



运动改善肥胖症瘦素抵抗及其机制研究进展*

彭瑾¹⁾ 杨亚军²⁾ 王晓慧^{1)**}

(1) 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; (2) 兴义民族师范学院体育学院, 兴义 562400)

摘要 大部分肥胖患者体内出现瘦素抵抗, 表现为血清瘦素水平异常升高, 但机体对瘦素不敏感或无反应, 使瘦素抑制食欲、增加能量消耗和降低血糖等功能不能有效发挥. 减轻瘦素抵抗被认为是治疗肥胖及肥胖相关疾病的有效途径. 运动减轻肥胖、改善糖脂代谢和增强胰岛素敏感性的作用与运动降低瘦素水平、改善瘦素抵抗密切相关. 本文在概述瘦素实现生理功能的机制、肥胖症的中枢及外周瘦素抵抗的基础上, 主要综述近年来运动减轻肥胖症瘦素抵抗机制的研究进展, 包括减轻高瘦素血症、改善中枢和外周瘦素抵抗, 以期运动防治肥胖机制的研究提供新视角.

关键词 运动, 肥胖, 瘦素, 中枢瘦素抵抗, 外周瘦素抵抗

中图分类号 R87, Q45

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0432

瘦素 (leptin) 主要由白色脂肪组织分泌, 在降低食欲、减少能量摄入, 以及降低血糖等方面发挥重要作用^[1]. 瘦素基因突变的人类和动物常出现严重的肥胖, 而补充重组瘦素可有效减轻瘦素缺乏个体的肥胖状态^[2]. 因此, 外源性瘦素补充曾被当作一种有效的抗肥胖途径. 然而, 越来越多来自动物和临床实验的结果均发现, 大部分肥胖患者出现了瘦素抵抗 (leptin resistance), 表现为血清瘦素异常升高, 但机体对瘦素不敏感或无反应^[3-4]. 瘦素抵抗是肥胖和糖尿病等诸多代谢性疾病的重要危险因素, 减轻瘦素抵抗对于治疗肥胖及肥胖相关疾病具有重要意义.

运动已被广泛证实对肥胖及肥胖相关疾病有减少脂肪含量 (尤其是内脏脂肪)、增加瘦体重、降低血糖血脂和增强胰岛素敏感性等作用, 但其机制尚未完全阐明. 近年来, 人和动物的研究均表明运动减轻肥胖、改善糖脂代谢、增强胰岛素敏感性的作用与运动降低瘦素水平、减轻瘦素抵抗密切相关^[3, 5]. 本文在概述瘦素发挥生理功能的机制、肥胖症的中枢及外周瘦素抵抗的基础上, 主要综述近年来对运动减轻肥胖症瘦素抵抗作用机制的认识, 包括减轻高瘦素血症、改善中枢和外周瘦素抵抗,

以期阐明运动减轻肥胖、改善糖脂代谢等作用的机制提供新视角——减轻瘦素抵抗、改善瘦素信号.

1 瘦素发挥生理功能的机制

瘦素通过与瘦素受体 (leptin receptor, LepR) 结合发挥生物学功能. 目前已知的 LepR 有 6 种, 分别是 LepRa、LepRb、LepRc、LepRd、LepRe 和 LepRf. 与其他亚型相比, LepRb 有一个较长的胞内段, 具有信号传导功能, 由它介导瘦素的大部分生理功能. 瘦素结合 LepRb 后, 主要调控下丘脑弓状核 (arcuate nucleus, ARC, 调控能量平衡与代谢稳态的重要核团) 上两类代谢调控神经元——刺鼠相关肽 (agouti-related peptide, AgRP) 神经元和阿黑皮素原 (proopiomelanocortin, POMC) 神经元, 通过激活 POMC 神经元、抑制 AgRP 神经元, 启动多种细胞信号转导通路, 从而实现瘦素调

* 国家自然科学基金 (31872801) 和贵州省教育厅青年科技人才成长项目 (黔教合 KY 字 [2018] 416) 资助.

** 通讯联系人.

Tel: 021-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

收稿日期: 2020-12-08, 接受日期: 2021-03-01

控机体能量平衡和代谢稳态的功能,包括抑制食欲、增加能量消耗、降低血糖、减少脂肪合成和储存,以及降低体重等.此外,近年来的研究发现,瘦素可激活位于下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamus, VMH)上表达LepR的类固醇生成因子1(steroidogenic factor 1, SF-1)神经元, SF-1神经元激活后通过兴奋交感神经增强瘦素的生热作用,从而抵抗高脂饮食诱导的肥胖^[6-7].

