

## 间歇低氧运动对肥胖大鼠食欲的影响及其机制分析

陈瑜文<sup>1</sup>, 林文弢<sup>2</sup>, 邱烈峰<sup>3</sup>, 翁锡全<sup>2</sup>

(1.广东海洋大学 体育与休闲学院, 广东 湛江 524008; 2.广州体育学院 省重点生化实验室, 广东 广州 510075; 3.信阳师范学院 体育学院, 河南 信阳 464000)

**摘 要:** 探讨间歇低氧运动对营养性肥胖 SD 大鼠摄食的影响并分析其可能机制, 为间歇低氧减肥提供理论依据。为此, 通过对雄性 SD 大鼠饲喂高脂饲料建立营养性肥胖模型, 然后进行为期4周的间歇低氧运动(运动速度为 20 m/min,  $\phi(O_2)$ 前2周为 15.4%, 后2周为 14.5%)。间歇低氧运动组进行4周间歇低氧运动刺激。结果发现: 与常氧安静组相比, 常氧运动组和间歇低氧运动组肥胖 SD 大鼠下丘脑瘦素和瘦素受体含量增加(常氧运动组  $P<0.05$ , 间歇低氧运动组  $P<0.01$ ), 大鼠的每日摄食量减少。与常氧运动组相比, 间歇低氧运动组肥胖 SD 大鼠下丘脑瘦素和瘦素受体含量增加(瘦素  $P<0.05$ , 瘦素受体  $P<0.01$ )。结果说明: 1)间歇低氧运动抑制了肥胖大鼠的食欲, 减少了摄食量, 减缓了大鼠体重的增加, 并且间歇低氧效果比单纯运动效果好; 2)间歇低氧运动抑制大鼠食欲可能与大鼠下丘脑瘦素和瘦素受体含量增加, 进而抑制神经肽 Y 有关。

**关键词:** 运动生物化学; 食欲; 间歇低氧运动; 肥胖大鼠

中图分类号: G804.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-7116(2011)04-0133-04

### Analysis of the effect of intermittent hypoxic exercising on the appetite of obese rats and its mechanism

CHEN Yu-wen<sup>1</sup>, LIN Wen-tao<sup>2</sup>, QIU Lie-feng<sup>3</sup>, WENG Xi-quan<sup>1</sup>

(1.School of Sports and Leisure, Guangdong Ocean Univesity, Zhanjiang 524088, China;

2.Provincial Key Laboratory of Biochemistry, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510075, China;

3.School of Physical Education, Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China)

**Abstract:** The authors probed into the effect of intermittent hypoxic exercising on the ingestion of nutritional obese SD rats, so as to provide a theoretical criterion for weight reduction through intermittent hypoxic exercising. Hence, the authors established a nutritional obesity model for feeding male SD rats with high fat feed, then let the rats in the intermittent hypoxic exercising group do a 4-week intermittent hypoxic exercise (exercising speed: 20 m/min,  $\phi(O_2)$ : 15.4% in the first two weeks, 14.5% in the last two weeks), and revealed the following findings: as compared with the rats in the normoxic calm group, the contents of hypothalamus leptins and leptin receptors of obese SD rats in the normoxic exercising group and intermittent hypoxic exercising group increased (the rats in the normoxic exercising group:  $P<0.05$ , the rats in the intermittent hypoxic exercising group:  $P<0.01$ ), and the daily ingestion of the rats decreased; as compared with the rats in the normoxic exercising group, the contents of hypothalamus leptins and leptin receptors of obese SD rats in the intermittent hypoxic exercising group increased (leptins:  $P<0.05$ , leptin receptors:  $P<0.01$ ). The findings indicated the followings: 1) intermittent hypoxic exercising restrained the appetite of obese rats, reduced their ingestion, and slowed down the increase of their weight; the effect of intermittent hypoxic exercising was better than the effect of simple exercising; 2) intermittent hypoxic exercising restraining the appetite of the rats may be related to the restraining of neuropeptide Y as a result of the increase of the contents of hypothalamus leptins and leptin receptors of the rats.

