

## 有氧运动对胰岛素抵抗小鼠 visfatin 表达的影响

李晶 董荣娜 于德民

**【摘要】 目的** 探讨高脂饮食诱导的胰岛素抵抗 (IR) 小鼠 visfatin 表达的改变及有氧运动对 visfatin 表达及脂代谢的影响。**方法** 雄性 C57BL/6 小鼠 24 只,按随机数字表随机分为普通饮食组 ( $n=12$ ) 和高脂饮食组 ( $n=12$ ),后者喂养 8 周高脂饲料建立 IR 模型,再各自分为普通饮食对照组 ( $n=6$ )、普通饮食运动组 ( $n=6$ )、高脂饮食对照组 ( $n=6$ )、高脂饮食运动组 ( $n=6$ )。两个运动组进行 6 周跑台训练,各组饮食不变。14 周后 ELISA 检测小鼠血清 visfatin, Western 印迹检测腓肠肌、肝脏及睾周脂肪 visfatin 表达。**结果** 8 周后,与普通饮食组相比,高脂饮食组空腹胰岛素水平升高,血糖曲线下面积增加 ( $t=6.32, 17.44, P$  均  $<0.01$ )。14 周后,高脂饮食运动组血清 visfatin 水平低于高脂饮食对照组,而普通饮食运动组血清 visfatin 水平高于普通饮食对照组 ( $F=43.59, P<0.05$ )。高脂饮食运动组骨骼肌、肝脏、内脏脂肪组织中 visfatin 蛋白表达水平较高脂饮食对照组降低 ( $F=29.33 \sim 85.17, P$  均  $<0.05$ ),普通饮食运动组骨骼肌 visfatin 表达较普通饮食对照组升高 ( $F=52.79, P<0.05$ ),但肝脏、内脏脂肪组织 visfatin 蛋白表达在普通饮食组间无明显变化 ( $P$  均  $>0.05$ )。**结论** 高脂饮食可以增加 IR 模型动物 visfatin 水平,有氧运动能有效下调 visfatin 的表达,改善脂代谢紊乱。

**【关键词】** 有氧运动;胰岛素抵抗;内脂素;脂代谢

**Effects of aerobic exercise on the expression of visfatin in mice with insulin resistance** Li Jing, Dong Rongna, Yu Demin. Key Laboratory of Hormones and Development (Ministry of Health), The Metabolic Disease Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China  
Corresponding author: Yu Demin, Email: yudemintj@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the expression of visfatin in mice with insulin resistance (IR) induced by high-fat diet and the effects of aerobic exercise on the expression of visfatin and lipid metabolism. **Methods** A total of 24 male C57BL/6 mice were randomly divided into normal diet group ( $n=12$ ) and high-fat diet group ( $n=12$ ) according to the table of random number. Mice in high-fat diet group were fed with high-fat diet for 8 weeks to induce IR. Both groups were divided into normal diet control group ( $n=6$ ), normal diet exercise group ( $n=6$ ) and high-fat diet control group ( $n=6$ ), high-fat diet exercise group ( $n=6$ ), respectively. Mice in both exercise groups underwent treadmill exercise for 6 weeks. All mice did not change diet. After 14 weeks, serum visfatin concentration was evaluated by ELISA. And Western blotting was applied to detect the expression of visfatin in gastrocnemius muscle, liver and epididymal tissue. **Results**

Eight weeks later, compared with normal diet group, fasting insulin of high-fat diet group was elevated, and blood glucose area under curve was increased ( $t=6.32, 17.44, P$  均  $<0.01$ ). Fourteen weeks later, the level of serum visfatin in high-fat diet exercise group was lower than that in high-fat diet control group, but the level of serum visfatin in normal diet exercise group was higher than that in normal diet control group ( $F=43.59, P<0.05$ ). Compared with high-fat diet control group, the expression of visfatin in skeletal muscle, liver and adipose tissue were reduced in high-fat diet exercise group ( $F=29.33 \sim 85.17, P$  均  $<0.05$ ). On the contrary, the expression of visfatin in skeletal muscle in normal diet exercise group was higher than that in normal diet control group ( $F=52.79, P<0.05$ ), but there were no differences in the expression of visfatin in liver and adipose tissue between normal diet groups (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** High-fat

diet increases the level of visfatin, whereas aerobic exercise reduces the expression of visfatin and improves lipid metabolism in IR models.

