

# 运动对后肢缺血糖尿病大鼠骨骼肌血管新生及 Amot 表达的影响

褚月颌 郑从从 丁敏 徐俊 王鹏华

**【摘要】 目的** 观察运动对后肢缺血糖尿病大鼠骨骼肌血管新生及血管抑素结合蛋白(Amot)表达的影响,评价运动治疗对糖尿病下肢动脉闭塞的可能作用机制。**方法** 64 只 Sprague-Dawley(SD)大鼠按随机数字表法分为 4 组:即非糖尿病非缺血组( $n=16$ ),非糖尿病缺血组( $n=16$ ),糖尿病非缺血组( $n=16$ ),糖尿病缺血组( $n=16$ ),分别建模。每组各取 8 只大鼠进行定量运动,另外 8 只为非运动对照。免疫组化方法检测各组大鼠后肢骨骼肌血管密度(MVD),Western 印迹方法测定各组大鼠后肢骨骼肌 Amot 表达。**结果** 在非运动状态下,与非糖尿病非缺血组大鼠相比,糖尿病非缺血组 MVD 降低 $[(14.0 \pm 1.4) \text{ vs. } (16.9 \pm 1.3) \text{ 个/mm}^2, P < 0.05]$ ;与非糖尿病缺血组相比,糖尿病缺血组 MVD 降低 $[(17.5 \pm 1.4) \text{ vs. } (24.9 \pm 1.2) \text{ 个/mm}^2, P < 0.001]$ ;与非糖尿病非缺血组大鼠相比,非糖尿病缺血组 MVD 升高 $[(24.9 \pm 1.2) \text{ vs. } (16.9 \pm 1.3) \text{ 个/mm}^2, P < 0.001]$ ;与糖尿病非缺血组相比,糖尿病缺血组 MVD 升高 $[(17.5 \pm 1.4) \text{ vs. } (14.0 \pm 1.4) \text{ 个/mm}^2, P < 0.01]$ 。运动的各组大鼠与相应的非运动组比较,MVD 均明显升高( $P$  均 $<0.01$ )。运动的糖尿病缺血组与非运动的非糖尿病缺血组大鼠 MVD 相近( $P > 0.05$ )。在非运动状态下,缺血诱导骨骼肌 p80-Amot 表达升高,p130-Amot 表达不变或降低。与非糖尿病非缺血组大鼠相比,非糖尿病缺血组大鼠 p80-Amot 表达升高( $P < 0.001$ ),p130-Amot 表达的改变无统计学意义( $P > 0.05$ );与糖尿病非缺血组大鼠相比,糖尿病缺血组 p80-Amot 表达升高( $P < 0.01$ ),p130-Amot 表达降低( $P < 0.01$ )。与非糖尿病非缺血组大鼠相比,糖尿病非缺血组 p80-Amot 表达改变无统计学意义( $P > 0.05$ ),p130-Amot 表达升高( $P < 0.001$ );与非糖尿病缺血组大鼠相比,糖尿病缺血组 p80-Amot 表达降低( $P < 0.05$ ),p130-Amot 表达升高( $P < 0.001$ )。运动诱导大鼠骨骼肌 p80/p130-Amot 比值升高。骨骼肌 p80/p130-Amot 比值与 MVD 呈显著相关( $r=0.977, P < 0.01$ )。**结论** 运动能够刺激糖尿病缺血组织的血管新生,p80/p130-Amot 比值是血管新生的良好预测因素。

