

文章编号: 1000-8020(2014)06-0885-05

·论著·

## 运动和膳食干预对胰岛素抵抗大鼠 氧化应激的影响

孙庆艳 何芬芬 李苗苗 李古州 陆爱云<sup>1</sup>

安徽师范大学生命科学学院 芜湖 241000



**摘要:**目的 研究8周的运动和膳食等生活方式干预对胰岛素抵抗大鼠氧化应激的影响。方法 采用高脂饲料建立肥胖诱导的胰岛素抵抗大鼠模型,以体重和脂体比作为肥胖程度的衡量标准,以口服糖耐量试验葡萄糖曲线下面积作为糖耐量衡量标准。再分别进行8周的中等强度跑台运动、相对低脂的基础饲料及两者联合干预,以铜试剂法测定血清游离脂肪酸(FFA)含量,以黄嘌呤氧化酶法和硫代巴比妥酸法测定肝脏、脂肪组织和比目鱼肌中超氧化物歧化酶(SOD)活性与丙二醛(MDA)含量,以FFA含量和SOD/MDA衡量大鼠氧化应激状态。结果 8周干预后3种干预均降低了大鼠体重( $P < 0.01$ )、脂体比( $P < 0.01$ )和葡萄糖曲线下面积( $P < 0.01$ )。膳食和联合干预降低了血清FFA浓度( $P < 0.01$ ),单独的运动干预没有这种效应。3种干预提高了肝脏和脂肪组织中SOD/MDA( $P < 0.01$ ),运动和联合干预提高了比目鱼肌中的SOD/MDA( $P < 0.05$ ),而单独的膳食干预没有这种效应。结论 运动和膳食干预能改善大鼠的胰岛素抵抗状态,这与氧化应激状态的缓解有关。

**关键词:** 胰岛素抵抗 运动 膳食 氧化应激 大鼠

中图分类号: R589.2 Q578 R151.41

文献标志码: A

## Effects of exercise and diet intervention on oxidative stress in insulin resistant rat

SUN Qingyan, HE Fenfen, LI Miaomiao, LI Guzhou, LU Aiyun

College of Life Science, Anhui Normal University, Wuhu 241000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of exercise, diet and their combination intervention on oxidative stress of insulin resistance rat. **Methods** Establish obesity-induced insulin resistance rat models. Obesity was assessed by the body weight and lipid ratio. Glucose tolerance was assessed by the integrated area under the curve for glucose (AUCg) during an oral glucose tolerance test (OGTT), then 8 weeks of exercise, diet, and combination interventions, respectively. To analyze serum free fatty acids (FFA) content, superoxide dismutase (SOD) and maleic dialdehyde (MDA) content in liver, adipose tissue and soleus muscle by biochemical method. Judge oxidative stress by FFA content and SOD/MDA. **Results** Three kinds of intervention reduced the body weight ( $P < 0.01$ ), lipid ratio ( $P < 0.01$ ) and AUCg ( $P < 0.01$ ). Dietary and combination intervention lowered serum free fatty acid concentration ( $P < 0.01$ ), separate exercise intervention had not such effect. Three kinds of intervention increased SOD/MDA

基金项目:安徽省高校省级优秀青年人才基金重点项目(No. 2010SQRL027ZD);安徽师范大学培育基金项目(No. 2011rcpy040);安徽师范大学博士科研启动基金“安徽重要生物资源保护与利用研究”安徽省重点实验室科研基金

作者简介:孙庆艳,女,副教授,博士,研究方向:疾病的生活方式干预机制,E-mail: sunqingyan1975@126.com

<sup>1</sup>通信作者:陆爱云,女,上海体育学院运动科学学院教授,博士生导师,E-mail: luaiyun2007@126.com

in the liver and adipose tissue , exercise and combination intervention improved SOD/MDA in soleus muscle , dietary intervention alone had not the effect. **Conclusion** Exercise and dietary intervention may improve the overall insulin resistance by alleviating oxidative stress.

