

DOI: 10.13376/j.cbls/2023047

文章编号: 1004-0374(2023)03-0387-09

运动、自噬和瘦素抵抗

朱光明, 刘淑靖, 李良鸣*

(广州体育学院, 广州 510500)

摘要: 瘦素抵抗是人类肥胖症的主要危险因素, 高瘦素水平未能抑制摄食和减轻体重, 导致机体能量调节失衡。自噬是一种细胞质量控制机制, 可对细胞内物质进行周转。许多人类重大疾病的发生与自噬过程有关, 如肥胖症、糖尿病和神经退行性疾病等。当细胞自噬出现障碍即自噬缺陷时, 会导致机体发生瘦素抵抗。研究发现, 运动是维持细胞稳态的自噬有效诱导剂, 机体瘦素敏感性的提高可能与运动促进细胞自噬有关, 但目前尚缺乏直接证据。

关键词: 瘦素; 瘦素抵抗; 自噬; 运动

中图分类号: G804.2; R589 **文献标志码:** A

Exercise, autophagy and leptin resistance

ZHU Guang-Ming, LIU Shu-Jing, LI Liang-Ming*

(Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Leptin resistance is a major risk factor for human obesity, because high concentration of leptin fails to inhibit food intake and body weight, resulting in an imbalance between energy intake and energy expenditure. Autophagy is a cellular quality control mechanism that can recycle intracellular substances. Autophagy is strongly related to the occurrence of many major human diseases, including obesity, diabetes, neurodegenerative diseases, etc. It has been reported that autophagy defect can lead to leptin resistance. In addition, exercise is an effective inducer of autophagy that contributes to maintain cell homeostasis. But there is no direct evidence that exercise-induced autophagy may be related to the increase in leptin sensitivity.

Key words: leptin; leptin resistance; autophagy; exercise

瘦素 (leptin) 由肥胖基因 (*OB* 基因) 编码, 是一种主要由白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 分泌合成的蛋白质类激素^[1], 其主要作用是通过影响食物摄入和能量消耗来调节体重。瘦素抵抗 (leptin resistance) 是代谢性疾病发生的重要原因。肥胖者多伴随瘦素抵抗, 循环瘦素水平升高, 但机体尤其是下丘脑对瘦素作用反应性下降。自噬是一种调节细胞稳态的分解代谢途径, 通过将胞内的损伤成分运送至溶酶体进行降解, 以实现能源物质再循环^[2]。下丘脑神经元自噬缺陷是导致瘦素抵抗的重要原因^[3]。运动增加能量消耗改善脂代谢, 是预防及治疗肥胖的重要手段^[4]。研究表明, 运动促进自噬^[5]、改善瘦素抵抗^[6], 在维持机体内稳态和防治相关代谢性疾病中发挥重要作用。本文就瘦素调控、自噬

与瘦素抵抗以及运动对自噬和瘦素抵抗的影响作一综述。

1 瘦素信号通路及在下丘脑的能量调控

瘦素的主要功能是通过中枢神经系统抑制食欲和增加能耗来调节机体能量平衡^[7]。缺乏瘦素信号的动物表现出严重的能量代谢失衡。研究证实, 瘦素或瘦素受体 (leptin receptor, LepR) 基因遗传缺陷小鼠会出现吞噬功能亢进、肥胖和糖尿病, 而细菌

收稿日期: 2022-08-22; 修回日期: 2022-10-26

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目(2019A1515012204)

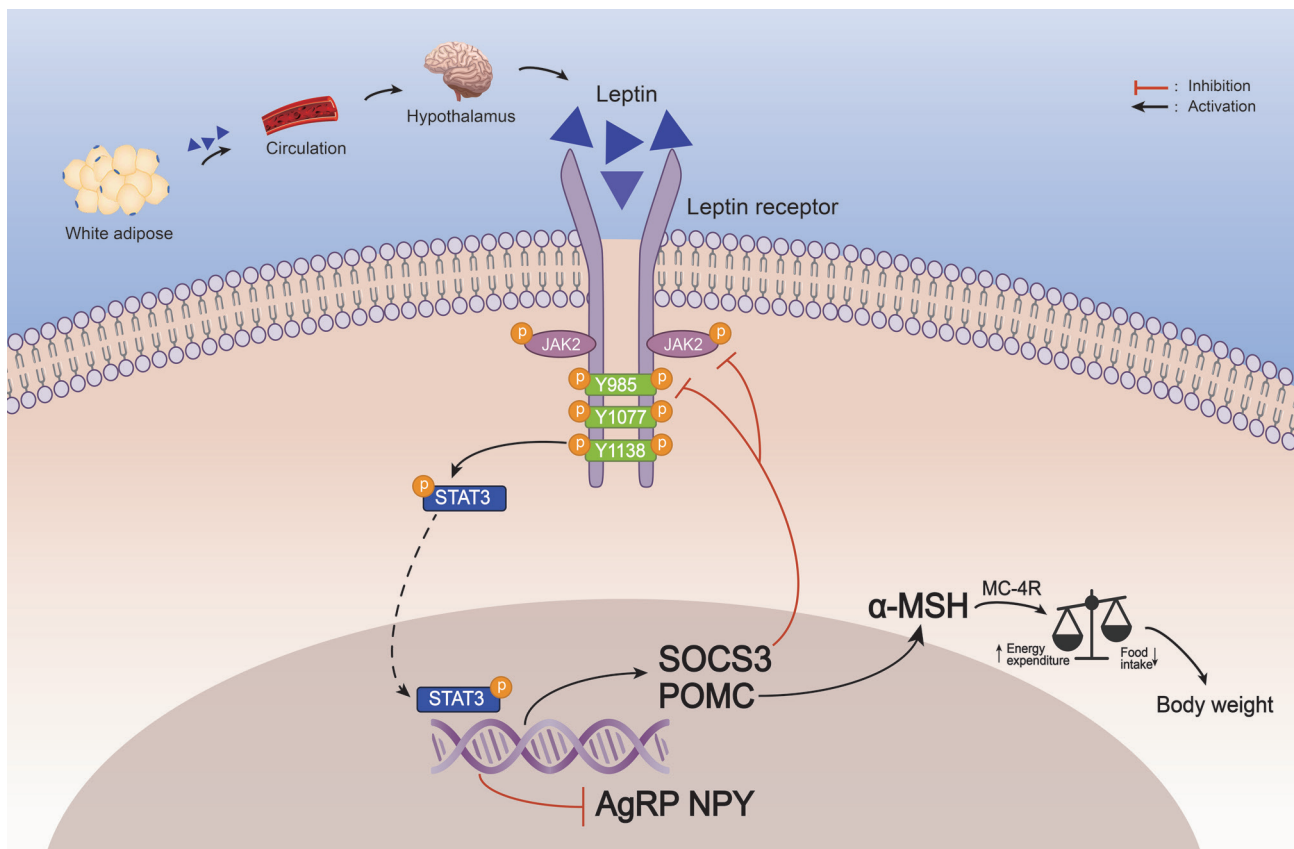
*通信作者: E-mail: liangming12j@126.com; Tel: 020-38024413

