

不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠骨骼肌炎症反应和胰岛素信号途径的影响及机制

张艳¹, 何瑞波², 王庆博¹, 皮亦华¹, 陆春敏¹, 徐传仪¹, 马刚², 彭朋²<https://doi.org/10.12307/2023.055>

投稿日期: 2022-02-07

采用日期: 2022-03-12

修回日期: 2022-05-11

在线日期: 2022-06-02

中图分类号:

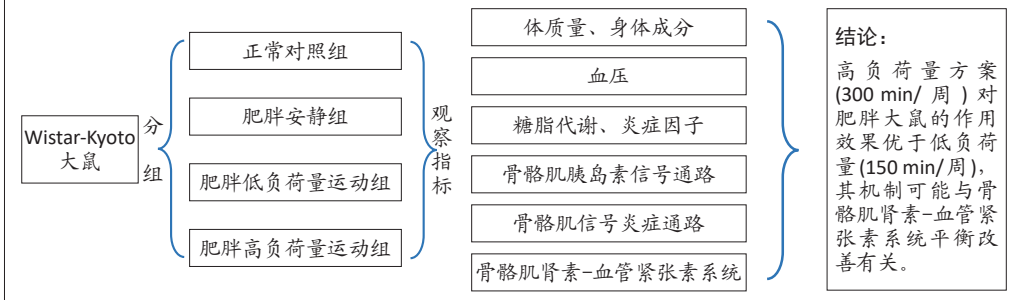
R459.9; R318; R87

文章编号:

2095-4344(2023)08-01237-08

文献标识码: B

文章快速阅读: 不同负荷量有氧运动可影响肥胖大鼠骨骼肌炎症反应和胰岛素信号途径



文题释义:

肾素-血管紧张素系统: 是由一系列肽类激素及相应酶组成的重要体液调节系统, 其主要功能是调节和维持人体血压及水、电解质的平衡, 维持人体内环境的相对稳定。除全身性肾素-血管紧张素系统外, 在心血管、肾脏、脑、骨骼肌等组织中尚存在相对独立的局部肾素-血管紧张素系统, 可通过旁分泌和(或)自分泌方式, 更直接地对相应组织功能进行调节。

有氧运动: 是指全身主要肌群参与的、持续时间较长、以有氧代谢提供运动中所需能量的运动方式, 对改善心血管疾病(高血压、心力衰竭等)、代谢性疾病(肥胖、糖尿病等)等慢性非传染性疾病具有一定疗效。目前美国运动医学会的指南是每周至少 150 min 的中等强度有氧运动, 以优化健康效益。

摘要

背景: 肥胖是血压升高、糖耐量受损和血脂异常等的重要危险因素, 其中骨骼肌肾素-血管紧张素系统稳态失衡可能起关键作用。有氧运动是治疗肥胖的重要非药物手段, 但不同负荷量有氧运动的效果尚未明确。

目的: 对比不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠骨骼肌炎症反应和胰岛素信号途径的影响, 并探讨肾素-血管紧张素系统在其中的可能作用机制。

方法: 30只雄性Wistar-Kyoto大鼠给予高脂饮食20周后随机分为肥胖安静组、肥胖低负荷量运动组及肥胖高负荷量运动组($n=10$), 同时将10只标准饲料喂养大鼠作为正常对照组。肥胖低负荷量运动组、肥胖高负荷量运动组动物分别进行150 min/周和300 min/周有氧运动, 正常对照组和肥胖安静组在鼠笼内安静饲养。12周后检测各组动物体质量、身体成分、血压、糖脂代谢、炎症因子水平, 以及骨骼肌中胰岛素信号、炎症通路和肾素-血管紧张素系统各蛋白分子的表达量。

结果与结论: ①体质量和身体成分: 与肥胖安静组比较, 2个运动组体质量降低($P < 0.05$); 与肥胖低负荷量运动组比较, 肥胖高负荷量运动组腹膜后和附睾脂肪含量下降($P < 0.05$); ②血压: 与肥胖安静组比较, 2个运动组收缩压、舒张压降低($P < 0.05$); ③糖脂代谢和炎症因子: 与肥胖安静组比较, 2个运动组上述生化指标表达量均下降($P < 0.05$); ④骨骼肌胰岛素信号通路: 与肥胖安静组比较, 2个运动组磷酸化蛋白激酶B、葡萄糖转运蛋白4表达量升高($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组蛋白酪氨酸磷酸酶1B表达量降低($P < 0.05$); ⑤骨骼肌炎症通路: 与肥胖安静组比较, 2个运动组磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α 表达量降低($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组白细胞介素6表达量降低($P < 0.05$); 与肥胖低负荷量运动组比较, 肥胖高负荷量运动组磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α 表达量降低($P < 0.05$); ⑥骨骼肌肾素-血管紧张素系统轴: 与肥胖安静组比较, 肥胖高负荷量运动组血管紧张素II 1型受体、Mas受体蛋白表达量以及血管紧张素转换酶/血管紧张素转换酶2比值和血管紧张素II 1型受体/Mas受体比值下降($P < 0.05$); ⑦上述结果提示不同负荷量有氧运动均可改善肥胖大鼠身体成分、糖脂代谢和血压水平, 改善骨骼肌胰岛素信号通路并降低炎症反应, 但高负荷量方案(300 min/周)的效果优于低负荷量(150 min/周), 其机制可能与高负荷量有氧运动诱导骨骼肌肾素-血管紧张素系统平衡由血管紧张素转换酶/血管紧张素II 1型受体轴向血管紧张素转换酶2/Mas受体轴转变有关。

关键词: 肥胖; 有氧运动; 负荷量; 骨骼肌; 肾素-血管紧张素系统; 胰岛素抵抗

缩略语: 肾素-血管紧张素系统: renin-angiotensin system, RAS

Effects of aerobic exercises with different load volumes on inflammatory response and insulin signaling pathway of skeletal muscle in obese rats

Zhang Yan¹, He Ruibo², Wang Qingbo¹, Pi Yihua¹, Lu Chunmin¹, Xu Chuanyi¹, Ma Gang², Peng Peng²

¹Department of Physical Education, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; ²Department of Health Service, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China

¹广西中医药大学体育部, 广西壮族自治区南宁市 530021; ²中国人民武装警察部队后勤学院卫生勤务系军事训练医学教研室, 天津市 300309
第一作者: 张艳, 女, 1975年生, 广西壮族自治区合浦县人, 2011年北京体育大学毕业, 硕士, 副教授, 主要从事运动康复方面的研究。

通讯作者: 彭朋, 博士, 讲师, 中国人民武装警察部队后勤学院卫生勤务系军事训练医学教研室, 天津市 300309

<https://orcid.org/0000-0002-2937-9005> (张艳)

基金资助: 天津市自然科学基金项目(17JCYBJC27400), 项目负责人: 彭朋; 中国人民武装警察部队后勤学院基础科研项目(WHY202107), 项目负责人: 彭朋

引用本文: 张艳, 何瑞波, 王庆博, 皮亦华, 陆春敏, 徐传仪, 马刚, 彭朋. 不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠骨骼肌炎症反应和胰岛素信号途径的影响及机制[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(8):1237-1244.



Zhang Yan, Master, Associate professor, Department of Physical Education, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Corresponding author: Peng Peng, MD, Lecturer, Department of Health Service, Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309, China

Abstract

BACKGROUND: Obesity is an important risk factor for elevated blood pressure, impaired glucose tolerance and dyslipidemia, in which imbalance in skeletal muscle renin-angiotensin system homeostasis may play a key role. Aerobic exercise is an important non-drug treatment for obesity, but the effects of aerobic exercises with different volumes are not been clarified.

