

# 低氧运动干预营养性肥胖模型大鼠骨骼肌能量代谢的变化

https://doi.org/10.12307/2022.881

吴菊花<sup>1</sup>, 杨亚南<sup>2</sup>, 翁锡全<sup>3</sup>, 赵芳芳<sup>4</sup>, 徐国琴<sup>3</sup>, 林文弢<sup>3,4</sup>

投稿日期: 2021-03-27

采用日期: 2021-05-09

修回日期: 2022-01-19

在线日期: 2022-02-14

中图分类号:

R459.9; R87; R318

文章编号:

2095-4344(2022)29-04598-07

文献标识码: B

## 文章快速阅读:



### 动物模型:

(1) 通过高脂饮食饲养, 构建营养性肥胖大鼠模型;  
(2) 干预前后通过大鼠形态(体质量指数)、血脂四项等评估模型是否成功。



### 低氧运动干预:

(1) 不同氧体积分数的低氧运动干预;  
(2) Western blot 及免疫组化测定过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ / 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活分子 1 $\alpha$ / 脂素 1 蛋白表达。



### 研究结论:

(1) 低氧运动可引起肥胖大鼠骨骼肌细胞过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活分子 1 $\alpha$  和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  蛋白表达增加, 下调脂素 1 蛋白表达;  
(2) 从而增强骨骼肌脂肪酸氧化代谢能力, 进而有利于改善肥胖大鼠骨骼肌能量代谢。

## 文题释义:

**低氧运动:** 即低氧环境中进行运动锻炼, 低氧运动可通过低氧和运动双重刺激, 提高机体氧运输能力、氧利用能力、脂肪酸氧化代谢以及神经肌肉功能, 促使机体组织产生一系列适应性变化, 从而促进体质水平及整体健康。

**过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ :** 作为核受体超家族的一员, 其作用广泛, 其调控通路主要涉及到脂肪酸氧化、抑制糖异生等, 可通过调节骨骼肌脂肪酸氧化代谢来调节脂代谢动态平衡, 在肥胖防治过程中起着重要调控作用。

## 摘要

**背景:** 肥胖发生率逐渐攀升, 易引起多种继发性疾病, 对此, 学者们提出众多减肥干预策略, 其中运动干预或/和低氧暴露对肥胖防治具有较好的效果。

**目的:** 探讨低氧运动对肥胖大鼠骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )/过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活分子 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )/脂素 1 表达的影响。

**方法:** 构建营养性肥胖大鼠模型, 建模后随机分为常氧安静组和运动组、体积分数 16.3% 低氧安静组和运动组、13.3% 低氧安静组和运动组, 继续高脂饲养, 运动组进行 8 周耐力运动, 20 m/min, 40 min/d, 每周 5 d。末次运动 24 h 后麻醉处死大鼠并采样, Western blot 及免疫组化测定大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha$  以及脂素 1 蛋白表达水平。

**结果与结论:** ① 7 周高脂膳食诱导营养性肥胖大鼠模型建立; ② 与常氧安静组相比, 常氧运动组、16.3% 低氧运动组及 13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达水平均显著升高 ( $P < 0.05-0.01$ ); 与 16.3% 低氧安静组相比, 16.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.05$ ); 与 13.3% 低氧运动组相比, 常氧运动组、16.3% 低氧安静组、13.3% 低氧安静组大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达水平均显著降低 ( $P < 0.05-0.01$ ); ③ 与常氧安静组相比, 常氧运动组、13.3% 低氧安静组和运动组大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.05-0.01$ ); 与 13.3% 低氧运动组相比, 16.3% 低氧安静组和运动组大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.05$ ); ④ 与常氧安静组相比, 其他 5 组大鼠骨骼肌脂素 1 蛋白表达水平均有所降低, 其中 13.3% 低氧运动组降低最为显著 ( $P < 0.05$ ); ⑤ 提示低氧运动可引起肥胖大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha$  蛋白表达增加, 下调脂素 1 蛋白表达, 促进骨骼肌脂肪酸氧化代谢, 从而有利于改善肥胖大鼠骨骼肌的能量代谢。

**关键词:** 低氧运动; 肥胖; PGC-1 $\alpha$ ; PPAR $\alpha$ ; 脂素 1; 骨骼肌; 大鼠

**缩略语:** 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活分子 1 $\alpha$ : peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ; 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ : peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ; 脂素 1: Lipin1

## Effects of hypoxic exercise on skeletal muscle energy metabolism of rats with alimentary obesity

Wu Juhua<sup>1</sup>, Yang Yanan<sup>2</sup>, Weng Xiquan<sup>3</sup>, Zhao Fangfang<sup>4</sup>, Xu Guoqin<sup>3</sup>, Lin Wentao<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>School of Physical Education, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Guangdong Provincial Football Center, Guangzhou 510500, Guangdong Province, China; <sup>3</sup>Department of Sports and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, Guangdong Province, China; <sup>4</sup>Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

Wu Juhua, MD, Associate professor, School of Physical Education, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

<sup>1</sup>广西科技大学体育学院, 广西壮族自治区柳州市 545006; <sup>2</sup>广东省足球运动中心, 广东省广州市 510500; <sup>3</sup>广州体育学院运动与健康系, 广东省广州市 510500; <sup>4</sup>珠海科技学院, 广东省珠海市 519000

**第一作者:** 吴菊花, 1985 年生, 2016 年上海体育学院毕业, 博士, 副教授, 主要从事运动与健康促进、低氧运动减肥方面的研究。

**通讯作者:** 林文弢, 教授, 广州体育学院运动与健康系, 广东省广州市 510500; 珠海科技学院, 广东省珠海市 519000

https://orcid.org/0000-0003-1926-3030 (吴菊花)

**基金资助:** 广西科技大学运动与健康实验室基金项目 (GKDTYSY2003), 项目负责人: 吴菊花; 教育部人文社会科学研究青年基金西部和边疆项目 (18XJCZH009), 项目负责人: 吴菊花; 广西高校中青年教师基础能力提升项目 (2018KY0314), 项目负责人: 吴菊花; 广西科技大学博士基金 (校科博 17083), 项目负责人: 吴菊花

**引用本文:** 吴菊花, 杨亚南, 翁锡全, 赵芳芳, 徐国琴, 林文弢. 低氧运动干预营养性肥胖模型大鼠骨骼肌能量代谢的变化 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(29):4598-4604.



**Corresponding author:** Lin Wentao, Professor, Department of Sports and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, Guangdong Province, China; Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519000, Guangdong Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** The incidence of obesity is gradually increasing, which is prone to cause a variety of secondary diseases. Therefore, numerous weight-loss intervention strategies have been proposed, among which exercise intervention or/and hypoxic exposure have better effects on the prevention and treatment of obesity.

