

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.05.001

❖ 基础研究 ❖

EGCG 通过调节 GLUT4 移位改善 2 型糖尿病大鼠海马胰岛素抵抗

唐钊¹, 刘华¹, 吕寅春², 余光鹏³, 钟林芮², 邹金池², 方礼琴⁴, 买文丽¹

(川北医学院, 1. 基础医学与法医学院; 2. 临床医学系; 3. 麻醉学系; 4. 眼视光医学院, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)通过葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 转位改善 2 型糖尿病大鼠海马胰岛素抵抗, 保护 2 型糖尿病大鼠的认知功能。**方法:** 按照处理方式不同将 50 只大鼠随机分为正常组 (con 组)、糖尿病组 (m 组)、二甲双胍组 (met 组)、EGCG 低剂量组 (EL 组)、EGCG 高剂量组 (EH 组) 组, 每组各 10 只, 除 con 组外, 其余各组高脂饲养 1 个月, 腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 制备 2 型糖尿病 SD 大鼠模型。met 组给予二甲双胍治疗; EL 组及 EH 组给予 EGCG 治疗; con 组及 m 组均灌服生理盐水 0.1 mL/kg, 各组均治疗 8 周。Morris 水迷宫实验后, 处死大鼠, 取海马, 并收集血液。对比各组大鼠空腹血糖 (FBG)、空腹血清胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、糖化血红蛋白水平。采用 HE 染色法观察海马结构; 通过免疫组化法检查海马 PM-GLUT4 表达; 通过 Western blot 检测海马组织总 GLUT4 (total GLUT4, T-GLUT4) 和质膜 GLUT4 (PM-GLUT4) 的表达情况。**结果:** 与 con 组比较, m 组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR、糖化血红蛋白均升高 ($P < 0.05$)。与 m 组比较, met 组、EL 组及 EH 组 FBG、FINS、HOMA-IR、糖化血红蛋白均降低 ($P < 0.05$)。HE 染色结果显示, met 组、EL 组及 EH 组海马组织损伤降低。免疫组化结果显示, 与 con 组比较, m 组 GLUT4 蛋白表达水平下降; 与 m 组比较, met、EL 及 EH 组 GLUT4 蛋白表达水平均上升。Western blot 结果显示, 与 con 组比较, m 组 PM-GLUT4 蛋白表达水平下降 ($P < 0.05$); 与 m 组比较, met 组、EL 组及 EH 组 PM-GLUT4 蛋白表达水平均上升 ($P < 0.05$)。**结论:** EGCG 通过增加 GLUT4 转位, 缓解 2 型糖尿病诱发的大鼠海马胰岛素抵抗, 对海马组织结构和功能起到保护作用。

【关键词】 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 表没食子儿茶素没食子酸酯; 葡萄糖转运体 4; 海马; 大鼠

【中图分类号】 R587.1; R285.5 **【文献标志码】** A

EGCG improves hippocampal insulin resistance in rats with type 2 diabetes by modulating translocation of GLUT4

TANG Fan¹, LIU Hua¹, LV Yin-chun², SHE Guang-peng³, ZHONG Lin-rui², ZOU Jin-chi², FANG Li-qin⁴, MAI Wen-li¹

(1. Institute of Basic Medicine and Forensic Medicine; 2. Department of Clinical Medicine; 3. Department of Anesthesia; 4. Department of Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate whether epigallocatechin gallate can improve hippocampal insulin resistance in type 2 diabetic rats by influencing glucose transporter 4, thereby protecting cognitive function in type 2 rats. **Methods:** 50 rats were divided into normal group (con group), diabetes group (m group), metformin group (met group), low dose EGCG group (EL group), and high dose EGCG group (EH group) according to different treatment methods, with 10 rats in each group. Except con group, the other groups were intraperitoneally injected with streptozotocin (STZ) after 1 month of high-fat feeding to prepare the type 2 diabetes SD rat model. The met group was treated with metformin, EL and EH groups were treated with EGCG, both the con and m groups were given 0.1 mL/kg of physiological saline by gavage, and each group was treated for 8 weeks. After Morris water maze experiment, the rats were executed and blood and hippocampal tissue were collected. The levels of fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), and glycosylated hemoglobin of rats were compared in each group. HE staining method was used to observe the hippocampal structure, the serum levels of fasting blood glucose, fasting serum insulin and glycosylated hemoglobin were measured by biochemical tests. The expression of PM-GLUT4 and T-GLUT4 were detected by Western blot, PM-GLUT4 was detected by immunohistochemistry. **Results:** Compared with con group, the serum levels of FBG, FINS, HOMA-IR and glycosylated hemoglobin in the m group

