

白藜芦醇在胰岛素抵抗、糖尿病中的研究进展

赵 航 马慧娟 树林一 张运佳 宋光耀

摘 要 作为一种多酚类植物抗毒素,近年来白藜芦醇在胰岛素抵抗、糖尿病中的作用得到逐步关注,其作用机制涉及降低 ROS 产生和脂质过氧化,改善胰岛素抵抗,保护胰岛 β 细胞,减少脂质生成,刺激脂肪酸氧化,抑制 LDL 氧化,恢复血脂和脂蛋白浓度、调节肠道菌群等多个方面。

关键词 白藜芦醇 胰岛素抵抗 糖尿病

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.03.034

白藜芦醇是一种多酚类的植物抗毒素,能够在一定程度上调节代谢,改善胰岛素抵抗和相关代谢异常(包括血脂异常、高血糖和高胰岛素血症)。大量证据支持白藜芦醇通过多种机制来发挥对胰岛素抵抗、2 型糖尿病及并发症的有益作用。本文综述了白藜芦醇的作用机制以及在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病中的作用。

一、肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病

近年来,肥胖人群的数量在世界范围内迅速增加,2005 年有 33.0% 成人超重或肥胖,预计到 2030 年将增加到 57.8% (超重者 21.6 亿人,肥胖者 11.2 亿人)。肥胖和相关代谢紊乱是 2 型糖尿病和心血管疾病的主要危险因素,2 型糖尿病患者人数预计从 2013 ~ 2035 年将增加 55%,达到 5.919 亿人^[1]。代谢紊乱在脂肪组织、肌肉、肝脏和肠道等胰岛素敏感的组织非常明显,并且有共同的前提,即胰岛素抵抗。

胰岛素是由胰腺 β 细胞分泌的一种激素,具有多种代谢功能,包括调节碳水化合物、蛋白质和脂质代谢。在胰岛素抵抗存在的条件下, β 细胞通过增加胰岛素分泌来维持葡萄糖稳态。如果 β 细胞不能分泌过多胰岛素,血糖水平将会增加,最初表现为葡萄糖耐量异常。随着 β 细胞功能障碍的进展,血糖浓度进一步升高,最终导致 2 型糖尿病。早期诊断胰岛素抵抗对预防 2 型糖尿病及其并发症如血管病变、心

血管疾病、肾功能衰竭、神经病变等至关重要。最近研究表明,多酚类化合物白藜芦醇能够减轻胰岛素抵抗,氧化应激和血脂异常等相关代谢紊乱。

二、白藜芦醇

白藜芦醇是一种多酚类植物抗毒素,首先从开花植物藜芦的根中提取,现在 70 多种水果、植物中发现,如葡萄皮、花生、大豆、石榴,主要是反式异构体形式存在。与白酒比较,红葡萄酒中的白藜芦醇浓度大约高 10 倍。日本虎杖中白藜芦醇含量最高^[2]。白藜芦醇是饮食的重要成分,此外许多膳食补充剂含有白藜芦醇。法国人日常饮食中常有高脂肪高胆固醇,但心血管疾病的发生率较低。白藜芦醇作为对“法国悖论”的解释,引起了广泛关注,越来越多的研究证明白藜芦醇能够抗炎、抗氧化,防止神经系统功能紊乱和认知功能减退,预防心血管系统疾病,治疗癌症,保肝等,同时在代谢综合征、糖尿病等代谢方面的作用也得到逐步证实^[3]。

三、药代动力学和代谢

白藜芦醇的肠道不完全吸收及代谢清除作用,造成了其口服的生物利用度较低,从而影响了白藜芦醇的健康效应。天然白藜芦醇(非代谢形式)口服给药后 0.5 ~ 1.5h 在血液中的第 1 个峰值,6h 达到第 2 个峰值,证实了其肠道二次循环,并且表明天然白藜芦醇具有较低的生物利用度。Ortuno 等研究发现葡萄汁和葡萄酒中白藜芦醇的生物利用度是片剂的 6 倍。尽管白藜芦醇的生物利用度较低,但体内实验证明了其有效性。白藜芦醇代谢物在肠道内去结合和重吸收后,肝肠循环也可能促进了其功效。在人和动物模型中,白藜芦醇在肝脏中迅速代谢,并与血浆中的脂蛋白和白蛋白结合,从而促进其被细胞摄取。