重组瘦素可逆转以上功能紊乱^[8]。瘦素需与特异性 LepR 结合才能发挥其生物学效应。LepR 共有 6 种亚型：长型受体 (LepRb)、短型受体 (LepRa、LepRc、LepRd、LepRf) 和分泌型受体 (LepRe)。其中 LepRb 在下丘脑高表达，是瘦素生物活性的主要调节受体亚型^[7]。

下丘脑是调节摄食行为和能量平衡的中枢。在能量平衡中，下丘脑起最重要作用的核团是弓状核 (arcuate nucleus, ARC)，是瘦素作用的主要部位^[9]。ARC 含有两种对能量平衡调节起相反作用的神经元群：前阿片黑素皮质素 (proopiomelanocortin, POMC) 神经元和刺鼠相关蛋白 (agouti-related peptide, AgRP) 神经元。LepR 可连接多条通路，目前研究最多且最典型的途径是酪氨酸激酶 2/ 信号转导和转录激活因子 3 (Janus family tyrosine kinases 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 通路，瘦

素的减肥作用与该通路密切相关^[10]。瘦素与 LepRb 结合后，首先激活 JAK2，磷酸化的 JAK2 通过刺激 LepRb 酪氨酸位点 Tyr1138 使 STAT3 磷酸化，进而诱导 POMC 神经元表达厌食性 POMC 和可卡因-苯丙胺调节转录蛋白 (cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CART)，同时抑制 AgRP 神经元表达食欲性 AgRP 和神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)，从而下调食欲和增加能耗^[11] (图 1)。

在正常生理状态下，作为脂肪细胞储能信号，循环瘦素水平与脂肪量成正比。血清瘦素处于低水平时，反馈到下丘脑，刺激下丘脑 NPY 分泌，促进食欲，同时抑制交感神经，使棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 产热减少，增加能量储存。而当脂肪量增加、血清瘦素水平升高时，经负反馈抑制具有强烈促食欲作用的 AgRP 和 NPY 表达，同时刺激 POMC 表达，使食欲降低，交感神经兴奋，



White adipose, 白色脂肪; Circulation, 血液循环; Hypothalamus, 下丘脑; Leptin, 瘦素; Leptin receptor, 瘦素受体; JAK2, Janus family tyrosine kinases 2, 酪氨酸激酶2; STAT3, signal transducer and activator of transcription 3, 信号转导和转录激活物3; Y985、Y1077、Y1138, 酪氨酸位点985、1077、1138; POMC, proopiomelanocortin, 前阿片黑素皮质素; SOCS3, suppressor of cytokine signaling 3, 细胞因子信号转导抑制因子3; AgRP, agouti-related peptide, 刺鼠相关蛋白; NPY, neuropeptide Y, 神经肽Y; α -MSH, α -melanocyte-stimulating hormone, α 黑素细胞刺激素; MC-4R, melanocortin receptors 4, 黑素皮质素受体4; Energy expenditure, 能量消耗; Food intake, 食物摄取; Body weight, 体重。

图1 瘦素信号的能量调节机制

BAT 产热增加, 以保证能量平衡。

2 自噬与瘦素抵抗

2.1 瘦素抵抗

肥胖是多因素综合作用的结果。研究发现, 造成肥胖的重要因素是瘦素抵抗^[12]。瘦素抵抗是指高瘦素水平未能抑制进食和减轻体重, 导致机体能量调节失衡, 表现为肥胖和相关代谢紊乱。肥胖者体内并不缺乏瘦素, 但由于脂肪组织的累积和调节异常, 中枢神经系统对瘦素作用的反应性下降, 循环瘦素水平反而升高。尽管循环瘦素水平高, 但仍表现出较多的摄食量, 且与体脂含量和体质指数 (body mass index, BMI) 呈正相关^[13]。瘦素抵抗不仅与肥胖有关, 且由于瘦素的多效性作用, 还成为其他病理性疾病的危险因素, 如心血管疾病^[14]、糖尿病^[15]、骨质疏松症^[16]和抑郁症^[17]等。目前, 多种机制可介导瘦素抵抗, 而自噬缺陷是其中一个重要原因。