**Key words:** insulin resistance , exercise , diet , oxidative stress , rat

胰岛素抵抗 (insulin resistance , IR) 是指脂肪组织、肝脏、骨骼肌等胰岛素作用的靶组织、靶器官对胰岛素的生物学反应减低的一种病理状态,是包括 2 型糖尿病、冠心病、高血压和高血脂在内的多种疾病共同的病因。肥胖与胰岛素抵抗的发生密切相关,肥胖状态下机体发生氧化应激,它会引起胰岛素信号转导途径出现障碍,使机体出现肥胖诱导的胰岛素抵抗。运动和膳食干预是进行胰岛素抵抗防治的手段,干预过程中是否有氧化应激状态的改善,应进行相关研究。本研究建立了肥胖诱导的胰岛素抵抗大鼠模型,并进行了运动和膳食的干预,测定了血清游离脂肪酸 (free fat acid , FFA) 以及肝脏、脂肪组织和骨骼肌等胰岛素靶器官、靶组织的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase , SOD) 活性与丙二醛 (maleic dialdehyde , MDA) 含量,以这些指标来衡量大鼠的氧化应激状态,为运动和膳食对肥胖诱导胰岛素抵抗状态下氧化应激的干预提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

清洁级 7 周龄 SD 大鼠 130 只,体重 206 ~ 257 g,购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司 [准 SCXK(沪) 2003-0002]。自由进食饮水,环境温度 (22 ± 2) °C,明暗周期 12 h:12 h 相对湿度 (55.6 ± 4) %。

### 1.2 胰岛素抵抗大鼠模型的建立

适应性喂养 1 周后,将大鼠随机分为对照组和高脂饲料组,对照组 10 只,继续基础饲料喂养,高脂饲料组 120 只,给予高脂饲料。两种饲料由中国科学院上海斯莱克实验动物有限公司提供,其中高脂饲料中 30.82% 的热量来自脂肪,基础饲料 13.65% 的热量来自脂肪。8 周后,将高脂饲料组大鼠按体重排序,选取上游 1/3 的大鼠,这些大鼠体重显著大于对照组,作为肥胖大鼠进行后期干预<sup>[1]</sup>。对照组大鼠 10 只和体重上游的高脂饲料组大鼠 40 只,以 50% 葡萄糖灌胃 (2 g/kg) 进行口服糖耐量试验 (oral glucose tolerance test , OGTT),建立葡萄糖曲线,

计算曲线下面积,确定建立肥胖诱导的胰岛素抵抗大鼠模型。

### 1.3 运动和膳食对动物模型的干预

将建模成功的高脂饲料组大鼠再分为以下 4 组,每组 10 只:高脂安静组继续高脂饲料喂养;高脂运动组继续高脂饲料喂养,同时进行跑台运动;基础安静组用基础饲料喂养;基础运动组用基础饲料喂养,同时进行跑台运动。此外,对照组大鼠继续基础饲料喂养。中等强度跑台运动方案:跑速为 20 m/min,跑台倾斜为 5% 坡度,每周运动 5 天,每天 60 min<sup>[2]</sup>。8 周的干预结束时,进行第 2 次口服糖耐量试验,并建立葡萄糖曲线。

### 1.4 样本采集

实验结束后所有动物称重,麻醉后开腹,迅速下腔静脉取血 10 ml,37 °C 静置 10 ~ 20 min,3000 r/min 离心 5 min 取血清。取内脏脂肪,称脂肪湿重,计算内脏脂肪质量占体重的百分比即脂体比。取肝脏和比目鱼肌 (由于长期中低强度运动训练主要提高慢肌纤维的代谢能力,比目鱼肌中肌纤维以慢肌纤维为主,所以选择比目鱼肌作为骨骼肌的代表),液氮速冻,-80 °C 储存备用。

### 1.5 指标检测

取 0.2 ~ 1 g 组织块在生理盐水中漂洗,除去血水,滤纸吸干,称重,放入离心管中,加入体积为组织块重量 9 倍的 0.86% 的冷生理盐水,尽快剪碎组织。采用超声粉碎的方法粉碎组织,10% 的匀浆 2000 r/min 离心 10 ~ 15 min,留上清弃沉淀。采用 FFA、SOD 和 MDA 试剂盒分别测定血清中 FFA 含量、组织中 SOD 活性和 MDA 含量。

### 1.6 统计方法

实验数据采用 SPSS 16.0 统计软件处理,所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,建模时两组之间比较采用独立样本 *t* 检验,干预结束后多组比较采用单因素方差分析 (one-way analysis of variance , ANOVA , LSD as the post hoc test),*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 建模和干预后大鼠体重和脂体比