**OBJECTIVE:** To explore the effect of hypoxic exercise on the protein expression levels of peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ )/peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )/Lipin1 in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity.

**METHODS:** Animal models of alimentary obesity were established in rats, and the rat models were then randomized into normoxic quiet group and exercise group, 16.3% hypoxic quiet group and exercise group, and 13.3% hypoxic quiet group and exercise group. The rats were fed with high fat, and all exercise groups received an endurance exercise, 20 m/min, 40 min/d, 5 days per week for 8 weeks. The rats were killed under anesthesia and sampled at 24 hours after the last exercise. The protein expression levels of PGC-1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ , and Lipin1 in the skeletal muscle of rats were then determined by western blot and immunohistochemistry.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The rat model of alimentary obesity was induced by a 7-week high-fat diet. Compared with the normoxic quiet group, the expression of PGC-1 $\alpha$  protein in the skeletal muscle of rats was significantly increased in the normoxic exercise group, 16.3% hypoxic exercise group, and 13.3% hypoxic exercise group ( $P < 0.05-0.01$ ). Compared with the 16.3% hypoxic quiet group, the expression of PGC-1 $\alpha$  protein in the skeletal muscle of rats was significantly increased in the 16.3% hypoxic exercise group ( $P < 0.05$ ). Compared with the 13.3% hypoxic exercise group, the expression of PGC-1 $\alpha$  protein in the skeletal muscle of rats was significantly reduced in the normoxic exercise group, 16.3% hypoxic quiet group, and 13.3% hypoxic quiet group ( $P < 0.05-0.01$ ). Compared with the normoxic quiet group, the expression of PPAR $\alpha$  protein in the skeletal muscle of rats was significantly increased in the normoxic exercise group, 13.3% hypoxic quiet and exercise groups ( $P < 0.05-0.01$ ). Compared with the 13.3% hypoxic exercise group, the expression of PPAR $\alpha$  protein in the skeletal muscle of rats was significantly reduced in the 16.3% hypoxic quiet and exercise groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the normoxic quiet group, the expression of Lipin1 protein in the skeletal muscle of rats was reduced in the other five groups, and reduced significantly in the 13.3% hypoxic exercise group ( $P < 0.05$ ). To conclude, hypoxic exercise can increase the expression of PGC-1 $\alpha$  and PPAR $\alpha$  and reduce the expression of Lipin1 protein in the skeletal muscle of obese rats, and promote the oxidative metabolism of fatty acids in the skeletal muscle, which is beneficial to improving skeletal muscle energy metabolism of obese rats.

**Key words:** hypoxic exercise; obesity; PGC-1 $\alpha$ ; PPAR $\alpha$ ; Lipin1; skeletal muscle; rat

**Funding:** the Sports and Health Laboratory Fund Project of Guangxi University of Science and Technology, No. GKDTYSY2003 (to WJH); Western and Frontier Project of Humanities and Social Science Research Fund for the Youth, Ministry of Education, No. 18XJCZH009 (to WJH); the Young and Middle-aged Teachers' Capability Improvement Project in Guangxi Universities, No. 2018KY0314 (to WJH); Guangxi University of Science and Technology Doctoral Fund, No. 17083 (to WJH)

**How to cite this article:** WU JH, YANG YN, WENG XQ, ZHAO FF, XU GQ, LIN WT. Effects of hypoxic exercise on skeletal muscle energy metabolism of rats with alimentary obesity. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2022;26(29):4598-4604.

## 0 引言 Introduction

肥胖已成为较常见的营养性代谢疾病之一，且可能伴随多种并发症，例如代谢综合征、糖尿病等<sup>[1]</sup>。目前，治疗肥胖的手段除药物、手术外，运动被公认为是一种绿色、高效的减肥方式<sup>[2]</sup>；此外，也有研究发现低氧暴露也可有效控制体质量，降低血脂，改善肥胖<sup>[3-4]</sup>。低氧环境刺激下，机体细胞脂肪酸摄入及脂质储积均会减少<sup>[5]</sup>，且长期低氧刺激可增强机体脂肪酸氧化代谢<sup>[6]</sup>，因此低氧运动可作为防治肥胖重要手段之一。众所周知，骨骼肌是机体的重要组织，是机体能量代谢重要部位，因此对于肥胖而言，提升骨骼肌能量代谢十分重要。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活分子 1 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 在骨骼肌能量代谢中发挥重要作用，可调节线粒体生成、脂肪酸氧化代谢和糖脂代谢等<sup>[7]</sup>，并参与调节运动、低氧刺激等所诱导的多种反应<sup>[8-9]</sup>；同时 PGC-1 $\alpha$  也可靶作用于其下游分子进而调控机体脂肪酸氧化代谢，如过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ (peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )、脂素 1(Lipin1) 等，而 PPAR $\alpha$ 、Lipin1 等均在骨骼肌脂肪酸氧化代谢中起重要作用。低氧运动干预是否影响骨骼肌 PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ /Lipin1 表达？国内外鲜见报道。鉴于此，此次研究拟构建营养性肥胖大鼠模型，随之对其进行 8 周不同氧体积分数的低氧运动干预，探究低氧运动对肥胖大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ /Lipin1 的影响，以此为低氧运动防治肥胖机制探索提供理论参考。

## 1 材料和方法 Materials and methods

**1.1 设计** 随机对照动物实验，两组之间比较采用独立样本  $t$  检验及重复测量方差分析；采取运动与低氧干预时，以运动和  $O_2$  体积分数作为影响因素，进行两因素 (2 $\times$ 3) 方差分析，分析每个因素的主效应以及两因素间的交互作用。

**1.2 时间及地点** 实验于 2014 年 9 月至 2016 年 12 月在广州体育学院运动生物化学重点实验室完成。

### 1.3 材料

**1.3.1 实验动物** 清洁级健康雄性大鼠 SD 大鼠 100 只，体质量 170-220 g，由南方医科大学实验动物中心提供，许可证号：SCXK(粤)2011-0015。动物分笼饲养，5 只/笼，自然光照节律，自由摄食、饮水，温度 22-24  $^{\circ}\text{C}$ ，湿度 40%-55%。实验方案经广州体育学院科学研究伦理委员会批准。实验过程遵循了国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地及国家法规。

### 1.3.2 实验药品及主要仪器

**Western blot 所用抗体：**抗 PGC-1 $\alpha$ (ab54481, ABCAM 公司)，抗 PPAR $\alpha$ (AB227074, 美国 ABCAM 公司)，抗 Lipin1(ab181389, ABCAM 公司)，抗 GAPDH(ab8245, ABCAM 公司)，抗 HRG-rabbit(7074s, cell signaling 公司)。