LepR本身不具备酪氨酸激酶活性,但具有完整胞内段的LepRb可通过偶联和激活酪氨酸激酶2(Janus family tyrosine kinases2, JAK2)实现信号转导.磷酸化激活的JAK2使LepRb上的3个关键酪氨酸(tyrosine, Tyr)位点Tyr985、Tyr1077和Tyr1138发生磷酸化,每个酪氨酸磷酸化位点能够招募一组下游信号分子来激活多条细胞内瘦素信号.其中Tyr1138-信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路介导大部分的瘦素功能,包括抑制食欲、维持能量平衡和调节神经内分泌作用等. STAT3是反映瘦素敏感性的重要指标,其磷酸化和表达水平增加有利于提高瘦素的敏感性^[8]. pSTAT3通过结合*agrp*和*pomc*启动子,抑制AgRP神经元表达、刺激POMC神经元表达.炎症因子白介素6(interleukin-6, IL-6)也可作用于下丘脑(大部分ARC神经元表达IL-6受体),从而发挥调控食欲和能量消耗等作用^[9].研究发现,单次脑室注射IL-6能促进和增强肥胖小鼠下丘脑的STAT3磷酸化,并引起摄食量减少^[10].此外,瘦素在外周代谢器官如骨骼肌、肝、脂肪和胰岛等激活的信号通路与其在中枢的信号通路基本相同,主要也是激活Tyr1138-STAT3通路.

STAT3的靶基因——细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)是瘦素信号通路上的重要的负调节因子. SOCS3通过与LepRb上的酪氨酸位点Tyr985特异性结合及抑制JAK2活性两个途径,阻碍LepR信号转导.另外,蛋白质酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)也是典型的LepR信号通路负调节因子,能直接介导JAK2去磷酸化,从而抑制瘦素信号的转导,造成瘦素抵抗. SOCS3和PTP1B在LepR信号转导中发挥重要负性调节作用,降低二者的表达对提高中枢和外周的瘦素敏感性具有重要意义,被认为是治疗瘦素抵抗的有效方法^[8].

2 运动减轻肥胖症的高瘦素血症、改善中枢和外周瘦素抵抗

2.1 肥胖症的中枢和外周瘦素抵抗

上述的下丘脑调控代谢神经元(如AgRP和POMC神经元)及瘦素信号转导相关蛋白(STAT3、SOCS3和PTP1B)的异常,被认为是中枢瘦素抵抗的主要机制^[1].中枢瘦素抵抗是指导致瘦素抵抗的直接原因在中枢神经系统.此外,下丘脑中参与瘦素对能量代谢和食物摄取调控的其他蛋白质分子如IL-6的异常,也能引起中枢瘦素抵抗.新近研究发现,高瘦素血症也可导致中枢瘦素抵抗,且是引起中枢瘦素抵抗的必要因素^[11].这可能是由于瘦素浓度过高使LepRa(瘦素转运入中枢所必需)饱和,导致血液中瘦素血脑屏障转运障碍、中枢瘦素含量显著降低(肥胖患者脑脊液的瘦素浓度仅为消瘦者的30%),引起中枢瘦素抵抗^[12].

近年来的研究发现,导致瘦素抵抗的直接原因不仅在中枢系统,还可在外周代谢组织或器官如骨骼肌、脂肪、肝脏及胰岛等,被称为外周性瘦素抵抗.例如,肥胖患者的骨骼肌也发生瘦素抵抗,表现为瘦素信号通路负调节因子水平显著升高,瘦素信号转导发生异常^[13].

2.2 运动减轻肥胖症的高瘦素血症、改善中枢和外周瘦素抵抗

文献已报道多种运动方式能降低肥胖患者的血清瘦素水平、改善瘦素抵抗.例如,12周有氧运动结合抗阻训练能显著降低青少年肥胖女性的体脂率和血清瘦素水平^[5],1年运动训练联合饮食干预能显著降低肥胖儿童的体脂和血清瘦素水平^[14],以及高强度间歇性训练能降低绝经后肥胖女性的脂肪含量和高瘦素血症,并减轻中枢瘦素抵抗^[15].