基金项目: 四川省南充市市校合作项目 (20SXQT0164; 22SXQT0209; CBY18-A-YB14); 大学生创新创业项目 (S202010634161; S202010634106; S20211063007; S202010634053)

作者简介: 唐钊 (1988 -), 女, 硕士, 实验师。E-mail: 263712567@qq.com

通讯作者: 买文丽。E-mail: 420991160@qq.com

were increased ($P < 0.05$). Compared with m group, the serum levels of FBG, FINS, HOMA-IR and glycosylated hemoglobin in met, EL and EH groups were increased ($P < 0.05$). The HE staining results showed a decrease in hippocampal tissue damage in the met, EL, and EH groups. The immunohistochemical results showed that compared with the con group, the expression level of GLUT4 protein in group m decreased, compared with group m, the expression levels of GLUT4 protein increased in met, EL, and EH groups. Western blot results showed that compared with the con group, the expression level of PM-GLUT4 protein in group m decreased ($P < 0.05$), compared with group m, the expression levels of PM-GLUT4 protein increased in met group, EL group, and EH groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** EGCG improves hippocampal insulin resistance (IR) in rats with type 2 diabetes by increasing GLUT4 translocation, providing protection for hippocampal tissue structure and function.

[Key words] Type 2 diabetes; Insulin resistance; EGCG; GLUT4; Hippocampus; Rat

作为慢性代谢性疾病,2 型糖尿病随着病程进展,可造成中枢神经系统损伤^[1]。大脑是胰岛素敏感器官,长期高血糖刺激使得脑内胰岛素敏感性降低,发生胰岛素抵抗,最终发展成糖尿病脑病,海马作为大脑重要组成部分,参与学习记忆、情绪和突触可塑性过程。海马胰岛素抵抗导致大脑结构和功能受到不同程度损伤^[2-3]。胞浆内总葡萄糖转运体 4 (total glucose transporter 4, T-GLUT4) 在胰岛素的调节下,移位到细胞膜,细胞膜上的 GLUT4 (plasma membrane glucose transporter 4, PM-GLUT4) 才能使葡萄糖被有效地摄入细胞内。GLUT4 移位和膜上 GLUT4 含量变化与胰岛素抵抗发生关系密切^[4]。2 型糖尿病大鼠在诱导出胰岛素抵抗前,其骨骼肌细胞的 GLUT4 的转位水平已经降低,产生胰岛素抵抗后,胰岛素受体活化障碍,胰岛素受体无法被激活,转位至细胞膜的 GLUT4 减少,导致血糖升高,细胞摄取葡萄糖减少,因此 GLUT4 转位是细胞摄取葡萄糖的关键^[5],既往研究^[6-9]已证实 GLUT4 在大脑皮质和海马中也有表达,是海马胰岛素抵抗的中心角色^[10]。因此,研究糖尿病脑病患者海马区 GLUT4 移位改变,对海马胰岛素抵抗的治疗至关重要。作为绿茶的主要成分,表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 具有抗肿瘤、抗炎、降血糖、降血脂等功效^[11],可通过增加骨骼肌胞浆内 GLUT4 移位增加葡萄糖的摄取^[12],降低胰岛素抵抗。但目前尚未见 EGCG 对海马区 GLUT4 移位的研究。本研究拟探讨 EGCG 通过调节海马 GLUT4 移位从而实现改善胰岛素抵抗和保护海马神经元作用。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

4 周龄清洁级雄性健康 SD 大鼠 60 只,体重 (200 ± 20)g,合格证号:SOXK(川)2018-076,安置于 SPF 动物房,自由摄食,23 ~ 27 °C,通风良好。所有动物实验操作均遵守国际实验动物伦理学要求。