**【关键词】** 运动;糖尿病;缺血;血管新生;血管抑素结合蛋白

**Effects of exercises on skeletal muscle angiogenesis and Amot expression in diabetic rats with ischemic hindlimbs** Chu Yuejie, Zheng Congcong, Ding Min, Xu Jun, Wang Penghua. Department of Diabetic Foot, The Metabolic Diseases Hospital, Tianjin Medical University, Key Laboratory of Hormones and Development, Ministry of Health, Tianjin 300070, China  
Corresponding author: Wang Penghua, Email: wph200000@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of exercises on skeletal muscle angiogenesis and Amot expression in diabetic rats with ischemic hindlimbs, in order to evaluate the mechanism of exercise treatment for arterial occlusion in lower extremity in diabetic patients. **Methods** Sixty-four Sprague-Dawley (SD) rats were divided into four groups according to a random number table: non-diabetes and non-ischemia group ( $n=16$ ), non-diabetes and ischemia group ( $n=16$ ), diabetes and non-ischemia group ( $n=16$ ), diabetes and ischemia group ( $n=16$ ). Rats in each group were modeled separately. Eight rats from each group were subjected to quantified movement, and other eight rats were used as the non-exercise control. Immunohistochemical staining was used to determine the muscle vascular density (MVD) of the hind limb skeletal muscle in different groups. Western blot was used to determine the Amot expression of the hind limb skeletal muscle in different groups. **Results** In non-exercise rats, compared with non-diabetes and non-ischemia group, rats in diabetes and non-ischemia group had a lower MVD $[(14.0 \pm 1.4) \text{ vs. } (16.9 \pm 1.3) \text{ /mm}^2, P < 0.05]$ . Compared with non-diabetes and ischemia group, rats in diabetes and ischemia group had a lower MVD

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.002

基金项目:天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(天津市自然科学基金重点项目)(10JCZDJC19800);天津医科大学科学基金(2008KY17);天津市卫生局科技基金(09KZ87)

作者单位:300070 天津医科大学代谢病医院足病科, 卫生部激素与发育重点实验室

通信作者:王鹏华, Email:wph200000@163.com

[(917.5 ± 1.4) vs. (24.9 ± 1.2)/mm<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ ]. Compared with non-diabetes and non-ischemia group, rats in non-diabetes and ischemia group had a higher MVD [(24.9 ± 1.2) vs. (16.9 ± 1.3)/mm<sup>2</sup>,  $P < 0.001$ ]. Compared with diabetes and non-ischemia group, rats in diabetes and ischemia group had a higher MVD [(17.5 ± 1.4) vs. (14.0 ± 1.40)/mm<sup>2</sup>,  $P < 0.01$ ]. Rats subjected to exercise had a significantly elevated MVD than the corresponding non-exercise rats (all  $P < 0.01$ ). Rats subjected to exercise and in diabetes and ischemia group had a equal MVD to that in non-diabetes and ischemia group but undertaken no exercise [(25.9 ± 1.1) vs. (24.9 ± 1.2)/mm<sup>2</sup>,  $P > 0.05$ ]. In the non-exercise rats, ischemia induced an increased expression of p80-Amot but an unchanged or decreased expression of p130-Amot in skeletal muscle. Compared with non-diabetes and non-ischemia group, rats in non-diabetes and ischemia group had a higher p80-Amot expression ( $P < 0.001$ ). There was no significant change in p130-Amot expression ( $P > 0.05$ ). Compared with diabetes and non-ischemia group, rats in diabetes and ischemia group had a higher p80-Amot expression ( $P < 0.01$ ), and a lower p130-Amot expression ( $P < 0.01$ ). Compared with non-diabetes and non-ischemia group, there was no significant change in p80-Amot expression in diabetes and non-ischemia group ( $P > 0.05$ ), while there was a higher p130-Amot expression in diabetes and non-ischemia group ( $P < 0.001$ ). Compared with non-diabetes and ischemia group, rats in diabetes and ischemia had a lower p80-Amot expression ( $P < 0.05$ ), and a higher p130-Amot expression ( $P < 0.001$ ). However, p80/p130-Amot ratio in the skeletal muscle was increased in the exercise rats. There was a significant correlation between the p80/p130-Amot ratio and MVD in the skeletal muscle ( $r = 0.977$ ,  $P < 0.01$ ).

**Conclusions** Exercises can stimulate angiogenesis in the ischemic tissue of diabetic rats. The p80/p130-Amot ratio is a good predictor of angiogenesis.