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(H2018307071);河北省科技计划项目国际科技合作项目(17397763D)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生院(赵航、树林一、张运佳),内科教研室(马慧娟、宋光耀);050051 石家庄,河北省代谢病重点实验室(马慧娟);050051 河北省人民医院内分泌科(马慧娟、宋光耀)

通讯作者:宋光耀,电子信箱:guangyaosong123@163.com

四、剂量和不良反应

白藜芦醇以剂量依赖性方式发挥生物学作用。推荐的白藜芦醇每日用量主要依据是动物和人的剂量换算。这些剂量在人身上尚未得到充分验证。根据动物研究的粗略估计,每日需要剂量 5 ~ 100mg/kg 可以达到一定的生物效应,而其最大耐受剂量还未确定^[2]。研究证明 0.3g/kg 的白藜芦醇对大鼠没有有害作用^[4]。白藜芦醇在低剂量 5 ~ 20 μ mol/L 时保护心脏免受活性氧(reactive oxygen species, ROS)损伤,而在较高剂量时,可能起到促氧化的作用^[5]。

据报道,大鼠摄入大剂量白藜芦醇[3g/(kg·d)]可导致不良反应,如肝毒性和肾毒性^[6]。人类研究表明,在 0.7 ~ 1.0g/(kg·d) 范围内的白藜芦醇,耐受性良好,未发现毒性作用^[7]。目前的临床试验已经证实,人体对白藜芦醇有良好的耐受性,短期研究报道有轻微的不良反应(如呕吐、恶心和腹泻)^[2]。

五、白藜芦醇对代谢的影响

1. 白藜芦醇降低 ROS 产生和脂质过氧化:线粒体 ROS 增加、脂质过氧化与肌肉胰岛素抵抗呈显著正相关。不同的胰岛素抵抗模型显示,线粒体超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶,超氧阴离子(superoxide anion, O_2^-)和过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)等促氧化因子与饮食诱导的胰岛素抵抗密切相关。2 型糖尿病患者的脂肪氧化率降低和血浆游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平升高,导致脂肪酸(fatty acid, FA)在肌细胞内积累,继而进入线粒体,发生过氧化,从而导致线粒体损伤和功能受损。FFA 以多种方式诱导肌肉胰岛素抵抗,包括核因子- κ B(nuclear factor, NF- κ B)、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)等。PKC 是胰岛素信号级联反应中的蛋白质,可抑制胰岛素,并可通过磷酸化胰岛素受体的丝氨酸/苏氨酸残基来减少糖原合成。白藜芦醇可以通过抑制 PKC 来改善胰岛素作用^[8]。研究表明,白藜芦醇能够抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等促氧化酶,增加 SOD、硫氧还蛋白、CAT、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化分子。白藜芦醇还可以通过降低细胞色素 C 氧化速率来发挥抗氧化作用。其他研究表明白藜芦醇清除 OH^- 并抑制由脂多糖(lipopolysacchar-

ides, LPS)干预的巨噬细胞产生的 O_2^- 和 H_2O_2 。在对大鼠肝脏的研究中, Miura 等报道了白藜芦醇对铁和紫外线照射的脂质过氧化作用的抑制作用。白藜芦醇增加内皮型一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的表达和一氧化氮(nitric oxide, NO)水平,并减少 eNOS 的脱乙酰作用。因此白藜芦醇/NO 途径在去除 O_2^- 中有重要作用。白藜芦醇通过不同的机制发挥抗氧化作用,增加细胞防御,保护其免受氧化损伤^[9]。

2. 白藜芦醇改善了胰岛素抵抗:研究表明白藜芦醇改善了高脂血症小鼠、肥胖的 Zucker 大鼠的胰岛素作用^[10]。对离体细胞的研究表明,白藜芦醇在缺乏胰岛素的情况下具有刺激葡萄糖摄取的能力,白藜芦醇能够刺激葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)的表达,并通过上调雌激素受体- α , 通过磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI_3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)途径来增加葡萄糖摄取。白藜芦醇改善胰岛素抵抗的机制涉及氧化应激减少和 AKT 磷酸化显著增加。白藜芦醇处理后显著增加了 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase AMPK)、eNOS 和 AKT 的磷酸化。Penumathsa 等研究表明白藜芦醇介导的 GLUT4 易位和葡萄糖摄取可能是通过小窝蛋白引起的 AMPK/NO/AKT 途径介导,这不依赖于胰岛素信号的级联反应。白藜芦醇对沉默信息调节因子(silent information regulator type, SIRT)1 和 AMPK 的激活在改善胰岛素作用中起重要作用。在 Sun 等的一项研究中显示 SIRT1 可以抑制蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase-1B, PTP1B)水平。PTP1B 作为胰岛素信号转导途径重要的负性调节因子。白藜芦醇在体内和体外抑制 PTP1B。在肝脏中,白藜芦醇降低乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)和脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)表达,并增加肉毒碱棕榈酰转移酶-1(carnitine palmitoyltransferase-1, CPT-1)活性。这些作用导致肝脏脂质沉积的减少和脂肪变性的改善。

