

数种脑肠肽在运动抗肥胖中的作用

刘得锐, 常凤

(湖北大学 体育学院, 武汉 430062)

摘要: 日益增长的肥胖威胁已经成为一个重要的健康问题困扰着全世界。肥胖可诱发糖尿病、血脂异常、高血压、非酒精性脂肪肝等一系列慢性代谢性疾病, 严重影响人类健康。脑肠肽是胃肠道和大脑中的双重分布肽, 是肠脑轴内重要的信号分子, 通过内分泌、神经分泌和旁分泌来调节胃肠道的复杂功能参与物质代谢。而运动可通过应激下神经、体液和内分泌的变化调控外周或中枢的数种脑肠肽 (ghrelin、GLP-1、PYY) 的表达, 进而影响中枢神经系统活动、食欲控制、能量摄入和糖脂代谢等, 从而发挥独特的抗肥胖作用。

关键词: 脑肠肽; 肥胖; 运动干预; 能量代谢

Effects of Several Brain gut Peptides on Exercise Anti-obesity

LIU De-rui, CHANG Feng

(School of physical education, Hubei University, Wuhan 430062, China)

Abstract: Obesity is one of the major challenges facing public health in the 21st century. Obesity can induce diabetes, dyslipidemia, hypertension, nonalcoholic fatty liver and a series of chronic metabolic diseases, which seriously affect human health. Brain gut peptide is a double distributed peptide in gastrointestinal tract and brain, which is the material basis of brain gut axis. It regulates the complex functions of gastrointestinal tract through endocrine, neurosecretory and paracrine, and participates in material metabolism. Exercise can regulate the expression of several brain gut peptides (ghrelin, GLP-1, PYY) in peripheral or central nervous system through the changes of nerve, body fluid and endocrine under stress, and then affect the activity of central nervous system, appetite control, energy intake, glucose and lipid metabolism, and play a unique anti-obesity role.

Key words: Brain gut peptide; Obesity; Exercise intervention; Metabolism

肥胖是指身体脂肪组织过度积聚 (身体质量指数 $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) 的慢性疾病^[1]。肥胖不仅是一种独立的疾病, 也是冠心病、2型糖尿病、高血压和脂肪肝等多种慢性疾病的主要诱发因素^[2]。近年来, 随着人类饮食习惯和生活方式的改变, 全球肥胖人口不断增加。自1975年以来, 全球肥胖的发病率增长了50%, 目前超重和肥胖的成年人已超过6亿^[3]。如何控制肥胖的发展, 已成为一个全球性的公共卫生问题, 亟待解决。肥胖的

原因较为复杂, 与遗传、环境、营养和个人生活方式密切相关。究其根本, 主要是能量摄入和消耗的不平衡导致的体内脂肪过度堆积^[4]。

运动作为一种有效的非药物减肥干预手段, 能够调节胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、胃饥饿素 (ghrelin) 和肽YY (Peptide YY, PYY) 等脑肠肽的表达, 这是否能够说明运动介导了脑肠肽的效应发挥对肥胖的预防和改善作用尚不完全清楚。故本文基于能量代

收稿日期: 2022-05-25

基金项目: 安徽省社科基金 (AHSKY2020D078)。

作者简介: 刘得锐 (1995-), 湖北大学体育学院本科在读, E-mail: 291908070@qq.com; 通讯作者: 常凤 (1979-), 女, 黑龙江五常人, 副教授, 博士, 研究方向: 运动与健康促进, E-mail: 731013475@qq.com。

