

·专题·

长爪沙鼠氧化应激水平与血糖及胰岛素抵抗的相关性分析

张艺博,文 静,何 燕

(首都医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,北京 100069)

摘要:目的 探讨长爪沙鼠氧化应激指标与血糖、胰岛素抵抗、骨骼肌指标的关系,明确氧化应激与糖尿病之间的相互作用。方法 选取长爪沙鼠145只,测量体重;摘眼球取血检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FIN)、超氧化物歧化酶(SOD);取腓肠肌检测腓肠肌重量及腓肠肌内的糖原储存;计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)以及定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI),并对氧化应激与血糖、胰岛素抵抗指标、骨骼肌指标进行Spearman相关性分析及多元线性回归分析。结果 ①不同月龄间长爪沙鼠SOD活性比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且3~18月龄间长爪沙鼠SOD水平逐渐升高,18~24月龄间长爪沙鼠SOD水平有所降低;Spearman相关性分析显示,月龄和SOD活性水平呈正相关($r=0.361, P<0.05$);多元线性回归分析显示,月龄与SOD水平存在关联,即随着月龄的增加,SOD水平升高。②不同月龄间长爪沙鼠FPG、HOMA-IR、QUICKI比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman相关分析显示,月龄与胰岛素抵抗指数呈负相关($r=-0.303, P<0.05$),与胰岛素敏感性呈正相关($r=0.303, P<0.05$),月龄与空腹血糖无相关性($r=-0.051, P>0.05$);多元线性回归分析显示,SOD与FPG、胰岛素敏感性存在关联,即随着SOD水平升高,氧化水平降低,空腹血糖降低,胰岛素敏感性升高。③不同月龄长爪沙鼠骨骼肌质量、骨骼肌糖原储存比较,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析及多元线性分析均显示SOD水平与骨骼肌质量、骨骼肌糖原无相关性。结论 氧化应激与胰岛素抵抗存在关联,但与骨骼肌指标间的关联证据不足。

关键词:长爪沙鼠;氧化应激;胰岛素抵抗;骨骼肌

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.12.001

文章编号:1006-1959(2021)12-0001-04

Correlation Analysis of Oxidative Stress Level with Blood Sugar and Insulin Resistance in Eriones Unguiculatus

ZHANG Yi-bo, WEN Jing, HE Yan

(Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between oxidative stress indicators and blood glucose, insulin resistance, and skeletal muscle indicators in eriones unguiculatus, and to clarify the interaction between oxidative stress and diabetes. **Methods** A total of 145 eriones unguiculatus were selected and their weights were measured; the eyes were removed and blood was taken to detect fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FIN), and superoxide dismutase (SOD); The gastrocnemius muscle was taken to measure the weight of the gastrocnemius muscle and the glycogen storage in the gastrocnemius; the homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) and the quantitative insulin sensitivity test index (QUICKI) were calculated, and the oxidative stress and blood glucose, insulin resistance indicators, and skeletal muscle were calculated. Spearman correlation analysis and multiple linear regression analysis were performed on the indicators. **Results** ①There was a statistically significant difference in the SOD activity of eriones unguiculatus between different months of age ($P<0.05$). The SOD level of eriones unguiculatus gradually increased from 3 to 18 months of age, and the SOD level of gerbils from 18 to 24 months of age decreased. Spearman correlation analysis showed that month age and SOD activity levels were positively correlated ($r=0.361, P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that there was a correlation between the age of the month and the level of SOD, that was, as the age of the month increased, the level of SOD increased. ②Comparison of FPG, HOMA-IR, and QUICKI of Mongolian gerbils between different months of age, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Spearman correlation analysis showed that month age was negatively correlated with insulin resistance index ($r=-0.303, P<0.05$), and positively correlated with insulin sensitivity ($r=0.303, P<0.05$). There was no correlation between month age and fasting blood glucose ($r=-0.051, P>0.05$); Multiple linear regression analysis showed that SOD is associated with FPG and insulin sensitivity, that was, as SOD levels increased, oxidation levels decreased, fasting blood glucose decreased, and insulin sensitivity increased. ③Comparing the skeletal muscle mass and skeletal muscle glycogen storage of eriones unguiculatus at different months of age, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Correlation and multivariate linear analysis showed that there was no correlation between SOD level and skeletal muscle mass and skeletal muscle glycogen. **Conclusion** There is an association between oxidative stress and insulin resistance, but there is insufficient evidence for the association with skeletal muscle indicators.