8 周建模结束后对照组大鼠体重 (470.84 ±

31.23) g, 高脂饲料组体重从高到低排序后, 上游1/3的大鼠体重为(576.14 ± 30.97) g, 与对照组相比, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

由表1可见, 高脂安静组、高脂运动组、基础安静组大鼠体重均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。基础运动组大鼠与对照组相比体重差异无统计学意义。3个干预组大鼠的体重均低于高脂安静组 ( $P < 0.01$ )。

高脂安静组大鼠脂体比显著大于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组中, 高脂运动组和基础安静组大鼠脂体比与对照组差异无统计学意义, 基础运动组脂体比显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组的脂体比均显著低于高脂安静组 ( $P < 0.01$ )。

表1 各组大鼠体重、脂体比、OGTT曲线下面积和游离脂肪酸含量

Table 1 The body weight lipid ratio area under curve of glucose in OGTT test and level of FFA in different groups ( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

组别	体重/g	脂体比/%	OGTT曲线下面积 /(mg/dl × min × 10 <sup>3</sup> )	游离脂肪酸 /(μmol/L)
对照组	522.4 ± 23.0	2.80 ± 0.37	20.85 ± 1.53	563.88 ± 160.26
高脂安静组	670.1 ± 17.2 <sup>(2)</sup>	5.44 ± 0.75 <sup>(2)</sup>	26.06 ± 1.95 <sup>(2)</sup>	895.51 ± 181.28 <sup>(2)</sup>
高脂运动组	560.6 ± 23.5 <sup>(2,3)</sup>	2.50 ± 0.90 <sup>(3)</sup>	21.94 ± 1.32 <sup>(3)</sup>	790.72 ± 160.31 <sup>(1)</sup>
基础安静组	570.5 ± 27.0 <sup>(2,3)</sup>	3.42 ± 0.66 <sup>(3)</sup>	19.81 ± 2.89 <sup>(3)</sup>	518.56 ± 115.90 <sup>(3)</sup>
基础运动组	539.8 ± 29.6 <sup>(3)</sup>	1.35 ± 0.66 <sup>(2,3)</sup>	20.15 ± 1.90 <sup>(3)</sup>	581.93 ± 192.37 <sup>(3)</sup>

注: 与对照组比较 (1)  $P < 0.05$  (2)  $P < 0.01$ ; 与高脂安静组比较 (3)  $P < 0.01$

2.3 干预后肝脏、脂肪组织和比目鱼肌中 SOD 活性、MDA 含量及两者的比值

2.3.1 干预后肝脏、脂肪组织和比目鱼肌中 SOD 活性 由表2可见, 在肝脏中, 高脂安静组 SOD 活性显著小于对照组 ( $P < 0.01$ )。高脂运动组显著小于对照组 ( $P < 0.05$ )。基础安静组和基础运动组均显著大于高脂安静组 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。

脂肪组织中, 高脂安静组 SOD 活性显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组均显著高于高脂安静组 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

比目鱼肌中, 高脂安静组 SOD 活性与对照组相比虽然有下降的趋势, 但差异无统计学意义。3个干预组中高脂运动组、基础运动组显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 也显著低于高脂安静组 ( $P < 0.05$ )。

2.3.2 干预后肝脏、脂肪组织和比目鱼肌中 MDA 含量 肝脏中 MDA 含量, 高脂安静组显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组均与对照组差异无统计学意义, 但均小于高脂安静组 ( $P < 0.01$ )。

脂肪组织中 MDA 含量, 高脂安静组显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组与对照组差异

2.2 建模和干预后口服糖耐量试验葡萄糖曲线下面积及血清 FFA 含量

建模结束后的口服糖耐量试验葡萄糖曲线下面积对照组为(18.51 ± 1.57) mg/dl × min × 10<sup>3</sup>, 高脂饲料组为(22.79 ± 3.69) mg/dl × min × 10<sup>3</sup>, 显著大于对照组 ( $P < 0.01$ )。由表1可见, 高脂安静组葡萄糖曲线下面积显著大于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组与对照组差异无统计学意义, 但均显著低于高脂安静组 ( $P < 0.01$ )。