动物实验也有类似发现.对于肥胖大鼠,除了改善脂代谢相关指标外,有氧运动还降低其血清瘦素水平和下调中枢瘦素信号负反馈调节因子表达^[3],改善中枢瘦素抵抗.对于肥胖小鼠,8周游泳运动能降低其体重和血清瘦素水平^[16],甚至急性运动训练也能减少其摄食量、改善下丘脑瘦素抵抗^[17].此外,抗阻训练也能降低高脂饮食喂养的久坐组大鼠血清瘦素水平,并逆转大鼠比目鱼肌的瘦素抵抗,恢复比目鱼肌对甘油三酯的酯化能力,即减轻外周瘦素抵抗^[18].总之,多种运动方式均可显著减轻肥胖症的高瘦素血症,改善中枢和外周

瘦素抵抗。

3 运动改善肥胖症高瘦素血症和瘦素抵抗的机制

3.1 运动减轻肥胖症高瘦素血症的机制

3.1.1 运动通过减少脂肪含量、改善炎症来减轻高瘦素血症

脂肪含量过多是肥胖患者血清和组织中瘦素水平升高的最主要原因, 且血清瘦素水平与机体脂肪含量呈正相关。运动能促进脂肪分解、减少脂肪含量, 从而缓解脂肪因子失衡, 包括显著降低血清瘦素水平、增加脂联素水平 (脂联素增强瘦素对下丘脑神经元的作用^[17]), 最终积极防治肥胖^[19]。

此外, 肥胖是一种慢性低度系统性炎症, 炎症会刺激脂肪细胞分泌瘦素, 而瘦素又反过来诱导单核和巨噬细胞分泌炎症因子, 加重炎症, 形成恶性循环。肥胖状态下, 瘦素与大部分炎症因子水平均升高。运动抑制促炎因子表达^[20]、增加抗炎因子表达^[21], 并减轻骨骼肌^[22]、脂肪等组织的炎症, 而炎症的减轻可减少脂肪分泌瘦素, 并增强机体对瘦素信号的敏感性。

3.1.2 高瘦素血症的减轻是运动改善瘦素抵抗的机制之一

减轻肥胖症的高瘦素血症能显著改善瘦素抵抗, 这已被 Zhao 等^[11]的研究证实。该研究利用诱导型成年期瘦素基因敲除小鼠模型以及瘦素中和性抗体等方法证实, 部分降低成年期肥胖小鼠血清瘦素水平能明显减轻小鼠肥胖状态、降低体重, 并改善其糖耐量。实验进一步证明, 部分降低的血清瘦素水平能够显著地增强下丘脑 ARC 中 POMC 神经元的表达、下调下丘脑 SOCS3 的表达, 并减少下丘脑炎症因子的水平, 从而恢复中枢瘦素敏感性^[11]。综上所述, 运动后高瘦素血症的减轻有利于瘦素抵抗的改善。

3.2 运动改善肥胖症中枢瘦素抵抗的机制

3.2.1 运动调控下丘脑神经元的活性和增殖

He 等^[23]运用全细胞膜片钳技术记录运动前后小鼠下丘脑 ARC 中 POMC 和 AgRP 神经元的电生理变化, 发现运动可降低 AgRP 神经元自发性兴奋性突触后电流 (spontaneous excitatory synaptic currents, sEPSC) 频率, 增加自发性抑制性突触后电流 (spontaneous inhibitory synaptic currents, sIPSC) 的频率, 使 AgRP 神经元兴奋性降低。相反, 运动增加 POMC 神经元的 sEPSC 频率, 使

POMC 神经元兴奋性增强^[23], 说明运动能够通过增加 POMC 神经元兴奋性和降低 AgRP 神经元兴奋性来改善中枢瘦素抵抗。此外, 运动还可通过促进高脂饮食喂养小鼠 POMC 神经元的增殖, 以及保护其免受高脂诱导的损伤, 来增加 POMC 神经元数量^[24]。

此外, 运动明显地激活了 VMH 中参与能量稳态且表达 LepR 的神经元^[25]。其中, VMH 神经元 SF-1 表达对运动调控代谢是必需的, 因为 VMH 神经元特异性敲除 SF-1 将显著减弱运动引起的肌肉代谢反应^[26]。以上研究表明, 运动可通过激活 VMH 中参与维持机体能量平衡并表达 LepR 的神经元, 实现中枢瘦素抵抗的改善。

3.2.2 运动调控下丘脑瘦素信号转导相关蛋白质的表达

运动能够上调下丘脑 STAT3 表达和活性、下调 SOCS3 和 PTP1B 表达, 进而改善中枢瘦素抵抗。例如, 急性运动促进肥胖小鼠下丘脑 STAT3 磷酸化, 并引起摄食量减少^[10]。长期运动亦可增加中年小鼠下丘脑 STAT3 磷酸化水平, 刺激厌食和生热信号, 增加能量消耗^[27]。此外, 游泳运动降低肥胖大鼠瘦素抵抗程度, 抑制下丘脑瘦素信号通路中 PTP1B 和 SOCS3 的表达^[3]。