Key words: Eriones unguiculatus; Oxidative stress; Insulin resistance; Skeletal muscle

糖尿病(diabetes)是一种以高血糖和胰岛 β 细胞功能障碍或死亡引起的胰岛素分泌障碍为特征的慢性代谢性疾病^[1]。2型糖尿病由多种因素导致,有研究表明^[2],氧化应激在糖尿病的发生与进展过程

中具有重要作用,但机制尚未阐明。氧化应激是增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和/或减少机体固有抗氧化防御系统之间的不平衡^[3]。在高血糖条件下,一系列细胞因子和ROS释放时,胰岛 β 细胞中的氧化应激增加,引发激活胰岛细胞中的死亡信号通路^[4]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutases, SOD)是能够将超氧阴离子催化为过氧化氢和氧气的金属结合酶,是清除机体内氧化自由基的重

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:31672375)

作者简介:张艺博(1997.9-),女,山东泰安人,硕士研究生,主要从事慢性病流行病学研究

通讯作者:何燕(1962.12-),女,吉林长春人,博士,博士生导师,教授,主要从事慢性病流行病学研究

要物质,SOD和过氧化氢酶在清除ROS中起重要作用^[5]。骨骼肌是机体内摄取葡萄糖的重要组织之一,在高血糖状态下,骨骼肌代谢的调节能力下降。糖尿病常伴有肌肉酸痛、肌无力、肌萎缩,但发病机制至今仍不清楚。许多研究表明氧化应激在骨骼肌减少过程中发挥了重要作用^[6]。基于此,本研究主要探讨长爪沙鼠氧化应激指标与空腹血糖、胰岛素抵抗、骨骼肌指标的关系,了解氧化应激与糖尿病之间的相互作用,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 采用首都医科大学实验动物部自行培育的近交系长爪沙鼠自发糖尿病模型(伴随胰岛素抵抗)F9代145只,其中雄性107只,雌性38只,体重65.4(58.4,77.8)g;3月龄36只、6月龄22只、12月龄30只、18月龄30只和24月龄27只。饲养在首都医科大学实验动物中心控制恒温恒湿的普通环境中,实验动物自由采食和饮水。室温为(22±2)℃,相对湿度40%~70%,人工光照明暗各12h。

1.2 方法

1.2.1 血生化指标测定及分析 将3、6、12、18和24月龄的长爪沙鼠浅麻醉后摘眼球取血检测血糖(FPG)、胰岛素(FIN)、超氧化物歧化酶(SOD)水平。Spearman相关性分析月龄与SOD水平的关联,建立多重线性回归模型,以SOD水平为自变量,空腹血糖及胰岛素抵抗指标为因变量,分析SOD水平与空腹血糖、胰岛素抵抗指标的关联。用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评价胰岛素抵抗,用定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI)评价胰岛素敏感性。稳态模型胰岛素抵抗指数:HOMA-IR=FPG(mmol/L)×FINS(μU/ml)/22.5。定量胰岛素敏感性检测指数:QUICKI=1/[Log FPG(mg/dl)+Log FINS(μU/ml)]。

1.2.2 骨骼肌指标测定及分析 将所有长爪沙鼠麻醉后经颈椎脱臼处死,分离长爪沙鼠腓肠肌。分别检测腓肠肌中糖原储存及腓肠肌重量,并分析SOD水平与骨骼肌糖原储存与骨骼肌质量的关联。

