

跑台运动对高龄大鼠运动机能的改善作用

孙华伟,廖肇福,赖炳林,李艳梅,沈晓涛,郑馨,
冯珊珊,齐绪峰,蔡冬青*

(暨南大学再生医学教育部重点实验室科技部及广东省国际科技合作基地(暨南大学)
暨南大学发育与再生生物学系,广州 510632)

【摘要】 目的 探讨大鼠运动机能随增龄的变化规律,以及运动对高龄大鼠运动机能的改善作用。**方法** 对26月龄、8月龄和2月龄SD大鼠进行为期2周的中等强度跑台运动干预,测定大鼠运动前后前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力及极限速度4个机能指标,进行对比分析。**结果** ①26月龄大鼠组的前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力、极限速度均显著低于8月龄组和2月龄组,且后3个指标呈现增龄性下降;②26月龄和8月龄组的前肢拉力运动后高于运动前,8月龄组和2月龄组的躯体向上活动能力运动后高于运动前;③运动干预前后4项指标的总评分进行比较,26月龄组运动后显著高于运动前。**结论** 大鼠的前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力及极限速度等4项运动机能指标呈增龄性下降,可作为大鼠运动机能的衰老指标。中等强度的跑台运动能显著改善高龄大鼠总运动机能的下降。

【关键词】 衰老;运动机能;跑台运动训练;大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017) 01-0048-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.01.009

Treadmill training improves the age-related decrease of rat motor function

SUN Hua-wei, LIAO Zhao-fu, LAI Bing-lin, LI Yan-mei, SHEN Xiao-tao, ZHENG Xin,
FENG Shan-shan, QI Xu-feng, CAI Dong-qing*

(Key Laboratory of Regenerative Medicine (JNU-CUHK), Ministry of Education, Jinan University,
Guangzhou 510632, China; International Base of Collaboration for Science and Technology,
The ministry of Science and Technology & Guangdong Province, Jinan University, Guangzhou 510632;
Department of Developmental & Regenerative Biology, Jinan University, Guangzhou 510632)

【Abstract】 Objective To analyze the changes in motor function during rat aging and explore whether treadmill training improves the age-related decrease of rat motor function. **Methods** 2-month-old, 8-month-old and 26-month-old SD rats were used in this study. The motor function parameters, including forelimb grip strength, endurance, rearing count and scurry speed were assessed before and after treadmill training for two weeks. **Results** 1) The forelimb grip strength, endurance, rearing count and scurry speed of the 26-month-old rats were significantly lower than those of the 2-month-old and 8-month-old rats. Moreover, the last three parameters were decreased with aging. 2) Treadmill training not only considerably improved the forelimb grip strength of 26-month-old and 8-month-old rats, but also increased the rearing count of 8-month-old and 2-month-old rats. 3) Treadmill training significantly increased the total scores of the motor function of 26-month-old rats. **Conclusions** The motor function parameters (forelimb grip strength, endurance, rearing count and scurry speed) of rats show an age-related decline. Importantly, treadmill training can improve the age-related decrease of total

【基金项目】科技部港澳台合作专项(2012DFH30060);国家自然科学基金(30973158,81170324,81470433);广东省教育厅国际合作平台项目(2012gjhz0003);广东省自然科学基金重点项目(04105826,S2012020010895);863计划(2007AA02Z105);广东省科技厅国际合作平台项目(2009B050900007,2013B051000062);广东省科技计划项目(2015B020211010)。

【作者简介】孙华伟(1990-),男,硕士研究生,专业:生物化学与分子生物学。Email: 455859411@qq.com

【通讯作者】蔡冬青(1963-),男,教授,研究方向:心肌梗死的治疗研究。Email: tdongbme@jnu.edu.cn

scores of the motor function. These four parameters can be used as aging parameters for motor function in rat models.

