

·综述·

肥胖激活血管ET-1系统与胰岛素抵抗及运动干预的研究进展*

李娟^{1,3} 陈巍² 唐东辉^{3,4}

肥胖(obesity)与多种代谢异常密切相关,是胰岛素抵抗、2型糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤、非酒精性脂肪肝等多种慢性非传染性疾病的易感因素。预计到2030年,全球超重和肥胖的人数将分别达到21.6亿和11.2亿^[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是联系肥胖与各类心血管疾病的重要纽带,且是区分代谢正常肥胖(MHO)与代谢异常肥胖的重要标志。除介导餐后组织细胞对葡萄糖摄取外,胰岛素还可通过作用于血管内皮细胞调节血管舒缩功能影响组织血流灌注,参与营养物质的转运及葡萄糖摄取^[2]。血管内皮功能障碍(vascular endothelial dysfunction)是指内皮源性血管舒张因子与收缩因子表达失衡导致血管舒缩功能异常,在肥胖相关心血管疾病的发生中发挥了关键作用^[3]。内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是由血管内皮细胞分泌的具有强烈的缩血管效应的物质,血管ET-1系统过度激活是肥胖相关心血管并发症的重要病理学基础^[4]。肥胖诱导的血管内皮功能障碍主要为磷酸肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)依赖的胰岛素信号通路与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)依赖的胰岛素信号通路失衡,内皮源性一氧化氮(nitric oxide, NO)生成减少,而ET-1生成增加,造成血管持续收缩,促进了胰岛素抵抗形成^[2,5]。ET-1及其受体是引起血管收缩的效应系统,但血管ET-1系统参与胰岛素抵抗的生物学机制尚未完全阐明,相关治疗手段也不完善。因此,迫切需要探索肥胖相关血管功能障碍与胰岛素抵抗的分子机制,进一步完善肥胖相关心血管疾病的防治策略。运动干预是控制体重的基本手段,也是代谢综合征防治方案的重要组成部分,运动干预可有效提高肥胖者胰岛素敏感度,减少心血管事件发生^[6-7],既往研究提示血管ET-1系统可能参与了运动改善肥胖者胰岛素抵抗及心血管功能的过程^[8-10]。本文从血管ET-1系统激活的角度探讨运动改善肥胖相关胰岛素抵抗的机制,为肥胖相关血管功能障碍及胰岛素抵抗的运动防治提供新的理论视角。

1 肥胖者肾素-血管紧张素系统过度激活导致血管内皮细胞NO/ET-1分泌失衡

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.10.026

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81472992);燕山大学青年教师自主研究计划课题资助(14LGB030)

1 燕山大学体育学院,河北秦皇岛,066004; 2 河北科技师范学院体育系; 3 北京师范大学体育与运动学院; 4 通讯作者
作者简介:李娟,女,实验师; 收稿日期:2014-08-23

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是体内重要的血压调节系统,其中,血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)是RAS的主要效应分子,其通过两种G蛋白偶联受体(AT1和AT2)发挥生物学作用^[9]。近年研究发现,血管紧张素转换酶与AT1受体抑制剂可有效降低2型糖尿病发生率^[11]。因此,RAS调节能量代谢和胰岛素抵抗的作用引起关注。AngⅡ可通过氧化应激及炎症影响血管内皮细胞胰岛素信号转导降低内皮源性NO合成,而增加ET-1释放诱发血管舒张功能异常^[5,9]。脂肪组织释放的血管紧张素原不仅是局部RAS的重要来源,而且是循环中RAS的重要组分^[9,12]。肥胖者脂肪组织RAS活性成分表达异常增高,可能是RAS过度活化的重要原因之一^[13]。生理条件下,胰岛素作用于血管内皮细胞受体后,可通过激活PI3K依赖的胰岛素信号通路介导NO合成,而通过MAPK依赖的胰岛素信号通路促进ET-1释放,NO和ET-1处于动态平衡以保持血管功能正常^[5,9]。肥胖状态下,由于RAS过度激活,循环中AngⅡ水平长期增高,通过多种途径抑制内皮细胞PI3K/Akt/eNOS信号通路,减少内皮源性NO合成^[16-17],但肥胖者内皮细胞胰岛素的MAPK-ET-1信号通路仍然保持完整,此外,AngⅡ还可激活Ras/Raf/ERK/AP-1通路,通过PKC途径,极大地促进了ET-1合成^[13],最终使胰岛素作用趋向于血管收缩^[10-12]。由此可见,肥胖者RAS长期过度激活影响血管内皮细胞胰岛素信号转导可能是内皮源性ET-1合成增加的重要原因。