1.3 统计学方法 将各组一般资料、检测数据均录入课题数据库,数据采用SPSS 26.0统计软件进行分析。符合正态的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,非正态计量资料以[M(P₂₅, P₇₅)],非正态计量资料组间比较采用Kruskal and Wallis方法进行检验。双变量定量数据的相关性分析采用Spearman相关性分析。采用多重线性回归模型分析SOD与血糖、胰岛素抵抗指标、胰岛素敏感性指标的关联,计算偏回归系数(b值)、95%置信区间(95%CI)及P值,并对性别进行校正。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 长爪沙鼠氧化应激水平情况及与月龄的关系

2.1.1 不同月龄长爪沙鼠氧化应激水平比较

长爪沙鼠SOD活性为[132.28(104.99, 144.39)]U/ml。不同月龄间长爪沙鼠SOD活性比较,差异有统计学意义(P<0.05),且3~18月龄间长爪沙鼠SOD水平逐渐升高,18~24月龄长爪沙鼠SOD水平有所降低,见表1。

表1 不同月龄长爪沙鼠的氧化应激水平($\bar{x} \pm s$, M(P₂₅, P₇₅))

月龄	n	SOD活性(U/ml)
3月龄	36	103.24±37.79
6月龄	22	121.14±39.57
12月龄	30	129.83±22.61
18月龄	30	140.77(123.08, 150.90)
24月龄	27	134.93±16.88

2.1.2 月龄与SOD活性水平的相关及回归分析 根据沙鼠数据,月龄和SOD水平之间呈正相关关系(r=0.361, P<0.05);以月龄作为自变量,SOD水平为因变量进行多重线性回归分析,并对性别进行校正,月龄与SOD水平的线性回归方程[b=1.046, 95%CI(0.350~1.742), P=0.003]有统计学意义,即随着月龄的增加,SOD活性水平升高。

2.2 氧化应激与沙鼠血糖和胰岛素抵抗指标的关联

2.2.1 空腹血糖和胰岛素抵抗基本情况 145只沙鼠的总体空腹血糖水平为[3.90(3.30, 4.50)]mmol/L,胰岛素抵抗为[0.87(0.53, 1.34)],胰岛素敏感性检测指数为[0.39(0.37, 0.43)]。不同月龄间长爪沙鼠空腹血糖、胰岛素抵抗指标、胰岛素敏感指标比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表2 不同月龄长爪沙鼠的空腹血糖及胰岛素抵抗指标

($\bar{x} \pm s$, M(P₂₅, P₇₅))

月龄	n	FPG(mmol/L)	HOMA-IR	QUICKI
3月龄	36	3.90(3.18, 4.28)	0.90(0.65, 1.37)	0.39±0.04
6月龄	22	4.47±0.88	1.57(1.19, 1.95)	0.36±0.03
12月龄	30	3.85(3.28, 4.20)	0.91(0.63, 1.31)	0.40±0.53
18月龄	30	3.57±0.98	0.51(0.33, 0.82)	0.43±0.05
24月龄	27	4.08±0.86	0.86±0.50	0.41±0.05

2.2.2 月龄与沙鼠血糖和胰岛素抵抗的关系 Spearman相关分析显示,月龄与胰岛素抵抗指数呈负相关(r=-0.303, P<0.05),与胰岛素敏感性呈正相关(r=0.303, P<0.05),月龄与空腹血糖无相关性(r=-0.051, P>0.05);以月龄作为自变量,FPG、HOMA-IR、QUICKI分别为因变量进行多重线性回归分析,并对性别、SOD活性水平进行校正,结果显示月龄与胰岛素抵抗[b=-0.038, 95%CI(-0.067~-0.009), P=0.011]、胰岛素敏感性[b=0.002, 95%CI(0.001~0.003), P=0.002]有统计学意义,月龄与空腹血糖[b=0.002, 95%CI(-0.023~0.027), P=0.866]无统计学意义,即随着月龄的升高,胰岛素抵抗降低,胰岛素敏感性升高。

