

运动训练对糖尿病大鼠心肌纤维化的改善作用及其可能机制

侯改霞^{1, 2}, 肖国强¹

(1.华南师范大学 体育科学学院, 广东 广州 510006; 2.河南大学 体育学院, 河南 开封 475001)

摘 要: 通过高脂喂养加腹腔注射小剂量链脲佐菌素(STZ)构建 2 型糖尿病大鼠模型, 探讨运动训练对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的改善作用。结果发现: 与正常对照组相比, 糖尿病对照组血液 GLU、GHb、GSP 和 INS 水平及心肌 AGEs、Hyp、CVF、GSSG/GSH、MDA 和 NF- κ B P65 蛋白表达均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与糖尿病对照组相比, 糖尿病运动组(DE)的血液 GLU、GHb 和 GSP 水平及心肌 AGEs、Hyp、CVF、GSSG/GSH、MDA 和 NF- κ B P65 蛋白表达均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果表明: 本实验所复制的 2 型糖尿病大鼠模型存在心肌纤维化的现象, 运动可改善 2 型糖尿病大鼠空腹血糖, 降低心肌组织 AGEs 含量、氧化应激和 NF- κ B P65 蛋白表达水平, 对糖尿病大鼠心肌纤维化起到改善作用, AGEs/氧化应激/NF- κ B P65 可能为运动改善 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的重要通路。

关 键 词: 运动生物化学; 2 型糖尿病; 运动训练; 心肌纤维化; 氧化应激; 大鼠
中图分类号: G804.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1006-7116(2013)02-0130-05

The role of exercising in improving the myocardial fibrosis of diabetic rats and its possible mechanism

HOU Gai-xia^{1, 2}, XIAO Guo-qiang¹

(1.School of Physical Education, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;
2.School of Physical Education, Henan University, Kaifeng 475001, China)

Abstract: The authors established a type 2 diabetic rat model by means of high fat feeding plus intraperitoneal injection of a small dose of streptozotocin (STZ), probed into the role of exercising in improving the myocardial fibrosis of type 2 diabetic rats, and revealed the following findings: as compared with those of the rats in the normal control group, the blood GLU, GHb, GSP and INS level as well as myocardium AGEs, Hyp, CVF, GSSG/GSH, MDA and NF- κ B P65 protein expression of the rats in the diabetic control group increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); as compared with those of the rats in the diabetic control group, the blood GLU, GHb and GSP level as well as myocardium AGEs, Hyp, CVF, GSSG/GSH, MDA and NF- κ B P65 protein expression of the rats in the diabetic exercising group decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The said findings indicated the followings: the type 2 diabetic rat model duplicated by this experiment showed such a sign as myocardial fibrosis; exercising could improve the fasting blood glucose of type 2 diabetic rats, lower myocardial tissue's AGEs content, oxidative stress and the level of NF- κ B P65 protein expression, play a role in improving the myocardial fibrosis of type 2 diabetic rats; AGEs or oxidative stress or NF- κ B P65 might be an important channel for exercising to improve the myocardial fibrosis of type 2 diabetic rats.

Key words: sports biochemistry; type 2 diabetes; exercising; myocardial fibrosis; oxidative stress; rats

心肌纤维化是糖尿病心脏病变时的重要特征之一^[1]。而导致心室收缩及舒张功能不全, 心功能下降, 并最终
心肌纤维化可增加心室壁的僵硬性, 降低心室顺应性 导致心力衰竭。因此心肌纤维化成为近年来糖尿病心肌

收稿日期: 2012-10-09

基金项目: 河南省科技厅 2011 年科技发展计划项目(编号: 112102310576)。

作者简介: 侯改霞(1978-), 女, 副教授, 博士研究生, 研究方向: 运动与慢性病防治。通讯作者: 肖国强教授。

病研究领域的一个热点。Castellar 等^[2]和 Searls 等^[3]分别通过天狼星红染色技术和透射电子显微镜技术观察到运动可显著改善糖尿病大鼠心肌纤维化, 但具体机制的研究却很少见。本研究通过高脂喂养加腹腔注射小剂量链脲佐菌素(STZ)构建 2 型糖尿病大鼠模型, 观察运动对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的影响, 并对其作用机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 造模与分组