**【Key words】** Exercise; Diabetes mellitus; Ischemia; Angiogenesis; Angiomotin

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 220-224)

下肢动脉闭塞性硬化症是糖尿病常见并发症之一。在非糖尿病状态下,动脉闭塞能够诱导缺血组织形成新生血管,适当的运动可以进一步促进参与运动的骨骼肌形成新生血管,加速这种代偿。然而,糖尿病患者的上述缺血代偿机制受损,通常表现为血管新生能力降低<sup>[1]</sup>,其原因可能与某些刺激和调节血管新生的蛋白因子及其受体缺陷有关。

血管抑素结合蛋白(Amot)是 2001 年发现的一种蛋白,它有两个异构体:p80-Amot 和 p130-Amot,在血管新生的不同阶段发挥不同的作用,共同调节血管生成<sup>[2-4]</sup>。鉴于 Amot 在血管新生过程中的重要作用,本研究将其作为一项判断血管新生能力的指标,探讨糖尿病状态下缺血代偿受损的可能机制、运动对糖尿病缺血组织血管新生的影响及其与 Amot 表达之间的关系,从而进一步明确 Amot 在血管新生中的调节作用以及运动治疗对糖尿病下肢动脉闭塞性硬化症的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物分组** 64 只 8 周龄健康雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,由北京维通利华实验动物有限公司提供。所有大鼠适应性喂养 3 d 后按随机数字表法分为 4 组,每组 16 只,分别造模。造模后 A 组为非糖尿病非缺血组;B 组为非糖尿病缺血组;C 组为糖尿病非缺血组;D 组为糖尿病缺血组。每组各取 8 只大鼠进行运动训练,分别定义为运动 A 组、运动 B 组、运动 C 组和运动 D 组。另外 8 只为非运动对照,分别定义为非运动 A 组、非运动 B 组、非运动 C

组和非运动 D 组。

### 1.2 动物模型的制作

**1.2.1 链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病大鼠模型** 用柠檬酸缓冲液溶解 STZ 配制成 2% 的溶液。造模前大鼠禁食但不禁水 12 h,以 60 mg/kg 腹腔注射 STZ,对照组(非糖尿病组)注射 0.5 ml 柠檬酸缓冲液。1 周后剪尾取血测血糖,血糖大于 16.7 mmol/L(测血糖前大鼠禁食 6~8 h)视为糖尿病模型建立成功。

**1.2.2 后肢缺血大鼠模型** 腹腔注射 10% 水合氯醛(3 ml/kg)麻醉,麻醉大鼠仰卧位固定于手术台,随机选择一侧后肢备皮。碘伏消毒后,沿大鼠股骨长轴中线行一皮肤全层纵行切口,从腹股沟韧带向下延伸至膝关节近端。先用蚊式止血钳伸入切口内将其周围的结缔组织稍加分离,然后用玻璃分针沿着股动脉的走向钝性分离股动脉及其分支。在股动脉移行为股深动脉处结扎,在两个结扎点间将股动脉完全离断。消毒并缝合伤口,室温等待大鼠自然苏醒。

**1.2.3 运动训练** 4 组大鼠中各组随机选取 8 只进行 4 周的跑台运动训练,每周运动 6 d,运动负荷设定参照 Bedford 等<sup>[5]</sup>建立的有氧运动跑台运动训练模型,采用递增负荷训练,跑台起始坡度为 0°,速度设为 15 m/min,每隔 5 min 速度增加 3 m/min,速度为 20 m/min 后维持此速度并增加跑台坡度为 5°,时间 60 min,运动强度为 64%~76% VO<sub>2</sub>max。各组另外 8 只大鼠无运动训练。

**1.2.4 大鼠取材及处死** 大鼠用 10% 水合氯醛腹

腔内注射麻醉。取小腿骨骼肌、跖肌及趾长伸肌,迅速置于液氮中速冻,并在  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存。取小块上述骨骼肌置于 10% 福尔马林缓冲液中固定备用。所有实验结束后,SD 大鼠在过量腹腔注射 10% 水合氯醛后以颈椎脱位法处死。