2.2 自噬缺陷导致瘦素抵抗

自噬是一种细胞质量控制机制。受损的细胞质成分通过严格调控输送到溶酶体进行降解, 而降解产物则用于产生能量和补充细胞代谢库^[18]。自噬是对细胞应激的一种重要反应, 尤其是内质网应激和氧化应激, 这两种应激均由营养过度所诱导。然而, 如果应激源长期存在, 会诱导细胞自噬缺陷, 导致胞浆中有害的蛋白质和细胞器无法被清除, 造成细胞损伤修复能力下降^[19]。在能量代谢中, 自噬与肥胖息息相关^[20]。肥胖者的自噬活性较正常机体弱, 表现为有功能缺陷的细胞自噬^[21]。在正常条件下, 自噬有利于降解脂类物质产生游离脂肪酸, 通过氧化反应产生能量, 进而控制脂代谢防止脂质积聚^[22]。因此, 自噬进程受阻会导致一系列代谢性疾病, 如肥胖、糖尿病等。

自噬依赖于一系列自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG), 其中 ATG7 与自噬小体形成密切相关并影响自噬活性^[23]。敲除 ATG7 抑制细胞自噬后, 存在自噬缺陷的小鼠易发生肥胖, 下丘脑 I κ B 激酶- β /核因子- κ B (I κ B kinase/nuclear factor kappa B, IKK β /NF- κ B) 炎症通路被激活, 并表现出高瘦素血症^[24]。正常饮食喂养条件下, 在 POMC 神经元特异性敲除 ATG7 小鼠中可观察到肥胖和瘦素抵抗, 而 AgRP 神经元特异性敲除 ATG7 小鼠则表现为体重减轻^[3, 25]。研究表明, AgRP 神经元自噬可通过调节 AgRP 水平来控制食物摄入, 故自噬缺陷可导致 AgRP 食欲性功能下降。而 POMC 神经元自噬缺

陷可影响与外周交感神经输出有关的黑素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) 的表达水平, 导致上游 POMC 蛋白及裂解产物促肾上腺皮质激素 (adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH) 的积聚, 但这不影响 AgRP 和 NPY 水平^[26]。另外, 自噬缺陷亦会影响机体葡萄糖耐量。通过葡萄糖耐量测试显示, ATG7 敲除小鼠的葡萄糖清除效率显著降低, 并在肥胖开始前扰乱葡萄糖稳态^[26]。综上所述, 能量稳态调节需要在 ARC 的 AgRP 和 POMC 神经元中进行功能性自噬; 下丘脑特异性敲除 ATG7 可增强 IKK β /NF- κ B 炎症信号通路; 自噬参与了 POMC 产生 α -MSH 的过程, 而 POMC 神经元自噬缺陷在一定程度上通过减少 α -MSH 影响能量消耗进而导致肥胖和瘦素抵抗。

3 运动对细胞自噬的影响

肥胖以一种组织特异性的方式改变全身自噬, 通过减少自噬溶酶体融合以及减少溶酶体数量和酸度来下调自噬^[27]。运动已成为维持细胞内稳态所必需的自噬有效诱导剂, 是增加能量消耗的主要形式, 也是抑制脂肪蓄积的重要手段。机体经过长期的运动锻炼, 可诱导自噬相关蛋白在多种组织和细胞中表达上调。研究表明, 运动可增强动物肝脏^[5]、骨骼肌^[28]和心肌细胞^[29]的自噬活性, 但并非对所有细胞类型均有效。在 8 周跑台运动后, 大鼠内脏脂肪细胞自噬标志物并无显著性变化^[30]。目前, 运动对脑细胞自噬的影响主要集中在大脑皮质^[31-32], 而与瘦素抵抗密切相关的下丘脑神经元自噬是否被激活尚缺乏证据。运动可通过多条通路激活自噬。AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 在运动诱导自噬的过程中发挥关键作用。

3.1 运动通过Akt调节自噬

3.1.1 运动对Akt/mTOR通路的作用

雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一类具有调节细胞生长和增殖作用的丝/苏氨酸激酶, 可负向调节自噬^[33]。营养缺乏或抑制 mTOR 可激活 unc-51 样激酶 1 (unc-51 like kinase 1, ULK1), 激活的 ULK1 使自噬相关蛋白 Beclin1 Ser14 磷酸化, 从而增强自噬复合体液泡蛋白分选蛋白 34 (vacuole protein sorting 34, Vps34) 的活性^[34]。在 Akt/mTOR 通路中, Akt 正向调节 mTOR 抑制自噬。研究发现, 自噬还与糖尿病引起的认知障碍有关^[35]。给予小鼠 8 周中高强度间歇训练, 可减轻 2 型糖

尿病小鼠的认知功能衰退, 下调海马区 Akt/mTOR 通路的过度激活, 改善海马区基础自噬水平, 自噬相关蛋白 Beclin1 和微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain3, LC3) II/I 比率增加, p62 减少^[36] (图 2)。