【Key words】 Aging; Motor function; Treadmill training; Rat

Corresponding author: CAI Dong-qing, E-mail: tdongbme@jnu.edu.cn

运动机能是衡量人体健康状况的指标之一,可以通过测定移动、耐力、力量等来评价^[1]。研究表明:拉力和步行速度等运动机能的下降与未来发生骨折机能的升高及认知能力的减退相关^[2-4]。运动机能的下降是衰老引起人类机能与生活质量下降的主要表现之一,也是与衰老相关病理改变发生原因之一^[5]。因此,建立与人类相对应的衰老动物模型的运动机能评价指标,对深入探讨改善运动机能能否有效地改善衰老引起的病变具有重要意义。运动干预是现阶段配合临床术后恢复和延缓衰老的重要手段之一,运动干预在改善及缓解疾病,评价运动功能机体障碍发挥着重要作用^[6-8],以运动干预为手段的基础研究及动物运动性模型的建立越来越多^[9],所以,以运动为辅助手段的研究对解决临床上一些疾病的术后恢复和延缓衰老有重要意义。

最近有研究提示,小鼠的前肢牵拉力、耐力、躯体向上活动能力及极限速度 4 项运动机能指标与人类相应的机能指标具有极高的相似性^[10],但是上述指标在大鼠中是否存在随增龄的衰老变化,及运动对该 4 个运动机能指标的影响,目前均未见报道。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雌性 2 月龄(190 ~ 200 g)、8 月龄(350 ~ 400 g)和 26 月龄(450 ~ 500 g)SD 大鼠各 15 只,由广东省医学实验动物中心提供【SCXK(粤)2013-0002】,饲养期间给予啮齿类动物标准颗粒饲料(由暨南大学实验动物中心提供)及自由饮水,昼夜明暗周期 12 h/12 h,恒定湿度,室温(23 ± 2)℃。实验大鼠饲养及组织取材均于暨南大学实验动物中心屏障环境内【SYXK(粤)2012-0117】进行。动物的处置严格按照中华人民共和国科学技术部 2006 年颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》标准,并得到了暨南大学动物实验伦理委员会的批准(批准号为 20140509184949)。

1.2 仪器

大鼠的前肢拉力测定器、躯体向上活动能力测定器、极限速度测定器和耐力测定器按参考文献研制^[10]。WA. 115-9A 生理-药理电子刺激仪,购自北

京卓川电子科技有限公司。ZH-PT 计算机控制六跑道小动物跑台,购自淮北正华生物仪器设备有限公司。

1.3 实验分组

将 45 只 SPF 级雌性 SD 大鼠根据大鼠月龄的不同分为 3 组:2 月龄组 15 只,8 月龄组 15 只和 26 月龄组 15 只。

1.4 实验方法

1.4.1 前肢拉力的测定

将大鼠悬挂在拉力杆上,大鼠前肢抓住拉力杆后,提起大鼠尾巴至身体水平悬空,读取拉力计上的最大读数。大鼠抓住拉力杆后会用力拉杆为有效数据。每只大鼠测 5 次,每次间隔 3 min,以 5 次结果的平均值为评定结果。

1.4.2 躯体向上活动能力测定

大鼠在测定桶内的垂直站立次数可以反映大鼠的活动能力。将大鼠放置于测定桶内,大鼠前肢爬到桶壁上垂直站立或者整个身体伸直,计为垂直站立。记录大鼠 3 min 内的垂直站立次数,每只大鼠测量 3 次,每次间隔 3 min,取 3 次结果的平均值为评定结果。

1.4.3 耐力测定

将大鼠悬于耐力测定器的抓杆上方,让大鼠前肢抓住抓杆,使大鼠通过前肢支撑悬挂于抓杆上,记录大鼠从悬挂开始到掉落的时间。每只大鼠测 5 次,每次间隔 3 min,以 3 次结果的平均值为评定结果。

1.4.4 极限速度测定

将大鼠放入测定器的暗箱里 1 min 后将大鼠拿出放在暗箱前端的跑道起点,利用电刺激仪刺激大鼠,大鼠以最大速度跑入暗箱中,记录大鼠从起点到进入暗箱的时间。每只大鼠测量 5 次,每次间隔 5 min,取 5 次结果的平均值为评定结果。

为了排除大鼠体重对 4 项指标的影响,均使用测定值对同一个体体重的比值。4 项指标于运动干预前后各测定 1 次。

1.4.5 运动干预方案

按照以下中等强度^[11-12]运动训练方案训练大鼠。见表 1。

表 1 大鼠跑台运动训练方案(m/min × min)

