

DOI: 10.13376/j.cbls/2024057

文章编号: 1004-0374(2024)04-0537-17

# 支链氨基酸在运动改善胰岛素抵抗中的作用研究进展

曹 维<sup>1,2</sup>, 魏 昊<sup>1,2</sup>, 邵瑞睿<sup>1,2</sup>, 孙海鹏<sup>3,4</sup>, 邱俊强<sup>1,2\*</sup>

(1 北京体育大学运动人体科学学院, 运动生物化学教研室, 北京 100084; 2 运动营养北京市高等学校工程研究中心, 北京 100084; 3 天津医科大学朱宪彝纪念医院&内分泌研究所, 天津市代谢性疾病重点实验室, 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室, 天津 300134; 4 天津医科大学医学表观遗传学省部共建协同创新中心, 心血管病中心, 天津 300134)

**摘要:** 作为必需氨基酸, 支链氨基酸 (branched chain amino acids, BCAAs) 是一种被广泛应用的运动营养补剂。然而越来越多的证据表明, BCAAs 与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 之间密切相关, BCAAs 分解代谢能力受损是高水平 BCAAs 的主要原因。运动是有效预防和缓解 IR 的非药物手段, 急性运动和长期运动可能通过不同的调节因子来增强 BCAAs 分解代谢以减轻 BCAAs 堆积, 促进 BCAAs 稳态的恢复。本文将针对运动对 BCAAs 的作用和可能机制以及运动通过 BCAAs 改善 IR 的研究现状进行综述, 旨在为 IR 人群制定运动营养干预策略提供新思路。

**关键词:** 运动; 支链氨基酸; 胰岛素抵抗

中图分类号: Q493; R587 文献标志码: A

## Research progress on the role of branched-chain amino acids in the improvement of insulin resistance by exercise

CAO Wei<sup>1,2</sup>, WEI Hao<sup>1,2</sup>, GAO Rui-Rui<sup>2</sup>, SUN Hai-Peng<sup>3,4</sup>, QIU Jun-Qiang<sup>1,2\*</sup>

(1 Department of Exercise Biochemistry, School of Sports Science, Beijing Sport University, Beijing 100084, China; 2 Beijing Sports Nutrition Engineering Research Center, Beijing 100084, China; 3 NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China; 4 Center for Cardiovascular Diseases, The Province and Ministry Co-Sponsored Collaborative Innovation Center for Medical Epigenetics, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China)

**Abstract:** Branched chain amino acids (BCAAs) as essential amino acids are popular sports nutrition supplements. However, an increasing amount of evidence suggests that BCAAs are strongly associated with insulin resistance (IR), and impaired BCAAs catabolism is an important contributor to high levels of BCAAs. Exercise is an effective non-pharmacological approach to the prevention and alleviation of metabolic diseases. Acute and long-term exercise participate in exercise-enhanced BCAAs catabolism to attenuate BCAAs accumulation and promote the recovery of BCAAs homeostasis through various regulatory factors, respectively. This review summarizes the current state of research on the effects and possible mechanisms of exercise-mediated BCAAs, as well as exercise amelioration of IR through BCAAs, with the aim of providing new ideas for the development of sports nutrition intervention strategies for the IR population.

**Key words:** exercise; branched chain amino acids; insulin resistance

收稿日期: 2023-09-23; 修回日期: 2024-02-18

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2000600); 中央高校基本科研业务费专项基金(2022YB001)

\*通信作者: E-mail: qiujunqiang@bsu.edu.cn

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指由多因素导致的胰岛素在肝脏、肌肉和脂肪组织中的作用减弱, 使得组织摄取和利用葡萄糖的效率降低, 其特征是机体代偿性分泌更多胰岛素以维持血糖水平<sup>[1]</sup>。如果不采取适当的干预措施, IR 可能发展为血糖控制受损并导致胰腺功能衰竭<sup>[2]</sup>。IR 是肥胖、非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFLD) 等多种疾病的关键特征, 也是 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 发生发展的主要病理生理因素<sup>[2]</sup>。糖脂代谢紊乱一直是代谢性疾病领域的研究热点, 但近年来越来越多的证据表明支链氨基酸 (branched chain amino acids, BCAAs) 与 IR 之间密切相关, 高水平 BCAAs 是 T2DM 的强预测因子<sup>[3]</sup>, 通过药物手段增强 BCAAs 分解代谢和降低其循环水平以恢复 BCAAs 稳态能够有效改善 IR<sup>[4]</sup>。运动作为一种有效的预防和缓解 IR 的非药物手段<sup>[5]</sup>, 对 BCAAs 的调控同样具有积极作用<sup>[6]</sup>。基于此, 本文针对运动对 BCAAs 的作用和潜在机制以及运动通过 BCAAs 来改善 IR 的研究现状进行详细综述, 旨在以 BCAAs 为切入点, 从而为运动预防和治疗 IR 相关代谢性疾病提供理论支持。

## 1 BCAAs与IR

BCAAs 包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸 3 种必需氨基酸, 三者动物蛋白中组成比例约为 2:1:1<sup>[7]</sup>, 共占肌肉蛋白必需氨基酸的 35%<sup>[8]</sup>。除了利用肠道微生物合成 BCAAs 以外, 机体无法自身合成, 只能通过外界饮食获得。

### 1.1 BCAAs升高与IR密切相关

早在 20 世纪 60 年代, Felig 等<sup>[9]</sup>首次报道肥胖人群血浆 BCAAs 水平升高, 同时伴有 IR 现象。随着质谱分析、高通量核磁共振波谱以及同位素示踪等技术手段的应用, 研究人员能够更准确地检测组织和体液中 BCAAs 相关代谢物的变化。Newgard 等<sup>[10]</sup>对美国肥胖人群和瘦人群进行血液代谢组学分析发现, 肥胖者全身胰岛素敏感性下降, 并且 BCAAs 及其相关代谢物与胰岛素敏感性显著相关。随后多项涵盖欧洲<sup>[11]</sup>和亚洲 (中国和印度<sup>[12]</sup>、日本<sup>[13-14]</sup>、伊朗<sup>[15]</sup>) 等不同地区、健康状态、种族和年龄范围的大样本 (包括肥胖儿童青少年<sup>[16]</sup>) 研究一致发现, BCAAs 水平与葡萄糖耐量、胰岛素抵抗指数或血糖水平等 IR 相关指标之间具有明显关联。

### 1.2 BCAAs分解代谢能力下降是高水平BCAAs的主要原因

机体 BCAAs 水平是由其来源和消耗之间的动态变化决定的, 来源包括饮食、蛋白质水解和肠道微生物少量合成等, 消耗包括合成蛋白质和 BCAAs 分解代谢等。机体 BCAAs 水平受到机体严格的调控, 当 BCAAs 过量时, 它们会被运输至细胞线粒体中进行分解代谢。亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸首先被支链氨基转移酶 (branched-chain amino transferase, BCAT) 可逆催化转氨生成支链酮酸 (branched-chain keto acids, BCKAs), 分别为  $\alpha$ -酮异丙二酸 ( $\alpha$ -ketoisocaproate, KIC)、 $\alpha$ -酮基- $\beta$ -甲基戊酸 ( $\alpha$ -keto- $\beta$ -methylvalerate, KMV) 和  $\alpha$ -酮异戊酸 ( $\alpha$ -ketoisovalerate, KIV)。接着, BCKAs 被支链  $\alpha$ -酮酸脱氢酶 (branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase, BCKD) 催化不可逆地氧化脱羧生成相应的酰基辅酶 A (coenzyme A, CoA)。BCKD 是由 E1、E2 和 E3 三个催化元件构成的多酶复合体, 在 BCKDE1 的  $\alpha$  亚基上存在 Ser292 (人类) 或 Ser293 (啮齿动物) 位点, 该位点可被 BCKD 激酶 (BCKD kinase, BCKDK) 磷酸化从而导致 BCKD 失活, 也可被线粒体基质磷酸酶 (mitochondrial protein phosphatase, PP2Cm; 编码基因为 *PPMIK*) 去磷酸化从而恢复 BCKD 活性, 因此 BCKD 的磷酸化调控是 BCAAs 分解途径的关键限速步骤。酰基 CoA 经过各自的反应途径, 生成琥珀酰 CoA (由缬氨酸或异亮氨酸代谢生成) 或乙酰 CoA (由亮氨酸或异亮氨酸代谢生成), 最终进入三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA)。BCAAs 分解代谢途径如图 1 所示。

大量证据表明, IR 相关肥胖或 T2DM 人类<sup>[17-20]</sup>和啮齿动物<sup>[17-18, 21]</sup>不同组织中 BCAAs 分解代谢能力下降是体内 BCAAs 升高的主要原因。在 T2DM 人群中观察到骨骼肌 *BCAT2* 基因表达降低<sup>[22]</sup>。在先天肥胖和 T2DM 小鼠中, 骨骼肌、肝脏和白色脂肪组织 BCKDK 蛋白表达和 BCKD 磷酸化水平升高, 而肝脏和白色脂肪组织 PP2Cm 蛋白表达下降<sup>[23]</sup>。类似的报道还有肥胖和 T2DM 个体肝脏 BCKD 蛋白表达下降<sup>[17]</sup>, 以及 BCKDK 蛋白表达上调<sup>[21]</sup>, 削弱了肝脏的分解限速步骤。脂肪组织 BCAAs 分解任务所占比例较小, 但其在导致 BCAAs 水平上升方面似乎发挥重要作用。通过全基因组学<sup>[19]</sup>和无偏整合途径分析<sup>[4]</sup>发现, 在不同肥胖模型白色脂肪中 BCAAs 分解代谢途径所有酶在转录水平上发