值得一提的是, 运动不仅逆转肥胖大鼠的瘦素抵抗 (增加下丘脑 JAK2、STAT3 的磷酸化水平等), 还能恢复肥胖大鼠下丘脑胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)、IRS-2 和丝/苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, Akt, 又称蛋白激酶 B) 的磷酸化, 即运动改善下丘脑胰岛素信号, 这有利于维持葡萄糖稳态和减重^[9]。

3.2.3 运动调控下丘脑 IL-6 表达

肥胖大鼠下丘脑 IL-6 水平略有升高, 但运动后下丘脑 IL-6 水平显著增加至 64% 左右^[9]。研究发现, 运动在下丘脑代谢活动的调控依赖 IL-6 的参与, 且 IL-6 对于运动恢复下丘脑胰岛素和瘦素信号非常重要, 阻断下丘脑 IL-6 的表达, 则减弱运动在减少食物摄入以及增加瘦素和胰岛素敏感性等方面的作用^[9]。进一步研究发现, 运动后升高的下丘脑 IL-6 能够通过增加下丘脑 STAT3 磷酸化和 Akt 磷酸化来抑制肥胖大鼠摄食量增加, 并减轻大鼠肥胖程度^[9]。

糖蛋白 130 是 IL-6 信号通路上的重要信号转导蛋白。对糖蛋白 130 脂肪特异性敲除小鼠 (adipocyte-specific glycoprotein 130 knockout mice, gp130^{Aadipo})

的研究发现,运动上调了对照组小鼠下丘脑JAK2、STAT3和Akt的磷酸化和蛋白质水平,增强了下丘脑瘦素和胰岛素信号,但对gp130^{Adipo}小鼠组则无此作用^[28],表明运动改善中枢瘦素抵抗的机制至少部分与IL-6通路有关。

3.3 运动改善肥胖症外周瘦素抵抗的机制

3.3.1 运动增加肌肉质量和棕色脂肪组织

肥胖患者体重成分通常发生变化,不仅表现为脂肪含量的增加,其骨骼肌肌肉质量也会发生明显地减少^[29]。因此,外周瘦素抵抗的发生机制不仅与脂肪含量增多和炎症反应有关,还与肌肉质量的下降有密切联系。这一观点得到了证实,研究报告,卧床休息一周后,健康受试者股外侧肌比三角肌表现出更高水平的瘦素抵抗,这与卧床所致的股外侧肌肌肉质量的减少密切相关^[30],提示肌肉质量减少可能是外周瘦素抵抗的机制之一。有氧运动不仅减脂、减轻炎症,还能够增加肌肉质量,而肌肉质量增加有利于提高肌肉驱动分解代谢的效率,使肌糖原、甘油三酯、葡萄糖和脂肪酸代谢加快,共同为工作肌肉提供必要的能量燃料^[31],从而改善糖脂代谢、提高肌肉瘦素敏感性。

除白色脂肪外,人和哺乳动物体内还存在棕色脂肪(brown adipose fat, BAT)。棕色脂肪的主要功能是消耗能量和产热,以更好地适应低温环境。棕色脂肪独特的解偶联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)能将脂肪酸氧化磷酸化,释放热能,增加能量消耗,因此BAT也叫产热脂肪。瘦素增强生热作用与棕色脂肪增加有关。瘦素缺乏的ob/ob小鼠常表现出棕色脂肪量明显减少和严重肥胖,这一现象可被外源补充瘦素或运动逆转^[32-33]。运动可直接促进白色脂肪棕色化来改善肥胖症外周瘦素信号^[33],也可激活肥胖小鼠下丘脑胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)的磷酸化和通过增加BAT中UCP1表达来增强瘦素生热作用^[34]。总之,运动通过增加肌肉质量和棕色脂肪含量来改善肥胖症的外周瘦素抵抗。

3.3.2 运动调控骨骼肌、肝脏瘦素信号转导相关蛋白质的表达

高脂饮食导致大鼠骨骼肌出现瘦素抵抗,并增加骨骼肌SOCS3 mRNA水平,而运动训练可逆转骨骼肌瘦素抵抗^[18]。如与饮食干预相比,8周跑台训练联合饮食干预更显著地下调肥胖大鼠骨骼肌SOCS3 mRNA水平^[35],更有利于外周瘦素抵抗的

改善。运动也能有效降低肌肉中瘦素信号负调节因子PTP1B的表达。例如,游泳训练显著抑制了胰岛素抵抗大鼠骨骼肌PTP1B的增加,增强了骨骼肌瘦素敏感性^[36]。而低强度运动也能降低高果糖饮食喂养大鼠的心肌PTP1B水平^[37]。