Tab. 1 Treadmill training program for the rats

周次 Weeks	星期一 Monday	星期二 Tuesday	星期三 Wednesday	星期四 Thursday	星期五 Friday	星期六 Saturday
第一周 First week	10 × 12	12 × 20	14 × 28	16 × 36	18 × 42	20 × 20
第二周 Second week	20 × 20	20 × 20	20 × 20	20 × 20	20 × 20	20 × 20

1.4.6 机能评分

机能评分参照已经报道的方法^[13],大鼠的每项指标评分为:1 - (指标最小值/大鼠指标),即使用如下公式(1)进行计算:

score = 1 - $\frac{\text{worst performance}}{\text{current performance}}$ (1)

其中,worst performance:大鼠每项指标中的最小值;current performance:大鼠运动机能指标。总机能评分=4 项机能指标评分的平均值。

1.4.7 统计方法

本文应用 SPASS 19 软件进行统计学分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用单因素分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义;相关性分析采用 Pearson 相关分析法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠各项运动机能指标与大鼠体重之间呈现相关性

为了观察体重对四个运动机能指标的影响,分析了大鼠体重与前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力、极限速度的相关性。结果如图 1 显示:大鼠体重与前肢拉力呈正相关,Pearson 相关系数为 0.783, $P < 0.01$;大鼠体重与耐力呈负相关,Pearson 相关系数为 -0.811, $P < 0.01$;大鼠体重与躯体向上活动能力呈负相关,Pearson 相关系数为 -0.759, $P < 0.01$;大鼠体重与极限速度呈负相关,Pearson 相关系数为 -0.840, $P < 0.01$ 。结果提示:体重对 4 项指

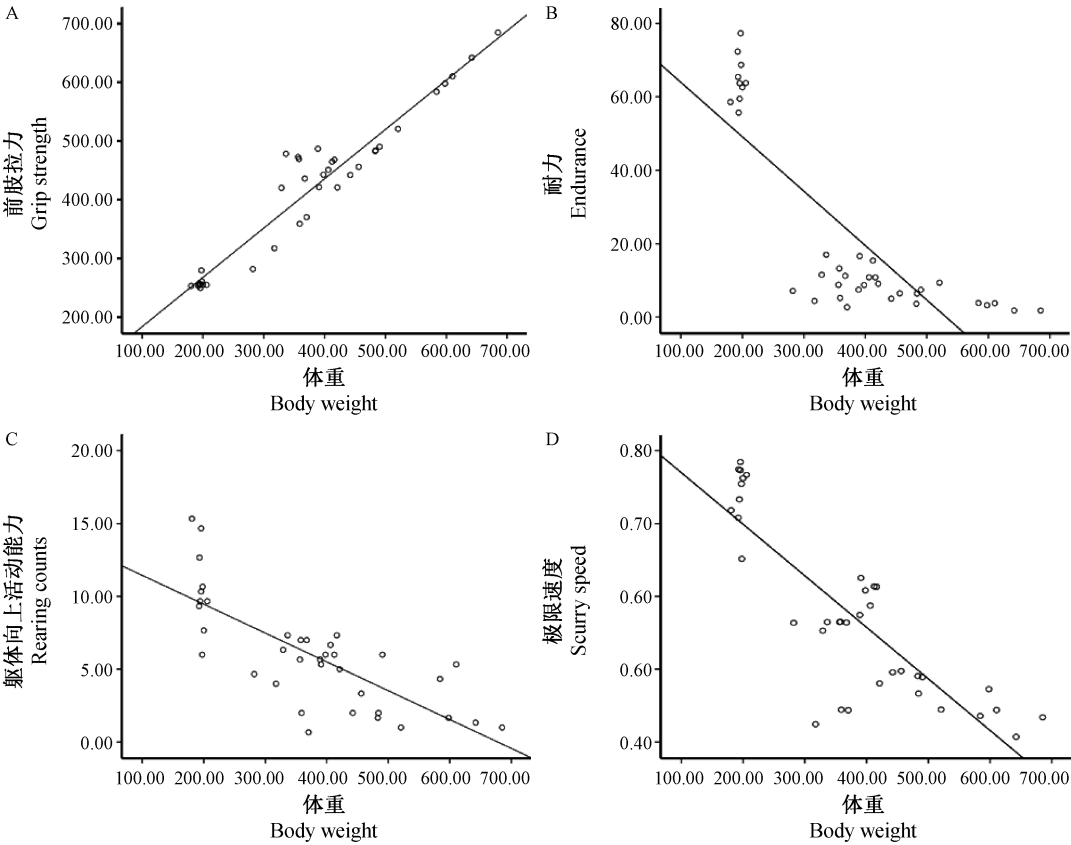


图 1 各项运动机能指标与大鼠体重的相关性分析

Fig. 1 Correlative analysis between the body weight and motor function indexes of the rats.

