

DOI: 10.13376/j.cbls/2022167

文章编号: 1004-0374(2022)12-1540-10

冷环境、运动与限食通过ghrelin/Goat/GHS-R 系统调节能量平衡的研究进展

黄嘉雯, 叶懂焕, 庄中天, 徐洋, 元宇*, 翁锡全*
(广州体育学院, 广州 510500)

摘要: 胃饥饿素 (ghrelin) 是一种促循环生长激素 (GH) 释放和诱导食欲的脑肠肽, 在被生长素释放肽 O-酰基转移酶 (Goat) 酰基化后, 与生长激素促分泌素受体 (GHS-R) 结合发挥多种生理作用, 如作用于下丘脑弓状核发挥中枢促食欲作用, 而外周的 ghrelin 则促进糖异生和脂肪沉积。在机体的能量代谢过程中, ghrelin/Goat/GHS-R 系统对能量平衡发挥着重要的调节作用。研究发现, 冷环境、运动和限食均能通过该系统调控能量代谢, 但目前国内尚未见相关综述报道。本文梳理国内外相关研究报道, 在综述 ghrelin、Goat 和 GHS-R 对调节能量平衡作用的基础上, 介绍冷环境、运动和限食对 ghrelin/Goat/GHS-R 系统的影响, 并提出其介导能量平衡的可能机制, 为在冷环境与限食条件下运动防治肥胖提供理论依据。

关键词: 冷环境; 运动; 限食; 胃饥饿素; 能量平衡

中图分类号: Q579.2+1; R589 **文献标志码:** A

Research progress of cold environment, exercise and food restriction in regulating energy balance through ghrelin/Goat/GHS-R system

HUANG Jia-Wen, YE Dong-Huan, ZHUANG Zhong-Tian, XU Yang, YUAN Yu*, WENG Xi-Quan*
(Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Ghrelin is a brain gut peptide that promotes the release of circulating growth hormone (GH) and induces appetite. After acylation by growth hormone-releasing peptide ghrelin O-acyltransferase (Goat), ghrelin binds to growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) to play a variety of physiological roles. For example, it acts on the arcuate nucleus of hypothalamus to effect the central appetite, while peripheral ghrelin can promote gluconeogenesis and fat deposition. In the process of energy metabolism, ghrelin/Goat/GHS-R system plays a crucial part in regulating energy balance. It is found that cold environment, exercise and food restriction can regulate energy metabolism through this system, but there is no relevant review report in China. In this paper, we review relevant domestic and foreign studies and the regulatory effects of ghrelin, Goat and GHS-R on regulating energy balance, introduce the effects of cold environment, exercise and food restriction on them, and propose the possible mechanism of this system in mediating energy balance, providing theoretical basis for the prevention and treatment of obesity by exercise under cold environment and food restriction.

Key words: cold environment; exercise; food restriction; ghrelin; energy balance

收稿日期: 2022-07-07; 修回日期: 2022-09-02

基金项目: 广东省普通高校特色创新类项目(2019KTSCX081); 广东省科技创新战略“攀登计划”项目(PDJH2022-B0286)

*通信作者: E-mail: wengxq@gzsport.edu.cn (翁锡全); yuanyumail@126.com (元宇)

胃饥饿素 (ghrelin) 是 1999 年 Kojima 等^[1] 从大鼠胃组织提取物中发现的一种生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) 的内源性配体, ghrelin O- 酰基转移酶 (ghrelin O-acetyltransferase, Goat) 酰基化是其与受体结合并发挥生理作用必不可少的过程。Ghrelin 能积聚能量, 减少消耗, 调节糖、脂代谢, 维持体重, 且在负能量平衡的状态下给予机体保护作用^[2-3], 是一种在能量平衡、糖、脂代谢以及生长发育等生物学过程中发挥重要作用的因子^[4]。这使得 ghrelin/Goat/GHS-R 系统成为解决食欲不振、肥胖和相关代谢紊乱等健康问题的途径之一。目前发现, 冷环境^[5]、运动^[6-7] 和限食^[8] 均能使机体进入负能量平衡状态, 而生理补偿反应导致 ghrelin/Goat/GHS-R 系统发生变化并引起机体代谢调节反应, 表现为能量摄入、血糖浓度和脂肪贮量的变化。因此, 了解冷环境、运动及限食等因素对该系统的影响对于调节机体能量平衡及防治肥胖极为关键, 而目前国内尚未见相关的综述报道。本文通过对国内外文献进行梳理, 阐述 ghrelin、Goat、GHS-R 在机体中的作用机制, 同时介绍冷环境、运动与限食如何通过 ghrelin/Goat/GHS-R 系统调节机体能量平衡, 为冷环境下运动与限食调节能量平衡及防治肥胖提供研究方向。

1 Ghrelin/Goat/GHS-R系统概述

1.1 Ghrelin

Ghrelin 是一种由 28 个氨基酸组成的激素, 由胃底 X/A 样细胞分泌, 存在于胃泌腺中, 与迷走神经末端的受体结合, 并将信号传递到中枢神经系统^[9]。根据其丝氨酸 3 残基是否酰基化分为 2 种形式: 酰基化和未酰基化形式 (des-acylated ghrelin, DAG)^[10]。对于 ghrelin 而言, 丝氨酸 3 残基的酰基化是其与 GHS-R 结合并刺激 GH 释放和摄食效应所必需的条件^[1], 其酰基化速率受到 Goat 活性的限制。此外, 因为发现服用 GH 能增加运动员的肌肉质量和短跑能力^[11], 世界反兴奋剂机构 (World Anti-Doping Agency, WADA) 于 2015 年将外源性 ghrelin 列入兴奋剂清单, 禁止运动员使用^[12]。

在机体中, ghrelin 与其特定受体 GHS-R 结合, 通过在下丘脑激活各信号通路发挥作用, 例如激活神经元分泌神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 和刺豚鼠相关肽 (agouti-related peptide, AgRP), 或通过靶向向下丘脑弓状核 (arcuate nucleus, ARC) 的黑皮质系统, 还能通过刺激 5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶

