

# 运动对视黄醇结合蛋白 4 诱导的脂代谢异常鼠肝脏 SREBP-1c 信号通路和脂肪合成的影响

张明军

(惠州学院 体育系, 广东 惠州 516007)

**摘 要:** 研究运动对 RBP4 诱导的脂代谢异常鼠肝脏 SREBP-1c 信号通路和脂肪合成的影响; 重组人 RBP4 注射建立脂代谢异常鼠模型, 设一次性运动组(RBP4 One-time exercise group, ROE 组)、8 周有氧运动组(RBP4 aerobic exercise group, RAE 组)和安静对照组(RBP4 control group, RC 组)。结果发现: ROE 组血清 RBP4 水平与 RC 组比较非常显著降低( $P<0.01$ ), 血清 TG 和肝脏 TG 含量无显著性改变( $P>0.05$ )。RAE 组血清 RBP4、TG 和肝脏 TG 含量与 RC 组和 ROE 组比较均非常显著降低( $P<0.01$ )。与 RC 组比较, ROE 组和 RAE 组肝脏 SREBP-1c mRNA 表达均非常显著降低( $P<0.01$ ); ROE 组 SREBP-1c 蛋白表达、FAS mRNA 和 FAS 蛋白表达均无显著性改变( $P>0.05$ ); RAE 组 SREBP-1c、FAS 的 mRNA 和蛋白表达比 ROE 组均非常显著减少( $P<0.01$ )。结果说明 RBP4 显著使小鼠肝脏 SREBP-1c 基因和蛋白表达增加、激活 SREBP-1c 信号通路、促进肝脏脂肪合成。8 周有氧运动抑制了 RBP4 在肝脏的脂肪合成促进作用, 改善脂代谢, 机制涉及降低 RBP4 水平, 减少肝脏 SREBP-1c 基因和蛋白表达, 抑制 SREBP-1c 信号通路的激活, 降低肝脏脂肪合成功能。  
**关 键 词:** 运动生物化学; 视黄醇结合蛋白 4; 醇调节元件结合蛋白 1c; 脂肪合成; 小鼠  
中图分类号: G804.7 文献标志码: A 文章编号: 1006-7116(2015)01-0139-06

## Effects of exercise on SREBP-1c signal pathway and fat synthesis of the liver of mice with dyslipidemia induced by RBP4

ZHANG Ming-jun

(Department of Physical Education, Huizhou University, Huizhou 516007, China)

**Abstract:** In order to study the effects of exercise on SREBP-1c signal pathway and fat synthesis of the liver of mice with dyslipidemia induced by RBP4, the author established a dyslipidemia mouse model by means of RBP4 intraperitoneal injection, set up a one-time exercise group (ROE), an 8-week aerobic exercise group (RAE) and a calm control group (RC), and revealed the following findings: comparing the mice in group ROE with the mice in group RC, serum RBP4 level decreased significantly ( $P<0.01$ ), serum TG and liver TG contents had no significant change ( $P>0.05$ ); comparing the mice in group RAE with the mice in groups RC and ROE, serum RBP4, serum TG and liver TG contents decreased significantly ( $P<0.01$ ); comparing the mice in groups ROE and RAE with the mice in group RC, liver SREBP-1c mRNA expression decreased significantly ( $P<0.01$ ); as for the mice in group ROE, SREBP-1c protein expression, FAS mRNA and FAS protein expression had no significant change ( $P>0.05$ ); comparing the mice in group RAE with the mice in group ROE, SREBP-1c, FAS mRNA and protein expression decreased significantly ( $P<0.01$ ). The said findings indicate the followings: RBP4 significantly increased mouse liver's SREBP-1c gene and protein expressions, activated SREBP-1c signal pathway, and promoted liver fat synthesis; 8-week aerobic exercise restrained the role of RBP4 in promoting fat synthesis in the liver, improved fat metabolism; the mechanism involved with reducing RBP4 level, reducing liver SREBP-1c gene and protein expres-

收稿日期: 2014-05-22

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2011J01151), 惠州学院重点学科培育项目(ZDPYXK1406)。

作者简介: 张明军(1968-), 男, 副教授, 博士, 研究方向: 运动生理学。E-mail: zmj@hzu.edu.cn

sions, restraining SREBP-1c signal pathway activation, and reducing the liver's fat synthesis function.