2.2.3 氧化应激与沙鼠血糖和胰岛素抵抗的关系

Spearman 相关分析显示,SOD 水平与空腹血糖呈负相关($r=-0.221, P<0.05$),与胰岛素抵抗指数呈负相关($r=-0.184, P<0.05$),与胰岛素敏感性呈正相关($r=0.184, P<0.05$);以 SOD 水平作为自变量,FPG、HOMA-IR、QUICKI 分别为因变量进行多重线性回归分析,SOD 与空腹血糖 [$b=-0.007, 95\% CI(-0.012 \sim -0.002), P=0.009$]、胰岛素敏感性 [$b=0.000, 95\% CI(0.000 \sim 0.001), P=0.034$]存在关联,且关联存在统计学意义,SOD 与胰岛素抵抗 ($b=-0.005, 95\% CI(-0.012 \sim 0.001), P=0.096$)存在关联,但关联没有统计学意义,即随着 SOD 水平升高即氧化水平降低,空腹血糖降低。

2.3 氧化应激与骨骼肌质量、骨骼肌糖原储存功能的关联

2.3.1 骨骼肌质量与骨骼肌糖原基本情况 145 只沙鼠的总体骨骼肌质量为(3.96 ± 0.77)g,骨骼肌糖原为 [$1.16(0.98, 1.36)$]mg/g。不同月龄长爪沙鼠骨骼肌质量、骨骼肌糖原储存比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 长爪沙鼠的骨骼肌指标($\bar{x} \pm s, M(P_{25}, P_{75})$)

月龄	n	骨骼肌质量(g)	骨骼肌糖原(mg/g)
3 月龄	36	3.86 ± 0.67	$1.07(0.94, 1.89)$
6 月龄	22	4.23 ± 0.58	1.35 ± 0.15
12 月龄	30	3.88 ± 0.79	1.09 ± 0.22
18 月龄	30	3.53 ± 0.75	1.17 ± 0.22
24 月龄	27	4.46 ± 0.74	$1.13(0.99, 1.18)$

2.3.2 月龄与骨骼肌质量和骨骼肌糖原的关系 月龄与骨骼肌质量 [$r=0.097, P_1=0.244; b=0.011, 95\% CI(-0.006 \sim 0.029), P_2=0.205$]、骨骼肌糖原 [$r=-0.121, P_1=0.147; b=-0.006, 95\% CI(-0.014 \sim 0.002), P_2=0.158$]的相关系数和回归系数偏小,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.3 SOD 活力与骨骼肌质量和骨骼肌糖原的关联 SOD 活力与骨骼肌质量 [$r=0.045, P_1=0.592; b=0.002, 95\% CI(-0.002 \sim 0.006), P_2=0.413$]、骨骼肌糖原 [$r=-0.077, P_1=0.358; b=-0.002, 95\% CI(-0.004 \sim 0.000), P_2=0.053$]的相关系数和回归系数偏小,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

ROS 水平通过多种细胞防御机制(包括酶促抗氧化剂)进行调节^[7],正常情况下,抗氧化体系可以减少氧自由基对机体的损害,一旦抗氧化系统不稳定,会给机体带来重要的影响。氧化应激长期以来与糖尿病并发症相关,越来越多的 2 型糖尿病病理生理学证据表明^[9],氧化应激是导致胰岛素分泌和葡萄糖利用受损、肝葡萄糖生成异常以及最终通过激活导致明显 T2DM 发病的主要因素。有研究表明^[2],氧化应激也是引起胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗

的因素。胰岛素抵抗和胰岛细胞功能受损作为 2 型糖尿病发病机制的中心环节,均与细胞自噬和氧化应激有着密切的联系^[8]。氧化应激反应可使胰岛 β 细胞功能紊乱而促使胰岛素的抵抗,最终导致 2 型糖尿病的发生^[9]。在体内,胰岛 β 细胞与其他组织细胞相比, β 细胞因内抗氧化物水平较低,对 ROS 更敏感^[10]。此外,氧化应激可能贯穿于糖尿病的整个发病过程,糖尿病发病之后,持续不断的高血糖状态会进一步加重氧化应激损伤,而在体内大量堆积的氧自由基反过来又会加重糖尿病的病情^[11]。

