

运动对胰岛素抵抗骨骼肌 AMPK/SIRT1/ PGC-1 α 轴影响的研究述评

赵军^{1,2}, 徐晓阳², 付强³

(1.暨南大学 体育部, 广东 广州 510632; 2.华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006;
3.暨南大学 华侨医院, 广东 广州 510632)

摘 要: SIRT1(沉默信息调节因子 2 相关酶 I)是依赖于辅酶 NAD⁺的去乙酰化酶, 不仅与衰老、凋亡、DNA 修复有关, 还与不同营养应激状态的细胞代谢转换相关。SIRT1 和 AMPK(腺苷酸活化蛋白激酶)是细胞内的能量感受器, 通过磷酸化、去乙酰化调节着 PGC-1 α 的活性。骨骼肌 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴的活性调控直接影响着其下游相关基因的表达, 与胰岛素抵抗的发生与发展密切相关。

关 键 词: 运动生物化学; 胰岛素抵抗; 骨骼肌; 腺苷酸活化蛋白激酶; 沉默信息调节因子 2 相关酶 I; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α ; 综述

中图分类号: G804.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2010)11-0106-05

Review of the research on the effects of exercising on insulin resisting the AMPK/SIRT1/PGC-1 α axis in skeletal muscle

ZHAO Jun^{1,2}, XU Xiao-yang², FU Qiang³

(1.Department of Physical Education, Jinan University, Guangzhou 510630, China;

2.School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;

3.Huaqiao Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Silent information regulation factor 2 related enzyme I (SIRT1) is a coenzyme NAD⁺ dependent deacetylase, not only related to aging, dying and DNA repairing, but also correlative with cellular metabolic transformation in different nutrition stress states. SIRT1 and AMPK are energy receptors in cells, regulating the activity of PGC-1 α by means of phosphorylation and deacetylation. The regulation of the activity of the AMPK/SIRT1/PGC-1 α axis directly affects the expression of its downstream genes related, being closely related to the occurrence and development of insulin resistance.

Key words: sports biochemistry; insulin resistance; skeletal muscle; AMPK; SIRT1; PGC-1 α ; summary

与生活方式密切相关的肥胖、代谢综合征、TD2M (2 型糖尿病) 等成为当今危害人类身体健康的一类重要疾病, 它们共同的病理特征是胰岛素抵抗。胰岛素抵抗最终导致 TD2M 的具体机制还不明确, 但许多研究已表明胰岛素抵抗所引起的机体能量代谢紊乱是导致 TD2M 的主要病因之一。线粒体的脂质代谢障碍在 TD2M 发病的早期阶段具有重要的作用, 因此探讨与改善胰岛素抵抗时能量代谢紊乱也逐渐成为运动医学

的研究热点之一。近年来, 随着对 SIRT1(沉默信息调节因子 2 相关酶 I)去乙酰化酶的功能及其调节的深入研究, 以及有氧运动改善机体胰岛素抵抗效应的不断认识, 发现 SIRT1 去乙酰化酶激活剂有可能成为治疗胰岛素抵抗更为特异的新药, 联合 SIRT1 激活剂、运动、饮食控制的治疗措施有可能成为胰岛素抵抗的重要治疗手段。本文主要从 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 细胞能量稳态调节通路, 阐述有氧运动、SIRT1 激活剂干

预骨骼肌胰岛素抵抗的机制, 为诸如肥胖、代谢综合症、TD2M 等的治疗提供新的思路。

1 胰岛素抵抗与骨骼肌线粒体功能的关系

在许多胰岛素抵抗的研究中, 证明了骨骼肌内甘油三酯的沉积是机体发生胰岛素抵抗的标志之一^[1]。胰岛素抵抗时, 骨骼肌糖脂代谢异常。基础状态下, 骨骼肌利用葡萄糖的有氧氧化增多; 胰岛素刺激时, 骨骼肌内葡萄糖有氧氧化反而减少。Petersen 等^[2]用高胰岛素-正葡萄糖钳夹术时发现, 胰岛素刺激下, 双亲是 TD2M 的胰岛素抵抗者较正常胰岛素敏感者的肌肉葡萄糖吸收量下降约 60%; 质子磁共振波谱分析显示肌细胞内脂质含量增加 80%, 31P 磁共振波谱分析显示线粒体氧化磷酸化下降约 30%。研究表明, 肌纤维间的脂质含量增多^[3]归因于骨骼肌能量代谢缺陷、骨骼肌利用脂肪酸作为能源物质的能力减弱^[4]。