**Key words:** sports biochemistry; RBP4; SREBP-1c; fat synthesis; mouse

视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是一种能够诱导胰岛素抵抗的多功能脂肪因子, RBP4 水平升高引起胰岛素信号传导功能异常, 是肥胖、2 型糖尿病、代谢综合症等胰岛素抵抗相关疾病的主要发病机制之一<sup>[1-2]</sup>。RBP4 还能够调节机体能量平衡, 根据机体能量摄取和消耗变化, 调节脂肪合成、分解过程, 是肝脏中脂肪聚集的标志物<sup>[2-4]</sup>。通过实验鼠肝细胞培养和活体 RBP4 处理后发现, RBP4 能够诱导脂代谢紊乱, 提高血甘油三酯(TG)水平, 机制涉及增加肝脏固醇调节元件结合蛋白 1c (SREBP-1c)的基因表达和活性, 激活脂肪合成相关的 SREBP-1c 信号通路, 促进肝脏脂肪合成和循环 TG 的释放<sup>[5]</sup>。SREBP 是一种关键的脂肪生成转录因子, 主要调控胆固醇(TC)、脂肪酸(fatty acid)和 TG 的生物合成<sup>[6-8]</sup>。哺乳动物基因组拥有两个单独的 SREPF 基因(SREBF-1 和 SREBF-2), SREBP-1a 和 SREBP-1c 是 SREBF-1 的亚型, 优先通过激活脂肪酸和 TG 相关的合成基因而促进脂肪生成; SREBP-2 主要通过诱导 TC 合成和摄取所需的基因表达而调节胆固醇的自稳态<sup>[9-10]</sup>。

人和鼠类的研究也显示, 运动能够降低肥胖、2 型糖尿病和代谢综合症的血清 RBP4, 同时也改善了脂代谢异常, 血脂组分 TG、TC、低密度脂蛋白(LDL-C)水平均显著降低<sup>[11-12]</sup>。鉴于已有的研究揭示了 RBP4 诱导的脂代谢紊乱机制与肝脏 SREBP-1c 信号通路激活有关, 而运动能够降低血 RBP4, 并改善脂代谢异常。因此推测: 运动可能对 RBP4 激活的肝脏 SREBP-1c 信号通路产生了影响, 进而呈现出了改善脂代谢的功能。为了验证该假设, 本研究拟制备 RBP4 诱导的脂代谢紊乱实验鼠模型, 给予不同运动处方干预, 观察肝脏 SREBP-1c 信号通路中关键调节物质 SREBP-1c、脂肪酸合成酶(FAS)的表达, 肝脏 TG 含量以及血 RBP4、TG 水平, 尝试性揭示运动改善 RBP4 诱导的脂代谢紊乱机制, 为肥胖、2 型糖尿病和代谢综合症等高 RBP4 性脂代谢紊乱的运动处方治疗提供理论和实践依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF 级 KM 雄性小鼠 40 只, 6 周龄, 平均体重 18~22 g, 广州中医药大学(大学城)实验动物中心提供, 实验动物使用许可证号: SCXK(粤)2013-0020, 予标准鼠粮自由摄食。

### 1.2 动物造模及分组

适应性喂养 1 周, 参照 Matsuda M 等<sup>[6]</sup>的方法进行 RBP4 诱导的脂代谢紊乱鼠模型的制备, 随机挑选 30 只小鼠, 质量浓度为 80  $\mu\text{g/mL}$  的重组人 RBP4(NP-006735.2、Met1-Leu201, 购自厦门慧嘉生物公司)腹腔注射实验鼠, 每日 15:00 注射一次, 每次 1 mL, 持续注射 14 d。对照组 10 只小鼠给予等量的生理盐水。第 14 天禁食 12 h 后, 眼眶静脉采血, 以血 TG(mmol/L)水平判定脂代谢紊乱模型是否制备成功, RBP4 腹腔注射导致脂代谢紊乱(RBP4 注射组 $(1.72 \pm 0.02) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 与对照组 $(1.01 \pm 0.01) \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 比较,  $P < 0.01$ )。