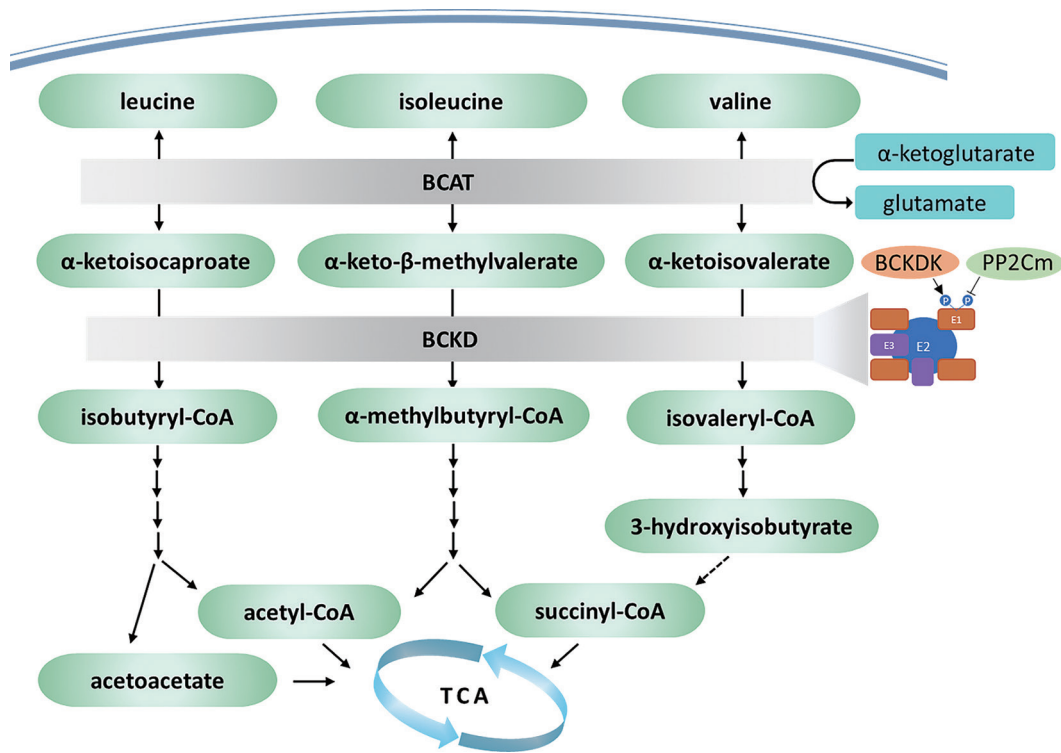


图1 BCAAs分解代谢途径

生协同抑制；有观点认为，体内循环 BCAAs 水平升高主要是由于白色脂肪 BCAAs 分解代谢能力下降导致<sup>[24]</sup>。除此之外，近年来研究发现，肠道不仅是 BCAAs 分解代谢的重要部位，也是体内唯一能够合成 BCAAs 的器官，某些特定的微生物群，如普雷沃氏菌 (*Prevotella copri*) 和普通拟杆菌属 (*Bacteroides vulgatus*) 等，能够从头合成 BCAAs<sup>[25-26]</sup>。在肥胖人群<sup>[25]</sup> 和糖尿病前期人群<sup>[27]</sup> 中观察到肠道内 BCAAs 分解代谢基因群表达下调，同时合成代谢基因群表达上调，使得肠道 BCAAs 代谢失调，最终导致机体 BCAAs 水平升高<sup>[25]</sup>。综上所述，BCAAs 分解代谢途径受损是 BCAAs 水平升高的主要原因。

### 1.3 高水平 BCAAs 和 IR 的因果关系

高水平 BCAAs 与 IR 之间密切关联，BCAAs 积累究竟是 IR 的伴随现象还是其潜在诱因仍存在争议。一种观点认为，高水平 BCAAs 是 IR 的代谢标志。Shao 等<sup>[28]</sup> 通过不同来源的细胞实验证实，高浓度葡萄糖抑制 BCAAs 分解基因表达。Mahendran 等<sup>[29]</sup> 通过孟德尔随机化研究发现，高水平 BCAAs 不会对 IR 产生因果效应，而是 IR 导致了 BCAAs 升高。另一种观点认为 BCAAs 是 IR 的诱因，BCAAs 升高先于血糖异常发生。Lotta 等<sup>[30]</sup> 通过一项大型孟德尔遗传学研究发现，*PPMIK* 基因突变增加 IR

发生风险。Würtz 等<sup>[11]</sup> 对儿童青少年进行为期 6 年的随访，通过前瞻性分析证实循环 BCAAs 能够预测可能发生的胰岛素敏感性损伤，BCAAs 分解代谢的改变先于血糖水平受损。Tremblay 等<sup>[31]</sup> 以急性静脉输注氨基酸溶液的方式明显抑制了骨骼肌葡萄糖转运和胰岛素敏感性。

值得注意的是，BCAAs 作为一种运动营养补剂在健康人群中被广泛应用，长期补充 BCAAs 或蛋白质补剂不会引发 IR。多项研究表明，补充 BCAAs<sup>[32]</sup> 和单独补充亮氨酸<sup>[33-34]</sup> 或异亮氨酸<sup>[35-36]</sup> 能够改善骨骼肌葡萄糖摄取，而与补充缬氨酸相关的研究较少。此外，BCAT 全身特异性敲除小鼠血浆 BCAAs 升高的同时葡萄糖耐量和胰岛素敏感性显著改善<sup>[37]</sup>，BCAT2 脂肪特异性敲除同样有效预防了小鼠因高脂饮食引起的与 IR 有关的肥胖和代谢综合征<sup>[38]</sup>。从现有数据来看，BCAAs 引起的这些矛盾的代谢效应，很大程度上取决于研究模型的营养状态和能量平衡。在长期能量过剩的背景下，以脂肪组织为主的 BCAAs 分解代谢能力下降会导致 BCAAs 及其代谢产物在体内积累<sup>[24]</sup>，能量过剩或脂质过剩可能是 BCAAs 诱导 IR 的依赖性条件。Newgard 等<sup>[10]</sup> 研究发现，与高脂饲料或标准饲料相比，添加 BCAAs 的高脂饲料喂养大鼠的骨骼肌

胰岛素信号通路活性明显降低。赵会寿等<sup>[39]</sup>的研究也支持这一观点,即高能量饲料中添加 BCAAs 会加剧全身胰岛素敏感性和肝脏胰岛素信号通路活性的损害程度。

综上所述,在整合现有文献和研究数据的基础上,尚不足以确立 BCAAs 与 IR 之间明确的因果关系。然而已有充分的事实表示,在 IR 的病理背景下,若不对高水平 BCAAs 进行干预,则会加剧 IR 的进一步发展,诱发相关疾病或加速疾病进程,因此针对 BCAAs 的调控可能是预防和治疗 IR 相关疾病的一个重要策略。临床实践和动物模型研究通过药物治疗法(二甲双胍、BCKDK 抑制剂等)和营养干预等手段来促进 BCAAs 分解代谢、降低 BCAAs 水平,已被证明能够增强 T2DM 人群<sup>[40]</sup>、肥胖小鼠<sup>[41]</sup>、NAFLD 大鼠<sup>[42]</sup>等 IR 个体的胰岛素敏感性和血糖控制能力,表明 BCAAs 稳态有望成为改善 IR 和治疗代谢性疾病的一个重要靶点。

## 2 急性运动对 BCAAs 的作用

运动促进能量消耗、增强机体 BCAAs 分解代谢<sup>[43]</sup>,通过运动降低异常积累的 BCAAs 水平、恢复 BCAAs 稳态似乎具有可行性。

### 2.1 急性运动对 BCAAs 水平的影响

急性运动对机体 BCAAs 水平的影响可能与研究对象(健康状态、运动经历)、运动方案(运动方式、运动强度、运动时间)有关。早期关于运动对 BCAAs 水平的影响研究主要集中在健康人群,适度运动负荷不会引起 BCAAs 水平的波动,只有在超长时间或高强度运动条件下才能观察到明显降低,例如马拉松爱好者在完成 1.5 h 耐力跑或全程马拉松后血浆 BCAAs 下降<sup>[44]</sup>。BCAAs 水平的变化可能还受到运动强度和训练经历的影响。Peake 等<sup>[45]</sup>发现训练有素的运动员血浆亮氨酸和缬氨酸在高强度间歇自行车运动后即刻没有变化,而在中等强度自行车耐力运动后即刻降低,此外两种方式运动后 2 h 均发生血浆 BCAAs 降低。然而与之相反的是,爱好运动的健康男性血浆 BCAAs 在低至中等强度自行车耐力运动后即刻不变,较高强度自行车耐力运动后即刻降低<sup>[46]</sup>。此外,成年人(包括健康人群和 IR 人群)在递增负荷跑台运动后即刻血浆 BCAAs 不变,在运动后 30~60 min 才出现降低<sup>[47]</sup>。健康青少年运动员的血浆缬氨酸同样在递增负荷跑台运动后 30 min 降低<sup>[48]</sup>。以健康大鼠作为研究对象,2 h 耐力跑台运动可能使其循环 BCAAs 不变<sup>[49]</sup>或

升高<sup>[50]</sup>,以及在骨骼肌<sup>[49-50]</sup>、肝脏<sup>[49]</sup>中升高。然而 90 min 离心跑台运动后血清和骨骼肌 BCAAs 没有变化,血清 BCAAs 在运动 6 h 后才降低<sup>[51]</sup>。综上所述可知,健康个体的循环 BCAAs 水平在急性运动后即刻不易发生明显波动,这可能归功于各组织器官正常的 BCAAs 代谢调控能力,循环 BCAAs 在运动后 1~2 h 及以后出现明显降低可能涉及到肌肉修复等促恢复过程<sup>[51-52]</sup>。

IR 相关个体在急性运动后 BCAAs 动态变化的研究数量有限,仅 Lee 等<sup>[53]</sup>报道了肥胖且血糖异常者在 45 min 自行车耐力运动后即刻和运动后 2 h 血浆 BCAAs 均明显降低。

### 2.2 急性运动对 BCAAs 分解代谢的影响

在 BCAAs 分解代谢过程中,第 2 步反应是一个不可逆的限速步骤,这意味着该步骤对分解速率起着决定性作用。早期研究率先揭示了 BCKDK 通过去磷酸化激活 BCKD 的机制,因此成为探索运动如何影响组织 BCAAs 分解代谢的重要关注点。

多项研究表明,单次 30~120 min 跑台运动不会引起大鼠骨骼肌<sup>[49, 54-56]</sup>、肝脏<sup>[49, 54, 57]</sup>和心脏<sup>[55]</sup>内 BCAAs 分解关键蛋白表达或丰度的变化,而是有效地通过降低 BCKDK 与 BCKD 的结合比例、促进 BCKD 去磷酸化来增强其活性。人体活检也证实 120 min 自行车耐力运动使股四头肌 BCKD 活性显著升高<sup>[58]</sup>。以上结果说明,急性运动能够暂时性地增强组织 BCKD 活性从而提高 BCAAs 分解代谢能力,其中骨骼肌组织表现出较大的潜能。