2 血管内皮功能障碍与ETA与ETB受体表达失衡促进了血管张力增加

肥胖诱导的血管内皮功能障碍主要表现为内皮源性NO与ET-1失衡。ET-1由血管内皮细胞合成并储存在Weibel-Palade小体。化学刺激或者机械剪切力作用于血管内皮细胞可使储存颗粒从胞浆移位至胞膜以胞吐方式释放ET-1^[4]。ET-1以自分泌或者旁分泌方式与内皮细胞或平滑肌细胞的2种G-蛋白偶联受体ETA和ETB结合调控血管舒缩功能^[14]。其中,ETA受体介导血管平滑肌细胞增殖与血管收缩,而血管内皮细胞ETB受体(ETB1受体)具有与ETA受体相反的

作用^[14]。此外,血管平滑肌细胞的ETB受体(ETB2受体)也同样具有缩血管的作用。ETA受体的结构与功能特点已得到广泛的关注与认识,而对ETB受体功能的认识相对较少。人类ETB受体基因位于13号染色体上,由442个氨基酸残基组成,分子量约为50KDa^[4]。

在血管内皮细胞,ETB受体可激活磷脂酶C- β (PLC β)进而增加磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP2)的水解生成1,4,5-三磷酸肌醇(IP3)与二酰甘油(DAG),IP3诱导内质网Ca²⁺释放,胞内游离Ca²⁺浓度上升通过激活eNOS增加NO生成,NO扩散至血管平滑肌(VSM)刺激鸟苷酸环化酶(GC)增加cGMP生成,cGMP通过降低Ca²⁺通道开放减少Ca²⁺流入,通过刺激质膜钙ATP酶(PMCA)与肌浆网钙ATP酶(SERCA)增加胞内Ca²⁺的移除,并减少肌动蛋白-肌球蛋白与Ca²⁺结合的敏感性,内皮细胞的ETB受体还介导了环氧合酶(COX-2)向前列环素(PGI2)的转变,PGI2激活腺苷酸环化酶(AC)增加cAMP的数量,以与cGMP相似的方式引起平滑肌舒张,内皮细胞的ETB受体还可增加内皮细胞释放的超极化因子(EDHF),后者可以激活K⁺通道增加K⁺的外流诱导平滑肌产生超极化并舒张^[14-15];在平滑肌细胞,ET-1与ETB受体结合后激活PLC β 增加IP3与DAG的生成,IP3可诱导Ca²⁺从肌浆网中的释放,ET-1还可通过Ca²⁺通道增加Ca²⁺流入,Ca²⁺与钙调蛋白(calmodulin)结合形成复合物,进而使肌球蛋白轻链激酶(MLCK)磷酸化,触发肌动蛋白-肌球蛋白相互作用以及平滑肌的收缩,DAG激活PKC,使肌动蛋白结合蛋白肌钙蛋白(CAP)磷酸化,或者启动一个涉及Raf,MAPK激酶(MEK)和细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)的蛋白激酶级联反应,导致磷酸钙调素结合蛋白(CAD)磷酸化,进而增加肌动蛋白与Ca²⁺的结合^[14-16]。生理条件下,内皮细胞ETB受体的舒血管效应可对抗平滑肌细胞ETB受体的缩血管与促有丝分裂效应。肥胖状态下,血管系统不仅ETA受体表达出现上调,而且内皮细胞ETB受体表达还可能现下调,同时由于RAS过度激活诱导ET-1合成增加,由此造成血管张力持续增加^[9,17]。内皮细胞ETB受体功能障碍还可能降低ET-1清除率,增加循环中ET-1水平进一步激活ETA受体诱导缩血管效应^[4]。转基因动物及临床研究已经提供了一些ETB受体的血管保护作用的证据,提示ETB受体功能失调可能与多种心血管疾病,如高血压、冠心病、脑缺血等有关^[18]。采用Cre-loxP手段敲除掉小鼠内皮细胞ETB受体基因,其表现出NO释放降低,血浆ET-1水平增加,提示内皮细胞ETB受体可能介导了血管舒张及ET-1清除^[19]。