**【Key words】** Aerobic exercise; Insulin resistance; Visfatin; Lipid metabolism

胰岛素抵抗 (IR) 是诸多代谢性疾病共同的病理生理基础。改善不良的饮食习惯和进行积极地有氧运动能够有效的预防 IR 的发生<sup>[1]</sup>。Visfatin 是一种脂肪细胞因子,有类胰岛素的作用,在机体内的变化与 IR 相关<sup>[2]</sup>。有研究提示高脂饮食可以导致肥胖及 IR 的发生,同时 visfatin 水平有升高趋势。而有氧运动对肥胖及 IR 有一定的改善作用,但目前有关 visfatin 在 IR 状态下的变化及有氧运动干预对其影响的相互作用关系仍不完全清楚。本研究探讨有氧运动对高脂饮食诱导的 C57BL/6 IR 小鼠血清、骨骼肌、肝脏及内脏组织中 visfatin 水平的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 动物饲养与分组** 选用 24 只 6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠,体重  $(24.60 \pm 0.75)$  g [购自军事医学科学院实验动物中心,许可证号 SCXK-(军)2012-0004,批号 0026037],温度  $22 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ,湿度  $30\% \sim 40\%$ ,光照模拟昼夜交替养殖。1 周适应性喂养后,按动物体重编号,应用随机数字表将动物随机分为高脂饮食组 ( $n = 12$ ) 和普通饮食组 ( $n = 12$  只),分别给予高脂饲料和普通饲料喂养 8 周。8 周后通过检测空腹胰岛素水平和口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 来评判 IR 成模情况,所有动物模型均成功造模。随后将两组动物再根据运动情况分别分为两个亚组:高脂饮食对照组 ( $n = 6$ ),继续高脂饮食;高脂饮食运动组 ( $n = 6$ ),在高脂饮食喂养同时每天进行 60 min 的跑台训练;普通饮食对照组 ( $n = 6$ ),持续普通饮食喂养;普通饮食运动组 ( $n = 6$ ),每天进行 60 min 的跑台训练,再观察 6 周。

**1.2 饲料配方** 普通饮食组小鼠喂以普通饲料 (购自天津实验动物中心);高脂饮食组喂以成分为蛋白质 20%、碳水化合物 35%、脂肪 45% 配方的高脂饲料 (购于中国医学科学院实验动物研究所)。

**1.3 运动方案** 适应训练 1 周后,逐渐增加强度,使动物适应,直至达到预定强度。为期 6 周,强度为  $75\% \text{VO}_{2\text{max}}$ ,时间为 60 min/次,频次为 5 次/周。

**1.4 标本采集** 在所有干预结束后,将小鼠禁食 12 h,乙醚麻醉,内眦静脉取血留取血样,分离血清,置于  $-20^{\circ}\text{C}$  保存。随后,断颈处死动物,分离腓肠肌、肝脏及睾周脂肪组织,置于液氮保存。

## 1.5 检测指标

**1.5.1 OGTT 及胰岛素的测定** 喂养 8 周后,将小鼠禁食 14 ~ 16 h,尾静脉取血。采用血糖仪 (罗氏公司) 测定小鼠空腹 (0 min) 血糖。然后给小鼠 ( $10 \mu\text{L/g}$ ) 胃内灌注 20% 葡萄糖溶液 (Sigma 公司),分别在 15, 30, 60, 90, 150, 180 min 进行尾静脉取血检测血糖。采用 ELISA 法检测胰岛素水平 (R&D 公司)。