RBP4 诱导的脂代谢紊乱模型鼠随机分组, 设 RBP4 诱导的脂代谢紊乱安静对照组(RBP4 control group, RC 组)、RBP4 诱导的脂代谢紊乱一次性运动组(RBP4 one-time exercise group, ROE 组)和 RBP4 诱导的脂代谢紊乱 8 周有氧运动组(RBP4 aerobic exercise group, RAE 组)。每组 6 只。运动组参照 Ploug T<sup>[13]</sup>的运动处方执行, 3 d 适应性训练后, 每天无负重游泳 60 min, 5 d/周, 该强度约为 75%最大摄氧量。持续干预 8 周, ROE 组于第 8 周末执行一次相同的运动处方。另设未予 RBP4 处理的正常安静对照组(normal control group, NC 组), 共 6 只。

### 1.3 动物取材及指标检测

最后一次运动前禁食 12 h, 运动后腹腔注射质量分数为 10%水合氯醛麻醉, 心脏取血、取肝组织备用。

#### 1) 血清指标。

血清 RBP4 检测采用 ELISA 法; 血清 TG 检测采用酶法。检测方法依试剂盒说明书进行(购自厦门慧嘉生物公司)。

#### 2) 肝组织匀浆指标。

氯仿/甲醇肝匀浆测 TG 含量<sup>[14]</sup>, 取肝脏 100 mg, 加氯仿/甲醇匀浆, 振荡提取脂质, 离心后取上清液待测, 予自动生化分析仪测定肝脏 TG 含量, TG 测定试剂盒购自厦门慧嘉生物公司。

#### 3) 基因表达。

RT-PCR 法检测 SREBP-1c 和 FAS 的 mRNA 表达, 一步法提取总 RNA, 内参  $\beta$ -actin 上游引物: 5' -AGATAGACGT GCACAGGAAG-3', 下游引物: 5' -GCTGGCGAACCGCCAGAGCT-3'; SREBP-1c 上游引物: 5' -GCTCACAAAAGCAAATCACTGAAAG-3', 下游引物: 5' -GCGTTTCTACCACTTCAGGTTTCA-3'。FAS 上游引物: 5' -CGCCTATGGTTGTTGACC-3',

下游引物: 5' -CTC CAGACATTGTCCTCC-3'。逆转录依试剂盒说明书进行。凝胶分析系统分析琼脂糖凝胶电泳结果, 目标基因与内参基因表达的比值为最终 SREBP-1c mRNA 相对表达量。

4)组织学指标。

免疫组化法检测肝脏 SREBP-1c 和 FAS 蛋白表达。取甲醛固定 24 h 后的肝组织, 制备石蜡切片, 脱蜡、水化和抗原恢复, 适量封闭液阻断内源性过氧化物酶活性。分别加一抗(购自厦门慧嘉生物公司)50 μL(工作浓度 1:200), 37 °C 温箱内孵育 4 h, 予 PBS 冲洗 3 次。分别加 50 μL 二抗, 37 °C 孵育 20 min, PBS 冲洗。加 DBA 显色液, 苏木素复染, 脱水、透明、固封。蛋白半定量观察, 每张切片上随即选取 5 个视野, 图像分析系统测定单个视野内平均光密度值(D), 作为单个待测样本蛋白的半定量表达。

1.4 统计学处理

实验数据采用 SPSS16.0 处理, 均数间差异采用进行单因素方差分析, LSD 检验。分别取  $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  为差异具有显著和非常显著性意义。

2 结果及分析

第 8 周后, 予 RBP4 处理的各组小鼠的血清指标(血 RBP4、血 TG); 肝脏组织学和基因指标(SREBP-1c、FAS 基因和蛋白表达); 肝脏 TG 含量均较 NC 组显著增加, 差异均具有非常显著意义( $P < 0.01$ )(见表 1 和表 2)。

2.1 一次性运动后血 RBP4、血 TG、肝脏 SREBP-1c、FAS 表达和肝脏 TG 变化

与 RC 组比较, ROE 组小鼠血 RBP4 和肝脏 SREBP-1c 基因表达均显著降低, 差异均具有非常显著性意义( $P < 0.01$ )(见表 1、图 1 和表 2)。

ROE 组小鼠肝脏 SREBP-1c 蛋白表达、FAS 基因和蛋白表达、肝脏 TG 含量等指标与 RC 组比较, 差异均不具有显著性( $P > 0.05$ )(见表 1、图 2、图 3、图 4 和表 2)。