2 型糖尿病患者具有明显的线粒体功能缺陷, 表现在脂质代谢相关基因的表达减少、与线粒体氧化磷酸化相关的基因表达减少^[2]。骨骼肌内 I 型肌纤维含量减少、II 型肌纤维含量相应增加^[5]。但是现在尚不清楚的是, 2 型糖尿病患者线粒体缺陷是由于线粒体密度减少, 还是线粒体内存在功能缺陷, 或者二者兼有之。

骨骼肌细胞内脂肪增多, 可导致胞内甘油二酯水平升高, 激活 PKC θ , PKC θ 磷酸化胰岛素受体底物(IRS-1)丝氨酸残基, IRS-1 酪氨酸残基磷酸化减少, 干扰了 IRS-1 正常活化 PI3K, 肌膜葡萄糖转运体 4 减少, 导致并加剧胰岛素抵抗。正如临床现象所展示一样: 体脂特别是腹部脂肪过多, 会引起胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗又会引起更多的脂肪堆积和肥胖。

2 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴调控骨骼肌线粒体能量代谢的基本机制

近年来, 研究发现 AMPK、SIRT1 充当着细胞内的能量感受器, 当能量限制、运动等机体应激状态下而被激活。AMPK、SIRT1 通过磷酸化、去乙酰化作用激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 α (PGC-1 α), PGC-1 α 被认为是线粒体生物合成的主要调控者, 针对不同生理代谢状况需要, 其活性受到精确的调控。许多转基因细胞、动物模型已表明, AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴调控着细胞代谢的适应性。

2.1 SIRT1 的基本功能及活性的调节

SIRT1 属于 III 型组蛋白去乙酰化酶 Sirtuins 家族成员, Sirtuins 家族包括 SIRT1-SIRT7, 具有共同的由 275 个氨基酸构成的保守核心催化区, 分别具有不同的功能和亚细胞定位^[6]。SIRT1 蛋白主要分布于细胞

核常染色体区域, 能催化组蛋白去乙酰化反应, 从而影响组蛋白的空间构型, 参与多种表观遗传调节基因表达; 还对多种转录因子去乙酰化, 如 NF- κ B、p53、FOXO 家族、Ku70 和 PGC-1 α 、热休克因子(HSF1)等^[7], 参与调节机体多种生理功能, 如抑制细胞凋亡、调节糖、脂类代谢, 以及抗衰老功能。由于 SIRT1 依赖于 NAD⁺ 作为辅酶才具有活性, 所以它的这种特性使得表观遗传调节基因表达与代谢紧密地联系在一起。

在对 SIRT1 功能及其调节药物的深入研究中, 发现许多小分子物质调节着 SIRT1 蛋白的活性。SIRT1 激活剂包括内源性 NAD⁺^[8] 以及外源性多酚类物质, 如白藜芦醇^[9] (仍有争议)、槲皮素^[10] 以及多酚类物质衍生物 SRT1720^[11]; SIRT1 抑制剂如尼克酰胺^[8]、sirtinol^[12]。