**免疫组化所用抗体：**抗 PGC-1 $\alpha$ (ab54481, ABCAM 公司)，抗 PPAR $\alpha$ (ab233078, 美国 ABCAM 公司)，抗 Lipin1(ab181389, ABCAM 公司)，山羊抗兔 IgG/HRP 聚合物(北京中杉)。

**其他主要试剂:** PMSF 蛋白抑制酶 (北京康为世纪生物科技有限公司), Pierce ECL 发光液 (Thermo Scientific), 脱脂奶粉 (BD 公司), 血脂四项 (南京建成生物工程研究所有限公司), 血糖试纸 (京都血糖试纸), 剩余试剂均为分析纯 (广州齐云生物技术有限公司)。

**主要仪器:** 低氧分压系统 (美国 Hypoxico 公司), 玻璃匀浆器 (广州化学试剂厂), 高速低温离心机 (上海安亭科学仪器厂), 半自动生化分析仪 (美国 Rayto 公司), 便携式血糖仪 (日本京都公司), Bio-rad 电泳仪 (两块胶) 及转膜仪 (美国 Bio-rad 公司), 万分之一电子天平 (梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司), Image J 图像分析软件。

#### 1.4 实验方法

**1.4.1 动物建模** 普通膳食为国家标准啮齿类动物干燥饲料 (南方医科大学动物实验中心提供)。高脂膳食: 蔗糖 20%, 猪油 15%, 胆固醇 1.2%, 胆酸钠 0.2%, 酪蛋白 10%, 磷酸氢钙 0.6%, 石粉 0.4%, 预混料 0.4%, 基础饲料 52.2%, 由广东省医学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(粤)2013-0002; 高脂膳食供能比: 蛋白质 17.5%, 脂肪 37%, 碳水化合物 45.5%。

100 只大鼠按随机数字表法分为 2 组, 普通膳食组 20 只, 高脂膳食造模组 80 只。根据肥胖易感模型筛选规律, 高脂膳食造模组大鼠体质量超过普通膳食组大鼠体质量的 20% 即为营养性肥胖大鼠。持续性喂养 7 周后, 从普通膳食组和高脂膳食造模组随机挑选 10 只和 18 只, 眼眶取血, 测其血糖、血脂含量, 结合大鼠体质量、体质量指数, 进而评价造模效果, 作者所在课题组的测量数据显示, 高脂膳食造模组 80% 的大鼠成功诱导了营养性肥胖模型。

#### 组织工程实验动物造模过程中的相关问题:

造模目的	探讨低氧运动对肥胖大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ /Lipin1 的影响
选择动物的条件	依据课题组前期研究基础及相关文献, 因此选择 SD 大鼠作为建模对象
模型与所研究疾病的关系	模型为营养性肥胖大鼠, 所研究疾病为肥胖, 其造模即依据肥胖人群的饮食习惯进行建模, 两者相似
动物来源及品系	SD 大鼠来源于南方医科大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(粤)2011-0015
造模技术描述	高脂膳食饲养 7 周, 依据肥胖易感模型筛选规律, 高脂膳食造模组大鼠体质量超过普通膳食组大鼠体质量的 20% 即为营养性肥胖 <sup>[10]</sup> ; 同时, 辅助以血脂指标及体质量指数评估, 进行营养性肥胖模型构建
动物数量及分组方法	随机将 100 只大鼠分为普通膳食组 20 只及高脂膳食造模组 80 只
造模成功评价指标	大鼠摄食量、体质量、体质量指数、血脂指标等
造模后观察指标	PPAR $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、Lipin1 蛋白表达水平
造模后动物处理	安乐死
伦理委员会批准	实验方案经广州体育学院科学研究伦理委员会后批准

**1.4.2 干预方案** 营养性肥胖大鼠模型建立成功后, 低氧暴露 (即低氧安静) 或低氧结合耐力运动 (即低氧运动) 持续干

预 8 周, 并继续 8 周高脂膳食饲养, 分为常氧安静组、常氧运动组、16.3% 低氧安静组、16.3% 低氧运动组、13.3% 低氧安静组及 13.3% 低氧运动组。

**运动方案:** 适应性 1 周后, 常氧安静组即在常氧环境下, 不进行任何耐力运动和其他干预; 常氧运动组即在常氧环境下, 20 m/min, 40 min/d, 5 d/周, 跑台坡度为 0%, 进行耐力运动; 低氧安静组即在低氧环境下, 连续 12 h 低氧干预, 不进行任何耐力运动和其他干预; 低氧运动组即在低氧环境下连续 12 h 低氧干预过程中, 均以 20 m/min, 40 min/d, 5 d/周, 跑台坡度为 0%, 进行耐力运动。各低氧组每天剩余 12 h 为常氧环境。

**1.4.3 组织取材** 大鼠末次训练 24 h 后, 使用 25 mg/kg 的戊巴比妥进行静脉注射麻醉。大鼠主动脉取血, 3 000 r/min 离心 15 min, 取血清; 另取一侧腓肠肌置液氮速冻, 均于 -80 °C 超低温冰箱长期保存, 待测。

#### 1.5 主要观察指标

##### 1.5.1 大鼠体质量、体长、体质量指数、血脂、血糖水平测定

**大鼠体质量测定:** 使用万分之一电子天平测定。

体质量指数 = 体质量 / 体长<sup>2[11]</sup>。

**半自动生化仪测定血脂四项:** 总胆固醇 (COD-PAP 法)、高密度脂蛋白胆固醇 (磷钨酸镁沉淀法)、低密度脂蛋白胆固醇 (聚乙烯硫酸沉淀法)、三酰甘油 (GPO-PAP 法)。

**血糖测定:** 京都血糖仪测定血糖水平 (京都血糖试纸)。

##### 1.5.2 Western blot 及免疫组织化学方法测定大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、Lipin1 蛋白表达水平

**Western blot:** 取 100 mg 腓肠肌, 加入 1 mL RIPA 裂解液, 以及相应比例蛋白酶, 磷酸酶抑制剂, 置于冰上, 进行玻璃匀浆器研磨; 4 °C, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清, BCA 法测定蛋白浓度, 随后保存于 -20 °C 冰箱, 待用。取适量蛋白与 SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液 (2x), 1 : 1 混匀, 沸水煮 6-8 min, 冷却后提取上清, 保存于 -20 °C。采用 5% 浓缩胶、12% 分离胶电泳, 湿转法将其转至 PVDF 膜; 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, PPAR $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、Lipin1 一抗 4 °C 孵育过夜 (一抗比例均为 1 : 1 000; GAPDH: 1 : 3 000); 次日 TBST 缓冲液清洗, HRP 标记二抗室温孵育 2 h (山羊抗兔 IgG/HRP: 1 : 3 000)。TBST 清洗后, 暗室 ECL 发光, X 射线片显影定影, 并进行扫描。