### 2.3 急性运动调控 BCAAs 的可能分子机制

目前急性运动调控 BCAAs 分解代谢的具体机制还不明确,早期研究主要以离体组织培养、组织灌流和运动等方式探索了影响 BCKD 活性的调控因素。研究发现,运动激活 BCKD 可能与 BCKAs(主要是 KIC)、糖原、其他代谢物以及能量状态改变有关。

#### 2.3.1 BCKAs

代谢产物可以影响代谢途径中的反应速率和方向,参与调控自身代谢过程。BCKAs(KIC、KMV、KIV)是第 1 步反应产物,具有抑制脂肪<sup>[59]</sup>、肝脏<sup>[60]</sup>、心脏<sup>[60]</sup>、骨骼肌<sup>[61-62]</sup>等不同组织 BCKD 磷酸化的作用。Frick 等<sup>[59]</sup>发现白色脂肪 BCKD 活性受到血液亮氨酸和 KIC 的调节,而 KMV 和 KIV 没有这一作用。Paxton 等<sup>[60]</sup>以大鼠灌流心脏实验进一步证明,BCKAs 通过抑制 BCKDK 来激活 BCKD;在三种 BCKAs 中,KIC 效力最强,其次是 KMV,

最后是 KIV, 而在体内只有血浆 KIC 具有生理学意义<sup>[60, 63]</sup>。Shimomura 等<sup>[61]</sup>使用电刺激大鼠后肢来模拟运动, 证实了肌肉收缩增强骨骼肌 BCAAs 分解代谢, 促使 KIC 生成增加, 并通过抑制 BCKDK 与 BCKD 结合来增强 BCKD 的活性和分解作用。

### 2.3.2 糖原

耐力运动员通常在比赛前和比赛期间摄入糖以提高糖原储备、提升运动表现, 口服葡萄糖补剂还有利于减少运动中的亮氨酸氧化<sup>[64]</sup>。肌磷酸化酶缺乏症是一种肌糖原分解缺陷病, 在此类患者体内可观察到运动引起骨骼肌 BCKD 过度激活<sup>[65]</sup>。Wagenmakers 等<sup>[66]</sup>和 Jackman 等<sup>[67]</sup>通过人体肌肉活检也证实了预先降低肌糖原水平进行耐力运动可引起骨骼肌 BCKD 更高水平的激活, 肌糖原水平较低者进行耐力运动 15 min 时的骨骼肌 BCKD 活性是肌糖原正常者的 2.5~3.5 倍<sup>[67]</sup>, 肌糖原浓度和 BCKD 活性在运动后即刻呈显著负相关<sup>[66]</sup>。Kasperek 等<sup>[56]</sup>也报道了在饥饿引起大鼠糖原储备消耗的前提下, 运动可以更有效地激活骨骼肌 BCKD。由此可知, 肌糖原可用性可能与 BCKD 激活程度呈负相关。

### 2.3.3 其他相关代谢产物

离体研究发现, BCKAs 增多可提高 BCAAs 分解通量, 限速步骤产物如异戊酰基 CoA、异丁酰基 CoA 以及远端产物如甲基丙二酰 CoA、乙酰乙酰 CoA 的生成随之增加, 这些产物也被证明能够抑制 BCKDK, 激活 BCKD<sup>[60]</sup>。丙酮酸盐也被发现具有相似的作用<sup>[63]</sup>。然而以上研究是在离体状态下进行的, 并且乙酰乙酰 CoA 和丙酮酸同时参与酮体生成、糖异生、TCA 等复杂过程, 还受到机体饥饿程度、运动干预的影响, 无法确定其在运动促进 BCAAs 分解代谢中的作用效力。Jackman 等<sup>[67]</sup>在研究不同肌糖原水平在运动激活骨骼肌 BCKD 中的作用时发现, 当 BCKD 激活程度更高时, 乙酰 CoA 水平降低(未进行关联分析), 但丙酮酸没有变化<sup>[67]</sup>。因此, 需要进一步的研究来明确相关代谢产物在运动调控 BCAAs 分解代谢中的生理作用。

### 2.3.4 ATP/ADP 比值

BCKD 活性可能受到细胞能量状态的调节。早期离体实验观察到心脏<sup>[68]</sup>和骨骼肌<sup>[69]</sup>线粒体在无呼吸底物离体培养时 ATP/ADP 比值较低, 此时 BCKD 会迅速激活。在大鼠运动实验中也发现运动后骨骼肌 BCKD 活性与 ATP 水平呈负相关<sup>[50, 55]</sup>。ADP 被认为是 BCKDK 的抑制剂, 运动中 ADP 生

成增多可使 BCKD 活性增强。然而另一方面也有研究观察到运动增强大鼠腓肠肌 BCKD 活性的同时 ATP 和 ADP 浓度均没有变化<sup>[49]</sup>, 也有人类相关研究发现运动期间骨骼肌 BCKD 活性状态与 ATP、ADP 或两者比值之间没有关联<sup>[66, 67, 70]</sup>。Wagenmakers 等<sup>[66]</sup>分析以上现象的原因可能是研究中检测的是组织内 ATP、ADP 总浓度, 细胞质或线粒体中的游离 ATP、ADP 才是调控 BCKDK 与 BCKD 结合程度的真正作用因子。因此, 能量状态影响 BCAAs 分解代谢的具体机制需要更多研究支持。

综上所述, 急性运动暂时性地提高骨骼肌的 BCAAs 分解代谢能力, 其中 KIC、糖原、相关代谢产物以及 ATP/ADP 比值可能通过调节 BCKDK 与 BCKD 的结合程度来调控 BCKD 磷酸化水平, 从而提高 BCAAs 分解限速步骤速率, 具有降低 IR 状态下高水平 BCAAs 的潜在作用(表 1)。然而以上研究几乎没有涉及肝脏或脂肪等其他组织。近年来, 多组学技术的应用提供了更高维度和更详细的运动组学数据。Sato 等<sup>[71]</sup>发现小鼠进行单次耐力跑台运动增加了骨骼肌、肝脏、心脏之间的代谢物相关性, 其中包括骨骼肌和肝脏之间的氨基酸代谢物相关性。但是, 上述研究仅提供了宏观的描述性结果。鉴于这些组织在 BCAAs 稳态中所扮演的重要角色, 未来有必要进一步探究急性运动对不同组织 BCAAs 分解代谢的特异性作用以及相互关联。

## 3 长期运动对 BCAAs 的作用

### 3.1 长期运动对 BCAAs 水平的影响

长期运动作用于健康个体和 IR 个体可表现出不同的 BCAAs 水平变化特征。

多项研究报道了 8 周到 12 个月的不同方式运动训练会导致健康人群和啮齿动物血浆<sup>[72-74]</sup>和骨骼肌<sup>[75]</sup> BCAAs 水平升高, 而 5 周短期运动训练没有这种效果<sup>[46]</sup>。在健康状态下, 长期运动有利于提高机体 BCAAs 基础代谢通量, 因训练而引起循环 BCAAs 增多可能反映了肌肉质量和力量的增强, 这提示 BCAAs 水平作为正标志物还是负标志物需根据研究对象的健康状态来区分评判<sup>[73]</sup>。

关于长期运动对 IR 个体 BCAAs 水平的影响, 尚未得到一致结论。一些证据表明运动训练有助于降低高水平 BCAAs。Lamiquiz-Moneo 等<sup>[76]</sup>报道了糖尿病高风险人群在接受为期 2 年的运动生活方式干预后, 血浆 BCAAs 和糖化血红蛋白水平同时下降。Liu 等<sup>[27]</sup>对糖尿病前期患者给予 12 周耐力联



表1 急性运动对BCAAs水平的影响(续表)

物种	第一作者	研究对象	设计	干预方案	采集部位	指标结局				
						0~15 min	30 min	1 h	2 h	6 h~1 d
	Lee (2021) <sup>[53]</sup>	13名血糖异常男性	组内	70% VO <sub>2max</sub> × 45 min 自行车耐力运动	血浆	BCAAs↓ (Leu↓, Ile↓, Val↓)	/	/	BCAAs↓ (Leu↓, Ile↓, Val↓)	/
啮齿动物	Kasperek (1989) <sup>[50]</sup>	健康SD雄性大鼠	组间	坡度0°, 28 m/min, 2 h耐力跑台运动	血浆	Leu↑, Ile-, Val-	/	/	/	/
	Shimomura (1990) <sup>[49]</sup>	健康SD雄性大鼠	组间	坡度8°, 30 m/min, 2 h耐力跑台运动	骨骼肌 血清	Leu↑, Ile↑, Val- BCAAs- (Leu-, Ile-, Val-)	/	/	/	/
	Qun (2014) <sup>[51]</sup>	健康SD雄性大鼠	组间	坡度-16°, 16 m/min, 90 min耐力跑台运动	骨骼肌 、肝 血清	BCAAs↑ (Leu↑, Ile↑, Val↑) BCAAs- (Leu-, Ile-, Val-)	/	/	/	BCAAs↓ (Leu↓, Ile↓, Val-)
					骨骼肌	BCAAs- (Leu-, Ile-, Val-)	/	/	/	BCAAs- (Leu-, Ile-, Val-)