1.2 药物与试剂

1.2.1 药物 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ, Solarbio 公司); EGCG (上海源叶生物科技有限公司); 高脂饲料 D12492 (Research Diets 公司)。

1.2.2 主要试剂 改良 Lillie-Mayer 苏木素染液、伊红染液 (G1100) 购自北京索莱宝科技有限公司; 血糖试纸 (三诺有限公司); 糖化血红蛋白试剂盒 (南京建成生物研究所); 胰岛素试剂盒 (南京建成生物研究所); GLUT4 (Protentech 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与模型建立 动物随机分组后适应性饲养 1 周后高脂饲料饲养 1 个月,空腹 12 h 后给腹腔注射枸橼酸缓冲液 (pH = 4.5) 配制的 1% STZ 25 mg/kg,正常组大鼠腹腔注射枸橼酸缓冲液各组继续同前饲养 4 周后采尾静脉血测定空腹血糖 (FBG)、空腹血清胰岛素 (FINS),并计算胰岛素敏感指数 (HOMA-IR),以 $FBG \geq 11.1$ mmol/L 作为 2 型糖尿病模型判断标准。造模完成后开始给药,SD 大鼠分为 5 组:正常组 (con 组)、糖尿病组 (m 组)、二甲双胍组 (met 组)、EGCG 低剂量组 (EL 组)、EGCG 高剂量组 (EH 组),每组各 10 只。met 组给予二甲双胍 200 mg/kg; EL 组给予 EGCG 50 mg/kg; EH 组给予 100 mg/kg,con 组及 m 组灌服生理盐水 0.1 mL/kg,各组大鼠均灌胃 8 周。给药期间定期检测动物 FBG、FINS 水平及体重变化。

1.3.2 Morris 水迷宫实验 给药结束后,进行水迷宫测试,连续测试 5 d (继续给药),固定 Morris 水迷宫平台位置,平台没于白色水下 2 cm,水温 (25 ± 1) °C。测试第一阶段,定位航行试验,训练 5 d,每天上、下午各训练 1 次,每天入水象限不同。每次入水将大鼠于象限边缘中点头朝池壁放入水中,记录寻找平台所需时间 (逃避潜伏期), > 2 min 寻台失败,引导大鼠上台,休息 1 min。测试第二阶段,空间探索试验,撤去平台,选择非原平台所在象限为入水点,记录 2 min 内大鼠跨越原平台所在位置的次数。

1.3.3 动物取材 Morris 水迷宫实验结束后,3% 戊巴比妥钠麻醉大鼠,心脏采血,取血清, - 20 °C 保存备用。每组随机选取 5 只大鼠,分离海马,冻存于

-80 ℃ 的冰箱中待检测。每组其余 5 只大鼠脑组织浸泡于 4% 多聚甲醛溶液中待测。

1.3.4 血糖、胰岛素检测 按三诺血糖仪要求检测大鼠血糖,并按试剂盒步骤完成胰岛素酶免疫吸附测定(ELISA)检测。

1.3.5 糖化血红蛋白检测 按步骤对大鼠心脏采血 2 mL,肝素抗凝,1 500 G 离心 30 min,取红细胞,按说明书步骤进行比色法检测。

1.3.6 海马组织形态观察 取 5 μm 的石蜡组织切片,进行苏木精-伊红染色法(HE)染色。

1.3.7 免疫组织化学 GLUT4 表达的检测 每组制备 5 μm 的数张,于 37 ℃ 过夜,二甲苯脱蜡,逐级乙醇脱水,在常温下用 30% 过氧化氢封闭,以除去内源性过氧化氢酶影响,随后用柠檬酸钠缓冲液于沸腾状态下修复抗原 20 min,冷却至常温后加入一抗(Glut4,1:200),4 ℃ 孵育过夜,磷酸缓冲盐溶液(PBS)清洗 3 次后加入二抗,通过链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物(streptavidin-biotin complex, SABC)扩增,3'-3-二氨基联苯胺(DAB)显色,并用苏木精复染,最后梯度乙醇和二甲苯脱水透明后用中性树脂封片,镜下观察并拍照。

