

· 基础研究 ·

运动对 ApoE 基因敲除小鼠骨骼肌脂代谢及 PPAR- α mRNA 表达的影响

张文亮 蔡颖 谢康玲 李剑 刘遂心

【摘要】 目的 观察运动对胰岛素抵抗小鼠骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α) 及靶基因脂酰辅酶 A 氧化酶 (ACO)、烯酰辅酶 A 水解酶/L-3 羟-CoA 脱氢酶 (EHHADH) mRNA 表达的影响,并初步探讨运动改善脂代谢的可能机制。方法 将 20 只雄性 ApoE 基因敲除小鼠随机分为高脂组及运动组,高脂组小鼠给予高脂饮食喂养,运动组小鼠在高脂饮食基础上增加游泳训练,另选取 C57BL/6J 小鼠作为对照组。经干预 12 周后,测定各组小鼠空腹血脂、血糖及胰岛素浓度,并计算胰岛素抵抗指数;同时取各组小鼠腓肠肌进行电镜超微结构观察,采用 RT-PCR 方法检测各组小鼠骨骼肌中 PPAR- α 、ACO 及 EHHADH mRNA 水平。结果 通过电镜观察发现,高脂组可见肌细胞线粒体水肿、肌膜下水肿、肌原纤维间水肿,伴有肌溶解灶,该组小鼠血脂(总胆固醇、低密度脂蛋白、游离脂肪酸)、空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数均较对照组明显升高(均 $P < 0.05$),骨骼肌中 PPAR- α 、ACO 及 EHHADH mRNA 表达均较对照组明显下调(均 $P < 0.05$)。运动组小鼠经游泳干预后,发现其肌细胞肌原纤维间有轻度水肿,肌纤维排列整齐,未见肌溶解及肌膜下水肿;血脂水平较高脂组明显降低(均 $P < 0.05$),高密度脂蛋白较高脂组明显升高($P < 0.05$);空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数较高脂组明显降低(均 $P < 0.05$),骨骼肌中 PPAR- α 、ACO 及 EHHADH mRNA 表达较高脂组明显上调(均 $P < 0.05$)。结论 游泳运动可显著改善 ApoE 基因敲除小鼠脂代谢紊乱及胰岛素抵抗,其治疗机制可能与上调骨骼肌中 PPAR- α ,进一步激活其下游靶基因 ACO 及 EHHADH,从而提高脂肪酸氧化代谢能力有关。

【关键词】 运动; 胰岛素抵抗; 过氧化物酶体增殖物激活受体- α ; 脂酰辅酶 A 氧化酶; 烯酰辅酶 A 水解酶/L-3 羟-CoA 脱氢酶

Effects of exercises on the lipid metabolism and expression of PPAR- α mRNA in skeletal muscles of ApoE knockout mice Zhang Wenliang, Cai Ying, Xie Kangling, Li Jian, Liu Suixin. Department of Rehabilitation Medicine / Cardiac Rehabilitation Center, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China
Corresponding author: Liu Suixin, Email: heartsuixin@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the influence of exercises on the mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR- α) and its target genes of acyl-CoA oxidase (ACO), Enoyl-CoA-hydratase and 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (EHHADH) in the skeletal muscles in insulin-resistance mice to develop a way to improve the lipid metabolism. **Methods** Twenty male ApoE knockout mice were randomly divided into two groups, the high-fat diet group (group HFD) and the exercise training group (group Ex). The HFD group were fed with high-fat diet, while the Ex group were fed in the same way, with additionally swimming training. And ten healthy male C57BL/6j mice were chosen as the control group (group ND). After 12 weeks of intervention, the serum lipid, blood glucose and insulin levels were determined, and homeostasis model assessment insulin resistance index (Homa-IRI) was calculated. The bilateral gastrocnemius were cut to be observed under a transmission electron microscope, and the mRNA expression of PPAR- α , ACO and EHHADH in skeletal muscle were measured using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** The transmission electron microscope showed that the sarcolemma edema, mitochondrial swelling, as well as focal myocytolysis and edema within myofibrils were observed in the HFD group. The total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, free fatty acid, fasting glucose, insulin and Homa-IRI of the HFD group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$), while the mRNA expression of PPAR- α , ACO and EHHADH was significantly decreased than the latter ($P < 0.05$). After swimming, the above-mentioned pathological changes disappeared. The serum lipid of the Ex group were significantly lower ($P < 0.05$),

