (type 2 diabetes mellitus) is a complex disease, and its complications (such as chronic hyperglycemia, systemic metabolic failure and multiple organ damage, etc.) can reduce patients' quality of life, even lead to premature death, and also cause huge medical and social burdens. At present, there are still no therapeutic methods that can effectively prevent or reverse the development of late complications of diabetes. Previous studies have shown that exercise therapy has always been an effective means to improve the islet β cell dysfunction in T2DM, and it is an irreplaceable treatment method for drugs. This paper analyzes the effect of exercise on improving the function of pancreatic β cells in T2DM and reviews the mechanism.

Keywords type 2 diabetes mellitus; exercise; islet β cells; chronic disease

作为一种当前比较复杂的代谢性疾病, 在过去的50年间, 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病人数呈线性增长, 并出现由西方发达国家向全球蔓延的趋势。根据大数据模型统计, 发现如果不加以干预, 预计至2045年, 全球约有7亿T2DM患者^[1]。据此, 美国糖尿病协会提出《糖尿病医学诊疗标准指南》将改变以往一年更新一次的模

式, 一旦有新研究或新证据出现, 即可对该指南进行更新, 以便更好地追踪糖尿病研究动态^[2]。因此, 探索糖尿病发生发展的病理机制, 对促进T2DM患者康复, 减轻家庭和社会负担有着重大的意义。

虽然, 目前关于T2DM研究的文献高达数十万篇, 但其具体发病机制尚未完全明确。维持胰岛β细胞数量和改善其功能状态一直以来都是治疗糖尿病

收稿日期: 2021-08-05 接受日期: 2021-09-03

新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(批准号: 2021D01A120)、新疆维吾尔自治区高校科研计划项目(批准号: XJEDU2020Y032)、自治区研究生科研创新项目(批准号: XJ2021G246)和新疆维吾尔自治区体育人文社会学重点学科经费资助的课题

*通讯作者。Tel: 18699100983, E-mail: heenpeng@sina.com

Received: August 5, 2021

Accepted: September 3, 2021

This work was supported by the Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (Grant No.2021D01A120), the Xinjiang Uygur Autonomous Region University Scientific Research Project (Grant No.XJEDU2020Y032), the Postgraduate Research and Innovation Project of the Autonomous Region (Grant No.XJ2021G246) and the Key Discipline of Sports Humanities and Sociology in Xinjiang Uygur Autonomous Region

*Corresponding author. Tel: +86-18699100983, E-mail: heenpeng@sina.com

的关键。甚至有学者提出,若胰岛β细胞不出现功能障碍,糖尿病就不会发生发展,其并发症也就无从谈起^[3]。研究发现,大部分的T2DM患者体内存在进行性的胰岛β细胞功能下降和胰腺胰岛萎缩的情况^[4]。而运动作为治疗T2DM的一种有效手段,早已经被学术界所公认。早在1935年,著名糖尿病学者JOSLIN等^[5]就提出运动是治疗糖尿病的工具,并把饮食、运动和胰岛素提到了同等重要的位置。但运动是通过何种机制改善胰岛β细胞功能状态的目前仍不明确。因此,本文对运动改善T2DM胰岛β细胞功能的作用进行分析,并对其作用机制进行综述。

1 胰岛β细胞与2型糖尿病

在以往的研究中,胰岛素抵抗被认为是导致T2DM发生发展的主要原因。但随着1型糖尿病和胰岛β细胞量之间的关系被学术界所认可,学者们才把目光转移到了有关胰岛β细胞功能障碍的研究上。其实早在十几年前的研究就已经发现大部分T2DM患者体内存在着进行性的胰岛β细胞功能下降和胰腺胰岛萎缩,但这并没有在真正意义上引起学者们的重视^[4,6]。

胰岛是控制血糖水平的特定器官,其负责产生胰岛素的β细胞功能受阻或缺失会导致T2DM的发生发展。QIAN等^[7]在对约3 000名T2DM患者进行的研究中发现,胰岛β细胞功能障碍的主要原因可能是糖耐受能力下降和空腹血糖水平异常,这亦证实了前人的观点。而胰岛β细胞的数量是受胰岛β细胞四个独立机制所调控的,这四个独立机制分别是胰岛β细胞再生、胰岛β细胞大小、胰岛β细胞新生和胰岛β细胞凋亡,其中胰岛β细胞新生是指其通过自我复制或者分化(包括分化的非胰岛β细胞转分化或通过胰岛干/祖细胞的分化)产生新的胰岛β细胞,而胰岛β细胞再生是指胰岛β细胞受外力作用发生创伤而部分丢失,然后在剩余部分的基础上又生长出与丢失部分在形态与功能上相同的结构的过程^[8]。有研究证实,生物体内胰岛β细胞量的维持主要依赖于其再生^[9-10]。目前,药物、运动和手术等治疗手段可以增加胰岛β细胞数量并减少凋亡的事实已被证实,但其机制仍需进一步研究。