**二步法免疫组化检测:** 切片常规脱蜡至水; 体积分数 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 10min, 0.01 mol/L pH 7.4 PBS 洗涤 2 min $\times$  3 次; 分别滴加 PPAR $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、Lipin1 抗体 (1 : 100), 湿盒内 4 °C 冰箱过夜, PBS 洗涤 3 min $\times$  3 次; 滴加 IgG 抗体 -HRP 多聚体 (兔抗或山羊抗), 37 °C 恒温箱湿盒中孵育 20 min, PBS 洗涤 3 min $\times$  3 次; DAB 显色, 及时流水冲洗终止反应, 蒸馏水洗涤 3 min $\times$  3 次; 苏木精复染, 充分洗涤, 封固。

**1.6 统计学分析** 文章统计学方法已经广西科技大学生物统计学专家审核。采用 SPSS 17.0 统计学软件包进行统计, 结果用  $\bar{x} \pm s$  表示。GraphPad Prism 5 进行数理统计及图像生成,



构建营养性肥胖大鼠模型时,普通膳食组与高脂膳食造模组(体质量、体质量指数、血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇)两组之间采用独立样本 *t* 检验,普通膳食组与高脂膳食造模组间的摄食量采用重复测量方差分析;采取运动与低氧干预时,以运动和 O<sub>2</sub> 体积分数作为影响因素,进行两因素 (2×3) 方差分析,分析每个因素的主效应以及两因素间的交互作用,以 *P* < 0.05 为差异有显著性意义,以 *P* < 0.01 为差异有非常显著性意义。

## 2 结果 Results

**2.1 实验动物数量分析** 干预结束后,剩余大鼠 55 只,其中常氧安静组和 16.3% 低氧安静组均为 10 只;常氧运动组、16.3% 低氧运动组以及 13.3% 低氧安静组均为 9 只;13.3% 低氧运动组为 8 只。实验中共脱失 5 只大鼠,其中常氧运动组 1 只、16.3% 低氧运动组 1 只和 13.3% 低氧运动组 2 只均因运动时颈部折断而死亡,13.3% 低氧安静组 1 只则因长有肿物而死亡。在进行蛋白测定时,根据 G power 软件进行样本量计算,得出每组 *n* ≥ 6 即达到所需效应量。

**2.2 高脂膳食诱导营养性肥胖大鼠模型建立** [3] 7 周高脂膳食饲养后,高脂膳食造模组大鼠的体质量、体长、体质量指数均高于普通膳食组 [12],差异有非常显著性意义 (*P* < 0.01),见表 1。

表 1 | 饲养第 7 周末两组大鼠体质量、体长和体质量指数比较 [3] ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 | Comparison of body mass, body length and body mass index between the two groups at the end of the 7<sup>th</sup> week

组别	<i>n</i>	体质量 (g)	体长 (cm)	体质量指数 (kg/m <sup>2</sup> )
普通膳食组	10	366.340±31.126	22.980±1.142	6.942±0.404
高脂膳食造模组	18	505.252±33.391 <sup>a</sup>	25.180±1.207 <sup>a</sup>	8.002±0.716 <sup>a</sup>

表注:与普通膳食组相比,<sup>a</sup>*P* < 0.01

高脂膳食造模组大鼠血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平均显著高于普通膳食组 (*P* < 0.01),三酰甘油水平高于普通膳食组 (*P* < 0.05),而高密度脂蛋白胆固醇水平则无显著变化,仅略有降低。7 周内两组大鼠摄食量并未有显著差异,见表 2。

表 2 | 饲养第 7 周末两组大鼠血脂及血糖比较 [3] ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)  
Table 2 | Comparison of blood lipid and blood glucose levels between the two groups at the end of the 7<sup>th</sup> week

组别	<i>n</i>	血糖	总胆固醇	三酰甘油	高密度脂蛋白胆固醇	低密度脂蛋白胆固醇
普通膳食组	10	2.960±0.360	1.282±0.308	0.608±0.175	0.538±0.141	0.371±0.174
高脂膳食造模组	18	4.572±0.834 <sup>b</sup>	1.583±0.349 <sup>b</sup>	0.936±0.220 <sup>a</sup>	0.428±0.175	0.528±0.107 <sup>b</sup>

表注:与普通膳食组相比,<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01

综上,7 周高脂膳食饲养后,高脂膳食造模组大鼠形态学变化表现为体质量、体质量指数、体长显著高于普通膳食组,且体质量增长高于普通膳食组大鼠 20%;血液生化相关指标表现为血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油水平显著高于普通膳食组,提示高脂膳食诱导营养性肥胖大鼠模型建立成功 [11]。

**2.3 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌细胞 PGC-1α 蛋白表达的影响** [3] 常氧安静组和常氧运动组、常氧安静组和 16.3% 低氧运动组、常氧运动组和 13.3% 低氧运动组、16.3% 低氧安静组和 16.3% 低氧运动组、13.3% 低氧安静组和 13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌 PGC-1α 蛋白表达水平相比差异均有显著性意义 (*P* < 0.05);常氧安静组和 13.3% 低氧运动组、16.3% 低氧安静组和 13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌 PGC-1α 蛋白表达水平相比差异有非常显著性意义 (*P* < 0.01),见表 3。

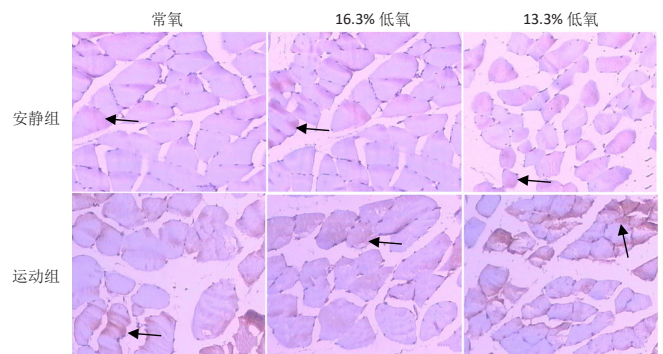
表 3 | 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活分子 1α 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , *n* = 6)

Table 3 | Effects of hypoxic exercise on peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α protein in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity

组别	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活分子 1α/GAPDH
常氧安静组	0.32±0.09
常氧运动组	0.59±0.28 <sup>ad</sup>
16.3% 低氧安静组	0.39±0.19 <sup>e</sup>
16.3% 低氧运动组	0.62±0.17 <sup>ac</sup>
13.3% 低氧安静组	0.53±0.21 <sup>d</sup>
13.3% 低氧运动组	0.82±0.15 <sup>b</sup>

表注:与常氧安静组相比,<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01;与 16.3% 低氧安静组相比,<sup>c</sup>*P* < 0.05;与 13.3% 低氧运动组相比,<sup>d</sup>*P* < 0.05, <sup>e</sup>*P* < 0.01