(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 的活性和磷酸化来促进食物摄入, 调节体内能量稳态。其中, 下丘脑 AMPK 在 ghrelin 增加食欲中起关键作用。AMPK 可使乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 磷酸化而抑制其活性, 减慢脂肪合成的速率。当机体处于饥饿或能量消耗的状态时, AMPK 含量升高, 从而减少脂肪酸合成, 增加脂肪酸氧化, 并刺激 NPY/AgRP 转录^[13-14], 以满足能量需求。在人体内, 血浆 ghrelin 水平在餐前升高, 餐后下降, 被认为是一种生理性进食启动因子, 同时也是能量平衡稳态和整体代谢水平的重要调节因素^[15]。Ghrelin 主要通过大脑和外周两种途径促使正能量平衡。Overduin 等^[16] 证明了在小鼠脑室内注入 ghrelin 会导致其食物摄入量增加; 而外周给予 ghrelin 能增加白色脂肪的生成, 抑制棕色脂肪中的能量消耗和产热, 其增加能量储备和抑制能量消耗的作用可能导致正能量平衡, 进而增加体重^[17]。而且 ghrelin 直接抑制 AMPK 在肝脏和其他外周组织的表达, 使肝脏脂质储存增加^[18]。另外, ghrelin 通过雷帕霉素 (mTOR) 靶点和过氧化物酶体增植物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 诱导肝脏脂肪变性, 上调脂肪含量^[19]。Ghrelin 还能降低胰岛素敏感性和葡萄糖耐量影响糖代谢水平^[20], 通过直接抑制 β 细胞和促进 δ 细胞分泌生长抑素来限制胰岛素释放^[21]。研究表明, 胃饥饿素的产生细胞 (ghrelin-producing cells, GPCs) 可能在肥胖患者 2 型糖尿病的发病机制中发挥作用^[22]。目前已开发出一种阻断 ghrelin 进入中枢神经系统的抗肥胖药物^[23], 这进一步证明了 ghrelin 是体内调节能量平衡及干预肥胖的有效靶点。基于此, 降低机体中 ghrelin 水平最初被提议作为一个改善肥胖的策略。

1.2 Goat

Ghrelin 是已知唯一一种通过辛酸 (一种八碳脂肪酸) 酰基化来发挥其生物功能的哺乳动物肽激素。这一酰化过程被证实是由 Goat 介导的^[24]。Goat 属于膜结合 O- 酰基转移酶 (MBOATs) 超家族, 即 MBOAT4^[24]。这个超家族的酶包含几个跨膜区域, 能将长链脂肪酸转移到膜嵌入底物的羟基上。Goat 在人体内大部分组织都有表达, 其中以胃和胰腺的表达量最高。

研究表明, ghrelin/Goat 信号不仅能充当饥饿信号, 还可以作为营养传感器, 利用中链脂肪酸向大脑发出信号, 触发 GH 的释放和脂肪生成^[25]。在

禁食期间观察到 Goat 增加, 可能会导致酰基化 ghrelin 的水平提高, 有助于机体达到正能量平衡状态^[26]。更有实验发现厌食患者 Goat 水平低, 而病态肥胖者 Goat 水平高, 且血浆中 Goat 蛋白表达水平与 BMI 存在正相关关系^[27], 表明 Goat 的调节取决于人体的代谢状态并在厌食和肥胖状态下都发挥一定的作用。Zhao 等^[28]对 Goat 基因 (*Goat^{-/-}*) 敲除小鼠和野生型 (WT) 小鼠进行 60% 热量限制饮食, 发现 WT 小鼠的血糖水平在 4 天后下降并趋于平稳, 而 *Goat^{-/-}* 小鼠的血糖水平持续下降。与 *Goat^{-/-}* 小鼠相比, 在 WT 小鼠中检测到更高水平的 GH。由此可见, 在限食期间, ghrelin 诱导的垂体分泌 GH 对血糖调节尤为重要, 且这些发现与 GH 通过自噬和糖异生途径诱导增加肝糖异生的结果一致^[29-30]。此外, 抑制 Goat 的药物可预防饮食诱导的肥胖, 并能增加胰岛素分泌, 提高外周胰岛素敏感性^[31], 提示抑制 Goat 可能是一种有效的 2 型糖尿病治疗方法。因此, 有研究设计了一种能抑制 ghrelin 酰基化致其不能与 GHS-R 受体结合的 Goat 选择性拮抗剂 (GO-CoA-Tat), 将 GO-CoA-Tat 注射到高脂饮食的小鼠中, 观察到它能抑制 ghrelin 的作用, 如上调胰岛素分泌、减少食物摄入并减轻体重^[32]。Goat 拮抗剂的开发提示可通过 Goat 靶向 ghrelin 信号传导达到防治肥胖的效果^[33]。

1.3 GHS-R

Ghrelin 的功能是通过其受体 GHS-R 介导的, 这是一种由 7 个跨膜 α 螺旋组成的蛋白偶联受体^[34]。GHS-R 在中枢神经内分泌和食欲刺激活动中发挥作用。其主要在脑垂体和大脑的几个区域中表达, 特别是下丘脑 ARC 和外侧下丘脑的神经元。Ghrelin-GHS-R 系统通过下丘脑 ARC-VMH-PVN 通路调节食物摄入和饱腹感。在外周组织中, GHS-R 多分布于垂体、胃部、肾上腺、脂肪等部位。GHS-R 包括 1a 和 1b 两个亚型, 绝大多数的 ghrelin 生理作用由 1a 亚型 GHS-R 介导。

Ghrelin 与 GHS-R 结合后能刺激大鼠的食物摄入, 并通过促食和减少脂肪利用来诱导机体正能量平衡和增加体重, 且 GHS-R 基因敲除会引起摄食和代谢紊乱^[35]。口服 GHS-R 激动剂 (Z-505) 可减轻大鼠全胃切除术后的厌食症^[36], 而在缺失 GHS-R 的小鼠体内则表现出改善棕色脂肪的线粒体动力学并激活产热信号^[37], 以及减轻与年龄相关的肥胖和胰岛素抵抗的作用。Shuto 等^[38]构建了在酪氨酸羟化酶启动子控制下表达反义 GHS-R mRNA 的转基因小

鼠, 从而选择性地减弱下丘脑中 GHS-R 的蛋白表达, 发现转基因小鼠的进食量、体重、脂肪含量比正常小鼠都低, 且生长激素促分泌素 (GHS) 对转基因小鼠的进食刺激作用消失, 说明 GHS-R 参与了 GH 的分泌、食物摄入和脂肪累积的调控。在冷环境下, 高脂饮食喂养的神经元特异性 GHS-R 缺陷小鼠的棕色脂肪和皮下脂肪组织中的产热调节剂 (如 UCP-1、UCP-3、PCG-1 α 和 β 3-AR) 表达增加^[39]。此外, 近年已发现多条调节 ghrelin 代谢的通路, 它们在偏向性的调控下, 能对受体的不同下游通路进行不同程度的激活^[40]。其中, ghrelin 的偏向性配体 YIL781 能在不影响 β -arrestin 及 G 蛋白介导的胞内信号传递的前提下, 选择性激活 G α q/11 和 G α 12 通路, 达到抑制食欲的目的^[41]。不同配体诱导的激活态构象不同, 并由此导致不同的下游信号传递走向^[42], 从而有选择性地发挥调控机体能量平衡的作用。GHS-R 本身能调节能量摄入, 与特定配体偏向的 GHS-R 信号可以影响食物摄入和脂肪积累信号通路, 而阻断其作用则能通过调节能量消耗来防止饮食诱导的肥胖, 提示抑制 GHS-R 信号或针对 GHS-R 激活的信号通路及其偏向信号的精细调控可助于开发相关抗肥胖药物。