注: “HIIT”, 高强度间歇运动; “-”, 不变; “↑”, 升高; “↓”, 降低; “/”, 没有数据。

合抗阻运动后,随着葡萄糖耐量和胰岛素敏感性明显改善,其血浆 BCAAs 下降。耐力联合抗阻训练同样显著降低了肥胖且糖尿病前期人群的循环和肠道 BCAAs 水平<sup>[27,77]</sup>。啮齿动物实验表明,4周自由转轮运动降低了糖尿病小鼠血浆 BCAAs<sup>[78]</sup>,12周游泳耐力训练降低了糖尿病前期大鼠血浆 BCAAs<sup>[79]</sup>,12周耐力跑台运动也降低了肥胖小鼠血清和皮下脂肪 BCAAs<sup>[80]</sup>,这些研究均同时报告了血糖下降、葡萄糖耐量或胰岛素敏感性的相应改善。然而另一方面,也有研究报道了12周到6个月耐力联合抗阻训练改善 IR 人群<sup>[81]</sup>、NAFLD 患者<sup>[82]</sup>、血糖异常肥胖久坐者<sup>[53]</sup>以及肥胖青少年<sup>[83-85]</sup>等代谢异常个体胰岛素敏感性的同时,并未引起循环 BCAAs 水平的改变。Vanweert 等<sup>[82]</sup>推测,通过运动干预降低代谢异常个体高水平 BCAAs 的效果似乎依赖于运动时间和量的长期积累。此外,循环 BCAAs 无反应的现象还可能解释为运动训练增强 BCAAs 分解代谢的同时提高了非脂肪质量<sup>[73]</sup>,这涉及到骨骼肌等组织蛋白质合成和分解之间的平衡<sup>[86]</sup>。而在啮齿动物实验中,运动训练降低代谢异常大鼠或小鼠 BCAAs 水平的结果较为一致<sup>[78-80,87]</sup>,这可能与大小鼠在饲养过程中受到更为严格的饮食和生存环境控制有关。

### 3.2 长期运动对 BCAAs 分解代谢的影响

多数研究证实长期运动训练有利于促进组织 BCAAs 分解代谢。对比过去 30 年体力活动水平有显著差异的双胞胎发现,积极参加体力活动的一方骨骼肌和皮下白色脂肪 BCAAs 分解代谢相关基因表达明显高于缺乏体力活动的另一方<sup>[88-89]</sup>。规律运动有利于增加组织细胞线粒体体积和数量,长期运动训练可能以此来提高 BCKD 的表达和活性,进而增强 BCAAs 分解代谢能力。Lee 等<sup>[53]</sup>报道了12周运动训练使血糖异常个体的骨骼肌和皮下白色脂肪 BCKD 基因表达上调,同时 BCKDK 基因表达下调;该研究还通过中介分析进一步揭示了运动训练通过增强骨骼肌(约 53%)和白色脂肪(约 18%)组织 BCAAs 分解代谢来改善胰岛素敏感性,表明骨骼肌和白色脂肪 BCAAs 分解代谢的改善介导了运动训练对胰岛素敏感性的作用。此外,12周运动干预改善了肥胖青少年<sup>[77]</sup>和糖尿病前期患者<sup>[76]</sup>的全身胰岛素敏感性,同时伴随肠道 BCAAs 分解代谢通量增加以及合成通量减少<sup>[76]</sup>。体外实验也证实,使用腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)激活剂 AICAR 刺激

C2C12 小鼠成肌细胞来模拟运动时, BCKD 蛋白表达明显增加<sup>[90]</sup>。关于调控 BCKD 的相关酶, Wu 等<sup>[72]</sup>报告了 8 周耐力游泳训练促进了健康小鼠骨骼肌、肝脏、心脏组织内 PP2Cm 蛋白的表达。Fujii 等<sup>[6]</sup>研究指出,5 周跑台训练使健康大鼠骨骼肌 BCKDK 蛋白表达降低了约 30%。综合以上结果可以看出,长期运动有利于在多个组织中提高 BCAAs 分解代谢关键限速酶的表达和活性,增强 BCAAs 分解代谢能力,对于恢复 IR 状态下的 BCAAs 稳态具有积极作用。

然而有研究与上述观点相反。McKenzie 等<sup>[91]</sup>报道了 38 天耐力自行车训练显著降低了低体力活动健康人群在一次耐力运动后的骨骼肌 BCKD 活性和亮氨酸氧化水平。Hood 等<sup>[92]</sup>也报道了 9 周耐力跑台运动降低了健康大鼠骨骼肌亮氨酸氧化水平。这可能与规律运动引起的代谢适应有关,尤其是耐力运动有利于优化能量供应方式,增加脂肪酸供能和节省糖<sup>[92]</sup>;运动引起的代谢适应还体现在面对运动刺激时,机体能量稳态受到的扰动程度降低,从而抑制 BCKD 的激活<sup>[91]</sup>。值得注意的是,上述现象仅在健康个体中观察到,因此需要针对 IR 个体开展专门研究。

### 3.3 长期运动调控 BCAAs 的可能分子机制

#### 3.3.1 PGC-1 $\alpha$

过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活剂 1 $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 不仅调节线粒体生物发生等诸多生物学过程,也参与骨骼肌 BCAAs 分解代谢。Hatazawa 等<sup>[93]</sup>和 Sugimoto 等<sup>[94]</sup>在小鼠骨骼肌中特异性过表达 PGC-1 $\alpha$ ,发现 BCAT2 和 BCKD 的基因和蛋白表达水平均显著升高(BCKDK 没有受到影响),骨骼肌 BCAAs 浓度明显降低。体外细胞实验也验证了这一发现<sup>[93]</sup>。Sjögren 等<sup>[95]</sup>在人原代肌管细胞中进一步明确,PGC-1 $\alpha$  对 BCAAs 分解代谢的作用受到雌激素相关受体  $\alpha$  (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ ) 的调控<sup>[96]</sup>。已知在肥胖、糖尿病等代谢异常个体中 PGC-1 $\alpha$  表达减少<sup>[97]</sup>,而运动直接作用于骨骼肌,有利于诱导 PGC-1 $\alpha$  和 ERR $\alpha$  表达,从而触发多条代谢通路,改善胰岛素信号转导和葡萄糖摄取<sup>[96,98]</sup>。因此,长期运动,尤其是耐力运动,可能通过促进 PGC-1 $\alpha$  表达来增强骨骼肌 BCAAs 分解代谢。

#### 3.3.2 ChREBP

碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate



response element binding protein, ChREBP) 是一种在糖、脂肪、BCAAs 代谢之间起关键连接作用的因子, 其被证明通过调节肝脏 BCKDK 和 PPM1K 基因表达来调控脂肪生成过程。ChREBP 的  $\beta$  亚型可用来反映蛋白质活性, 在 NAFLD 患者肝活检样本中观察到 ChREBP- $\beta$  和 BCKDK 基因表达水平之间存在中高度相关性<sup>[42]</sup>。高果糖喂养大鼠模型表现出肝脏 ChREBP- $\beta$  基因表达上调, 伴随 BCKDK 表达上调和 PPM1K 表达下调, 进而导致 BCKD 活性减弱和 BCAAs 水平升高<sup>[42]</sup>。通过腺病毒介导肥胖大鼠肝脏 ChREBP- $\beta$  过表达后也观察到 BCKDK 上调和 PPM1K 下调<sup>[42]</sup>。先前研究已经表明, ChREBP 可感知糖、脂肪生成等过程, 并参与代谢紊乱的发生<sup>[99]</sup>, 而运动训练有利于降低高糖高脂饮食大鼠<sup>[100-101]</sup> 和小鼠<sup>[102]</sup> 肝脏 ChREBP 基因的表达, 但在正常饮食大鼠中未观察到此现象<sup>[100]</sup>。基于以上发现推测, 运动训练可能通过抑制肝脏 ChREBP 表达来调控 BCKDK 和 PPM1K 的表达, 最终增强 IR 个体的 BCAAs 分解代谢能力。

### 3.3.3 脂联素

脂联素是脂肪细胞分泌的胰岛素增敏因子, 循环脂联素水平与胰岛素敏感性显著相关, 而肥胖、T2DM 和心血管疾病患者的血浆脂联素水平往往降低<sup>[103-104]</sup>。Lian 等<sup>[23]</sup> 揭示了肥胖或糖尿病个体肝脏和白色脂肪脂联素-PP2Cm 信号受损是 BCKD 活性下降的一个调控机制, 即脂联素依赖 AMPK $\alpha$  T172 位点激活程度来上调 PP2Cm 表达, 从而增强 BCKD 活性<sup>[23]</sup>。运动训练会导致机体激素分泌的代谢性适应, 在人类<sup>[105]</sup> 和啮齿动物<sup>[78, 106]</sup> 中的研究均报道 4~24 周运动训练可促进脂联素的分泌。然而张珊等<sup>[107]</sup> 综述了运动与脂联素的作用后表示, 由于研究对象的健康状态以及运动干预方式、频率和强度等多种因素的影响, 运动训练后脂联素水平的变化暂时没有一致的结论。值得注意的是, 运动训练能够有效增强不同组织 AMPK $\alpha$  的激活程度<sup>[108]</sup>, 这提示有必要同时探索运动训练后脂联素和 AMPK 对 BCAAs 的影响, 以明确脂联素通过 AMPK 介导运动调控 BCAAs 分解代谢的因果机制。

综上所述, 长期运动对 BCAAs 水平的影响在一定程度上取决于研究物种(人类、啮齿动物)、运动方案(运动方式、强度、时间等)的复杂性等多方面因素, 探究运动训练对 IR 状态下 BCAAs 的调控作用十分必要。表 2 总结了长期运动对 BCAAs 水平的影响。比较明确的是, 运动训练能够增强

BCAAs 分解限速步骤关键酶的蛋白表达和活性水平, 这一作用涉及骨骼肌、白色脂肪、肝脏、心脏等多个组织。较为遗憾的是, 虽然已有研究提供了一些间接证据关联了运动训练和 BCAAs, 但运动训练调控 BCAAs 分解代谢过程的确切分子机制尚未得到明确阐述, 需要更多的研究来证实。

## 4 “运动-BCAAs”改善IR的可能机制

如前文所述, 运动增强机体 BCAAs 分解代谢, 具有减少 IR 状态下 BCAAs 堆积的潜在作用, 从而有助于恢复 BCAAs 稳态。基于 BCAAs 与 IR 的关联, “运动-BCAAs”可能通过以下机制来恢复葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。