与对照组相比, 高脂安静组血清 FFA 含量显著增高 ( $P < 0.01$ ), 高脂运动组显著大于对照组 ( $P < 0.05$ ), 高脂运动组与高脂安静组相比有下降的趋势, 但差异无统计学意义, 其余2组均显著小于高脂安静组 ( $P < 0.01$ )。

均无统计学意义, 均显著低于高脂安静组 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。

比目鱼肌中 MDA 含量, 高脂安静组及基础安静组均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组均显著低于高脂安静组 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。

2.3.3 干预后肝脏、脂肪组织和比目鱼肌中 SOD/MDA 由表3可见, 在肝脏和脂肪组织中, 高脂安静组 SOD/MDA 显著低于对照组 ( $P < 0.01$ )。3个干预组均高于高脂安静组 ( $P < 0.01$ )。

在比目鱼肌中, 高脂安静组 SOD/MDA 显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 基础安静组显著低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 高脂运动组、基础运动组显著高于高脂安静组 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

膳食不合理、运动不足的生活方式导致机体的能量摄入大于能量消耗, 多余的能量以脂肪的形式在体内储存下来, 是形成肥胖的重要原因之一<sup>[3]</sup>。肥胖与胰岛素抵抗的发生密切相关<sup>[4-5]</sup>。本研究以高脂饲料建立肥胖大鼠模型时充分考虑到大鼠对高脂饲料诱导肥胖的敏感性的个体差异

表2 各组大鼠组织中 SOD 活性和 MDA 含量

Table 2 The SOD activity and MDA content in different groups ( $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	SOD/(U/mg prot)			MDA/(nmol/mg prot)		
	肝脏	脂肪组织	比目鱼肌	肝脏	脂肪组织	比目鱼肌
对照组	181.87 ± 14.60	40.51 ± 5.89	103.01 ± 15.51	1.59 ± 0.29	3.17 ± 0.51	1.37 ± 0.15
高脂安静组	142.69 ± 21.03 <sup>(2)</sup>	28.33 ± 3.24 <sup>(2)</sup>	96.30 ± 6.29	2.26 ± 0.38 <sup>(2)</sup>	4.82 ± 0.27 <sup>(2)</sup>	2.32 ± 0.18 <sup>(2)</sup>
高脂运动组	157.99 ± 17.07 <sup>(1)</sup>	35.51 ± 5.64 <sup>(3)</sup>	78.06 ± 10.75 <sup>(2,3)</sup>	1.48 ± 0.25 <sup>(4)</sup>	3.14 ± 0.53 <sup>(4)</sup>	1.34 ± 0.36 <sup>(4)</sup>
基础安静组	178.69 ± 15.81 <sup>(4)</sup>	38.73 ± 6.36 <sup>(4)</sup>	89.75 ± 11.24	1.51 ± 0.16 <sup>(4)</sup>	3.64 ± 0.75 <sup>(3)</sup>	1.87 ± 0.40 <sup>(2,3)</sup>
基础运动组	171.98 ± 13.11 <sup>(3)</sup>	37.47 ± 5.28 <sup>(3)</sup>	79.93 ± 7.78 <sup>(2,3)</sup>	1.41 ± 0.24 <sup>(4)</sup>	2.96 ± 1.04 <sup>(4)</sup>	1.23 ± 0.20 <sup>(4)</sup>

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$  (2)  $P < 0.01$ ;与高脂安静组比较,(3)  $P < 0.05$  (4)  $P < 0.01$

表3 各组大鼠组织中 SOD/MDA

Table 3 The SOD/MDA in different groups ( $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	U/nmol		
	肝脏	脂肪组织	比目鱼肌
对照组	117.33 ± 20.14	13.01 ± 2.29	76.63 ± 17.84
高脂安静组	64.52 ± 13.06 <sup>(2)</sup>	5.90 ± 0.86 <sup>(2)</sup>	41.74 ± 5.48 <sup>(2)</sup>
高脂运动组	107.84 ± 15.03 <sup>(4)</sup>	11.49 ± 2.27 <sup>(4)</sup>	64.94 ± 31.80 <sup>(3)</sup>
基础安静组	120.07 ± 20.02 <sup>(4)</sup>	11.10 ± 3.36 <sup>(4)</sup>	48.92 ± 7.31 <sup>(1)</sup>
基础运动组	125.64 ± 29.94 <sup>(4)</sup>	13.84 ± 4.44 <sup>(4)</sup>	66.30 ± 11.55 <sup>(3)</sup>