### 1.3 大鼠骨骼肌血管密度(MVD)及 Amot 表达的检测

**1.3.1 免疫组化方法测定各组大鼠 MVD** 取保存在 10% 福尔马林缓冲液中的骨骼肌组织酒精脱水,取小于  $0.5\text{ cm} \times 0.5\text{ cm} \times 0.1\text{ cm}$  的组织块固定和包埋。切片脱蜡入水;滴加 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 室温孵育 10 min,微波修复抗原,滴加抗原修复液,室温孵育 30 min;滴加山羊血清封闭液,室温孵育 30 min,滴加一抗(兔抗大鼠 CD34 单克隆抗体), $4^{\circ}\text{C}$  孵育过夜;加入 FITC 标记二抗,室温孵育 30 min;滴加 SABC 试剂,室温孵育 20 min,3,3' 二氨基联苯胺(DAB)显色,镜下观察显色强度;苏木素轻度复染,脱水,透明,封片。

抗 CD34 抗体标记显示血管内皮细胞,单个的棕黄色血管内皮细胞或不超过 8 个细胞围成的管腔代表 1 条单独的微血管。先在低倍视野内( $\times 40, \times 100$ )选择 CD34 标记的微血管密度高的区域,再在高倍视野内( $\times 400$ )选取 5 个视野,计数每个视野内微血管数量,最后取平均值计算毛细血管密度(个/ $\text{mm}^2$ )。

**1.3.2 Western 印迹法测定各组大鼠骨骼肌 Amot 表达** 骨骼肌样本提取蛋白并测定浓度,Western 印迹测定 Amot 相对含量。蛋白质分离用 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳并转移到 PVDF 膜。5% 脱脂牛奶封闭,用缓冲液配制一抗,  $\beta$ -actin 抗体稀释度为 1:5 000, Amot 抗体稀释度为 1:1 000, $4^{\circ}\text{C}$  摇床孵育过夜。 $\beta$ -actin 二抗稀释度为 1:4 000; Amot 二抗稀释度为 1:5 000,用 NN8 缓冲液配制二抗,室温封闭并摇床 2 h。化学发光及曝光,X 光片经灰度扫描,以 Amot 和  $\beta$ -actin 的灰度比值表示 Amot 表达的相对值。

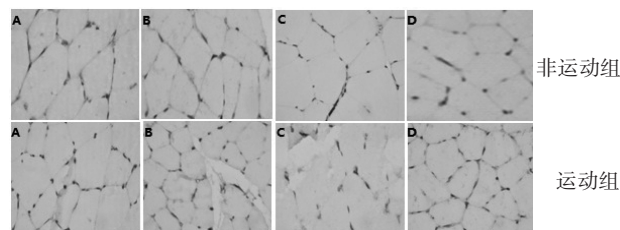
**1.3.3 仪器与试剂** 计算机控制小动物跑台(淮北正华生物仪器设备有限公司),血糖仪(拜耳医药保健有限公司),石蜡切片机(Leica RM 2025 型,德国莱卡公司),BIO-RAD 垂直电泳槽、Power Pac 基础电泳仪(BIO-RAD 公司)。STZ(Sigma 公司),RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),Angiotensin 抗体、CD34 抗体(Santa Cruz 生物技术有限公司), $\beta$ -actin 抗体、二抗山羊抗兔 IgG-HRP、辣根酶标记兔抗山羊 IgG(Abmart 生物技术有限公司),PVDF 转印膜、3M 滤纸(北京鼎国生物技术有限公司),蛋白 Marker(Fermentas 公司)。