3 肥胖状态下胰岛素抵抗与血管舒张功能障碍相互促进

大量研究提示肥胖相关的胰岛素抵抗与血管内皮功能障碍之间存在密切的关系,且二者相辅相成、相互促进,在代谢

综合征和心血管疾病的发生与发展中扮演了关键角色^[2,5,12]。肥胖状态下,胰岛素抵抗诱导的高胰岛素血症可能进一步促进了血管内皮细胞MAPK-ET-1信号转导,加剧了内皮依赖性血管舒张功能障碍^[12];而血管内皮功能障碍发生后,由于ET-1合成持续增加,则可能导致缩血管效应的进一步加强,使摄糖组织的血流速率与交换血管表面积减少,降低对胰岛素及营养物质运输,加重肥胖者胰岛素抵抗的程度^[2,5]。血管内皮功能障碍使经血管内皮主动或被动转运至组织与细胞间质的胰岛素水平改变,这个过程对胰岛素及其受体结合具有重要的调控作用,也是胰岛素与受体结合前其活性的主要影响因素^[13]。因此,血管内皮细胞损伤导致其表面积减少和功能障碍可能是胰岛素抵抗的重要原因。高血糖、血中游离脂肪酸水平升高、血脂异常、氧化应激及炎症也是引起胰岛素抵抗和血管内皮功能障碍的共同机制^[20]。由此可见,肥胖者血管内皮功能障碍与胰岛素抵抗具有共同的病理学基础。因此,采用有效措施改善肥胖者胰岛素抵抗和血管内皮功能障碍对预防代谢性疾病和心血管疾病具有重要意义。

4 运动干预改善肥胖相关血管内皮功能障碍及胰岛素抵抗的相关机制

综上所述,肥胖者血管内皮障碍的关键特点是PI3K依赖的胰岛素信号转导通路异常,因此,胰岛素抵抗发生后高胰岛素水平会更大程度地激活MAPK依赖的信号转导通路,导致ET-1合成增加促进血管持续收缩。由此推测,ET-1系统活化诱导的血管持续收缩是组织对胰岛素介导的葡萄糖摄取障碍的重要分子机制^[2,9]。越来越多的证据表明运动干预可通过多条途径有效的逆转肥胖者血管内皮功能障碍与胰岛素抵抗的发展,对于降低其心血管发病风险具有重要意义^[6-7,10,12,21]。

4.1 运动调节血管内皮细胞舒张因子与收缩因子分泌改善血管功能

很多研究发现运动可调节肥胖者血浆血管舒张因子与收缩因子的分泌水平,特别是对内皮源性NO与ET-1存在影响^[22]。李娟等^[21]发现6周的有氧运动结合抗阻训练可有效提高肥胖青少年血流介导的血管内皮舒张功能(flow mediate dilation, FMD),认为这依赖于运动的抗氧化应激与抗炎症的作用。Cohen等^[23]的研究也表明经14个月抗阻训练,2型糖尿病患者血管功能障碍得到明显改善。Carlos等^[24]发现6周高强度有氧训练(80% H_{rmax},4次/周,50min/次)可明显提高肥胖代谢综合征及2型糖尿病患者的内皮依赖性血管舒张功能,而非内皮依赖性血管舒张功能未发生改变,提示高强度运动可能通过增加内皮型NO分泌对血管功能发挥作用。另有研究发现有氧运动可降低肥胖青少年血浆血管紧张素II与醛固酮的水平,提示运动干预后其RAS活化程