OBJECTIVE: To compare the effects of different load volumes of aerobic exercises on inflammatory responses and insulin signaling pathways of the skeletal muscle in obese rats and to explore the possible mechanism of the renin-angiotensin system.

METHODS: Thirty Wistar-Kyoto rats were fed with high-fat diet. After 20 weeks, they were randomly divided into obese sedentary group, obese low-volume exercise group or obese high-volume exercise group. In the meantime, another 10 rats fed with standard chow were selected as the normal control group. Animals in the obese low- and high-volume exercise groups were subjected to aerobic exercise, 150 and 300 minutes per week, respectively; those in the normal control group and obese sedentary group were caged quietly. After 12 weeks, body mass, body composition, blood pressure, glucose and lipid metabolism, inflammatory factor levels, and the expression of insulin signaling, inflammatory pathway and renin-angiotensin system axis protein molecules in the skeletal muscle were detected.

RESULTS AND CONCLUSION: Body mass and body composition: compared with the obese sedentary group, body mass decreased significantly in the obese low- and high-volume exercise groups ($P < 0.05$). Compared with the obese low-volume exercise group, retroperitoneal and epididymal fat mass decreased significantly in the obese high-volume exercise group ($P < 0.05$). Blood pressure: compared with the obese sedentary group, systolic and diastolic blood pressure decreased significantly in the obese low- and high-volume exercise groups ($P < 0.05$). Glucose and lipid metabolism and inflammatory factors: compared with the obese sedentary group, contents of the above biochemical indexes decreased significantly in the obese low- and high-volume exercise groups ($P < 0.05$). Skeletal muscle insulin signal pathway: compared with the obese sedentary group, the protein expressions of phosphorylated protein kinase B and glucose transporter 4 increased significantly in the obese low- and high-volume exercise groups ($P < 0.05$), while the protein expression of protein tyrosine phosphatase 1B decreased significantly in the obese high-volume exercise group ($P < 0.05$). Skeletal muscle inflammation pathway: compared with the obese sedentary group, the protein expression of phosphorylated inhibitor α of nuclear factor κ B decreased significantly in the obese low- and high-volume exercise groups ($P < 0.05$), and the protein expression of interleukin-6 decreased significantly in the obese high-volume exercise group ($P < 0.05$); compared with the obese low-volume exercise group, the protein expression of phosphorylated inhibitor α of nuclear factor κ B decreased significantly in the obese high-volume exercise group ($P < 0.05$). Renin-angiotensin system axis of the skeletal muscle: compared with the obese sedentary group, the expression of angiotensin II type 1 receptor and Mas receptor proteins, as well as the ratio of angiotensin-converting enzyme/angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin II type 1 receptor/Mas receptor decreased significantly in the obese high-volume exercise group ($P < 0.05$). To conclude, aerobic exercise with different load volumes can improve body composition, glucose and lipid metabolism and blood pressure, ameliorate skeletal muscle insulin signaling pathway, and relieve inflammatory response in obese rats. However, the effect of high load volume protocol (300 minutes per week) is better than that of low load volume (150 minutes per week) and the mechanism may be related to the transition of skeletal muscle renin-angiotensin system balance from angiotensin-converting enzyme/angiotensin II type 1 receptor axis to angiotensin-converting enzyme 2/Mas receptor axis induced by high-volume aerobic exercises.

Key words: obesity; aerobic exercise; load volume; skeletal muscle; renin-angiotensin system; insulin resistance

Funding: the Natural Science Foundation of Tianjin, No. 17JCYBJC27400 (to PP); the Basic Research Project of Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, No. WHY202107 (to PP)

How to cite this article: ZHANG Y, HE RB, WANG QB, PI YH, LU CM, XU CY, MA G, PENG P. Effects of aerobic exercises with different load volumes on inflammatory response and insulin signaling pathway of skeletal muscle in obese rats. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(8):1237-1244.

0 引言 Introduction

肥胖是血压升高、糖耐量受损和血脂异常等的重要危险因素,可显著增加患心血管疾病和糖尿病的风险^[1-2]。研究证实,胰岛素抵抗是2型糖尿病发病机制的中心环节,由于胰岛素介导的葡萄糖代谢主要发生在骨骼肌(占75%~95%),因此骨骼肌功能障碍(损伤或萎缩)是胰岛素抵抗的主要原因^[3]。有报道称,肥胖可导致骨骼肌胰岛素抵抗,因此各种改变胰岛素信号转导的因素可加速2型糖尿病的进展^[4]。

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是人体内重要的体液调节系统,对维持血压和水电解质平衡等内环境稳态起关键作用^[5]。最近的研究表明,RAS在维持骨骼肌生理功能中同样扮演重要角色^[6],该系统是由不同的激素轴构成并以相互制衡的方式运行。实验表明,在肥胖和高血压中,由血管紧张素转换酶、血管紧张素II和血管紧张素II 1型受体组成的RAS轴(经典轴)过度激活^[7]。血管紧张素转换酶催化血管紧张素I转变为血管紧张素II,后者通过与血管紧张素II 1型受体结合而发挥生物学效应,如激活炎症通路、产生活性氧、引起胰岛素信号转导功能受损等,最终导致骨骼肌功能异常^[5]。最近的研究发现了RAS的新成员,即由血管紧张素转换酶2、血管紧张素(1-7)和Mas受

体构成的RAS轴(反调控轴)^[8]。血管紧张素转换酶2作为血管紧张素转换酶的同源物降解血管紧张素II形成血管紧张素(1-7),血管紧张素(1-7)与Mas受体结合,激活下游信号通路并负向调节血管紧张素转换酶/血管紧张素II/血管紧张素II 1型受体轴,其主要生物学功能为拮抗后者的不良影响,具有抗炎和改善骨骼肌胰岛素敏感性等有益作用^[9]。

动物实验和临床研究表明,规律体力活动可减轻骨骼肌局部炎症,减轻胰岛素抵抗,增加线粒体容量,促进毛细血管生成,改善组织血供以及氧利用^[10-11]。针对心力衰竭模型的研究发现,有氧运动能够改善骨骼肌RAS稳态,这可能是运动抑制心力衰竭时骨骼肌萎缩的重要机制^[12]。目前体育锻炼的指南是每周至少150 min的中等强度有氧运动,以优化健康效益^[13]。虽然上述建议能够改善心血管危险因素并降低全因死亡率^[14],但该运动负荷量对于持续的体质量控制仍存争议^[15],尚未达成共识;同时,不同运动负荷量对骨骼肌RAS的作用及机制尚不清楚。

因而,此次研究旨在观察不同负荷量有氧运动对高脂饮食诱导的肥胖大鼠骨骼肌炎症反应和胰岛素信号途径的影响,并探讨RAS轴(经典轴和反调控轴)在其间的可能作用机制。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验，组间比较采用单因素方差分析，多重比较使用 LSD 检验。

1.2 时间及地点 实验于 2020 年 7–12 月在武警后勤学院军事训练医学教研室运动生理实验室完成。

1.3 材料 40 只 6 周龄雄性 Wistar-Kyoto 大鼠，体质量 180–200 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，许可证号：SCXK(京)2018-0027。大鼠饲养环境：12 h : 12 h 明暗周期，温度 (24±2) °C，湿度 (60±5)%，分笼饲养，自由进食水。大鼠给予标准饲料 (n=10) 或高脂饮食 (n=30) 喂养 32 周。标准饲料饮食含 23% 的蛋白质、71% 的碳水化合物、6% 的脂肪和 1.3% 的氯化钠，热量为 17.9 kJ/kg；高脂饮食含 14% 的蛋白质、56% 的碳水化合物、30% 的脂肪及 0.5% 的氯化钠，热量为 23 kJ/kg。高脂饮食中的主要脂肪来源是饱和脂肪 (猪油)^[16]。