雄性 SD 大鼠 45 只(SPF 级, 6 周龄, 体重(160~180) g; 购自郑州大学医学院实验动物中心, 许可证号: SCXK(豫)2010-0002)。大鼠分笼饲养, 自然昼夜节律变化, 自由饮食。室温(23 ± 2) °C, 相对湿度 40%~60%。高脂饲料配方: 64.8%基础饲料, 20%蔗糖, 10%猪油, 5%蛋黄粉, 0.2%胆酸钠(质量比)。高脂饲料由郑州大学医学院实验动物中心配制。

参照 Reed 等^[4]、Srinivasan 等^[5]方法建立 2 型糖尿病大鼠模型。SD 大鼠普通饲料适应性喂养 1 周后, 随机分成正常对照组(10 只)和高脂饮食组(35 只)2 组, 正常对照组继续饲喂普通饲料, 高脂饮食组改为高脂饲料喂养。饲喂 6 周后, 高脂饮食组通过口服葡萄糖耐量试验和胰岛素敏感性试验证实产生胰岛素抵抗后, 过夜空腹 12 h, 腹腔注射小剂量链脲佐菌素(STZ, 30 mg/kg), 72 h 后检测大鼠随机血糖, 随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 为糖尿病大鼠暂时成模标准, 剔除血糖不达标大鼠。1 周后复查暂时成模大鼠, 随机血糖仍 ≥ 16.7 mmol/L 为建模成功。共有 33 只大鼠造模成功。将造模成功大鼠随机分为糖尿病对照组(16 只)和糖尿病运动组(17 只)。

1.2 训练方案

糖尿病运动组大鼠进行不负重游泳训练, 水温 36 °C, 训练时间共 12 周, 每周 5 d。第 1 周 15 min, 以后以每周 15 min 递增延长, 直到延长至每天 90 min。大鼠游泳过程中若出现漂浮现象, 采用人为驱赶的方式使其继续游泳。

1.3 主要试剂和仪器

STZ 购自 Sigma 公司, 兔抗 NF-κ B P65 多克隆抗体、氧化型谷胱甘肽(GSSG)和还原型谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒购自碧云天生物技术研究所, 血糖(GLU)、糖化血红蛋白(GHb)、糖化血清蛋白(GSP)、羟脯氨酸(Hyp)、丙二醛(MDA)和 Masson 染色检测试剂盒购自南京建成生物研究所, 晚期糖基化末端产物(AGEs)、胰岛素(INS)酶联免疫检测试剂盒购自上海蓝基生物科技公司。

RT-2100C 酶标仪(美国)、RT-1904C 半自动生化分析仪(美国)、垂直平板电泳仪(北京市六一仪器厂)、半干印迹转移槽(北京市六一仪器厂)、高速冷冻离心机(Sigma)、722 紫外分光光度计(上海精工仪器有限公司)、MDF-382E(N)超低温冰箱(日本)。

1.4 取材和指标检测

实验过程中, 糖尿病对照组和糖尿病运动组大鼠相继死亡 9 只, 至 12 周游泳训练结束时, 糖尿病对照组余 13 只, 糖尿病运动组余 11 只。在游泳训练第 12 周周末, 所有大鼠过夜禁食 12 h 后, 将大鼠腹腔麻醉, 剖腹, 从腹主动脉取血, 取部分全血用于 GHb 测定, 其余全血 3 000 r/min 离心 20 min, 取血清置于 -80 °C 冰箱保存待测。取部分左心室置于质量分数为 4%多聚甲醛中固定以备 Masson 染色检测, 另取部分左心室置于 -80 °C 冰箱保存以做心肌 AGEs、Hyp、MDA、GSSG 和 GSH 含量和 NF-κ B P65 蛋白 Western blotting 检测。

1) 心肌 Masson 染色检测。

常规乙醇梯度脱水, 石蜡包埋切片, 片厚 4 μm, Masson 染色, 中性树脂封片。染色结果: 胶原纤维和胞核呈蓝色, 胞质、肌纤维呈红色。在 Olympus 显微镜 400 倍光镜视野下, 每张切片随机选出 6 个视野并获取图像, 采用 Image-Pro Plus Version 6.0 图像分析系统分析。测量每个视野中蓝色胶原纤维染色的面积, 计算胶原面积与心肌组织总面积的比值, 取其均值即为每只大鼠胶原容积分数(Collagen Volume Fraction, CVF), 含胶原丰富的冠脉细小血管区域不纳入测量范围内^[6]。