肥胖是在遗传因素与环境因素共同作用下引起能量失衡的结果, 而能量平衡的调节通过中枢神经系统复杂的信号交互作用来控制^[43]。Ghrelin 酰基化后与 GHS-R 结合刺激 NPY 和 AgRP 的释放, 导致摄食量增加。而缺乏 Goat 的小鼠体内 ghrelin 酰基化减少, 且在热量限制条件下可导致致命性的低血糖。这些都表明了 ghrelin/Goat/GHS-R 系统在调节代谢及能量平衡方面的作用。基于 ghrelin/Goat/GHS-R 系统对摄食以及葡萄糖和脂肪代谢的显著影响, 调节该系统在体内的水平被认为是防治肥胖、2 型糖尿病和神经性厌食症等多种代谢紊乱的一个有效途径^[44]。

2 冷环境、运动与限食通过 ghrelin/Goat/GHS-R 系统调节能量平衡

2.1 冷环境通过 ghrelin/Goat/GHS-R 系统对能量平衡的调节作用

环境温度是影响食欲的外部因素之一, 其对机体能量平衡调控的影响是近年的研究热点。冷环境可使白色脂肪棕色化而增加产热, 进而增加能量消耗 (即冷诱导产热)^[45]。研究发现人体处于较低温度的冷水 (18 $^{\circ}$ C) 中会导致更高的能量消耗^[46], 因

此冷环境被提议作为应对肥胖的影响条件。那么在达到了更高能量消耗的同时, 机体是否会增加能量摄入以保证机体内能量平衡呢? 早期的研究表明, 环境温度高会导致食物摄入量减少, 而环境温度低则会导致食物摄入量增加^[47]。在受到冷刺激时, 体内产生一系列的应激反应, 首先皮肤中的感觉神经末梢感知寒冷, 然后下丘脑视前区处理这一信号。随后, 信号的转导会刺激下丘脑的其他区域并作出反应, 使棕色脂肪 (brown adipose tissue, BAT) 内线粒体解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的表达增加^[48], 促进脂解, 增加产热。其次, 肝脏会分泌成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21), 使白色脂肪 (white adipose tissue, WAT) 褐变为 BAT^[49]; 同时骨骼肌也会颤抖发热, 导致鸢尾素 (irisin) 增加刺激 BAT 产热^[49], 最终使机体能量消耗增加, 机体内 ghrelin 水平也随之上升。Ghrelin 通过与 GHS-R 结合激活 AMPK-ACC 通路促进下丘脑中的促食欲神经肽表达来增加食欲^[50]。冷环境还通过直接降低血浆瘦素 (leptin) 水平, 同时使 GHS-R mRNA 表达量显著上调^[51], 以创造一个潜在的促食欲环境^[52]。有报道称, 短期处于冷环境 (2 °C) 可增加血浆 ghrelin 水平, 并降低血浆 leptin 水平^[53]; 而短期暴露于高温环境 (30 °C) 则降低血浆 ghrelin 水平, 但这种改变很小, 几乎没有引起能量摄入的变化^[54]。急性应激 (包括冷环境暴露) 后 ghrelin 水平在短期内升高, 而对于肥胖人群来说有更明显的上升幅度且维持时间更长^[55]。进行腹部手术后的大鼠暴露于冷环境 (4~6 °C) 90 min 后, 体内 ghrelin 水平上升^[56]。还有研究发现, 肥胖女性受到冷刺激后 ghrelin 水平升高并通过激活奖励脑回路, 增加对食物等自然奖励的动机, 最终增加食物摄入量^[57]。

但也有研究显示, 环境温度的急性变化对主观食欲和能量摄入没有显著影响^[58]。尽管短期的冷暴露会增加能量消耗并影响总能量平衡, 但不会增加食欲和能量摄入。在目前的研究中, 环境温度引起的 ghrelin 的变化对食欲和能量摄入的详细调控机制尚不清楚。理论上, 冷环境刺激使机体能量消耗增加, 相应地 ghrelin 和 GHS-R 浓度水平也有所上升, 从而调节能量平衡。但研究结果不一致, 考虑到影响食欲和食物摄入的复杂机制, 推测可能是时间与反射性适应导致体内激素水平最终趋于平稳, 或是多种因素的组合导致机体对冷暴露作出不同的反应。胃肠道内分泌的激素包括 ghrelin 和肽 YY

(peptide YY, PYY), 其不仅影响食欲, 也影响胃运动、胃排空和胃肠道血流。此外, 肠道和脂肪组织分泌的饱腹激素, 包括胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和 leptin 等, 也在食欲和能量摄入的调节中发挥着不可或缺的作用。这些激素与食欲调节以及能量平衡之间的确切关系及作用机制还有待进一步的研究。

2.2 运动及冷环境下运动通过ghrelin/Goat/GHS-R系统对能量平衡的调节作用

运动是影响机体能量代谢的另一因素, 也是防治肥胖和控制体重的手段和方法。运动强度和运动时间是决定运动时能量消耗的两个重要因素, 合理地安排强度和运动时间是机体达到负能量平衡, 提高运动减肥效应的关键。但当机体处于负能量平衡状态时, 机体为适应应激源反应会产生 ghrelin 等促食欲激素增加食物的摄入以抵消这种负能量平衡^[59], 提示 ghrelin/Goat/GHS-R 系统与运动时机体内的能量平衡密切相关^[60]。因此, 了解运动对 ghrelin 和食欲的影响对于肥胖的病因及其潜在的治疗方法非常重要。