大鼠骨骼肌 PGC-1α 阳性染色分布,见图 1。常氧安静组、16.3% 低氧安静组和 13.3% 低氧安静组 PGC-1α 免疫阳性染色在骨骼肌细胞中呈棕褐色零星分布于细胞质中;常氧运动组大鼠骨骼肌细胞 PGC-1α 免疫阳性反应略有增强,免疫阳性染色加深,呈团状分布于细胞中;16.3% 低氧运动组和 13.3% 低氧运动组骨骼肌细胞 PGC-1α 免疫阳性染色均呈棕褐色,成团状分布于细胞质中,阳性区域显著增加。

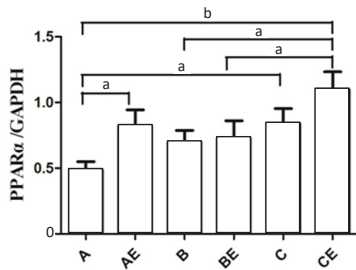
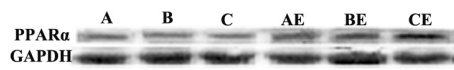


图注:箭头所示即为阳性表达

图 1 | 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌细胞过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活分子 1α 表达的影响 (×100)

Figure 1 | Effects of hypoxic exercise on peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α protein in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity (×100)

**2.4 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌细胞 PPARα 蛋白表达的影响** 常氧安静组与 13.3% 低氧运动组的大鼠骨骼肌 PPARα 蛋白表达水平相比差异有非常显著性意义 (*P* < 0.01);常氧安静组与常氧运动组、常氧安静组与 13.3% 低氧安静组、16.3% 低氧安静组与 13.3% 低氧运动组、16.3% 低氧运动组与 13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌 PPARα 蛋白表达水平相比差异有显著性意义 (*P* < 0.05),见图 2。

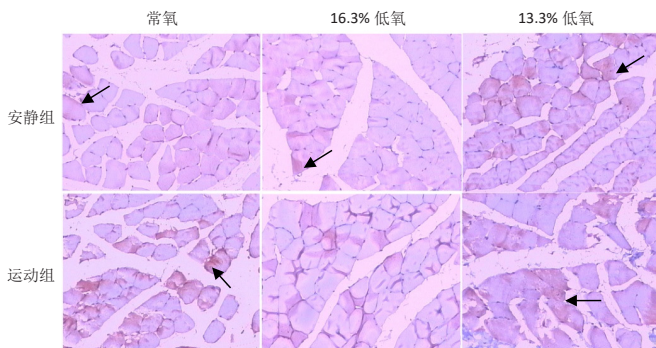


图注: A、AE、B、BE、C、CE 分别为常氧安静组、常氧运动组、16.3% 低氧安静组、16.3% 低氧运动组、13.3% 低氧安静组、13.3% 低氧运动组。<sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$

图 2 | 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 蛋白表达的影响

Figure 2 | Effect of hypoxic exercise on peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$  protein expression in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity

大鼠骨骼肌细胞 PPAR $\alpha$  的阳性染色分布, 见图 3。常氧安静组、常氧运动组、16.3% 低氧安静组和 16.3% 低氧运动组 PPAR $\alpha$  免疫阳性染色在骨骼肌细胞中呈棕褐色状零星分布于细胞质中, 且常氧运动组的免疫阳性染色区域和着色皆增加。13.3% 低氧安静组和 13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌细胞 PPAR $\alpha$  免疫阳性染色呈棕褐色, 团状分布于细胞质中, 其区域和着色均增强。



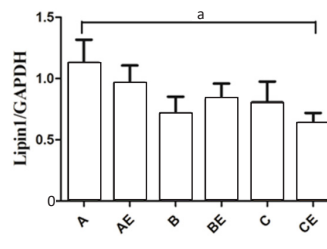
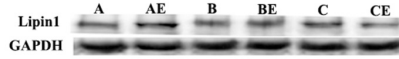
图注: 箭头所示即为阳性表达

图 3 | 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  表达的影响 ( $\times 100$ )

Figure 3 | Effect of hypoxic exercise on peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$  protein expression in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity ( $\times 100$ )

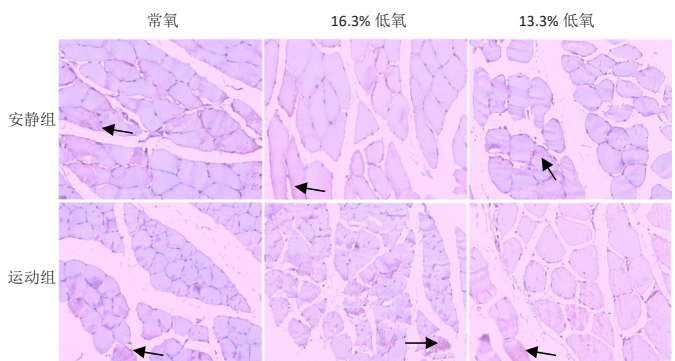
2.5 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌细胞 Lipin1 蛋白表达的影响 与常氧安静组相比, 常氧运动组、16.3% 低氧安静组、16.3% 低氧运动组、13.3% 低氧安静组、13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌 Lipin1 蛋白水平均有所降低, 其中 13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌 Lipin1 蛋白表达水平与常氧安静组相比差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

大鼠骨骼肌细胞 Lipin1 的阳性染色分布, 见图 5。常氧安静组、常氧运动组、16.3% 低氧安静组、16.3% 低氧运动组、13.3% 低氧安静组和 13.3% 低氧运动组免疫阳性染色均呈棕褐色零星分布于细胞质中, 免疫阳性染色均较浅, 其中 13.3% 低氧运动组大鼠骨骼肌细胞 Lipin1 免疫阳性染色呈棕褐色零星分布于细胞质中, 阳性区域显著减少。



图注: A、AE、B、BE、C、CE 分别为常氧安静组、常氧运动组、16.3% 低氧安静组、16.3% 低氧运动组、13.3% 低氧安静组、13.3% 低氧运动组。<sup>a</sup> $P < 0.05$

图 4 | 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌脂素 1(Lipin1) 蛋白表达的影响  
Figure 4 | Effect of hypoxic exercise on Lipin1 protein expression in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity



图注: 箭头所示即为阳性表达

图 5 | 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌脂素 1(Lipin1) 表达的影响 ( $\times 100$ )

Figure 5 | Effect of hypoxic exercise on Lipin1 protein expression in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity ( $\times 100$ )