2 运动改善胰岛β细胞功能障碍

2.1 运动与胰岛β细胞增殖

有研究证实运动锻炼后,胰岛的形态明显得到改

善,胰腺组织显微结构形态正常而且数量多、大小均一,胰岛形状规则、边界清晰、没有肿胀和充血现象,同时胰岛β细胞数量增加,凋亡减少^[11]。但是关于运动如何促进胰岛β细胞增殖,专家学者们也是众说纷纭。PARK等^[12]对切除了大部分胰腺的大鼠进行长期有氧运动训练后发现,胰岛细胞胰岛素受体底物2(insulin receptor substrates 2, IRS2)的含量显著增加,因此胰岛细胞的增殖和再生可能与IRS2信号通路相关。王颖^[13]发现,运动后T2MD患者红细胞膜上胰岛素受体(insulin receptor, IR)数目和结合容量均有所增加,亦证实了运动可以促进胰岛细胞增殖这一观点。另一种说法认为运动是通过提高β细胞的数量改善胰岛β细胞功能障碍的,而不是提高其敏感性^[14]。EISENMANN等^[15]的研究发现,运动训练后胰岛β细胞功能得到改善但与胰岛素敏感性变化的相关性不显著。NIEUWOUDT等^[16]通过研究发现,对糖尿病患者进行高强度运动训练后胰岛β细胞功能明显提升,且胰岛素分泌量增加。而龚云等^[17]在对T2MD大鼠进行中等强度跑台运动训练后发现,胰岛β细胞BCL2/Bax比值显著升高。这说明运动可能是通过抑制β细胞凋亡来增加β细胞的数量,延缓糖尿病进程的。

随着研究不断深入,DOMENICO^[18]在2017提出导致T2DM中胰岛β细胞功能障碍的关键因素是胰岛β细胞去分化。日内瓦大学和日内瓦大学医院的科学家通过研究糖尿病小鼠,发现抑制胰岛β细胞去分化和促进胰岛β细胞再生可能受到24 h生物钟的调节,而坚持合理运动可以改善与调节生物钟^[19]。另外,研究发现运动可以促进胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分泌,而GLP-1类药物能增加胰岛β细胞数量^[20]。现有研究发现,T2DM患者每周进行至少150 min的中等强度有氧运动对防止胰岛β细胞去分化有重要意义^[21]。

2.2 运动与炎症反应

现有研究已证实,适量运动可以减轻炎症反应并降低炎症因子基因表达水平,从而改善胰岛β细胞功能^[22]。PAULA等^[23]研究发现,无论是动物还是人发生胰岛β细胞功能障碍,通过8周运动后体内的炎症因子(IL-1β、INF-γ等)表达水平均明显下降,而且其胰岛β细胞功能得到了改善。研究发现,运动者血清中TNF-α、IL-1β和IL-6炎症因子表达水平的下降幅度可高达20%~60%^[24]。但ELLINGSGAARD等^[25]的研究发现,T2DM患者运动后机体产生的炎

性因子 IL-6 的含量大幅度上升, GLP-1 表达水平增加, 进而改善胰岛 β 细胞功能障碍。除此之外, 研究发现氧化应激过程会促进慢性炎症的发生, 而慢性炎症又会加速氧化应激的进程^[26-27]。当机体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过多时, 氧化还原状态敏感的转录因子 NF- κ B 和 AP-1 被激活, 促炎细胞因子的表达上调, 从而进一步上调与炎症有关的基因产物如 VCAM-1、ICAM-1 及 MCP-1 的表达, 加剧炎症反应。另外, NF- κ B 的过度活化可通过诱导细胞因子如 IL-1 β 、黏附分子、免疫受体、炎症相关酶类的表达, 从而导致炎症反应的恶性循环^[28]。因此, 通过运动降低炎症反应, 减少 ROS 的产生, 延缓氧化应激过程, 减轻胰岛 β 细胞损伤, 可能是改善胰岛 β 细胞功能的一种途径。