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.012.001

基金项目:湖南省发改委基金课题(湘发改高技[2012]1521号)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院康复科/心血管康复中心

通信作者:刘遂心,Email:heartsuixin@hotmail.com

while HDL was significantly higher ($P < 0.05$). And fasting insulin, glucose and HOMA-IR of the Ex group were significantly lower ($P < 0.05$), while the mRNA expression of the above in the Ex group were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Swimming training could improve insulin resistance and metabolic disorder of lipid of ApoE knockout mice. The possible mechanisms may be through up-regulating the expression of PPAR- α , which in turn stimulates the expression of ACO and EHHADH mRNA to strengthen fatty acid β -oxidation.

【Key words】 Exercises; Insulin resistance; Peroxisome proliferators-activated receptor alpha; acyl-CoA oxidase; Enoyl-CoA hydratase and 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是心血管病和糖尿病共同的发病基础, IR 可产生糖毒性和脂毒性, 引起脂代谢障碍。骨骼肌是 IR 的主要靶器官, 已有证据表明脂代谢障碍可引起肌肉组织 IR^[1], IR 又可加重肌肉组织脂代谢障碍, 从而形成恶性循环。 β -氧化是脂代谢的主要方式, 其代谢过程主要有 3 个酶参与, 分别是脂酰辅酶 A 氧化酶 (acyl-CoA oxidase I, ACO)、烯酰辅酶 A 水解酶/L-3 羟-CoA 脱氢酶 (enoyl-CoA hydratase and 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, EHHADH) 及酮脂酰辅酶 A 硫解酶, 这 3 种酶转录表达通过过氧化物酶体增生物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR- α) 激活^[2]。 β 氧化障碍可导致脂肪酸堆积, 产生 IR。国内、外研究表明, 运动能提高组织脂肪细胞氧化能力, 活化脂蛋白脂酶活性, 促进脂肪 β 氧化, 增加肌肉摄取和利用游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 能力, 使 FFA 进入组织器官内的量减少, 从而改善 IR。有部分学者认为, IR 或糖耐量受损状态可能与 PPAR- α 激活有关^[3]。目前采用运动手段调节机体脂代谢、改善 IR 的方法较多, 但其作用机制较复杂, 仍未完全明确。有关运动是否可激活 PPAR- α 从而增强机体 β 氧化能力、改善脂代谢、减轻 IR 程度, 目前国内、外鲜见报道。本研究以高脂饮食诱导 ApoE 基因敲除小鼠为 IR 模型, 观察运动对 IR 小鼠血脂、血糖及 IR 的影响, 并进一步观察运动对 PPAR- α 及其下游靶基因 ACO、EHHADH mRNA 表达的影响, 从而初步探讨运动调节血脂、改善 IR 的可能机制。

材料与方法

一、分组与模型建立

共选取 8 只 8 周龄健康 C57BL/6J 雄性小鼠, 体重 18 ~ 22 g; 20 只 8 周龄健康雄性 ApoE 基因敲除小鼠, 体重 18 ~ 22 g。将其分笼饲养于 23 ~ 26 °C、空气湿度为 60% 的环境中, 期间小鼠自由进食、饮水, 适应性喂养 1 周。将 C57BL/6J 小鼠作为对照组, 给予普通饮食喂养 12 周。采用随机数字表法将 20 只 ApoE 基因敲除小鼠分为高脂组 ($n = 10$) 及运动组 ($n = 10$)。高脂组小鼠采用高脂饮食 (脂肪占 21%, 胆固醇为 0.21%) 喂养, 运动组小鼠在高脂喂养基础上增加游泳训练, 游泳运动方案如下: 首先进行 1 周适应性游泳训练 (第 1 天游泳时