2.6 低氧运动干预后营养性肥胖大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha$ 、Lipin1 蛋白表达的双因素方差分析 大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  蛋白的校正模型 Sig. 值小于 0.05, 表明该检测指标组间差异有显著性意义。O<sub>2</sub> 体积分数、运动对大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  蛋白有显著性影响 ( $P < 0.05$ ), 表明低氧、运动均能有效提升大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  蛋白表达。而大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$ <sup>[3]</sup>、Lipin1 蛋白表达校正模型 Sig. 值大于 0.05, 差异无显著性意义, 见表 4。

表 4 | 低氧运动干预后营养性肥胖大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$ <sup>[3]</sup>、PPAR $\alpha$ 、Lipin1 蛋白表达的双因素方差分析结果

Table 4 | Two-way analysis of variance of PGC-1 $\alpha$ , PPAR $\alpha$ , and Lipin1 proteins in the skeletal muscle of rats with alimentary obesity after hypoxia exercise intervention

因变量	变异来源	F 值	Sig. 值	校正模型 Sig. 值
PGC-1 $\alpha$	O <sub>2</sub> 体积分数	1.260	0.294	0.334
	运动	3.336	0.075	
PPAR $\alpha$	O <sub>2</sub> 体积分数 $\times$ 运动	0.028	0.973	0.013
	O <sub>2</sub> 体积分数 <sup>a</sup>	4.520	0.016	
	运动 <sup>a</sup>	5.202	0.027	
Lipin1	O <sub>2</sub> 体积分数 $\times$ 运动	1.005	0.374	0.224
	O <sub>2</sub> 体积分数	2.839	0.072	
	运动	0.373	0.545	
	O <sub>2</sub> 体积分数 $\times$ 运动	0.649	0.529	

表注: 以运动和 O<sub>2</sub> 体积分数作为影响因素, 进行两因素 (2 $\times$ 3) 方差分析, 分析每个因素的主效应以及两因素间的交互作用, <sup>a</sup> $P < 0.05$ 。PGC-1 $\alpha$ : 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活分子 1 $\alpha$ ; PPAR $\alpha$ : 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ ; Lipin1: 脂素 1



### 3 讨论 Discussion

**3.1 营养性肥胖大鼠建模<sup>[3]</sup>** 随着物质丰富, 饮食习惯高脂化, 而研究显示高脂膳食会引起某些肥胖易感基因活化<sup>[13]</sup>, 由此, 采用构建高脂膳食所致的营养性肥胖模型作为研究对象, 具有重要实际意义。此次研究中经 7 周高脂膳食饲养后, 高脂膳食造模组大鼠体质量增长超过普通膳食组体质量的 20%, 符合 CHANDLER 等<sup>[10]</sup>的研究成果: 高脂组体质量超过正常组 20%; 此外, 两组间体质量指数差异有显著性意义<sup>[11]</sup>, 血糖血脂均显著增加, 提示营养性肥胖大鼠建模成功。

**3.2 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ /Lipin1 的影响** PGC-1 $\alpha$  是人体能量代谢的重要调节因子之一, 主要分布于能量需求较高的组织, 如骨骼肌, 可与多种核受体或非核受体结合, 在调节肥胖、代谢综合征等代谢性疾病能量代谢中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。研究发现 PGC-1 $\alpha$  在骨骼肌线粒体发生、脂肪酸氧化等能量代谢过程中均有重要调控作用<sup>[15]</sup>, 其中 PGC-1 $\alpha$  在脂肪酸氧化方面, 可增强脂肪酸氧化酶转录活性, 促使脂肪酸  $\beta$  氧化速率加快, 进而改善机体利用脂肪酸的能力<sup>[16]</sup>。PGC-1 $\alpha$  可通过调节包括 PPAR $\gamma$ 、PPAR $\alpha$ 、核呼吸因子等细胞分子, 进而影响线粒体生成及脂肪酸氧化<sup>[17]</sup>。常氧状态下, 运动可显著增强 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达<sup>[18-19]</sup>, 此次研究结果与之相符。然而, 关于低氧刺激与骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达的研究则较少<sup>[9]</sup>, 较多研究则集中于病理状态下 PGC-1 $\alpha$  在其他器官组织的表达<sup>[20]</sup>。此次研究结果显示, 不同体积分数低氧运动干预后, 大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达均有所上调, 且 13.3% 低氧运动干预后大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白上调尤其显著, 推测与 13.3% 低氧干预下缺氧诱导因子 1 活性相关, 但其机制目前尚未明确阐释, 仍需探讨。课题组前期研究发现, 氧体积分数越低, PGC-1 $\alpha$  蛋白表达越高, 两者呈负相关, 提示低氧可能通过活化 PGC-1 $\alpha$  进而增强机体脂肪酸氧化供能, 可能是低氧促进机体能量代谢加快的机制之一<sup>[3]</sup>; 此外, 与低氧安静组相比, 2 种体积分数低氧运动干预后大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达水平显著升高, 由此提示运动叠加环境对大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  蛋白作用效果优于单纯性的环境干预。在对 PGC-1 $\alpha$  蛋白表达进行 2 $\times$ 3 多因素方差分析发现, 并无运动、O<sub>2</sub> 体积分数或 O<sub>2</sub> 体积分数  $\times$  运动交互效应的主效应作用。

常氧环境下, PGC-1 $\alpha$  还可通过调控其下游分子, 进而调控骨骼肌脂肪酸氧化代谢<sup>[21]</sup>。研究发现 PPARs 调控脂代谢, PPAR $\alpha$  影响骨骼肌脂肪酸氧化代谢<sup>[22]</sup>, 而 PGC-1 $\alpha$  作为其转录共激活分子, 可靶作用于 PPAR $\alpha$ , 促进其调控骨骼肌脂肪酸氧化代谢<sup>[23]</sup>。Lipin1 具有双向调控机体脂代谢功能, 一方面可促进脂质合成增加, 一方面则可协同其他核转录因子 (PPAR $\alpha$ ) 及转录共激活因子 (PGC-1 $\alpha$ ) 共同促进脂肪酸氧化<sup>[24-25]</sup>, 对骨骼肌、脂肪等组织能量代谢稳态发挥重要调节作用<sup>[26]</sup>。

PPAR $\alpha$  广泛分布于脂肪组织、骨骼肌等, 在促进脂肪酸氧化、白色脂肪棕色化等方面起重要作用<sup>[27-30]</sup>。运动、环境、饮食等均会影响 PPAR $\alpha$  蛋白表达, 例如耐力性运动可