2.3 运动与糖脂毒性

研究指出胰岛 β 细胞增殖与短时间内增加胰岛 β 细胞高糖和高脂的摄入有关, 但长期如此胰岛 β 细胞会发生功能障碍和凋亡增加^[29-30]。此外, 高糖饮食的单独作用所引起的凋亡远不及高糖、高脂饮食的联合作用^[29]。虽然高糖、高脂毒性在早期可刺激胰岛 β 细胞肥大与增生, 但会引起胰岛素过度分泌, 而机体此时存在明显的胰岛素抵抗, 胰岛 β 细胞负荷增加, 使得胰岛 β 细胞开始从代偿阶段逐渐向失代偿阶段过渡, 随后则出现胰岛 β 细胞的凋亡增加, 胰岛 β 细胞的增殖数量降低等现象^[31]。唐晖等^[32]的研究发现, 运动可在不明显增加胰岛 β 细胞内胰岛素含量的前提下, 改善胰岛素抵抗并减轻糖脂毒性, 从而保护胰岛 β 细胞功能。因此, 运动在一定程度上可以减轻糖脂毒性并改善代谢, 进而降低胰岛 β 细胞的负荷, 达到改善胰岛 β 细胞功能障碍的目的。

2.4 运动与胰高血糖素样肽 1

GLP-1 的减少是导致 T2DM 发生发展的一个关键因素。近期有研究指出, 运动可能通过介导 IL-6 和谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 以及交感-肾上腺髓质系统达到促进 GLP-1 分泌的作用^[33]。而胰岛 β 细胞增殖和凋亡减少与 GLP-1 分泌增加密切相关, GLP-1 增加后胰岛 β 细胞的功能改善, 机体胰岛素的敏感性提高, 胰岛 β 细胞增殖增加^[33]。另外, 研究表明不论是急性运动还是长期规律运动均可增加 GLP-1 的合成与释放, 其主要与运动促进骨骼肌释放 Gln 相关^[34-35]。另外, 研究人员在训练前注射 IL-6 拮抗剂的实验中发

现 GLP-1 的蛋白表达下调, 这表明运动是通过 IL-6 增加 GLP-1 的分泌的^[25]。近年来, 有学者指出运动是通过激活交感-肾上腺髓质系统释放儿茶酚胺类激素激活成纤维细胞上的 β 受体, 从而促进 GLP-1 的释放和表达的, 并且这种激活在长时间低强度运动中较为明显^[36]。一项对 T2DM 前期患者进行运动干预的研究发现, 虽然运动干预可以通过上调 GLP-1 蛋白表达来改善胰岛 β 细胞的功能, 但 GLP-1 蛋白表达的上调与运动强度无关^[37]。这表明不同运动方式及强度均可引起 GLP-1 分泌增加, 从而改善胰岛 β 细胞功能。但哪种运动方式和强度对促进 GLP-1 分泌的效果更为显著仍需要进一步研究。

2.5 运动与胰岛 β 细胞自噬

生理状态下, 自噬能够调节能量代谢, 包括糖代谢和脂代谢, 并对维持胰岛 β 细胞的正常功能活动具有重要作用^[38]。自噬能够改善高脂高糖饮食建立的 T2DM 大鼠模型胰岛 β 功能障碍, 并对维持机体血糖及促进胰岛素分泌具有重要作用^[39]。而自噬基因被敲除的小鼠胰岛形态学结构会变得异常 (胰腺组织结构形态异常而且数量减少、大小不均; 胰岛形状不规则, 边界模糊, 有肿胀和充血现象) 并且胰岛素分泌减少, 其主要与胰岛 β 细胞功能障碍相关^[40]。另外, 研究还发现自噬保护胰岛 β 细胞是通过抑制蓄积毒性胰淀素寡聚体的毒害作用^[41]。