2) 血液 GLU、GHb、GSP、INS 和心肌 Hyp、MDA、AGEs、GSSG、GSH 检测。

GLU 测试采用磷钼酸法, GHb 采用比色法(结果以每 10 g 血红蛋白中糖化血红蛋白的光密度值表示), GSP 采用果糖胺法, 羟脯氨酸(Hyp)测定采用碱水解法, MDA 采用硫代巴比妥酸法, GSSG 和 GSH 采用分光光度法, Insulin 和 AGEs 采用酶联免疫法, 操作检测流程严格按试剂盒说明书进行。心肌组织使用匀浆器进行匀浆, 制成 10%心肌组织匀浆液。

3) NF-κ B P65 Western blot 检测。

取大鼠左心室组织 100 mg, 加入 1 000 μL RIPA 裂解液(含蛋白酶抑制剂)充分匀浆, 4 °C 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清, 用 BCA 法进行蛋白定量; 取 20 μg 样品, 电泳后转移至 PVDF 膜上; 5%脱脂奶粉室温封闭 1 h; 一抗孵育(NF-κ B P65 一抗稀释浓度为 1 : 200), 4 °C 过夜孵育; 二抗室温摇床孵育 2 h。充分洗涤后曝光、显影、定影、扫描, 用 Quantity One

图像分析软件分析目标条带与内参(GAPDH)光密度值的比值。

4) 统计学分析。

实验数据用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 用 SPSS Statistics 19.0 统计软件包进行单因素方差(one-way ANOVA)分析和两样本均数的 t 检验进行统计处理, $P < 0.05$ 表示差异显著, $P < 0.01$ 表示差异非常显著。

表 1 运动训练对 2 型糖尿病大鼠血液 GLU、INS、GHb 和 GSP 水平($\bar{x} \pm s$)的影响

组别	n/只	c(GLU)/(mmol·L ⁻¹)	ρ (INS)/(ng·mL ⁻¹)	GHb ¹⁾	c(GSP)/(mmol·L ⁻¹)
正常对照组	10	5.80 \pm 0.34	1.46 \pm 0.13	11.15 \pm 1.47	2.98 \pm 0.16
糖尿病对照组	13	14.21 \pm 0.93 ²⁾	1.62 \pm 0.12 ⁴⁾	35.48 \pm 3.10 ²⁾	5.75 \pm 0.36 ²⁾
糖尿病运动组	11	10.84 \pm 0.51 ²⁾³⁾	1.56 \pm 0.20	26.34 \pm 2.18 ²⁾³⁾	4.11 \pm 0.35 ²⁾³⁾

1)以每 10 g 血红蛋白中糖化血红蛋白的密度值表示; 2)与正常对照组比较, $P < 0.01$; 3)与糖尿病对照组比较, $P < 0.01$; 4)与正常对照组比较, $P < 0.05$

2.2 运动训练对 2 型糖尿病大鼠心肌 GSSG/GSH 值、MDA 含量的影响

由表 2 可见, 糖尿病对照组心肌 GSSG/GSH、MDA

2 结果及分析

2.1 运动训练对 2 型糖尿病大鼠血液 GLU、INS、GHb 和 GSP 水平的影响

由表 1 可见, 与正常对照组相比, 糖尿病对照组血液 GLU、INS、GHb 和 GSP 水平均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。糖尿病运动组血液 GLU、GHb 和 GSP 水平均比糖尿病对照组下降($P < 0.01$), 但仍高于正常对照组($P < 0.01$)。

均高于正常对照组($P < 0.01$), 糖尿病运动组心肌 GSSG/GSH、MDA 均低于糖尿病对照组($P < 0.01$), 但仍高于正常对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

表 2 运动训练对 2 型糖尿病大鼠心肌 GSSG/GSH 值、MDA 含量($\bar{x} \pm s$)的影响

组别	n/只	GSSG/GSH	b(MDA)/(nmol·mg ⁻¹)
正常对照组	10	0.026 7 \pm 0.003 9	0.613 3 \pm 0.082 4
糖尿病对照组	13	0.107 4 \pm 0.008 7 ¹⁾	1.185 7 \pm 0.078 3 ¹⁾
糖尿病运动组	11	0.084 1 \pm 0.005 8 ¹⁾²⁾	0.883 3 \pm 0.056 1 ²⁾³⁾