在正常的生理条件下,氧化应激诱导的细胞损伤通常是由细胞的自身保护性抗氧化能力所引起的,其中两种机制涉及不同的酶(如谷胱甘肽过氧化物酶、CAT 和 SOD),而其他机制具有非酶组分(如维生素 C 和 E),这两种方法(酶和非酶)都起到了积极的作用,以改善过度生产的活性氧和氧化应激^[5]。SOD 是一种天然的抗氧化酶,可以清除细胞内活性氧物质,对细胞维持氧化与抗氧化起重要作用,通过检测细胞内 SOD 变化可以反映细胞遭受氧化应激的水平^[12]。SOD 在体内广泛存在,并且使超氧化物歧化为毒性较小的其他化合物,同时其能够分解细胞内存在的潜在有害氧分子,并将其转化为毒性较小的化合物^[9]。在患有糖尿病的情况下,抗氧化物质(SOD、还原型谷胱甘肽、维生素 E、维生素 C 等)的水平下降,使机体清除自由基的能力明显减弱,从而对活性氧类导致的损害非常敏感^[11]。本研究结果显示,不同月龄间长爪沙鼠 SOD 活性比较,差异有统计学意义($P<0.05$),且 3~18 月龄间长爪沙鼠 SOD 水平逐渐升高,18~24 月龄长爪沙鼠 SOD 水平有所降低,提示在 18 月龄之前,长爪沙鼠 SOD 水平随着月龄升高而升高,说明月龄越小,抗氧化能力低,体内氧自由基等生成增加,清除率降低,氧化应激状态越高。研究提示^[12],氧化应激可引起胰岛细胞直接损伤与凋亡,胰岛素合成与分泌减少,这可能是 2 型糖尿病毒性作用的发病机制之一,最终可以促进糖尿病的发生和进展;同时,糖尿病又可以使 ROS 生成逐渐增多,从而加剧氧化应激,二者形成恶性循环。

氧化应激在骨骼肌减少症、骨骼肌收缩机能失调、线粒体代谢失调和肌细胞凋亡等过程中发挥了重要作用^[6]。关于骨骼肌衰老萎缩,研究者们提出了氧化应激学说,并受到了广泛认可。大量证据表明氧化应激导致骨骼肌萎缩是由于氧化剂的生成超过抗氧化防御系统的抵抗能力,从而 ROS 生成不断增加,累积的 ROS 可促进蛋白质水解增加并抑制蛋白质合成,加剧了骨骼肌萎缩的发生^[13]。衰老性肌萎缩主要是肌纤维数量减少和现存肌纤维萎缩导致的^[14]。而肌纤维数量减少和现存肌纤维萎缩的主要