2.2 8 周有氧运动后血 RBP4、血 TG、肝脏 SREBP-1c、FAS 表达和肝脏 TG 变化

与 RC 组 ROE 组比较, RAE 组小鼠血 RBP4、血 TG、肝脏 SREBP-1c、FAS 基因和蛋白表达、肝脏 TG 分别显著降低, 差异均具有非常显著性意义( $P < 0.01$ )(见表 1、图 1、图 2、图 3、图 4 和表 2)。

表 1 实验鼠血清 RBP4、TG 和肝脏 TG ( $\bar{x} \pm s$ ) 变化

组别	n/只	$\rho$ (血清 RBP4)/(mg.dL <sup>-1</sup> )	$c$ (血清 TG)/(mmol · L <sup>-1</sup> )	$c$ (肝脏 TG)/μ mol · g <sup>-1</sup>
NC	6	20.21±0.12	1.01±0.02	10.51±0.31
RC	6	93.03±3.56 <sup>1)</sup>	1.72±0.02 <sup>1)</sup>	52.27±2.43 <sup>1)</sup>
ROE	6	72.33±2.07 <sup>1)2)</sup>	1.72±0.08 <sup>1)</sup>	51.68±3.17 <sup>1)</sup>
RAE	6	46.78±4.05 <sup>1)2)3)</sup>	1.34±0.02 <sup>1)2)3)</sup>	35.57±1.65 <sup>1)2)3)</sup>

1)与 NC 组比较,  $P < 0.01$ ; 2)与 RC 组比较,  $P < 0.01$ ; 3)与 ROE 组比较,  $P < 0.01$



图 1 实验鼠肝脏 SREBP-1c mRNA 表达

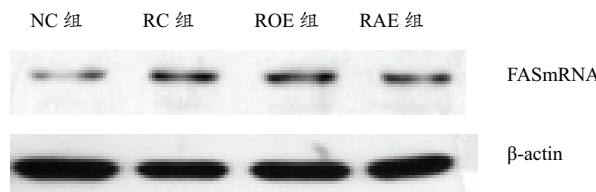
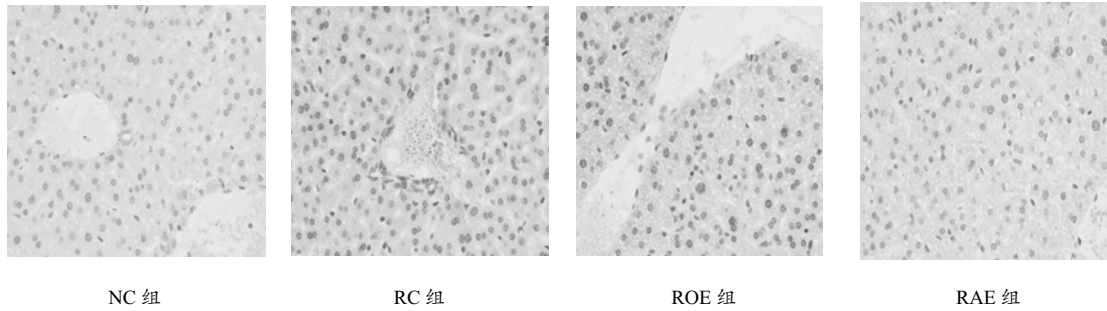
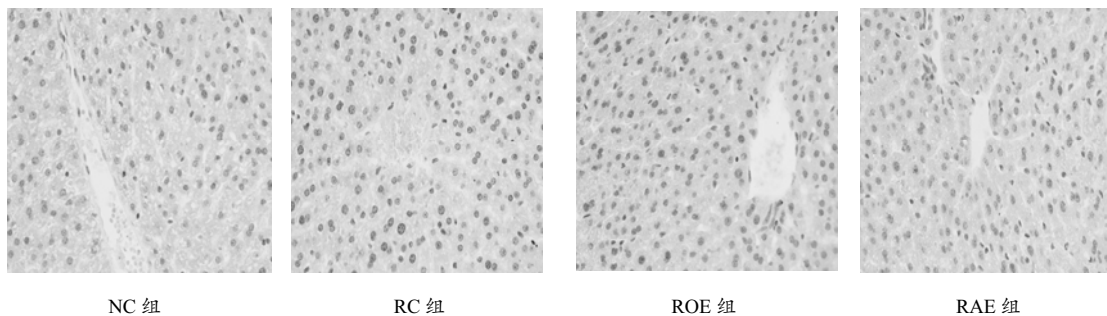