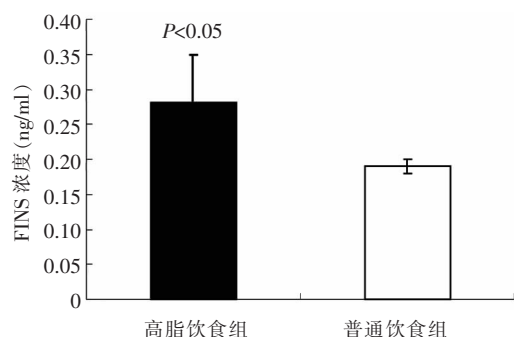
**1.5.2 血甘油三酯、胆固醇及 visfatin 水平测定** 在所有干预结束后将小鼠禁食 14 ~ 16 h,鼠内眦静脉取血,离心后取血清应用酶法测定血甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)。采用 ELISA 法检测 visfatin 水平 (R&D 公司),将标本和不同浓度标准品加入相应孔中,  $37^{\circ}\text{C}$  孵育 90 min,洗板 4 次,加入抗体工作液,孵育 60 min,洗板 4 次,加入酶结合物工作液,孵育 30 min,洗板 4 次,加入显色剂和终止液,混匀后即刻测量 OD<sub>450</sub> 值 (5 min 内),生成标准曲线,根据 OD 值由标准曲线换算 visfatin 含量。

**1.5.3 Western 印迹检测骨骼肌、肝脏、脂肪 visfatin 蛋白表达** 提取腓肠肌、肝脏、睾周脂肪蛋白,经分光光度仪定量后在垂直电泳仪 (BIO-RAD) 上用等量 ( $30 \mu\text{g}$ ) 蛋白质样品经 7.5% SDS-PAGE 分离后,转移于 PVDF 膜 (Millipore) 上 ( $110 \text{ V}, 1 \text{ h}$ )。PVDF 膜经 5% 脱脂奶粉封闭 1 h,再用 5% 牛血清白蛋白 (BSA) 按 1:1 000 (Santa Cruz, Rabbit anti-visfatin) 稀释一抗,  $4^{\circ}\text{C}$  孵育过夜,经  $1 \times \text{TBST}$  充分洗涤,再用 5% 脱脂奶粉按照 1:5 000 (Invitrogen, HRP 标记羊抗兔多克隆 IgG) 稀释二抗,室温下将 PVDF 膜用二抗孵育 1 h,  $1 \times \text{TBST}$  充分洗涤后,使用 E-CL Plus 试剂盒发光显影,胶片曝光,扫描定量各信号条带的相对灰度值。

**1.6 统计学处理** 所有实验数据由 SPSS15.0 统计软件处理,所有正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间均数比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- $q$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

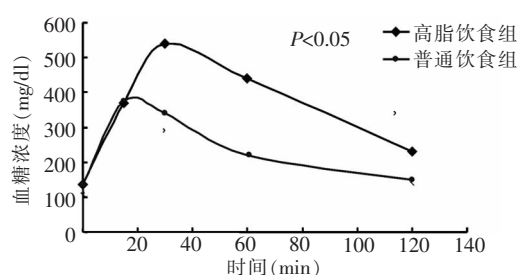
## 2 结果

**2.1 IR 动物模型的建立** 通过 8 周的高脂饲料喂养,高脂饮食组空腹胰岛素水平显著高于普通饮食组 ( $t = 6.32, P < 0.05$ ),见图 1;高脂饮食组 OGTT 后血糖曲线下面积较普通饮食组增加 54.31% ( $t = 17.44, P < 0.05$ ),见图 2。提示 8 周的高脂饮食喂养已经成功地建立了 IR 动物模型。