不仅是骨骼肌,运动同样提高肝脏的瘦素敏感性和胰岛素敏感性。与久坐组小鼠相比,运动组小鼠肝脏SOCS3的表达降低了50%,胰岛素刺激的Akt和糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的磷酸化增加了2倍以上(表明胰岛素敏感性提高)^[38]。因此,运动可通过减少骨骼肌和肝等组织的SOCS3和PTP1B的表达来减轻外周组织瘦素抵抗,实现运动对瘦素信号和胰岛素信号的改善作用。

3.4 不同运动方式和急慢性运动降低瘦素水平、减轻瘦素抵抗效应和机制的比较

如前所述,多项临床试验和动物实验的研究均表明,多种运动方式包括有氧运动、抗阻运动和高强度间歇性训练均可显著减轻肥胖症儿童^[14]、青少年^[5]、成人^[39]和老人^[15],以及肥胖大鼠^[3, 18]和小鼠^[16-17]的高瘦素血症,改善其中枢和外周瘦素抵抗。但比较不同运动方式减轻高瘦素血症、改善瘦素抵抗效应差异的研究报道还很少,值得今后进一步研究,以帮助确定最有效的运动干预措施,从而更有效地治疗肥胖症的瘦素抵抗。对于不同运动方式减轻肥胖症瘦素抵抗的机制,目前的研究显示,有氧运动的作用机制包括上述提到的各种机制:调节下丘脑神经元POMC增殖^[24]、促进下丘脑STAT3表达和抑制下丘脑瘦素信号通路抑制因子PTP1B和SOCS3的表达^[3, 27],从而减轻中枢瘦素抵抗;抑制骨骼肌的PTP1B和SOCS3表达,减轻外周瘦素抵抗^[35-36]。而高强度间歇性训练主要通过刺激POMC神经元活性、抑制AgRP神经元活性来改善中枢瘦素抵抗^[23]。

最近发表的一篇Meta分析综述了急慢性体力活动对超重和肥胖者瘦素水平的影响,显示关于急性运动对肥胖患者血清瘦素水平的影响报道不一致,有降低、也有不改变瘦素水平的报道^[40]。若急性运动降低肥胖患者的瘦素水平,则该作用大多发生在运动后的恢复期、而非运动后即刻,且急性运动降低瘦素水平的作用主要依赖于运动所消耗的能量、而非运动强度,研究发现急性运动消耗3 360 kJ以上能量才能有效降低瘦素水平^[40]。急性运动后的恢复期促进骨骼肌摄取糖,减少脂肪摄取

糖,可降低脂肪合成和分泌瘦素,这是急性运动降低肥胖患者瘦素水平的机制之一^[40].此外,有文献报道急性运动减轻肥胖小鼠的中枢瘦素抵抗、减少其摄食量的机制,与急性运动上调肥胖小鼠下丘脑STAT3磷酸化水平有关^[10],也与急性运动增加血清脂联素和下丘脑参与脂联素信号通路的细胞内衔接蛋白——APPL1(adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain and leucine zipper containing 1)有关(因脂联素及其信号分子促进瘦素在POMC神经元上的作用)^[17].而慢性运动对肥胖症瘦素水平的影响,研究报道较一致,均是降低其水平.慢性运动的多种运动方式(抗阻*v.s.*有氧运动)、运动强度(大、中和小强度)显著降低了不同肥胖受试者(健康*v.s.*合并糖尿病)的血清瘦素水平,且慢性运动所致肥胖者的脂肪含量减少(能降低瘦素的合成和分泌)被认为是慢性运动降低肥胖者高瘦素血症,从而改善瘦素抵抗的重要机制之一^[40].此外,前文所述的改善中枢和外周瘦素抵抗的机制均是慢性运动改善瘦素抵抗的主

要机制.

4 结 语

运动防治肥胖、改善糖脂代谢的作用与运动减轻肥胖症的高瘦素血症、改善中枢和外周瘦素抵抗有关.运动通过减少白色脂肪含量、减轻炎症来缓解高瘦素血症;通过增加肌肉质量和棕色脂肪含量,抑制骨骼肌和肝瘦素信号转导蛋白(PTP1B、SOCS3)表达来减轻外周瘦素抵抗;通过调控下丘脑神经元(AgRP、POMC和SF-1神经元)表达和活性,调节下丘脑瘦素信号转导蛋白(STAT3、SOCS3、PTP1B等)表达,以及增加下丘脑IL-6表达来减轻中枢瘦素抵抗(图1).总之,运动改善肥胖症瘦素抵抗的机制涉及多种因素,未来可从多种途径、多种分子水平系统性地研究运动干预下肥胖症瘦素抵抗的变化机制,以及对比不同运动方式降低肥胖症的瘦素水平和改善瘦素抵抗效应的差异,从而丰富运动减轻肥胖的理论研究内容和提供实践应用指导.

