

运动减肥与介导自噬降低体脂的生理学机制研究进展

李丽艳

(洛阳师范学院体育学院, 河南洛阳 471934)

摘要 ▶ 肥胖及其并发症是威胁人类健康的杀手。自噬是一种代谢调节机制, 可以对细胞内代谢废物重新利用。当前研究表明肥胖机体自噬失调, 导致机体能量调节失衡。运动不仅可以介导自噬, 调节糖脂代谢, 而且能通过调节机体的多种代谢通路达到减肥的目的, 文章对此进行综述。

关键词 ▶ 运动减肥; 介导自噬; 降低体脂

DOI: 10.16730/j.cnki.61-1019/g8.2024.07.038

运动是健康减肥的手段之一, 现今的研究表明运动可以通过促进白色脂肪组织 WBT 棕色化、调节机体炎症反应、促进肌肉因子分泌、调节神经中枢摄食系统、激活自噬等生理机制来调节糖脂代谢, 以达到减肥的目的。近年来, 运动降低体脂生理机理领域不断有新的研究发现, 本文对此进行综述, 以促进运动减肥机制的进一步研究。

1 运动促进白色脂肪组织棕色化

棕色脂肪组织 BAT 是通过其细胞 UCP1 发挥线粒体氧化呼吸的电子传递和 ATP 产生过程中解耦联作用, 使得脂肪酸氧化分解效率下降。PGC-1 α 是细胞转录共刺激因子, 可以正向调控 UCP-1 的表达。研究发现, 高强度耐力运动可以使肥胖小鼠的附睾白色脂肪组织 UCP-1、PGC-1 α 蛋白的表达量增加, 促进白色脂肪组织棕色化, 体脂降低。细胞培养研

究显示, 肌肉因子 BAIBA 通过上调 PPAR α 的表达, 增加白色脂肪中棕色脂肪特征基因的表达水平, 促进白色脂肪棕色化。常氧运动和低氧运动都会上调大鼠腹股沟脂肪组织中 PPAR α mRNA 的表达水平, 区别在于常氧运动的上调幅度更大^[1]。

2 运动调节机体炎症因子减肥

肥胖也是一种慢性炎症状态, 大多数肥胖者体内的炎症因子水平异常升高 2~3 倍。NF- κ B 信号通路调节炎症过程, 其异常激活可诱导促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达。研究显示中强度持续运动组 (MICT) 和高强度间歇运动组 (HIIE) 都可抑制 NF- κ B 信号通路, 降低炎症因子, 并且 HIIE 降低的程度更显著。不同强度的运动对肥胖机体的炎症状态影响也不同, 低强度离心运动的肥胖大鼠骨骼肌炎

基金项目: 2021 年河南省科技重点研发与推广专项 (科技攻关) 项目《Akt/mTOR 自噬通路介导下耐力运动结合中药复方制剂对肥胖小鼠降脂机制的影响》(202102310919)

作者简介: 李丽艳, 女, 讲师, 研究方向: 运动营养。

和血清炎症因子水平显著降低；高强度离心运动组的炎症因子水平显著升高。提示适度强度的运动有助于减轻肥胖机体的炎症状态，而运动强度过高反而会加重机体的炎症状态^[2]。研究通过Meta分析法，对比不同运动方式对肥胖青少年炎症反应水平的改善效果，发现有氧训练、抗阻训练和HIIT均能够降低肥胖青少年的炎症因子，其中，HIIT的改善效果最显著^[3]。

3 运动调节肌因子减肥

运动改善肌因子FGF21全身性敲除肥胖小鼠脂代谢紊乱效果比普通肥胖小鼠明显降低，运动需要介导肌因子FGF21调节脂代谢。临床实验表明肥胖症体内循环FGF21水平显著增加，但FGF21改善机体代谢效应反而下降，提示存在FGF21抵抗。运动可以刺激FGF21受体FGFRs与跨膜糖蛋白β-klotho的表达，使肥胖症体内FGF21抵抗得到改善。抗阻运动和有氧运动都可促进肥胖大鼠腓肠肌Akt磷酸化，激活PI3K/Akt信号通路，提升FGF21蛋白含量。有氧运动作用不如抗阻运动显著^[4]。还有研究发现，MICT和HIIT干预后肥胖大鼠肝脏FGF21水平均显著增高。HIIT和MICT通过调节肝脏组织FGF21水平减轻肝脏脂质沉积，HIIT效果更显著^[5]。