正常对照组 (n=10) 在整个实验过程中安静饲养并进食标准饲料。饲喂高脂饲料的大鼠在喂养 20 周后按随机数字表法分为 3 组并进行 12 周干预，分别为肥胖安静组 (n=10)、肥胖低负荷量运动组 (n=10) 和肥胖高负荷量运动组 (n=10)，其中肥胖安静组整个实验过程中安静饲养并喂饲高脂饮食，肥胖低负荷量运动组在喂饲高脂饮食同时进行 150 min/ 周的有氧运动，肥胖高负荷量运动组在喂饲高脂饮食同时进行 300 min/ 周的有氧运动。

实验方案经广西中医药大学伦理委员会审查和批准，批准号：GUTCM 2020-0015。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。实验动物在麻醉下进行所有的手术，并尽一切努力最大限度地减少其疼痛、痛苦和死亡。

1.4 方法

1.4.1 运动方案 所有大鼠先进行 5 d 适应性跑台训练，方案为：强度 10–15 m/min，坡度 0°，时间为 20–30 min/d。随后按照课题组建立的递增负荷跑台运动实验测定动物最大跑速^[17-18]：起始负荷为 5 m/min，每 2 min 增加 1.5 m/min (坡度始终为 0°)，直至力竭。力竭判定标准为：大鼠跑台姿势由蹬地式变为伏地式，滞留于跑道末端不能继续跑动超过 5 s，且毛刷驱赶无效。记录最后一级负荷对应的跑速即为最大跑速，同时记录力竭时间和最大距离。递增负荷运动实验在训练前 (第 20 周) 和末次训练后 (第 32 周) 测定。

从第 21 周开始，2 个运动组进行中等强度 (60% 最大跑速)、坡度 0°、5 次/周 (周六和周日休息)、共 12 周的跑台有氧运动。肥胖低负荷量运动组每次训练 30 min，肥胖高负荷量运动组每次训练 60 min。分别于第 4、8 周重新测定最大跑速以及时调整训练强度^[17]。

1.4.2 身体成分测定 末次训练后禁食 8 h，0.3% 戊巴比妥钠 35 mg/kg 腹腔麻醉 (江苏恒瑞医药有限公司)，采用双能 X 射线吸收法 (GE Lunar iDXA ME，美国) 评估动物的身体成分，包括全身、躯干和下肢脂肪含量和瘦体质量。

组织工程实验动物造模过程中的相关问题

造模目的 探讨不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠骨骼肌炎症反应和胰岛素信号途径的影响并探讨肾素-血管紧张素系统在其间的可能作用机制

选择动物的条件 6 周龄雄性 Wistar-Kyoto 大鼠，体质量 180–200 g

模型与所研究疾病的关系 肥胖是由于能量摄入过多而导致体内脂肪过度积聚的病理状态，通常采用高脂或高糖饮食建立饮食诱导性肥胖模型

动物来源及品系 雌性 Wistar-Kyoto 大鼠，购自北京维通利华实验动物技术有限公司

造模技术描述 通过高脂饮食喂养 20 周进行肥胖造模，高脂饮食含 14% 的蛋白质、56% 的碳水化合物、30% 的脂肪及 0.5% 的氯化钠，热量为 23 kJ/kg，其中脂肪主要来源是饱和脂肪 (猪油)

动物数量及分组方法 40 只雄性 Wistar-Kyoto 大鼠，标准饲料 (n=10) 或高脂饮食 (n=30) 喂养 32 周。标准饲料喂养大鼠为正常对照组 (n=10)，高脂饮食大鼠在喂养 20 周后随机分为 3 组并进行 12 周干预：即肥胖安静组 (n=10)、肥胖低负荷量运动组 (n=10) 和肥胖高负荷量运动组 (n=10)

造模成功评价指标 模型组平均体质量大于对照组的 20%，同时全身脂肪含量增加，空腹血糖、血浆三酰甘油和总胆固醇水平升高

造模后观察指标 造模后的观察指标包括体质量、身体成分、血压、糖脂代谢、炎症因子以及骨骼肌中胰岛素信号、炎症通路和肾素-血管紧张素系统各蛋白分子表达量

造模后动物处理 正常对照组整个实验过程中安静饲养并进食标准饲料，肥胖安静组安静饲养并喂饲高脂饮食，肥胖低负荷量运动组在喂饲高脂饮食同时进行 150 min/ 周的有氧运动，肥胖高负荷量运动组在喂饲高脂饮食同时进行 300 min/ 周的有氧运动

伦理委员会批准 实验已通过广西中医药大学伦理委员会审查和批准，批准号：GUTCM 2020-0015，实验过程中对动物处置符合动物伦理学要求

1.4.3 尾动脉血压测定 训练前以及末次训练后 48 h，采用智能无创血压测量仪 (BP-2000，日本) 测定尾动脉血压。大鼠处于清醒、安静状态下，尾部加温后将传感器置于尾根部自动测量血压，重复 3 次，取均值。测量指标包括收缩压和舒张压。

1.4.4 组织取材 尾动脉血压测定后禁食 8 h，0.3% 戊巴比妥钠 150 mg/kg 腹腔注射深度麻醉大鼠。心脏穿刺收集血液 4 mL，室温下离心 (3 000 r/min，15 min) 分离血浆，-20 °C 低温冰箱冻存待测生化指标。大鼠完全放血后剥离股四头肌 (保证肌肉内的无血状态)，冷生理盐水洗涤，滤纸吸干水分后用锡纸包裹投入液氮中，取出后迅速转入 -80 °C 低温冰箱冻存待测蛋白表达量。分离腹膜后脂肪 (附着在后腹腔、肾脏周围和输尿管壶腹部的脂肪) 和附睾脂肪并称质量。

1.4.5 ELISA 法测定血浆生化指标 空腹血糖、血浆三酰甘油和总胆固醇水平用自动分光光度计 (HACH DR2700，美国) 以比色法测定，血浆胰岛素含量、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 用全自动酶标仪 (BIO-RAD iMark，美国) 以 ELISA 法测定，试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。采用稳态评估模型计算胰岛素抵抗指数，即胰岛素抵抗指数 = 空腹血糖 (mmol/L) × 血浆胰岛素 (mIU/L) ÷ 22.5^[19]。

1.4.6 Western Blot 法测定蛋白表达水平 采用 Western Blot 法检测股四头肌血管紧张素转换酶 (1 : 1 000)、血管紧张

素转换酶 2(1 : 1 000)、血管紧张素 II 1 型受体 (1 : 500)、Mas 受体 (1 : 500)、肿瘤坏死因子 α (1 : 2 000)、白细胞介素 6(1 : 2 000)、磷酸化核因子 κ B 抑制蛋白 α (核因子 κ B 抑制蛋白是核因子 κ B 的抑制性亚单位)(1 : 500)、磷酸化蛋白激酶 B(1 : 1 000)、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(1 : 1 000) 和葡萄糖转运蛋白 4(1 : 2 000) 表达量。在含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的匀浆缓冲液中提取总骨骼肌蛋白, 用考马斯亮蓝法测定总蛋白浓度。取 100 μ g 蛋白样品在垂直电泳仪上经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离, 随后转移至聚偏氟乙烯膜上。4 $^{\circ}$ C 一抗静置孵育过夜, 二抗 (1 : 5 000) 室温孵育 1 h。充分洗涤后, 增强化学发光成像, 扫描各条带灰度值, 内参蛋白为 Cyclophilin(1 : 2 000) 或 β -actin(1 : 2 000), 将目的蛋白灰度值与 Cyclophilin 或 β -actin 的比值作为相对表达量, 计算各组各蛋白相对表达量与正常对照组的比值作为相对表达率。