**Key words:** exercise biochemistry; appetite; intermittent hypoxic exercising; obese rat

随着生活水平的不断提高和生活方式的改变,肥胖的发生率越来越高。肥胖常会导致许多疾病的发生,影响身体健康及寿命,如今已成为危害公众健康的重要因素之一。因此,寻找预防和治疗肥胖的有效方法成为医学界亟待解决的问题。肥胖是由特定的生化因子引起的一系列进食调控和能量代谢紊乱的疾病。在我们以往的低氧运动实验中,发现大鼠在低氧环境下运动时摄食减少、体重下降、体脂降低。本研究试图通过研究间歇低氧运动对肥胖 SD 大鼠摄食因子的影响,来分析间歇低氧运动减少摄食、降低体重的机制,进而为低氧运动减控体重提供理论依据。

## 1 实验对象与方法

### 1.1 实验对象

实验对象为 70 只 Sprague—Dawley(SD)雄性健康大鼠,出生 21 d,断奶 3 d,由中山医科大学动物研究中心提供(体质量为 $(60 \pm 10)$  g,身长约 10 cm)。实验大鼠随机分为正常对照组(10 只)和肥胖造模组(60 只)。大鼠以 5 只—笼饲养于塑料笼内,塑料笼口用不锈钢网盖好。网上放置饲料和水(每天更换),大鼠自由摄食。笼内底部铺垫干燥垫料,并定时更换。动物房内自然昼夜节律变化光照,利用排气扇保持通风,空调定温( $(23 \pm 2)$  °C),相对湿度(RH)40%~60%。

### 1.2 肥胖大鼠造模与分组

正常对照组喂养普通饲料,造模组大鼠喂养高脂饲料,模型饲料配方每 100 g 饲料中:奶粉 10 g、猪油 10 g、全蛋粉 13 g、白糖 7 g、普通饲料 60 g 以及浓缩鱼肝油 10 滴<sup>[1]</sup>。所有饲料混匀后加适量水压成条状,烘干即成。饲养 6 周后根据大鼠体重来判断造模情况。造模组体重超过用普通饲料喂养大鼠的平均体重 10%的大鼠作为肥胖模型组大鼠<sup>[2-3]</sup>,并于造模成功的 SD 大鼠中挑选 40 只,随机分为常氧安静组、间歇低氧安静组、常氧运动组和间歇低氧运动组,每组 10 只。

### 1.3 干预方式

对造模成功的肥胖 SD 大鼠进行 4 周间歇低氧运动干预。间歇低氧安静组和间歇低氧运动组每天进行 4 h 的低氧(氧体积分数为 15.4%)刺激;实验过程中常氧运动组的运动强度与间歇低氧运动组的低氧与运动的复合强度(低氧+运动)相一致,其运动强度的设定均根据实验中常氧运动组大鼠 25 m/min 跑速与间歇低氧运动组大鼠 20 m/min 的跑速时的血乳酸均为 4 mmol/L。常氧运动组进行 25 m/min、5 d/周、1 h/d 的跑台运动,间歇低氧运动组进行 20 m/min、5 d/周、1 h/d 的跑台运动。实验中采用美国 Hypoxico 公司生产的低

氧分压系统(HTS),造成人工的常压低氧环境;动物跑台为购于杭州立泰科技有限公司的 BCPT-98 型电动动物跑台。

### 1.4 样品采集与测试方法

试验期间,每天定时称量大鼠体重和计算 24 h 内饲料消耗量。在末次干预 24 h 后,进行禁食过夜、取样。腹腔注射体积分数为 10%水合三氯乙醛溶液(剂量为 0.3 mg/g)麻醉,用血清管进行腹主动脉取血,然后进行 3 000 r/min 离心 20 min,取血清于-20°C低温保存,待测有关指标。

取完样后,断头并剪开颅骨取出整个大脑,在冰浴上小心剥离出下丘脑组织并称重,然后放入玻璃匀浆管中,加入 2 mL 的质量分数为 0.86%的生理盐水于冰浴中充分匀浆,随后离心 20 min(3 000 r/min),取上清液待测。

血清瘦素、神经肽 Y 和下丘脑瘦素、瘦素受体等指标采用酶联免疫法测定,试剂盒分别由 ADL 和 BPB 公司生产。蛋白定量测定所用的考马斯亮兰试剂由西安沃尔森公司生产,标准蛋白由南京建成生物研究所生产。测试方法严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.5 数据统计