注:与对照组比较,(1)  $P < 0.05$  (2)  $P < 0.01$ ;与高脂安静组比较,(3)  $P < 0.05$  (4)  $P < 0.01$

(即存在肥胖抵抗现象),所以参照 LAUTERIO 等<sup>[1]</sup>的方法,选取了高脂饲料喂养 8 周后体重上游 1/3 的大鼠,这些大鼠与对照组差异显著,体重增加 22.36%,说明以饲料诱导了大鼠肥胖的发生。这种 30.82% 热量来自脂肪的高脂饲料和其它诱导肥胖模型的饲料相比所含脂肪相对低,饲料成本降低,而且更符合膳食中热量大约 30% ~ 45% 来自脂肪的饮食习惯。通过口服糖耐量试验得到葡萄糖曲线,可以计算出葡萄糖曲线下面积,面积越大表示机体对胰岛素的敏感性越低<sup>[6]</sup>。本研究结果发现肥胖的高脂饲料组大鼠葡萄糖曲线下面积显著大于对照组,说明大鼠发生了整体的胰岛素抵抗,建立了肥胖诱导的胰岛素抵抗大鼠模型。

运动和膳食干预是有效的改善肥胖和胰岛素抵抗的手段。研究发现,通过 8 周减肥运动处方的实施,实验前超重肥胖的男、女大学生的体重和脂体比等肥胖相关指标显著下降<sup>[7]</sup>;1 年的膳食和运动干预能使肥胖的 2 型糖尿病患者外周胰岛素敏感性显著改善,空腹血糖和 FFA 浓度下降,脂肪组织质量下降<sup>[8]</sup>。本研究发现 8 周的运动和膳食干预结束时,高脂安静组体重和脂体比高于对照组,3 个干预组的体重和脂体比均低于高脂安静组。说明运动和膳食干预能显著降低肥胖大鼠体重,减少内脏脂肪含量,达到降低肥胖程度的效果。本研究还发现高脂安静组葡萄糖曲线下面积显著大于对照组,而 3 个干预组均显著低于高脂安静组,结果说明 3 种干预均能显著提高机体的整体胰岛素敏感性,改善了肥胖诱导的胰岛素

抵抗。

离体及在体实验证明肥胖时的氧化应激是胰岛素抵抗形成的诱因<sup>[9-12]</sup>。FFA 代谢紊乱是形成胰岛素抵抗的原因之一<sup>[14]</sup>。这可能是通过诱发机体出现氧化应激引起的。刘艳等<sup>[14]</sup>以含 FFA 的培养液培养人正常肝细胞,测定一定程度可反映机体抗氧化能力的总谷胱甘肽和代表脂质过氧化程度的 MDA 含量,结果显示总谷胱甘肽含量降低和 MDA 含量增加。说明 FFA 水平增高可引起机体的氧化应激。FFA 可激活多条信号转导通路,进而诱发骨骼肌的胰岛素抵抗,而抗氧化剂牛磺酸可以逆转这种由 FFA 诱导的胰岛素抵抗,提示 FFA 可能是通过引起氧化应激起到对胰岛素抵抗的诱导<sup>[15]</sup>。

运动和膳食干预能缓解肥胖儿童和成人体内出现的内皮细胞功能紊乱、炎症和氧化应激状态<sup>[16]</sup>。4 ~ 7 个月的有氧运动和限食干预使肥胖个体胰岛素敏感性得到提高,血清中氧化的低密度脂蛋白(oxidized LDL, oxLDL)含量下降,脂质过氧化程度下降,同时增加了载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, apoA1) 的表达<sup>[17]</sup>。运动和膳食干预能影响血清 FFA 水平<sup>[8,18]</sup>。NOVELLI 等<sup>[18]</sup>发现终生有规律的运动可以使老年大鼠血清 FFA 水平下降,瘦素水平和胰岛素水平也有下降的趋势。本研究发现高脂安静组与对照组相比,血清 FFA 浓度显著下降,提示出现了氧化应激。高脂运动组与高脂安静组相比,血清 FFA 虽然有降低的趋势,但无显著差异,说明 8 周的单独运动干预并不能有效地降低血清 FFA。另外 2 个