### 4.1 调控脂肪组织脂肪合成

肥胖和营养过剩引起的脂代谢紊乱使胰岛素敏感性降低、葡萄糖摄取能力下降, 因此脂代谢一直是病理研究的重点。BCAAs 与脂肪酸之间协同作用调节能量代谢、炎症和干扰胰岛素信号通路是诱发 IR 的机制<sup>[109]</sup>。Zhang 等<sup>[80]</sup> 通过补充 BCAAs 的方式探索了 BCAAs 促进脂肪合成在长期运动改善 IR 中的作用。在该研究中, 肥胖小鼠经过耐力运动训练降低了 BCAAs 水平同时缓解 IR; 然而, 以饮水方式回补 BCAAs 后, 由运动带来的全身葡萄糖耐量和胰岛素敏感性以及皮下白色脂肪组织胰岛素信号通路的改善效果均被削弱, 同时检测到白色脂肪中脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN) 基因表达上调, 表明白色脂肪生成可能与 BCAAs 介导运动训练激活胰岛素信号通路有关<sup>[80]</sup>。上述作用并未在健康小鼠中观察到, 反映出运动训练调控 BCAAs 在代谢异常的病理条件下可能发挥特别的作用<sup>[80]</sup>。

### 4.2 减轻骨骼肌脂质沉积

有观点认为, 机体 BCAAs 分解代谢向骨骼肌重新分配是 BCAAs 水平升高导致 IR 的潜在驱动因素。已经明确的是, 肝脏和脂肪等组织中 BCAAs 分解氧化能力在 IR 等代谢异常状态下降低。过量的 BCAAs 可能被迫“溢出”进入骨骼肌, 加重骨骼肌的代谢负担<sup>[8, 109]</sup>。骨骼肌内 BCAAs 氧化任务过载, 干扰了脂肪酸的完全氧化, 导致以酰基 CoA 为主的不完全氧化产物生成增多, 诱发线粒体应激和胰岛素作用受损<sup>[110]</sup>。进一步研究发现, 在骨骼肌中, 酰基产物通过与甘氨酸结合形成酰基甘氨酸加合物的方式被运输至细胞外, BCAAs 水平升高会导致甘氨酸水平下降, 因此骨骼肌中过量的

表2 长期运动对BCAAs水平的影响

物种	第一作者	研究对象	设计	干预方案	采集部位	指标结局
人类	Wu (2022) <sup>[72]</sup>	32名健康男性	组内	8周耐力游泳训练(5天/周, 90 min/天)	血浆	BCAAs↑
	Sayda (2020) <sup>[73]</sup>	32名健康者(男女各半)	组内	20周渐进抗阻训练(3天/周, 60 min/天, 40%~70% 1RM)	血浆	BCAAs↑ (Leu↑, Ile↑, Val↑)
	Kiiskilä (2022) <sup>[74]</sup>	633名健康男性	组内	6~12个月服役(耐力联合抗阻训练)	血浆	BCAAs↑ (Leu↑, Ile↑, Val↑)
	Gawedzka (2020) <sup>[46]</sup>	10名健康男性	组内	5周耐力训练(4天/周, 40 min/天)	血清	BCAAs-(Leu-, Ile-, Val-)
	Pataky (2022) <sup>[75]</sup>	10名参加HIIT, 18名参加抗阻训练(未提供基本信息)	组内	3个月HIIT或抗阻训练	骨骼肌	HIIT: BCAAs↑ (Leu↑, Ile↑, Val↑); 抗阻训练: 没有影响
	Lamiquiz-Monco (2020) <sup>[76]</sup>	266名糖尿病高风险人群	组内	2年生活方式干预(FeeI4Diabetes项目)	血浆	BCAAs↓
	Liu (2020) <sup>[27]</sup>	20名糖尿病前期男性(根据运动干预后血糖是否降低分为改善组和未改善组)	组间	12周高强度耐力联合抗阻训练	血浆	改善组: BCAAs↓ (Leu↓, Ile↓, Val↓); 未改善组: BCAAs-(Leu↓, Ile-, Val-)
	Quiroga (2020) <sup>[77]</sup>	39名肥胖儿童	组内	12周耐力联合抗阻训练	肠道 肠道	改善组: BCAAs↓; 未改善组: BCAAs- Leu↓, Ile↓, Val-
	Glynn (2015) <sup>[81]</sup>	13名IR者(男6女7)	组内	6个月耐力联合抗阻训练(3~4天/周; 自行车运动: 65%~80% VO <sub>2peak</sub> ; 抗阻运动: 8个动作)	血浆	BCAAs-(Leu-, Ile-, Val-)
	Vanweert (2021) <sup>[82]</sup>	7名T2DM患者, 7名NAFLD患者, 7名BMI匹配的健康者; 男性	组内	12周耐力联合抗阻训练(自行车运动: 2天/周, 30 min/天, 70%最大功率; 抗阻运动: 1天/周, 10次×3组, 60% MVC, 8个动作)	骨骼肌 血浆	BCAAs-(Leu-, Ile-, Val-) 3类人群: BCAAs-
	Lee (2021) <sup>[53]</sup>	13名血糖异常的超重或肥胖男性	组内	12周耐力联合抗阻训练(自行车运动: 2天/周; 抗阻运动: 2天/周; 1 h/天)	血浆	BCAAs-(Leu-, Ile-, Val-)
	Cosentino (2021) <sup>[84]</sup>	15名肥胖青少年, 6名健康青少年	组内	3个月基于身体活动的生活方式干预	血浆	2类人群: BCAAs-(Leu-, Ile-, Val-)
	Short (2019) <sup>[85]</sup>	42名肥胖青少年(男22女20)	组内	16周耐力训练或抗阻训练(3天/周)	血浆	BCAAs-(Leu-, Ile-, Val-)

表2 长期运动对BCAAs水平的影响(续表)

物种	第一作者	研究对象	设计	干预方案	采集部位	指标结局
啮齿动物	Wu (2022) <sup>[72]</sup>	健康C57BL/6J雄性小鼠	组间	8周耐力游泳训练(5天/周, 90 min/天)	血清	BCAAs↑
	Xiao (2015) <sup>[87]</sup>	健康Wistar雄性大鼠	组间	4周高强度耐力跑台训练(5天/周, 36 m/min, 60 min/天)	骨骼肌、肝、心	3个组织: BCAAs↓
	Zhang (2022) <sup>[80]</sup>	健康C57BL/6J雄性小鼠	组间	12周耐力跑台训练(6天/周, 40 min/天, 12~16 m/min)	血清	BCAAs↓
	Marchionti (2014) <sup>[78]</sup>	T2DM db/db雄性小鼠	组间	4周自由转轮运动	血浆	BCAAs↓
	Adegoke (2015) <sup>[79]</sup>	肥胖糖尿病前期ZDF雄性大鼠	组间	12周耐力游泳训练(5天/周, 1 h/天)	血浆	BCAAs↓ (Leu↓, Ile↓, Val↓)
	Zhang (2022) <sup>[80]</sup>	高脂饮食诱导肥胖的C57BL/6J雄性小鼠	组间	12周耐力跑台训练(EX, 6天/周, 40 min/天, 12~16 m/min), BCAAs饮水补充(BCAAs), CON对照不干预	血清	EX vs. CON: BCAAs↓ (Val↓, Ile↓, Ile+Leu↓)
					白色脂肪	EX vs. CON: BCAAs- (Leu-, Ile-, Val-) EX+BCAAs vs. CON+BCAAs: BCAAs↓ (Leu↓, Ile↓, Val↓)

注: “HIIT”, 高强度间歇运动; “-”, 不变; “↑”, 升高; “↓”, 降低。

BCAAs 阻碍了酰基 CoA 向外转运<sup>[110]</sup>。降低 BCAAs 水平可减少酰基 CoA 积累, 增强骨骼肌胰岛素敏感性<sup>[110]</sup>。Glynn 等<sup>[81]</sup>报道了运动训练可以提高超重 IR 患者骨骼肌 BCAAs 分解代谢通量, 增强线粒体氧化能力, 提高甘氨酸水平, 从而促进酰基产物的转运以减少其积累, 改善胰岛素敏感性。总之, 运动训练可能通过促进骨骼肌 BCAAs 分解代谢, 进而减少骨骼肌脂质沉积, 改善 IR。

### 4.3 调控肠道微生物功能

IR 相关肥胖、糖尿病等疾病的发生发展往往伴随着肠道菌群功能紊乱。肠道 BCAAs 分解和合成代谢的失调已被证实可诱发葡萄糖不耐受和 IR<sup>[26]</sup>。将来自肥胖和健康人群的粪便菌群分别移植到健康小鼠体内后发现, 接受肥胖菌群的小鼠肠道内 BCAAs 和相关代谢物生成以及循环 BCAAs 水平均明显高于接受健康菌群的小鼠<sup>[25-26]</sup>, 说明肠道菌群 BCAAs 代谢是影响机体 BCAAs 水平的重要因素。前文提到, 通过运动改善了葡萄糖耐量和胰岛素敏感性的糖尿病前期患者, 其肠道内普雷沃氏菌复制率下降, BCAAs 合成酶活性受到抑制的同时分解代谢通量增加, 有效降低了肠道和循环 BCAAs 水平; 将来自上述患者的粪便菌群移植到高脂饮食小鼠体内, 发现小鼠也表现出循环 BCAAs 水平下降和葡萄糖稳态恢复的运动效益; 然而接着对这些小鼠补充 BCAAs 后, 以上运动效益发生一定程度的消退, 表明肠道 BCAAs 代谢介导了运动训练对葡萄糖耐量和胰岛素敏感性的改善<sup>[27]</sup>。肠道菌群代谢产物短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 水平升高与葡萄糖代谢能力增强密切相关<sup>[111]</sup>, 而 BCAAs 可在肠道中代谢生成支链 SCFAs, 且运动训练能够提高肠道支链 SCFAs 水平<sup>[27]</sup>, 因此运动训练可能通过肠道 BCAAs 代谢重塑来促进支链 SCFAs 生成, 进而改善 IR。

### 4.4 减少有害代谢产物积累、促进有利代谢产物生成

运动训练可增强不同组织 BCAAs 分解氧化能力, 减少有害中间产物积累, 促进有利中间产物生成。BCKAs、酰基肉碱、3-羟基异丁酸 (3-hydroxyisobutyrate, 3-HIB) 过量已被证实会促进脂肪酸摄取或脂质积累, 导致不完全氧化产物增多, 进而破坏线粒体功能, 抑制 TCA 活性, 损害组织胰岛素信号通路<sup>[112]</sup>。运动训练有利于减轻 BCKAs 和酰基肉碱等有害代谢产物堆积, 从而降低其不利影响<sup>[43, 112]</sup>。3-HIB 是缬氨酸分解代谢过程中的中间产物, 少量