**1.4 统计学处理** 数据统计分析采用 SPSS 17.0 统计软件。正态计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组间均数比较采用单因素方差分析,各组之间的

两两比较采用 SNK- $q$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

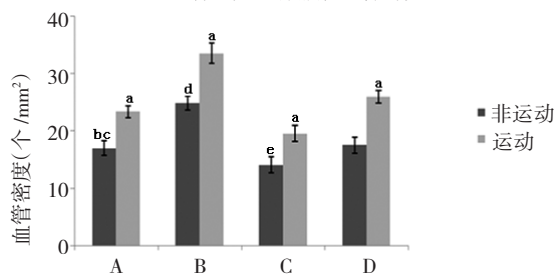
## 2 结果

**2.1 运动对大鼠 MVD 的影响** 采用免疫组化方法测定各组大鼠后肢 MVD 情况(图 1)。计算 5 个视野的平均血管密度(图 2)。



注:A:非糖尿病非缺血组 B:非糖尿病缺血组 C:糖尿病非缺血组 D:糖尿病缺血组

图 1 各组大鼠骨骼肌血管密度



注:A:非糖尿病非缺血组 B:非糖尿病缺血组 C:糖尿病非缺血组 D:糖尿病缺血组。与相应的非运动组比较  $^aP < 0.01$ ;与 B 组比较  $^bP < 0.001$ ;与 C 组比较  $^cP < 0.05$ ;与 D 组比较  $^dP < 0.001$ ;与 D 组比较  $^eP < 0.01$

图 2 各组大鼠骨骼肌平均血管密度

在非运动的 4 组中,与正常大鼠(非糖尿病非缺血组)相比,后肢缺血大鼠(非糖尿病缺血组)MVD 明显升高 $[(24.9 \pm 1.2) \text{ vs. } (16.9 \pm 1.3) \text{ 个}/\text{mm}^2, P < 0.001]$ ,即糖尿病缺血大鼠 MVD 比糖尿病非缺血大鼠明显增加 $[(17.5 \pm 1.4) \text{ vs. } (14.0 \pm 1.4) \text{ 个}/\text{mm}^2, P < 0.01]$ 。糖尿病非缺血组大鼠与非糖尿病非缺血组大鼠相比 MVD 降低 $[(14.0 \pm 1.4) \text{ vs. } (16.9 \pm 1.3) \text{ 个}/\text{mm}^2, P < 0.05]$ 。且糖尿病大鼠缺血后 MVD 的增幅明显小于非糖尿病大鼠缺血后的增幅。同时与非糖尿病缺血组大鼠相比,糖尿病缺血组大鼠 MVD 降低 $[(17.5 \pm 1.4) \text{ vs. } (24.9 \pm 1.2) \text{ 个}/\text{mm}^2, P < 0.001]$ 。

在运动的 4 组大鼠中,MVD 变化情况与非运动时相似。运动的各组大鼠与相应的非运动大鼠比较,MVD 均明显升高( $P < 0.01$ )。

**2.2 运动对大鼠骨骼肌 Amot 表达的影响** 在非运动状态下,与非糖尿病非缺血组大鼠相比,非糖尿病缺血组大鼠骨骼肌 p80-Amot 表达升高( $P < 0.001$ ),p130-Amot 表达的改变无统计学意义( $P > 0.05$ )。在糖尿病非运动状态下,糖尿病缺血组与糖尿病非缺血组大鼠比较,骨骼肌 p80-Amot 表达增高( $P < 0.01$ ),



p130-Amot 表达降低 ( $P < 0.01$ )。缺血大鼠骨骼肌 p80/p130-Amot 比值升高 ( $P < 0.01$ )。糖尿病非缺血组与非糖尿病非缺血组大鼠相比,骨骼肌 p80-Amot 表达改变无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), p130-Amot 表达升高 ( $P < 0.001$ ); 而糖尿病缺血组与非糖尿病缺血组大鼠相比,骨骼肌 p80-Amot 表达降低 ( $P < 0.05$ ), p130-Amot 表达升高 ( $P < 0.001$ ), 糖尿病大鼠骨骼肌 p80/p130-Amot 比值降低 ( $P < 0.01$ )。运动非糖尿病非缺血组大鼠比非运动组骨骼肌 p80-Amot 表达升高 ( $P < 0.001$ ), p130-Amot 表达的改变无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), p80/p130-Amot 比值升高 ( $P < 0.001$ )。缺血状态下运动组大鼠 p80-Amot 表达升高 ( $P < 0.001$ ); p130-Amot 表达的改变在非糖尿病缺血组无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但在运动的糖尿病缺血组 p130-Amot 表达下降 ( $P < 0.001$ )。而最终在运动缺血组大鼠 p80/p130-Amot 升高 ( $P < 0.01$ )。运动的糖尿病缺血组及非缺血组 p80-Amot 表达均升高 ( $P$  均  $< 0.001$ ); p130-Amot 表达的改变在运动的非糖尿病缺血组与非缺血组间无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但在运动的糖尿病缺血组 p130-Amot 表达下降 ( $P < 0.001$ )。p80/p130-Amot 在运动的糖尿病缺血组及非缺血组大鼠均升高 ( $P < 0.001$ ), 见图 3。