谢理论,主要阐述脑肠肽在运动抗肥胖中的生理生化机制,以期对肥胖的治疗提供新的思路 and 参考。

1 能量代谢稳态的神经——内分泌调控

对摄食的不断研究逐渐揭示了内分泌和神经系统构成肠脑轴的复杂联系。调节食欲的生理机制极其复杂,一般认为能量稳定轴效应是神经和肠道激素信号的共同结果,然后将信号传输到大脑,从而形成一个复杂的通信系统^[5]。中枢神经系统将外界刺激和机体有关能量需求的信息相结合,产生包括饱足信号在内的行为反应,从而诱导禁食^[6]。这些饱腹感信号一些是由胃肠道壁上的 ECs 产生的脑肠肽介导的,还有一些是由神经系统产生的。它们都属于厌食激素,如肽 YY (PYY)、GLP-1、胃抑制神经肽 (GIP)、胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)^[7]。在禁食期间,促食欲激素(如 ghrelin)主要在胃中释放,并排到外周循环^[8]。下丘脑是各种食欲调节信号最重要的中枢部分,既有维持能量代谢正平衡和促进食欲的物质,也有导致能量代谢负平衡和抑制食欲的物质。胃肠道中的神经元可以收集有关摄入食物的信息,并刺激胃肠道产生一系列脑肠肽^[9]。总的能量摄入量由一系列脑肠肽影响,这些脑肠肽通过激活内分泌和神经信号激活中枢神经系统的能量调节中心(如图1)。

当能量摄入大于消耗时,多余的能量便会转化为体内脂肪的积累,导致体重逐渐增加,进而发展为肥胖^[10]。故在正确的饮食调节下适当的食物摄入对维持能量平衡和体重控制就显得很重要。

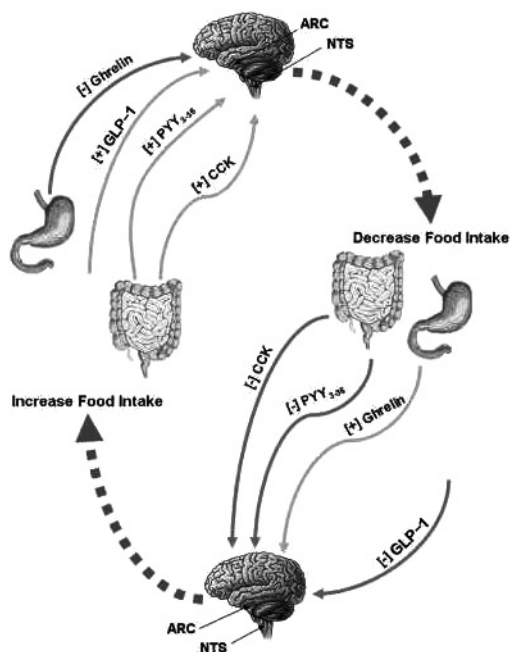


图1

肠脑轴是能量摄入的重要执行者。将 ghrelin、GLP-1、CCK 和 PYY 和有关能量状态的信息传递给调节部位到如下丘脑弓状核 (ARC) 和延髓孤束核 (NTS)。食物摄入增加 GLP-1、CCK 和 PYY 浓度,同时降低 ghrelin 的浓度。这些激素反应会减少食物的摄入,最终会增加 ghrelin 的浓度,同时又降低 GLP-1、CCK 和 PYY 的浓度,从而形成循环摄食周期。当肠脑轴出现紊乱时可能导致肥胖^[11]。

2 脑肠肽的作用及运动干预下的效果

2.1 胃饥饿素

胃饥饿素 (ghrelin) 是一种 28 个氨基酸的肽激素,从胃粘膜下层 X/A 样细胞的颗粒中分离出来。最初在鼠的胃里发现,也有称作促生长激素释放肽,一般以酰化 ghrelin (AG) 和非酰化 ghrelin 两种形式存在^[12]。Ghrelin 通常被描述为一种促食欲激素,主要通过激活其受体生长激素促分泌受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) 激活下丘脑弓状核 (ARC) 的 NPY/AgRP 神经元和下丘脑 AMPK 信号通路执行其促食欲作用。AMPK (腺苷酸活化蛋白激酶) 是细胞和全身能量稳态的调节器,是能量状态的传感器,一旦被激活,AMPK 将从合成代谢途径转换为分解代谢途径^[13, 14];对 NPY/AgRP 基因双敲除 (KO) 和使用 AMPK 抑制剂的小鼠则都丧失了 ghrelin 的促食欲作用,提示 ghrelin 作用的可能机制及下丘脑对能量代谢调节的重要地位^[15, 16]。ghrelin 在对脂质的代谢中,刺激脂肪细胞中几种脂肪储存相关蛋白的表达,从而促进脂肪堆积^[17]。在肥胖儿童中发现 AG 与甘油三酯、低密度脂蛋白、胰岛素和胰岛素抵抗的稳态模型评估呈负相关^[18]。对虹鳟鱼的侧脑室注射 ghrelin 发现可调节肝脏的脂质代谢,从而增加脂肪生成,减少脂肪酸氧化^[19]。静脉输注 ghrelin 可增加大鼠的 TG、胆固醇和游离脂肪酸 (FFA) 表达水平,且此过程具有年龄依赖性,提示 ghrelin 可参与肝脏脂质和葡萄糖代谢的基因的调节^[20]。