间为 10 min, 第 2 天为 20 min, 此后每天增加 10 min, 直至第 1 周末时为 60 min, 以后游泳时间则保持 60 min 不变), 游泳训练时水温 34 ~ 36 °C, 水深 38 cm, 游泳训练总时间为 12 周, 每周训练 5 d, 每天训练 1 h, 游泳训练均选在每天相同时间段内进行^[4]。

二、标本取材

于实验进行 12 周后, 各组小鼠禁食 12 h 过夜, 采用剪尾法检测各组小鼠空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG)。选用 10% 水合氯醛腹腔麻醉, 摘眼球采静脉血 4 ~ 6 ml 并分离血清, 保存于 -20 °C 冰箱中, 以备测胰岛素、血脂、FFA 含量。小鼠经采血后, 在无菌灭酶条件下快速提取一侧腓肠肌, 用生理盐水 (0 ~ 4 °C) 冲洗血液, 再用滤纸将表面水分吸干, 并移至 -80 °C 冰箱内保存, 以备测 RT-PCR。取小鼠另一侧腓肠肌肌腹部分组织, 以备电镜观察。

三、空腹血糖、胰岛素测定及胰岛素抵抗指数计算

采用罗氏血糖仪检测各组小鼠 FPG, 采用放射免疫法检测各组小鼠空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FIN), 采用 HOMA 法^[5] 计算胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, IRI), 具体计算公式如下, $IRI = [FBG (mmol/L) * FIN (\mu IU/ml)] / 22.5$ 。

四、血脂及 FFA 测定

本研究血清标本使用全自动生化分析仪进行检测, 采用氧化酶-过氧化酶法检测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、游离脂肪酸 (FFA) 及高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein, HDL) 水平, 按 Friedewald 公式计算低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein, LDL) 含量, 具体计算公式如下: $LDL (mmol/L) = TC - HDL - TG / 2.2$ 。

五、电镜样品制备及观察

取各组小鼠骨骼肌组织 (单侧腓肠肌中部组织), 用 2.5% 戊二醛持续固定 24 h 以上, 再用 2% 锇酸固定 2 h。分别用 50%、70%、90%、100% 丙酮梯度脱水, 再经环氧树脂混合液及纯丙酮 (1:1 比例, 37 °C) 浸泡 24 h, 经处理后包埋成块, 采用瑞典产 LKB-III 型超薄切片机进行半薄切片 (片厚约 500 埃), 经甲苯氨蓝染色后观察。

六、PPAR- α 、ACO、EHHADH mRNA 检测

取各组小鼠腓肠肌组织约 500 mg 置入盛有液氮

的研钵内,加入 1 ml Trizol,按照试剂盒说明书提取总 DNA。采用紫外分光核酸蛋白分析仪测定样品中的 OD260/OD280 比值及浓度。于紫外灯下观察其完整性,按照逆转录试剂盒上步骤说明进行逆转录操作。根据 GeneBank 查得小鼠目的基因 mRNA 序列,再通过 Primer Premier 5 软件设计引物序列,具体引物序列如下:PPAR- α 上游引物 5'-ACGGCAATGGCTTATCA-CA-3',下游引物 5'-GCGTCGGACTCGGTCTTCTT-3'; EHHADH 上游引物 5'-CAATCCGATAGTGACAGC-3',下游引物 5'-TGGACCATACGGTTAGAG-3'; ACO 上游引物 5'-CCAAGACCCAAGAGTTCA-3',下游引物 5'-CTTCAGGTAGCCATTATCC-3'; GAPDH 上游引物 5'-CCAAGACCCAAGAGTTCA-3',下游引物 5'-5AGGATGGCGTGAGGGAGAGC3; β -actin 上游引物 5'-AGCTATGAGCTGCCTGACGG-3',下游引物 5'-CCAGACAGCACTGTGTTGG-3'。取 cDNA 1 μ l 作为模板,依次加入 100 μ M 上游和下游引物各 1 μ l,2 \times Taq PCR MasterMix 12.5 μ l(成分为 0.11 U/ μ l Taq Polymerase、5000 μ M dNTP each、20 mM Tris-HCl pH8.3、100 mM KCl、3 mM MgCl₂ 及其他稳定剂和增强剂等),ddH₂O 9.5 μ l,总反应体系为 25 μ l。