1)与正常对照组比较, $P < 0.01$; 2)与糖尿病对照组比较, $P < 0.01$; 3)与正常对照组比较, $P < 0.05$

2.3 运动训练对 2 型糖尿病大鼠心肌 AGEs、Hyp 和 CVF 的影响

由表 3 可见, 糖尿病对照组心肌 AGEs、Hyp 和

CVF 均高于正常对照组($P < 0.01$), 糖尿病运动组心肌 AGEs、Hyp 和 CVF 均低于糖尿病对照组($P < 0.01$), 但仍高于正常对照组($P < 0.01$)。

表 3 运动训练对 2 型糖尿病大鼠心肌 AGEs、Hyp 和 CVF ($\bar{x} \pm s$)的影响

组别	n/只	w(AGEs)/(ng·mg ⁻¹)	w(Hyp)/(μ g·g ⁻¹)	CVF/%
正常对照组	10	0.36 \pm 0.11	477 \pm 23	9.16 \pm 1.34
糖尿病对照组	13	3.32 \pm 0.32 ¹⁾	785 \pm 42 ¹⁾	19.42 \pm 2.19 ¹⁾
糖尿病运动组	11	2.00 \pm 0.30 ¹⁾²⁾	654 \pm 26 ¹⁾²⁾	14.90 \pm 1.02 ¹⁾²⁾

1)与正常对照组比较, $P < 0.01$; 2)与糖尿病对照组比较, $P < 0.01$

2.4 运动训练对 2 型糖尿病大鼠心肌 NF- κ B P65 蛋白表达的影响

由表 4 可见, 与正常对照组相比, 糖尿病对照组大鼠心肌 NF- κ B P65 蛋白表达显著升高($P < 0.01$), 运动训练可降低糖尿病大鼠心肌 NF- κ B P65 蛋白表达($P < 0.05$)。

表 4 运动训练对 2 型糖尿病大鼠心肌 NF- κ B P65 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)的影响

组别	n/只	NF- κ B P65 积分光密度比值
正常对照组	6	0.147 1 \pm 0.032 2
糖尿病对照组	6	0.512 5 \pm 0.084 3 ¹⁾
糖尿病运动组	6	0.431 7 \pm 0.057 5 ¹⁾²⁾

1)与正常对照组比较, $P < 0.01$; 2)与糖尿病对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

3.1 运动训练对 2 型糖尿病大鼠血液指标的影响

本研究采用高脂饮食加小剂量 STZ 复制 2 型糖尿病动物模型, 经过 12 周的实验周期, 2 型糖尿病动物模型仍表现出中度高血糖、中度高胰岛素血症和胰岛素抵抗的主要临床特征, 证明 2 型糖尿病大鼠模型建模成功。GHb 是血液中血红蛋白与糖类经过缓慢、连续的非酶促反应生成的产物, 能反映测定点之前 1~2 个月甚至更长时间内的平均血糖水平, 是判定糖尿病长期血糖控制的指标^[7]。GSP 是一类类似果糖胺的物质, 是血浆中蛋白质与葡萄糖非酶糖化过程中形成的一种高分子酮胺结构, GSP 反映的是测定前 1~3 周内

血糖的平均水平^[8]。本研究表明, 12 周游泳运动不但降低 2 型糖尿病大鼠血液 GLU 水平, 也显著降低了血液 GHb 和 GSP 水平, 提示运动降低 2 型糖尿病大鼠 GLU 水平的效果是长效稳定的, 这可能与运动增加能量的消耗, 促进机体对葡萄糖的吸收有关。

3.2 运动训练改善 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的可能机制

研究发现, 不管是 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病, 糖尿病心肌病最突出的病理组织学变化是心肌纤维化^[9]。心肌纤维化是指在心肌的正常组织结构中胶原纤维过量积聚, 表现为细胞外基质合成与降解失衡, 心脏组织中胶原浓度显著升高或胶原成分发生改变^[10]。本研究结果显示 2 型糖尿病大鼠心肌 Hyp 和 CVF 均显著升高, 证明 2 型糖尿病大鼠已经发生了心肌纤维化, 而运动对此具有很好的改善作用。