运用肖维勒准则对原始数据进行异常数值筛选。采用 SPSS11.0 统计软件进行 one-way ANOVA 检验,实验数据以平均值  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。

## 2 实验结果及分析

### 2.1 间歇低氧运动前后各组大鼠的体重

从表 1 可以看出,在间歇低氧运动前常氧安静组、间歇低氧安静组、常氧运动组和间歇低氧运动组 4 组 SD 大鼠的体重差异无显著性,但与正常对照组 SD 大鼠相比均显著升高。表明营养性肥胖大鼠模型建立,运动前各组大鼠的初始条件一致。

经过 4 周间歇低氧运动后,与常氧安静组相比,间歇低氧运动组大鼠的体重显著性下降( $P < 0.01$ ),已降至正常对照组水平。而间歇低氧安静组和常氧运动组大鼠的体重虽有下降趋势,但无统计学意义。

表 1 间歇低氧运动前后各组大鼠体重( $\bar{x} \pm s$ )的变化 g

组别	运动前	运动后
正常对照组	248.86 $\pm$ 29.55	315.14 $\pm$ 44.49
常氧安静组	317.56 $\pm$ 31.56	376.13 $\pm$ 52.68
间歇低氧安静组	313.00 $\pm$ 41.05	361.13 $\pm$ 48.20
常氧运动组	317.60 $\pm$ 31.91	333.00 $\pm$ 38.70
间歇低氧运动组	313.50 $\pm$ 40.24	308.70 $\pm$ 47.00 <sup>1)2)</sup>

1)与常氧安静组比较  $P < 0.01$ ; 2)与间歇低氧安静组比较  $P < 0.05$

### 2.2 间歇低氧运动期间各组大鼠体重的变化

图 1 显示，低氧安静组、常氧运动组和间歇低氧运动组 3 组大鼠的体重在 4 周间歇低氧运动期间均比常氧安静组低，表明低氧、运动都可减缓 SD 大鼠的体重增加，其中，以间歇低氧和运动相结合的方式效果最好。

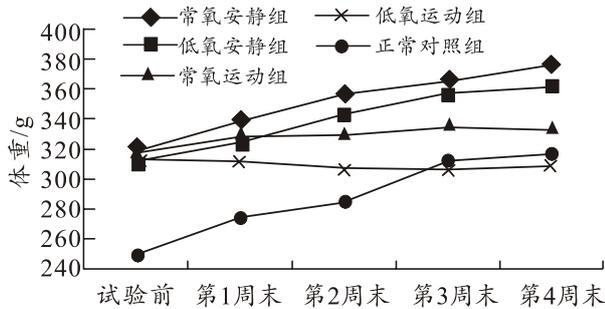


图 1 间歇低氧运动期间大鼠的体重变化

### 2.3 间歇低氧运动期间各组大鼠摄食情况

图 2 表明，在 4 周的间歇低氧运动期间，与常氧安静组相比，间歇低氧安静组、常氧运动组和间歇低氧运动组 3 组大鼠的平均日摄食量均下降。

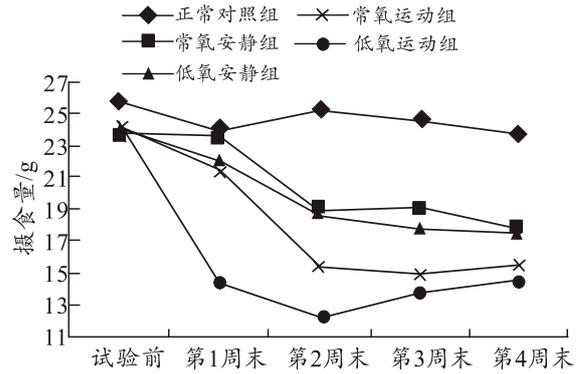


图 2 间歇低氧运动期间大鼠的平均日摄食量变化

### 2.4 四周间歇低氧运动对大鼠摄食相关因子的影响

从表 2 可以看出，与常氧安静组相比，间歇低氧安静组、常氧运动组和间歇低氧运动组 3 组大鼠下丘脑的瘦素(Leptin)和瘦素受体(Leptin-R)均有升高的趋势，其中，常氧运动组和间歇低氧运动组具有统计学显著性意义(常氧运动组  $P<0.05$ ，间歇低氧运动组  $P<0.01$ )；与间歇低氧安静组和常氧运动组相比，间歇低氧运动组大鼠下丘脑的瘦素和瘦素受体也显著性升高(与间歇低氧运动组比较  $P<0.01$ ，与常氧运动组比较  $P<0.05$ )。然而，试验中各组大鼠血清神经肽 Y(NPY)变化不大。