此外,ghrelin 发挥作用离不开 GHS-R,二者缺一不可。Jeffrey 等^[21]在 GHS-R 空白小鼠模型中,给予 ghrelin 不能刺激食物摄入或激活弓状核神经元。Lee 等^[22]将高脂饮食小鼠神经元中的 GHS-R 基因都删除,结果表明,神经元 GHS-R 基因缺失破坏 ghrelin 诱导的摄食,却显著提高了小鼠的胰岛素敏感性。ghrelin 在调节食欲和能量消耗方面起着重要作用,因此 ghrelin/GHS-R 效应体的抑制剂是当前抗肥胖治疗的一个有吸引力的靶点。

研究证实,运动可以调节 ghrelin/GHS-R 效应体来调节能量摄入。其机制主要是运动时因机体适应骨骼肌

代谢需要导致血液重新分配,而造成肠道短期缺氧降低 ghrelin O-酰基转移酶的活性,从而抑制 ghrelin 酰化活性^[23, 24]。运动环境下的血糖浓度升高和 ATP 代谢加强则可直接抑制 ATP 敏感性钾通道亚基 Kir6.2/SUR1 蛋白的活性,从而减少 ECs ghrelin 的分泌,这可能介导了葡萄糖转运蛋白 4 和葡萄糖激酶的作用^[25]。随着运动强度的增加,骨骼肌产生的乳酸呈指数增长,当乳酸的产生速度超过清除速度时,乳酸最终在血浆中累积。促生长素生成细胞含有丰富的 G 蛋白偶联受体 81 (GPR81),它与乳酸结合以抑制促生长素释放,从而抑制 ghrelin 的分泌,说明乳酸在食欲抑制中的重要作用^[26-28]。此外,在肥胖个体中,运动可上调 GHS-R 1a 这一主要受体的表达水平以改善紊乱的糖脂代谢,也降低了摄食量从而改变了饮食习惯^[29]。一次性大强度运动后小鼠酰化 ghrelin 增加,随着运动后的恢复,血中 ghrelin 也逐渐恢复至运动前水平,提示其浓度与运动持续时间有关。而敲除 GHS-R 受体的小鼠效果就要比正常小鼠差很多,并且其运动耐力水平也有所下降,可能是缺失 GHS-R 受体而导致缺少 ghrelin 对骨骼肌的效应^[30]。单次高强度间歇运动 (high-intensity interval training, HIIT) 和中等强度持续运动 (moderate-intensity continuous training, MICT) 均能引起血中 ghrelin 降低,二者效果没有明显差异,但从依从性角度看,HIIT 更能被患者所接受^[31]。而长期的间歇运动可以明显减轻因饮食限制而出现的代偿性食欲增加的影响,这对于肥胖患者的疗法就显得尤为重要^[32]。

2.2 胰高血糖素样肽 1 和肽 YY

GLP-1 和 PYY 都由 ECs 中的 L 细胞分泌。胰高血糖素前体的裂解产物胰 GLP-1 既是脑神经递质又是激素,通过激活 GLP-1 受体发挥作用,GLP-1 受体广泛分布于肠道、肾脏、胰腺 β 细胞、迷走神经和下丘脑等组织中。因此 GLP-1 是一种强大的肠促胰岛素,可刺激胰腺 β 细胞的 GLP-1 受体释放胰岛素^[33]。此外,GLP-1 水平的提高可上调胰岛素启动子因子 1 的胰腺 β 细胞基因表达,从而促进其发育并阻止其凋亡,进而有助于提高体内葡萄糖利用率^[34]。GLP-1 还可降低胃排空进入十二指肠的速率,阻碍胃酸分泌,从而增加胃扩张,限制过度进食,增强饱腹感,并积极促进能量平衡^[35]。其效果虽然显著但通常时间短暂,因为 GLP-1 容易通过二肽基肽酶 IV 的催化功能快速降解和失活^[36]。又是多肽而不能口服使用,是肥胖及糖尿病治疗的一个缺憾。只有 10% 的肠源性 GLP-1 到达体循环,表明它以旁分泌方式传递其作用^[37]。GLP-1 刺激大脑的特定区域,如脑干,以增强运动输出或产热,涉及能量稳态和食物行为模式,但还需要进一步研究,提示 GLP1 可能作为一