标均有影响,故本研究采用机能指标对体重的比值,以排除体重的影响。

2.2 大鼠运动机能指标值随增龄而下降

26 月龄、8 月龄和 2 月龄大鼠的运动机能指标结果如图 2 显示:26 月龄大鼠组的前肢拉力明显低于 8 月龄组和 2 月龄组($P<0.05$),8 月龄大鼠的拉力略低于 2 月龄大鼠的前肢拉力($P>0.05$)。26 月龄大鼠组的耐力显著低于 8 月龄组和 2 月龄组($P<0.05$),8 月龄大鼠组的耐力显著低于 2 月龄组($P<0.05$)。26 月龄大鼠组的躯体向上活动能力显著低于 8 月龄组和 2 月龄组($P<0.05$),8 月龄大鼠组的躯体向上活动能力显著低于 2 月龄组($P<0.05$)。26 月龄大鼠组的极限速度显著低于 8 月龄组和 2 月龄组($P<0.05$),8 月龄大鼠极限速度显著低于 2 月龄大鼠组($P<0.05$)。上述结果提示:随着年龄的增长,大鼠的前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力、极限速度呈现下降趋势,衰老使上述运动机能指标随增龄而下降。

2.3 跑台运动能显著改善大鼠因增龄引起的前肢拉力下降

为了研究运动是否能改善随增龄引起的机能指

标下降,对上述年龄组的相同个体进行为期 2 周的中等强度跑台运动干预,然后对其前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力和极限速度进行测定,结果如图 3 显示:26 月龄组和 8 月龄组的前肢拉力值运动后显著增高($P<0.05$),2 月龄组运动前后其前肢拉力的差异无显著性($P>0.05$)。26 月龄组运动前后其躯体向上活动能力的差异无显著性($P>0.05$),而 8 月龄组和 2 月龄组的躯体向上活动能力运动后显著增($P<0.05$)。26 月龄组,8 月龄组和 2 月龄组运动前后其耐力值和极限速度的差异无显著性($P>0.05$)。上述结果提示:跑台训练能有效改善高龄大鼠因增龄引起的前肢拉力下降,而其他指标改善效果不明显。

2.4 各年龄段大鼠运动机能评分比较

4 项运动机能指标综合评分结果如图 4 显示:26 月龄组运动后的机能总评分显著高于运动前($P<0.05$),而 8 月龄组和 2 月龄组的运动后机能总评分虽然高于运动前,但差异无显著性($P>0.05$)。提示:大鼠的运动总机能呈现随增龄而下降,中等强度的跑台运动干预能显著性改善年老组(26 月龄)的运动机能。