具体 PCR 反应条件如下:PPAR- α 95 $^{\circ}$ C 预变性 4 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,59 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共进行 35 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min,4 $^{\circ}$ C 保存。EHHADH 95 $^{\circ}$ C 预变性 4 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共进行 30 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min,4 $^{\circ}$ C 保存。ACO 95 $^{\circ}$ C 预变性 4 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,64 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共进行 30 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min,4 $^{\circ}$ C 保存。 β -actin 95 $^{\circ}$ C 预变性 4 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,52 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共进行 30 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min,4 $^{\circ}$ C 保存。GAPDH 95 $^{\circ}$ C 预变性 4 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,52 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s,共进行 30 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 8 min,4 $^{\circ}$ C 保存。向 2.5% 琼脂糖凝胶中加入溴乙锭(10 mg/ml)使其浓度为 0.5 μ g/ml,成胶后置于电泳槽内并加入缓冲液,取 5 μ l PCR 产物混匀点样,在 120 V 恒压下电泳 20 ~ 30 min。采用 TANON GIS2020 型凝胶分析仪进行拍照,运用 Image-proplus v6.0 版图像分析软件进行半定量分析。

七、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 16.0 版统计学软件包进行数据处理,采用 Levene 检验数据方差齐性,认为 P 值 > 0.05 具有方差齐性;两样本均数比较采用独立样本 t 检验,多样本均数比较采用单因素方差分析和重复测量数据的两因素多水平方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、运动训练对 IR 小鼠糖代谢的影响

各组小鼠经干预 12 周后,发现高脂组小鼠 FPG、FIN、HOMA-IRI 均较对照组明显升高(均 $P < 0.05$);运动组小鼠 FPG、FIN、HOMA-IRI 均较高脂组明显降低(均 $P < 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 各组小鼠 FIN、FPG 及 HOMA-IRI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	FIN (mmol/L)	FPG (mmol/L)	HOMA-IRI	Ln HOMA-IRI
对照组	8	5.36 \pm 2.29	6.24 \pm 1.06	1.63 \pm 0.47	0.03 \pm 0.05
高脂组	10	11.58 \pm 2.56 ^a	9.26 \pm 2.33 ^a	5.58 \pm 1.25 ^a	1.64 \pm 0.28 ^a
运动组	10	8.05 \pm 3.37 ^b	6.51 \pm 1.28 ^b	2.24 \pm 0.67 ^b	0.85 \pm 0.17 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与高脂组比较,^b $P < 0.05$

二、运动训练对 IR 小鼠脂代谢的影响

各组小鼠经干预 12 周后,发现高脂组小鼠 TC、LDL-C、FFA 含量均较对照组明显增高(均 $P < 0.05$),TG 及 HDL-C 含量与对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$);运动组小鼠 TC、LDL-C、FFA 水平均较高脂组明显降低(均 $P < 0.05$),HDL-C 水平则较高脂组明显升高($P < 0.05$),具体情况见表 2。

三、各组小鼠骨骼肌超微结构观察

对各组小鼠骨骼肌电镜图像观察后发现,对照组肌细胞结构完整,形态正常(见图 1a);高脂组可见肌细胞线粒体水肿、肌膜下水肿及肌细胞内肌原纤维间水肿,同时还伴有肌溶解灶(见图 1b、图 1c);运动组肌细胞形态结构基本正常,肌原纤维间轻度水肿,肌纤维排列整齐,未见肌溶解、肌膜下水肿等病理征象(见图 1d)。