1.3.8 Western blot 法检测海马组织 GLUT4 的表达 将剥离的海马组织在冰上研磨,使用胞膜与胞浆蛋白提取试剂盒,参照使用说明对膜蛋白进行提取,喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度。10% 酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离蛋白,转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜后,5% 奶粉封闭 1 h,分别加入兔源性多克隆抗体 GLUT4(1:500),4 ℃ 摇床孵育过夜,含 Tween-20 的 Tris 盐缓冲液(TBST)洗涤 3 次(5 min),加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG(1:10 000)摇床上孵育 1 h,TBST 洗涤 3 次(5 min),化学发光法显影,在 Fusion Fx5 Spectra 系统进行曝光,用 ImageJ 软件进行灰度分析。

1.4 统计学分析

用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGCG 干预前各组大鼠体重、FBG、FINS 及 HOMA-IR 比较

与 con 组比较,m 组、met 组、EL 组及 EH 组大鼠体重、FBG、FINS、及 HOMA-IR 均升高(P < 0.05);除 con 组外,其余各组大鼠以上指标组间比较,差异均无统计学意义(P > 0.05)。见表 1。

表 1 EGCG 干预前各组大鼠体重、FBG、FINS 和 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	体重(g)	FBG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	HOMA-IR
con 组(n=10)	301 ± 18	3.28 ± 0.49	14.84 ± 2.27	2.08 ± 0.62
m 组(n=10)	332 ± 19*	13.84 ± 2.51*	35.37 ± 3.80*	21.76 ± 0.33*
met 组(n=10)	331 ± 20*	14.12 ± 2.21*	35.15 ± 3.50*	22.71 ± 0.41*
EL 组(n=10)	336 ± 18*	14.00 ± 1.82*	35.68 ± 3.83*	22.31 ± 0.51*
EH 组(n=10)	332 ± 17*	13.25 ± 1.83*	36.00 ± 3.27*	20.89 ± 0.34*

*P < 0.05,与 con 组比较。

2.2 EGCG 干预后各组大鼠体重、FBG、FINS 及 HOMA-IR 比较

与 con 组相比,m 组大鼠 FBG、FINS 及 HOMA-IR 上升(P < 0.05),体重下降(P < 0.05);与 m 组相比,met 组、EL 组及 EH 组大鼠 FBG、FINS 和 HOMA-IR 下降(P < 0.05),EL 组及 EH 组体重均上升(P < 0.05);与 EL 组相比,EH 组体重上升(P < 0.05),FINS 下降(P < 0.05);met 组、EL 组及 EH 组大鼠 FBG 及 HOMA-IR 比较,差异均无统计学意义(P > 0.05)。见表 2。

表 2 EGCG 干预后各组大鼠体重、FBG、FINS 和 HOMA-IR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	体重(g)	FBG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	HOMA-IR
con 组(n=10)	387 ± 14	3.49 ± 0.40	14.93 ± 2.17	2.21 ± 0.45
m 组(n=10)	298 ± 16*	17.25 ± 3.69*	38.33 ± 3.62*	28.91 ± 0.37*
met 组(n=10)	316 ± 18	6.16 ± 1.54#	20.76 ± 2.90# ^Δ	5.67 ± 0.25#
EL 组(n=10)	338 ± 17#	7.01 ± 1.83#	25.82 ± 4.09#	8.13 ± 0.18#
EH 组(n=10)	373 ± 19# ^Δ	6.32 ± 1.76#	19.21 ± 3.16# ^Δ	5.11 ± 0.33#

*P < 0.05,与 con 组比较;#P < 0.05,与 m 组比较;ΔP < 0.05,与 EL 组比较。

2.3 EGCG 治疗后各组大鼠糖化血红蛋白比较

与 con 组比较,m 组大鼠糖化血红蛋白升高(P < 0.05);与 m 组比较,met 组、EL 组及 EH 组大鼠糖化血红蛋白均降低(P < 0.05);met 组、EL 组及 EH 组组间糖化血红蛋白比较,差异均无统计学意义(P > 0.05)。见图 1。