注: FINS: 空腹胰岛素

图1 喂养8周后小鼠的 FINS 水平



注: OGTT: 口服葡萄糖耐量试验

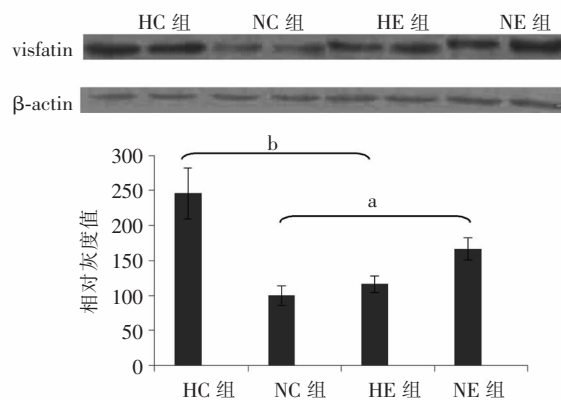
图2 喂养8周后小鼠的 OGTT 曲线图

2.2 各组小鼠血脂水平比较 如表1所示,高脂饮食运动组甘油三酯和LDL-C水平均较高脂饮食对照组显著降低( $P$ 均 $<0.01$ ),而HDL-C水平无明显变化( $P>0.05$ );同时,普通饮食对照组及运动组甘油三酯和LDL-C水平均低于高脂饮食对照组( $P$ 均 $<0.05$ );普通饮食运动组甘油三酯水平较普通饮食对照组降低( $P<0.01$ )。普通饮食运动组LDL-C水平较普通饮食对照组无明显改变( $P>0.05$ ),但HDL-C水平降低( $P<0.05$ )。

2.3 各组小鼠血清 visfatin 含量变化 高脂饮食运动组 visfatin 水平 $[(400.34 \pm 15.83) \mu\text{g/L}]$ 较高脂饮食对

照组 $[(450.11 \pm 16.09) \mu\text{g/L}]$ 降低,而普通饮食运动组 $[(331.09 \pm 5.48) \mu\text{g/L}]$ 较普通饮食对照组 $[(283.42 \pm 43.89) \mu\text{g/L}]$ 升高( $F=43.59, P=0.015$ )。

2.4 各组小鼠骨骼肌 visfatin 表达变化 由图3可知,高脂饮食运动组较高脂饮食对照组骨骼肌中 visfatin 的表达下降( $F=52.79, P<0.05$ );普通饮食运动组 visfatin 的表达比普通饮食对照组增加( $F=52.79, P<0.05$ )。



注: HC 组: 高脂饮食对照组; HE 组: 高脂饮食运动组; NC 组: 普通饮食对照组; NE 组: 普通饮食运动组; 与普通饮食对照组相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与高脂饮食对照组相比, <sup>b</sup> $P<0.05$

图3 各组小鼠骨骼肌 visfatin 表达的比较

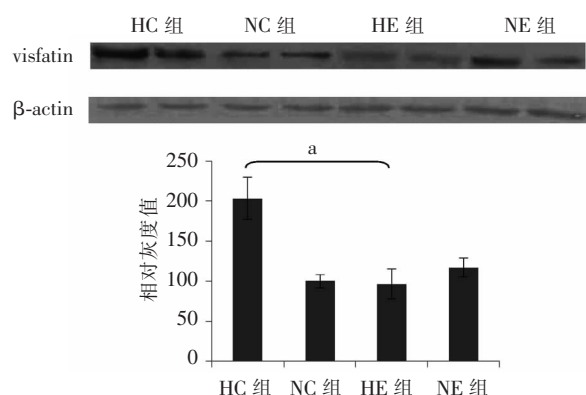
2.5 各组小鼠肝脏 visfatin 表达变化 由图4可知,高脂饮食运动组较高脂饮食对照组肝脏中 visfatin 的表达下降( $F=29.33, P<0.05$ );普通饮食运动组与普通饮食对照组之间 visfatin 表达差别无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.6 各组小鼠内脏脂肪 visfatin 表达变化 由图5可知,高脂饮食运动组较高脂饮食对照组内脏脂肪中 visfatin 的表达下降( $F=85.18, P<0.05$ );其在普通饮食运动组中的表达与普通饮食对照组相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 各组小鼠血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