临床药理研究认为糖尿病心肌晚期糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 的含量与心肌纤维化密切相关, 对 AGEs 清除、抑制是防治糖尿病心肌纤维化的重要途径^[11]。AGEs 通过多种病理机制参与糖尿病组织胶原的代谢, 概括起来分为两类: (1) 非受体介导途径^[12-13]: AGEs 直接与长周期蛋白质如胶原蛋白共价交联, 同时不易被蛋白酶降解, 导致血管壁、心肌变硬和功能改变。(2) 受体介导途径^[14-15]: AGEs 与其受体 RAGE (Receptor for AGEs) 结合, 激活各种信号传导通路, 如: MAPK、PI3K、NADPH 等, 诱导细胞产生氧化应激^[16-17]。氧化应激的升高反过来又可激活多条信号传导通路, 如 ERK1/2MAPK、P38MAPK、JAK/STAT 等, 进而通过这些信号通路的级联放大反应, 激活下游对氧化还原反应敏感的核转录因子 NF- κ B, NF- κ B 进一步调节多种基因的表达。本研究显示运动可有效降低 2 型糖尿病大鼠心肌 AGEs 含量, 这与运动降低正常人体血清^[18-19]和肥胖糖尿病 Zucker 大鼠肾脏^[20]AGEs 水平的研究结论一致。运动降低 2 型糖尿病大鼠心肌 AGEs 含量, 其机制可能是: 高血糖是引起 AGEs 生成的直接因素, 运动可显著降低 2 型糖尿病大鼠血糖水平, 进而降低 AGEs 的生成; 其次, AGEs 的形成过程产生氧化应激, 同时氧化应激也可促进 AGEs 的形成。运动对糖尿病机体具有抗氧化、抗炎作用^[21], 因此可减少 AGEs 的生成。此外, 2 型糖尿病大鼠心肌 GSSG/GSH、MDA 水平显著升高, 说明心肌存在氧化应激加剧的现象。运动降低了 2 型糖尿病大鼠心肌的氧化应激水平, 这可能与运动降低 AGEs 的生成和运动的抗氧化功能有关。

为了验证运动训练降低 2 型糖尿病大鼠心肌 AGEs、氧化应激与运动改善 2 型糖尿病大鼠心肌纤维

化有关, 本研究对大鼠心肌组织 NF- κ Bp65 蛋白的表达进行了测试。p50/p65 是 NF- κ B 最常见的异源二聚体, 细胞静息状态下, NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B (Inhibitor of NF- κ B, I κ B) 结合以无活性的形式存在于胞浆中。当细胞受到刺激时 (如氧化应激、细胞因子、细菌、病毒等), 蛋白激酶 I κ B (I kappa B kinase) 的活性迅速升高, 使抑制蛋白 I κ B 依次发生磷酸化、泛素化和降解, 从而使 NF- κ B 以活性形式释放, NF- κ B 转位入核与靶基因启动子结构域的特定位点结合, 发挥转录活性^[22]。机体内抗氧化水平降低、氧化应激的增强可升高 NF- κ B 水平^[23], NF- κ B 的表达水平升高可增强受其调控的多种细胞因子基因表达^[24-25], 如 TGF β 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等。通常这些细胞因子可使心肌纤维化、炎症加重、细胞凋亡, 心肌功能下降。在本研究中, 糖尿病大鼠心肌 NF- κ B 表达较正常对照组显著提高, 运动降低了糖尿病大鼠心肌 NF- κ B 的表达水平, 从而阻断了 NF- κ B 所诱导的细胞因子表达的反应链。NF- κ B 是氧化应激的下游分子, 同时也是调节 RAGE 表达的一个启动子, 它的激活可作为一种正反馈促进 AGEs 和 RAGE 的结合^[24]。因此 NF- κ B 蛋白表达水平的降低, 也反过来降低了 AGEs/RAGE 信号通路效应。