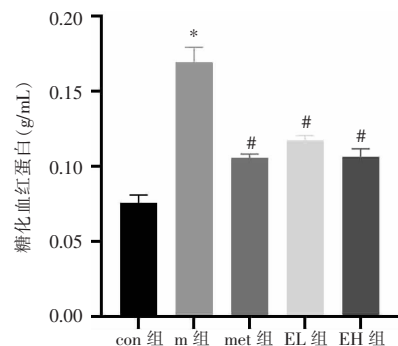


图 1 各组大鼠糖化血红蛋白水平

*P < 0.05,与 con 组比较;#P < 0.05,与 m 组比较。

2.4 EGCG 对糖尿病大鼠空间学习记忆的影响

与 con 组比较, m 组大鼠平均逃避潜伏期延长、穿台次数减少 ($P < 0.05$); 与 m 组比较, met 组及 EH 组大鼠平均逃避潜伏期缩短、穿台次数增加 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠 Morris 水迷宫实验寻台时间和穿台次数 ($\bar{x} \pm s$)

组别	潜伏期时间(s)	穿台次数(次)
con 组 (n = 10)	10.1 ± 1.38	12.1 ± 1.78
m 组 (n = 10)	38.5 ± 1.33*	6.33 ± 3.16*
met 组 (n = 10)	18.3 ± 1.51#	8.0 ± 1.01#
EL 组 (n = 10)	35.9 ± 1.12	7.01 ± 2.03
EH 组 (n = 10)	20.1 ± 1.16#	9.14 ± 1.48#

* $P < 0.05$, 与 con 组比较; # $P < 0.05$, 与 m 组比较。

2.5 EGCG 对海马 CA1 区形态影响

con 组大鼠海马锥体细胞胞体饱满, 胞核大而圆, 胞质丰富; 而 m 组大鼠海马锥体细胞胞膜褶皱, 胞核皱缩, 胞质减少, 细胞数量减少; met 组及 EH 组大鼠胞质较 m 组丰富, 胞膜完整, 胞体大和细胞结

构清晰, EH 组锥体细胞数量较 met 组减少。EL 组大鼠锥体细胞也出现部分细胞体积减小, 核固缩。见图 2。

2.6 EGCG 对大鼠海马 CA1 区 GLUT4 表达的影响

与 m 组比较, con 组大鼠海马组织 CA1 区锥体细胞膜上棕色颗粒 PM-GLUT4 减少, 与 m 组比较, met 组、EL 组及 EH 组海马组织 CA1 区锥体细胞膜上棕色颗粒 PM-GLUT4 增加, 与 EL 组比较, EH 组锥体细胞膜上棕色颗粒 PM-GLUT4 增加。见图 3。

2.7 EGCG 对大鼠海马 GLUT4 移位表达的影响

与 con 组比较, m 组大鼠海马 PM-GLUT4 的蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$); 与 m 组比较, met 组及 EH 组大鼠 PM-GLUT4 蛋白表达水平增加 ($P < 0.05$)。各组大鼠海马 T-GLUT4 蛋白表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 con 组比较, m 组大鼠海马 PM-GLUT4/ T-GLUT4 比值降低 ($P < 0.05$); 与 m 组比较, met 组及 EH 组大鼠海马 PM-GLUT4/ T-GLUT4 比率增高 ($P < 0.05$)。见图 4。