当细胞受内源性或外源性刺激后, SIRT1 存在核穿梭的动态变化, 对胞核与胞质 SIRT1 蛋白的水平 and 活性进行调控。这可能与不同类型细胞的功能调控有关。骨骼肌成肌细胞、成纤维细胞和精母细胞的 SIRT1 主要定位在细胞核。成肌细胞开始分化后, SIRT1 从细胞核穿梭至胞浆; 分化成熟的肌细胞, 核内 SIRT1 蛋白大多数被转运出核。12 天幼年小鼠的心肌细胞, SIRT1 定位在核内; 而成年小鼠, SIRT1 在核内和胞质中都有定位, 但胞质中居多^[13]。神经元和神经前体细胞(NPCs)表达的 SIRT1 主要定位在胞质中; NPCs 受到分化培养基刺激十几分钟后, SIRT1 迅速进入核内, 几个小时后 SIRT1 又重新回到胞质^[14]。除核穿梭机制外, SIRT1 蛋白的翻译后修饰^[15]、与其它蛋白的相互作用^[16] 无不对其活性进行复杂的调控, 但现在研究仅仅了解细胞内[NAD⁺]/[NADH]比率调节着 SIRT1 蛋白的活性。

2.2 AMPK 与 SIRT1 的联系

AMPK 作为细胞的能量监测器, 在维持脊椎动物细胞的能量稳态中发挥着重要作用。AMPK 是异源三聚体蛋白, 由 α 、 β 、 γ 亚基组成, 其中 α 亚基分为 2 个亚型 α_1 、 α_2 , 具有催化作用; β 亚基也分为 2 个亚型 β_1 、 β_2 , 具有连接作用; γ 亚基分为 3 个亚型 γ_1 、 γ_2 、 γ_3 , 具有活性调节作用。骨骼肌纤维主要表现为 α_2 型、糖酵解肌纤维主要表现为 γ_3 型。

骨骼肌纤维收缩时, 多种信号传导通路可以激活 AMPK, AMP/ATP 比率上升触发的 LKB1(STK11, 即丝氨酸-苏氨酸激酶 11) 激活 AMPK 并占据重要地位^[17]。当 3 个 AMP 分子与 AMPK 的 γ 亚基结合后, 触发 LKB1 对 α 亚基第 172 位的苏氨酸磷酸化从而激活 AMPK。肌纤维收缩时肌浆网 Ca²⁺ 离子释放, 也触发 CaMKK 激活肌纤维 AMPK, 但并不占最主要的作用^[17]。此外, IL-6、脂联素、瘦素也能导致肌纤维 AMPK 的激活^[17]。

在能量限制、运动等多种应激情况下, AMPK 可激活 SIRT1 蛋白^[18-20]。Fulco M 等^[20]在对 C2C12 肌管细胞培养基的葡萄糖浓度进行限制时, 会导致肌管细胞内 AMPK 被激活, Nampt 的转录和其活性的升高, 细胞内 NAM 水平下降, [NAD⁺]/[NADH]比率升高, 从而激活 SIRT1, 抑制成肌细胞的分化。骨骼肌 AMPK γ_3 基因敲除小鼠也证明了 AMPK 通过提高 Nampt 活性, 提高 NAD⁺水平激活 SIRT1 的通路^[18]。

2.3 SIRT1 去乙酰化作用激活 PGC-1 α

PGC-1 α 是一种转录共激活因子, 由于其结构具有的特殊功能区域, 参与基因转录过程中的染色体修饰、DNA 解链、招募 RNA 聚合酶 II 的酶促反应, 而这些酶促反应又恰恰是转录因子所缺乏的(实际上, 转录共激活因子有着比转录因子更高的被调控性, 是激素调节与信号传导途径的主要调控对象^[21])。特殊的蛋白质结构决定了 PGC-1 α 具有重要的生理作用, 对细胞能量代谢、线粒体氧化磷酸化、产热调控以及糖脂代谢等重要生理活动中发挥着巨大作用。

PGC-1 α 是 SIRT1 去乙酰化作用的底物。细胞或离体试验表明 PGC-1 α 的去乙酰化能提高 PGC-1 α 转录的活性。PGC-1 α 蛋白的肽链上存在着 13 个赖氨酸乙酰化位点, 如果用精氨酸取代赖氨酸, PGC-1 α 的转录活性便会显著性提高^[22]。相反地, 如果使用乙酰基转移酶(GCN5)^[23]、类固醇受体共激活因子 3(SRC-3)^[24] 乙酰化 PGC-1 α , 其活性显著下降。机体能量代谢状况会使乙酰化酶和去乙酰化酶的表达水平发生变化, 而相应地对 PGC-1 α 的乙酰化状态、活性进行着动态的调节, 为高脂饮食会促进 PGC-1 α 高度乙酰化, 下游基因表达下调, 线粒体氧化代谢能力下降提供了合理的解释。