高果糖饮食的摄入促进了胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发展^[11]。Babacanoglu 等发现给予白藜芦醇,使高果糖玉米糖浆引起的高血脂、高胰岛素血症及其血管性胰岛素抵抗和内皮功能障碍恢复正常。Cheng 等^[12]也报道,给予白藜芦醇干预高果糖动物模型,通过磷酸化 AMPK 和 AKT 显著降低了 ROS 水平。用 0.5g/kg 的白藜芦醇干预高果糖饮食喂养的大鼠 6

个月,炎性标志物明显减少并逆转了脂肪组织中的胰岛素抵抗。Andrade 等的研究结果表明,白藜芦醇能够使高果糖饮食喂养的小鼠身体脂肪含量、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和肝酶水平降低。

3. 保护 β 细胞:白藜芦醇对胰腺的保护作用可能通过各种机制起作用。用白藜芦醇干预 db/db 小鼠后,胰岛的功能和结构得到恢复,ROS 水平降低,减轻了胰岛纤维化和退行性损伤。一种机制是白藜芦醇能够抑制细胞因子。Lee 等研究显示,将分离的大鼠胰腺细胞暴露于细胞因子下,导致 NO 产生增加和诱导型 NOS 表达增加。白藜芦醇干预后,抵消了这些有害影响。白藜芦醇可以防止 β 细胞死亡的其他机制可能是其降血脂特性。 β 细胞的长期暴露于极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和一些饱和游离脂肪酸,如棕榈酸引起高毒性并表现出促凋亡作用,而高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 和不饱和游离脂肪酸,如油酸是保护性的,并减少由葡萄糖或饱和脂肪酸引起的 β 细胞凋亡。胰岛淀粉样多肽 (islet amyloid polypeptide, IAPP) 通常与胰岛素一起产生和分泌,并可能抑制葡萄糖依赖性胰岛素分泌,且诱导 β 细胞死亡。研究表明,白藜芦醇可防止 IAPP 淀粉样蛋白的聚集并抑制毒性作用^[13]。

胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 在控制血脂蛋白和脂质代谢、肠乳糜微粒分泌、高甘油三酯血症、肝 VLDL 产生、肝脂肪变性和胰岛素抵抗中发挥作用^[14]。GLP-1 作用于 β 细胞的确切机制尚不完全清楚,但研究表明,胰腺和十二指肠同源型盒 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX-1), AKT 和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路在这方面发挥了重要作用。用高脂/高糖培养基培养的人 β 细胞,白藜芦醇处理后显示出 PDX1 表达增加,PDX1 是胰腺 β 细胞成熟发展中的重要转录因子。白藜芦醇还能够通过抑制 β 细胞中的磷酸二酯酶 (PDE) 来改善 β 细胞功能。Dao 等^[15]报道,用白藜芦醇 (60mg/kg) 治疗 2 型糖尿病小鼠 5 周糖耐量异常恢复正常,门静脉胰岛素和 GLP-1 水平显着增加,并增加肠中的活性 GLP-1。

4. 减少脂质生成:研究表明白藜芦醇具有潜在的抗脂质形成的作用,可能涉及细胞因子、脂肪细胞生命周期、脂肪积累、脂质合成、ROS、线粒体生物发生以及参与成脂肪途径的因子基因表达^[16]。一些研究

表明,低剂量的白藜芦醇显着降低了白色脂肪组织的肥大,减轻了肥胖大鼠的腹部肥胖以及脂肪肝。2 型糖尿病大鼠用白藜芦醇治疗 (5mg/kg 和 10mg/kg, 1 个月) 显着降低脂肪组织中的抵抗素表达^[17]。