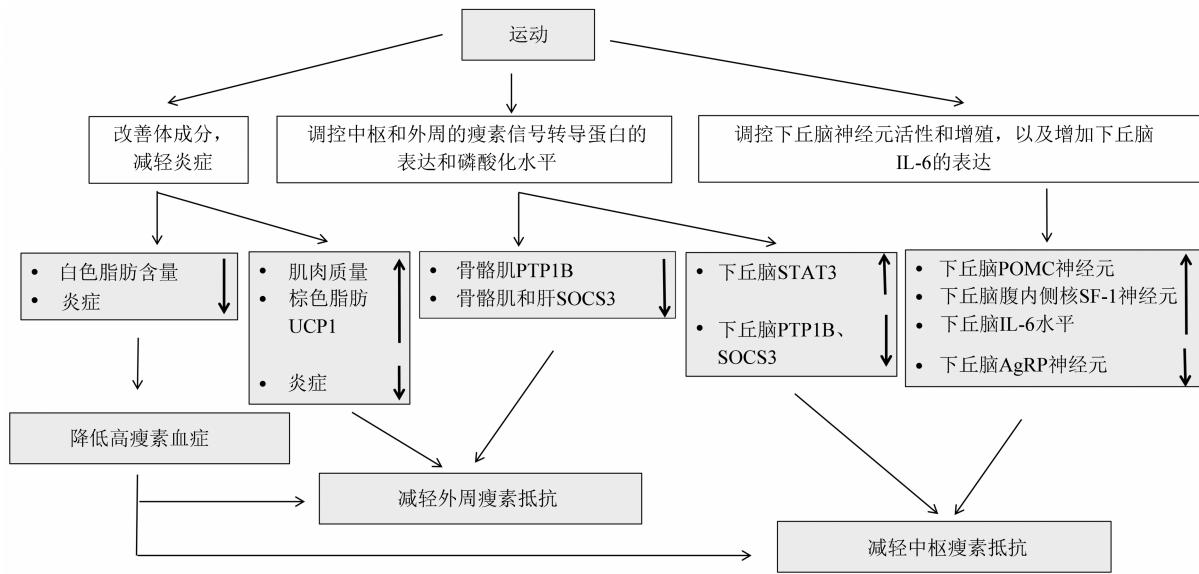


Fig. 1 Summary of the mechanisms of exercise-induced decreases in central and peripheral leptin resistance of obesity

图1 运动改善肥胖症中枢和外周瘦素抵抗的相关机制

UCP1 = uncoupling protein 1, 解偶联蛋白1; STAT3 = signal transducer and activator of transcription 3, 信号转导和转录激活因子3; SOCS3 = suppressor of cytokine signaling 3, 细胞因子信号转导抑制因子3; PTP1B = protein tyrosine phosphatase 1B, 蛋白酪氨酸磷酸酶1; SF-1 = steroidogenic factor 1, 类固醇生成因子1; POMC = proopiomelanocortin, 阿黑皮质素原; AgRP = agouti-related peptide, 刺鼠相关肽; IL-6 = interleukin-6, 白介素6.