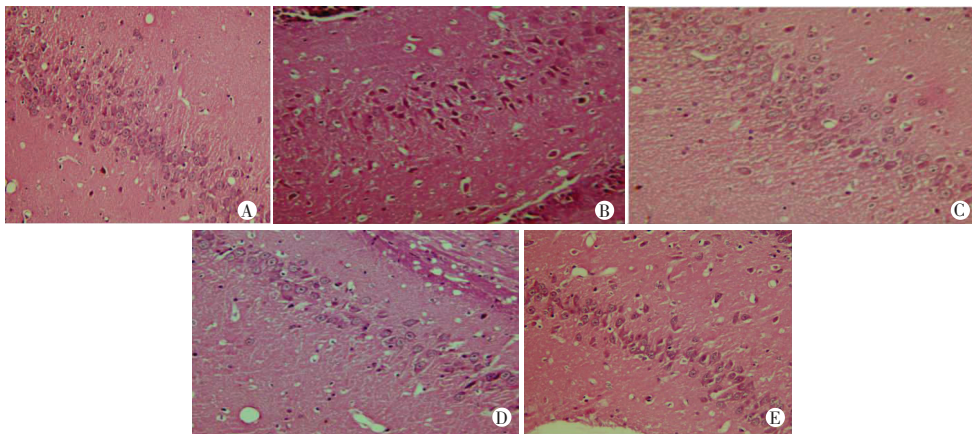


图 2 各组大鼠海马组织 HE 染色观察 (400×)

A. con 组; B. m 组; C. met 组; D. EL 组; E. EH 组。

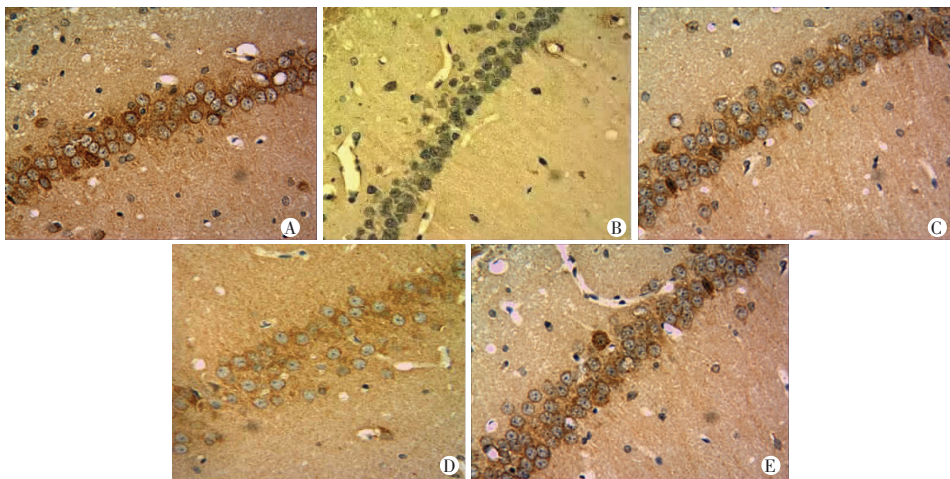


图 3 各组大鼠海马 CA1 区 PM-GLUT4 表达 (400×)

A. con 组; B. m 组; C. met 组; D. EL 组; E. EH 组。

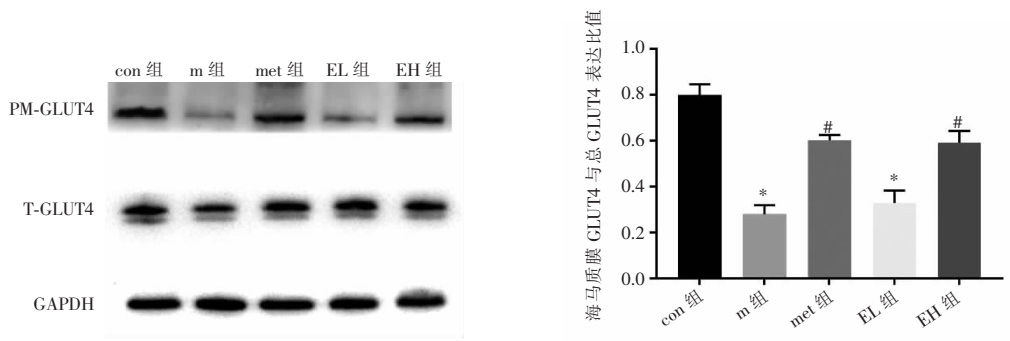


图 4 各组大鼠海马 PM-GLUT4,T-GLUT4 蛋白表达水平

* $P < 0.05$, 与 con 组比较; # $P < 0.05$, 与 m 组比较。

3 讨论

糖尿病脑病 (diabetic encephalopathy, DE) 是一种与糖尿病相关的中枢神经系统并发症,以认知行为缺陷为特点。学习记忆是认知功能的重要组成部分^[13]。海马作为学习和记忆的重要脑区,对能量代谢尤为敏感,糖尿病脑病发生时,海马区的胰岛素抵抗使海马发生代谢紊乱,从而损害认知^[14-15]。本研究通过小剂量 STZ + 高脂饲料成功制备 2 型糖尿病大鼠模型。Morris 水迷宫实验结果显示,模型组大鼠逃避潜伏期延长、穿台次数减少,海马 HE 染色可见神经细胞胞膜褶皱,胞核皱缩,胞质减少,表明 2 型糖尿病导致大鼠海马结构和功能损伤。

葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUTs) 包括十多个蛋白质家族。GLUT4 作为胰岛素敏感蛋白,广泛存在与外周组织如骨骼肌、心肌和脂肪组织中,在糖尿病时,其表达和转运将会下降,从而导致体内高血糖^[16-17]。在中枢神经系统中, GLUT4 也存在于海马中,同样发挥转运葡萄糖供给锥体细胞能源作用,当受到高糖等刺激时,位于其上游的信号转导通路激活,促使 GLUT4 从胞质中转运至胞膜上发挥作用^[18]。本研究显示,2 型糖尿病大鼠海马 PM-GLUT4 明显减少,免疫组织化学结果显示模型组海马神经细胞膜上 GLUT4 染色显著降低,表明 GLUT4 易位受损是海马胰岛素抵抗所致认知和代谢损伤的关键因素与 McNay 等^[10] 研究结论基本一致。

含有白藜芦醇、阿魏酸和 EGCG 的配方奶粉能改善胰岛素抵抗,增强了肌肉细胞 GLUT4 向质膜的移位^[19],且 EGCG 可通过 PI3K/AMPK 促进骨骼肌 GLUT4 的移位^[12],而 EGCG 的代谢产物通过血脑屏障进入中枢发挥作用^[20],改善糖尿病所导致的认知障碍^[21],与本研究 Morris 水迷宫结果类似。此

外,本研究的免疫组织化学染色和 WB 显示 EL 和 EH 组大鼠海马 PM-GLUT4 增加,证明 EGCG 确实可以通过调节海马神经元 GLUT4 移位,改善胰岛素抵抗对海马结构和功能的损伤。尽管本研究 EL 组海马组织结构虽损伤不明显,但 Morris 实验和 WB 实验结果显示,由于 EL 组 PM-GLUT4 含量降低,大鼠学习记忆能力下降,说明 EGCG 治疗作用具有剂量依赖性,高剂量治疗效果优于低剂量。但本研究还存在一定的局限性,关于 EGCG 增加海马 GLUT4 移位的分子机制尚未普及,后续仍需进一步完善。

综上,EGCG 通过增加海马神经元 GLUT4 移位,有效改善中枢胰岛素抵抗,减少海马结构损伤,提高 2 型糖尿病大鼠学习记忆能力,并呈现剂量依赖性。

参考文献

- [1] Jia H, Zhang XM, Zhang BA, *et al.* Dendritic morphology of neurons in medial prefrontal cortex and hippocampus in 2VO rats [J]. *Neurological Sciences*, 2012, 33 (5) :1063 - 1070.
- [2] 刘舟,李月碧,张卫华,等. 黄连温胆汤对糖尿病大鼠海马胰岛素抵抗和神经发生受损的改善作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21 (18) :115 - 119.
- [3] 戚瑞,王颖,王晓慧,等. 维生素 D 对高脂诱导的 2 型糖尿病大鼠海马神经元损伤的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (19) :3615 - 3619.
- [4] Simpson IA, Cushman SW. Hormonal regulation of mammalian glucose transport [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 1986, 55:1059 - 1089.
- [5] Gurley JM, Griesel BA, Olson AL. Increased skeletal muscle GLUT4 expression in obese mice after voluntary wheel running exercise is posttranscriptional [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (10) :2911 - 2919.
- [6] Kobayashi M, Nikami H, Morimatsu M, *et al.* Expression and localization of insulin-regulatable glucose transporter (GLUT4) in rat brain [J]. *Neuroscience Letters*, 1996, 213 (2) :103 - 106.

(下转第 594 页)