促进 PPAR $\alpha$  蛋白高表达于骨骼肌<sup>[31-32]</sup>。路瑛丽等<sup>[33]</sup>对大鼠进行 4 周低氧耐力运动 (体积分数 13.6%O<sub>2</sub>) 干预, 发现大鼠腓肠肌 PPAR $\alpha$  mRNA 水平显著上升; 而李格等<sup>[34]</sup>则发现低氧耐力运动 (体积分数 11%O<sub>2</sub>) 干预后, 大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  mRNA 水平变化不显著, 然而其蛋白表达显著增加, 由此提示, 骨骼肌 PPAR $\alpha$  表达可能受到低氧和耐力运动双重因素调控。此外, 还有研究显示低氧暴露 7 d (体积分数 11%O<sub>2</sub>), 心肌 PPAR $\alpha$  蛋白表达有所下降, 然而延至 14 d 后, 其表达则有所上升<sup>[35]</sup>, 提示 PPAR $\alpha$  表达可能与低氧暴露时长相关。文献检索发现, 低氧运动对骨骼肌 PPAR $\alpha$  作用影响的相关研究较少。此次研究发现, 低氧安静组大鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  蛋白表达与低氧体积分数呈负相关, 但 O<sub>2</sub> 体积分数并无主效应; 在对 PPAR $\alpha$  蛋白表达进行 2 $\times$ 3 多因素方差分析发现: 运动有主效应。此次研究还发现, 16.3% 低氧运动组 PPAR $\alpha$  蛋白表达略低于常氧运动组, 差异无显著性意义; 13.3% 低氧运动组 PPAR $\alpha$  蛋白表达高于 16.3% 低氧运动组和常氧运动组, 提示骨骼肌 PPAR $\alpha$  表达可能受低氧体积分数影响, 这与李格等<sup>[34]</sup>的研究一致。

Lipin1 是调控机体脂代谢环节中重要一员, 人体试验和动物实验均显示 Lipin1 可将脂质适当储存于脂肪组织中, 进而潜在地减少脂质累积于骨骼肌和肝脏<sup>[36]</sup>, 此外, Lipin1 作为转录共激活因子, 可直接与 PPAR $\alpha$  和 PGC-1 $\alpha$  共同作用, 共同调控脂代谢<sup>[37]</sup>。有学者发现, Lipin1 缺乏会导致未成熟脂肪细胞发生脂代谢功能障碍; 研究发现 Lipin1 可在基因水平作用于猪的骨骼肌, 增加脂肪累积<sup>[38]</sup>, 由此推测无论何种物种, Lipin1 均可影响脂代谢。学者们发现 Lipin1 可选择性活化 PGC-1 $\alpha$  靶向信号通路, 增强肝脏脂肪酸氧化代谢, 抑制脂肪生成, 同时通过活化 PPAR $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$  的靶标) 进而促进脂肪酸氧化代谢, 通过直接与 PGC-1 $\alpha$  和 PPAR $\alpha$  作用, 进而增强 PGC-1 $\alpha$  和 PPAR $\alpha$  的靶向作用<sup>[39]</sup>。然而, PHAN 等<sup>[40]</sup>发现脂肪组织或骨骼肌中, 由于 Lipin1 影响脂肪组织的脂肪细胞储积, 而在骨骼肌中, Lipin1 则影响整体能量代谢和脂肪利用, 因此 Lipin1 过表达则易导致肥胖增加, 同时其研究发现普通膳食饲养时, 骨骼肌 Lipin1 过表达小鼠呈轻度肥胖; 而 6 周高脂膳食饲养后, 骨骼肌 Lipin1 过表达小鼠则呈肥胖状态, 表明 Lipin1 在不同组织具有特异性功能表达的特点。此次研究数据显示, 低氧暴露时, 低氧安静组肥胖大鼠骨骼肌 Lipin1 蛋白水平有所下降, 与 PHAN 等<sup>[41]</sup>的研究一致, 在对 Lipin1 蛋白表达进行 2 $\times$ 3 多因素方差分析发现, 运动、O<sub>2</sub> 体积分数及运动  $\times$  O<sub>2</sub> 体积分数交互效应的主效应不显著, 但由于目前无论低氧或 / 和耐力运动对 Lipin1 影响作用的研究尚较少, 因此两者单独干预或联合干预的效果尚无文献支持, 通过此次研究数据推测: 由于 Lipin1 具有双重调控作用, 因此低氧运动干预对 Lipin1 蛋白表达可能存在阈值, 仍需后续研究, 进而探讨 Lipin1 在骨骼肌脂代谢中的具体作用及机制。

研究已知 Lipin1 作为转录共激活因子, 可直接与 PPAR $\alpha$  和 PGC-1 $\alpha$  共同作用, 共同调控脂代谢<sup>[37]</sup>。而在此次研究中, 通过 8 周低氧运动干预, 大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  和 PPAR $\alpha$  蛋白

表达增加, Lipin1 蛋白表达减少, 与学者们的研究一致。由此提示: 低氧运动干预可通过上调 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha$  蛋白表达增加, 下调 Lipin1 蛋白表达, 进而有效改善营养性肥胖大鼠的骨骼肌脂肪酸氧化代谢。

**3.3 结论** 低氧运动可引起肥胖大鼠骨骼肌 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\alpha$  蛋白表达增加, 下调 Lipin1 蛋白表达, 促进骨骼肌脂肪酸氧化代谢, 从而有利于改善肥胖大鼠骨骼肌的能量代谢。

**致谢:** 广东省广州体育学院运动生物化学重点实验室提供实验场所; 范锦勤、鞠丽丽、文根同志在实验过程中提供一定帮助, 特此感谢。

**作者贡献:** 实验设计为吴菊花、林文波、翁锡全、徐国琴, 实验实施为吴菊花、杨亚南、赵芳芳, 实验数据整理及论文撰写为吴菊花。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》, 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重, 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合本刊发稿宗旨。