活体试验也证明了 SIRT1 去乙酰化酶调节 PGC-1 α 活性。用 SIRT1 激活剂能提高骨骼肌和脂肪组织中 PGC-1 α 去乙酰化状态, 并且线粒体氧化磷酸化能力增强, 机体运动能力提高、产热效应增加^[9]。反之 SIRT1 基因敲除的动物模型显示, 由于缺乏 SIRT1 去乙酰化酶对能量代谢的调节, 表现出对环境的适应能力下降, 出生后死亡率较高^[25]。当转基因小鼠 SIRT1 表达轻中度增加会提高其糖耐量, 对胰岛素和糖尿病的抵抗能力提高^[26]。SIRT1 过表达时, 小鼠也显示出糖耐量的增强、代谢率提高^[27]。当给予 SIRT1 激活剂后, 小鼠显示出抵抗高脂饮食导致的体重增加、胰岛素抵抗^[9, 28]。

Jager S^[29]在对 C2C12 细胞、以及 PGC-1 α -/- 小鼠的骨骼肌细胞用 AICAR(5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷酸, AMP 模拟物)刺激时, 激活的 AMPK 可以磷酸化 PGC-1 α 第 177 位苏氨酸和第 538 位丝氨酸, 并表明

苏氨酸、丝氨酸残基的磷酸化对 PGC-1 α 下游基因的表达及 PGC-1 α 对自身基因启动子的激活是必须的。Canto C 等^[18]也证明了 C2C12 细胞在葡萄糖限制条件下, AMPK 磷酸化 PGC-1 α 对于 PGC-1 α 下游基因表达的重要性; 而当 PGC-1 α 肽链上可被乙酰化的 13 个赖氨酸全被精氨酸替代后 PGC-1 α 活性会非常显著增加, 并不依赖于 AMPK 的磷酸化。所以, 推测 AMPK 只是充当了 PGC-1 α 被去乙酰化反应的上游事件, PGC-1 α 的磷酸化并不能影响其内在的活性。但我们认为 PGC-1 α 磷酸化重要性尚需要进一步证实。敲除 AMPK 亚基会导致 PGC-1 α 磷酸化及去乙酰化均显著性下降, 而使用转基因手段使 PGC-1 α 乙酰化位点去乙酰化, 也只能说明 PGC-1 α 去乙酰化对其活性的影响, 而并不能说明 PGC-1 α 磷酸化事件对于 SIRT1 去乙酰化 PGC-1 α 的影响; 其次, PGC-1 α 磷酸化可以促进对其自身 PGC-1 α 基因的转录; 而且 PGC-1 α 磷酸化对其它事件(PGC-1 α 的 SUMO 化、泛素化、甲基化)的影响也不清楚。

3 运动对胰岛素抵抗骨骼肌 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴的影响

有氧运动最直接的受益者是骨骼肌, 能够使骨骼肌有氧代谢酶类浓度增加, 利用糖、脂肪的代谢能力提高, 并且提高脂肪供能的比例; 增加肌细胞内线粒体的体积与数量。运动激活骨骼肌 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号传导通路, 导致线粒体生物合成和氧化能力提高, 为运动的以上有益作用提供了一种合理的解释^[19, 30]。

但也有研究发现, 对于 BMI>30 kg/m² 的肥胖患者与糖尿病患者来说, 50%~70%最大摄氧量的运动激活骨骼肌细胞 AMPK 的作用减弱, 而 LKB1 的变化却没有检出; 安静状态下, 肥胖和糖尿病患者骨骼肌 AMPK 活性升高; 而糖尿病患者基础的 PGC-1 α 基因表达下降; 运动上调 PGC-1 α 基因表达正常^[31]。此现象可能说明下面两种情况: (1)肥胖以及糖尿病患者骨骼肌存在 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴活性下降, 3 者的蛋白水平、活性均可能下调, 但原因不明; (2)运动可以触发多条细胞代谢信号传导通路, 多种路径共同调节着运动诱导的线粒体生物合成和呼吸链的转录控制网络。正如实验模型表明, AMPK 缺陷会导致基础状态下, 线粒体氧化磷酸化基因表达下调^[32]、运动耐力下降^[33], 但是却并不能完全影响运动导致的效应基因表达^[32]。