1.5 主要观察指标 ①食物摄入量、血压(尾套法); ②体质量和身体成分(双能 X 射线吸收法); ③运动能力(递增负荷跑台运动实验); ④血浆生化参数(比色酶法测定空腹血糖、血浆三酰甘油和总胆固醇水平, ELISA 法测定血浆胰岛素、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平, 采用稳态评估模型计算胰岛素抵抗指数); ⑤ Western Blot 法检测骨骼肌 RAS 轴、胰岛素信号途径、炎症信号途径相关蛋白表达量。

1.6 统计学分析 文章统计学方法已经通过广西中医药大学生物统计学专家审核。使用 SPSS 20.0 软件包对数据进行统计学处理与分析。所有数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。各指标组间比较采用单因素方差分析, 使用 LSD 检验进行 post hoc 比较, 同组实验前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 实验实施过程中, 肥胖安静组大鼠死亡 1 只, 肥胖高负荷量运动组有 1 只拒跑, 因此最终纳入统计的样本量 $n=38$, 各组数量分别为: 正常对照组 10 只, 肥胖安静组 9 只, 肥胖低负荷量运动组 10 只, 肥胖高负荷量运动组 9 只。

2.2 食物摄入量、体质量、身体成分和血压 见表 1。

食物摄入量: 各组食物摄入量比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。

体质量: 训练前, 各组体质量比较无显著性意义 ($P > 0.05$); 训练后, 各组体质量均较训练前增加 ($P < 0.05$), 肥胖安静组体质量高于正常对照组 ($P < 0.05$), 2 个运动组体质量低于肥胖安静组 ($P < 0.05$)。

瘦体质量: 与正常对照组比较, 肥胖安静组和肥胖低负荷量运动组全身、躯干和下肢瘦体质量下降 ($P < 0.05$); 与肥胖安静组比较, 肥胖低负荷量运动组躯干和下肢瘦体质量增加 ($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组全身、躯干和下肢瘦体质量增加 ($P < 0.05$)。

表 1 | 各组大鼠食物摄入量、体质量、身体成分和血压比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 1 | Comparison of food intake, body mass, body composition, and blood pressure of rats between groups

变量	正常对照组 (n=10)	肥胖安静组 (n=9)	肥胖低负荷量运动组 (n=10)	肥胖高负荷量运动组 (n=9)
食物摄入量 (g/d)	14.7 \pm 2.1	15.4 \pm 2.6	14.1 \pm 2.9	13.8 \pm 3.1
体质量 (g)				
训练前	212.5 \pm 14.6	209.2 \pm 16.3	206.1 \pm 18.2	205.3 \pm 15.5
训练后	511.6 \pm 32.8	577.1 \pm 49.0 ^a	495.7 \pm 41.0 ^b	487.9 \pm 51.2 ^b
瘦体质量				
全身 (%)	65.6 \pm 7.8	36.7 \pm 6.7 ^a	44.5 \pm 8.0 ^a	50.5 \pm 6.6 ^b
躯干 (%)	67.1 \pm 5.9	33.9 \pm 6.0 ^a	51.8 \pm 7.7 ^{ab}	56.2 \pm 5.8 ^b
下肢 (%)	58.3 \pm 6.9	30.2 \pm 5.8 ^a	46.4 \pm 6.8 ^{ab}	51.5 \pm 7.0 ^b
脂肪含量				
全身 (%)	34.4 \pm 4.1	63.0 \pm 6.2 ^a	55.2 \pm 6.8 ^{ab}	49.1 \pm 5.5 ^b
躯干 (%)	32.1 \pm 5.7	65.2 \pm 7.0 ^a	46.7 \pm 6.4 ^{ab}	43.3 \pm 7.2 ^b
下肢 (%)	40.1 \pm 6.2	68.3 \pm 7.8 ^a	51.1 \pm 8.3 ^{ab}	46.6 \pm 7.9 ^b
腹膜后 (g/g)	2.3 \pm 0.4	5.7 \pm 0.8 ^a	5.0 \pm 0.9 ^a	3.3 \pm 0.7 ^{bc}
附睾 (g/g)	1.6 \pm 0.5	2.7 \pm 0.6 ^a	2.5 \pm 0.6 ^a	1.7 \pm 0.3 ^{bc}
收缩压 (mmHg)				
训练前	132.1 \pm 6.6	155.3 \pm 6.0 ^a	147.6 \pm 7.2 ^a	151.2 \pm 8.1 ^a
训练后	135.8 \pm 7.1	167.1 \pm 7.5 ^a	131.1 \pm 6.7 ^b	127.2 \pm 7.9 ^{ab}
舒张压 (mmHg)				
训练前	82.3 \pm 4.1	108.6 \pm 5.6 ^a	105.1 \pm 5.3 ^a	102.6 \pm 6.0 ^a
训练后	86.7 \pm 5.0	115.3 \pm 6.2 ^a	83.4 \pm 5.9 ^b	80.2 \pm 5.5 ^{ab}

表注: 与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与肥胖安静组比较, ^b $P < 0.05$; 与肥胖低负荷量运动组比较, ^c $P < 0.05$

脂肪含量: 与正常对照组比较, 肥胖安静组和肥胖低负荷量运动组全身、躯干、下肢、腹膜后和附睾脂肪含量升高 ($P < 0.05$); 与肥胖安静组比较, 肥胖低负荷量运动组全身、躯干和下肢脂肪含量下降 ($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组全身以及各部位脂肪含量均降低 ($P < 0.05$); 与肥胖低负荷量运动组比较, 肥胖高负荷量运动组腹膜后和附睾脂肪含量下降 ($P < 0.05$)。

血压: 训练前组间比较, 肥胖安静组、肥胖低负荷量运动组和肥胖高负荷量运动组收缩压、舒张压均高于正常对照组 ($P < 0.05$); 训练后组内比较, 肥胖安静组收缩压、舒张压高于训练前 ($P < 0.05$), 2 个运动组收缩压、舒张压均低于训练前 ($P < 0.05$); 训练后组间比较, 肥胖安静组收缩压、舒张压高于正常对照组 ($P < 0.05$), 2 个运动组收缩压、舒张压低于肥胖安静组 ($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组收缩压、舒张压低于正常对照组 ($P < 0.05$)。

2.3 血浆生化参数 与正常对照组比较, 肥胖安静组血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数、总胆固醇、三酰甘油和白细胞介素 6 水平升高 ($P < 0.05$); 与肥胖安静组比较, 2 个运动组血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数、三酰甘油、总胆固醇和白细胞介素 6 水平下降 ($P < 0.05$), 2 个运动组间各生化参数比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 肿瘤坏死因子 α 表达在各组间比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.4 骨骼肌蛋白表达量