运动强度被认为是降低主观饥饿感的关键因素, 不同运动强度引起的 ghrelin 水平变化并不一致。研究表明, 中等强度运动和高强度运动可通过抑制 ghrelin 的释放并降低 Goat 的活性, 减少饥饿感和能量摄入, 导致短期的负能量平衡^[61]。高强度运动还会降低肥胖和正常体重受试者的 ghrelin 水平和能量摄入^[62]。Matos 等^[63]发现高强度间歇运动和中等强度持续运动可引起肥胖男性 ghrelin 水平的短暂降低, 但对运动后能量摄入没有影响。Holliday 和 Blannin^[64]记录到 12 名耐力运动员以 76% VO_{2max} 的强度骑自行车 15~45 min 后, ghrelin 出现短暂的下降, 相对能量的摄入发生减少。Kojima 等^[65]发现, 进行了 20 公里跑后的长跑运动员的血浆 ghrelin 水平和能量的摄入都有所降低。剧烈运动可能会通过抑制 ghrelin 水平同时增加 PYY、GLP-1 和胰多肽 (pancreatic polypeptide, PP) 水平来影响食欲^[66]。高强度运动引起血乳酸升高也能抑制 ghrelin 的分泌^[67]。乳酸是通过 GPR81 (G protein-coupled receptor 81, GPR81) 信号通路减弱了 ghrelin 的产生^[68], 这些变化与总体食欲下降有关^[69]。但 Mani 等^[70]的研究却发现高强度运动会暂时升高 ghrelin 水平。运动引起 ghrelin 水平变化的差异可能与机体内其他食欲相关激素有关。如运动能上调骨骼肌内的白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 和 irisin, IL-6 能增加胃肠道内 GLP-1 的分泌,

而 *irisin* 可刺激 WAT 褐变, 并伴随着 *ghrelin* 水平的增加和 *leptin* 水平的降低^[71]。此外, 运动期间去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和 GH 与血浆 *ghrelin* 水平呈负相关^[61], 提示运动引起的机体内一系列的激素调节都与能量平衡密切相关。

另一影响能量平衡的因素是运动时间。急性运动使 *ghrelin* 水平显著下降^[72], 但是 King 等^[73] 认为其影响是暂时的, 随后便恢复到正常值, 且在运动后几个小时保持不变。这可能是由于在运动过程中, 内脏血流循环重新分配流向骨骼肌, 导致胃黏膜缺血, 使 *ghrelin* 短暂减少^[74]。而长时间持续运动不会改变 *ghrelin* 水平, 但长期运动可以增加循环中 DAG 的水平^[72], 其增加可能是由于体重减轻所致。*Ghrelin* 和 DAG 被证明对葡萄糖和脂质代谢具有相反的作用^[75], 循环中 *ghrelin* 水平越高, 引起代谢疾病的风险越高, 而 DAG 水平越高, *ghrelin*/DAG 越低, 风险越低。因此, 这些研究结果观察到的运动对于 *ghrelin* 的影响说明, 急性大强度运动时 *ghrelin* 降低而长期运动时 DAG 升高, 可认为对于机体是有利的^[72]。

运动时机体能量代谢还与环境因素有关。无论是运动还是休息期间, 受试者在冷环境下食物摄入量相对增加。研究发现, 与 20 °C 环境相比, 在实验期间的 7 h 内, 30 °C 环境下总能量摄入趋于减少, 而在 10 °C 环境下趋于增加^[76]。且这一趋势并不是由单独的一次进食引起的, 两次自由进食中能量摄入的变化是一致的, 表明环境温度对能量摄入的影响持续时间较长。冷环境下运动导致的摄食量增加可以通过体内与饮食行为相关的激素水平变化来解释。Crabtree 和 Blannin^[5] 研究发现, 在冷环境下运动后, *ghrelin* 水平上升幅度大于热环境下运动, 这与观察到的摄入量增加结果一致。与中等温度环境相比, 在寒冷环境中运动后 *ghrelin* 浓度和食物摄入量更高^[53]。运动后浸泡冷水 (15 °C) 增加了能量摄入, 还可能受到 *leptin* 浓度降低的影响^[77]。冷环境可以减轻运动对于 *ghrelin* 水平的抑制作用^[78]。因此, 这些可以部分解释冷环境下运动导致的食物摄入量增加。但在 Wasse 等^[76] 和 Kojima 等^[79] 的研究中没有观察到寒冷和运动对 *ghrelin* 或 PYY 水平的影响。且在水中运动导致的食欲下降与温度无显著相关, 推测是运动导致的 *ghrelin* 水平降低和 PYY 水平增加产生的结果^[80]。另外, Kojima 等^[81] 发现运动后进行全身冷冻疗法能增加能量摄入, 但没有观察到血清 *ghrelin* 和 *leptin* 水平有显著变化。

对于以上研究结果的差异, 可以理解为短时间内激素作出应激反应, 但随着时间的推移, 机体对于应激反应产生了适应, 当然, 由于长时间同一条件的刺激也可导致机体产生对 *ghrelin* 的拮抗^[9], 从而使其水平变化不明显。为更好地理解 *ghrelin* 和冷环境及运动之间的关系, 尚需要进一步的研究。

2.3 限食通过 *ghrelin*/Goat/GHS-R 系统对能量平衡的调节作用

目前认为间歇性禁食是一种流行的减肥方法^[82]。对啮齿动物的研究表明, 间歇性禁食对身体组成、能量消耗和底物氧化有调节作用^[83]。通过限食或能量限制降低内脏脂肪, 减轻体重, 使机体处于负能量平衡状态, 达到减肥效果, 但机体为适应这种状态会改变进食动力和减少能量输出, 从而有可能导致体重反弹。研究发现限制饮食会导致代偿性代谢变化^[84], 包括增加循环 *ghrelin* 水平和促进餐后胃底细胞 *ghrelin* 的分泌, *ghrelin* 升高将减少胰岛素产生, 刺激胰高血糖素分泌, 并增加血糖浓度, 从而抵消 GLP-1 信号^[49]。*Ghrelin* 敲除小鼠在通过限食减重后, 反弹体重的增加幅度较少, 说明 *ghrelin* 是反弹体重的关键驱动因素^[85]。还有研究证明, AgRP 神经元中的 GHS-R 是促进机体代谢适应能量限制的一部分^[86]。因此, 理解这种对于限食的适应性反应对持续减肥至关重要^[87]。Beck 和 Richy^[88] 发现肥胖大鼠经过限食后, 体重下降 10%, 血浆 *ghrelin* 水平明显升高。Pasiakos 等^[89] 发现, 经过 2 天几乎完全限制能量后, 与能量平衡时期相比, 能量限制期间健康成人体内 *ghrelin* 浓度较高。Sadeghian 等^[90] 在对肥胖女性进行 2 个月的持续能量限制摄入后发现, 其体内 *ghrelin* 和 NPY 水平显著增加。一项关于小鼠禁食 24~48 h 后的实验结果显示, 胃、垂体以及下丘脑内 Goat mRNA 表达显著增加^[91]。而禁食 12、24 和 36 h 后胃和下丘脑内 Goat mRNA 表达量显著减少^[92]。另一项研究表明, 禁食 48 h 并没有改变 Goat 的 mRNA 表达水平, 但在进行 21 天 70% 的热量限制时, 胃 Goat 的 mRNA 表达显著增加^[93]。还有研究显示, 在 5 周 35% 的热量限制后, 胃中 Goat mRNA 表达水平减少, *ghrelin* 的 mRNA 表达水平也随之减少^[8]。以上研究结果的差异可能与不同实验条件的热量限制导致不同程度的身体脂肪储存和肝糖原损失有关。因热量限制的调控引起体内葡萄糖和脂肪储量的变化也可能对 *ghrelin* 的酰基化作用有所影响^[28]。