图 2 实验鼠肝脏 FAS mRNA 表达

图 3 实验鼠肝脏 SREBP-1c 蛋白表达,  $\times 400$ 图 4 实验鼠肝脏 FAS 蛋白表达,  $\times 400$ 表 2 实验鼠肝脏 SREBP-1c、FAS mRNA 和蛋白表达 ( $\bar{x} \pm s$ ) 变化

组别	n/只	SREBP-1c mRNA	SREBP-1c 蛋白	FAS mRNA	FAS 蛋白
NC	6	0.23 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.01	0.20 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.01
RC	6	0.91 $\pm$ 0.01 <sup>1)</sup>	0.83 $\pm$ 0.02 <sup>1)</sup>	0.88 $\pm$ 0.02 <sup>1)</sup>	0.85 $\pm$ 0.03 <sup>1)</sup>
ROE	6	0.74 $\pm$ 0.03 <sup>1)2)</sup>	0.82 $\pm$ 0.04 <sup>1)</sup>	0.88 $\pm$ 0.03 <sup>1)</sup>	0.85 $\pm$ 0.03 <sup>1)</sup>
RAE	6	0.44 $\pm$ 0.02 <sup>1)2)3)</sup>	0.58 $\pm$ 0.03 <sup>1)2)3)</sup>	0.51 $\pm$ 0.01 <sup>1)2)3)</sup>	0.42 $\pm$ 0.01 <sup>1)2)3)</sup>

1)与 NC 组比较,  $P < 0.01$ ; 2)与 RC 组比较,  $P < 0.01$ ; 3)与 ROE 组比较,  $P < 0.01$

### 3 讨论

#### 3.1 RBP4 对 SREBP-1c 信号通路及脂代谢的影响

肥胖、2 型糖尿病和代谢综合症血 RBP4 水平升高, 相关报道中的血 RBP4 质量浓度均在 20~90  $\mu\text{g/mL}$  之间, 并伴有血脂组分(TC、TG、LDL-C)水平的异常<sup>[15-17]</sup>, 因此该质量浓度的 RBP4 具备了诱导脂代谢紊乱的条件。本研究予质量浓度为 80  $\mu\text{g/mL}$  的 RBP4 腹腔注射实验鼠, 连续处理 14 d 后血 TG 水平较对照组非常显著增加( $P < 0.01$ ), 说明 RBP4 诱导的脂代谢紊乱模型制备成功, 结果与以往的研究<sup>[5]</sup>一致。

大量有关 RBP4 与脂代谢关系的研究结果均发现, 肥胖、2 型糖尿病和代谢综合症者和鼠类的血 RBP4 水平与血脂组分(TC、TG、LDL-C)存在显著的相关性, 经过运动、饮食控制以及药物治疗后, 随着血 RBP4 水平的降低, 血脂组分指标也呈现好转趋势<sup>[1, 2, 18-20]</sup>。然而这些研究均没有关注 RBP4 与脂代谢紊乱之间是否

存在因果关系。

体外肝细胞培养和活体研究发现, RBP4 能够通过增加肝脏 SREBP-1c 表达和活性, 激活 SREBP-1c 信号传导通路, 提高肝脏脂肪合成效率, 肝脏向血液中释放了更多的 VLDL-C, 导致血脂组分水平升高, 揭示了 RBP4 与脂代谢紊乱之间存在的因果关系。肝脏是 RBP4 最主要的来源, 同时又是其发挥作用的重要靶组织, 在脂肪合成过程中, 肝脏分泌的 RBP4 和来自其它组织的 RBP4 通过自分泌和内分泌作用共同发挥作用<sup>[9]</sup>。RBP4 经由过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活子 1b(PGC-1b)途径激活了 SREBP-1c 信号通路, 作为肝脏 TG、TC 和脂肪酸合成的主要通路, SREBP-1c 信号通路中的下游应答基因依次激活, 其中包括 FAS、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)和甘油二酯酰基转移酶 2(DGAT-2)等, 导致肝脏脂肪合成增加, TG 含量升高, 向血液释放的 VLDL-C 增加, 血脂组