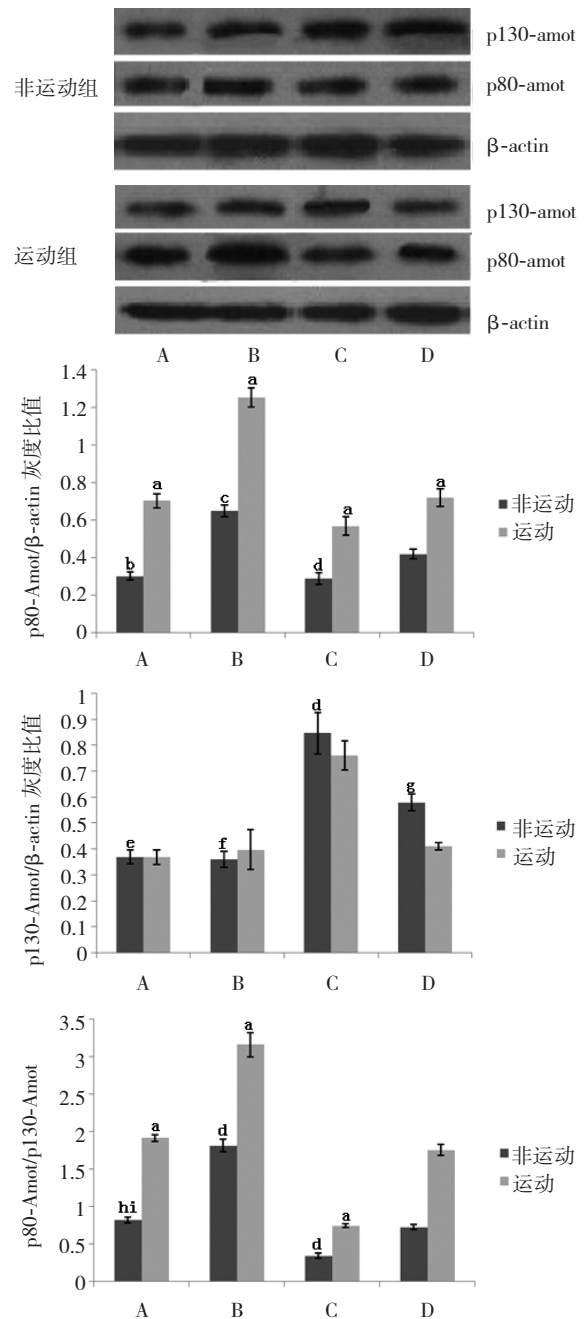
**2.3 大鼠骨骼肌毛细血管密度与 p80/p130-Amot 比值之间的相关性** 缺血大鼠骨骼肌 p80/p130-Amot 比值升高, 糖尿病大鼠骨骼肌 p80/p130-Amot 比值降低, 骨骼肌 p80/p130-Amot 比值与 MVD 之间有线性回归关系 ( $r = 0.977, P < 0.01$ ), 见图 4。