Ghrelin 在体内循环的另一条机制是通过在脂

肪组织中提高 GHS-R 的表达来增加腹部肥胖。实验发现^[94], GHS-R 的转录阻断可以消除 ghrelin 介导的腹膜后白色脂肪块的增加, 且长期服用 GHS-R 拮抗剂可减少肥胖小鼠的体重增加并改善血糖控制, 提示在能量不足或限制能量摄入期间, ghrelin 可以通过 GHS-R 来限制白色脂肪的利用。随着体重下降, ghrelin 水平增加, 同时能量消耗减少, 以保持脂肪储存。肥胖个体减重后 ghrelin 增加可能是一种生理保护机制被激活, 以恢复减重(负能量平衡)所消耗的能量, 因此, ghrelin 诱导的正能量平衡被视为应对热量限制条件的机制^[60]。此外, 当小鼠受到热量限制时, ghrelin 对于体温调节也起着重要作用^[95]。Ghrelin 敲除小鼠的体温在限食的初期也保持高水平, 但随后便进入急剧低体温状态, 表明体温调节受损。由此看出, 在限制能量摄入中, ghrelin/Goat/GHS-R 系统发挥着不可或缺的作用。

冷环境结合能量限制以及运动结合能量限制能通过促进棕色脂肪产热达到减肥的效果^[53, 96], 而冷环境结合能量限制对食欲相关激素的影响研究目前还较少。有一项研究发现在禁食 12 h 的健康受试者中, 30 min 的冷暴露可导致血浆 ghrelin 水平显著升高^[53]。而运动结合能量限制对食欲相关激素的影响结果也存在不一致, 绝经后的肥胖女性通过长期的热量限制和运动达到更好的减肥效果的同时, ghrelin 也随之增加^[96]。Ghrelin 对食物摄入的影响表明了 ghrelin 在体重减少后身体恢复稳态中的潜在作用, 饮食治疗结合运动训练可以促进体内平衡并将 ghrelin 值恢复到正常的生理水平。但 5% 限制饮食结合运动引起的体重减轻能显著降低肥胖个体 ghrelin 浓度^[97]。且间歇运动有利于肥胖女性在限制能量摄入期间抑制 ghrelin 和饥饿感^[98]。这可能是由于干预后 BMI 的变化影响了肥胖受试者对胰岛素和 ghrelin 的调节, 同时由于热量限制的程度不等, 且实验时间不同, 导致机体内 ghrelin 的适应水平不一致, 未来的研究应该进一步探讨并验证这种关系。

综上所述, 冷环境、运动和限食能使机体达到负能量平衡, 从而引起与食欲相关激素的变化(图 1)。我们团队前期发现冷环境下运动虽然对肥胖大鼠降低体重及改善脂代谢水平有叠加效应, 但低温或低温运动大鼠摄食量明显高于常温组^[99], 提示若不限食, 机体负能量平衡不明显。目前, 低温环境下运动结合限食能否使肥胖机体达到更大程度的负能量平衡而改善脂代谢仍未知, 且如何通过 ghrelin/

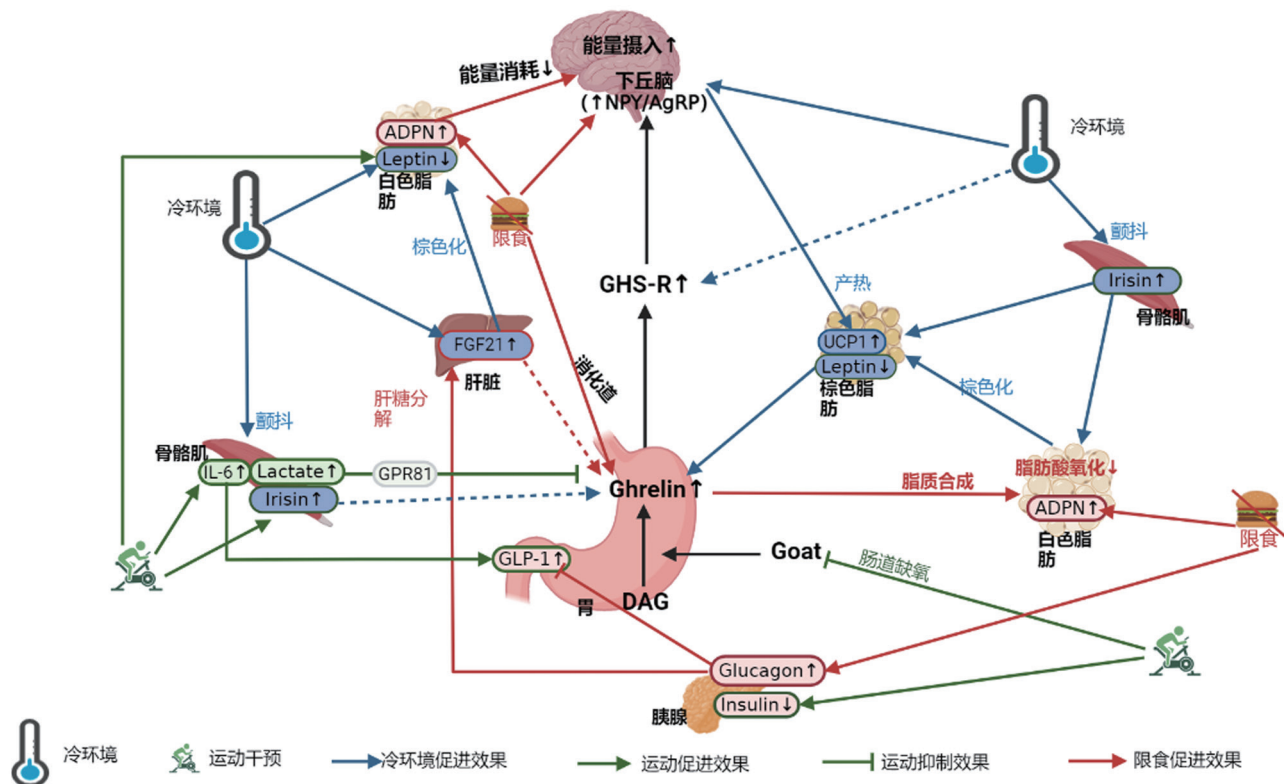
Goat/GHS-R 系统调节机体能量平衡尚未有研究。因此, 本综述可为下一步研究提供一定的理论依据。