3.1.2 运动对 Akt/FoxO3 通路的作用

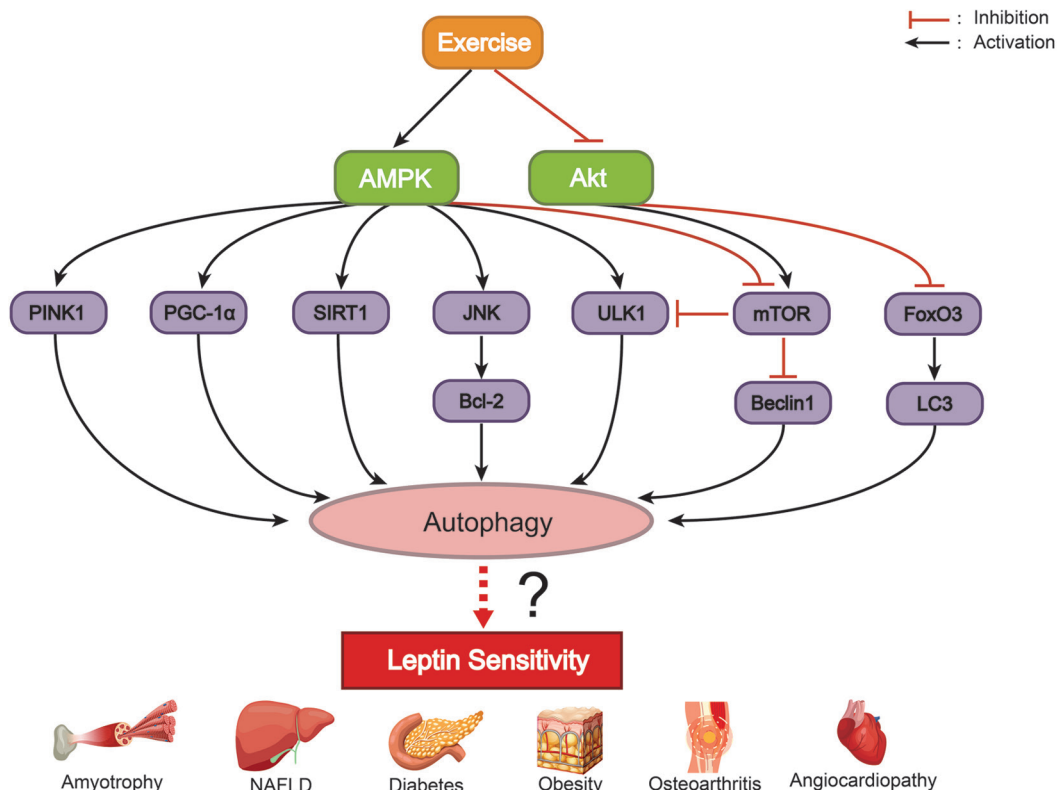
除 mTOR 外, 叉头框转录因子 O3 (forkhead box transcription factor O3, FoxO3) 被证明在心肌细胞自噬中发挥重要作用^[37]。FoxO3 通过诱导下游基因转录上调蛋白酶体和自噬降解功能, 被认为是蛋白质降解途径的主要调节因子^[38]。Akt 亦可通过磷酸化 FoxO3 调节自噬^[39-40]。研究表明, 在急性耐力跑或过度耐力训练后, 提取受试者骨骼肌进行活检发现, Akt 磷酸化状态急剧下降, FoxO3 转录水平增加, 通过诱导核转位和靶基因的表达进而促进自

噬^[41] (图 2)。

3.2 运动通过 AMPK 调节自噬

3.2.1 运动对 AMPK/mTOR 通路的作用

在饥饿、缺氧和运动等应激状态下, AMPK 被激活。自噬作为应激状态下的自我保护机制, 同样受到 AMPK 的调节。AMPK 可通过对自噬相关蛋白的特异性磷酸化从而促进细胞自噬。能量供需平衡时, 活化的雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 使 ULK1 Ser757 位点磷酸化, 防止 ULK1 与 AMPK 相互作用并被激活; 当能量需求增加时, 激活的 AMPK 抑制 mTORC1, 导致 AMPK-ULK1 相互作用, 继而 AMPK 磷酸化 ULK1 Ser317 和 Ser777, 最终诱导自噬发生^[42]。研究表明, 大鼠运动预适应后, 通过激活 AMPK-mTOR-ULK1 途径促进自噬, 而激活的自噬部分减轻了由



AMPK, AMP-activated protein kinase, AMP活化蛋白激酶; Akt, protein kinase B, 蛋白激酶B; PINK1, PTEN induced putative kinase 1, PTEN诱导的激酶1; PGC-1 α , peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1 α , 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 类激活蛋白1 α ; SIRT1, silence information regulator 1, 沉默信息调节因子1; JNK, c-Jun N-terminal kinase, c-JunN端激酶; ULK1, unc-51 like kinase 1, unc-51样激酶1; mTOR, mammalian target of rapamycin, 雷帕霉素靶蛋白; FoxO3, forkhead box transcription factor O3, 叉头框转录因子O3; Bcl-2, B-cell lymphoma 2, B淋巴细胞瘤2; Beclin-1, 自噬相关蛋白; LC3, microtubule-associated protein 1 light chain3, 微管相关蛋白1轻链3; Autophagy, 自噬; Leptin sensitivity, 瘦素敏感性; Amyotrophy, 肌萎缩; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease, 非酒精性脂肪肝; Diabetes, 糖尿病; Obesity, 肥胖; Osteoarthritis, 骨关节炎; Angiocardopathy, 心血管疾病。