适度运动作为一种代谢调节方式可通过激活胰岛 β 细胞自噬来改善胰岛 β 细胞功能障碍, 但关于其激活胰岛 β 细胞自噬的机制目前仍是众说纷纭。BECLIN1 作为自噬核心复合物关键蛋白, 它的激活可诱导自噬小体的形成和延伸。HE 等^[42]研究表明, 运动后机体内 BCL2 蛋白表达上调, 是由于 BECLIN1-BCL2 复合物解离, BECLIN1 被活化, 使得胰岛 β 细胞自噬发生。运动还可以通过促进溶酶体合成激活自噬, 这一过程主要由于糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 的抑制或钙调磷酸酶 (Calcineurin, CN) 活性的增加, 促使转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 进入细胞核, 溶酶体工作效率提升, 自噬进程加快^[43-45]。SONG 等^[46]对大鼠进行高强度间歇性运动训练后发现胰岛 β 细胞自噬被明显激活, 其机制可能是 PERK/eIF2 α /ATF4 信号通路激活胰岛 β 细胞自噬, 并且促使 LC3 蛋白表达上调, 而使 p62 蛋白表达下调。另外, 有研究表明, 当小鼠的 FOXO3 (叉头因子) 基因被敲除后, 肝

激酶B1(liver kinase B1, LKB1)活性降低, 腺苷5'-单磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)磷酸化被抑制, 胰岛β细胞自噬过程被抑制^[47]。因此, 通过运动激活胰岛β细胞自噬来改善胰岛β细胞功能障碍成为目前治疗T2DM的一个重要方式。

2.6 运动与胰岛β细胞氧化应激

氧化应激也是导致胰岛β细胞损伤的一个重要原因。糖尿病患者体内发生氧化应激反应主要是由于胰岛β细胞内抗氧化酶基因表达水平较低, 当体内ROS的表达上调时, 机体抗氧化能力下降, 从而导致胰岛β细胞相较于其他组织更容易发生损伤^[48]。另外, 有学者认为糖脂毒性引起的胰岛β细胞功能障碍也与氧化应激相关^[20]。在糖尿病患者体内发生氧化应激反应过程中, 产生了大量的ROS导致了组织的损伤。运动能够减少体内氧自由基形成, 促进其降解^[49]。因此, 运动可能是通过减少体内自由基, 减轻氧化应激从而保护胰岛β细胞功能的。

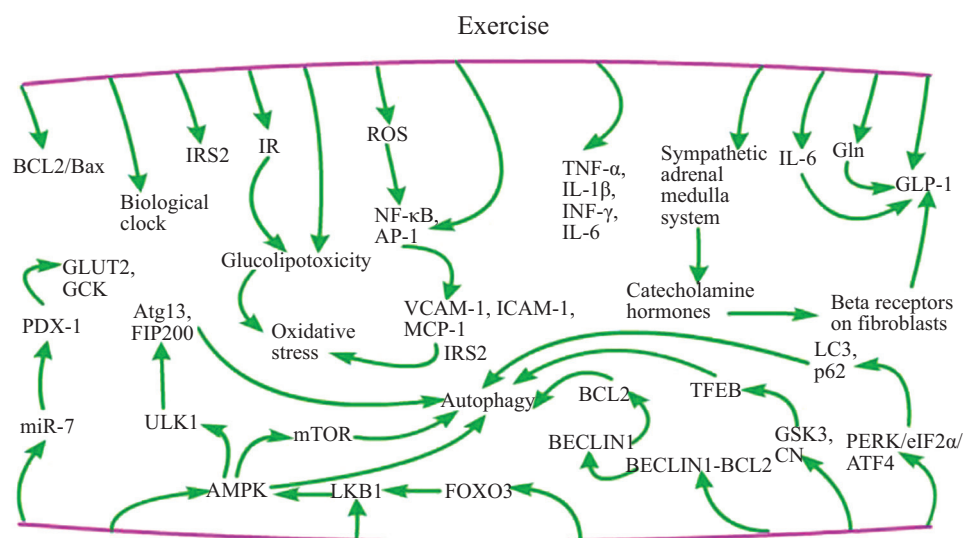
2.7 运动与AMPK通路

目前, AMPK是治疗代谢性疾病的关键基因。运动通过活化AMPK激活自噬上游起始复合物ULK1(UNC51-like kinase 1), ULK1活化后发生解离, 酶活性被激活, 进而通过磷酸化Atg13和FIP200, 达到改善胰岛β细胞功能障碍的目的^[50-52]。另外, 运动后AMPK被激活, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物