肌因子鸢尾素是III型纤连蛋白域蛋白5（FNDC5）的水解衍生物，可以诱导白色脂肪组织褐变来增加能量消耗。一项运动对鸢尾素水平影响的meta分析发现抗阻联合耐力训练可显著升高血液鸢尾素水平。运动增加骨骼肌中PGC-1α的表达，刺激FNDC5增加，从而提高鸢尾素水平。还有研究表明饮食限制联合运动可以促进肥胖小鼠骨骼肌pAMPK/AMPK的水平升高，进而激活AMPKα-PGC-1α通路，使FNDC5水解产物鸢尾素增多。鸢尾素随血液循环作用于白色脂肪组织，通过p38 MAPK-UCP1蛋白含量的提升促进白色脂肪褐变，降低体脂^[6]。

4 运动调节神经系统减肥

长期高脂膳食摄入会导致中脑VTA-NAc通路DA神经传递障碍，进而降低中脑边缘系统对饱食的敏感性，导致饮食过度形成肥胖。在DA神经元内，酪氨酸羟化酶（TH）是催化DA合成的限速酶。研究发现，有氧耐力运动可上调VTA-NAc系统TH和多巴胺受体D2R表达，提高脑内VAT-NAc的DA水平，并降低高脂膳食偏爱，进而降低肥胖的发生率。

胃促生长素（Ghrelin）与其生长激素促分泌素受体（GHSR）结合后可以通过下丘脑促进食欲、增加摄食行为。肥胖大鼠的胃Ghrelin和下丘脑GHSR水平却降低，可能的机制为脂肪含量的增加抑制Ghrelin的分泌，Ghrelin水平下降是一种补偿适应机制。运动对机体Ghrelin蛋白水平影响的研究报道不一致，有研究表明运动使肥胖机体胃Ghrelin和下丘脑GHSR蛋白含量的增加，激活Ghrelin-GHSR通路^[7]。但也有研究报道，对肥胖大鼠实施8周跑台运动，血浆Ghrelin浓度无变化，下丘脑Ghrelin浓度显著下降，运动后摄食量和体重下降^[8]。这些实验结果的不一致，可能是由于运动强度不一致导致。大强度运动带来机体能量负平衡，血液Ghrelin浓度就会升高，刺激机体食欲以恢复运动中的能量消耗；如果运动能量消耗较小，仍然是能量正平衡，则血液Ghrelin浓度保持不变甚至下降。

5 运动介导自噬与肥胖的关系

5.1 运动激活线粒体自噬调节糖脂代谢

细胞自噬激活剂雷帕霉素介入可有效降低高脂膳食诱导的肥胖。PINK1/Parkin信号参与了线粒体自噬分子机制，PINK招募泛素连接酶Parkin，引起线粒体外膜蛋白的级联泛素化，促进自噬体对其降解。运动可以激活肥胖小鼠PINK1/Parkin、NIX/BNIP3信号转录系统，而经典的PINK1/Parkin信号通路发挥主要作用。沉默线粒体内膜受体蛋白PHB2后线粒体自噬被显著抑制，PHB2可介导LC3通过PINK1/Parkin途径触发的线粒体自噬过程。耐力运动可显著提升肥胖小鼠骨骼肌线粒体PHB2蛋白表达水平，PINK1/Parkin通路蛋白水平显著升高，减缓高脂膳食诱发的胰岛素抵抗IR^[9]。

5.2 运动激活自噬抑制机体组织炎症反应

离体细胞培养实验中，采用自噬抑制剂处理培养细胞，会使炎症因子IL-1β、IL-8的基因转录和蛋白表达显著增加，表明抑制自噬活性会使细胞的炎症反应增强。动物实验研究显示，肥胖机体的不同组织自噬活性变化与炎症反应不一致。研究报道，有氧耐力运动可以使肥胖大鼠睾丸组织自噬活性增强，而NF-κB、炎症因子IL-6水平均显著性降低，表明有氧运动可通过激活睾丸组织自噬减轻睾丸的炎症状态^[10]。另有研究显示，耐力运动和抗阻运动都可以降低肥胖大鼠内脏脂肪组织自噬活性，升高脂肪组织炎症因子，说明运动对肥胖机体自噬介导的炎症因子影响可能是有细胞类型特异性的，具体机制还需要进一步研究^[11]。