白藜芦醇治疗的大鼠和小鼠以类似于热量限制的方式降低体脂含量。经过白藜芦醇处理的离体大鼠脂肪细胞的体外研究显示腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 含量和 TG 积累减少。白藜芦醇治疗诱导的脂肪细胞 TG 积聚减少可能有助于减少全身肥胖^[9]。白藜芦醇还可以通过降低脂肪细胞特异性酶和调节线粒体功能的转录因子表达减少脂肪形成。据报道,白藜芦醇在成熟的 3T3-L1 前脂肪细胞中增加 SIRT3、线粒体偶联蛋白 (uncoupling protein, UCP) 1 和线粒体融合蛋白 2 的表达。SIRT3 表达与 UCP1 有关,UCP1 存在于线粒体中并介导热生成。

脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 作为一种重要的循环酶,其在乳糜微粒和其它脂蛋白中水解 TG 以释放 FFA 和甘油,其目的在于组织储存或 β -氧化。它是控制组织中脂质积累的主要脂肪酶。啮齿动物的实验表明白藜芦醇降低脂肪组织的 LPL 活化和回肠和肝脏的 LPL 水平^[18]。ACC, FAS 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 基因是脂肪生成的主要调节因子。Qiao 等的研究结果表明,显示白藜芦醇显着降低脂肪组织中的 ACC, FAS 和 PPAR γ mRNA 水平。

5. 刺激脂肪酸氧化: β -氧化和 FA 摄取之间的不平衡可导致胰岛素抵抗。在肌肉组织胰岛素抵抗中,FA 摄取速率大于 β -氧化,导致脂质积累,随后出现肥胖表型。胰岛素抵抗的肥胖患者的线粒体含量、功能和氧化能力较正常人下降^[19]。给予白藜芦醇后恢复了骨骼肌和 C₂C₁₂ 肌细胞的线粒体功能,并且显着降低了脂质产物的含量,增加了肌肉脂质氧化能力。Jeon 等表明,给予高脂饮食的 apoE 缺陷小鼠白藜芦醇后,与对照组比较, β -氧化的显着增强和 TG 合成下降。白藜芦醇诱导的线粒体含量增加可以改善肝脏脂质代谢,尤其是线粒体 β -氧化,并且通过增加线粒体发生来增加肝脏和骨骼肌中的 FA 消耗^[20]。CPT-1 是 β -氧化中的调节酶,催化肉毒碱形成长链酰基肉碱并激活 FA,转移到线粒体进行氧化。啮齿动物实验表明,白藜芦醇显着增加不同组织中 CPT-1 活性和 mRNA 水平,这可以部分解释白藜

芦醇的人体降脂特性。

6. 抑制 LDL 氧化:越来越多的证据表明,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)与空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素和 HOMA-IR 呈正相关,与脂联素呈负相关^[21]。在健康受试者中,ox-LDL 水平与胰岛素抵抗及其葡萄糖摄取受损和胰岛素水平降低,血浆 TG 水平升高和 HDL 水平降低有关。ox-LDL 能够通过激活 CD36 干扰胰岛素信号转导途径^[22]。已经有文献报道白藜芦醇可以通过预防脂氧合酶的活性显着抑制氧化 LDL 的修饰,并防止 LDL 中发生多不饱和脂肪酸氧化,剂量依赖性地抑制血管壁中 ox-LDL 的摄取。白藜芦醇可以提高维生素 E 的清除率,并保留脂蛋白的内源性维生素 E 含量。其 3 个酚羟基的亲脂性赋予了白藜芦醇抑制脂蛋白和不饱和脂肪酸氧化的能力。

7. 恢复血脂和脂蛋白浓度:体内和体外研究表明白藜芦醇的抗糖尿病作用可能是由于血清 TG、LDL 和 VLDL 降低,LDL 氧化减少,内皮平滑肌细胞增殖增加和外周细胞炎症通路抑制等。一项有关胰岛素抵抗仓鼠的研究发现载脂蛋白(apolipoprotein, apo) B 降解减少,肝脏 VLDL-apoB 产量增加。肝脏 VLDL 过度产生与胰岛素抵抗呈正相关^[23]。Dash 等研究表明,人类用白藜芦醇治疗 14 天后,apoB-48 和 apoB-100 产生率分别降低了 22% 和 27%。白藜芦醇能够降低血浆 TG、TC 和 FFA 水平以及肝脏总脂质含量,可能是通过降低胆固醇合成中限速酶 HMG-CoA 还原酶活性来介导。