图2 运动对细胞自噬的调节机制

心肌缺血缺氧引起的损伤; 这提示运动可增加 AMPK 活性, 减少 ULK1 Ser757 位点磷酸化对 mTORC1 的依赖, 并增强 AMPK 和 ULK1 的表达^[43] (图 2)。

3.2.2 运动对 AMPK/SIRT1 通路的作用

AMPK 与多种疾病发展有关, 包括糖尿病^[44]、非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[45] 和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)^[46]。在众多自噬通路中, 最重要的信号通路是 AMPK/SIRT1^[47]。AMPK/SIRT1 通路的激活可通过调节自噬来改善各种疾病的预后^[48-49]。沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) 是一种去乙酰化酶, 在细胞周期调节、代谢、凋亡、自噬等方面发挥重要作用^[50]。SIRT1 的激活可促进 Beclin1 在 Ser14 位点的磷酸化, 是启动自噬的关键步骤^[51]。Li 等^[52]发现, 给予小鼠 16 周的中等强度游泳训练, 可促进肝脏的 AMPK/SIRT1 途径, 促进 ULK1 磷酸化并激活脂噬作用, 逆转 NAFLD 小鼠肝脏严重的脂肪沉积, 促进脂代谢。再如, 给予小鼠 8 周跑台运动, 可通过上调其脑内 AMPK/SIRT1 信号通路直接激活自噬, 促进自噬和溶酶体转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 在大脑皮层的核转位, 提示运动可改善溶酶体功能, 对延缓神经退行性疾病具有重要意义^[53] (图 2)。

3.2.3 运动对 AMPK/JNK 通路的作用

自噬和凋亡是细胞内受到严格调控的生物进程, 两者均受到 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 介导的抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 磷酸化通路的调控^[54]。Bcl-2 通过其同源结构域 3 (Bcl-2 homology domain 3, BH3) 与 Beclin1 结合形成复合物, 该复合物类似变阻器, 可保证自噬水平维持在生理稳态范围内^[55]。在营养缺乏条件下, 激活的 JNK 通过磷酸化定位于内质网的 Bcl-2, 使 Beclin1 从 Bcl-2 上解离并诱导自噬^[54]。同样, 运动能激活 AMPK-JNK-Bcl-2 途径, 诱导 Bcl-2 磷酸化促进自噬^[56]。He 等^[57]研究发现, 给予小鼠 30 min 跑台运动, Bcl-2-Beclin1 复合体会遭到破坏, 由绿色荧光蛋白 (GFP) 标记的自噬小体 (GFP-LC3 颗粒) 数量增加, 提示小鼠心肌和骨骼肌细胞自噬被激活; 而在 Bcl-2^{AAA} 突变小鼠中, 不管是饥饿还是运动刺激下, Bcl-2 均无法磷酸化, AMPK 活性显著降低, 自噬诱导减少; 该实验还发现, Bcl-2^{AAA} 肥胖小鼠的基础瘦素水平高于野生型肥胖小鼠, 8 周运动干预可降低野生型小

鼠的血清瘦素水平, 但 Bcl-2^{AAA} 小鼠的血清瘦素水平并没有下降, 提示 Bcl-2 突变可抑制运动对自噬的促进和对血清瘦素水平的下调 (图 2)。

3.2.4 运动对 AMPK/PGC-1 α 和 PINK1 通路的作用

运动还可促进具有选择性的线粒体自噬。细胞内受损线粒体如不及时清除会导致数量增多, 产生过多的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。通过线粒体自噬, 受损的线粒体被自噬体吞没, 并转运到溶酶体降解。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是 ROS 代谢的调节因子, 具有增加线粒体电子活性的能力。环境 (运动、寒冷和禁食等) 刺激可上调 PGC-1 α , 有效改善线粒体自噬途径、抗氧化反应和相关代谢性疾病^[58-59]。研究证明, 运动干预后大鼠骨骼肌 AMPK 磷酸化和 PGC-1 α 表达增加, 证明运动干预, 尤其是抗阻运动, 可激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路, 促进大鼠骨骼肌线粒体的合成^[60]。另外, AMPK/PGC-1 α 通路的激活可能有助于改善胰岛素敏感性。通过 8 周的水迷宫游泳, 小鼠胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) 下降到与正常组相当的水平, 促凋亡调节蛋白 Bcl-2/ 腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19kDa protein-interacting protein 3, BNIP3)、LC3II/I 和 PTEN 诱导的激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1) 等自噬因子的表达被逆转, 提示运动改善胰岛素敏感性可能是通过激活 AMPK/PGC-1 α 途径来促进高脂血症阻断的保护性自噬^[61] (图 2)。

除 AMPK/PGC-1 α 通路外, 由 PINK1-Parkin 介导的去极化线粒体清除是线粒体自噬的另一可能途径^[62]。PINK1 是聚集在功能失调的线粒体表面的一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 也是线粒体极性感受器。在去极化的线粒体中, PINK1 的转运和降解受到抑制并稳定在线粒体膜上, 进而招募、磷酸化并激活 E3 酶帕金森病蛋白 (Parkinson's disease protein, Parkin), Parkin 导致多种线粒体外膜蛋白泛素化, 进一步介导线粒体自噬^[63-65]。通过 PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬可抑制有害的线粒体产物的累积。研究发现, 老年大鼠通过为期 12 周的运动锻炼, 无论是耐力或抗阻运动, 骨骼肌 AMPK 磷酸化以及线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 和 PINK1 蛋白表达增加, 表明运动可促进 AMPK 介导的线粒体自噬, 维持线粒体质量控制, 缓解骨骼肌萎缩^[60]。然而, 在另外一项研究中则有