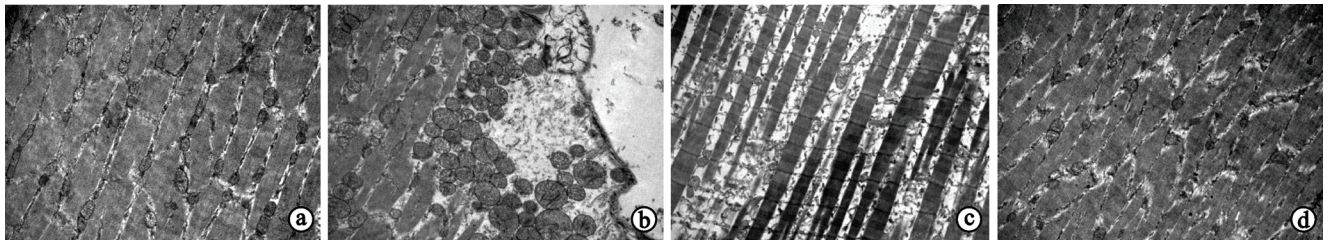
四、运动训练对 IR 小鼠骨骼肌中 PPAR- α 、ACO 及 EHHADH mRNA 表达的影响

各组小鼠经干预 12 周后,发现高脂组骨骼肌中

表 2 各组小鼠血脂及 FFA 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FFA (mmol/L)
对照组	8	2.07 \pm 0.28	0.57 \pm 0.16	2.06 \pm 0.32	0.43 \pm 0.18	1.02 \pm 0.21
高脂组	10	20.02 \pm 4.19 ^a	0.81 \pm 0.43	1.61 \pm 0.76	4.12 \pm 1.05 ^a	1.48 \pm 0.25 ^a
运动组	10	15.07 \pm 3.28 ^b	0.62 \pm 0.15	3.50 \pm 2.01 ^b	3.02 \pm 0.77 ^b	1.08 \pm 0.20 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与高脂组比较,^b $P < 0.05$



注:图 1a 为对照组,图 1b 及图 1c 为高脂组,图 1d 为运动组
图 1 各组小鼠骨骼肌电镜超微结构观察(甲苯氨蓝染色, × 10 000)

PPAR- α 、ACO 及 EHHADH mRNA 表达均较对照组明显下调(均 $P < 0.05$);而运动组骨骼肌中 PPAR- α 、ACO 及 EHHADH mRNA 表达均较高脂组明显上调(均 $P < 0.05$),具体数据见表 3、图 2~4。

表 3 各组小鼠骨骼肌中 PPAR- α 、EHHADH 及 ACO mRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	PPAR- α mRNA	EHHADH mRNA	ACO mRNA
对照组	8	1.74 \pm 0.42	0.93 \pm 0.16	1.18 \pm 0.32
高脂组	10	0.69 \pm 0.15 ^a	0.37 \pm 0.11 ^a	0.59 \pm 0.14 ^a
运动组	10	2.01 \pm 0.58 ^b	1.16 \pm 0.33 ^b	1.47 \pm 0.38 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与高脂组比较,^b $P < 0.05$