研究发现, 运动导致的线粒体功能调控并不必须依赖于 PGC-1 α 。运动同样能增加 PGC-1 α 基因敲除小鼠细胞色素 C、细胞色素 C 氧化酶亚型 I、氨基乙酰

丙酸合成酶 1 以及已糖激酶 II mRNA 和蛋白的水平^[34]。说明还有其它细胞调控通路影响着线粒体生物合成和呼吸链转录控制网络。

白藜芦醇具有 SIRT1 激活、改善胰岛素抵抗作用。尽管研究表明, 白藜芦醇对 SIRT1 活性的影响是间接作用, 其靶目标可能是 AMPK。因为白藜芦醇并不能激活 AMPK α 2 基因敲除小鼠的 SIRT1, 并且白藜芦醇升高 NAD⁺/NADH 比率的效应也消失^[35]。但针对胰岛素抵抗骨骼肌存在 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴活性下降现象, 联合运用运动、白藜芦醇等药物的治疗, 理论上讲, 可能既可以提高白藜芦醇的治疗效应、又降低运动强度, 以免过大的运动强度导致的身体不适。但这还需要进一步的实验所证实。

4 小结与展望

胰岛素抵抗骨骼肌纤维的 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴, 对胰岛素抵抗的发生、发展过程起着十分重要的作用。针对不同的环境、代谢状态, 细胞的能量感受器 AMPK/SIRT1 的活性受到调控, 便于细胞作出相应的应激反应。在 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴中, PGC-1 α 的活性调控是关键, 磷酸化和去乙酰化使 PGC-1 α 的活性升高, 从而导致其下游的靶基因的转录, 线粒体氧化磷酸化功能提高。由于 PGC-1 α 的重要生理作用, 所以其活性会受到精确的调控, 磷酸酶、甲基转移酶、SUMO 化、泛素-蛋白酶体均会影响 PGC-1 α 蛋白活性及其水平。而胰岛素抵抗时, 这些酶的活性对 PGC-1 α 的磷酸化、去乙酰化的影响还不清楚。同时, 运动促进线粒体功能改善可表现为 PGC-1 α 非依赖性, 但具体机制也不清楚, 有待进一步研究。

参考文献:

[1] Kelley D E, Mandarino L J. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination[J]. *Diabetes*, 2000, 49(5): 677-683.

[2] Petersen K F, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(7): 664-671.

[3] Itani S I, Ruderman N B, Schmieder F, et al. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha[J]. *Diabetes*, 2002, 51(7): 2005-2011.

[4] He J, Watkins S, Kelley D E. Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to mus-

cle fiber type in type 2 diabetes and obesity[J]. *Diabetes*, 2001, 50(4): 817-823.

[5] Hom F G, Goodner C J. Insulin dose-response characteristics among individual muscle and adipose tissues measured in the rat in vivo with 3[H]2-deoxyglucose[J]. *Diabetes*, 1984, 33(2): 153-159.

[6] Pfister J A, Ma C, Morrison B E, et al. Opposing effects of sirtuins on neuronal survival: SIRT1-mediated neuroprotection is independent of its deacetylase activity[J]. *Plos One*, 2008, 3(12): e4090.

[7] Saunders L R V. Cell biology: stress response and aging[J]. *Science*, 2009, 323(5917): 1021-1022.

[8] Canto C, Gerhart-Hines Z, Feige J N, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity[J]. *Nature*, 2009, 458(7241): 1056-1060.

[9] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha[J]. *Cell*, 2006, 127(6): 1109-1122.

[10] Davis J M, Murphy E A, Carmichael M D, et al. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(4): R1071-1077.