不同的结论。在小鼠急性运动后任意时间点观察在骨骼肌分离的线粒体,其中并未检测到 PINK1,而在胞质部分则检测到大量的 PINK1,推测 PINK1 可能不参与由运动诱导的骨骼肌线粒体自噬^[66](图 2)。

4 运动对瘦素抵抗的影响

运动已被证明可增加机体的瘦素敏感性^[6]。在小鼠自主运动 6 周后,其体重增加趋势显著下降,下丘脑部分神经元被激活,中枢性瘦素抵抗得到改善^[67]。运动还可部分逆转由高脂饮食诱导的骨骼肌瘦素抵抗,下调 SOCS3 基因表达,减少骨骼肌脂脂肪酸转运蛋白在膜上的分布,从而减少脂质的摄取和沉积^[68]。再如,在肥胖小鼠冠状动脉中检测发现瘦素敏感性下降,而运动可使冠状动脉 LepR 蛋白维持在正常水平以预防瘦素抵抗,上调内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 磷酸化,保护冠状动脉血管舒张功能^[69]。肥胖除对自身代谢产生影响外,还具有传代效应。据报道,在整个妊娠和哺乳期间,母体大鼠高脂饮食会导致其后代体重增加、瘦素水平升高且成年后更易发生饮食诱导的肥胖^[70]。然而,后代断奶后通过为期 3 周的跑轮运动可改善中枢瘦素敏感性,导致 STAT3 磷酸化水平上调, NPY 基因表达下调 40%^[71]。

5 自噬介导运动对瘦素抵抗的作用

瘦素抵抗是相关代谢性疾病的发病基础。由上文可知,自噬缺陷可导致瘦素抵抗,而运动可改善自噬,亦可改善瘦素抵抗。但运动是否存在通过提高自噬活性进而改善瘦素抵抗或改善瘦素抵抗进而提高自噬活性的机制尚未阐明。有研究发现,在伴随瘦素抵抗的骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 患者中,通过有氧运动可减轻骨关节炎的进展,防止软骨退化^[72];其原因可能是运动通过提高瘦素敏感性,抑制 mTORC1 信号途径激活自噬,对局部组织具有抗炎作用^[73-75]。同样, Yin 等^[76]通过环境干预增加小鼠自发性运动也有提高自噬活性改善瘦素抵抗类似的效果。本课题组最近的研究也发现,肥胖小鼠下丘脑神经元发生自噬缺陷,自噬相关蛋白 ATG7、Beclin1、LC3 等表达量下降,小鼠发生瘦素抵抗;通过为期 12 周的跑台运动可明显逆转上述下降趋势,提高自噬能力,改善小鼠瘦素抵抗 (未发表)。目前,关于运动与自噬和瘦素抵抗之间的相互作用还不明确。

总之,运动、自噬和瘦素抵抗之间关系密切。自噬参与控制细胞能量平衡可能是一种稳态反馈机制,同时也可能是对运动的一种适应;而其功能障碍可导致异常物质累积和细胞损伤修复能力下降,影响机体能量代谢。肥胖可导致自噬缺陷,而运动可激活自噬,自噬的提高对改善瘦素抵抗和相关代谢性疾病具有不可或缺的作用。未来将进一步探讨运动对下丘脑细胞自噬和中枢性瘦素抵抗的影响以及三者之间的关系和具体的调控机制,为运动改善肥胖和相关代谢性疾病提供更多的理论依据和治疗靶点。

6 展望

物质能量代谢、自噬与细胞存亡之间存在复杂关联,这种关联受到遗传、环境等多种因素的精密调控,其内在分子机制成为当前细胞自噬研究领域的热点问题。肥胖影响机体自噬活性,下丘脑自噬缺陷不但导致细胞降解胞内受损物质的能力下降,而且影响瘦素对机体能量信号通路的调控。运动是细胞自噬的有效诱导剂,通过运动可促进细胞自噬,影响机体能量代谢。近年来,随着对自噬机制的不断了解,肥胖症和瘦素抵抗与细胞自噬之间的关系也有了更深入的研究。然而,细胞自噬在运动改善瘦素抵抗中的作用与机制尚不明确,仍有许多方面需要研究,如运动通过哪条细胞自噬通路改善瘦素抵抗,运动通过细胞自噬改善瘦素抵抗的作用靶点是瘦素受体还是瘦素信号通路,运动通过何种细胞因子调控细胞自噬进而调控瘦素抵抗等。因此,针对以上问题深入研究,将有助于揭示具体的分子机制,为运动抵抗肥胖提供理论依据,推动健康事业发展。

[参 考 文 献]

- [1] Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 585887
- [2] Zhao YG, Zhang H. Core autophagy genes and human diseases. *Curr Opin Cell Biol*, 2019, 61: 117-25
- [3] Quan W, Kim HK, Moon EY, et al. Role of hypothalamic proopiomelanocortin neuron autophagy in the control of appetite and leptin response. *Endocrinology*, 2012, 153: 1817-26
- [4] Petridou A, Siopi A, Mougios V. Exercise in the management of obesity. *Metabolism*, 2019, 92: 163-9
- [5] Kwon I, Song W, Jang Y, et al. Elevation of hepatic autophagy and antioxidative capacity by endurance exercise is associated with suppression of apoptosis in mice. *Ann*