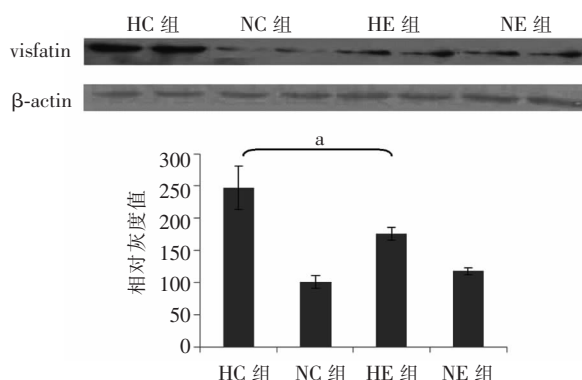
组别	例数	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
高脂饮食对照组	6	0.40 ± 0.04 <sup>a</sup>	4.40 ± 0.21 <sup>a</sup>	1.75 ± 0.23
普通饮食对照组	6	0.30 ± 0.02 <sup>b</sup>	2.58 ± 0.09 <sup>b</sup>	1.52 ± 0.20
高脂饮食运动组	6	0.20 ± 0.03 <sup>ab</sup>	3.52 ± 0.66 <sup>ab</sup>	1.70 ± 0.29
普通饮食运动组	6	0.26 ± 0.04 <sup>ab</sup>	2.31 ± 0.19 <sup>b</sup>	1.18 ± 0.29 <sup>ab</sup>
$F$ 值		33.08	28.49	6.11
$P$ 值		0.000	0.000	0.004

注: TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; 与普通饮食对照组相比, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与高脂饮食对照组相比, <sup>b</sup> $P<0.05$



注: HC 组: 高脂饮食对照组; HE 组: 高脂饮食运动组; NC 组: 普通饮食对照组; NE 组: 普通饮食运动组; 与高脂饮食对照组相比,  $^a P < 0.05$

图 4 各组小鼠肝脏 visfatin 表达的比较



注: HC 组: 高脂饮食对照组; HE 组: 高脂饮食运动组; NC 组: 普通饮食对照组; NE 组: 普通饮食运动组; 与高脂饮食对照组相比,  $^a P < 0.05$

图 5 各组小鼠内脏脂肪 visfatin 表达的比较

### 3 讨论

本研究通过 OGTT 证实, C57BL/6 小鼠经过 8 周的高脂饮食喂养, 反映糖代谢情况的空腹胰岛素水平及血糖的曲线下面积, 都可以说明动物模型出现了 IR, 提示 8 周的高脂饮食喂养是制备动物模型的有效方法。

研究显示, visfatin 能促进葡萄糖合成甘油三酯并诱导其在前脂肪细胞积聚, 还能诱导多种脂肪标志物的基因表达, 促进前脂肪细胞分化及脂质储存。另外, visfatin 可以通过旁分泌途径作用于内脏脂肪组织, 促进脂肪组织的分解、合成与积聚。本研究中, 小鼠经过 8 周的高脂饮食喂养, 血清 LDL-C 和甘油三酯水平显著高于普通饮食组, 提示此时机体已经出现了脂代谢异常。在 6 周有氧运动干预后, 血清 LDL-C 和甘油三酯水平也明显降低, 表明有氧运