种神经递质引起更高阶的功能^[38]。现在的研究主要通过使用 GLP-1 受体激动剂 (如艾塞那肽和利拉鲁肽) 来扩展 GLP-1 功能或模拟其功能,可能在增加饱腹感和调节能量平衡方面提供希望,从而治疗肥胖症。

PYY 主要在回肠和结肠中产生,对脂质和其他营养物质作出反应。它的释放是对肠道营养感应的响应,其体积反映了能量的消耗量^[39]。PYY 结合并激活位于下丘脑的 Y2 受体,参与减少食物摄入^[40]。PYY 通过抑制 NPY 神经元发挥作用,阻碍了 NPY 的促食欲作用,因为下丘脑弓状核中有大量的 Y2 受体。PYY 可能通过激活下丘脑神经元以内分泌方式调节食物摄入和抑制过度消耗^[41]。它是目前神经肽激素中研究得最多的一种,参与脑肠轴内食物摄取的中枢和外周控制。所以 Y2 受体激动剂及 PYY 衍生物用作抗肥胖治疗中。

有研究表明运动会促进 GLP-1 和 PYY 的分泌。首先,运动应激下交感神经系统兴奋,儿茶酚胺的大量释放直接激活 L 细胞上的 β 受体刺激 GLP-1 和 PYY 的分泌^[42-44]。其次,运动期间血液从内脏区域重新分布会以强度依赖的方式干扰胃排空,由于胃动力下降刺激 GLP-1 的分泌^[45, 46],由于 GLP-1 与 PYY 分泌部位相同,胃运动可能同时影响 GLP-1 和 PYY 的增加。高强度运动后的血糖升高也可能导致 GLP1 水平的升高,因为 GLP1 作为一种肠促胰岛素激素的作用已得到证实,它能有效地刺激胰岛素分泌,从而对血糖作出反应^[44]。此外,运动过程中骨骼肌收缩使得白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 得以大量释放^[47]。IL-6 通过增加胰高血糖素原基因 (由 GCG 编码) 和前激素转化酶的表达来增加 GLP-1 的产生,以及促进运动下的高葡萄糖代谢刺激肠 L 细胞的 GLP-1 分泌^[48]。Elling 等^[49]的数个实验中发现,啮齿类动物在跑步机运动至筋疲力尽后,全身 IL-6 浓度升高导致活性 GLP-1 循环浓度增加 2.5 倍。在 IL-6 敲除小鼠中,运动后活性 GLP-1 没有增加,提示运动诱导的 GLP-1 分泌可能依赖于 IL-6。将分泌 GLP-1 的肠 L 细胞系与浓度增加的 IL-6 一起培育,可以剂量依赖性地刺激 GLP-1 的产生和释放。大剂量的 IL-6 也会以剂量依赖性方式抑制胰腺细胞系中的 ghrelin mRNA 和蛋白质表达^[50]。表明 IL-6 可能作为运动强度对食欲抑制影响和葡萄糖稳态的调节者。此外,由于运动能刺激能量的产生,运动后 2 小时内也观察到运动诱导的血浆长链游离脂肪酸增加,激活长链游离脂肪酸的受体可刺激总 GLP-1、PYY 的释放^[51, 52]。

不过,在实际运动干预方案中,各运动方案对活性 GLP-1 的影响不一。具体地说,MICT 在运动后立即引起活性 GLP-1 的增加,而 HIIT 和高强度连续训练在

运动后30分钟引起活性GLP-1的增加。GLP-1的初始(运动后0-30分钟)增加在MICT和HIIT之间具有相似的幅度,并且比高强度连续训练更明显,运动量(即能量消耗)对于刺激这种肽的释放可能更为重要。三个方案之间的总体反应 MICT 后运动后即刻 GLP-1 的反应与这些实验中的相同强度(50-75%VO_{2max})总 GLP-1 和活性 GLP-1 快速增加的研究较为一致。而将 MICT 强度从 50%VO_{2max} 增加到 75%VO_{2max} 似乎不会促进活性 GLP-1 的进一步增加^[49, 53-57],提示中等强度的运动足以刺激 GLP-1 的释放。