[11] Feige J N, Lagouge M, Canto C, et al. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(5): 347-358.

[12] Alcendor R R, Kirshenbaum L A, Imai S, et al. Silent information regulator 2alpha, a longevity factor and class III histone deacetylase, is an essential endogenous apoptosis inhibitor in cardiac myocytes[J]. *Circ Res*, 2004, 95(10): 971-980.

[13] Tanno M, Sakamoto J, Miura T, et al. Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(9): 6823-6832.

[14] Hisahara S, Chiba S, Matsumoto H, et al. Histone deacetylase SIRT1 modulates neuronal differentiation by its nuclear translocation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(40): 15599-15604.

[15] Yang Y, Fu W, Chen J, et al. SIRT1 sumoylation regulates its deacetylase activity and cellular response to genotoxic stress[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(11): 1253-1262.

- [16] Kim J E, Chen J, Lou Z. DBC1 is a negative regulator of SIRT1[J]. *Nature*, 2008, 451(7178): 583-586.
- [17] Hardie D G, Sakamoto K. AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2006, 21: 48-60.
- [18] Canto C, Jiang L Q, Deshmukh A S, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle[J]. *Cell Metab*, 2010, 11(3): 213-219.
- [19] Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca²⁺ and AMPK/SIRT1[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1313-1319.
- [20] Fulco M, Cen Y, Zhao P, et al. Glucose restriction inhibits skeletal myoblast differentiation by activating SIRT1 through AMPK-mediated regulation of Nampt[J]. *Dev Cell*, 2008, 14(5): 661-673.
- [21] Knutti D, Kaul A, Kralli A. A tissue-specific coactivator of steroid receptors, identified in a functional genetic screen[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(7): 2411-2422.
- [22] Rodgers J T, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1[J]. *Nature*, 2005, 434(7029): 113-118.
- [23] Lerin C, Rodgers J T, Kalume D E, et al. GCN5 acetyltransferase complex controls glucose metabolism through transcriptional repression of PGC-1 α [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(6): 429-438.
- [24] Coste A, Louet J F, Lagouge M, et al. The genetic ablation of SRC-3 protects against obesity and improves insulin sensitivity by reducing the acetylation of PGC-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(44): 17187-17192.
- [25] McBurney M W, Yang X, Jardine K, et al. The mammalian SIR2 α protein has a role in embryogenesis and gametogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1): 38-54.
- [26] Banks A S, Kon N, Knight C, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(4): 333-341.
- [27] Bordone L, Cohen D, Robinson A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction[J]. *Aging Cell*, 2007, 6(6): 759-767.
- [28] Milne J C, Lambert P D, Schenk S, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2007, 450(7170): 712-716.
- [29] Jager S, Handschin C, St-Pierre J, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(29): 12017-12022.
- [30] Pauli J R, Ropelle E R, Cintra D E, et al. Acute exercise reverses aged-induced impairments in insulin signaling in rodent skeletal muscle[J]. *Mech Ageing Dev*, 2010.
- [31] Sriwijitkamol A, Coletta D K, Wajcberg E, et al. Effect of acute exercise on AMPK signaling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study[J]. *Diabetes*, 2007, 56(3): 836-848.
- [32] Jorgensen S B, Wojtaszewski J F, Viollet B, et al. Effects of alpha-AMPK knockout on exercise-induced gene activation in mouse skeletal muscle[J]. *FASEB J*, 2005, 19(9): 1146-1148.
- [33] Fujii N, Seifert M M, Kane E M, et al. Role of AMP-activated protein kinase in exercise capacity, whole body glucose homeostasis, and glucose transport in skeletal muscle -insight from analysis of a transgenic mouse model-[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77 Suppl 1: S92-98.
- [34] Leick L, Wojtaszewski J F, Johansen S T, et al. PGC-1 α is not mandatory for exercise-and training-induced adaptive gene responses in mouse skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(2): E463-474.
- [35] Um J H, Park S J, Kang H, et al. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol[J]. *Diabetes*, 2010, 59(3): 554-563.