3 小结

体重的增加和脂肪的生成不仅仅是由食物摄入量的增加驱动, 还受多方面因素影响, 如代谢速率减慢、能量消耗减少。众所周知, 增加能量消耗, 同时限制能量摄入是减肥的关键。冷环境和运动都能增加机体的能量消耗, 当冷环境、运动以及限食干预使机体处于负能量平衡时, ghrelin/Goat/GHS-R 系统会通过不同的中枢神经系统, 以多种途径增加食物摄入量、诱导脂肪生成并减少能量消耗, 从而达到能量平衡正向移动的结果。但其对能量摄入的影响结果不一致, 具体机制也尚未明确, 可能与食欲受到多种激素的组合协调控制, 或是长时间干预使体内激素产生应激适应有关。但从目前的研究看来, 在其他系统与下丘脑相互作用以调节能量平衡的过程中, 大多数也是涉及 ghrelin、leptin 和胰岛素等代谢信号。因此, 未来需要进一步探讨三者结合对能量平衡调控的协同效应, 以及其通过 ghrelin/Goat/GHS-R 系统调节能量平衡的具体机制。

[参 考 文 献]

- [1] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999, 402: 656-60
- [2] Lim CT, Kola B, Korbonits M. The ghrelin/GOAT/GHS-R system and energy metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*, 2011, 12: 173-86
- [3] Al Massadi O, Nogueiras R, Dieguez C, et al. Ghrelin and food reward. *Neuropharmacology*, 2019, 148: 131-8
- [4] Lv Y, Liang T, Wang G, et al. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep*, 2018, 38: BSR20181061
- [5] Crabtree DR, Blannin AK. Effects of exercise in the cold on Ghrelin, PYY, and food intake in overweight adults. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47: 49-57
- [6] 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. *中国运动医学杂志*, 2019, 38: 685-90
- [7] Broom D, Miyashita M, Wasse LK, et al. Acute effect of exercise intensity and duration on acylated ghrelin and hunger in men. *J Endocrinol*, 2017, 232: 411-22
- [8] Reimer RA, Maurer AD, Lau DC, et al. Long-term dietary restriction influences plasma ghrelin and GOAT mRNA level in rats. *Physiol Behav*, 2010, 99: 605-10
- [9] Yamada C. Relationship between orexigenic peptide ghrelin signal, gender difference and disease. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 3763
- [10] Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, et al. Ghrelin



在受到冷刺激时，首先下丘脑感受器发出信号使BAT内UCP1的表达增加，增加产热。其次，肝脏分泌FGF21使WAT褐变为BAT。同时骨骼肌也会颤抖发热，导致irisin增加刺激BAT产热，最终使机体能量消耗增加，机体内ghrelin水平也随之上升，导致食物摄入量增加。运动引起骨骼肌内IL-6、irisin、lactate升高，IL-6增加胃肠道内GLP-1的分泌；irisin刺激WAT褐变，并伴随着leptin水平的降低和ghrelin水平的增加；lactate通过GPR81信号通路减弱了ghrelin的产生；此外，运动致使肠道缺氧从而抑制了Goats的活性，最终减弱ghrelin/Goats/GHS-R信号。限食状态下，体内胰高血糖素分泌增加，使血糖浓度增加，从而抵消了GLP-1信号，另外，ADPN水平上升，并最终导致能量消耗下降，ghrelin水平上升。IL-6: 白细胞介素-6; lactate: 乳酸; irisin: 鸢尾素; FGF-1: 成纤维细胞生长因子1; GLP-1: 胰高血糖素样肽1; UCP-1: 解偶联蛋白1; leptin: 瘦素; ADPN: 脂联素; glucagon: 胰高血糖素; insulin: 胰岛素

图1 冷环境、运动与限食通过ghrelin/Goats/GHS-R系统调节能量平衡的可能机制

- stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 1055-60
- [11] 齐华, 徐起麟, 柴建中, 等. 人生长激素在体育运动中的使用与滥用. *体育科技*, 2020, 41: 18-20
 - [12] WADA. World anti-doping code. [EB/OL]. [2015]. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/wada-2015-code-chinese_0.pdf
 - [13] Ponnudhali D, Nagarajan P, Shankar R. Protein energy wasting (PEW)/cachexia in chronic kidney disease-role of leptin and insulin. *Int J Curr Res Rev*, 2015, 7: 54
 - [14] Kharbanda C, Bansal S, Aneja PS. Role and significance of ghrelin and leptin in hunger, satiety, and energy homeostasis. *J Sci Soc*, 2022, 49: 12
 - [15] Cummings DE. Ghrelin and the short-and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*, 2006, 89: 71-84
 - [16] Overduin J, Figlewicz DP, Bennett-Jay J, et al. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 303: R259-R69
 - [17] Tsubone T, Masaki T, Katsuragi I, et al. Ghrelin regulates adiposity in white adipose tissue and UCP1 mRNA expression in brown adipose tissue in mice. *Regul Pept*, 2005, 130: 97-103
 - [18] Kola B, Hubina E, Tucci SA, et al. Cannabinoids and ghrelin have both central and peripheral metabolic and cardiac effects via AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 2005, 280: 25196-201
 - [19] Quinones M, Fernø J, Al-Massadi O. Ghrelin and liver disease. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21: 45-56
 - [20] Gray SM, Page LC, Tong J. Ghrelin regulation of glucose metabolism. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31: e12705
 - [21] Dezaki K, Yada T. Status of ghrelin as an islet hormone and paracrine/autocrine regulator of insulin secretion. *Peptides*, 2022, 148: 170681
 - [22] Castorina S, Barresi V, Luca T, et al. Gastric ghrelin cells in obese patients are hyperactive. *Int J Obes*, 2021, 45:

- 184-94
- [23] Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss JA, et al. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 13226-31
- [24] Yang J, Brown MS, Liang G, et al. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*, 2008, 132: 387-96
- [25] Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. *Mol Metab*, 2015, 4: 437-60
- [26] Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Differential distribution of ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) immunoreactive cells in the mouse and rat gastric oxyntic mucosa. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392: 67-71
- [27] Goebel-Stengel M, Hofmann T, Elbelt U, et al. The ghrelin activating enzyme ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) is present in human plasma and expressed dependent on body mass index. *Peptides*, 2013, 43: 13-9
- [28] Zhao TJ, Liang G, Li RL, et al. Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 7467-72
- [29] Mani BK, Zigman JM. Ghrelin as a survival hormone. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28: 843-54
- [30] Fang F, Shi X, Brown MS, et al. Growth hormone acts on liver to stimulate autophagy, support glucose production, and preserve blood glucose in chronically starved mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 7449-54
- [31] Moose JE, Leets KA, Mate NA, et al. An overview of ghrelin O-acyltransferase inhibitors: a literature and patent review for 2010-2019. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30: 581-93
- [32] Iyer MR, Wood CM, Kunos G. Recent progress in the discovery of ghrelin O-acyltransferase (GOAT) inhibitors. *RSC Med Chem*, 2020, 11: 1136-44
- [33] Abizaid A, Houghland JL. Ghrelin signaling: GOAT and GHS-R1a take a LEAP in complexity. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31: 107-17
- [34] Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*, 1996, 273: 974-7
- [35] Davis EA, Wald HS, Suarez AN, et al. Ghrelin signaling affects feeding behavior, metabolism, and memory through the vagus nerve. *Curr Biol*, 2020, 30: 4510-8
- [36] Shiomi Y, Yoshimura M, Hori Y, et al. Z-505, an oral ghrelin receptor agonist, attenuates anorexia after total gastrectomy in rats. *J Surg Res*, 2020, 246: 527-34
- [37] Sun Y. Ghrelin receptor controls obesity by fat burning. *Oncotarget*, 2015, 6: 6470
- [38] Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, et al. Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest*, 2002, 109: 1429-36
- [39] Lee JH, Eshghjoo S, Davis J, et al. New insights on neuronal functions of Ghrelin receptor GHS-R in obesity. *J Neurol Neuromedicine*, 2018, 3: 69-74
- [40] Nagi K, Habib AM. Biased signaling: a viable strategy to drug ghrelin receptors for the treatment of obesity. *Cell Signal*, 2021, 83: 109976
- [41] Mende F, Hundahl C, Plouffe B, et al. Translating biased signaling in the ghrelin receptor system into differential in vivo functions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E10255-E64
- [42] 翟培彬, 马兰, 刘星. G蛋白耦联受体信号转导的偏向性调控及其机制研究进展. *生理学报*, 2016, 68: 790-8
- [43] Magherini F, Fiaschi T, Marzocchini R, et al. Oxidative stress in exercise training: the involvement of inflammation and peripheral signals. *Free Radic Res*, 2019, 53: 1155-65
- [44] Nunez-Salces M, Li H, Feinle-Bisset C, et al. The regulation of gastric ghrelin secretion. *Acta Physiol*, 2021, 231: e13588
- [45] Manzano FM. Role of exercise, cold, and the biological clock on energy balance in humans: the ACTIBATE study [D]. Granada: Universidad de Granada, 2020
- [46] Metz L, Isacco L, Beaulieu K, et al. Cold-water effects on energy balance in healthy women during aqua-cycling. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2021, 31: 236-43
- [47] Homer M. Effect of aerobic exercise in different environmental temperatures on gut hormones, appetite and energy intake [D]. Luton: University of Bedfordshire, 2018
- [48] Whittle AJ, López M, Vidal-Puig A. Using brown adipose tissue to treat obesity -- the central issue. *Trends Mol Med*, 2011, 17: 405-11
- [49] Castillo-Armengol J, Fajas L, Lopez-Mejia IC. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health. *EMBO Rep*, 2019, 20: e47903
- [50] Galic S, Loh K, Murray-Segal L, et al. AMPK signaling to acetyl-CoA carboxylase is required for fasting- and cold-induced appetite but not thermogenesis. *Elife*, 2018, 7: e32656
- [51] Hyatt M, Butt E, Budge H, et al. Effects of maternal cold exposure and nutrient restriction on the ghrelin receptor, the GH-IGF axis, and metabolic regulation in the postnatal ovine liver. *Reproduction*, 2008, 135: 723-32
- [52] McInnis K, Haman F, Doucet É. Humans in the cold: regulating energy balance. *Obes Rev*, 2020, 21: e12978
- [53] Tomasiak P, Sztelfko K, Pizon M. The effect of short-term cold and hot exposure on total plasma ghrelin concentrations in humans. *Horm Metab Res*, 2005, 37: 189-90
- [54] Faure C, Charlot K, Henri S, et al. Effect of heat exposure and exercise on food intake regulation: a randomized crossover study in young healthy men. *Metabolism*, 2016, 65: 1541-9
- [55] Bouillon-Minois JB, Trousselard M, Thivel D, et al. Ghrelin as a biomarker of stress: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2021, 13: 784
- [56] Stengel A, Goebel M, Luckey A, et al. Cold ambient temperature reverses abdominal surgery-induced delayed gastric emptying and decreased plasma ghrelin levels in rats. *Peptides*, 2010, 31: 2229-35
- [57] Egecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*, 2011, 12: 141-51
- [58] Langeveld M, Tan CY, Soeters M, et al. Mild cold effects on hunger, food intake, satiety and skin temperature in humans. *Endocr Connect*, 2016, 5: 65-73