#### 4 参考文献 References

- NAM GE, KIM YH, HAN K, et al. Obesity Fact Sheet in Korea, 2019: Prevalence of Obesity and Abdominal Obesity from 2009 to 2018 and Social Factors. *J Obes Metab Syndr*. 2020;29(2):124-132.
- CELIK O, YILDIZ BO. Obesity and physical exercise. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021; 46(2):131-144
- 吴菊花, 钟红梅, 杨亚南, 等. 低氧运动对营养性肥胖大鼠骨骼肌 AMPK-PGC-1 $\alpha$  的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2019,38(6):486-492.
- PARK HY, KIM J, PARK MY, et al. Exposure and Exercise Training in Hypoxic Conditions as a New Obesity Therapeutic Modality: A Mini Review. *J Obes Metab Syndr*. 2018;27(2):93-101.
- BENSAAD K, FAVARO E, LEWIS CA, et al. Fatty acid uptake and lipid storage induced by HIF-1 $\alpha$  contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation. *Cell Rep*. 2014;9(1):349-365.
- OU LC, LEITER JC. Effects of exposure to a simulated altitude of 5500 m on energy metabolic pathways in rats. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;141(1):59-71.
- FINCK BN, KELLY DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J Clin Invest*. 2006;116(3):615-622.
- PARK JS, HOLLOSZY JO, KIM K, et al. Exercise Training-Induced PPAR $\beta$  Increases PGC-1 $\alpha$  Protein Stability and Improves Insulin-Induced Glucose Uptake in Rodent Muscles. *Nutrients*. 2020;12(3):652.
- SOORI R, ZADEH MM, GHRAM A, et al. Effects of Hypoxic and Normoxic Training in Altitude on HIF-1 $\alpha$  and PGC-1 $\alpha$  Levels in Elite Endurance Runners. *J Exerc Sci Med*. 2019;11(1):61-70.
- CHANDLER PC, VIANA JB, OSWALD KD, et al. Feeding response to melanocortin agonist predicts preference for and obesity from a high-fat diet. *Physiol Behav*. 2005;85(2):221-230.
- 汤锦花, 严海东. 营养性肥胖大鼠模型的建立及评价 [J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2010,31(1):32-34.
- ALTUNKAYNAK ME, OZBEK E, ALTUNKAYNAK BZ, et al. The effects of high-fat diet on the renal structure and morphometric parametric of kidneys in rats. *J Anat*. 2008;212(6):845-852.
- KELEHER MR, ZAIDI R, SHAH S, et al. Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192606.
- ISLAM H, HOOD DA, GURD BJ. Looking beyond PGC-1 $\alpha$ : emerging regulators of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis and their activation by dietary compounds. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(1):11-23.
- WANG HT, ZHANG YC, XU MY, et al. Research progresses on PGC-1 $\alpha$ , a key energy metabolic regulator. *Sheng Li Xue Bao*. 2020;72(6):804-816.
- HU G, XU L, MA Y, et al. Chronic exercise provides renal-protective effects with upregulation of fatty acid oxidation in the kidney of high fructose-fed rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(3):F826-F834.
- WEI D, LIAO L, WANG H, et al. Canagliflozin ameliorates obesity by improving mitochondrial function and fatty acid oxidation via PPAR $\alpha$  in vivo and in vitro. *Life Sci*. 2020;247:117414.
- CHUNG N, PARK J, LIM K. The effects of exercise and cold exposure on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle and white adipose tissue. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2017;21(2):39-47.
- DENG H, ZHANG W, RUAN D, et al. The Combination of Aerobic and Resistance Exercise Induces Weight Loss via the PGC-1 $\alpha$ /Irisin/UCP-1 Pathway. *J Biomater Tiss Eng*. 2019;9(10):1388-1394.
- QI X, WANG J. Melatonin improves mitochondrial biogenesis through the AMPK/PGC1 $\alpha$  pathway to attenuate ischemia/reperfusion-induced myocardial damage. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(8):7299-7312.
- 王慧婷, 张若晨, 徐梦怡, 等. 能量代谢关键调控因子 PGC-1 $\alpha$  的研究进展 [J]. *生理学报*, 2020,72(6):804-816.
- DIXON ED, NARDO AD, CLAUDEL T, et al. The Role of Lipid Sensing Nuclear Receptors (PPARs and LXR) and Metabolic Lipases in Obesity, Diabetes and NAFLD. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):645.
- NAIT CP, KHAN SA, HEDEN TD, et al. Lipid Droplet-Derived Monounsaturated Fatty Acids Traffic via PLIN5 to Allosterically Activate SIRT1. *Mol Cell*. 2020; 77(4):810-824.
- BARROSO E, RODRÍGUEZ-CALVO R, SERRANO-MARCO L, et al. The PPAR $\beta$ / $\delta$  activator GW501516 prevents the down-regulation of AMPK caused by a high-fat diet in liver and amplifies the PGC-1 $\alpha$ -Lipin 1-PPAR $\alpha$  pathway leading to increased fatty acid oxidation. *Endocrinology*. 2011;152(5):1848-1859.
- 陈毅. 白藜芦醇通过激活 AMPK-Lipin1 信号通路改善酒精性脂肪肝 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- ARAI T, TANAKA M, GODA N. HIF-1-dependent lipin1 induction prevents excessive lipid accumulation in choline-deficient diet-induced fatty liver. *Sci Rep*. 2018;8(1):14230.
- BOUGARNE N, WEYERS B, DESMET SJ, et al. Molecular Actions of PPAR $\alpha$  in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr Rev*. 2018;39(5):760-802.
- QI ZG, ZHAO X, ZHONG W, et al. Osthole improves glucose and lipid metabolism via modulation of PPAR $\alpha$ / $\gamma$ -mediated target gene expression in liver, adipose tissue, and skeletal muscle in fatty liver rats. *Pharm Biol*. 2016; 54(5):882-888.
- PHUA WWT, WONG MX, LIAO Z, et al. An aPPARent Functional Consequence in Skeletal Muscle Physiology via Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1425.
- TAHRI-JOUTEY M, ANDREOLETTI P, SURAPUREDDI S, et al. Mechanisms Mediating the Regulation of Peroxisomal Fatty Acid Beta-Oxidation by PPAR $\alpha$ . *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8969.
- RUSSELL AP, FEILCHENFELDT J, SCHREIBER S, et al. Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes*. 2003; 52(12):2874-2881.
- WANG TY, WANG XH. Effects of aerobic exercise on PPAR $\alpha$  signaling in diabetes rats and its association with PPAR $\gamma$ . *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2020;36(4):312-317.
- 路瑛丽, 谢敏豪, 冯连世, 等. 高住高练对肥胖大鼠腓肠肌脂肪酸氧化的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2014,33(11):1060-1068.
- 李格, 张纁. 低氧训练诱导 AMPK 对小鼠骨骼肌 PPAR $\alpha$  表达的影响 [J]. *山东体育学院学报*, 2013,29(5):40-46.
- SHARMA S, TAEGTMEYER H, ADROGUE J, et al. Dynamic changes of gene expression in hypoxia-induced right ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(3):H1185-H1192.
- REUE K. The role of lipin 1 in adipogenesis and lipid metabolism. *Novartis Found Symp*. 2007;286:58-68.
- ISHIMOTO K. Lipin 1 in lipid metabolism. *Yakugaku Zasshi*. 2011;131(8): 1189-1194.
- HAUSMAN GJ, BASU U, DU M, et al. Intermuscular and intramuscular adipose tissues: Bad vs. good adipose tissues. *Adipocyte*. 2014; 3(4):242-255.
- FINCK BN, GROPLER MC, CHEN Z, et al. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$  regulatory pathway. *Cell Metab*. 2006; 4(3):199-210.
- PHAN J, REUE K. Lipin, a lipodystrophy and obesity gene. *Cell Metab*. 2005; 1(1):73-83.
- PHAN J, PÉTERFY M, REUE K. Lipin expression preceding peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is critical for adipogenesis in vivo and in vitro. *J Biol Chem*. 2004;279(28):29558-29564.

(责任编辑: GD, ZN, ZJP)