### 3 讨论

糖尿病下肢动脉闭塞性硬化症的特点是发病年龄轻, 病情进展快, 呈多节段、远端分布, 常常会发生肢端严重缺血、溃疡、坏疽, 最终导致截肢而致残。对于早期下肢动脉闭塞的患者, TASC II 强烈推荐在医务工作者监督下进行运动治疗<sup>[6]</sup>。临床研究表明下肢动脉闭塞出现间歇性跛行的患者, 步行锻炼能增加患者的无痛行走距离和能耐受疼痛的最大行走距离, 改善生存质量<sup>[7]</sup>。本研究发现后肢缺血大鼠有肢体自救能力, 出现动脉血管闭塞后机体会产生新生血管形成, 表现为缺血骨骼肌 MVD 增加。而当后肢缺血大鼠合并糖尿病后, 这种代偿性的血管形成能力受抑制。本研究发现, 与非糖尿病后肢缺血大鼠相比, 缺血骨骼肌 MVD 明显减少, 提示高血糖影响缺血组织代偿性形成新生血管。给予运动干预后, 各组大鼠缺血骨骼肌 MVD 均明显增加, 提示运动能够促进血管生成。这与 Lloyd 等<sup>[8]</sup>研究一致, 他们在后肢缺血大鼠中同样观察到运动促进缺血骨骼肌血管生成。在比较运动糖尿病缺血组大鼠与非

运动组非糖尿病缺血大鼠的骨骼肌 MVD 后, 发现两组间差异无统计学意义, 提示通过运动训练可能恢复糖尿病状态下受损的血管新生能力。

近些年研究发现, 血管新生的过程不仅受不同细胞因子调节, 而且受同一种细胞因子不同亚型比例改变的调节。Roudier 等<sup>[9]</sup>研究发现, 在运动刺激下, 正常大鼠骨骼肌中 p80-Amot 表达上调, p130-Amot 变化较小, p80/p130-Amot 比值维持在较高水平; 而



注: A: 非糖尿病非缺血组 B: 非糖尿病缺血组 C: 糖尿病非缺血组 D: 糖尿病缺血组。与相应的非运动组比较 \* $P < 0.001$ ; 与 B 组比较 \* $P < 0.001$ ; 与 D 组比较 \* $P < 0.05$ ; 与 D 组比较 \* $P < 0.01$ ; 与 C 组比较 \* $P < 0.001$ ; 与 D 组比较 \* $P < 0.001$ ; 与运动 D 组比较 \* $P < 0.001$ ; 与 B 组比较 \* $P < 0.01$ ; 与 C 组比较 \* $P < 0.01$

图 3 各组大鼠后肢骨骼肌 Amot 表达

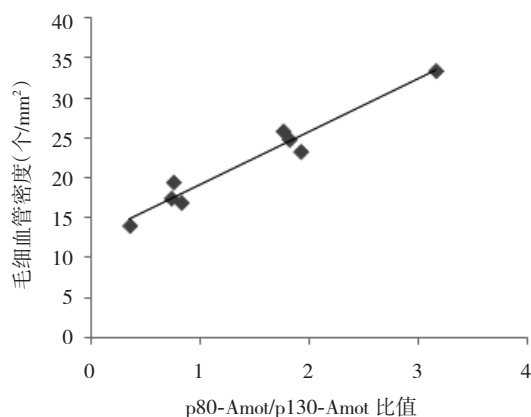


图 4 大鼠 MVD 与 p80/p130-Amot 比值之间的相关性

肥胖大鼠 p80-Amot 表达下调, p130-Amot 表达下调更明显, p80/p130Amot 比值升高, 最终肥胖和正常大鼠血管生成没有差异, 表明 p80/p130-Amot 比值维持在较高水平会促进血管生成。而 Zucker 糖尿病肥胖大鼠 p80-Amot 表达下调, p130-Amot 反而上调, 使 p80/p130-Amot 比值降低, 最终血管生成较正常组明显减少, 表明 p80/p130-Amot 比值维持在较低水平会抑制血管生成。p80/p130-Amot 比值可能反映血管生成中的促进或抑制状态。本研究第一次在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中观察了骨骼肌 Amot 两种异构体的蛋白表达, 发现在缺血、糖尿病及运动状态下其表达量是有差别的。通过进一步计算 p80/p130-Amot 比值, 发现在糖尿病状态下 p80/p130-Amot 比值降低, 运动可使 p80/p130-Amot 比值升高。骨骼肌 p80/p130-Amot 比值与 MVD 之间有线性回归关系, 提示骨骼肌 p80/p130-Amot 比值可能用于预测骨骼肌新生血