表 2 4 周间歇低氧运动对大鼠下丘脑的瘦素、瘦素受体及血清神经肽 Y 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	c(血清 NPY)/ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$\rho$ (血清 Leptin) / ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	w(下丘脑 Leptin)/ ( $\text{ng} \cdot \text{mg}^{-1}$ )	m(下丘脑 Leptin-R)/ ( $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$ )
正常对照组	3.85±0.44	21.23±4.14	1.65±0.85 <sup>1)</sup>	12.60±3.21
常氧安静组	3.66±0.57	26.19±1.17 <sup>2)</sup>	0.84±0.52	9.08±2.09
间歇低氧安静组	3.55±0.44	23.44±2.42	1.28±0.36	11.66±3.46
常氧运动组	3.54±0.70	21.71±3.48 <sup>1)</sup>	1.80±0.57 <sup>1)</sup>	12.61±1.15 <sup>1)</sup>
间歇低氧运动组	3.63±0.76	20.85±2.18 <sup>1)</sup>	2.36±0.49 <sup>2)3)4)</sup>	17.63±4.02 <sup>2)3)5)</sup>

1)与常氧安静组比较  $P<0.05$ ; 2)与常氧安静组比较  $P<0.01$ ; 3)与间歇低氧安静组比较  $P<0.01$ ; 4)与常氧运动组比较  $P<0.05$ ;

5)与常氧运动组比较  $P<0.01$

## 3 讨论

从基本能量代谢的生物物理学角度来看，肥胖是能量过剩造成的。减少能量的摄入，对一部分肥胖者可以达到减重的目的。中枢神经系统是能量平衡的重要调节者，下丘脑是控制采食量、能量消耗和体重的 CNS 区的关键部位之一，存在着复杂的“食欲调节网络”(appetite regulation network, ARN)。下丘脑的“食欲调节网络”通过各种食欲调节因子(包括食欲促进因子和食欲抑制因子)的信号传递作用，对哺乳动物的食欲进行综合调节。

瘦素通过与瘦素受体的结合而影响着机体许多生理系统和代谢通路，在控制体脂、能量平衡等方面发

挥作用<sup>[4]</sup>。多数资料显示，瘦素参与摄食行为及体内能量代谢调节的主要途径是瘦素与中枢神经系统瘦素受体结合后通过抑制下丘脑弓状核神经肽 Y(Neuropeptide Y, NPY)神经元合成与释放 NPY，进而参与摄食行为和能量代谢的调控<sup>[5]</sup>。

NPY 是下丘脑“食欲调节网络”中重要的食欲促进因子。NPY 通过与受体 Y1 和 Y5 相互作用，发挥促进食欲的作用。NPY 对其他多种食欲促进因子和抑制因子具有调节作用。同时，NPY 对食欲的促进作用也受其他食欲调节因子的影响。食欲抑制因子瘦素对其就有一定的抑制作用。在许多肥胖啮齿类动物和禁食鼠模型中，下丘脑 NPY 的表达上升，通过瘦素处理可

以直接抑制 NPY 从动物下丘脑释放。

本实验结果显示,模型组大鼠血清瘦素水平较正常组明显升高,而下丘脑中瘦素水平明显低于正常组,提示肥胖大鼠存在着高瘦素血症。肥胖大鼠经过 4 周间歇低氧运动刺激后,大鼠血清瘦素水平明显降低,与 Zaccaria<sup>[6]</sup>的研究结果一致。然而,大鼠下丘脑瘦素和瘦素受体水平明显升高,而大鼠摄食减少。提示,间歇低氧运动对下丘脑的“食欲调节网络”产生影响,进而抑制大鼠的食欲。间歇低氧运动可能是通过提高下丘脑中瘦素和瘦素受体的水平,使下丘脑 NPY 的水平降低,进而抑制大鼠的食欲,使大鼠的摄食量减少。