度下降。这说明运动干预降低肥胖者ET-1水平的原因可能与RAS激活降低有关^[25]。此外,动物实验也显示有氧运动干预可明显改善肥胖诱导的血管内皮细胞内分泌功能紊乱,能够调节内皮源性NO与ET-1生成^[26]。

4.2 运动可通过多种途径提高胰岛素敏感度

运动干预改善肥胖者胰岛素抵抗也得到了充分证明,首先运动可改善体成分,特别是能够减少体脂含量提高骨骼肌对葡萄糖摄取^[27];运动还可增加骨骼肌葡萄糖转运体表达,直接促进血糖吸收,或者通过AMPK途径动员葡萄糖转运体移位至细胞膜,提高血糖摄取水平。运动可降低肥胖者血浆肿瘤坏死因子- α ,C反应蛋白水平,而上调脂联素水平,这些脂肪因子与胰岛素抵抗密切相关^[7,21,28];运动还可通过提高肥胖者机体抗氧化能力抑制氧化应激改善胰岛素信号转导^[21]。中、高强度的有氧运动均可有效改善肥胖者胰岛素抵抗。但对改善肥胖者胰岛素抵抗的最佳运动强度尚未取得一致认识。George^[29]的研究甚至发现肥胖女孩经12周的中等强度有氧运动(40min/d,3d/周)后,虽然体重、体成分、炎症因子水平未发生明显改变,但胰岛素敏感度却得到显著提升。高强度运动对改善肥胖者胰岛素敏感度也具有显著效应^[30]。虽然,很多研究认为抗阻训练也可对肥胖者胰岛素敏感度产生有益影响,但Shehab^[31]的研究却表明相对于抗阻训练,有氧运动更有益于改善肥胖2型糖尿病患者胰岛素抵抗及炎症状态。这可能与有氧运动抑制炎症的显著作用有关。虽然关注的机制不同,但绝大多数动物实验表明,无论是有氧运动还是抗阻训练均可改善肥胖诱导的胰岛素抵抗^[32-33]。因此,通过运动干预改善胰岛素敏感度可预防肥胖者罹患心血管疾病的风险。

4.3 运动可能通过血管ET-1系统改善肥胖相关血管功能障碍及胰岛素抵抗

虽然目前已有充分证据表明,运动干预可有效改善肥胖相关血管功能障碍及胰岛素抵抗。但血管ET-1系统参与其中的相关机制尚未阐明。Satoshi等^[34]的研究提示体育锻炼后肥胖者血管功能的改善与胰岛素敏感度的提高存在相关,提示运动可通过调节肥胖者血管功能改善胰岛素抵抗。除对ET-1生成产生影响外,运动还可能对ET-1受体功能及活性产生影响。研究发现将小鼠ETB受体基因剔除可使其血压升高,原因可能是内源性ET-1仅激活血管平滑肌ETA受体导致血管收缩。但也有研究发现,与静脉相比,动脉仅对ETA受体的刺激产生收缩反应,尽管压力诱导ETB受体表达显著增加,该受体并不参与血管平滑肌张力的维持^[27]。根据上述研究可推测,生理条件下,ET-1对血管张力的调节可能主要通过ETA受体实现,而病理状态下,由于血管内皮细胞ETB1受体下调、血管平滑肌ETB2受体上调,ETB受体激活后的整体作用被逆转,可能增强了对血管张力的调节。Ag-