研究报道了急性运动后机体 3-HIB 生成会暂时性升高, 但长期运动的影响还不明确。 $\beta$ -氨基异丁酸 ( $\beta$ -aminoisobutyric acid, BAIBA) 也是缬氨酸分解代谢的中间产物, 是少有的被确定有利的 BCAAs 分解代谢产物。研究表明, 无论是急性运动<sup>[71]</sup>还是长期运动<sup>[113]</sup>都能够增强人类和啮齿动物的缬氨酸分解代谢过程, 从而促进 BAIBA 生成。BAIBA 可能通过激活 AMPK 或过氧化物酶增殖激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 来促进白色脂肪褐变和提高产热, 增强肝脏脂肪酸氧化, 以及减轻骨骼肌炎症反应和氧化应激等, 从多种途径改善胰岛素敏感性和葡萄糖摄取<sup>[113-114]</sup>。

综上所述, 运动调控 BCAAs 可以通过多种途径来改善组织的代谢功能, 进而改善 IR。在脂肪组织中, 运动训练通过降低 BCAAs 水平来调控脂肪合成和分解, 促进脂代谢向有利方向发展。在骨骼肌中, 运动训练通过提高 BCAAs 分解氧化能力, 减轻脂质沉积。肝脏是 BCAAs 限速步骤的主要部位, 运动训练有利于提高这一步骤的速率。有研究发现, 在高脂等代谢异常情况下肝脏 BCKDK/PP2Cm 比值升高会诱导脂肪从头合成调节因子 ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP citrate lyase, ACL) 的磷酸化和活化, 促进脂肪合成增加和脂肪变性<sup>[42]</sup>。运动训练可能上调肝脏 PP2Cm 的表达<sup>[72]</sup>, 提示其可能以此来减缓肝脏脂肪合成, 但这一直接作用需要更多证据的支持。肠道对机体 BCAAs 水平具有重要的调节作用, 而运动训练可促进肠道 BCAAs 代谢重塑, 增加有益产物支链 SCFAs 生成, 进而提高葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。除了以上作用机制, BCKAs、酰基肉碱和 BAIBA 作为 BCAAs 分解代谢中间产物, 可在运动改善 IR 的过程中直接或间接发挥信号分子作用。

单一 BCAAs 在运动改善 IR 中的具体作用仍不明确。虽然在单独亮氨酸<sup>[115]</sup>、异亮氨酸<sup>[116-117]</sup>或缬氨酸<sup>[117]</sup>限制研究中观察到脂肪分解增加和  $\beta$ -氧化过程相关基因表达上调, 产脂基因表达下调和脂肪酸合成酶活性下降, 以及葡萄糖耐量和胰岛素敏感性得到改善等, 但是鉴于这三种氨基酸各自参与不同的信号转导途径并生成功能特异的中间产物, 它们引起上述代谢益处的机制可能是不同的。因此, 单一 BCAAs 在运动改善 IR 中的确切机制目前尚未被充分阐明。相对而言, BAIBA 的功能比较明确, 是目前已知的缬氨酸在运动改善 IR 中的独特作用。

### 5 总结和展望

BCAAs 与 IR 之间存在显著关联, 高水平 BCAAs 不仅是 IR 的标志物, 也可能是导致 IR 的潜在因素。BCAAs 分解代谢能力下降是 BCAAs 水平升高的主要原因。提高 BCAAs 分解代谢能力, 降低 BCAAs 水平, 恢复 BCAAs 稳态, 是改善 IR 的重要途径。急性运动和长期运动可能通过不同的分子机制来提高机体组织 BCAAs 分解代谢能力, 从而减少 BCAAs 堆积, 促进 BCAAs 稳态恢复; 然后, 可能通过调控白色脂肪和骨骼肌的脂代谢、肠道菌群功能以及自身分解代谢等方式提高胰岛素敏感性, 从而改善 IR (图 2)。

虽然现有文献初步揭示了运动对 IR 状态下 BCAAs 的调控作用以及运动通过 BCAAs 来改善 IR 的相关机制, 但是关于运动、BCAAs 和 IR 三者的相互作用, 直接证据仍不充分。本文提及的急性运动调控 BCAAs 是否对暂时改善 IR 起作用尚不明确, 关于长期运动调控 BCAAs 分解代谢的可能分

子机制也仅有间接证据的部分支持, 缺少直接证据。此外, 运动和 BCAAs 都与 mTOR 和 AMPK 信号通路、炎症反应、细胞凋亡以及糖脂代谢等生理过程有所关联, 但目前还未有研究表明运动是否能够通过 BCAAs 来影响上述生理过程进而改善 IR。鉴于“运动-BCAAs-IR”这一研究领域具有巨大的潜在应用价值, 亟需更深入的研究以揭示其复杂机制。

未来的研究需要进一步阐明以下几个问题: (1) 不同运动方式、运动强度、持续时间的运动干预调控 IR 状态下 BCAAs 稳态的作用机制; (2) BCAAs 在运动改善 IR 中的具体生物学机制, 以及 BCAAs 分解代谢在不同组织器官之间的相互影响; (3) 亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸及其分解代谢产物在运动改善 IR 中的特异性作用。这些研究将有利于从氨基酸营养角度加深对运动防控代谢性疾病的认识, 并为 BCAAs 在代谢异常人群日常生活和运动锻炼中的实际应用提供新的理论参考依据。