1(mammalian target protein of rapamycin, mTORC1)活性被抑制, 机体相关自噬蛋白表达上调^[50]。另外, 王孝强等^[53]研究表明, 运动可促进大鼠胰岛β细胞增殖, 降低其胰岛素分泌量, 减轻其工作负荷, 这主要是由于LKB1/AMPK信号蛋白表达增加, 进而改善了胰岛β细胞功能。而LKB1是调控AMPK的上游激酶, 可以通过磷酸化激活AMPKα保护胰岛β细胞。因此, 运动改善胰岛β细胞功能障碍是通过激活LKB1/AMPK信号通路, 调控胰岛素的分泌和合成, 维持机体血糖稳定来实现的。

2.8 运动与葡萄糖转运机制

葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, GLUT2)存在于释放葡萄糖入血的器官, 如肝、肠、胰腺B细胞、肾等中, 主要起运载葡萄糖进入上皮细胞和促进细胞代谢的作用。在胰岛β细胞中, GLUT2是葡萄糖刺激胰岛素分泌所必需的。当小鼠体内的GLUT2表达下调时, 胰腺必须通过葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)的过表达来诱导胰岛素的第二相分泌, 但是胰岛素第一相分泌必须通过GLUT2来介导^[54]。因此, 只有GLUT2转运的葡萄糖才能有效刺激胰岛素的分泌。王孝强等^[55]的研究表明, 运动可以通过改善胰岛β细胞胞吐功能维持胰岛β细胞正常运转, 其可能的机制为运动促使miR-7表达增加, 进一步激活胰岛PDX-1基因的表达, 进而调控GLUT2、GCK等信号通路, 改善机体糖代谢(图1)。



LC3: 微管相关蛋白1A/1B-轻链3; PDX-1: 胰岛十二指肠同源盒-1。

LC3: MAP1LC3; PDX-1: pancreatic and duodenal homeobox 1.

图1 运动改善胰岛β细胞功能障碍的作用机理(根据参考文献[11-54]修改)

Fig.1 Mechanism of exercise improving islet β cell dysfunction (modified from the references [11-54])

表1 不同运动改善胰岛β细胞功能障碍效果

Table 1 Effects of different exercises on islet β cells dysfunction

运动方式 Exercise modes	运动形式 Sport form	改善效果 Improvement effect
Aerobic exercise	Walking, jogging, swimming, cycling, Tai Chi, etc.	++
Anaerobic exercise	Sprint, high jump, weightlifting, push-ups, sit-ups, etc.	+
Aerobic exercise+resistance exercise	Swimming, jogging and cycling+elastic band resistance (including upper and lower limbs)	+++

“+”表示效果一般,“++”表示效果良好,“+++”表示效果最好。

“+” means average effect, “++” means good effect, “+++” means best effect.

因此,运动改善胰岛β细胞功能可能与改善机体葡萄糖转运相关。

3 运动方式与胰岛β细胞功能障碍

随着T2DM研究的不断深入,运动疗法的类型也越来越多样化。有氧运动疗法的种类最多,操作较方便。在一项研究运动强度与胰岛形态和功能相关性的实验中发现,中等强度运动对胰岛细胞形态改善作用较为明显,且会促使胰岛β细胞的数量增加^[56]。刘鸥等^[57]发现,有氧运动(步行、慢跑、游泳、骑车、太极拳等)能在一定程度上保护患者自身胰岛β细胞功能,而无氧运动对胰岛β细胞功能的保护效果较差。而刘霞等^[58]也发现,有氧运动训练对正常大鼠胰岛β细胞的形态无显著影响,低氧暴露和高住低训可降低胰岛β细胞占胰岛面积的百分比,且高住低训组更明显,说明低氧训练(短跑、跳高、举重、俯卧撑、仰卧起坐等)可能会对胰岛β细胞功能产生不良影响。另外,刘映云等^[59]通过有氧运动(游泳、慢跑和骑自行车)结合抗阻训练改善T2DM患者的研究表明,联合运动对于改善血糖水平、促进胰岛功能恢复的效果更为显著(表1)。因此,不同运动方式、不同运动强度及不同持续时间对于T2DM的疗效差异,仍是当前T2DM运动疗法存在的主要问题,需要进一步研究。

4 小结

运动疗法改善胰岛β细胞功能的主要机制包括促进胰岛β细胞增殖、减轻炎症反应、减轻糖脂毒性、增加GLP-1分泌、激活自噬和减轻氧化应激等。但是,运动改善胰岛β细胞的具体机制仍需要进一步研究。此外,目前国内外对运动改善胰岛β细胞功能障碍的具体方法和量效关系等方面的研究较少,这些均需要进一步探讨。

参考文献 (References)

[1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pr, 2018, 138: 271-81.