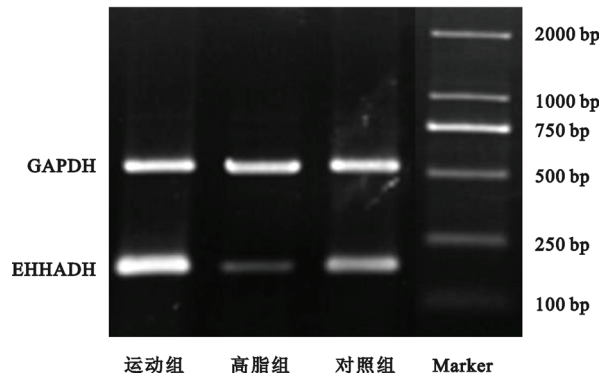


图 4 各组小鼠骨骼肌中 EHHADH mRNA 表达

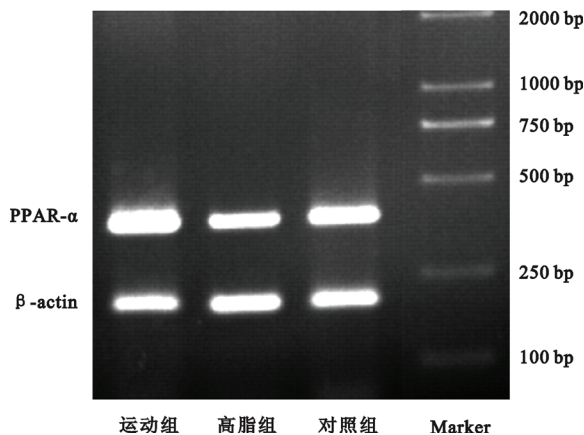


图 2 各组小鼠骨骼肌中 PPAR- α mRNA 表达

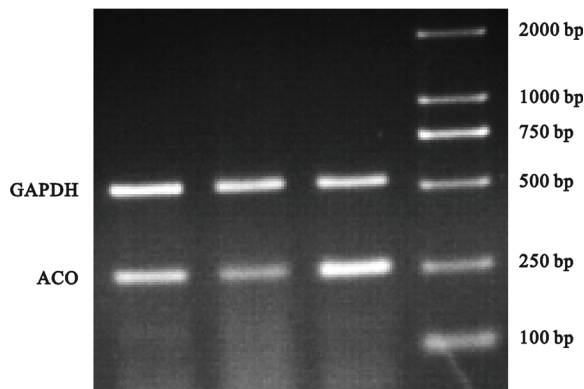


图 3 各组小鼠骨骼肌中 ACO mRNA 表达

讨 论

目前已有大量文献报道,通过模拟人类不良饮食习惯,采用高糖高脂饮食喂养 Wistar 大鼠、Sprague-Dawley (SD) 大鼠,可诱导其产生 IR^[6],我中心在前期研究中也成功应用高脂高糖饮食建立 SD 大鼠^[7]及 C57 小鼠 IR 动物模型^[8]。ApoE 基因敲除小鼠是经典的动脉粥样硬化模型^[9],有文献报道长期高脂饲养能诱导 ApoE 基因敲除小鼠 FPG 和血糖水平升高^[10],是否存在 IR 未进一步证实。本研究证实高脂饮食喂养 ApoE 基因敲除小鼠能导致 FPG、胰岛素水平升高及 HOMA-IRI 显著增加;同时血液中 TC、LDL-C、FFA 水平亦显著增高;电镜观察骨骼肌超微结构显示线粒体水肿、肌膜下水肿、肌细胞内肌原纤维间水肿,同时伴有肌溶解灶,均符合 IR 状态下骨骼肌超微结构改变,和文献[11]报道结果基本一致,提示高脂喂养 ApoE 基因敲除小鼠是较理想的 IR 动物模型之一。

外周组织肝脏、骨骼肌、脂肪组织是胰岛素抵抗的经典靶器官,如骨骼肌是利用葡萄糖和脂肪的重要组织,能够处理餐后 70%~90% 葡萄糖,因此骨骼肌在整个 IR 中占有重要地位^[12]。脂代谢紊乱和 IR 相互影响,形成恶性循环。FFA 及脂质代谢中间产物作为脂代谢的主要成分在细胞质中堆积,干扰了胰岛素信号传导,并导致葡萄糖向外周组织的转运率降低,组织摄取糖的能力下降,进一步导致胰岛素分泌增加及高胰岛素血症产生,促使脂质代谢障碍程度加重^[13]。

本研究前期基础及临床实验均证实,运动训练可改善机体脂代谢紊乱及 IR^[7-8]。本研究结果亦显示,为期 12 周的游泳训练能显著降低 ApoE 基因敲除 IR 小鼠血循环中 FFA、TC、LDL-C 及 HOMA-IRI 水平,同时实验小鼠骨骼肌超微结构病理改变也得到明显改善,进一步证实运动可改善脂代谢紊乱及 IR(包括骨骼肌 IR)。

PPAR- α 是调节机体脂代谢的主要调控酶,贝特类药物(如苯扎贝特、非诺贝特、Wy14643 等)是人工合成的重要 PPAR- α 配体,这类药物在临床上广泛用于降低 TG 水平^[14]。目前关于 PPAR- α 调节脂代谢是否通过激活下游靶基因 ACO、EHHADH 而发挥作用,研究甚少;而运动干预对 PPAR- α 的影响,国内、外更是鲜见报道。本研究结果显示,运动组 IR 小鼠骨骼肌中 PPAR- α mRNA 表达较高脂组明显上调,结合该组血脂(如 TC、LDL、FFA 等)、FPG、FIN 及 HOMA-IRI 水平较高脂组明显降低,HDL 水平较高脂组明显升高,提示游泳运动改善 IR 的机制可能与上调 PPAR- α 表达、改善脂代谢紊乱有关。