管的形成能力, 为今后有关血管新生的研究提供了新的标志物。

## 参 考 文 献

- [1] Kota SK, Meher LK, Jammula S, et al. Aberrant angiogenesis: The gateway to diabetic complications [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(6): 918-930.
- [2] Troyanovsky B, Levchenko T, Månsson G, et al. Angiomotin: an angiostatin binding protein that regulates endothelial cell migration and tube formation [J]. J Cell Biol, 2001, 152(6): 1247-1254.
- [3] Bratt A, Birot O, Sinha I, et al. Angiomotin regulates endothelial cell-cell junctions and cell motility [J]. J Biol Chem, 2005, 280(41): 34859-34869.
- [4] Ernkvist M, Birot O, Sinha I, et al. Differential roles of p80- and p130-angiomotin in the Switch between migration and stabilization of endothelial cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1783(3): 429-437.
- [5] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum Oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures [J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1979, 47(6): 1278-1283.
- [6] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. TASC II working group. inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) [J]. J Vasc Surg, 2007, 45: S5-S67.
- [7] Degischer S, Labs KH, Hochstrasser J, et al. Physical training for intermittent claudication: a comparison of structured rehabilitation versus home-based training [J]. Vasc Med, 2002, 7(2): 109-115.
- [8] Lloyd PG, Prior BM, Li H, et al. VEGF receptor antagonism blocks arteriogenesis, but only partially inhibits angiogenesis, in skeletal muscle of exercise-trained rats [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(2): H759-H768.
- [9] Roudier E, Chapados N, Decary S, et al. Angiomotin p80/p130 ratio: a new indicator of exercise-induced angiogenic activity in skeletal muscles from obese and non-obese rats? [J]. J Physiol, 2009, 587(Pt 16): 4105-4119.

(收稿日期: 2013-12-27)

(上接第 219 页)

在肾组织的表达, 抑制 MMP-2 活性, 使 ECM 聚集, 最终加剧 DN 的发展。然而, 血糖波动下, IGF-1 和 MMP-2 之间通过何种通路相互影响、相互作用, 仍有待进一步研究。

本研究提示, 在临床工作中, 需更加关注治疗方案、患者依从性、饮食调节等可能影响其血糖波动的因素, 以减少血糖波动对 DN 等并发症的影响。

## 参 考 文 献

- [1] Service FJ. Glucose variability [J]. Diabetes, 2013, 62(5): 1398-1404.
- [2] Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications [J]. JAMA, 2006, 295(14): 1707-1708.
- [3] 周冬梅, 李伟. 血糖波动对 1 型糖尿病大鼠肾组织基质金属蛋白酶 9 和金属蛋白酶 1 组织抑制剂表达的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(2): 130-131.
- [4] Lenz O, Elliot SJ, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases in renal development and disease [J]. Am Soc Nephrol, 2000, 11

(3): 574-581.

- [5] Isshiki K, He Z, Maeno Y, et al. Insulin regulates SOCS2 expression and the mitogenic effect of IGF-1 in mesangial cells [J]. Kidney Int, 2008, 74(11): 1434-1443.
- [6] 杨涛, 陈家伟, 刘超, 等. 洛伐他汀对人肾小球系膜细胞胰岛素样生长因子-1 表达的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(6): 524-528.
- [7] Levin-Iaina N, Iaina A, Raz I. The emerging role of NO and IGF-1 in early renal hypertrophy in STZ-induced diabetic rats [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(3): 235-243.
- [8] Thrall KM, Clay Bunn R, Fowlkes JL. Matrix metalloproteinases: their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Endocrine, 2009, 35(1): 1-10.
- [9] Lupia E, Elliot SJ, Lenz O, et al. IGF-1 decreases collagen degradation in diabetic NOD mesangial cells: implications for diabetic nephropathy [J]. Diabetes, 1999, 48(8): 1638-1644.
- [10] Zhang D, Bar-Eli M, Meloche S, et al. Dual regulation of MMP-2 expression by the type 1 insulin-like growth factor receptor: the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Raf/ERK pathways transmit opposing signals [J]. Biol Chem, 2004, 279(19): 19683-19690.

(收稿日期: 2013-12-03)