动可改善机体的脂代谢异常; 但是 HDL-C 在运动干预前、后变化趋势不明显, 提示在动物体内甘油三酯和 LDL-C 水平可能更容易受到运动干预的调节。另外, visfatin 水平与 HDL-C 呈正相关, 与 LDL-C、甘油三酯呈负相关, 且这种相关性独立于肥胖和 IR 之外<sup>[3]</sup>。说明 visfatin 可能在脂代谢中发挥重要作用。但本研究中没有观察到, visfatin 的改变与血脂谱变化的相关性, 对于本研究结果与既往研究存在差异的原因, 此次研究还难以直接确定, 但是前述研究是在新发 2 型糖尿病患者和糖耐量减低者中观察到的特点, 本研究的对象是动物模型, 可能是动物与人体存在一定的差异导致了这样的结果, 也可能是干预周期相对较短, 还不能完全模拟人体具体的变化特点。

本研究结果显示, 高脂饮食对照组血清 visfatin 水平显著高于其他组, 说明通过 8 周的高脂饮食诱导小鼠 IR 模型建立的过程中, 血清 visfatin 水平呈现升高趋势。

这可能是机体在 IR 发生后, 由于代谢平衡的需要, 通过升高血清 visfatin 来代偿。有研究证实, visfatin 不但可以促进胰岛素分泌、抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 也可以促进胰岛素受体的磷酸化, 进而改善糖代谢<sup>[4]</sup>。

Visfatin 的主要功能是具有类胰岛素作用, 是 NAD<sup>+</sup> 合成限速酶, 参与炎症反应和免疫过程的调节<sup>[5-7]</sup>。它在脂肪组织中高表达, 因而可能是与肥胖、IR、糖尿病等代谢疾病相关的一个候选因子<sup>[8]</sup>。本研究中, 随着高脂饮食诱导的 IR 的形成, visfatin 的水平也发生相应改变, 由此提示, visfatin 可能与肥胖、IR 及糖代谢相关。

有氧运动已被证实是预防肥胖、IR 等行之有效的方法, 能够持续增加肥胖和 IR 者骨骼肌对胰岛素的敏感性<sup>[9]</sup>。另外, 有氧运动可以增加脂肪酸氧化及增强线粒体氧化酶活性, 使骨骼肌对胰岛素的敏感性增强, 从而改善 IR<sup>[10-11]</sup>。本研究发现, 有氧运动干预可以降低高脂饮食诱导的 IR 动物模型血清 visfatin 的水平, 但却可以升高普通饮食小鼠的血清 visfatin 水平。由于血清 visfatin 可来源于脂肪组织、肝脏、肌肉等, 所以血清 visfatin 的变化来源还难以定位于某一特定组织。此外, 经过有氧运动干预, 骨骼肌中 visfatin 的表达变化与血清中的变化趋势一致, 而对于高脂饮食组, 有氧运动会下调肝脏与内脏脂肪组织中 visfatin 的表达, 但是对于普通饮食组, 有氧运动对小鼠肝脏、内脏脂肪中 visfatin 的表达无明显

(下转第 31 页)

- [8] Peter A, Kantartzis K, Machann J, et al. Relationships of circulating sex hormone-binding globulin with metabolic traits in humans[J]. *Diabetes*, 2010,59(12):3167-3173. DOI: 10.2337/db10-0179.
- [9] Stamp LK, Wells JE, Pitama S, et al. Hyperuricaemia and gout in New Zealand rural and urban Māori and non-Māori communities[J]. *Intern Med J*, 2013,43(6):678-684. DOI: 10.1111/imj.12062.
- [10] Hurina NM, Korpacheva-Zynich OV, Shuprovych AA. Interrelations of uric acid metabolism indices with insulin and testosterone levels in men with type 2 diabetes[J]. *Fiziol Zh*, 2010,56(6):93-99.
- [11] Mukhin IV, Ignatenko GA, Nikolenko VY. Dys hormonal disorders in gout: experimental and clinical studies[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2002,133(5):491-493.
- [12] Lim JH, Kim YK, Kim YS, et al. Relationship between serum uric acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in Korean[J]. *Korean Circ J*, 2010,40(7):314-320. DOI: 10.4070/kcj.2010.40.7.314.
- [13] Tong G, Hua X, Zhong Y, et al. Intensive insulin therapy increases sex hormone-binding globulin in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014,170(2):237-245. DOI: 10.1530/EJE-13-0557.
- [14] Wang J, Chen RP, Lei L, et al. Prevalence and determinants of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus patients with central obesity in Guangdong Province in China[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2013,22(4):590-598. DOI: 10.6133/apjcn.2013.22.4.16.
- [15] Cordain L, Eades MR, Eades MD. Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2003,136(1):95-112.
- [16] 刘萃, 王庆亮, 付正菊, 等. 绝经后女性高尿酸血症患者性激素结合球蛋白与血尿酸的相关研究[J]. *现代生物医学进展*, 2014,14(19):3695-3698. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.024.