逆向胆固醇转运(reverse cholesterol transport, RCT)是指过量的胆固醇从外周组织转移到肝脏,然后转化为胆汁酸的过程,胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)被认为是 RCT 途径中最重要的酶之一。增加 CETP 的活性导致 LDL 升高和 HDL 降低。白藜芦醇治疗可以减少胆固醇酯从 HDL 向 VLDL/LDL 的转移并增加 RCT。白藜芦醇刺激 J744 巨噬细胞中 ATP 结合盒转运蛋白(ATP binding cassette transporter, ABCA1)的表达以及肝 X 受体- α (liver X receptor- α , LXR- α) 和 ABCA1 的 mRNA 水平。通过激活 PPAR γ ,白藜芦醇可以阻止由巨噬细胞中晚期糖基化终产物引起的胆固醇积累。有研究显示白藜芦醇显着降低 2 型糖尿病大鼠肝脏和肾脏晚期糖基化终产物受体的表达^[24]。

8. 调节肠道菌群:肠道微生物在营养代谢、维生素合成、消化和免疫功能等多种生理功能中发挥作

用。最近的研究提出,肠道菌群的多样性和组成变化与胰岛素抵抗、肥胖和 2 型糖尿病等代谢紊乱相关。白藜芦醇可增加动物模型肠道中的乳酸杆菌和双歧杆菌,二者能够降低血糖、脂肪量、炎性细胞因子,改善胰岛素抵抗。有研究证实梭菌 XI、乳酸球菌、氢气细菌与高脂饮食诱导的胰岛素抵抗和肥胖之间存在关系。白藜芦醇通过使这些细菌恢复正常水平来改善葡萄糖耐受不良和脂肪沉积^[10]。Jung 等^[25]认为,这种代谢作用可能由 mTORC1 信号通路介导。白藜芦醇在胃肠道的抗炎特性、抗氧化作用保护肠道屏障功能^[26]。高脂饮食喂养的小鼠给予三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)可改变胰岛素信号转导、糖原合成、糖原异生基因表达和肝脏葡萄糖转运。白藜芦醇干预后,可通过调节胃肠道菌群来减少肠道微生物三甲胺产生从而抑制 TMAO 合成^[27]。口服白藜芦醇可显著降低某些肠道酶如 β -葡萄糖苷酶、 β -半乳糖苷酶、 β -葡萄糖醛酸酶,黏蛋白酶和硝基还原酶水平,而这些酶与血糖升高相关。白藜芦醇具有较低的生物利用度,到达大肠时,成为肠道微生物生态系统的调节者。因此,白藜芦醇可能通过调节肠道微生物的组成来改善肥胖和胰岛素抵抗^[21]。

综上所述,白藜芦醇廉价、易获得性以及其在调节代谢方面的作用,使得其在肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病上成为有潜力的膳食补充剂或药物,但其有效剂量和剂型仍然需要开展更深入的研究来确定。

参考文献

- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, *et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149
- Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: how much wine do you have to drink to stay healthy? [J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(4): 706-718
- Thiel G, Rössler OG. Resveratrol regulates gene transcription via activation of stimulus-responsive transcription factors [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 117: 166-176
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6): 493-506
- Penumathsa SV, Maulik N. Resveratrol: a promising agent in promoting cardioprotection against coronary heart disease [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2009, 87(4): 275-286
- Meydani M, Hasan ST. Dietary polyphenols and obesity [J]. *Nutrients*, 2010, 2(7): 737-757
- Vang O. What is new for resveratrol? Is a new set of recommendations necessary? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1290: 1-11
- Das J, Ramani R, Suraju MO. Polyphenol compounds and PKC sig-