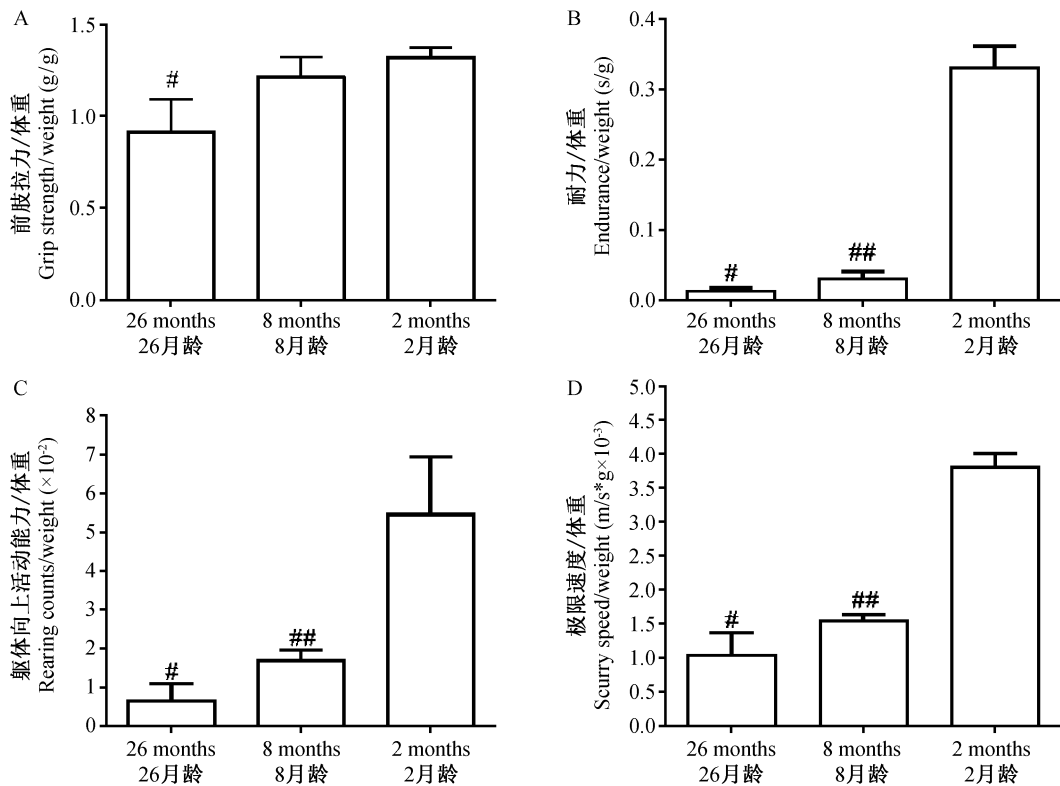


图 2 大鼠运动机能指标随增龄的变化

Fig. 2 Age-related changes of the motor function indexes of rats.