胰岛素信号途径: 与正常对照组比较, 肥胖安静组磷酸化蛋白激酶 B 和葡萄糖转运蛋白 4 表达量降低 ($P < 0.05$), 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 蛋白表达量升高 ($P < 0.05$); 与肥胖安静组比较, 2 个运动组磷酸化蛋白激酶 B、葡萄糖转运蛋白 4 蛋白表达量升高 ($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 蛋白表达量降低 ($P < 0.05$)。各蛋白电泳图及数据见图 1, 2。

表 2 | 各组大鼠血浆生化参数比较 (x̄±s)

Table 2 | Comparison of rat plasma biochemical parameters between groups

变量	正常对照组 (n=10)	肥胖安静组 (n=9)	肥胖低负荷量运动组 (n=10)	肥胖高负荷量运动组 (n=9)
血糖 (mmol/L)	5.0±1.1	6.9±1.3 ^a	5.2±1.4 ^b	5.1±1.3 ^b
胰岛素 (mIU/L)	26.5±4.5	44.6±6.9 ^a	30.2±5.1 ^b	31.2±5.8 ^b
胰岛素抵抗指数	6.4±1.5	11.2±2.2 ^a	7.4±1.6 ^b	6.9±2.1 ^b
总胆固醇 (mmol/L)	1.0±0.3	1.3±0.3 ^a	1.0±0.2 ^b	0.9±0.3 ^b
三酰甘油 (mmol/L)	0.6±0.1	1.0±0.2 ^a	0.7±0.7 ^b	0.6±0.2 ^b
白细胞介素 6 (ng/L)	105.6±41.7	327.4±127.0 ^a	109.6±47.7 ^b	91.2±46.9 ^b
肿瘤坏死因子 α (ng/L)	4.1±2.2	9.1±4.3	6.8±3.8	5.8±3.1

表注: 与正常对照组比较, ^aP < 0.05; 与肥胖安静组比较, ^bP < 0.05

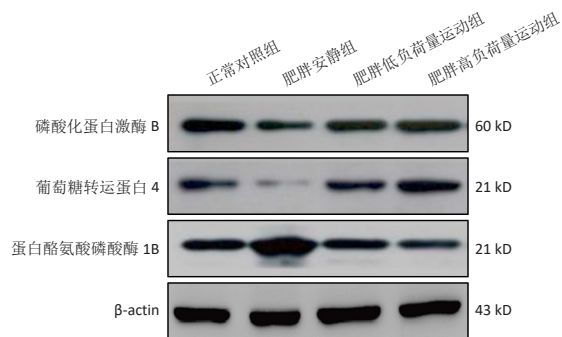
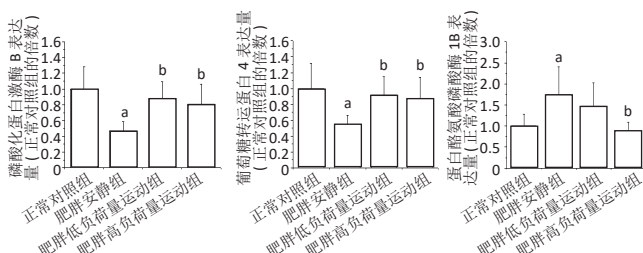


图 1 | 大鼠骨骼肌胰岛素信号途径各蛋白电泳图

Figure 1 | Electropherogram of each protein of insulin signaling pathway in rat skeletal muscle



图注: 与正常对照组比较, ^aP < 0.05; 与肥胖安静组比较, ^bP < 0.05

图 2 | 各组大鼠骨骼肌磷酸化蛋白激酶 B、葡萄糖转运蛋白 4、蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 蛋白表达量比较

Figure 2 | Expression of phosphorylated protein kinase B, glucose transporter 4 and protein tyrosine phosphatase 1B protein in rat skeletal muscle

炎症信号途径: 与正常对照组比较, 肥胖安静组磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α、白细胞介素 6 蛋白表达量升高 ($P < 0.05$); 与肥胖安静组比较, 2 个运动组磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α 表达量降低 ($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组白细胞介素 6 蛋白表达量降低 ($P < 0.05$); 与肥胖低负荷量运动组比较, 肥胖高负荷量运动组磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α 表达量降低 ($P < 0.05$); 肿瘤坏死因子 α 在各组间比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。各蛋白电泳图及数据见图 3, 4。

RAS 轴: 血管紧张素转换酶在各组间比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 与正常对照组比较, 肥胖安静组血管紧张素 II 1 型受体蛋白表达量以及血管紧张素转换酶 / 血管紧张素转换酶 2 比值和血管紧张素 II 1 型受体 / Mas 受体比值升高 ($P < 0.05$), 血管紧张素转换酶 2、Mas 受体蛋白表达量降低 ($P < 0.05$); 与肥胖安静组比较, 肥胖高负荷量运动组血管紧张素 II 1 型受体蛋白表达量以及血管紧张素转换酶 / 血管紧张素

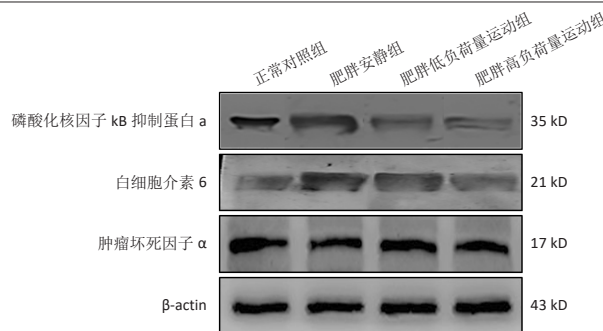
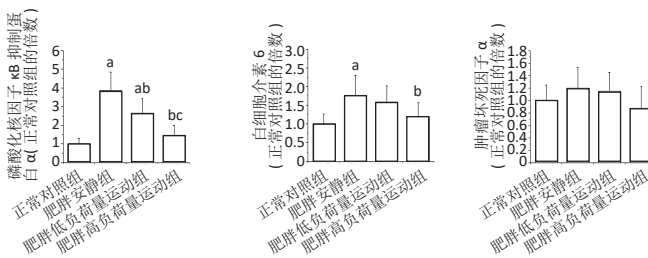


图 3 | 大鼠骨骼肌炎症信号途径各蛋白电泳图

Figure 3 | Electropherogram of each protein of inflammatory signaling pathway in rat skeletal muscle



图注: 与正常对照组比较, ^aP < 0.05; 与肥胖安静组比较, ^bP < 0.05; 与肥胖低负荷量运动组比较, ^cP < 0.05

图 4 | 各组大鼠骨骼肌磷酸化核因子 κB 抑制蛋白 α、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 蛋白表达量比较

Figure 4 | Expression of phosphorylated inhibitor α of nuclear factor κB, interleukin-6 and tumor necrosis factor-α protein in rat skeletal muscle

转换酶 2 比值和血管紧张素 II 1 型受体 / Mas 受体比值下降, Mas 受体蛋白表达量升高 ($P < 0.05$)。各蛋白电泳图及数据见图 5, 6。