ACO 是过氧化物酶体 β -氧化的一种限速酶,主要功能是氧化长链和极长链脂肪酸使之变成较短链脂肪酸,从而进入线粒体内进一步氧化。EHHADH 含有烯酰辅酶 A 水解酶和 L-3 羟-CoA 脱氢酶两种活性,亦称过氧化物体双功能酶,在催化过氧化物酶体 β 氧化过程中起关键作用。ACO、EHHADH 酶转录表达通过 PPAR- α 激活,是 PPAR- α 的下游靶基因。本研究结果显示,高脂组 IR 小鼠骨骼肌中 PPAR- α mRNA 表达较对照组明显下调,其下游基因 ACO 和 EHHADH mRNA 表达较对照组也明显下调。运动组 IR 小鼠经游泳干预后,其 PPAR- α 下游基因 ACO 及 EHHADH mRNA 表达均较高脂组显著上调,提示运动干预能通过上调 PPAR- α 表达,进一步激活其下游靶基因 ACO 及 EHHADH,从而增强脂肪酸 β -氧化能力并改善脂代谢及 IR。

综上所述,本研究结果表明,游泳运动可改善 ApoE 基因敲除 IR 小鼠血脂紊乱及 IR,其治疗机制可能与上调骨骼肌中 PPAR- α ,进一步激活其下游靶基因 ACO 及 EHHADH,从而提高脂肪酸氧化代谢能力有关。

参 考 文 献

[1] Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, et al. Effects of intravenous and

dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans[J]. *Diabetes*, 2001, 50(11): 2579-2584.

- [2] Aoyama T, Peters JM, Iritani N, et al. Altered constitutive expression of fatty acid-metabolizing enzymes in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(10): 5678-5684.
- [3] Idzior-Waluś B. Fibrate influence on lipids and insulin resistance in patients with metabolic syndrome[J]. *Przegl Lek*, 2001, 58(10): 924-927.
- [4] Freimann S, Scheinowitz M, Yekutieli D, et al. Prior exercise training improves the outcome of acute myocardial infarction in the rat. Heart structure, function, and gene expression[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(6): 931-938.
- [5] Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(1): 57-63.
- [6] Chadwick WA, Roux S, van de Venter M, et al. Anti-diabetic effects of *Sutherlandia frutescens* in Wistar rats fed a diabetogenic diet[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109(1): 121-127.
- [7] 徐丽英, 蔡颖, 谢康玲, 等. 游泳训练对胰岛素抵抗大鼠白介素 6 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(5): 453-458.
- [8] 孙垂华, 蔡颖, 张文亮, 等. 游泳训练对 ApoE 基因敲除小鼠 PPAR- γ 及脂代谢酶 CPT-1、MCAD 的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(2): 134-138.
- [9] Pellegrin M, Berthelot A, Houdayer C, et al. New insights into the vascular mechanisms underlying the beneficial effect of swimming training on the endothelial vasodilator function in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 190(1): 35-42.
- [10] Calkin AC, Forbes JM, Smith CM, et al. Rosiglitazone attenuates atherosclerosis in a model of insulin insufficiency independent of its metabolic effects[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(9): 1903-1909.
- [11] Rolo AP, Gomes AP, Palmeira CM. Regulation of mitochondrial biogenesis in metabolic syndrome[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(6): 872-878.
- [12] 臧莎莎, 宋摇桢, 宋光耀. 骨骼肌胰岛素抵抗影响因素研究[J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(11): 99-101.
- [13] Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, et al. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans[J]. *Diabetes*, 2001, 50(11): 2579-2584.
- [14] Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2000, 102(1): 21-27.

(修回日期:2014-11-03)

(本文编辑:易 浩)