干预组的血清 FFA 均显著低于高脂安静组,且与对照组无显著差异,说明血清 FFA 可能对膳食的干预更敏感。膳食干预及运动膳食联合干预均能降低血清 FFA,改善机体的应激状态。

本研究发现 8 周的运动和膳食干预结束时,高脂安静组大鼠肝脏、脂肪组织及比目鱼肌中 SOD/MDA 显著低于对照组,说明在这 3 种器官和组织中存在氧化应激。在肝脏和脂肪组织中 3 个干预组 SOD/MDA 均显著高于高脂安静组,与对照组无显著差异,提示干预可能增加了肝脏和脂肪组织这两种胰岛素作用的靶器官、靶组织的抗氧化能力,缓解了氧化应激,进而可能改善胰岛素抵抗。在比目鱼肌中运动单独干预和联合干预可以使 SOD/MDA 与对照组无显著差异,显著高于高脂安静组,单独的膳食干预组 SOD/MDA 显著低于对照组,与高脂安静组无显著差异,这说明运动及运动膳食联合干预改善了比目鱼肌中的氧化应激水平,而单独的膳食干预没有这种效应。所以,运动和膳食对氧化应激的干预作用在不同组织的效应不同,具有组织特异性。

#### 参考文献

- [1] LAUTERIO T J, BOND J P, ULMAN E A. Development and characterization of a purified diet to identify obesity-susceptible and resistant rat [J]. *J Nutr*, 1994, 124(11): 2172-2178.
- [2] BEDFORD T G, TIPTON C M, WILSON N C, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures [J]. *J Appl Physiol*, 1979, 47(6): 1278-1283.
- [3] 邱雅,张磊,刘寒强,等. 不同配比高  $\Omega$ -3/ $\Omega$ -6 多不饱和脂肪酸对大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *卫生研究*, 2013, 42(1): 11-13.
- [4] FORD E S, WILLIAMSON D F, LIU S. Weight changes and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults [J]. *Am J Epidemiol*, 1997, 146(1): 214-222.
- [5] KOHRT W M, KIRWAN J P, STATEN M A. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity [J]. *Diabetes*, 1993, 42(2): 273-281.
- [6] 董星,董加毅,邬志薇,等. 乳清蛋白通过抗氧化作用改善模型大鼠的胰岛素抵抗 [J]. *卫生研究*, 2011, 40(5): 617-619.
- [7] 柏友萍,张晶,江双双,等. 减肥运动处方对超重肥胖大学生体脂、血糖与抵抗素的影响 [J]. *卫生研究*, 2013, 42(4): 538-542, 549.
- [8] ALBU J B, HEILBRONN L K, KELLEY D E, et al. Metabolic changes following a 1-year diet and exercise intervention in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2010, 59(3): 627-633.
- [9] FURUKAWA S, FUJITA T, SHIMABUKURO M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(12): 1752-1761.
- [10] URAKAWA H, KATSUKI A, SUMIDA Y, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(10): 4673-4676.
- [11] LIN Y, BERG A H, IYENGAR P, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6): 4617-4626.
- [12] HOUSTIS N, ROSEN E D, LANDER E S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance [J]. *Nature*, 2006, 440(7086): 944-948.
- [13] RACHEK L I. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2014, 121: 267-292.
- [14] 刘艳,施文荣,洪振丰. 游离脂肪酸对肝细胞 L02 的脂毒性及氧化应激机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(4): 710-714.
- [15] RAGHEB R, SHANAB G M, MEDHAT A M, et al. Free fatty acid-induced muscle insulin resistance and glucose uptake dysfunction: evidence for PKC activation and oxidative stress-activated signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389(2): 211-216.
- [16] MONTERO D, WALTHER G, PEREZ-MARTIN A, et al. Endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in obese children and adolescents: markers and effect of lifestyle intervention [J]. *Obes Rev*, 2012, 13(5): 441-455.
- [17] RECTOR R S, WARNER S O, LIU Y, et al. Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(2): E500-506.
- [18] NOVELLI M, POCAI A, SKALICKY M, et al. Effects of life-long exercise on circulating free fatty acids and muscle triglyceride content in ageing rats [J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39(9): 1333-1340.

收稿日期: 2013-11-04