[2] 顾彬, 顾卫琼, 王计秋. 2型糖尿病基础与遗传研究的进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志(GU B, GU W Q, WANG J Q. Advances in basic and genetic research of type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism), 2018, 34(7): 605-9.

[3] SEINO S, SHIBASAKI T, MINAMI K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes [J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2118.

[4] WAJCHENBERG B L. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment [J]. Endocr Rev, 2007, 28(2): 187-218.

[5] JOSLIN E P, HOOT H F, WHITE P, et al. The treatment of diabetes mellitus [J]. Am J Med Sci, 1936, 191(1): 127-30.

[6] BUTLER A E, JANSON J, BONNER W S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2003, 52(1): 102-10.

[7] QIAN L, XU L H, WANG X, et al. Early insulin secretion failure leads to diabetes in Chinese subjects with impaired glucose regulation [J]. Diabetes Metab Res, 2009, 25(2): 144-9.

[8] ZHAO H, HUANG X, LIU Z, et al. Pre-existing beta cells but not progenitors contribute to new beta cells in the adult pancreas [J]. Nat Metab, 2021, 3(3): 352-65.

[9] DOR Y, BROWN J, MARTINEZ O I, et al. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation [J]. Nature, 2004, 429(6987): 41-6.

[10] GEORGIA S, BHUSHAN A. Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass [J]. J Clin Invest, 2004, 114(7): 963-8.

[11] MEDINA C J, COLADO V J, GOMEZ V N, et al. Effects of topical capsaicin combined with moderate exercise on insulin resistance, body weight and oxidative stress in hypoestrogenic obese rats [J]. Int J Obes, 2017, 41(5): 750-8.

[12] PARK S, HONG S M, LEE J E, et al. Exercise improves glucose homeostasis that has been impaired by a high-fat diet by potentiating pancreatic beta-cell function and mass through IRS2 in diabetic rats [J]. J Appl Physiol, 2007, 103(5): 1764-71.

[13] 王颖. 有氧锻炼对2型糖尿病的疗效观察及其机制探讨 [J]. 河南大学学报(医学科学版)(WANG Y. Effect of aerobic exercise on type 2 diabetes mellitus and its mechanism [J]. Journal of Henan University, Medical Science Edition), 2002(4): 64-5.

[14] NARENDHAN P, SOLOMON T P, KENNEDY A, et al. The time has come to test the beta cell preserving effects of exercise