naldo等^[8]的研究显示预运动训练不但可减少大鼠血管系统ET-1合成,而且可作用于ETA及ETB增加血管舒张因子释放,降低股静脉对Ang II的反应。这提示运动训练可能对血管ETA及ETB表达及活性产生影响,但是对肥胖动物的相关研究尚未见报道。我们的前期研究还发现,运动干预对肥胖者RAS及ET-1水平的抑制与血管内皮功能及胰岛素抵抗的改善均有关,这提示ET-1系统可能参与了运动调节血管功能及胰岛素抵抗的过程。因此推测,运动干预对肥胖者血管ET-1系统的影响可能分为两个方面:其一,运动可通过改善血管内皮细胞的内分泌功能,降低ET-1生成;其二,运动可能对血管ET-1受体及其受体后信号转导产生影响。例如,通过上调血管内皮细胞ETB1受体、下调血管内皮细胞ETA与血管平滑肌ETB2受体,减缓血管张力,进而促进组织血流灌注改善胰岛素抵抗。但这还需通过进一步研究加以证明。

5 小结

肥胖相关胰岛素抵抗与血管内皮功能障碍具有共同的病理学基础,即血管内皮细胞胰岛素信号异常所致的内皮源性NO/ET-1失衡。由于血管ET-1及其受体作为血管舒张功能障碍的最终效应系统,因此绝大多数心血管疾病的发生都与局部ET-1系统异常激活均有关。肥胖诱导的血管ET-1系统激活在血管舒张功能障碍及胰岛素抵抗形成中具有关键性的作用,虽然各种ET-1受体拮抗剂已被研发,但使用过程中普遍存在的不良作用及风险并未能够使其普遍应用于临床。运动干预作为体重控制的常规手段,中高强度的有氧运动与抗阻训练对肥胖者心血管疾病危险因素控制具有显著的效应。现有的研究提示运动干预可能通过调节血管ET-1系统激活改善肥胖者血管舒张功能障碍及胰岛素抵抗。后续的研究应进一步探索相关分子机制,并研究不同形式、不同强度运动干预的效果差异,为肥胖相关血管功能障碍及胰岛素抵抗的运动干预措施提供理论基础。

参考文献

- [1] Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007, 17(4):319—326.
- [2] Sansbury BE, Hill BG. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 73: 383—399.
- [3] Angelo A, Saula VK. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity[J]. Clinica Chimica Acta, 2005, 360(1—2): 9—26.
- [4] Fernando RP, Oscar B, David L, et al. Role of endothelin in the cardiovascular system[J]. Pharmacological Research, 2011, 63(6): 463—472.
- [5] Ranganath M, Sahzene Y. Metabolic actions of angiotensin