- Hepatology, 2020, 19: 69-78
- [6] 彭瑾, 杨亚军, 王晓慧. 运动改善肥胖症瘦素抵抗及其机制研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48: 1023-30
- [7] Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab*, 2019, 1: 754-64
- [8] Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995, 269: 543-6
- [9] de Git KC, Adan RA. Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev*, 2015, 16: 207-24
- [10] Liu H, Du T, Li C, et al. STAT3 phosphorylation in central leptin resistance. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18: 39
- [11] Santoro A, Mattace Raso G, Meli R. Drug targeting of leptin resistance. *Life Sci*, 2015, 140: 64-74
- [12] Genchi VA, D'Oria R, Palma G, et al. Impaired leptin signalling in obesity: is leptin a new thermolipokine? *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6445
- [13] Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1995, 1: 1155-61
- [14] Patel SB, Reams GP, Spear RM, et al. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*, 2008, 10: 131-7
- [15] Wang B, Chandrasekera PC, Pippin JJ. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*, 2014, 10: 131-45
- [16] Odabaşı E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol*, 2000, 142: 170-3
- [17] Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, et al. Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73: 1205-11
- [18] Lapaquette P, Guzzo J, Bretillon L, et al. Cellular and molecular connections between autophagy and inflammation. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 398483
- [19] Williams LM. Hypothalamic dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*, 2012, 71: 521-33
- [20] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective. *Cell*, 2019, 176: 11-42
- [21] van Niekerk G, du Toit A, Loos B, et al. Nutrient excess and autophagic deficiency: explaining metabolic diseases in obesity. *Metabolism*, 2018, 82: 14-21
- [22] Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, 2009, 458: 1131-5
- [23] Collier JJ, Suomi F, Oláhová M, et al. Emerging roles of ATG7 in human health and disease. *EMBO Mol Med*, 2021, 13: e14824
- [24] Meng Q, Cai D. Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the I κ B kinase β (IKK β)/NF- κ B pathway. *J Biol Chem*, 2011, 286: 32324-32
- [25] Kaushik S, Rodriguez-Navarro JA, Arias E, et al. Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance. *Cell Metab*, 2011, 14: 173-83
- [26] Kaushik S, Arias E, Kwon H, et al. Loss of autophagy in hypothalamic POMC neurons impairs lipolysis. *EMBO Rep*, 2012, 13: 258-65
- [27] Las G, Serada SB, Wikstrom JD, et al. Fatty acids suppress autophagic turnover in β -cells. *J Biol Chem*, 2011, 286: 42534-44
- [28] Herrenbruck AR, Bollinger LM. Role of skeletal muscle autophagy in high-fat-diet-induced obesity and exercise. *Nutr Rev*, 2020, 78: 56-64
- [29] Wang L, Wang J, Cretoiu D, et al. Exercise-mediated regulation of autophagy in the cardiovascular system. *J Sport Health Sci*, 2020, 9: 203-10
- [30] Rocha-Rodrigues S, Gonçalves IO, Beleza J, et al. Effects of endurance training on autophagy and apoptotic signaling in visceral adipose tissue of prolonged high fat diet-fed rats. *Eur J Nutr*, 2018, 57: 2237-47
- [31] He C, Sumpter R, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. *Autophagy*, 2012, 8: 1548-51
- [32] Rocchi A, He C. Activating autophagy by aerobic exercise in mice. *J Vis Exp*, 2017, doi: 10.3791/55099
- [33] Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest*, 2015, 125: 25-32
- [34] Russell RC, Tian Y, Yuan H, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 741-50
- [35] Guan ZF, Zhou XL, Zhang XM, et al. Beclin-1-mediated autophagy may be involved in the elderly cognitive and affective disorders in streptozotocin-induced diabetic mice. *Transl Neurodegener*, 2016, 5: 22
- [36] Li X, He Q, Zhao N, et al. High intensity interval training ameliorates cognitive impairment in T2DM mice possibly by improving PI3K/Akt/mTOR signaling-regulated autophagy in the hippocampus. *Brain Res*, 2021, 1773: 147703
- [37] Ferdous A, Battiprolu PK, Ni YG, et al. FoxO, autophagy, and cardiac remodeling. *J Cardiovasc Transl Res*, 2010, 3: 355-64
- [38] Sanchez AMJ, Candau RB, Bernardi H. FoxO transcription factors: their roles in the maintenance of skeletal muscle homeostasis. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71: 1657-71
- [39] Jung CH, Ro SH, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett*, 2010, 584: 1287-95
- [40] Mammucari C, Schiaffino S, Sandri M. Downstream of Akt: FoxO3 and mTOR in the regulation of autophagy in skeletal muscle. *Autophagy*, 2008, 4: 524-6
- [41] Jamart C, Francaux M, Millet GY, et al. Modulation of autophagy and ubiquitin-proteasome pathways during ultra-endurance running. *J Appl Physiol (1985)*, 2012, 112: 1529-37
- [42] Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 132-41
- [43] Liu HT, Pan SS. Late exercise preconditioning promotes autophagy against exhaustive exercise-induced myocardial injury through the activation of the AMPK-mTOR-ULK1 pathway. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5697380