下丘脑瘦素水平升高的原因可能是间歇低氧运动通过使血中游离的瘦素量增加和(或)提高瘦素的血脑屏障通过率。而下丘脑瘦素受体水平升高的原因除间歇低氧运动可能通过提高瘦素受体的血脑屏障通过率这一途径外,还可能通过间歇低氧刺激促进下丘脑瘦素受体基因表达这一途径来实现。下丘脑瘦素和瘦素受体浓度升高可以通过抑制下丘脑弓状核 NPY 神经元合成与释放 NPY,进而参与摄食行为和能量代谢的调控<sup>[5]</sup>。瘦素可能通过 2 条途径来抑制 NPY 的促摄食作用:1)直接作用。瘦素可能抑制下丘脑 NPY mRNA 的转录并促进 NPY 的分解,从而降低 NPY 的合成(Ahima, 1996);瘦素还可通过抑制 NPY 神经元上的 cAMP-蛋白激酶 A 来减少细胞内的 Ca<sup>2+</sup>浓度,从而直接抑制 NPY 神经元的活性(Zhao 等, 2002)。2)间接作用。瘦素能激活其它神经元,产生一些神经递质,来抑制 NPY 的作用。如瘦素能增加  $\alpha$ -促黑素细胞激素( $\alpha$ -MSH)和 MCR-4 受体的表达,并增加它们对 NPY 的抑制作用(Kask, 2000)。此外,瘦素可通过激活产生 CART、CRH 等来抑制 NPY 的合成(Miyoung, 1998; Matteredl, 2001)。

然而,本研究中各组试验大鼠血清 NPY 浓度变化不大,与下丘脑瘦素和瘦素受体没有相关性,这可能是由于下丘脑中的 NPY 与血清中的 NPY 来自于不同的组织,各自有着不同的调控系统,完成各自的特定生理功能<sup>[6]</sup>,并且血清中的 NPY 可能不能通过血脑屏

障。

当然,间歇低氧运动还可能通过其它的途径来抑制食欲。如:1)低氧降低食欲肽在下丘脑的表达,进而抑制食欲;2)低氧促进促肾上腺皮质激素分泌,进而抑制食欲;3)运动导致下丘脑中胰岛素的增加,抑制下丘脑的神经肽 Y(NPY)的 mRNA 的表达,减少其含量,抑制其活性,减少摄食量<sup>[7]</sup>。

另外,试验中发现,间歇低氧安静组大鼠与常氧安静组大鼠的摄食量差值存在一定的波动,即在第 1 周和第 3 周两者的差值较大,而在第 2 周和第 4 周两者的差距缩小。提示,大鼠对间歇低氧刺激可能存在一定的适应性,随着大鼠对间歇低氧刺激的不断适应,间歇低氧对大鼠摄食的抑制将逐渐减弱。

### 参考文献:

- [1] 朱惠莲,许月初,蒋卓勤,等. 丙酮酸对肥胖大鼠体重和脂肪代谢的影响[J]. 营养学报, 2002, 24(3): 229-232.
- [2] Stephen C Woods, Randy J Seeley, Paul A Rushing, et al. A controlled high fat diet induces an obese syndrome in rats[J]. J Nutr, 2003, 133(4): 1081-1087.
- [3] 陈佳红,崔建美,杨永清,等. 针刺和饮食结构调整对实验性肥胖大鼠减肥作用的效应研究[J]. 上海针灸杂志, 2006, 25(4): 32-34.
- [4] Miczke A, Papek M D. Leptin and obesity[J]. Pol Merkuriusz Lek, 2000, 8(44): 109-112.
- [5] Stephens T W, Basinski M, Bristow P K, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product [J]. Nature, 1995, 377: 530-532.
- [6] Zaccaria M, Ermolao A, Bonvicini P, et al. Decrease serum leptin levels during prolonged high altitude exposure[J]. J Appl Physiol, 2004, 92(3): 249-253.
- [7] 张纓,冯美云,吴昊,等. 有氧运动训练对大鼠下丘脑食欲调节肽的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2002, 21(1): 19-22.