总 PYY 在运动后立即增加,与 MICT 相比,HIIT 的这种影响更大,表明 PYY 对剧烈活动的反应更大。在当前的研究中,HIIT 和 MICT 之间缺乏差异可能归因于运动量的减少^[67]。一些涉及 MICT 的研究报告中 PYY 总量以及 PYY3-36 的增加在较高($\geq 70\%$ VO_{2max})运动强度后似乎更为明显^[53, 6, 58, 59]。与 GLP-1 一样,运动持续时间(能量消耗)可能对增加这种肽的水平也很重要。

3 小结

外界刺激和机体内环境的变化可影响到脑肠肽分泌释放或紊乱,而运动可通过应激下交感神经兴奋、血液重新分配、乳酸堆积、IL-6 的释放和胃肠道动力的改变调控外周或中枢的数种脑肠肽的表达,进而影响中枢神经系统活动、食欲控制、能量摄入和糖脂代谢等来发挥独特的抗肥胖作用。总的来说,单次运动后的短期食欲调节可能受到酰化 ghrelin 减少和 PYY、GLP-1 增加的影响。运动对血浆总 ghrelin 的影响似乎并不明显,而对酰化 ghrelin 有着更一致的影响,不过在食欲调节中,酰化 ghrelin 要比总 ghrelin 更客观,因为血浆总 ghrelin 浓度的变化并不能反映活性形式的程度。不同运动持续时间和运动强度的方案中 PYY 和 GLP-1 的变化出现了不一样的结果,表明可能存在诱发这些激素增加所需的一个阈值。急性运动后食欲调节激素的变化似乎是强度依赖性的,导致食欲信号受到更大的抑制,高强度运动对饱腹感信号的刺激更大。正如血乳酸的增加是强度依赖性的一样,这为高强度运动抑制食欲提供了潜在的机制,或将成为肥胖及糖尿病治疗中的极具吸引力的靶点。

大量的实验数据都表明了运动介导脑肠肽发挥的抗肥胖作用,这也预示着这一方向在未来健康科学领域将有广阔的发展与应用前景,不过运动对脑肠肽的调节是一次性运动的影响还是长期运动下的结果,是否具有可逆性都需加以明确,还应试图去了解运动对人体肠道其

他脑肠肽(如 PP、CCK、胰淀素、神经肽 Y、氧调节蛋白等)的影响,以及多种脑肠肽的综合效应。

参考文献

- [1] Oliveros E, Somers V K, Sochor O, et al. The Concept of Normal Weight Obesity [J]. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2014, 56 (4): 426-433.
- [2] Lyall D M, Celis-Morales C, Ward J, et al. Association of Body Mass Index With Cardiometabolic Disease in the UK Biobank: A Mendelian Randomization Study [J]. *Jama Cardiol*, 2017, 2 (8): 882.
- [3] Di Cesare, Mariachiara, Bentham, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants [J]. *The Lancet*, 2016, 387 (10026): 1377-1396.
- [4] Cefalu W T, Bray G A, Home P D, et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (8): 1567.
- [5] Ueno H, Nakazato M. Mechanistic relationship between the vagal afferent pathway, central nervous system and peripheral organs in appetite regulation [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2016, 7 (6): 812-818.
- [6] Woods S C, D'Alessio D A. Central Control of Body Weight and Appetite [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93 (11): 37-50.
- [7] Pimentel G D, Micheletti T O, Pace F, et al. Gut-central nervous system axis is a target for nutritional therapies [J]. *Nutrition Journal*, 2012, 11 (1): 11-22.
- [8] Mueller T D, Nogueiras R, Andermann M L, et al. Ghrelin [J]. 2015, 4 (6): 437-460.
- [9] Fan P, Li L, Rezaei A, et al. Metabolites of Dietary Protein and Peptides by Intestinal Microbes and their Impacts on Gut [J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2015, 16 (7): 646-654.
- [10] Lee E B, Mattson M P. The neuropathology of obesity: insights from human disease [J]. *Acta Neuropathologica*, 2014, 127 (1): 3-28.
- [11] Li-Juan S, Jing-Nan L, Yong-Zhan N. Gut hormones in microbiota-gut-brain cross-talk [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133 (7): 826-833.
- [12] Kojima, Masayasu, Hosoda, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach

- [J]. *Nature*, 1999, 402 (6762): 656–656.
- [13] Kola B, Boscaro M, Rutter G A, et al. Expanding role of AMPK in endocrinology [J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2006, 17 (5): 200–215.
- [14] Xiao B, Heath R, Saiu P, et al. Structural basis for AMP binding to mammalian AMP-activated protein kinase [J]. *Nature*, 2007, 44 (9): 496–500.
- [15] Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, et al. Orexigenic Action of Peripheral Ghrelin Is Mediated by Neuropeptide Y and Agouti-Related Protein [J]. *Endocrinology*, 2004 (6): 2607–2612.
- [16] Miguel López, Lage R, Saha A K, et al. Hypothalamic fatty acid metabolism mediates the orexigenic action of ghrelin [J]. *Cell Metabolism*, 2008, 7 (5): 389–399.
- [17] Rodríguez, Amaia. Novel molecular aspects of ghrelin and leptin in the control of adipobiology and the cardiovascular system [J]. *Obes Facts*, 2014, 7 (2): 82–95.
- [18] Maryam, Razzaghy-Azar, Mitra, et al. An Evaluation of Acylated Ghrelin and Obestatin Levels in Childhood Obesity and Their Association with Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Oxidative Stress [J]. *Journal of clinical medicine*, 2016, 5 (7): 61–71.
- [19] Velasco C, Libran-Perez M, Otero-Rodino C, et al. Intracerebroventricular ghrelin treatment affects lipid metabolism in liver of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. *General & Comparative Endocrinology*, 2016, 228: 33–39.
- [20] Romana S, Alex R, Lockie S H, et al. Acyl ghrelin acts in the brain to control liver function and peripheral glucose homeostasis in male mice [J]. *Endocrinology*, 2015 (3): 858–869.
- [21] Zigman J M. Mice lacking ghrelin receptors resist the development of diet-induced obesity [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2005, 115 (12): 3564–3572.
- [22] Lee JH, Lin L, Xu P, et al. Neuronal Deletion of Ghrelin Receptor Almost Completely Prevents Diet-Induced Obesity [J]. *Diabetes*, 2016, 65 (8): 2169–2178.
- [23] 张漓, 胡扬. 运动对血液内皮素-1的影响及其在血液重新分配中的作用 [J]. *中国运动医学杂志*, 2011, 30 (6): 583–590.
- [24] Shephard R J. Exercise-induced suppression of acylated ghrelin in humans [J]. *Yearbook of Sports Medicine*, 2008, 102 (6): 142–143.
- [25] Sakata I, Park W M, Walker A K, et al. Glucose-mediated control of ghrelin release from primary cultures of gastric mucosal cells [J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2012, 302 (10): 1300–1310.
- [26] 肖国强, 石河利宽. 渐增负荷运动时不同环境条件对血乳酸浓度、血乳酸阈值和血乳酸开始堆积的影响 [J]. *北京体育大学学报*, 1998 (2): 11–14.
- [27] Vanderh W N, Mckie G L, Howe G J, et al. Greater lactate accumulation following an acute bout of high-intensity exercise in males suppresses acylated ghrelin and appetite post-exercise [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2020, 128 (479): .
- [28] Engelstoft M S, Park W M, Sakata I, et al. Seven transmembrane G protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells [J]. *Molecular Metabolism*, 2013, 2 (4): 376–392.
- [29] 付鹏宇, 龚丽景, 朱镕鑫, 等. 有氧运动对肥胖小鼠胃组织 Ghrelin 和下丘脑 GHSR-1a 表达的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2019, 38 (8): 685–690.
- [30] Mani B K, Castorena C M, Osborne-Lawrence S, et al. Ghrelin mediates exercise endurance and the feeding response post-exercise [J]. *Molecular Metabolism*, 2018, 3 (9): 114–130.
- [31] Matos VAF, 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 [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, 9 (9): 2359.
- [32] Malin SK, Heiston EM, Gilbertson NM, et al. Short-term interval exercise suppresses acylated ghrelin and hunger during caloric restriction in women with obesity [J]. *Physiol Behav*, 2020, 12 (1): 223.
- [33] Buhmann H, Roux C W L, Bueter M. The gut-brain axis in obesity [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28 (4): 559–571.
- [34] Vilsbll T, Agers H, Krarup T, et al. Similar Elimination Rates of Glucagon-Like Peptide-1 in Obese Type 2 Diabetic Patients and Healthy Subjects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (1): 220–224.
- [35] Edwards C M, Todd J F, Mahmoudi M, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist

- exendin 9-39 [J]. *Diabetes*, 1999, 48 (1): 86-93.
- [36] Juul, Holst, Jens. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1 [J]. *Physiological Reviews*, 2007, 87 (4): 1409-1439.
- [37] Kuhre R E, Wewer Albrechtsen N J, Hartmann B, et al. Measurement of the incretin hormones: glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic peptide [J]. *Journal of Diabetes & Its Complications*, 2015, 29 (3): 445-450.
- [38] Graaf C D, Donnelly D, Wootten D, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and Its Class B G Protein Coupled Receptors: A Long March to Therapeutic Successes [J]. *Pharmacological reviews*, 2016, 68 (4): 954-1013.
- [39] Oesch S, Cornelia Rüegg, Fischer B, et al. Effect of gastric distension prior to eating on food intake and feelings of satiety in humans [J]. *Physiology & Behavior*, 2006, 87 (5): 903-910.
- [40] Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake [J]. *Nature*, 2002, 418 (6898): 650-654.
- [41] Bauer P V, Hamr S C, Duca F A. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73 (4): 737-755.
- [42] 陈艳林, 胡斐, 徐盛嘉. 训练学参数与自主神经系统的适应 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (2): 312-319.
- [43] Adam T C M, Westerterp-Plantenga M S. Activity-induced GLP-1 release in lean and obese subjects [J]. *Physiology & Behavior*, 2004, 83 (3): 459-466.
- [44] Zhang T, Uchida T, Gomez G, et al. Neural regulation of peptide YY secretion [J]. *Regulatory Peptides*, 1993, 48 (3): 321-328.
- [45] Katy, M, Horner, et al. Acute Exercise and Gastric Emptying: A Meta-Analysis and Implications for Appetite Control [J]. *Sports Med*, 2015, 45 (5): 659-678.
- [46] Cummings D E, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (1): 13-23.
- [47] Pedersen B K, Febbraio M A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8 (8): 457.
- [48] 张奇龙, 王晓慧. 运动增加肥胖和2型糖尿病患者体内 GLP-1 水平的机制及意义 [J]. *生命科学*, 2020, 32 (9): 963-971.
- [49] Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells [J]. *Nat Med*, 2011, 17 (11): 1481-1490.
- [50] Chew C H, Choo Q C, Lao K M, et al. IL-6 possibly modulates ghrelin expression through MEK1/p90RSK signaling cascade in pancreatic cell lines [J]. *Cytokine*, 2014, 70 (1): 34-34.
- [51] Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307 (7): 539-552.
- [52] Cong Tang, Stefan Offermanns. FFA2 and FFA3 in Metabolic Regulation [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 2 (36): 205-220.
- [53] Enette L M D, Sonnie P, Aasthaa B, et al. Influence of Running and Walking on Hormonal Regulators of Appetite in Women [J]. *J Obes*, 2012: 730409.
- [54] Martins C, Morgan L M, Bloom S R, et al. Effects of exercise on gut peptides, energy intake and appetite [J]. *J Endocrinol*, 2007, 193 (2): 251.
- [55] Martins C, Stensvold D, Finlayson G, et al. Effect of moderate-and high-intensity acute exercise on appetite in obese individuals [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2015, 47 (1): 40-8.
- [56] Ueda S Y, Yoshikawa T, Katsura Y, et al. Comparable effects of moderate intensity exercise on changes in anorectic gut hormone levels and energy intake to high intensity exercise [J]. *J Endocrinol*, 2009, 203 (3): 357-364.
- [57] Ueda S Y. Changes in gut hormone levels and negative energy balance during aerobic exercise in obese young males [J]. *J Endocrinol*, 2009, 201 (1): 151-159.
- [58] Hazell, Tom, Jillian, et al. Total PYY and GLP-1 responses to submaximal continuous and supramaximal sprint interval cycling in men [J]. *Appetite*, 2017, 1 (108): 238.
- [59] King J A, Wasse L K, Joshua E, et al. Differential acylated ghrelin, peptide YY3-36, appetite, and food intake responses to equivalent energy deficits created by exercise and food restriction [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (4): 1114-1121.