总之, 运动的降血糖、抗氧化作用降低了 2 型糖尿病大鼠心肌 AGEs 含量和氧化应激水平。由于氧化应激水平的降低, 使对氧化还原反应敏感的 NF- κ B P65 蛋白表达下降, 并阻断了 NF- κ B 所诱导的细胞因子表达的反应链, 直接或间接起到了对心肌组织的保护作用, 但是由于其作用机制复杂, 具体的信号传导通路有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] 于斌, 赵安斌, 陈静蕊, 等. 血府逐瘀汤对大鼠糖尿病性心肌病的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(11): 2136-2141.
- [2] Castellar A, Remedio R N, Barbosa R A, et al. Collagen and reticular fibers in left ventricular muscle in diabetic rats: physical exercise prevents its changes[J]. Tissue Cell, 2011, 43(1): 24-28.
- [3] Searls Y M, Smirnova I V, Fegley B R, et al. Exercise attenuates diabetes-induced ultrastructural changes in rat cardiac tissue[J]. Med Sci Sports Exerc, 2004, 36(11): 1863-1870.
- [4] Reed M J, Meszaros K, Entes L J, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat[J]. Metabolism, 2000, 49(11): 1390-1394.

- [5] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 52(4): 313-320.
- [6] 孔祥, 杨解人, 张明义, 等. 芝麻素对代谢综合症大鼠心肌 NT、NF- κ B 和 MMP-9 蛋白表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(3): 373-377.
- [7] 赵树铭, 李祝全. 糖化血红蛋白的测定与临床意义[J]. *中国检验医学与临床*, 2000, 1(2): 75-76.
- [8] 王婧茹, 赵晶晶, 叶春玲, 等. 番石榴叶总三萜对 2 型糖尿病大鼠的降血糖和血脂作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(6): 1109-1113.
- [9] Maya L, Villarreal F J. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(3): 524-529.
- [10] 黄娅茜, 王宪, 孔炜. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2010, 41(1): 31-36.
- [11] Montagnani M. Diabetic cardiomyopathy: how much does it depend on AGE[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2008, 154(4): 725-726.
- [12] Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging[J]. *Annu Rev Med*, 1995, 46: 223-234.
- [13] Howard E W, Benton R, Ahern-Moore J, et al. Cellular contraction of collagen lattices is inhibited by nonenzymatic glycation[J]. *Exp Cell Res*, 1996, 228(1): 132-137.
- [14] Zong H, Ward M, Madden A, et al. Hyperglycaemia-induced pro-inflammatory responses by retinal Müller glia are regulated by the receptor for advanced glycation end-products (RAGE) [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(12): 2656-2666.
- [15] Wautier M P, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE[J]. *AM J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(5): E685-E694.
- [16] Basta G, Schmidt A M, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes[J]. *Cardiovascular Research*, 2004, 63(4): 582-592.
- [17] Ling Gao, Giovanni E Mann. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling[J]. *Cardiovascular Research*, 2009, 82(1): 9-20.
- [18] Goon J A, Aini A H, Musalmah M, et al. Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults[J]. *J Phys Act Health*, 2009, 6(1): 43-54.
- [19] Yoshikawa T, Miyazaki A, Fujimoto S. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(6): 65-73.
- [20] Boor P, Celec P, Behuliak M, et al. Regular moderate exercise reduces advanced glycation and ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats[J]. *Metabolism*, 2009, 58(11): 1669-1677.
- [21] De Lemos E T, Oliveira J, Pinheiro J P, et al. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 741545.
- [22] Brown K D, Claudio E, Siebenlist U. The roles of the classical and alternative nuclear factor- κ B pathways: potential implications for autoimmunity and rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research and Therapy*, 2008, 10(4): 212.
- [23] Hingtgen S D, Li Z B, Kutschke W, et al. Superoxide scavenging and Akt inhibition in myocardium ameliorate pressure overload-induced NF- κ B activation and cardiac hypertrophy[J]. *Physiological Genomics*, 2010, 41(2): 127-136.
- [24] 尹梅, 高海青, 李保应, 等. 通心络对糖尿病大鼠心肌 RAGE、NF- κ B 的影响[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2011, 49(8): 16-20.
- [25] Chen S, Khan Z A, Cukiernik M, et al. Differential activation of NF- κ B and AP-1 in increased fibronectin synthesis in target organs of diabetic complications[J]. *American Journal of Physiology*, 2003, 284(6): E1089-E1097.