参 考 文 献

- [1] Andreoli M F, Donato J, Cakir I, *et al.* Leptin resensitisation: a reversion of leptin-resistant states. *The Journal of Endocrinology*, 2019, **241**(3): R81-R96
- [2] Friedman J. The long road to leptin. *J Clin Invest*, 2016, **126**(12): 4727-4734
- [3] 赵肖君. 不同干预方式改善高脂诱导大鼠瘦素抵抗状态的比较及机制研究[D]. 武汉: 武汉体育学院, 2019
Zhao X J. Study on The Comparison and Mechanism of Different Intervention to Improve Leptin Resistance in Obese Rat Model Inuced by High Lipid [D]. Wuhan: Wuhan Sports University, 2019
- [4] Considine R V. Increased serum leptin indicates leptin resistance in obesity. *Clinical Chemistry*, 2011, **57**(10): 1461-1462
- [5] Bharath L P, Choi W W, Cho J M, *et al.* Combined resistance and aerobic exercise training reduces insulin resistance and central adiposity in adolescent girls who are obese: randomized clinical trial. *Eur J Appl Physiol*, 2018, **118**(8): 1653-1660
- [6] Kelley L, Verlezza S, Long H, *et al.* Increased hypothalamic projections to the lateral hypothalamus and responses to leptin in rat neonates from high fat fed mothers. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, **13**: 1454
- [7] Kim K W, Zhao L, Donato J Jr, *et al.* Steroidogenic factor 1 directs programs regulating diet-induced thermogenesis and leptin action in the ventral medial hypothalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(26): 10673-10678
- [8] Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, **13**(6): 338-351
- [9] Ropelle E R, Flores M B, Cintra D E, *et al.* IL-6 and IL-10 anti-inflammatory activity links exercise to hypothalamic insulin and leptin sensitivity through IKK β and ER stress inhibition. *PLoS Biology*, 2010, **8**(8): e1000465
- [10] Silva V R R, Micheletti T O, Katashima C K, *et al.* Exercise activates the hypothalamic S1PR1-STAT3 axis through the central action of interleukin 6 in mice. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, **233**(12): 9426-9436
- [11] Zhao S, Zhu Y, Schultz R D, *et al.* Partial leptin reduction as an insulin sensitization and weight loss strategy. *Cell Metab*, 2019, **30**: 706-719
- [12] 曹艳强, 魏守刚. 瘦素信号转导与瘦素抵抗研究进展. *中国公共卫生*, 2019, **35**(6): 789-792
Cao Y Q, Wei S G. Chin J Public Health, 2019, **35**(6): 789-792
- [13] Jorgensen S B, O'Neill H M, Sylow L, *et al.* Deletion of skeletal muscle SOCS3 prevents insulin resistance in obesity. *Diabetes*, 2013, **62**(1): 56-64
- [14] Blüher S, Panagiotou G, Petroff D, *et al.* Effects of a 1-year exercise and lifestyle intervention on irisin, adipokines, and inflammatory markers in obese children. *Obesity (Silver Spring, Md)*, 2014, **22**(7): 1701-1708
- [15] Nunes P R P, Martins F M, Souza A P, *et al.* Effect of high-intensity interval training on body composition and inflammatory markers in obese postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause*, 2019, **26**(3): 256-264
- [16] 张旖, 张洪兵. 8周游泳运动干预对高脂饲养小鼠炎性细胞因子和脂肪因子的影响. *中国康复医学杂志*, 2020, **35**(03): 301-305
Zhang Y, Zhang H B. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2020, **35**(3): 301-305
- [17] Gaspar R C, Muñoz V R, Formigari G P, *et al.* Acute physical exercise increases the adaptor protein APPL1 in the hypothalamus of obese mice. *Cytokine*, 2018, **110**: 87-93
- [18] Steinberg G R, Smith A C, Wormald S, *et al.* Endurance training partially reverses dietary-induced leptin resistance in rodent skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, **286**(1): E57-63
- [19] Yu N, Ruan Y, Gao X, *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials on the effect of exercise on serum leptin and adiponectin in overweight and obese individuals. *Hormone and Metabolic Research*, 2017, **49**(3): 164-173
- [20] Roh H T, Cho S Y, So W Y. A cross-sectional study evaluating the effects of resistance exercise on inflammation and neurotrophic factors in elderly women with obesity. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, **9**(3): 842
- [21] Collao N, Rada I, Francaux M, *et al.* Anti-inflammatory effect of exercise mediated by toll-like receptor regulation in innate immune cells - a review. *International Reviews of Immunology*, 2020, **39**(2): 39-52
- [22] Perry B D, Caldwell M K, Brennan-Speranza T C, *et al.* Muscle atrophy in patients with type 2 diabetes mellitus: roles of inflammatory pathways, physical activity and exercise. *Exercise Immunology Review*, 2016, **22**: 94-109
- [23] He Z, Gao Y, Alhadeff A L, *et al.* Cellular and synaptic reorganization of arcuate NPY/AgRP and POMC neurons after exercise. *Molecular Metabolism*, 2018, **18**: 107-119
- [24] Laing B T, Do K, Matsubara T, *et al.* Voluntary exercise improves hypothalamic and metabolic function in obese mice. *The Journal of Endocrinology*, 2016, **229**(2): 109-122
- [25] Carhuatanta K A K, Demuro G, Tschöp M H, *et al.* Voluntary exercise improves high-fat diet-induced leptin resistance independent of adiposity. *Endocrinology*, 2011, **152**(7): 2655-2664
- [26] Fujikawa T, Castorena C M, Pearson M, *et al.* SF-1 expression in the hypothalamus is required for beneficial metabolic effects of exercise. *eLife*, 2016, **5**: e18206
- [27] Silva V R R, Katashima C K, Bueno Silva C G, *et al.* Hypothalamic S1P/S1PR1 axis controls energy homeostasis in middle-aged rodents: the reversal effects of physical exercise. *Aging*, 2016, **9**(1): 142-155
- [28] Odermatt T S, Dedual M A, Borsigova M, *et al.* Adipocyte-specific gp130 signalling mediates exercise-induced weight reduction. *International Journal of Obesity*, 2020, **44**(3): 707-714
- [29] Gonzalez-Gil A M, Peschard-Franco M, Castillo E C, *et al.* Myokine-adipokine cross-talk: potential mechanisms for the association between plasma irisin and adipokines and