(收稿日期:2015-05-07)

(上接第 13 页)

显的调节变化,提示骨骼肌中 visfatin 表达的变化可能更容易受到有氧运动的调节,或者本研究有氧运动干预的强度和时间长度可以影响骨骼肌 visfatin 的表达,但还不足以影响肝脏及内脏脂肪组织 visfatin 的表达,还需进一步完善实验设计,进一步明确其中的原因。

综上所述,高脂饮食可以诱导 IR 的形成,同时引起 visfatin 水平的升高。有氧运动能够有效减轻 IR,改善机体的脂代谢紊乱,但不是直接通过升高 visfatin 蛋白表达水平实现的。由此推测,有氧运动可能不是通过提高骨骼肌、肝脏和内脏脂肪的 visfatin 表达水平,而是通过改善 visfatin 的作用效能来实现的。基于现有的实验结果,visfatin 水平的升高更像是机体应对 IR 状态的代偿性改变,有氧运动在减轻实验动物 IR 状态的同时,导致了 visfatin 表达水平的下调,但 visfatin 在 IR 形成过程中具体扮演的角色,还需要进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Kurose S, Tsutsumi H, Yamanaka Y, et al. Improvement in endothelial function by lifestyle modification focused on exercise training is associated with insulin resistance in obese patients[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2014,8(1):e106-e114. DOI: 10.1016/j.orep.2012.10.005.
- [2] Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek AJ, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration in elderly subjects with metabolic syndrome[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2015,125(6):402-413.
- [3] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,76(1):24-29.
- [4] Xiang RL, Mei M, Su YC, et al. Visfatin protects rat pancreatic  $\beta$ -cells against IFN- $\gamma$ -induced apoptosis through AMPK and ERK1/2 signaling pathways[J]. *Biomed Environ Sci*, 2015,28(3):169-177. DOI:10.3967/bes2015.023.
- [5] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Science*, 2005,307(5708):426-430.
- [6] Wang T, Zhang X, Bheda P, et al. Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD<sup>+</sup> biosynthetic enzyme[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2006,13(7):661-662.
- [7] Jacques C, Holzenberger M, Mladenovic Z, et al. Proinflammatory actions of visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) involve regulation of insulin signaling pathway and Nampt enzymatic activity[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(18):15100-15108. DOI:10.1074/jbc.M112.350215.
- [8] Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity[J]. *Endocr Regul*, 2010,44(1):25-36.
- [9] Trevellin E, Scorzeto M, Olivieri M, et al. Exercise training induces mitochondrial biogenesis and glucose uptake in subcutaneous adipose tissue through eNOS-dependent mechanisms[J]. *Diabetes*, 2014,63(8):2800-2811. DOI:10.2337/db13-1234.
- [10] Liu X, Niu Y, Yuan H, et al. AMPK binds to Sestrins and mediates the effect of exercise to increase insulin-sensitivity through autophagy[J]. *Metabolism*, 2015,64(6):658-665. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.01.015.
- [11] Li J, Zhang W, Guo Q, et al. Duration of exercise as a key determinant of improvement in insulin sensitivity in type 2 diabetes patients[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012,227(4):289-296.

(收稿日期:2015-06-15)