- nalang [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860(10): 2107–2121
- 9 Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(6): 1145–1154
 - 10 Sung MM, Kim TT, Denou E, *et al.* Improved glucose homeostasis in obese mice treated with resveratrol is associated with alterations in the gut microbiome [J]. *Diabetes*, 2017, 66(2): 418–425
 - 11 Namekawa J, Takagi Y, Wakabayashi K, *et al.* Effects of high-fat diet and fructose-rich diet on obesity, dyslipidemia and hyperglycemia in the WBN/Kob-Lepr^{far} rat, a new model of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Vet Med Sci*, 2017, 79(6): 988–991
 - 12 Cheng PW, Ho WY, Su YT, *et al.* Resveratrol decreases fructose-induced oxidative stress, mediated by NADPH oxidase via an AMPK-dependent mechanism [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(11): 2739–2750
 - 13 Raleigh DP. Mutational analysis of the ability of resveratrol to inhibit amyloid formation by islet amyloid polypeptide: critical evaluation of the importance of aromatic; inhibitor and histidine; inhibitor interactions [J]. *Biochemistry*, 2015, 54(3): 666–676
 - 14 Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-like peptide-1 as a key regulator of lipid and lipoprotein metabolism in fasting and postprandial states [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2014, 14(2): 126–136
 - 15 Dao TM, Waget A, Klopp P, *et al.* Resveratrol increases glucose-induced GLP-1 secretion in mice: a mechanism which contributes to the glycemic control [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20700
 - 16 Yogi YC, Erika PM, Luiza MM, *et al.* Resveratrol improves glycemic control in insulin-treated diabetic rats; participation of the hepatic territory [J]. *Nutr Metab*, 2016, 13(1): 44
 - 17 Zarei S, Saidijam M, Karimi J, *et al.* Effect of resveratrol on resistin and apelin gene expressions in adipose tissue of diabetic rats [J]. *Turk J Med Sci*, 2016, 46(5): 1561–1567
 - 18 Qiao Y, Sun J, Xia S, *et al.* Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity [J]. *Food Funct*, 2014, 5(6): 1241–1249
 - 19 Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 1–9
 - 20 Zhang H, Li Y, Su W, *et al.* Resveratrol attenuates mitochondrial dysfunction in the liver of intrauterine growth retarded suckling piglets by improving mitochondrial biogenesis and redox status [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(5): 1600653
 - 21 Etxeberria U, Arias N, Boqué N, *et al.* Reshaping faecal gut microbiota composition by the intake of trans-resveratrol and quercetin in high-fat sucrose diet-fed rats [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(6): 651–660
 - 22 Jiang M, Li X. Activation of PPAR γ does not contribute to macrophage ABCA1 expression and ABCA1-mediated cholesterol efflux to apoAI [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 482(4): 849–856
 - 23 Song Y, Zhao M, Cheng X, *et al.* CREBH mediates metabolic inflammation to hepatic VLDL overproduction and hyperlipoproteinemia [J]. *J Mol Med*, 2017, 95(8): 839–849
 - 24 Khazaei M, Karimi J, Sheikh N, *et al.* Effects of resveratrol on receptor for advanced glycation end products (RAGE) expression and oxidative stress in the liver of rats with type 2 diabetes [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(1): 66–71
 - 25 Jung MJ, Lee J, Shin NR, *et al.* Chronic repression of mTOR complex 2 induces changes in the gut microbiota of diet-induced obese mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30887
 - 26 Sadeghi A, Ebrahimi SS, Golestani A, *et al.* Resveratrol ameliorates palmitate-induced inflammation in skeletal muscle cells by attenuating oxidative stress and JNK/NF-KB pathway in a SIRT1-independent mechanism [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2654–2663
 - 27 Chen ML, Yi L, Zhang Y, *et al.* Resveratrol attenuates trimethylamine-N-Oxide (TMAO)-induced atherosclerosis by regulating TMAO synthesis and bile acid metabolism via remodeling of the gut microbiota [J]. *Mbio*, 2016, 7(2): e02210–e02215

(收稿日期:2018-06-12)

(修回日期:2018-06-25)

(接第 170 页)

- 12 Khalil S, Aggarwal A, Mishra D. Implementation of a Mini-Clinical Evaluation Exercise (Mini-CEX) program to assess the clinical competence of postgraduate trainees in pediatrics [J]. *Indian Pediatr*, 2017, 54(4): 284–287
- 13 Park SE, Price MD, Karimbux NY. The dental school interview as a predictor of Dental Students' OSCE Performance [J]. *J Dent Educ*, 2018, 82(3): 269–276
- 14 王晨. 新住院医师规范化培训制度下大学附属医院教育工作的思考 [J]. *中华医院管理杂志*, 2015, 31(1): 2–4
- 15 王长远, 王晶, 秦俭, 等. 依托急诊医学培养全科医生模式的探讨 [J]. *临床急诊杂志*, 2017, 18(8): 638–640
- 16 刘宁, 董丹江, 唐健, 等. 重症医学科住院医师规范化培训模式与考核体系的探讨 [J]. *中华医学教育探索杂志*, 2015, 14(6): 623–626
- 17 王长远, 孙长怡, 秦俭, 等. 规范化培训住院医师心肺复苏技能培训的探索 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(11): 190–191, 123
- 18 王春梅, 陈颖敏, 翟怡, 等. CQI 在提高住院医师规范化培训出科考核质量中的应用 [J]. *中华医学教育探索杂志*, 2017, 16(6): 622–625

(收稿日期:2018-06-07)

(修回日期:2018-07-10)