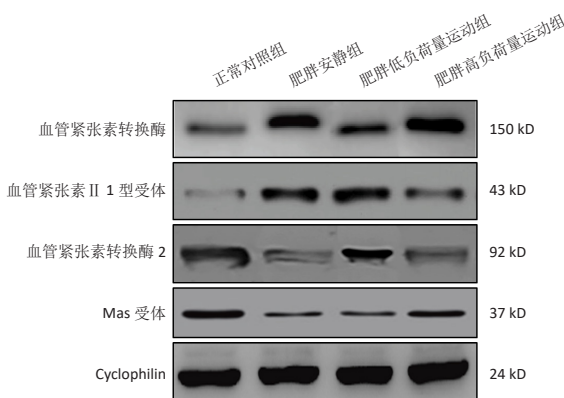
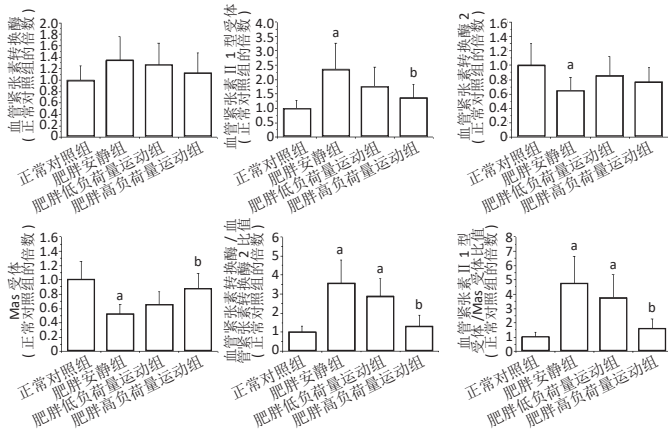


图 5 | 大鼠骨骼肌肾素 - 血管紧张素系统轴各蛋白电泳图

Figure 5 | Electropherogram of each protein of renin-angiotensin system axis in rat skeletal muscle

2.5 运动能力参数 训练前各组力竭时间、最大跑速和最大距离比较差异均无显著性意义 ($P > 0.05$); 训练后, 与训练前比较, 肥胖安静组力竭时间、最大跑速和最大距离下降 ($P < 0.05$), 2 个运动组力竭时间、最大跑速和最大距离升高 ($P < 0.05$); 训练后, 组间比较, 肥胖安静组力竭时间、最大跑速和最大距离低于正常对照组 ($P < 0.05$), 2 个运动组力竭时间、最大跑速和最大距离高于肥胖安静和正常对照组 ($P < 0.05$), 肥胖高负荷量运动组力竭时间、最大跑速和最大距离高于肥胖低负荷量运动组 ($P < 0.05$), 见表 3。



图注：与正常对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与肥胖安静组比较，^b $P < 0.05$

图6 | 各组大鼠骨骼肌血管紧张素转换酶、血管紧张素 II 1型受体、血管紧张素转换酶 2、Mas 受体蛋白表达量比较

Figure 6 | Expression of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor, angiotensin-converting enzyme 2 and Mas receptor protein in rat skeletal muscle

表3 | 各组大鼠运动能力参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 | Comparison of exercise performance parameters of rats between groups

变量	正常对照组 (n=10)	肥胖安静组 (n=9)	肥胖低负荷运动组 (n=10)	肥胖高负荷运动组 (n=9)
力竭时间 (min)				
训练前	19.3±2.8	17.5±3.2	18.3±2.6	17.8±3.0
训练后	18.9±3.0	12.5±2.8 ^d	25.8±3.9 ^{ab}	31.1±4.0 ^{abc}
最大跑速 (m/min)				
训练前	28.2±4.1	25.8±4.6	28.6±5.0	27.9±4.7
训练后	26.7±4.3	19.7±3.8 ^a	32.7±4.4 ^{ab}	38.9±4.6 ^{abc}
最大距离 (m)				
训练前	383.5±58.9	347.6±62.8	375.4±71.1	369.5±59.0
训练后	367.8±62.8	253.0±51.1 ^a	546.8±87.2 ^{ab}	675.2±104.3 ^{abc}

表注：与正常对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与肥胖安静组比较，^b $P < 0.05$ ；与肥胖低负荷运动组比较，^c $P < 0.05$

3 讨论 Discussion

此次研究的主要发现是，12周高负荷量运动抑制高脂饮食诱导的肥胖大鼠体重增加，改善身体成分和糖脂代谢，提高胰岛素敏感性，降低血压水平，改善骨骼肌胰岛素信号并降低炎症反应，提升运动能力，促使骨骼肌RAS平衡由血管紧张素转换酶/血管紧张素 II 1型受体轴向血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴转变。另一方面，低负荷量运动的作用效果不及高负荷量，同时对骨骼肌RAS并无影响。多项研究均表明，体力活动的健康效应与RAS有关。先前的研究表明，游泳训练增加自发性高血压大鼠左心室血管紧张素(1-7)含量，上调左心室和主动脉Mas受体表达，进而改善心血管重塑^[20-21]。此次研究的创新之处在于以骨骼肌为靶点，对比不同负荷量有氧运动的效果，结果证实，高负荷量运动(300 min/周)而非低负荷量(150 min/周)促使骨骼肌RAS平衡血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴偏移，从而发挥对高脂饮食诱导肥胖大鼠模型的保护作用。

3.1 不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠身体成分和血压的影响
此次研究结果显示，高脂饮食导致大鼠发生肥胖，表现为体

脂百分比和身体各部位(躯干、下肢、腹膜后、附睾)脂肪含量增加，瘦体质量下降。实验后与肥胖安静组比较，2个运动组大鼠体质量均下降。在考量运动减肥效果时，除体质量外，身体成分分布的变化更具意义^[22-23]。与肥胖安静组比较，肥胖高负荷量运动组体脂百分比以及各部位脂肪含量下降、瘦体质量增加，且所有身体成分参数均恢复至正常水平(即与正常对照组无统计学差异)；肥胖低负荷量运动组躯干和下肢瘦体质量增加，但仍低于正常对照组，体脂百分比以及躯干和下肢脂肪含量降低，但仍高于正常对照组，而全身瘦体质量以及腹膜后和附睾脂肪含量无显著性变化。上述结果说明，虽然不同负荷量运动的减重效果基本一致，但高负荷量运动对于身体成分的作用明显优于低负荷量。可能的解释是，与低负荷量相比，高负荷量运动需要氧化更多的脂肪来提供能量，从而建立身体能量负平衡状态^[24]。减少脂肪含量是运动训练改善肥胖及其并发症的潜在生理机制^[25]。运动期间脂肪动员增加，即储存于脂肪细胞中的三酰甘油被脂肪酶逐步水解为游离脂肪酸及甘油，并通过血循环运送至肌肉组织氧化利用，进而减少脂肪积累以及脂毒性(lipototoxicity)^[26]。脂毒性是非脂肪组织(肝脏、肌肉、心脏、胰腺和血管等)细胞中脂质的过量积累超过了脂质储存的能力，导致细胞功能障碍^[27]。BAEK等^[28]的研究发现，运动能够减少高脂饮食诱导的肌肉脂质积累。结合此次研究结果推测，运动尤其是高负荷量运动在改善脂毒性方面具有显著效果。

业已证实，高脂饮食和肥胖会导致血管紧张素转换酶/血管紧张素 II 1型受体轴过度激活，继之引发血管收缩反应，导致血压升高^[29-30]。此次研究中肥胖安静组表现出收缩压和舒张压升高，而2个运动组血压水平均降低，表明不同负荷量有氧运动均可对高脂饮食诱导的血管紧张素转换酶/血管紧张素 II 1型受体轴激活产生保护效应。研究发现，体育锻炼具有重要的心脏保护作用，能够抑制高血压大鼠心血管重塑，其机制与促进心脏血管紧张素(1-7)和Mas受体表达有关^[31-32]，这与此次研究针对骨骼肌组织的结果相一致。需要强调的是，肥胖低负荷量运动组收缩压和舒张压均低于正常对照组，而肥胖低负荷量运动组血压水平则与正常对照组差异无显著性意义，表明高负荷量运动在血压控制方面的效果优于低负荷量运动。