- cardiometabolic risk factors in Mexican children with obesity and the metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2019, **11**:63
- [30] Guerra B, Ponce-González J G, Morales-Alamo D, *et al.* Leptin signaling in skeletal muscle after bed rest in healthy humans. *European Journal of Applied Physiology*, 2014, **114**(2): 345-357
- [31] Goodpaster B H, Sparks L M. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metabolism*, 2017, **25**(5): 1027-1036
- [32] Dodd G T, Decherf S, Loh K, *et al.* Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell*, 2015, **160**(1-2):88-104
- [33] Aldiss P, Betts J, Sale C, *et al.* Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism*, 2018, **81**: 63-70
- [34] Gaspar R C, Muñoz V R, Kuga G K, *et al.* Acute physical exercise increases leptin-induced hypothalamic extracellular signal-regulated kinase1/2 phosphorylation and thermogenesis of obese mice. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, **120**(1): 697-704
- [35] Kang S, Kim K B, Shin K O. Exercise training improves leptin sensitivity in peripheral tissue of obese rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, **435**(3): 454-459
- [36] 张明军. 运动对RBP4诱导的胰岛素抵抗鼠骨骼肌PTP1B表达的影响. *西安体育学院学报*, 2012, **29**(4): 486-491
- Zhang M J. *Journal of Xi'an Physical Education University*, 2012, **29**(4): 486-491
- [37] Stanišić J, Korićanac G, Čulafić T, *et al.* Low intensity exercise prevents disturbances in rat cardiac insulin signaling and endothelial nitric oxide synthase induced by high fructose diet. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2016, **420**: 97-104
- [38] Sarvas J L, Otis J S, Khaper N, *et al.* Voluntary physical activity prevents insulin resistance in a tissue specific manner. *Physiological Reports*, 2015, **3**(2): e12277
- [39] Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biology of Sport*, 2013, **30**(1): 21-27
- [40] Saeidi A, Haghighi M M, Kolahdouzi S, *et al.* The effects of physical activity on adipokines in individuals with overweight/obesity across the lifespan: a narrative review. *Obesity Reviews*, 2021, **22**(1): e13090

Progress in Exercise-induced Improvements of Leptin Resistance in Obese Subjects and Its Mechanisms*

PENG Jin¹⁾, YANG Ya-Jun²⁾, WANG Xiao-Hui^{1)**}

¹⁾School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China;

²⁾Institute of Physical Education, Xingyi Normal University for Nationalities, Xingyi 562400, China)

Abstract Most of obese subjects show leptin resistance, characterized by abnormal increase of serum leptin but diminished effects of leptin on inhibiting appetite, enhancing energy expenditure and decreasing blood glucose. Reducing leptin resistance is considered as an effective strategy to treat obesity and obesity related diseases. Exercise decreases obesity, improves glycolipid metabolism and increases insulin sensitivity, which are closely related to exercise-induced decrease of serum leptin and alleviation of leptin resistance. This review mainly summarized the mechanisms of exercise-induced improvements of leptin resistance in obesity, including lowering hyperleptinaemia and decreasing central and peripheral leptin resistance. Alleviation of hyperleptinaemia in obesity by exercise attributes to decreased fat mass and improved inflammation. For the decrease of central leptin resistance in obesity, exercise modulates neurons activities (stimulating SF-1, POMC neurons and inhibiting AgRP neurons) and other molecules related to energy metabolic homeostasis and food intake (elevating hypothalamic IL-6), and regulates expressions of proteins involved in leptin signaling of hypothalamus (stimulating STAT3, and inhibiting PTP1B and SOCS3); while exercise-induced decrease of peripheral leptin resistance comes from improvements of body composition (decreased fat mass, increased brown adipose tissue and reduced inflammation) and regulation of protein expressions involved in leptin signaling in muscle and liver (inhibiting SOCS3 and PTP1B). This review could provide a new insight into the mechanism of exercise-mediated prevention and treatment of obesity.

Key words exercise, obesity, leptin, central leptin resistance, peripheral leptin resistance

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0432

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31872801) and Development Project of Youth Talent in Science and Technology in Guizhou Provincial Education Department (Qian Jiao He KY Zi [2018]416).

** Corresponding author.

Tel: 86-21-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

Received: December 8, 2020 Accepted: March 1, 2021