分(TC、TG、LDL-C)水平升高<sup>[19-21]</sup>。

### 3.2 运动对RBP4诱导的脂代谢紊乱鼠SREBP-1c信号通路的影响

本研究中 RBP4 诱导的脂代谢紊乱模型鼠经过运动干预后,各运动组肝脏和血液脂代谢指标均未能完全恢复到正常水平,提示 RBP4 对脂代谢的病理影响较为深刻,运动难以完全逆转。然而进一步观察部分指标后发现,运动还是能够部分改善异常的肝脏脂代谢,且在一次性运动和 8 周有氧运动干预后还呈现出了不同的干预效果。一次性运动干预后,模型鼠血 RBP4 水平非常显著降低( $P<0.01$ ),肝脏 SREBP-1c 基因表达非常显著减少( $P<0.01$ ),但是肝脏中 SREBP-1 蛋白表达、FAS 基因和蛋白表达、TG 含量以及血 TG 水平均未显著改变( $P>0.05$ )。提示一次性运动干预未能影响 RBP4 诱导的肝脏脂肪合成和向血液释放 VLDL-C 过程,即使降低了循环 RBP4 和肝脏的 SREBP-1c 基因表达,然而实际发挥作用的 SREBP-1c 蛋白表达未出现显著改变,其信号通路中下游应答基因的异常激活未受到影响,因此尚不足以对肝脏脂肪合成产生实质性影响。

8 周有氧运动干预后,随着循环 RBP4 水平的非常显著降低( $P<0.01$ ),肝脏 SREBP-1c、FAS 基因和蛋白表达均非常显著降低( $P<0.01$ ),肝脏 TG 含量和血 TG 水平均非常显著下降( $P<0.01$ )。提示 8 周有氧运动降低了血 RBP4 的水平,并在基因和蛋白水平降低了 RBP4 诱导的肝脏 SREBP-1c 的异常表达,其信号通路的下游应答基因激活受到抑制,受到 RBP4 自分泌和内分泌联合作用的肝脏异常的脂肪合成过程发生了改变,最终也显著抑制了 VLDL-C 向血液的异常释放,血脂组分指标中的 TG 也降低,呈现出了改善脂代谢的作用。

作为脂肪合成调节因子,运动干预后 SREBP-1c 基因表达在健康和脂代谢异常状态下呈现出了不同的变化特征。针对健康实验鼠的研究发现,运动干预后鼠骨骼肌 SREBP-1c 基因表达显著增加,提示机体为了增加运动时能量供应,骨骼肌通过增加 SREBP-1c 表达来刺激 TG 合成<sup>[21-22]</sup>。为期 6 个月的耐力运动则能够降低超重和肥胖男性骨骼肌 SREBP-1c 和丝氨酸棕榈酰转移酶(SPTLC)的 mRNA 表达,是运动改善超重和肥胖人群脂肪代谢异常的作用机制<sup>[23]</sup>。本研究中鼠肝脏 SREBP-1c 基因和蛋白表达在 8 周运动干预后降低,结果与 Smith IJ<sup>[23]</sup>的一致,分析原因可能是由于都存在一定的脂代谢紊乱的病理基础,SREBP-1c 的表达、转录和信号激活过程均存在异常有关,故运动干预后,SREBP-1c 信号通路及其下游信号蛋白出现了与正常状态下不一致的变化特征,进而呈现出了运动对脂代

谢紊乱的保护作用。

综上所述,RBP4 能够增加小鼠肝脏 SREBP-1c 基因和蛋白表达,激活脂肪合成相关的 SREBP-1c 信号通路,促进肝脏中的脂肪合成过程,导致肝脏中 TG 含量以及向循环中释放的 VLDL-C 量增加,血 TG 水平增高,是脂代谢异常的主要发病机制之一。一次性运动没有对 SREBP-1c 蛋白表达产生影响,不能够纠正 RBP4 诱导的肝脏脂肪合成和血脂异常。8 周有氧运动改善了 RBP4 诱导的肝脏脂肪合成增加和脂代谢异常,机制是降低了循环 RBP4 水平,纠正了 RBP4 导致的肝脏 SREBP-1c 基因和蛋白表达异常,抑制了 SREBP-1c 信号通路的激活,减少了肝脏脂肪合成和 VLDL-C 的释放,从而降低血 TG 水平。本研究的局限性在于仅仅观察了肝脏 SREBP-1c 通路中的部分信号基因,并以此为依据描述了肝脏脂肪合成的变化过程,实际上肝脏脂肪合成路径极其复杂,涉及了包括 SREBP-1 和 FAS 在内的大量的应答基因和调节蛋白,因此有待在今后的研究中对信号通路中其它应答基因做更加深入的探讨。