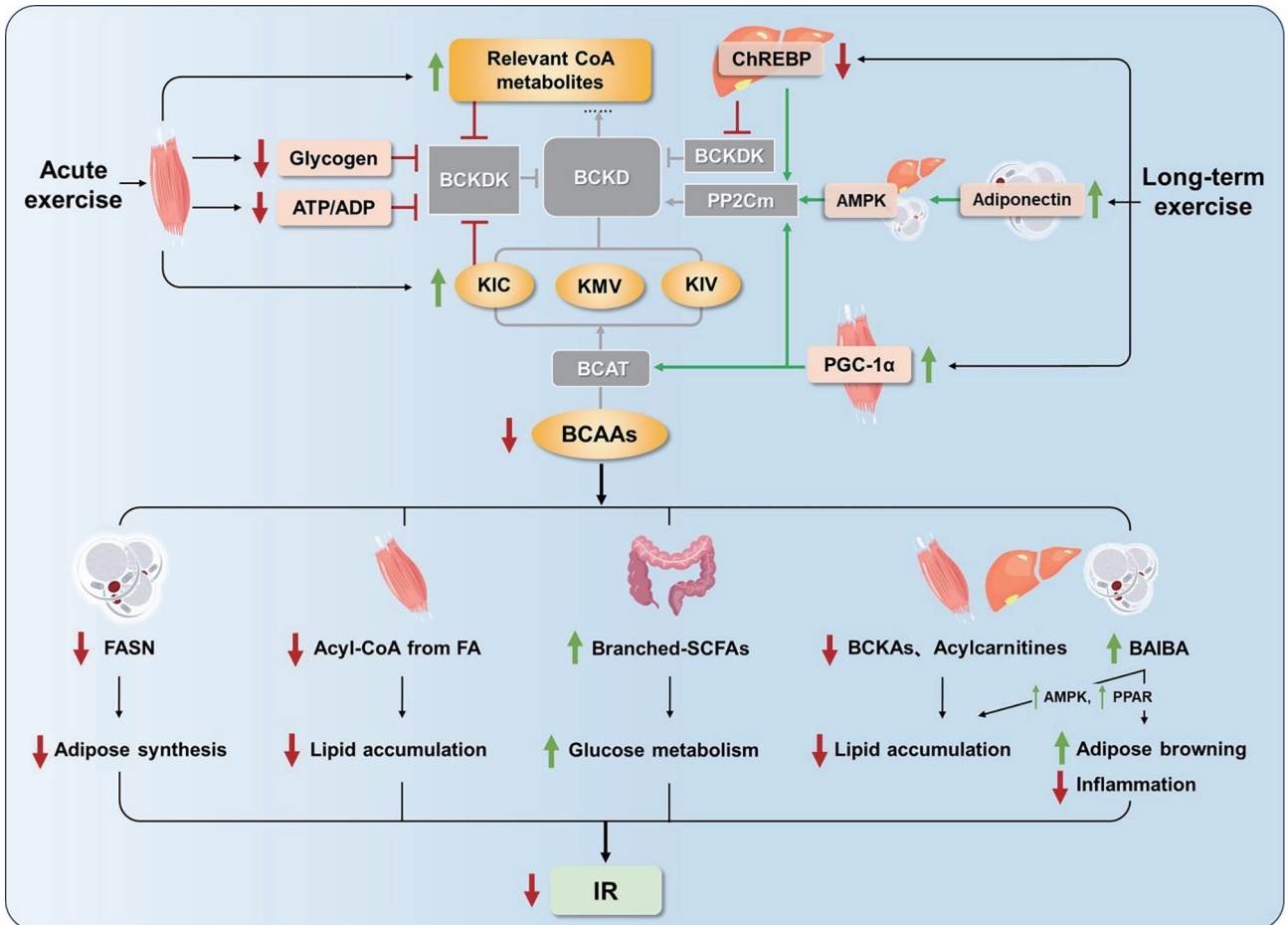


图2 运动调控BCAAs改善IR的可能分子机制

## [参 考 文 献]

- [1] Vichaiwong K, Purohit S, An D, et al. Contraction regulates site-specific phosphorylation of TBC1D1 in skeletal muscle. *Biochem J*, 2010, 431: 311-20
- [2] Bird S, Hawley J. Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2016, 2: e000143
- [3] Sun H, Wang Y. A new branch connecting thermogenesis and diabetes. *Nat Metab*, 2019, 1: 845-6
- [4] Zhou M, Shao J, Wu C, et al. Targeting BCAA catabolism to treat obesity-associated insulin resistance. *Diabetes*, 2019, 68: 1730-46
- [5] Yariibeygi H, Atkin SL, Simental-Mendía LE, et al. Molecular mechanisms by which aerobic exercise induces insulin sensitivity. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 12385-92
- [6] Fujii H, Shimomura Y, Murakami T, et al. Branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase content in rat skeletal muscle is decreased by endurance training. *Biochem Mol Biol Int*, 1998, 44: 1211-6
- [7] Shimomura Y, Kitaura Y. Physiological and pathological roles of branched-chain amino acids in the regulation of protein and energy metabolism and neurological functions. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 215-7
- [8] Neinast MD, Jang C, Hui S, et al. Quantitative analysis of the whole-body metabolic fate of branched-chain amino acids. *Cell Metab*, 2019, 29: 417-29.e4
- [9] Felig P, Marliss E, Cahill G. Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity. *New Engl J Med*, 1969, 281: 811-6
- [10] Newgard C, An J, Bain J, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab*, 2009, 9: 311-26
- [11] Würtz P, Mäkinen V, Soininen P, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in 7,098 young adults. *Diabetes*, 2012, 61: 1372-80
- [12] Tai E, Tan M, Stevens R, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*, 2010, 53: 757-67
- [13] Yamada C, Kondo M, Kishimoto N, et al. Association between insulin resistance and plasma amino acid profile in non-diabetic Japanese subjects. *J Diabetes Investig*, 2015, 6: 408-15
- [14] Takashina C, Tsujino I, Watanabe T, et al. Associations among the plasma amino acid profile, obesity, and glucose metabolism in Japanese adults with normal glucose tolerance. *Nutr Metab*, 2016, 13: 5
- [15] Arjmand B, Ebrahimi Fana S, Ghasemi E, et al. Metabolic signatures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22: 212
- [16] McCormack SE, Shaham O, Mccarthy MA, et al. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes*, 2013, 8: 52-61
- [17] Shin A, Fasshauer M, Filatova N, et al. Brain insulin lowers circulating BCAA levels by inducing hepatic BCAA catabolism. *Cell Metab*, 2014, 20: 898-909
- [18] Lackey DE, Lynch CJ, Olson KC, et al. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304: E1175-87
- [19] Pietiläinen KH, Naukkarinen J, Rissanen A, et al. Global transcript profiles of fat in monozygotic twins discordant for BMI: pathways behind acquired obesity. *PLoS Med*, 2008, 5: e51
- [20] Boulet M, Chevrier G, Grenier-Larouche T, et al. Alterations of plasma metabolite profiles related to adipose tissue distribution and cardiometabolic risk. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 309: E736-46
- [21] She P, Van Horn C, Reid T, et al. Obesity-related elevations in plasma leucine are associated with alterations in enzymes involved in branched-chain amino acid metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E1552-63
- [22] Hernández-Alvarez MI, Díaz-Ramos A, Berdasco M, et al. Early-onset and classical forms of type 2 diabetes show impaired expression of genes involved in muscle branched-chain amino acids metabolism. *Sci Rep*, 2017, 7: 13850
- [23] Lian K, Du C, Liu Y, et al. Impaired adiponectin signaling contributes to disturbed catabolism of branched-chain amino acids in diabetic mice. *Diabetes*, 2014, 64: 49-59
- [24] Herman MA, She P, Peroni OD, et al. Adipose tissue branched chain amino acid (BCAA) metabolism modulates circulating BCAA levels. *J Biol Chem*, 2010, 285: 11348-56
- [25] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 2013, 341: 1241214
- [26] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 2016, 535: 376-81
- [27] Liu Y, Wang Y, Ni Y, et al. Gut microbiome fermentation determines the efficacy of exercise for diabetes prevention. *Cell Metab*, 2020, 31: 77-91.e5
- [28] Shao D, Villet O, Zhang Z, et al. Glucose promotes cell growth by suppressing branched-chain amino acid degradation. *Nat Commun*, 2018, 9: 2935
- [29] Mahendran Y, Jonsson A, Have CT, et al. Genetic evidence of a causal effect of insulin resistance on branched-chain amino acid levels. *Diabetologia*, 2017, 60: 873-8
- [30] Lotta LA, Scott RA, Sharp SJ, et al. Genetic predisposition to an impaired metabolism of the branched-chain amino acids and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation analysis. *PLoS Med*, 2016, 13: e1002179
- [31] Tremblay F, Krebs M, Dombrowski L, et al. Overactivation of S6 kinase 1 as a cause of human insulin resistance during increased amino acid availability. *Diabetes*, 2005, 54: 2674-84
- [32] Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, et al. Branched-chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288: G1292-300
- [33] Zhang L, Li F, Guo Q, et al. Leucine supplementation: a

- novel strategy for modulating lipid metabolism and energy homeostasis. *Nutrients*, 2020, 12: 1299
- [34] Zhang Y, Guo K, Leblanc RE, et al. Increasing dietary leucine intake reduces diet-induced obesity and improves glucose and cholesterol metabolism in mice via multimechanisms. *Diabetes*, 2007, 56: 1647-54
- [35] Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, et al. Isoleucine, a blood glucose-lowering amino acid, increases glucose uptake in rat skeletal muscle in the absence of increases in AMP-activated protein kinase activity. *J Nutr*, 2005, 135: 2103-8
- [36] Doi M, Yamaoka I, Nakayama M, et al. Hypoglycemic effect of isoleucine involves increased muscle glucose uptake and whole body glucose oxidation and decreased hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292: E1683-93
- [37] She P, Reid TM, Bronson SK, et al. Disruption of BCATm in mice leads to increased energy expenditure associated with the activation of a futile protein turnover cycle. *Cell Metab*, 2007, 6: 181-94
- [38] Ma QX, Zhu WY, Lu XC, et al. BCAA-BCKA axis regulates WAT browning through acetylation of PRDM16. *Nat Metab*, 2022, 4: 106-22
- [39] 赵会寿, 廉坤, 闫凤, 等. 支链氨基酸促进高脂诱导的小鼠肝脏胰岛素抵抗. *心脏杂志*, 2016, 28: 629-33
- [40] Vanweert F, Neinst M, Tapia E, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial for pharmacological activation of BCAA catabolism in patients with type 2 diabetes. *Nat Commun*, 2022, 13: 3508
- [41] Zhao X, Zhang X, Pei J, et al. Targeting BCAA metabolism to potentiate metformin's therapeutic efficacy in the treatment of diabetes in mice. *Diabetologia*, 2023, 66: 2139-53
- [42] White PJ, Mcgarrah RW, Grimsrud PA, et al. The BCKDH kinase and phosphatase integrate BCAA and lipid metabolism via regulation of ATP-citrate lyase. *Cell Metab*, 2018, 27: 1281-93.e7
- [43] Shou J, Chen P, Xiao W. The effects of BCAAs on insulin resistance in athletes. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2019, 65: 383-9
- [44] Blomstrand E, Celsing F, Newsholme EA. Changes in plasma concentrations of aromatic and branched-chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. *Acta Physiol Scand*, 1988, 133: 115-21
- [45] Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, et al. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307: E539-52
- [46] Gawedzka A, Grandys M, Duda K, et al. Plasma BCAA concentrations during exercise of varied intensities in young healthy men—the impact of endurance training. *Peer J*, 2020, 8: E10491
- [47] Contrepolis K, Wu S, Moneghetti K, et al. Molecular choreography of acute exercise. *Cell*, 2020, 181: 1112-30. e16
- [48] Gumus Balıkcıoğlu P, Ramaker M, Mason K, et al. Branched-chain amino acid catabolism and cardiopulmonary function following acute maximal exercise testing in adolescents. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 721354
- [49] Shimomura Y, Suzuki T, Saitoh S, et al. Activation of branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex by exercise: effect of high-fat diet intake. *J Appl Physiol*, 1990, 68: 161-5
- [50] Kasperek GJ. Regulation of branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase activity during exercise. *Am J Physiol*, 1989, 256: E186-90
- [51] Qun Z, Xinkai Y, Jing W. Effects of eccentric exercise on branched-chain amino acid profiles in rat serum and skeletal muscle. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2014, 98: 215-22
- [52] Berton R, Conceição MS, Libardi CA, et al. Metabolic time-course response after resistance exercise: a metabolomics approach. *J Sports Sci*, 2017, 35: 1211-8
- [53] Lee S, Gulseth H, Langleite T, et al. Branched-chain amino acid metabolism, insulin sensitivity and liver fat response to exercise training in sedentary dysglycaemic and normoglycaemic men. *Diabetologia*, 2021, 64: 410-23
- [54] Xu M, Nagasaki M, Obayashi M, et al. Mechanism of activation of branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex by exercise. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287: 752-6
- [55] Kasperek G, Dohm G, Snider R. Activation of branched-chain keto acid dehydrogenase by exercise. *Am J Physiol*, 1985, 248: R166-71
- [56] Kasperek GJ, Snider RD. Effect of exercise intensity and starvation on activation of branched-chain keto acid dehydrogenase by exercise. *Am J Physiol*, 1987, 252: E33-7
- [57] Kobayashi R, Shimomura Y, Murakami T, et al. Hepatic branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complex in female rats: activation by exercise and starvation. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1999, 45: 303-9
- [58] Wagenmakers A, Brookes J, Coakley J, et al. Exercise-induced activation of the branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase in human muscle. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1989, 59: 159-67
- [59] Frick GP, Tai LR, Blinder L, et al. L-Leucine activates branched chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase in rat adipose tissue. *J Biol Chem*, 1981, 256: 2618-20
- [60] Paxton R, Harris RA. Regulation of branched-chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase kinase. *Arch Biochem Biophys*, 1984, 231: 48-57
- [61] Shimomura Y, Fujii H, Suzuki M, et al. Branched-chain 2-oxo acid dehydrogenase complex activation by tetanic contractions in rat skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1157: 290-6
- [62] Waymack PP, Debuysere MS, Olson MS. Studies on the activation and inactivation of the branched chain  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase in the perfused rat heart. *J Biol Chem*, 1980, 255: 9773-81
- [63] Olson MS. Regulation of the mitochondrial multienzyme complexes in complex metabolic systems. *Ann N Y Acad Sci*, 1989, 573: 218-29
- [64] Rennie MD, Halliday CM, Davies RT, et al. Metabolism