5.3 运动调节不同组织自噬蛋白活性减肥

AMPK可以正向调节作用ULK1-ATG13-FIP200复合物,激活复合体启动自噬。而mTOR是负向调节作用,抑制复合体活性,进而抑制自噬启动。自噬加强时,自噬通量研究的标志物LC3II/LC3I和LC3II蛋白水平升高,p62蛋白水平下降。

基因敲除AMPK会降低机体运动能力,运动可通过激活AMPK途径诱导骨骼肌自噬。MICT和HIIT都可以增加小鼠骨骼肌AMPK磷酸化水平,升高自噬蛋白LC3II/I和Beclin1的表达,显著降低p62表达,增加骨骼肌细胞自噬,从而降低体脂。耐力跑台运动和间歇性禁食都可以通过激活骨骼肌中AMPK/ULK1通路,提升自噬活性降低体脂。耐力运动或饮食限制都可以增加肥胖小鼠肝脏Beclin-1与Bcl-2解离而减少p62的表达,激活肝脏自噬,降低体脂,两者联

合干预效果最强^[12]。

6 结语

现有研究表明,运动可以通过多种代谢通路来调节糖脂代谢进而降低体脂,但在很多方面都存在分歧。研究结果不一致可能是由于运动方案设计包括运动方式、持续时间、强度差异有关。运动方案的各项指标选择缺乏统一归类,无法验证统计实验结果的差异是否因为运动变量不同而导致。现有运动对机体肥胖症的研究成果动物试验居多,人群研究相对较少。细胞自噬在运动降低体脂的作用机制尚有待进一步完善,如运动通过改变哪些细胞自噬通路相关蛋白活性改善体脂代谢;运动通过细胞自噬降低体脂的作用靶点;运动通过各种肌因子调控细胞自噬的具体机制。对以上问题的进一步研究,将有助于揭示运动减肥具体的分子机制,为肥胖症相关代谢性疾病的防治发挥重要作用。

参考文献:

- [1] 冯俊鹏,路瑛丽,王雪冰,等.低氧运动对肥胖大鼠BAIBA表达及白色脂肪棕色化的影响[J].中国体育科技,2023,59(2):10-17.
- [2] 王蒙,张海峰.高强度间歇运动通过调控Nrf2/ARE和NF- κ B信号通路调节高脂饮食诱导肥胖大鼠的氧化应激和炎症反应[J].基因组学与应用生物学,2020,39(5):2324-2331.
- [3] 刘敬祺,芦建东,梁童婧,等.不同运动方式对肥胖青少年炎症反应影响的Meta分析[J].中国学校卫生,2022,43(1):45-52.
- [4] 李良,徐建方,苏浩.运动对肥胖大鼠骨骼肌FGF21及其调控因子的影响[J].中国运动医学杂志,2020,39(7):544-551.
- [5] 张媛,盛蕾,刘小玮,等.不同运动方式对肥胖大鼠肝脏脂质沉积及FGF21分泌的影响[J].中国应用生理学杂志,2022,38(1):47-52.
- [6] 卜建华,王祯,刘子铭,等.热量限制及其联合运动对肥胖大鼠减脂效果影响及鳕尾素的作用[J].中国组织工程研究,2021,25(35):5638-5643.
- [7] 付鹏宇,龚丽景,朱镛鑫,等.有氧运动对肥胖小鼠胃组织Ghrelin和下丘脑GHSR-1a表达的影响[J].中国运动医学杂志,2019,38(8):685-690.
- [8] 崔迪,邱守涛,王海燕,等.耐力运动对营养性肥胖小鼠骨骼肌细胞自噬及线粒体自噬的影响[J].体育科学,2014,34(12):63-71.
- [9] 齐洁,牛书妍,李纯,等.运动对高脂膳食诱导的IR小鼠骨骼肌线粒体内膜蛋白PHB2表达和线粒体自噬的影响[J].北京体育大学学报,2022,45(7):104-112.
- [10] 夏俊,李宁川,宣磊,等.有氧运动对高脂诱导肥胖大鼠睾丸组织自噬水平及炎症因子影响研究[J].四川体育科学,2021,40(6):22-25.
- [11] 冯燕.抗阻运动对高脂饮食诱导的肥胖大鼠脂肪组织自噬和炎症因子的影响[J].基因组学与应用生物学,2020,39(2):867-873.
- [12] 朱凯,周青,杨磊,等.运动及饮食干预对非酒精性脂肪性肝炎小鼠肝脏自噬的影响研究[J].浙江医学,2023,45(4):350-355.