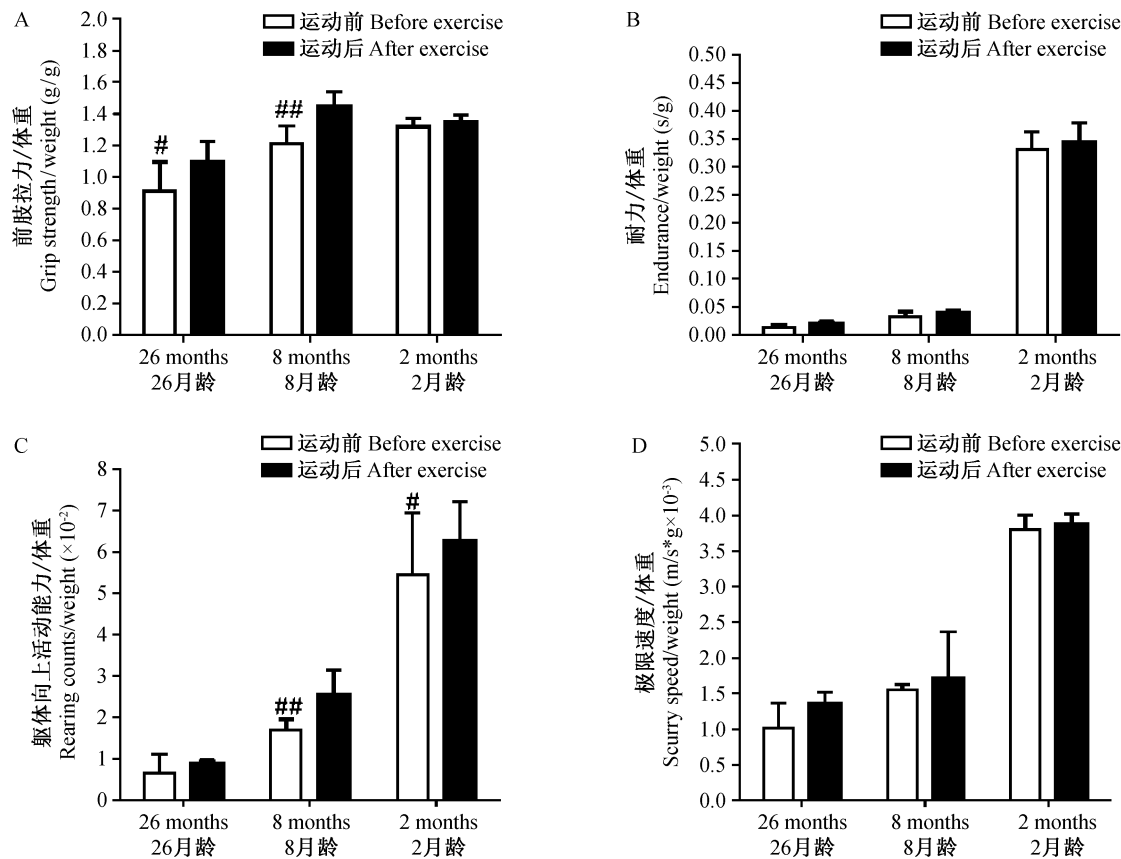


图 3 跑台训练前后大鼠各项运动机能指标

Fig. 3 Comparison of the motor function indexes before and after treadmill training

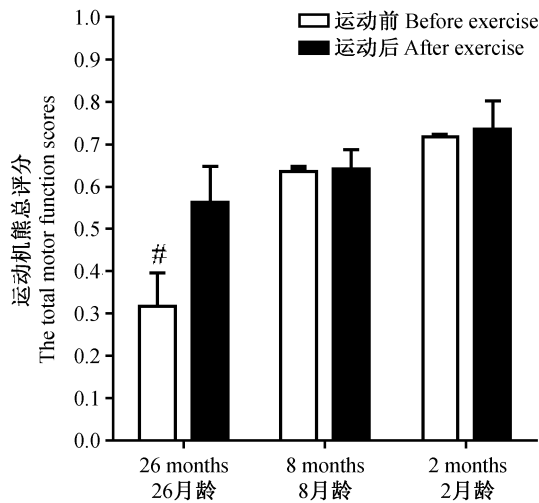


图 4 运动前后大鼠运动机能评分

Fig. 4 Comparison of the total motor function scores of the rats

3 讨论

本研究发现,大鼠的前肢拉力值与体重之间呈正相关,耐力值与体重成负相关,躯体向上活动能力

值与体重呈负相关,极限速度值与体重呈负相关。提示:大鼠的上述机体机能指标值和体重具有相关性,因此,对上述 4 个指标进行对比分析时,应该排除体重的影响。

前期研究已证明:4 月龄以下的大鼠代表年青,12 月龄代表中年,24 月龄代表老年^[14]。本研究分别使用 2 月龄、8 月龄和 26 月龄大鼠代表年青、中年和老年,对前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力和极限速度 4 个运动机能指标进行比较分析,发现:随着年龄的增长,大鼠的上述 4 个机能指标均呈下降趋势。而 Justice 等^[10]分别在小鼠和人对上述 4 个指标的随增龄变化进行对比分析,发现小鼠的变化与人的变化趋势相一致,提示:使用小鼠作为模型,对上述四个指标随增龄改变的观察结果,同样反映人的情况。本研究使用大鼠模型,对该四个指标随增龄改变的观察结果,结合 Justice 在小鼠的发现均提示:以大、小鼠为模型对上述四个指标的研究数据和结果也同样适应于人类。

目前,国内外对运动干预与机体疾病的相关研究越来越多,运动干预的方式主要为跑台训练和游

泳训练,极少数采用转轮法、旷野法及爬绳实验^[9]。有研究指出,跑台运动训练能够防止蛋白同化激素引起的大鼠心肌机械功能障碍^[11],配合胰岛素治疗可以抑制大鼠糖尿病性神经以及坐骨神经疼痛^[15];同时,中等强度的游泳运动训练能够缓解衰老引起的大鼠心脏炎症,心肌肥大以及心脏纤维化^[16];游泳训练还能够改善 IR 大鼠胰岛素敏感性,可能与降低 IR 大鼠 IL-1 β 的表达有关^[17]等。这些研究表明有效的运动干预能够明显改善机体病变和缓解部分因衰老引起的症状。本研究采用中等强度的跑台运动训练,对不同年龄段的大鼠进行运动机能的研究,最后揭示:对大鼠进行为期 2 周的中等强度的跑台运动干预,能显著改善高龄大鼠因衰老引起的运动机能下降。但是,2 周的跑台训练并没有明显提高 8 月龄和 12 月龄大鼠的运动机能,其可能的原因是:1)4 月龄和 12 月龄大鼠运动机能处于较高水平,可改善提高的空间较小;2)为期 2 周的跑台训练的时间过短,大鼠的运动机能并未得到充分提高。