- II and insulin: A microvascular endothelial balancing act[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 378:59—69.
- [6] Eun SK, Jee AI, Kyoung CK, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth [J]. *Obesity*, 2007, 15(12): 3023—3030.
 - [7] 陈巍, 李娟, 陈庆合, 等. 抗阻训练中运动肌血流限制对肥胖者体成分及胰岛素敏感度的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2010, 29(6): 646—649.
 - [8] Agnaldo BC, Patricia de SR, Rafaela de FFB, et al. Exercise reduces angiotensin II responses in rat femoral veins[J]. *Peptides*, 2013, 44:47—54.
 - [9] Maria EF, Nimbe T, Armando RT. The rennin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity[J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2013, 24: 2003—2015.
 - [10] 陈巍, 李娟, 陈庆合. 运动促进骨骼肌功能康复改善代谢综合征的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(6): 577—582.
 - [11] Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of angiotensin II receptor blockers[J]. *American Journal of Hypertension*, 2005, 18(5): 720—730.
 - [12] 唐东辉, 李娟. 肥胖儿童血管内皮细胞胰岛素抵抗及运动干预的研究现状[J]. *沈阳体育学院学报*, 2014, 33(1): 82—86.
 - [13] Matthias B, Renata C, Jana O, et al. Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35: 826—837.
 - [14] Marc QM, Raouf AK. Vascular endothelin receptor type B: Structure, function and dysregulation in vascular disease [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2012, 84:147—162.
 - [15] Tirapelli CR, Casolari DA, Yogi A, et al. Functional characterization and expression of endothelin receptors in rat carotid artery: involvement of nitric oxide, a vasodilator prostanoïd and the opening of K^+ channels in ETB-induced relaxation[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 146: 903—912.
 - [16] Ko EA, Park WS, Ko JH, et al. Endothelin-1 increases intracellular Ca^{2+} in rabbit pulmonary artery smooth muscle cells through phospholipase C[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289: 1551—1559.
 - [17] Carmine C, Francesca S, Angelo A, et al. Endothelin-dependent vasoconstrictor activity in metabolically healthy and unhealthy obese patients[J]. *Life Sci*, 2013, 93(25—26): 75.
 - [18] John P, Alexey S, Felix B. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus[J]. *Life Sci*, 2012, 91: 507—516.
 - [19] Bagnall AJ, Kelland NF, Gulliver-Sloan F, et al. Deletion of endothelial cell endothelin B receptors does not affect blood pressure or sensitivity to salt[J]. *Hypertension*, 2006, 48:286—293.
 - [20] Hannele YJ. Insulin resistance and endothelial dysfunction [J]. *Metabolism*, 2003, 17(3): 411—430.
 - [21] 李娟, 唐东辉, 陈巍. 有氧运动结合抗阻训练对男性肥胖青少年心血管功能的改善及可能机制[J]. *体育科学*, 2013, 33(8): 37—42.
 - [22] Aaron SK, Rachel JW, Daniel RK, et al. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: The role of exercise[J]. *J Pediatr*, 2004, 145(6): 731—736.
 - [23] Cohen ND, Dunstan DW, Robinson C, et al. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(3): 405—411.
 - [24] Carlos AS, Jorge PR, Canto JC, et al. High-intensity aerobic training improves endothelium-dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(2): 237—245.
 - [25] Chen W, Li SG, Zhao HE. Six weeks physical exercise improves obesity-associated hyperactivation of renin-angiotensin system in obese children[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 24(16):S211.
 - [26] 曹姣, 宋德军, 肖国强. 有氧运动和白藜芦醇对肥胖大鼠主动脉内皮细胞内分泌功能的影响[J]. *体育科学*, 2014, 34(5): 29—35.
 - [27] Lauth M, Berger MM, Cattaruzza M, et al. Pressure-induced up regulation of preproendothelin-1 and endothelin B receptor expression in rabbit jugular vein in situ: implications for vein graft failure[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(1): 96—103.
 - [28] Satoshi K, Hiromi T, Yutaka Y, et al. Improvement in endothelial function by lifestyle modification focused on exercise training is associated with insulin resistance in obese patients[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2014, 8(1):106—114.
 - [29] George PN, Katerina P, Katerina S, et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls[J]. *Metabolism*, 2005, 54(11):1472—1479.
 - [30] Richard DL, Rita de CMD, Anderson DSL, et al. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats[J]. *Metabolism*, 2013, 62(10): 1477—1484.
 - [31] Shehab M. Abd El-Kader. Aerobic versus resistance exercise training in modulation of insulin resistance, adipocytokines and inflammatory cytokine levels in obese type 2 diabetic patients [J]. *Journal of Advanced Research*, 2011, 2(2): 179—183.
 - [32] Janet LW, David U, Judith SS. Exercise training improves insulin sensitivity in the obese Zucker rat[J]. *Metabolism*, 1984, 33(12): 1075—1079.
 - [33] Richard DL, Rita de CMD, Anderson DSL, et al. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats[J]. *Metabolism*, 2013, 62(10): 1477—1484.
 - [34] Satoshi K, Hiromi T, Yutaka Y, et al. Improvement in endothelial function by lifestyle modification focused on exercise training is associated with insulin resistance in obese patients[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2014, 8(1):106—114.