- [59] Abizaid A. Stress and obesity: the ghrelin connection. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31: e12693
- [60] Mihalache L, Gherasim A, Niță O, et al. Effects of ghrelin in energy balance and body weight homeostasis. *Hormones*, 2016, 15: 186-96
- [61] Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, et al. Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, 2011, 58: 335-42
- [62] Smith JK. Exercise, obesity and CNS control of metabolic homeostasis: a review. *Front Physiol*, 2018, 9: 574
- [63] Matos VAF, de Souza DC, Browne RAV, et al. A single session of low-volume high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise elicits a transient reduction in ghrelin levels, but not in post-exercise energy intake in obese men. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, 65: 98-104
- [64] Holliday A, Blannin A. Appetite, food intake and gut hormone responses to intense aerobic exercise of different duration. *J Endocrinol*, 2017, 235: 193-205
- [65] Kojima C, Ishibashi A, Ebi K, et al. The effect of a 20 km run on appetite regulation in long distance runners. *Nutrients*, 2016, 8: 672
- [66] Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, et al. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med*, 2014, 44: 387-403
- [67] Islam H, Townsend LK, McKie GL, et al. Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *J Appl Physiol*, 2017, 123: 614-23
- [68] Engelstoft MS, Park WM, Sakata I, et al. Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Mol Metab*, 2013, 2: 376-92
- [69] Vanderheyden LW, McKie GL, Howe GJ, et al. Greater lactate accumulation following an acute bout of high-intensity exercise in males suppresses acylated ghrelin and appetite postexercise. *J Appl Physiol*, 2020, 128: 1321-8
- [70] Mani BK, Castorena CM, Osborne-Lawrence S, et al. Ghrelin mediates exercise endurance and the feeding response post-exercise. *Mol Metab*, 2018, 9: 114-30
- [71] Grannell A, De Vito G, Murphy JC, et al. The influence of skeletal muscle on appetite regulation. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2019, 14: 267-82
- [72] Ouerghi N, Feki M, Bragazzi NL, et al. Ghrelin response to acute and chronic exercise: insights and implications from a systematic review of the literature. *Sports Med*, 2021, 51: 2389-410
- [73] King JA, Wasse LK, Ewens J, et al. Differential acylated ghrelin, peptide YY₃₋₃₆, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 1114-21
- [74] Hazell TJ, Islam H, Townsend LK, et al. Effects of exercise intensity on plasma concentrations of appetite-regulating hormones: potential mechanisms. *Appetite*, 2016, 98: 80-8
- [75] Delhanty PJ, Negggers SJ, van der Lely AJ. Should we consider des-acyl ghrelin as a separate hormone and if so, what does it do? *Front Horm*, 2014, 42: 163-74
- [76] Wasse LK, King JA, Stensel DJ, et al. Effect of ambient temperature during acute aerobic exercise on short-term appetite, energy intake, and plasma acylated ghrelin in recreationally active males. *Appl Physiol, Nutr Metab*, 2013, 38: 905-9
- [77] Halse RE, Wallman KE, Guelfi KJ. Postexercise water immersion increases short-term food intake in trained men. *Med Sci Sports Exerc*, 2011, 43: 632-8
- [78] Mandic I, Ahmed M, Rhind S, et al. The effects of exercise and ambient temperature on dietary intake, appetite sensation, and appetite regulating hormone concentrations. *Nutr Metab (Lond)*, 2019, 16: 29
- [79] Kojima C, Sasaki H, Tsuchiya Y, et al. The influence of environmental temperature on appetite-related hormonal responses. *J Physiol Anthropol*, 2015, 34: 1-7
- [80] Ghorbani A, Saghebjo M, Mogharnasi M, et al. Acute effect of interval exercise in temperate, warm and cold water on plasma levels of acylated ghrelin and peptide YY in young overweight women. *J Appl Exerc Physiol*, 2019, 15: 103-13
- [81] Kojima C, Kasai N, Kondo C, et al. Post-exercise whole body cryotherapy (-140 °C) increases energy intake in athletes. *Nutrients*, 2018, 10: 893
- [82] Johnstone A. Fasting for weight loss: an effective strategy or latest dieting trend? *Int J Obes*, 2015, 39: 727-33
- [83] Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, et al. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients*, 2019, 11: 2442
- [84] Jakubowicz D, Froy O, Wainstein J, et al. Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults. *Steroids*, 2012, 77: 323-31
- [85] Briggs DI, Lockie SH, Wu Q, et al. Calorie-restricted weight loss reverses high-fat diet-induced ghrelin resistance, which contributes to rebound weight gain in a ghrelin-dependent manner. *Endocrinology*, 2013, 154: 709-17
- [86] Wu CS, Bongmba OY, Lee JH, et al. Ghrelin receptor in agouti-related peptide neurones regulates metabolic adaptation to calorie restriction. *J Neuroendocrinol*, 2019, 31: e12763
- [87] Thomas MA. Ghrelin regulates energy homeostasis through discrete central and peripheral signaling mechanisms [D]. Atlanta: Georgie State University, 2018
- [88] Beck B, Richey S. Dietary modulation of ghrelin and leptin and gorging behavior after weight loss in the obese Zucker rat. *J Endocrinol*, 2009, 202: 29
- [89] Pasiakos SM, Caruso CM, Kellogg MD, et al. Appetite and endocrine regulators of energy balance after 2 days of energy restriction: insulin, leptin, ghrelin, and DHEA-S. *Obesity(Silver Spring)*, 2011, 19: 1124-30
- [90] Sadeghian M, Hosseini SA, Javid AZ, et al. Effect of fasting-mimicking diet or continuous energy restriction on weight loss, body composition, and appetite-regulating hormones among metabolically healthy women with obesity: a randomized controlled, parallel trial. *Obes Surg*,

- 2021, 31: 2030-9
- [91] Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Salvatori R, et al. Metabolic regulation of ghrelin O-acyl transferase (GOAT) expression in the mouse hypothalamus, pituitary, and stomach. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 317: 154-60
- [92] Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ, et al. GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat Med*, 2009, 15: 741-5
- [93] González CR, Vázquez MJ, López M, et al. Influence of chronic undernutrition and leptin on GOAT mRNA levels in rat stomach mucosa. *J Mol Endocrinol*, 2008, 41: 415-21
- [94] Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, et al. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention. *Mol Endocrinol*, 2009, 23: 914-24
- [95] Sato T, Oishi K, Koga D, et al. Thermoregulatory role of ghrelin in the induction of torpor under a restricted feeding condition. *Sci Rep*, 2021, 11: 17954
- [96] Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. The effects of separate and combined dietary weight loss and exercise on fasting ghrelin concentrations in overweight and obese women: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol*, 2015, 82: 369-76
- [97] Lopes AL, Fayh APT, de Souza Campos LG, et al. The effects of diet-and diet plus exercise-induced weight loss on basal metabolic rate and acylated ghrelin in grade 1 obese subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 6: 469
- [98] Malin SK, Heiston EM, Gilbertson NM, et al. Short-term interval exercise suppresses acylated ghrelin and hunger during caloric restriction in women with obesity. *Physiol Behav*, 2020, 223: 112978
- [99] 王朝格. 低温环境运动干预肥胖大鼠胰岛素敏感性与白色脂肪棕色化效应及相关调节因子的研究[D]. 广州: 广州体育学院, 2020