- in patients with new onset type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(1): 10-8.
- [15] EISENMANN J C, DU B K D, DONNELLY J E. Fitness, fitness, and insulin sensitivity among 7- to 9-year-old children [J]. *Obesity*, 2007, 15(8): 2135-44.
- [16] NIEUWOUDT S, FEALY C E, FOUCHER J A, et al. Functional high-intensity training improves pancreatic β -cell function in adults with type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313(3): E314-20.
- [17] 龚云, 张鑫. 不同强度跑台运动对大鼠2型糖尿病及胰岛β细胞 Bcl-2/Bax 表达的影响 [J]. 兰州文理学院学报(自然科学版) (GONG Y, ZHANG X. Effects of different intensity of treadmill exercise on the expression of Bcl-2/Bax in pancreatic β cells of type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Journal of Lanzhou University of Arts and Sciences, Natural Science Edition*), 2017, 31(6): 93-9.
- [18] DOMENICO A. Insulin action research and the future of diabetes treatment: the 2017 banting medal for scientific achievement lecture [J]. *Diabetes*, 2018, 67(9): 1701-9.
- [19] DANG F, SUN X, MA X, et al. Insulin post-transcriptionally modulates Bmal1 protein to affect the hepatic circadian clock [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12696.
- [20] 姚晓敏. GLP-1(7-36a)及代谢产物(9-36a)对胰岛β细胞内质网应激与去分化的影响与机制探讨[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [21] 中华医学会糖尿病学分会第二十二次全国学术会议召开[J]. 现代医学与健康研究电子杂志 (Chinese Medical Association Diabetes Branch held the 22nd national academic conference [J]. *Electronic Journal of Modern Medicine and Health Research*), 2018, 2(21): 120.
- [22] SHARIF K, WATAD A, BRAGAZZI N L, et al. Physical activity and autoimmune diseases: get moving and manage the disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(1): 53-72.
- [23] PAULA F M M, LEITE N C, BORCK P C, et al. Exercise training protects human and rodent β cells against endoplasmic reticulum stress and apoptosis [J]. *FASEB J*, 2018, 32(3): 1524-36.
- [24] 张鑫. 运动结合银杏多糖对糖尿病大鼠胰岛β细胞结构及功能的影响[D]. 兰州: 西北师范大学, 2012.
- [25] ELLINGSGAARD H, SEELIG E, TIMPER K, et al. GLP-1 secretion is regulated by IL-6 signalling: a randomised, placebo-controlled study [J]. *Diabetologia*, 2020, 63: 362-73.
- [26] ADLER A S, KAWAHARA T L, SEGAL E, et al. Reversal of aging by NF κ B blockade [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(5): 556-9.
- [27] CHOI Y J, MOON K M, CHUNG K W, et al. The underlying mechanism of proinflammatory NF- κ B activation by the mTORC2/Akt/IKK- α pathway during skin aging [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 52685-94.
- [28] 夏世金, 孙涛, 吴俊珍. 自由基、炎症与衰老[J]. 实用老年医学 (XIA S J, SUN T, WU J Z. Free radicals, inflammation and aging [J]. *Practical Gerontology*), 2014, 28(2): 100-3.
- [29] EL-ASSAAD W, BUTEAU J, PEYOT M L, et al. Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(9): 4154-63.
- [30] OGIHARA T, MIRMIRA R G. An islet in distress: β cell failure in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2010, 1(4): 123-33.
- [31] PUFF R, DAMES P, WEISE M, et al. Reduced proliferation and a high apoptotic frequency of pancreatic beta cells contribute to genetically-determined diabetes susceptibility of db/db BKS mice [J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(5): 306-11.
- [32] 唐晖, 谢敏豪, 周亮, 等. 运动诱导肌源性 IL-6 基因表达和蛋白释放与 GLUT4 基因表达的关系研究 [J]. 武汉体育学院学报 (TANG H, XIE M H, ZHOU L, et al. Relationship between expression and protein release of exercise-induced myogenic IL-6 gene and GLUT4 gene expression [J]. *Journal of Wuhan Institute of Physical Education*), 2009, 43(10): 40-4.
- [33] 张奇龙, 王晓慧. 运动增加肥胖和2型糖尿病患者体内 GLP-1 水平的机制及意义 [J]. 生命科学 (ZHANG Q L, WANG X H. Effect of exercise on the level of gIP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Life Science*), 2020, 32(9): 963-71.
- [34] WASINSKI F, GREGNANI M F, ORNELLAS F H, et al. Lymphocyte glucose and glutamine metabolism as targets of the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of exercise [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 326803.
- [35] 罗祖纯, 戴霞, 张泰辉, 等. 有氧、抗阻运动对糖尿病前期人群血清胰高血糖素样肽1、血糖水平的影响 [J]. 山东医药 (LUO Z C, DAI X, ZHANG T H, et al. Effects of aerobic and anti-resistance exercise on serum glucagon-like peptide 1 and blood glucose levels in prediabetic patients [J]. *Shandong Medicine*), 2017, 57(2): 18-21.
- [36] HAZELL T J, ISLAM H, TOWNSEND L K, et al. Effects of exercise intensity on plasma concentrations of appetite-regulating hormones: potential mechanisms [J]. *Appetite*, 2016, 98: 80-8.
- [37] MALIN S K, FRANCOIS M E, EICHNER N Z M, et al. Impact of short-term exercise training intensity on β -cell function in older obese adults with prediabetes [J]. *J Appl Physiol*, 2018, 125(6): 1979-86.
- [38] KIM K H, LEE M S. Autophagy-a key player in cellular and body metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6): 322-37.
- [39] MARRIF H I, AL-SUNOUSI S I. Pancreatic β cell mass death [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 83.
- [40] BHATTACHARYA D, MUKHOPADHYAY M, BHATTACHARYYA M, et al. Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review [J]. *Excli J*, 2018, 17: 709-20.
- [41] RIVERA J F, COSTES S, GURLO T, et al. Autophagy defends pancreatic β cells from human islet amyloid polypeptide-induced toxicity [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(8): 3489-500.
- [42] HE C, BASSIK M C, MORESI V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis [J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 511-5.
- [43] MANSUETO G, ARMANI A, VISCOMI C, et al. Transcription factor EB controls metabolic flexibility during exercise [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 182-96.
- [44] MEDINA D L, DI P S, PELUSO I, et al. Lysosomal calcium signalling regulates autophagy through calcineurin and TFEB [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(3): 288-99.
- [45] PARR C, CARZANIGA R, GENTLEMAN S M, et al. Glycogen synthase kinase 3 inhibition promotes lysosomal biogenesis and autophagic degradation of the amyloid- β precursor protein [J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(7): 1219.
- [46] SONG S, TAN J, MIAO Y, et al. Intermittent-hypoxia-induced autophagy activation through the ER-stress-related PERK/eIF2 α /ATF4 pathway is a protective response to pancreatic β -cell apoptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6): 2955-71.
- [47] 徐俊, 黄秀兰. SIRT1-FoxO-自噬通路研究进展 [J]. 中国药理学通报 (XU J, HUANG X L. Advances in sirT1-Foxo-autophagy