机制可能是线粒体机能下降和炎症反应诱导的肌纤维凋亡及蛋白质代谢不平衡。肌糖原是体内葡萄糖的主要储存形式,在剧烈运动时机体消耗大量血糖,肌糖原分解供能,但肌糖原不能直接分解成葡萄糖,会分解生成乳酸,然后经血液输送到肝脏,再经肝脏转化成肝糖原、葡萄糖。肌糖原不能直接分解成糖,因为肌肉缺乏葡萄糖6-磷酸酶,可成为G-6-P之后进入糖酵解途径,或经过氧化分解,或生成乳酸后经乳酸循环实现再利用。骨骼肌葡萄糖摄取和糖原合成障碍是导致胰岛素抵抗和2型糖尿病的主要原因。本研究中不同月龄间长爪沙鼠FPG、HOMA-IR、QUICKI比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman相关分析显示,月龄与胰岛素抵抗指数呈负相关($r=-0.303$, $P<0.05$),与胰岛素敏感性呈正相关($r=0.303$, $P<0.05$),月龄与空腹血糖无相关性($r=-0.051$, $P>0.05$);多元线性回归分析,SOD与FPG、胰岛素敏感性存在关联,即随着SOD水平升高,氧化水平降低,空腹血糖降低,胰岛素敏感性升高。另外,不同月龄长爪沙鼠骨骼肌质量、骨骼肌糖原储存比较,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性及多元线性分析均显示,SOD水平与骨骼肌质量、骨骼肌糖原无相关性,提示月龄小的长爪沙鼠存在空腹血糖升高、稳态模型胰岛素抵抗指数明显升高,定量胰岛素敏感性检测指数明显下降,并且上述指标与氧化应激指标存在明显的相关性,再次说明氧化应激与胰岛素抵抗之间的相关性。而在18~24月龄长爪沙鼠SOD水平有所下降,说明沙鼠过渡为老年阶段时抗氧化能力又降低,从而导致氧化应激水平升高。Dokken BB等^[16]研究表明,氧化应激可以直接和迅速地诱导骨骼肌胰岛素信号传导,葡萄糖转运和糖原合成的实质性胰岛素抵抗。本研究中骨骼肌质量和骨骼肌糖原水平与氧化应激指标之间的关联证据不足,可能与样本量不足有关,还需要更多大样本的研究。

综上所述,氧化应激与胰岛素抵抗存在相关关系,但与骨骼肌指标间的关联证据不足,可为增强抗氧化系统防治糖尿病的发展提供依据。

参考文献:

[1] Grieco GE, Brusco N, Licata G, et al. Targeting microRNAs as a Therapeutic Strategy to Reduce Oxidative Stress in Diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6358.

- [2] Nowotny K, Jung T, Hohn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomolecules*, 2015, 5(1): 194–222.
- [3] Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.
- [4] Liu HT, Gao Y. Efficacy of short-term intensive treatment with insulin pump to improve islet beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes via inhibition of oxidative stress [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(3): 2293–2298.
- [5] Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3577–3585.
- [6] 孙磊, 李方晖. 高强度间歇训练对老龄大鼠骨骼肌减少症及某些脂肪细胞因子和炎症因子的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(8): 691–699.
- [7] Dal S, Jeandier N, Seyfritz E, et al. Oxidative stress status and liver tissue defenses in diabetic rats during intensive subcutaneous insulin therapy [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2016, 241(2): 184–192.
- [8] 于顺, 倪月秋. 自噬、氧化应激与2型糖尿病的关系 [J]. *沈阳医学院学报*, 2018, 20(1): 93–96.
- [9] 云博, 吴景东. 氧化应激与相关疾病及其作用机制 [J]. *沈阳医学院学报*, 2018, 20(3): 272–276.
- [10] Gerber PA, Rutter GA. The Role of Oxidative Stress and Hypoxia in Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes Mellitus [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(10): 501–518.
- [11] 马香香, 李亚坤, 陈慧晓, 等. 血糖波动对糖尿病大鼠氧化应激及神经病变的影响 [J]. *河南医学研究*, 2016(6): 966–968.
- [12] 崔艳荣, 周琦, 朱向东. 大柴胡汤对2型糖尿病模型大鼠氧化应激致胰岛β细胞损伤的影响 [J]. *世界科学技术*, 2020, 22(5): 1458–1463.
- [13] 邓聪, 杨志敏, 徐福平, 等. 骨骼肌细胞氧化应激损伤与黄芪多糖的干预研究 [J]. *中医药信息*, 2019, 36(3): 80–82.
- [14] Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2003, 95(4): 1717–1727.
- [15] 陈莹晖, 李裕明, 林松挺, 等. 高糖诱导氧化应激对胰岛细胞功能的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2012, 18(1): 12–14.
- [16] Dokken BB, Saengsirisuwan V, Kim JS, et al. Oxidative stress-induced insulin resistance in rat skeletal muscle: role of glycogen synthase kinase-3 [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(3): E615–E621.

收稿日期: 2020-12-28; 修回日期: 2021-01-11

编辑/杜帆