因此,本研究结果证明:大鼠的前肢拉力、耐力、躯体向上活动能力及极限速度等 4 项运动机能指标呈增龄性下降,可作为大鼠运动机能的衰老指标。中等强度的跑台运动能显著改善高龄大鼠总运动机能的下降。同时本研究的结果也提示:1)本文的运动方案能有效改善随增龄引起的运动机能下降,从而有效延缓衰老导致的机体运动机能下降;2)可以使用该四个运动机能指标在大鼠建模,去研发有效改善运动机能退行性衰老改变的各种运动处方、饮食和药物干预配方。由于所观察的四个机能指标与人类的改变具有相似性,因此,本研究结果也提示:1)中等强度的跑台训练可能对改善衰老引起的人体运动机能的下降有一定作用;2)使用大鼠作为模型,去研发有效改善运动机能退行性衰老改变的各种运动处方、饮食和药物干预配方,其结果也可能适用于人类。

参 考 文 献

- [1] Markowska AL, Breckler SJ, Behavioral biomarkers of aging: illustration of a multivariate approach for detecting age-related behavioral changes[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1999, 54 (12): B549 – B566.
- [2] Finigan J, Greenfield DM, Blumsohn A, et al. Risk factors for vertebral and nonvertebral fracture over 10 years: a population-based study in women[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(1): 75 – 85.
- [3] Karkkainen M, Rikonen T, Kroger H, et al. Association between functional capacity tests and fractures: an eight-year prospective population-based cohort study[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(8): 1203 – 1210.
- [4] Lee SH, Dargent-Molina P, Breart G, et al. Risk factors for fractures of the proximal humerus: results from the EPIDOS prospective study[J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(5): 817 – 825.
- [5] 肖国强. 健康体力运动对中老年人身体机能的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 08: 129 – 131.
- [6] 刘娜. 游泳运动改善衰老大鼠记忆及 BDNF、CD11 和 IL-6 的表达[D]. 山西医科大学, 2012.
- [7] 郭盖, 卜淑敏, 韩天雨. 不同干预方法对去卵巢骨质疏松大鼠子宫 GSK-3 β 蛋白表达的影响[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(5): 53 – 58.
- [8] 魏翔, 刘晓莉. 帕金森病大鼠模型运动行为测评方法的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2015, 23(2): 209 – 215.
- [9] 刘晓莉, 罗勇, 乔德才. 大鼠一次性力竭跑台运动模型的建立及动态评价[J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(3): 25 – 28.
- [10] Justice JN, Carter CS, Beck HJ, et al, Battery of behavioral tests in mice that models age-associated changes in human motor function[J]. Age (Dordr), 2014, 36: 583 – 592.
- [11] Bocalini DS, Beutel A, Bergamaschi CT, et al, Treadmill exercise training prevents myocardial mechanical dysfunction induced by androgenic-anabolic steroid treatment in rats[J]. PLoS One, 2014, 9: e87106.
- [12] Farah C, Meyer G, Andre L, et al, Moderate exercise prevents impaired Ca²⁺ handling in heart of CO-exposed rat: implication for sensitivity to ischemia-reperfusion[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299: H2076 – 81.
- [13] Carter CS, Sonntag WE, Onder G, et al, Physical performance and longevity in aged rats[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2002, 57: B193 – 197.
- [14] Snow SJ, Gordon CJ, Bass VL, et al, Age-related differences in pulmonary effects of acute and subchronic episodic ozone exposures in brown Norway rats[J]. Inhal Toxicol, 2016: 1 – 11.
- [15] Chen YW, Chiu CC, Hsieh PL, et al, Treadmill training combined with insulin suppresses diabetic nerve pain and cytokines in rat sciatic nerve[J]. Anesth Analg, 2015, 121: 239 – 246.
- [16] Liao PH, Hsieh DJ, Kuo CH, et al, Moderate exercise training attenuates aging-induced cardiac inflammation, hypertrophy and fibrosis injuries of rat hearts[J]. Oncotarget, 2015, 6: 35383 – 35394.
- [17] 王慧敏, 都健, 裴丽娜, 等. 运动干预对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌 IL-1 β 表达的影响[J]. 中国实验动物学报, 2009, 17 (6): 441 – 437.

[收稿日期] 2016 – 06 – 21