- pathway [J]. Chinese Bulletin of Pharmacology, 2014, 30(7): 901-4.
- [48] LENZEN S, DRINKGERN J, TIEDGE M. Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues [J]. Free Radic Biol Med, 1996, 20(3): 463-6.
- [49] STIES S W, ANDREATO L V, DE CARVALHO T, et al. Influence of exercise on oxidative stress in patients with heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2018, 23(2): 225-35.
- [50] ZHANG J, FU L. Progress of AMPK in metabolic adaptation of skeletal muscle [J]. Progr Physiol Sci, 2016, 47(5): 391-4.
- [51] MARASCO M R, LINNEMANN A K. β -cell autophagy in diabetes pathogenesis [J]. Endocrinology, 2018, 159(5): 2127-41.
- [52] PERLUIGI M, DOMENICO F D, BUTTERFIELD D A. mTOR signaling in aging and neurodegeneration: at the crossroad between metabolism dysfunction and impairment of autophagy [J]. Neurobiol Dis, 2015, 84: 39-49.
- [53] 王孝强, 李荀, 曾凡星. 有氧运动与膳食干预对IR大鼠胰岛 β 细胞LKB1/AMPK信号的影响[J]. 沈阳体育学院学报(WANG X Q, LI X, ZENG F X. Effects of aerobic exercise and dietary intervention on LKB1/AMPK signaling in islet β cells of IR rats [J]. Journal of Shenyang Institute of Physical Education), 2017, 36(2): 72-8.
- [54] 杨锦慧, 刘雅琳, 何军华. 葡萄糖转运蛋白2与胰岛 β 细胞研究进展[J]. 临床医药实践(YANG J H, LIU Y L, HE J H. Research progress of glucose transporter 2 and islet β cell [J]. Clinical Practice), 2018, 27(9): 698-702.
- [55] 王孝强, 李荀, 曾凡星, 等. 有氧运动与膳食干预经miR-7/PDX-1/GLUT2-GCK对胰岛功能的影响[J]. 天津体育学院学报(WANG X Q, LI X, ZENG F X, et al. Effects of aerobic exercise and dietary intervention on islet function through Mir-7 /PDX-1/GLUT2-GCK [J]. Journal of Tianjin Institute of Physical Education), 2020, 35(3): 328-33.
- [56] JIMENEZ M A, VIRGEN O A, MELNIKOV V, et al. Effect of moderate and high intensity chronic exercise on the pancreatic islet morphometry in healthy rats: BDNF receptor participation [J]. Islets, 2017, 9(1): 1-10.
- [57] 刘鸥, 肖正华, 杨小波. 不同运动方式对肥胖青少年人群胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中国体育科技(LIU O, XIAO Z H, YANG X B. Effects of different exercise patterns on insulin resistance and islet β -cell function in obese adolescents [J]. China Sports Science and Technology), 2008(5): 134-7.
- [58] 刘霞, 曾凡星. 低氧暴露和运动对正常大鼠胰岛 β 细胞形态的影响[J]. 中国运动医学杂志(LIU X, ZENG F X. Effects of hypoxic exposure and exercise on islet β cell morphology in normal rats [J]. Chinese Journal of Sports Medicine), 2011, 30(1): 57-61, 66.
- [59] 刘映云, 胡素恒, 黎洁银. 有氧运动结合抗阻训练应用于2型糖尿病患者临床效果分析[J]. 白求恩医学杂志(LIU Y Y, HU S H, LI J Y. Clinical analysis of aerobic exercise combined with resistance training in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Bethune Medical Journal), 2020, 18(6): 574-6.