- [44] Yao F, Zhang M, Chen L. 5'-Monophosphate-activated protein kinase (AMPK) improves autophagic activity in diabetes and diabetic complications. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6: 20-5
- [45] Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol*, 2020, 36: 101635
- [46] Gu X, Zhao H, Zhou J, et al. Effects of Huang-Lian-Jie-Du decoction on oxidative stress and AMPK-SIRT1 pathway in Alzheimer's disease rat. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6212907
- [47] Jin X, Chen M, Yi L, et al. Delphinidin-3-glucoside protects human umbilical vein endothelial cells against oxidized low-density lipoprotein-induced injury by autophagy upregulation via the AMPK/SIRT1 signaling pathway. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58: 1941-51
- [48] Yan P, Bai L, Lu W, et al. Regulation of autophagy by AMP-activated protein kinase/sirtuin 1 pathway reduces spinal cord neurons damage. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20: 1029-36
- [49] Wu NN, Tian H, Chen P, et al. Physical exercise and selective autophagy: benefit and risk on cardiovascular health. *Cells*, 2019, 8: 1436
- [50] Ross FA, Jensen TE, Hardie DG. Differential regulation by AMP and ADP of AMPK complexes containing different γ subunit isoforms. *Biochem J*, 2016, 473: 189-99
- [51] Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 253-95
- [52] Li H, Dun Y, Zhang W, et al. Exercise improves lipid droplet metabolism disorder through activation of AMPK-mediated lipophagy in NAFLD. *Life Sci*, 2021, 273: 119314
- [53] Huang J, Wang X, Zhu Y, et al. Exercise activates lysosomal function in the brain through AMPK-SIRT1-TFEB pathway. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25: 796-807
- [54] Wei Y, Sinha S, Levine B. Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy*, 2008, 4: 949-51
- [55] Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 2005, 122: 927-39
- [56] Kwon I, Jang Y, Lee Y. Endurance exercise-induced autophagy/mitophagy coincides with a reinforced anabolic state and increased mitochondrial turnover in the cortex of young male mouse brain. *J Mol Neurosci*, 2021, 71: 42-54
- [57] He C, Bassik MC, Moresi V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis. *Nature*, 2012, 481: 511-5
- [58] Rius-Pérez S, Torres-Cuevas I, Millán I, et al. PGC-1, inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1452696
- [59] Vainshtein A, Tryon LD, Pauly M, et al. Role of PGC-1 α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 308: C710-9
- [60] Zeng Z, Liang J, Wu L, et al. Exercise-induced autophagy suppresses sarcopenia through Akt/mTOR and Akt/FoxO3a signal pathways and AMPK-mediated mitochondrial quality control. *Front Physiol*, 2020, 11: 583478
- [61] Cheng F, Dun Y, Cheng J, et al. Exercise activates autophagy and regulates endoplasmic reticulum stress in muscle of high-fat diet mice to alleviate insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 601: 45-51
- [62] Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy. *Trends Cell Biol*, 2016, 26: 733-44
- [63] Kondapalli C, Kazlauskaitė A, Zhang N, et al. PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E3 ligase activity by phosphorylating Serine 65. *Open Biol*, 2012, 2: 120080
- [64] Jin SM, Youle RJ. The accumulation of misfolded proteins in the mitochondrial matrix is sensed by PINK1 to induce PARK2/Parkin-mediated mitophagy of polarized mitochondria. *Autophagy*, 2013, 9: 1750-7
- [65] Matsuda N, Sato S, Shiba K, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol*, 2010, 189: 211-21
- [66] Drake JC, Laker RC, Wilson RJ, et al. Exercise-induced mitophagy in skeletal muscle occurs in the absence of stabilization of Pink1 on mitochondria. *Cell Cycle*, 2019, 18: 1-6
- [67] Krawczewski Carhuatanta KA, Demuro G, Tschöp MH, et al. Voluntary exercise improves high-fat diet-induced leptin resistance independent of adiposity. *Endocrinology*, 2011, 152: 2655-64
- [68] Dyck DJ. Leptin sensitivity in skeletal muscle is modulated by diet and exercise. *Exerc Sport Sci Rev*, 2005, 33: 189-94
- [69] Park Y, Booth FW, Lee S, et al. Physical activity opposes coronary vascular dysfunction induced during high fat feeding in mice. *J Physiol*, 2012, 590: 4255-68
- [70] Tamashiro KL, Terrillion CE, Hyun J, et al. Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. *Diabetes*, 2009, 58: 1116-25
- [71] Sun B, Liang NC, Ewald ER, et al. Early postweaning exercise improves central leptin sensitivity in offspring of rat dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305: R1076-84
- [72] Durmus D, Alayli G, Aliyazicioglu Y, et al. Effects of glucosamine sulfate and exercise therapy on serum leptin levels in patients with knee osteoarthritis: preliminary results of randomized controlled clinical trial. *Rheumatol Int*, 2013, 33: 593-9
- [73] Huang ZM, Du SH, Huang LG, et al. Leptin promotes apoptosis and inhibits autophagy of chondrocytes through upregulating lysyl oxidase-like 3 during osteoarthritis pathogenesis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24: 1246-53
- [74] Miller GD, Nicklas BJ, Davis CC, et al. Is serum leptin related to physical function and is it modifiable through weight loss and exercise in older adults with knee osteoar-

- thritus? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28: 1383-90
- [75] Li Z, Huang Z, Zhang H, et al. Moderate-intensity exercise alleviates pyroptosis by promoting autophagy in osteoarthritis via the P2X7/AMPK/mTOR axis. *Cell Death Discov*, 2021, 7: 346
- [76] Yin B, Jiang H, Liu X, et al. Enriched environment decelerates the development of endometriosis in mouse. *Reprod Sci*, 2020, 27: 1423-35