3.2 不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠骨骼肌胰岛素信号途径的影响
为研究不同负荷量运动对肥胖模型骨骼肌RAS轴的影响，作者评估了血管紧张素转换酶/血管紧张素 II 1型受体和血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴各蛋白表达量的变化，结果发现，肥胖安静组血管紧张素 II 1型受体蛋白表达上调，血管紧张素转换酶蛋白表达具有升高趋势(但与正常对照组比较差异无显著性意义)。已证实，血管紧张素 II 通过血管紧张素 II 1型受体发挥生物学作用，如介导氧化应激以及炎症反应，进而导致骨骼肌中胰岛素信号传导功能障碍^[33]。此次研究发现，肥胖安静组出现空腹血糖升高、高胰岛素血症、胰岛素抵抗以及骨骼肌中胰岛素信号转导受损(磷酸化蛋白

激酶 B 和葡萄糖转蛋白 4 蛋白表达下调), 这可能与血管紧张素转换酶 / 血管紧张素 II 1 型受体过度激活有关; 经过 12 周运动后, 2 个运动组血糖控制参数均有所改善。在骨骼肌中, 运动可通过提高一磷酸腺苷 / 三磷酸腺苷比值激活一磷酸腺苷活化的蛋白激酶^[34], 一磷酸腺苷活化的蛋白激酶磷酸化胰岛素受体和底物 1, 促进蛋白激酶 B 活化 (即磷酸化) 和葡萄糖转运蛋白转位, 进而维持血糖稳态^[35]。在此次研究中, 2 个运动组的磷酸化蛋白激酶 B 和葡萄糖转运蛋白 4 表达均上调, 且组间差异无显著性意义, 表明 2 种运动负荷量均对高脂饮食引起的胰岛素抵抗具有保护作用。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 作为负调控因子使激活的胰岛素受体和底物 1 去磷酸化, 进而阻断胰岛素信号传导^[36]。ROPELLE 等^[37]的研究发现, 高脂饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 蛋白表达显著增加, 而运动可以降低其在骨骼肌中的表达水平。在此次研究中, 与肥胖安静组相比, 只有肥胖高负荷量运动组骨骼肌蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 蛋白表达量下调, 这可能是高负荷量运动逆转高脂饮食诱导血糖受损 (出现空腹血糖升高、高胰岛素血症和胰岛素抵抗, 但尚未达到糖尿病水平) 的另一机制。

3.3 不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠骨骼肌炎症反应的影响 血管紧张素转换酶 / 血管紧张素 II 1 型受体轴过度激活还会诱发骨骼肌炎症反应^[38], 此次研究结果证实了这一结论, 即肥胖安静组骨骼肌白细胞介素 6 表达升高。核因子 κ B 是负责激活炎症途径的转录因子, 未激活时存在于胞浆, 激活后进入细胞核 (核转位) 促进多种炎症靶基因转录^[39]。核因子 κ B 抑制蛋白 α 是核因子 κ B 的抑制性亚单位, 与核因子 κ B 结合时能够抑制其核转位并使其保持在胞浆中; 一旦核因子 κ B 抑制蛋白 α 磷酸化, 随后即被泛素-蛋白酶系统降解, 抑制作用解除后核因子 κ B 随即进入细胞核^[40]。在此次研究中, 肥胖安静组骨骼肌磷酸化核因子 κ B 抑制蛋白 α 蛋白表达增加, 有利于核因子 κ B 核转位和白细胞介素 6 蛋白表达上调。2 个运动组均呈现磷酸化核因子 κ B 抑制蛋白 α 蛋白表达下降, 提示运动训练能够对抗血管紧张素转换酶 / 血管紧张素 II 1 型受体轴诱导骨骼肌炎症反应, 然而组间比较显示, 肥胖高负荷量运动组磷酸化核因子 κ B 抑制蛋白 α 蛋白表达量低于肥胖低负荷量运动组, 说明高负荷量运动对骨骼肌炎症的保护效应优于低负荷量, 肥胖高负荷量运动组白细胞介素 6 表达量低于肥胖安静组而肥胖低负荷量运动组白细胞介素 6 则无显著性变化亦证实了这一点。虽然肥胖高负荷量运动组肿瘤坏死因子 α 具有下降趋势, 但各组间比较差异并无显著性意义。

3.4 不同负荷量有氧运动对肥胖大鼠的作用与骨骼肌 RAS 有关 作为血管紧张素转换酶 / 血管紧张素 II 1 型受体的反调控轴, 血管紧张素转换酶 2/Mas 受体具有血管扩张、改善糖脂代谢、抗炎以及减轻氧化应激等作用^[9], 此次研究肥胖安静组骨骼肌中血管紧张素转换酶 2 和 Mas 受体蛋白表达量均下调。对血管紧张素转换酶 / 血管紧张素转换酶 2 和血管紧张素 II 1 型受体 / Mas 受体比值进行进一步分析, 结果

发现, 肥胖安静组两比值均增加, 表明肥胖大鼠 RAS 轴功能失衡, 血管紧张素转换酶 / 血管紧张素 II 1 型受体轴过度激活, 即骨骼肌 RAS 平衡向血管紧张素转换酶 / 血管紧张素 II 1 型受体轴转换, 进而发生炎症反应、骨骼肌胰岛素信号受损以及胰岛素抵抗。经过 12 周运动后, 与肥胖安静组比较, 肥胖高负荷量运动组血管紧张素 II 1 型受体蛋白表达降低、Mas 受体蛋白表达升高, 且两比值均显著性下降, 然而肥胖低负荷量运动组各指标的变化均无统计学意义, 说明高负荷量运动较低负荷量能够更有效地促进血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴上调, 即诱导骨骼肌 RAS 平衡向血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴转变, 这是肥胖高负荷量运动组在改善骨骼肌胰岛素信号受损以及抑制炎症反应等方面优于肥胖低负荷量运动组的重要原因。研究表明, 血管紧张素 (1-7) 通过与 Mas 受体结合, 对防止肌肉萎缩具有重要作用^[41]。虽然此次研究并未测定骨骼肌中血管紧张素 (1-7) 含量, 但双能 X 射线测定结果显示肥胖高负荷量运动组瘦体质量增加, 表明高负荷量有氧运动能够有效预防高脂饮食诱导的肌肉萎缩, 这一作用可能是通过上调血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴实现的。此外, 递增负荷运动实验显示, 肥胖安静组力竭时间、最大跑速和最大距离均降低, 提示肥胖大鼠运动能力下降, 虽然 2 个运动组均能够改善运动能力, 但高负荷量运动的效果更佳。心脏和骨骼肌是影响运动能力的主要靶器官, 但 GOMES-SANTOS 等^[42]针对心力衰竭模型的研究发现, 300 min/ 周的跑台运动对心脏结构与功能并无显著影响, 因此肥胖高负荷量运动组大鼠运动能力提升可能主要是由骨骼肌功能改善介导的, RAS 由血管紧张素转换酶 / 血管紧张素 II 1 型受体轴向血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴方向转换则可能是其主要机制。

结论: 综上所述, 此次研究结果证实, 运动训练是改善肥胖胰岛素信号途径、降低炎症反应并提升运动能力的重要非药物治疗策略。更为重要的是, 对于高脂饮食诱导的肥胖模型, 300 min/ 周 (高负荷量) 有氧运动的效果优于 150 min/ 周 (低负荷量) 方案。在分子水平上, 仅高负荷量有氧运动诱导骨骼肌 RAS 平衡向血管紧张素转换酶 2/Mas 受体轴转变, 进而对高脂饮食诱导的肥胖大鼠发挥保护效应。今后的研究应进一步比较不同训练方案 (运动强度、运动频率、运动方式) 和 / 或限制饮食的效果, 探索减重与体力活动的关系以及对肥胖治疗的作用, 以优化并形成针对肥胖患者的最佳康复方案。