- and clinical implications of branched chain amino and keto acids[M]. New York: Elsevier, 1982
- [65] Wagenmakers AJ, Coakley JH, Edwards RH. Metabolism of branched-chain amino acids and ammonia during exercise: clues from McArdle's disease. *Int J Sports Med*, 1990, 11 Suppl 2: S101-13
- [66] Wagenmakers AJ, Beckers EJ, Brouns F, et al. Carbohydrate supplementation, glycogen depletion, and amino acid metabolism during exercise. *Am J Physiol*, 1991, 260: E883-90
- [67] Jackman ML, Gibala MJ, Hultman E, et al. Nutritional status affects branched-chain oxoacid dehydrogenase activity during exercise in humans. *Am J Physiol*, 1997, 272: E233-8
- [68] Parker PJ, Randle PJ. Active and inactive forms of branched-chain 2-oxoacid dehydrogenase complex in rat heart and skeletal muscle. *FEBS Lett*, 1980, 112: 186-90
- [69] Spydevold O, Hokland B. Oxidation of branched-chain amino acids in skeletal muscle and liver of rat. Effects of octanoate and energy state. *Biochim Biophys Acta*, 1981, 676: 279-88
- [70] Rush JW, Maclean DA, Hultman E, et al. Exercise causes branched-chain oxoacid dehydrogenase dephosphorylation but not AMP deaminase binding. *J Appl Physiol* (1985), 1995, 78: 2193-200
- [71] Sato S, Dyar KA, Treebak JT, et al. Atlas of exercise metabolism reveals time-dependent signatures of metabolic homeostasis. *Cell Metab*, 2022, 34: 329-45.e8
- [72] Wu G, Guo Y, Li M, et al. Exercise enhances branched-chain amino acid catabolism and decreases cardiac vulnerability to myocardial ischemic injury. *Cells*, 2022, 11: 1706
- [73] Sayda M, Phillips B, Williams J, et al. Associations between plasma branched chain amino acids and health biomarkers in response to resistance exercise training across age. *Nutrients*, 2020, 12: 3029
- [74] Kiiskilä JM, Hassinen IE, Kettunen J, et al. Association between mitochondrial DNA haplogroups J and K, serum branched-chain amino acids and lowered capability for endurance exercise. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 2022, 14: 95
- [75] Pataky WM, Kumar PA, Matthew RM, et al. 246-OR: role of skeletal muscle branched-chain amino acid metabolism in exercise training-induced insulin sensitivity. *Diabetes*, 2022, 71: 246-OR
- [76] Lamiquiz-Moneo I, Bea AM, Palacios-Pérez C, et al. Effect of lifestyle intervention in the concentration of adipokines and branched chain amino acids in subjects with high risk of developing type 2 diabetes: Feel4Diabetes study. *Cells*, 2020, 9: 693
- [77] Quiroga R, Nistal E, Estébanez B, et al. Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Exp Mol Med*, 2020, 52: 1048-61
- [78] Marchianti AC, Arimura E, Ushikai M, et al. Voluntary exercise under a food restriction condition decreases blood branched-chain amino acid levels, in addition to improvement of glucose and lipid metabolism, in db mice, animal model of type 2 diabetes. *Environ Health Prev Med*, 2014, 19: 339-47
- [79] Adegoke OA, Bates HE, Kiraly MA, et al. Exercise in ZDF rats does not attenuate weight gain, but prevents hyperglycemia concurrent with modulation of amino acid metabolism and AKT/mTOR activation in skeletal muscle. *Eur J Nutr*, 2015, 54: 751-9
- [80] Zhang H, Xiang L, Huo M, et al. Branched-chain amino acid supplementation impairs insulin sensitivity and promotes lipogenesis during exercise in diet-induced obese mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2022, 30: 1205-18
- [81] Glynn E, Piner L, Huffman K, et al. Impact of combined resistance and aerobic exercise training on branched-chain amino acid turnover, glycine metabolism and insulin sensitivity in overweight humans. *Diabetologia*, 2015, 58: 2324-35
- [82] Vanweert F, Boone SC, Brouwers B, et al. The effect of physical activity level and exercise training on the association between plasma branched-chain amino acids and intrahepatic lipid content in participants with obesity. *Int J Obes*, 2021, 45: 1510-20
- [83] Xu M, Kitaura Y, Ishikawa T, et al. Endurance performance and energy metabolism during exercise in mice with a muscle-specific defect in the control of branched-chain amino acid catabolism. *PLoS One*, 2017, 12: e0180989
- [84] Cosentino R, Churilla J, Josephson S, et al. Branched-chain amino acids and relationship with inflammation in youth with obesity: a randomized controlled intervention study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106: 3129-39
- [85] Short KR, Chadwick JQ, Teague AM, et al. Effect of obesity and exercise training on plasma amino acids and amino metabolites in American Indian adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104: 3249-61
- [86] James HA, O'Neill BT, Nair KS. Insulin regulation of proteostasis and clinical implications. *Cell Metab*, 2017, 26: 310-23
- [87] Xiao W, Chen P, Liu X, et al. The impaired function of macrophages induced by strenuous exercise could not be ameliorated by BCAA supplementation. *Nutrients*, 2015, 7: 8645-56
- [88] Leskinen T, Rinnankoski-Tuikka R, Rintala M, et al. Differences in muscle and adipose tissue gene expression and cardio-metabolic risk factors in the members of physical activity discordant twin pairs. *PLoS One*, 2010, 5: e12609
- [89] Kujala UM, Mäkinen VP, Heinonen I, et al. Long-term leisure-time physical activity and serum metabolome. *Circulation*, 2013, 127: 340-8
- [90] Hinkle J, Rivera C, Vaughan R. AICAR stimulates mitochondrial biogenesis and BCAA catabolic enzyme expression in C2C12 myotubes. *Biochimie*, 2022, 195: 77-85
- [91] McKenzie S, Phillips SM, Carter SL, et al. Endurance exercise training attenuates leucine oxidation and BCOAD activation during exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278: E580-87



- [92] Hood DA, Terjung RL. Effect of endurance training on leucine metabolism in perfused rat skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1987, 253: E648-56
- [93] Hatazawa Y, Tadaishi M, Nagaike Y, et al. PGC-1 $\alpha$ -mediated branched-chain amino acid metabolism in the skeletal muscle. *PLoS One*, 2014, 9: e91006
- [94] Sugimoto T, Uchitomi R, Hatazawa Y, et al. Metabolomic analysis on blood of transgenic mice overexpressing PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85: 579-86
- [95] Sjögren RJO, Rizo-Roca D, Chibalin AV, et al. Branched-chain amino acid metabolism is regulated by ERR $\alpha$  in primary human myotubes and is further impaired by glucose loading in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2021, 64: 2077-91
- [96] Cartoni R, Léger B, Hock MB, et al. Mitofusins 1/2 and ERR- $\alpha$  expression are increased in human skeletal muscle after physical exercise. *J Physiol*, 2005, 567: 349-58
- [97] Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 8466-71
- [98] 赵军, 徐晓阳, 付强. 运动对胰岛素抵抗骨骼肌AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 轴影响的研究述评. *体育学刊*, 2010, 17: 106-10
- [99] Régnier M, Carbinatti T, Parlati L, et al. The role of ChREBP in carbohydrate sensing and NAFLD development. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19: 336-49
- [100] 刘建红, 黄森, 林文弢, 等. 有氧运动对高糖高脂膳食大鼠肝脏碳水化合物反应元件结合蛋白mRNA表达的影响. *中国运动医学杂志*, 2008, 27: 624-6
- [101] Yasari S, Prud'homme D, Wang D, et al. Exercise training decreases hepatic SCD-1 gene expression and protein content in rats. *Mol Cell Biochem*, 2010, 335: 291-9
- [102] 吴皓, 刘畅, 管又飞, 等. 肝脏ChREBP在有氧运动预防C57BL/6小鼠非酒精性脂肪肝形成中的作用. *中国临床解剖学杂志*, 2014, 32: 446-50
- [103] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1784-92
- [104] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1930-5
- [105] Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, et al. Exercise increases adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 2004, 27: 629-30
- [106] 许冬明, 李显国. 高脂饮食及运动对2型糖尿病大鼠脂联素、瘦素及血糖水平的影响. *中国应用生理学杂志*, 2016, 32: 298-300
- [107] 张珊, 傅力. 不同运动形式对脂联素影响的研究进展. *中国运动医学杂志*, 2016, 35: 972-6+986
- [108] Spaulding H, Yan Z. AMPK and the adaptation to exercise. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 209-27
- [109] Newgard CB. Interplay between lipids and branched-chain amino acids in development of insulin resistance. *Cell Metab*, 2012, 15: 606-14
- [110] White P, Lapworth A, An J, et al. Branched-chain amino acid restriction in Zucker-fatty rats improves muscle insulin sensitivity by enhancing efficiency of fatty acid oxidation and acyl-glycine export. *Mol Metab*, 2016, 5: 538-51
- [111] 刘伊依, 邱俊强. 运动与肠道菌群代谢产物:短链脂肪酸在2型糖尿病中的代谢调控作用. *中国运动医学杂志*, 2023, 42: 818-24
- [112] 张玉寒, 陈雪飞, 张靓. 骨骼肌支链氨基酸代谢小分子与运动. *生理科学进展*, 2021, 52: 139-45
- [113] Roberts L, Boström P, O'sullivan J, et al.  $\beta$ -Aminoisobutyric acid induces browning of white fat and hepatic  $\beta$ -oxidation and is inversely correlated with cardiometabolic risk factors. *Cell Metab*, 2014, 19: 96-108
- [114] Jung TW, Hwang HJ, Hong HC, et al. BAIBA attenuates insulin resistance and inflammation induced by palmitate or a high fat diet via an AMPK-PPAR $\delta$ -dependent pathway in mice. *Diabetologia*, 2015, 58: 2096-105
- [115] Cheng Y, Meng Q, Wang C, et al. Leucine deprivation decreases fat mass by stimulation of lipolysis in white adipose tissue and upregulation of uncoupling protein 1 (UCP1) in brown adipose tissue. *Diabetes*, 2010, 59: 17-25
- [116] Green CL, Trautman ME, Chaiyakul K, et al. Dietary restriction of isoleucine increases healthspan and lifespan of genetically heterogeneous mice. *Cell Metab*, 2023, 35: 1976-95.e6
- [117] Du Y, Meng Q, Zhang Q, et al. Isoleucine or valine deprivation stimulates fat loss via increasing energy expenditure and regulating lipid metabolism in WAT. *Amino Acids*, 2012, 43: 725-34