### 参考文献:

- [1] Timothy E, Graham Q Y, Blüher M. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects[J]. NEJM, 2006, 354: 2552-2563.
- [2] Yang Q, Graham T E, Mody N. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. Nature, 2005, 436(21): 356-362.
- [3] Fitzsimmons R L, Lau P, Muscat G E. Retinoid-related orphan receptor alpha and the regulation of lipid homeostasis[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012, 130(3-5): 159-168.
- [4] Romanowska A, Lebensztejn D M, Skiba E, et al. Retinol binding protein-4 as a serum biomarker of intrahepatic lipid content in obese children--preliminary report[J]. Acta Biochim Pol, 2011, 58(1): 35-38.
- [5] Xia M, Liu Y, Guo H, et al. Retinol binding protein 4 stimulates hepatic sterol regulatory element-binding protein 1 and increases lipogenesis through the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1beta-dependent pathway[J]. Hepatology, 2013, 58(2): 564-575.
- [6] Horton J D, Goldstein J L, Brown M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver[J]. J Clin Invest, 2002, 109(9): 1125-1131.

- [7] Matsuda M, Korn B S, Hammer R E, et al. SREBP cleavage-activating protein (SCAP) is required for increased lipid synthesis in liver induced by cholesterol deprivation and insulin elevation[J]. *Genes Dev*, 2001, 15(10): 1206-1216.
- [8] Goldstein J L, DeBose-Boyd R A, Brown M S. Protein sensors for membrane sterols[J]. *Cell*, 2006, 124(1): 35-46.
- [9] Horton J D, Shimomura I, Brown M S, et al. Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(11): 2331-2339.
- [10] Kim J B, Spiegelman B M. ADD1/SREBP1 promotes adipocyte differentiation and gene expression linked to fatty acid metabolism[J]. *Genes Dev*, 1996, 10(9): 1096-2007.
- [11] Lim S, Choi S H, Jeong I K, et al. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 Concentrations in Young and Middle-Aged Women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2263-2268.
- [12] Yu Z, Ye X, Wang J, et al. Associations of physical activity with inflammatory factors, adipocytokines, and metabolic syndrome in middle-aged and older chinese people[J]. *Circulation*, 2009, 119(23): 2969-2977.
- [13] Ploug TSBMPO. Effect of endurance training on glucose transport capacity and glucose transporter expression in rat skeletal muscle[J]. *Am J Physiol*, 1990, 259E: 778-784.
- [14] 曾涛, 张翠丽. 氯仿-甲醇匀浆测定肝脏甘油三酯含量[J]. *卫生研究*, 2008(5): 550-552.
- [15] Nobili V, Alkhoury N, Alisi A, et al. Retinol-binding protein 4: a promising circulating marker of liver damage in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7(5): 575-579.
- [16] Stefan N, Hennige A M, Staiger H, et al. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5): 1173-1178.
- [17] Wu H, Jia W, Bao Y, et al. Serum retinol binding protein 4 and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(2): 185-190.
- [18] Thomas Reinehr B S, Roth C L. Retinol-binding protein 4 and Its relation to insulin resistance in obese children before and after weight loss[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6): 2287-2293.
- [19] 包玉倩, 吴海娅, 邱慧玲, 等. 罗格列酮对 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 水平及肝脏脂肪含量的影响[J]. *上海医学*, 2008(11): 767-770.
- [20] 潘佳秋, 王慧慧, 张超, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4 和游离脂肪酸水平变化及其与胰岛素敏感性的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2011(21): 2370-2372.
- [21] Nadeau K J, Ehlers L B, Aguirre L E, et al. Exercise training and calorie restriction increase SREBP-1 expression and intramuscular triglyceride in skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(1): E90-98.
- [22] Ikeda S, Miyazaki H, Nakatani T, et al. Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 296(2): 395-400.
- [23] Smith I J, Huffman K M, Durheim M T, et al. Sex-specific alterations in mRNA level of key lipid metabolism enzymes in skeletal muscle of overweight and obese subjects following endurance exercise[J]. *Physiol Genomics*, 2009, 36(3): 149-157.