作者贡献: 张艳和彭朋负责实验设计, 实验实施和指标测定为何瑞波、王庆博、皮亦华、陆春敏和徐传仪, 马刚对数据统计分析提供了相应的帮助。

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: 该文章撰写遵守了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期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] DONFRANCESCO C, PROFUMO E, LO NOCE C, et al. Trends of overweight, obesity and anthropometric measurements among the adult population in Italy: The CUORE Project health examination surveys 1998, 2008, and 2018. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264778.
- [2] KACHUR S, LAVIE CJ, DE SCHUTTER A, et al. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med*. 2017;108(3):212-228.
- [3] WEI Y, SOWERS JR, CLARK SE, et al. Angiotensin II-induced skeletal muscle insulin resistance mediated by NF-kappaB activation via NADPH oxidase. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(2):E345-E351.
- [4] DI MEO S, IOSSA S, VENDITTI P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training. *J Endocrinol*. 2017;234(3):R159-R181.
- [5] PATEL S, RAUF A, KHAN H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:317-325.
- [6] POWERS SK, MORTON AB, HYATT H, et al. The renin-angiotensin system and skeletal muscle. *Exerc Sport Sci Rev*. 2018;46(4):205-214.
- [7] YANG T, XU C. Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1040-1049.
- [8] PAZ OCARANZA M, RIQUELME JA, GARCÍA L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116-129.
- [9] YAMAMOTO K, TAKESHITA H, RAKUGI H. ACE2, angiotensin-(1-7) and skeletal muscle: review in the era of COVID-19. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(22):3047-3062.
- [10] SHEIKH AM, VISSING J. Exercise therapy for muscle and lower motor neuron diseases. *Acta Myol*. 2019;38(4):215-232.
- [11] SAKAMOTO M. Effects of physical agents on muscle healing with a focus on animal model research. *Phys Ther Res*. 2021;24(1):1-8.
- [12] GOMES-SANTOS IL, FERNANDES T, COUTO GK, et al. Effects of exercise training on circulating and skeletal muscle renin-angiotensin system in chronic heart failure rats. *PLoS One*. 2014;9(5):e98012.
- [13] THOMPSON PD, ARENA R, RIEBE D, et al. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(4):215-217.
- [14] WEN CP, WAI JP, TSAI MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244-1253.
- [15] FLACK KD, HAYS HM, MORELAND J, et al. Exercise for weight loss: further evaluating energy compensation with exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2020;52(11):2466-2475.
- [16] NASCIMENTO AR, MACHADO M, DE JESUS N, et al. Structural and functional microvascular alterations in a rat model of metabolic syndrome induced by a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(10):2046-2054.
- [17] 范朋琦, 秦永生, 彭朋. 不同运动方式对自发性高血压大鼠心脏重塑和运动能力的影响 [J]. *现代预防医学*, 2018,45(23):4341-4345.
- [18] 孟宪欣, 管泽毅, 葛吉生, 等. 间歇运动干预自发性高血压大鼠病理理性心脏肥大: 运动强度与健康效应的关系 [J]. *体育科学*, 2019, 39(6):73-82.
- [19] MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
- [20] SILVA DM, GOMES-FILHO A, OLIVON VC, et al. Swimming training improves the vasodilator effect of angiotensin-(1-7) in the aorta of spontaneously hypertensive rat. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;111(5):1272-1277.
- [21] FILHO AG, FERREIRA AJ, SANTOS SH, et al. Selective increase of angiotensin(1-7) and its receptor in hearts of spontaneously hypertensive rats subjected to physical training. *Exp Physiol*. 2008;93(5):589-598.
- [22] CHASTON TB, DIXON JB. Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(4):619-628.
- [23] PETRIDOU A, SIOPI A, MOUGIOS V. Exercise in the management of obesity. *Metabolism*. 2019;92:163-169.
- [24] WESTERTERP KR. Exercise, energy balance and body composition. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(9):1246-1250.
- [25] WEWEGE MA, THOM JM, RYE KA, et al. Aerobic, resistance or combined training: A systematic review and meta-analysis of exercise to reduce cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;274:162-171.
- [26] ZACHAREWICZ E, HESSELINK M, SCHRAUWEN P. Exercise counteracts lipotoxicity by improving lipid turnover and lipid droplet quality. *J Intern Med*. 2018;284(5):505-518.
- [27] SVEGLIATI-BARONI G, PIERANTONELLI I, TORQUATO P, et al. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med*. 2019;144:293-309.
- [28] BAEK KW, CHA HJ, OCK MS, et al. Effects of regular-moderate exercise on high-fat diet-induced intramyocellular lipid accumulation in the soleus muscle of Sprague-Dawley rats. *J Exerc Rehabil*. 2018;14(1):32-38.
- [29] LI C, CULVER SA, QUADRI S, et al. High-fat diet amplifies renal renin angiotensin system expression, blood pressure elevation, and renal dysfunction caused by Ceacam1 null deletion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309(9):E802-810.
- [30] SCHÜTTEN MT, HOUBEN AJ, DE LEEUW PW, et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(3):197-209.
- [31] ALMEIDA JA, MOTTA-SANTOS D, PETRIZ BA, et al. High-intensity aerobic training lowers blood pressure and modulates the renal renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(3):233-238.
- [32] ENDLICH PW, CLAUDIO ER, LIMA LC, et al. Exercise modulates the aortic renin-angiotensin system independently of estrogen therapy in ovariectomized hypertensive rats. *Peptides*. 2017;87:41-49.
- [33] WEI Y, SOWERS JR, NISTALA R, et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35137-35146.
- [34] YOON KJ, ZHANG D, KIM SJ, et al. Exercise-induced AMPK activation is involved in delay of skeletal muscle senescence. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;512(3):604-610.
- [35] SYLOW L, KLEINERT M, RICHTER EA, et al. Exercise-stimulated glucose uptake- regulation and implications for glycaemic control. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(3):133-148.
- [36] ELEFTHERIOU P, GERONIKAKI A, PETROU A. PTP1B inhibition, a promising approach for the treatment of diabetes type II. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(4):246-263.
- [37] ROPELLE ER, PAULI JR, PRADA PO, et al. Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol*. 2006;577(Pt 3):997-1007.
- [38] MEINEN S, LIN S, RUEGG MA. Angiotensin II type 1 receptor antagonists alleviate muscle pathology in the mouse model for laminin- α 2-deficient congenital muscular dystrophy (MDC1A). *Skelet Muscle*. 2012;2(1):18-26.
- [39] KUNNUMAKKARA AB, SHABNAM B, GIRISA S, et al. Inflammation, NF- κ B, and chronic diseases: how are they linked? *Crit Rev Immunol*. 2020;40(1):1-39.
- [40] TIFTIK RN, TEMIZ-REŞİTOĞLU M, GÜDEN DS, et al. Involvement of Rho-kinase/I κ B- α /NF- κ B activation in IL-1 β -induced inflammatory response and oxidative stress in human chondrocytes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021;99(4):418-426.
- [41] MORALES MG, ABRIGO J, ACUÑA MJ, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates disuse skeletal muscle atrophy in mice via its receptor, Mas. *Dis Model Mech*. 2016;9(4):441-449.

(责任编辑: GD, ZN, JJP)